



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA  
CURSO DE BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

GABRIELLY DINIZ DUARTE

**PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE  
CHALCONAS HETEROCÍCLICAS**

JOÃO PESSOA – PB

2018

GABRIELLY DINIZ DUARTE

Preparação e avaliação de atividade antimicrobiana de chalconas heterocíclicas

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
à Universidade Federal da Paraíba como  
requisito parcial para obtenção do grau de  
bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof.º Dr.º Luis Cezar Rodrigues

Co-orientador: Ms. Flávio Valadares Pereira Borges

JOÃO PESSOA – PB

2018

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

D812p Duarte, Gabrielly Diniz.  
Preparação e avaliação de atividade antimicrobiana de  
chalconas heterocíclicas / Gabrielly Diniz Duarte. -  
João Pessoa, 2018.  
61 f. : il.

Orientação: Luis Cezar Rodrigues.  
Coorientação: Flávio Valadares Pereira Borges.  
Monografia (Graduação) - UFPB/CBiotec.

1. Síntese de chalconas. 2. Condensação aldólica. 3.  
Atividade antimicrobiana. I. Rodrigues, Luis Cezar. II.  
Borges, Flávio Valadares Pereira. III. Título.

UFPB/BC



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)  
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA (CBiotec)  
CAMPUS I – JOÃO PESSOA/PB  
Coordenação do Curso de Bacharelado em  
Biotecnologia

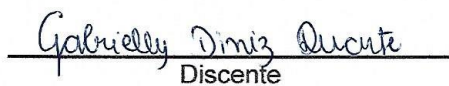


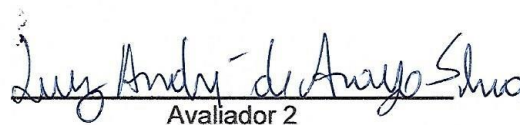
#### ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos quatro dias do mês de junho de 2018, às 16:00h, em sessão pública no auditório do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) deste Campus Universitário, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Dr. Luis Cezar Rodrigues e composta pelos avaliadores 1. Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire (CBIOTEC/UFPB); 2. Prof. Dr. Luiz André de Araújo Silva (CCS/UFPB), a discente Gabrielly Diniz Duarte, matrícula 11402071, apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **Preparação e avaliação de atividade antimicrobiana de chalconas heterocíclicas**, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Graduação em Biotecnologia. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente a discente e demais presentes e eu, Luis Cezar Rodrigues, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais avaliadores e pela discente.

  
Presidente da Banca Examinadora

  
Avaliador 1

  
Discente

  
Avaliador 2

João Pessoa/PB, 04 de junho de 2018.

Dedico este trabalho à minha família que  
tanto me apoiou durante esta jornada.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

## RESUMO

DUARTE, Gabrielly Diniz. Preparação e avaliação de atividade antimicrobiana de chalconas heterocíclicas. João Pessoa, 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, 2018

As chalconas são moléculas amplamente encontradas na natureza, possuem alto valor biológico com as mais diversas atividades biológicas relatadas na literatura. Em plantas, são intermediários obrigatórios da biossíntese de flavonoides, sua multiplicidade de atividades em animais e microrganismos possibilitou o desenvolvimento de diversos estudos direcionados para a síntese desta classe de compostos. Devido ao surgimento de cepas multirresistentes, a busca por moléculas com ação antimicrobiana vem aumentando, este trabalho contribui para a expansão do leque de substâncias a serem utilizadas em infecções pelos mais diversos microrganismos. Neste trabalho foram preparadas três chalconas heterocíclicas: (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona, (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-thiophen-2-ylprop-2-en-1-ona e 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-ona. Os compostos foram obtidos através da condensação da 3,4-metilenodioxo-acetofenona com os respectivos aldeídos aromáticos em condições reacionais brandas. As reações em soluções aquosas foram consideradas de melhor performance para obtenção dos compostos com elevada pureza, sendo a solubilidade dos reagentes determinante para obtenção de bons rendimentos. Nestes casos, a precipitação dos produtos permite que sua purificação seja feita em apenas uma etapa de filtração. Dos três compostos sintetizados, o (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona nunca teve sua preparação descrita antes, apesar de ter sua disponibilidade comercial sob encomenda e nenhum dos compostos sintetizados teve a sua atividade antimicrobiana analisada anteriormente. As chalconas preparadas foram testadas quanto à sua concentração mínima inibitória frente a *Candida albicans* e quatro linhagens bacterianas das espécies *E. coli* (AV12), *Enterobacter aerogenes* (AV14), *Pseudomonas aeruginosa* (TGC02) e *Burkholderia cepacia* (RX06). A substância 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-ona foi capaz de inibir o crescimento da *E. coli* em concentrações de até  $10^{-8}$  M e a linhagem AV14 se mostrou sensível ao (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona em todas as concentrações testadas neste trabalho.

Palavras-chave: Síntese de chalconas. Condensação aldólica. Atividade antimicrobiana.

## ABSTRACT

DUARTE, Gabrielly Diniz. Preparation and evaluation of antimicrobial activity of heterocyclic chalcones. João Pessoa, 2018. Course Completion Work (Biotechnology) – Centro de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, 2018

Chalcones are molecules found in a variety of places in nature. They carry high biological value with the most diverse effects on animals and plants reported over the years. In plants it is a mandatory intermediates of the biosynthesis of flavonoids. It's multiple biological activities enabled the development of many studies focused on the synthesis of this class of compounds. Due to the development of multiresistant strings, the search for compounds with antimicrobial activity has increased and this work contributes to enhance the possibilities of treatment in case of infections. In this work were prepared three heterocyclic chalcones: (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(furan-2-yl)prop-2-en-1-one, (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-thiophen-2-ylprop-2-en-1-one e 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)prop-2-en-1-one. The compounds were obtained by the condensation of 3,4-metilenodioxi-acetofenone with the respective aromatic aldehydes in mild conditions. The aqueous reactions were considered better in terms of yield with high purity of the compounds precipitated, the solubility of the compound in water is crucial to obtain high yields. The precipitation of the products ensures the purification of these compounds in one single step, filtration. Off of the three compounds prepared in this work, the (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(furan-2-yl)prop-2-en-1-one have never had it's synthesis described before, although it is available as a made-to-order custom commercial product. All of the tested substances also never had their microbial activity evaluated before. The prepared chalcones have had their minimum inhibitory concentration tested against *Candida albicans* and four bacterial strings: *E. coli* (AV12), *Enterobacter aerogenes* (AV14), *Pseudomonas aeruginosa* (TGC02) e *Burkholderia cepacia* (RX06). The results showed that the minimum inhibitory concentration of the 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(1*H*-indol-3-yl)prop-2-en-1-one for the string AV12 is  $10^{-8}$  M and for the string AV14 the (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(furan-2-yl)prop-2-en-1-one was able to inhibit it's growth in all the concentrations tested in this work.

Keywords: Chalcone synthesis. Aldol condensation. Antimicrobial activity.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Representação geral de uma chalcona.....	13
Figura 2 Representação de compostos heterocíclicos com atividade biológica.....	15
Figura 3 Rota de biossíntese das chalconas.....	16
Figura 4 Reações com chalconas.....	17
Figura 5 Chalconas naturais com atividade antimicrobiana.....	18
Figura 6 Moléculas preparadas.....	20
Figura 7 Reação I após 4 horas.....	22
Figura 8 Reação II após 4 horas.....	23
Figura 9 Microplacas prontas para incubação.....	25
Figura 10 Estrutura do composto (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-thiophen-2-ilprop-2-en-1-ona .....	27
Figura 11 Produto GA-01 purificado.....	27
Figura 12 CCDA sob luz UV, revelação com DNP e KMnO4.....	28
Figura 13 Mecanismo de reação por adição aldólica.....	29
Figura 14 Espectro RMN <sup>1</sup> H do GA-01, expansão de 6,0 a 8,0 ppm.....	31
Figura 15 Estrutura da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona.....	32
Figura 16 Composto GA-02 purificado.....	33
Figura 17 CCDA sob luz UV e revelação com KMnO4.....	33
Figura 18 Espectro <sup>1</sup> H do composto GA-02; expansão de 6,0 a 8,0 ppm.....	35
Figura 19 Estrutura do 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona.....	36
Figura 20 CCDA sob luz UV da reação III.....	37
Figura 21 CCDP da reação III sob luz UV.....	37
Figura 22 3-indolcarboxaldeído em solução aquosa.....	38
Figura 23 Mecanismo da reação catalisada por pirrolidina.....	39
Figura 24 Espectro de RMN <sup>1</sup> H do GA-03; expansão de 6,0 a 8,0 ppm.....	41
Figura 25 Chalconas sintéticas com atividade antimicrobiana.....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS

**BOD** – Demanda bioquímica de oxigênio

**CCDA** – Cromatografia em camada delgada analítica

**CCDP** – Cromatografia em camada delgada preparativa

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**DNP** – 2,4-dinitrofenilhidrazina

**GA-01** – (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-thiofen-2-ilprop-2-en-1-ona

**GA-02** – (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona

**GA-03** – 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-ona

**KMnO<sub>4</sub>** – Permanganato de potássio

**R<sub>f</sub>** – *Ratio to front*

**RMN** – Ressonância magnética nuclear

**RNA** – Ácido ribonucleico

**UFC** – Unidades formadoras de colônias

**UI** – Unidades internacionais

**UV** – Ultravioleta

## SUMÁRIO

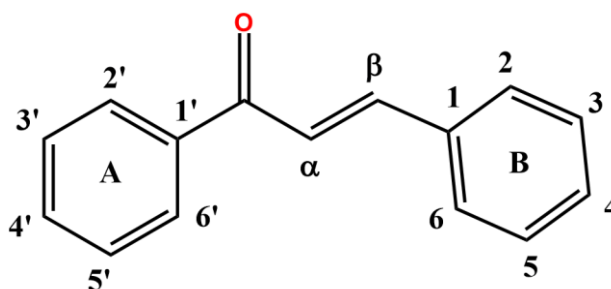
1. INTRODUÇÃO .....	13
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	14
2.1 Desenvolvimento de fármacos.....	14
2.2 Chalconas.....	15
2.3 Agentes antimicrobianos .....	18
3. OBJETIVOS.....	20
3.1 Objetivo geral .....	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
4. METODOLOGIA .....	21
4.1 Preparação e purificação das chalconas.....	21
4.1.1 Reação I: Preparação do GA-01 .....	21
4.1.2 Reação II: preparação do GA-02 .....	22
4.1.3 Reação III: Preparação do GA-03 .....	23
4.2 Reveladores cromatográficos .....	24
4.3 Avaliação da atividade antimicrobiana.....	24
4.3.1 Teste de concentração inibitória mínima.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	27
5.1 Composto GA-01 .....	27
5.1.1 Mecanismo reacional .....	28
5.1.2 Dados espectrais .....	29
5.2 Composto GA-02.....	32
5.2.1 Dados espectrais .....	34
5.3 Composto GA-03.....	36
5.3.1 Mecanismo de reação .....	38
5.3.2 Dados espectrais .....	40

5.4 Condições reacionais .....	41
5.6 Ensaio biológico .....	42
6. CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS .....	45
GLOSSÁRIO.....	49
ANEXO A – Espectro completo de RMN de <sup>1</sup> H do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona.....	50
ANEXO B – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona; expansão de 6,0 a 8,0 ppm. ....	51
ANEXO C – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona; expansão de 6,8 a 8,0 ppm. ....	52
ANEXO D – Espectro <sup>13</sup> C do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona .....	53
ANEXO E – Espectro completo de RMN de <sup>1</sup> H do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona .....	54
ANEXO F – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 6,0 a 8,0 ppm .....	55
ANEXO G – Espectro RMN de <sup>1</sup> H da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 7,40 a 7,70 ppm.....	56
ANEXO H – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona.....	57
ANEXO I – Espectro completo de RMN de <sup>1</sup> H da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)prop-2-en-1-ona .....	58
ANEXO J – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 6,0 a 9,0 ppm .....	59
ANEXO K – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 7,0 a 8,1 ppm.....	60
ANEXO L – Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)prop-2-en-1-ona.....	61

## 1. INTRODUÇÃO

Chalconas (Figura 1) são moléculas de grande importância biológica encontradas em diversas espécies de plantas, caracterizadas pela presença de dois anéis aromáticos unidos por uma cadeia de três carbonos com sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado à carbonila. Participam da via de biossíntese dos flavonoides como intermediários derivados do aminoácido fenilalanina (CHAVAN et al., 2016; ROZMER; PERJÉSI, 2016).

Figura 1 Representação geral de uma chalcona



Fonte: Autor, 2018.

Chalconas naturais são encontradas principalmente como pigmentos de pétalas, sendo também isoladas de casca, cerne, raízes, folhas e frutos de diversas espécies de plantas, como as dos gêneros *Angelica*, *Glycyrrhiza*, *Piper* e *Ruscus*. Plantas contendo chalconas têm sido utilizadas na medicina tradicional por muito tempo, a Kava (*Piper methysticum*) foi utilizada em regiões do Sul do Pacífico como um agente anti-inflamatório, antioxidante e hepatoprotetor (NI; MENG; SIKORSKI, 2004; ROZMER; PERJÉSI, 2016).

A atividade antimicrobiana das chalconas está relacionada com a sua estrutura, sendo esta atividade atribuída principalmente à presença de grupos fenólicos que possuem alta afinidade por proteínas microbianas, conseguindo assim inibir seu crescimento (ÁVILA et al., 2008).

A classe de compostos escolhida para este trabalho possui uma grande multiplicidade de atividades biológicas, o que possibilita ensaios subsequentes de outras naturezas como citotoxicidade e atividade antileishmania (K. SAHU et al., 2012). A síntese de compostos bioativos tem sido cada vez mais valorizada pelo alto rendimento das reações e possibilidade de produção em larga escala, em detrimento do uso de compostos de ocorrência natural.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Desenvolvimento de fármacos

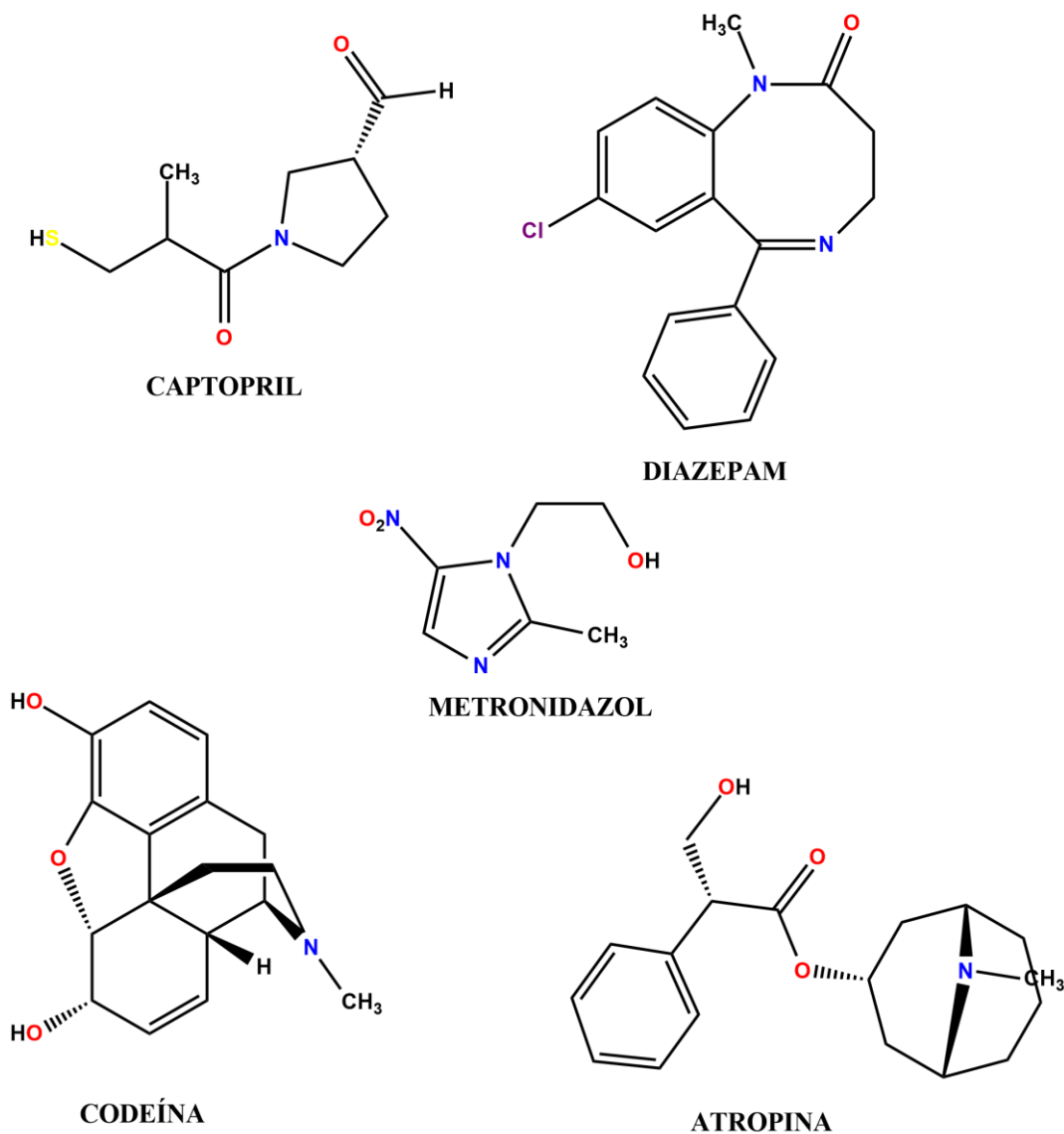
Atualmente, o processo de desenho de uma rota sintética para um determinado composto começa com o levantamento de possíveis compostos similares e suas atividades descritas na literatura. As substâncias bioativas foram isoladas e identificadas com o uso do conhecimento químico de comunidades tradicionais acerca da natureza e de seus efeitos tóxicos e também medicamentosos em animais e humanos, sendo estas tradições relevantes para a elucidação de diversos compostos naturais até os dias de hoje (VIEGAS JR et al., 2006).

Com o desenvolvimento do método científico e expansão do conhecimento, se fez possível identificar o farmacoforo, uma pequena parte da molécula bioativa responsável por interagir com receptores específicos e outras moléculas presentes no organismo, sendo este o núcleo determinante da atividade biológica do composto (SILVERMAN, 2004). Nos dias atuais, o desenvolvimento de novas substâncias bioativas pode ser auxiliado pela bioinformática para identificação de regiões favoráveis de interação entre duas moléculas, possibilitando a predição do efeito biológico de uma molécula existente e o desenho de uma estrutura química que interaja com determinado alvo biológico.

