

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DOUTORADO EM QUÍMICA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO QUÍMICA E
AValiação CITOTÓXICA DE CHALCONAS, CHALCONAS
SULFONAMIDAS E QUINOLINONAS

Mirian Rita Carrilho de Castro

Goiânia – GO – Brasil

Setembro de 2017

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

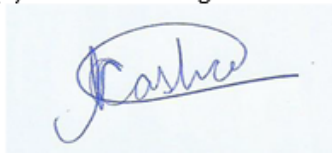
Nome completo do autor: Mirian Rita Carrilho de Castro

Título do trabalho: **SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO QUÍMICA E
AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DE CHALCONAS, CHALCONAS SUL-
FONAMIDAS E QUINOLINONAS**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Assinatura do(a) autor(a)²

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Ciente e de acordo:



Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 20 / 10 /2017

**Síntese, Caracterização Físico Química e Avaliação
Citotóxica de Chalconas, Chalconas Sulfonamidas e
Quinolinonas**

Mirian Rita Carrilho de Castro

Tese apresentada ao programa de Pós-
graduação em Química da Universidade
Federal de Goiás, como requisito para
obtenção do grau de Doutor em
Química.

Orientadora: Profa. Dra. Caridad Noda Pérez
Coorientador: Prof: Felipe Terra Martins

Goiânia
2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA


Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

Ata da defesa de Tese de Doutorado de Mirian Rita Carrilho de Castro, aluna regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Doutora em Química.

Aos dias 01 (um) de setembro do ano de 2017 (dois mil e dezessete), com início às 14:00 hs (catorze horas) no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Prof. Dra. Caridad Noda Perez (UFG), Prof. Dr. Felipe Terra Martins (UFG), Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes (UFC), Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG), Prof. Dra. Lee Chen Chen (UFG) e Prof. Dr. Boniek Gontijo Vaz (UFG), sob a presidência da primeira, para julgar a tese de Mirian Rita Carrilho de Castro intitulada: "Síntese, caracterização físico-química e avaliação citotóxica de chalconas, chalconas sulfonamidas e quinolinonas". A presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra à candidata para que a mesma fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, a candidata foi arguida pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:

Prof. Dra. Caridad Noda Perez: APROVADA
Prof. Dr. Felipe Terra Martins: APROVADA
Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes: APROVADA
Prof. Dr. Ademir João Camargo: APROVADA
Prof. Dra. Lee Chen Chen: aprovada
Prof. Dr. Boniek Gontijo Vaz: aprovada

A seguir, na presença do público e da candidata, a presidente da Banca Examinadora declarou que Mirian Rita Carrilho de Castro, candidata ao título de doutora em Química foi: Aprovada (X); Reprovada (), conforme justificativa em documento anexo a esta ata. Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, a Senhora Presidente cumprimentou a candidata e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Lídia dos Santos Ferreira de Freitas, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 01 de setembro de 2017.



Prof. Dra. Caridad Noda Perez (UFG)



Prof. Dr. Felipe Terra Martins (UFG)



Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes (UFC)



Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



Prof. Dra. Lee Chen Chen (UFG)



Prof. Dr. Boniek Gontijo Vaz (UFG)

Carrilho de Castro, Mirian Rita
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO QUÍMICA E AVALIAÇÃO
CITOTÓXICA DE CHALCONAS, CHALCONAS SULFONAMIDAS E
QUINOLINONAS [manuscrito] / Mirian Rita Carrilho de Castro. - 2017.
xxii, 206 f.: il.

Orientador: Prof. Caridad Noda Pérez; co-orientador Felipe Terra
Martins.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2017.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Chalconas. 2. sulfonamidas. 3. Câncer. I. Noda Pérez, Caridad,
orient. II. Título.

CDU 54

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Mancel que sempre esteve ao meu lado, aos meus filhos Cesar e Luis, a minha netinha Alice, a minha nora Revenny, a meus pais que sempre estão comigo o tempo todo (in memoria), a meus irmãos Andréia, Donizetti em especial Adriana e Fernando.

AGRADECIMENTOS

Primeiro de tudo, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Agradeço também pela paciência, carinho, força, amizade, conselhos, incentivos e compreensão que meus familiares e amigos me proporcionaram durante esta jornada. Em especial meu marido Mancel, meus filhos Cesar Eduardo e Luís Fernando e a minha netinha Alice Eduarda e nora Revenny.

A minha orientadora, Dr.^a Caridad Neda Pérez, pela confiança, paciência, amizade e generosidade ao me aceitar como orientanda, me dando a oportunidade de uma formação científica de qualidade incomparável.

Ao meu Co-orientador Dr. Felipe Terra Martins, pela colaboração e orientação em todas as etapas deste trabalho, pelas lições de otimismo, e também pela amizade e paciência.

Ao Dr. Guilherme Roberto pelos ensinamentos em orgânica.

É especialmente à doutoranda Aline Bernardes, pelos ensinamentos em síntese e pela amizade. Ao Doutorando Murilo dos Anjos pelos ensinamentos e amizade construída nesse percurso. À doutoranda Raquel por toda colaboração com a elucidação dos compostos.

As amizades construídas durante a jornada de trabalho: Fernanda, Cameron, José Antônio, Rosa e a Caroline Winter pela amizade, paciência e pelos momentos de descontração que passamos juntos.

Expresso aqui também minha gratidão, aos técnicos de laboratório da Universidade Federal de Goiás (UFG) e aos laboratórios de RMN, Lacem, Central Analítica (UFG), Oncologia (UFG) e seus respectivos responsáveis pelo suporte e atenção e a todos que colaboraram de alguma forma.

