



Universidade Federal de São João del-Rei
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico
em Química de Minas Gerais



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

ALINE ALVES DA SILVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTINEOPLÁSICA E ANTICHAGÁSICA DE
TIOSEMICARBAZONAS PREPARADAS A PARTIR DE
CHALCONAS E DIBENZALACETONAS**

**São João del-Rei/MG
Maio de 2019**



Universidade Federal de São João del-Rei
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico
em Química de Minas Gerais



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

ALINE ALVES DA SILVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTINEOPLÁSICA E ANTICHAGÁSICA DE
TIOSSEMICARBAZONAS PREPARADAS A PARTIR DE
CHALCONAS E DIBENZALACETONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais da Universidade Federal de São João del-Rei, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle

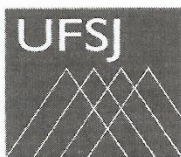
**São João del-Rei/MG
Maio de 2019**

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB)
e Núcleo de Tecnologia da Informação (NTINF) da UFSJ,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

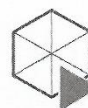
S586s Silva, Aline Alves da.
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTINEOPLÁSICA E ANTICHAGÁSICA DE TIOSSEMICARBAZONAS
PREPARADAS A PARTIR DE CHALCONAS E DIBENZALACETONAS
/ Aline Alves da Silva ; orientador Marcelo
Siqueira Valle. -- São João del-Rei, 2019.
103 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Química de Minas Gerais) --
Universidade Federal de São João del-Rei, 2019.

1. Síntese orgânica. 2. Tiossemicarbazonas. 3.
Câncer. 4. Doença de Chagas. I. Siqueira Valle,
Marcelo , orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
Departamento de Ciências Naturais
Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio, 74 –
Fábricas, São João del-Rei – MG CEP 36301-160
Secretaria: Sala A-2.17 Tel.: (32) 3379-5143
E-mail: ppgmq@ufsj.edu.br



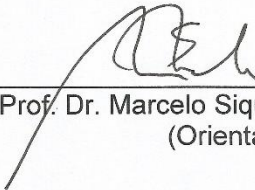
**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

São João del-Rei, 31 de maio de 2019

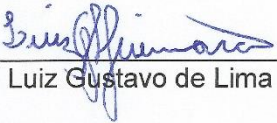
A dissertação “**Síntese, Caracterização e Avaliação Antineoplásica e Antichagásica de Tiossemicarbazonas Preparadas a Partir de Chalconas e Dibenzalacetonas**”, elaborada por **Aline Alves da Silva** e aprovada por todos os membros da Banca Examinadora, foi aceita pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, da Universidade Federal de São João del-Rei como requisito parcial à obtenção do título de

MESTRE EM QUÍMICA

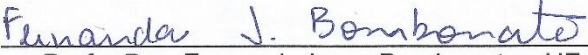
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Marcelo Siqueira Váite - UFSJ
(Orientador)



Prof. Dr. Luiz Gustavo de Lima Guimarães – UFSJ



Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato - UFJF

Dedico este trabalho a minha mãe,
Terezinha, e ao meu pai, João (*in
memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, saúde, pelo seu infinito amor, por ser presente em todos os momentos da minha vida, por me ajudar sempre na minha caminhada, por me mostrar a direção quando estou perdida, por renovar minha força e esperança a cada amanhecer e por todas as conquistas. Obrigada por me fazer acreditar que eu seria capaz de concluir o mestrado mesmo em meio a todas as dificuldades.

Agradeço também a Nossa Senhora, pela intercessão em minhas orações, pelo amor e presença em minha vida.

A minha mãe, pelo amor e carinho. Obrigada mãe por tudo que a senhora fez e faz por mim, por me ensinar os valores honestidade, caridade e amor ao próximo. Obrigada pelas orações para que Deus me desse forças para finalizar este trabalho e pela senhora sempre entender as minhas ausências em função dos estudos. Eu amo muito a senhora.

Ao meu pai, *in memoriam*, por ser meu exemplo. Aos meus cinco anos o senhor foi morar com Deus e, apesar da saudade que sinto, o seu amor é sempre presente. Tenho orgulho de ser sua filha, meu lindo.

Ao meu noivo, Isac, pelo amor e companheirismo. Muito obrigada meu amor pela motivação, por acreditar em mim e me ajudar sempre. Você é meu melhor amigo e companheiro de todas as horas. Você desperta em mim o meu melhor lado. Todos os momentos são mais felizes ao seu lado.

Às minhas irmãs Adriana (Di) e Andreia por todo cuidado, por tudo que vocês me ensinaram, pelo amor e por ajudar a minha mãe na minha criação. Sou muito grata a vocês.

A toda a minha família agradeço pela torcida e orações. Agradeço em especial a minha tia Dete por todo amor, pelas palavras sempre confortantes e pelos conselhos. Eu amo a senhora.

Agradeço a minha sogra, Dona Nazaré, por ser tão amável e carinhosa. Por me apoiar e torcer por mim. Vejo a senhora como minha segunda mãe. A

meu sogro, senhor Thomaz, pelo carinho, pelas risadas e pelas histórias interessantes que o senhor conta.

Aos meus cunhados Fátima, Carmen, João e Antônio e ao meu concunhado Edson por todo carinho, pela torcida e por serem pessoas especiais, que amo e admiro muito.

A minha pequena Evellen, sou grata por ter você como sobrinha e afilhada. Aprendo tantas coisas contigo. Que você sempre seja essa menina encantadora e inteligente. Te amo muito minha princesinha.

A minha amiga Samara, obrigada pelo apoio, pelas conversas e desabafos e pela sua presença alegre em minha vida. A amiga Shirley, muito obrigada por me entender e pelas risadas garantidas quando nos encontramos. A amiga Nayza por todo apoio e carinho.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa em Química Orgânica (GPQO) por todo apoio e por tornar meus dias no laboratório mais alegres.

Aos técnicos dos laboratórios de ensino, Helena, Giordane e Denilson.

Ao meu orientador Marcelo, pela confiança, paciência e pelo conhecimento compartilhado no desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação. Meu muito obrigada a professora Débora, minha orientadora de estágio. Eu a admiro muito e você faz parte da profissional que pretendo me tornar.

Ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ) e à Joana pela disponibilidade durante todo o mestrado.

Obrigada a todos que participaram de algum modo dessa conquista.

RESUMO

O câncer é considerado uma questão de saúde pública por ser uma das maiores causas de morte em nível mundial. Igualmente importante, a Doença de Chagas é considerada a principal doença negligenciada no Brasil, sendo uma das quatro maiores causas de morte por doenças infecciosas. Tendo em vista a gravidade destas patologias, este trabalho descreve a síntese de tiossemicarbazonas a partir de chalconas e dibenzalacetonas como potenciais fármacos para o tratamento destas doenças. Foram obtidos dezoito compostos e dentre estes seis são inéditos. As estruturas de todos os compostos foram elucidadas por espectroscopia na região do infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Os derivados **6**, **9** e **16** demonstraram efeito citotóxico *in vitro* contra o carcinoma de cólon humano e dentre estes o composto **9** ($\text{IC}_{50} = 1778,18 \mu\text{M}$) foi considerado o mais eficaz. Para os testes antichagásicos, os compostos **6**, **7**, **8**, **9** e **10** apresentaram atividade contra o protozoário *Trypanosoma cruzi* presente na fase aguda da doença, sendo o derivado **6** ($\text{IC}_{50} = 12,25 \mu\text{M}$) considerado o mais eficaz quando comparado com o padrão benzonidazol ($\text{IC}_{50} = 5,64 \mu\text{M}$), medicamento utilizado no tratamento da doença.

Palavras-chave: câncer, doença de Chagas, tiossemicarbazonas.

ABSTRACT

Cancer is considered a public health issue because it is one of the leading causes of death worldwide. Equally important, Chagas disease is considered the main neglected disease in Brazil, being one of the four major causes of death due to infectious diseases. Considering the severity of these pathologies, this work describes the synthesis of thiosemicarbazones from chalcones and dibenzalacetones as potential drugs for the treatment of these diseases. Eighteen compounds were obtained and of these six are unpublished. The structures of all compounds were elucidated by ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) and infrared (IR) spectroscopies. Derivatives **6**, **9** and **16** demonstrated cytotoxic effect in vitro against human colon carcinoma and among them, compound **9** ($\text{IC}_{50} = 1778.18 \mu\text{M}$) was considered the most effective. For the antichagasic tests, compounds **6**, **7**, **8**, **9** and **10** showed activity against the protozoan *Trypanosoma cruzi* present in the acute phase of the disease, and derivative **6** ($\text{IC}_{50} = 12.25 \mu\text{M}$) was considered the most effective when compared to the standard benznidazole ($\text{IC}_{50} = 5.64 \mu\text{M}$), a drug used to treat this disease.

Keywords: cancer, Chagas disease, thiosemicarbazones.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em camada delgada
IC ₅₀	Concentração inibitória mediana
<i>s</i>	Simpleto
<i>sl</i>	Simpleto largo
<i>d</i>	Dupleto
<i>t</i>	Tripleto
<i>m</i>	Multipleteo
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
F.F.	Faixa de fusão
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
ATR	(<i>Attenuated Total Reflection</i>) Reflexão total atenuada
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
ν	Frequência da ligação
M	Multiplicidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
INCA	Instituto Nacional do Câncer
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura ambiente

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Composição da célula do corpo humano.	2
Figura 2: Representação do processo de mutação genética de uma célula.....	3
Figura 3: Representação do processo de instalação do tumor.....	4
Figura 4: Estrutura dos fármacos utilizados atualmente no tratamento de tumores.....	6
Figura 5: O ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i>	8
Figura 6: Medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Chagas.	9
Figura 7: Estruturas da chalcona e de seus estereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> . Adaptado de Liming e colaboradores.....	10
Figura 8: Estrutura de chalconas com atividades biológicas.	11
Figura 9: Estrutura da dibenzalacetona.	14
Figura 10: Estrutura de algumas dibenzalacetonas com atividades biológicas.	15
Figura 11: Estrutura geral das tiossemicarbazonas. Adaptado de Tenório e colaboradores.....	15
Figura 12: Tiossemicarbazonas eficazes no tratamento de doenças.....	18
Figura 13: Fluxograma do ensaio de citotoxicidade por incorporação de MTT.22	
Figura 14: Chalconas sintetizadas e seus respectivos rendimentos.	24
Figura 15: Principais absorções da região do infravermelho do composto (2). 26	
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H do composto (2) solvente CDCl ₃ , 500 MHz com expansão da região 7,50 a 7,80 ppm.	26
Figura 17: Espectro de RMN de ¹³ C do composto (2) (CDCl ₃ , 125 MHz).....	27
Figura 18: Tiossemicarbazonas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.	28
Figura 19: Principais absorções da região do infravermelho do composto (7). 30	
Figura 20: Espectro de RMN de ¹ H do composto (7) (CDCl ₃ , 500 MHz) com expansão da região 6,00 a 8,60 ppm.....	31
Figura 21: Espectro de RMN de ¹³ C do composto (7) (CDCl ₃ , 125 MHz).....	32
Figura 22: Expansão da região de 120 a 180 ppm do espectro do composto (7) (CDCl ₃ , 125 MHz).	32

Figura 23: Dibenzalacetonas sintetizadas e seus respectivos rendimentos. ...	34
Figura 24: Principais absorções da região do infravermelho do composto (13).	36
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H do composto (13) (CDCl_3 , 500 MHz).	36
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (13) solvente CDCl_3 , 125 MHz.	37
Figura 27: Tiossemicarbazonas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.	38
Figura 28: Principais absorções da região do infravermelho do composto (17).	40
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do composto (17) (CDCl_3 , 500 MHz).	41
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (17) (CDCl_3 , 125 MHz).	42
Figura 31: Compostos inéditos sintetizados.	45

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Proposta mecanística para a reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt.....	13
Esquema 2: Proposta mecanística para a formação de tiossemicarbazonas e Estrutura geral dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> . Adaptado de Tenório e colaboradores.....	17
Esquema 3: Síntese de chalconas (1-5) por condensação aldólica de Claisen-Schmidt.....	19
Esquema 4: Síntese de dibenzalacetonas (11-14) por condensação aldólica de Claisen-Schmidt.....	20
Esquema 5: Síntese das tiossemicarbazonas (6-10) derivadas de chalconas.	20
Esquema 6: Síntese das tiossemicarbazonas (15-18) derivadas de dibenzalacetonas.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição do rendimento e faixa de fusão dos compostos (1-5)	24
Tabela 2: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (1-5)	25
Tabela 3: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (2)	27
Tabela 4: Descrição do rendimento e faixa de fusão dos compostos (6-10)....	29
Tabela 5: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (6-10).....	29
Tabela 6: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (7)	33
Tabela 7: Descrição do rendimento e faixa de fusão dos compostos (11-14)..	34
Tabela 8: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (11-14).....	34
Tabela 9: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto (13).....	38
Tabela 10: Descrição do rendimento e faixa de fusão dos compostos (15-18).39	
Tabela 11: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (15-18).....	39
Tabela 12: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto (17).....	42
Tabela 13: Testes realizados com a linhagem tumoral RKO-AS45-1.....	44
Tabela 14: Testes realizados com a linhagem LLCM-K2.....	44

LISTA DE ESPECTROS

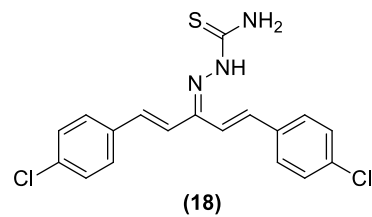
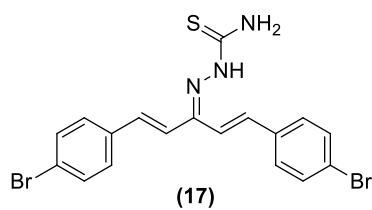
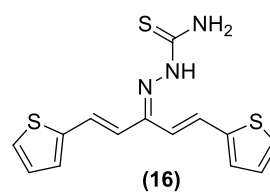
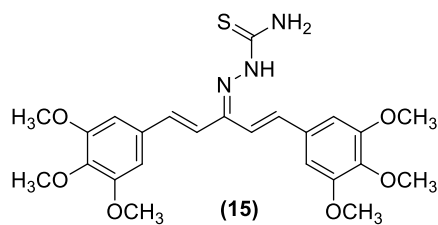
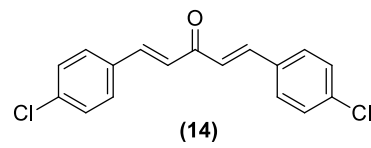
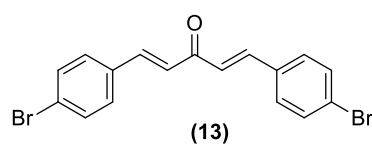
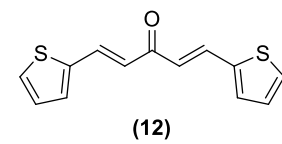
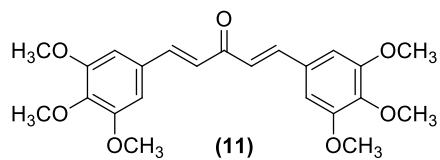
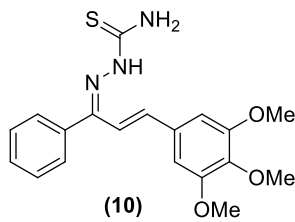
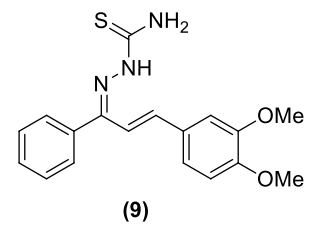
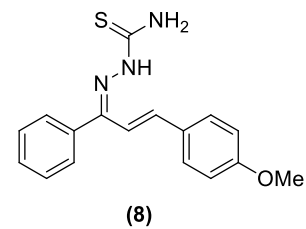
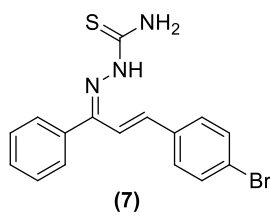
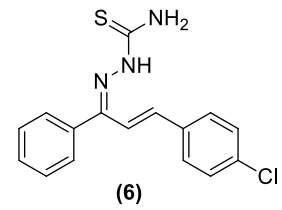
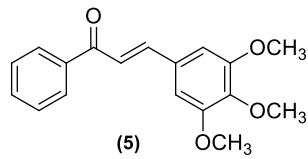
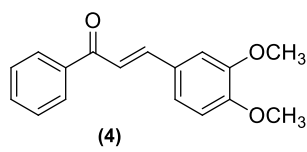
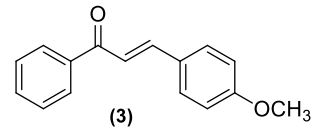
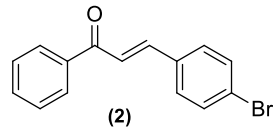
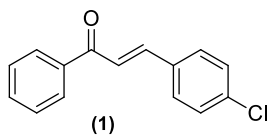
Espectro 1: Espectro de RMN de ^1H do composto (1) (CDCl_3 , 500 MHz) com expansão da região 7,20 a 7,40 ppm.	64
Espectro 2: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (1) (CDCl_3 , 125 MHz) com expansão da região 122,0 a 144 ppm.	64
Espectro 3: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (1)	65
Espectro 4: Espectro de RMN de ^1H do composto (2) solvente CDCl_3 , 500 MHz com expansão da região 7,50 a 7,80 ppm.	65
Espectro 5: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (2) solvente CDCl_3 , 125 MHz com expansão da região 122,0 a 144 ppm.	66
Espectro 6: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (2)	67
Espectro 7: Espectro de RMN de ^1H do composto (3) solvente CDCl_3 , 500 MHz com expansão da região 6,50 a 8,20 ppm.	67
Espectro 8: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3) solvente CDCl_3 , 125 MHz com expansão da região 122,0 a 145 ppm.	67
Espectro 9: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (3)	68
Espectro 10: Espectro de RMN de ^1H do composto (4) solvente CDCl_3 , 500 MHz com expansão da região 5,50 a 7,90 ppm.	68
Espectro 11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (4) solvente CDCl_3 , 125 MHz com expansão da região 110,0 a 129,0 ppm.	69
Espectro 12: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (4)	70
Espectro 13: Espectro de RMN de ^1H do composto (5) solvente CDCl_3 , 500 MHz.	70
Espectro 14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (5) solvente CDCl_3 , 125 MHz com expansão da região 128,0 a 146,0 ppm.	71
Espectro 15: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (5)	71
Espectro 16: Espectro de RMN de ^1H do composto (6) solvente CDCl_3 , 500 MHz.	72
Espectro 17: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (6) solvente CDCl_3 , 125 MHz.	72

Espectro 18: Expansão da região 122,5 a 180,0 ppm do espectro de RMN de ^{13}C do composto (6) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	73
Espectro 19: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (6)	73
Espectro 20: Espectro de RMN de ^1H do composto (7) solvente CDCl_3 , 500 MHz.	74
Espectro 21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (7) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	74
Espectro 22: Expansão da região 122,5 a 180,0 ppm do espectro de RMN de ^{13}C do composto (7) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	75
Espectro 23: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (7).	76
Espectro 24: Espectro de RMN de ^1H do composto (8) solvente CDCl_3 , 500 MHz.	76
Espectro 25: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (8) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	76
Espectro 26: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (8).	77
Espectro 27: Espectro de RMN de ^1H do composto (9) solvente CDCl_3 , 500 MHz.	77
Espectro 28: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (9) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	78
Espectro 29: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (9)	78
Espectro 30: Espectro de RMN de ^1H do composto (10) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	79
Espectro 31: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (10) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	79
Espectro 32: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (10).	80
Espectro 33: Espectro de RMN de ^1H do composto (11) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	80
Espectro 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (11) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	81
Espectro 35: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (11).	81
Espectro 36: Espectro de RMN de ^1H do composto (12) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	82

Espectro 37: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (12) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	82
Espectro 38: Espectro IV $(\text{KBr}) \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$ do composto (12).....	83
Espectro 39: Espectro de RMN de ^1H do composto (13) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	83
Espectro 40: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (13) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	84
Espectro 41: Espectro IV $(\text{KBr}) \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$ do composto (13).	84
Espectro 42: Espectro de RMN de ^1H do composto (14) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	85
Espectro 43: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (14) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	85
Espectro 44: Espectro IV $(\text{KBr}) \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$ do composto (14).	86
Espectro 45: Espectro de RMN de ^1H do composto (15) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	86
Espectro 46: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (15) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	87
Espectro 47: Espectro IV $(\text{KBr}) \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$ do composto (15).	87
Espectro 48: Espectro de RMN de ^1H do composto (16) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	88
Espectro 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (16) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	88
Espectro 50: Espectro IV $(\text{KBr}) \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$ do composto (16).	89
Espectro 51: Espectro de RMN de ^1H do composto (17) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	89
Espectro 52: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (17) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	90
Espectro 53: Espectro IV $(\text{KBr}) \frac{1}{\lambda} (\text{cm}^{-1})$ do composto (17).	90
Espectro 54: Espectro de RMN de ^1H do composto (18) solvente CDCl_3 , 500 MHz.....	91
Espectro 55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (18) solvente CDCl_3 , 125 MHz.....	91

Espectro 56: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto **(18)**. 92

LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 O Câncer.....	1
1.1.1 A carcinogênese: o mecanismo de desenvolvimento de tumores.....	2
1.1.2 Os estágios do câncer.....	3
1.1.3 As estatísticas.....	4
1.1.4 O tratamento.....	5
1.1.5 A quimioterapia: tratamento com antineoplásicos.....	5
1.2 A Doença de Chagas.....	6
1.2.1 O ciclo da doença.....	7
1.2.2 As estatísticas.....	8
1.2.3 O tratamento.....	8
1.3 Proposta do trabalho.....	9
1.4 Chalconas.....	9
1.4.1 Síntese de chalconas.....	11
1.5 Dibenzalacetonas.....	14
2. TIOSSEMICARBAZONAS COMO AGENTE MODIFICADOR DE CHALCONAS E DIBENZALACETONAS	15
3. OBJETIVOS	18
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	19
4.1 Síntese das chalconas.....	19
4.2 Síntese das dibenzalacetonas.....	19
4.3 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas de chalconas.....	20
4.4 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas de dibenzalacetonas.....	20
4.5 Procedimento experimental ensaios biológicos antineoplásicos.....	21
4.6 Procedimento experimental ensaios biológicos antichagásicos.....	22
4.7 Caracterização dos compostos obtidos.....	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1 Síntese das chalconas (2 <i>E</i>)-1,3-difenil-2-propen-1-onas.....	23
5.2 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas das chalconas.....	28
5.3 Síntese das dibenzalacetonas (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-onas.....	33
5.4 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas das dibenzalacetonas.....	38
6. RESULTADOS TESTES BIOLÓGICOS	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
9. ANEXOS	51

1. INTRODUÇÃO

A busca por novas substâncias bioativas é muito importante em química orgânica sintética. Essa busca tem direcionado a comunidade científica ao estudo da relação entre atividade biológica e a estrutura de possíveis fármacos.¹ O tratamento dos diferentes tipos de câncer é um exemplo de desafio na descoberta de substâncias que apresentem potenciais terapêuticos mais eficientes com relação as disponíveis no mercado. Outro exemplo é a Doença de Chagas, considerada uma condição crônica negligenciada com elevada taxa de mortalidade. No Brasil, foi estimado pelo último senso de 2014, que essa doença afeta cerca de três milhões de pessoas, sendo a quarta causa de morte entre as doenças infecciosas e parasitárias.^{2,3} Desta forma, em um primeiro momento, serão mostradas as particularidades do câncer, da Doença de Chagas e os respectivos tratamentos.

1.1 O Câncer

O câncer é uma doença que tem sido considerada um estigma de mortalidade e dor.⁴ Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), esta enfermidade é responsável por mais de 12% de todas as causas de óbitos no mundo, onde mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença, sendo por este motivo considerada um problema de saúde pública.⁵ A incidência desta patologia estimada para 2020 é de 15 milhões de novos casos, segundo a União Internacional para Controle do Câncer (UICC).⁵

O câncer, também conhecido como neoplasia maligna, é caracterizado pelo crescimento desordenado de células transformadas do corpo, podendo invadir tecidos e órgãos.⁴ A explicação para que este crescimento ocorra está na maior exposição dos indivíduos a fatores de risco, chamados agentes cancerígenos. A mudança nos padrões de vida ocasionados pelo processo de industrialização, condições de trabalho e nutrição, tem reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações, implicando, direta ou indiretamente, no aumento das taxas de incidência do câncer.^{4,5}

Os fatores de risco associados ao câncer podem ser de causas internas ou externas ao organismo. As causas internas relacionam-se a predisposição genética do indivíduo, no entanto, é a interação entre essa susceptibilidade e os

fatores de risco resultantes do modo de vida e do ambiente que determina a probabilidade do adoecimento por câncer. Já as causas externas estão relacionadas aos hábitos e costumes próprios de cada indivíduo, como por exemplo ao seu ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida), seu ambiente de consumo (alimentos, medicamentos) e ao próprio meio ao qual ele está inserido (água, terra e ar), sendo na maioria dos casos, cerca de 80%, relacionados a causas externas.^{4,5}

1.1.1 A carcinogênese: o mecanismo de desenvolvimento de tumores

O corpo humano é formado por células que se organizam em tecidos e órgãos. As células normais possuem a característica de se dividir, crescer e morrer, renovando-se a cada ciclo. O câncer se desenvolve quando as células deixam de seguir esse processo natural, sofrendo mutação que pode provocar danos na célula.^{4,6}

As células do corpo humano (Figura 1) possuem cromossomos, os quais são constituídos de genes (segmentos de DNA - ácido desoxirribonucléico) que são responsáveis em fornecer informações para a organização celular.^{4,6}

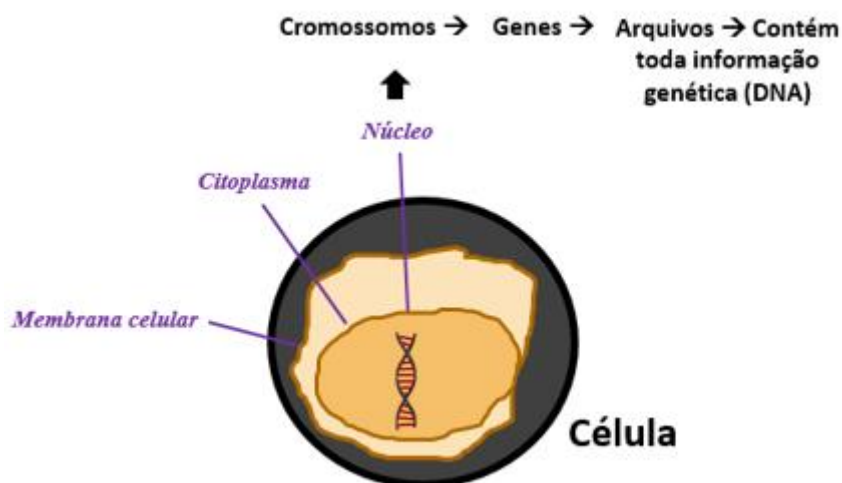


Figura 1: Composição da célula do corpo humano. Adaptado de Brasil. 2019.^{6,7}

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que se divide descontroladamente e produz novas células anormais. Com a constante multiplicação celular, torna-se necessário o surgimento de novos vasos sanguíneos para que haja a nutrição destas novas células, em um processo denominado angiogênese. A massa formada pelo

acúmulo dessas células é responsável pela formação dos tumores malignos. E estes, quando adquirem a capacidade de se desprenderem do tumor de origem, invadem inicialmente os tecidos vizinhos ou chegam ao interior de um vaso sanguíneo e, por meio deste, disseminam para outros órgãos, originando o processo conhecido como metástase (Figura 2).^{4,6}

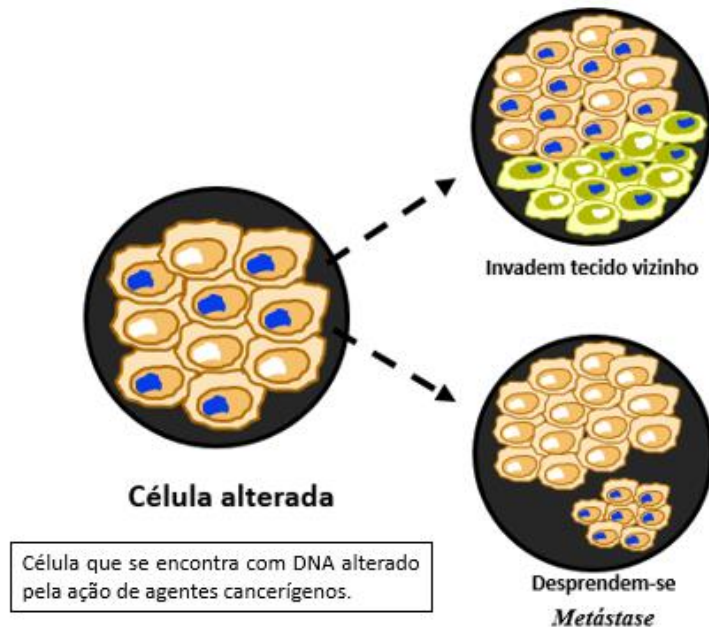


Figura 2: Representação do processo de mutação genética de uma célula. Adaptado de Brasil. 2019.^{6,7}

A exposição do indivíduo a agentes cancerígenos é responsável pelo início dos estágios de instalação do tumor, que são conhecidos por iniciação, promoção e progressão.^{4,6}

1.1.2 Os estágios do câncer

A carcinogênese é um processo composto por três estágios que estão representados na (Figura 3):

- **Estágio 1 (iniciação):** Pela ação dos agentes cancerígenos, os genes são modificados, as células se encontram geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar o tumor clinicamente, já que nesta fase as células só estão geneticamente alteradas.^{4,6}
- **Estágio 2 (promoção):** A célula alterada continua a sofrer ação de agentes que estimulam a sua multiplicação (agentes promotores) e se transformam em células cancerosas. A alimentação e a

exposição excessiva e prolongada a hormônios são alguns exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas.^{4,6}

- **Estágio 3 (progressão):** O último estágio se caracteriza pela multiplicação descontrolada das células geneticamente alteradas e o aparecimento das primeiras manifestações clínicas que promovem a instalação do tumor.^{4,6}

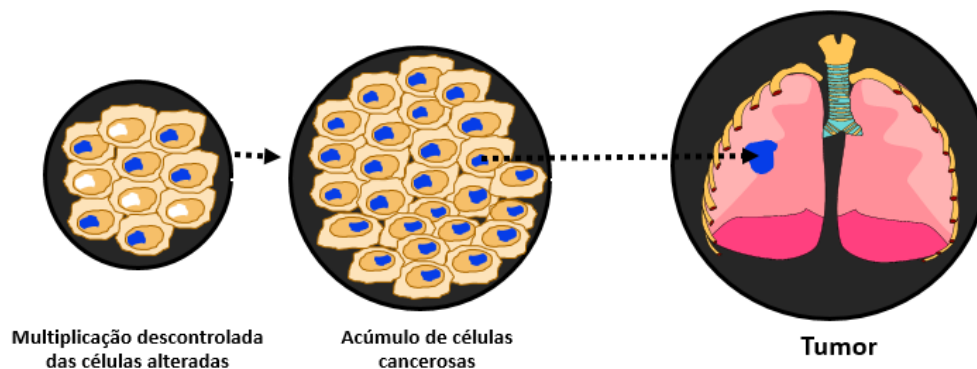


Figura 3: Representação do processo de instalação do tumor. Adaptado de Brasil. 2019.^{6,7}

1.1.3 As estatísticas

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é considerado mundialmente a segunda principal causa de morte, ficando atrás somente das doenças cardiovasculares. Em 2012, ocorreram 8,2 milhões de óbitos relacionados a esta doença, já em 2018 a taxa de mortalidade cresceu para 9,6 milhões, sendo uma em cada seis mortes relacionadas à doença.⁸⁻¹⁰

De forma geral, aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda como, por exemplo, na América do Sul e Central, no Leste Europeu e em grande parte do Sudeste Asiático. Grande parte das mortes por câncer se devem a cinco principais riscos comportamentais e alimentares, como alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física e uso de álcool e tabaco.⁸⁻¹⁰

No Brasil, os tipos de câncer mais comuns e suas porcentagens entre os homens em 2018 foram: de próstata (31,7%), traqueia, brônquios e pulmão (8,7%), cólon e reto (8,1%) e de estômago (6,3%). Entre as mulheres os casos mais comuns foram de mama (29,5), cólon e reto (9,4%), colo do útero (8,1%), traqueia, brônquios e pulmão (6,2%).⁸⁻¹⁰

1.1.4 O tratamento

Atualmente, existem três principais formas de tratamento do câncer: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade de tratamento para a eficácia da terapia.¹¹

A cirurgia oncológica é o tipo de tratamento mais antigo existente contra o câncer. Essa terapia consiste na retirada total do tumor por meio de operação. E quando o câncer é diagnosticado na fase inicial pode ser controlado ou mesmo curado.^{11,12}

A quimioterapia é o tipo de tratamento que utiliza medicamentos para combater o câncer, no entanto, os agentes quimioterápicos não atingem somente as células cancerosas, mas também as células saudáveis causando efeitos colaterais como por exemplo, náuseas, perda de cabelo, maior susceptibilidade às infecções, cansaço e perda de apetite.^{4,11,12}

A radioterapia é o tratamento que utiliza radiações ionizantes para impedir que as células cancerígenas se multipliquem.^{11,12}

Quando o diagnóstico da doença é feito no início, o tratamento tem maior potencial curativo. No entanto, quando há evidências de metástases o tratamento tem por objetivos prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida do paciente.¹²

1.1.5 A quimioterapia: tratamento com antineoplásicos

Muitos compostos são utilizados na quimioterapia do câncer, no entanto, os quimioterápicos que despertam maior interesse são aqueles denominados agentes antineoplásicos ciclo-específicos que atuam somente nas células neoplásicas, preservando as normais. No entanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto as normais, especialmente as células que apresentam rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Fator responsável por grande parte dos efeitos colaterais da quimioterapia.⁴

Alguns exemplos de fármacos utilizados clinicamente no tratamento da doença são os que fazem parte do grupo dos agentes antimetabólitos e dos flavonoides. Os antimetabólitos são substâncias químicas estruturalmente

semelhantes aos metabólitos naturais que atuam sobre as células do DNA. Estes compostos possuem ação bloqueadora da síntese deste ácido nucleico. Como exemplo, podemos citar os compostos conhecidos por pralatrexato (Folotyn®, **I**) eficaz para o cancro mamário, cancro da cabeça e do pescoço, a 6-mercaptopurina (Xaluprine® ou Purixan®, **II**) utilizada no tratamento da leucemia, a 6-tioguanina (Lanvis®, **III**) empregada no tratamento da leucemia aguda infantil. Já os flavonoides também representam um dos grupos mais importantes dentre os produtos de origem vegetal. Essas substâncias possuem a capacidade de inibir o ciclo celular e induzir a morte celular de células cancerosas. Como exemplo temos a quercetina (Florien®, **IV**) empregada contra tumores no fígado e a genisteína (Isoflavin Beta®, **V**) eficaz no tratamento do câncer de mama e próstata (Figura 4).¹³⁻¹⁷

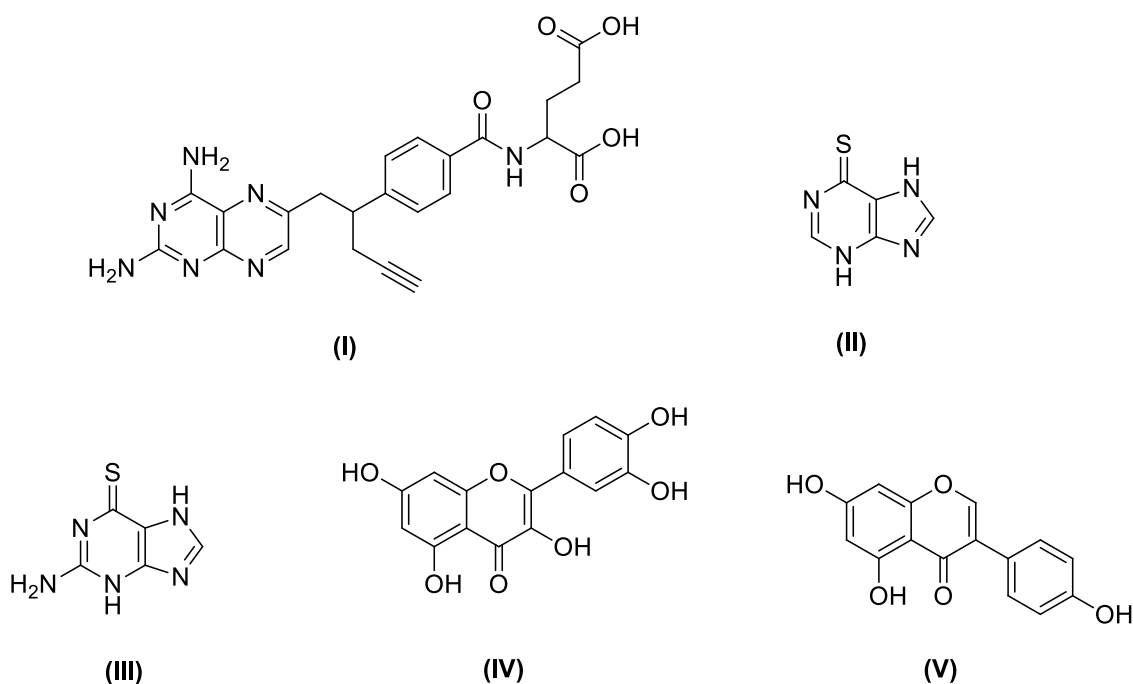


Figura 4: Estrutura dos fármacos utilizados atualmente no tratamento de tumores.¹³⁻¹⁷

1.2 A Doença de Chagas

Segundo a OMS, a Doença de Chagas (tripanosomíase americana) é uma condição infecciosa aguda e crônica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). As principais formas de transmissão e o tempo estimado para que os sintomas apareçam a partir da infecção são:^{2,18,19}

- **Via vetorial:** Se dá pelo contato com fezes de triatomíneos (insetos popularmente conhecidos por barbeiro) infectados. O tempo para infecção é de (4 a 15 dias);
- **Via oral:** A infecção se dá pela ingestão de alimentos contaminados pelo parasita. O tempo para infecção é de (3 a 22 dias);
- **Via vertical:** Mulheres infectadas podem transmitir a doença durante a gravidez ou o parto;
- **Via transfusão de sangue ou transplante de órgãos** de doadores infectados. O tempo para infecção é de (30 a 40 dias ou mais);
- **Via acidental:** Se dá pelo contato da pele ferida ou de mucosas com material contaminado. O tempo para infecção é de (20 dias).²