No desenvolvimento de novas chalconas, muito do que se tem feito, é a utilização de uma cetona aromática em diversas reações de condensação com aldeídos aromáticos distintos. Desta forma, é possível obter grupos diferentes que poderão ser testados em condições similares para obtenção de um candidato mais efetivo para o efeito biológico esperado (BERTOLDO et al., 2015).

Chalconas heterocíclicas tem tido as mais diversas atividades relatadas na literatura, sendo a presença de um grupo furânico ou tiofênico relacionada principalmente com a atividade anti-inflamatória destes compostos e a presença de grupos indólicos com atividade antitumoral (MATHEW et al., 2014). Os anéis heterocíclicos são encontrados em mais de 90% dos novos fármacos desenvolvidos, como captopril, diazepam, metronidazol; e também em produtos naturais como codeína e atropina (Figura 2) (DUA et al., 2011).

Figura 2 Representação de compostos heterocíclicos com atividade biológica



Fonte: Autor, 2018.

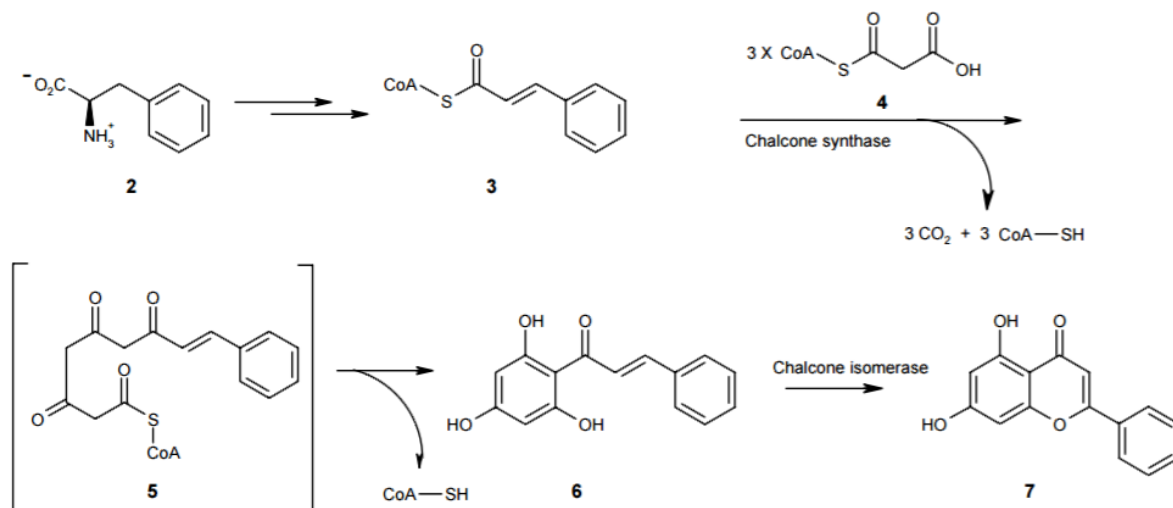
## 2.2 Chalconas

Chalconas são moléculas abundantes na natureza, encontradas na maior parte das plantas comestíveis, que consistem em dois grupos aromáticos ligados por uma cadeia lateral insaturada de três carbonos. Por ser um esqueleto carbônico com diversos hidrogênios substituíveis, esta estrutura pode sofrer diversas alterações que irão projetar efeitos distintos em sistemas biológicos (RAYEES AHMAD et al., 2016).

A biossíntese das chalconas começa com a condensação do composto 3 (Figura 3), derivado da fenilalanina, com três moléculas de malonil-CoA catalisada pela enzima chalcona

sintase, formando o intermediário 5, culminando na formação da chalcona hidroxilada 6 que pode ainda ser substrato da enzima chalcona isomerase para formação do composto 7 (NI; MENG; SIKORSKI, 2004).

Figura 3 Rota de biossíntese das chalconas



Fonte: NI; MENG; SIKORSKI, 2004.

A obtenção de chalconas por síntese pode ser feita por uma condensação aldólica entre dois compostos carbonilados (cetonas e/ou aldeídos) catalisada por base ou ácido, que em contato com um composto carbonilado, forma um enolato que realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da outra molécula, formando um β-hidroxi aldeído ou β-hidroxi cetona (BRUICE, 2006).

Muitas outras reações podem ser empregadas na formação de chalconas por síntese, como a reação de acoplamento de Heck, utilizando paládio como catalisador da reação; reações de acoplamento entre um benzaldeído e fenilacetileno na presença de ácido bórico e líquidos iônicos, assim como reações em um único passo que utilizam fenilmetanol na presença de trióxido de cromo.

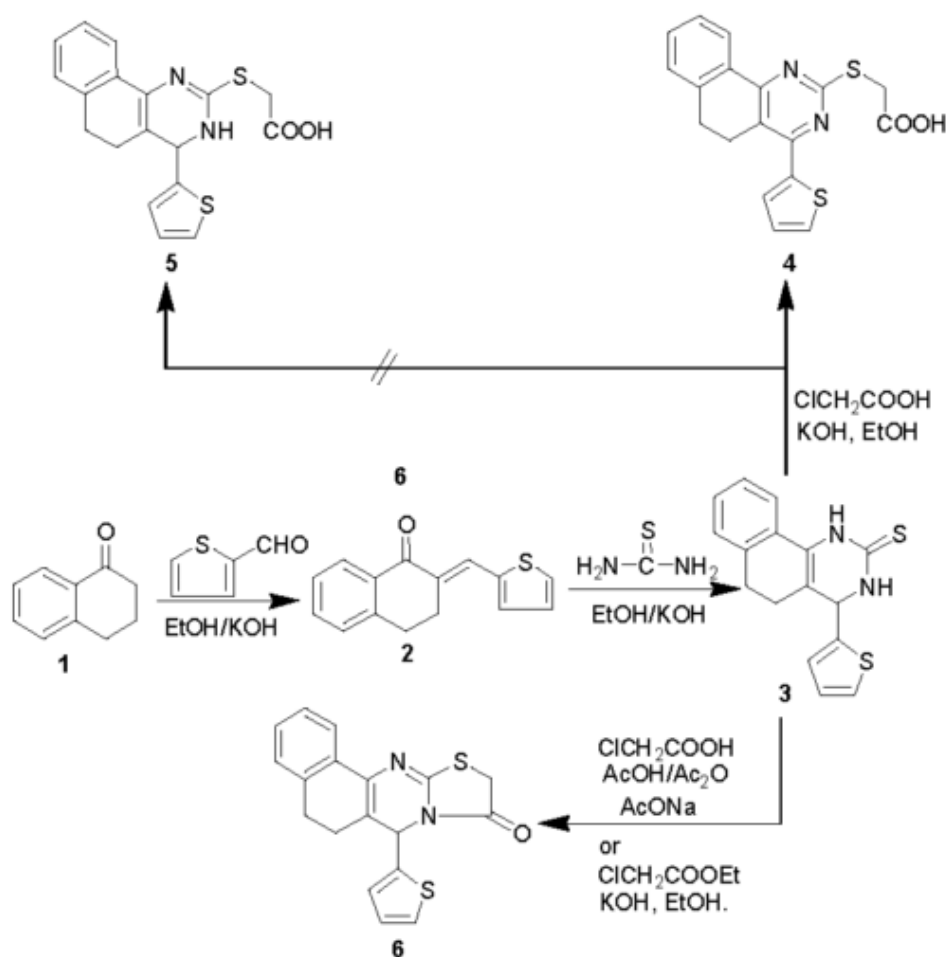
Outras variações dessa reação podem ser feitas: como o uso de nitrato de lítio como catalisador (SEBTI et al., 2002) e até um excesso de KOH na reação de 50 equivalentes (VOGEL et al., 2008). O uso de piperidina e outras aminas como catalisadores também pode ser observado na literatura (KUMAR et al., 2010) e foi uma das técnicas utilizadas neste trabalho para a preparação da chalcona indólica GA-03.



A preparação de chalconas heterocíclicas tem a finalidade de diversificar ainda mais esta classe de compostos e desta forma obter compostos cada vez mais eficientes em suas atividades biológicas. A presença de um núcleo tiofênico vem mostrando aumentar ainda mais o espectro de ação das chalconas (KUMAR et al., 2013).

As chalconas além de apresentarem atividades biológicas na sua forma primária, ainda podem ser utilizadas como reagentes para adição de mais grupos funcionais (Figura 4), através do núcleo da instauração com a carbonila presente na cadeia lateral, para criação de compostos ainda mais substituídos e volumosos com a presença de mais heteroátomos que podem aumentar seu efeito em sistemas biológicos (MOHAMED et al., 2009).

Figura 4 Reações com chalconas



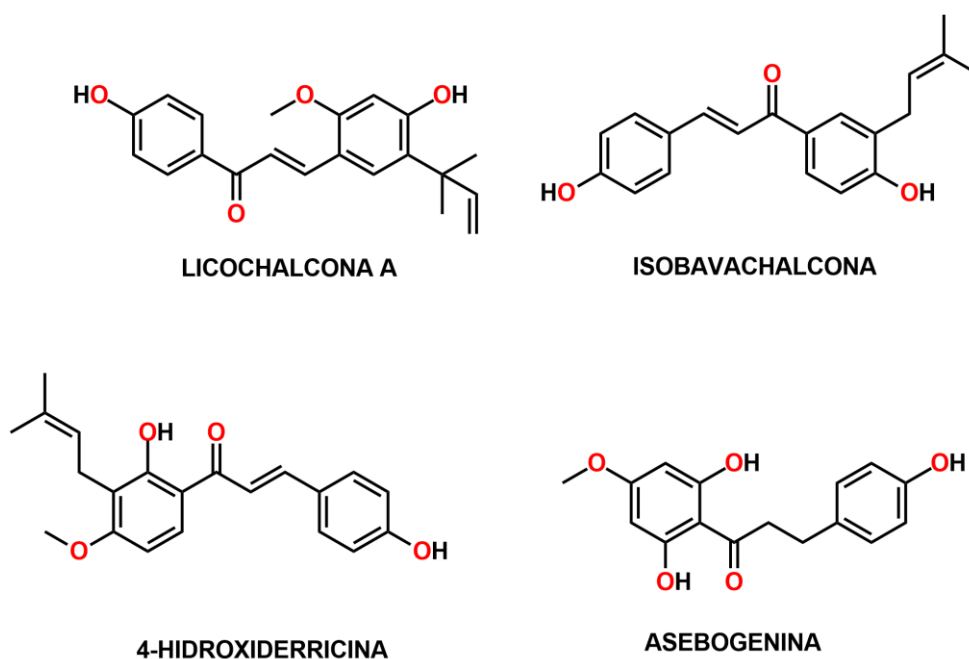
Fonte: Mohamed et al., 2009.

### 2.3 Agentes antimicrobianos

Dentre a diversidade estrutural dos agentes antimicrobianos, tem crescido o interesse em metabólitos secundários de plantas como flavonoides, alcaloides e terpenoides que demonstram atividade antimicrobiana *in vitro* (COWAN, 1999; RÍOS; RECIO, 2005).

Diversas chalconas naturais foram isoladas e identificadas para atividade antimicrobiana, algumas delas estão ilustradas na Figura 5 a seguir. Os efeitos antibacterianos destas moléculas têm sido atribuídos a habilidade dos compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados de se ligarem covalentemente a enzimas microbianas de forma irreversível (ROZMER; PERJÉSI, 2016).

Figura 5 Chalconas naturais com atividade antimicrobiana



Fonte: Autor, 2018.

A natureza é uma grande fonte de diversidade para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Entretanto, há limitação frente à quantidade obtida desses compostos, uma vez que metabólitos secundários são produzidos através de estímulos locais, em situações de estresse ou desregulação metabólica, em pequenas quantidades (AKULA; RAVISHANKAR, 2011).

Desta forma, uma alternativa para obtenção de compostos antimicrobianos é a síntese guiada para obtenção de compostos idênticos ou com certa similaridade aos de produtos naturais, evitando assim a escassez *in vivo* da molécula e até reduzindo seu custo no mercado (UMESHA; BASAVARAJU, 2014).

A busca por novos agentes antimicrobianos tem recebido bastante atenção dos pesquisadores, devido ao aumento da ocorrência de microrganismos com resistência a antibióticos comuns. Com isso, o número de pacientes hospitalizados infectados com microrganismos resistentes também tem aumentado. Isso deixa os médicos e profissionais da saúde com opções mais restritas de tratamento para esses pacientes, aumentando assim o risco de morte dos mesmos (NORRBY; NORD; FINCH, 2005).

A resistência a antibióticos é consequência de mutações genéticas e alterações na expressão gênica de microrganismos que podem ser diferentes para cada espécie, através do que foi denominado de *riboswitches*, que são moléculas de RNA não codificantes que agem como receptores para metabólitos específicos capazes de controlar a expressão gênica de um organismo (DAR et al., 2016).

Uma das causas da ocorrência de cepas multirresistentes é o uso indiscriminado de antibióticos sem prescrição médica (BARBOSA; LEVY, 2000). Estima-se que a velocidade com que estas resistências estão aparecendo na natureza é superior à capacidade das indústrias farmacêuticas de encontrar e produzir novos agentes antimicrobianos capazes de interromper o crescimento destes microrganismos (MOTA et al., 2005).

Desta forma, este trabalho vem a acrescentar na literatura métodos que podem ser utilizados para a preparação de compostos com atividade antimicrobiana desejável a fim de expandir o conhecimento sobre a atividade de chalconas frente a determinados microrganismos.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Preparar e purificar chalconas heterocíclicas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona e avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos preparados

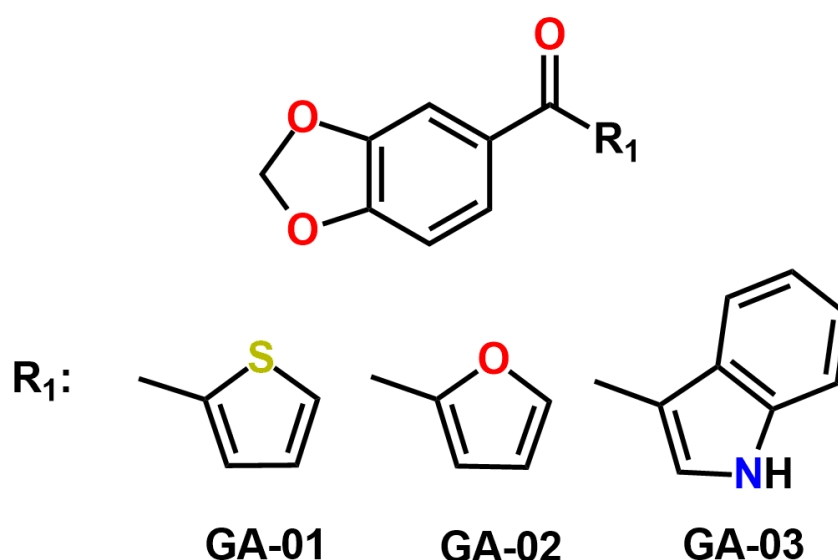
#### 3.2 Objetivos específicos

Sintetizar os compostos: (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona, (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-thiophen-2-ilprop-2-en-1-ona e 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-ona.

Identificar os compostos sintetizados através de análise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Avaliar atividade antimicrobiana das chalconas heterocíclicas frente a *Candida albicans*, *E. coli* (AV12), *Enterobacter aerogenes* (AV14), *Pseudomonas aeruginosa* (TGC02) e *Burkholderia cepacia* (RX06) através do teste de concentração mínima inibitória

Figura 6 Moléculas preparadas



Fonte: Autor.

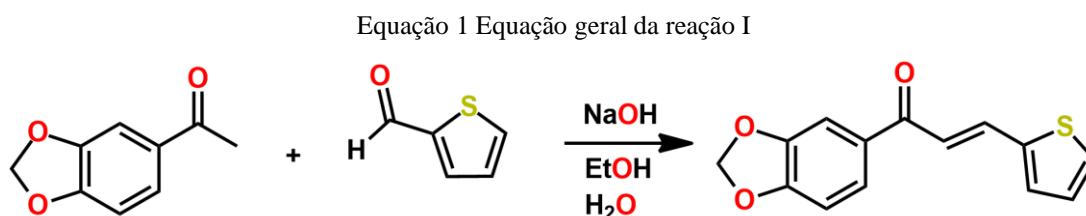
## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Preparação e purificação das chalconas

Os reagentes utilizados foram de grau analítico, não havendo a necessidade de purificação prévia. As soluções aquosas foram feitas utilizando água destilada. A 3,4-metilenodioxiacetofenona foi adquirida da Sigma-Aldrich (Estados Unidos), assim como o 2-tiofenocarboxaldeído, o hidróxido de sódio e o furfural. O 3-indolcarboxaldeído foi adquirido da Alfa Aesar (Estados Unidos) e os solventes orgânicos utilizados foram obtidos na Dinâmica (Brasil).

O agitador magnético utilizado foi obtido da Fisatom modelo 752A e a lâmpada ultravioleta da marca OSRAM PURITEC (HNS 6W G5) de comprimento de onda de 254 nm. Os espectros de RMN obtidos foram analisados no software MestReNova versão teste (MestreLab Research S.L.) e as estruturas químicas desenhadas no software ChemDraw Ultra 12.0 versão teste (CambridgeSoft Corporation).

#### 4.1.1 Reação I: Preparação do GA-01



Para preparação do primeiro composto, foram adicionados 3 mmol de 3,4-metilenodioxiacetofenona, 3 mmol de 2-tiofenocarboxaldeído, 6 mMol de hidróxido de sódio em 15 mL de etanol e 30 mL de água destilada em um erlenmeyer. A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação magnética por 4 horas, quando foi observada formação de sólido na reação (Figura 7) e a reação foi interrompida ao observar o consumo total da acetofenona ou do aldeído tiofênico por CCDA.

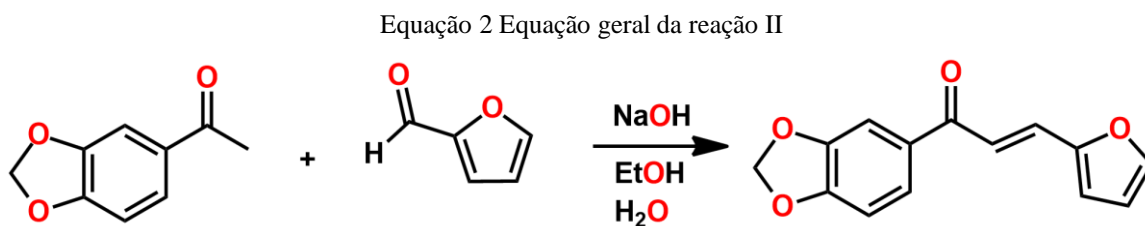
Figura 7 Reação I após 4 horas



Fonte: Autor, 2018.