Fico grato pelo apoio financeiro fomentado pela FAPEG

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ESQUEMAS.....	xv
RESUMO	xviii
ABSTRACT.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
2.1. CHALCONA.....	24
2.2. SULFONAMIDAS.....	29
2.3. CHALCONAS SULFONAMIDAS	33
2.4. CÂNCER.....	37
3. MATERIAIS E MÉTODOS	39
3.1. MATERIAIS.....	39
3.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	40
3.2.1. SÍNTESES DAS ACETOFENONAS SULFONAMIDAS	40
33: <i>N</i> -(2-acetilfenil)benzenosulfonamida.....	42
34: <i>N</i> -(3-acetilfenil)benzenosulfonamida.....	42
35: <i>N</i> -(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida:.....	43
36: <i>N</i> -(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida:.....	43
37: <i>N</i> -(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida:.....	44

3.2.2. SÍNTESE DA CHALCONA E DERIVADO	44
39: (2 <i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona:.....	46
40: (2 <i>Z</i>)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -indol-3-ona:	46
3.2.3. SÍNTESES DE CHALCONAS SULFONAMIDAS E QUINOLINONAS	47
41: <i>N</i> -{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida	50
42: <i>N</i> -{2-[(2 <i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida....	51
43: <i>N</i> -{3-[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida	52
44: 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona	52
45a: 2,5-dicloro- <i>N</i> -{2-[(2 <i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:	53
45b: 2,5-dicloro- <i>N</i> -{2-[(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:	54
46: 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona:.....	55
47: 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzilideno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1 <i>H</i>)-quinolinona:.....	56
48a: 2,5-dicloro- <i>N</i> -{3-[(2 <i>E</i>)-3-(2-nitrofenil) prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida	57
48b: 2,5-dicloro- <i>N</i> -{3-[(2 <i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:	58
48c: 2,5-dicloro- <i>N</i> -{3-[(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzeno sulfonamida:	59

49: μ -(2,5-dicloro- <i>N</i> -{4-[(3 <i>E</i>)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil} benzeno sulfonamida- κ O: κ O')dipotássio(2+):.....	60
50: <i>N</i> -{2-[(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:...	62
51: <i>N</i> -{2-[(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}bisbenzenosulfonamida.	63
3.3.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER.....	64
3.3.5 MEDIÇÃO DO PONTO DE FUSÃO	64
3.3.6 ANÁLISE POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) 64	
3.3.7 ESPECTROMETRIA DE MASSAS	64
3.3.8 ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA	64
3.3.9 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE.....	65
4.1 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 39 à 51 (chalcona, chalconas sulfonamidas e quinolinonas).....	67
4.2 RESULTADOS DA ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA.....	77
4.2.1. COMPOSTO 39	77
4.1.1. COMPOSTO 40	79
4.1.2. COMPOSTO 41	82
4.1.3. COMPOSTO 42	84
4.1.4. COMPOSTO 43	87
4.1.5. COMPOSTO 44	89
4.1.6. COMPOSTO 45a	91

4.1.7.	COMPOSTO 45b	93
4.1.8.	COMPOSTO 46	96
4.1.9.	COMPOSTO 47	98
4.1.10.	COMPOSTO 48a	101
4.1.11.	COMPOSTO 48b	103
4.1.12.	COMPOSTO 48c	106
4.1.13.	COMPOSTO 49	108
4.1.14.	COMPOSTO 50	111
4.1.15.	COMPOSTO 51	113
4.3	ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO.....	116
5	CONCLUSÕES.....	122
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	195

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química geral de um grupo sulfonamida 4.....	22
Figura 2: Híbridos de chalconas sulfonamida conhecidos por suas propriedades antitumorais.....	23
Figura 3: Núcleo fundamental das chalconas.	24
Figura 4 Estrutura de chalconas e derivados com atividade anticancerígeno: AM114 7 Naftil chalcona 8, Buteina 9 e Garcinol 10.....	28
Figura 5: Chalconas que atuam como agentes citotóxicos.....	29
Figura 6: Prontosil (16) e a sulfonamida (4).....	30
Figura 7: Sulfonamidas potencialmente ativas.....	31
Figura 8: Estrutura do ácido (PABA) 23, sulfonamida 4 e ácido fólico 24. ...	32
Figura 9: Estrutura do metotrexano 25.	33
Figura 10: Estrutura do N-(3-cloro-1H-indol-7-il)benzeno-1,4-dissulfonamida	33
Figura 11: Estrutura geral da chalcona sulfonamida.....	34
Figura 12: Composto TSHDC 27.	35
Figura 13: N- {4 - [(2E) -3- (4-hidroxifenil) prop-2-enoil] fenil} -4- metilbenzenossulfonamida (TSAHC) 28.	35
Figura 14: O composto 4-metil-N-{4-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 29.....	36
Figura 15: O composto N-{4-[3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}- benzenosulfonamida 30.....	36
Figura 16: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para o anel A das sulfonamidas sintetizadas.....	70

Figura 17: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para os anéis.....	71
Figura 18: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 43.....	72
Figura 19: Espectro IV-TF do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 43.....	73
Figura 20: Representação genérica para os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para prótons α-β.	75
Figura 21: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.	76
Figura 22: Espectro IV-TF do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.....	76
Figura 23: Rede cristalina da (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 39.....	77
Figura 24: Estrutura química e conformacional do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.	79
Figura 25: Rede cristalina do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona 40.....	80
Figura 26: Estrutura química e conformacional do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona.	82
Figura 27: Rede cristalina do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzenosulfonamida.....	82
Figura 28: Estrutura química e conformacional do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida.....	84
Figura 29: Rede cristalina N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	85

Figura 30: Estrutura química e conformacional do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida.....	86
Figura 31: Rede cristalina N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida	87
Figura 32: Estrutura química e conformacional do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida 43.....	89
Figura 33: Rede cristalina do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona.	89
Figura 34: Estrutura química e conformacional do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona.....	91
Figura 35: Rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	91
Figura 36: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 45a.	93
Figura 37: Rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	94
Figura 38: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 45b.....	95
Figura 39: Rede cristalina do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.....	96
Figura 40: Estrutura química e conformacional do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.	98
Figura 41: Rede cristalina da quinolinona composto 47.	98
Figura 42: Estrutura química e conformacional da quinolinona 47.	100
Figura 43: Rede cristalina 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	101

Figura 44: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48a.	103
Figura 45: Rede cristalina 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	104
Figura 46: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48b.	106
Figura 47: Rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida.....	107
Figura 48: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48c.....	108
Figura 49: Rede cristalina do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida-κO)potássio(1+).	109
Figura 50: Estrutura química e conformacional do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida-κO)potássio(1+).	111
Figura 51: Rede cristalina do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida.....	111
Figura 52: Estrutura química e conformacional do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 50.....	113
Figura 53: Rede cristalina do composto 51.....	114
Figura 54: Estrutura química e conformacional da estrutura 51.....	115
Figura 55: Composto 43 e 52. Adaptado de CASTRO, 2016.....	120
Figura 56: Espectro Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida 33.....	124
Figura 57: Espectro ampliado de 2,4 a 2,7 e 7,5 a 8,0 e 11,2 a 11,5 ppm N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida 33.....	125