1.2.1 O ciclo da doença

O *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) na natureza é capaz de existir tanto em hospedeiros vertebrados (seres humanos, animais silvestres e domésticos) quanto em invertebrados, como, por exemplo, em insetos vetores. O principal meio de transmissão é um percevejo popularmente conhecido como barbeiro ou chupão (inseto da espécie *Triatoma infestans*).²⁰⁻²³

O protozoário é transmitido no ato de alimentação do vetor (transmissão vetorial). O ciclo de vida do *T. cruzi*, representado na (Figura 5), inicia-se no processo de defecção do inseto contaminado. Ao se alimentar por sangue de animais vertebrados, o barbeiro libera fezes contendo o protozoário, na forma tripomastigota, sobre a pele do animal picado. A ferida causada pela picada viabiliza a entrada na corrente sanguínea das formas tripomastigotas. Caindo na circulação, o *Trypanosoma cruzi* afeta os gânglios, o fígado e o baço. Depois se localiza no coração, intestino e esôfago. Quando os órgãos são atingidos, ocorre transformação para a fase amastigota e reprodução. Nas fases crônicas da doença, podem ocorrer a destruição da musculatura e/ou o aumento destes órgãos. Este aumento causa problemas como cardite chagásica (aumento do coração), megacólon (aumento do cólon que pode provocar retenção das fezes)

e megaesôfago, cujo principal sintoma é a regurgitação dos alimentos ingeridos. Essas lesões são de característica irreversível.²⁰⁻²³

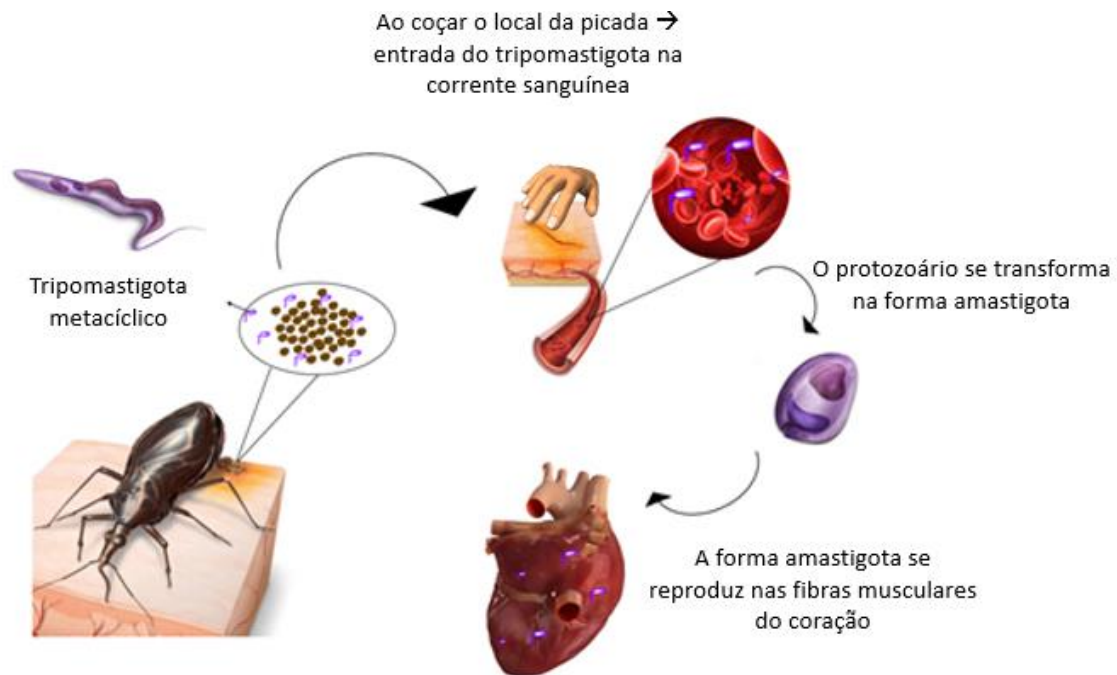


Figura 5: O ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*. Adaptado de Frazão, W. 2016.²⁴

1.2.2 As estatísticas

A nível mundial, estima-se que cerca de 10 mil pessoas morram por ano em consequência da patologia e que 6 milhões de pessoas estejam infectadas na América do Sul, América Central e México. A doença, que antes era confinada especialmente a áreas rurais, apresenta-se atualmente também em áreas urbanas, como consequência do êxodo rural.^{3,19}

No Brasil, as estimativas atuais variam de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi*, aproximadamente 2,4% da população. Por ser considerada a principal doença negligenciada no Brasil, as taxas de mortalidade no país permanecem elevadas, sendo uma das quatro maiores causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias.^{3,19}

1.2.3 O tratamento

Os medicamentos comumente empregados no tratamento da doença são o nifurtimox (Lampit®) (VI) e o benzonidazol (Rochagan®) (VII), representados na (Figura 6). Os efeitos colaterais observados na administração do nifurtimox foram perda de peso, náuseas e neuropatia periférica e sua eficácia é estimada

em 47,0%. Os pacientes tratados com benzonidazol apresentaram neuropatia periférica e dermatopatia alérgica, sendo sua eficácia na ordem de 70,0%.^{25,26}

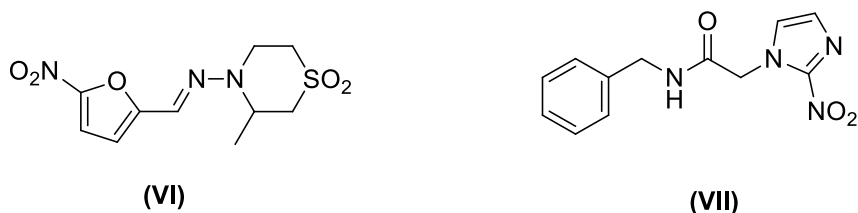


Figura 6: Medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Chagas.

1.3 Proposta do trabalho

Diante da gravidade das patologias citadas e pelo fato da inexistência de fármacos com alto níveis de eficácia, o estudo de novas substâncias que promovam medicamentos mais ativos e com menores efeitos colaterais é de grande interesse. Nesse sentido, uma possível via de obtenção de novos compostos para o tratamento do câncer e da doença de chagas é por meio da síntese. Uma classe de compostos que vêm despertando interesse na comunidade científica, por sua vasta gama de propriedades biológicas, são as chalconas e as dibenzalacetonas. Elas são compostos que possuem atividades antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígena e antiviral.²⁷ Suas estruturas químicas relativamente simples, permite que se faça variadas modificações com a finalidade de maximizar seu efeito terapêutico.

Essas classes de compostos apresentam-se como alvos importantes para serem utilizadas como precursoras na síntese de substâncias bioativas. Com a finalidade de aumentar seu poder terapêutico, a modificação da sua estrutura é uma alternativa eficaz e que tem despertado interesse. Portanto, neste trabalho serão sintetizadas e caracterizadas uma série de chalconas e dibenzalacetonas e seus respectivos análogos modificados com tiossemicarbazida.

1.4 Chalconas

As chalconas, na sua forma natural, são abundantemente encontradas em uma variedade de plantas, principalmente no cerne, casca, folhas, frutos, raízes e também como pigmentos de pétalas.²⁷ Já as chalconas sintéticas foram obtidas, pela primeira vez, no final do século XIX e vem sendo sintetizadas largamente até os dias de hoje por suas propriedades medicinais. Esses

compostos vêm mostrando atividade biológica promissora e sendo utilizados na descoberta de agentes antioxidantes, anti-inflamatórios, anticancerígenos ou anti-infecciosos.²⁷

As chalconas possuem estrutura química comum 1,3-difenil-2-propen-1-ona.²⁷ São compostos constituídos por dois grupos aromáticos ligados entre si por uma carbonila α,β -insaturada.^{28,29} Esses compostos possuem como característica estrutural uma carbonila (C=O) e a subunidade olefínica (-C=C-) conjugadas e ligadas, respectivamente, em cada um dos anéis aromáticos constituintes. Estes anéis são identificados como anel A (advindos da cetona) e anel B (advindos do aldeído) (Figura 7a). As chalconas possuem dois estereoisômeros geométricos, *cis* e *trans* (Figura 7b). Entretanto, estudos demonstraram que o isômero *trans*, é considerado termodinamicamente mais estável.²⁷

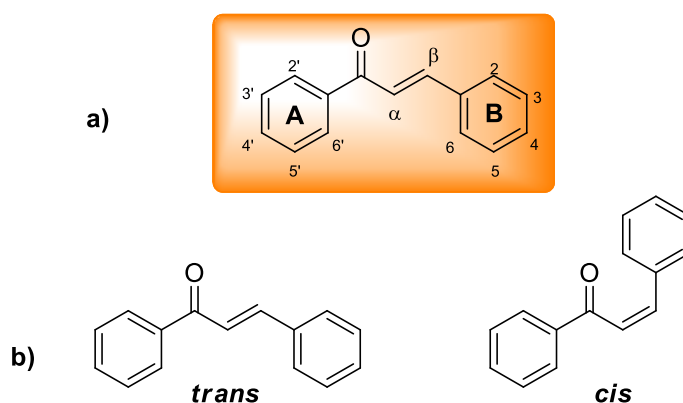


Figura 7: Estruturas da chalcona e de seus estereoisômeros *cis* e *trans*. Adaptado de Liming e colaboradores.²⁷

De acordo com Sahu³⁰ e Singh³¹ e seus respectivos colaboradores, a presença da ligação dupla conjugada com o grupo carbonílico parece ser a responsável pelas propriedades biológicas encontradas nestes compostos, uma vez que a remoção dessa funcionalidade as tornam inativas. As aplicações terapêuticas das chalconas são utilizadas há muitos anos, por meio da extração de plantas e ervas para o tratamento de doenças como diabetes e inflamações.³²

Compostos derivados de chalconas tem sido aprovado para uso clínico. Por exemplo, podemos citar a Metochalcona (**VIII**) com atividade colerética, ou seja, estimula a produção de bile pelo fígado facilitando a digestão de alimentos gordurosos e a Sofalcona (**IX**) com atividade antiulcerosa.³² Para a atividade

antiprotozoária o trabalho apresentado por Borchhardt e colaboradores³³ mostra que as chalconas (**X–XIII**) apresentam atividade significativa (valores de IC₅₀ entre 20 e 25 µM) contra o protozoário causador da doença de Chagas (Figura 8) .

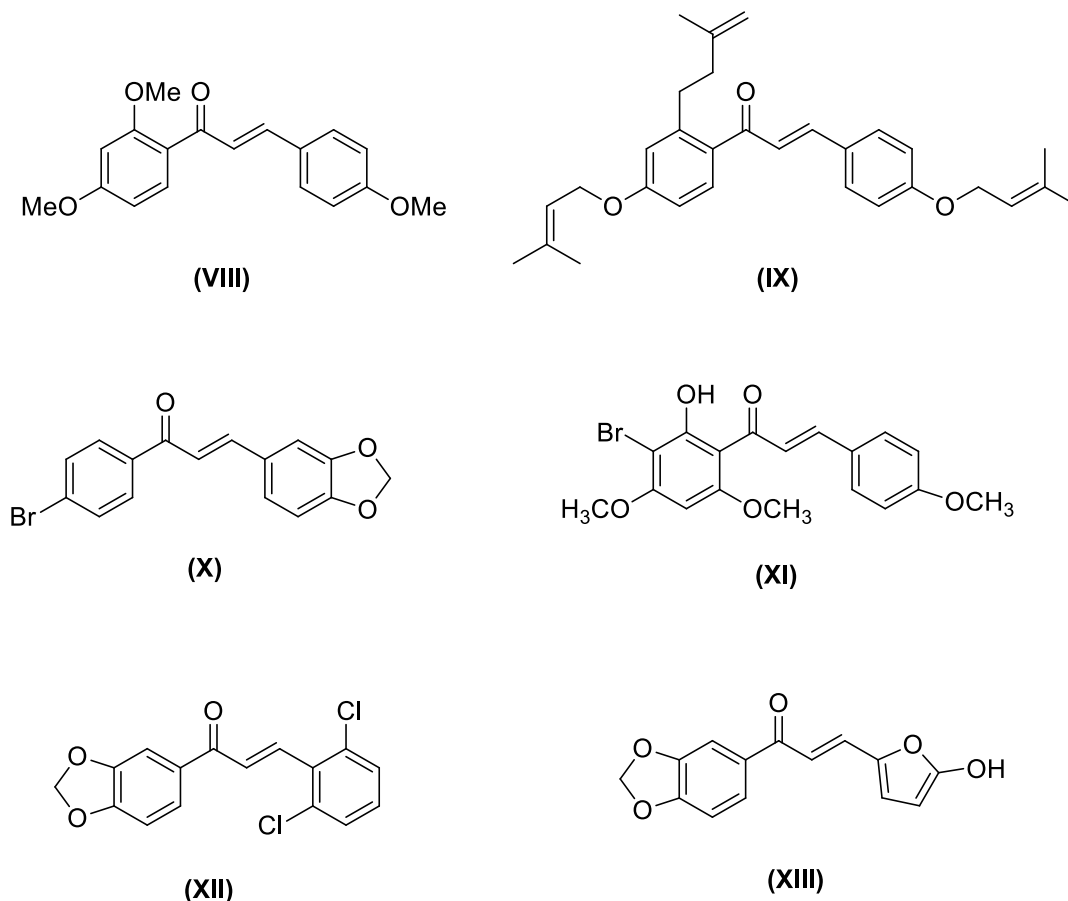


Figura 8: Estrutura de chalconas com atividades biológicas.^{32,33}

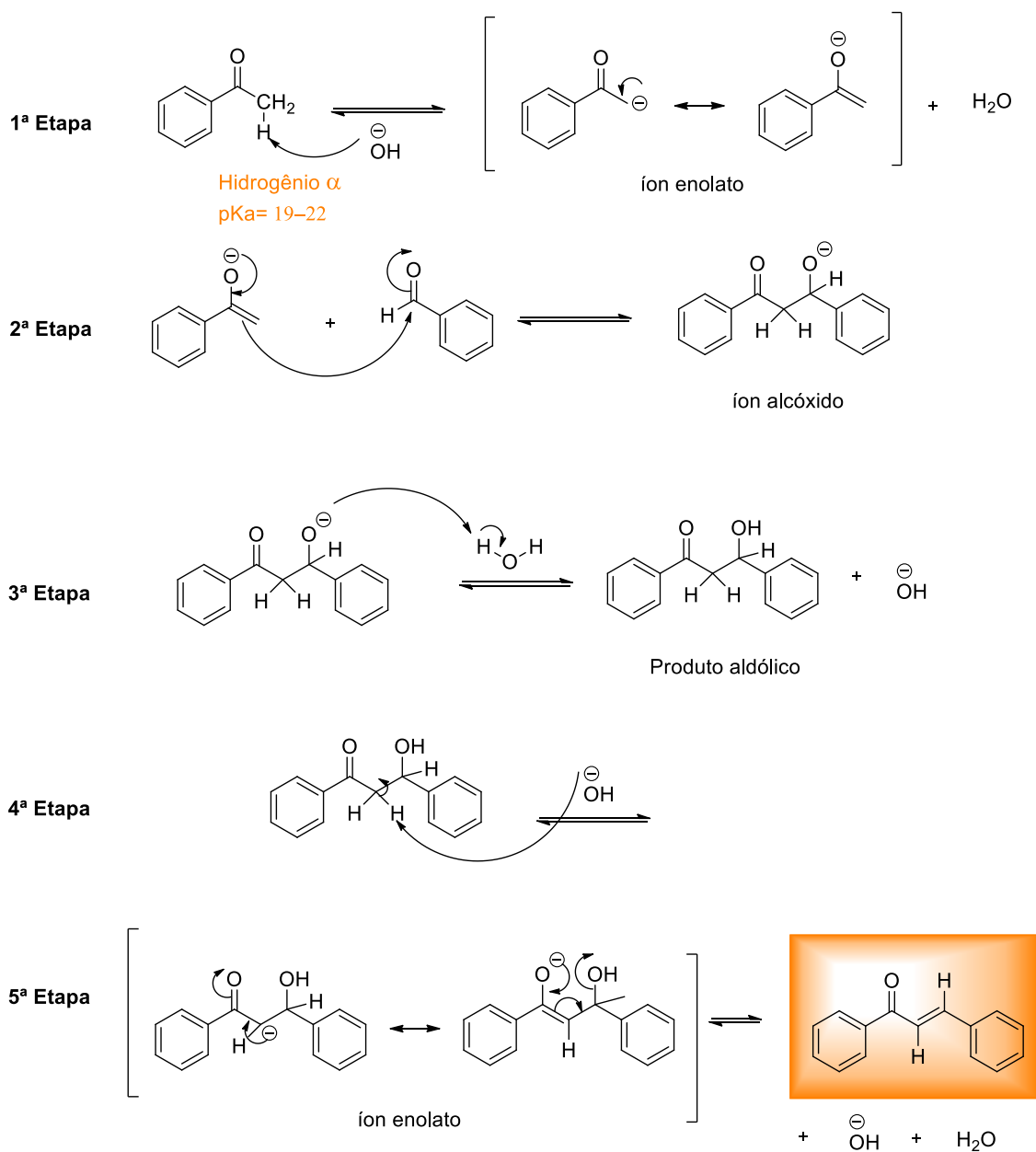
Devido à vasta gama de atividades e ao grande campo de atuação desses compostos, sua síntese é de grande interesse. As chalconas podem ser obtidas sinteticamente através de vários métodos, porém a reação de condensação de Claisen-Schmidt é a forma mais simples e geral para obter estes compostos.

1.4.1 Síntese de chalconas

Em síntese orgânica, as reações de condensações de compostos carbonilados são muito importantes para formação de uma nova ligação carbono-carbono (C-C).³⁴ A reação de condensação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas é um método valioso para a formação destas ligações e que produzem cetonas α,β -insaturadas. Essa reação é baseada na condensação de aldeídos e cetonas aromáticas em solventes próticos à

temperatura ambiente.³⁵ O mecanismo da condensação aldólica é fundamentado na acidez acentuada apresentada pelos hidrogênios α à carbonila.³⁶

- A primeira etapa da reação se inicia com a desprotonação do hidrogênio ácido da acetofenona. Quando o hidrogênio ácido alfa a carbonila ($H\alpha$) é removido pela base ocorre a formação do íon enolato que é estabilizado por ressonância (Esquema 1).
- Por meio de um ataque nucleofílico, o enolato ataca o carbono carbonílico do aldeído, formando um íon alcóxido (intermediário tetraédrico).
- Esse íon alcóxido, ao ser protonado por um dos hidrogênios da água, gera o produto da adição e regenera a base.
- A base abstrai o hidrogênio ácido do produto aldólico, levando novamente a formação de um enolato.
- A formação da enona conjugada ocorre por desidratação. Nesse caso, a movimentação eletrônica favorece a saída do grupo hidróxido (^-OH), estabilizando a molécula com a formação de um sistema conjugado, obtendo-se assim a chalcona (cetona α - β insaturada).



Esquema 1: Proposta mecanística para a condensação aldólica de Claisen-Schmidt.

Essa metodologia é considerada bastante versátil para obtenção de chalconas. Devido a sua estrutura química relativamente simples e de fácil obtenção, as chalconas constituem um excelente substrato para manipulações sintéticas. Do ponto de vista químico são várias as possibilidades de modificação que podem ser realizadas nas chalconas, sendo as alterações mais descritas a substituição nos anéis A e B em diferentes posições³⁷ e adições halogênicas na ligação dupla.³⁸

1.5 Dibenzalacetonas

Outra classe de compostos que apresentam propriedades biológicas interessantes são as dibenzalacetonas (DBAs). Esses compostos apresentam estrutura química comum 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona. São compostos que apresentam dois grupos aromáticos ligados entre si por uma carbonila bis-insaturada. Apresentam como característica estrutural uma carbonila (C=O) e a subunidade bis-olefínica (C=C) conjugadas e ligadas, respectivamente, em cada um dos anéis aromáticos constituintes. De acordo com o sistema IUPAC, a nomenclatura para essas cetonas acíclicas, ao considerar a estereoquímica da mesma, é (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona.³⁹ A estrutura da dibenzalacetona está representado na (Figura 9) com a numeração dos átomos.

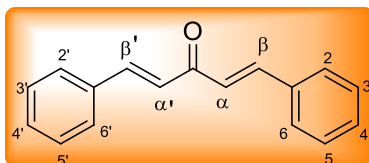


Figura 9: Estrutura da dibenzalacetona.

No contexto das bioatividades, Mello e colaboradores⁴⁰ sintetizaram duas dibenzalacetonas (**XIV** e **XV**) que apresentaram atividade leishmanicida contra a espécie *Leishmania braziliensis*, uma das espécies de protozoário responsável pela Leishmaniose cutânea, uma doença infecciosa, não contagiosa, que afeta a pele e as membranas das mucosas.⁴⁰ Hosoya e colaboradores⁴¹ sintetizaram dois derivados (**XVI** e **XVII**) que apresentaram atividade inibitória contra a melanogênese, doença relacionada com a degradação do pigmento melanina.^{40,41}

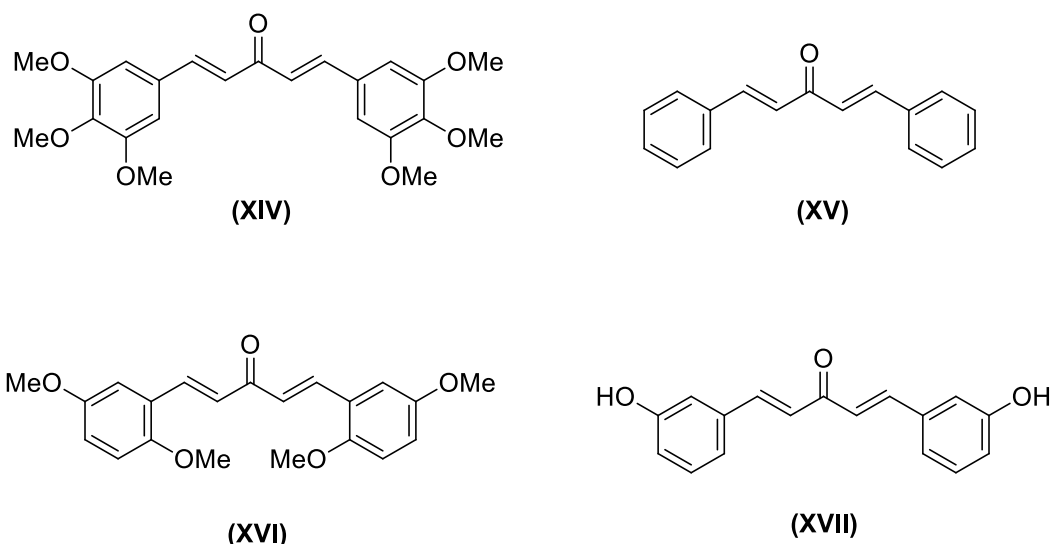


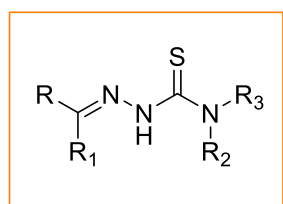
Figura 10: Estrutura de algumas dibenzalacetonas com atividades biológicas.

A reação de condensação de Claisen-Schmidt para obtenção de dibenzalacetonas é um método valioso para a formação destas ligações e que produzem cetonas bis- α,β -insaturadas.³⁵

2. TIOSSEMICARBAZONAS COMO AGENTE MODIFICADOR DE CHALCONAS E DIBENZALACETONAS

Uma alternativa para aumentar o potencial terapêutico das chalconas e dibenzalacetonas é a modificação da sua estrutura. Essa modificação pode ser realizada com compostos que já possuem atividades, de modo a maximizar as propriedades biológicas encontradas nos mesmos. Muitos compostos que fazem parte do grupo de moléculas pertencentes a classe das iminas apresentam atividade farmacológica^{42,43} entre as quais as tiossemicarbazonas têm sido mais amplamente estudadas.^{9,44-47}

As aplicabilidades farmacológicas das tiossemicarbazonas incluem atividade antineoplásica, antibacteriana, antiviral, antiprotozoária e antifúngica.^{9,44-47} A estrutura química das tiossemicarbazonas⁴⁸, é mostrada abaixo.



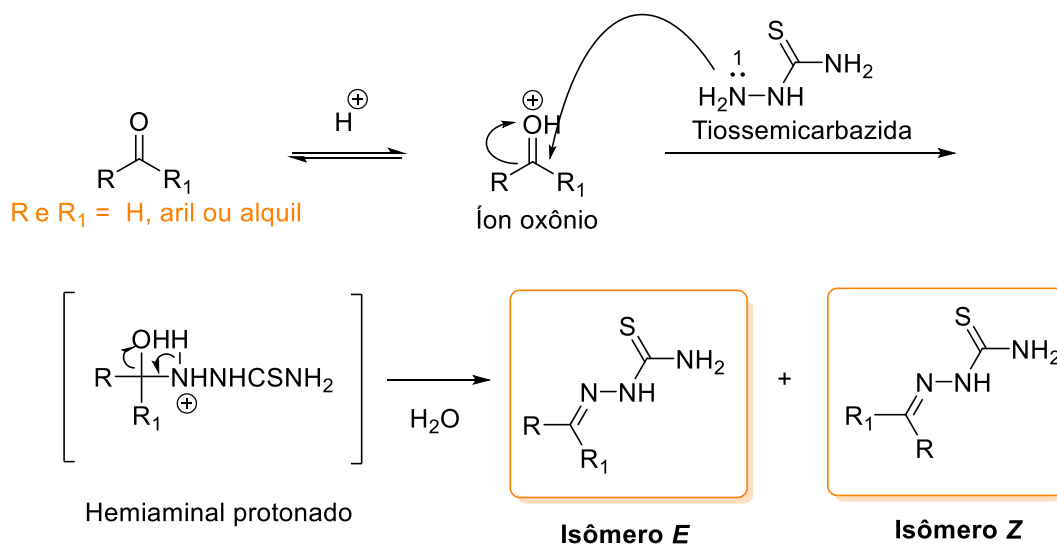
R, R₁, R₂, R₃ = H, grupos alquila ou arila

Figura 11: Estrutura geral das tiossemicarbazonas. Adaptado de Tenório e colaboradores.^{48,49}

Estes compostos são geralmente obtidos pela reação de condensação quimiosseletiva entre o nitrogênio de uma tiossemicarbazida e a carbonila de cetona ou aldeído, e recebem a denominação da classe tiossemicarbazona. Elas pertencem a classe de moléculas orgânicas denominadas iminas⁴³, grupamento também conhecido por azometínico C=N proveniente da reação de condensação.^{49,50}

As tiossemicarbazonas são geralmente encontradas como misturas de isômeros *E* e *Z*.⁵¹ No estado sólido ocorre a presença das duas formas isoméricas, já em solução, ocorre isomerização da configuração *Z* para *E*, devido a sua maior estabilidade termodinâmica.⁵² De acordo com Tenório e colaboradores,⁴⁹ as tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos tendem a formar preferencialmente o isômero *E*, termodinamicamente mais estável, enquanto que nas derivadas de cetonas assimétricas, a proporção entre *E* e *Z* depende da estrutura dos substituintes ligados à carbonila.⁴⁹

A preparação de tiossemicarbazonas é amplamente descrita na literatura.²⁴⁻²⁸ O mecanismo de reação de formação das tiossemicarbazonas se processa por meio do ataque nucleofílico do nitrogênio terminal da tiossemicarbazida ao átomo de carbono carbonílico (Esquema 2). A protonação do átomo de oxigênio dos compostos carbonílicos se faz necessário, pois torna o carbono carbonílico ainda mais reativo ao ataque nucleofílico. Após a protonação do oxigênio da carbonila, o intermediário íon oxônio é formado, seguido de ataque nucleofílico do nitrogênio *N*-1 da tiossemicarbazida para formar o intermediário hemiaminal protonado. Este perde uma molécula de água e, após neutralização, forma-se a tiossemicarbazona.²⁴⁻²⁸



Esquema 2: Proposta mecanística para a formação de tiossemicarbazonas e estrutura geral dos isômeros *E* e *Z*. Adaptado de Tenório e colaboradores.⁴⁹

Essa classe de moléculas vem despertando interesse por sua vasta gama de aplicações e a possibilidade de uso clínico desses compostos. Na literatura já existem tiossemicarbazonas sendo testadas para usos clínicos, por exemplo, a 4-acetamidobenzaldeído tiossemicarbazona (**XVIII**), comercialmente conhecido como Tiacetazona, foi usada para o tratamento da tuberculose,⁵³ e o composto 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (**XIX**), comercialmente conhecido como Triapina, que se encontra em fase clínica II, está sendo testado contra uma variedade de células tumorais.⁵⁴ Patel e colaboradores⁵⁵ reportaram cinco tiossemicarbazonas (**XX-XXIV**) eficazes contra a leucemia, câncer de pulmão, cólon, ovário, rim, próstata e mama. Bauer e colaboradores^{53,56} demonstraram que o composto (**XXV**) comercializado com o nome de Marboran®, foi empregado na profilaxia da varíola.⁵⁷

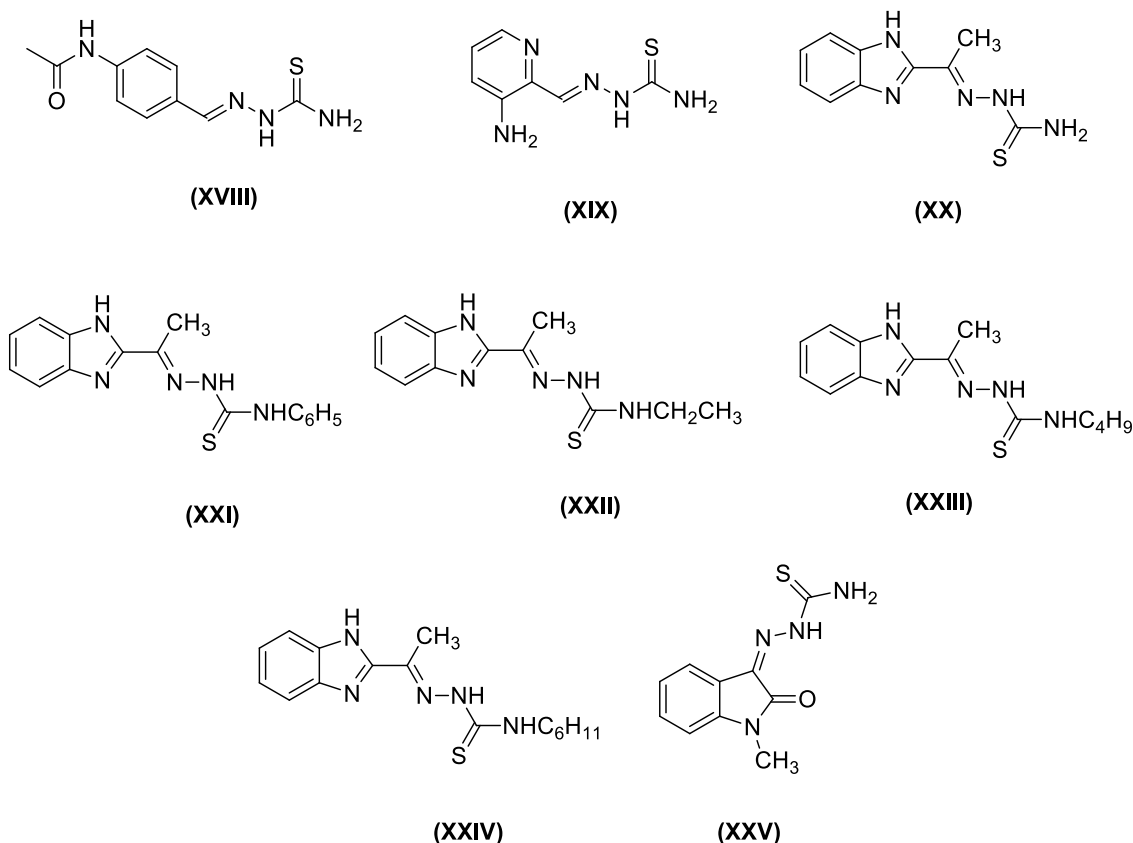


Figura 12: Tiossemicarbazonas eficazes no tratamento de doenças.

Diante das propriedades observadas nestes compostos, seu estudo é de grande interesse na tentativa de se obter novos candidatos a fármacos.

3. OBJETIVOS

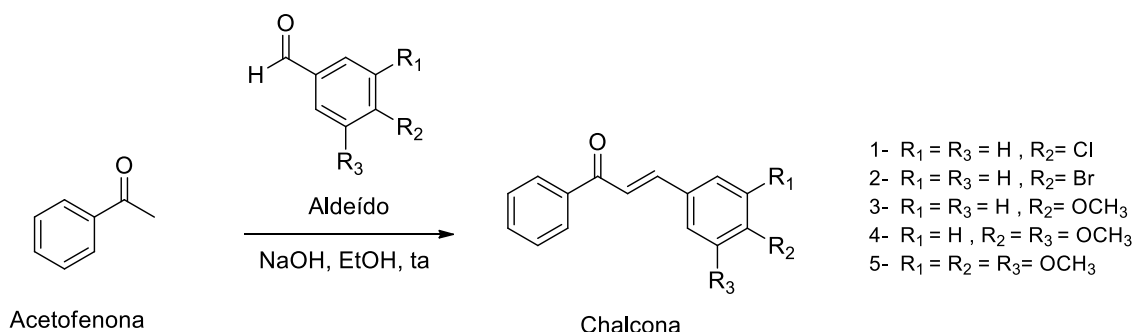
- i. Sintetizar chalconas e dibenzalacetonas por meio da condensação de Claisen-Schmidt;
- ii. A partir dos compostos obtidos na primeira etapa, sintetizar tiossemicarbazonas;
- iii. Caracterizar todos os compostos obtidos por meio das técnicas de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono 13 (RMN de ^1H e ^{13}C) e de Espectroscopia na região do Infravermelho (IV);
- iv. Avaliar a atividade antineoplásica dos compostos sintetizados em parceria com a Fundação Ezequiel Dias – FUNED;
- v. Avaliar a atividade antichagásica dos compostos sintetizados em parceria com a Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Síntese das chalconas

Os substratos (**1-5**) foram obtidos por meio da condensação aldólica de Claisen-Schmidt (Esquema 3). O procedimento experimental utilizado para a síntese das chalconas baseou-se nos trabalhos de Bitencourt e colaboradores.⁵⁸

Para a síntese, em um balão de fundo redondo foram adicionados (5,0 mmol) de acetofenona e (20 mL) de etanol na presença de hidróxido de sódio (5 mmol). O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética até completa solubilização da mistura. Logo em seguida, adicionou-se (5 mmol) de aldeído aromático substituído e o sistema permaneceu sob agitação magnética até a formação de cristais. O tempo reacional variou de 1 a 4 horas em temperatura ambiente. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: 7:3 Hexano/Acetato de etila; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). Os sólidos gerados foram filtrados a vácuo e deixados em dessecador para absorção de umidade.

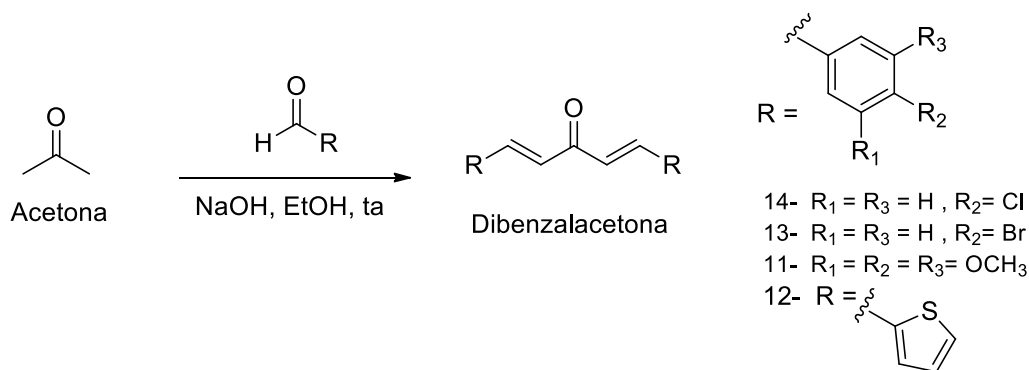


Esquema 3: Síntese de chalconas (**1-5**) por condensação aldólica de Claisen-Schmidt.

4.2 Síntese das dibenzalacetonas

Os compostos (**11-14**) foram obtidos por meio da condensação aldólica de Claisen-Schmidt. O procedimento experimental utilizado para a síntese das dibenzalacetonas procedeu-se como descrito por Hull e colaboradores.⁵⁹

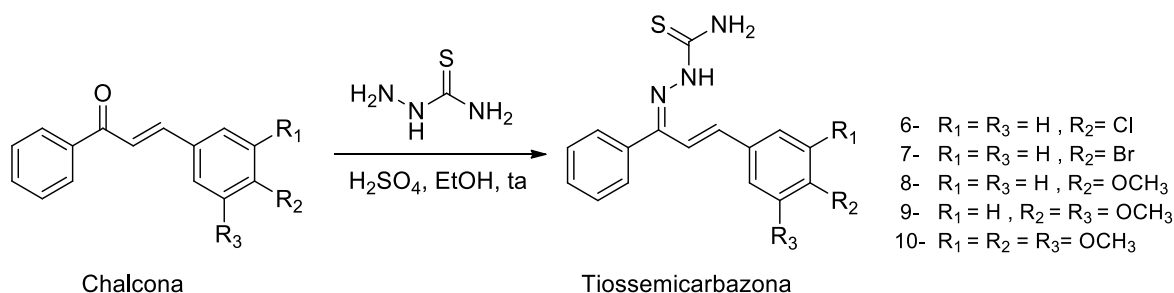
O procedimento adotado na síntese é o mesmo utilizado para a obtenção das chalconas, a única diferença é a utilização de (5 mmol) de acetona e (10 mmol) de aldeído aromático (Esquema 4).



Esquema 4: Síntese de dibenzalacetonas (**11-14**) por condensação aldólica de Claisen-Schmidt.

4.3 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas de chalconas

A partir das chalconas obtidas na etapa 4.1 (Esquema 3), foram sintetizadas suas correspondentes tiossemicarbazonas (**6-10**). O procedimento foi realizado como descrito por Tenório e colaboradores.⁴⁹ Para isso, (5 mmol) das chalconas (**1-5**), previamente obtidas, foram submetidas a reação de condensação com tiossemicarbazida (5 mmol) em meio etanólico na presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico (H_2SO_4). O tempo reacional variou de 1 a 4 horas em temperatura ambiente. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: 7:3 Hexano/Acetato de etila; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). Os sólidos gerados foram filtrados a vácuo e deixados em dessecador para absorção de umidade (Esquema 5).