Uma vez encerrada, a reação foi então mantida a 4 °C *overnight* e filtrada à vácuo para recuperação do precipitado que foi seco em dessecador com agente dessecante NaOH por 18 horas. Nesta reação foram obtidos 665 mg do produto precipitado, caracterizando um rendimento de 85,8%.

#### 4.1.2 Reação II: preparação do GA-02



Fonte: Autor, 2018.

O segundo composto foi preparado em condições similares as do GA-01, descritas a seguir. Em um erlenmeyer foram adicionados 3 mmol de 3,4-metilenodioxi-acetofenona, 3 mmol de furfural e 1,5 mL de uma solução estoque 0,4 M de hidróxido de sódio em 15 mL de etanol e 30 mL de água destilada como solventes. A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação magnética por 4 horas (Figura 8) e mantida sob refrigeração a 4 °C *overnight*. O precipitado foi filtrado à vácuo com papel de filtro e seco em dessecador por 2 dias.

Figura 8 Reação II após 4 horas

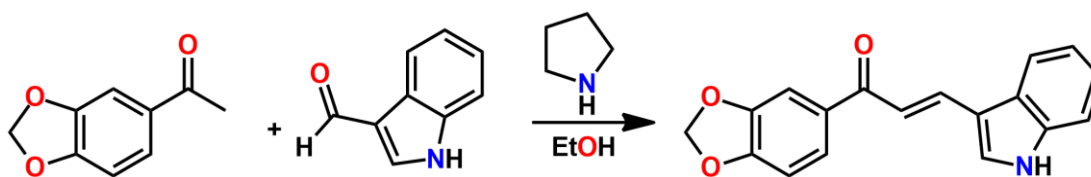


Fonte: Autor, 2018.

Nesta reação foram recuperados 491mg do composto precipitado, caracterizando um rendimento de 67,6%. O precipitado foi depois considerado ainda impuro por análise por RMN, logo uma etapa de purificação se fez necessária por CCDP com sistema de eluição composto por acetato de etila e hexano (3:7). O composto já purificado foi novamente analisado por RMN.

#### 4.1.3 Reação III: Preparação do GA-03

Equação 3 Equação geral da reação II



Fonte: Autor, 2018.

Para preparar o terceiro composto, foram adicionados 3 mMol de 3,4-metilenodioxiacetofenona, 3 mMol de 3-indolcarboxaldeído, 6 mMol de pirrolidina e 5mL de etanol em um balão de reação. A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação magnética por 24 horas, quando foi possível observar a formação do produto desejado por CCDA.

O produto foi purificado via CCDP utilizando placas de vidro e sistema de eluição acetato de etila e hexano (3:7). A separação da amostra foi observada sob luz UV e o produto obtido foi extraído com 50 mL de clorofórmio por três vezes. O solvente orgânico adicionado foi totalmente eliminado em rotaevaporador e o composto encaminhado para análise por RMN.

## 4.2 Reveladores cromatográficos

O revelador DNP (2,4-dinitrofenilhidrazina) utilizado para identificar aldeídos e cetonas, foi preparado de acordo com instruções de Wagner e Bladt, 2001. Ao mergulhar a placa na solução reveladora, observa-se pontos laranjas em fundo branco para revelação positiva.

O revelador permanganato de potássio ( $\text{KMnO}_4$ ) é utilizado para identificar álcoois e substâncias insaturadas. Sua preparação foi feita de acordo com instruções de Wagner e Bladt, 2001. A revelação com permanganato de potássio é caracterizada pela aparição de pontos amarelos em fundo roxo.

## 4.3 Avaliação da atividade antimicrobiana

As culturas de microrganismos utilizadas neste trabalho foram cedidas da coleção de culturas do Laboratório de Microbiologia Ambiental (LAMA) pelo Prof. Dr. Ulrich Vasconcelos. Os cinco microrganismos testados neste trabalho: *Burkholderia cepacia* (RX06), *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* (TGC02), *Escherichia coli* (AV12) e *Enterobacter aerogenes* (AV14) foram isolados de embalagem de condicionador de cabelo (RX06), solo de posto de gasolina (TGC02) e pia de salão de beleza (AV12 e AV14).

### 4.3.1 Teste de concentração inibitória mínima

Os microrganismos foram repicados da coleção de culturas do Laboratório de Microbiologia Ambiental (Centro de Biotecnologia/UFPB) em placas de Petri com meio ágar nutriente e mantidos em estufa BOD a 30°C por 24 horas para obtenção de culturas recentes que foram suspensas em solução estéril de NaCl (p/v 0,9%) e padronizadas de acordo com o tubo nº 1 da escala nefelométrica de MacFarland (aproximadamente  $3 \times 10^8$  UFC/mL).

Após o preparo da suspensão de microrganismos, foram adicionados 225 µL de caldo nutriente estéril em cada poço das duas placas de 96 poços (Figura 9). O caldo nutriente foi preparado nas seguintes concentrações: 1 g/L de extrato de carne, 2 g/L de extrato de levedura, 5 g/L de peptona e 5g/L de NaCl em água destilada.

A inoculação dos microrganismos se deu pela adição de 25 µL da suspensão preparada em cada poço. A organização das placas foi feita de forma que cada linhagem ocupasse todos os poços de três linhas para o teste dos três compostos preparados.

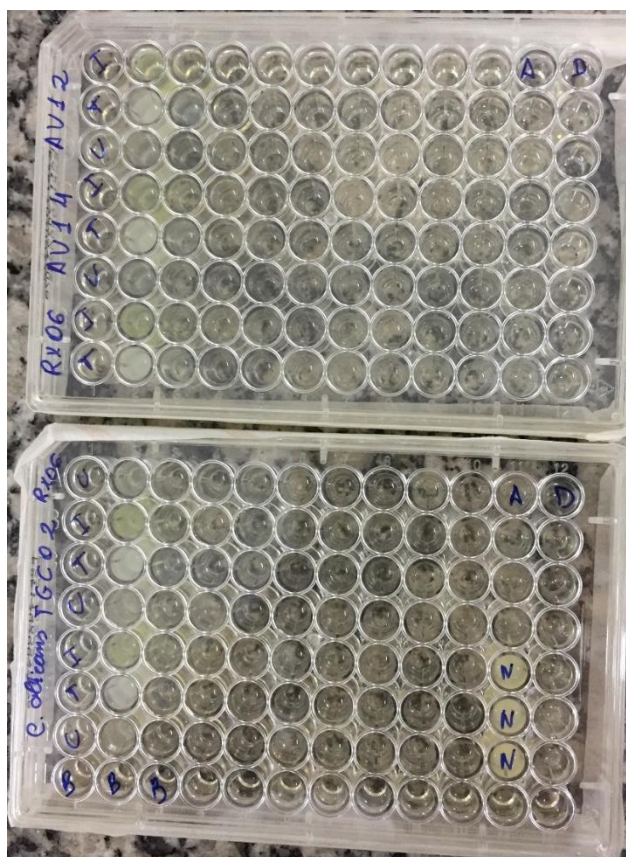
As substâncias-teste foram solubilizadas em DMSO numa concentração de  $10 \times 10^{-3}$  M e foram retirados desta solução 25 µL que posteriormente foram inseridos na segunda coluna de cada linha das microplacas. A primeira coluna de todas as linhas não recebeu nenhuma droga,



sendo assim o controle negativo. A segunda coluna recebeu a maior concentração das drogas, o conteúdo deste poço foi homogeneizado e retirado 25  $\mu\text{L}$  que foram transferidos ao poço à direita. Este procedimento de diluição seriada foi repetido até a décima coluna, onde os 25  $\mu\text{L}$  retirados foram descartados. Desta forma, a concentração da substância teste variou de  $10^{-3}$  M a  $10^{-11}$  M ao longo da microplaca.

A coluna 11 recebeu 25  $\mu\text{L}$  de antibiótico padrão (amoxicilina (0,2 M) para bactérias e nistatina (0,03 M) para fungos) e à décima segunda coluna foram adicionados 25  $\mu\text{L}$  de DMSO para avaliar a sensibilidade das culturas ao solvente utilizado. A última linha da segunda microplaca continha apenas o caldo nutriente, sendo assim um indicativo da assepsia do experimento.

Figura 9 Microplacas prontas para incubação



Legenda: A: amoxicilina, B: branco, D: DMSO, I: GA-03, N: nistatina, T: GA-01, U: GA-02.

Fonte: Autor.

As microplacas foram mantidas em estufa BOD a 30 °C por 48 horas, sendo observadas a cada 24 horas. Após a primeira incubação de 48 horas, foram retirados 25  $\mu\text{L}$  de cada poço e colocados em uma nova placa contendo 225  $\mu\text{L}$  de caldo nutriente em cada poço que foi incubada novamente em estufa BOD por 24 horas a 30 °C.

Após incubação por 24 horas, as microplacas foram observadas e tiveram a turbidez dos poços comparadas para obtenção dos dados de concentração inibitória mínima das substâncias-teste. As concentrações foram expressas em molar.

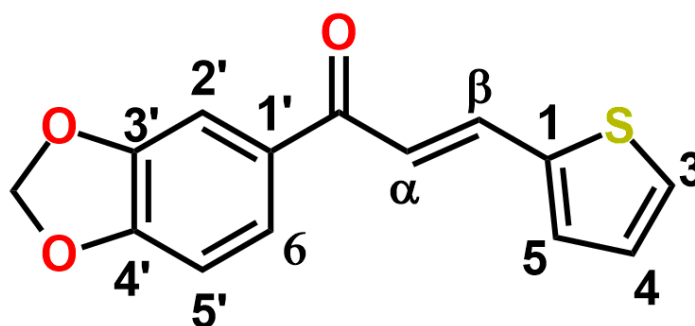
O valor da concentração inibitória mínima desejável no combate a infecções varia de acordo com o microrganismo contra o qual o agente antimicrobiano é colocado. De forma geral, os valores podem variar de 10 µg/L a 2 mg/L (ANDREWS, 2001).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Composto GA-01

O composto obtido da reação I foi anteriormente sintetizado em condições similares (BERTOLDO et al., 2015) mas, de acordo com a revisão de literatura feita, não foram encontrados trabalhos publicados da sua atividade antimicrobiana. O GA-01 (Figura 10) purificado é um sólido amorfo de coloração amarelada (Figura 11) solúvel em etanol, clorofórmio e outros solventes orgânicos e pouco solúvel em água.

Figura 10 Estrutura do composto (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona



Fonte: Autor, 2018.

Figura 11 Produto GA-01 purificado

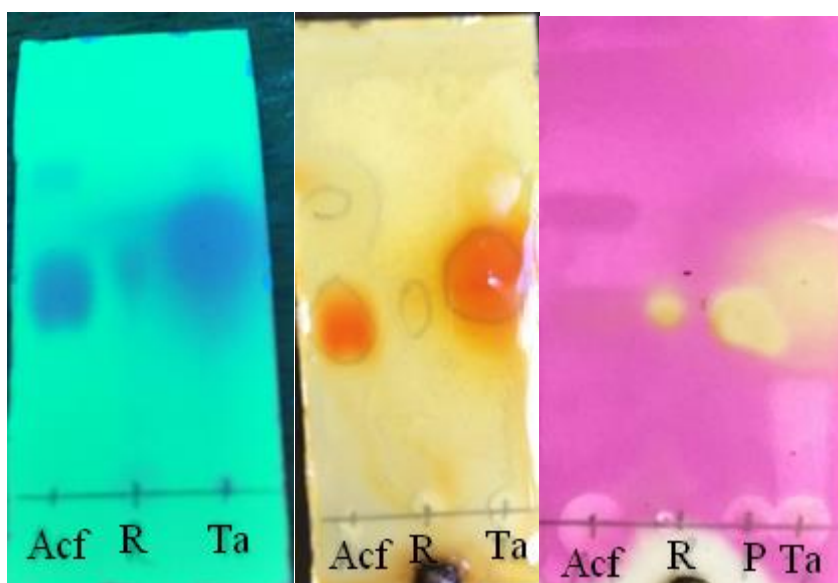


Fonte: Autor, 2018.

A reação I foi interrompida ao se observar por CCDA o consumo total dos reagentes (Figura 12) e apesar de Rfs muito similares, a revelação com DNP corou os reagentes, mas não a reação;

a revelação com permanganato de potássio mostrou manchas amarelas nos pontos de aplicação do precipitado solubilizado em clorofórmio, da reação e do aldeído, mas não revelou a acetofenona. A partir disto, conclui-se que o produto formado na reação é de fato diferente dos reagentes utilizados e a reação por não ter mais indícios de nenhum dos reagentes, foi concluída.

Figura 12 CCDA sob luz UV, revelação com DNP e KMnO<sub>4</sub>



Legenda: Acf: acetofenona, R: sobrenadante, Ta: tiofenocarboxaldeído, P: precipitado.

Fonte: Autor, 2018.

Os trabalhos publicados acerca do GA-01 relatam testes de inibição da proteína FP-2 de *Plasmodium falciparum* (BERTOLDO et al., 2015), modelagem molecular em busca de um inibidor para a enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi* (VITAL; ARRIBAS; TROSSINI, 2014), testes *in silico* contra a proteína príon PrP (FERREIRA et al., 2014) e também atividade antituberculose (CHIARADIA et al., 2012), não apresentando resultados satisfatórios de inibição nestes casos.

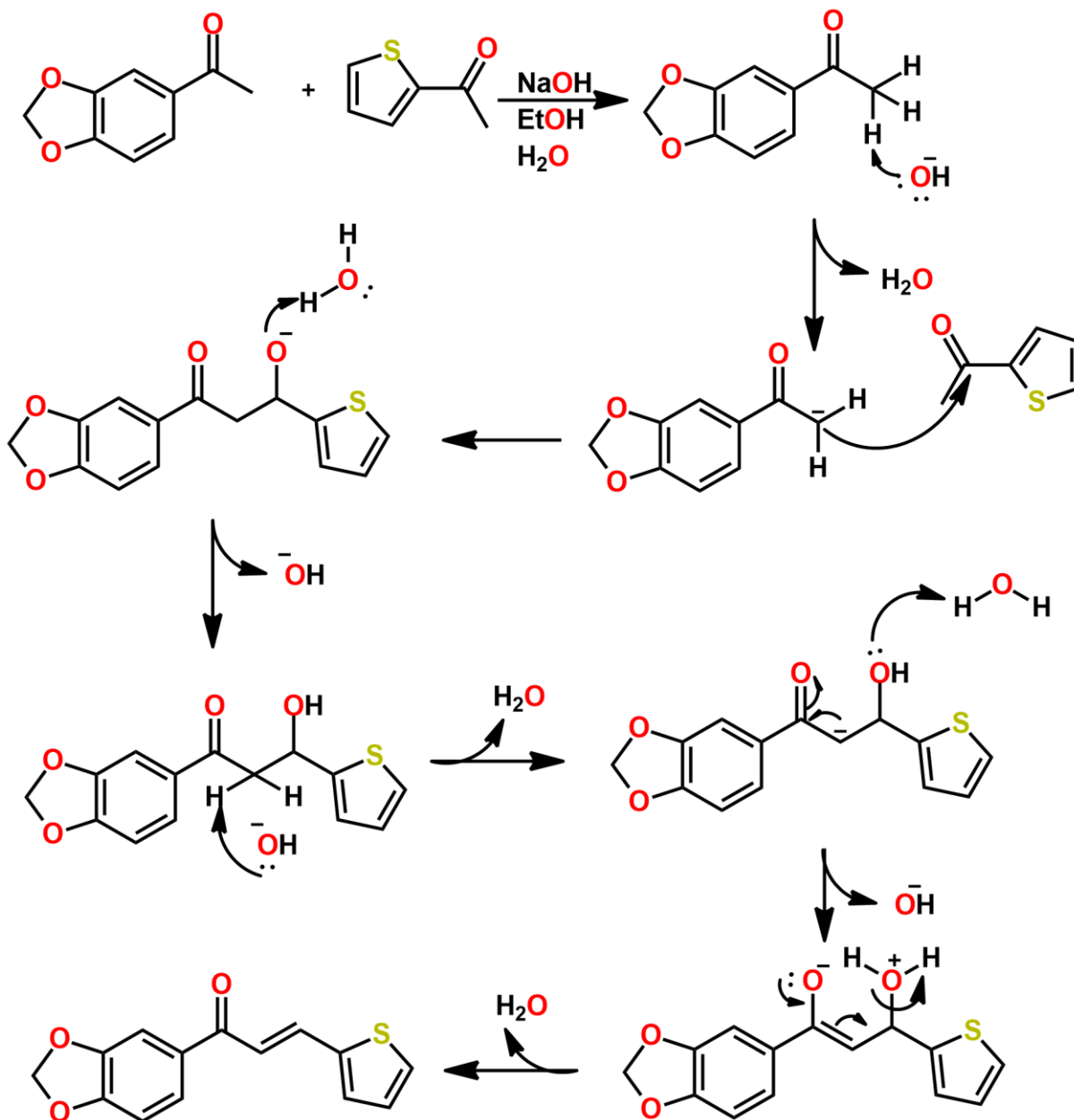
### 5.1.1 Mecanismo reacional

As duas primeiras reações ocorrem por condensação aldólica (Figura 13) entre dois compostos carbonilados (cetonas e/ou aldeídos) catalisada por base, que em contato com um composto carbonilado, forma um enolato que realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da outra molécula, formando um  $\beta$ -hidroxialdeído ou  $\beta$ -hidroxicetona.

O composto  $\beta$ -hidroxicarbonílico pode ainda sofrer desidratação e formar a instauração entre os carbonos  $\alpha$  e  $\beta$ , como é demonstrado na Figura 4. Em meio básico, o carbono alfa da cetona é desprotonado, formando um carbânion que ataca o carbono carbonílico do aldeído em um ataque nucleofílico, formando um alcóxido intermediário que é protonado. Outro

hidrogênio alfa é então atacado pela base, formando uma carga negativa sobre o carbono alfa à carbonila, que é estabilizada por ressonância, culminando na eliminação da hidroxila e formação da chalcona.

Figura 13 Mecanismo de reação por adição aldólica



Fonte: Autor, 2018.

### 5.1.2 Dados espectrais

*(E)*-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 5,1, 3,6$  Hz, 1H), 6,89

(d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,05 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187,73, 151,80, 148,40, 140,59, 136,78, 133,00, 131,97, 128,68, 128,43, 124,68, 120,57, 108,46, 108,03, 101,98.