Figura 58: Espectro IV-TF do N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida 33.....	126
Figura 59: Espectro de massas do N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida 33.	127
Figura 60: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida 34.....	128
Figura 61: Espectro ampliado de 7,45 a 7,95 ppm e de 10,55 a 10,70 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida 34	129
Figura 62: Espectro IV-TF do N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida 34.....	130
Figura 63: Espectro de massas do : N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida 34.	131
Figura 64: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35	132
Figura 65: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35.	133
Figura 66: Espectro de IV-TF do N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35.....	134
Figura 67: Espectro de massas do N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35.....	135
Figura 68: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno –sulfonamida 36.	136
Figura 69: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6): N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida 36.	137

Figura 70: Espectro de IV-TF do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 36.....	138
Figura 71: Espectro de massas do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida 36.	139
Figura 72: Espectro de IV- TF: N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno – sulfonamida 36.....	140
Figura 73: Espectro de massas do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno – sulfonamida 36.....	141
Figura 74: Espectro de RMN. ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do N-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 37	142
Figura 75: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do N-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 37.....	143
Figura 76: Espectro de IV-TF do N-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 37.....	144
Figura 77: Espectro de massas do N-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 37.....	145
Figura 78: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do:(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 39.	146
Figura 79: Espectro ampliado de 7,6 a 8,3 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 39.....	147
Figura 80: Espectro IV-TF do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 39.....	148
Figura 81: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do: (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona 40.....	149

Figura 82: Espectro ampliado de 10,5 a 9,5 ppm e de 8,15 a 6,15 de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona 40.....	150
Figura 83: Espectro IV- TF do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona 40.....	151
Figura 84: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do: N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida 41.	152
Figura 85: Espectro ampliado de 8, 0 a 7,0 ppm, de 5,8 a 5,5 e de 3,5 a 3,0 de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do : N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida 41.....	153
Figura 86: Espectro IV-. TF do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida 41	154
Figura 87: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida 42.	155
Figura 88: Espectro ampliado de 7, 2 a 8,3 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida 42.	156
Figura 89: Espectro de IV- TF do N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida 42.....	157
Figura 90: Espectro de RMN ¹ H (.500 MHz, DMSO-d ₆) do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 43.....	158
Figura 91: Espectro ampliado de 7,4 a 8,3 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 43.	159
Figura 92: Espectro IV-TF do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 43.....	160
Figura 93: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona 44.....	161

Figura 94: Espectro ampliado de 6,5 a 8,3 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona 44.....	162
Figura 95: Espectro de IV-TF do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona 44.....	163
Figura 96: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 45a.....	164
Figura 97: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 45a.....	165
Figura 98: Espectro IV-TF do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 45a.....	166
Figura 99: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 45b.....	167
Figura 100: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 45b.....	168
Figura 101: Espectro de IV-TF do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 45b.....	169
Figura 102: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.....	170
Figura 103: Espectro ampliado de 3,0 a 3,5 ppm e de 6,0 a 6,3 ppm e de 7,2 a 7,3 ppm de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.....	171
Figura 104: Espectro IV-TF do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.....	172
Figura 105: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzilideno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona 47.....	173

Figura 106: Espectro ampliado de 6, 5 a 8,3 ppm de 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzilideno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona 47.....	174
Figura 107: Espectro de IV-TF do 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzilideno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona 47....	175
Figura 108: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 48a.	176
Figura 109: Espectro ampliado de 7,4 a 8,4 ppm 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 48a.	177
Figura 110: Espectro de IV-TF do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48a.....	178
Figura 111: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 48b.	179
Figura 112: Espectro ampliado de 7,3 a 8,3 ppm 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 48b.	180
Figura 113: Espectro de IV-TF do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48b.....	181
Figura 114: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 48c.	182
Figura 115: Espectro ampliado de 7,0 a 8,5 ppm 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida 48c.....	183
Figura 116: Espectro de IV-TF: 2,5- dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48c:.....	184
Figura 117: Espectro de massas. do 2,5-Dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 48c.....	185

Figura 118: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do μ-(2,5-dicloro-N-{4-[(3E)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil}benzenosulfonamida-κO:κO')dipotássio(2+) 49.	186
Figura 119: Espectro ampliado de 6,9 a 8,5 ppm do μ-(2,5-dicloro-N-{4-[(3E)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil}benzenosulfonamida-κO:κO')dipotássio(2+) 49.	187
Figura 120: Espectro de IV-TF do μ-(2,5-dicloro-N-{4-[(3E)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil}benzenosulfonamida-κO:κO')dipotássio(2+) 49.	188
Figura 121: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 50.	189
Figura 122: Espectro ampliado de 6,5 a 8,5 ppm de N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 50.	190
Figura 123: N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida 50.	191
Figura 124: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}bisbenzenosulfonamida 51.	192
Figura 125: Espectro ampliado de 7,2 a 8,3 ppm N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}bisbenzenosulfonamida 51.	193
Figura 126: Espectro de IV- TF do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}bisbenzenosulfonamida 51.	194

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados obtidos dos compostos sintetizados: rendimento, tempo de reação, solvente cristalização e ponto de fusão:	69
Tabela 2: Deslocamentos químicos obtidos por RMN ¹ H para os compostos 33 e 35.....	71
Tabela 3: Dados de RMN ¹ H para as ligações olefínicas trans entre os hidrogênios α e β:	74
Tabela 4: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais da (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona:.....	78
Tabela 5: Principais ângulos de torção do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona:	79
Tabela 6: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona.....	81
Tabela 7: Ângulos de torção do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona 40:.....	81
Tabela 8: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzenosulfonamida:.....	83
Tabela 9: Principais ângulos de torção do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil] fenil} benzenosulfonamida:.....	84
Tabela 10: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:.....	85
Tabela 11: Principais ângulos de torção do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida:.....	86

Tabela 12: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:.....	88
Tabela 13: Principais ângulos de torção do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:.....	88
Tabela 14: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona:	90
Tabela 15: Principais ângulos de torção do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona:	90
Tabela 16: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	92
Tabela 17: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:	93
Tabela 18: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	94
Tabela 19: Principais Ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	95
Tabela 20: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 1-[(2,5-diclorofenil) sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.....	97
Tabela 21: Principais ângulos de torção do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:.....	97
Tabela 22: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais da quinolinona:	99
Tabela 23: Principais ângulos de torção da quinolinona:	100