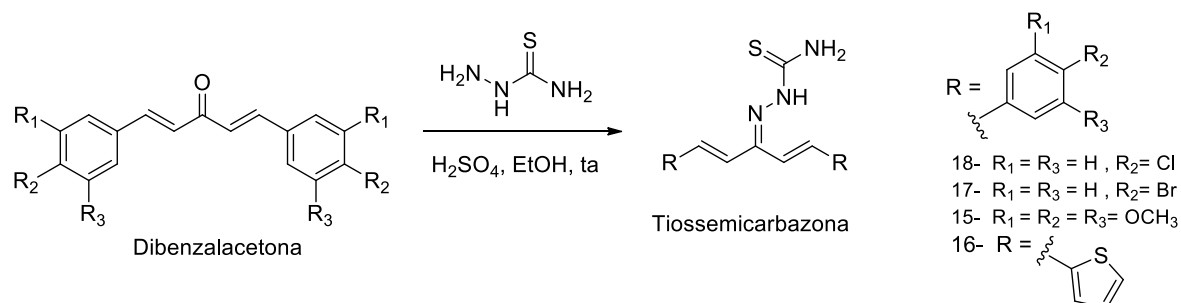


Esquema 5: Síntese das tiossemicarbazonas (**6-10**) derivadas de chalconas.

4.4 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas de dibenzalacetonas

A partir das dibenzalacetonas obtidas na etapa 4.2 (Esquema 4), foram sintetizadas suas correspondentes tiossemicarbazonas (**15-18**). O procedimento foi realizado como descrito por Tenório e colaboradores.⁴⁹

O procedimento adotado na síntese é o mesmo empregado na obtenção das tiossemicarbazonas da etapa 6.3. Os produtos obtidos estão mostrados no (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese das tiossemicarbazonas (**15-18**) derivadas de dibenzalacetonas.

4.5 Procedimento experimental ensaios biológicos antineoplásicos

O potencial biológico dos compostos foi avaliado de acordo com as metodologias analíticas implantadas na Plataforma de Bioensaios do Serviço de Biologia Celular (SBC) da Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento (DPD) da FUNED.

Foram realizados ensaios de citotoxicidade/viabilidade celular por incorporação de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol), utilizando as linhagens celulares tumorais RKO-AS45-1 (ATCC[®] CRL2579[™]) e SK-OV-3 (ATCC[®] HTB-77[™]), além da linhagem controle não tumoral WI26-VA4 (ATCC[®] CCL95.1[™]).

Os ensaios foram realizados com 3 replicatas técnicas e em 3 replicatas biológicas, seguindo a metodologia demonstrada esquematicamente na (Figura 13).

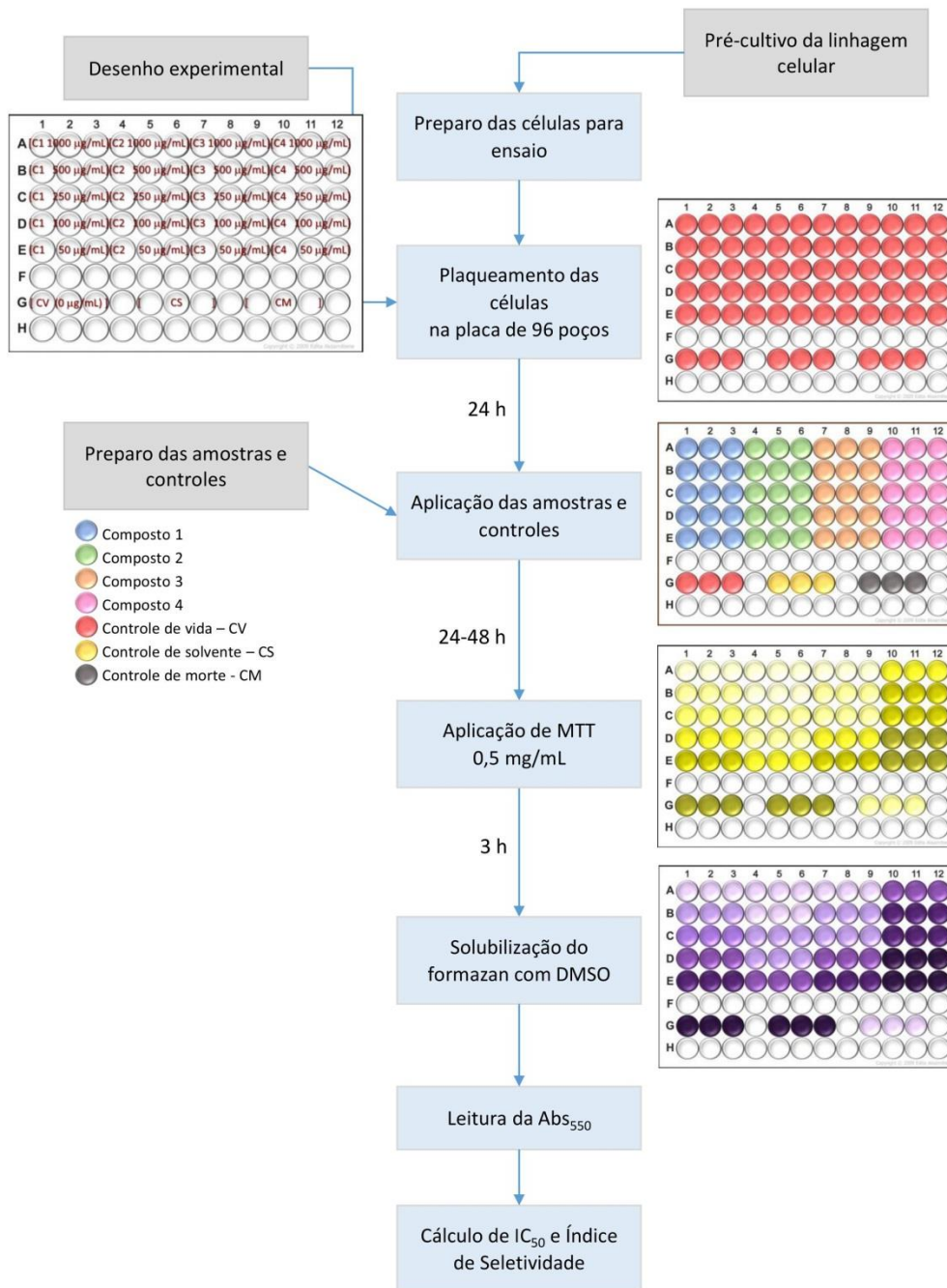


Figura 13: Fluxograma do ensaio de citotoxicidade por incorporação de MTT.

A partir da metodologia mostrada na (Figura 13), determinou-se a concentração necessária para inibir 50% da viabilidade celular (IC_{50}).

4.6 Procedimento experimental ensaios biológicos antichagásicos

A atividade tripanocida foi avaliada sob a forma amastigota da cepa Tulahuen Lacz com base na reação colorimétrica com vermelho de clorofenol- β -D-galactopirano (CPRG). A atividade tripanocida foi expressa por meio dos valores de IC_{50} amastigota os quais representam a concentração inibitória mínima para que ocorra a morte de 50% dos parasitos (forma

amastigota) *in vitro*. A citotoxicidade foi mensurada em células LLC-MK2 (fibroblasto de rim de macaco) utilizando o método MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol) sendo expressa por meio dos valores de $CC_{50}LLCMK2$. Desta forma, com intuito de selecionar candidatos para os estudos *in vivo* o índice de seletividade foi calculado ($IS = CC_{50}LLCMK2 / IC_{50}amastigota$). O benzonidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida) foi utilizado como controle positivo.

4.7 Caracterização dos compostos obtidos

Os compostos sintetizados foram caracterizados por meio das seguintes análises:

- i. **Determinação da Faixa de Fusão (F.F.):** As medidas da faixa de fusão foram realizadas no equipamento da MICRO-QUÍMICA, modelo MQAPF-302, no Departamento de Ciências Naturais (DCNAT) da UFSJ.
- ii. **Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV):** Os espectros no infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro BRUKER ALPHAFT-IR MB 102, na região de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ em pastilha de KBr, no Departamento de Química da UFJF.
- iii. **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):** Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e RMN de ^{13}C (125 MHz) foram realizadas no espectrômetro BRUKER ADVANCE, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente no Departamento de Química da UFJF.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido a semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos em cada etapa do trabalho apenas os espectros de um dos derivados sintetizados. Para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram explicitadas numerações especificando os átomos.

5.1 Síntese das chalconas (2E)-1,3-difenil-2-propen-1-onas

Na primeira etapa, as chalconas (1-5) foram obtidas por meio da condensação aldólica de Claisen-Schmidt da acetofenona com diferentes

aldeídos aromáticos em meio básico. O tempo de reação variou de 1 a 4 horas e os sólidos gerados foram filtrados a vácuo e lavados com água gelada e deixados em dessecador para absorção de umidade.

Os compostos obtidos estão representados (Figura 14) com seus respectivos rendimentos e substituintes do anel aromático.

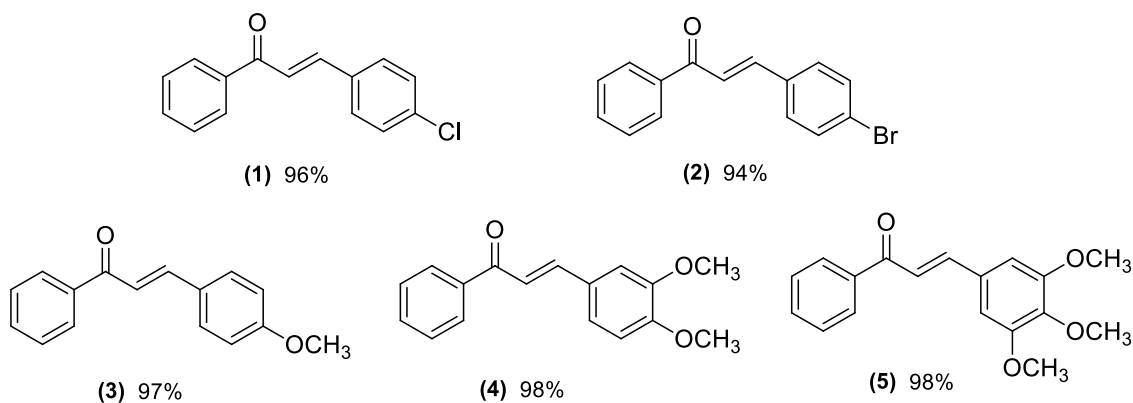


Figura 14: Chalconas sintetizadas e seus respectivos rendimentos.

Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e os valores das faixas de fusão correspondentes as chalconas (1-5) ficaram entre 2 a 3°C, o que indica um grau de pureza relativamente alto e estão de acordo com os valores descritos na literatura (Tabela 1).

Tabela 1: Descrição do rendimento e faixa de fusão dos compostos (1-5)

Composto	Rendimento (%)	F. F. (°C) Experimental	F. F. (°C) Literatura
1	96	108 – 110	108 – 110 ⁶⁰
2	94	121 – 122	121 – 122 ⁶¹
3	97	64 – 66	65 – 67 ⁶²
4	98	81 – 83	81 – 82 ⁶³
5	98	135 – 137	135 – 136 ⁶⁴

A caracterização das chalconas (1-5) foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão apresentadas na (Tabela 2).

Tabela 2: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (1-5)

Composto	Banda de estiramento (cm ⁻¹)			Substituinte
	C=O	C=C olefina	C=C aromático	
1	1660	1591	1465, 1402	C-Cl: 1090
2	1662	1598	1482, 1444	C-Br: 1069
3	1602	1511	1471, 1422	C-O: 1252
4	1604	1519	1468, 1420	C-O: 1261
5	1581	1504	1473, 1419	C-O: 1114

Os compostos (1-5) apresentaram estiramento assimétrico associado a carbonila (C=O) presente como banda forte próxima a 1660 cm⁻¹, esta banda apareceu em uma frequência mais baixa do esperado próximo a (1725-1705 cm⁻¹) devido à conjugação existente com o grupo olefina. A banda referente à ligação (C=C) da olefina foi evidenciada próximo a 1500 cm⁻¹, enquanto os estiramentos associados ao anel aromático (C=C) se apresentaram com duas absorções próximas a 1480 e 1402 cm⁻¹.

A seguir, será discutido de forma mais detalhada o espectro de IV do composto (2) (R = 4-Br).

A caracterização da chalcona (2), por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão mostradas na (Figura 15). Nesse espectro, o estiramento assimétrico associado a função cetona (C=O) gerou uma banda forte em 1662 cm⁻¹, a banda referente a ligação (C=C) da olefina apareceu em 1598 cm⁻¹, o estiramento associado ao grupo (=C-H) de anéis aromáticos gerou uma banda em 3419 cm⁻¹, enquanto os estiramentos associados as ligações (C=C) do anel aromático se apresentaram com duas absorções em 1482 e 1444 cm⁻¹. Observou-se também uma banda forte em 1069 cm⁻¹ atribuída ao estiramento (C-Br) de brometos de arila e uma banda em 813 cm⁻¹ evidenciando a *para*-substituição do anel.

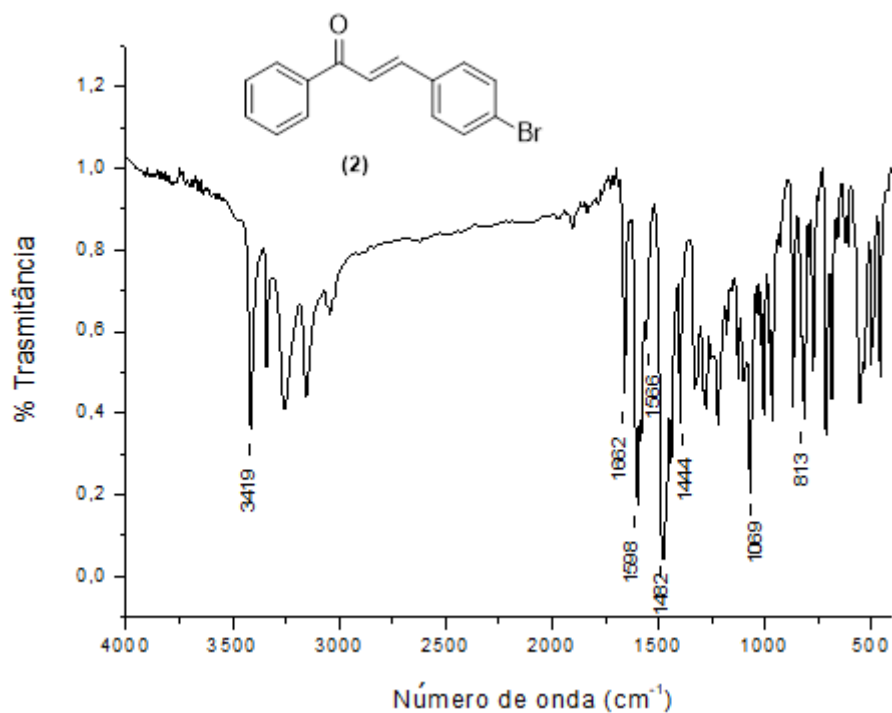


Figura 15: Principais absorções da região do infravermelho do composto (2).

A caracterização deste composto também foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , e seu espectro será discutido a seguir.

O espectro de RMN de ^1H referente ao composto (2) é mostrado na (Figura 16).

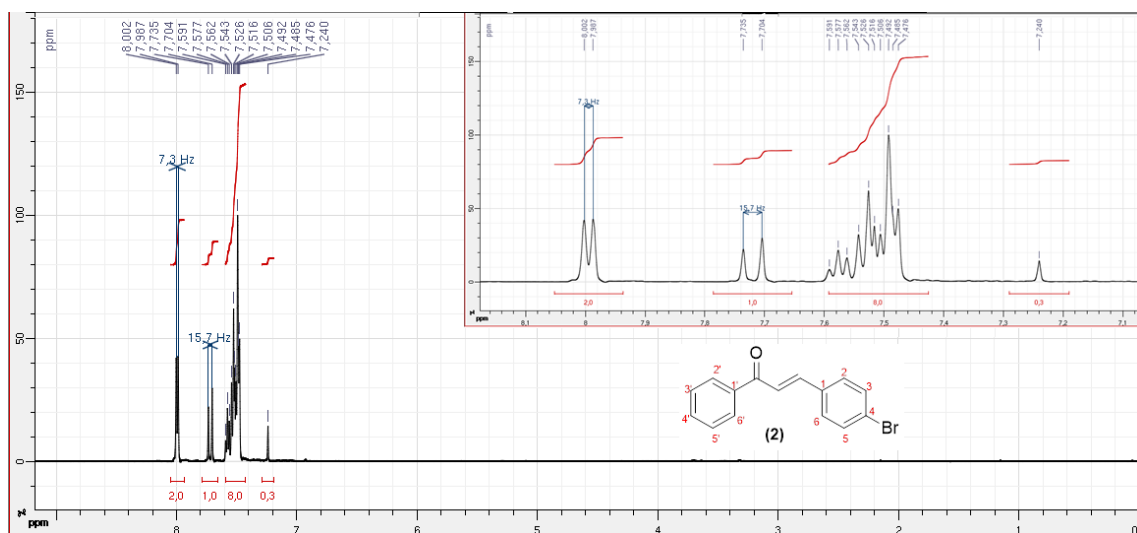


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto (2) solvente CDCl_3 , 500 MHz com expansão da região 7,50 a 7,80 ppm.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (2) pôde-se observar um duplete integrado para 1H referente ao H_β à carbonila ($J = 15,7$ Hz) isomeria *trans* em δ 7,7 ppm. A constante de acoplamento entre os

hidrogênios α e β indica que o composto é o isômero *E*, caso o composto fosse o isômero *Z*, a constante de acoplamento esperada seria de aproximadamente 12,0 Hz.⁶⁵ O sinal do hidrogênio α á carbonila está localizado na faixa correspondente aos hidrogênios aromáticos δ 7,5 – 7,6 ppm, sinal contido no multiplete integrado para 8H sendo um hidrogênio referente ao H α e sete hidrogênios aromáticos H₂, H₆, H_{2'}, H_{6'}, H_{3'}, H_{5'} e H_{4'}. Observa-se também um duplete integrado para (2H) δ 8,0 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H₃ e H₅.

Pelo espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto (**2**) (Figura 17) observaram-se 11 sinais correspondentes a todos os tipos de carbonos presentes na estrutura.

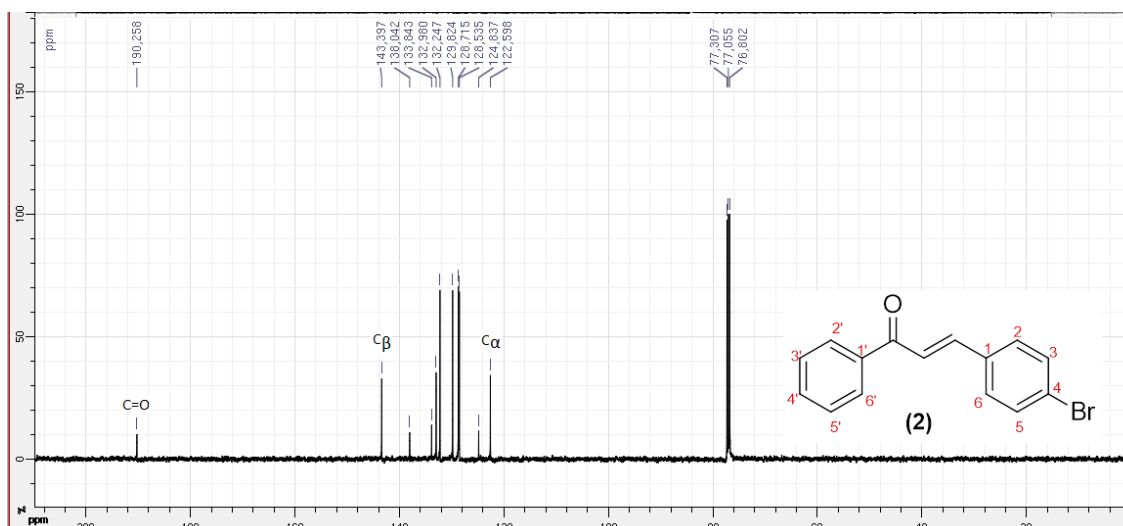


Figura 17: Espectro de RMN de ¹³C do composto (**2**) (CDCl₃, 125 MHz).

Nesse espectro o sinal em δ 190,2 ppm é atribuído ao carbono carbonílico. Na faixa de δ 122,5 a 143,3 ppm são presentes os sinais dos carbonos aromáticos e os sinais dos carbonos α e β à carbonila.

Tabela 3: Dados dos espectros de RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) do composto (**2**).

Atribuições	δ (ppm)
C α	122,5
C β	143,3
C = O	190,2
C ₁	132,9
C ₂ , C ₆	128,7
C ₃ , C ₅	132,2
C ₄	124,8

C _{1'}	138,0
C _{2'} , C _{6'}	128,5
C _{3'} , C _{5'}	129,8
C _{4'}	133,8

Por se tratar de uma série de compostos análogos os dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C das chalconas (1-5) estão representados na sessão anexos, juntamente com os seus respectivos espectros.

5.2 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas das chalconas

Na segunda etapa, as tiossemicarbazonas (6-10) foram obtidas por meio da condensação das chalconas com a tiossemicarbazida em meio ácido. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 71 a 81%. O tempo reacional variou de 1 a 4 horas em temperatura ambiente. Os sólidos gerados foram filtrados a vácuo e deixados em dessecador para absorção de umidade.

Os compostos obtidos nesta segunda etapa estão representados (Figura 18) com seus respectivos rendimentos e substituintes no anel aromático.

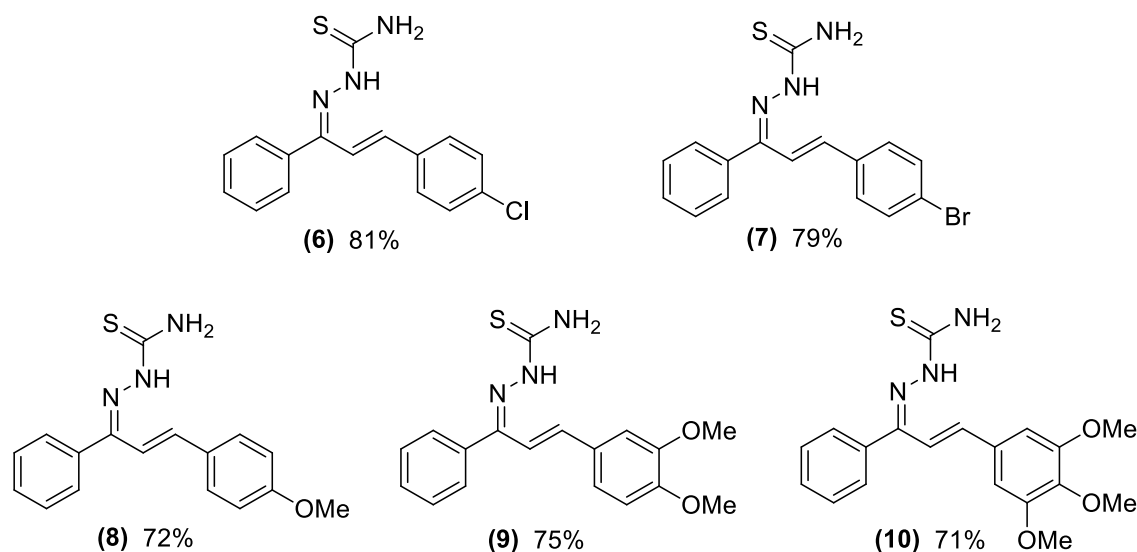


Figura 18: Tiossemicarbazonas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.

Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e os valores de faixa de fusão correspondentes as tiossemicarbazonas (6-10) estão de acordo com os valores descritos na literatura e ficaram dentro de uma faixa de 2 a 3°C, indicando um grau de pureza relativamente alto (Tabela 4).

Tabela 4: Descrição do rendimento e faixa de fusão dos compostos (6-10).

Composto	Rendimento (%)	F. F. (°C) Experimental	F. F. (°C) Literatura
6	81	218 – 220	217,4 – 276,0 ⁶⁶
7	79	228 – 230	226,2 – 284,8 ⁶⁶
8	72	226– 228	225,5 – 284,1 ⁶⁶
9	75	245 – 249	----
10	71	247 – 251	----

A caracterização das chalconas (6-10) por espectroscopia na região do infravermelho (IV) e as principais absorções observadas estão apresentadas na (Tabela 5).

Tabela 5: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (6-10).

Composto	Banda de estiramento (cm ⁻¹)						
	C=N	C=C olefina	C=C aromático	=C-H (sp ²) aromático	N-H	Substituinte	C-H (sp ³)
6	1639	1619	1479, 1400	3416	3230 # 1253 *	C-Cl: 1085	---
7	1661	1639	1484, 1392	3407	3234 # 1221 *	C-Br: 1071	---
8	1637	1618	1402, 1383	3435	3236 # 1512 *	C-O: 1258	2364
9	1645	1500	1410, 1329	3470	1467 *	C-O: 1265	2826
10	1645	1504	1473, 1419	3425	3154 # 1601 *	C-O: 1123	2826

estiramento
* dobramento

As tiossemicarbazonas (6-10) apresentaram estiramento associado ao grupo imina (C=N) próximo a 1630 cm⁻¹. A banda referente à ligação (C=C) da olefina foi evidenciada próximo a 1600 cm⁻¹, enquanto os estiramentos associados ao anel aromático (C=C) se apresentaram com duas absorções próximas a 1470 e 1320 cm⁻¹.

A seguir, será discutido de forma mais detalhada o espectro de IV do composto (7) (R = 4-Br).

A caracterização deste composto, por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão mostradas na (Figura 19). Nesse espectro, o estiramento associado ao grupo (C=N) do grupo imina gerou uma banda forte em 1661 cm^{-1} , a banda referente a ligação (C=C) da olefina apareceu em 1639 cm^{-1} , o estiramento associado ao grupo (=C-H) de anéis aromáticos gerou uma banda em 3407 cm^{-1} , enquanto os estiramentos associados as ligações (C=C) do anel aromático se apresentaram com duas absorções em 1484 e 1392 cm^{-1} . Observou-se também uma banda forte em 1071 cm^{-1} atribuída ao estiramento (C-Br) de brometos de arila e uma banda em 812 cm^{-1} evidenciando a *para*-substituição do anel.

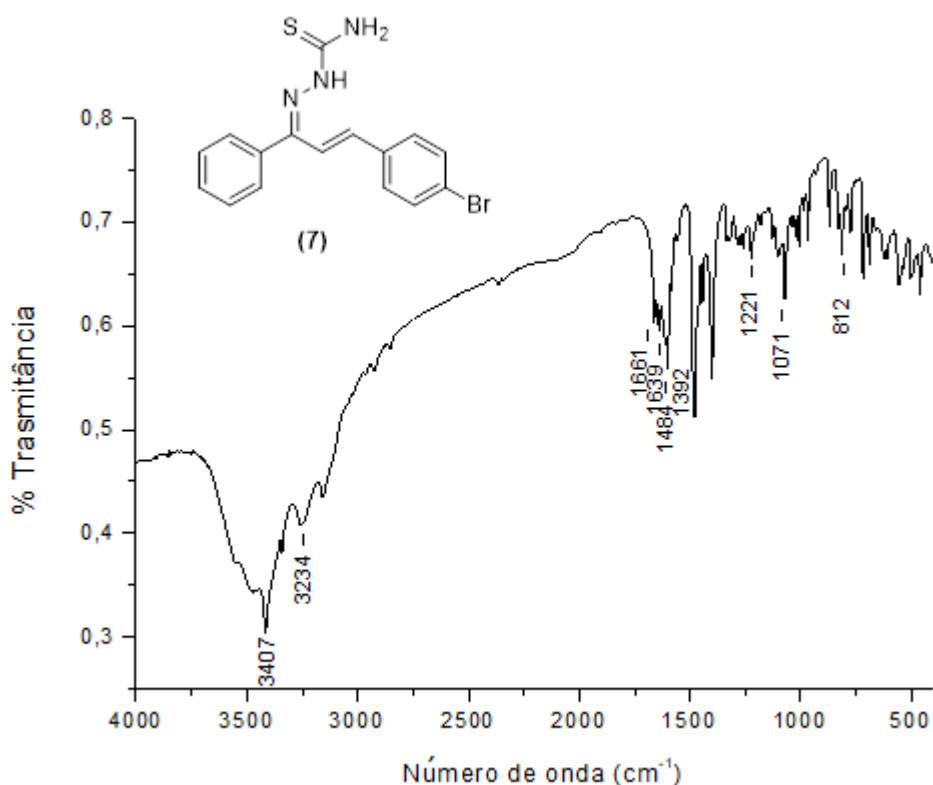


Figura 19: Principais absorções da região do infravermelho do composto (7).

A caracterização deste composto também foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , e seu espectro será discutido a seguir.

O espectro de RMN de ^1H referente ao composto (7) é mostrado na (Figura 19).

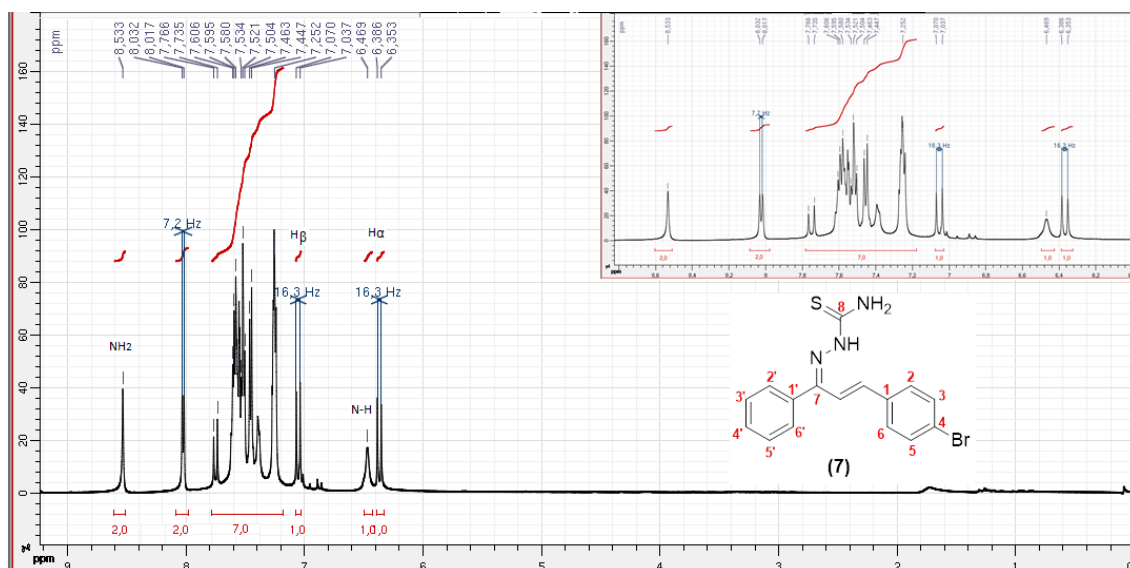


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do composto (7) (CDCl_3 , 500 MHz) com expansão da região 6,00 a 8,60 ppm.

A análise do espectro acima nos permite observar dois dupletos ($^3J = 16,3$ Hz) isomeria *trans* referente aos hidrogênios olefínicos α e β ao nitrogênio hibridizado em sp^2 , sendo para 1H, H β δ 7,0 ppm, e para 1H, H α , δ 6,3 ppm. A constante de acoplamento entre os hidrogênios α e β indica que o composto é o isômero *E*; caso o composto fosse o isômero *Z*, a constante de acoplamento esperada seria de aproximadamente 12,0 Hz.⁶⁵ Os hidrogênios aromáticos H₃, H₄, H₅, H₂, H₃, H₅, H₆ foram identificados na faixa de δ 7,0 a 8,0 ppm, nessa mesma faixa de frequência no deslocamento químico de δ 6,4 ppm também apareceu um duplete integrado para 2H referente aos hidrogênios H_{2'} e H_{6'}. Observa-se também um simpleto largo integrado para 1H no deslocamento químico de δ 6,4 ppm, referente ao hidrogênio do grupamento NH. Neste espectro observa-se também um simpleto em δ 8,6 ppm referente aos hidrogênios do grupamento amina (NH₂) mais desblindado.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (7) (Figuras 21 e 22) observaram-se 12 sinais correspondentes a todos os tipos de carbonos presentes na estrutura.

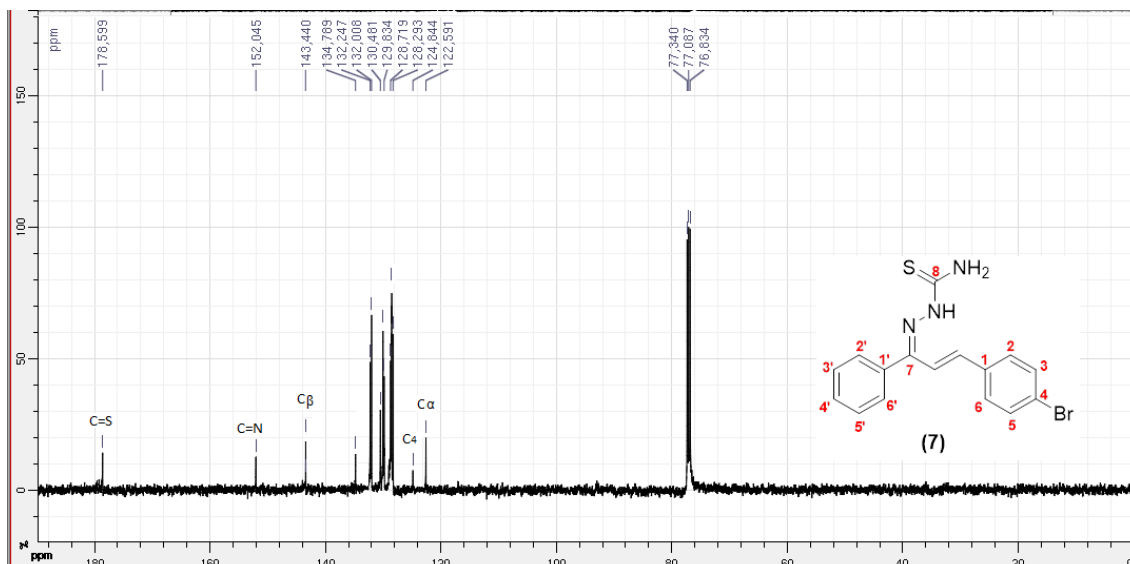


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (7) (CDCl_3 , 125 MHz).

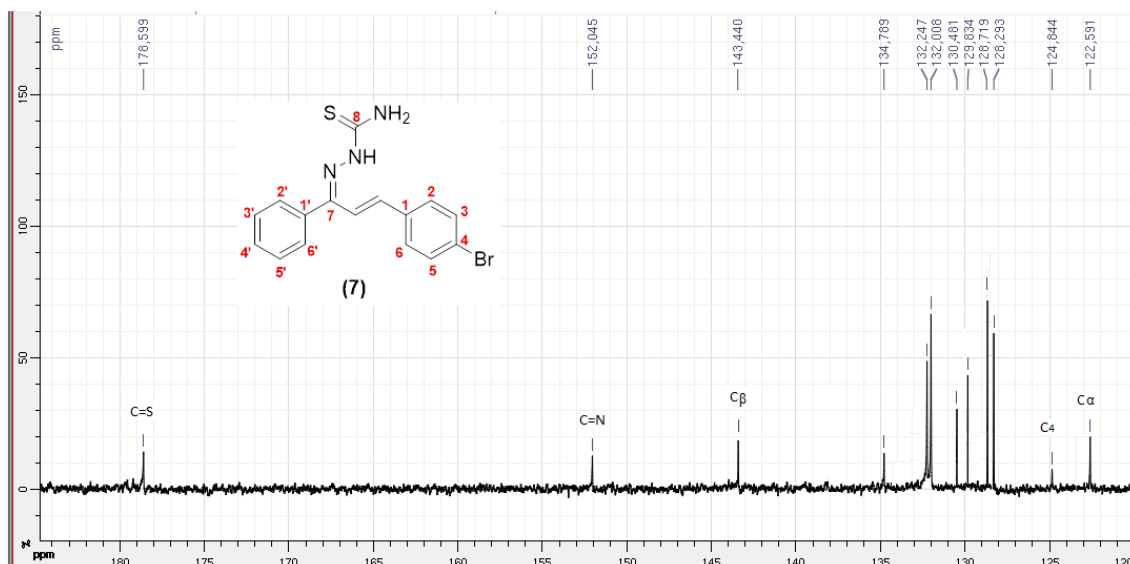


Figura 22: Expansão da região de 120 a 180 ppm do espectro do composto (7) (CDCl_3 , 125 MHz).

Nesse espectro o sinal em δ 152,0 ppm é atribuído ao carbono do grupo imina (C=N). Na faixa de δ 122,5 a 143,4 ppm são presentes os sinais dos carbonos aromáticos e os sinais dos carbonos α e β à carbonila. O detalhamento das atribuições dos sinais de todos os carbonos da estrutura está mostrado na (Tabela 6).

Tabela 6: Tabela 6: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (7).

Atribuições	δ (ppm)
$\text{C}\alpha$	122,5
$\text{C}\beta$	143,4
$\text{C} = \text{N}$	152,0
$\text{C} = \text{S}$	178,5
C_1	132,2
C_2, C_6	128,2
C_3, C_5	132,0
C_4	124,8
$\text{C}_{1'}$	134,7
$\text{C}_{2'}, \text{C}_{6'}$	129,8
$\text{C}_{3'}, \text{C}_{5'}$	128,7
$\text{C}_{4'}$	130,4

Por se tratar de uma série de compostos análogos os dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C das tiossemicarbazonas (**6-10**) estão representados na sessão anexos, juntamente com os seus respectivos espectros.

5.3 Síntese das dibenzalacetonas (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-onas

Na terceira etapa, as dibenzalacetonas (**11-14**) foram obtidas por meio da condensação aldólica de Claisen-Schmidt da acetona com diferentes aldeídos aromáticos em meio básico. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 92 a 96%. O tempo reacional variou de 1 a 4 horas em temperatura ambiente. Os sólidos gerados foram filtrados a vácuo e deixados em dessecador para absorção de umidade. Os compostos obtidos nesta etapa do trabalho estão representados (Figura 23).

