



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL DE DERIVADOS
DE SULFONAMIDAS E CHALCONAS**

Ângelo Queiroz Aragão*

Orientadora: Prof.^a Dra. Caridad Noda Pérez

Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme R. de Oliveira

*Bolsista CAPES

**Anápolis - GO
2011**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

Ângelo Queiroz Aragão*

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL DE DERIVADOS
DE SULFONAMIDAS E CHALCONAS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em ciências moleculares como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.
(Físico-Química Molecular).

Orientadora: Prof.^a Dra. Caridad Noda Pérez

Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme R. de Oliveira

*Bolsista CAPES

**Anápolis - GO
2011**

...
Valeu a pena?
Tudo vale a pena, se a alma não é pequena.

...

(Fernando Pessoa)

Dedicatória

Dedico cada minuto que precisei para desenvolver esse trabalho a minha mãe (Autamira) e meus avós (Auta e Nicodemos) que não medem esforços por mim.

AGRADECIMENTOS

Intervindo sempre nos momentos certos em minha vida, agradeço a Deus pelas oportunidades e ajuda nas escolhas que me possibilitaram chegar até aqui.

Agradeço também pela paciência, carinho, força, amizade, conselhos, incentivos e compreensão que meus familiares e amigos me proporcionaram durante esta jornada.

À atenção, prestatividade, motivação e ensinamentos proporcionados pelo corpo docente do programa de Mestrado em Ciências Moleculares, pelos professores Dr. Luciano Lião (UFG) e Dr. Felipe Terra Martins (UFG) fico muito agradecido.

Enfatizo em saudar e agradecer a professora Dra. Caridad Noda Pérez e o professor Dr. Guilherme Roberto de Oliveira pela amizade, orientação, confiança, ensinamentos transmitidos sempre com ética e seriedade.

Expresso aqui também minha gratidão aos meus colegas do programa de mestrado, aos técnicos de laboratório da Universidade Estadual de Goiás (UEG) e Universidade Federal de Goiás (UFG) e aos laboratórios de RMN (UFG), Oncologia (UFC) e engenharia química (UFRJ) e seus respectivos responsáveis pelo suporte e atenção.

Fico grato pelo apoio financeiro fomentado pela CAPES.

Obrigado!

RESUMO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOATIVO ANTITUMORAL DE DERIVADOS DE SULFONAMIDAS E CHALCONAS. A busca por substâncias que possam ser utilizadas como medicamentos é um processo longo e de alta complexidade que se inicia com o desenvolvimento de novos compostos bioativos. No presente trabalho, foi desenvolvida a síntese, a caracterização físico-química e a avaliação da atividade antitumoral frente a três linhagens de células tumorais de melanoma (MDA-MB-435), cólon (HCT-8) e sistema nervoso central (SF-295) de cetonas-sulfonamidas e chalconas-sulfonamidas. Duas cetonas-sulfonamidas e onze compostos derivados de chalconas-sulfonamidas foram obtidos através de síntese orgânica. Todos os compostos foram purificados por cristalização por evaporação lenta e caracterizados por RMN ¹H, IV-TF e EM. Testes antitumorais foram realizados no Laboratório de Oncologia Experimental UFC. Todos os compostos tiveram sua citotoxicidade avaliada frente a três linhagens de células tumorais anteriormente citadas. Entre os compostos sintetizados somente as chalconas 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2*E*-propen-1-ona e 1[4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2*E*-propen-1-ona apresentaram atividade citotóxica relevante.

Palavras chave: chalconas, sulfonamidas e atividade antitumoral.

ABSTRACT

SULFONAMIDES AND CHALCONES DERIVATIVES SYNTHESIS AND BIOACTIVE POTENTIAL ANTITUMOR EVALUATION. The search for substances that can be used as medicines is a long and highly complex which begins with the development of new bioactive compounds. The present study developed the synthesis, physicochemical characterization and evaluation of antitumor activity against three tumor cell lines of melanoma (MDA-MB-435), colon (HCT-8) and central nervous system (SF-295) ketone-sulfonamides and chalcones-sulfonamides. Two ketones-sulfonamides and eleven compounds derived from chalcones-sulfonamides were obtained through organic synthesis. All compounds were purified by slow evaporation crystallization and characterized by ^1H NMR, FTIR and MS. Antitumor tests were performed at the Laboratory of Experimental Oncology at UFC. All compounds had your evaluated cytotoxicity against three tumor cell lines previously mentioned. Among the compounds synthesized only 1[2,5-dichlore-4'-phenyl-*N*-phenylsulfonilamide]-3-(4-nitro phenyl)-2*E*-propen-1-one and 1[4'-*N*-phenyl-phenylsulfonilamide]-3-(4-nitrophenyl)-2 *E*-propen-1-one showed significant cytotoxic activity.

Keywords: chalcones, sulfonamides and antitumor activity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Flavonoides	3
2.2 Chalconas.....	5
2.3 Sulfonamidas	8
2.4 Uma abordagem sobre o Câncer: aspectos gerais, desenvolvimento, tratamento da doença e pesquisas	13
3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	22
3.1 Considerações Gerais	22
3.2 Sínteses das acetofenonas-sulfonamidas.....	23
3.2.1 Síntese da 4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 36.....	23
3.2.2 Síntese da 2,5-dicloro 4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 38	24
3.3 Sínteses das chalconas-sulfonamidas.....	25
3.5 Estudo da atividade citotóxica <i>in vitro</i> das acetofenonas-sulfonamidas e das chalconas-sulfonamida.....	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
4.1 Obtenção das acetofenonas-sulfonamidas.....	34
4.2 Obtenção das chalconas-sulfonadas	38
4.3 Avaliação citotóxica dos compostos sintetizados <i>in vitro</i>	44
6 CONCLUSÕES.....	50

<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>51</i>
<i>ANEXO I</i>	<i>56</i>
<i>ANEXO II</i>	<i>101</i>
<i>ANEXO III</i>	<i>102</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Arilssulfonamida 4 e Chalcona-sulfonamida 5.	2
Figura 2: Núcleo básico dos flavonoides.	3
Figura 3: Exemplos de compostos que representam algumas classes de flavonoides. ...	4
Figura 4: Núcleo fundamental das chalconas.....	5
Figura 5: Estrutura do Prontosil e da 4-amino-aril-sulfonamida.....	9
Figura 6: Exemplos de sulfonamidas com atividade bioativa comprovada.....	9
Figura 7: Estruturas dos ácidos PABA 25 e fólico 27 e de uma 4-aminofenil-sulfonamida 26.	10
Figura 8: Estrutura do metotrexano 28.	11
Figura 9: Relação entre a ação dos agentes antitumorais e o ciclo celular (Adaptada de BRUNTON; LAZO & PARKER, 2006).	15
Figura 10: Glutaciona oxidada 29 e Glutaciona reduzida 30.	16
Figura 11: Análogo de chalcona com importante atividade antitumoral contra o câncer de mama.	20
Figura 12: Chalconas e seus substituintes que foram testados contra o câncer.	21
Figura 13: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para o anel A das sulfonamidas sintetizadas.	36
Figura 14: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para os anéis das sulfonamidas sintetizadas.....	37
Figura 15: Estrutura geral das chalconas-sulfonamidas sintetizadas e substituintes.	38
Figura 16: Representação genérica para os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para prótons α - β	43
Figura 17: Chalconas que apresentaram bons resultados inibitórios contra HCT, MDA e SF.	45

Figura 18: Ressonância do nitrogênio com o anel A das chalconas.....	47
Figura 19: Chalconas que tiveram seus efeitos inibitórios contra HCT, MDA e SF praticamente neutralizados pelo grupo amina (-NH ₂).	48
Figura 20: Ressonância do grupo nitro com o anel B das chalconas.	48
Figura 21: Diferença de interação que os substituintes para geram no carbono β.	49
Figura 22: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 36	56
Figura 23: Espectro ampliado de 7,1 a 7,9 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 36	57
Figura 24: Espectro IV-TF do 4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 36	58
Figura 25: Espectro de EM do 4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 36	59
Figura 26: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 2,5-dicloro-4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 38	60
Figura 27: Espectro ampliado de 7,1 a 8,2 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 2,5-dicloro-4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 38	61
Figura 28: Espectro IV-TF do 2,5-dicloro-4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 38	62
Figura 29: Espectro de EM do 2,5-dicloro-4- <i>N</i> [fenilsulfonilamida] acetofenona 38	63
Figura 30: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 45	64
Figura 31: Espectro ampliado de 7,2 a 8,2 de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 45	65
Figura 32: Espectro IV-TF do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 45	66
Figura 33: Espectro de EM do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 45	67
Figura 34: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 46	68
Figura 35: Espectro ampliado de 7,1 a 8,1 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 46	69

Figura 36: Espectro IV-TF do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 46	70
Figura 37: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona 47	71
Figura 38: Espectro ampliado 7,2 a 8,1 de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona 47	72
Figura 39: Espectro IV-TF do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona 47	73
Figura 40: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2E-propen-1-ona 48	74
Figura 41: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2E-propen-1-ona 48	75
Figura 42: Espectro IV-TF do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4metoxifenil)-2E-propen-1-ona 48	76
Figura 43: Espectro de EM do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4metoxifenil)-2E-propen-1-ona 48	77
Figura 44: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2E-propen-1-ona 49	78
Figura 45: Espectro ampliado de 6,8 a 8,0 de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2E-propen-1-ona 49	79
Figura 46: Espectro IV-TF do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2E-propen-1-ona 49	80
Figura 47: Espectro de EM do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2E-propen-1-ona 49	81
Figura 48: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 50	82
Figura 49: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 50	83
Figura 50: Espectro IV-TF do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 50	84
Figura 51: Espectro de EM do 1[4'- <i>N</i> -fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 50	85

Figura 52: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 51	86
Figura 53: Espectro ampliado de 7,2 a 8,2 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 51	87
Figura 54: Espectro IV-TF da ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 51	88
Figura 55: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 52	89
Figura 56: Espectro ampliado de 7,1 a 8,1 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 52	90
Figura 57: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 52	91
Figura 58: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona 53	92
Figura 59: Espectro ampliado de 7,1 a 8,2 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona 53	93
Figura 60: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona 53	94
Figura 61: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxfenil)-2E-propen-1-ona 54	95
Figura 62: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxfenil)-2E-propen-1-ona 54	96
Figura 63: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxfenil)-2E-propen-1-ona 54	97
Figura 64: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 55	98
Figura 65: Espectro ampliado de 7,2 a 8,3 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 55	99
Figura 66: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 55	100
Figura 67: Principais íons observados pela análise por espectrometria de massas para o composto 49	101

LISTA DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1: Reação de condensação de Claisen-Schmidt.</i>	<i>1</i>
<i>Esquema 2: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise básica.</i>	<i>6</i>
<i>Esquema 3: Reação do sequestro da glutatona pela chalcona.</i>	<i>7</i>
<i>Esquema 4: Síntese de fenilsulfomanidas.....</i>	<i>8</i>
<i>Esquema 5: Síntese da 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona 36.</i>	<i>23</i>
<i>Esquema 6: Síntese da 2,5-dicloro 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona 38.</i>	<i>24</i>
<i>Esquema 7: Reagentes utilizados nas sínteses das chalconas-sulfonamidas.....</i>	<i>25</i>

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1: Dados obtidos em análises dos compostos 36 e 38.</i>	35
<i>Tabela 2: Absorções obtidas por análises feitas em RMN ¹H para os compostos 36 e 38.</i>	36
<i>Tabela 3: Dados obtidos dos compostos 45-55.</i>	40
<i>Tabela 4: Absorções obtidas por análises feitas em IV para os estiramentos indicativos de obtenção dos produtos para os compostos 45 a 55.</i>	41
<i>Tabela 5: Absorções obtidas por análises feitas em RMN ¹H para as ligações oleifínicas trans α e β e picos do íon molecular e base para os compostos 45 a 55.....</i>	42
<i>Tabela 6: Percentual inibitório e desvio-padrão em dose única de 50μg/mL.....</i>	44
<i>Tabela 7: Relevância das sulfonamidas na atividade citotóxica para as células HCT e SF.</i>	46

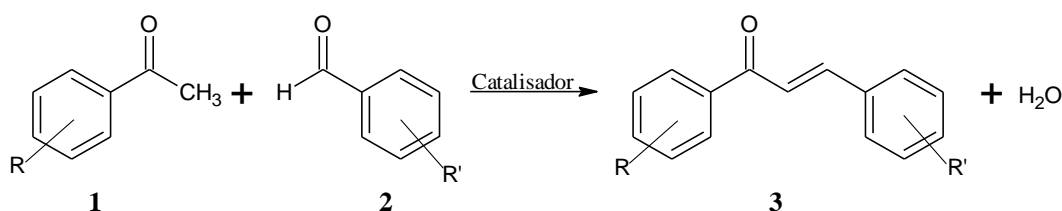
LISTA DE ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DMSO	Dimetilsufóxido
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
EM	Espectrometria de Massas
EtOH	Etanol
IC₅₀	Concentração inibitória de 50%
IV-TF	Infravermelho com transformada de Fourier
m	Multiplete
MDR	<i>Multi-drug resistance</i>
MeOH	Metanol
MTT	3(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenilbrometo de tetrazólio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PABA	<i>p-Aminobenzoic Acid</i>
QSAR	Relação estrutura atividade

RPMI 1640	Mistura de sais enriquecidos com aminoácidos, vitaminas e outros componentes essenciais para o crescimento celular.
q	Quarteto
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
rpm	Rotações por minuto
s	Simpleto
t	Tripleto
UEG	Universidade Estadual de Goiás
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UV	Ultra Violeta
THF	Tetra-hidrofurano

1 INTRODUÇÃO

A humanidade, desde os seus primórdios, busca incansavelmente por substâncias que sejam eficazes no tratamento de diversas doenças. A partir dessa necessidade, a química medicinal foi desenvolvida e muitos grupos de compostos foram estudados. Dentre esses, destacam-se as chalconas, que são obtidas facilmente pela reação de condensação de Claisen-Schmidt entre cetonas e aldeídos aromáticos substituídos, geralmente a temperatura ambiente, na presença de catalisadores básicos ou ácidos e de solventes orgânicos (Esquema 1) (VOGEL, A. I., 1989).



Esquema 1: Reação de condensação de Claisen-Schmidt.

Estudos realizados com essas moléculas têm demonstrado que esses compostos apresentam aplicações no combate a um variado grupo de doenças. Como consequência, na busca por moléculas ainda mais eficientes frente a determinado alvo terapêutico, novas chalconas têm sido desenvolvidas a partir da inserção de grupos orgânicos como substituintes dos anéis aromáticos desses compostos. Nas sínteses de seus derivados, é comum a inserção de grupos com propriedades biológicas conhecidas, obtendo-se estruturas híbridas que potencialmente possam apresentar aplicação biológica (LAWRENCE *et al.*, 2001).

Dentre os possíveis grupos utilizados como compostos com propriedades biológicas destacam-se as fenil-sulfonamidas, cuja estrutura está apresentada na Figura 1. Estas sulfonamidas integram um grupo de antibióticos sintéticos utilizados no tratamento de doenças infecciosas causadas por micro-organismos. Portanto, a síntese

de chalconas-sulfoniladas (Figura 1) é um atrativo no desenvolvimento de novos fármacos (ALABURDA *et al.*, 2007).

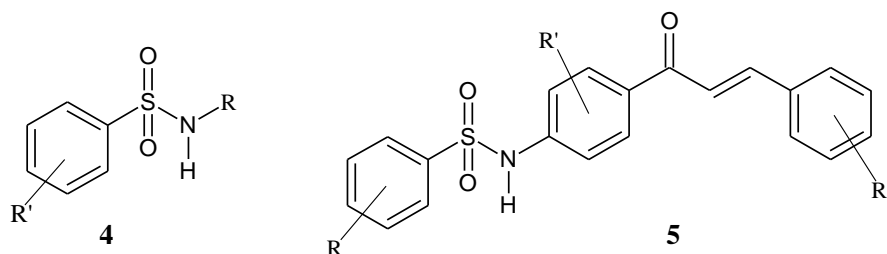


Figura 1: Arilssulfonamida 4 e Chalcona-sulfonamida 5.

Pesquisas recentes evidenciaram atividades dessa classe de compostos no combate a muitos tipos de doenças, tais como a leishmaniose, a malária e tumores malignos, estimulando, por consequência, o foco no desenvolvimento dos derivados dos híbridos para obtenção de estruturas bioativas. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivos a síntese e caracterização físico-química de acetofenonas-sulfonamidas e de chalconas-sulfonamidas, bem como a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* frente às células MDA-MB-435 (melanoma), HTC-8 (cólon) e SF-295 (sistema nervoso central).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Flavonoides

Nas plantas, os flavonoides são obtidos por biossíntese a partir dos fenilpropanoides e polifenóis muito abundantes entre os metabólitos dos vegetais. Os flavonoides encontram-se amplamente distribuídos nas plantas angiospermas, entretanto nas algas, briófitas e pteridófitas não estão muito presentes (MIDDLETON JR., E., KANDASWAMI, C., 1992).

Destacando-se não apenas no crescimento e desenvolvimento das plantas, os flavonoides estão relacionados à defesa contra micro-organismos e pragas. Possuem ainda atividade antioxidante, que tem sido associada ao grupo fenólico, e destacam-se também pelas atividades anticancerígena e antiprotozoária. Além disso, atuando como anti-inflamatório, os flavonoides têm sido foco de pesquisas no mundo todo (GATTUSO *et al.*, 2007).

Fora as atividades biológicas, os flavonoides constituem uma considerável categoria de metabólitos secundários de plantas. Podem apresentar características de sólidos coloridos ou ainda incolores e concentram-se nas partes aéreas das plantas, ocorrendo em menor proporção nas raízes e rizomas. O núcleo básico dos flavonoides está constituído por quinze átomos de carbonos, dez de hidrogênios e dois de oxigênios, como ilustrado a Figura 4 (ZHANG *et al.*, 2008; DEWICK, P.M., 2001).

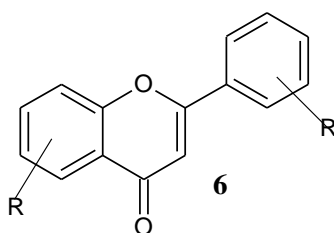
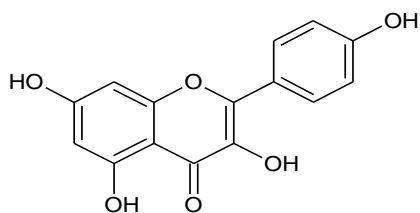


Figura 2: Núcleo básico dos flavonoides.

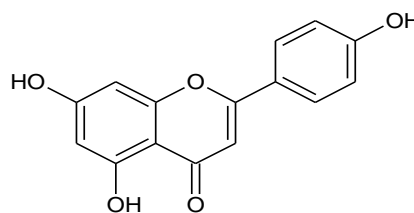
Com as características expostas sobre os flavonoides, fica claro o motivo do interesse econômico nessa classe de compostos. O fato de apresentarem cores diversas dá utilidade na indústria de pigmentos, como no processo de tanagem do couro. Os

flavonoides podem ainda ser utilizados como complemento alimentar em determinados tipos de rações. (AUYEUNG & KO, 2010; SIMÕES *et al.*, 2007).

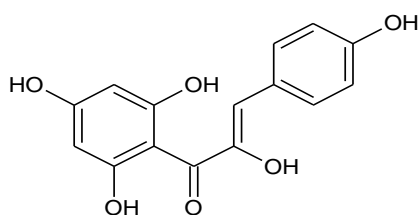
Tendo um número expressivo de exemplares estudados, mais de 4.200, os flavonoides, dependendo de suas características biossintéticas e estruturas químicas, podem ser agrupados em diferentes classes como: flavonóis, flavonas, catequinas, flavononas, chalconas, antocianidinas e isoflavonoides. Na Figura 3 são apresentados alguns compostos que representam estas classes de flavonoides (SIMÕES *et al.*, 2007).



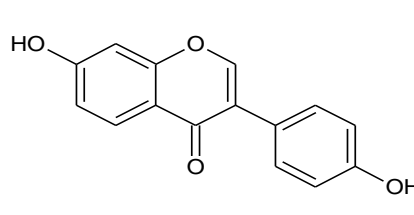
Flavonol **7**



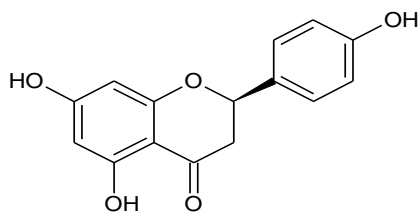
Flavona **8**



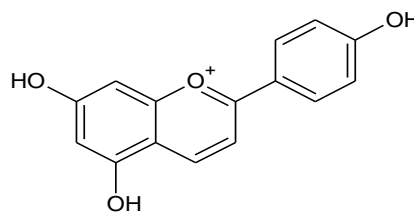
Chalcona **9**



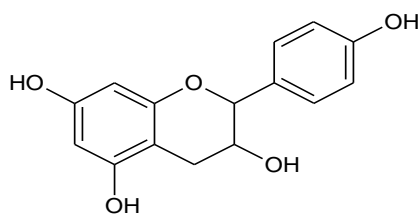
Isoflavona **10**



Flavanona **11**



Antocianidina **12**



Catequina **13**

Figura 3: Exemplos de compostos que representam algumas classes de flavonoides.

2.2 Chalconas

São cetonas aromáticas α,β -insaturadas que se apresentam com o núcleo fundamental a 1,3-diarilprop-2-en-1-ona, sendo importante precursores de flavonoides nas plantas (Figura 4). A nomenclatura das chalconas é diferenciada em relação aos demais flavonoides, onde o anel aromático próximo à carbonila é numerado ordinalmente seguido de um traço (') e o anel aromático próximo à dupla ligação é enumerado apenas com números ordinais, como apresentado na Figura 4 (ZUANAZZI, J. A. S., 2001).

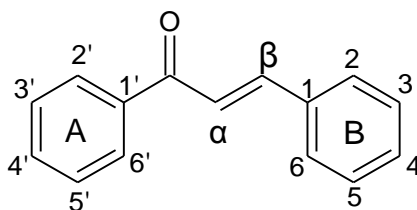
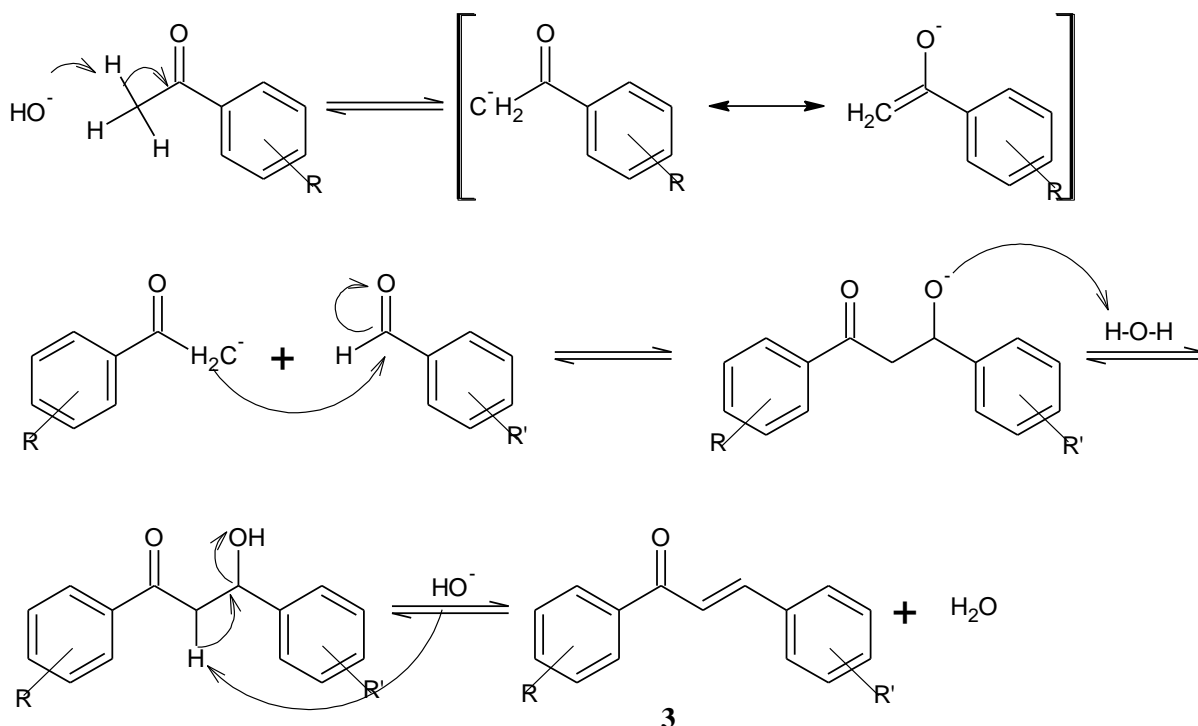


Figura 4: Núcleo fundamental das chalconas.

Diferente dos flavonoides, as chalconas caracterizam-se pela ausência do anel oxigenado em sua estrutura. A ligação dupla as caracteriza como precursores dos flavonoides e, ainda, confere à classe um núcleo plano, onde se encontram apenas carbonos com hibridização sp^2 e uma maior deslocalização de seus elétrons na molécula (WATERMAN, P. G.; MOLE, S., 1994).

As chalconas geralmente são sintetizadas por reações de condensação de Claisen-Schmidt, um tipo de reação de condensação aldólica, baseada na condensação entre cetonas e aldeídos aromáticos na presença de catalisadores básicos ou ácidos (Esquema 2). Geralmente, os rendimentos das sínteses são altos, pois a auto condensação das acetofenonas não é favorecida devido ao impedimento estérico e razões termodinâmicas. No caso dos aldeídos, esses também não se condensam por falta de hidrogênio alfa (α) (Mc MURRY, J., 1997).



Esquema 2: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise básica.

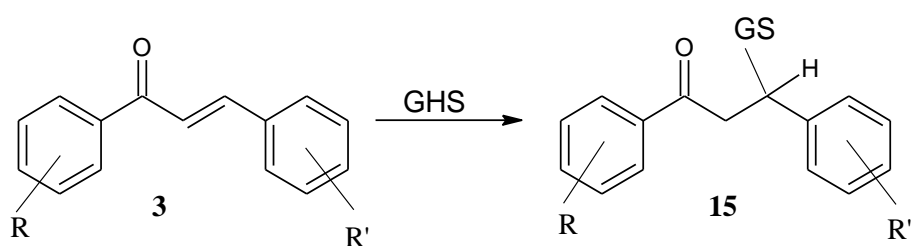
A reação de condensação aldólica é uma reação geral para todas as cetonas e aldeídos com átomos de hidrogênio alfa (α), já as reações de condensação de Claisen-Schmidt estão restritas a cetonas que possuam hidrogênio alfa (α) e aldeídos. A reação se inicia com a retirada de um hidrogênio α carbonílico da molécula de cetona para formar o íon enolato, o qual se estabiliza por ressonância. Apesar de a carga negativa estar deslocalizada, o carbânion ataca a molécula de aldeído por adição nucleofílica e forma um íon alcóxido (intermediário tetraédrico). A protonação do íon alcóxido gera o produto de condensação e regenera o catalisador básico. A formação da enona conjugada ocorre por desidratação (Mc MURRY, J., 1997; SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B., 2009).

As chalconas despertam o interesse da comunidade científica em decorrência de sua facilidade de obtenção e, principalmente, das suas propriedades biológicas. Muitos desses compostos apresentam grande aplicabilidade e efetividade no combate a inúmeras doenças causadas por bactérias, vírus, fungos, protozoários e

neoplasia (DIMMOCK *et al.*,1999; NOWAKOWSKA, Z., 2007; PAPPANO *et al.*, 1985; WU *et al.*, 2003; NIELSEN *et al.*, 2004).

A literatura descreve que elas agem na desestruturação da membrana celular do agente bacteriano, levando-o à morte, mas possuem efeitos residuais tóxicos para as células do paciente. Para atenuar esse efeito, novos compostos são constantemente desenvolvidos no intuito de diminuir os efeitos colaterais (MATTOS & MARZORATI, 1999; DIMMOCK *et al.*,1998; NAM *et al.*, 2004; VIA *et al.*,2009).

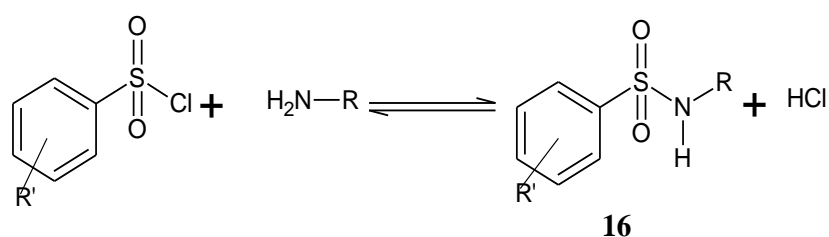
Muitas chalconas apresentam atividade citotóxica e propriedades anticâncer devido à sua reatividade com os grupos tióis intracelulares (GSH). A inibição do crescimento tumoral envolve a adição nucleofílica de cetonas α - β -insaturadas com reagentes nucleofílicos bio-orgânicos, como a glutatona (GSH) através de uma adição conjugada ao carbono β do aceptor, como mostra a Esquema 3. Tal característica da reação tem demonstrado que a presença da dupla ligação nas chalconas é essencial para a sua atividade antitumoral (XIA *et al.*,2000; NAM *et al.*, 2004; JHA *et al.*, 2007; MATTOS & MARZORATI, 1999; DIMMOCK *et al.*,1998; VIA *et al.*,2009).



Esquema 3: Reação do sequestro da glutatona pela chalcona.

2.3 Sulfonamidas

Grande parte das sulfonamidas são fármacos sintéticos derivados de cloreto de benzenossulfonila substituídos e aminas (Esquema 4). Estes compostos são amplamente utilizados para tratar algumas infecções causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, microrganismos, alguns fungos e protozoários (KOROLKOVAS, 1988).



Esquema 4: Síntese de fenilsulfomanidas.

Embora o desenvolvimento extensivo de antibióticos tenha diminuído o uso das sulfonamidas como agente contra infecções, elas continuam a ocupar o seu lugar, embora relativamente pequeno, porém importante como recurso terapêutico medicinal. Normalmente, os compostos são pouco solúveis em meios aquosos, este fato é um obstáculo fundamental para absorção da droga pelo organismo (NIESSSEN, 1998; ALABURDA *et al.*, 2007).

O desenvolvimento das sulfonamidas como medicamentos iniciou-se por volta de 1930, quando o Prontosil (composto **17**) foi utilizado no tratamento de infecções causadas pela bactéria *Streptococcus*. Pesquisas posteriores com Protosil identificaram seu mecanismo de ação no organismo humano, e também se constatou que ele era convertido na 4-amino-fenil-sulfonamida (composto, **18**) no organismo e que esse produto era o agente real contra os *Streptococcus*. A Figura 5 ilustra a estrutura dos dois compostos (SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B., 2009).

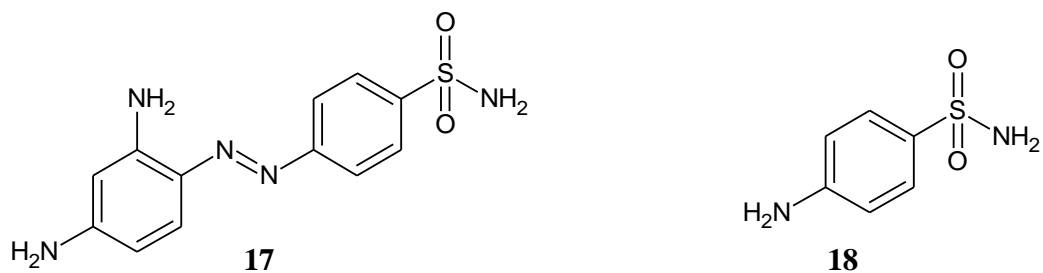


Figura 5: Estrutura do Prontosil e da 4-amino-aril-sulfonamida.

A descoberta da eficiência da 4-amino-fenil-sulfonamida contra os estreptococos levou ao desenvolvimento de derivados que pudessem ter efeitos quimioterápicos. Com o avanço das pesquisas, observou-se que os melhores resultados obtidos nos testes foram com os compostos que apresentavam substituintes no grupo amina da sulfonamida, devido à toxicidade que tal grupo tem quando não substituído. Geralmente quando os substituintes são anéis heterocíclicos o resultado se potencializa. A Figura 6 mostra algumas sulfonamidas eficientes biologicamente (SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B., 2009).

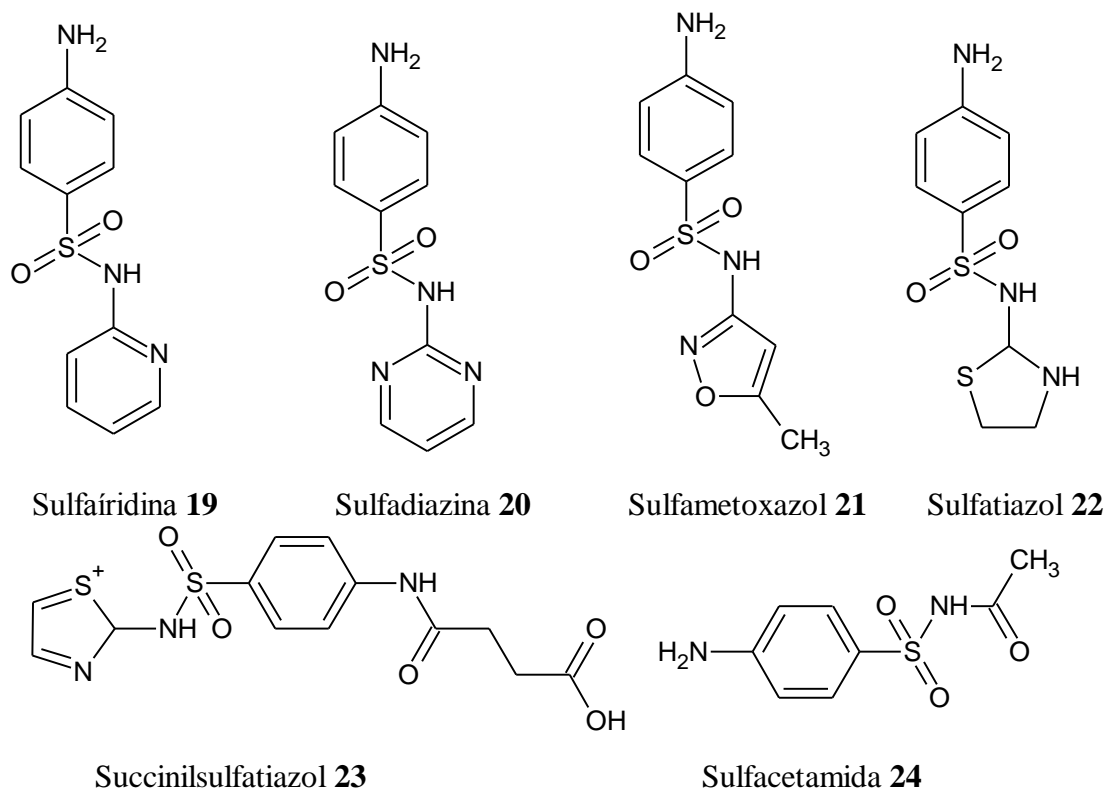


Figura 6: Exemplos de sulfonamidas com atividade bioativa comprovada.

As sulfonamidas ilustradas mostraram eficiência no combate à pneumonia (composto **19**), infecção urinária (composto **24**), infecções gastrintestinais (composto **23**) entre outras. As observações feitas sobre as sulfonamidas podem ser compreendidas devido a sua estrutura que é semelhante à estrutura do ácido *p*-aminobenzoico (composto **25**) (PABA). Assim, similaridades estruturais entre os dois compostos geram competição entre esses compostos em algum processo metabólico (SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B., 2009).

Sendo assim, conclui-se que o mecanismo que resulta na boa eficácia de algumas sulfonamidas como agente quimioterápico, deve-se às suas estruturas que são análogas às do PABA. Por inibirem a di-idropteroato-sintetase – enzima responsável pela incorporação do ácido PABA no processo de síntese do ácido fólico– afetam os micro-organismos que precisam sintetizar seu próprio ácido fólico. Como as células humanas obtêm o ácido fólico via alimentação e não possuem a enzima, os efeitos colaterais são menores. Por isso, somente são sensíveis às sulfonamidas os micro-organismos que não conseguem utilizar o ácido fólico pré-formado, essencial para síntese do DNA. As semelhanças entre o PABA, a 4-amino-fenil-sulfonamida e o ácido fólico são ilustradas na Figura 7 (ALABURDA *et al.*, 2007).

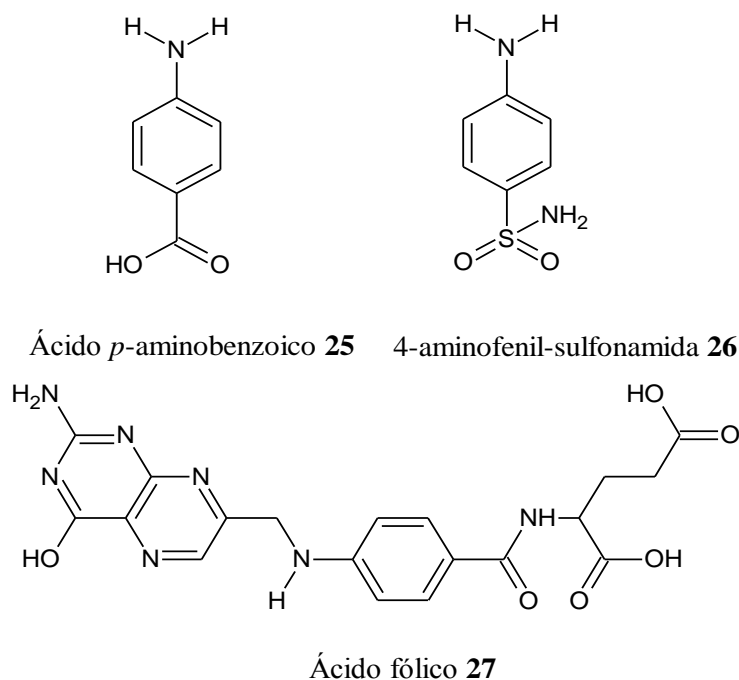


Figura 7: Estruturas dos ácidos PABA **25** e fólico **27** e de uma 4-aminofenil-sulfonamida **26**.