Tabela 24: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.....	102
Tabela 25: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:	103
Tabela 26: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:.....	104
Tabela 27: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida	105
Tabela 28 Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:.....	107
Tabela 29: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida	108
Tabela 30: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida-κO) potássio(1+).....	109
Tabela 31: Principais ângulos de torção do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida-κO)potássio(1+):.....	110
Tabela 32: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:.....	112
Tabela 33: Principais Ângulos de torção do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:.....	113
Tabela 34: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais da dissulfonamida chalcona:	114

Tabela 35: Principais ângulos de torção do composto 51:.....	115
Tabela 36: Percentual de inibição do crescimento tumoral in vitro na concentração única de 25 µg/mL frente a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão.	117
<i>Tabela 37: Percentual inibição do crescimento tumoral in vitro na concentração única de 25 µg/mL frente a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão para as chalconas sulfonamidas e quinilinas.</i>	119
Tabela 38: Determinação da CI_{50} em µg/mL de chalconas sintéticas em linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento, pelo método do MTT.	119

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de condensação de Claisen-Schmidt.	20
Esquema 2: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise básica.	25
Esquema 3: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise ácida.	26
Esquema 4: Reação do sequestro da glutatona pela chalcona.	27
Esquema 5: Representação do mecanismo de síntese das sulfonamidas: .	30
Esquema 6: Reagentes e condições: (i) 2-NH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₃ / CH ₂ Cl ₂ /Et ₃ N, 10° C , 37 h; (ii) 3- NH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₃ / CH ₂ Cl ₂ , refluxo, 6 h; (iii) 2- NH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₃ / CH ₃ OH, refluxo, 4 h; (iv) 3- NH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₃ / CH ₃ OH, refluxo, 4 h; (V) 4- NH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₃ / acetona, refluxo, 4 h.	41
Esquema 7: Reagentes e condições: (vi) 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO/ KOH/ EtOH/ t.a.,24h, (vii) 2- NO ₂ C ₆ H ₄ CHO/ Et ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ / 0°C até t.a.,120h.	45
<i>Esquema 8: Reagentes e condições: (ix) 2-NO₂C₆H₄CHO / Et₃N/ CH₂Cl₂/ 0°C até t.a., 216h., (x) 3-NO₂C₆H₄CHO/ Et₃N/ CH₂Cl₂/ 0°C até t.a.,120h, (xi) benzaldeído/ KOH/ EtOH/ t.a.,120h, (xii) 4-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a.,48h, (xiii) NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a., (a) 7h, (b) 4h, (xiv) 3-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a., 3h, (xv) 4-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a.,5h.</i>	49
Esquema 9: Reagentes e condições: (xv) nitro-benzaldeído/ KOH/ EtOH/ t.a., (a) 25h, (b) 2h, (c) 1h; (xvi) 3-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO/ KOH/ EtOH/ t.a., 24 h s/ neutralizar.	57
Esquema 10: Reagentes e condições: (xvii) C ₆ H ₅ SO ₂ Cl/ KOH/ EtOH/ t.a.,336h, (xviii) C ₆ H ₅ SO ₂ Cl/ Et ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ / 0°C até t.a., 144h.....	61
<i>Esquema 11: Estruturas de ressonância para os substituintes nitro nas posições orto, meta e para. (A) e (B) híbrido de ressonância mais reativo .</i>	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AcetEt	Acetato de etila
AM114	3,5-Bis- (4-Boro-Benzilideno) -1-Metil-Piperidina-4-ona
Bcl- 2	B-cell lymphoma 2
BRAF	Gene da Proteína RAF Quinase B
CC	Cromatografia em Coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
cPLA2	Calcium-Dependent Phospholipase A2
CPN	N-{4-[3-(4-Nitrofenil)Prop-2-Enoil]Fenil}-Benzenosulfonamida
DCM	Diclorometano
DMSO ^{d6}	Dimetil sulfoxido-d ₆
DRXM	Difração de Raio-X de monocristal
EGFR	Receptor do Fator De Crescimento Epidérmico
EtOH	Etanol
HEPG-2	Câncer De Fígado Humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IR	Radiação Ionizante
IV	Infra vermelho
KOH	Hidróxido de Potássio
L1210	Leucemia
MTT	[3-(4,5-dimetilazol-2il)-2,5-difeniltetrazólio]
NCI-H1299	Carcinoma Do Pulmão Humano
NCI-H460	Células de Carcinoma de Pulmão
NF-κB	Fator Nuclear <i>Kappa</i> B
OMS	Organização Mundial de Saúde

PABA	Ácido Paraminobenzoico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROS	Espécies Reativas De Oxigênio
TSAHC	(<i>E</i>)-3-(3,4-Dihidroxifenil)-1-(4-(Tosilamino)Fenil) Propen-2-ona
TSHDC	<i>P</i> -Toluenossulfonilamido-3,4-Dihidroxi Chalcona
UFG	Universidade Federal de Goiás
VEGFR-2	Receptor Do Fator de crescimento Endotelial Vascular
WCRF	World Cancer Research Fund

RESUMO

As chalconas são compostos intermediários da biossíntese de flavonóides e têm demonstrado uma variedade de efeitos farmacológicos entre eles o efeito antitumoral. Assim a síntese e caracterização de várias chalconas e derivados se tornam importantes para o desenvolvimento de uma nova classe de compostos com atividade antitumoral. No presente trabalho foi realizada a síntese de chalcona, nitro chalconas sulfonamidas e quinolinonas. Ajustando o tempo e a ordem das reações, os híbridos de chalcona sulfonamida de cadeia aberta, cuja hibridação molecular ocorreu na posição orto do grupo de chalcona benzoíla através da condensação Claisen-Schmidt da acetofenona sulfonamida e nitrobenzaldeído, podem ser obtidos em tempos de reação mais curtos, enquanto que a quinolinona proveniente da ciclização no carbono β pode ser alcançada se a reação for parada sequencialmente mais tarde. Destaca-se uma nova estrutura, uma chalcona (bis) sulfonamida, foi formada quando se sintetizou a chalcona primeiramente e então reagiu-a com o cloreto de benzenosulfonila. A partir das chalconas sulfonamidas preparadas com a *m*-aminoacetofenona sulfonamida e o *o*-, *m*- e *p*-nitrobenzaldeído, formou-se apenas um produto. Dos 21 compostos preparados 5 são cetonas-sulfonamidas e 16 compostos híbridos (chalconas, chalconas sulfonamidas e quinolinonas), que foram purificados por extração, recristalização e coluna de separação, e caracterizados por cristalografia de pequenas moléculas, ponto de fusão ressonância magnética de prótons ($^1\text{H-RMN}$) e infravermelho (IV). A atividade antitumoral foi avaliada frente a três linhagens de células cancerosas: SF-295 (glioblastoma - humano), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colón). Os compostos **39**, **40**, **42**, **43**, **45a**, **48a**, **48b**, **48c**, **49** e **51**, apresentaram citotoxicidade nas três linhagens de células tumorais testadas. Já as quinolinonas não apresentaram efeito citotóxico relevante. Destaca-se ainda que o composto **45a** com maior efeito citotóxico do que a doxorrubicina, medicamento utilizado hoje contra as três linhagens celulares de câncer avaliadas, mostra-se como um promissor protótipo a um novo fármaco.