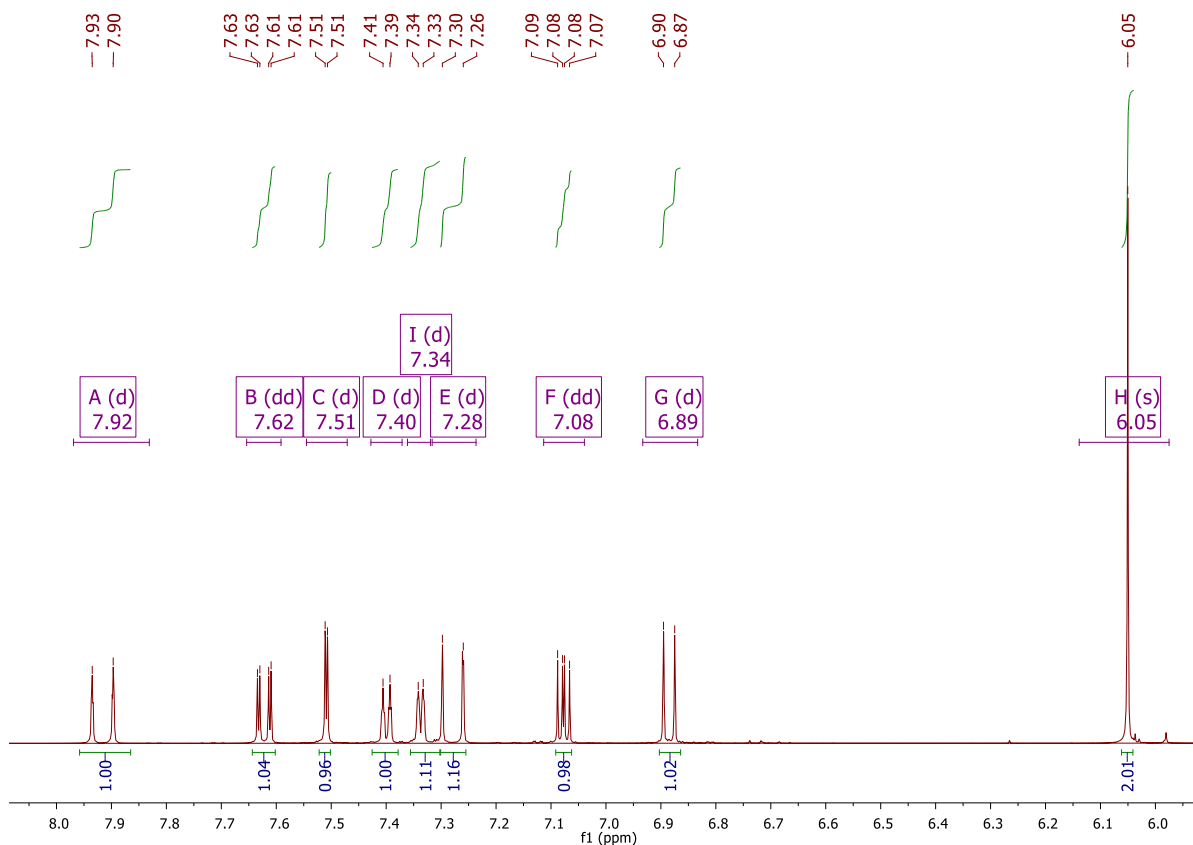
A análise foi feita em 400 MHz, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Para confirmação da formação do produto, foram utilizados os dados publicados por Borchhardt e colaboradores em 2010 como referência para comparação dos espectros obtidos (Tabela 1).

Tabela 1 Comparação dos dados espectrais obtidos

Posição	$\delta$ - $^1\text{H}$ (ppm) 400 Hz	Borchhardt et al. 2010 (ppm)
$\alpha$	7,28 (d, $^3J = 15,2$ Hz, 1H)	7,29 (d, $^3J = 16,0$ Hz, 1H)
$\beta$	7,92 (d, $^3J = 15,3$ Hz, 1H)	7,93 (d, $^3J = 16,0$ Hz, 1H)
3	7,40 (d, $^3J = 5,1$ Hz, 1H)	7,41 (d, $^3J = 4,0$ , 1H)
4	7,08 (dd, $^3J = 5,1$ ; 3,6 Hz, 1H)	7,09 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H)
5	7,34 (d, $^3J = 3,6$ Hz, 1H)	7,35 (d, $^3J = 4,0$ Hz, 1H)
2'	7,51 (d, $^3J = 1,7$ Hz, 1H)	7,52 (s, 1H)
5'	6,89 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H)	6,90 (d, $^3J = 4,0$ Hz, 1H)
6'	7,62 (dd, $^3J = 8,2$ ; 1,7, 1H)	7,63 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 1H)
O-C-O	6,05 (s, 2H)	6,07 (s, 2H)

Fonte: Autor, 2018.

O espectro de  $^1\text{H}$  (Figura 14) foi bem conclusivo na confirmação da formação do composto esperado através do dubleto 7,28 ppm com constante de acoplamento ( $^3J$ ) de 15,2 Hz com integral para um hidrogênio, sendo este o hidrogênio na posição  $\alpha$  a carbonila. O dubleto em 7,92 com  $^3J = 15,3$  Hz e integral para um hidrogênio foi identificado como o hidrogênio  $\beta$ , caracterizando assim a formação de um composto  $\alpha, \beta$ -insaturado com configuração *E*, formado na última etapa de preparação de chalconas. Além disso, pode-se observar um singlete característico dos hidrogênios do grupo metilenodioxí da acetofenona utilizada em 6,05 ppm que integra para dois hidrogênios. O anel tiofênico foi identificado através do duplo dubleto em 7,08 ( $^3J = 5,1$  e 3,6) integrando para um hidrogênio presente na posição 4 que está acoplado com os hidrogênios 3 e 5 que aparecem como dubletos em 7,40 ( $^3J = 5,1$  Hz, 1H) e 7,34 ( $^3J = 3,6$  Hz, 1H), respectivamente. O espectro completo deste composto pode ser consultado no Anexo A deste trabalho e as devidas expansões podem ser vista a seguir na Figura 14, bem como nos anexos B e C deste trabalho.

Figura 14 Espectro RMN  $^1\text{H}$  do GA-01, expansão de 6,0 a 8,0 ppm

Fonte: Autor, 2018.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível visualizar a carbonila próxima ao grupo da acetofenona em 187,73 e os carbonos da insaturação em 124,68 ppm (carbono  $\alpha$ ) e 136,78 ppm (carbono  $\beta$ ). O carbono quaternário na posição 4' foi observado em 151,80 ppm e o da posição 1 do anel tiofênico foi observado em 151,80 ppm. O carbono do grupo metilenodioxí da acetofenona foi identificado em 101,98. O espectro completo pode ser observado no Anexo D deste trabalho.

Através da comparação com artigos já publicados desta mesma substância, observa-se que os picos observados estão muito similares aos descritos por outros autores (Tabela 2). Desta forma, a estrutura proposta para o composto GA-01 foi confirmada. Nos espectros obtidos pode-se observar a pureza do produto precipitado e a resolução do espectro, uma vez que os picos observados estão relacionados com a estrutura proposta e não há indícios de grandes impurezas.

Tabela 2 Comparação dos dados espectrais de  $^{13}\text{C}$  do GA-01

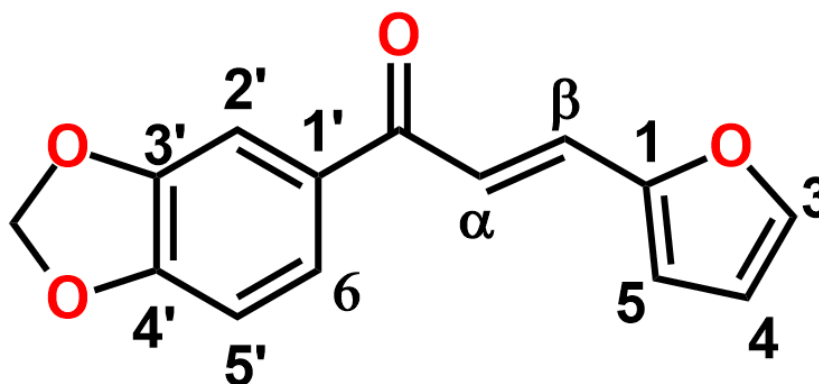
Posição	$\delta\text{-}^{13}\text{C}$ (ppm) 101 MHz	Borchhardt et al. 2010 (ppm)
$\alpha$	124,68	124,81
$\beta$	136,78	132,13
O=C	187,73	187,87
1	140,59	140,72
3	136,78	136,94
4	128,68	128,54
5	128,43	128,79
1'	133,00	133,12
2'	108,03	108,16
3'	148,40	148,52
4'	151,80	151,93
5'	108,46	108,59
6'	120,57	120,68
O-C-O	101,98	102,09

Fonte: Autor, 2018.

## 5.2 Composto GA-02

O composto GA-02 (Figura 15) não teve sua síntese publicada na literatura e também não foi feito nenhum tipo de ensaio biológico com o mesmo. Desta forma, esta é a primeira vez em que a preparação deste composto é descrita, apesar de laboratórios particulares aceitarem encomendas para sua síntese a um preço de USD 500,00 por grama. O produto purificado (Figura 16) é um sólido amorfo levemente amarelado solúvel em clorofórmio e acetato de etila e pouco solúvel em água.

Figura 15 Estrutura da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona



Fonte: Autor, 2018.

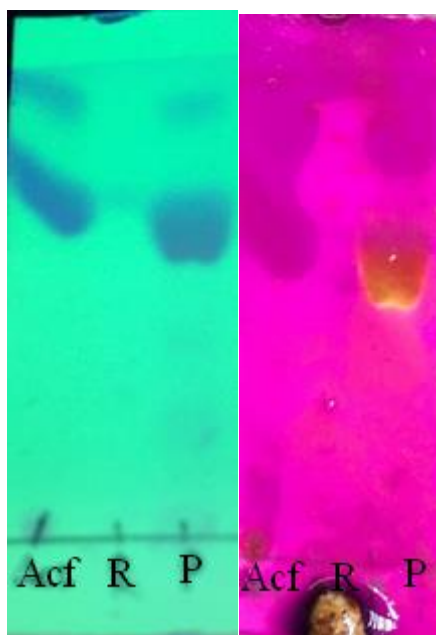


Figura 16 Composto GA-02 purificado



Fonte: Autor, 2018.

A CCDA da reação II (Figura 17) mostrou que o sobrenadante não possuía mais a acetofenona e que o precipitado solúvel em clorofórmio, outra vez possuía um Rf similar à acetofenona. Entretanto, a revelação com permanganato de potássio mostrou pontos amarelos na aplicação do precipitado e não revelou a acetofenona, mostrando assim que o produto, apesar de possuir um RF similar ao de um dos reagentes, não se trata do mesmo composto. A purificação subsequente se deu por CCDP com fase móvel composta por acetato de etila e hexano numa proporção de 3:7 e fase estacionária de sílica em placas de vidro.

Figura 17 CCDA sob luz UV e revelação com KMnO<sub>4</sub>

Legenda: Acf: acetofenona, R: sobrenadante e P: precipitado.

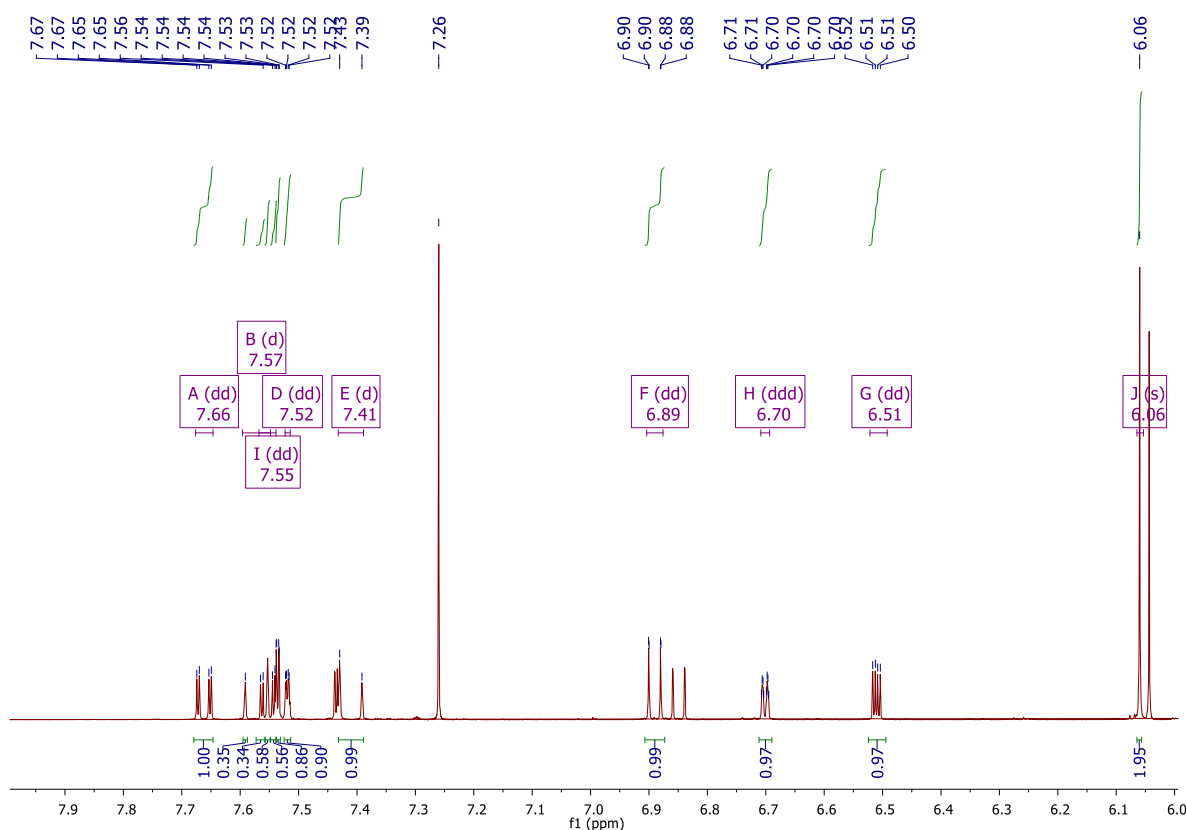
Fonte: Autor, 2018.

### 5.2.1 Dados espectrais

(*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 1,8, 0,7$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 6,89 (dd,  $J = 8,1, 0,3$  Hz, 1H), 6,70 (ddd,  $J = 3,4, 1,1, 0,5$  Hz, 1H), 6,51 (dd,  $J = 3,4, 1,8$  Hz, 1H), 6,06 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187,71, 151,83, 148,38, 148,29, 144,86, 133,01, 130,28, 124,69, 119,10, 116,03, 112,70, 108,36, 107,93, 101,91.

Para análise do espectro feito em 400 MHz utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente, foram levados em consideração os compostos previamente preparados neste trabalho como referência base para a identificação deste composto, uma vez que o mesmo nunca teve sua síntese publicada anteriormente na literatura revisada e possui certa similaridade com os demais compostos.

O espectro  $^1\text{H}$  (Figura 18) revelou um singlete já esperado na posição 6,06 ppm com integração para dois hidrogênios, referente ao grupo metilenodióxi da cetona utilizada; e dois dubletos referentes aos hidrogênios alfa e beta em 7,41 e 7,57 ppm, respectivamente, com constante de acoplamento ( $^3J$ ) de 15,3 Hz e integração para um hidrogênio cada. O hidrogênio da posição 4 foi observado em 6,51 ppm como um duplo dubleto com  $^3J = 3,4$  e 1,8 Hz e o hidrogênio da posição 3 do anel furânico foi identificado pela presença de um duplo dubleto em 7,55 ppm ( $^3J = 8,2, 1,8$  Hz, 1H). O anel aromático da acetofenona foi identificado por um duplo dubleto referente ao hidrogênio na posição 2' em 7,52 ppm com constante de acoplamento de 1,8 e 0,7 Hz e integração para um hidrogênio. O espectro completo pode ser consultado no Anexo E deste trabalho e as devidas expansões podem ser consultadas a seguir na Figura 18 e nos anexos F e G deste trabalho.

Figura 18 Espectro  $^1\text{H}$  do composto GA-02; expansão de 6,0 a 8,0 ppm

Fonte: Autor, 2018.

Ao observar o espectro de prótons, podemos inferir que o composto obtido se trata de uma mistura do produto GA-02 e um dos reagentes, a 3,4-metilenodioxi-acetofenona. Uma vez que um singlete em 6,05 ppm presente nesta molécula, assim como os hidrogênios do grupo metil podem ser observados no espectro obtido.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível identificar o carbono quaternário do anel furânico na posição 1 em 148,38 ppm e a carbonila da cadeia lateral em 187,71 ppm. O carbono metilenodioxí foi observado em 101,91 ppm e o carbono quaternário 1' do anel cetofenônico foi identificado em 133,01 ppm. Além destes, os carbonos alfa e beta da cadeia lateral da chalcona foram observados em 130,28 e 119,10 ppm, respectivamente. O espectro completo pode ser consultado no anexo H deste trabalho.

Os valores encontrados estão de acordo com o que já foi observado em estruturas similares à estrutura proposta desta chalcona (Tabela 3). Através da análise do espectro, foram identificadas impurezas ainda presentes mesmo na amostra obtida por CCDP, desta forma, o produto foi considerado de difícil purificação e o precipitado inicial continha ainda certa quantidade da cetona utilizada na reação.

Tabela 3 Atribuição das posições aos picos observados no espectro de RMN GA-02

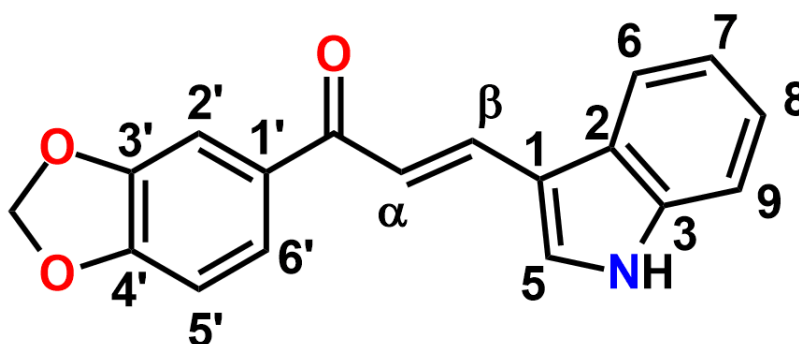
Posição	$^1\text{H}$ 400 Hz $\text{CDCl}_3$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ 101 MHz $\text{CDCl}_3$ (ppm)
C=O		187,71
$\alpha$	7,41 (d, $^3J=15,3$ Hz; 1H)	130,28
$\beta$	7,57 (d, $^3J=15,3$ Hz; 1H)	119,10
1		148,38
3	7,55 (dd, $^3J=8,2, 1,8$ Hz; 1H)	144,86
4	6,51 (dd, $^3J=3,4, 1,8$ Hz; 1H)	112,70
5	6,70 (ddd, $^3J=3,4, 1,1, 0,5$ Hz; 1H)	116,03
1'		133,01
2'	7,52 (dd, $^3J=1,8, 0,7$ Hz; 1H)	107,93
3'		148,23
4'		151,83
5'	6,89 (dd, $^3J=8,1, 0,3$ Hz; 1H)	108,36
6'	7,66 (dd, $^3J=8,2, 1,7$ Hz; 1H)	124,69
O-CH <sub>2</sub> -O	6,06 (s, 2H)	101,91

Fonte: Autor, 2018.