Devido ao efeito inibidor da produção de ácido fólico, a 4-aminofenil-sulfonamida é um antimetabólito – inibe o crescimento de microrganismos. Causado pela similaridade das dimensões do 4-aminofenil-sulfonamida e do PABA, as enzimas são praticamente incapazes de distinguirem o PABA do 4-aminofenil-sulfonamida, assim o 4-aminofenil-sulfonamida confunde a enzima. Outro antimetabólito eficiente é o metotrexano (Figura 8), um derivado de ácido fólico, que tem sido usado com sucesso no tratamento de alguns carcinomas bem como da artrite reumatoide. O metotrexano, em razão de sua semelhança com o ácido fólico, entra em algumas de suas reações, mas tem a mesma função, particularmente na divisão celular. Apesar de o metotrexano ser tóxico a todas as células que estão se dividindo, aquelas que se dividem mais rapidamente (as células cancerosas) são as mais vulneráveis aos seus efeitos (SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B., 2009).

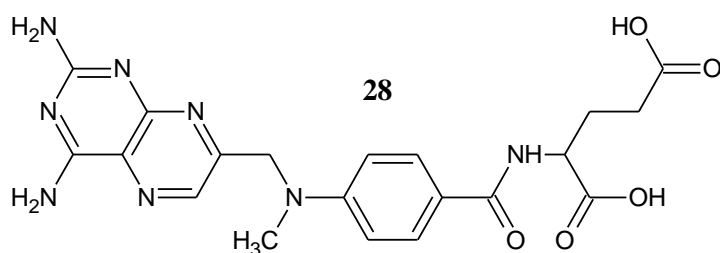


Figura 8: Estrutura do metotrexano **28**.

Nos humanos, os efeitos adversos causados por sulfonamidas compreendem náuseas e vômitos, cefaleia, sensibilidade à luz, danos hepáticos e depressão da medula óssea. Para diminuir a toxicidade, sulfonamidas *N*-substituídas têm sido mais empregadas. Além destes efeitos, os resíduos destas substâncias antibacterianas podem contribuir para um desenvolvimento de resistência nas bactérias patogênicas, reduzindo a efetividade do seu uso como substâncias terapêuticas humanas (KAUFMANN *et al.*, 2002).

Buscando amenizar os efeitos colaterais, pesquisas sobre suas interações e estabilidades têm sido desenvolvidas para comprovação de seus efeitos, mas sem modificação em seu sítio farmacológico. Uma maneira de entender as interações das sulfonamidas com o organismo é através de suas conformações. O estudo das conformações é feito utilizando os resultados dos cálculos em conformações da sulfonamida para explicar o aumento na atividade de um composto sobre outro (BINDAL *et al.*, 1990; HIGGS *et al.*, 2002).

2.4 Uma abordagem sobre o Câncer: aspectos gerais, desenvolvimento, tratamento da doença e pesquisas

Câncer é o termo utilizado para se referir a todos os tipos de tumores malignos. Representado por um vasto grupo de doenças, o câncer é uma das grandes preocupações mundiais no que se refere à saúde pública, sendo a maior causa de morte no mundo e, por consequência, encontra-se em destaque nas pesquisas científicas de todo o mundo. Do total de 7,6 milhões de mortes em 2008 em todo o mundo, aproximadamente 13% foram ocasionadas por doenças neoplásicas (OMS, 2011).

Nos últimos 30 anos, o impacto causado pelo câncer no mundo mais que dobrou. Os tipos de câncer que se desenvolveram com maior frequência foram o câncer de pulmão, de mama, de cólon e de reto. No Brasil, em 2010 constatou-se a ocorrência de mais de 500 mil casos novos de câncer, e, em 2011, segundo as estatísticas, estimam-se números semelhantes aos dos anos anteriores. Segundo a OMS, até 20% das mortes são causadas por câncer em países de baixa e média renda e 9% em países de alta renda e, ainda, mais de 30% das mortes por câncer são evitáveis. Para o ano de 2008, o INCA traz uma estatística de 15% de mortalidade causada por câncer no Brasil, sendo este alto índice causado pelas condições em que a saúde pública se encontra e pelas poucas informações sobre prevenção que os brasileiros possuem. A OMS estima que as mortes causadas por câncer aumentem para 11 milhões de casos em 2030 (INCA, 2011).

Com uma extensa variedade de manifestações, o câncer é causado pelo crescimento desordenado de células agressivas ao organismo do indivíduo afetado, a este crescimento desordenado dá-se o nome de neoplasia que significa “crescimento novo”. A agressividade manifestada pelo câncer varia de acordo com o tecido afetado, por isso a doença é diferenciada pelos tipos de células que lhe deram origem. A velocidade de crescimento dos tumores está ainda relacionada com seu nível de diferenciação, de modo que os tumores malignos crescem, em sua maioria, mais rapidamente do que as lesões benignas e se espalham através das metástases (COTRAN; KUMAR & COLLINS, 2000; OMS, 2011).

No quadro evolutivo da doença, uma parte que se deve evitar é a metástase, pelo fato que, nessa etapa da doença, as células cancerígenas espalham-se pelos demais tecidos do enfermo, podendo afetar praticamente todo o corpo. Isso torna o tratamento mais difícil e a chance de sucesso bem menor. As metástases são espécies de implantes tumorais descontínuos em relação ao tumor primário, sendo considerado um processo biológico dinâmico e complexo que envolve a interação entre células sadias e tumorais. A capacidade de formar metástases distingue as neoplasias malignas das benignas, pelo fato de os tumores benignos não gerarem metástase. Sendo assim, encontra-se na metástase a etapa da doença que permite a invasão dos cânceres e sua penetração nos vasos sanguíneos, linfáticos e cavidades corporais (COTRAN; KUMAR & COLLINS, 2000; ENGERS & GABBERT, 2000; ROBBINS, S. L., 1969).

Ainda sobre o quadro evolutivo do câncer, pesquisas indicam que as células cancerosas são originadas de alterações no DNA de células saudáveis. A transformação ocorre de maneira espontânea, quando o indivíduo possui pré-disposição hereditária (por isso pessoas com histórico de câncer na família devem manter um monitoramento preventivo), ou quando submetido a condições insalubres, penosas ou danosas que causam alterações nos genes da pessoa. Aos riscos externos, resumem-se a hábitos cotidianos como alimentação, tabagismo, exposição em excesso a radiações solares ou outras radiações ionizantes (MICKLOS *et al.*, 2005; OMS, 2011).

Os ciclos celulares entre células cancerosas divergem bastante, no entanto todas possuem três locais onde geralmente o câncer pode ocorrer, a Figura 9 ilustra tais pontos.

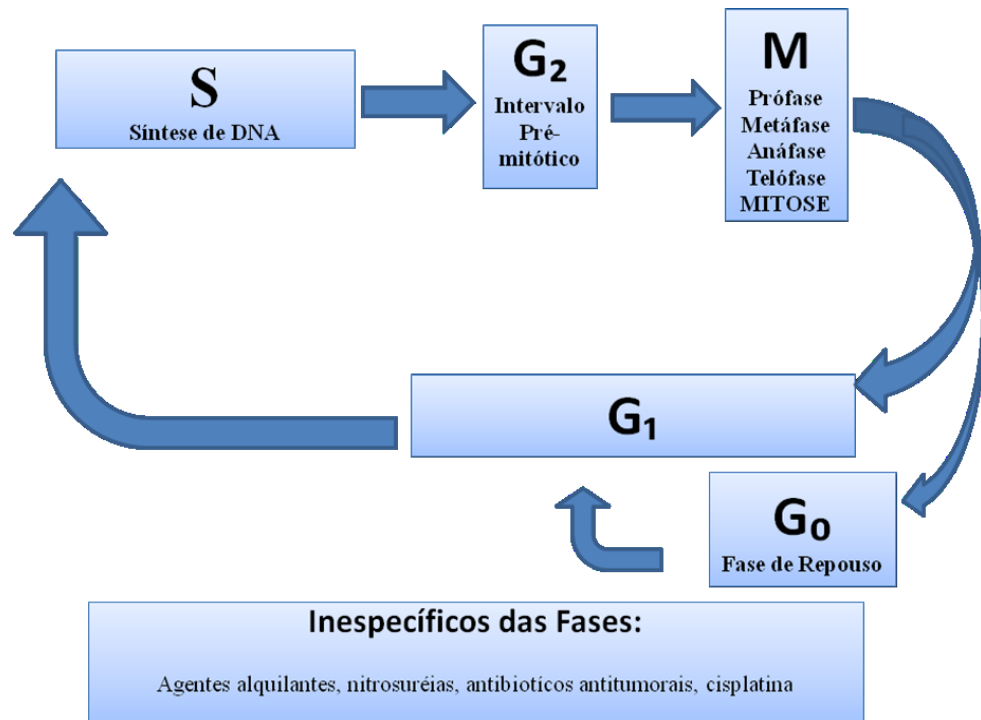


Figura 9: Relação entre a ação dos agentes antitumorais e o ciclo celular (Adaptada de BRUNTON; LAZO & PARKER, 2006).

As etapas mostradas pela Figura 9 são as etapas onde o câncer pode se manifestar, sendo: fase que precede a síntese de DNA (G_1); fase de síntese de DNA (S); intervalo após o término da síntese de DNA (G_2); e a fase mitótica (M) durante a qual a célula, que contém um duplo complemento de DNA, divide-se em duas células-filhas G_1 . Cada uma dessas células-filhas pode passar pelo ciclo celular ou não, designado como G_0 . As células G_0 de determinados tecidos podem diferenciar-se em células funcionais, não sofrendo mais divisão. Tais células cancerosas passam a exercer funções paralelas das células saudáveis, suas especializações são reduzidas e sua multiplicação é consideravelmente mais rápida que o normal (MICKLOS *et al*, 2005; BRUNTON; LAZO & PARKER, 2006).

Em relação a processos cancerígenos, estudos realizados avaliaram sua incidência no organismo com a formação de espécies reativas com oxigênio, tais como peróxido de hidrogênio e o íon hidroxila. Pesquisas como essas evidenciaram uma importante correlação entre os níveis de glutathiona (Figura 10) (um tripeptídeo que existe no organismo humano na forma reduzida ou oxidada que atua em processos como a síntese de proteínas, metabolismo e proteção celular) em sua forma reduzida

(composto **30**) e os mecanismos enzimáticos de defesa. Essas observações têm promovido uma série de estudos clínicos sobre a interdependência entre o aumento dos níveis de glutathiona no plasma sanguíneo e doenças cancerígenas em determinados órgãos vitais como rins e pulmões (SENTURKER & DIZDAROGLU, 1999; NAVARRO *et al.*, 1999; JÚNIOR *et al.*, 2001).

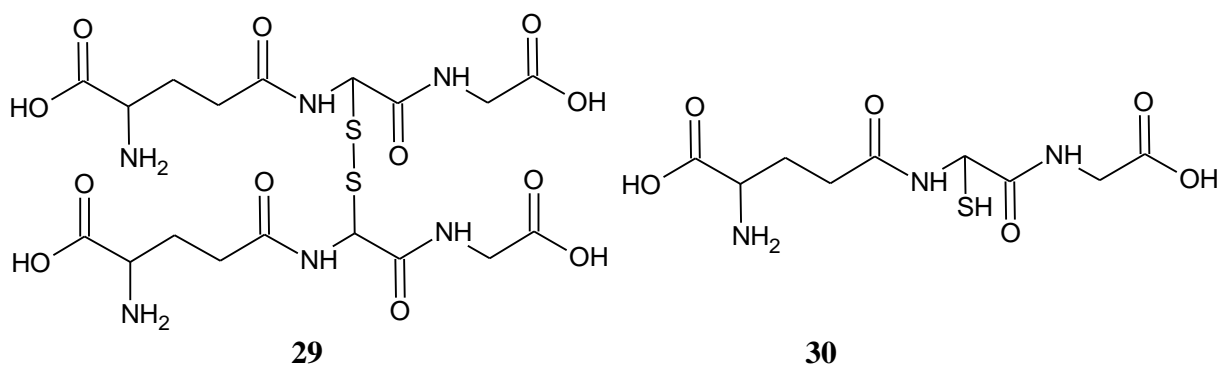


Figura 10: Glutathiona oxidada **29** e Glutathiona reduzida **30**.

Entre os modos como o câncer se desenvolve, inclui-se o estresse oxidativo, que é gerado por radicais provenientes do oxigênio e influenciam fortemente neste processo patológico, em especial o estresse oxidativo dos fosfolípidos, proteínas e ácido desoxirribonucléico (DNA) das membranas celulares. As membranas celulares e intracelulares, que possuem grandes quantidades de ácidos graxos poli-insaturados, são um importante alvo para o ataque de radicais livres (SAYDAM *et al.*, 1997).

Formado por duas cadeias helicoidais de dupla hélice de forma espiral em um eixo, o DNA é o esqueleto hidrofílico dos grupos alternantes desoxirribose e fosfato e estão carregados negativamente, por isso apresentam um caráter nucleofílico (LEHNIGER; NELSON & COX, 1995).

Por apresentar caráter nucleofílico, o aumento das lesões nos níveis de bases de DNA devido ao dano oxidativo leva à formação de radicais livres que podem aumentar a quantidade de células malignas. A presença de radicais correlaciona-se com um grande número de doenças, indicando que estas espécies não têm um papel etiológico na grande maioria dos estados patológicos, mas que participam diretamente

dos mecanismos fisiopatológicos que determinam a continuidade e as complicações presentes nestes processos (OBERLEY, 2002; JÚNIOR *et al.*, 2001).

Não é fácil a compreensão e controle das doenças malignas, a necessidade de conhecimentos científicos e experiências abrangem reconhecimento dos complexos mecanismos de regulação molecular intracelular até as escolhas individuais do estilo de vida. Isso torna a prevenção e o controle do câncer um dos mais importantes e necessários desafios científicos e da saúde pública mundial (INCA, 2011).

A cura para essa doença, ou melhor, conjunto de doenças, não é nada fácil para o paciente, pois existe muito desgaste físico e psicológico. Atualmente, a ciência trabalha no desenvolvimento de técnicas menos desgastantes para os enfermos, mas rotineiramente, nos hospitais de todo o mundo, as metodologias mais utilizadas para o tratamento do câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Embora cause muitos efeitos colaterais para os pacientes, a quimioterapia é considerada o método ideal e mais efetivo, porque evita mutilações como as cirurgias (ROBBINS, 1969).

A radioterapia consiste na emissão de radiação ionizante no paciente com finalidade terapêutica. A quantidade de radiação incidida no portador deve ser minuciosamente medida para que a região atingida restrinja-se à cancerígena, causando o menor dano possível as células sadias. A radioterapia é comumente usada com fins curativos e paliativos (MICKLOS *et al.*, 2005).

Já a quimioterapia, de modo geral, usa agentes antineoplásicos que atuam sobre o ciclo celular, impedindo a duplicação do DNA e acarretando a morte celular. Estes agentes destroem as células que se multiplicam rapidamente através da formação de ligações e interações, as células destruídas são normais ou cancerígenas, ou seja, a distinção entre as células são é eficiente. Com muitos efeitos colaterais, este tipo de tratamento deve ser utilizado com muita moderação, pois os pacientes têm geralmente diferentes respostas (MICKLOS *et al.*, 2005; FUCHS; WANNMACHER & FERREIRA, 2006).

Sendo a quimioterapia a metodologia mais indicada no tratamento do câncer, muitos centros de pesquisa trabalham exclusivamente no combate ao câncer por

este método, desenvolvendo novos medicamentos que possam destruir as células cancerosas e/ou diminuir os efeitos colaterais (ROBBINS, 1969).

Desde o início do desenvolvimento da quimioterapia, os fármacos utilizados para o tratamento do câncer foram e são desenvolvidos a partir de testes em animais com substâncias químicas sintéticas e naturais testadas contra tumores de rápida proliferação. Os agentes inicialmente estudados de quimioterapia interagem com o DNA ou seus precursores, inibindo a síntese de novo material genético ou causando lesão irreparável no DNA. Atualmente, o desenvolvimento de novos agentes decorre de produtos naturais mais convencionais como o paclitaxel, e de agentes semissintéticos, como o etoposídeo, ambos direcionados contra o processo proliferativo (BRUNTON; LAZO & PARKER, 2006).

Apesar do grande número de agentes quimioterápicos disponíveis no mercado, a necessidade por novos medicamentos não está saciada, pelo fato dos diversos medicamentos ainda apresentarem-se muito agressivos ao organismo humano. As principais razões são a falta de seletividade, que leva a toxicidade; o rápido crescimento metastático; heterogeneidade da doença, contendo cerca de cem tipos diferentes de cânceres e a resistência intrínseca ou adquirida à quimioterapia após poucos ciclos terapêuticos (COZZI, 2002).

Como os antineoplásicos atuam em células cancerosas e normais, os efeitos adversos mais observados no organismo humano estão relacionados a danos causados aos tecidos com altas taxas de multiplicação, que englobam cabelos, mucosas, tecido hematopoiético, anemias e leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos), assim como outros efeitos colaterais, como insuficiência renal, náuseas, diarreia, esterilidade, alopecia e flebite, dificultando assim a terapia (MARDINI & RECORD, 2005; FUCHS; WANNMACHER & FERREIRA, 2006).

O objetivo dos fármacos antineoplásicos é atravessar a membrana plasmática, ou serem convertidos a metabólito ativo dentro do citoplasma, comumente no núcleo celular. Entretanto, as células neoplásicas dispõem de grande série de mecanismos que podem bloquear a ação dos antineoplásicos, através da mutação esses

mecanismos são executados aumentando, assim, a resistência do tumor à quimioterapia (FUCHS; WANNMACHER & FERREIRA, 2006).

O aumento do potencial antiapóptico das células antitumorais; incremento do mecanismo de reparo do DNA; e interferências no transporte de medicamentos por proteínas capazes de promover o refluxo de medicamento das células alvo; estão entre os mecanismos que explicam o desenvolvimento da resistência aos fármacos. A glicoproteína P é considerada a proteína mais importante, por ser responsável pelo MDR (multi-drug resistance), que é associado a uma baixa resposta medicamentosa (MARIE; MARZAC & LEGRAND, 2004).

O conhecimento dos mecanismos de resistência aos medicamentos antineoplásicos é uma das ferramentas essenciais no planejamento da terapia oncológica. As combinações de fármacos com diferentes mecanismos de ação e diferentes potenciais de resistência dificultam o surgimento de células não sensíveis à terapia, aumentando as chances de controle ou de cura da neoplasia (FUCHS; WANNMACHER & FERREIRA, 2006).

Ainda sobre o tratamento quimioterápico, recentemente, pesquisas com chalconas, flavonas e flavanonas sintéticas apresentaram atividade *in vitro* contra algumas células tumorais – atividade na inibição do câncer de mama. Segundo CABRERA *et al.* (2007), as chalconas inibem a proliferação do câncer, são antimetabólicas e inibem algumas enzimas importantes do ciclo metabólico dessas células. Muitas dessas pesquisas apresentam resultados satisfatórios, onde algumas se destacam com eficácia de até 100% (SHIBATA *et al.*, 1993).

Os trabalhos de ECHEVERRIA (2009) e COZZI (2003) destacaram que, no desenvolvimento de novos medicamentos, substâncias potencialmente bioativas devem ser testadas e derivatizadas para evidenciar o potencial sinérgico de grupos substituintes junto a estes compostos, e assim se possa alcançar os compostos mais eficazes. Desse modo, os testes com chalconas e seus análogos podem levar pesquisas um passo adiante para cura do câncer.

Recentes pesquisas reportam a síntese de análogos de chalconas, onde apresentaram significativa atividade citotóxica em linhagens de células tumorais de mama. Apesar dos estudos não serem conclusivos, foi avaliado as modificações estruturais que possivelmente influenciaram na atividade antiproliferativa e verificou-se que a presença do grupo 3-metil-2-buten-1-il (composto **31**) (Figura 11) leva a uma atividade antitumoral maior do que a apresentada em cadeias laterais menores e a substituição pelo grupo piridil leva a uma diminuição da citotoxicidade em ambas as linhagens de células tumorais mamárias (VINCENZO *et al.*, 2000).

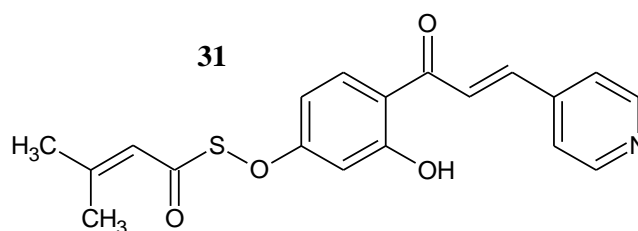


Figura 11: Análogo de chalcona com importante atividade antitumoral contra o câncer de mama.

A partir desses resultados, estudos mais sistemáticos relacionados à estrutura-atividade são de fundamental importância para que se possa entender e esclarecer melhor o efeito das propriedades eletrônicas e estruturais dos compostos na avaliação da atividade citotóxica (JHA *et al.*, 2007).

A derivatização dos agentes antineoplásicos se mostra cada vez mais importante na evolução do tratamento do câncer devido aos resultados apresentados atualmente. Além da junção entre chalconas e grupos-tio, a síntese de chalconas substituídas por pequenos grupos se mostra cada vez mais importante. Recentemente, foi relatada a atividade citotóxica de algumas chalconas substituídas por grupos metoxi (composto **32**) e hidroxil (composto **33**) frente às células K562 (leucemia) (Figura 12). No decorrer dessa pesquisa, observou-se que as chalconas substituídas pelo grupo metoxi apresentaram maior atividade contra leucemia (LAWRENCE *et al.*, 2001).

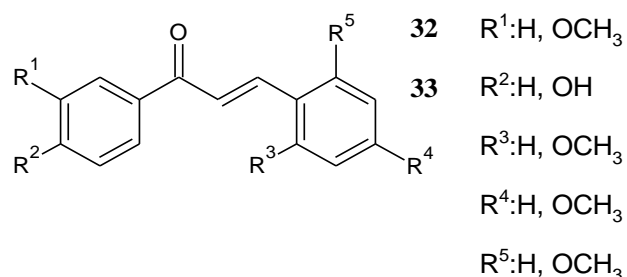


Figura 12: Chalconas e seus substituintes que foram testados contra o câncer.

A atividade citotóxica é influenciada pelas substituições nos anéis aromáticos, sendo que, algumas pesquisas apontaram que as chalconas metoxiladas apresentaram elevada citotoxicidade (DUCKI *et al.*, 2009). Outras pesquisas conduzidas por Reddy *et al.* (2008) e Xia *et al.* (2000) também mostram que a grande importância da presença do grupo metoxi como substituinte no anel, caracterizada pelo aumento significativo da atividade citotóxica destes compostos.

Evidentemente que os substituintes das chalconas potencializam sua ação, os verdadeiros mecanismos pelos quais as chalconas agem são apoptose, interferências na fase mitótica do ciclo celular, modulação da glicoproteína P e atividade redox, no entanto, novas pesquisas precisam ser desenvolvidas rotineiramente para melhor esclarecimento destes mecanismos, porque a lipofilicidade dos anéis A e B também afetam a citotoxicidade através dos substituintes polares que dificultam a passagem dos compostos pela membrana lipídica de células cancerígenas (NAM *et al.*, 2004; VINCENZO *et al.*, 2000; ECHEVERRIA *et al.*, 2004; YE *et al.*, 2005; WON *et al.*, 2005; JHA *et al.*, 2007).

Sabendo das possíveis propriedades das chalconas e seus substituintes, fica mais fácil o desenvolvimento de novas pesquisas para saber e entender seus potenciais antineoplásicos. Por exemplo, tendo em mente que a lipofilicidade dos anéis das chalconas é afetada pelos substituintes e que substituintes maiores, como um grupo piridil, potencializam as atividades citotóxicas nas células cancerosas, o desenvolvimento de chalconas substituídas por determinados grupos fica justificado pela busca de novos medicamentos mais eficientes e menos danosos à saúde de quem sofre desse mal.

3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Considerações Gerais

No presente trabalho, sintetizou-se primeiro as cetonas sulfonamidas para condensá-las posteriormente com os aldeídos aromáticos e obter as chalconas sulfoniladas. Os reagentes e solventes utilizados apresentaram grau de pureza adequada para síntese.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados num equipamento BOMEM modelo M102 com transformada de Fourier e calibração interna e no Spectrum 100 da Perkin Elmer. As amostras foram incorporadas em pastilhas de KBr e as absorções estão expressas em número de ondas (cm^{-1}).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons foram obtidos em um aparelho BRUKER AVANCE III – 500 MHz de 11,75 Tesla (pertencente à UFG). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz) em relação a um padrão interno de TMS ou o próprio solvente. Para todas as amostras analisadas, utilizou-se DMSO- d^6 ou CDCl_3 como solvente.

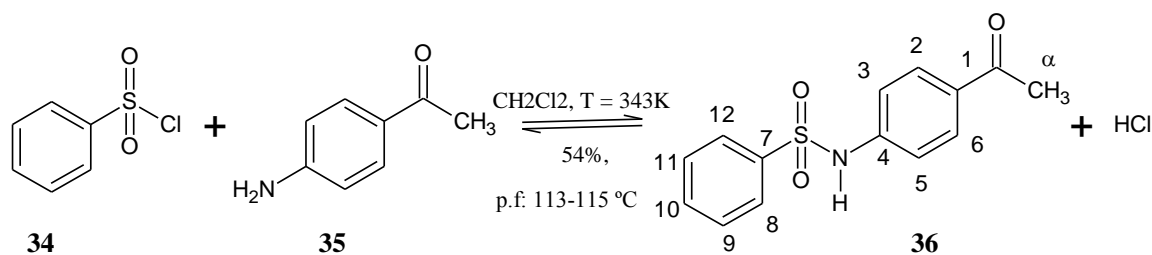
Os espectros de massa foram obtidos num equipamento CGEM-QP 2000 da Shimadzu (da COPPE/UFRJ), no modo scann e com temperatura da fonte de íons e da interfase em 250°C. Em relação à técnica de injeção, foi usada introdução direta de amostras no espectrômetro de massas. Para amostras com grupo nitro na composição foi utilizada programação do DI de 50-200 °C a 10°C/min, de 200-350°C a 20°C/min e permaneceu a 350°C por 5 min. Para amostras sem o grupo nitro na composição foi utilizada programação do DI de 50-200°C a 5°C/min, de 200-350°C a 40°C/min, permanece a 350°C por 5 min. Os fragmentos foram expressos pela razão entre unidades de massa e carga (m/z) e a abundância relativa dos picos em porcentagem (%).

O ponto de fusão dos compostos foi determinado em um aparelho KARL KOLB Scientific-Technical-Supplies FrankFurt/M Germany e estão expressões em graus Celsius (°C).

3.2 Sínteses das acetofenonas-sulfonamidas

3.2.1 Síntese da 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona **36**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL de capacidade acoplado a um condensador, foram adicionados simultaneamente cloreto de benzenosulfonila **34** (1,0 mmol; 0,135 mL) e 4-aminoacetofenona **35** (1mmol; 140 mg) em 5 mL de diclorometano. A reação procedeu-se com agitação magnética e refluxo a 343K durante 6 horas. Posteriormente, evaporou-se o diclorometano e o precipitado obtido foi lavado com *n*-hexano e em seguida solubilizado em uma mistura de acetona e água (1:1). Esta solução foi deixada em repouso para evaporação da acetona e cristalização do produto (Esquema 5).



Esquema 5: Síntese da 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona **36**.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS PARA O COMPOSTO **36**:

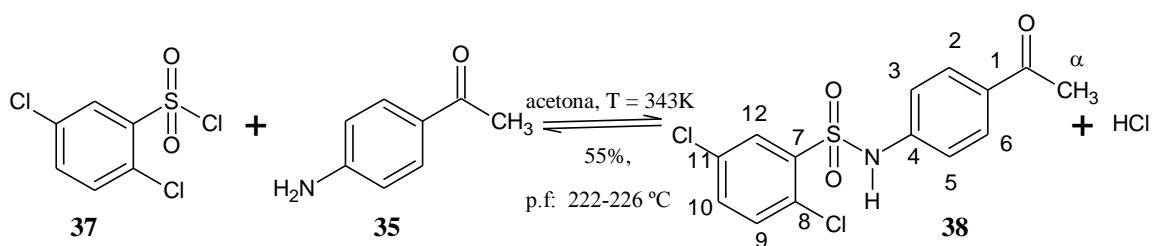
IV (cm^{-1}): 3219 (N-H), 1674 (C=O), 1593 (N-H), 1513 (C=O), 1337 (S=O), 1277 (C-N) e 1155 (S=O) (pág. 58, Figura 24).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 2,46 (s; 3H; H α), δ 7,21 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,2$; H3 e H5), δ 7,57 (t; 2H; $J = 7,9$; H9 e H11), δ 7,63 (t; 1H; $J = 7,9$; H10) e δ 7,81-7,84 (m; 4H; H2, H6, H8 e H12) (págs. 56 e 57, Figuras 22 e 23).

EM (m/z): 275, 260, 167, 141, 119, 106, 93, 77, 43 e 27 (pág. 59, Figura 25).

3.2.2 Síntese da 2,5-dicloro 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona 38

Em um balão de fundo redondo de 50 mL de capacidade acoplado a um condensador, foram adicionados simultaneamente cloreto de 2,5-diclorobenzenosulfonila **37** (1mmol; 250 mg) e 4-aminoacetofenona **35** (1mmol; 140 mg) solubilizados em 5 mL de acetona, a mistura da reação foi agitada magneticamente e refluxada a 343 K até a formação de uma quantidade considerável de precipitado (aproximadamente 4 horas). O precipitado foi filtrado, lavado e recristalizado em MeOH e THF (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese da 2,5-dicloro 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona **38**.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS PARA O COMPOSTO **38**:

IV (cm^{-1}): 3210 (N-H), 1671 (C=O), 1595 (N-H), 1508 (C=O), 1340 (S=O), 1274 (C-N), 1152 (S=O) e 825 (C-Cl) (pág. 62, Figura 28).

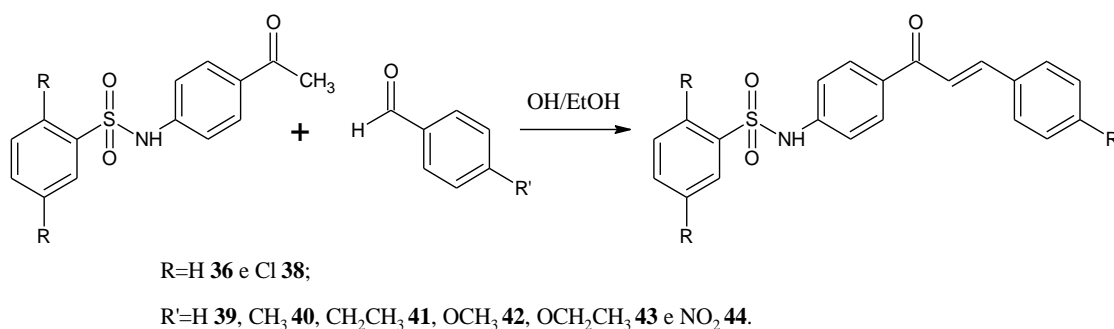
RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 2,46 (s; 3H; H_α), δ 7,21 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,3$; H_3 e H_5), δ 7,68 (d; 1H; $J = 8,5$; H_9), δ 7,75 (dd; 1H; $J = 8,5$ e $J = 2,5$; H_{10}), δ 7,85 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,3$; H_2 e H_6) e δ 8,81 (d; 1H; $J = 2,5$; H_{12}) (págs. 60 e 61, Figuras 26 e 27).

EM (m/z): 343, 328, 166, 145, 134, 119, 110, 106, 91, 79, 64 e 43 (pág. 63, Figura 29).

3.3 Sínteses das chalconas-sulfonamidas

De modo geral, as sínteses das chalconas seguiram procedimento similar, com pequenas variações devido às características dos aldeídos e cetonas utilizados. O Esquema 7 mostra a estrutura básica dos reagentes utilizados na síntese em sua síntese, onde os substituintes R são hidrogênio ou cloro, esses dois compostos (**36** e **38**) foram permutados com os benzaldeídos substituídos em R' (**39**, **40**, **41**, **42**, **43** e **44**) de modo a produzir 11 variedades de chalconas.

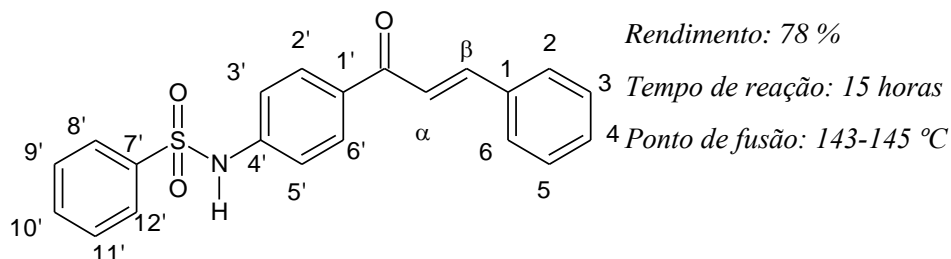
Tomando como exemplo a síntese da 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2*E*-propen-1-ona (composto **49**), procedimento esta descrito a seguir: em um balão, 137mg de NaOH (50% m/m; 3,4 mmol) foi dissolvida em 30 mL de EtOH. À temperatura ambiente, a massa da cetona **36** (1 mmol; 275 mg) foi adicionada à solução de NaOH/EtOH. Após a solubilização de **36**, o benzaldeído **43** (1 mmol; 155 mg; 0,140 mL) foi adicionado ao meio reacional. A reação foi processada à temperatura ambiente e acompanhada por cromatografia em camada delgada. Terminada a reação, 20 mL de água destilada gelada foram adicionados ao sistema e o meio foi neutralizado com HCl diluído. O precipitado obtido pela neutralização foi extraído com diclorometano e o solvente evaporado. Após a secagem, o sólido obtido foi purificado por recristalização.



Esquema 7: Reagentes utilizados nas sínteses das chalconas-sulfonamidas.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS PARA AS CHALCONAS:

COMPOSTO 45:

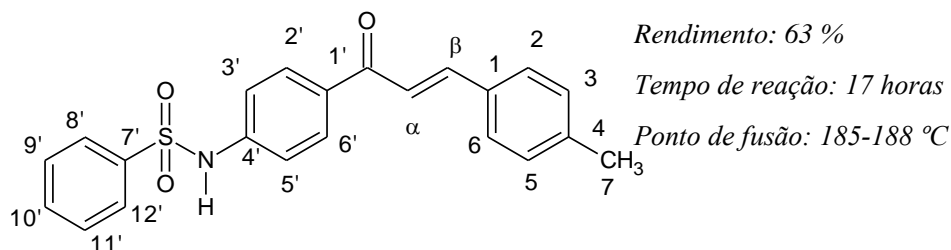


IV (cm^{-1}): 3215 (N-H), 1647 (C=O), 1606 (Ar-CO-C=C-Ar), 1573 (N-H), 1349 (S=O), 1220 (C-N), 1165 (S=O) (pág. 66, Figura 32).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 7,27 (ddd; 2H; $J = 8,8, J = 9,3$; H3' e H5'), δ 7,44 (m; 3H; H2, H4 e H6), δ 7,57 (t; 2H; $J = 7,9$; H9' e H11'), δ 7,63 (t; 1H; $J = 7,2$; H10'), δ 7,67 (d; 1H; $J = 15,7$; H α), δ 7,82-7,87 (m; 5H; H β , H8', H12', H3 e H5), δ 8,05 (ddd; 2H; $J = 8,7, 9,2$; H2' e H6') (págs. 64 e 65, Figuras 30 e 31).

EM (m/z): 363, 260, 233, 222, 194, 167, 131, 119, 103, 77, 51 e 28 (pág. 67, Figura 33).

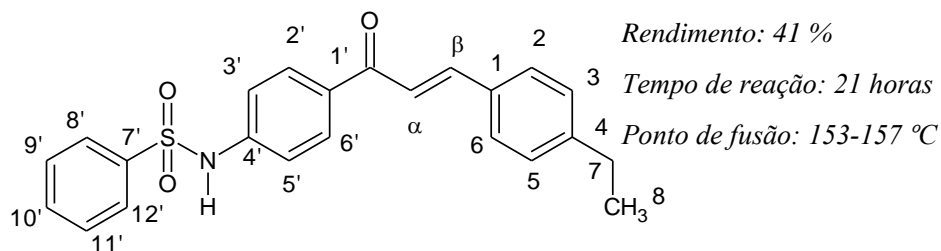
COMPOSTO 46:



IV (cm^{-1}): 3169 (N-H), 1653 (C=O), 1607 (Ar-CO-C=C-Ar), 1590 (N-H), 1344 (S=O), 1289, 1248 (C-N), 1158 (S=O) (pág. 70, Figura 36).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 2,34 (s; 3H; H7), δ 7,24-7,27 (m; 4H; H3', H5', H2 e H6), δ 7,58 (t; 2H; $J = 8,4$; H9' e H11'), δ 7,62-7,66 (m; 2H; H α e H10'), δ 7,73 (d; 2H; $J = 8,2$; H3 e H5), δ 7,79 (d; 1H; $J = 15,6$; H β), δ 7,85 (d; 2H; $J = 8,4$; H8' e H12') e δ 8,04 (d; 2H; $J = 8,2$; H2' e H6') (págs. 68 e 69, Figuras 34 e 35).

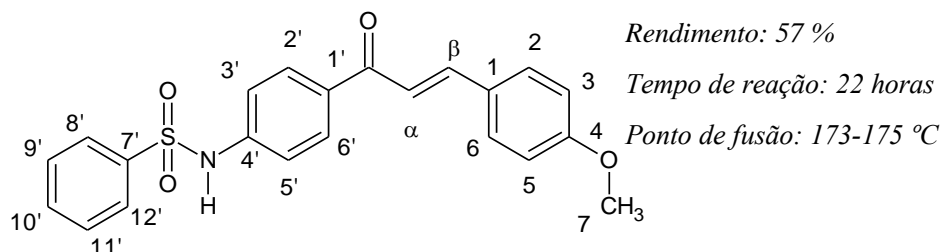
COMPOSTO 47:



IV (cm^{-1}): 3183 (N-H), 1652 (C=O), 1602 (Ar-CO-C=C-Ar), 1573 (N-H), 1345 (S=O), 1291, 1221 (C-N), 1157 (S=O) (pág. 73, Figura 39).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d^6): δ 1,19 (t; 3H; $J = 7,6$; H8), δ 2,65 (q; 2H; $J = 7,6$; H7), δ 7,26 (d; 2H; $J = 8,7$; H3' e H5'), δ 7,29 (d; 2H; $J = 8,1$; H3 e H5), δ 7,59 (t; 2H; $J = 7,3$; H9' e H11'), δ 7,67-7,79 (t e d; 2H; $J = 7,3$ e $J = 15,6$; H10' e H α), δ 7,76 (d; 2H; $J = 8,1$; H2 e H6), δ 7,80 (d; 1H; $J = 15,6$; H β), δ 7,86 (d; 2H; $J = 7,3$; H8' e H12'), δ 8,04 (d; 2H; $J = 8,7$; H2' e H6') (págs. 71 e 72, Figuras 37 e 38).