Palavras-chave: Chalcona, sulfonamida, quinolinona, citotoxicidade, câncer

ABSTRACT

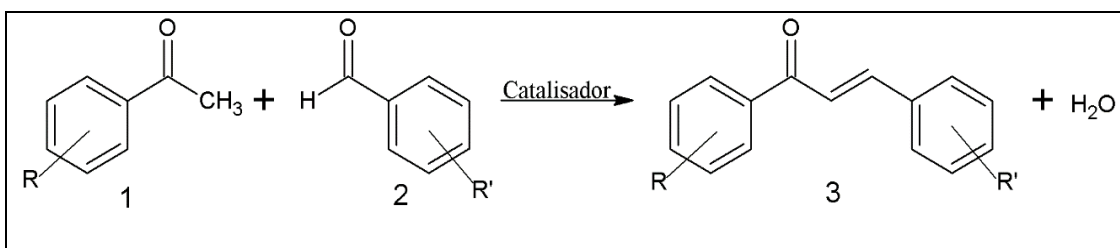
The chalcones are key intermediates for the biosynthesis of flavonoids and have shown an abundance of pharmacological effects including the antitumor effect. Thus, the synthesis and characterization of several chalcones and derivatives become important to develop a new class of compounds having antitumor activity. In the present work, the synthesis of chalcones, nitrochalcone sulfonamides and quinolinones was performed. By adjusting the reaction time and the sequence of the reactions, hybrids of open-chain chalcone sulfonamide whose molecular hybridization occurred at the ortho position of the benzoyl chalcone group through the Claisen-Schmidt condensation of acetophenone sulfonamide and nitrobenzaldehyde can be obtained at shorter reaction times, whereas quinolinone from cyclization at β carbon can be achieved if the reaction is stopped sequentially later. It is also noted that a novel structure, a chalcone (bis) sulfonamide, was prepared when chalcone was first synthesized and then reacted with benzenesulfonyl chloride. From the sulfonamide chalcones prepared with the *m*-aminoacetophenone sulfonamide and the *o*-, *m*- and *p*-nitrobenzaldehyde, a single product was formed. Among the 21 compounds prepared, five were ketone sulfonamides and sixteen were hybrid compounds (chalcones, chalcones, sulfonamides and quinolinones), which were purified by extraction, recrystallization and column chromatography and characterized by small molecule crystallography, melting point, Proton Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) and infrared IV (IR). The antitumor activity was evaluated against three cancer cell lines: SF-295 (human glioblastoma), PC-3 (prostate) and HCT-116 (colon). Compounds 39, 40, 42, 43, 45a, 48a, 48b, 48c, 49 and 51 were cytotoxic to the three tumor cell lines tested. However, the quinolinones showed no relevant cytotoxic effect. It is also worth noting that compound 45a with a higher cytotoxic effect than doxorubicin, a drug used today against the three cancer cell lines evaluated, was a promising prototype for a new drug.

Key words: Chalcone, sulfonamide, quinolinone, cytotoxicity, cancer.

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios nas civilizações antigas, através do instinto primitivo inconsciente ou da indicação determinada de xamãs (sacerdotisa do xamanismo “enxerga no escuro”, “curandeira”), empregam-se produtos naturais no tratamento de doenças, utilizando infusões e extratos de substâncias puras provenientes de plantas¹. No início, houve uma procura aleatória por métodos terapêuticos eficientes. Contudo, com o passar do tempo, estes métodos foram transmitidos verbalmente por gerações e com o avanço da ciência surgiram os cientistas especializados na área de produtos naturais no século XX². O avanço da tecnologia levou ao esclarecimento de que naquelas infusões e extratos havia a presença de compostos químicos específicos e estes seriam os encarregados da cura, os fármacos (do grego, *pharmacon* = droga, medicamento, veneno, bebida mágica)².

A necessidade de fármacos ideais, ou seja, com menos efeitos colaterais e maior eficiência, conduziu ao desenvolvimento da química medicinal e muitos grupos de compostos recentemente sintetizados e/ ou extraídos encontram-se em estágios pré-clínicos e clínicos avançados³. Dentre esses compostos, destacam-se as chalconas **3**, as quais são compostos precursores da via de biossíntese dos flavonóides – além de serem encontradas em plantas como *Glycine Max L* (soja), chá verde e *Cudrania tricuspidata*³. As chalconas são facilmente obtidas pela reação de condensação de Claisen-Schmidt⁴ entre cetonas **1** e aldeídos **2** aromáticos substituídos, fazendo uso de catalisadores básicos ou ácidos em solventes orgânicos (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de condensação de Claisen-Schmidt.

Portanto, o planejamento estrutural e o desenvolvimento de novas moléculas a partir de fontes naturais bioativas e que possam ser de fácil obtenção sintética tem se tornado crucial no processo de descoberta de novos fármacos³. Geralmente, os compostos sem substituintes não são apropriados para o uso medicinal, pois mesmo apresentando a atividade farmacológica desejada, podem ter propriedades indesejáveis, como alta toxicidade e/ou mutagenicidade. Assim, a demanda por medicamentos mais ativos para novas e antigas doenças, agregado ao desenvolvimento da síntese em química medicinal levou ao aumento da produção de compostos sintéticos⁵, as estruturas destes compostos também são usadas como ponto inicial para a síntese dos chamados análogos, através dos quais se busca intensificar a atividade desejada e/ou eliminar as propriedades indesejadas⁵. Dessa forma, as chalconas e seus derivados têm atraído o interesse da comunidade científica devido à miscelânea de bioatividades relatadas como, antibacteriano⁶, antiviral⁷, antitumoral⁸, anti-inflamatório⁹, antioxidante⁹, entre outras¹⁰.