### 5.3 Composto GA-03

O GA-03 (Figura 19) foi sintetizado por Kumar e colaboradores em 2010 sob condições similares às realizadas neste trabalho, mas também não teve sua atividade antimicrobiana avaliada neste trabalho. Os autores focaram na potencial atividade antitumoral deste e outros compostos descritos no trabalho. Outras publicações de síntese e atividade biológica deste composto não foram encontradas. A quantidade purificada do composto foi pequena, mas obteve-se um pó amarelado após eliminar os solventes em rotaevaporador.

Figura 19 Estrutura do 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona



Fonte: Autor, 2018.

Através da CCDA da reação III (Figura 20), sob luz UV, pode-se observar que os reagentes não foram totalmente consumidos e também a aparição de uma mancha amarela com RF distinto dos reagentes utilizados que foi isolada por CCDP (Figura 21) para análise por RMN.

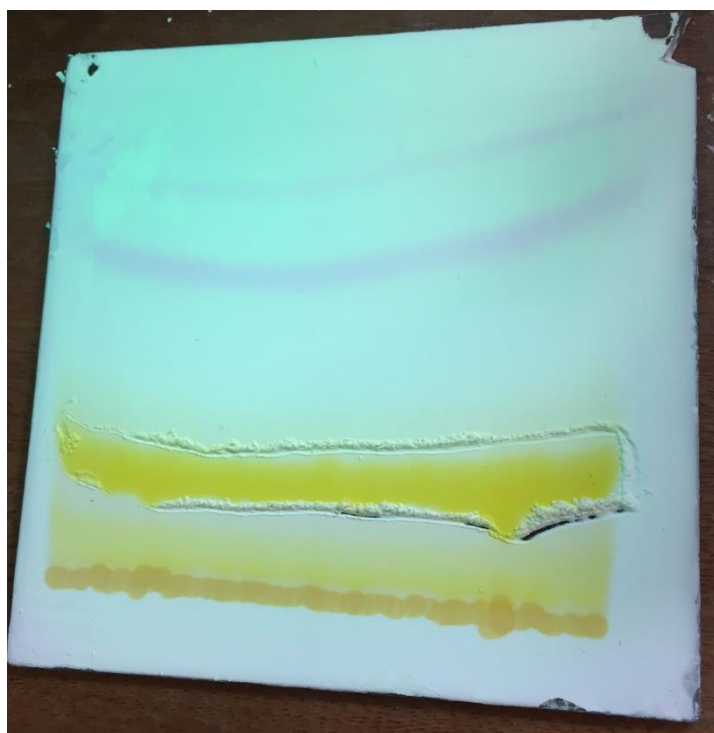
Figura 20 CCDA sob luz UV da reação III



Legenda: Acf: 3,4-metilenodioxiacetofenona, R: Reação e I: 3-indolcarboxaldeído. Indicação da formação do produto.

Fonte: Autor, 2018.

Figura 21 CCDP da reação III sob luz UV



Fonte: Autor, 2018.

A reação III além de não fornecer a precipitação do produto, mesmo com um tempo longo de reação, não foi observado o consumo total de nenhum dos reagentes utilizados, reduzindo assim o seu rendimento consideravelmente em relação às outras reações. O motivo pelo qual esta reação foi feita em solução orgânica e não aquosa foi pela baixa afinidade do aldeído indólico pela água que, quando usada como solvente da reação, não solubilizou o 3-indolcarboxaldeído (Figura 22), mesmo com o aumento da proporção do solvente orgânico. Desta forma, observa-se que a presença de uma solução aquosa é de suma importância para a

precipitação da chalcona final e também que reagentes mais polares terão um melhor rendimento neste tipo de reação.

Figura 22 3-indolcarboxaldeído em solução aquosa

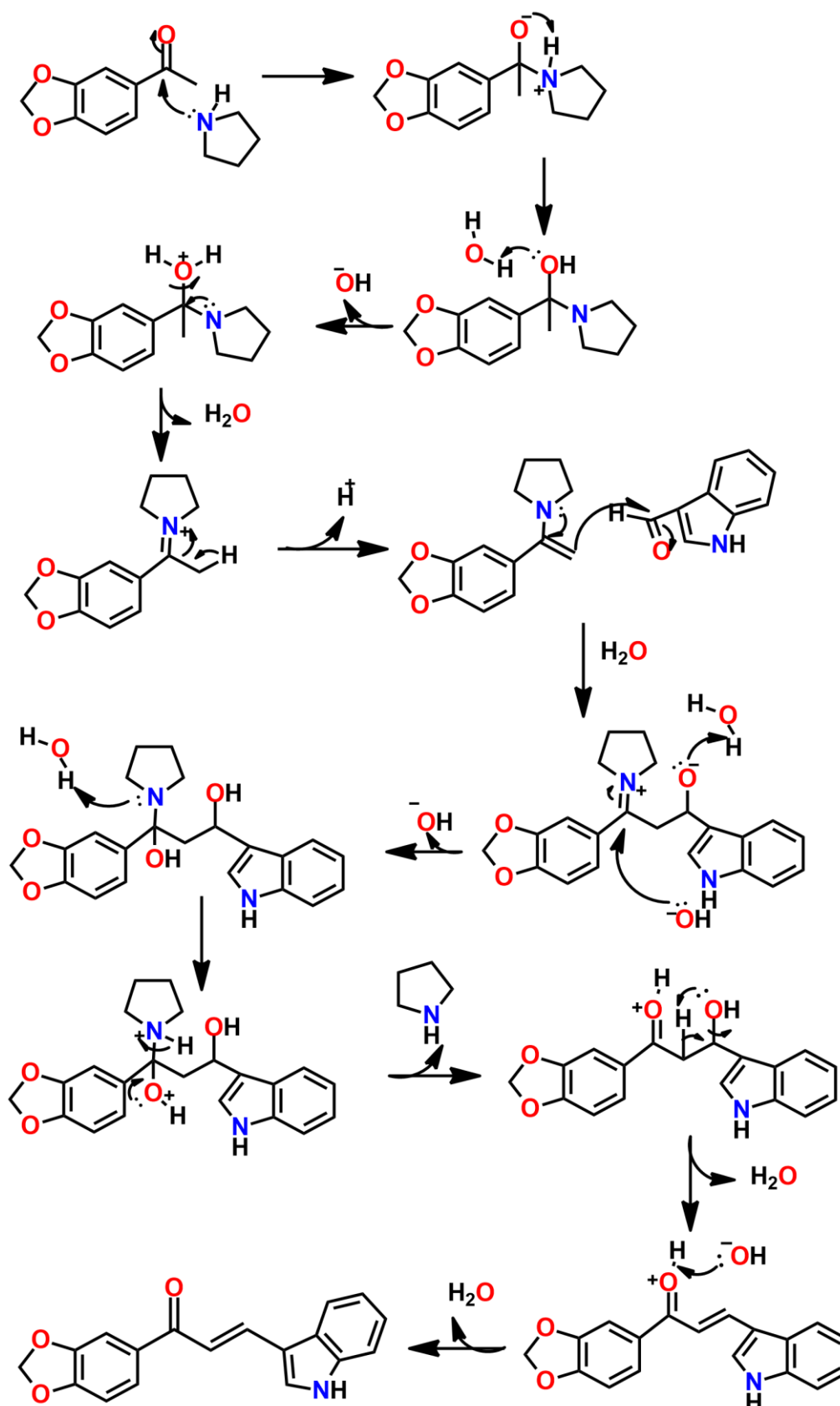


Fonte: Autor, 2018.

### 5.3.1 Mecanismo de reação

A reação de formação de chalconas na presença de uma amina secundária como catalisador, apresenta a formação de uma enamina como intermediário da reação, responsável pelo ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do aldeído aromático. Após a condensação, o alcóxido formado é então protonado e a amina é removida, reestabelecendo a carbonila. A etapa final da reação consiste na desidratação da molécula e formação da instauração nas posições alfa e beta à carbonila.

Figura 23 Mecanismo da reação catalisada por pirrolidina



### 5.3.2 Dados espectrais

*1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona*:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,07 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188,97, 138,59, 137,41, 130,34, 125,51, 124,40, 123,63, 121,85, 120,82, 117,57, 114,65, 112,13, 108,58, 108,08, 101,90.

Por ter sido anteriormente sintetizado e publicado por Kumar e colaboradores (2010), foi feita uma comparação do espectro de prótons obtido com o já relatado na literatura (Tabela 4). A análise foi feita em 400 MHz, utilizando clorofórmio deuterado como solvente do composto.

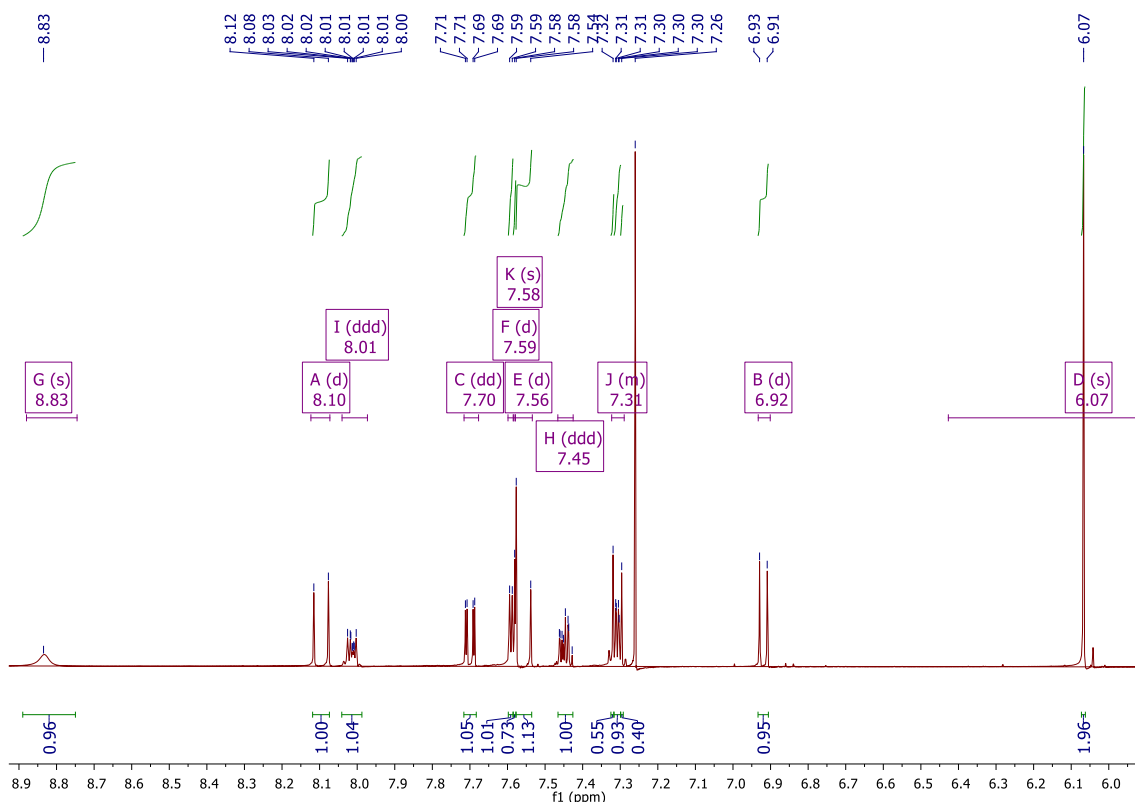
Tabela 4 Comparação dos dados espectrais de GA-03 e atribuição da posição dos hidrogênios

Posição	$^1\text{H}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ (ppm)	$^1\text{H}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ Kumar et al., 2010
$\alpha$	7,56 (d, $^3J = 15,4$ Hz, 1H),	7,53 (d, 1H, $^3J = 15,84$ Hz, Ha),
$\beta$	8,10 (d, $^3J = 15,5$ Hz, 1H)	8,08 (d, 1H, $^3J = 15,40$ Hz, Hb)
5	7,58 (s, 1H)	7,96–7,98 (m, 1H, Ar-H),
6	8,01 (m, 1H),	7,66–7,70 (m, 2H, Ar-H)
7	7,32 – 7,29 (m, 2H)	7,24–7,28 (m, 2H, ArH)
8	7,45 (m, 1H)	7,66–7,70 (m, 2H, Ar-H)
9	7,32 – 7,29 (m, 2H)	7,24–7,28 (m, 2H, ArH)
2'	7,59 (d, $^3J = 2,8$ Hz, 1H)	7,48 (d, 2H, $^3J = 9,52$ Hz, Ar-H)
5'	6,92 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 1H)	6,93 (d, 1H, $^3J = 8,12$ Hz, Ar-H)
6'	7,70 (dd, $^3J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H)	7,48 (d, 2H, $^3J = 9,52$ Hz, Ar-H)
N-H	8,83 (s, 1H)	11,24 (s, 1H, NH)
O-CH <sub>2</sub> -O	6,07 (s, 2H)	6,08 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )

Fonte: Autor, 2018.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24) revelou um dubleto em 8,10 ppm com constante de acoplamento de 15,5 Hz integrando para um hidrogênio e outro dubleto em 7,56 ppm com constante de acoplamento de 15,4 Hz também com integração para um hidrogênio, correspondentes aos hidrogênios  $\beta$  e  $\alpha$  da insaturação da chalcona. Ainda pode-se observar um singlete em 6,07 ppm com integração para dois hidrogênios referente ao grupo metilenodioxo da acetofenona presente na molécula. Estes valores além de coerentes com o observado na literatura, também são esperados quando comparados aos outros compostos sintetizados. O espectro completo pode ser consultado no Anexo I deste trabalho e as expansões podem ser vistas a seguir na Figura 20 e nos anexos J e K deste trabalho.



Figura 24 Espectro de RMN <sup>1</sup>H do GA-03; expansão de 6,0 a 8,0 ppm

Fonte: Autor, 2018.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C confirmou a posição da carbonila próximo ao grupo cetofenônico pelo pico em 188,97 ppm e a ausência de picos abaixo de 100 ppm evidencia que o composto formado não possui carbonos alifáticos nesta região, o que está de acordo com a estrutura proposta para este composto. A presença do carbono metilenodioxi neste espectro também fica bem clara quando observamos um pico em 101,98 ppm. O espectro completo pode ser consultado no Anexo L deste trabalho.

#### 5.4 Condições reacionais

As reações de condensação aldólica realizadas neste trabalho foram consideradas de bom rendimento (acima de 65%) e como relatado na literatura, os produtos em soluções aquosas tendem a precipitar e formar um sólido que pode ser filtrado para purificação (UMESHA; BASAVARAJU, 2014).

De acordo com a metodologia aplicada para os compostos I e II, podemos observar a formação do composto  $\alpha,\beta$ -insaturado em condições brandas, poucas horas de reação e com purificação facilitada pela precipitação do produto na solução de reação.

A precipitação dos produtos neste tipo de reação é altamente desejável, uma vez que fornece produtos com certa pureza mais facilmente e evita o uso de solventes orgânicos em técnicas

mais robustas de purificação, como cromatografia líquida em coluna e CCDP, técnica utilizada para purificação do composto III, o qual foi preparado utilizando outra metodologia em condições nas quais não foi observada a precipitação do produto.

Estas características reacionais se tornam relevante, principalmente, para a preparação destes compostos em larga escala. Uma vez que as etapas de purificação dos compostos sintetizados costumam tomar muito do tempo de produção e dos custos de um produto comercial.

### 5.6 Ensaio biológico

O experimento de concentração inibitória mínima foi analisado via observação e comparação da turbidez dos demais poços com os poços da primeira coluna de cada linha, sendo a ausência de turbidez ou uma diminuição da mesma considerada como inibição do crescimento microbiano.

Ao observar as microplacas incubadas por 24 horas, foi possível observar que o crescimento da linhagem AV12 nos poços que continham o GA-03 só aconteceu a partir da concentração de  $10^{-9}$  M. Esta mesma linhagem não foi sensível ao GA-02 e só teve seu crescimento inibido na maior concentração testada do GA-01. Para a linhagem AV14, os compostos GA-03 e GA-01 não tiveram ação inibitória, enquanto o GA-02 conseguiu inibir o crescimento deste microrganismo mesmo na menor concentração utilizada ( $10^{-11}$  M).

As linhagens bacterianas TGC02, RX06 e *C. albicans*, não foram sensíveis a nenhum dos compostos testados. Quanto à sensibilidade ao DMSO, não foi observada nenhuma alteração na turbidez dos poços que receberam este composto em comparação ao controle negativo (Tabela 7).