COMPOSTO 48:

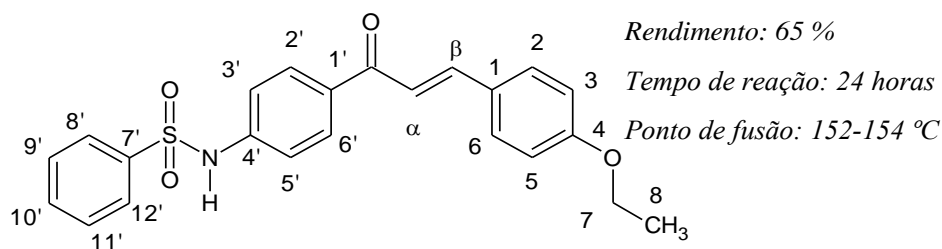


IV (cm^{-1}): 3210 (N-H), 1644 (C=O), 1597 (Ar-CO-C=C-Ar), 1560 (N-H), 1348 (S=O), 1298, 1257 (C-N), 1163 (S=O) (pág. 76, Figura 42).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d^6): δ 3,85 (s; 3H; H7), δ 6,93 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,1$; H3 e H5), δ 7,22 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,1$; H3' e H5'), δ 7,33 (d; 1H; $J = 15,6$; H α), δ 7,47 (2d; 2H; $J = 8,1$ e $J = 7,5$; H9' e H11'), δ 7,55 (dt; 1H; $J = 7,5$ e $J = 1,1$; H10'), δ 7,58 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,1$; H2 e H6), δ 7,77 (d; 1H; $J = 15,6$; H β), δ 7,87 (dt; 2H; $J = 8,1$, $J = 2,7$ e $J = 1,4$; H8' e H12') e δ 7,93 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,1$; H2' e H6') (págs. 74 e 75, Figuras 40 e 41).

EM (m/z): 393, 362, 252, 224, 153, 119, 92, 77, 51 e 31 (pág. 77, Figura 43).

COMPOSTO 49:

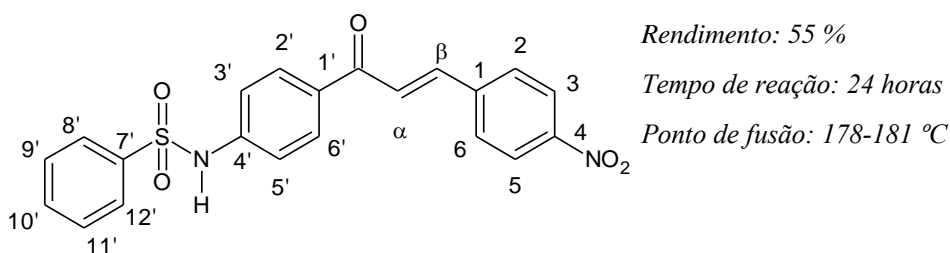


IV (cm^{-1}): 3201 (N-H), 1649 (C=O), 1600 (Ar-CO-C=C-Ar), 1567 (N-H), 1345 (S=O), 1291, 1247 (C-N), 1163 (S=O) (pág. 80, Figura 46).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 1,44 (t; 3H; $J = 7,0$; H8), δ 4,08 (q; 2H; $J = 7,0$; H7), δ 6,91 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,0$; H3 e H5), δ 7,21 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,3$; H3' e H5'), δ 7,34 (d; 1H; $J = 15,6$; H α), δ 7,47 (dt; 2H; $J = 8,0$ e $J = 1,6$; H9' e H11'), δ 7,54 (m; 1H; H10'), δ 7,57 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,0$; H2 e H6), δ 7,77 (d; 1H; $J = 15,6$; H β), δ 7,87 (dt; 2H; $J = 8,0$, $J = 2,3$ e $J = 1,8$; H8' e H12') e δ 7,92 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,3$; H2' e H6') (págs. 78 e 79, Figuras 44 e 45).

EM (m/z): 407, 378, 362, 266, 238, 210, 175, 165, 141, 119, 77, 65 e 28 (pág. 81, Figura 47).

COMPOSTO 50:

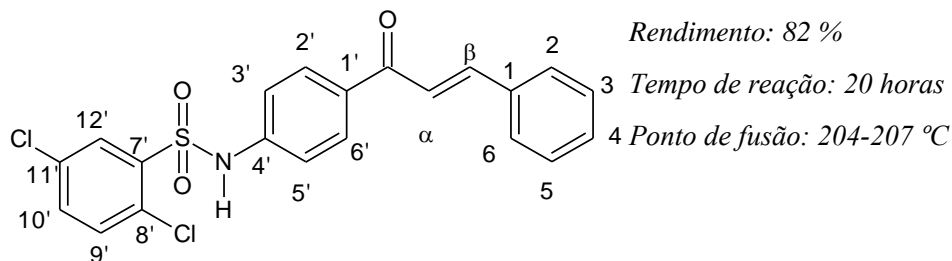


IV (cm^{-1}): 3211 (N-H), 1658 (C=O), 1607 (Ar-CO-C=C-Ar), 1516 (N-H), 1342 (S=O), 1281, 1223 (C-N), 1155 (S=O) (pág. 84, Figura 50).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 7,22 (ddd; 2H; $J = 8,9$, $J = 9,3$; H3' e H5'), δ 7,42 (dt; 2H; $J = 7,4$ e $J = 1,2$; H9' e H11'), δ 7,55-7,60 (d e dt; 2H; $J = 15,8$, $J = 7,4$ e $J = 1,2$; H α e H10'), δ 7,77 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,2$; H2 e H6), δ 7,80 (d; 1H; $J = 15,8$; H β), δ 7,86 (dt; 2H; $J = 8,1$, $J = 2,1$ e $J = 1,2$; H8' e H12'), δ 7,96 (ddd; 2H; $J = 8,9$, $J = 9,3$; H2' e H6'), δ 8,28 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,2$; H3 e H5) (págs. 82 e 83, Figuras 48 e 49).

EM (m/z): 408, 393, 362, 266, 252, 224, 161, 133, 119, 91, 77 e 31 (pág. 85, Figura 51).

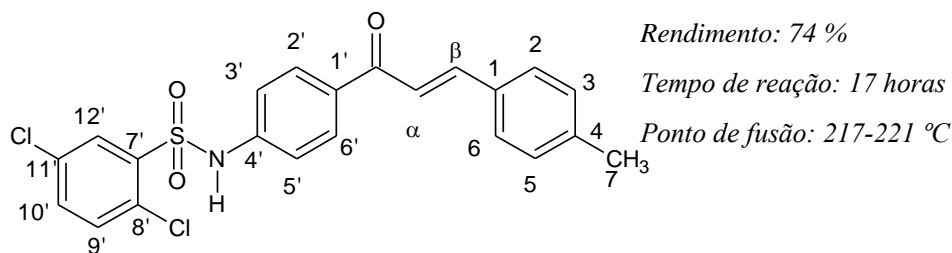
COMPOSTO 51:



IV (cm^{-1}): 3148 (N-H), 1648 (C=O), 1602 (Ar-CO-C=C-Ar), 1562 (N-H), 1340 (S=O), 1287, 1222 (C-N), 1167 (S=O) (pág. 88, Figura 54).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 7,25 (ddd, 2H; $J = 8,7$ e $J = 9,1$; H3' e H5'), δ 7,44 (m, 3H; 2, H4 e H6), δ 7,66-7,70 (2d, 2H; $J = 15,7$ e $J = 8,5$; H α e H9'), δ 7,77 (dd, 1H; $J = 8,5$ e $J = 2,5$; H10'), δ 7,83-7,86 (d e t, 3H; $J = 15,7$, $J = 3,7$; H β , H3 e H5), δ 8,08 (ddd, 2H; $J = 8,7$ e $J = 9,1$; H2' e H6') e δ 8,13 (d, 1H; $J = 2,5$; H12') (págs. 86 e 87, Figuras 52 e 53).

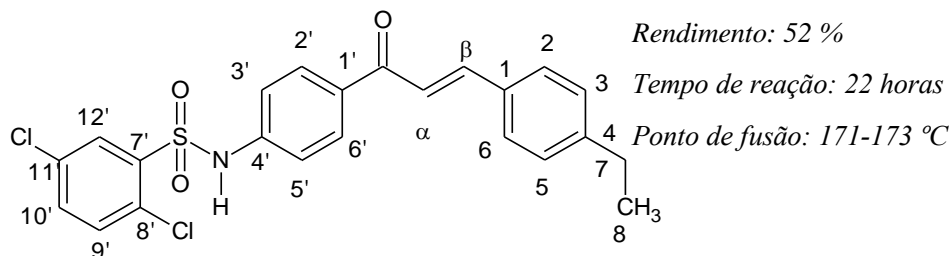
COMPOSTO 52:



IV (cm^{-1}): 3255 (N-H), 1648 (C=O), 1604 (Ar-CO-C=C-Ar), 1565 (N-H), 1341 (S=O), 1294, 1222 (C-N), 1167 (S=O) (pág. 91, Figura 57).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 2,34 (s; 3H; H7), δ 7,16 (d; 2H; $J = 8,7$; H3' e H5'), δ 7,25 (d; 2H; $J = 8,1$; H3 e H5), δ 7,61-7,65 (2d; 2H; $J = 15,6$ e $J = 8,6$; H α e H11'), δ 7,69 (dd; 1H; $J = 8,6$ e $J = 2,5$; H10'), δ 7,72 (d; 2H; $J = 8,1$; H2 e H6), δ 7,78 (d; H; $J = 15,6$; H β), δ 8,01 (d; 2H; $J = 8,7$; H2' e H6') e δ 8,08 (d; 1H; $J = 2,5$; H8') (págs. 89 e 90, Figuras 55 e 56).

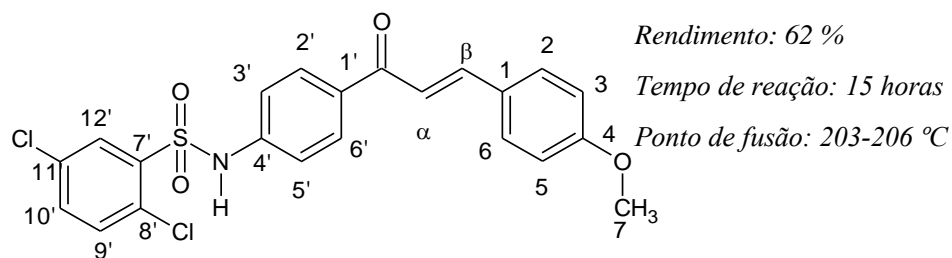
COMPOSTO 53:



IV (cm^{-1}): 3149 (N-H), 1646 (C=O), 1605 (Ar-CO-C=C-Ar), 1562 (N-H), 1336 (S=O), 1287, 1223 (C-N), 1165 (S=O) (pág. 94, Figura 60).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 1,15 (t; 3H; $J = 7,6$; H8), δ 2,60 (q; 2H; $J = 7,6$; H7), δ 7,23-7,55 (m; 4H; H3', H5', H3 e H5), δ 7,61-7,65 (2d; 2H; $J = 15,6$ e $J = 8,5$; H α e H9'), δ 7,68-7,72 (m; 3H; H10', H2 e H6), δ 7,75 (d; 1H; $J = 15,6$; H β), δ 8,02 (ddd; 2H; $J = 8,9$, $J = 9,2$; H2' e H6'), δ 8,09 (d; 1H; $J = 2,5$; H8') (págs. 92 e 93, Figuras 58 e 59).

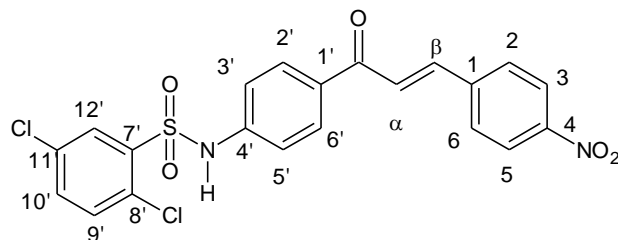
COMPOSTO 54:



IV (cm^{-1}): 3158 (N-H), 1639 (C=O), 1603 (Ar-CO-C=C-Ar), 1554 (N-H), 1345 (S=O), 1261, 1221 (C-N), 1163 (S=O) (pág. 97, Figura 63).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 3,81 (s; 3H; H7), δ 7,01 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,1$; H3 e H5), δ 7,26 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,3$; H3' e H5'), δ 7,65 (d; 1H; $J = 15,5$; H α), δ 7,68-7,72 (2d; 2H; $J = 15,5$ e $J = 8,6$; H β e H9'), δ 7,76 (dd; 1H; $J = 8,6$ e $J = 2,5$; H10'), δ 7,80 (ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,1$; H2 e H6), δ 8,05 (ddd; 2H; $J = 8,7$, $J = 9,3$; H2' e H6') e δ 8,13 (d; 1H; $J = 2,5$; H12') (págs. 95 e 96, Figuras 61 e 62).

COMPOSTO 55:



Rendimento: 66 %

Tempo de reação: 16 horas

Ponto de fusão: 210-214 °C

IV (cm^{-1}): 3191 (N-H), 1656 (C=O), 1607 (Ar-CO-C=C-Ar), 1513 (N-H), 1343 (S=O), 1282, 1222 (C-N), 1164 (S=O) (pág. 100, Figura 66).

RMN ^1H (Hz – DMSO- d_6): δ 7,26 (ddd; 2H; $J = 8,9$, $J = 9,3$; H3' e H5'), δ 7,69 (d; 1H; $J = 8,5$; H9'), δ 7,73-7,78 (d e dd; 2H; $J = 15,7$, $J = 8,5$ e $J = 2,5$; H α e H10'), δ 8,04 (d; 1H; $J = 15,7$; H β), δ 8,09-8,14 (m; 5H; H2' e 6', H12', H2 e H6), δ 8,27(ddd; 2H; $J = 8,8$, $J = 9,3$; H3 e H5) (págs. 98 e 99, Figuras 64 e 65).

3.5 Estudo da atividade citotóxica in vitro das acetofenonas-sulfonamidas e das chalconas-sulfonamida

As análises da citotoxicidade foram realizadas no Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, através do método de MTT, o qual é utilizado no programa de screening do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América, que testa mais de 10.000 amostras a cada ano. É um método rápido, sensível e barato. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (SKEHAN *et al.*,1990; BERRIDGE & TAN, 1993).

Descrito por Mosman em 1983, tem a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazólio (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. Ou seja, a solução amarela de MTT é reduzida pela atividade mitocondrial nas células metabolicamente ativas em um cristal roxo.

As linhagens utilizadas, MDA-MB-435 (melanoma), HCT-8 (côlon humano), SF-295 (sistema nervoso central) e HL-60 (leucemia), foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América, tendo sido cultivadas em frascos plásticos para cultura, utilizando o meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina). As células foram incubadas em estufa a 37°C com atmosfera de 5% de CO₂ e 95% de umidade, seguido da observação do crescimento celular com ajuda do microscópio de inversão a cada 24 horas, quando necessário as células foram repicadas em meio de cultura novo, em uma concentração de $0,1 \times 10^6$ células/100µL.

As substâncias foram diluídas em DMSO puro e estéril (5µg/mL, dose única) e adicionadas em placas de 96 poços (100 µL/poço). O quimioterápico doxorubicina foi usado como controle positivo. Após uma incubação de 72 horas, as placas foram retiradas e centrifugadas a 1500 rpm/15 minutos. O sobrenadante foi aspirado e adicionado 200µL da solução de MTT 10% em RPMI 1640, sendo a placa

colocada em estufa a 5% de CO₂ por 3 horas. Em seguida, as placas foram novamente centrifugadas a 3000 rpm/10 minutos, e o sobrenadante foi aspirado e o precipitado ressuspenso em 150 µL de DMSO e agitado por cerca de 10 minutos até completa dissolução dos cristais de formazan. A absorbância foi lida em um espectrofotômetro de placas a um comprimento de onda de 550 nm.

- ◆ MDA-MB-435
- ◆ SF-295: 0,1 x 10⁶;
- ◆ HCT-8: 0,7 x 10⁵;

Os resultados foram analisados segundo suas médias e respectivos desvios-padrão no programa GraphPad Prism. Cada amostra foi analisada a partir de dois experimentos realizados em duplicata.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Obtenção das acetofenonas-sulfonamidas

Na síntese da 4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona, composto **36**, foi observada uma solução inicial translúcida que com o passar do tempo e aumento de temperatura obteve uma tonalidade amarela suave. Terminado o tempo da síntese, a rápida evaporação do solvente forneceu um sólido amorfo, amarelo e com forte odor – fornecido pelo reagente cloreto de benzenosulfonila, composto **34**. Para isolar o produto dos reagentes, o sólido foi lavado com *n*-hexano, que arrastou todo o cloreto de benzenosulfonila restante, deixando apenas o reagente 4-aminoacetofenona, composto **35**, e o produto misturados no sólido. A mistura foi solubilizada em acetona e água (1:1) que, após evaporação da acetona, observou-se a formação de cristais grandes e finos com formato de agulhas quase transparentes. O rendimento obtido para 4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona foi de 54%.

Na síntese do 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona, composto **38**, a 333K e 3 horas de reação, foi observada a precipitação de um sólido branco. Após a evaporação do solvente o precipitado foi lavado com MeOH a temperatura ambiente para retirada de qualquer impureza restante como os reagentes 4-aminoacetofenona e cloreto de 2,5-diclorobenzenossulfonila, composto **37**. O precipitado foi solubilizado com uma mistura de THF e MeOH. Após um dia em repouso o THF evaporou e o precipitado formou grandes cristais aparentemente cúbicos e translúcidos. O rendimento obtido para 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona foi de 55%.

Os baixos rendimentos apresentados pelas cetonas sulfoniladas (54% para o composto **36** e 55% para o composto **38**) possivelmente estão relacionados ao equilíbrio químico entre os reagentes e produtos. Esse problema poderia ser contornado pela adição de uma amina terciária, como a trietilamina, com o propósito de neutralizar o HCl formado como um dos produtos, deslocando assim o equilíbrio para a formação das sulfonamidas.

A Tabela 1, abaixo ilustrada, destaca importantes dados sobre a caracterização das sulfonamidas **36** e **38**. Nela é possível observar os pontos de fusão, as principais absorções em espectroscopia no infravermelho e os picos moleculares e bases em espectrometria de massas.

Tabela 1: Dados obtidos em análises dos compostos **36** e **38**.

Técnica	Dado	Composto 36	Composto 38
EM	<i>m/z</i>	275	343
	Pico-base	77	328
IV(cm⁻¹)	N-H	3219 e 1593	3210 e 1595
	C=O	1674 e 1513	1671 e 1508
	S=O	1337 e 1155	1340 e 1152
	C-N	1277	1274
	C-Cl	–	825
Ponto de Fusão (°C)		113-114	222-226

A formação dos produtos é corroborada por dados de infravermelho, pois, nesse caso, nota-se um único estiramento na região próxima a 3200 cm⁻¹, característico do grupamento –N–H. Paralelamente, as análises por EM evidenciam íons moleculares condizentes com os produtos (*m/z* = 275 para **36** e *m/z* = 343 para **38**). Deve-se destacar ainda, que os pontos de fusão dos compostos são diferentes dos pontos de fusão dos reagentes utilizados nas sínteses (113-115 para **36** e 222-226 para **38**) (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

Além de tais evidências, o rendimento e os dados obtidos na caracterização físico-química por Domínguez *et al.* (2005) assemelham-se aos dados obtidos experimentalmente para o composto **38**, onde foi obtido um ponto de fusão entre 232-233°C e um rendimento de 57%.

Os dados obtidos em RMN ^1H estão destacados na Tabela 2, em que os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para os compostos **36** e **38** estão destacados.

Tabela 2: Absorções obtidas por análises feitas em RMN ^1H para os compostos **36** e **38**.

Técnica	Dado	Composto 36	Composto 38
RMN ^1H	H- α	2,46 (s)	2,46 (s)
	H-2=H-6	7,81-7,84 m	7,85 (ddd) $J = 8,8$ e $9,3$
	H-3=H-5	7,21 (ddd) $J = 8,7$ e $9,2$	7,21 (ddd) $J = 8,8$ e $9,3$
	H-8	7,81-7,84 m	– –
	H-9	7,57 (t) $J = 7,9$	7,58 (d) $J = 8,5$
	H-10	7,63 (t) $J = 7,9$	7,75 (dd) $J = 8,5$ e $2,5$
	H-11	7,57 (t) $J = 7,9$	– –
	H-12	7,81-7,84 m	8,81 (d) $J = 2,5$

A Figura 13 destaca o deslocamento químico, a multiplicidade e as constantes de acoplamento dos prótons H α , H2, H3, H5 e H6 dos compostos sintetizados.

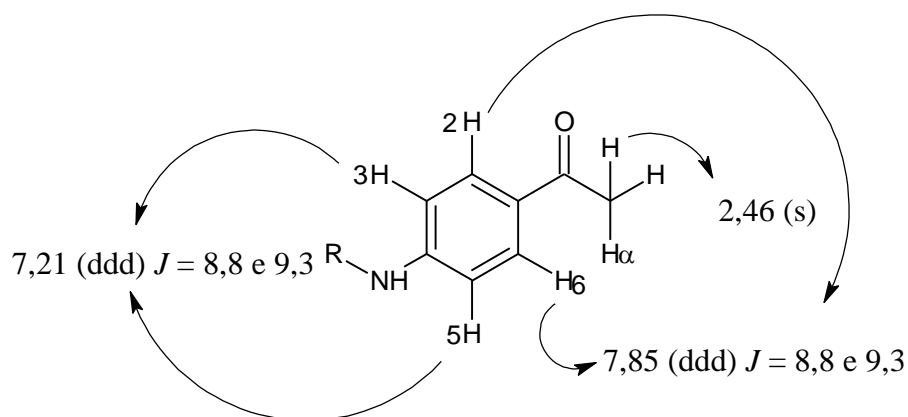


Figura 13: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para o anel A das sulfonamidas sintetizadas.

Para os compostos **36**, **38**, **45**, **46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52**, **53**, **54** e **55**, os prótons H α , H2, H3, H5 e H6 de cada composto têm semelhantes deslocamentos químicos, o que causa a diferença nos espectros é o ambiente químico onde foram feitas as análises, por isso a Figura 13 e a Tabela 2 representam eficientemente os deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento. Em cada uma das duas moléculas, o próton H2 iguala-se ao H6 e o próton H3 se iguala ao H5, por isso no espectro apresentam integração proporcional para tal. Os dados da Figura 13 foram extraídos do composto **38** (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

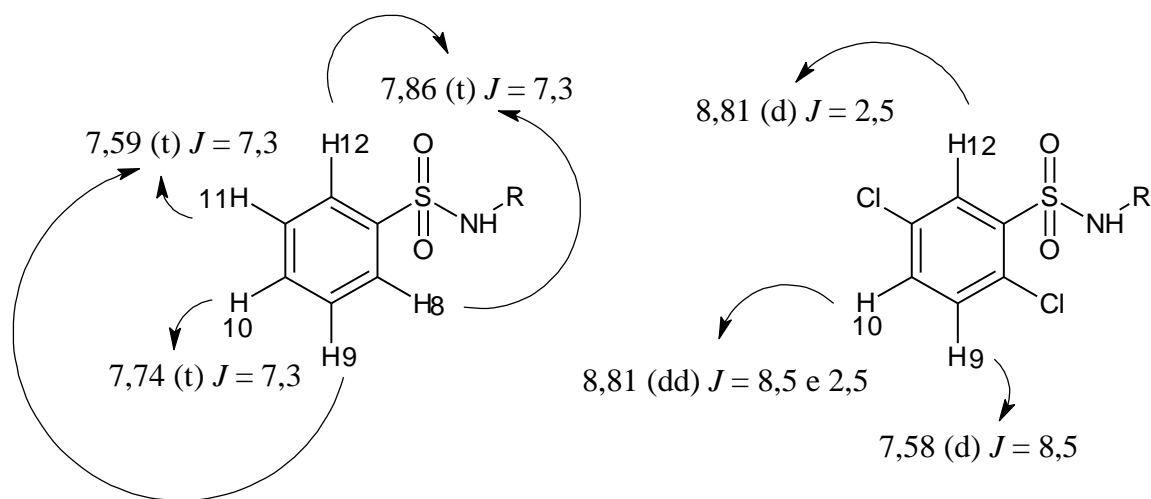
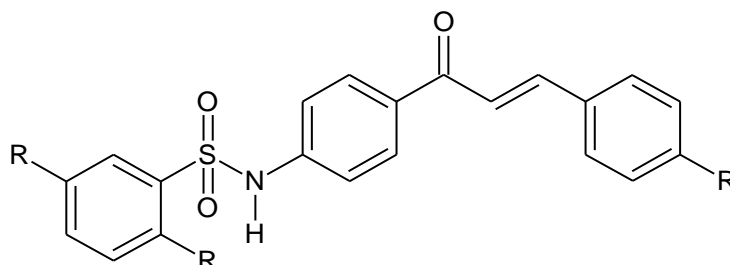


Figura 14: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para os anéis das sulfonamidas sintetizadas.

A Figura 14 e a Tabela 2 ilustram os deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento dos prótons H8, H9, H10, H11 e H12 de modo satisfatório para os mesmos compostos citados no parágrafo anterior. Os dados do composto sem cloro foi extraído do composto **47** e os dados do composto com cloro foram extraídos do composto **38**. Para as moléculas sem substituintes – Cl, os prótons H8 se iguala ao H12 e o próton H9 se iguala ao H11, por isso no espectro apresentam integração proporcional para estes. Os dados de RMN ^1H condizem com os hidrogênios esperados, confirmando, assim, a formação dos produtos (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

4.2 Obtenção das chalconas-sulfonadas

A estrutura fundamental das chalconas-sulfonamidas sintetizadas está ilustrada abaixo (Figura 15).



45 R=R'=H

46 R=H e R'=CH₃

47 R=H e R'=CH₂CH₃

48 R=H e R'=OCH₃

49 R=H e R'=OCH₂CH₃

50 R=H e R'=NO₂

51 R=Cl e R'=H

52 R=Cl e R'=CH₃

53 R=Cl e R'=CH₂CH₃

54 R=Cl e R'=OCH₃

55 R=Cl e R'=NO₂

Figura 15: Estrutura geral das chalconas-sulfonamidas sintetizadas e substituintes.

No decorrer das sínteses das chalconas sulfoniladas, diversas características apresentaram-se interessantes, algumas comuns entre as reações e outras individuais devido aos aldeídos utilizados. Dentre as características semelhantes dos compostos sintetizados neste trabalho, pode-se destacar a coloração das soluções em reação que apresentaram um amarelo intenso, exceto os compostos **50** e **55** obtidos a partir aldeído **44**, que apresentaram uma tonalidade vermelha em suas soluções.

Além disso, foi observado nas sínteses das chalconas a partir do composto **36** à formação de precipitado no decorrer da reação. Deve-se destacar também que quase todas as reações a partir do 4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona, composto **36**, apresentaram soluções turvas, exceto o composto **50**, que apesar da formação de precipitado apresentava solução translúcida. Todas as soluções a partir do 2,5-dicloro-4-

N[fenilsulfonilamida] acetofenona, composto **38**, apresentaram soluções translúcidas e não apresentaram formação de precipitado no decorrer da síntese.

A formação de cristais é favorecida pela diminuição da entropia do sistema, ou seja, é necessário que o sistema seja organizado em uma sequência. Desse modo, existem muitas variáveis que influenciam na formação de um cristal, como: solvente, temperatura e interações moleculares. Assim, pela facilidade na obtenção dos cristais a partir do 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona, espera-se que as interações intermoleculares destes compostos favoreçam mais a organização do sistema (FERNANDES, W. B., 2011).

O favorecimento da obtenção de cristais a partir do 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona é possivelmente devido à presença dos dois átomos de cloro os que garantem maiores interações entre as chalconas com cloro com relação às que não os possuem em sua estrutura. De modo geral, quando as interações são atrativas a formação do cristal é beneficiada, já interações repulsivas dificultam a obtenção do cristal. Como os átomos de cloro geram interações importantes no cristal que não foram observados no 4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona – dados obtidos por cristalografia das cetonas-sulfonamidas – os cristais das chalconas a partir do 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona são mais facilmente obtidos por apresentarem um sistema ordenado no cristal mais estável termodinamicamente (ARAGÃO *et al.*, 2011).

Conforme a Tabela 3, abaixo ilustrada, o rendimento das chalconas-sulfonamidas a partir do 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona (compostos **51**, **52**, **53**, **54** e **55**) foram maiores do que o rendimento obtido para as chalconas respectivas a partir da 4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona (compostos **45**, **46**, **47**, **48**, **49** e **50**). Este resultado já era esperado, visto que os dois átomos de cloro nestas cetonas têm influência na deslocalização eletrônica na molécula. Mesmo não sendo muito intensa, a indução causada pelos átomos de cloro (altamente eletronegativos e por isso polarizam as moléculas) aumenta a acidez do próton do carbono alfa (α) carbonila da acetofenona-sulfonamida, favorecendo a formação do íon enolato. Considerando os átomos de hidrogênio alfa carbonílico da sulfonamida **38** mais ácidos que os da

sulfonamida **36**, as reações de condensação aldólica catalisadas por base para o composto **38** se tornam mais favoráveis, o que a princípio justifica o maior rendimento das chalconas produzidas a partir da 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona, composto **38**.

Os rendimentos, os tempos de reação, os solventes utilizados nas recristalizações e os pontos de fusão das chalconas sintetizadas se encontram abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Dados obtidos dos compostos **45-55**.

Compostos	Rendimento (%)	Tempo (Horas)	Solvente de Recristalização	Ponto de Fusão (°C)
45	78	15	EtOH/AcetEt	143-145
46	63	17	EtOH/AcetEt	185-188
47	41	21	CH ₂ Cl ₂	153-157
48	57	22	CH ₂ Cl ₂	173-175
49	65	24	CH ₂ Cl ₂	152-154
50	55	24	EtOH	178-181
51	82	20	MetOH/AcetEt	204-207
52	74	17	MetOH	217-221
53	52	22	MetOH	171-173
54	62	15	CH ₂ Cl ₂	203-206
55	66	16	EtOH	210-214

Os compostos **51**, **52** e **54** foram anteriormente sintetizados por Domínguez *et al.* (2005), onde os seguintes pontos de fusão foram respectivamente obtidos 140-141°C, 179-180°C e 180-182°C. Comparando-se os pontos de fusão da Tabela 3 e da literatura, observa-se que a grande diferença nos pontos de fusão seja devida ao modo de obtenção dos sólidos, onde os autores não relataram como foram obtidos os cristais, sugerindo assim a possibilidade de polimorfos para estes compostos.

Observando a coluna de pontos de fusão da Tabela 3, verifica-se que dos compostos **45 – 50**, sintetizados a partir da sulfonamida **36**, o maior ponto de fusão foi

do composto **46** (185-188°C) e dos compostos **51 – 55**, sintetizados a partir da sulfonamida **38**, o maior ponto de fusão foi do composto **52** (217-221°C). A grande diversidade nos pontos de fusão entre os dois grupos de chalconas sulfoniladas (**45 – 50** e **51 – 55**) é gerada pela presença dos dois cloros nas posições 8' e 11' presente nas chalconas **51 – 55**, que formam ligações de hidrogênio não observadas nos compostos **45 – 50**. A maior quantidade de interações atrativas favorece a aproximação das moléculas, mantendo-as mais fortemente ligadas, tais interações sugerem uma diminuição da entropia do sistema cristalino desses compostos, sendo necessária uma maior energia para desordená-lo (ARAGÃO *et al.*, 2011).

Como apresentado pela Tabela 4, a presença das absorções características de grupo carbonila (C=O) α,β -conjugada próximo a 1650 cm^{-1} e da dupla ligação entre os carbonos α,β -conjugado próximo a 1600 cm^{-1} sugerem a formação do produto para os compostos **45-55**. Além disso, os estiramentos N-H, S=O e C-N próximos a 3200/1570, 1290/1260 e 1220, respectivamente, também corroboram para a confirmação de chalconas sulfoniladas para os compostos **45-55** (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

Tabela 4: Absorções obtidas por análises feitas em IV para os estiramentos indicativos de obtenção dos produtos para os compostos **45 a 55**.

Compostos	IV (cm^{-1})						
	N-H	C=O	CO-C=C-Ar	N-H	S=O	C-N	S=O
45	3215	1647	1606	1573	1349	1293 e 1220	1165
46	3169	1653	1607	1590	1344	1289 e 1248	1158
47	3183	1652	1602	1573	1345	1291 e 1221	1157
48	3210	1644	1597	1560	1348	1298 e 1257	1163
49	3201	1649	1600	1567	1345	1291 e 1247	1163
50	3211	1658	1607	1516	1342	1281 e 1223	1155
51	3148	1648	1602	1562	1340	1287 e 1222	1167
52	3255	1648	1604	1565	1341	1294 e 1222	1167
53	3149	1646	1605	1562	1336	1287 e 1223	1165
54	3158	1639	1603	1554	1345	1261 e 1221	1163
55	3191	1656	1607	1513	1343	1282 e 1222	1164

Conforme os dados da Tabela 5 e representação da Figura 16, as constantes de acoplamento são semelhantes para as chalconas sintetizadas. A presença dos dois dupletos com os deslocamentos químicos próximos a 7,50 ppm (1H; $J = 15,6$ Hz) para os hidrogênios α e 7,80 ppm (1H, $J = 15,6$ Hz) para os hidrogênios β condizem com hidrogênios olefínicos *trans* em sistemas conjugados e os picos dos íons moleculares confirmam o produto para os compostos que os têm (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

Tabela 5: Absorções obtidas por análises feitas em RMN ^1H para as ligações oleifínicas *trans* α e β e picos do íon molecular e base para os compostos **45** a **55**.

Compostos	RMN ^1H		EM	
	α	β	m/z	Pico-base
45	7,67 (d) $J = 15,6$	7,82-7,87 m	363	77
46	7,62-7,66 m	7,79 (d) $J = 15,6$	—	—
47	7,68 (d) $J = 15,6$	7,8 (d) $J = 15,6$	—	—
48	7,33 (d) $J = 15,6$	7,77 (d) $J = 15,6$	393	252
49	7,34 (d) $J = 15,6$	7,77 (d) $J = 15,6$	407	266
50	7,58 (d) $J = 15,8$	7,80 (d) $J = 15,8$	393	252
51	7,68 (d) $J = 15,7$	7,85 (d) $J = 15,7$	—	—
52	7,63 (d) $J = 15,6$	7,78 (d) $J = 15,6$	—	—
53	7,63 (d) $J = 15,6$	7,75 (d) $J = 15,6$	—	—
54	7,65 (d) $J = 15,5$	7,70 (d) $J = 15,5$	—	—
55	7,75 (d) $J = 15,7$	8,04 (d) $J = 15,7$	—	—

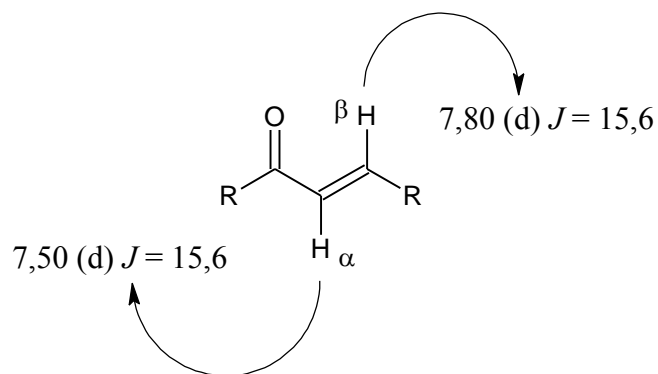


Figura 16: Representação genérica para os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para prótons α - β .

Destaca-se o deslocamento químico do hidrogênio β para o composto **55**, onde, diferentemente dos demais compostos, apresenta-se a 8,04 ppm. Este maior deslocamento químico é condizente com o previsto, devido ao benzaldeído utilizado em sua síntese, composto **44**, o grupo $-\text{NO}_2$ diminui a densidade eletrônica no anel B da chalcona que, conseqüentemente, por efeito indutivo e mesomérico, diminui a densidade eletrônica do carbono β , favorecendo assim o maior deslocamento químico para a absorção desse hidrogênio (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

Um maior deslocamento químico também era esperado para o composto **50**, pelos mesmos motivos apresentados para o composto **55**, que, no entanto, foi observado no espectro de RMN ^1H um deslocamento de 7,80 ppm (SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

4.3 Avaliação citotóxica dos compostos sintetizados *in vitro*

A atividade citotóxica das amostras está apresentada na Tabela 6 com seus respectivos percentuais de inibição. Os valores de inibição $\geq 75\%$ em pelo menos duas linhagens tumorais testadas são escolhidas para avaliações subsequentes, valor esse considerado como *cut-off* para o *screening* de novas substâncias com potencial antitumoral. No caso das amostras testadas, apenas os compostos **50** e **55** apresentaram valores de inibição $\geq 75\%$ em pelo menos duas linhagens.

Tabela 6: Percentual inibitório e desvio-padrão em dose única de 50 μ g/mL.

Amostra	HCT	s	MDA	s	SF	s
36	41,14%	2,35%	11,72%	6,53%	38,83%	1,90%
38	34,32%	0,25%	0,00%	4,99%	32,89%	1,39%
45	58,60%	0,74%	18,72%	29,49%	60,63%	3,65%
46	62,49%	1,05%	52,65%	0,54%	56,03%	12,79%
47	44,59%	2,41%	22,12%	2,72%	32,99%	3,73%
48	68,69%	3,27%	52,01%	3,08%	63,68%	6,65%
49	31,35%	3,09%	0,00%	3,72%	32,89%	3,58%
50	98,82%	1,30%	46,50%	70,59%	99,43%	0,07%
51	39,39%	2,10%	13,65%	4,17%	35,93%	0,00%
52	23,41%	3,71%	9,61%	16,06%	42,03%	3,36%
53	31,05%	1,54%	13,84%	4,26%	30,87%	1,90%
54	31,70%	2,47%	24,62%	1,18%	30,04%	1,02%
55	95,59%	1,30%	72,67%	3,45%	100,00%	0,51%

*s = desvio-padrão

Considerando resultados e desvio-padrão da célula MDA mostrado na Tabela 6, a comparação entre os resultados de cada amostra e respectivo desvio-padrão mostra a existência de uma situação onde um conjunto de dados provavelmente contém um resultado anômalo e parece estar fora da faixa definida pelos erros aleatórios associados ao procedimento. No entanto, além de considerado inadequado, pode ser dito como antiético descartar dados sem que haja uma razão concisa (HARRIS D.C., 2005).