O crescimento e o sucesso da química medicinal demandam a experiência e a aplicação de estratégias metodológicas híbridas, no âmbito de um grande espaço inter-, trans- e multidisciplinar, baseados em inúmeros saberes, como por exemplo, de biofísica, biologia molecular, bioquímica, estatística, físico-química, fisiologia, matemática, patologia, química biológica, inorgânica, orgânica e quântica¹¹. Sendo assim, a descoberta de um novo composto com atividade biológica, depende em parte da pesquisa estrutural e ainda do fator sorte. Grande parte dos fármacos disponíveis no mercado foram desenvolvidos através de uma mistura de planejamento racional, onde se utilizam moléculas com propriedades semelhantes por tentativa e erro - trabalho esse extensivo e de sorte^{12, 13}.

Um dos grupos funcionais utilizados na busca de compostos bioativos, são as sulfonamidas **4**, cuja estrutura geral está representada na Figura 1.

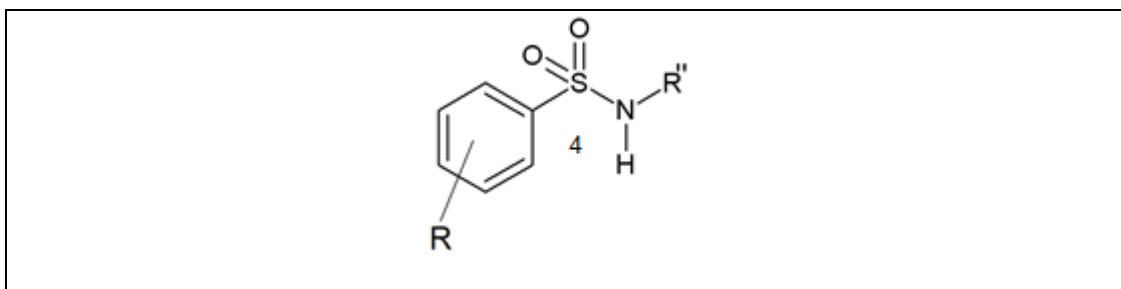


Figura 1: Estrutura química geral de um grupo sulfonamida **4**.

Assim como as chalconas, as sulfonamidas constituem uma classe importante de drogas, com diversas atividades farmacológicas, tais como atividade antibacteriana¹⁴, anticâncer¹⁵, antiparasitária¹⁶, anticonvulsivante¹⁷, analgésica¹⁸ e antimicrobiana¹⁹. Sulfonamidas de arila/ heteroarila também foram documentadas por atuarem como agentes antitumorais por meio da interferência no ciclo celular na fase G1, na distribuição do conjunto de microtúbulos e na inibição da angiogênese²⁰. Além disso, compostos com grupos sulfonamidas também atuaram como agentes antitumorais pela inibição da anidrase carbônica (CA)²¹.

Os perfis biológicos dos compostos híbridos de sulfonamidas e chalconas têm sido associados a uma atividade biológica similar ou elevada. Uma série de derivados de chalconas ligadas a grupos sulfonamidas foram sintetizadas e testadas *in vitro* contra o câncer de fígado humano (HEPG2). O composto substituído pelos grupos 4-metilbenzenossulfonamida e 4-nitrofenil **5** apresentou alta citotoxicidade frente a células de HEPG2, agindo sinergicamente com uma única dose de γ -radiação contra esta linhagem celular (Figura 2)²². Sugere-se que a porção α,β -insaturada da chalcona foi importante na atividade anticâncer deste composto²³⁻²⁵. A chalcona sulfonamida, 4'-(*p*-tolueno sulfonilamida)-4-hidroxicalcona (TSAHC) **6**, apresentou efeitos citotóxicos contra hepatocarcinoma atuando na inibição do crescimento em multicamadas e invasão tumoral (induzido pela superexpressão do gene TM4SF5) e na inibição da isoforma do citocromo P450 2J2 – envolvido na promoção do crescimento e proliferação tumoral²⁶.

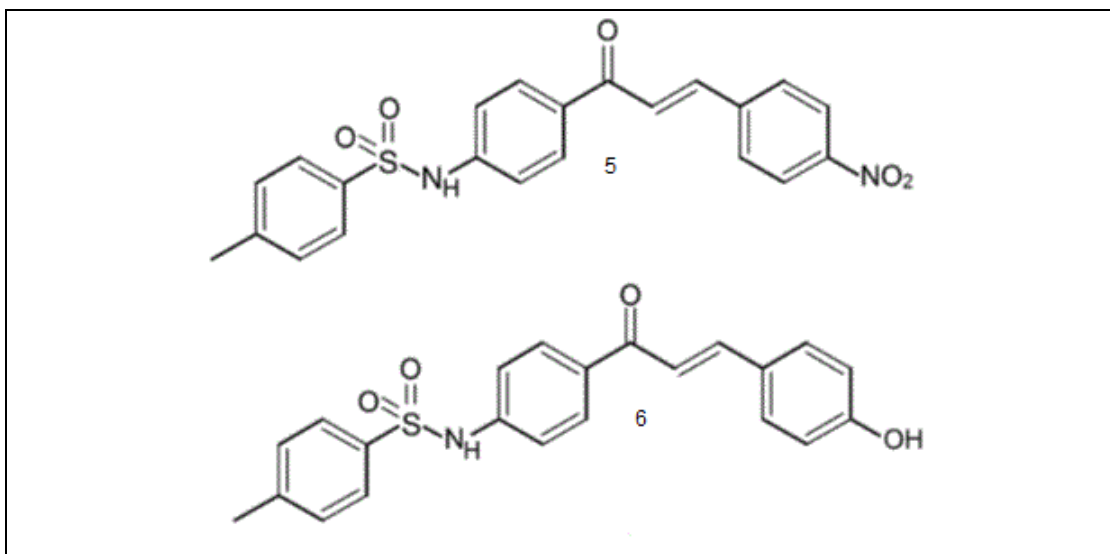


Figura 2: Híbridos de chalconas sulfonamida conhecidos por suas propriedades antitumorais.

Por consequência, existe um crescente foco no desenvolvimento sintético de derivados híbridos para obtenção de estruturas bioativas, o que torna a investigação dos efeitos e possíveis mecanismos de ação de compostos como as chalconas sulfonamidas, um estudo com potencial promissor no desenvolvimento de novos fármacos antitumorais²⁷.