Tabela 7 Concentrações inibitórias mínimas

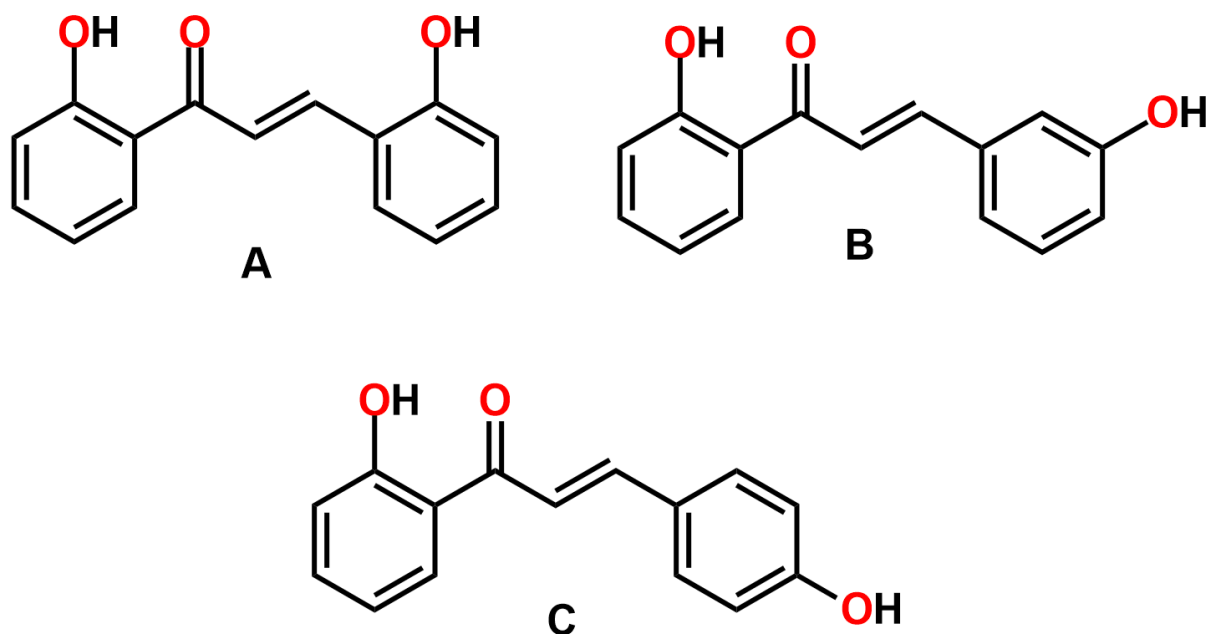
<b>Microrganismo</b>	<b>GA-01</b>	<b>GA-02</b>	<b>GA-03</b>	<b>DMSO</b>	<b>Antibiótico</b>
<i>E. coli</i> (AV12)	$10^{-3}$ M	-	$10^{-8}$ M	-	0,3 mmol
<i>E. aerogenes</i> (AV14)	-	$10^{-11}$ M	-	-	0,3 mmol
<i>P. aeruginosa</i> (TGC02)	-	-	-	-	0,3 mmol
<i>B. cepacia</i> (RX06)	-	-	-	-	0,3 mmol
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	0,12 mmol

Fonte: Autor, 2018.

Trabalhos anteriores, relatam a atividade antibacteriana de chalconas e alguns derivados frente a linhagens multirresistentes a antibióticos comumente utilizados no combate a infecções bacterianas. Os resultados demonstram atividade moderada frente a estes microrganismos, sendo

também, a utilização de chalconas substituídas (Figura 25) em sinergia com antibióticos também relatada como uma opção para uma ação mais eficaz contra cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* (BOŽIĆ et al., 2014; FANG et al., 2014).

Figura 25 Chalconas sintéticas com atividade antimicrobiana



Fonte: Autor, 2018.

As concentrações testadas nos experimentos mencionados, costumam ser de até  $10 \times 10^{-5}$  M e de acordo com os resultados obtidos, concentrações de até  $10^{-11}$  M foram obtidas como suficientes para inibir o crescimento do microrganismo testado, sendo este um valor 10.000 vezes menor que outras substâncias relatadas como inibidoras do crescimento microbiano.

## 6. CONCLUSÕES

A partir da confirmação da estrutura dos produtos por análise através de RMN, pode-se concluir que a síntese dos compostos propostos GA-01, GA-02 e GA-03 foi feita com sucesso em condições reacionais brandas e bom rendimento.

Fica também evidente o favorecimento da formação das chalconas em soluções aquosas dentro dos preceitos da química verde, onde o produto pode ser obtido por precipitação, facilitando o processo de purificação com obtenção de rendimentos melhores.

O teste de concentração mínima inibitória teve como destaque a ação inibitória do GA-03 frente a linhagem bacteriana AV12 de *E. coli* com concentração mínima de  $10^{-8}$  M e a ação do GA-02 frente a *E. aerogenes* da linhagem AV14, conseguindo inibir seu crescimento em concentrações de até  $10^{-11}$  M.

Neste trabalho foram aplicadas técnicas de preparação de chalconas em uma etapa com possibilidade de precipitação dos produtos e facilidade na purificação dos mesmos. Permitindo assim o aumento de escala destas reações para uso destes compostos como reagentes em reações posteriores e também em ensaios biológicos de outras naturezas.

## REFERÊNCIAS

- AKULA, R.; RAVISHANKAR, G. A. **Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants.** *Plant Signaling & Behavior*, v. 6, n. 11, p. 1720–1731, nov. 2011.
- ANDREWS, J. M. **Determination of minimum inhibitory concentrations.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 48, p. 5–16, 2001.
- APONTE, J. C.; CASTILLO, D.; ESTEVEZ, Y.; GONZALEZ, G.; AREVALO, J.; HAMMOND, G. B.; SAUVAIN, M. **In vitro and in vivo anti-Leishmania activity of polysubstituted synthetic chalcones.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, n. 1, p. 100–103, 1 jan. 2010.
- ÁVILA, H. P.; SMÂNIA, E. F. A.; MONACHE, F. D.; SMÂNIA, A. **Structure–activity relationship of antibacterial chalcones.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 22, p. 9790–9794, nov. 2008.
- BANDGAR, B. P. GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; GAWANDE, N. M.; KHOBRADE, C. N. **Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 17, n. 24, p. 8168–8173, 15 dez. 2009.
- BARBOSA, T. M.; LEVY, S. B. **The impact of antibiotic use on resistance development and persistence.** *Drug Resistance Updates*, v. 3, n. 5, p. 303–311, 1 out. 2000.
- BERTOLDO, J. B.; CHIARADIA-DELATORRE, L. D.; MASCARELLO, A.; LEAL, P. C.; CORDEIRO, M. N. S.; NUNES, R. J.; SARDUY, E. S.; ROSENTHAL, P. J.; TERENCEZI, H. **Synthetic compounds from an in house library as inhibitors of falcipain-2 from Plasmodium falciparum.** *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 30, n. 2, p. 299–307, 4 mar. 2015.
- BORCHHARDT, D. M.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; NUNES, R. J.; OLIVA, G.; YUNES, R. A.; ANDRICOPULO, A. D. **Biochemical evaluation of a series of synthetic chalcone and hydrazide derivatives as novel inhibitors of cruzain from trypanosoma cruzi.** *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 21, n. 1, p. 142–150, 2010.
- BOŽIĆ, D. D.; MILENKOVIĆ, M.; IVKOVIĆ, B.; ĆIRKOVIĆ, I. **Antibacterial activity of three newly-synthesized chalcones & synergism with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** *The Indian journal of medical*

*research*, v. 140, n. 1, p. 130–7, jul. 2014.

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4th. ed. [s.l.] *Pearson Education Brasil*, 2006.

CHAVAN, B. B.; GADEKAR, A. S.; MEHTA, P. P.; VAWHALL, P. K.; KOLSURE, A. K.; CHABUKSWAR, A. R. **Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones-A Review**. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n. 56, p. 01-7, 2016.

CHIARADIA, L. D.; MARTINS, P. G. A.; CORDEIRO, M. N. S.; GUIDO, R. V. C.; ECCO, G.; ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; VERNAL, J.; NUNES, R. J.; TEREZI, H. **Synthesis, Biological Evaluation, And Molecular Modeling of Chalcone Derivatives As Potent Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatases (PtpA and PtpB)**. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 55, n. 1, p. 390–402, 12 jan. 2012.

COWAN, M. M. **Plant products as antimicrobial agents**. *Clinical microbiology reviews*, v. 12, n. 4, p. 564–82, 1 out. 1999.

DAR, D.; SHAMIR, M.; MELLIN, J. R.; KOUTERO, M.; STERN-GINOSSAR, N.; COSSART, P.; SOREK, R. **Term-seq reveals abundant ribo-regulation of antibiotics resistance in bacteria**. *Science* (New York, N.Y.), v. 352, n. 6282, p. aad9822, 8 abr. 2016.

DUA, R.; SHRIVASTAVA, S.; SONWANE, S. K.; SRIVASTAVA, S. K. **Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review**. *Advances in Biological Research*, v. 5, n. 3, p. 120–144, 2011.

FANG, X.; YANG, B.; CHENG, Z.; ZHANG, P.; YANG, M. **Synthesis and antimicrobial activity of novel chalcone derivatives**. *Research on Chemical Intermediates*, v. 40, n. 4, p. 1715–1725, 20 abr. 2014.

FERREIRA, N. C.; MARQUES, I. A.; CONCEIÇÃO, W. A.; MACEDO, B.; MACHADO, C. S.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA-DELATORRE, L. D.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; HUGHSON, A. G.; RAYMOND, L. D.; PASCUTTI, P. G.; CAUGHEY, B.; CORDEIRO, Y. **Anti-Prion Activity of a Panel of Aromatic Chemical Compounds: In Vitro and In Silico Approaches**. *PLoS ONE*, v. 9, n. 1, p. e84531, 6 jan. 2014.

INSUASTY, B.; MONTOYA, A.; BECERRA, D.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; ROBLEDO, S.; VÉLEZ, I. D.; UPEGUI, Y.; NOGUERAS, M.; COBO, J. **Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents**. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 67, p. 252–262, 1 set. 2013.

K. SAHU, N. et al. **Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review.** *Current Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 2, p. 209–225, 1 jan. 2012.

KUMAR, C.; LOH, W.; OOI, C. W.; QUAH, C. K.; FUN, H. **Structural Correlation of Some Heterocyclic Chalcone Analogues and Evaluation of Their Antioxidant Potential.** *Molecules*, v. 18, n. 10, p. 11996–12011, 26 set. 2013.

KUMAR, D.; KUMAR, N. M.; AKAMATSU, K.; KUSAKA, E.; HARADA, H.; ITO, T. **Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, n. 13, p. 3916–3919, jul. 2010.

MATHEW, B. et al. **Heteroaryl chalcones: Mini review about their therapeutic voyage.** *Biomedicine & Preventive Nutrition*, v. 4, n. 3, p. 451–458, jul. 2014.

MOHAMED, SALWA F.; THABET, HAMDY KH.; MUSTAFA, EL-SAYED E.; ABDALLA, MOHAMED M.; SHAFIK, S. H. **Synthesis, anticancer and antiviral activities of diazacyclopenta[b]-phenanthrene, diazabenz[a]anthracene and dihydrobenzo[h]quinazoline derivatives using 2-thiophen-2-ylmethylene-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-one as starting material.** *World Journal of Chemistry*, v. 4, n. 2, p. 100–108, 2009.

MOTA, R. A.; SILVA, K. P. C.; FREITAS, M. F. L.; PORTO, W. J. N.; SILVA, L. B. G. **Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana.** *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 42, n. 6, p. 465, 1 dez. 2005.

NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. **Recent advances in therapeutic chalcones.** *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 14, n. 12, p. 1669–1691, 25 dez. 2004.

NORRBY, S. R.; NORD, C. E.; FINCH, R. **Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 5, n. 2, p. 115–119, 1 fev. 2005.

RAYEES AHMAD, M.; SASTRY, V. G.; BANO, N.; ANWAR, S. **Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities.** *Arabian Journal of Chemistry*, v. 9, p. S931–S935, 1 set. 2016.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. **Medicinal plants and antimicrobial activity.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 100, n. 1–2, p. 80–84, 22 ago. 2005.

ROZMER, Z.; PERJÉSI, P. **Naturally occurring chalcones and their biological activities.** *Phytochemistry Reviews*, v. 15, n. 1, p. 87–120, 2016.

SAHU, N. K.; BALBHADRA, S. S.; CHOUDHARY, D.; KOHLI, D. V. **Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review.** *Current Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 2, p. 209–225, 1 jan. 2012.

SEBTI, S. et al. **Dramatic activity enhancement of natural phosphate catalyst by lithium nitrate. An efficient synthesis of chalcones.** *Catalysis Communications*, v. 3, n. 8, p. 335–339, ago. 2002.

SILVERMAN, R. B. **The organic chemistry of drug design and drug action.** [s.l.] *Elsevier Science*, 2004.

UMESHA, B.; BASAVARAJU, Y. B. **Synthesis and characterization of novel benzo[d][1,3]dioxole gathered pyrazole derivatives and their antimicrobial evaluation.** *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, n. 8, p. 3744–3751, 2014.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S. **OS PRODUTOS NATURAIS E A QUÍMICA MEDICINAL MODERNA.** *Quim. Nova*, v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006.

VITAL, D.; ARRIBAS, M.; TROSSINI, G. **Molecular Modeling and Docking Application to Evaluate Cruzain Inhibitory Activity by Chalcones and Hydrazides.** *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 11, n. 3, p. 249–255, fev. 2014.

VOGEL, S.; OHMAYER, S.; BRUNNER, G.; HEILMANN, J. **Natural and non-natural prenylated chalcones: Synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 8, p. 4286–4293, abr. 2008.



## GLOSSÁRIO

**Alcóxido:** consiste de um grupo orgânico adjacente a um átomo de oxigênio negativamente carregado.

**Assepsia:** conjunto de métodos e processos de higienização de determinado ambiente, com a finalidade de evitar a contaminação do mesmo por agentes infecciosos e patológicos.

**Bioativos:** substâncias que possuem efeito sobre um organismo, célula ou tecido vivos.

**Cepa:** é um termo da biologia e da genética para se referir a um grupo de descendentes com um ancestral comum que compartilham semelhanças morfológicas ou fisiológicas.

**Clorofórmio deuterado:** é um solvente utilizado para a realização de análises por ressonância magnética, no qual os hidrogênios ou prótons são substituídos um isótopo mais instável, o deutério.

**Concentração inibitória mínima:** é a menor concentração que um agente antimicrobiano irá inibir visivelmente o crescimento de um microrganismo após incubação durante a noite.

**Insaturação:** ligação  $\pi$  na cadeia carbônica de uma molécula.

**Método nefelométrico:** é um método que se baseia na comparação da intensidade da luz dispersada pela amostra sob condições definidas, com a intensidade de luz dispersada por uma suspensão de referência padrão sob as mesmas condições.

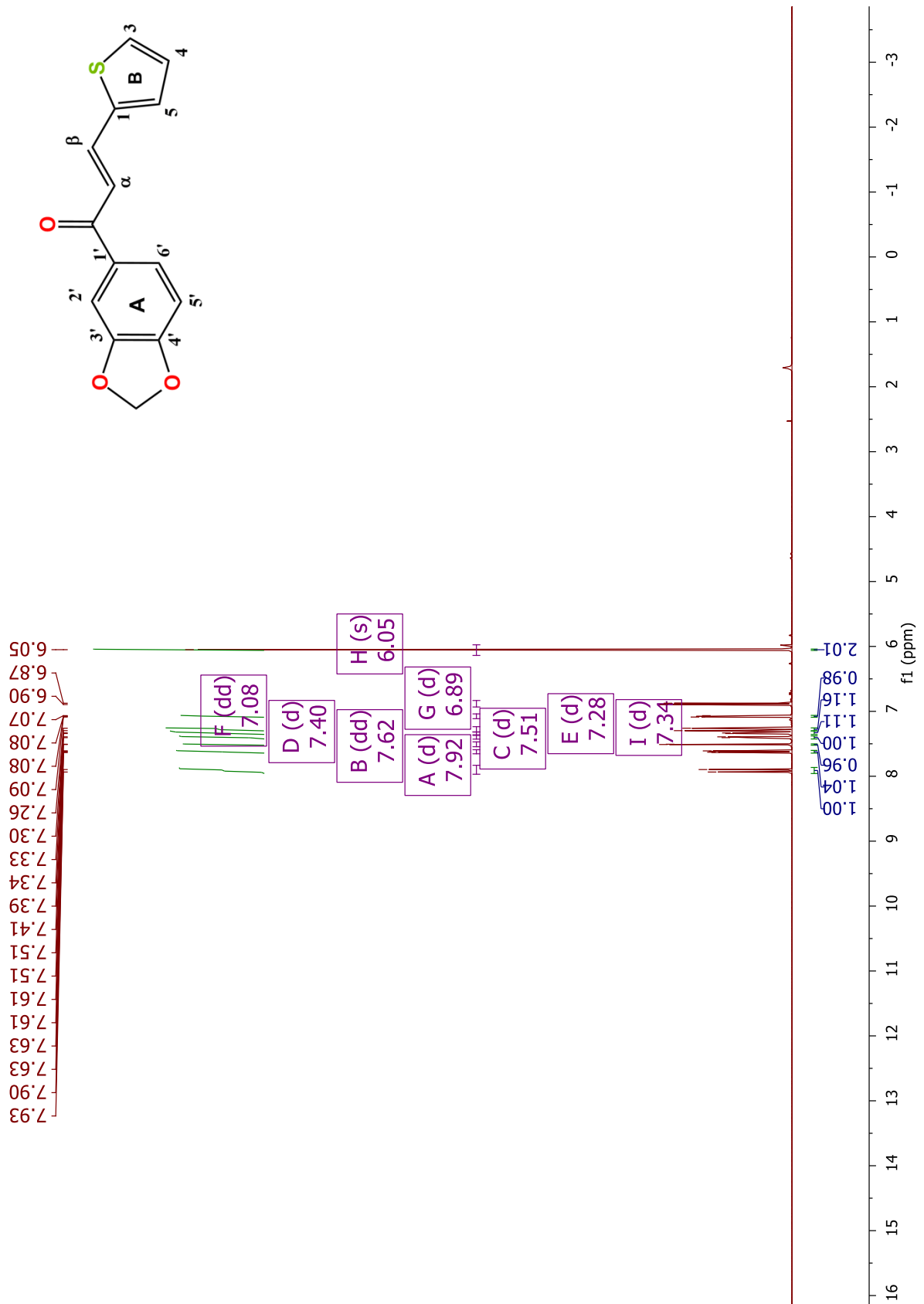
**Overnight:** durante a noite.