Geralmente, um valor anômalo pode ser o resultado de um erro grosseiro não detectado. Com isso, o critério desenvolvido para decidir sobre a manutenção ou descarte do dado com valor anômalo deve considerar a escolha do critério sobre a rigorosidade e tolerância para não tonar o resultado tendencioso. Embora não exista uma regra universal para definir a questão da rejeição ou manutenção, a comparação entre os resultados e desvio-padrão para as células HCT, MDA e SF se mostrou suficiente para desconsiderar estes dados obtidos contra as células MDA como referência para discussão sobre a relação entre atividade citotóxica e estrutura química. Novos testes contra a célula MDA estão em vias de execução para se garantir melhor exatidão e precisão aos dados citotóxicos (HARRIS D.C., 2005).

Em princípio, esperava-se que as chalconas sulfoniladas com substituintes metoxi e nitro na posição 4 (posição *para* do anel mais próximo à dupla ligação entre os carbonos α - β) (compostos **48**, **50**, **54** e **55**) apresentassem bons resultados inibitórios nos testes HCT e SF, visto que em trabalhos anteriores as chalconas **56** e **57** (Figura 17) apresentaram bons resultados citotóxicos. No entanto, de acordo com os resultados obtidos pela avaliação citotóxica apresentada na Tabela 6, foi possível constatar-se que apenas os compostos **50** e **55** apresentaram uma significativa atividade inibitória contra essas células (RAMALHO, S. D., 2011).

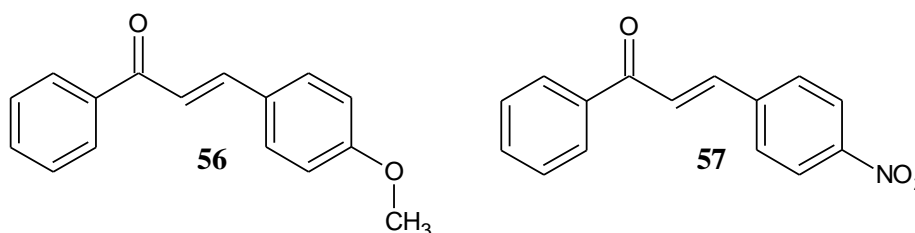


Figura 17: Chalconas que apresentaram bons resultados inibitórios contra HCT, MDA e SF.

Considerando que os efeitos eletrônicos que os grupos sulfonamidas no anel A e os demais substituintes no anel B das chalconas sulfoniladas possivelmente influenciaram na reatividade do carbono β e supondo que o mecanismo de ação dos compostos derivados de chalcona envolva o sequestro de nucleófilos bio-orgânicos (como na GSH) através de uma adição conjugada ao carbono β do aceptor, interferindo assim na fase mitótica do ciclo celular, pode-se inferir que os substituintes dos anéis A e

B influenciam diretamente na reatividade desses compostos (DIMMOCK *et al.*,1998; NAM *et al.*, 2004; BARREIRO & FRAGA, 2008).

Sabendo que grupos ativadores (ligados tanto ao anel A quanto ao anel B nas posições *orto-para*) aumentam a densidade eletrônica do carbono β por efeito mesomérico e os desativadores diminuem sua densidade eletrônica por efeito indutivo e mesomérico. O resultado desse efeito é que os grupos ativadores diminuem a reatividade do carbono β e os grupos desativadores aumentam a reatividade das chalconas, para as reações de adição nucleofílica (BARREIRO & FRAGA, 2008).

Para a posição 4' (posição *para* do anel mais próximo à carbonila) das chalconas, dois tipos de sulfonamidas foram utilizados como substituintes e foi constatado como estes substituintes influenciaram nos efeitos do carbono β . A Tabela 7 retrata a diferença entre as atividades citotóxicas dos compostos **36 e 38**; **45 e 51**; **46 e 52**; **47 e 53**; **48 e 54**; **50 e 55** para as células HCT e SF.

Tabela 7: Relevância das sulfonamidas na atividade citotóxica para as células HCT e SF.

Amostras	Diferença Experimentalmente observada	
	HCT (%)	SF (%)
36 e 38	6,82	5,84
45 e 51	19,21	24,70
46 e 52	39,08	14,00
47 e 53	13,54	2,12
48 e 54	36,99	33,64
50 e 55	4,23	0,57

Partindo do pressuposto que o mecanismo de ação dos compostos envolva o sequestro de nucleófilos bio-orgânicos através de uma adição conjugada ao carbono β do aceptor, exclui-se a possibilidade das sulfonamidas **36 e 38** apresentarem bons resultados nesses testes, por isso seus resultados observados na Tabela 6 são baixos e suas diferenças, verificada na Tabela 7, são pequenas (BARREIRO & FRAGA, 2008).

Como ilustrado pela Tabela 7, as sulfonamidas **36** e **38** influenciaram significativamente na atividade citotóxica das chalconas sulfoniladas com os seguintes substituintes $-H$ (**45** e **51**), $-CH_3$ (**46** e **52**), $-CH_2CH_3$ (**47** e **53**), $-OCH_3$ (**48** e **54**), não se mostrando significativas para as chalconas **50** e **55** devido ao grupo nitro que mascara os efeitos das sulfonamidas.

Por outro lado, a Figura 18 ilustra a alta densidade eletrônica que o carbono diretamente ligado à carbonila apresenta em uma de suas estruturas de ressonância. A presença do grupo ativador amina ($-NH$) da sulfonamida diminui a carga positiva do carbono carbonílico devido aos efeitos sobre o anel aromático, que leva a uma menor conjugação α,β -carbonílica, diminuição da carga parcial positiva do carbono β .

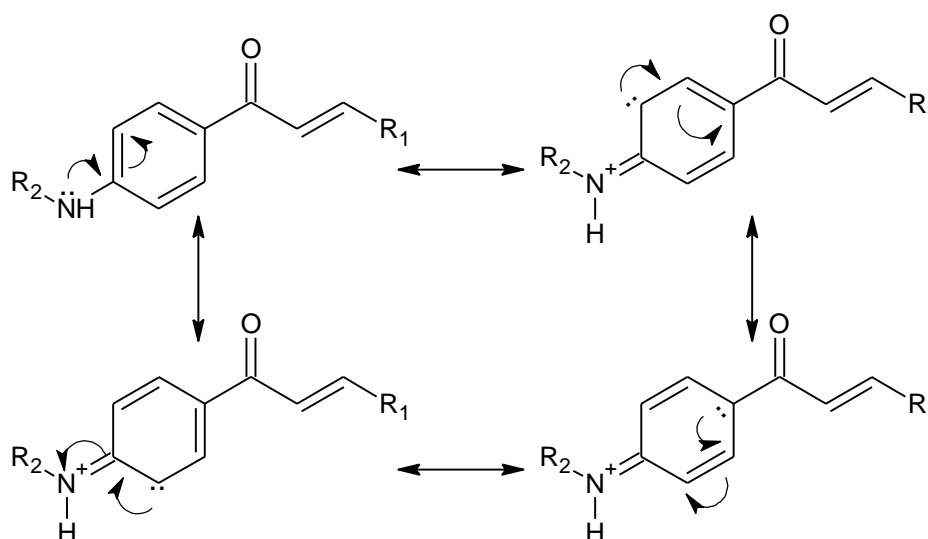


Figura 18: Ressonância do nitrogênio com o anel A das chalconas.

A diminuição desses efeitos sobre o carbono β tende a torná-lo menos reativo, menos deficiente eletronicamente e menos suscetível a um ataque nucleofílico, levando assim à sua baixa atividade citotóxica contra as células HCT e SF (BARREIRO & FRAGA, 2008).

Prova disso tem sido relatado em trabalhos anteriores, onde bons resultados para as chalconas **56** e **57** (Figura 17) foram obtidos usando os mesmos testes citotóxicos aqui estudados. E para confirmar, os compostos **58** e **59** (Figura 19) apresentaram sua atividade citotóxica significativamente diminuída (RAMALHO, S. D., 2011).

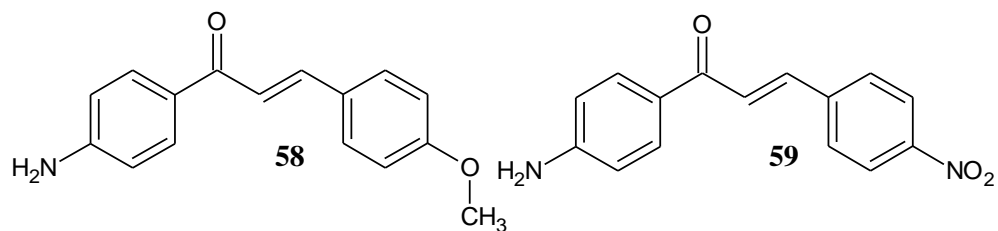


Figura 19: Chalconas que tiveram seus efeitos inibitórios contra HCT, MDA e SF praticamente neutralizados pelo grupo amina (-NH₂).

Para os substituintes na posição 4, chalconas com grupos ativadores e desativadores foram utilizadas nos testes citotóxicos. Na Tabela 6, observa-se que as chalconas substituídas com o grupo desativador, grupo nitro (-NO₂), apresentaram atividade citotóxica significativa em relação aos demais grupos substituintes na posição 4 (-H, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃ e -OCH₂CH₃). O efeito indutivo gerado pelo grupo nitro na posição 4, aliado a conjugação com o grupo carbonila, torna o carbono β deficiente em elétrons, como ilustrado na Figura 20.

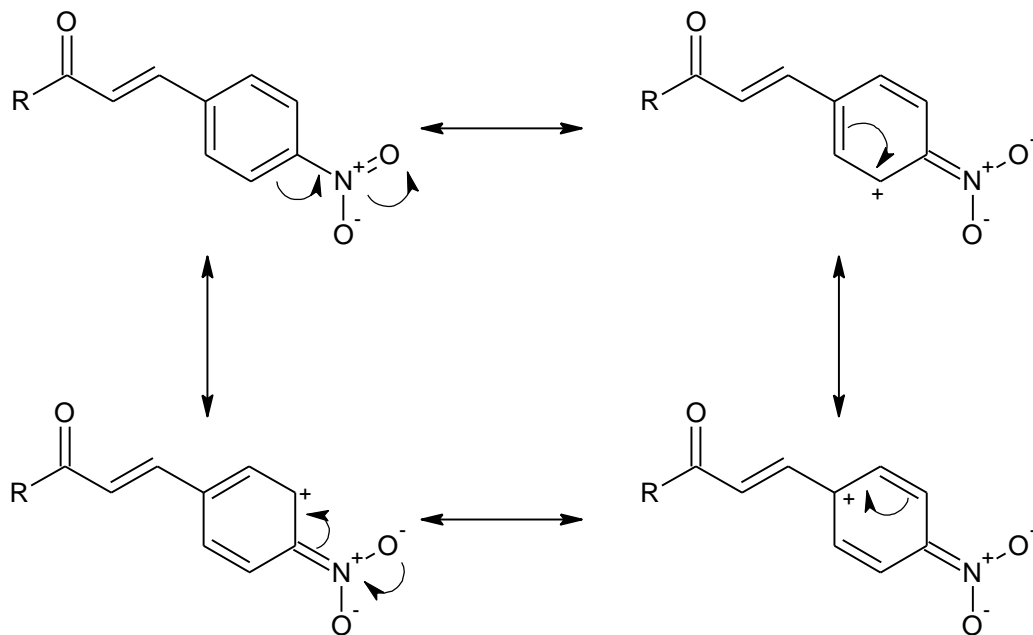


Figura 20: Ressonância do grupo nitro com o anel B das chalconas.

Os efeitos gerados pelo grupo nitro não são verificados para os demais substituintes testados na posição 4, dado que os efeitos eletrônicos dos grupos -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃ e -OCH₂CH₃ são contrários aos observados pelo grupo nitro. Ao se aumentar a densidade eletrônica no carbono diretamente ligado ao carbono β , os demais substituintes diminuem a reatividade deste carbono, corroborando para que os grupos desativadores nas posições *orto-para* favoreçam o aumento de carga positiva e consequente reatividade do carbono β . Facilitando, assim, o mecanismo de ação destes compostos derivados de chalcona (sequestro de nucleófilos bio-orgânicos) na adição conjugada ao carbono β do aceptor (DIMMOCK *et al.*,1998; NAM *et al.*, 2004; BARREIRO & FRAGA, 2008).

A Figura 21 traz duas estruturas de ressonância de chalconas com substituintes na posição *para* do anel B.

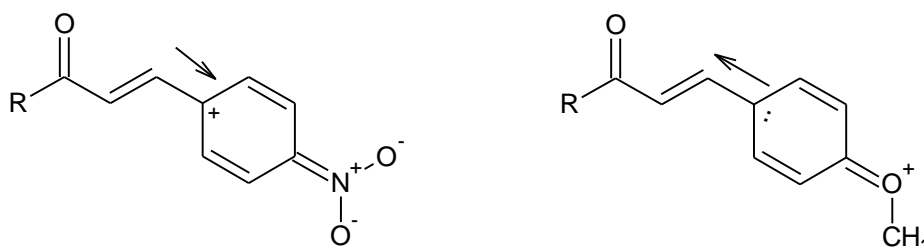


Figura 21: Diferença de interação que os substituintes para geram no carbono β .

A Figura 21 corrobora com o entendimento de que grupos desativadores favorecem a diminuição da densidade eletrônica no carbono β e maior reatividade para reações de adição.

6 CONCLUSÕES

- A metodologia empregada forneceu rendimentos razoáveis para as sulfonamidas **36** e **38**. Apesar de a metodologia empregada na síntese das chalconas ser basicamente a mesma, os rendimentos obtidos oscilaram de razoáveis a bons, variando de 41 a 82%.
- Dentre os compostos sintetizados, os compostos **50** e **55** destacaram-se por apresentar atividade citotóxica sobre células tumorais humanas HCT e SF.
- Os resultados de atividade citotóxica para a célula MDA foram desconsiderados pelo alto desvio-padrão que apresentaram. Futuros testes devem ser feitos para se considerar o resultado contra a célula MDA, com a obtenção de dados com maior acurácia e reprodutibilidade.
- As naturezas químicas das chalconas **50** e **55** sugeriram que a atividade biológica está associada ao sequestro de nucleófilos bio-orgânicos.
- A presença de grupos retiradores de elétrons na posição 4 corrobora com um papel importante para o aumento da atividade inibitória. Entretanto, esses resultados não são conclusivos, e outros grupos retiradores de elétrons deveriam ser testados.
- Grupos doadores de elétrons na posição 4 e 4' apresentaram significativa influencia sobre o aumento da atividade inibitória desses compostos para as células HCT e SF. No entanto, para a posição 4', testes com diferentes substituintes deve ser feitos, pois não se pode considerar esses resultados como conclusivos, utilizando nos futuros testes grupos ativadores e desativadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALABURDA, J., RUVIERI, V., SHUNDO, L., ALMEIDA, A. P., TIGLEA, P., SABINO, M., “Sulfonamidas em leite por cromatografia líquida de alta eficiência com derivatização pré-coluna e detecção por fluorescência”, *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, **42**: 1587-1592, 2007.

ARAGÃO, ANGELO Q.; FERNANDES, WILLIAM B. ; MARTINS, FELIPE T. ; NODA-PEREZ, CARIDAD ; LARIUCCI, CARLITO ; NAPOLITANO, HAMILTON B. The discrete role of chlorine substitutions in the conformation and supramolecular architecture of arylsulfonamides. *Acta Crystallographica. Section C, Crystal Structure Communications*. **67**: p. 226-229, 2011.

AUYEUNG, K. K. W.; KO, J. K. S. “Novel Herbal Flavonoids Promote Apoptosis but Differentially Induce Cell Cycle Arrest in Human Colon Cancer Cell”. *Invest New Drugs*, **28**: 1-13, 2010.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BERRIDGE, M. V.; TAN, A. S. “Characterization of the Cellular Reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): Subcellular Localization Substrate Dependence, and Involvement of Mitochondrial Electron Transport in MTT Reduction”. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **303**:(2), 1993.

BINDAL, R. D.; GOLAB, J. T.; KATZENELLENBOGEN, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **112**: 7861–7868; 1990.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. “*Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*”. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

CABRERA, M.; SIMOENS, M.; FALCHI, G.; LAVAGGI, M. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E.; VIDAL, A.; AZQUETA, A.; MONGE, A.; CERÁIN, A. L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. “Synthetic Chalcones, Flavanones and Flavones as Antitumoral Agents: Biological Evaluation and Structure-Activity Relationships”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **15**: 3356-3367, 2007.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**; 6. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S.A, 2000.

COZZI, P., “The Discovery of a New Potential Anticancer Drug: A Case History.” *II Farmaco*, **55**: (4) 213-220, 2003.

DEWICK, P.M.; **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**; New York: John Wiley, 2ª ed., p. 507, 2001.

DIMMOCK, J. R.; KANDEPU, N. M.; HETHERINGTON, M.; QUAIL, J. W.; PUGAZHENTHI, U.; SUDOM, A. M.; CHAMANKHAH, M.; ROSE, P.; PASS, E.; ALLEN, T. M.; HALLERAN, S.; SZYDLOWSKI, J.; MUTUS, B.; TANNOUS, M.; MANAVATHU, E. K.; MYERS, T. G.; CLERCQ, E. D.; BALZARINI, J. "Cytotoxic Activities of Mannich bases of Chalcones and Related Compounds". *J. Med. Chem.*, **41**: 1014-1026, 1998.

DOMÍNGUEZ, J. N.; *et. al.*; Synthesis and anti-malarial activity of sulfonamide chalcone derivatives; *II Farmaco*, **60**: 307-311, 2005.

DUCKI, S.; RENNISON, D.; WOO, M.; KENDALL, A.; CHABERT, J. F. D.; MCGOWN, A. T.; LAWRENCE, N. J. "Combretastatin-like Chalcones as Inhibitors of Microtubule Polymerization. Part 1: Synthesis and Biological Evaluation of Antivascular Activity". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**: 7698-7710, 2009.

ECHEVERRIA, C.; SANTIBAÑEZ, J. F.; TAUDA, O. D.; ESCOBAR, C. A.; TAGLE, R. R. "Structural Antitumoral Activity Relationships of Synthetic Chalcones". *Int. J. Mol. Sci.*, **10**: 221-231, 2009.

ENGERS, R.; GABBERT, H. E. "Mechanisms of Tumor Metastasis: Cell Biological Aspects and Clinical Implications". *J Cancer Res Clin Oncol*, **126**: 682-692, 2000.

FERNANDES, W. B., **Caracterização de duas sulfonamidas e de um análogo de chalcona tipo retinoide**; Dissertação de mestrado – Universidade Estadual de Goiás, 2011.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S.A, 2006.

GATTUSO, G., BARRECA, D., GARGIULLI, C., LEUZZI, U., CARISTI, C. "Flavonoid Composition of *Citrus* Juices". *Molecules*, **12**: 1641-1673, 2007.

HARRIS D.C. **Análise Química Quantitativa**, Rio de Janeiro, LTC Editora, 6ª ed., 2005.

HIGGS, T. C.; PARKIN, A.; PARSONS, S.; TASKER, P. A. *Acta Crystallography. E*, **58**, 523–525, 2002.

INCA – Ministério da Saúde. Câncer. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=1
Acessado em: 04 de julho de 2011.

JHA, A.; MUKHERJEE, C.; ROLLE, A. J.; CLERCQ, E. D.; BALZARINI, J.; STABLES, J. P. "Cytostatic Activity of Novel 4'-aminochalcone-based Imides". *Bioorg. Med. Chem.* **17**: 4545-4550, 2007.

JÚNIOR, L. R.; HOEHR, N.F.; VELLASCO, A.P.; KUBOTA, L. T. “Sistema Antioxidante Envolvendo o Ciclo Metabólico da Glutaciona Associado a Métodos Eletroanalíticos na Avaliação do Estresse Oxidativo”. *Quím. Nova*; **24**,(1), 2001.

KAUFMANN, A., ROTH, S., RYSER, B., WIDMER, M., “Quantitative LC/MS-MS determination of sulfonamides and some other antibiotics in honey”, *Journal of AOAC International*, **85**; 853-860, 2002.

KOROLKOVAS, A. **Essentials of Medicinal Chemistry**, 2nd ed.; Wiley: New York, pp 699-716, 1988.

LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D.; MCGOWN, A. T.; DUCKI, S.; GUL, A. A.; HADFIELD, J. A.; KHAN, N. “Linked Parallel Synthesis and MTT Bioassay Screening of Substituted Chalcones”. *J. Comb. Chem*, **3**: 421-426, 2001.

LEHNIGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M.; **Princípios da Bioquímica**; 2. ed. São Paulo: SARVIER, 1995.

MARDINI, H.; RECORD, C. “Detection Assessment and Monitoring of Hepatic Fibrosis: Biochemistry or Biopsy?” *Ann Clin Biochem*. **42**: 441-447, 2005.

MARIE, J. P.; MARZAC, C.; LEGRAND, O. “Mécanismes de Résistance Aux Agents Cytostatiques”. *EMC-Hématologie*. **1**: 59-68, 2004.

MATTOS, M.C.; MARZORATI, L. “As Mecanísticos da Adição de Michael”. *Quím. Nova*; **22**, (5), 1999.

Mc MURRY, J. *Química Orgânica*, v. 2. 4 ed. Rio de Janeiro: LTC, 1997.

MICKLOS, D. A., FREYER, G. A., CROTTI, D. A., **A ciência do DNA, tradução Ana Leonor Chies Santiago-Santos et al.**, volume único, 2ª edição, Artmed editora, Porto Alegre – RS, p. 221-257, 2005.

MIDDLETON JR., E.; KANDASWAMI, C.; “Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions”; *Biochemical Pharmacology*, **43**; (6), 1167-1179, 1992.

NAM, N. H.; HONG, D. H.; YOU, Y. J.; Kim, Y.; BANG, S. C.; Kim, H. M.; AHN, B. Z.; “Synthesis and Cytotoxicity of 2,5 Dihydroxychalcones and Related Compounds”. *Arch. Pharm. Res*. **27**: 581-588, 2004.

NAVARRO, J.; OBRADOR, E.; CARRETERO, J.; PETSCHEN, I.; AVINÓ, J. PEREZ, P.; ESTRELA, J. M. “Changes in Glutathione Status and The Antioxidant System in Blood and in Cancer Cells Associate with Tumour Growth in Vivo”. *Free Radical Biology and Medicine*. **26**: 410-418, 1999.

NIESSEN, W.M.A. “Analysis of antibiotics by liquid chromatography – mass spectrometry”, *Journal of Chromatography A*, **812**, 53-75, 1998.

NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. "Antibacterial chalcones – bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group"; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **12**; 3047-3054, 2004.

NOWAKOWSKA, Z.; "A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones". *European Journal of Medicinal Chemistry*; **42**, 125-137, 2007.

OBERLEY, T. D. "Oxidative Damage and Cancer". *American Journal of Pathology*. **2**: 403-408, 2002.

OMS "Organização Mundial da Saúde", Nota descritiva sobre câncer N° 297, Fevereiro de 2011. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> >. Acessado em 30 de junho de 2011.

PAPPANO, N. B.; PUIG de CENTORBI, O.; DEBATTISTA, N. B.; CALLERI de MILAN, C.; BORKOWSKI, E. J.; FERRETTI, F. H. "Kinetics of the bacteriostatic effects of synthetic and natural chalcones on a Staphylococcus aureus strain"; *Revista Argentina de Microbiologia*, **17**,(1), 27-32, 1985.

RAMALHO, S. D., "**Síntese, caracterização e avaliação do potencial bioativo de derivados de chalconas**". Dissertação de mestrado – Universidade Estadual de Goiás, 2011.

REDDY, M. V. B.; SU, C. R.; CHIOU, W. F.; LIU, Y. N.; CHEN, R. Y. H.; BASTOW, K. F.; LEE, K. H.; WU, T. S. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Mannich Bases of Heterocyclic Chalcone Analogs as Cytotoxic Agents". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **16**: 7358-7370, 2008.

ROBBINS, S. L.; **Patologia**; 2. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S.A, 1969.

SAYDAM, N.; KIRB, A.; DEMIR, O.; HAZAN, E.; OTO, O.; SAYDAM, O.; GUNER, G. "Determination of Glutathione, Glutathione Reductase, Glutathione Peroxidase and Glutathione S-Transferase Levels in Human Lung Cancer Tissues". *Cancer Letters*. **119**: 13-19, 1997.

SENTURKER, S.; DIZDAROGLU, M. "The Effect of Experimental Conditions on The Levels of Oxidatively Modified Bases in DNA as Measured by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: How Many Modified Bases are Involved. Prepurification or Not" *Free Radical Biology and Medicine*. **27**: 370-380, 1999.

SHIBATA, M. A. *et al.*, "Chemoprevention by indomethacin of tumor promotion in a rat urinary bladder carcinogenesis model." *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **55**, 6^a ed., 1993.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; **Farmacognosia: da Planta ao Medicamento**; 6. ed. Florianópolis: UFRGS, 2007.

SKEHAN, P.; STORENG, R.; SCUDIERO, D.; MONKS, A.; McMAHON, J.; VISTICA, D.; WARREN, J.T.; BODESCH, H.; KENNEY, S.; BOYD, M.R. "New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-drug Screening". *J. Natl. Cancer Institute*; **82**, (13), 1990.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; **Química Orgânica**; 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 2, 2009.

VIA, L. D.; GIA, O.; CHIARELOTTO, G.; FERLIN, M.G. "DNA-Targeting Pyrroloquinoline-linked Butanone and Chalcones: Synthesis and Biological Evaluation". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 2854-2861, 2009.

VINCENZO, R. D.; FERLINI, C.; DISTEFANO, M.; GAGGINI, C.; RIVA, A.; BOMBARDELLI, E.; MORAZZONI, P.; VALENTI, P.; BELLUTI, F.; RANELLETTI, F. O.; MANCUSO, S.; SCAMBIA, G. "In Vitro Evaluation of Newly Developed Chalcone Analogues in Human Cancer Cells". *Cancer Chemother Pharmacol*, **46**: 305-312, 2000.

VOGEL, A. I.; **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**; New York: John Wiley & Sons, 5 ed, p.1017, 1989.

WATERMAN, P. G.; MOLE, S.; **Analysis of Phenolic Plant Metabolites**; Oxford: Blackwell Scientific Publications, p.11, 1994.

WON, S. J.; LIU, C. T.; TSAO, L.T.; WENG, J. R.; KO, H. H.; WANG, J. P.; Lin, C. N. "Synthetic Chalcones as Potential Anti-inflammatory and Cancer Chemopreventive Agents". *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**: 103-112, 2005.

WU, J. H.; WANG, X. H.; YI, Y. H.; LEE, K. H.; "Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti-HIV Chalcone and Flavonoids from Genus *Desmos*"; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **13**:, 1813-15-815, 2003.

XIA, Y.; YANG, Z. Y.; XIA, P.; BASTOW, K. F.; NAKANISHI, Y.; LEE, K. H. "Antitumor Agents. Part: Novel 2"-Amino Chalcones: Design, Synthesis and Biological Evaluation". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **10**: 699-701, 2000.

YE, C. L.; LIU, J. W.; WEI, D. Z.; LU, Y. H.; QIAN, F. "In Vivo Antitumor Activity by 2",4"-dihydroxy-6"-methoxy-3",5"-dimethylchalcone in a Solid Human Carcinoma Xenograft Model". *Cancer Chemother Pharmacol*, **55**: 447-452, 2005

ZHANG Y.; JIAO J.; LIU C.; WU X. "Isolation and purification of four flavones C-glycosides from antioxidant of bamboo leaves by macroporous resin column" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006.

ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O.; *et al.* (orgs.); **Farmacognosia: da planta ao medicamento**; 3 ed. Florianópolis: Editora da UFSC, Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2001. Cap. 23. p. 499-526.

ANEXO I

Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H), infravermelho (IV-TF) e massa (EM) das sulfonamidas e das chalconas sintetizadas.

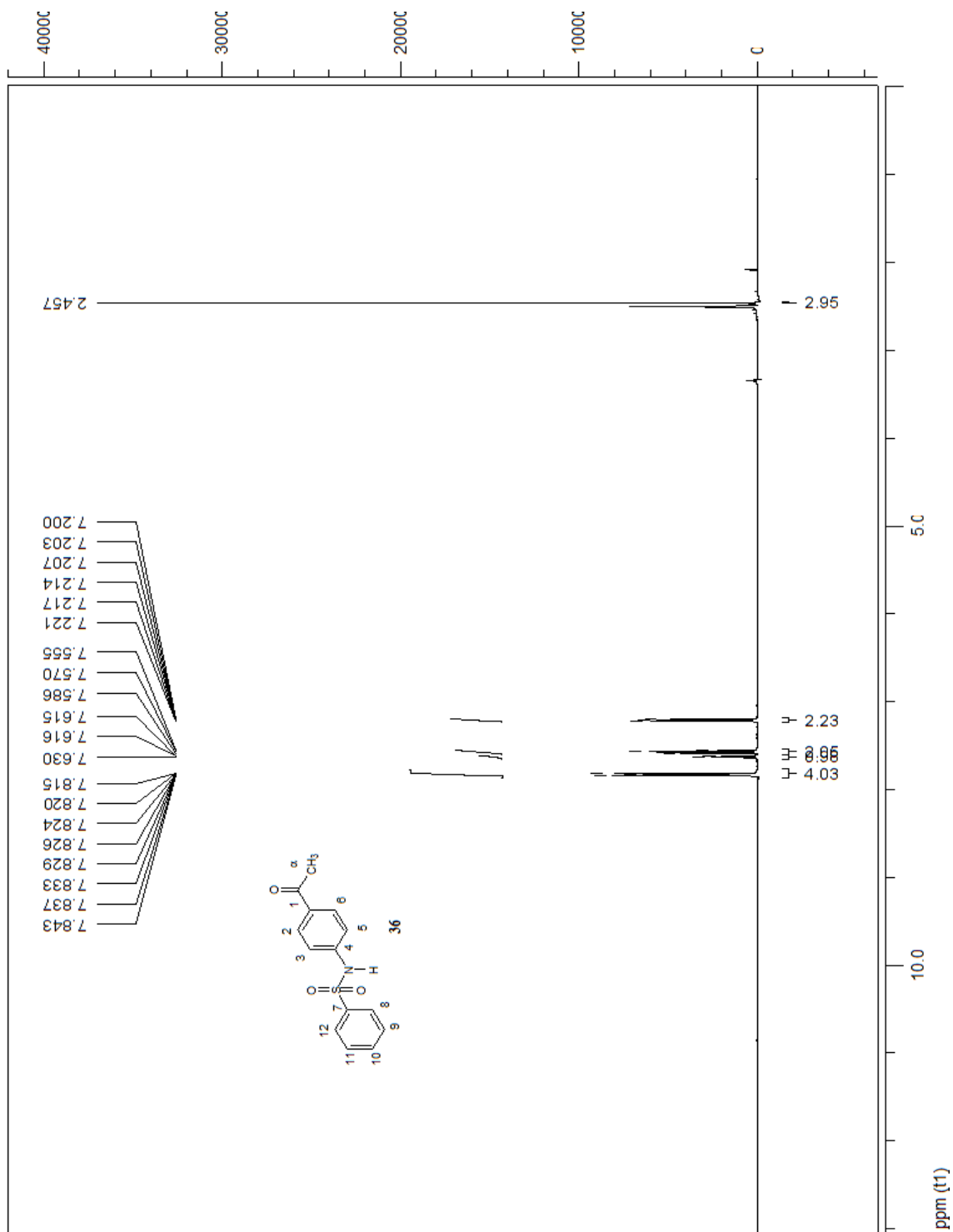


Figura 22: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona **36**.

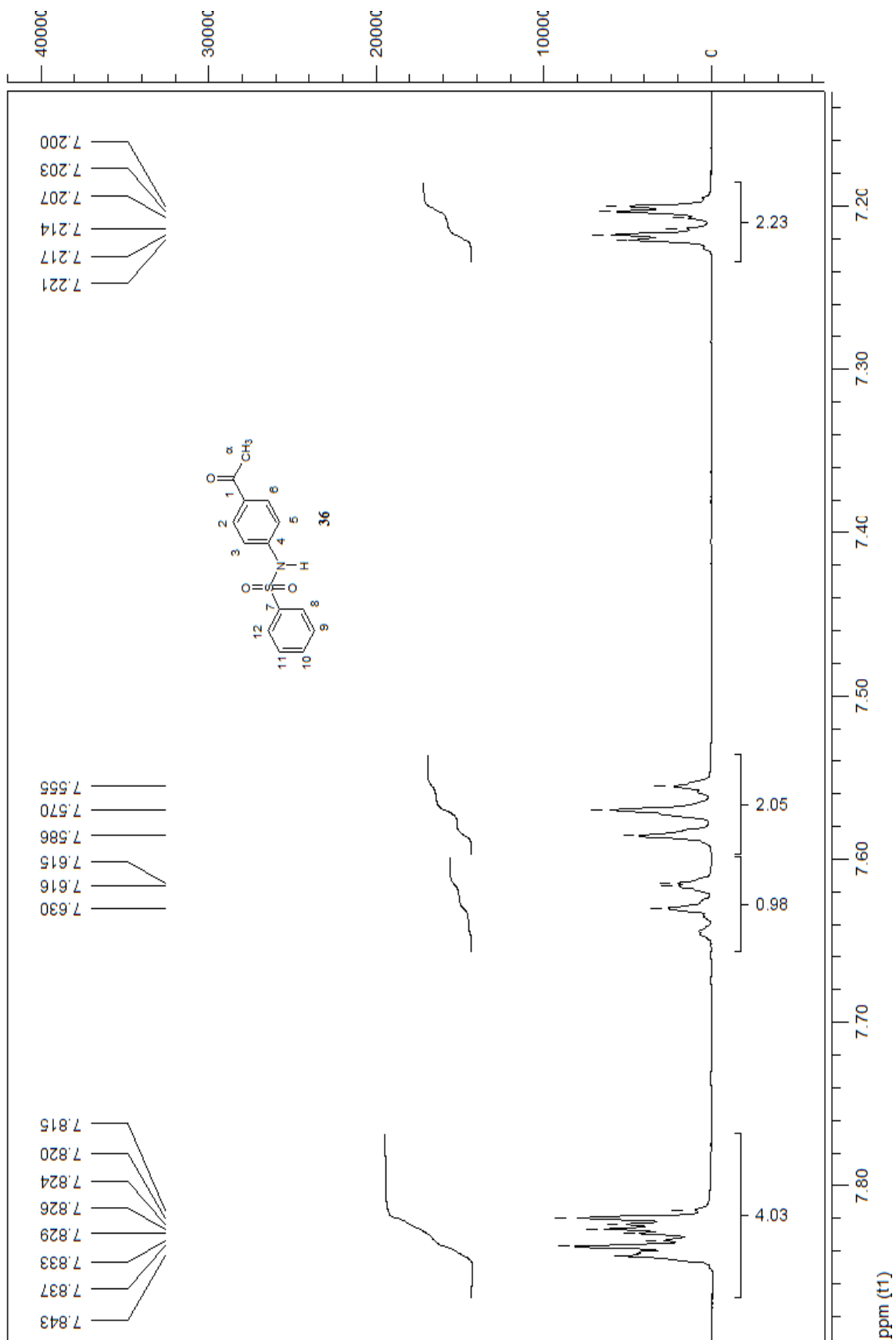


Figura 23: Espectro ampliado de 7,1 a 7,9 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona **36**.

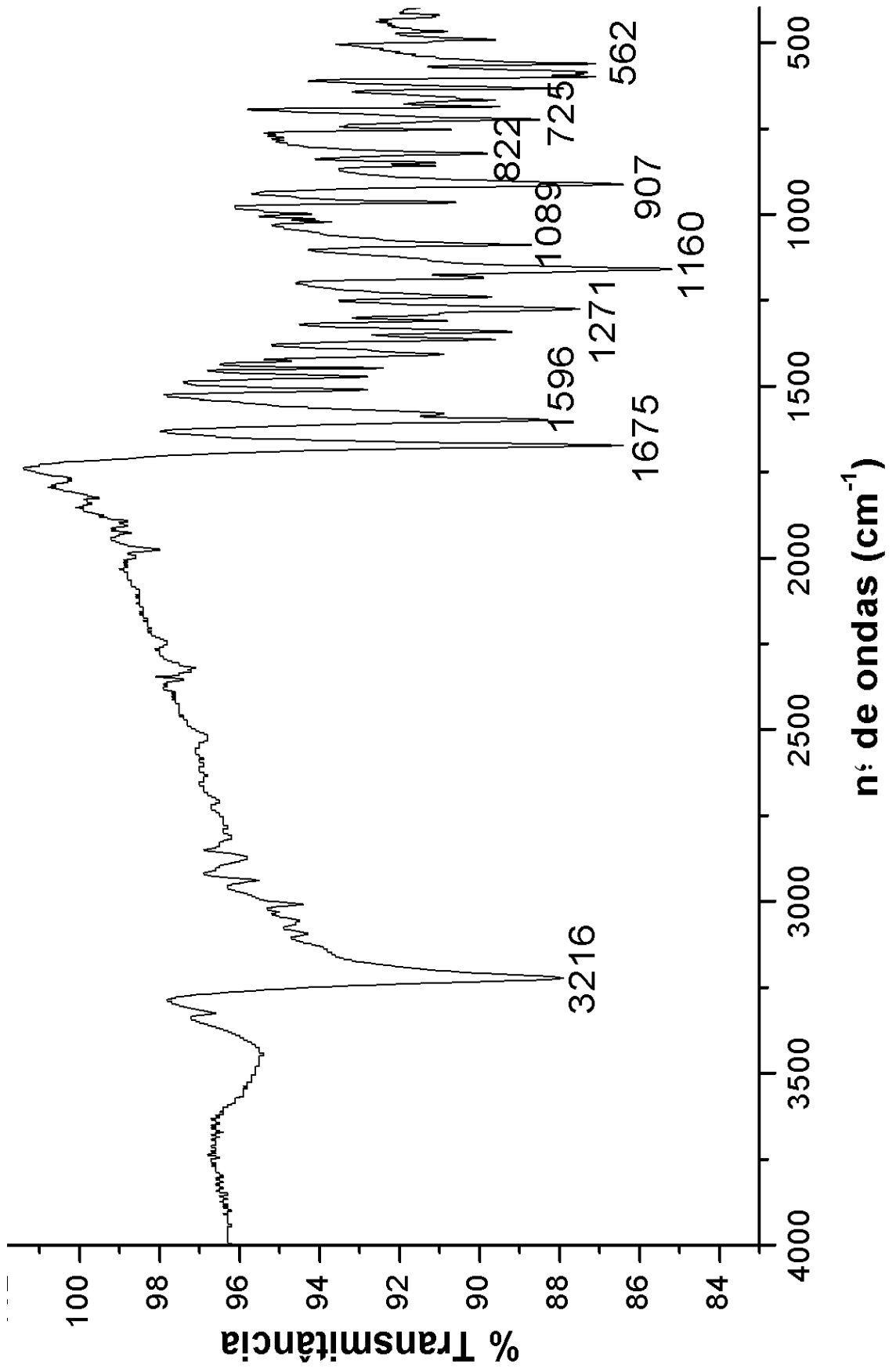


Figura 24: Espectro IV-TF do 4-N[fenilsulfonamida] acetofenona 36.