Os objetivos do presente trabalho foram a síntese, caracterização físico-química de chalconas sulfonamidas, chalconas e quinolinonas buscando novos compostos bioativos. Além disso os compostos sintetizados foram submetidos a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* frente às linhagens de células tumorais PC-3 (próstata), HTC-116 (cólon retal) e SF-295 (sistema nervoso central).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. CHALCONA

As chalconas são caracterizadas como cetonas aromáticas α,β -insaturadas que apresentam como núcleo fundamental a 1,3-diarilprop-2-en-1-ona e podem ser encontradas naturalmente. Além disso, atuam como precursores da biossíntese dos flavonóides nas plantas. A nomenclatura das chalconas é distinguida em relação aos demais flavonóides: o anel aromático A associado à carbonila é numerado ordinalmente seguido de uma aspa (') e o anel aromático B próximo à dupla ligação é enumerado somente com números ordinais²⁸, como representado na Figura 3.

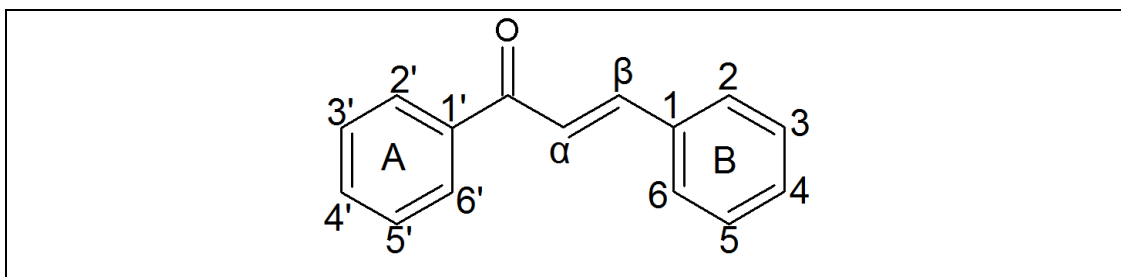
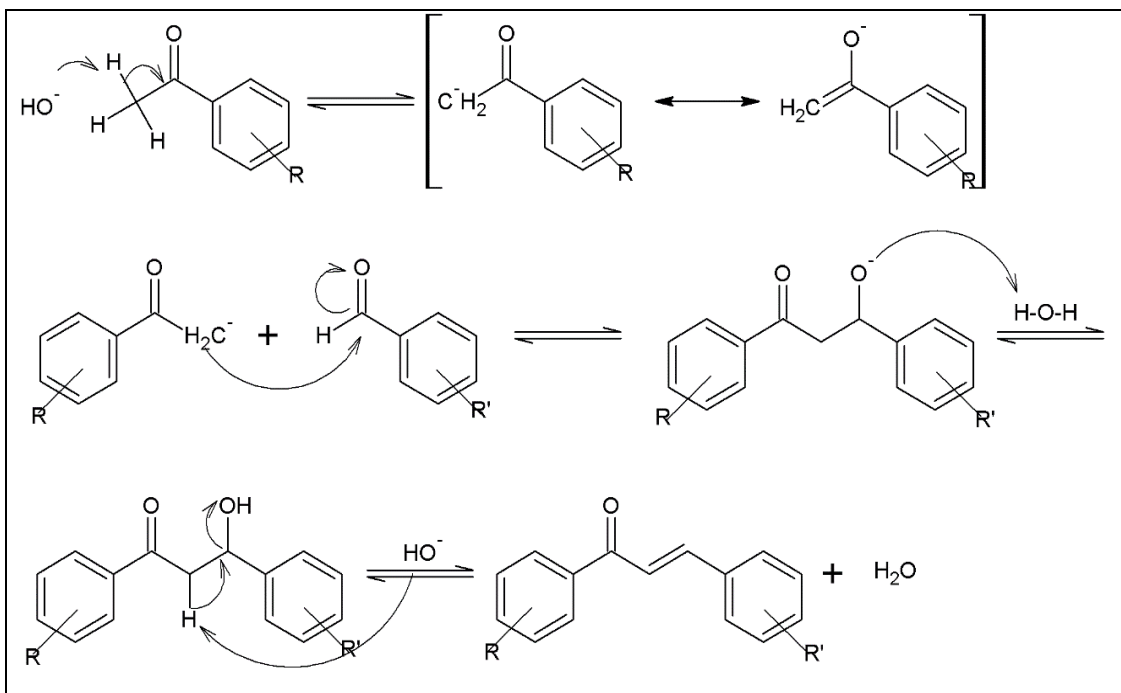


Figura 3: Núcleo fundamental das chalconas.

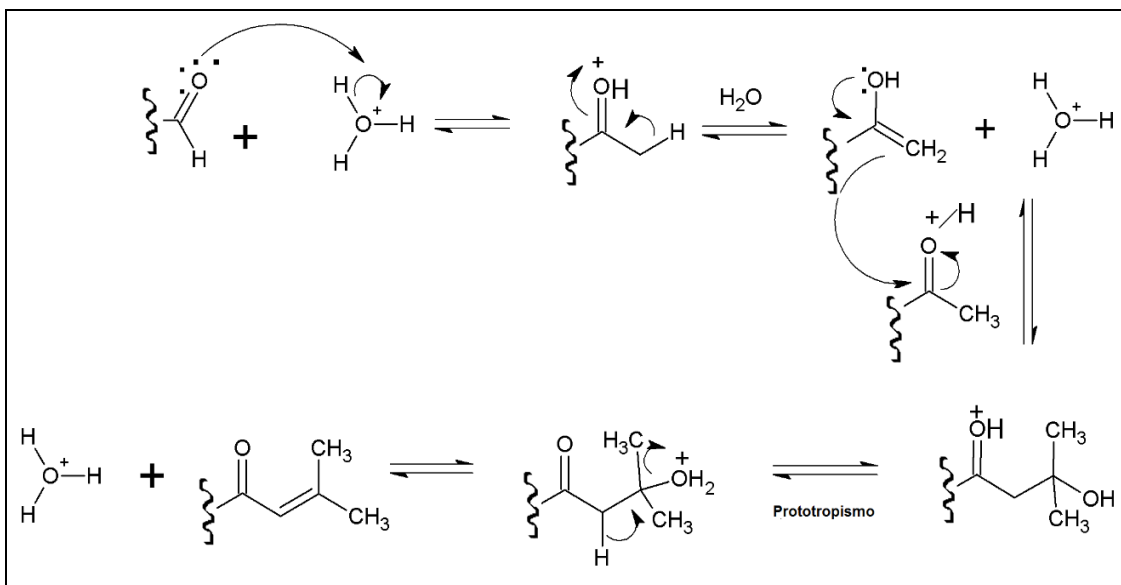
As chalconas também podem ser facilmente sintetizadas pela reação de condensação aldólica, conhecida como condensação de Claisen-Schmidt, entre cetonas e aldeídos aromáticos na presença de catalisadores básicos ou ácidos. O mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise básica se apresenta no Esquema 2:



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), enquanto as reações de condensação de Claisen-Schmidt estão restritas a cetonas que possuam hidrogênio alfa (α) e aldeídos que não os tenham²⁹. A reação de condensação de Claisen Schmidt em meio básico é inicializada com a retirada de um hidrogênio α ácido, de uma molécula de cetona para formar o íon enolato, o qual se estabiliza por ressonância. Apesar da carga negativa estar deslocalizada no íon enolato, 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 básico²⁹.