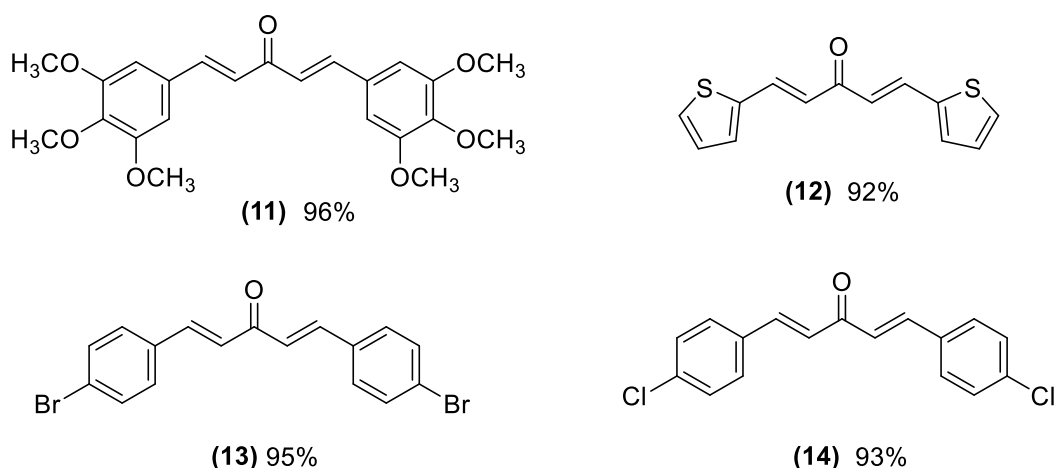


Figura 23: Dibenzalacetonas sintetizadas e seus respectivos rendimentos.

Os valores de faixa de fusão correspondentes as dibenzalacetonas (**11-14**) estão de acordo com os valores descritos na literatura e ficaram dentro de uma faixa de 2 a 3°C, indicando um grau de pureza relativamente alto (Tabela 7).

Tabela 7: Descrição do rendimento e de faixa de fusão dos compostos (**11-14**).

Composto	Rendimento (%)	F. F. (°C) Experimental	F. F. (°C) Literatura
11	96	124 – 127	123 – 124 ⁶⁷
12	92	110 – 113	113 – 114 ⁶⁸
13	95	209 – 212	211 – 213 ⁶⁷
14	93	190 – 193	192 – 194 ⁶⁹

A caracterização das dibenzalacetonas (**11-14**) por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão apresentadas na (Tabela 8).

Tabela 8: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (**11-14**).

Composto	Banda de estiramento (cm ⁻¹)			Substituinte
	C=O	C=C olefina	C=C aromático	
11	1591	1510	1464, 1415	C-O: 1128
12	1609	1555	1420, 1370	-----
13	1653	1592	1490, 1402	C-Br: 1076
14	1650	1588	1492, 1405	C-Cl: 1087

Os compostos (**11-14**) apresentaram estiramento assimétrico associado ao grupo cetona (C=O) na região próximo a 1650 cm^{-1} , esta banda apareceu em uma frequência mais baixa do esperado próximo a ($1725\text{-}1705\text{ cm}^{-1}$) devido à conjugação existente com as olefinas. A banda referente à ligação (C=C) da olefina foi evidenciada próximo a 1500 cm^{-1} , enquanto os estiramentos associados ao anel aromático (C=C) se apresentaram com duas absorções próximas a 1460 e 1402 cm^{-1} .

A seguir, será discutido de forma mais detalhada o espectro de IV do composto (**13**) (R = 4-Br).

A caracterização da dibenzalacetona (**13**), por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão mostradas na (Figura 24). Nesse espectro, o estiramento assimétrico associado ao grupo cetona (C=O) gerou uma banda forte em 1653 cm^{-1} , a banda referente a ligação (C=C) da olefina apareceu em 1592 cm^{-1} , o estiramento associado ao grupo (=C-H) de anéis aromáticos gerou uma banda em 2930 cm^{-1} , enquanto os estiramentos associados as ligações (C=C) do anel aromático se apresentaram com duas absorções em 1490 e 1402 cm^{-1} . Observou-se também uma banda forte em 1076 cm^{-1} atribuída ao estiramento (C-Br) de brometos de arila e uma banda em 822 cm^{-1} evidenciando a *para*-substituição dos anéis.

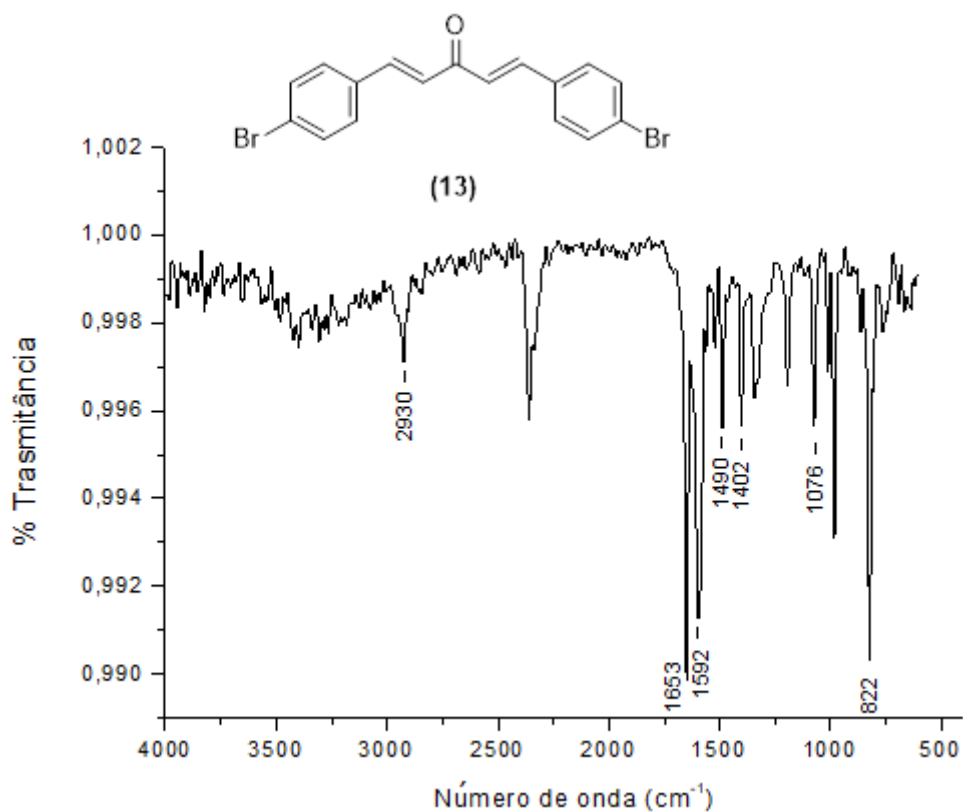


Figura 24: Principais absorções da região do infravermelho do composto (13).

A caracterização deste composto também foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , e seu espectro será discutido a seguir.

O espectro de RMN de ^1H referente ao composto (13) é mostrado na (Figura 24).

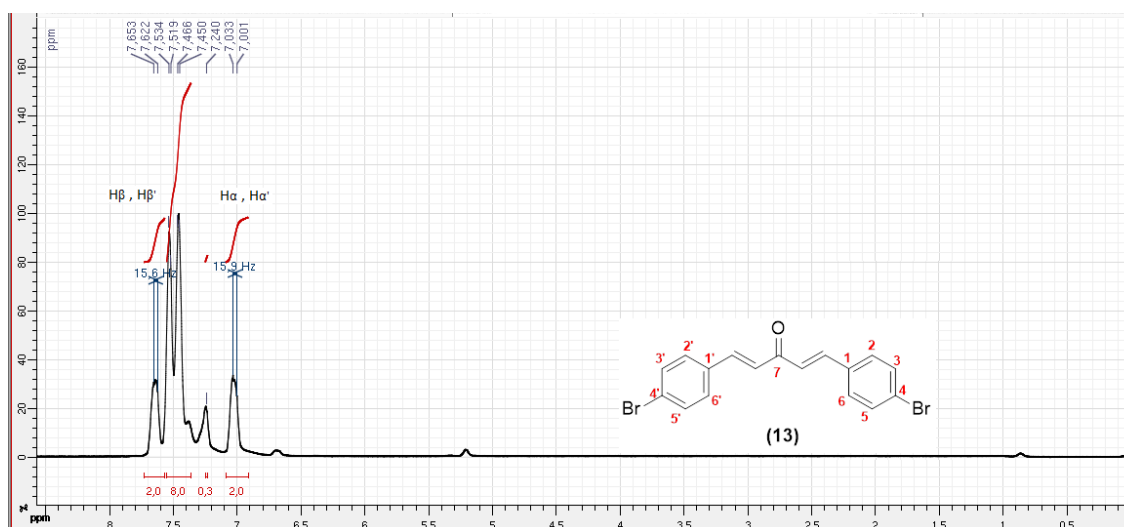


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H do composto (13) (CDCl_3 , 500 MHz).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto (**13**) pôde-se observar um duplete integrado para 2H quimicamente equivalentes H_α e $\text{H}_{\alpha'}$ à carbonila ($J= 15,9$ Hz) isomeria *trans* em δ 7,0 ppm. A constante de acoplamento entre os hidrogênios α , α' , β e β' indica que o composto é o isômero *E*; caso o composto fosse o isômero *Z*, a constante de acoplamento esperada seria de aproximadamente 12 Hz.⁶⁵ O sinal dos hidrogênios aromáticos H_3 , H_5 , H_3' , H_5' , H_2 , H_6 , H_2' e H_6' estão localizados na faixa de δ 7,5-7,6 ppm, multiplete integrado para (8H). Observa-se também um duplete integrado para 2H no δ 7,7 ppm referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H_β e $\text{H}_{\beta'}$ à carbonila.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto (**13**) (Figura 26) observaram-se 7 sinais correspondentes a todos os tipos de carbonos presentes na estrutura.

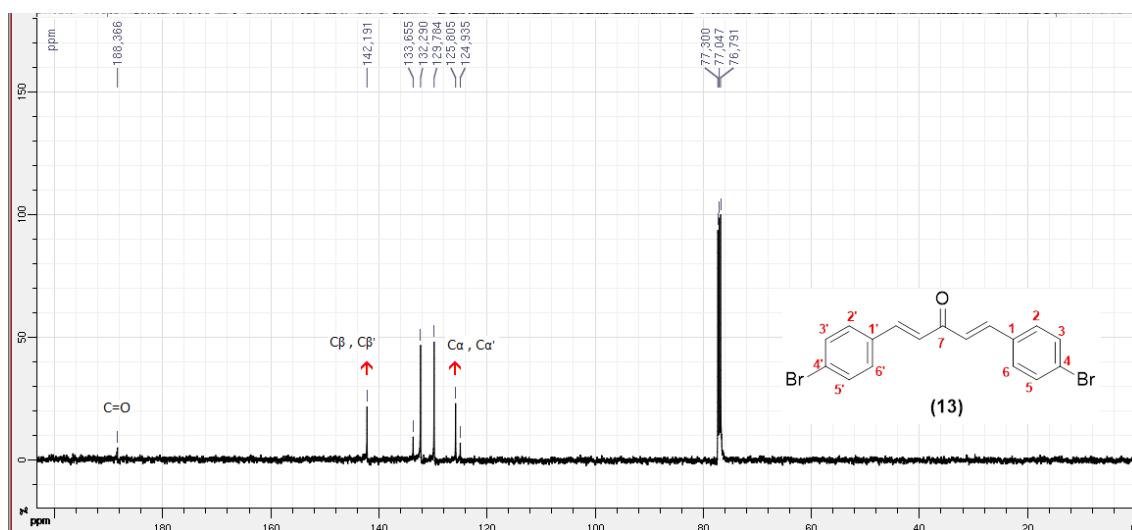


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (**13**) solvente CDCl_3 , 125 MHz.

Nesse espectro o sinal em δ 188,3 ppm é atribuído ao carbono carbonílico. Na faixa de δ 124,9 a 133,6 ppm são presentes os sinais dos carbonos aromáticos. Os sinais dos carbonos α e α' à carbonila foram identificados no deslocamento químico de δ 125,8 ppm e os sinais dos carbonos β e β' à carbonila foram observados em δ 142,1 ppm. O detalhamento das atribuições dos sinais de todos os carbonos da estrutura está mostrado na (Tabela 9).

Tabela 9: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto (13).

Atribuições	δ (ppm)
$\text{C}\alpha, \text{C}\alpha'$	125,8
$\text{C}\beta, \text{C}\beta'$	142,1
$\text{C} = \text{O}$	188,3
C_1, C_1'	133,6
$\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_2', \text{C}_6'$	129,7
$\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_3', \text{C}_5'$	132,2
C_4, C_4'	124,9

Por se tratar de uma série de compostos análogos os dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C das dibenzalacetonas (11-14) estão representados na sessão anexos, juntamente com os seus respectivos espectros.

5.4 Síntese das tiossemicarbazonas derivadas das dibenzalacetonas

Na quarta etapa, as tiossemicarbazonas (15-18) foram obtidas por meio da condensação das chalconas com a tiossemicarbazida em meio ácido. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 73 a 80%. O tempo reacional variou de 1 a 4 horas em temperatura ambiente. Os sólidos gerados foram filtrados à vácuo e deixados em dessecador para absorção de umidade. Os compostos obtidos nesta segunda etapa estão representados (Figura 27).

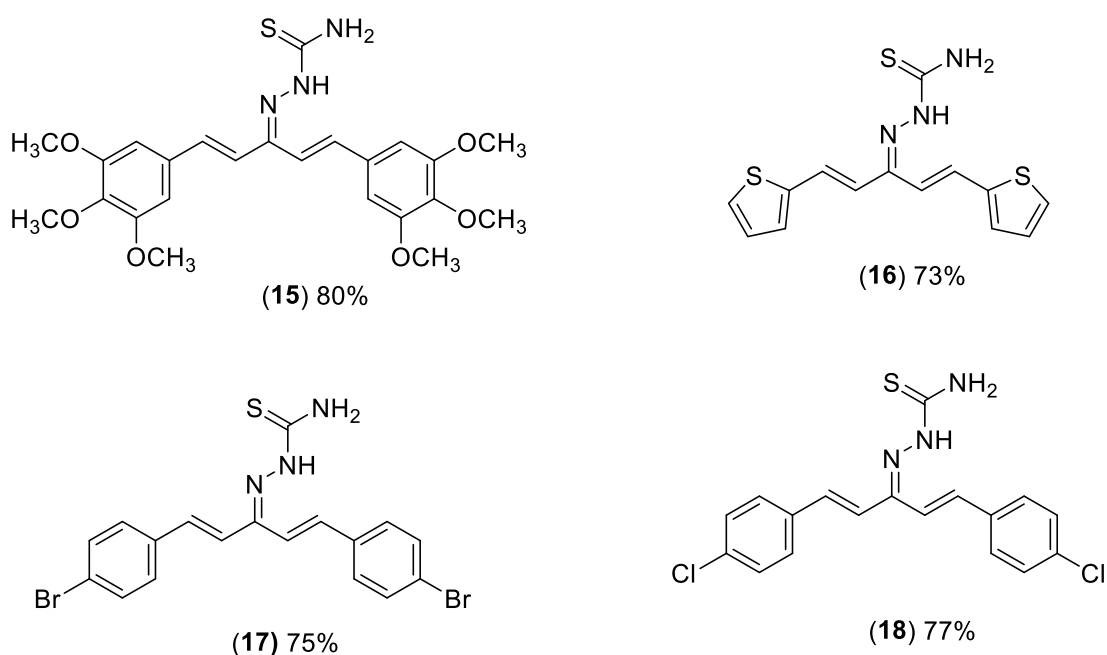


Figura 27: Tiossemicarbazonas sintetizadas com seus respectivos rendimentos.

Os valores de faixa de fusão correspondentes das tiossemicarbazonas (**15-18**) ficaram entre 2 a 3°C, indicando um grau de pureza relativamente alto e estão representados na (Tabela 10). Todos os compostos obtidos nessa etapa não são reportados na literatura.

Tabela 10: Descrição do rendimento e de faixa de fusão dos compostos (**15-18**).

Composto	Rendimento (%)	F. F. (°C) Experimental
15	80	250-252
16	73	217-220
17	75	230-232
18	77	226-228

A caracterização das tiossemicarbazonas (**15-18**) por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão apresentadas na (Tabela 11).

Tabela 11: Descrição das principais absorções da região do infravermelho dos compostos (**15-18**).

Composto	Banda de estiramento (cm ⁻¹)					
	C=N	C=C olefina	C=C aromático	N-H	Substituinte	C-H (sp ³)
15	1582	1456	1339, 1237	1500 *	C-O → 1128	2919
16	1610	1484	1420, 1360	3264 # 1094 *	---	---
17	1655	1596	1487, 1398	1202 *	<i>p</i> -subst. → 822 C-Br → 1076	---
18	1627	1601	1482, 1402	3236 # 1318 *	<i>p</i> -subst. → 822 C-Cl → 1084	---

estiramento
* dobramento

As tiossemicarbazonas (**15-18**) apresentaram estiramento associado ao grupo imina (C=N) próximo a 1650 cm⁻¹. A banda referente à ligação (C=C) da olefina foi evidenciada próximo a 1500 cm⁻¹, enquanto os estiramentos

associados ao anel aromático (C=C) se apresentaram com duas absorções próximas a 1480 e 1400 cm^{-1} .

A seguir, será discutido de forma mais detalhada o espectro de IV do composto (17) (R = 4-Br).

A caracterização da chalcona (17), por espectroscopia na região do infravermelho e as principais absorções observadas estão mostradas na (Figura 28). Nesse espectro, o estiramento associado ao grupo (C=N) do grupo imina gerou uma banda forte em 1655 cm^{-1} , a banda referente a ligação (C=C) da olefina apareceu em 1596 cm^{-1} , os estiramentos associados as ligações (C=C) do anel aromático se apresentaram com duas absorções em 1487 e 1398 cm^{-1} . Observou-se também uma banda forte em 1076 cm^{-1} atribuída ao estiramento (C-Br) de brometos de arila, uma banda em 1202 atribuída ao dobramento de N-H e uma banda em 822 cm^{-1} evidenciando a *para*-substituição do anel.

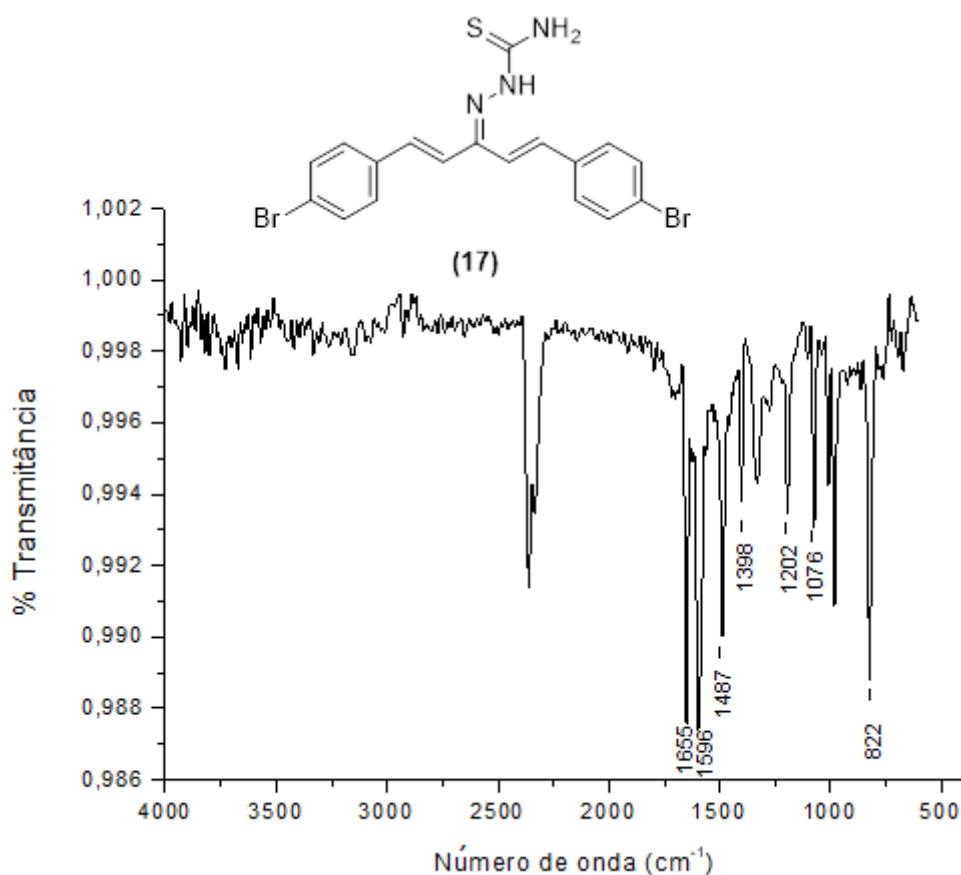


Figura 28: Principais absorções da região do infravermelho do composto (17).

A caracterização deste composto também foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , e seu espectro será discutido a seguir.

O espectro de RMN de ^1H referente ao composto (17) é mostrado na (Figura 29).

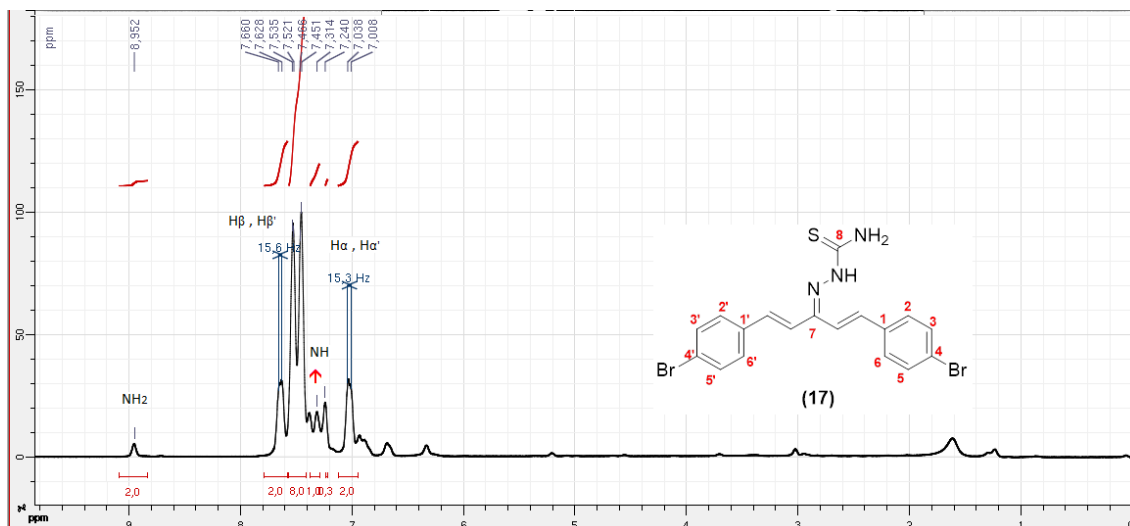


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do composto (17) (CDCl_3 , 500 MHz).

A análise do espectro acima nos permite observar dois dupletos ($J= 15,3$ Hz) isomeria *trans* referente aos hidrogênios olefínicos α , α' , β e β' ao nitrogênio hibridizado em sp^2 , sendo para (2H) $H\alpha$ e $H\alpha'$ δ 7,0 ppm e para 2H, $H\beta$ e $H\beta'$, δ 7,6 ppm. A constante de acoplamento entre os hidrogênios α e β indica que o composto é o isômero *E*; caso o composto fosse o isômero *Z*, a constante de acoplamento esperada seria de aproximadamente 12 Hz.⁶⁵ Os hidrogênios aromáticos H_3 , H_5 , H_2 , H_6 , H_3' , H_5' , H_2' e H_6' foram identificados na faixa de δ 7,4 a 7,5 ppm. Observa-se também um simpleto largo integrado para 1H no deslocamento químico de δ 7,3 ppm, referente ao hidrogênio do grupamento NH. Neste espectro observa-se ainda um simpleto em δ 8,9 ppm, integrado para 2H, referente aos hidrogênios do grupamento amina (NH_2) mais desblindado.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto (17) (Figura 30) observaram-se 8 sinais correspondentes a todos os tipos de carbonos presentes na estrutura.

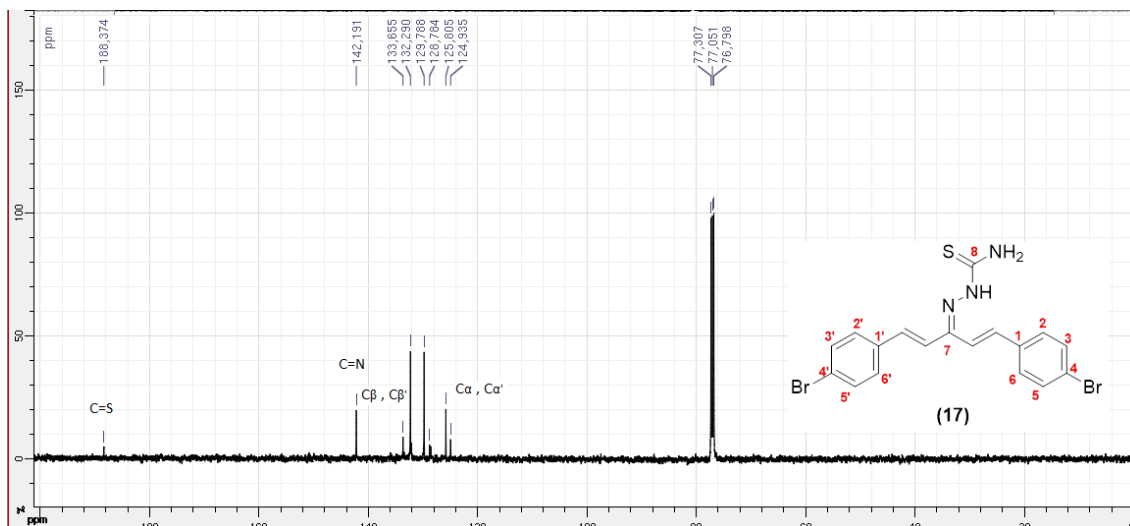


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (17) (CDCl_3 , 125 MHz).

Nesse espectro o sinal em δ 142,1 ppm é atribuído ao carbono do grupo imina ($\text{C}=\text{N}$). Na faixa de δ 125,8 a 132,2 ppm são presentes os sinais dos carbonos aromáticos. Os sinais dos carbonos α e α' ao grupo imina foram identificados em δ 124,9 ppm, já os carbonos β e β' ao grupo imina foram identificados em δ 133,6. O sinal em δ 188,3 ppm é atribuído ao carbono ($\text{C}=\text{S}$). O detalhamento das atribuições dos sinais de todos os carbonos da estrutura está mostrado na (Tabela 12).

Tabela 12: Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto (17).

Atribuições	δ (ppm)
$\text{C}\alpha, \text{C}\alpha'$	124,9
$\text{C}\beta, \text{C}\beta'$	133,6
$\text{C} = \text{N}$	142,1
$\text{C} = \text{S}$	188,3
C_1, C_1'	128,78
$\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_2', \text{C}_6'$	129,7
$\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_3', \text{C}_5'$	132,2
C_4, C_4'	125,8

Por se tratar de uma série de compostos análogos os dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C das tiossemicarbazonas (15-18) estão representados na sessão anexos, juntamente com os seus respectivos espectros.

6. RESULTADOS TESTES BIOLÓGICOS

Os dados biológicos foram analisados quanto aos valores de IC₅₀, EC₅₀ e IS.

- (IC₅₀): expressa a atividade inibitória, dose capaz de inibir 50% da doença e quanto menor for este valor, mais ativo é um composto.⁷⁰
- (EC₅₀): concentração em que o composto produz 50% da sua resposta máxima, ou seja, é uma medida da potência do composto. O composto mais potente apresenta menor valor de EC₅₀, pois menor quantidade é necessária para inibir a doença.⁷⁰
- (IS): o índice de seletividade expressa a segurança da substância testada. Valores ≥ 10 são considerados promissores e quanto maior é esse valor, considera-se o composto mais seguro com relação a toxicidade.⁷¹

6.1 Testes antineoplásicos

Os testes foram realizados na FUNED por Hizana Ricci Gontijo Haddad sob orientação da Dra. Christiane Contigli e da Dra. Luciana Maria Silva. Foram avaliados os efeitos sobre o carcinoma de cólon humano, tumor maligno que se desenvolve no intestino grosso (cólon) ou em sua porção final, o reto (final do intestino), utilizando células da linhagem tumoral RKO-AS-45-1. Essa neoplasia segundo o INCA para o ano de 2018 foram de 36.360 novos casos, sendo 17.380 entre os homens e 18.980 entre as mulheres.⁷²

Os resultados obtidos até o momento demonstram o efeito citotóxico *in vitro* de alguns dos derivados sintetizados. As amostras com os códigos **6**, **9** e **16** apresentaram ação contra a linhagem tumoral RKO-AS45-1. Na Tabela 13 são apresentados os valores de IC₅₀ dos compostos sintetizados. O derivado **9** apresentou menor valor de IC₅₀, podendo ser considerado o melhor, dentre os sintetizados, na inibição desta linhagem de células cancerosas. A seletividade dessas moléculas é maior para a linhagem tumoral, uma vez que, utilizando as mesmas concentrações, estas não chegaram a induzir a morte de 50% da população celular da linhagem controle. Estão sendo realizados estudos para a

determinação da potência inibitória e do índice de seletividade destes compostos.

Tabela 13: Testes realizados com a linhagem tumoral RKO-AS45-1.

Código	IC ₅₀ (KRO) (µM)
9	1778,18
16	4021,16
6	3458,28

6.2 Testes antichagásicos

Os testes foram realizados na UFTM sob a orientação do professor Dr. Pedro Ivo da Silva Maia.

Os ensaios biológicos realizados foram sobre as formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* na fase aguda da infecção, utilizando células da linhagem LLCM-K2 (macaca mulata), os dados obtidos são mostrados na (Tabela 14).

Tabela 14: Testes realizados com a linhagem LLCM-K2.

Código	IC ₅₀ (ama) (µM)	EC ₅₀ (LLCM-K2) (µM)	SI
6	12,25	39,89	325
7	46,42	45,12	0,97
8	31,96	65,17	2,03
9	30,40	80,49	2,64
10	40,59	36,03	0,88
BZN	5,64	204,00	36,00

A partir dos dados mostrados na (Tabela 14), é possível perceber que a amostra da tiossemicarbazona **6** apresentou boa atividade inibitória IC₅₀ quando comparada com o padrão benzonidazol (BZN – medicamento utilizado no tratamento da doença). Quando se compara os compostos **6** e **7**, análogos estruturais substituídos na posição para com diferentes átomos, observa-se que o composto **6** apresenta-se cerca de três vezes mais eficaz que o composto **7**. Quando se compara os compostos **8**, **9** e **10** substituídos por grupamentos metoxilas, observa-se que quanto menos substituído o composto for por estes grupamentos mais ativo ele se apresenta.

Com relação a potência inibitória EC_{50} , todas as amostras analisadas foram mais eficazes que o padrão, sendo a mais eficiente a molécula **6**, cerca de cinco vezes mais potente que o benzonidazol.

O índice de toxicidade dos compostos analisados, avaliada pelo índice de seletividade (IS), não foram melhores que o composto padrão.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram sintetizados 18 compostos, dentre os quais seis são inéditos (Figura 31).

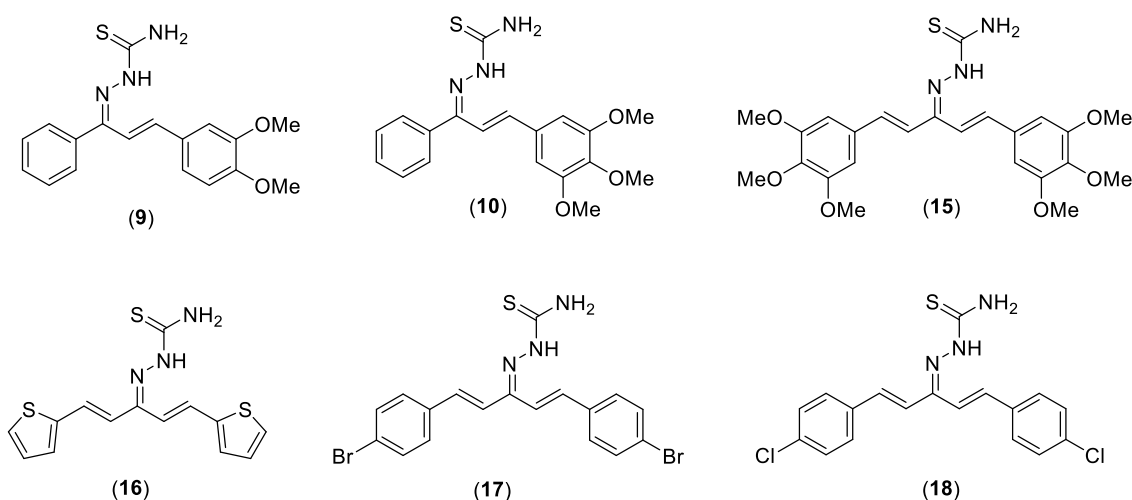


Figura 31: Compostos inéditos sintetizados.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e por Espectroscopia na Região do Infravermelho tendo suas estruturas confirmadas.

Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 71 a 98%.

Com os testes biológicos realizados até o momento foi possível constatar que os compostos **6**, **9** e **16** apresentaram atividade inibitória contra o carcinoma de cólon humano. E, dentre estes, o derivado mais ativo foi o **9** ($IC_{50} = 1778,18 \mu\text{M}$). Para os testes antichagásicos, até o momento, somente os compostos **6**, **7**, **8**, **9** e **10** foram testados. Todos apresentaram atividade contra o Protozoário *Trypanosoma cruzi* presente na fase aguda da doença, linhagem LLCM-K2 (macaca mulata), sendo o mais eficaz o composto **6** ($IC_{50} = 12,25 \mu\text{M}$). Um dado interessante é que todas as moléculas testadas são mais potentes, ou seja,

apresentam valores menores de EC_{50} em relação ao medicamento usualmente empregado no tratamento desta infecção.

Cabe ressaltar que todos os produtos também estão sendo testados contra a linhagem tumoral SK-OV-3 (câncer de ovário).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Pletsch, M. *Biotecnologia: Ciência e Desenvolvimento* **1998**, 4, 12.
- (2) Dias, J. C. P.; Ramos Jr, A. N.; Gontijo, E. D.; Luquetti, A.; Shikanai-Yasuda, M. A.; Coura, J. R.; Torres, R. M.; Melo, J. R. d. C.; Almeida, E. A. d.; Oliveira Jr, W. d. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* **2016**, 25, 7.
- (3) da Costa, M. M. R.; Costa, E. S.; Vilaça, D. H. V.; da Silva, G. O.; Pires, L. P.; de Carvalho, W. S. G.; de Araújo, I. M. F.; de Souza Tavares, A. V.; Rufino, I. E. M.; Cavalcante, I. C. G. M. *Brazilian Journal of Health Review* **2018**, 1, 252.
- (4) Almeida, V. D.; Leitão, A.; Reina, L. d. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P. *Quim Nova* **2005**, 28, 118.
- (5) Brasil. *A situação do câncer no Brasil*; INCA: Rio de Janeiro, 2006.
- (6) Brasil. Como surge o câncer? Disponível em <<http://www1.inca.gov.br/impressao.asp?op=cv&id=317>>. Acesso em 08/03/19.
- (7) Brasil. Falando sobre câncer. Disponível em <http://www.saude.pb.gov.br/web_data/saude/cancer/documento_6.ppt>. Acesso em 08/03/19.
- (8) Brasil. Folha informativa - câncer. Disponível em <https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acesso em 08/03/19.
- (9) Feun, L.; Modiano, M.; Lee, K.; Mao, J.; Marini, A.; Savaraj, N.; Plezia, P.; Almassian, B.; Colacino, E.; Fischer, J. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2002**, 50, 223.
- (10) Brasil. Estatísticas de câncer. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 08/03/19.
- (11) Brasil. Tratamento do câncer. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/tratamento>>. Acesso em 11/03/19.
- (12) Oncoguia., I. Tipos de Tratamento contra o Câncer. Disponível em <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-tratamento-contr-o-cancer/9017/1034/>>. Acesso em 11/03/19.
- (13) ESTEVES, E. A.; Monteiro, J. B. R. *Rev. Nutr* **2001**, 14, 43.
- (14) Brito, A.; Ribeiro, M.; Abrantes, A.; Gonçalves, A.; Sarmiento-Ribeiro, A.; Tralhão, J.; Botelho, M. *Revista Portuguesa de Cirurgia* **2013**, 25, 23.
- (15) Ribeiro, M. R. D. Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra - Portugal, 2013.
- (16) Barbosa, S. I. C. Dissertação de mestrado, Universidade Fernando Pessoa - Portugal, 2015.
- (17) Brunton, L. L.; Knollmann, B. C. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*; Artmed Editora, 2018.
- (18) Brasil. Doença de Chagas: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>>. Acesso em 08/03/19.
- (19) Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf>. Acesso em 08/03/19.
- (20) Brasil. Ciclo evolutivo. Disponível em <<http://chagas.fiocruz.br/ciclo-evolutivo/>>. Acesso em 09/03/19.
- (21) Varella, M. H. B. Doença de chagas. Disponível em <<https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/doenca-de-chagas/>>. Acesso em 09/03/19.
- (22) Coura, J. R. *Ciência e Cultura* **2003**, 55, 30.