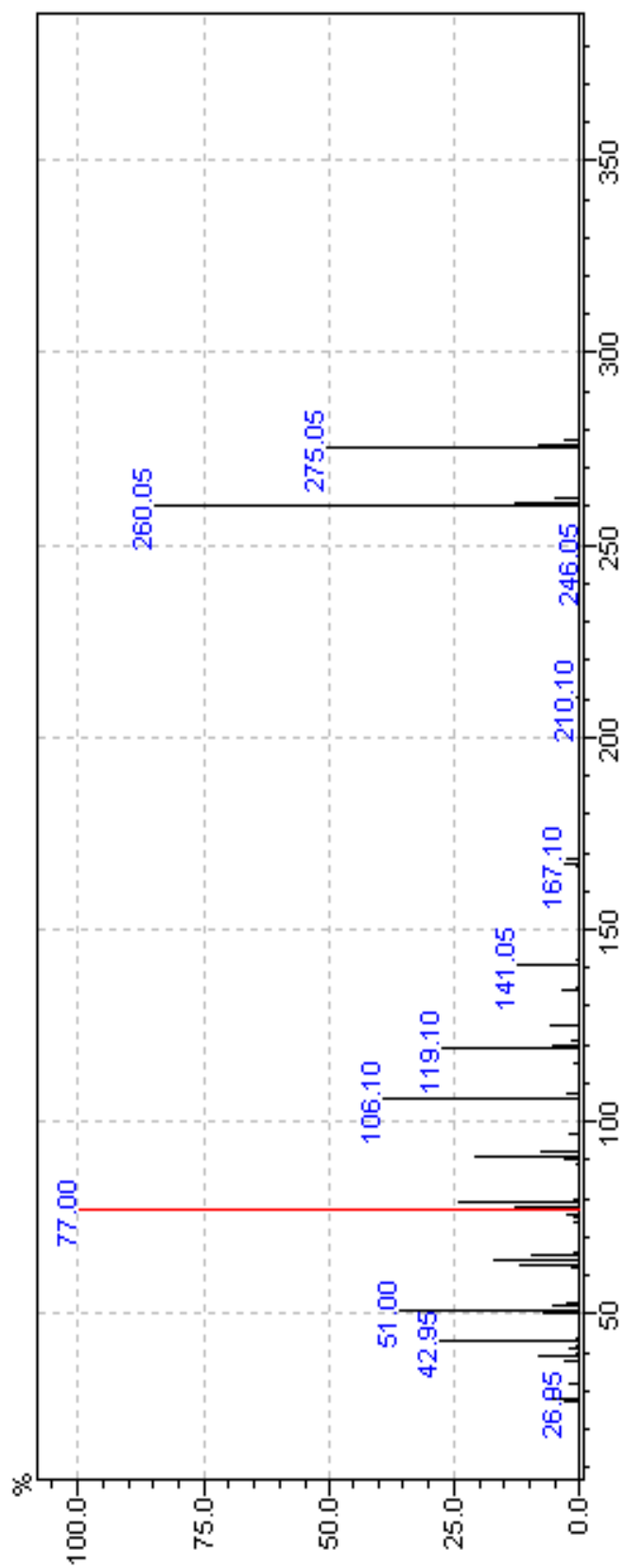


Figura 25: Espectro de EM do 4-N[fenilsulfonamida] acetofenona **36**.

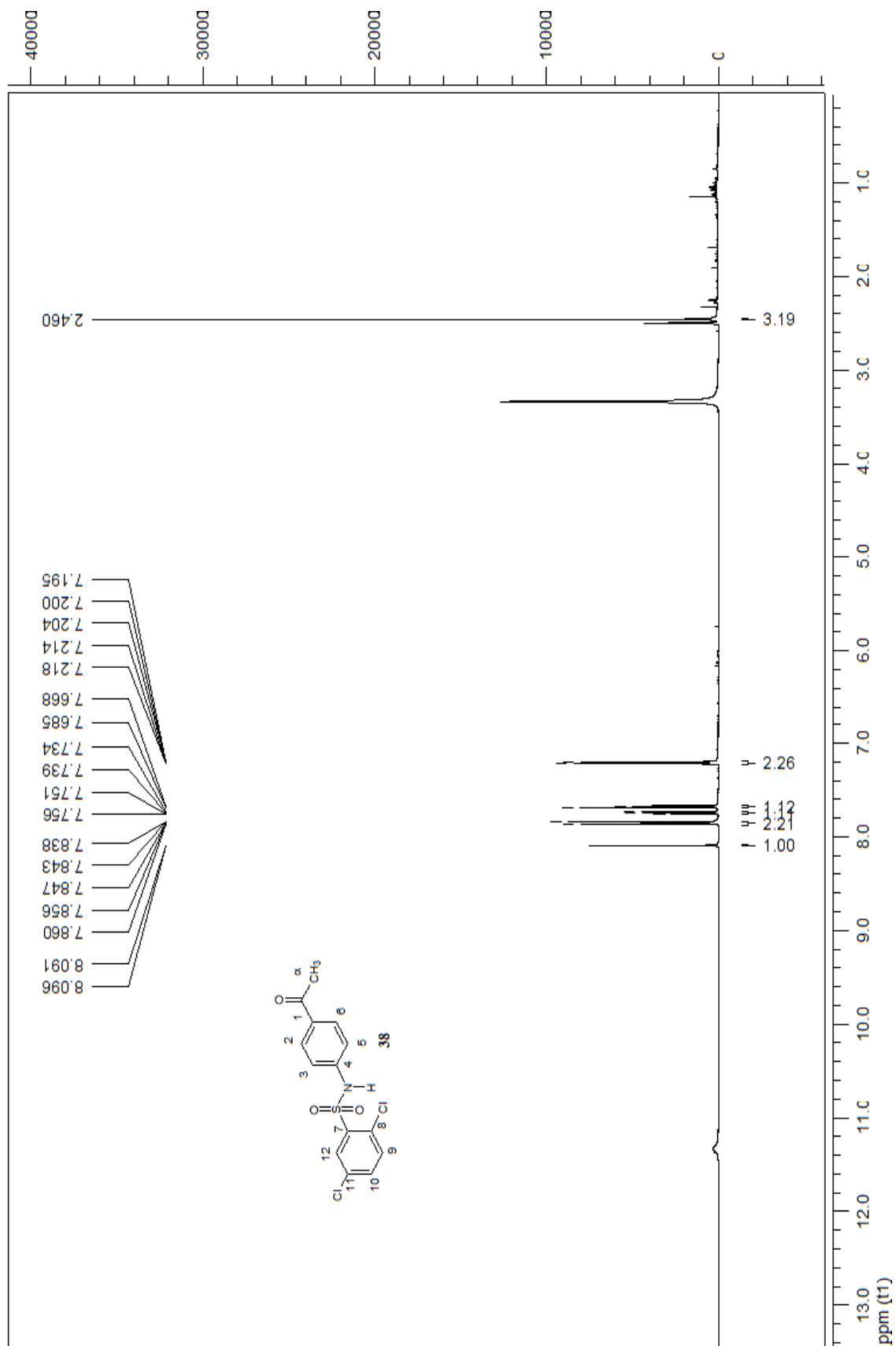


Figura 26: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 2,5-dicloro-4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona **38**.

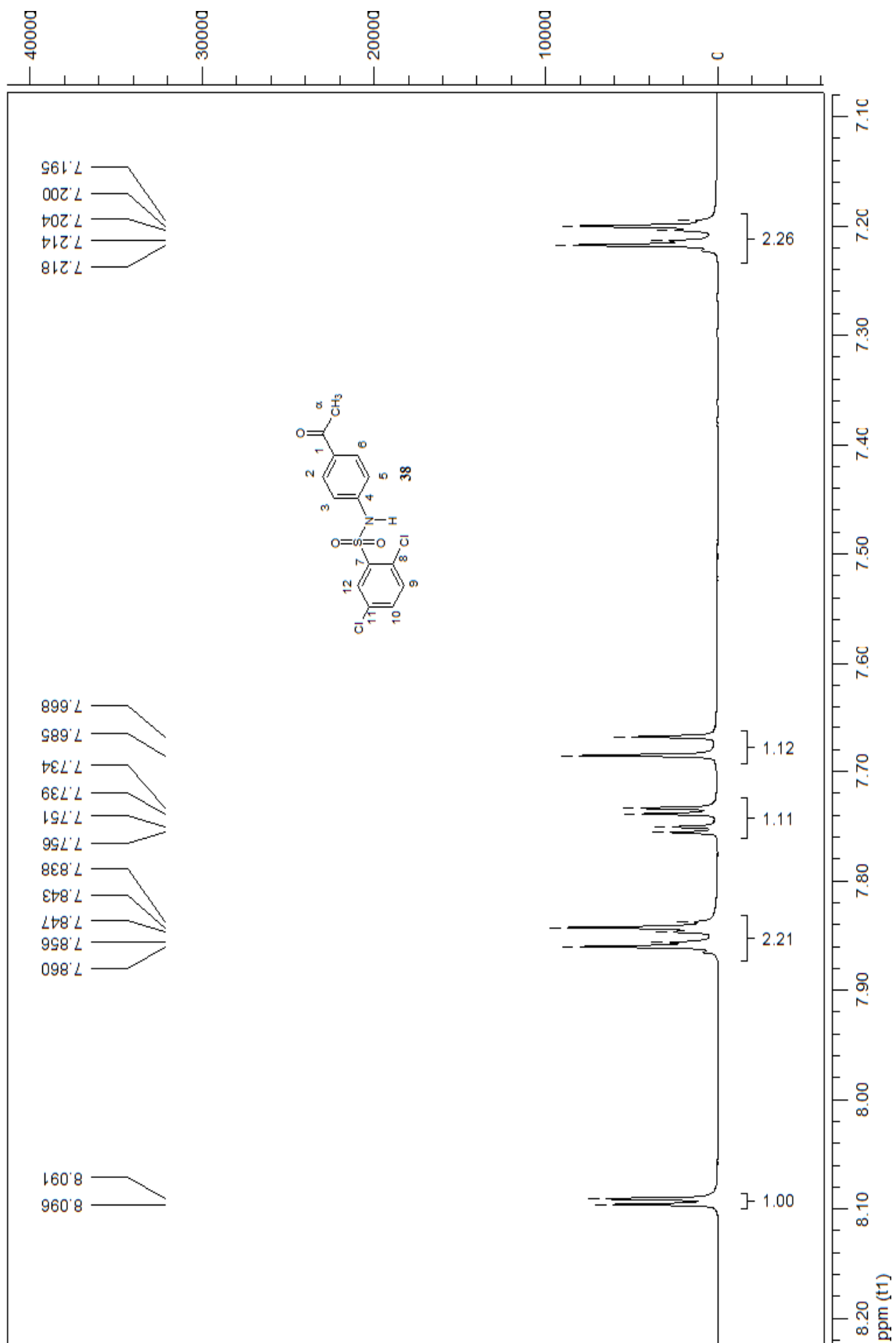


Figura 27: Espectro ampliado de 7,1 a 8,2 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 2,5-dicloro-4-*N*[fenilsulfonilamida] acetofenona **38**.

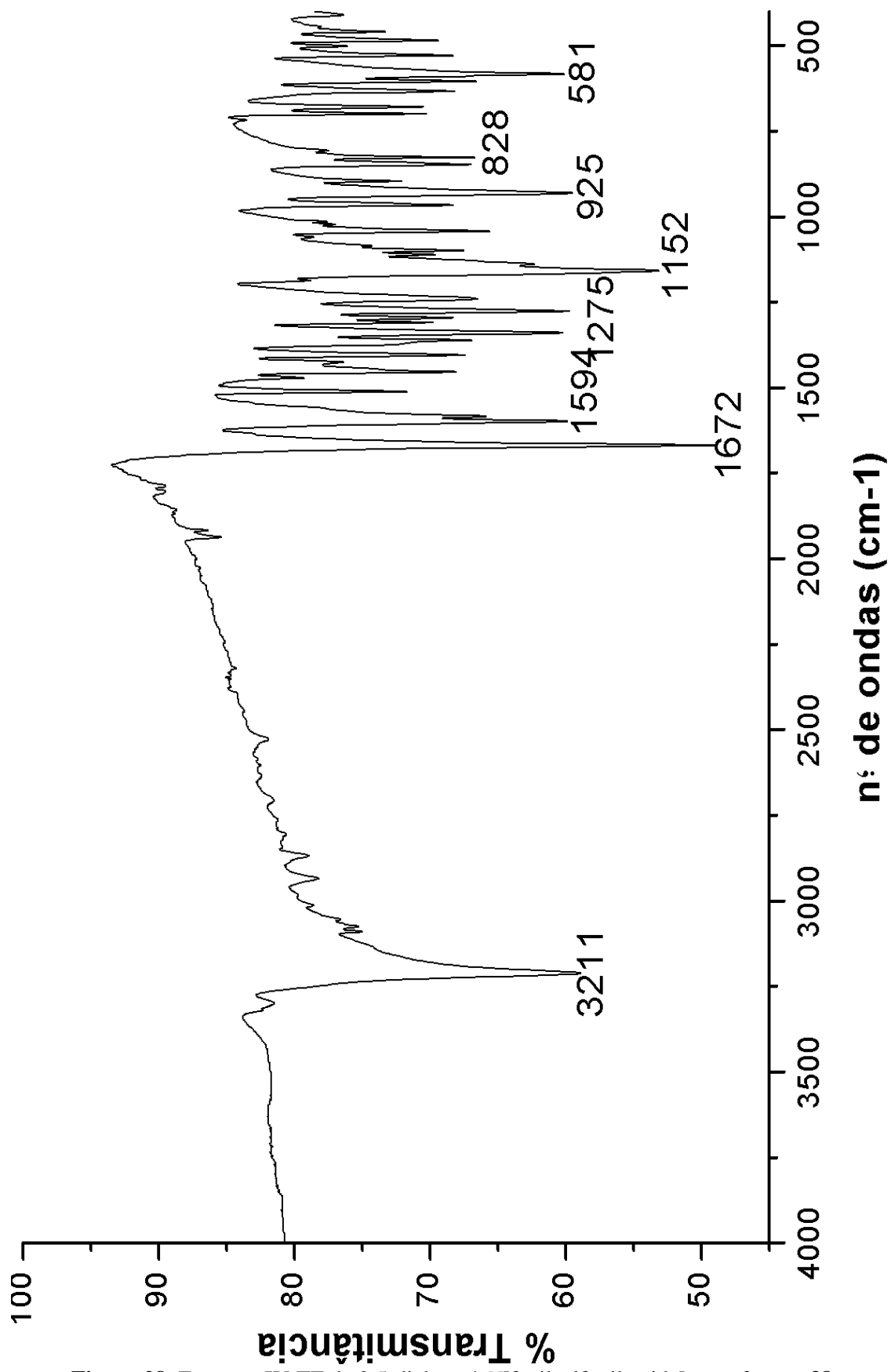


Figura 28: Espectro IV-TF do 2,5-dicloro-4-N[fenilsulfonilamida] acetofenona 38.

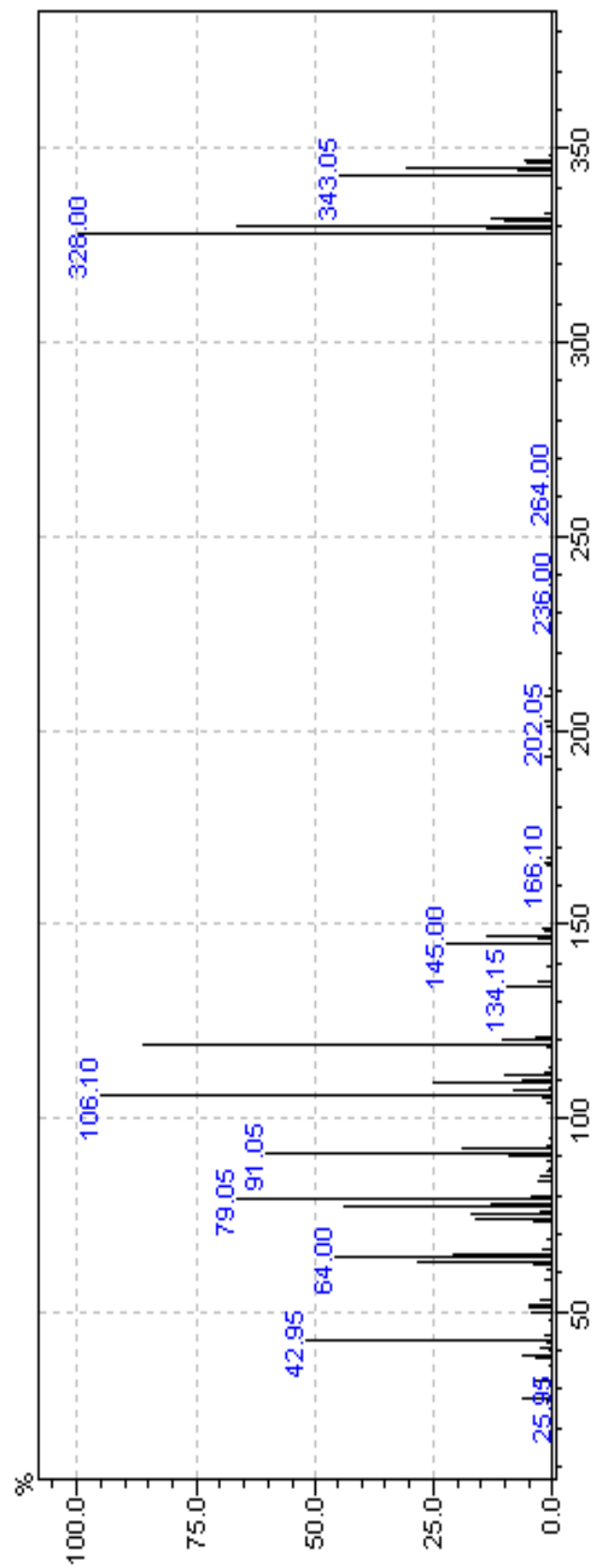


Figura 29: Espectro de EM do 2,5-dicloro-4-N[fenilsulfonamida] acetofenona 38.

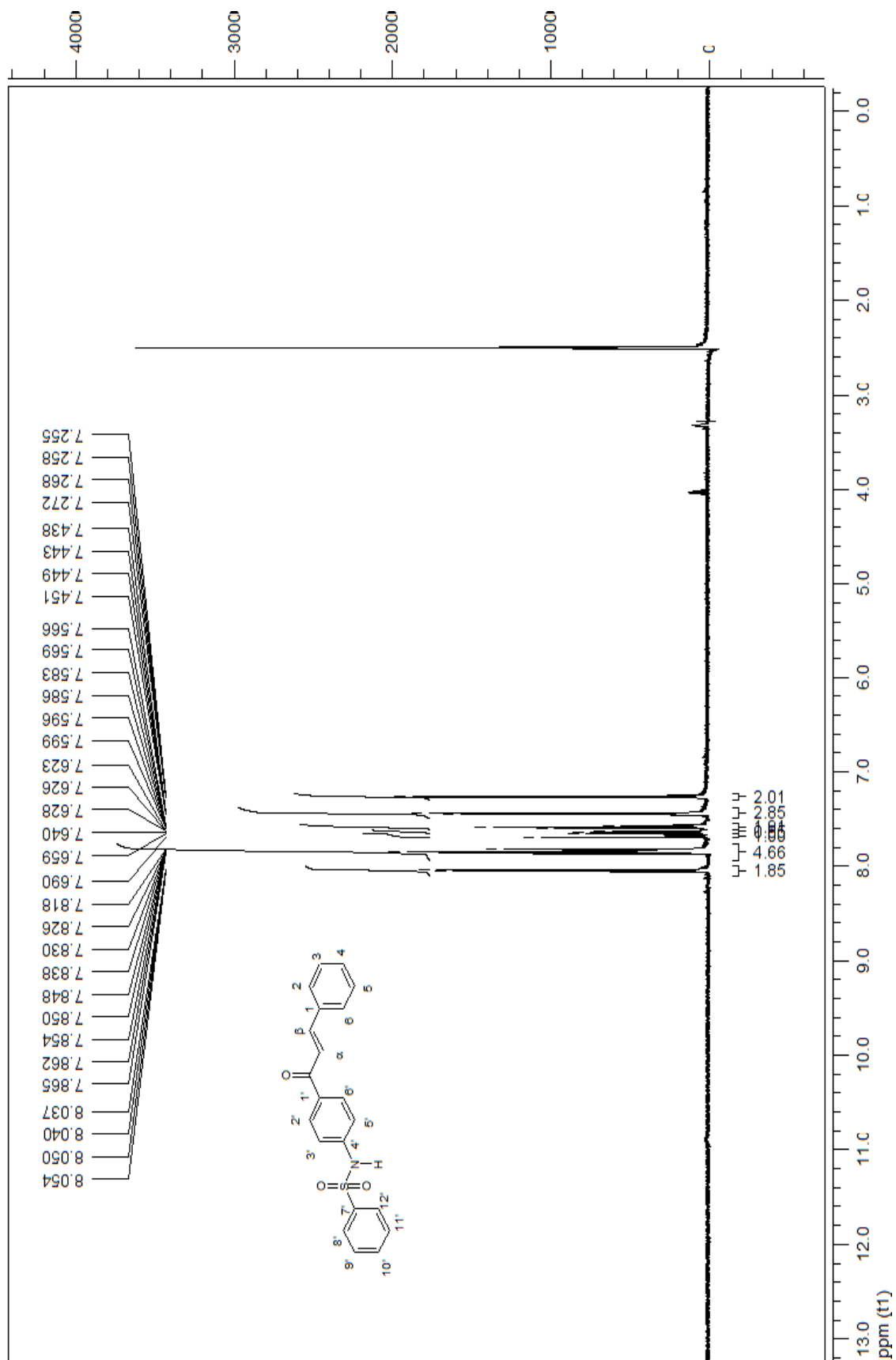


Figura 30: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonamidafenil]-3-(fenil)-2*E*-propen-1-ona **45**.

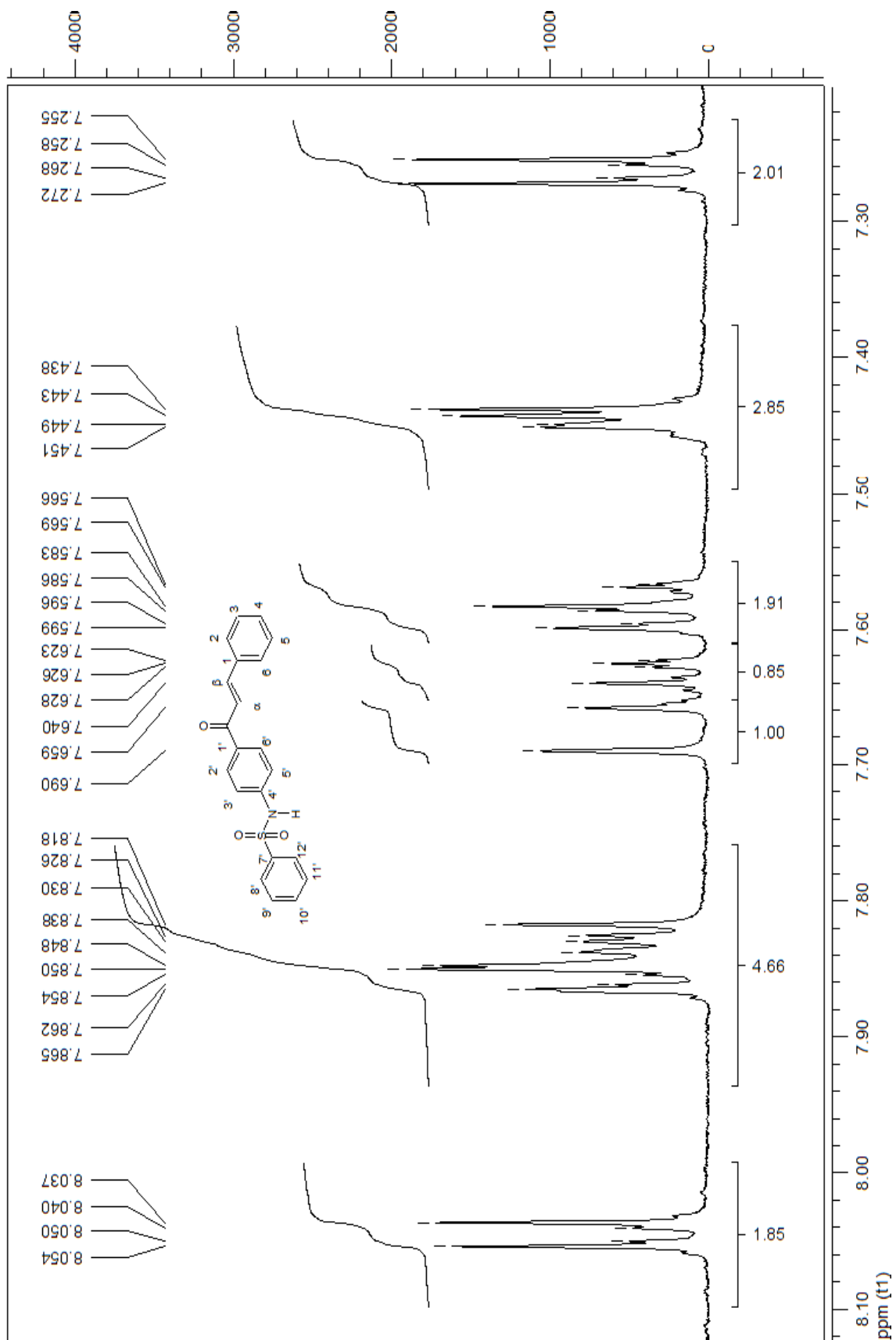


Figura 31: Espectro ampliado de 7,2 a 8,2 de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d^6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonamidafenil]-3-(fenil)-2*E*-propen-1-ona **45**.

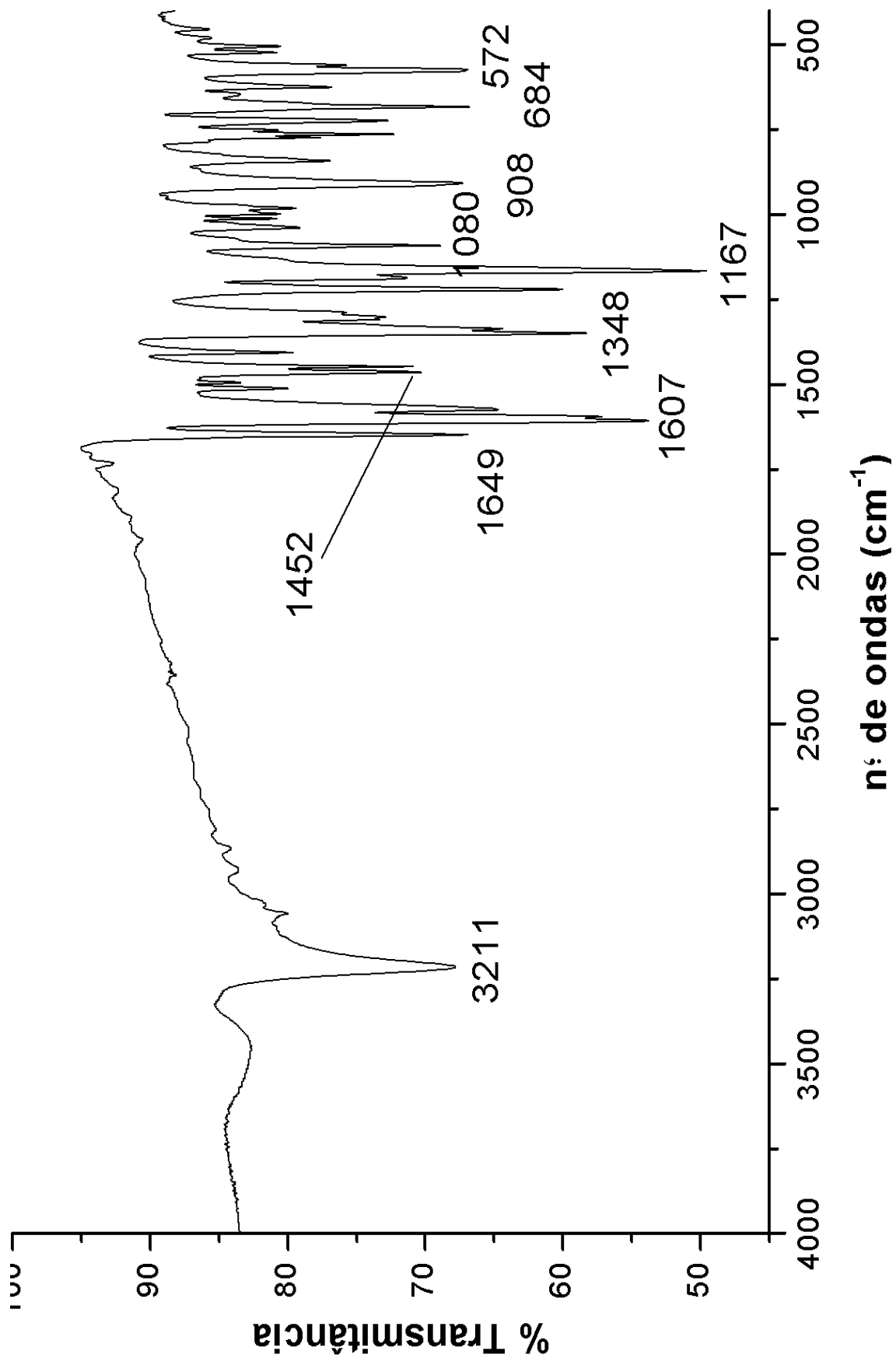


Figura 32: Espectro IV-TF do 1-[4'-N-phenyl-sulfonamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona 45.

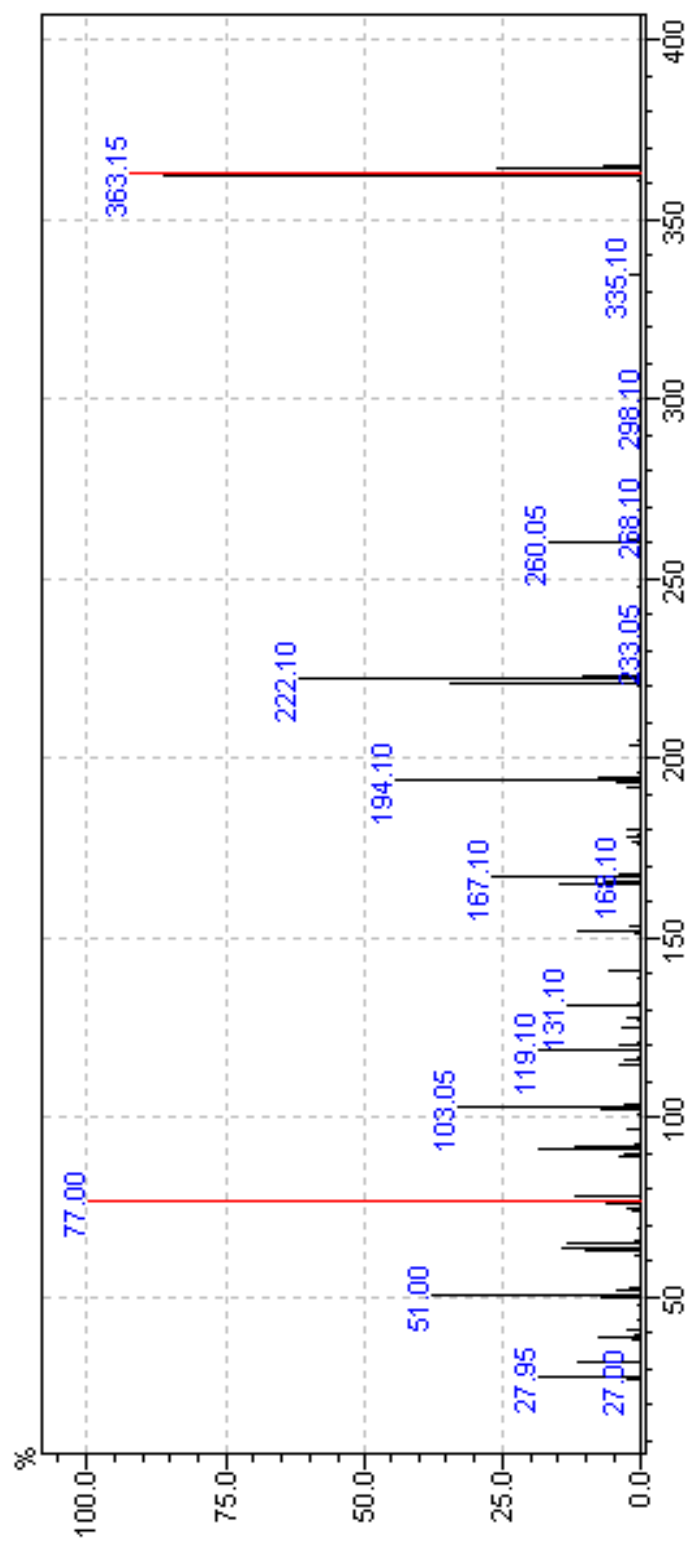


Figura 33: Espectro de EM do 1[4'-N-fenil-sulfonamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona **45**.

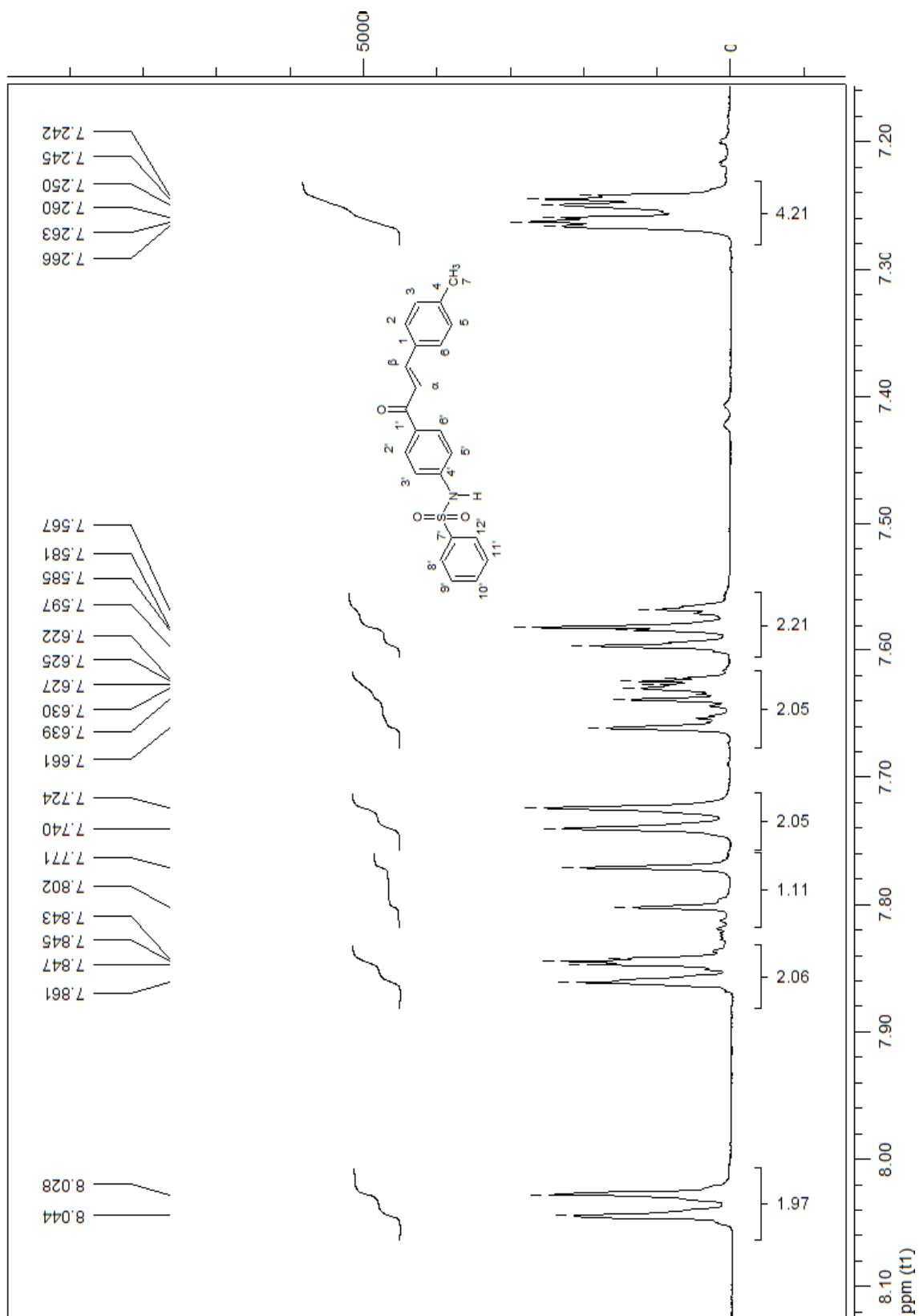


Figura 35: Espectro ampliado de 7,1 a 8,1 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-N-fenil-sulfonamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona **46**.