**Príons:** são moléculas proteicas que possuem propriedades infectantes.

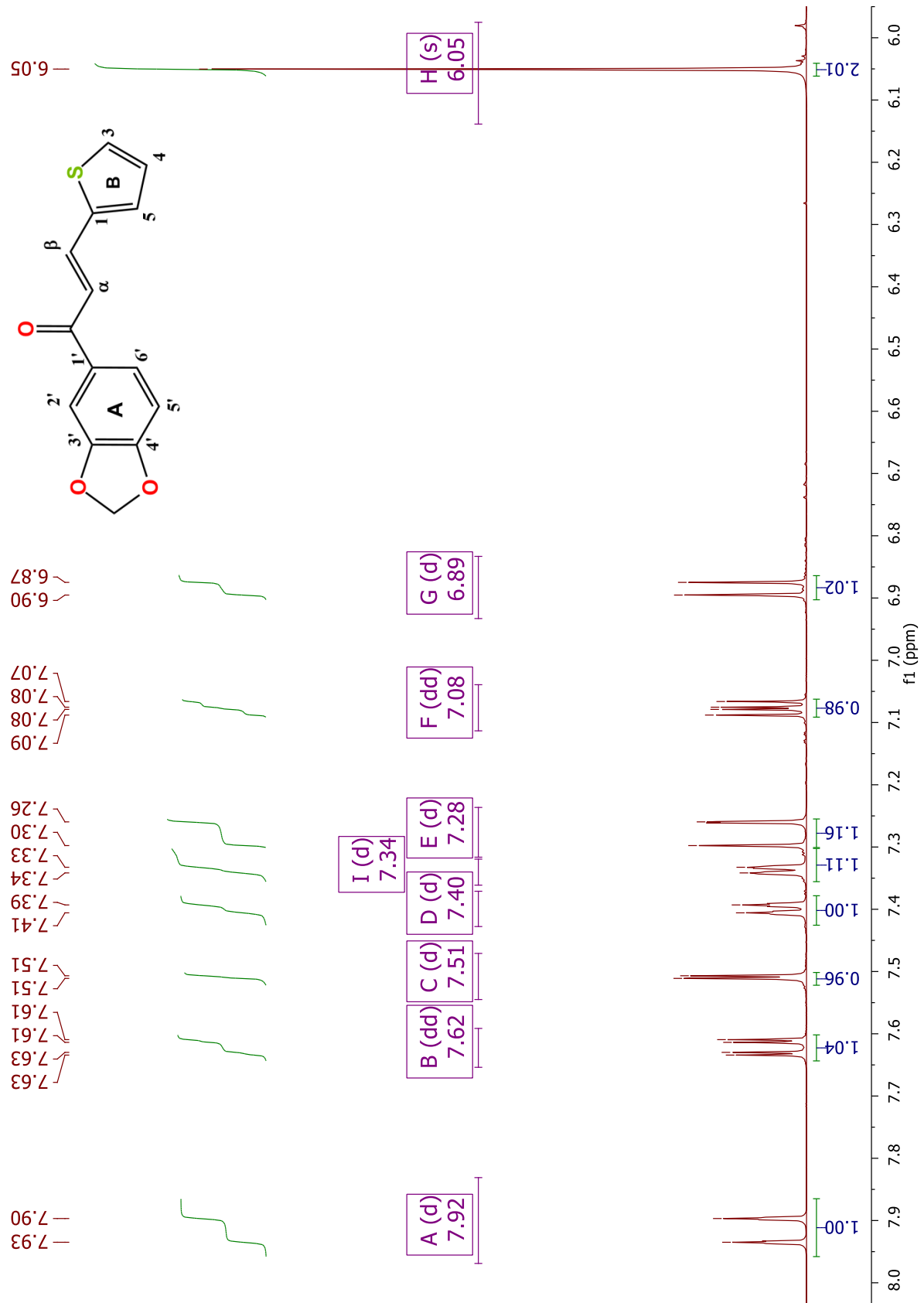
**Riboswitch:** são domínios complexos enovelados de RNA que servem como receptores para metabólitos específicos.

**Sinergia:** ação associada de dois elementos

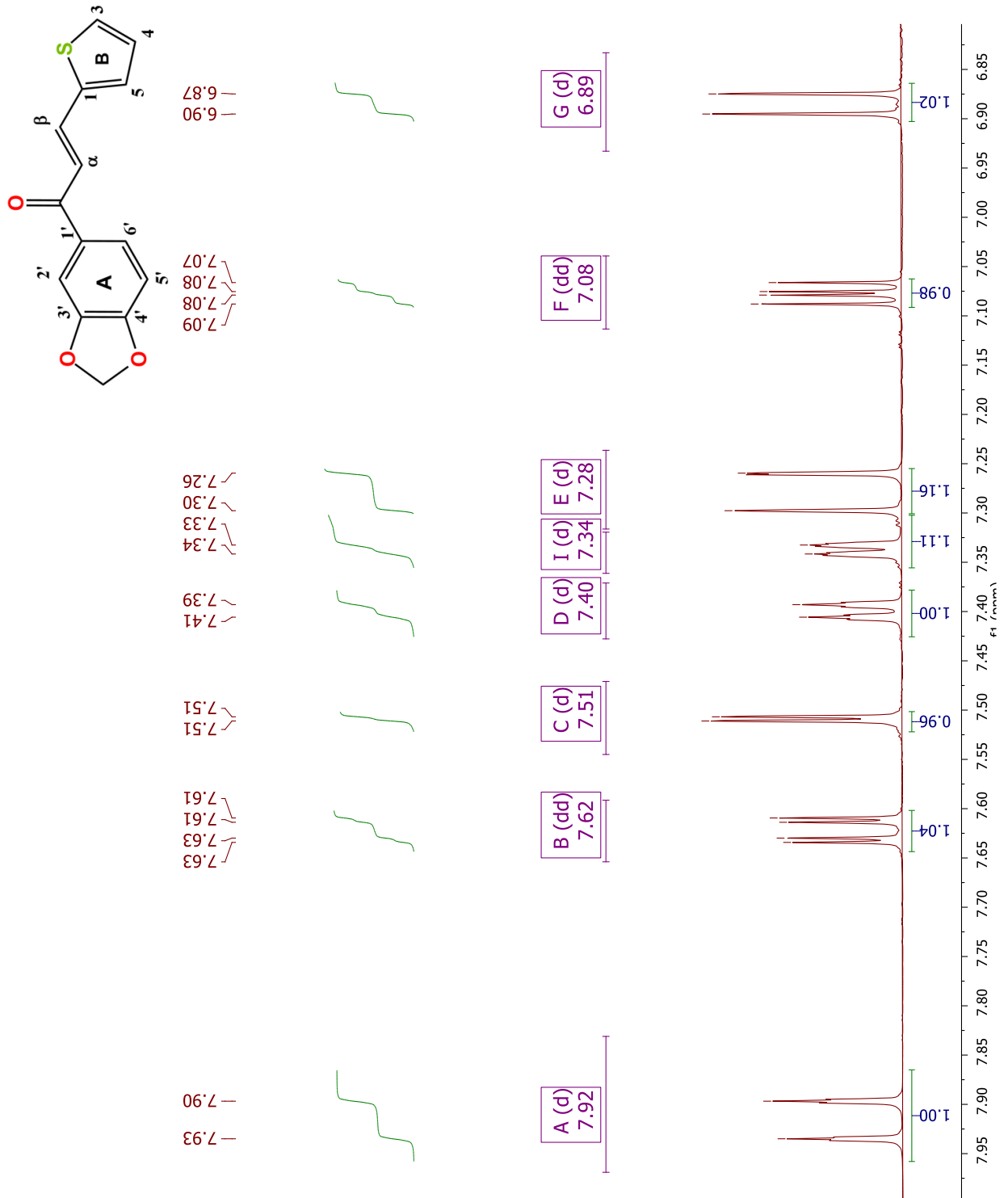
ANEXO A – Espectro completo de RMN de  $^1\text{H}$  do (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona

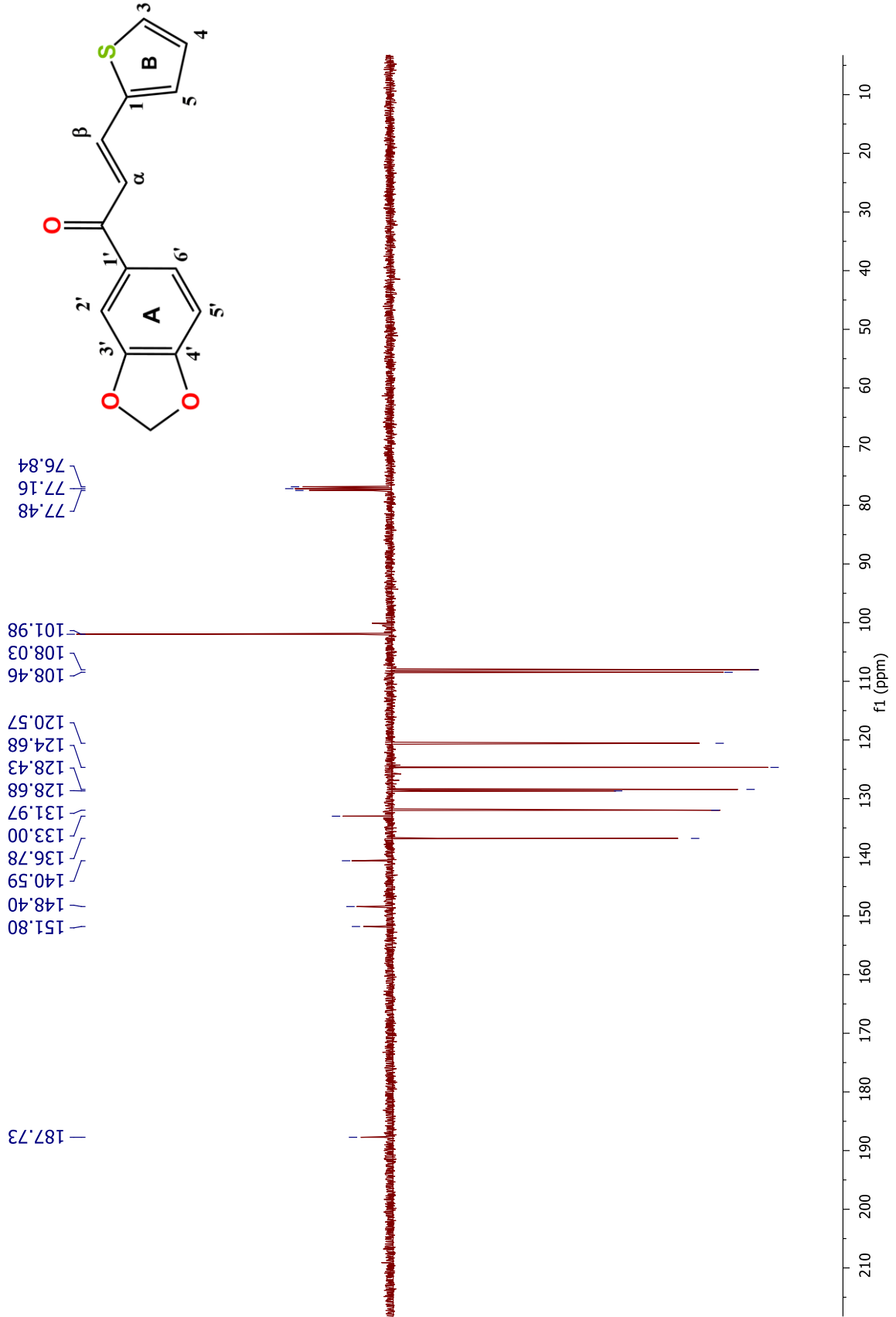


**ANEXO B – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona; expansão de 6,0 a 8,0 ppm.**

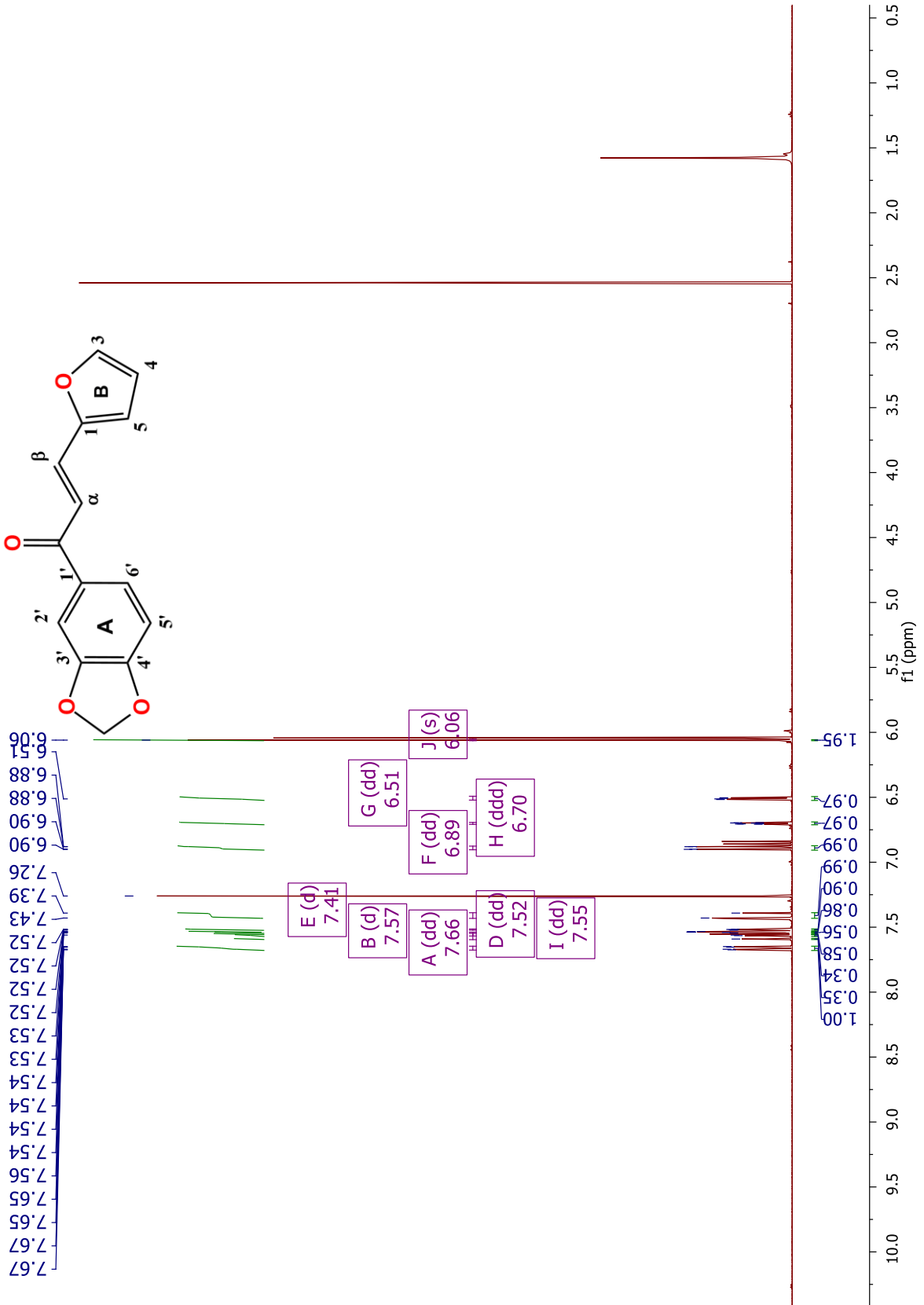


ANEXO C – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona; expansão de 6,8 a 8,0 ppm.

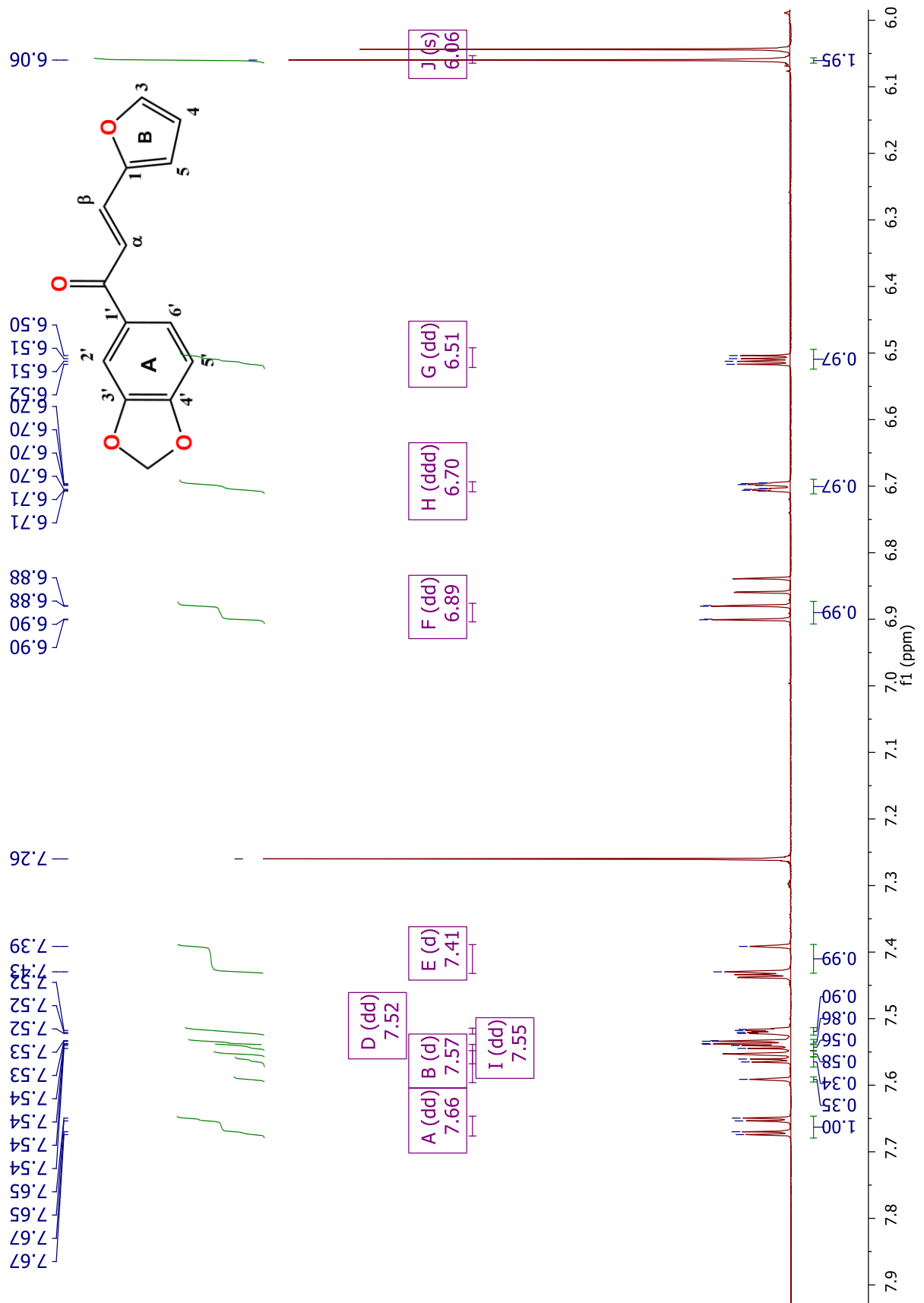


ANEXO D – Espectro  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-tiofen-2-ilprop-2-en-1-ona