- (23) Gomes, C.; Almeida, A. B.; Rosa, A. C.; Araujo, P. F.; Teixeira, A. R. *International Journal of Infectious Diseases* **2019**.
- (24) Frazão, W. *Biologia: A ciência da vida*. Disponível em <http://wesleibio.blogspot.com/2016_03_15_archive.html>. Acesso em 09/03/19.
- (25) Ferreira, H. O. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **1990**, *23*, 209.
- (26) de Pontes, V. M. O.; Souza Júnior, A.; da Cruz, F. M. T.; Coelho, H. L. L.; Dias, A. T. N.; Coêlho, I. C. B. *Rev Soc Bras Med Trop* **2010**, *43*, 182.
- (27) Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorski, J. A. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2004**, *14*, 1669.
- (28) Mahapatra, D. K.; Asati, V.; Bharti, S. K. *European journal of medicinal chemistry* **2015**, *92*, 839.
- (29) Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K. *Life Sciences* **2016**, *148*, 154.
- (30) K Sahu, N.; S Balbhadra, S.; Choudhary, J.; V Kohli, D. *Current Medicinal Chemistry* **2012**, *19*, 209.
- (31) Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. *European journal of medicinal chemistry* **2014**, *85*, 758.
- (32) Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 7762.
- (33) Borchhardt, D. M.; Mascarello, A.; Chiaradia, L. D.; Nunes, R. J.; Oliva, G.; Yunes, R. A.; Andricopulo, A. D. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2010**, *21*, 142.
- (34) da Silva, F. M.; Jones Jr, J. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 646.
- (35) Eddarir, S.; Cotelle, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 5359.
- (36) Martins, D. L. *Revista Virtual de Química* **2009**, *1*, 186.
- (37) Zamani, H.; Wachter-Jurcsak, N. *Journal of Chemical Education* **1999**, *76*, 653.
- (38) Bieber, L. W. *Química Nova* **1999**, *22*, 605.
- (39) Handayani, S. In *International Conference on Chemical, Biological and Environmental Engineering*; World Scientific: Singapura, 2009; Vol. 1.
- (40) de Mello, T. F.; Bitencourt, H. R.; Pedroso, R. B.; Aristides, S. M.; Lonardoni, M. V.; Silveira, T. G. *Experimental parasitology* **2014**, *136*, 27.
- (41) Hosoya, T.; Nakata, A.; Yamasaki, F.; Abas, F.; Shaari, K.; Lajis, N. H.; Morita, H. *Journal of natural medicines* **2012**, *66*, 166.
- (42) Abou-Melha, K.; Faruk, H. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2008**, *5*, 122.
- (43) Lobana, T. S.; Kumari, P.; Hundal, G.; Butcher, R. J. *Polyhedron* **2010**, *29*, 1130.
- (44) Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2003**, *96*, 298.
- (45) Teitz, Y. a.; Ronen, D.; Vansover, A.; Stematsky, T.; Riggs, J. *Antiviral Research* **1994**, *24*, 305.
- (46) West, D. X.; Liberta, A. E.; Padhye, S. B.; Chikate, R. C.; Sonawane, P. B.; Kumbhar, A. S.; Yerande, R. G. *Coordination Chemistry Reviews* **1993**, *123*, 49.
- (47) Bharti, N.; Husain, K.; Garza, M. G.; Cruz-Vega, D. E.; Castro-Garza, J.; Mata-Cardenas, B. D.; Naqvi, F.; Azam, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 3475.
- (48) Panico, R.; Powell, W.; Richer, J.-C. *A guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds*; Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
- (49) Tenório, R. P.; Góes, A. J.; de Lima, J. G.; de Faria, A. R.; Alves, A. J.; de Aquino, T. M. *Química Nova* **2005**, *28*, 1030.
- (50) Casas, J.; Garcia-Tasende, M.; Sordo, J. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, *209*, 197.
- (51) Lemke, T. L.; Shek, T. W.; Cates, L.; Smith, L. K.; Cosby, L. A.; Sartorelli, A. C. *Journal of medicinal chemistry* **1977**, *20*, 1351.

- (52) Ota, A. T.; Temperini, M. L.; Arêas, E. P.; Loos, M. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1998**, *451*, 269.
- (53) Beraldo, H. *Química Nova* **2004**, *27*, 461.
- (54) Matesanz, A. I.; Souza, P. *Journal of inorganic biochemistry* **2007**, *101*, 245.
- (55) Patel, H. D.; Divatia, S. M.; Clercq, E. d. *Indian J. Chem.* **2013**, *52B*.
- (56) Bauer, D. J. *Lancet* **1963**, *35*, 494.
- (57) ARORA, S.; AGARWAL, S.; SINGHAL, S. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2014**, *6*, 3.
- (58) Bitencourt, H.; Santos, L.; Souza Filho, A. *Planta daninha* **2007**, *25*, 747.
- (59) Hull, L. A. *Journal of Chemical Education* **2001**, *78*, 226.
- (60) Sarda, S.; Jadhav, W.; Bhusare, S.; Wasmatkar, S.; Dake, S.; Pawar, R. *International Journal of ChemTech Research* **2009**, *1*, 265.
- (61) Mikołajczyk, M.; Grzejszczak, S.; Midura, W.; Zatorski, A. *Synthesis* **1976**, *06*.
- (62) Rasheed, L.; Hasan, A. *Asian Journal of Chemistry* **2007**, *19*, 5057.
- (63) Kochetkov, N.; Belyaev, V. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1960**, *30*, 1495.
- (64) Ducki, S.; Rennison, D.; Woo, M.; Kendall, A.; Chabert, J. F. D.; McGown, A. T.; Lawrence, N. J. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2009**, *17*, 7698.
- (65) Carey, F. A. *Química Orgânica*; 7 ed.; Mc Graw Hill: São Paulo, 2009; Vol. 1.
- (66) Zhang, H.-J.; Qian, Y.; Zhu, D.-D.; Yang, X.-G.; Zhu, H.-L. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, *46*, 4702.
- (67) Ohoi, H.; Yamakoshi, H.; Tomizawa, M.; Shibuya, M.; Kakudo, Y.; Takahashi, A.; Takahashi, S.; Kato, S.; Suzuki, T.; Ishioka, C. *Molecular cancer therapeutics* **2006**, *5*, 2563.
- (68) Miller, R. E.; Nord, F. *The Journal of Organic Chemistry* **1951**, *16*, 1720.
- (69) Chen, G.; Li, J.; Duan, H.; Li, T. *CHEMISTRY MAGAZINE* **2004**, *6*, 7.
- (70) Marques, F. Estudo in vitro revela composto com alta atividade e seletividade contra o T. cruzi. Disponível em <<https://agencia.fiocruz.br/estudo-in-vitro-revela-composto-com-alta-atividade-e-seletividade-contra-o-t-cruzi>>. Acesso em 19/03/19.
- (71) Lopes, E. O. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, 2015.
- (72) Brasil. Câncer de intestino. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>>. Acesso em 17/03/19.

ANEXOS

Dados das caracterizações dos compostos

RESUMO

Será apresentado os espectros de infravermelho e de RMN de hidrogênio e carbono.

9. ANEXOS

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

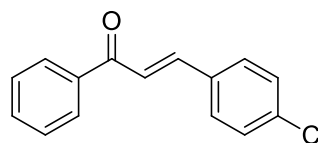
Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁OCl

Massa Molar: 242 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 96%

F. F.: 108 – 110 °C



(1)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1660; (C=C olefina) 1591; (C=C aromático) 1465 e 1402; (C-Cl) 1090; (=C-H sp²) 3241; (anel *p*-subst.) 813; (harmônica *p*-subst.) 2356.

Nome: (2E)-3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

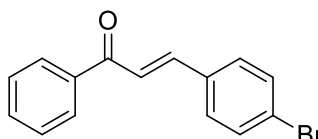
Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁OBr

Massa Molar: 287 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 94%

F. F.: 121 – 122 °C



(2)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) → (C=O) 1662; (C=C olefina) 1598; (C=C aromático) 1482 e 1444; (C-Br) 1069; (=C-H sp²) 3419; (anel *p*-subst.) 813.

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

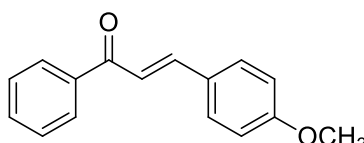
Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄O₂

Massa Molar: 238 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 97%

F. F.: 64 – 66 °C



(3)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1602; (C=C olefina) 1511; (C=C aromático) 1471 e 1422; (C-O) 1252; (=C-H sp²) 3261; (anel *p*-subst.) 822; (harmônica *p*-subst.) 2048; (C-H sp³) 2834.

Nome: (2E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

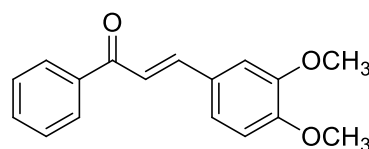
Fórmula Molecular: C₁₇H₁₆O₃

Massa Molar: 268 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 98%

F. F.: 81 – 83 °C



(4)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1604; (C=C olefina) 1519; (C=C aromático) 1468 e 1420; (C-O) 1261; (=C-H sp²) 3344; (C-H sp³) 2968.

Nome: (2E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

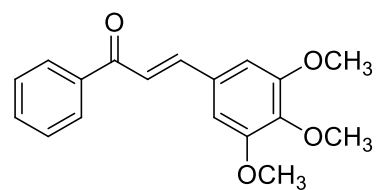
Fórmula Molecular: C₁₈H₁₈O₄

Massa Molar: 298 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 98%

F. F.: 135 – 137 °C



(5)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}): (C=O) 1581; (C=C_{olefina}) 1504; (C=C_{aromático}) 1473 e 1419; (C-O) 1114; (=C-H sp^2) 3344; (C-H sp^3) 2827.

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ¹H dos compostos (1-5)

Composto	Atribuições	Integral	Sinais		
			δ (ppm)	M	J (Hz)
1	H ₃ , H ₅	(2H)	7,98	<i>d</i>	7,5
	H β	(1H)	7,75	<i>d</i>	15,7
	H α , H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(8H)	7,36-7,59	<i>m</i>	-
2	H ₂ , H ₄	(2H)	7,98	<i>d</i>	7,3
	H β	(1H)	7,73	<i>d</i>	15,7
	H α , H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(8H)	7,47-7,59	<i>m</i>	-
3	H ₃ , H ₅	(2H)	7,98	<i>d</i>	7,6
	H ₂ , H ₆	(2H)	6,92	<i>d</i>	8,5
	H β	(1H)	7,78	<i>d</i>	15,6
	H α	(1H)	7,41	<i>d</i>	15,7
	H _{2'} , H _{6'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(5H)	7,37-7,59	<i>m</i>	-
4	4-OCH ₃	(1H)	3,83	<i>s</i>	-
	H ₂	(1H)	6,21	<i>s</i>	-
	H ₅	(1H)	5,95	<i>d</i>	8,4
	H ₆	(1H)	6,29	<i>t</i>	-
	H β	(1H)	6,82	<i>d</i>	15,6
	H α	(1H)	6,45	<i>d</i>	15,6
	H _{2'} , H _{6'}	(2H)	7,06	<i>d</i>	7,3
	H _{3'} , H _{5'}	(2H)	6,55	<i>t</i>	-
	H _{4'}	(1H)	6,26	<i>t</i>	-
	3,4-OCH ₃	(6H)	3,00	<i>d</i>	-
5	H ₂ , H ₆	(2H)	6,84	<i>s</i>	-
	H β , H α , H _{2'} , H _{6'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(7H)	7,24-7,99	<i>m</i>	-
	3,4,5-OCH ₃	(9H)	3,89	<i>s</i>	-

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (1-5)

Composto	Atribuições	δ (ppm)	
1	C α	122,5	
	C β	143,3	
	C = O	190,2	
	C ₁	132,9	
	C ₂ , C ₆	129,6	
	C ₃ , C ₅	128,7	
	C ₄	136,4	
	C _{1'}	133,4	
	C _{2'} , C _{6'}	128,5	
	C _{3'} , C _{5'}	129,2	
	C _{4'}	138,0	
	2	C α	122,5
		C β	143,3
C = O		190,2	
C ₁		132,9	
C ₂ , C ₆		128,7	
C ₃ , C ₅		132,2	
C ₄		124,8	
C _{1'}		138,0	
C _{2'} , C _{6'}		128,5	
C _{3'} , C _{5'}		129,8	
C _{4'}		133,8	
3		C α	119,8
		C β	144,7
	C ₇	55,4	
	C = O	190,6	
	C ₁	127,6	
	C ₂ , C ₆	130,2	
	C ₃ , C ₅	114,4	
	C ₄	161,7	
	C _{1'}	132,6	
	C _{2'} , C _{6'}	128,4	
	C _{3'} , C _{5'}	128,6	
	C _{4'}	138,5	
	4	C α	120,1
C β		145,0	
C ₇		56,0	
C ₈		56,0	
C = O		190,6	
C ₁		127,9	
C ₂		110,1	
C ₃		151,4	
C ₄		149,2	
C ₅		111,1	

	C ₆	123,2
	C _{1'}	138,5
	C _{2', C_{6'}}	128,4
	C _{3', C_{5'}}	128,6
	C _{4'}	132,6
5	C _α	121,5
	C _β	145,0
	C _{7, C₉}	56,2
	C ₈	61,0
	C = O	190,6
	C ₁	128,5
	C _{2, C₆}	105,7
	C _{3, C₅}	153,5
	C ₄	140,5
	C _{1'}	138,3
	C _{2', C_{6'}}	128,6
	C _{3', C_{5'}}	130,4
	C _{4'}	132,7

Nome: (Z)-2-((E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop)hidrazinacarbotiamina
 Nome: (Z)-2-((E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop)hidrazinacarbotiamina

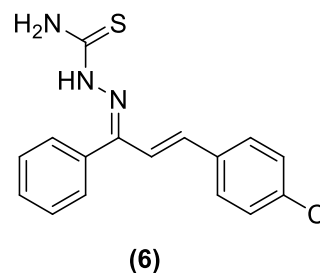
Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄ClN₃S

Massa Molar: 315 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 81%

F. F.: 218 – 220 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=N) 1639; (C=C olefina) 1619; (C=C aromático) 1479 e 1400; (C-Cl) 1085; (=C-H sp²) 3416; (ANEL *p*-subst.) 815; (N-H estiramento) 3230; (N-H dobramento) 1253.

Nome: (Z)-2-((E)-3-(4-bromofenil)-1-fenilprop)hidrazinacarbotiamina

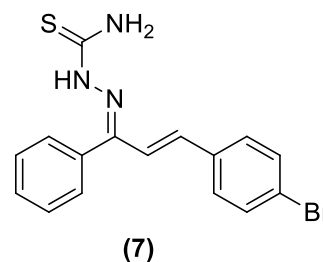
Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄BrN₃S

Massa Molar: 359 g/mol

Estado Físico: Sólido

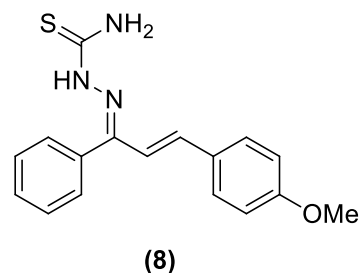
Rendimento: 79%

F. F.: 228 – 230 °C



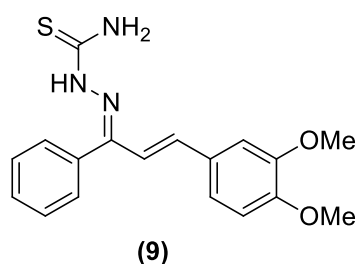
IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=N) 1661; (C=C olefina) 1639; (C=C aromático) 1484 e 1392; (C-Br) 1071; (=C-H sp²) 3407; (anel *p*-subst.) 812; (N-H estiramento) 3234; (N-H dobramento) 1221.

Nome: (Z)-2-((E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop)hidrazinacarbotiamina
Fórmula Molecular: C₁₇H₁₇N₃OS
Massa Molar: 311 g/mol
Estado Físico: Sólido
Rendimento: 72%
F. F.: 226 – 228 °C



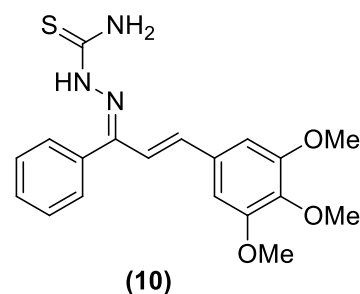
IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=N) 1637; (C=C_{olefina}) 1618; (C=C_{aromático}) 1402 e 1383; (C-O) 1258; (=C-H *sp*²) 3435; (ANEL *p*-subst.) 804; (N-H estiramento) 3236; (N-H dobramento) 1512; (C-H *sp*³) 2364.

Nome: (Z)-2-((E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenilprop)hidrazinacarbotiamina
Fórmula Molecular: C₁₈H₁₉N₃O₂S
Massa Molar: 341 g/mol
Estado Físico: Sólido
Rendimento: 75%
F. F.: 245 – 249 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=N) 1645; (C=C_{olefina}) 1500; (C=C_{aromático}) 1410 e 1329; (C-O) 1265; (=C-H *sp*²) 3470; (N-H dobramento) 1467; (C-H *sp*³) 2826.

Nome: (Z)-2-((E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-fenilprop)hidrazinacarbotiamina
Fórmula Molecular: C₁₉H₂₁N₃O₃S
Massa Molar: 371 g/mol
Estado Físico: Sólido
Rendimento: 71%
F. F.: 247 – 251 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=N) 1645; (C=C_{olefina}) 1504; (C=C_{aromático}) 1473 e 1419; (C-O) 1123; (=C-H *sp*²) 3425; (N-H estiramento) 3154; (N-H dobramento) 1601; (C-H *sp*³) 2826.

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ^1H dos compostos (6-10)

Composto	Atribuições	Integral	Sinais		
			δ (ppm)	M	J (Hz)
6	H α	(1H)	6,38	<i>d</i>	16,2
	H β	(1H)	7,03	<i>d</i>	16,2
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'} H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(7H)	7,39-7,79	<i>m</i>	-
	H ₃ , H ₅	(2H)	8,03-8,04	<i>d</i>	-
	NH	(1H)	6,47	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,54	<i>s</i>	-
7	H α	(1H)	6,3	<i>d</i>	16,3
	H β	(1H)	7,0	<i>d</i>	16,3
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'} H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(7H)	7,40-8,0	<i>m</i>	-
	H ₃ , H ₅	(2H)	7,40-7,70	<i>d</i>	-
	NH	(1H)	6,40	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,50	<i>s</i>	-
8	H α	(1H)	6,31	<i>d</i>	16,3
	H β	(1H)	6,42	<i>d</i>	16,3
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'} H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(7H)	7,24-8,08	<i>m</i>	-
	H ₃ , H ₅	(2H)	7,00-7,01	<i>d</i>	-
	NH	(1H)	6,92	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,55	<i>s</i>	-
9	4- OCH ₃	(3H)	3,92	<i>s</i>	-
	H α	(1H)	6,32	<i>d</i>	16,3
	H β	(1H)	6,35	<i>d</i>	16,3
	H ₂ , H ₆ , H ₅ , H _{2'} , H _{6'} H _{3'} , H _{5'} , H _{4'}	(8H)	6,93-8,04	<i>m</i>	-
	NH	(1H)	6,83	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,52	<i>s</i>	-
10	3,4-OCH ₃	(6H)	3,97	<i>s</i>	-
	H α	(1H)	6,38	<i>d</i>	16,2
	H β	(1H)	7,01	<i>d</i>	16,2
	H ₂ , H ₆	(2H)	7,27-7,29	<i>d</i>	-
	H _{3'} , H _{4'} , H _{5'}	(3H)	7,58-7,61	<i>m</i>	-
	H _{2'} , H _{6'}	(2H)	8,02-8,04	<i>d</i>	-
	NH	(1H)	6,55	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,52	<i>s</i>	-
	3,4,5-OCH ₃	(9H)	3,87	<i>s</i>	-

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (6-10)

Composto	Atribuições	δ (ppm)
6	C α	122,5
	C β	143,3
	C = N	152,0
	C=S	178,5
	C ₁	130,4
	C ₂ , C ₆	129,0
	C ₃ , C ₅	128,2
	C ₄	137,4
	C _{1'}	134,7
	C _{2'} , C _{6'}	129,2
	C _{3'} , C _{5'}	128,2
	C _{4'}	130,0
	7	C α
C β		143,4
C = N		152,0
C=S		178,5
C ₁		132,2
C ₂ , C ₆		128,2
C ₃ , C ₅		132,0
C ₄		124,8
C _{1'}		134,7
C _{2'} , C _{6'}		129,8
C _{3'} , C _{5'}		128,7
C _{4'}		130,4
8		C α
	C β	132,5
	C = N	144,7
	C=S	178,3
	C ₁	125,6
	C ₂ , C ₆	128,6
	C ₃ , C ₅	114,4
	C ₄	161,7
	C _{1'}	138,5
	C _{2'} , C _{6'}	128,4
	C _{3'} , C _{5'}	127,6
	C _{4'}	130,2
	9	C ₇
C α		120,1
C β		145,0
C = N		151,5
C=S		178,3
C ₁		127,9
C ₂		110,1
C ₃	149,3	

	C ₄	138,5
	C ₅	111,1
	C ₆	123,2
	C ₂ , C ₆ '	128,6
	C ₃ ', C ₅ '	128,4
	C ₁ '	132,6
	C ₄ '	129,9
	C ₇ , C ₈	56,0
10	C α	121,5
	C β	132,7
	C = N	145,0
	C=S	177,8
	C ₁	105,7
	C ₂ , C ₆	104,2
	C ₃ , C ₅	140,5
	C ₄	138,3
	C ₈	61,0
	C ₁ '	130,4
	C ₄ '	130,0
	C ₇ , C ₉	56,2
	C ₃ ', C ₅ '	128,5
	C ₂ ', C ₆ '	128,6

Nome: (1*E*,4*E*)-1,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona

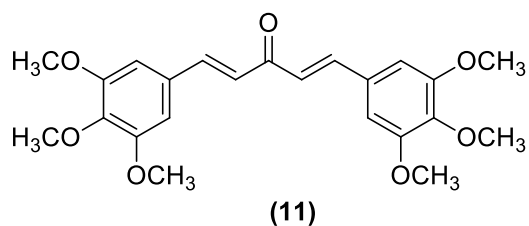
Fórmula Molecular: C₂₃H₂₆O₇

Massa Molar: 414 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 96%

F. F.: 124 - 127 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1591; (C=C_{olefina}) 1510; (C=C_{aromático}) 1464 e 1415; (C-O) 1128; (=C-H *sp*²) 3000; (C-H *sp*³) 2830.

Nome: (1*E*,4*E*)-1,5-bis(2-tiofenil)penta-1,4-dien-3-ona

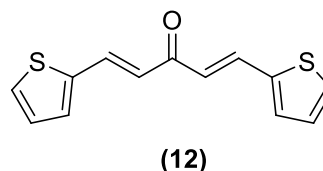
Fórmula Molecular: C₁₃H₁₀OS₂

Massa Molar: 246 g/mol

Estado Físico: Sólido

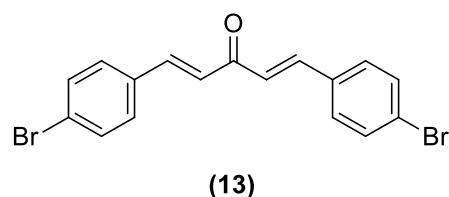
Rendimento: 92%

F. F.: 110 - 113 °C



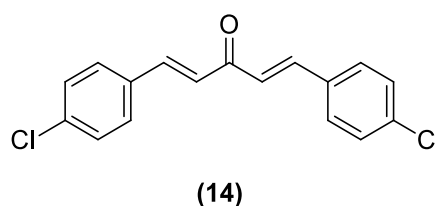
IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1609; (C=C_{OLEFINA}) 1555; (C=C_{AROMÁTICO}) 1420 e 1370; (=C-H *sp*²) 3073.

Nome: (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona
 Fórmula Molecular: C₁₇H₁₂Br₂O
 Massa Molar: 392 g/mol
 Estado Físico: Sólido
 Rendimento: 95%
 F. F.: 209 - 212 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1653; (C=C_{olefina}) 1592; (C=C_{aromático}) 1490 e 1402; (C-Br) 1076; (=C-H *sp*²) 2930; (anel *p*-subst.) 822.

Nome: (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona
 Fórmula Molecular: C₁₇H₁₂Cl₂O
 Massa Molar: 303 g/mol
 Estado Físico: Sólido
 Rendimento: 93%
 F. F.: 190 - 193 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹): (C=O) 1650; (C=C_{olefina}) 1588; (C=C_{aromático}) 1492 e 1405; (C-Cl) 1087; (=C-H *sp*²) 3043; (anel *p*-subst.) 821.

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ¹H dos compostos (11-14)

Composto	Atribuições	Integral	Sinais		
			δ (ppm)	M	J (Hz)
11	H _α , H _{α'}	(2H)	6,98	<i>d</i>	15,0
	H _β , H _{β'}	(2H)	7,66	<i>d</i>	15,0
	H ₇ , H ₈ , H ₉ , H _{7'} , H _{8'} , H _{9'}	(18H)	3,93	<i>s</i>	-
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'}	(4H)	6,87	<i>s</i>	-
12	H _α , H _{α'}	(2H)	6,80	<i>d</i>	15,7
	H _β , H _{β'}	(2H)	7,82	<i>d</i>	15,7
	H ₃ , H _{3'}	(2H)	7,05	<i>t</i>	-
	H ₂ , H _{2'}	(2H)	7,31	<i>d</i>	-
	H ₄ , H _{4'}	(2H)	7,38	<i>d</i>	-
13	H _α , H _{α'}	(2H)	7,07	<i>d</i>	15,6
	H _β , H _{β'}	(2H)	7,70	<i>d</i>	15,6
	H ₃ , H ₅ , H _{3'} , H _{5'}	(4H)	7,50	<i>d</i>	-
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'}	(4H)	7,58	<i>d</i>	-
14	H _α , H _{α'}	(2H)	7,08	<i>d</i>	15,6
	H _β , H _{β'}	(2H)	7,73	<i>d</i>	15,6
	H ₃ , H ₅ , H _{3'} , H _{5'}	(4H)	7,43	<i>d</i>	-
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'}	(4H)	7,58	<i>d</i>	-

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (11-14)

Composto	Atribuições	δ (ppm)
11	$\text{C}\alpha, \text{C}\alpha'$	124,8
	$\text{C}\beta, \text{C}\beta'$	143,3
	$\text{C} = \text{O}$	188,5
	C_8, C_8'	61,0
	C_1, C_1'	130,2
	C_4, C_4'	140,4
	$\text{C}_7, \text{C}_9, \text{C}_7', \text{C}_9'$	56,2
	$\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_2', \text{C}_6'$	105,6
	$\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_3', \text{C}_5'$	153,5
12	$\text{C}\alpha, \text{C}\alpha'$	124,4
	$\text{C}\beta, \text{C}\beta'$	131,8
	$\text{C} = \text{O}$	187,7
	C_1, C_1'	140,3
	C_2, C_2'	128,8
	C_3, C_3'	128,3
	C_4, C_4'	135,6
13	$\text{C}\alpha, \text{C}\alpha'$	125,8
	$\text{C}\beta, \text{C}\beta'$	142,1
	$\text{C} = \text{O}$	188,3
	C_1, C_1'	133,6
	$\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_2', \text{C}_6'$	129,7
	$\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_3', \text{C}_5'$	132,2
	C_4, C_4'	124,9
14	$\text{C}\alpha, \text{C}\alpha'$	125,7
	$\text{C}\beta, \text{C}\beta'$	142,0
	$\text{C} = \text{O}$	188,3
	C_1, C_1'	133,2
	$\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_2', \text{C}_6'$	129,5
	$\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_3', \text{C}_5'$	129,3
	C_4, C_4'	136,5

Nome: 2-((1E,4E)-1,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-hidrazinacarbotiamina

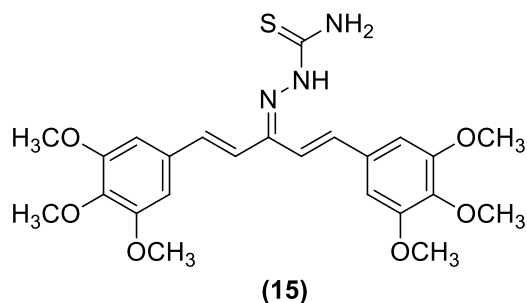
Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

Massa Molar: 487 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 80%

F. F.: 250 – 252 °C



IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}): (C=N) 1582; (C=C_{olefina}) 1456; (C=C_{aromático}) 1339 e 1237; (C-O) 1128; (N-H_{dobração}) 1500; (C-H_{sp³}) 2919.

Nome: 2-((1E,4E)-1,5-bis(2-tiofenil)penta-1,4-dien-3-hidrazinacarbotiamina

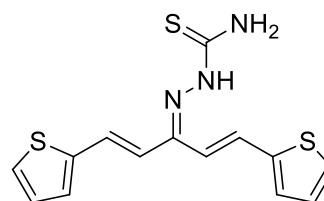
Fórmula Molecular: C₁₄H₁₃N₃S₃

Massa Molar: 319 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 73%

F. F.: 217 - 220 °C



(16)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}): (C=N) 1610; (C=C_{olefina}) 1484; (C=C_{aromático}) 1420 e 1360; (=C-H_{sp²}) 3422; (N-H_{estiramento}) 3264; (N-H_{dobração}) 1094.

Nome: 2-((1E,4E)-1,5-bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-hidrazinacarbotiamina

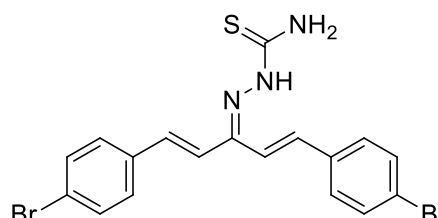
Fórmula Molecular: C₁₈H₁₅Br₂N₃S

Massa Molar: 465 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 75%

F. F.: 230 - 232 °C



(17)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}): (C=N) 1655; (C=C_{olefina}) 1596; (C=C_{aromático}) 1487 e 1398; (C-Br) 1076; (N-H_{dobração}) 1202; (*p*-subst.) 822.

Nome: 2-((1E,4E)-1,5-bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-hidrazinacarbotiamina

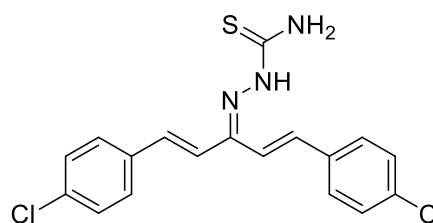
Fórmula Molecular: C₁₈H₁₅Cl₂N₃S

Massa Molar: 375 g/mol

Estado Físico: Sólido

Rendimento: 77%

F. F.: 226 - 228 °C



(18)

IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}): (C=N) 1627; (C=C_{olefina}) 1601; (C=C_{aromático}) 1482 e 1402; (C-Cl) 1084; (=C-H_{sp²}) 3435; (N-H_{estiramento}) 3236; (N-H_{dobração}) 1318; (*p*-subst.) 814.

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ^1H dos compostos (15-18)

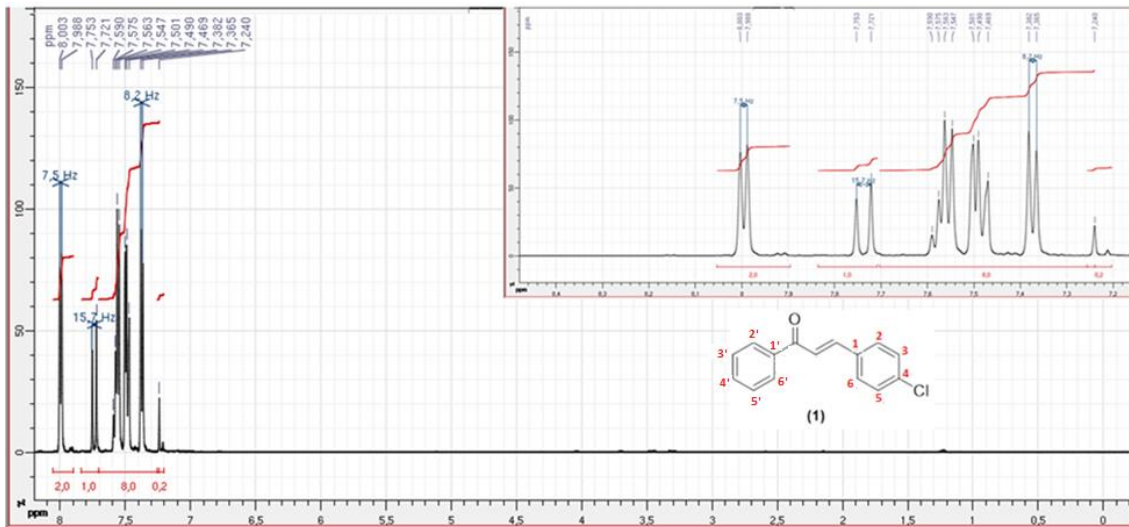
Composto	Atribuições	Integral	Sinais		
			δ (ppm)	<i>M</i>	<i>J</i> (Hz)
15	H α , H α'	(2H)	6,37	<i>d</i>	15,3
	H β , H β'	(2H)	7,35	<i>d</i>	15,3
	NH	(1H)	6,95	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	9,01	<i>s</i>	-
	H ₇ , H ₈ , H ₉ , H _{7'} , H _{8'} , H _{9'}	(18H)	3,87	<i>s</i>	-
	H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'}	(4H)	6,74	<i>d</i>	-
16	H α , H α'	(2H)	6,80	<i>d</i>	15,3
	H β , H β'	(2H)	7,82	<i>d</i>	15,3
	H ₃ , H _{3'} , H ₂ , H _{2'} , NH	(5H)	7,05-7,42	<i>m</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,99	<i>s</i>	-
	H ₄ , H _{4'}	(2H)	7,87	<i>d</i>	-
17	H α , H α'	(2H)	7,03	<i>d</i>	15,3
	H β , H β'	(2H)	7,66	<i>d</i>	15,3
	NH	(1H)	7,31	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	8,95	<i>s</i>	-
	H ₃ , H ₅ , H _{3'} , H _{5'} , H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'}	(8H)	7,45-7,53	<i>m</i>	-
18	H α , H α'	(2H)	7,04	<i>d</i>	16,2
	H β , H β'	(2H)	7,72	<i>d</i>	16,2
	NH	(1H)	7,24	<i>s</i>	-
	NH ₂	(2H)	9,08	<i>s</i>	-
	H ₃ , H ₅ , H _{3'} , H _{5'} , H ₂ , H ₆ , H _{2'} , H _{6'}	(8H)	7,29-7,58	<i>m</i>	-

Atribuição de sinais dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (15-18)

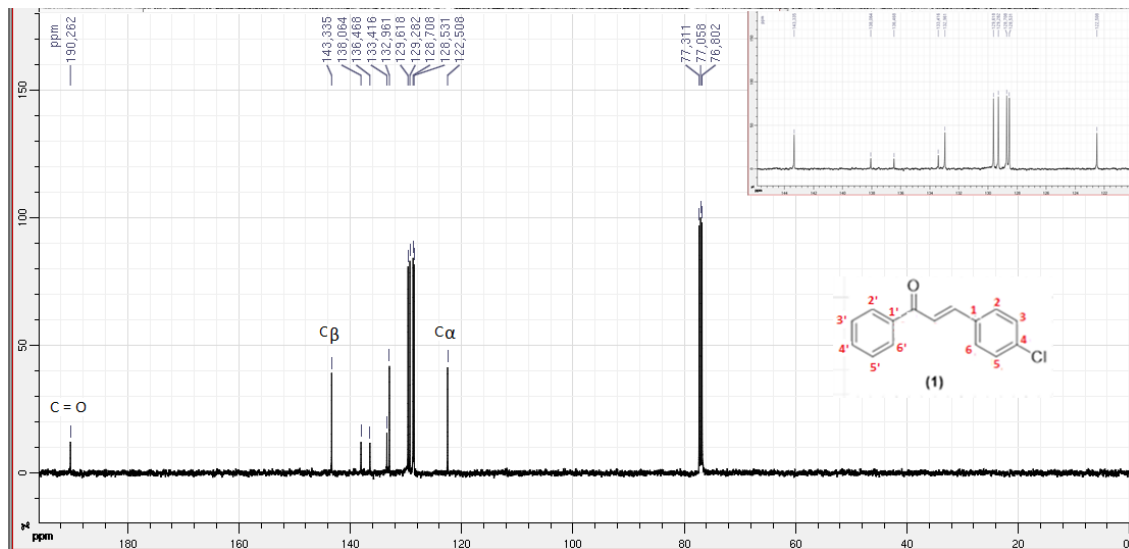
Composto	Atribuições	δ (ppm)
15	C α , C α'	125,5
	C β , C β'	131,5
	C = N	153,6
	C = S	187,0
	C ₈ , C _{8'}	61,0
	C ₁ , C _{1'}	104,6
	C ₄ , C _{4'}	114,9
	C ₇ , C ₉ , C _{7'} , C _{9'}	56,2

	$C_2, C_6, C_{2'}, C_{6'}$	104,3
	$C_3, C_5, C_{3'}, C_{5'}$	137,4
16	$C\alpha, C\alpha'$	128,0
	$C\beta, C\beta'$	114,2
	$C = N$	145,7
	$C = S$	178,6
	$C_1, C_{1'}$	135,7
	$C_2, C_{2'}$	128,5
	$C_3, C_{3'}$	127,8
	$C_4, C_{4'}$	128,8
17	$C\alpha, C\alpha'$	124,9
	$C\beta, C\beta'$	133,6
	$C = N$	142,1
	$C = S$	188,3
	$C_1, C_{1'}$	128,7
	$C_2, C_6, C_{2'}, C_{6'}$	129,7
	$C_3, C_5, C_{3'}, C_{5'}$	132,2
	$C_4, C_{4'}$	125,8
18	$C\alpha, C\alpha'$	125,7
	$C\beta, C\beta'$	129,5
	$C = N$	142,1
	$C = S$	178,7
	$C_1, C_{1'}$	128,3
	$C_2, C_6, C_{2'}, C_{6'}$	128,5
	$C_3, C_5, C_{3'}, C_{5'}$	129,3
	$C_4, C_{4'}$	126,4

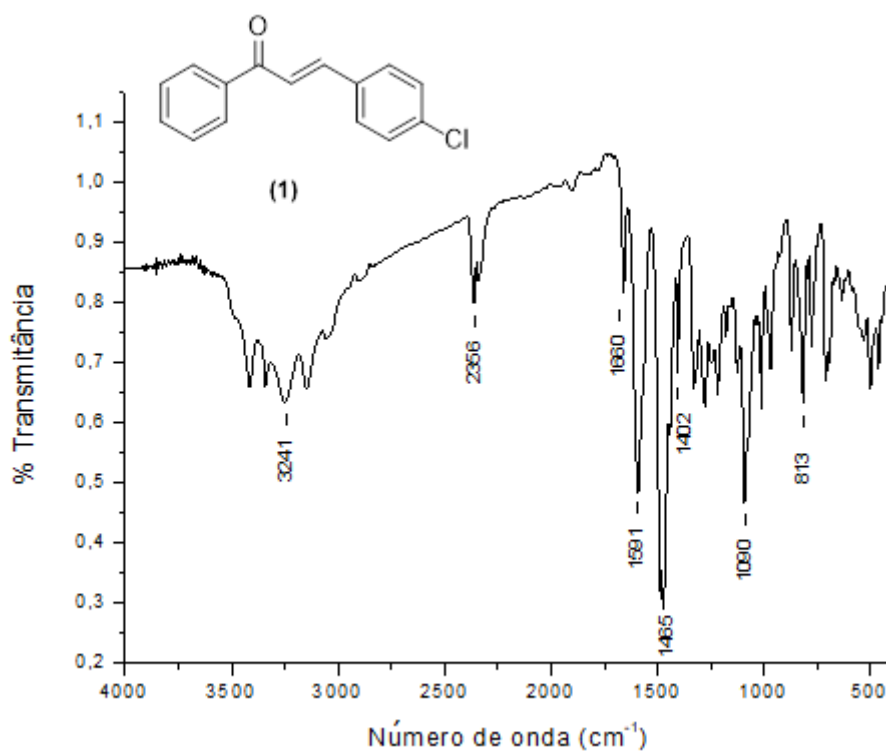
Espectros



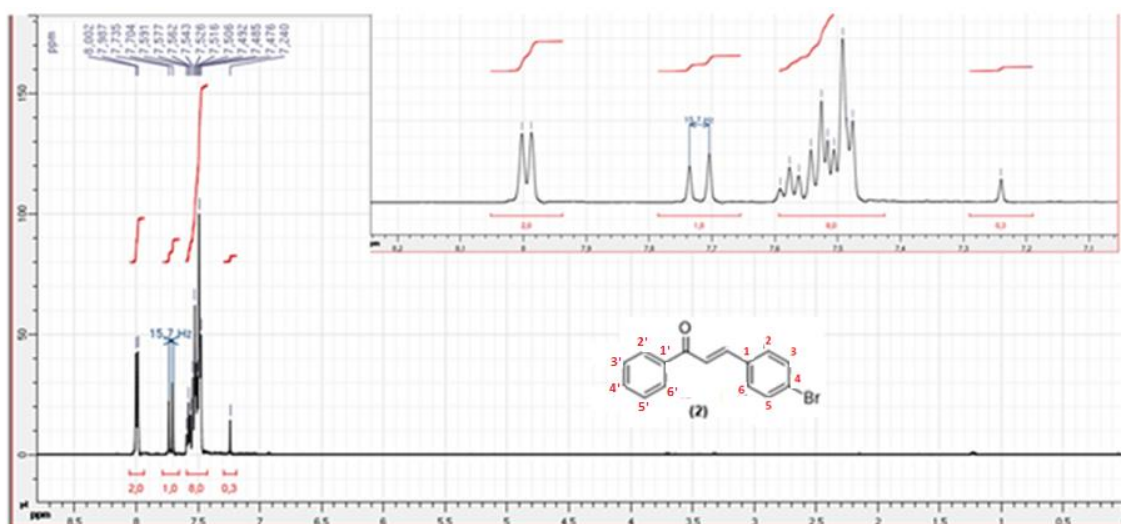
Espectro 1: Espectro de RMN de ¹H do composto (1) (CDCl₃, 500 MHz) com expansão da região 7,20 a 7,40 ppm.