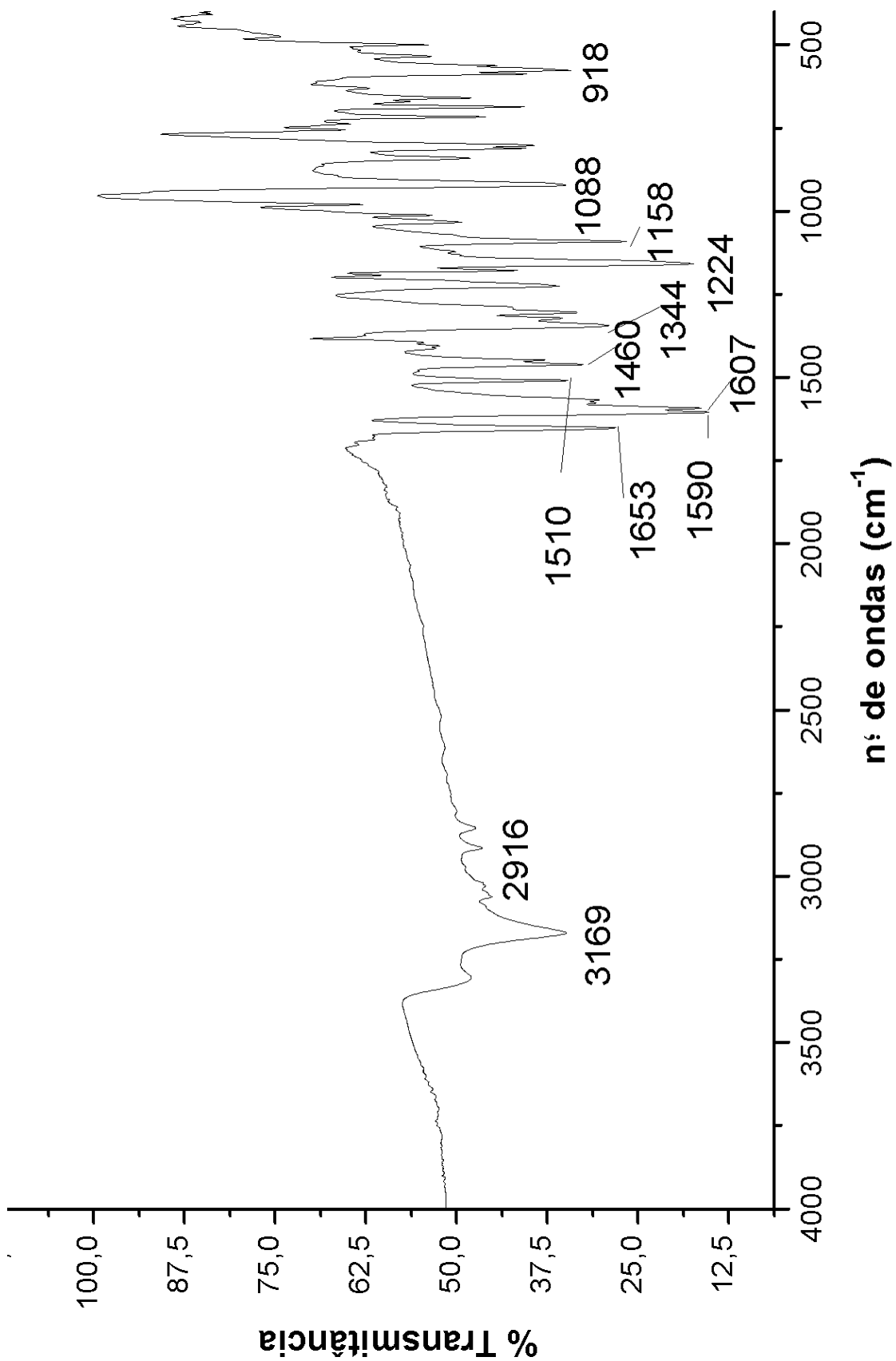


Figura 36: Espectro IV-TF do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2*E*-propen-1-ona **46**.

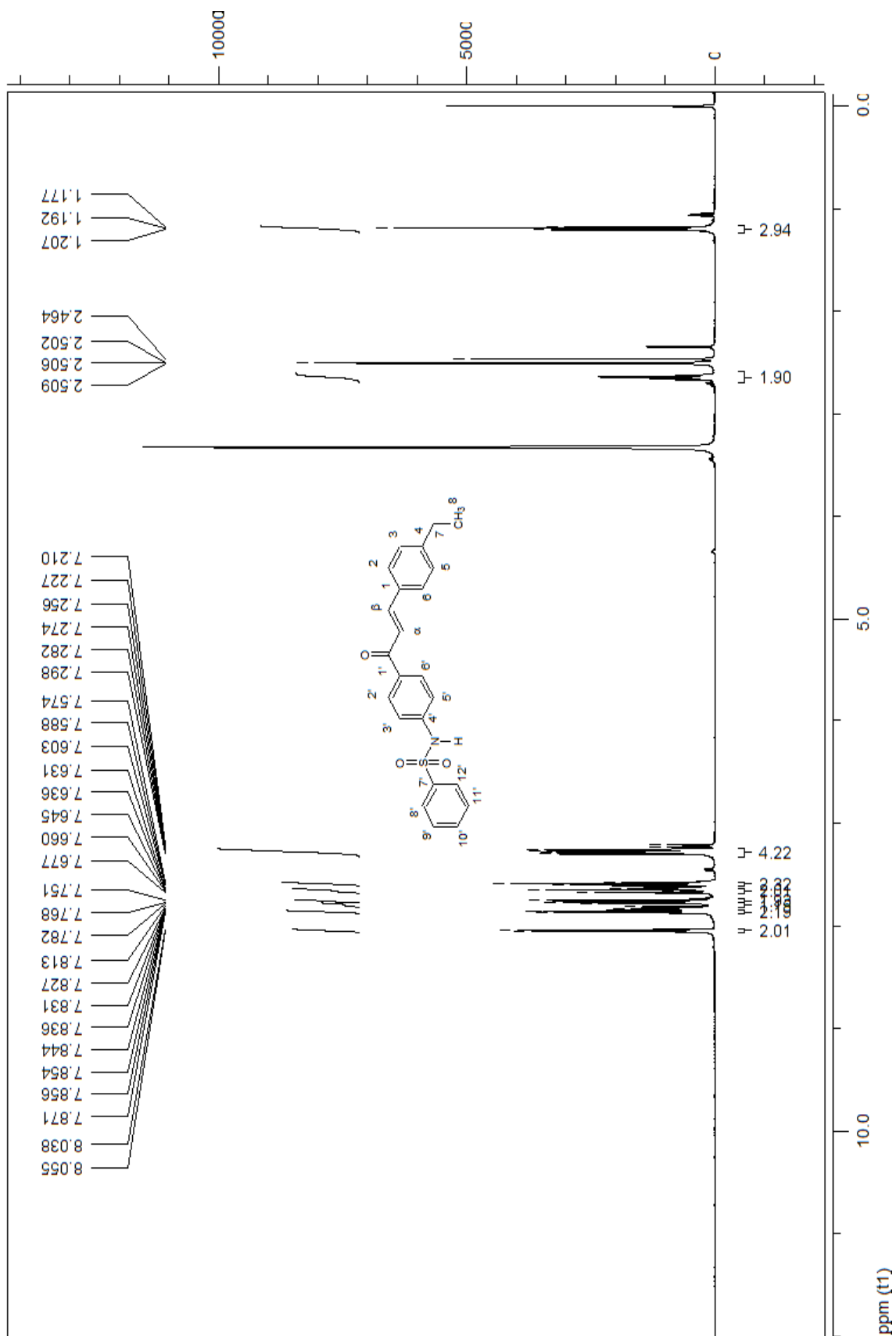


Figura 37: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona **47**.

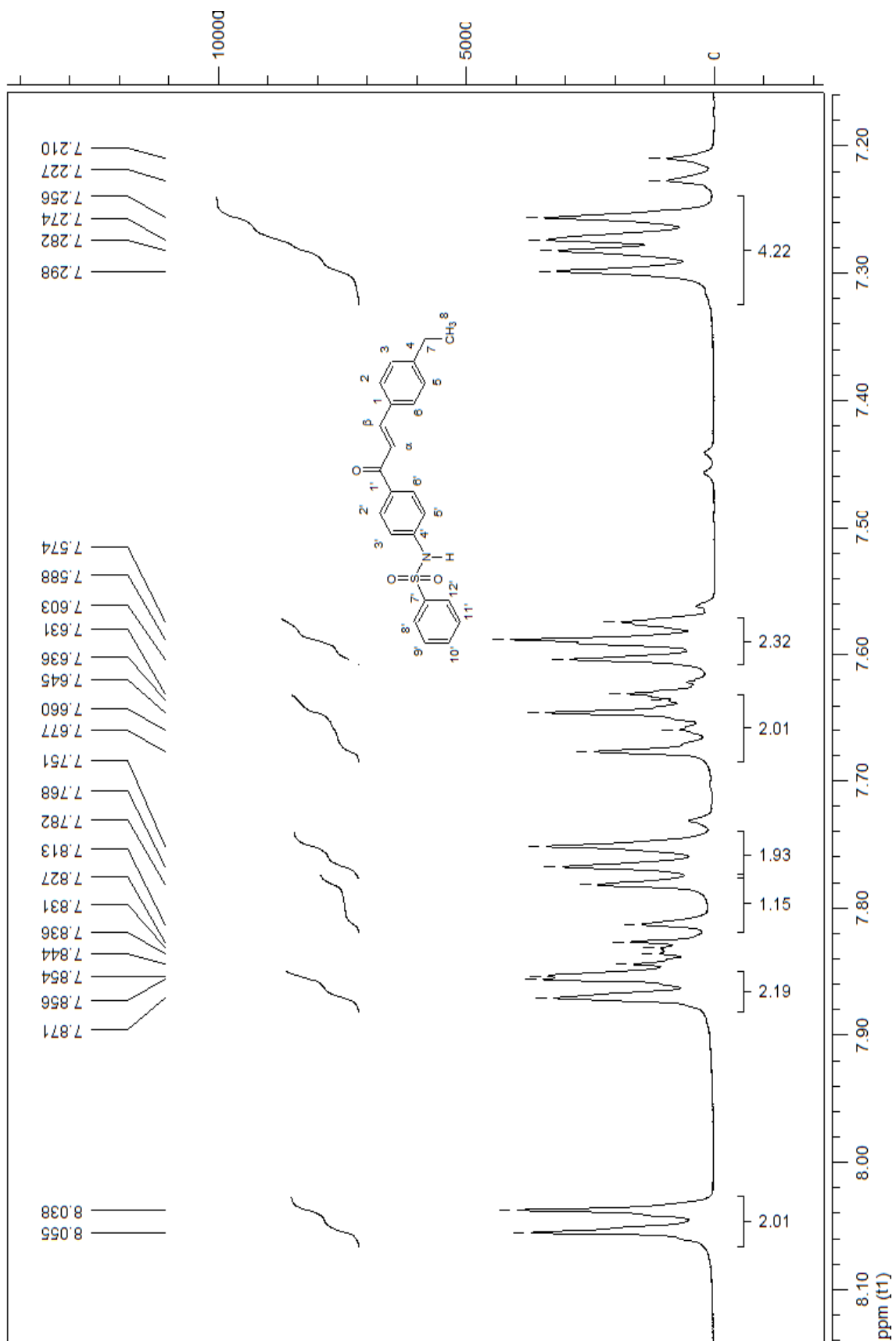


Figura 38: Espectro ampliado 7,2 a 8,1 de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2*E*-propen-1-ona **47**.

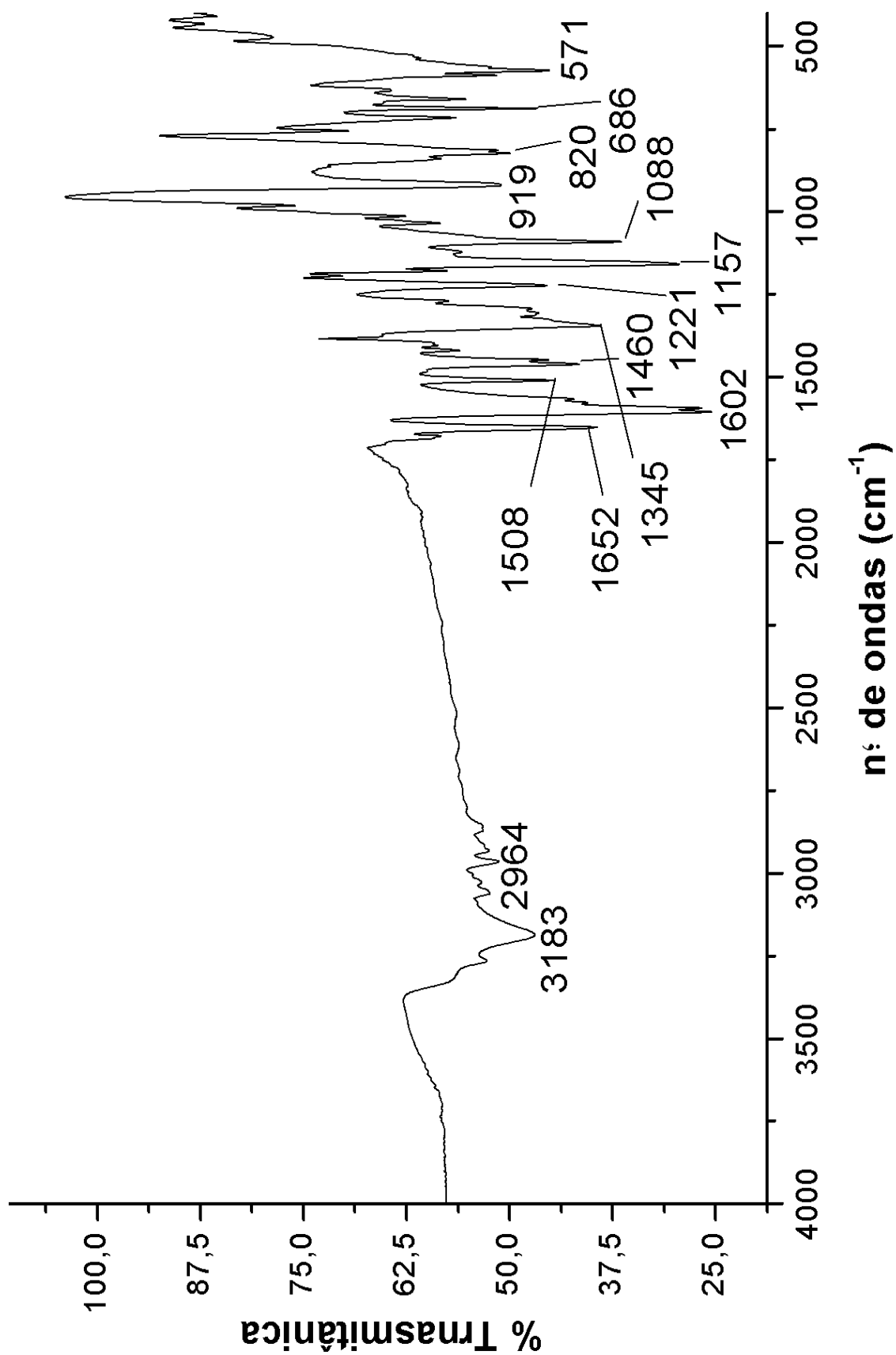


Figura 39: Espectro IV-TF do 1[4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona
47.

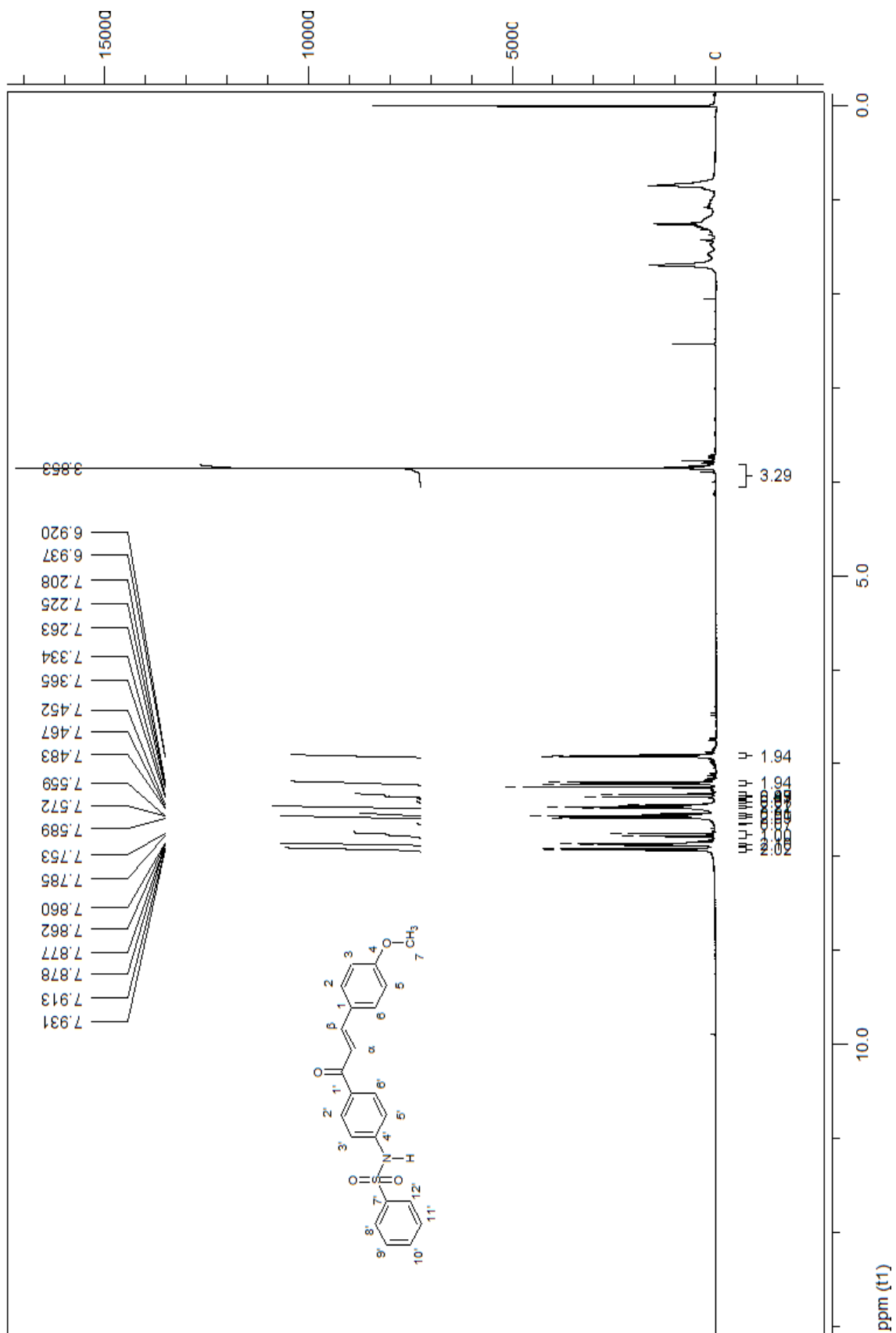


Figura 40: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2*E*-propen-1-ona **48**.

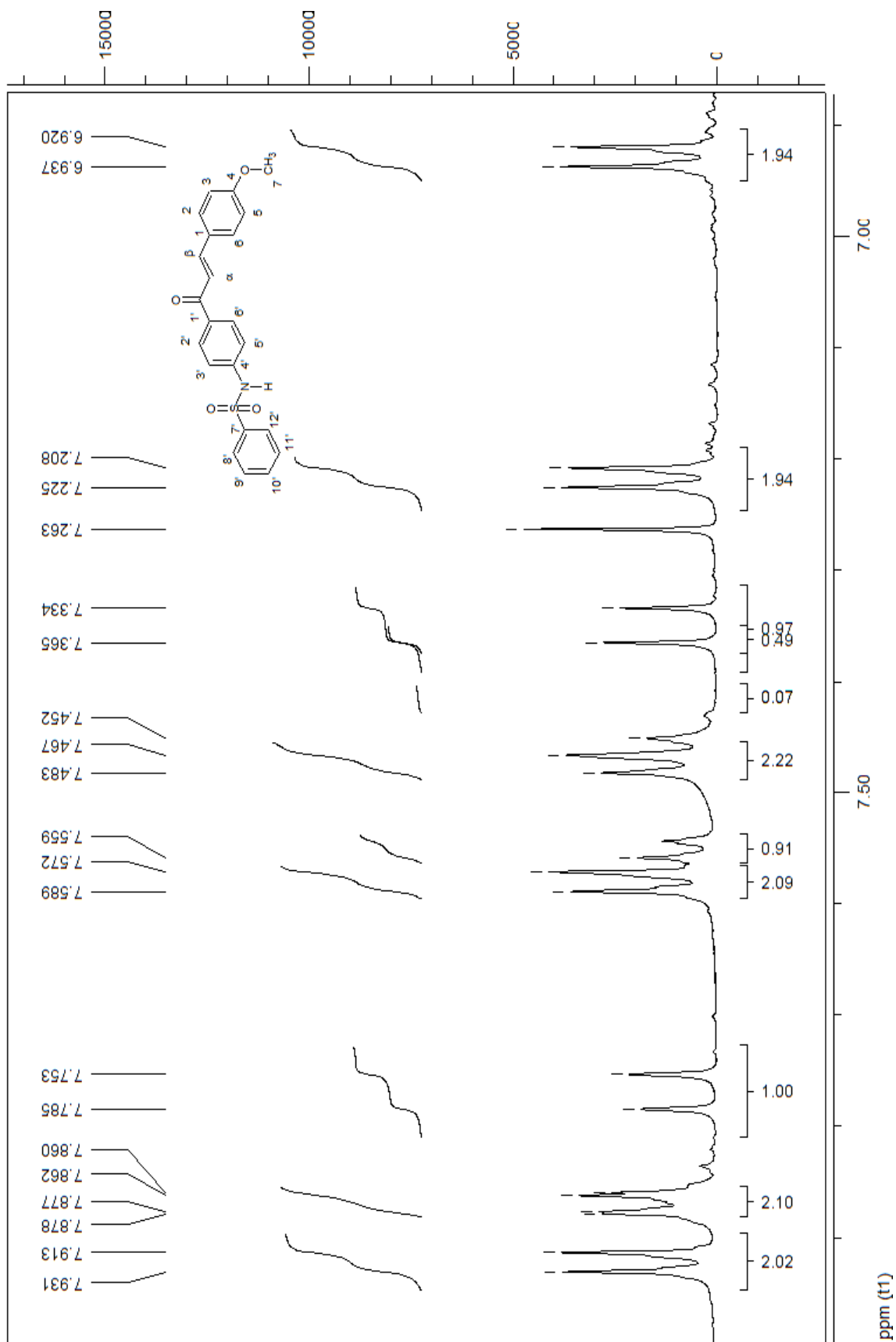


Figura 41: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2*E*-propen-1-ona **48**.

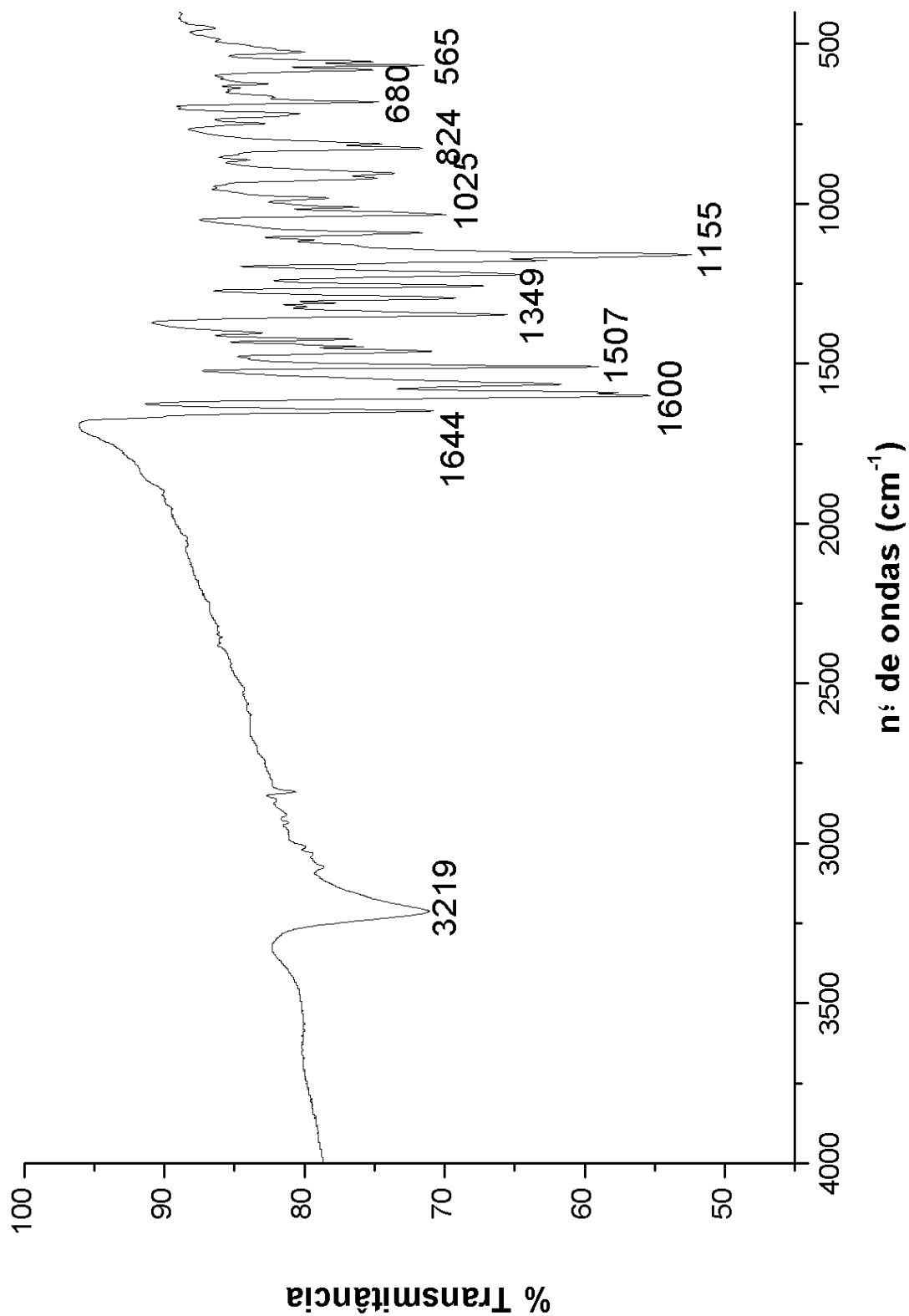


Figura 42: Espectro IV-TF do 1[4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4metoxifenil)-2E-propen-1-ona **48**.

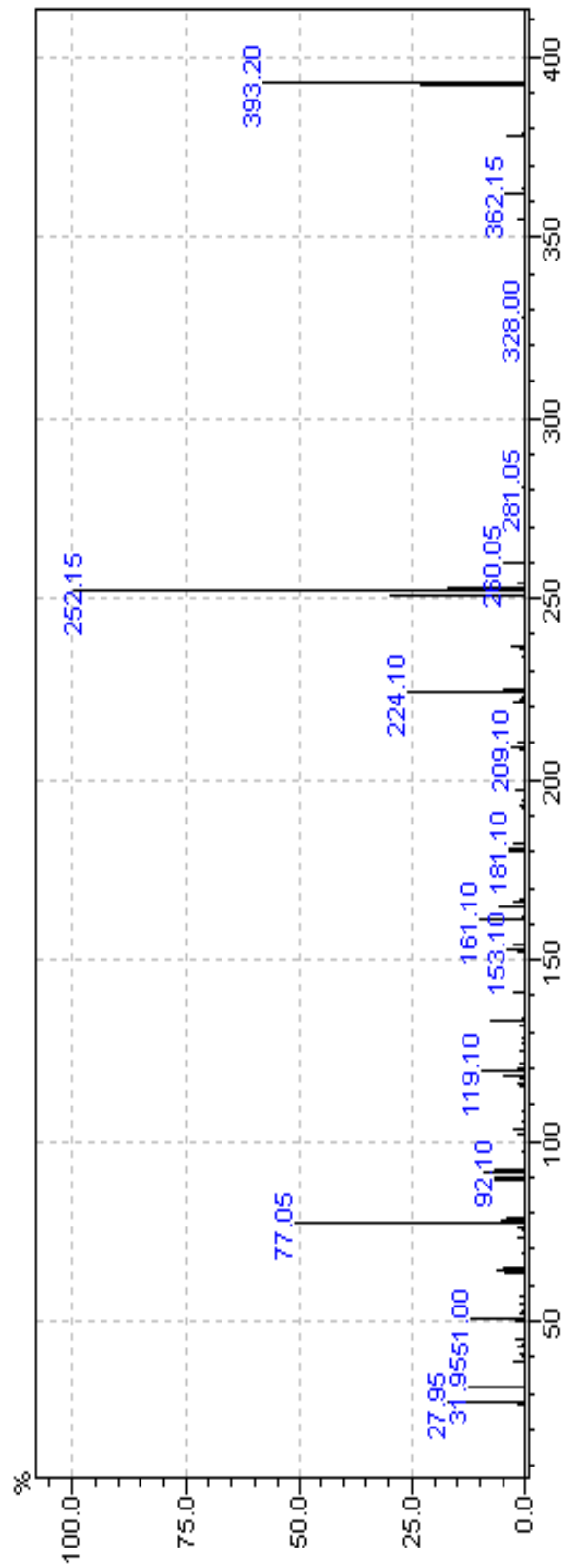


Figura 43: Espectro de EM do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4metoxfenil)-2*E*-propen-1-ona **48**.

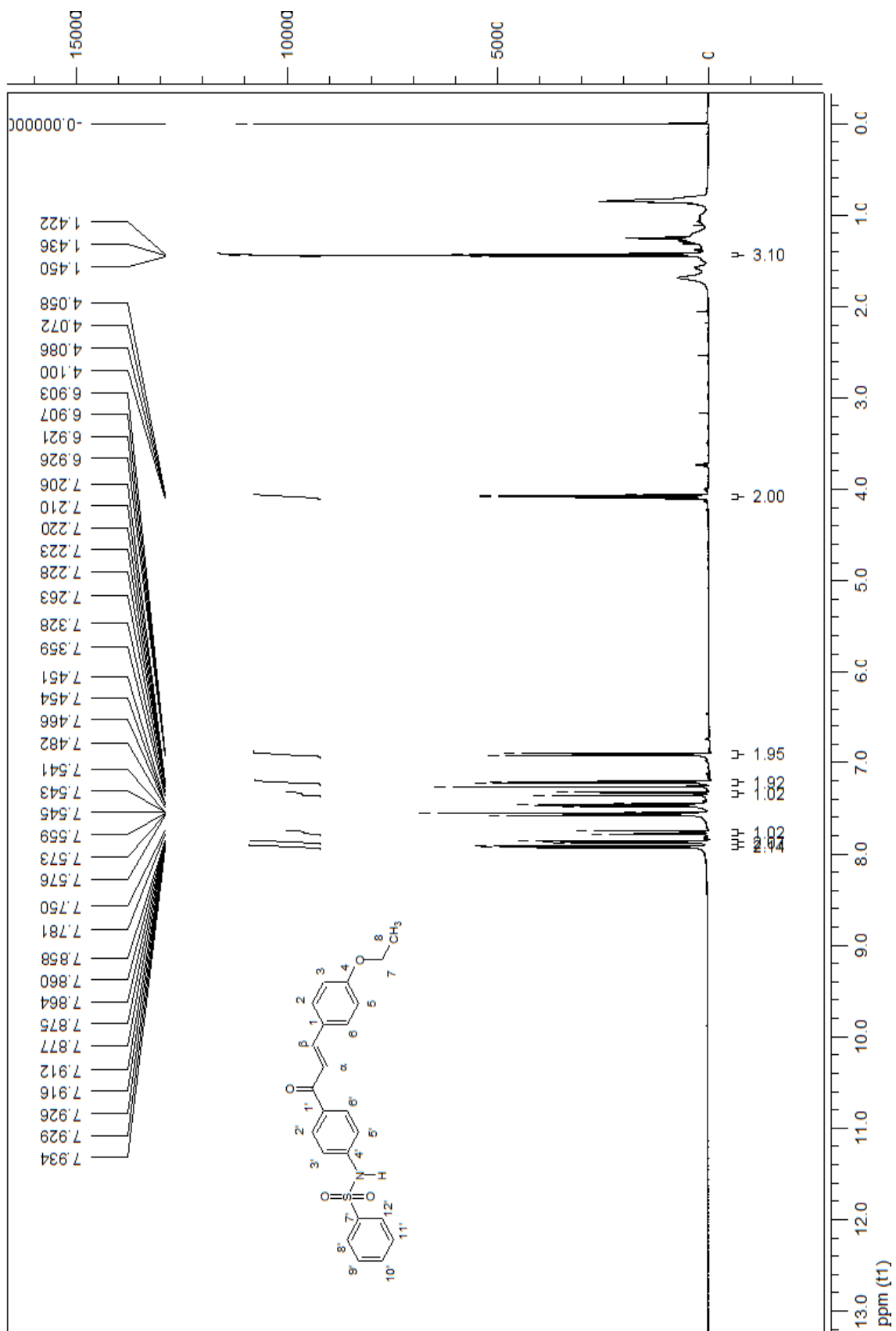


Figura 44: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2*E*-propen-1-ona **49**.

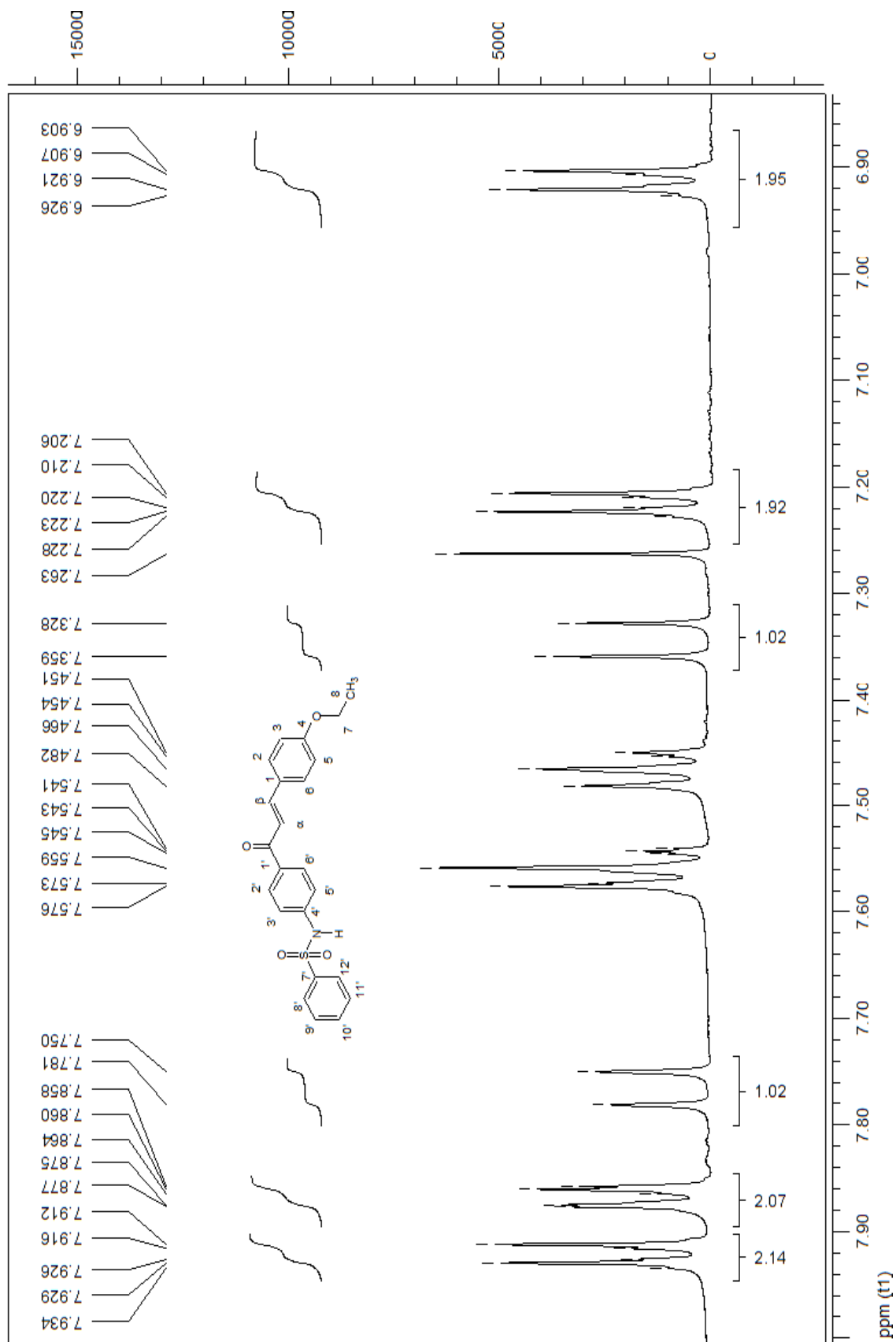


Figura 45: Espectro ampliado de 6,8 a 8,0 de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2*E*-propen-1-ona **49**.