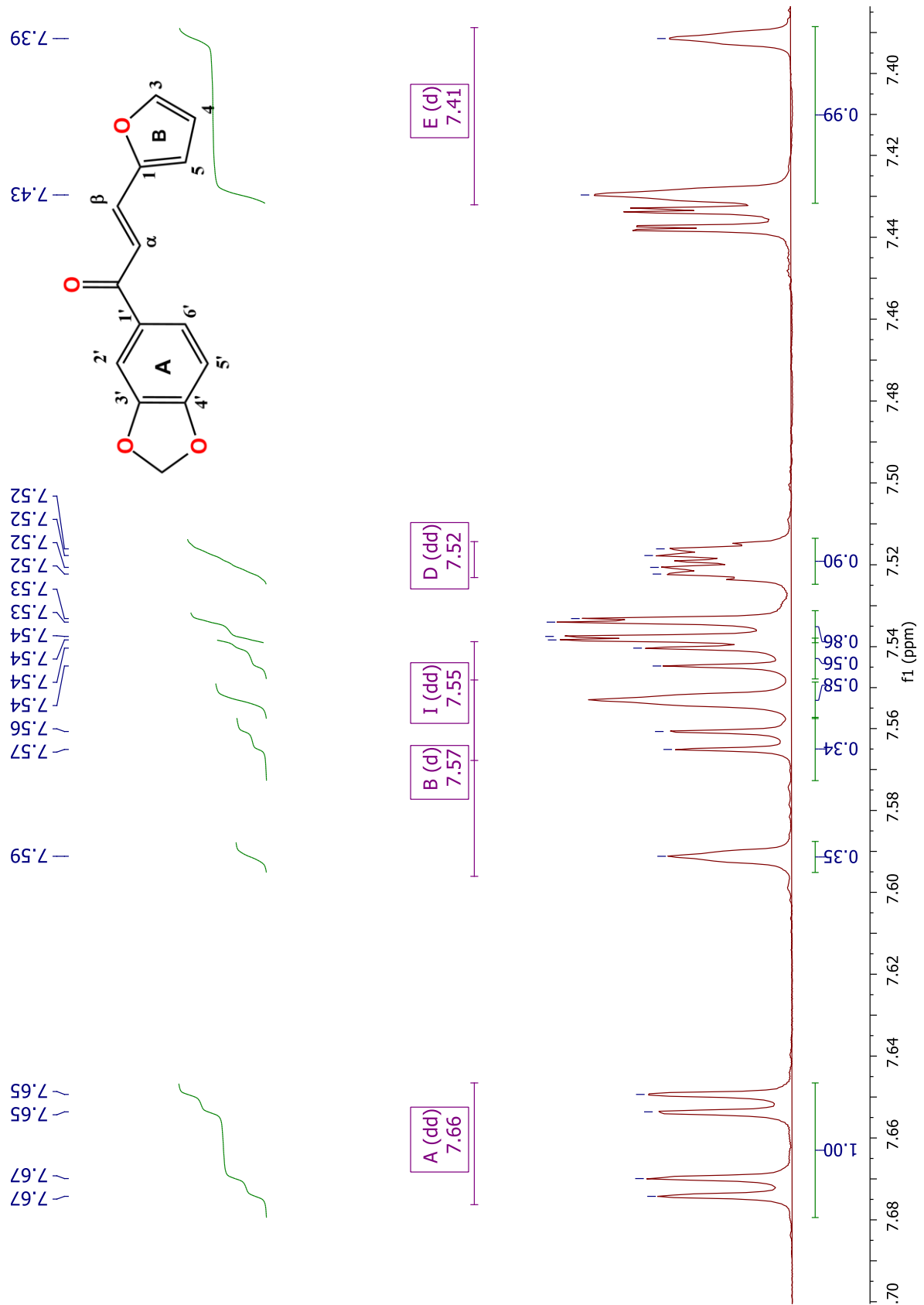
**ANEXO E – Espectro completo de RMN de <sup>1</sup>H do (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona**



ANEXO F – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 6,0 a 8,0 ppm

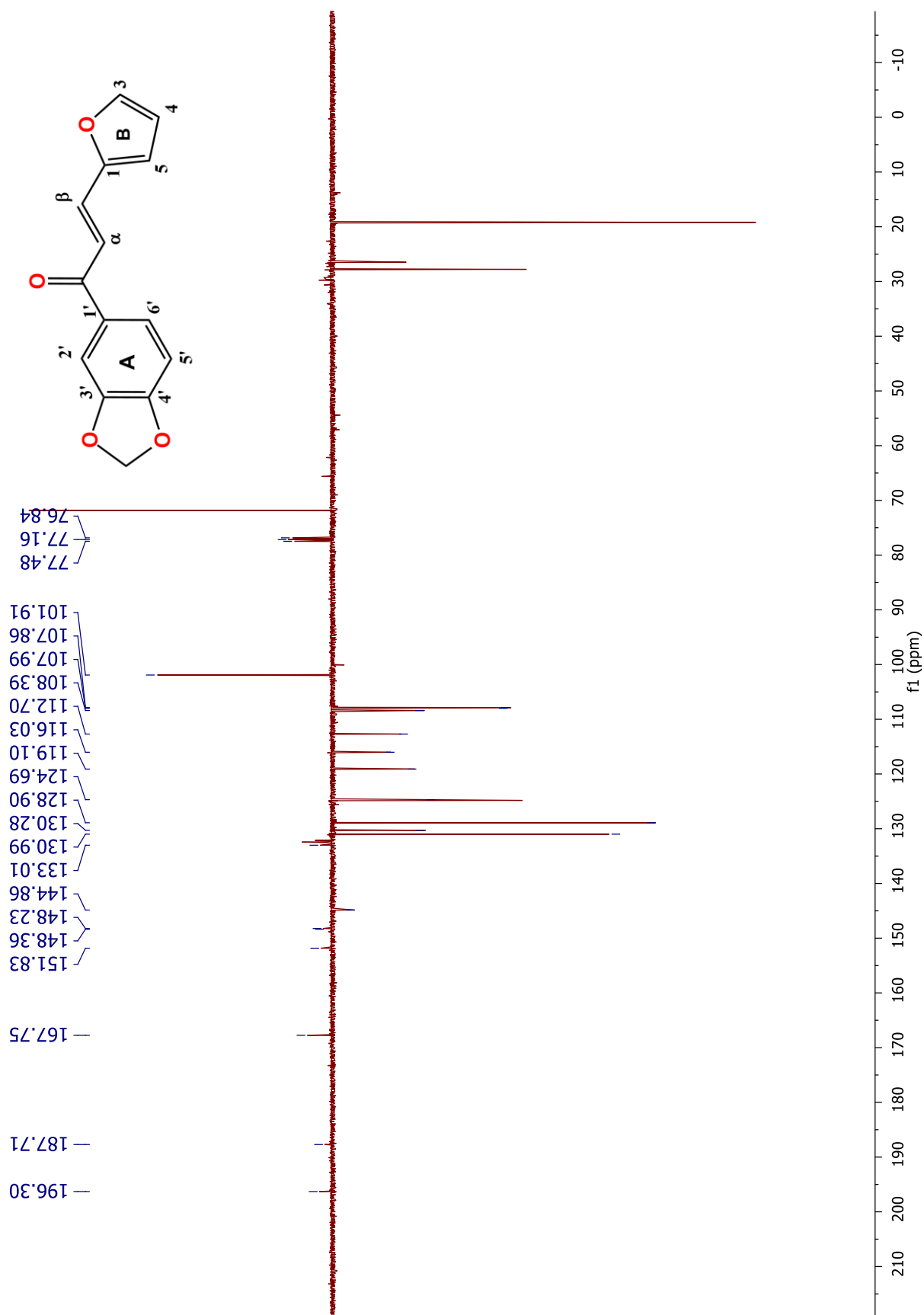


ANEXO G – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  da (E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 7,40 a 7,70 ppm

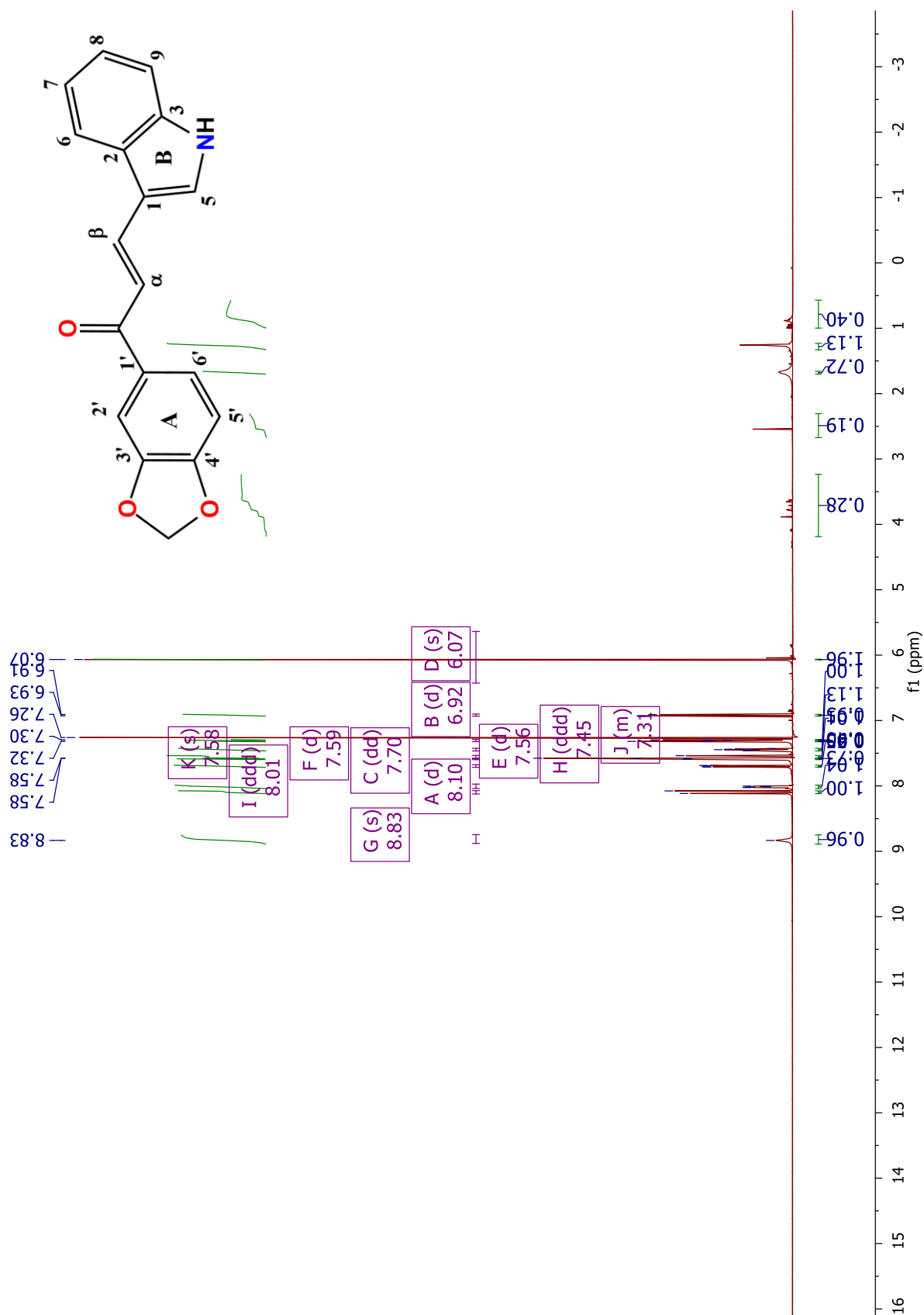




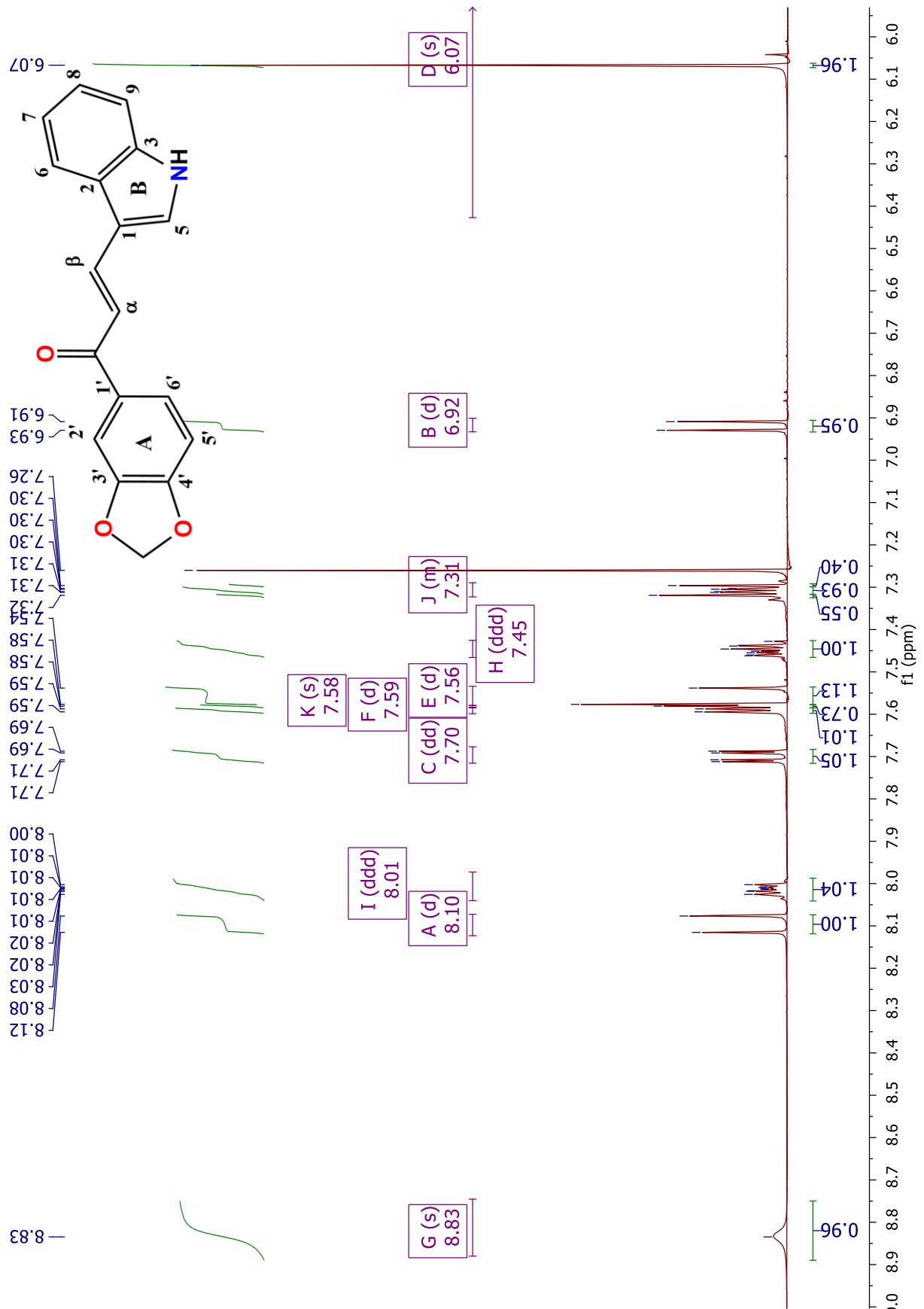
ANEXO H – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona



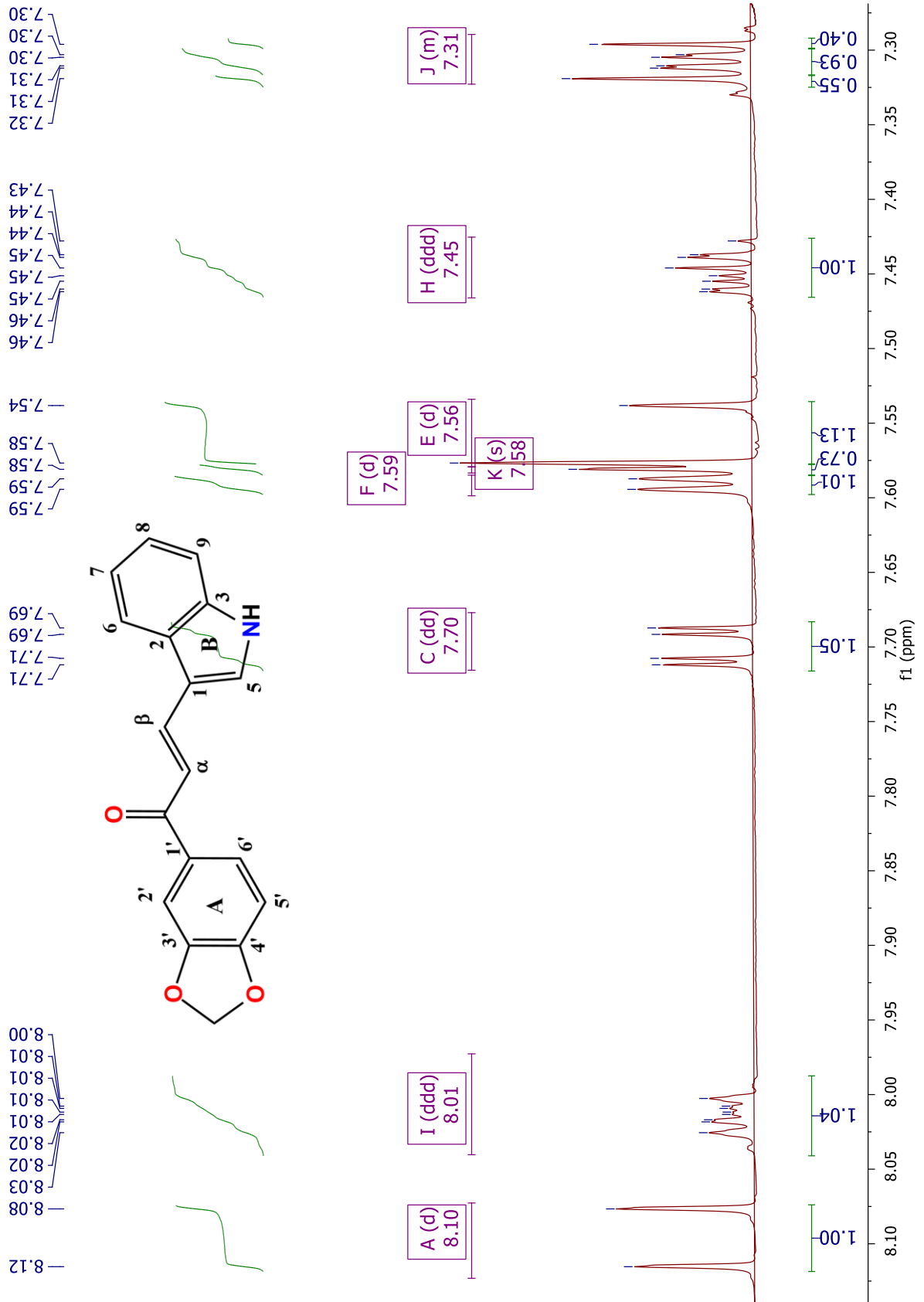
ANEXO I – Espectro completo de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-ona



ANEXO J – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 6,0 a 9,0 ppm



**ANEXO K – Espectro de RMN de 1H da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona; expansão de 7,0 a 8,1 ppm**



ANEXO L – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(1*H*-indol-3-il)prop-2-en-1-ona