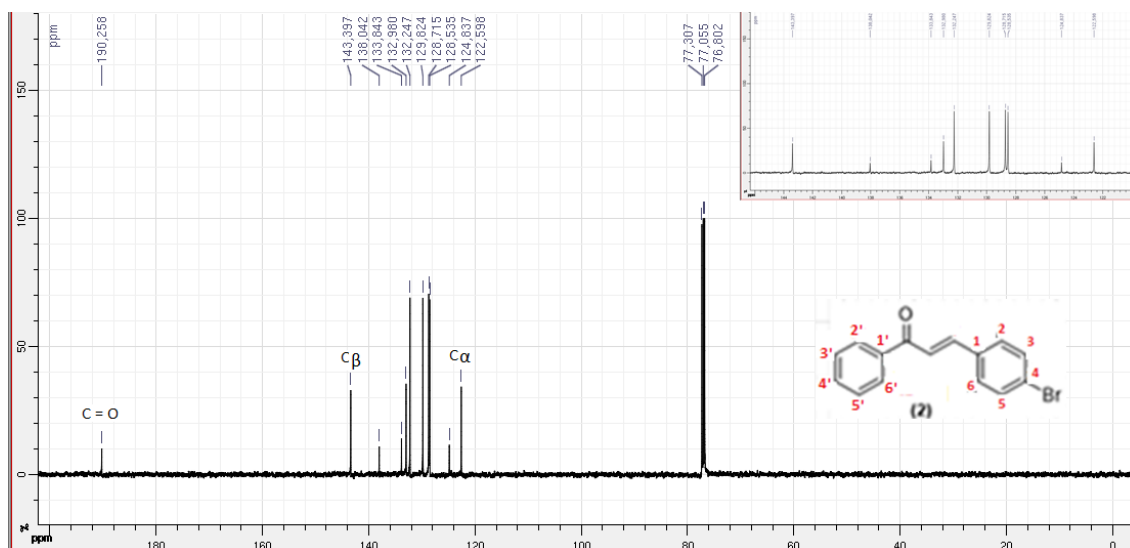
Espectro 2: Espectro de RMN de ¹³C do composto (1) (CDCl₃, 125 MHz) com expansão da região 122,0 a 144 ppm.



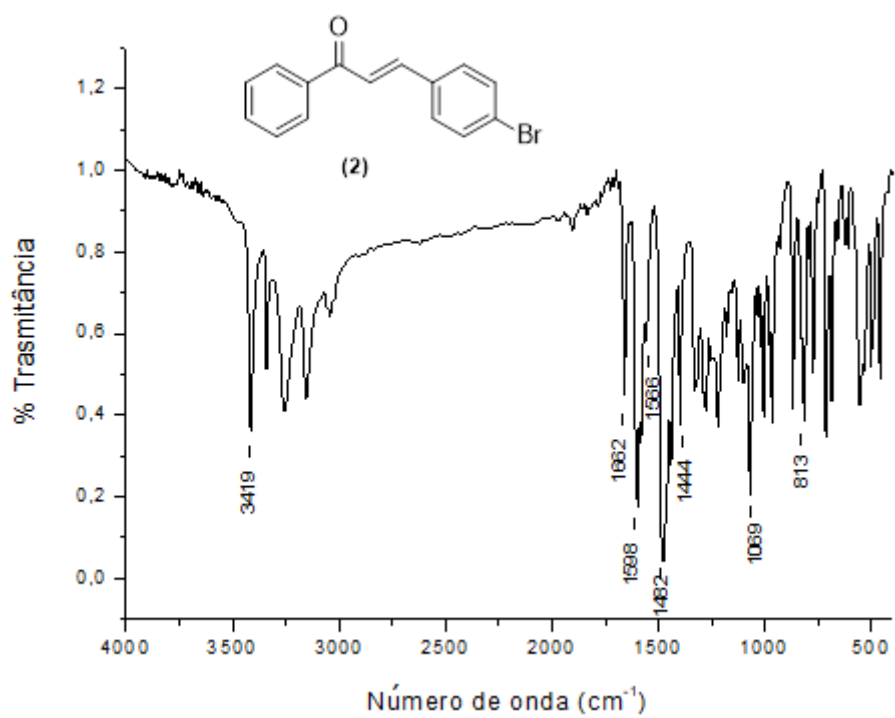
Espectro 3: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) do composto (1)



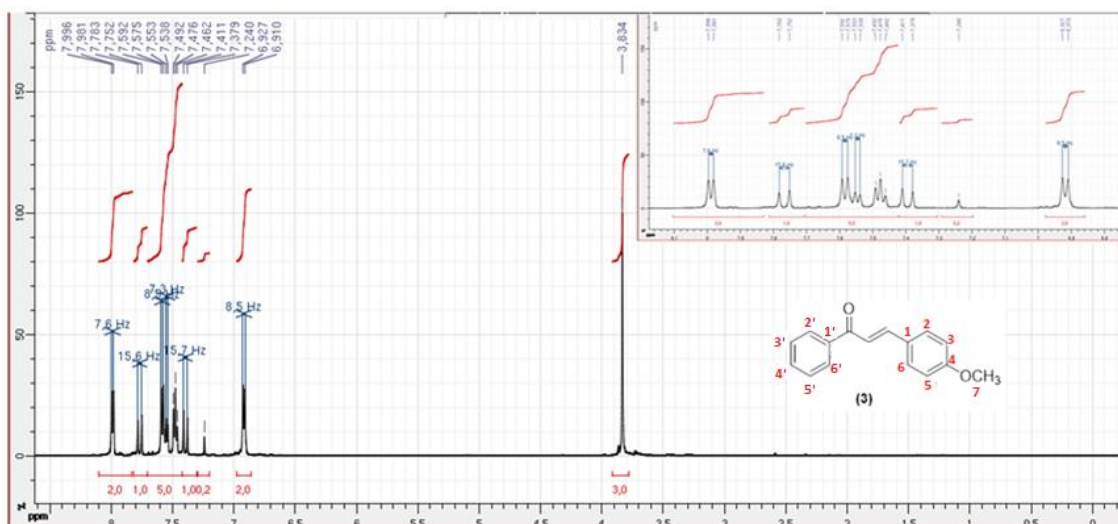
Espectro 4: Espectro de RMN de ¹H do composto (2) solvente CDCl₃, 500 MHz com expansão da região 7,50 a 7,80 ppm.



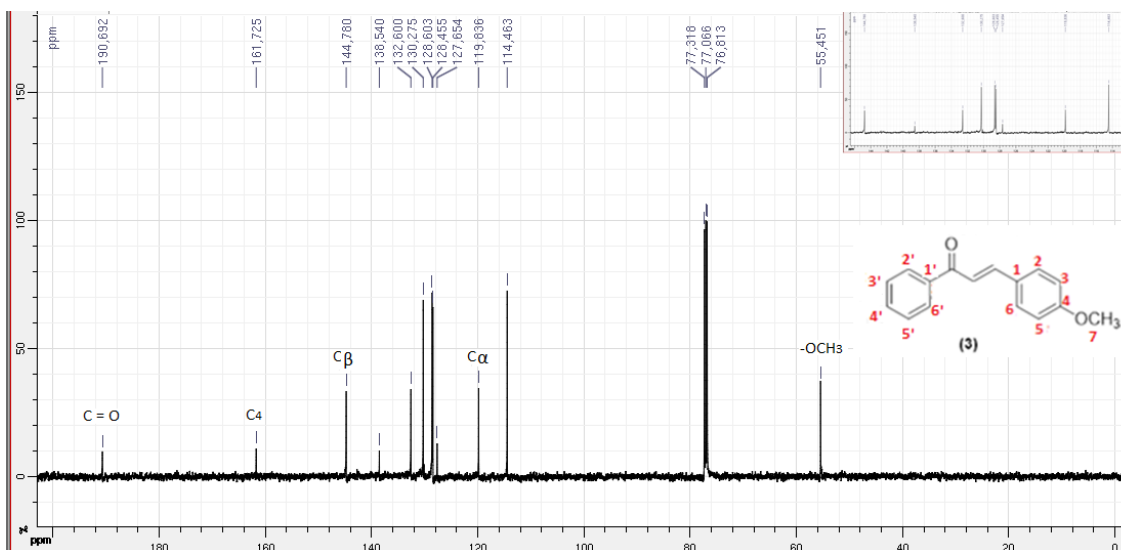
Espectro 5: Espectro de RMN de ¹³C do composto (2) solvente CDCl₃, 125 MHz com expansão da região 122,0 a 144 ppm.



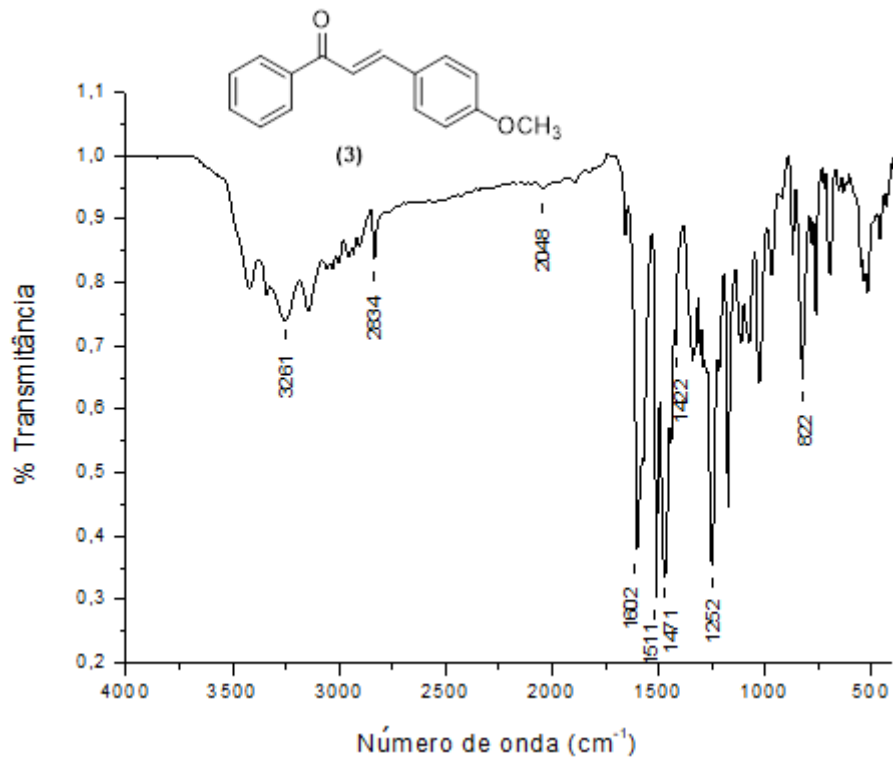
Espectro 6: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (2)



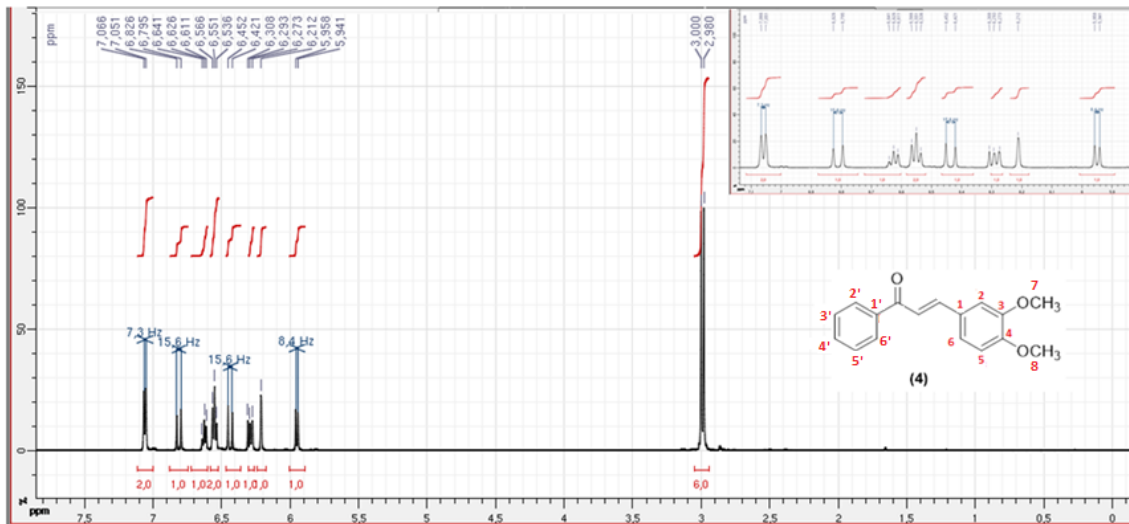
Espectro 7: Espectro de RMN de 1H do composto (3) solvente $CDCl_3$, 500 MHz com expansão da região 6,50 a 8,20 ppm.



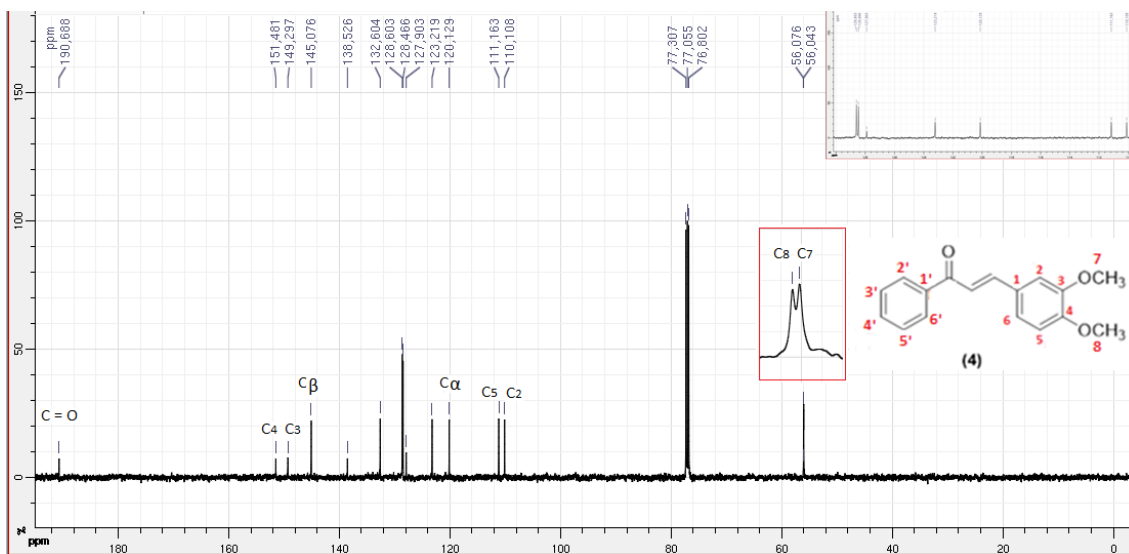
Espectro 8: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (3) solvente $CDCl_3$, 125 MHz com expansão da região 122,0 a 145 ppm.



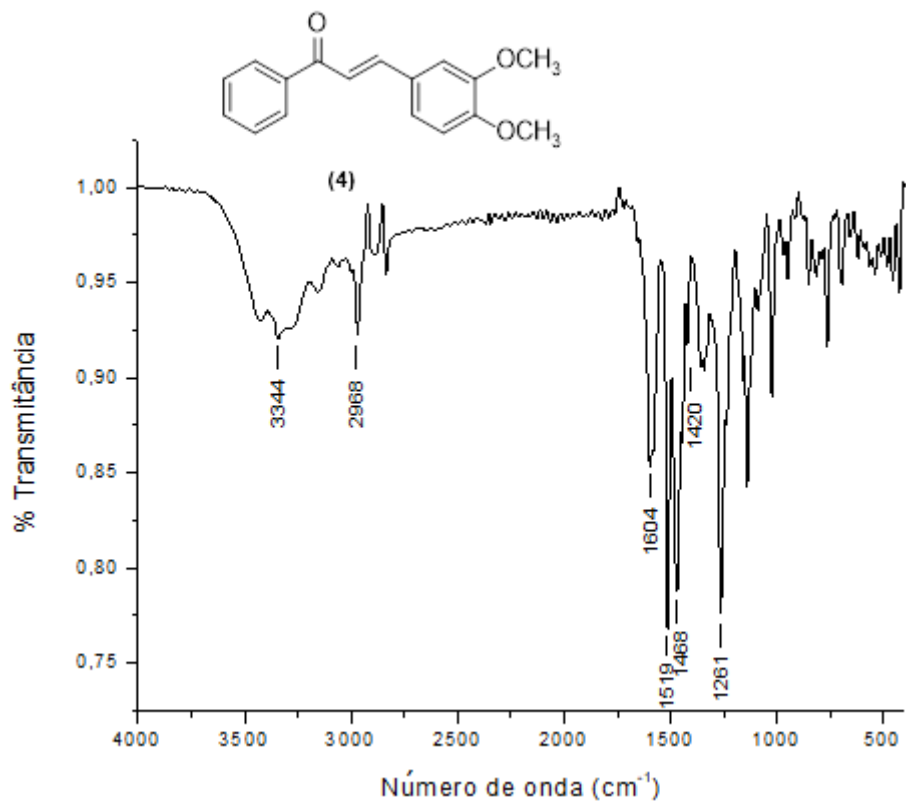
Espectro 9: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) do composto (3)



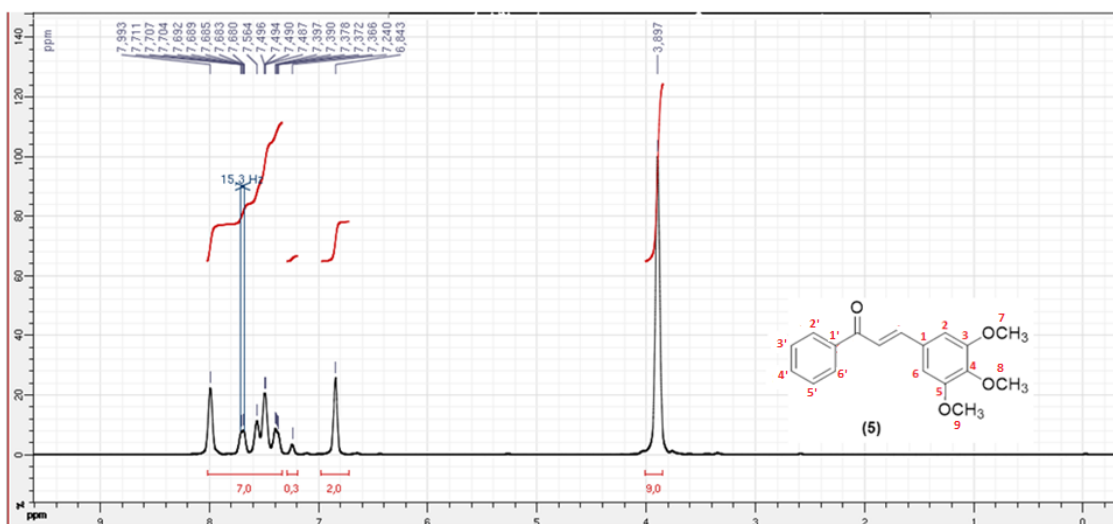
Espectro 10: Espectro de RMN de ¹H do composto (4) solvente CDCl₃, 500 MHz com expansão da região 5,50 a 7,90 ppm.



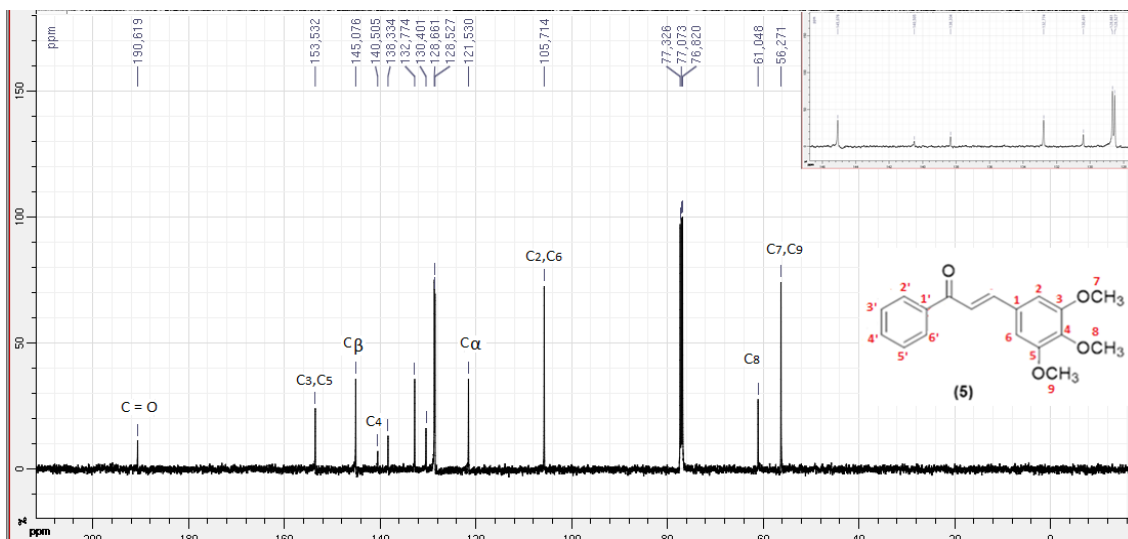
Espectro 11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (4) solvente CDCl_3 , 125 MHz com expansão da região 110,0 a 129,0 ppm.



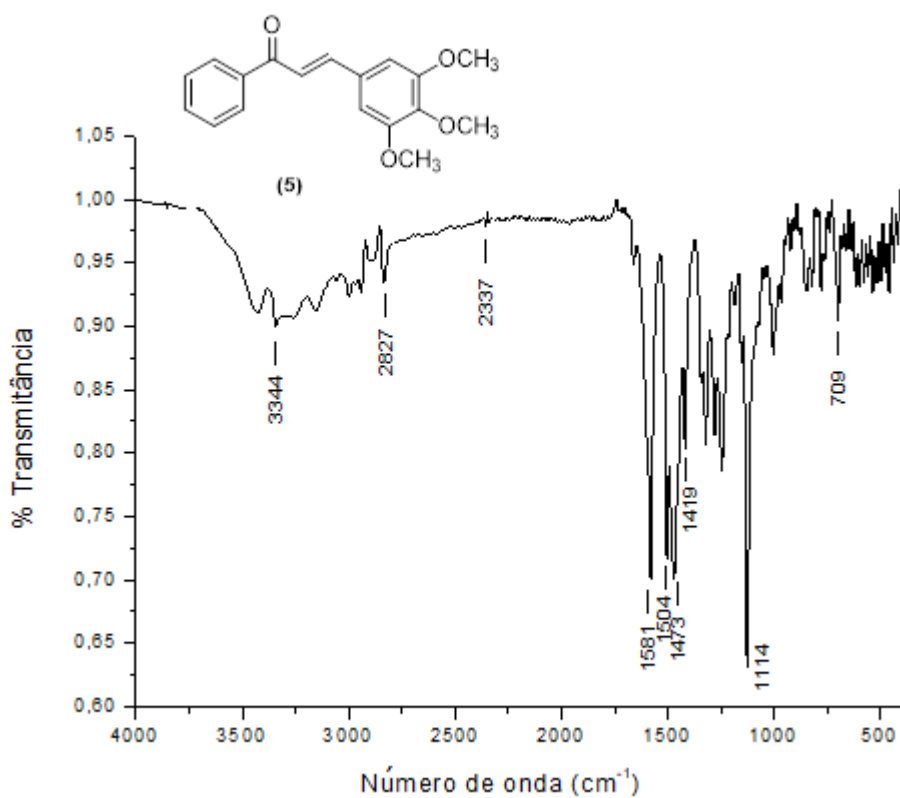
Espectro 12: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) do composto (4)



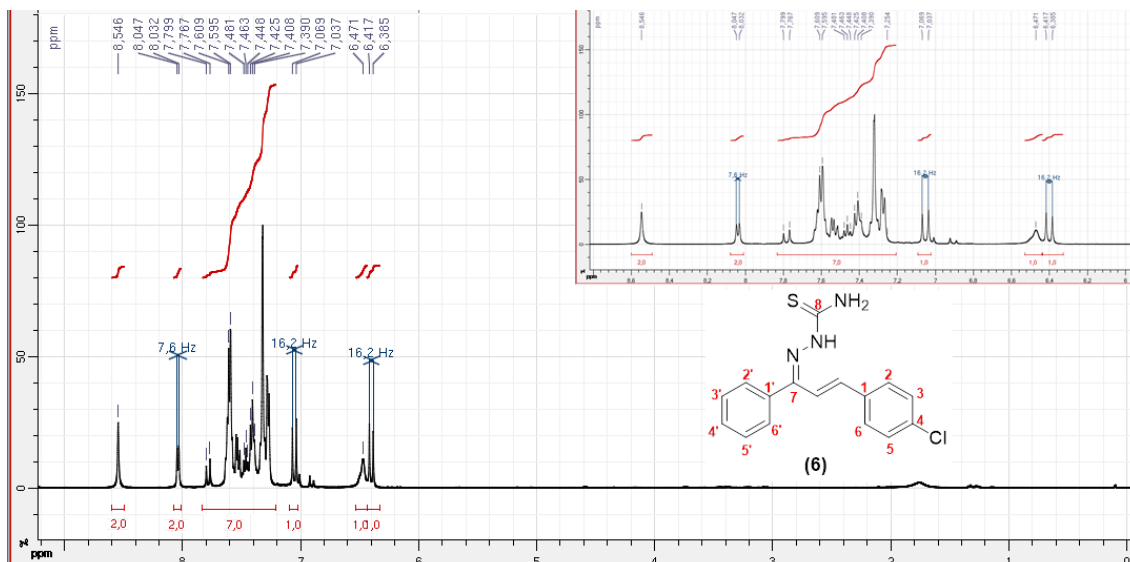
Espectro 13: Espectro de RMN de ¹H do composto (5) solvente CDCl₃, 500 MHz.



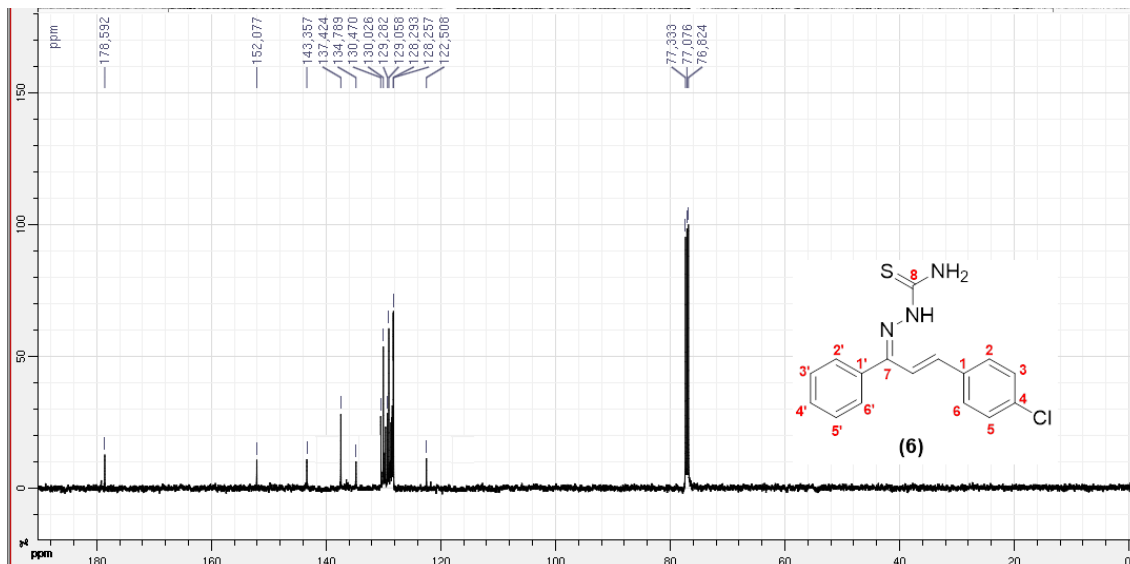
Espectro 14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (5) solvente CDCl_3 , 125 MHz com expansão da região 128,0 a 146,0 ppm.



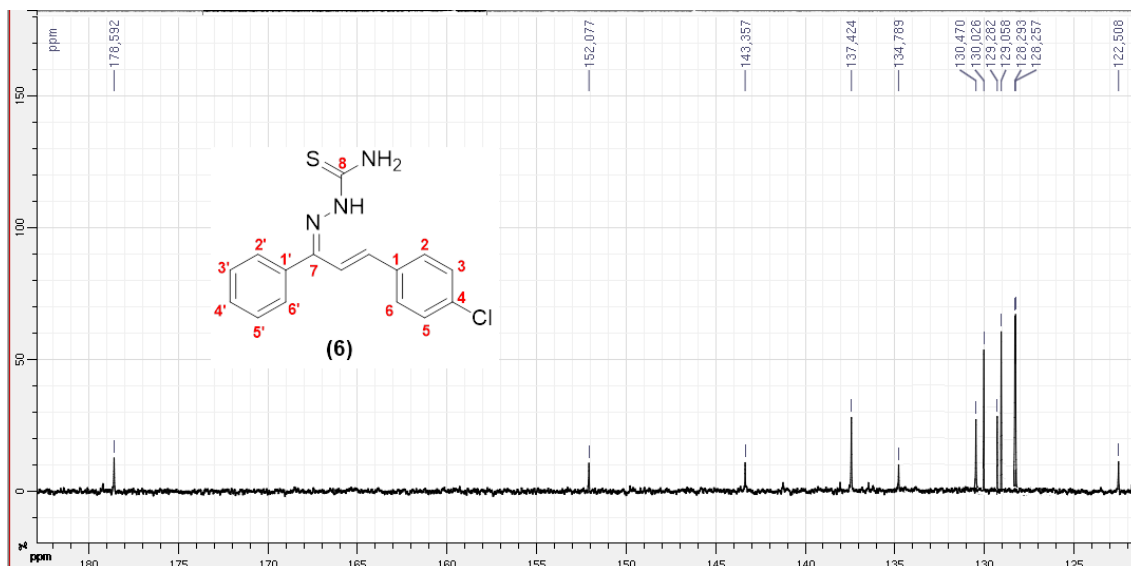
Espectro 15: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (5)



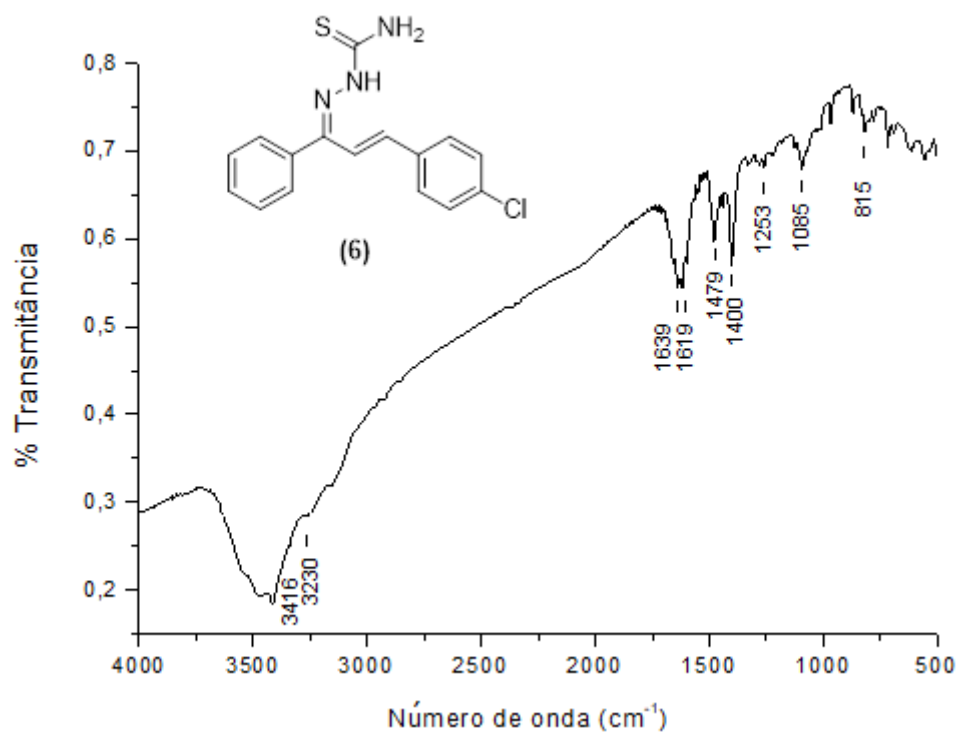
Espectro 16: Espectro de RMN de ¹H do composto (6) solvente CDCl₃, 500 MHz.



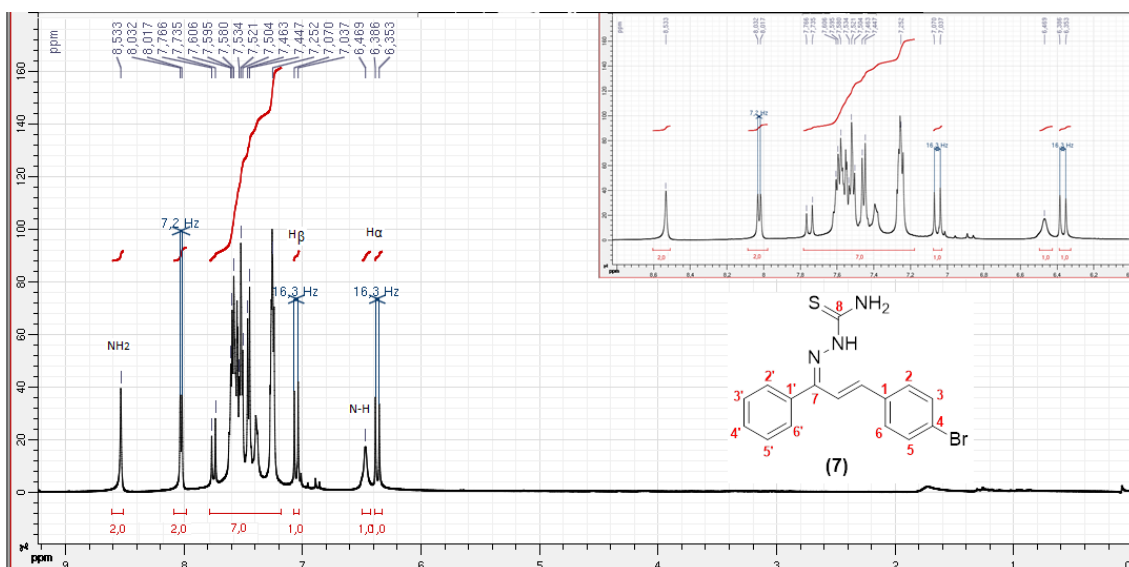
Espectro 17: Espectro de RMN de ¹³C do composto (6) solvente CDCl₃, 125 MHz.



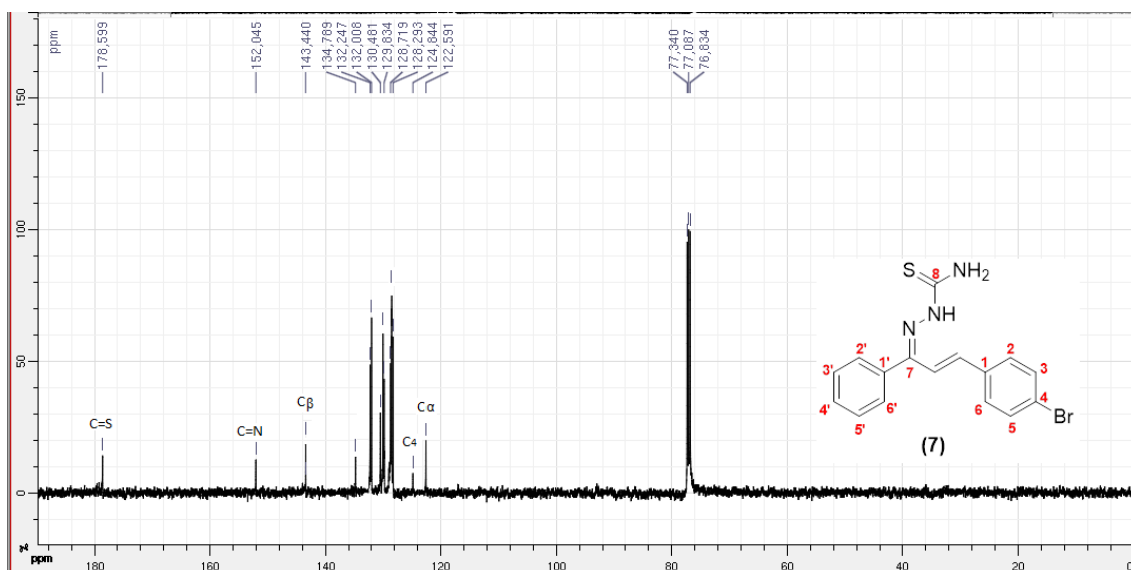
Espectro 18: Expansão da região 122,5 a 180,0 ppm do espectro de RMN de ^{13}C do composto (6) solvente CDCl_3 , 125 MHz.