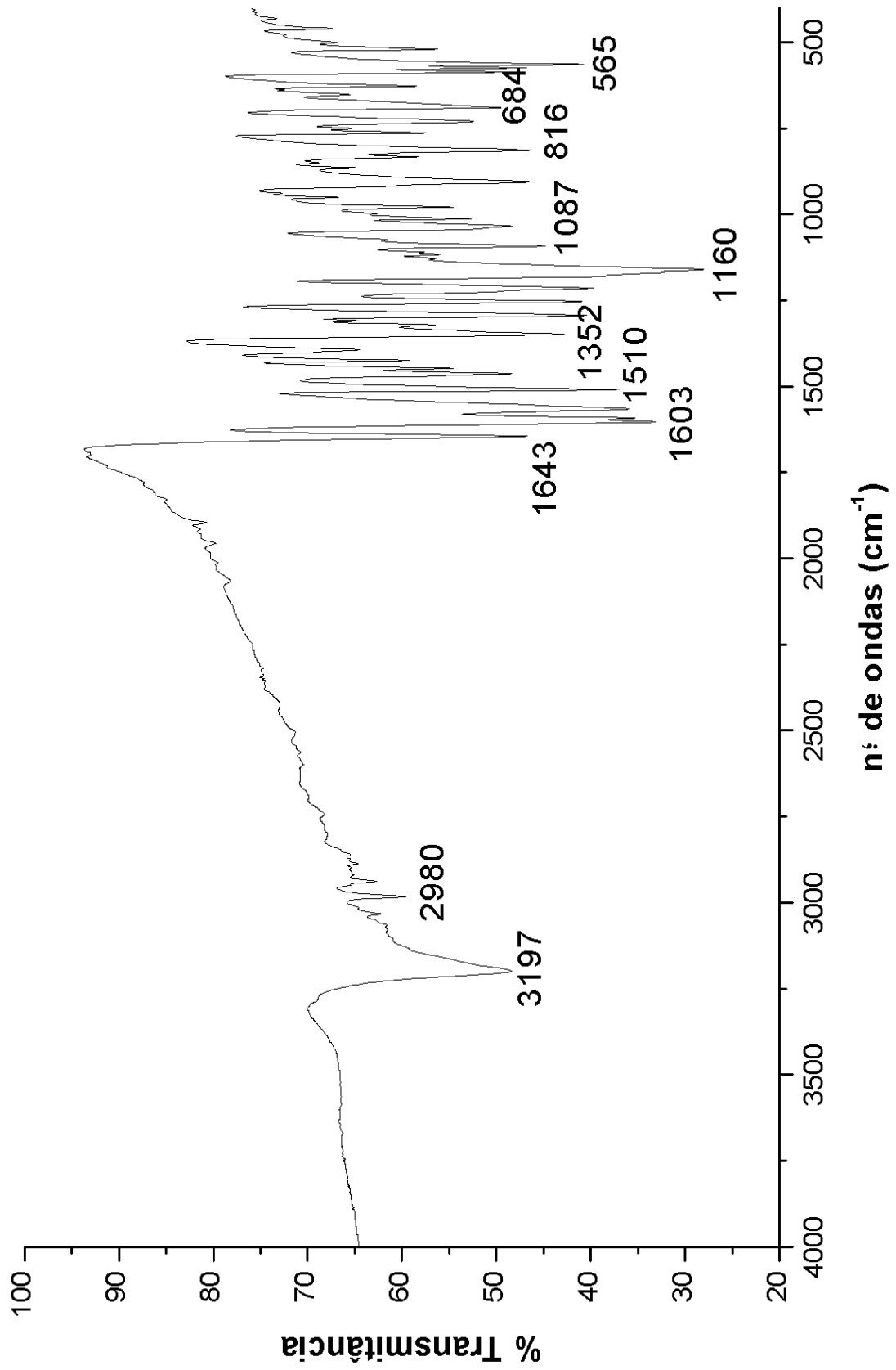


Figura 46: Espectro IV-TF do 1-[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2*E*-propen-1-ona **49**.

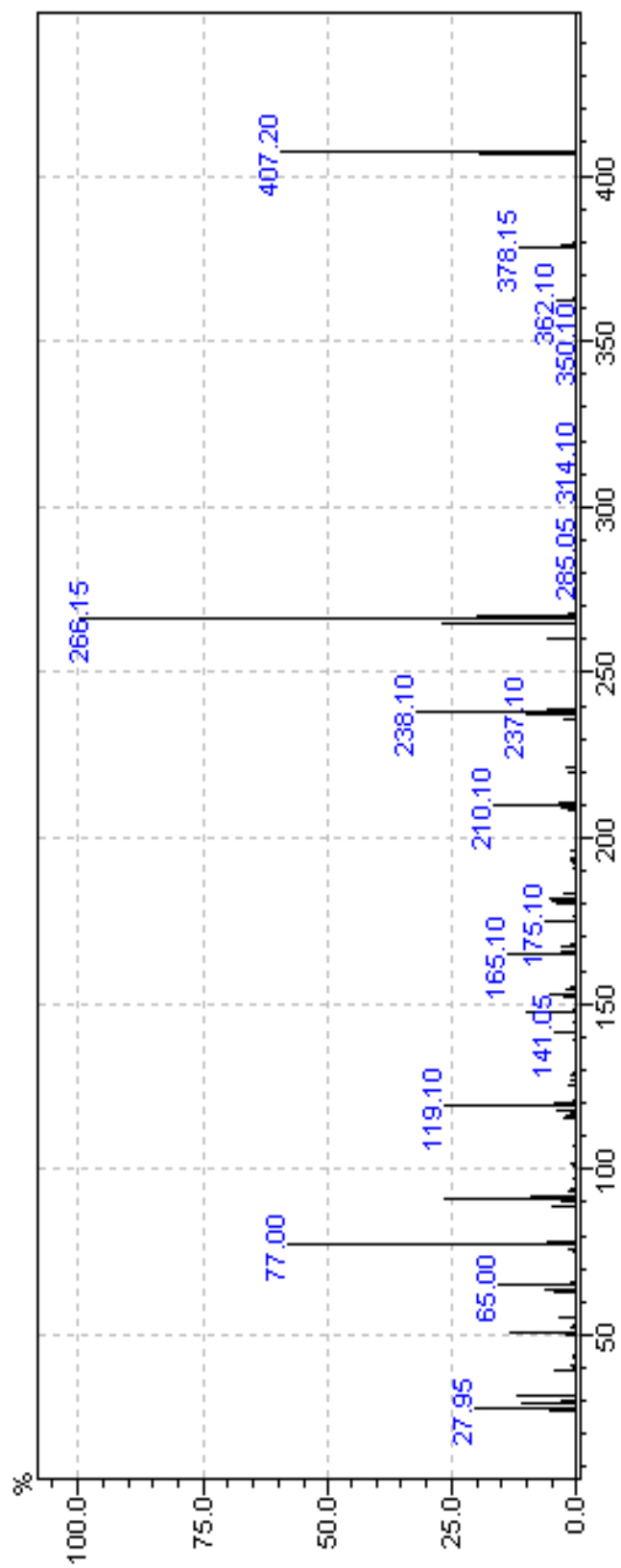


Figura 47: Espectro de EM do 1[4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etoxifenil)-2E-propen-1-ona **49**.

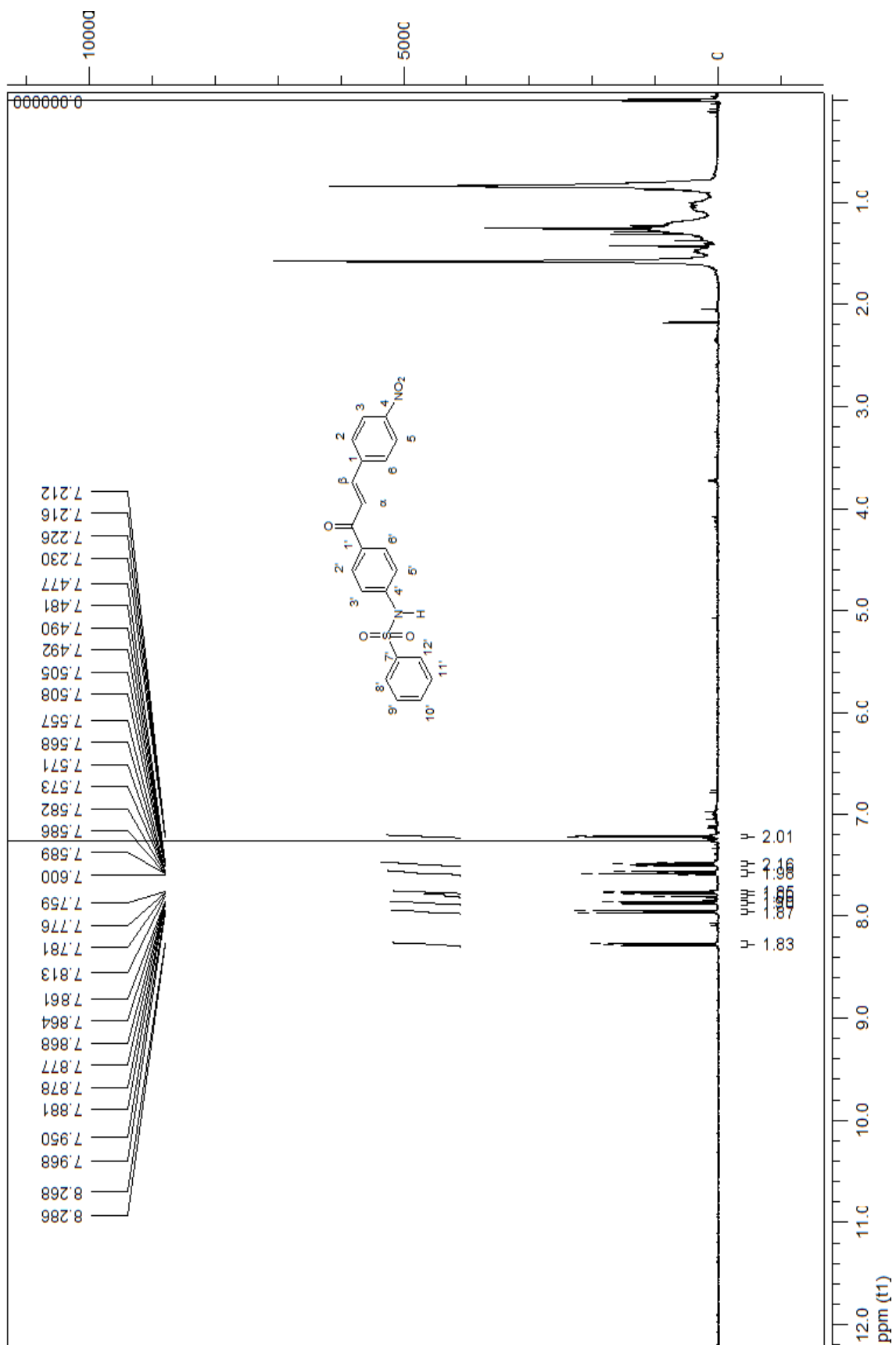


Figura 48: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-*N*-fenil-sulfonamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2*E*-propen-1-ona **50**.

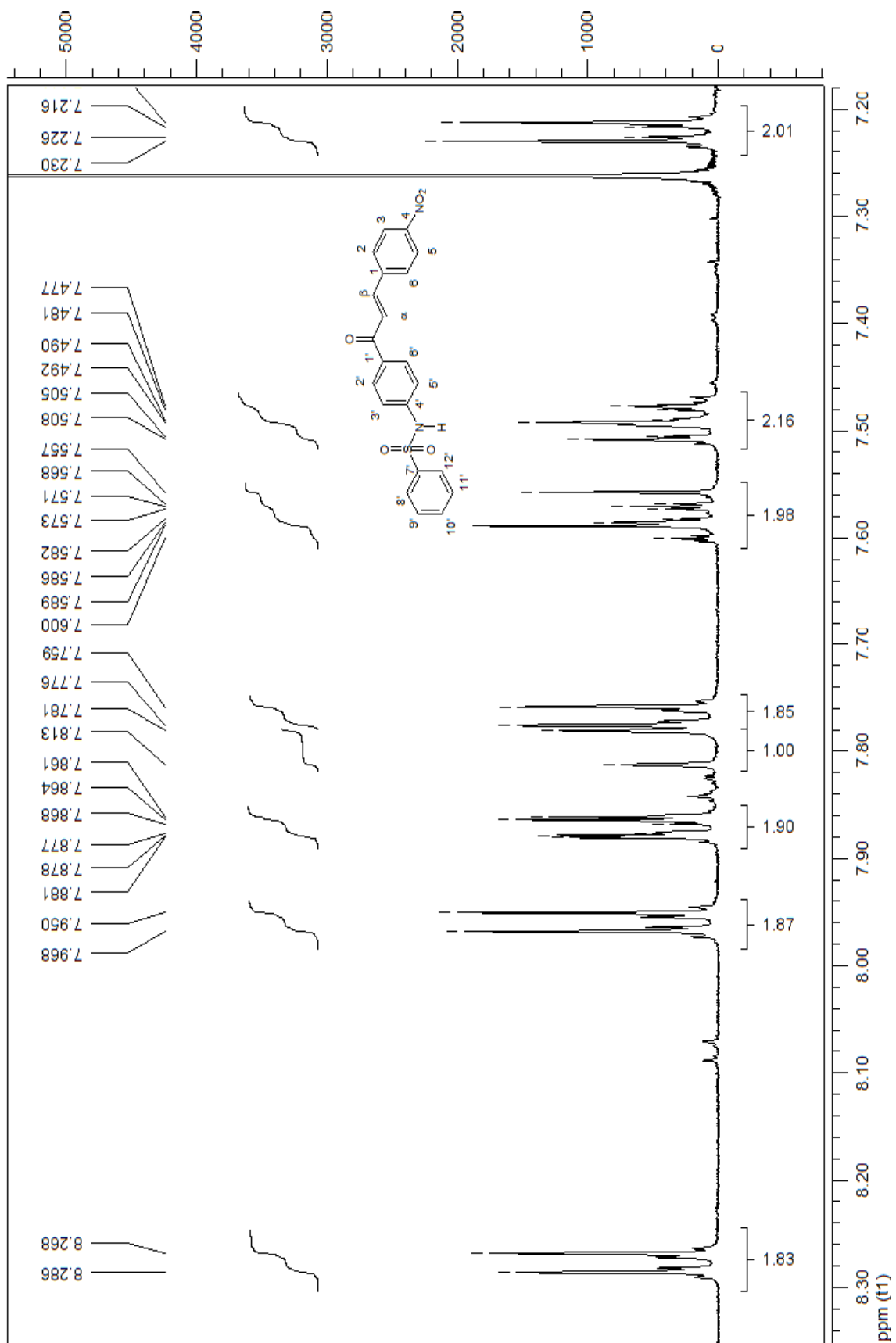


Figura 49: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[4'-N-fenil-sulfonamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona **50**.

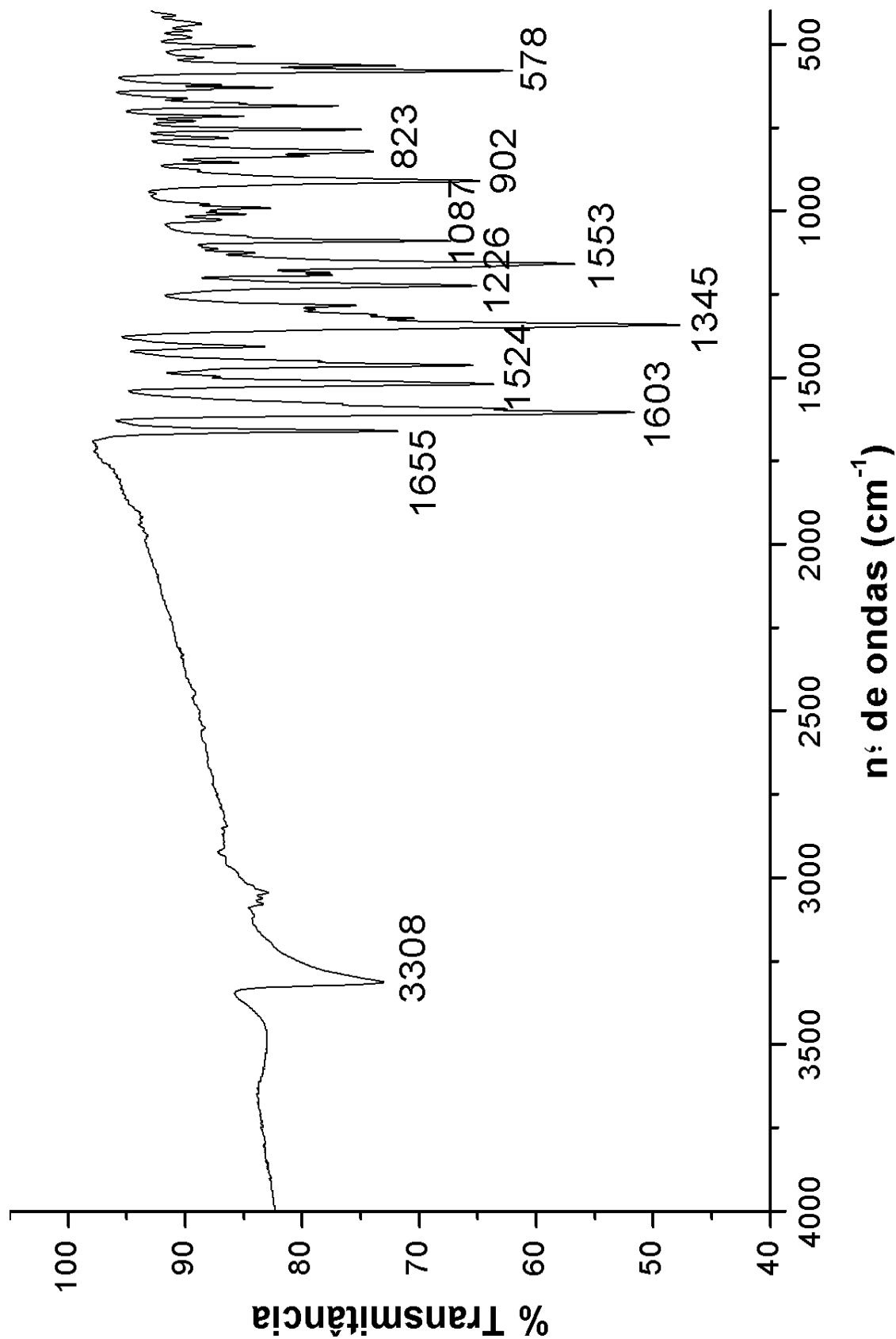


Figura 50: Espectro IV-TF do 1[4'-N-phenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 50.

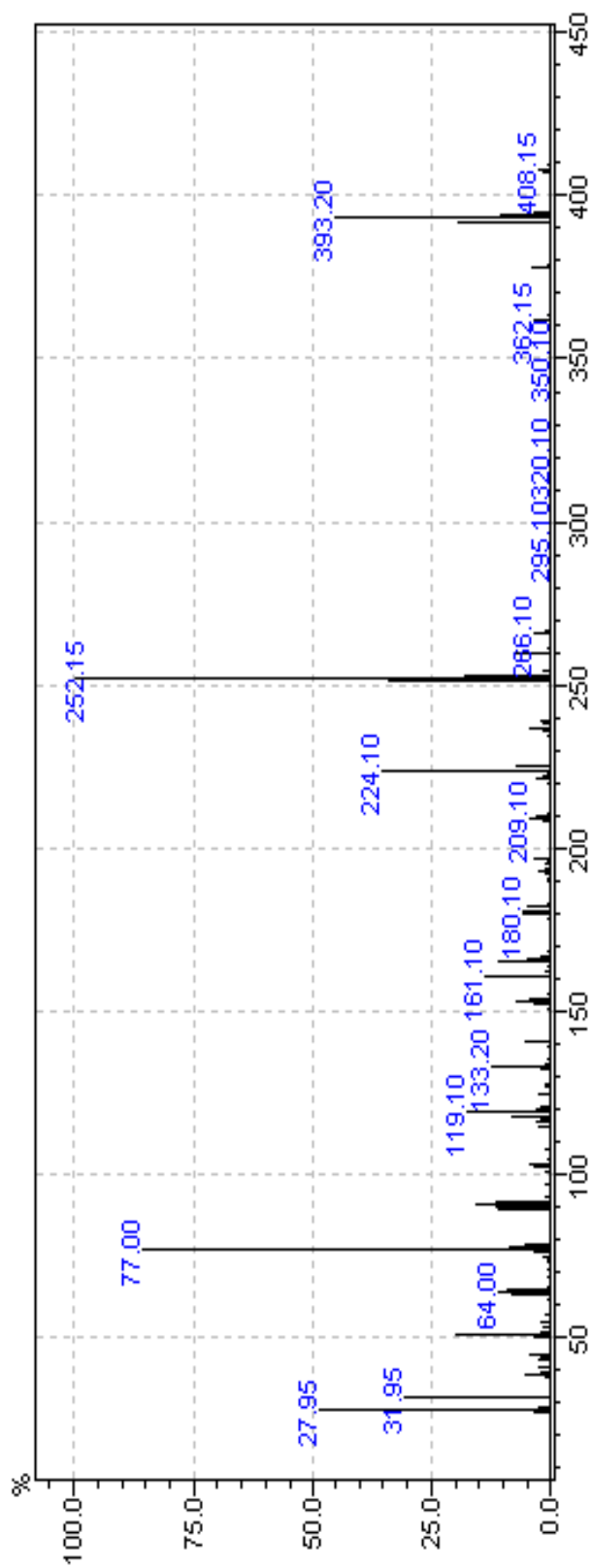


Figura 51: Espectro de EM do 1[4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2*E*-propen-1-ona **50**.

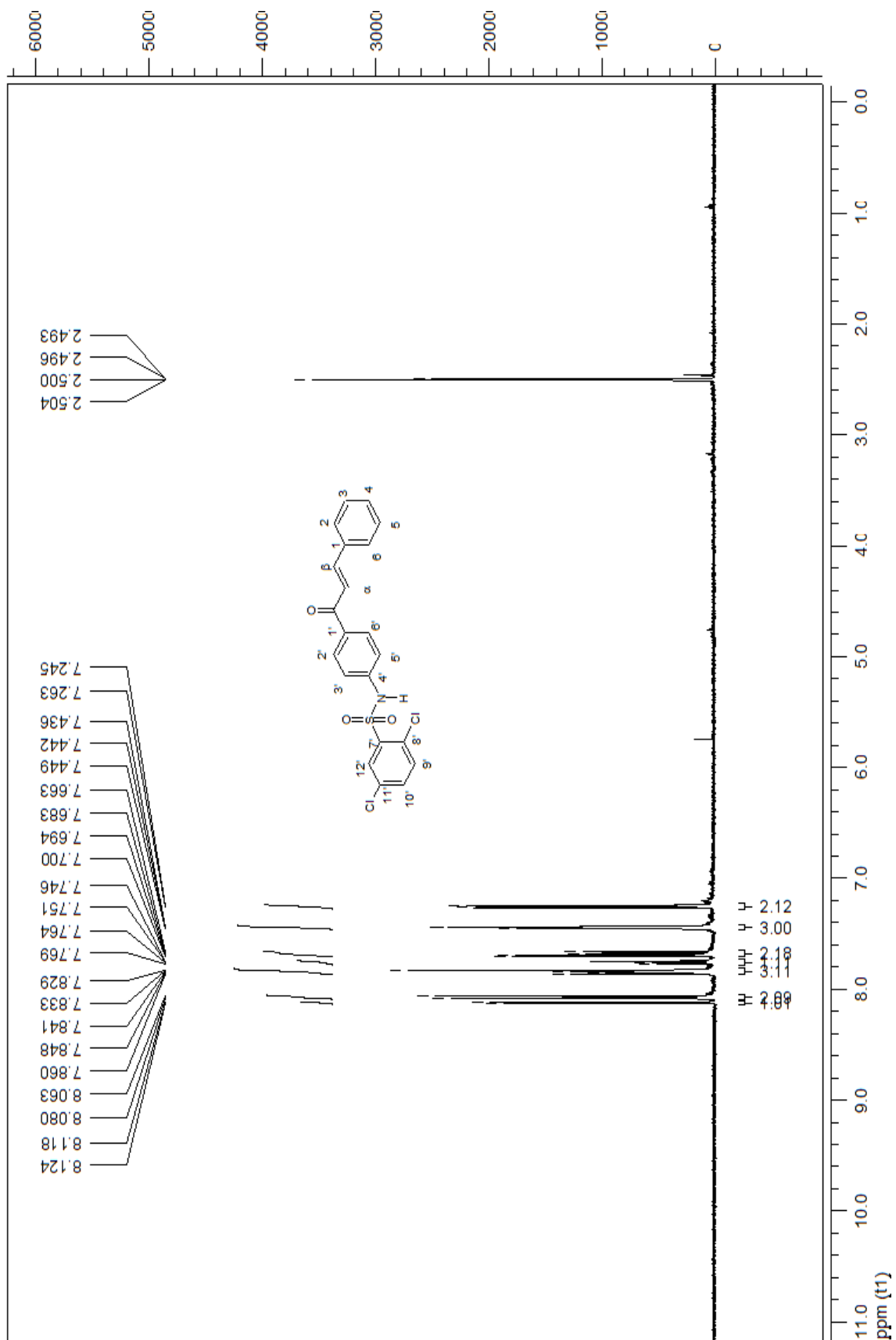


Figura 52: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2E-propen-1-ona **51**.

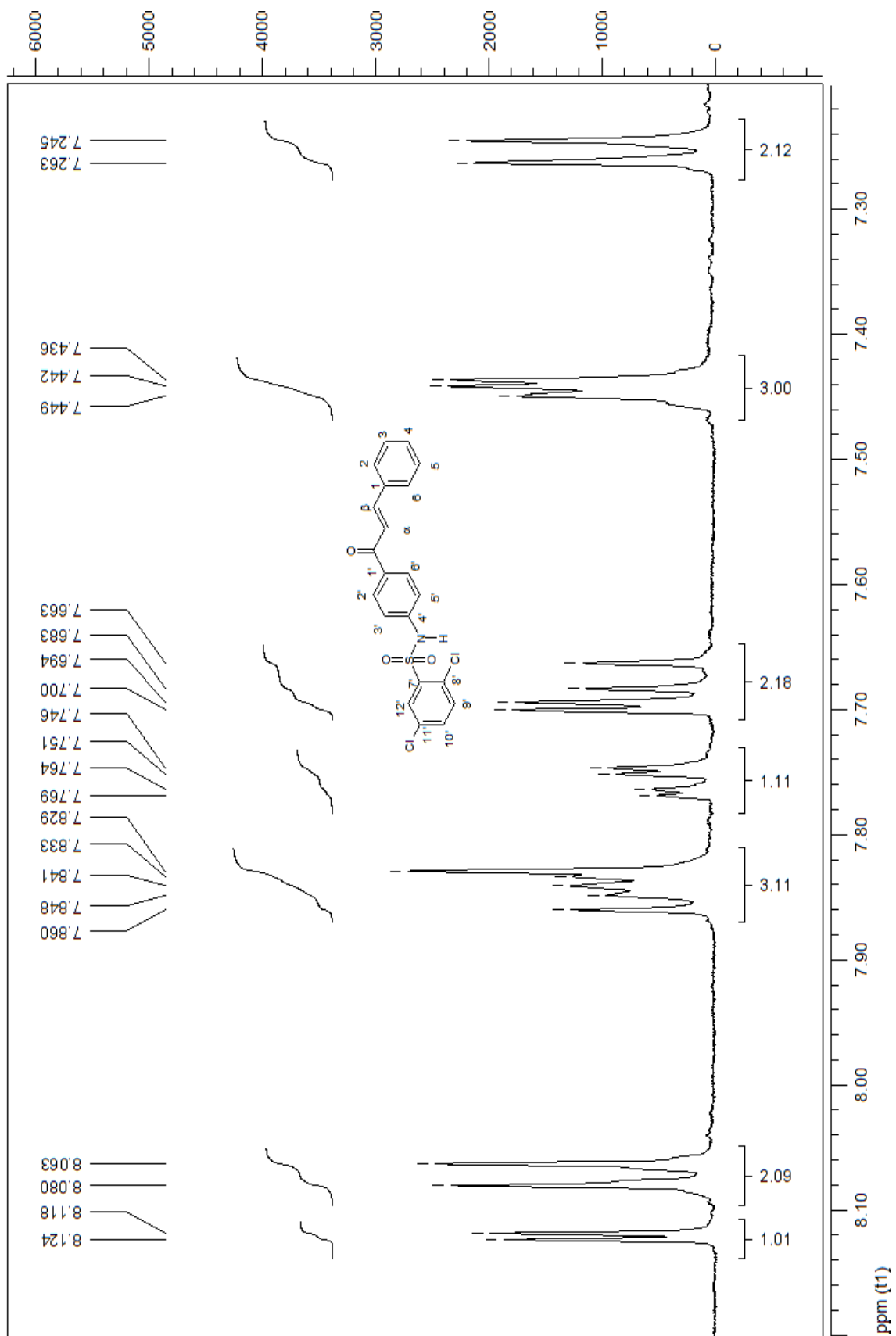


Figura 53: Espectro ampliado de 7,2 a 8,2 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-*N*-fenil-sulfonamidafenil]-3-(fenil)-2*E*-propen-1-ona **51**.

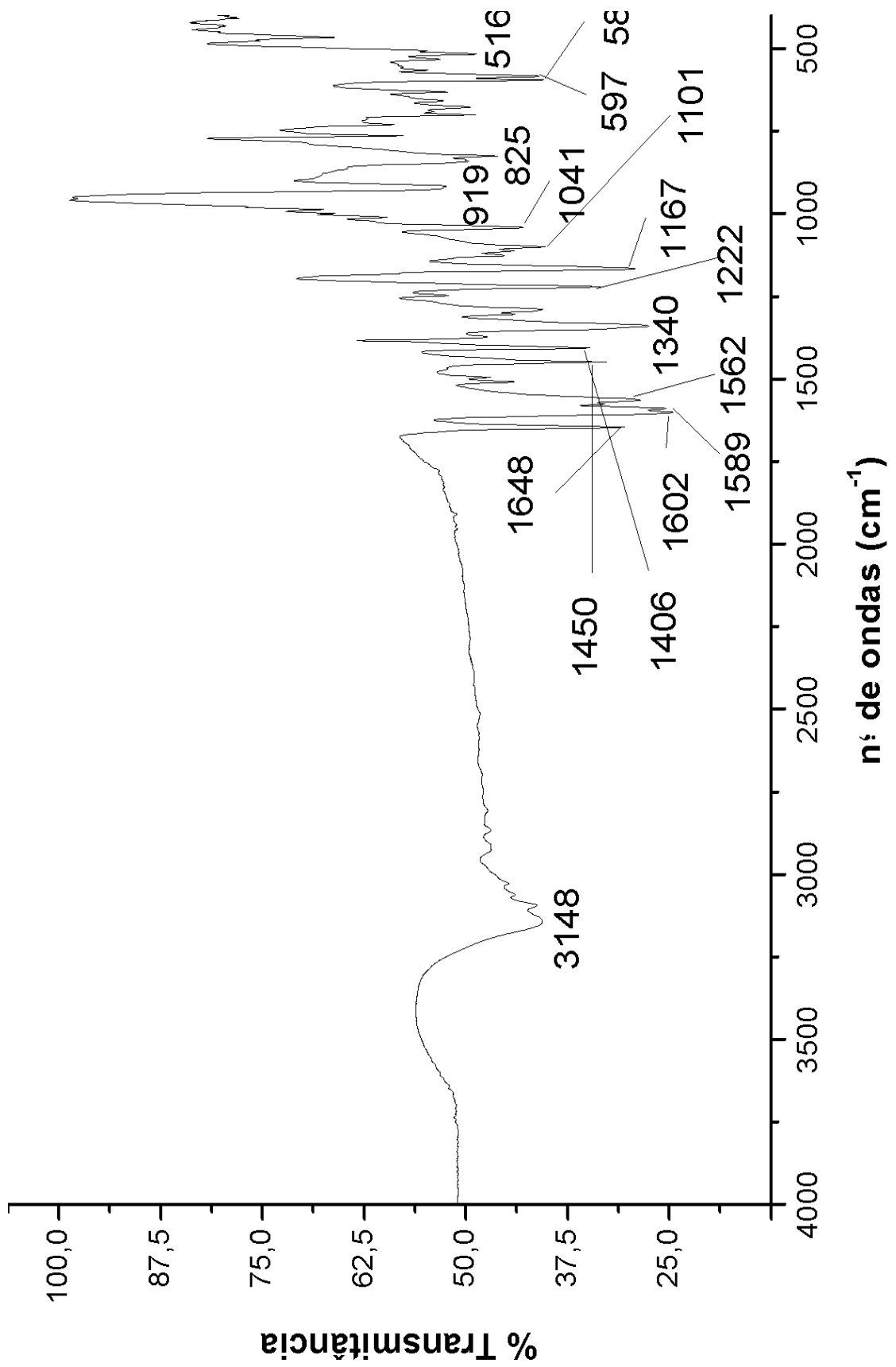


Figura 54: Espectro IV-TF da ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(fenil)-2*E*-propen-1-ona **51**.

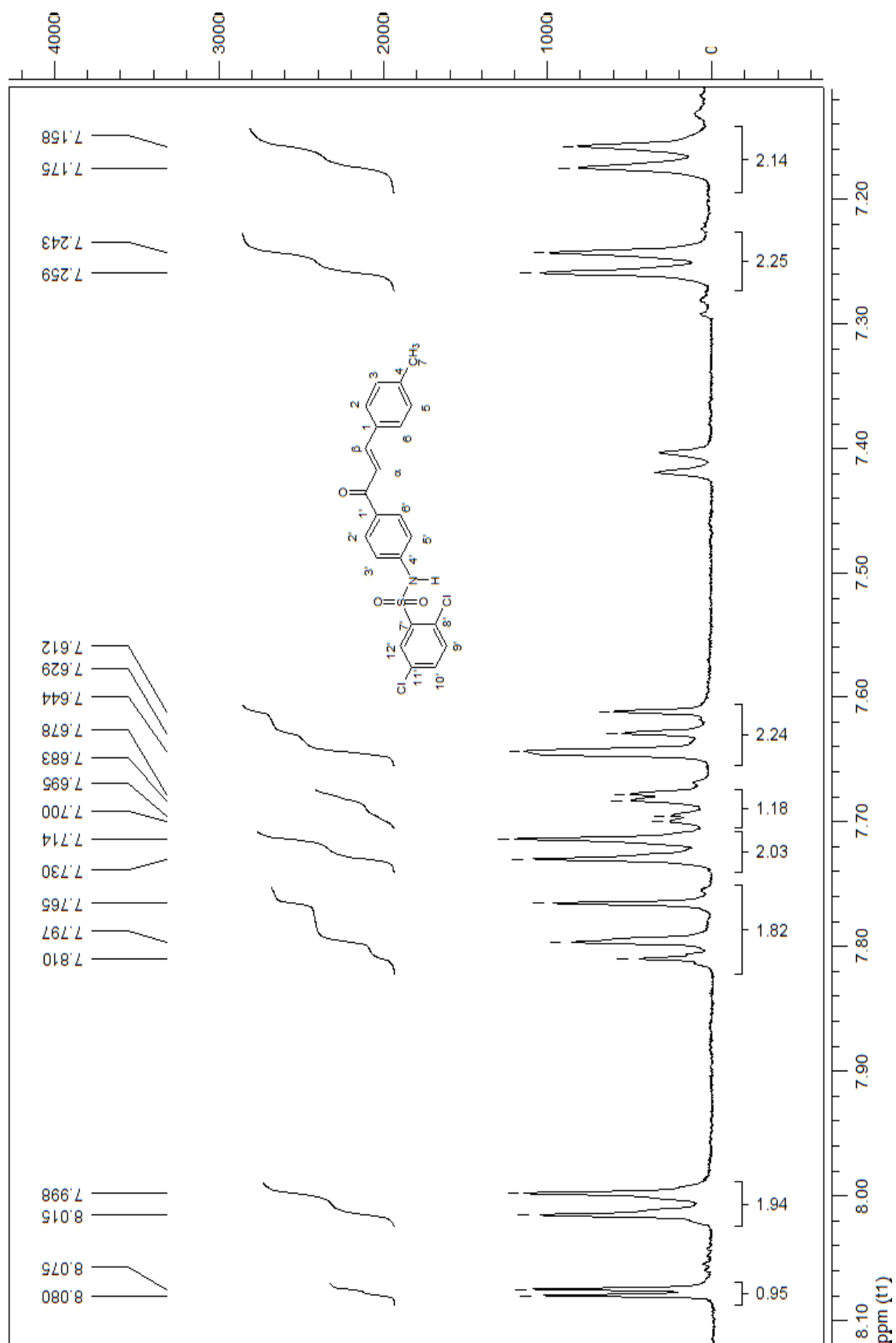


Figura 56: Espectro ampliado de 7,1 a 8,1 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2*E*-propen-1-ona **52**.

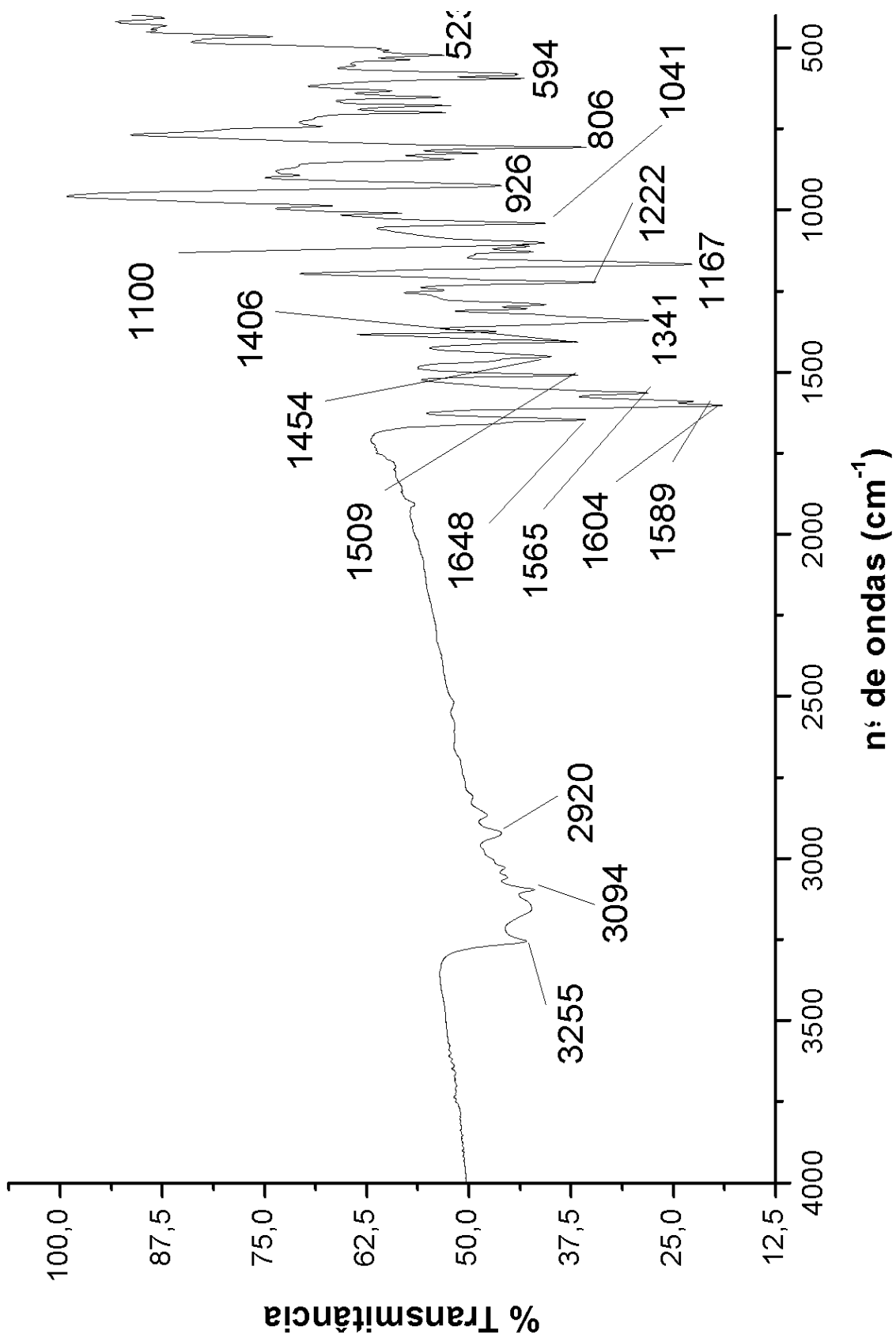


Figura 57: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metilfenil)-2E-propen-1-ona 52.

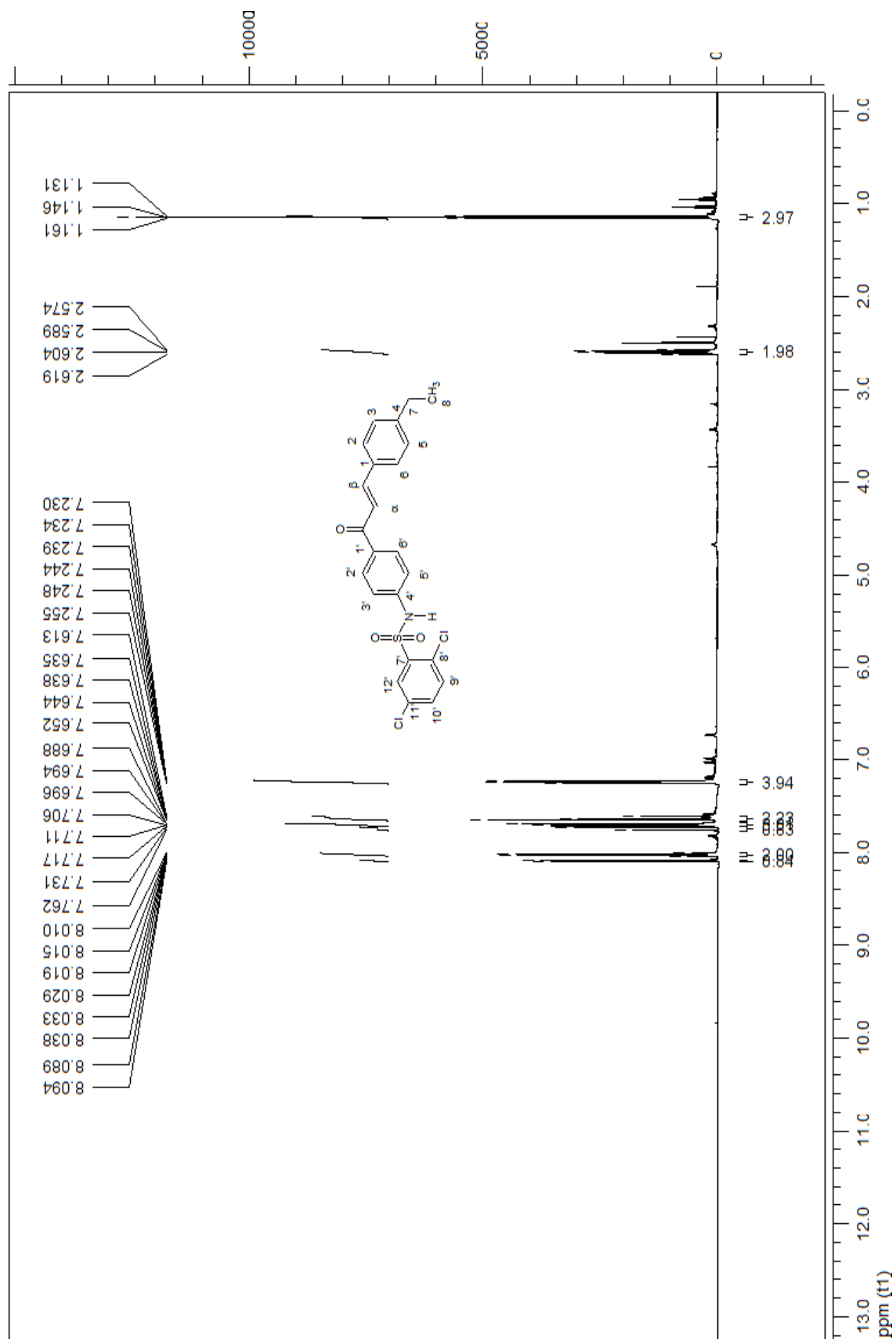


Figura 58: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona **53**.

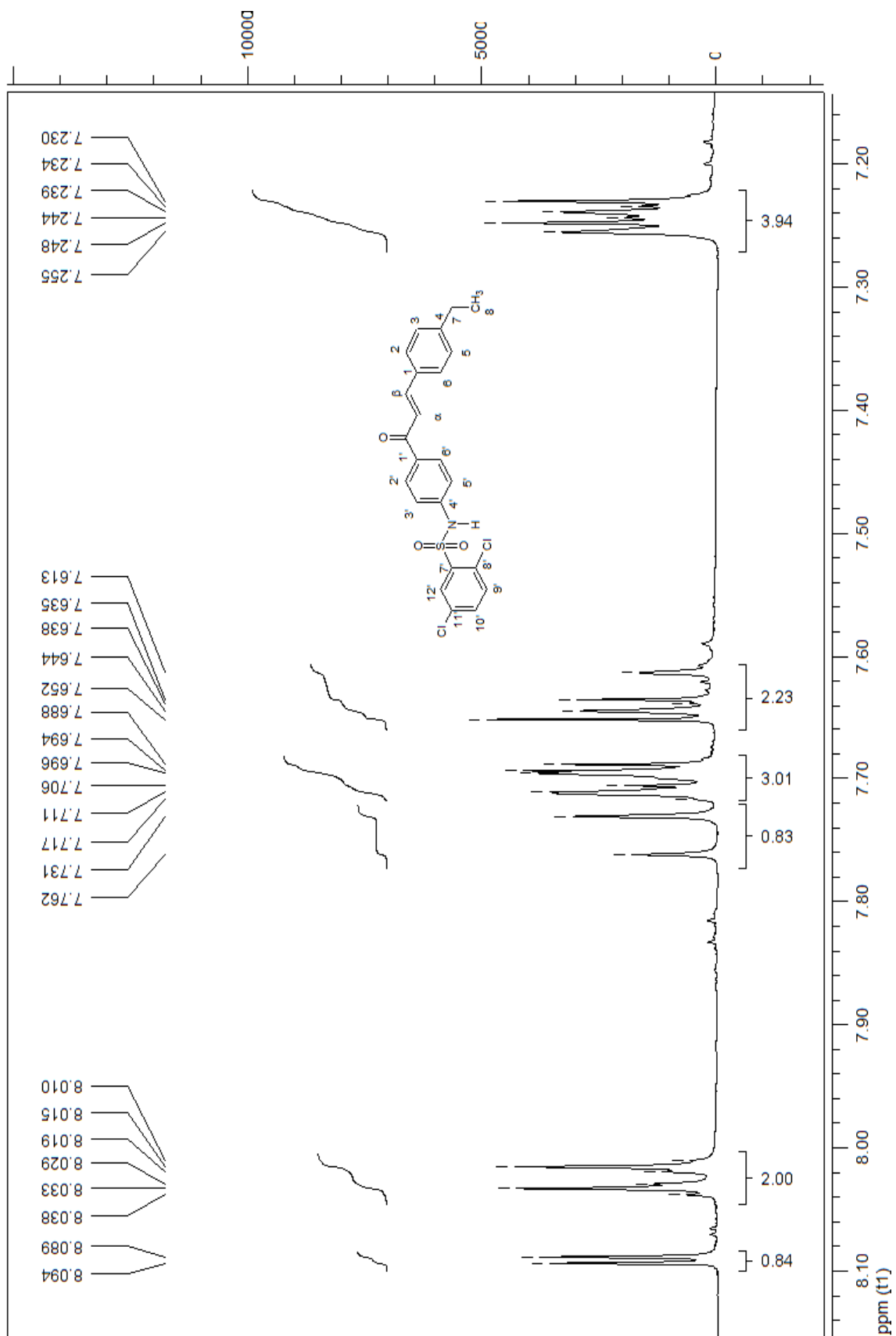


Figura 59: Espectro ampliado de 7,1 a 8,2 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2E-propen-1-ona **53**.

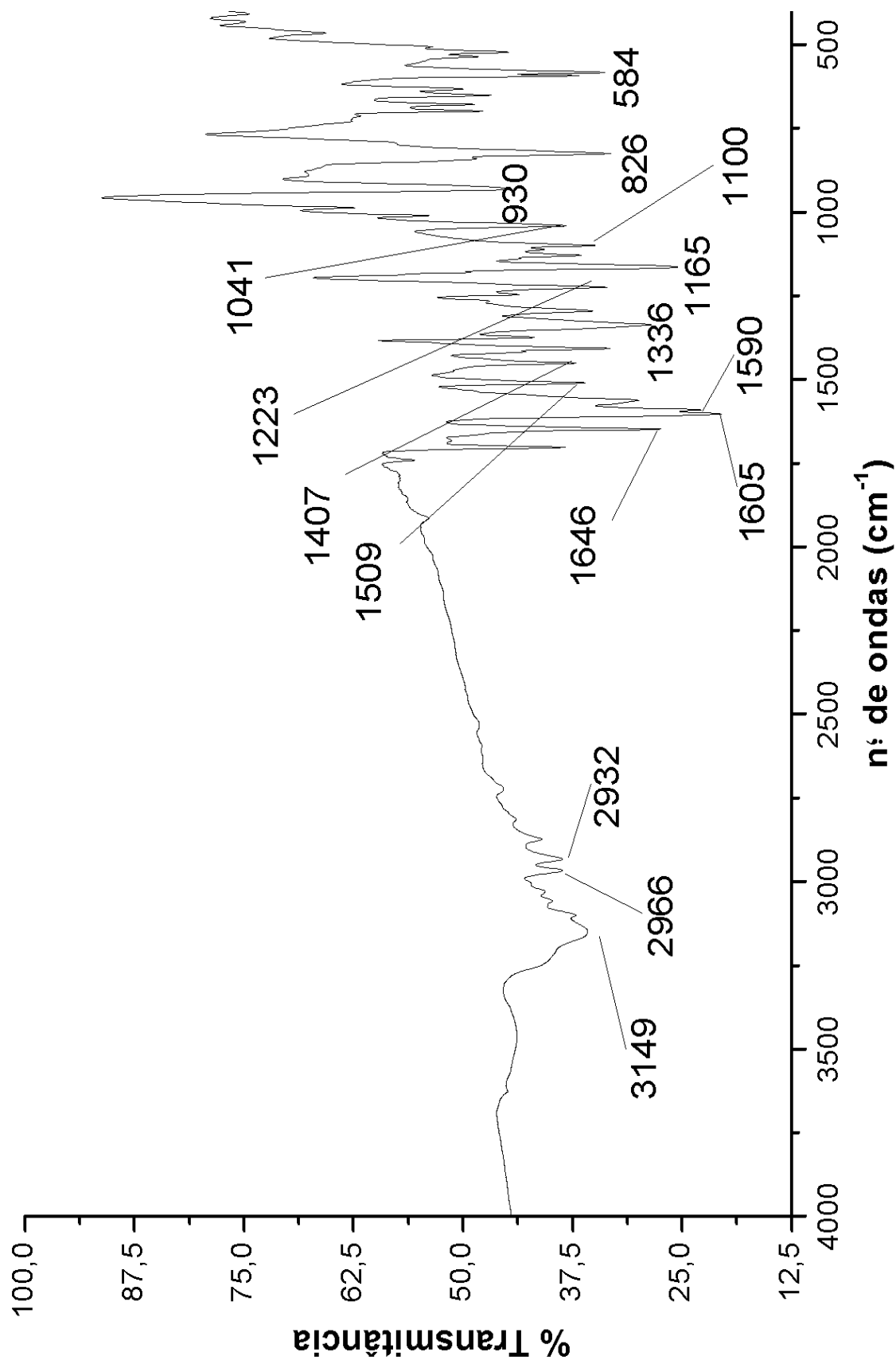


Figura 60: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-etilfenil)-2*E*-propen-1-ona 53.

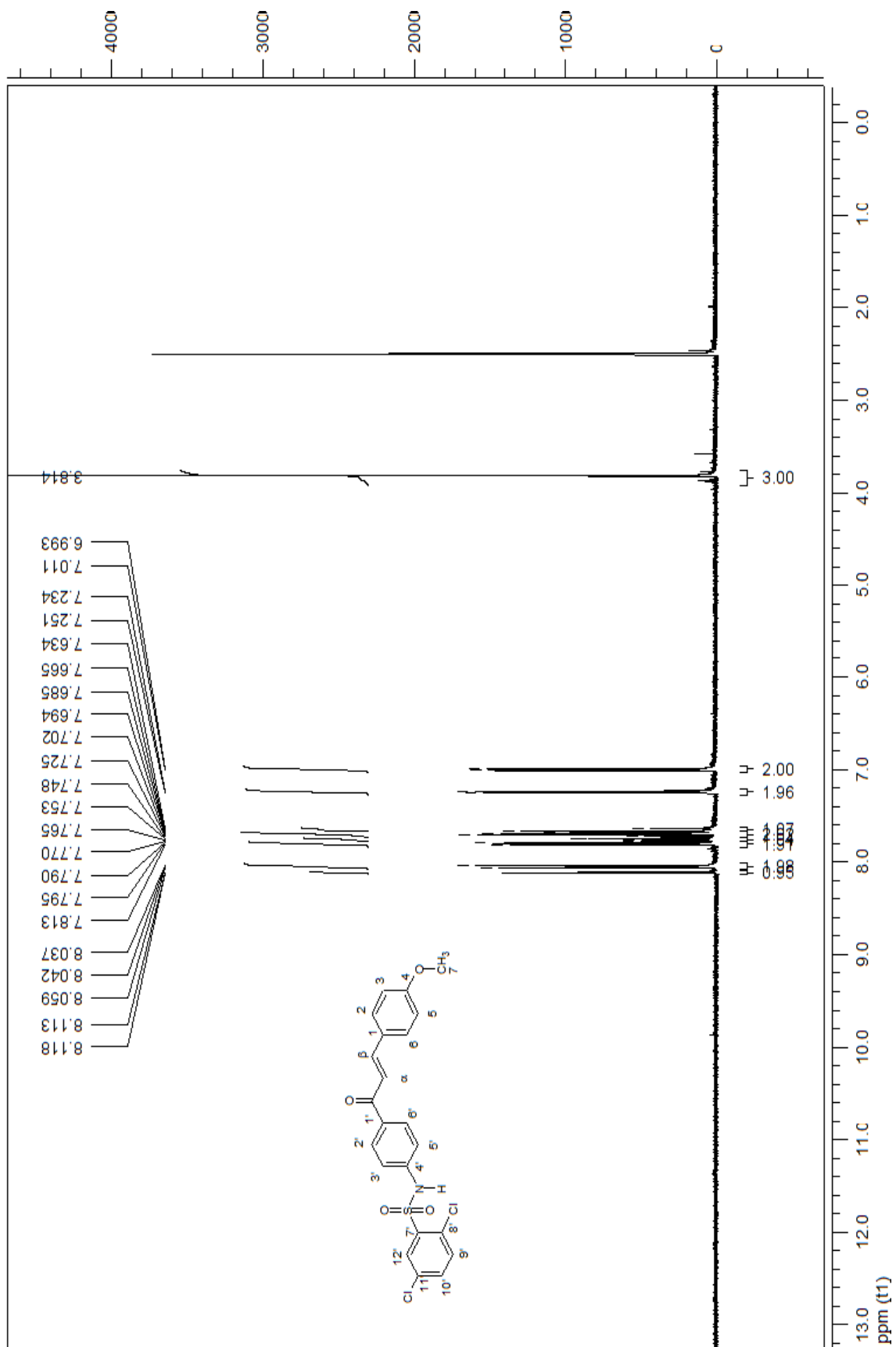


Figura 61: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-*N*-fenil-sulfonamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2*E*-propen-1-ona **54**.

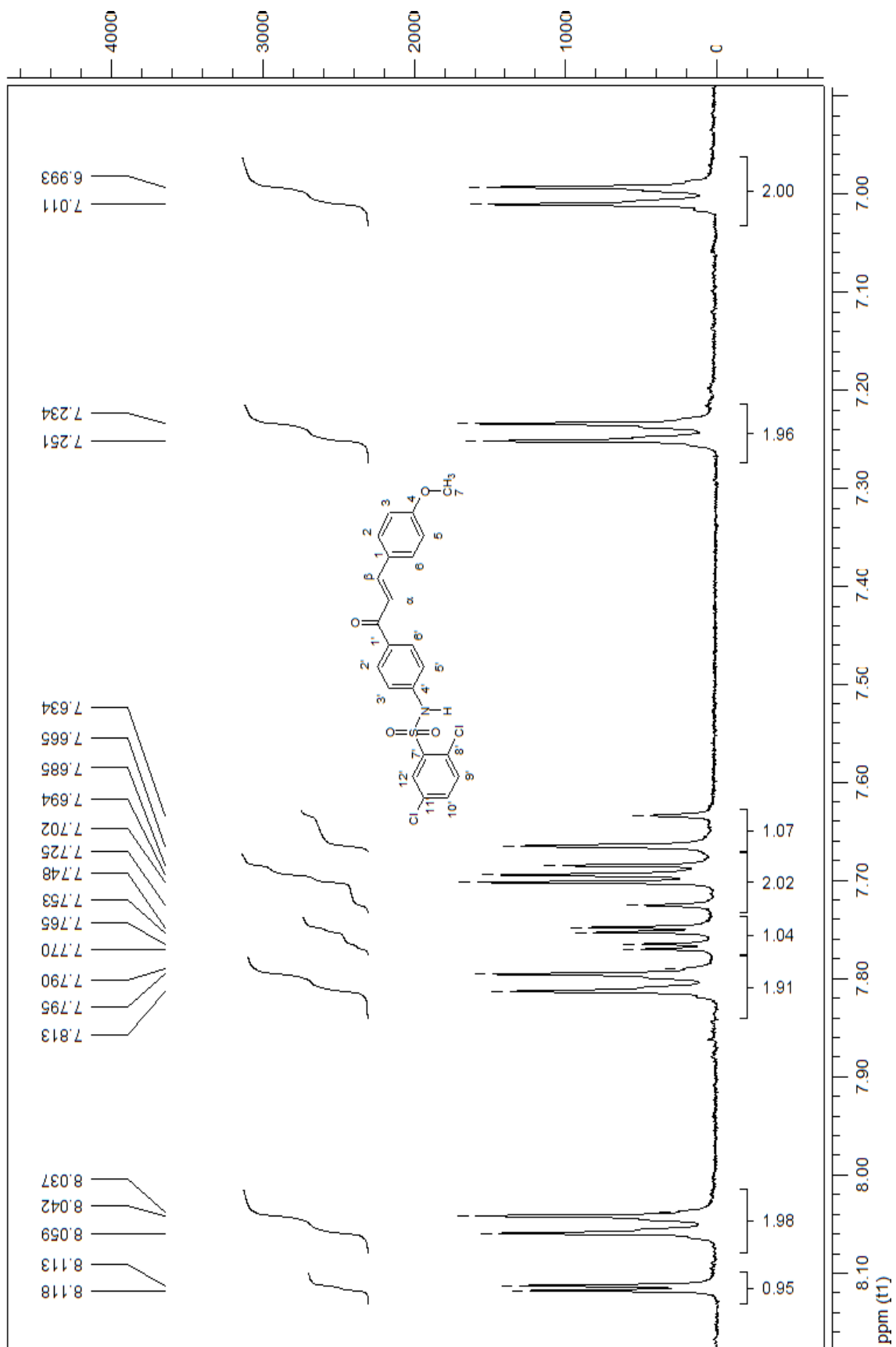


Figura 62: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2E-propen-1-ona **54**.

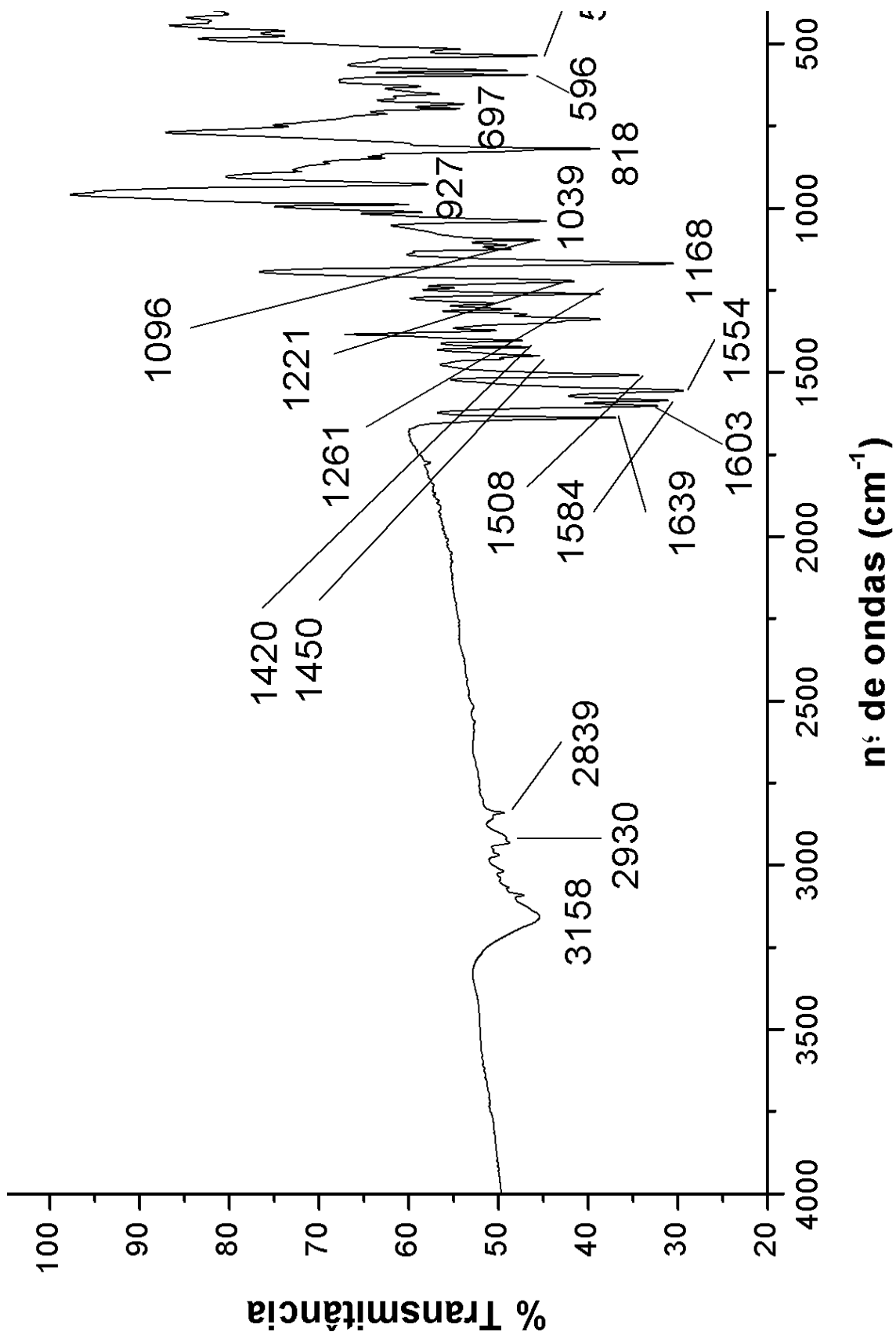


Figura 63: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-metoxifenil)-2E-propen-1-ona 54.

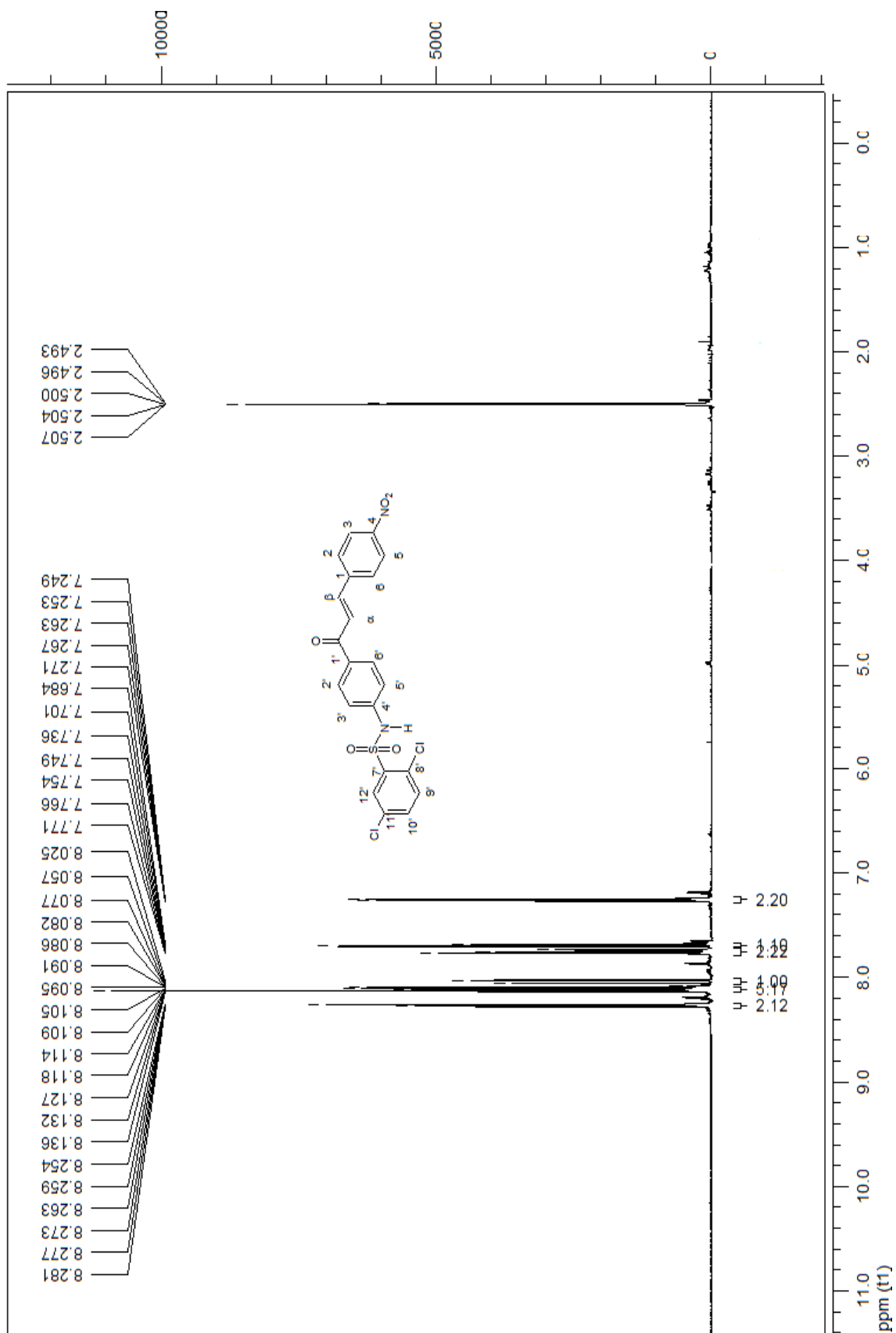


Figura 64: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-*N*-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2*E*-propen-1-ona **55**.

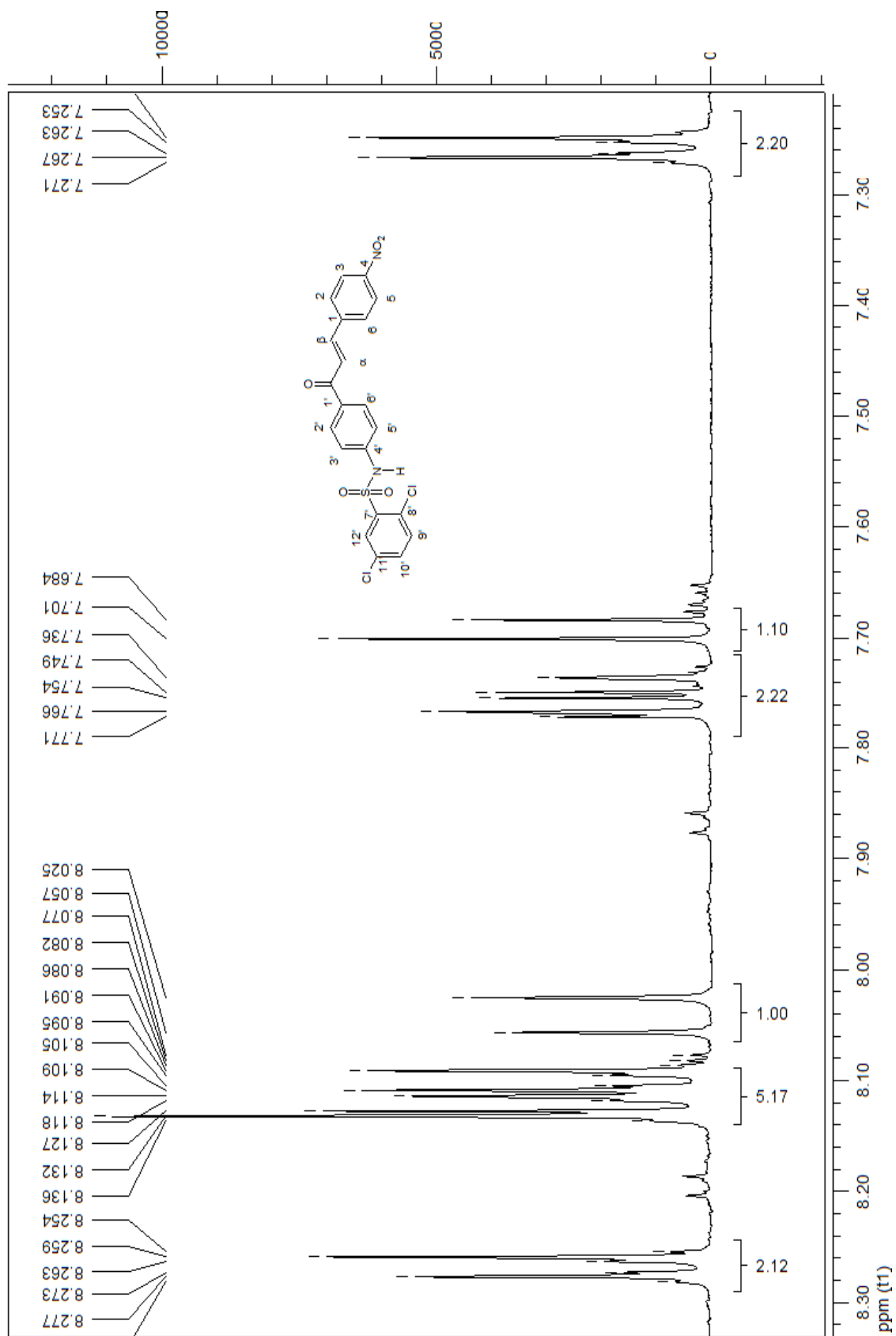


Figura 65: Espectro ampliado de 7,2 a 8,3 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona **55**.

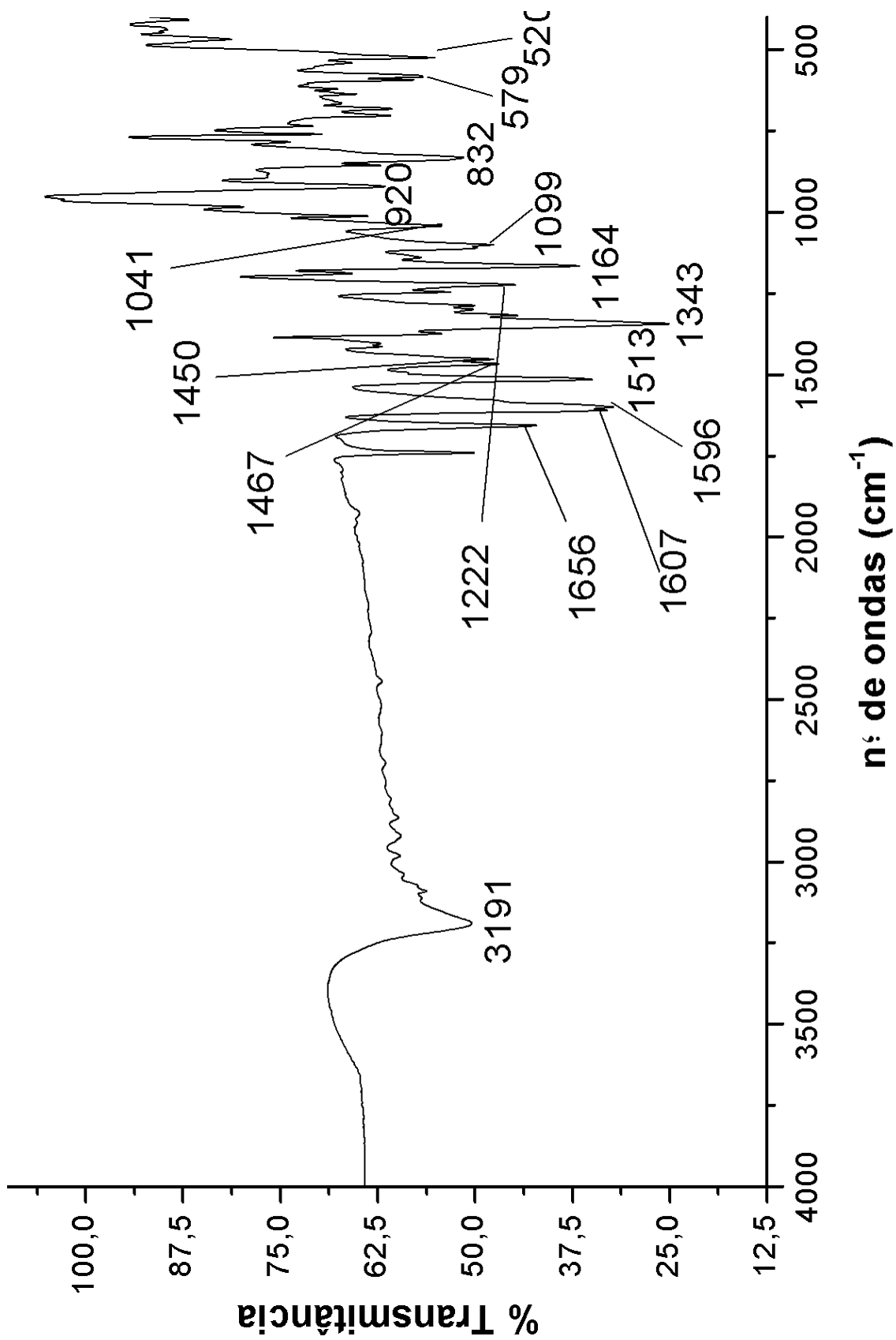


Figura 66: Espectro IV-TF do 1[2,5-dicloro-4'-N-fenil-sulfonilamidafenil]-3-(4-nitrofenil)-2E-propen-1-ona 55.

ANEXO II

Tomando como exemplo o composto **49**, alguns íons resultantes da fragmentação das chalconas sulfoniladas seguem abaixo.

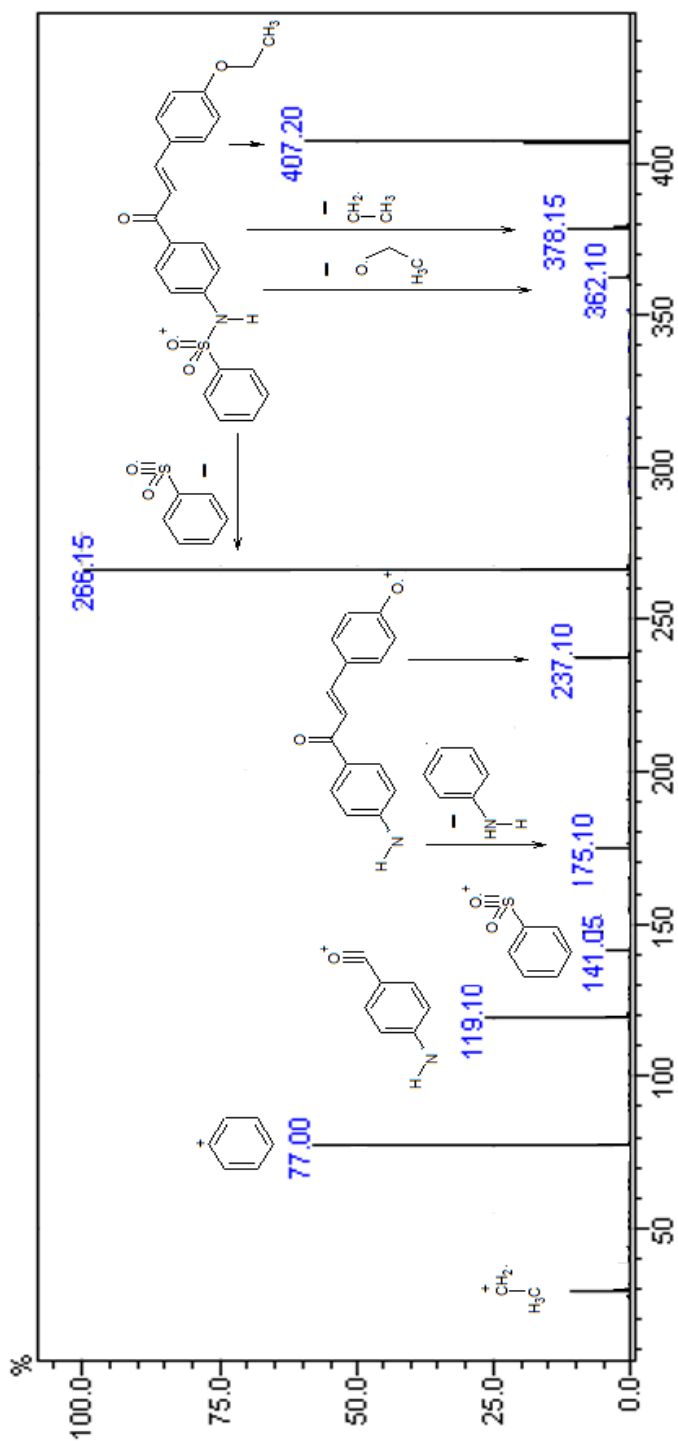


Figura 67: Principais íons observados pela análise por espectrometria de massas para o composto **49**.

ANEXO III

O ANEXO III destaca o artigo sobre a análise cristalográfica por difração de raios X dos compostos **36** e **38**, publicado pela revista Acta Crystallographica Section C, no mês de julho de 2011.