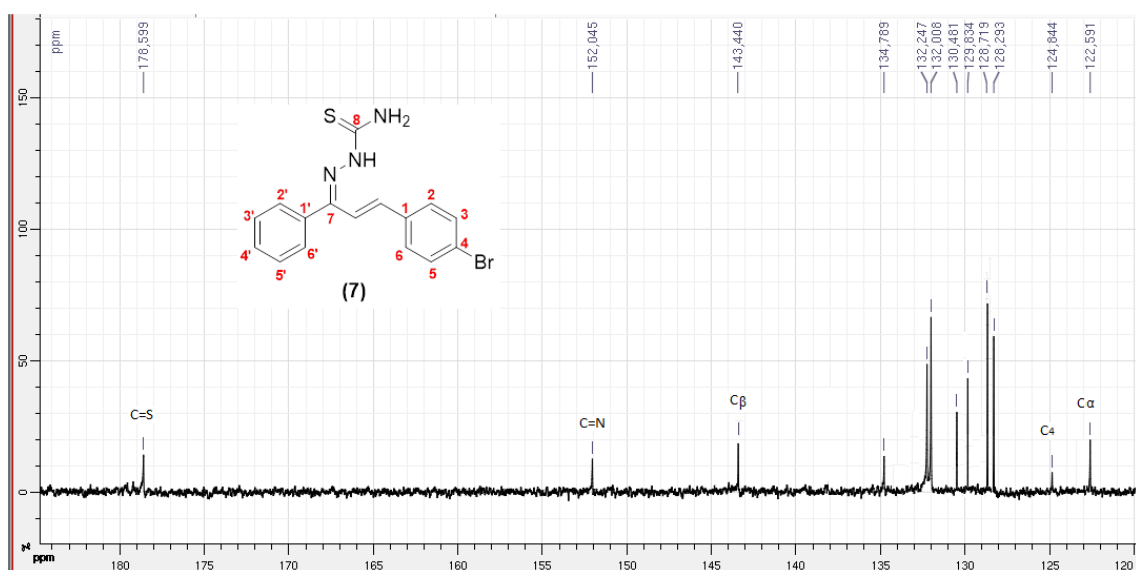
Espectro 19: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (6)



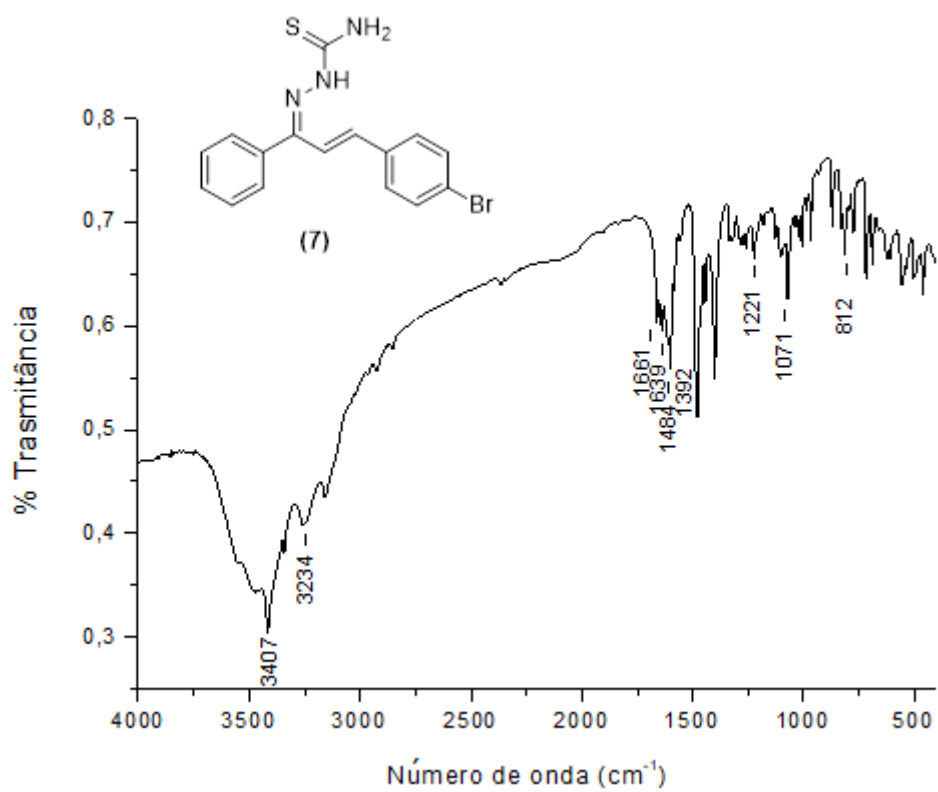
Espectro 20: Espectro de RMN de ¹H do composto (7) solvente CDCl₃, 500 MHz.



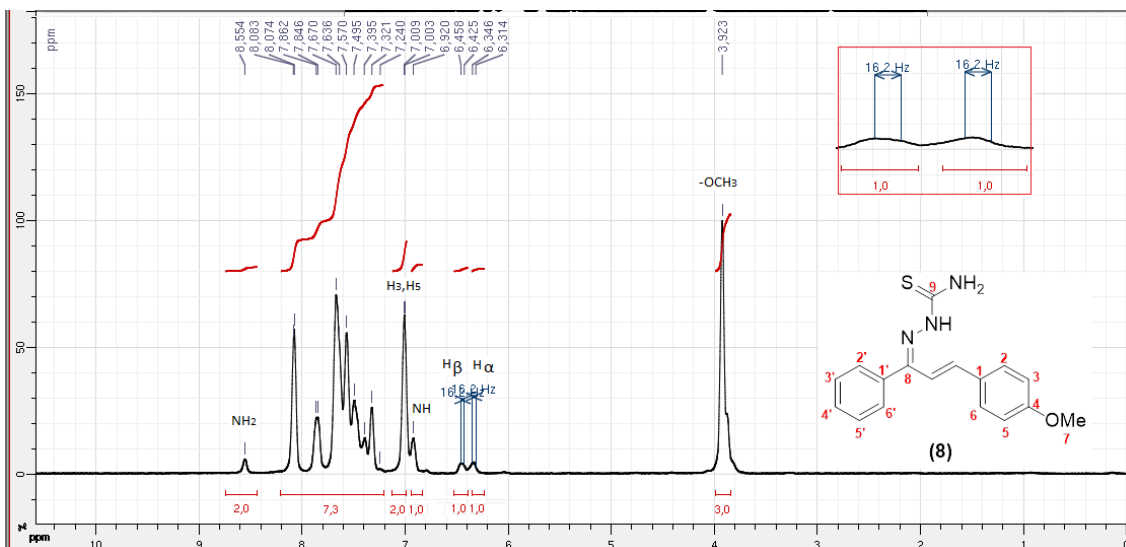
Espectro 21: Espectro de RMN de ¹³C do composto (7) solvente CDCl₃, 125 MHz.



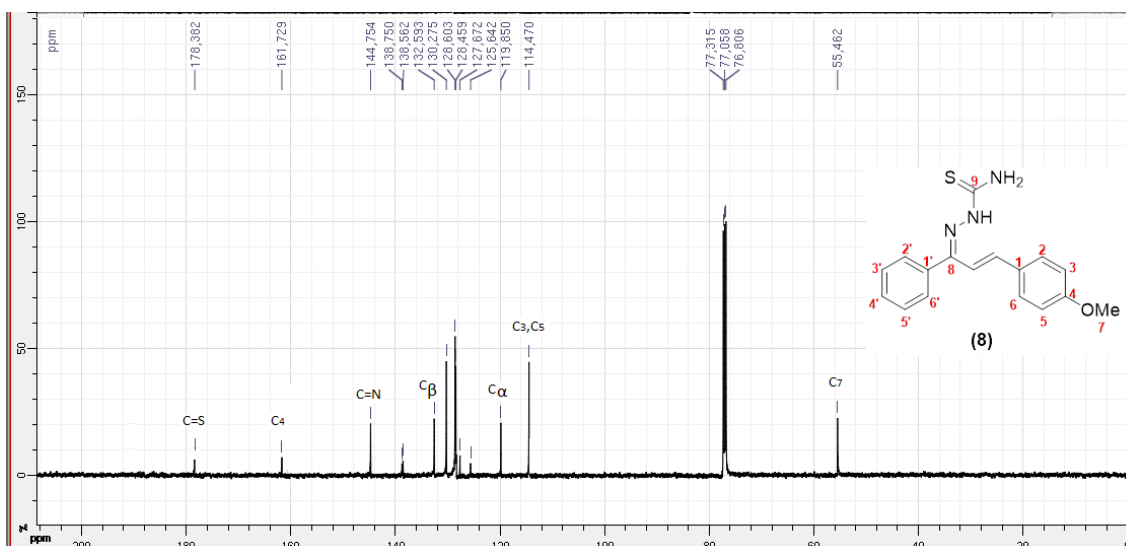
Espectro 22: Expansão da região 122,5 a 180,0 ppm do espectro de RMN de ^{13}C do composto (7) solvente CDCl_3 , 125 MHz.



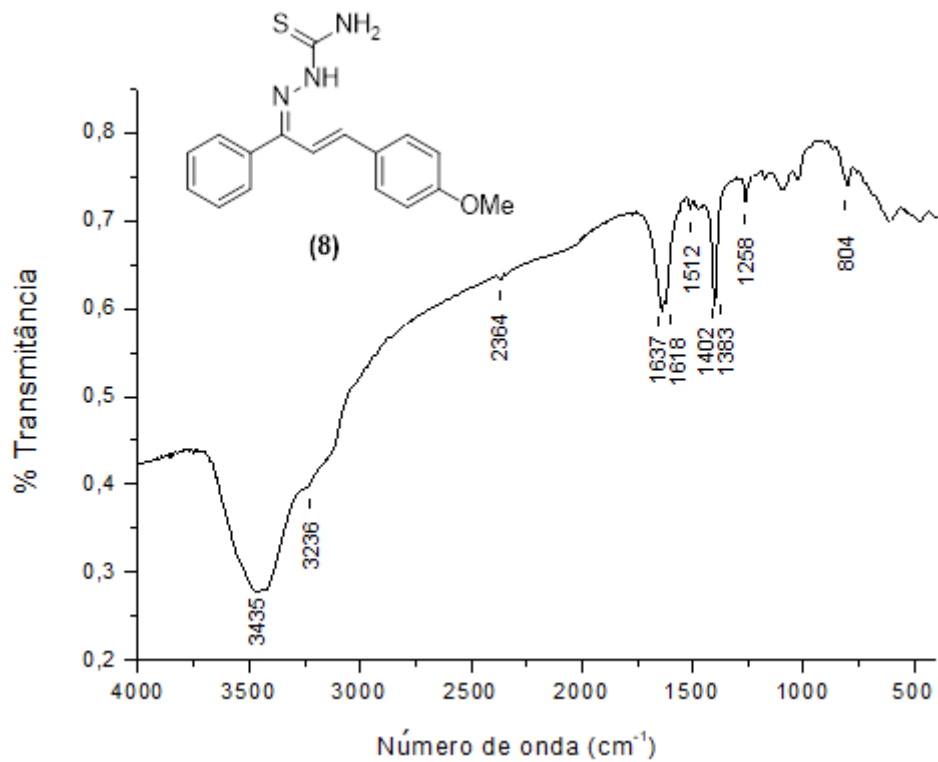
Espectro 23: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (7).



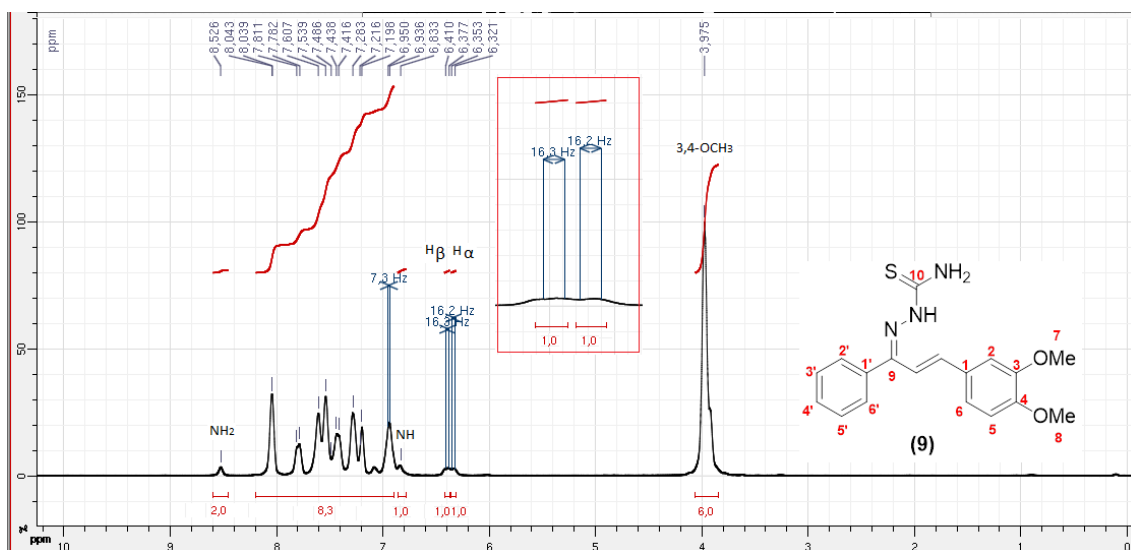
Espectro 24: Espectro de RMN de 1H do composto (8) solvente $CDCl_3$, 500 MHz.



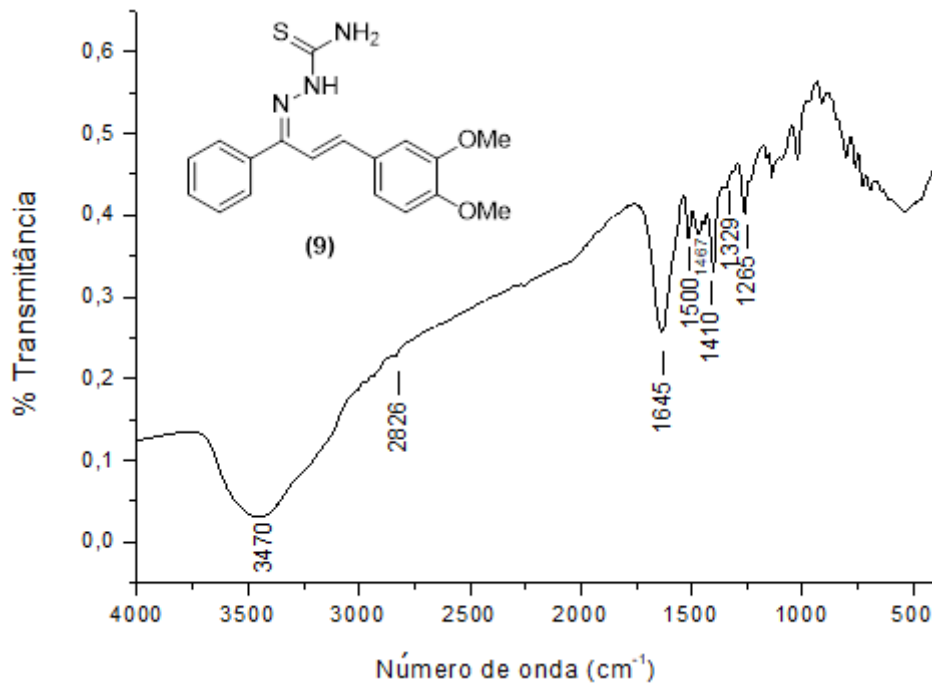
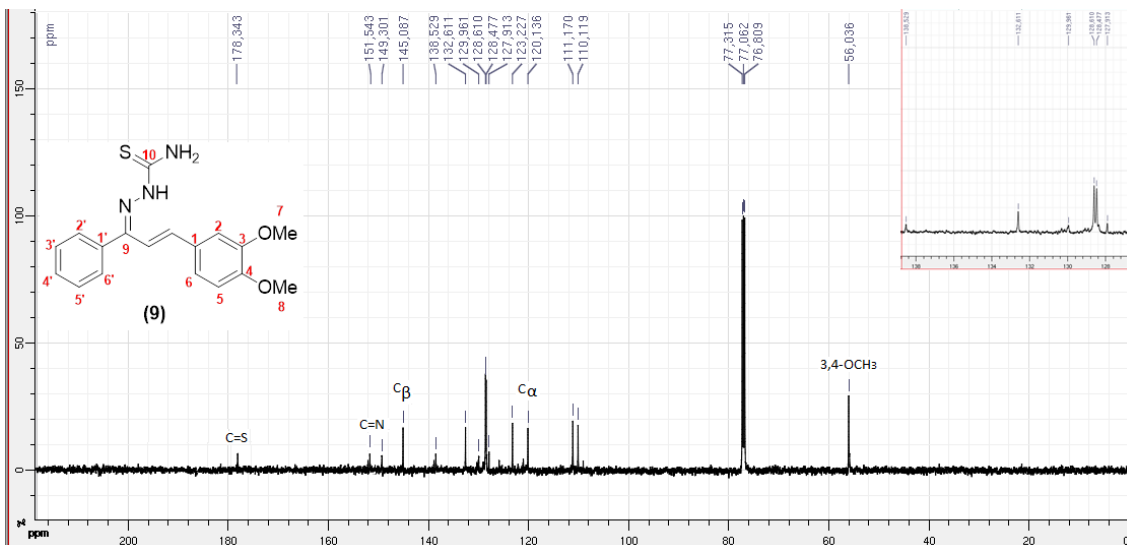
Espectro 25: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (8) solvente $CDCl_3$, 125 MHz.

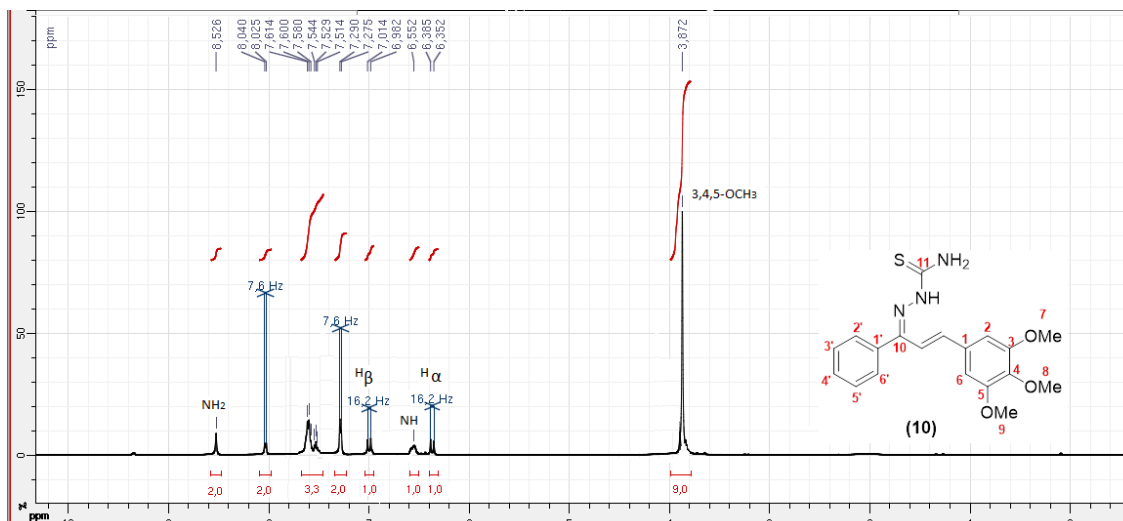


Espectro 26: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) do composto (8).

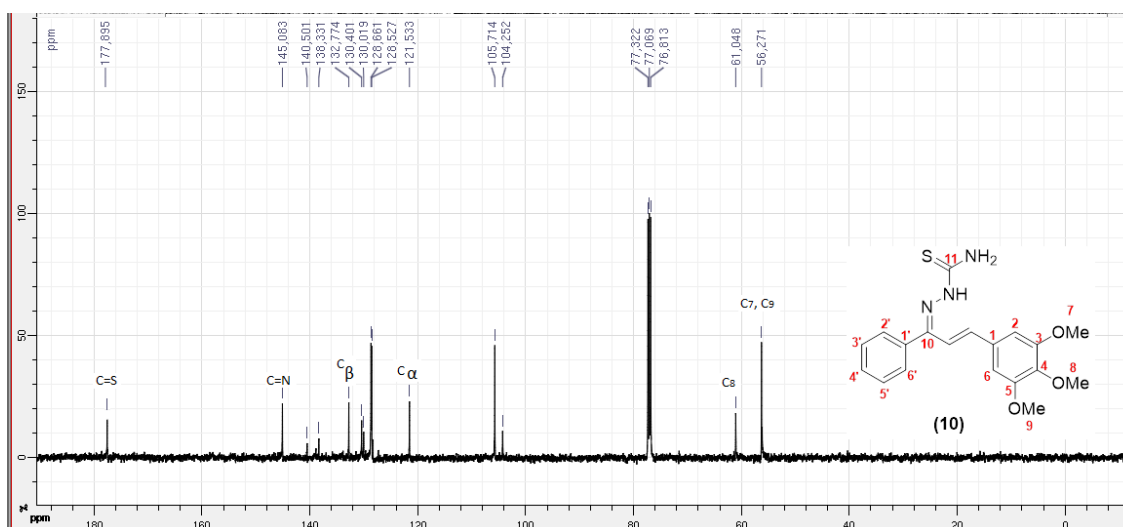


Espectro 27: Espectro de RMN de ¹H do composto (9) solvente CDCl₃, 500 MHz.

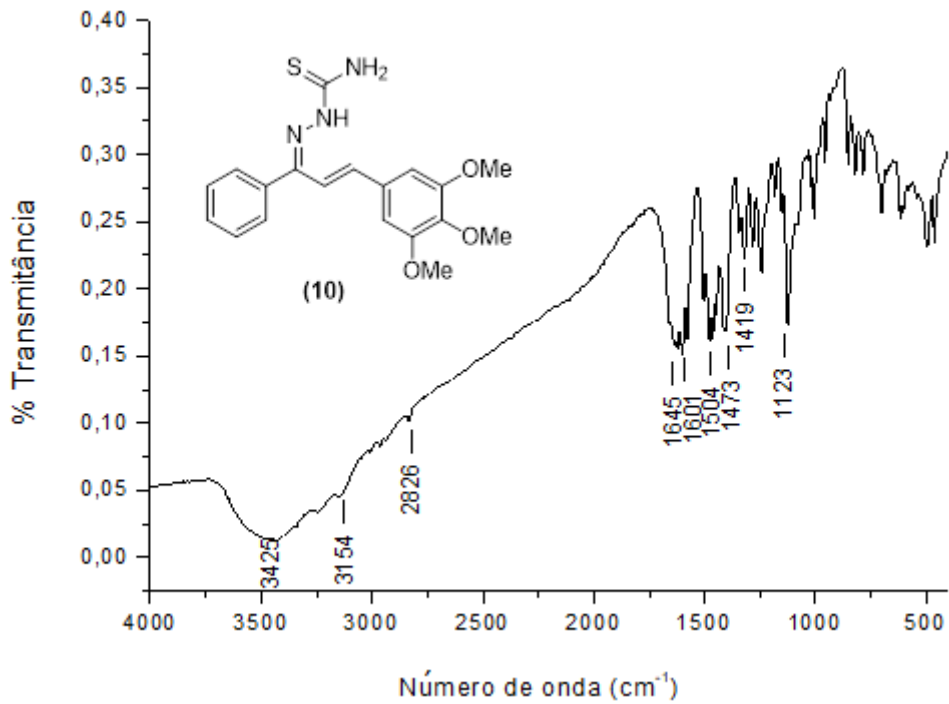




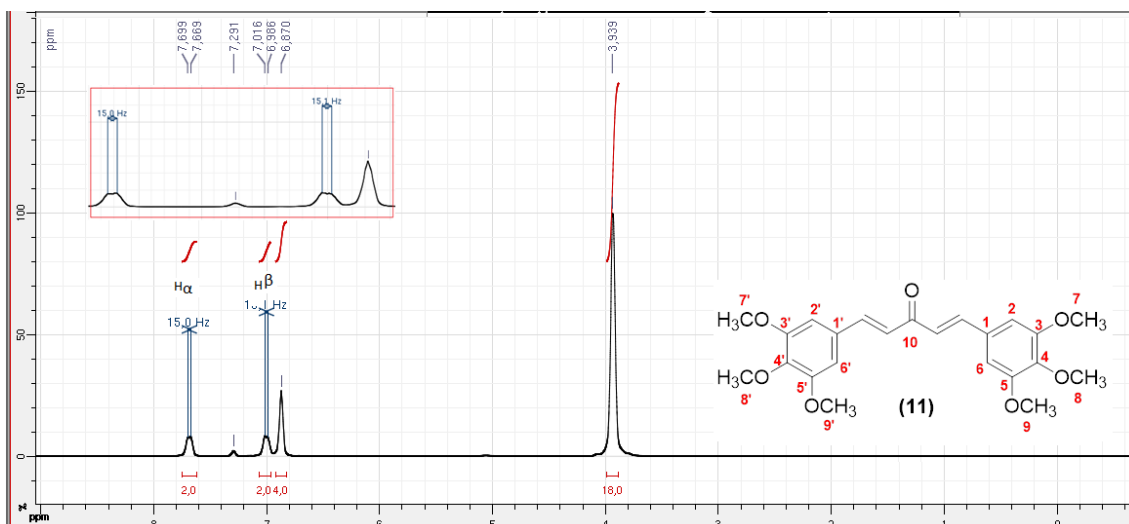
Espectro 30: Espectro de RMN de ¹H do composto (10) solvente CDCl₃, 500 MHz.



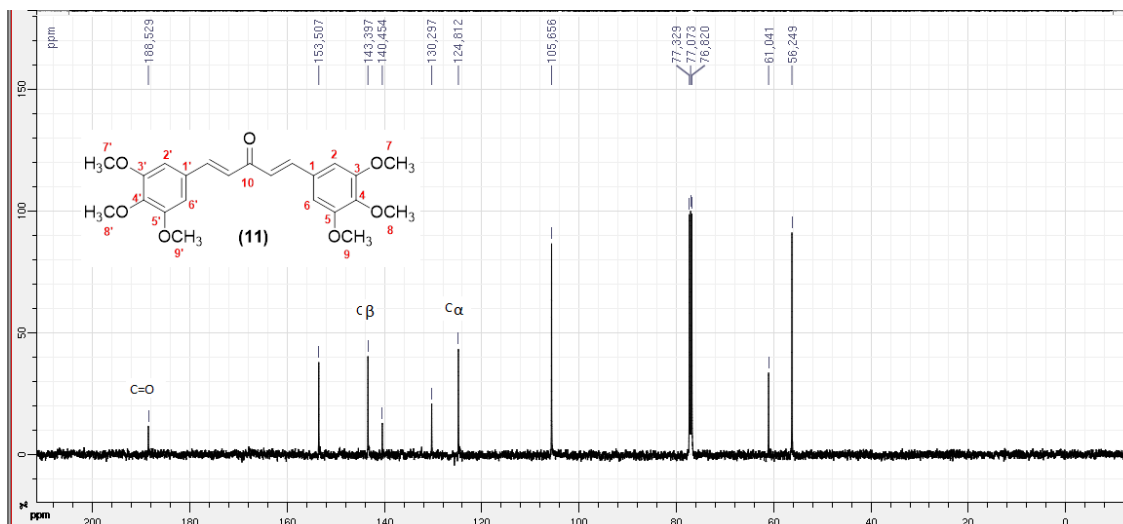
Espectro 31: Espectro de RMN de ¹³C do composto (10) solvente CDCl₃, 125 MHz.



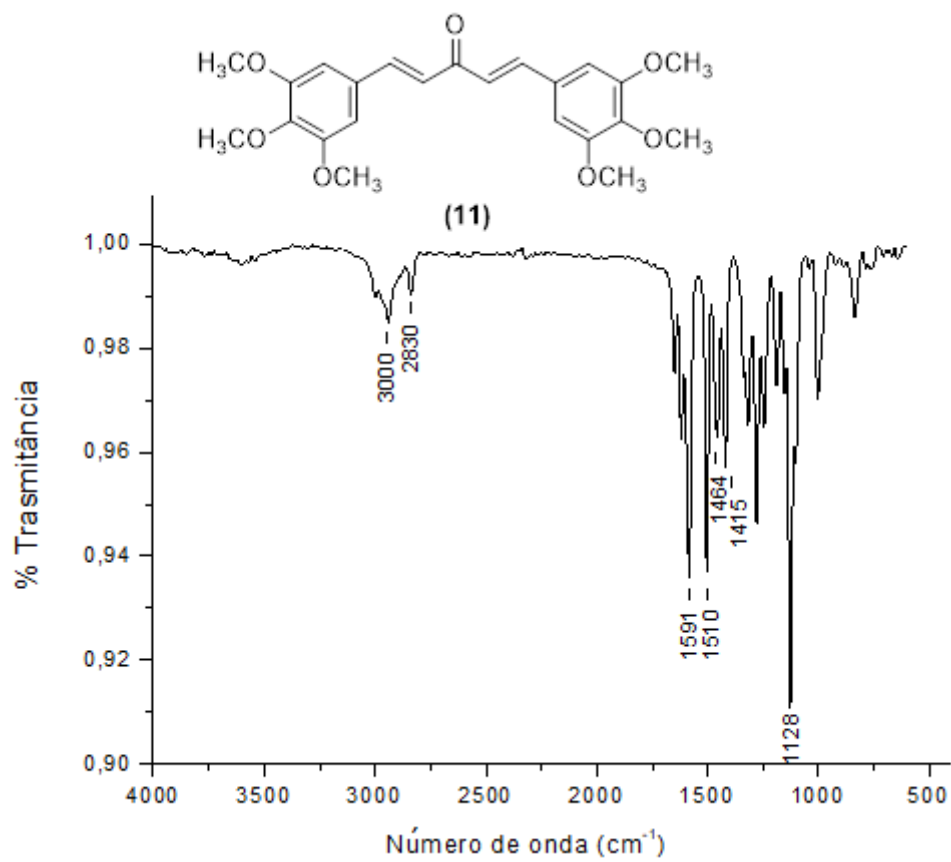
Espectro 32: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (10).



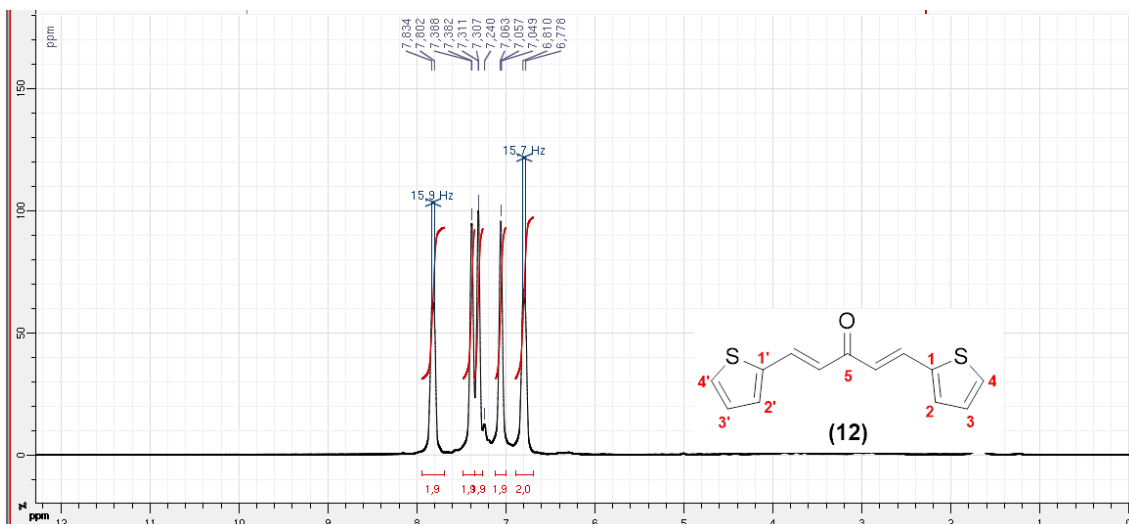
Espectro 33: Espectro de RMN de 1H do composto (11) solvente $CDCl_3$, 500 MHz.



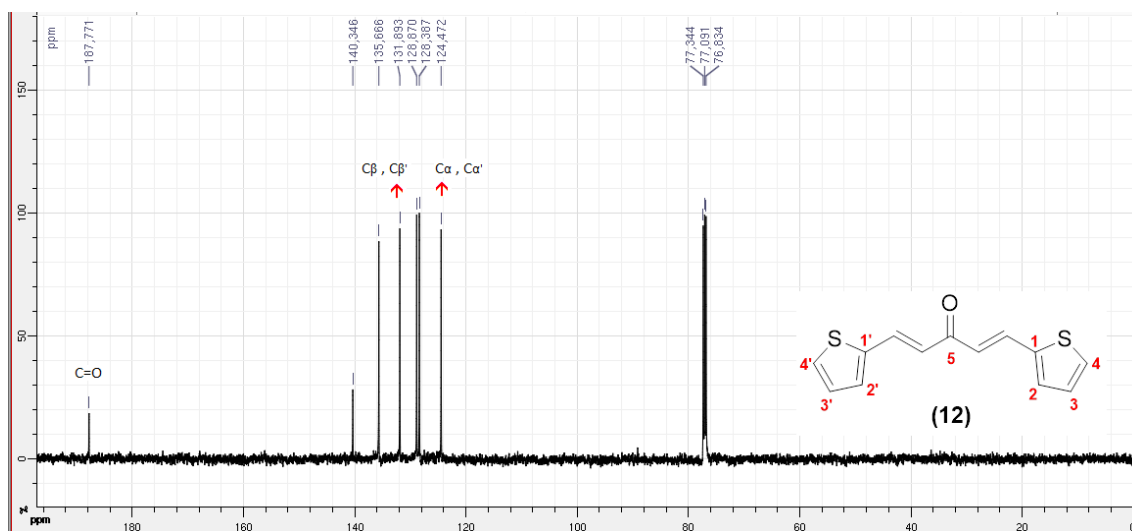
Espectro 34: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (11) solvente CDCl_3 , 125 MHz.



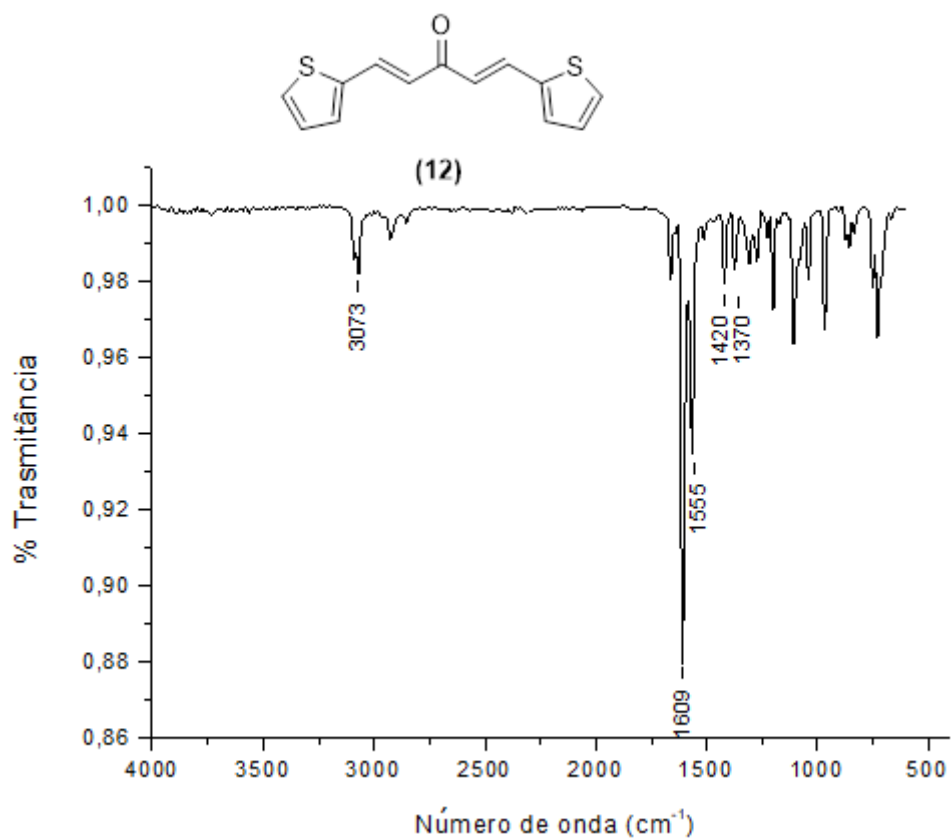
Espectro 35: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (11).



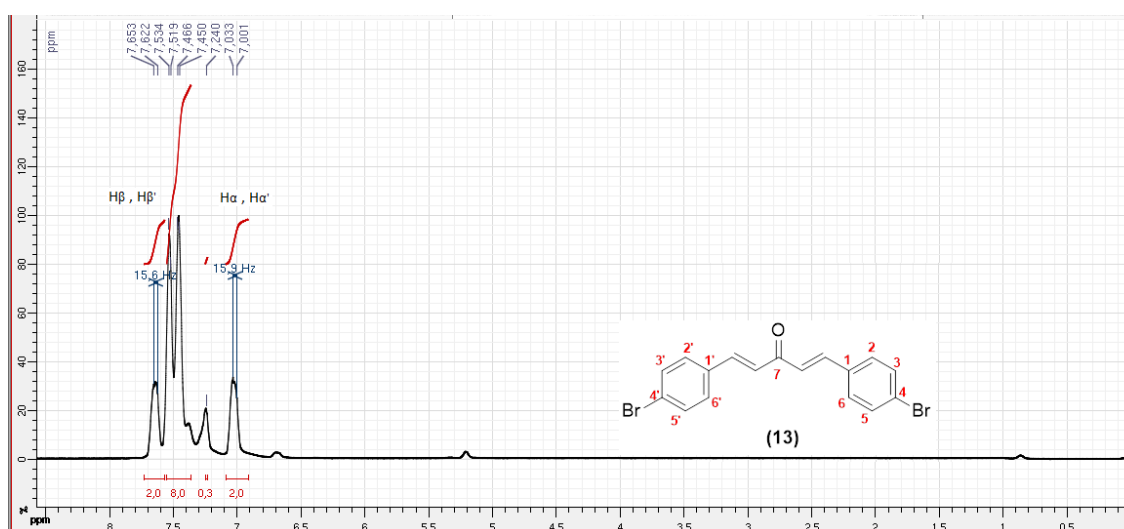
Espectro 36: Espectro de RMN de ¹H do composto (12) solvente CDCl₃, 500 MHz.



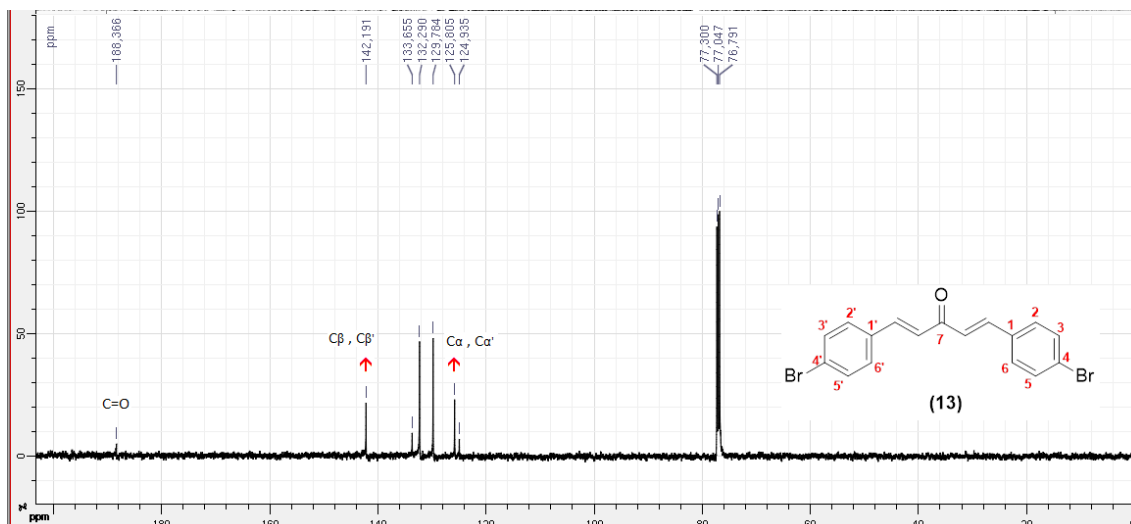
Espectro 37: Espectro de RMN de ¹³C do composto (12) solvente CDCl₃, 125 MHz.



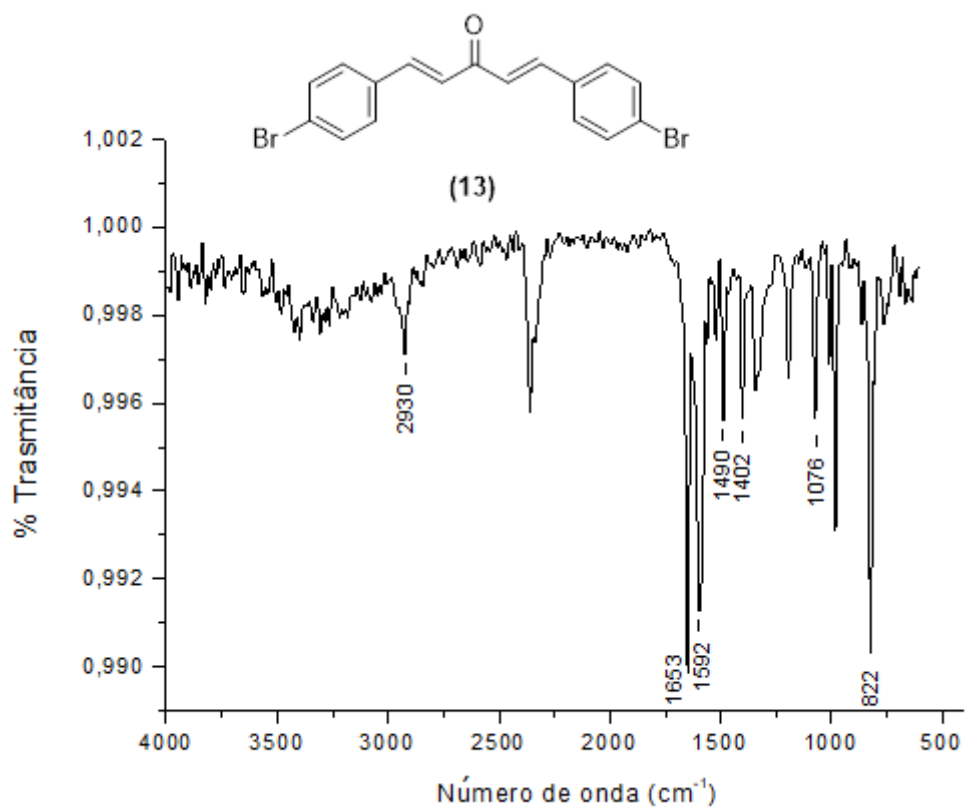
Espectro 38: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) do composto (12).



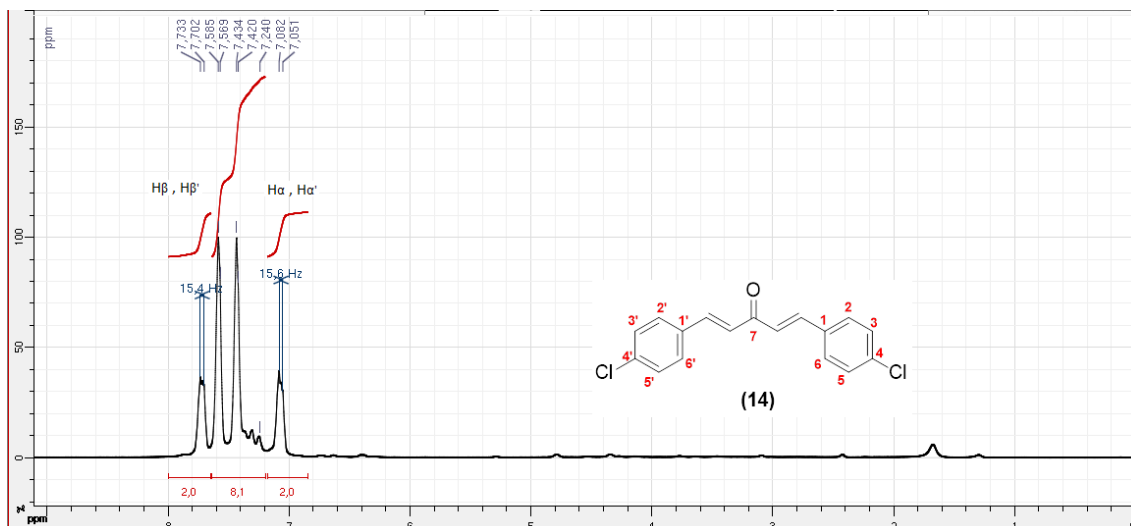
Espectro 39: Espectro de RMN de ¹H do composto (13) solvente CDCl₃, 500 MHz.



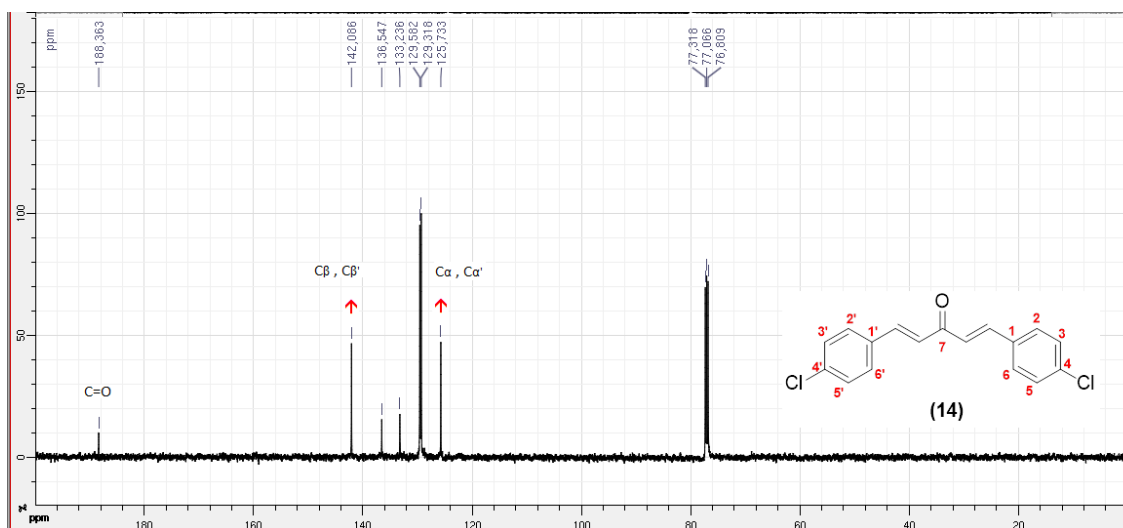
Espectro 40: Espectro de RMN de ¹³C do composto (13) solvente CDCl₃, 125 MHz.



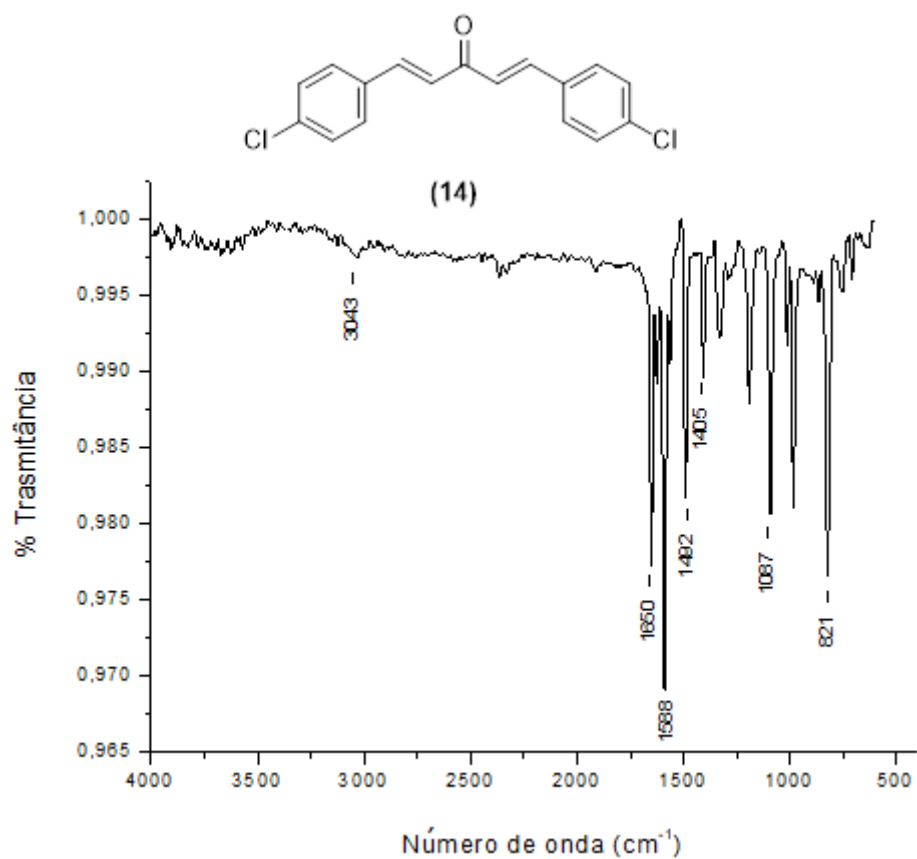
Espectro 41: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm⁻¹) do composto (13).



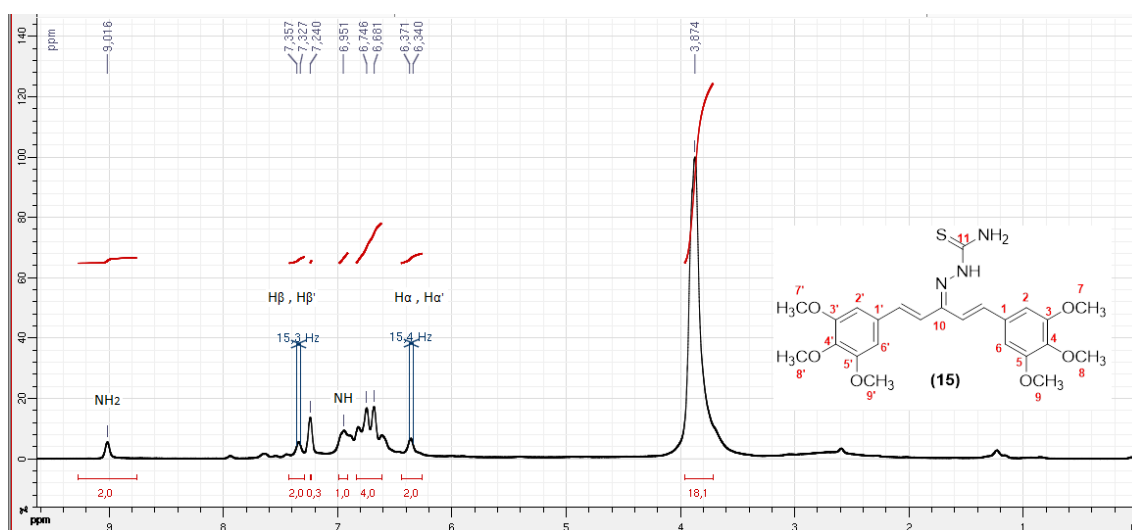
Espectro 42: Espectro de RMN de ¹H do composto (14) solvente CDCl₃, 500 MHz.



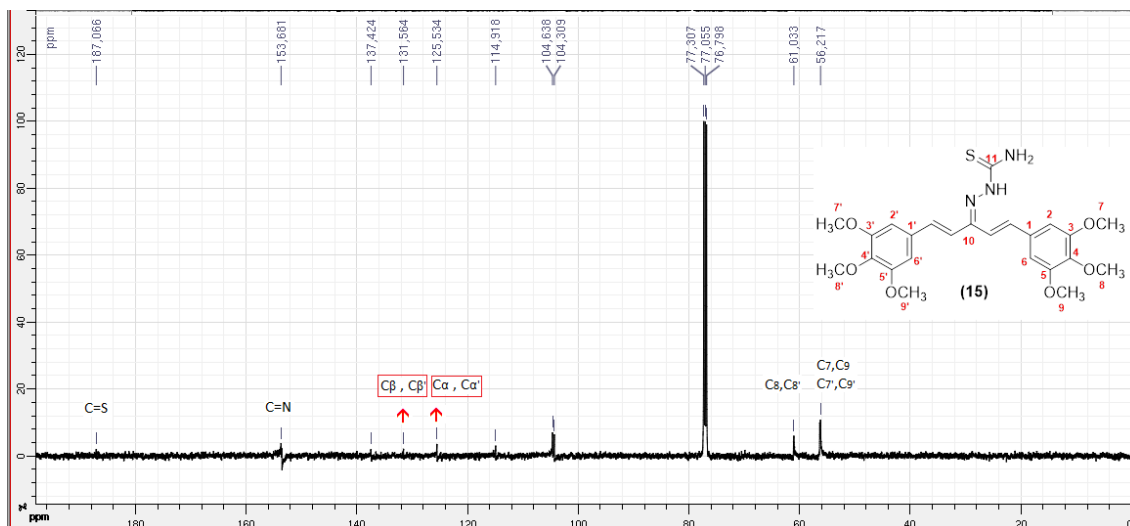
Espectro 43: Espectro de RMN de ¹³C do composto (14) solvente CDCl₃, 125 MHz.



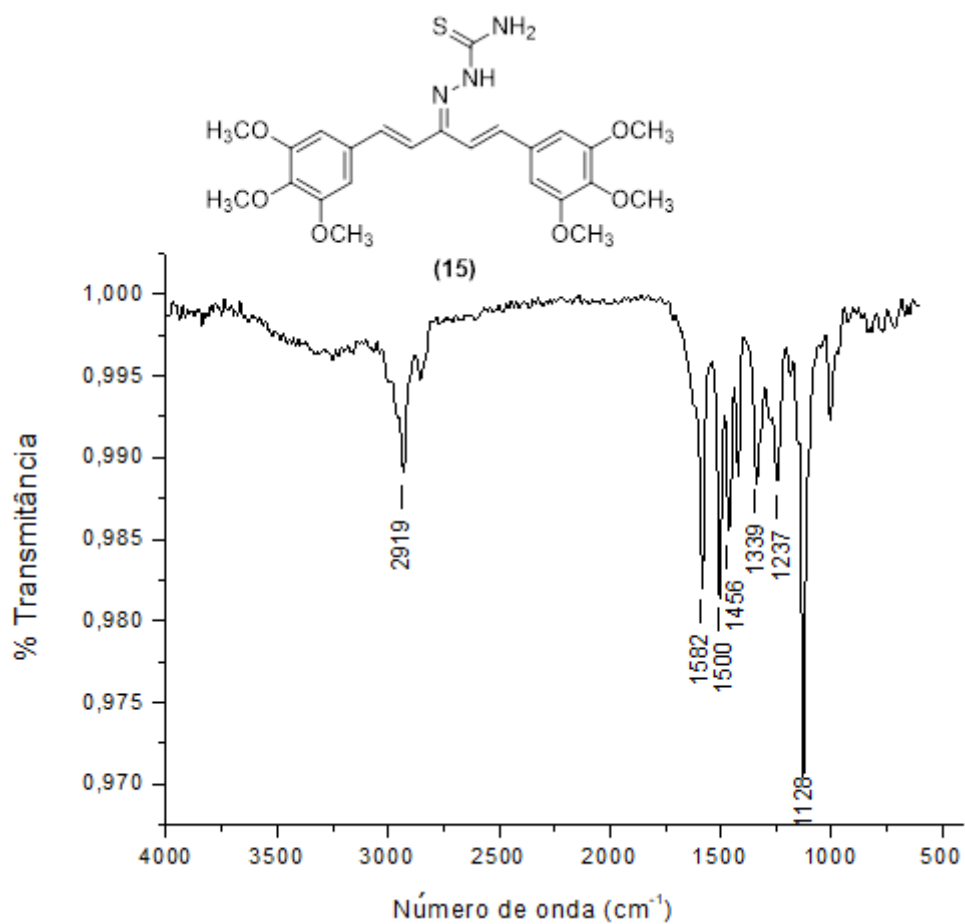
Espectro 44: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (14).



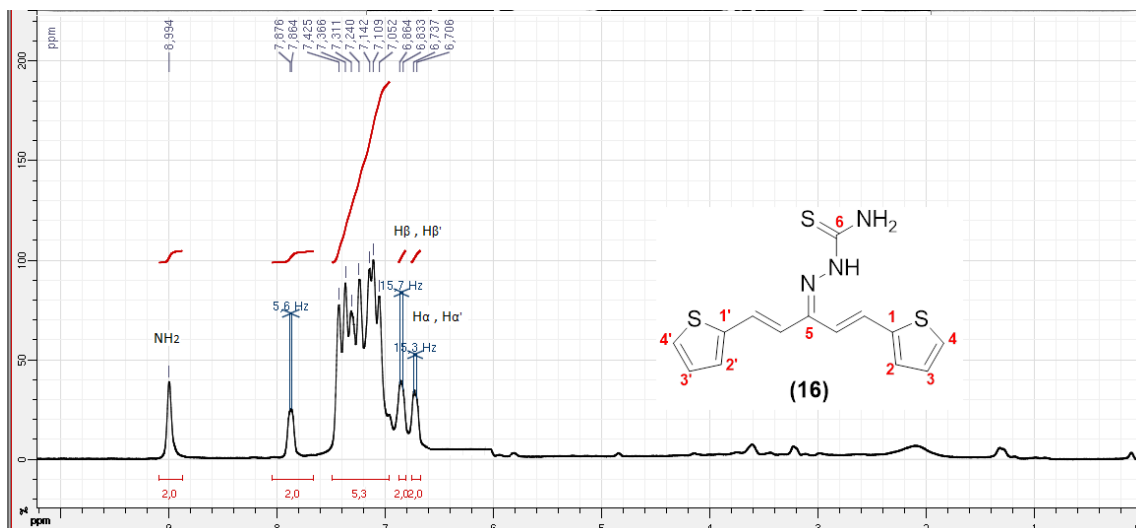
Espectro 45: Espectro de RMN de ^1H do composto (15) solvente CDCl_3 , 500 MHz.



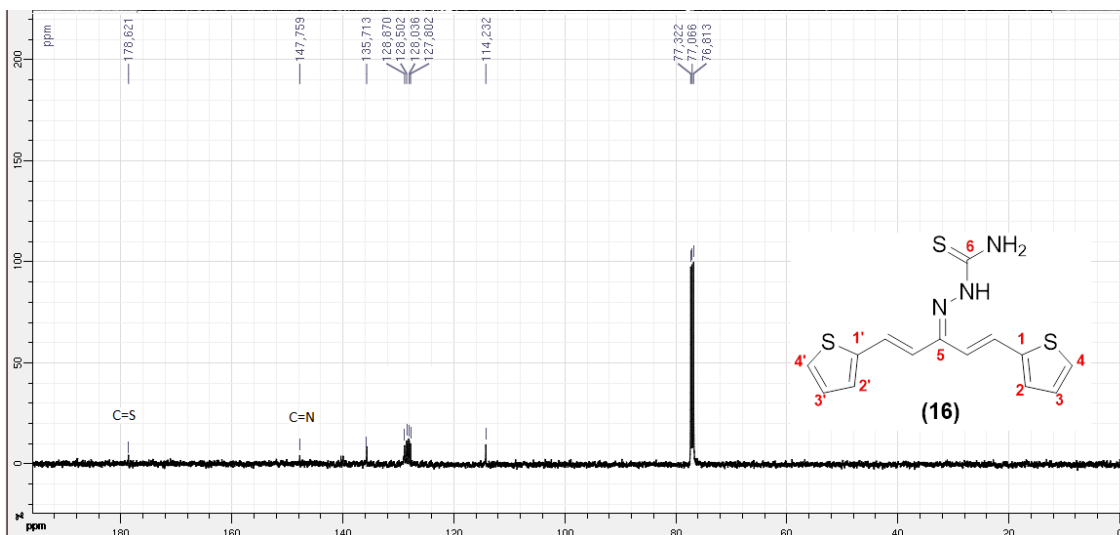
Espectro 46: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (15) solvente CDCl_3 , 125 MHz.



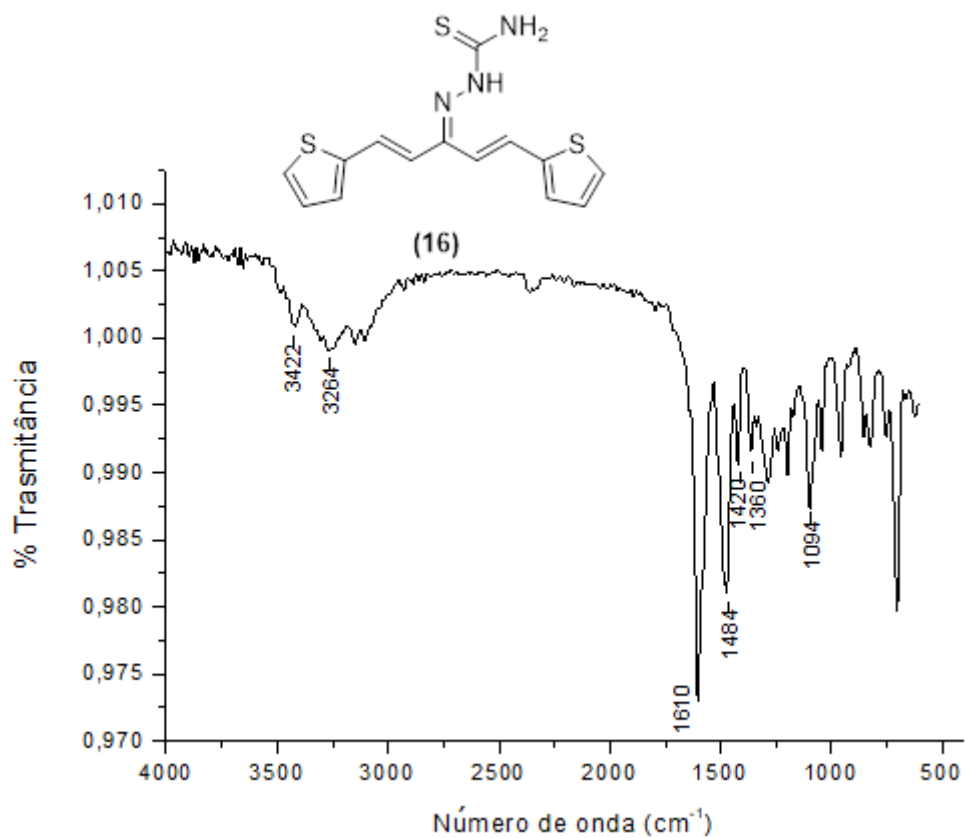
Espectro 47: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (15).



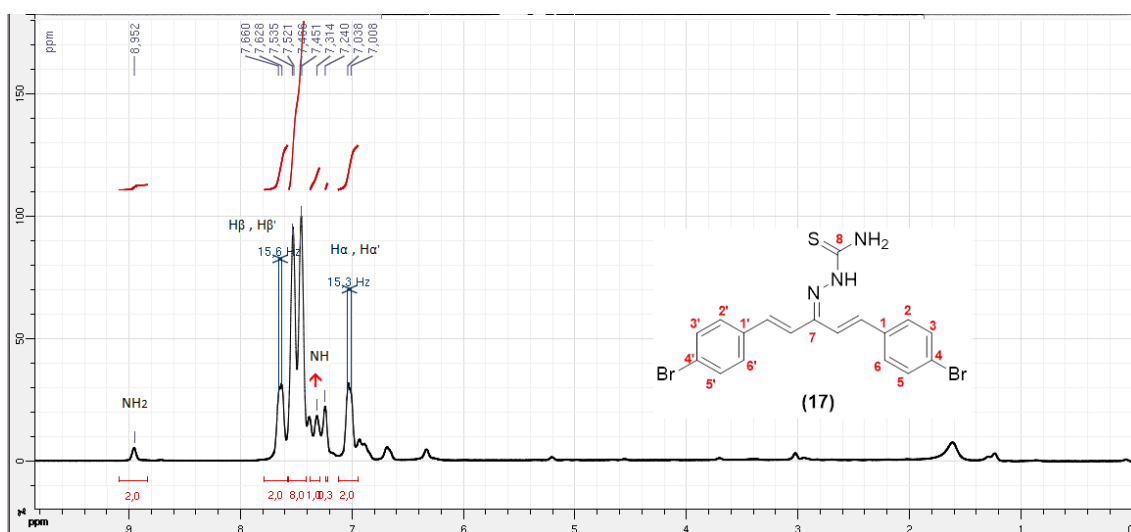
Espectro 48: Espectro de RMN de ^1H do composto (16) solvente CDCl_3 , 500 MHz.



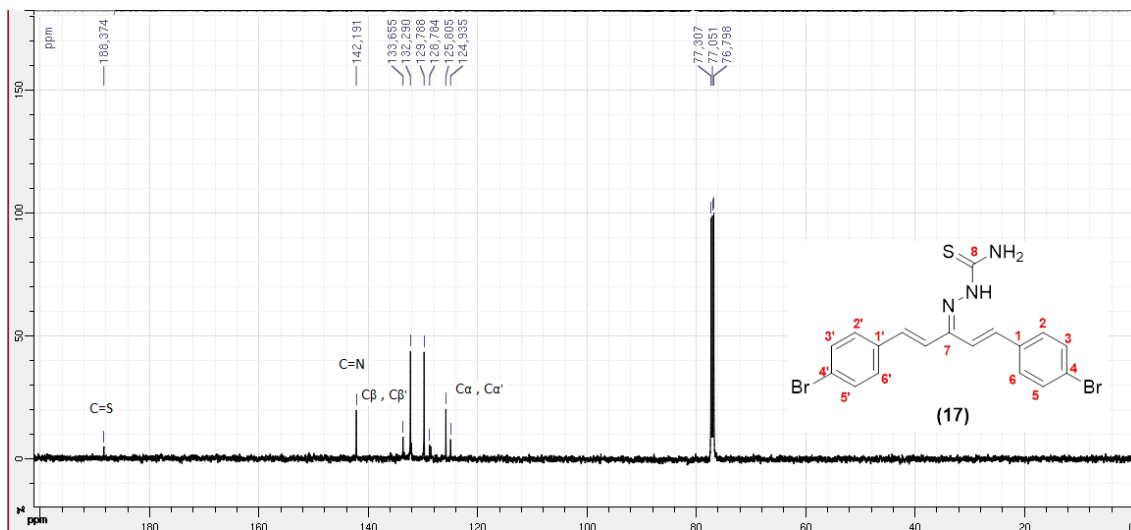
Espectro 49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (16) solvente CDCl_3 , 125 MHz.



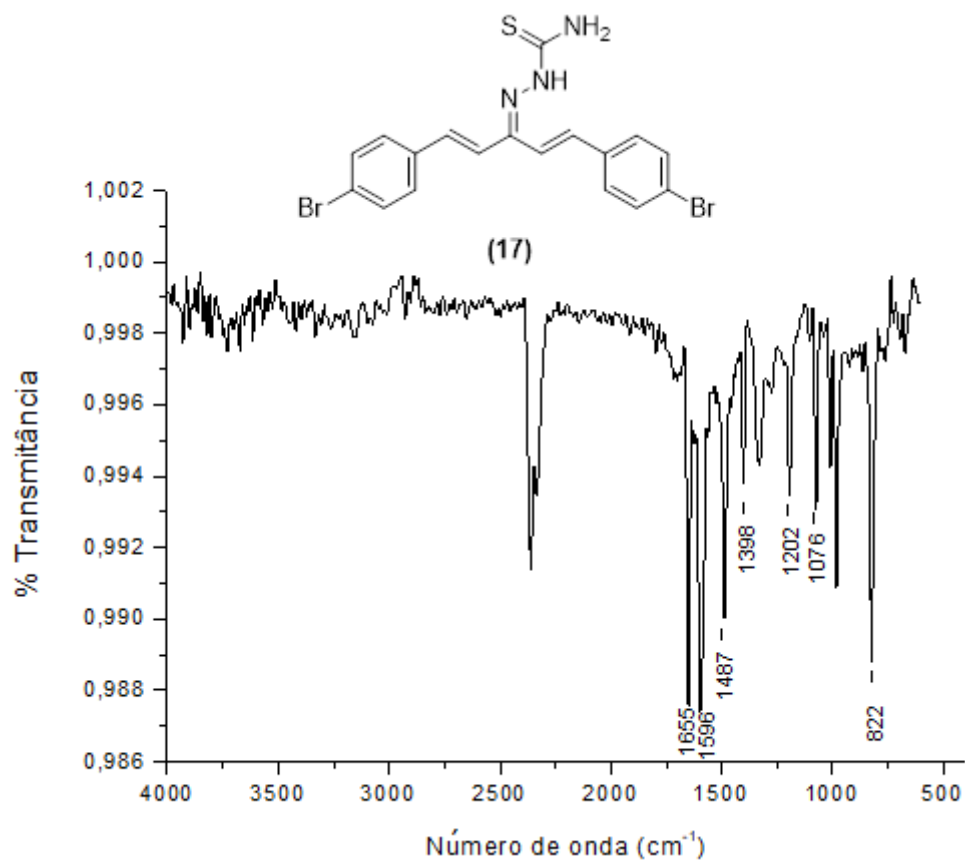
Espectro 50: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (16).



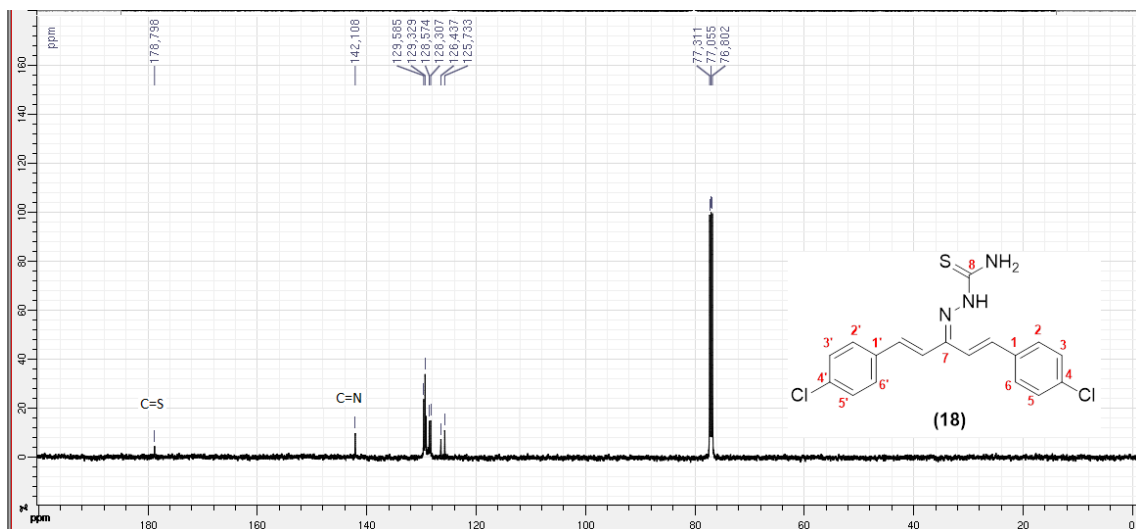
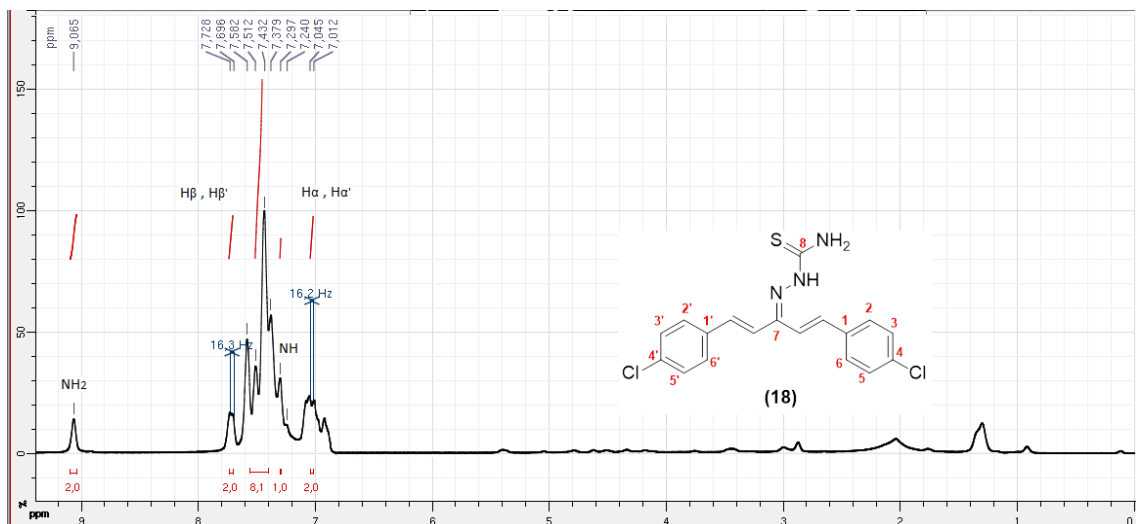
Espectro 51: Espectro de RMN de ^1H do composto (17) solvente CDCl_3 , 500 MHz.

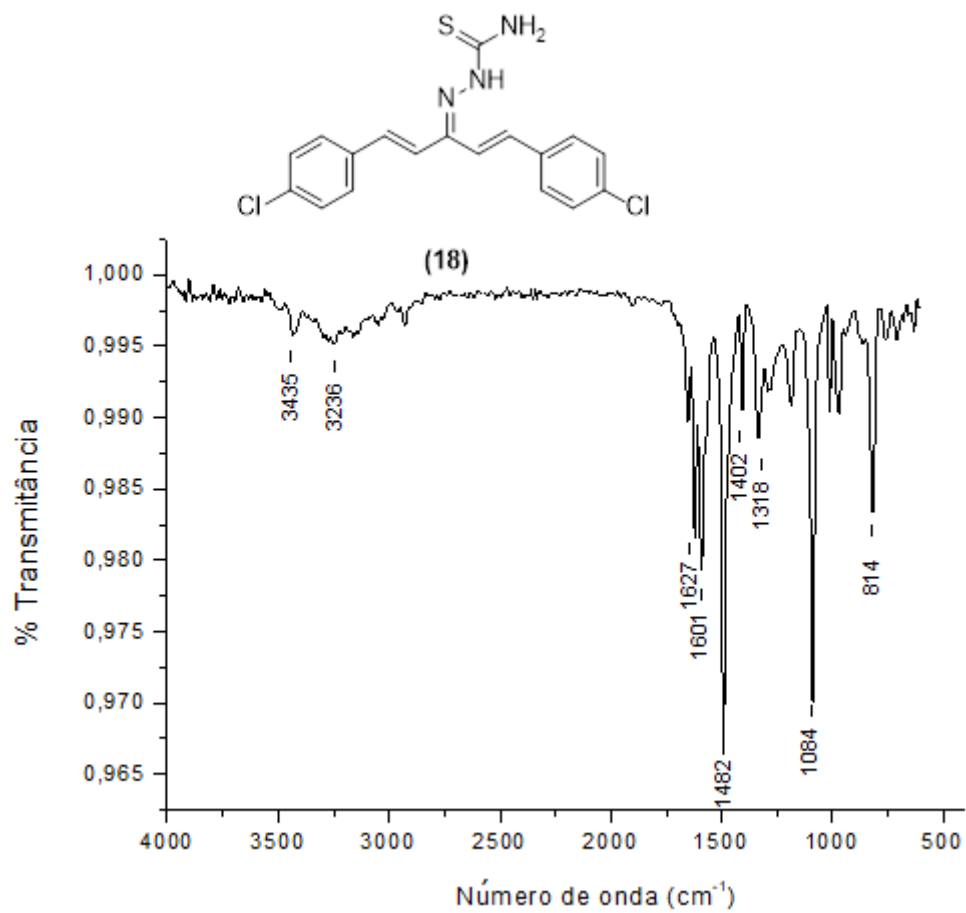


Espectro 52: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (17) solvente CDCl_3 , 125 MHz.



Espectro 53: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto (17).





Espectro 56: Espectro IV (KBr) $\frac{1}{\lambda}$ (cm^{-1}) do composto **(18)**.