E o mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise ácida está representado no Esquema 3:



Esquema 3: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt via catálise ácida.

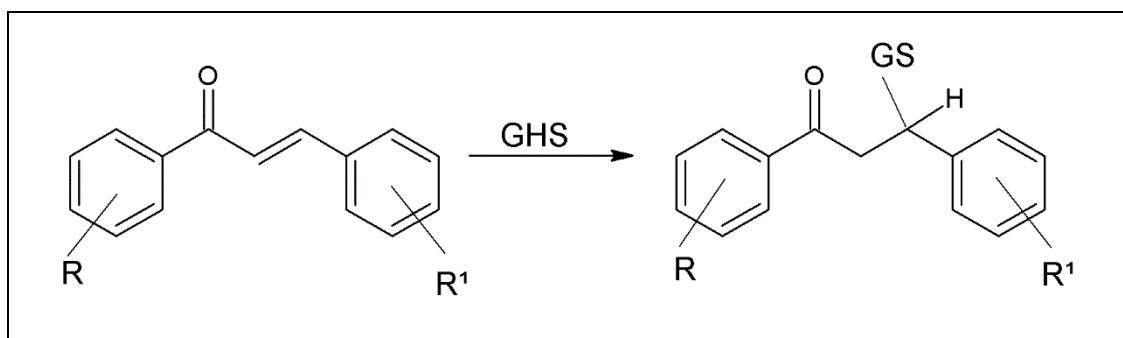
A reação de Claisen Schmidt em meio ácido é inicializada com a protonação do oxigênio da carbonila tornando-a mais eletrofílica. Logo após, através de um equilíbrio ceto-enólico, sobrevém a formação do enol. Este será ligado à carbonila protonada, formando um íon oxônio, que sofre prototropismo. Finalmente ocorre a saída de água, com a formação da cetona α,β -insaturada e a regeneração do catalisador ácido³⁰.

A literatura relata a aplicabilidade e eficácia das chalconas no combate a inúmeras doenças³¹, tais como: antibacteriano³² e bacteriostático³³, antivirais – também contra HIV³⁴, antifúngicas³⁵, antimaláricas³⁶, antitripanossomial³⁷ e antileishmanial³⁸, inibidoras da tirosina fosfatase A de *Mycobacterium tuberculosis*^{39,40}, anti-inflamatória⁴¹, osteogênico^{42,43}, antiulcerogênico⁴⁴, antioxidante⁴⁵, imunomodulatório⁴⁶, antileucêmico⁴⁷, entre outras. Diante da eficiência como farmacóforo e da sua fácil obtenção sintética das chalconas, justifica-se o interesse crescente nessa classe de compostos.

A atividade citotóxica e as propriedades anticâncer das chalconas têm sido relacionadas à sua reatividade com os grupos tióis intracelulares (GSH)⁴⁸. Diversos estudos sugerem que a inibição da proliferação tumoral pelas chalconas envolve a adição nucleofílica de cetonas α,β -insaturadas com

reagentes nucleofílicos bioorgânicos, como a glutationa (GSH) mediante a adição conjugada ao carbono β do aceptor, como mostra o Esquema 4⁴⁸.

Diversos trabalhos predizem que a presença da α,β -insaturação das chalconas é essencial à sua atividade antitumoral⁴⁹. No entanto, os mecanismos exatos da atividade citotóxica não foram estabelecidos ainda, os quais podem incluir desde a interrupção do ciclo celular⁵⁰, a inibição da angiogênese, e da polimerização da tubulina, com a indução de apoptose e o bloqueio do fator nuclear *kappa* B (NF- κ B)⁵¹⁻⁵⁵. Além disso, chalconas também têm sido essenciais na inibição de quinases de sobrevivência de células de tumor e na proliferação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2) e quinase B-Raf (BRAF)⁵⁶.



Esquema 4: Reação do sequestro da glutationa pela chalcona.

Chalconas e seus derivados têm demonstrado atividade antitumoral potencialmente elevada. Uma série de chalconas contendo boro como substituinte foi avaliada como anticancerígeno. Entre os compostos, o 3,5-bis-(4-boro-benzilideno) -1-metil-piperidina-4-ona (AM114) **7** (Figura 7), apresentou atividade anticâncer e os estudos dos mecanismos de ação mostraram que o tratamento com AM114 inibiu a quimotripsina do proteossoma 20S *in vitro*, levando a uma acumulação significativa de ubiquitina da p53 e outras proteínas celulares em células inteiras⁵⁷. Além disso, a chalcona (2*E*)-1-(naftalen-2-il)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **8**, exibiu excelente atividade citotóxica frente a células tumorais humanas L1210 (leucemia), aparentemente por induzir a apoptose através da via das caspases ativadas dependentes⁵⁸. O composto **8** levou a um aumento

estatisticamente significativo do citocromo C da mitocôndria no citoplasma. O citocromo C intermedia a liberação da caspase-9, juntamente com um aumento na atividade da caspase-12, sugerindo estresse do retículo endoplasmático⁵⁸. A (3, 4, 2', 4'-tetrahidroxichalcona) (Buteina) **9**, um polifenol isolado a partir do caule da *Rhus verniciflua* tem-se mostrado com boa atividade na inibição da proliferação das células de adenocarcinoma do cólon humano⁵⁹. Em outro estudo, Kim et al. (2001) sugeriram que a Buteina induziu a apoptose em células HL-60 via modulação positiva da atividade da caspase-3 associada com regulação negativa da expressão de Bcl-2 e expressão e regulação positiva⁶⁰. O Garcinol **10**, hidroxichalcona tri-isoprenilada, obtido a partir da planta *Garcinia* tem apresentado atividade anti-inflamatória e anticâncer⁶¹, e o mecanismo pelo qual o Garcinol atua, segundo os autores, envolve a modulação do metabolismo do ácido araquidônico, bloqueando a fosforilação citosólica fosfolipase A2 (cPLA2) e diminuiu a NO indutível-sintase (i-NOS), proteína mediada através da inibição do nível transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT1)^{62,63}.

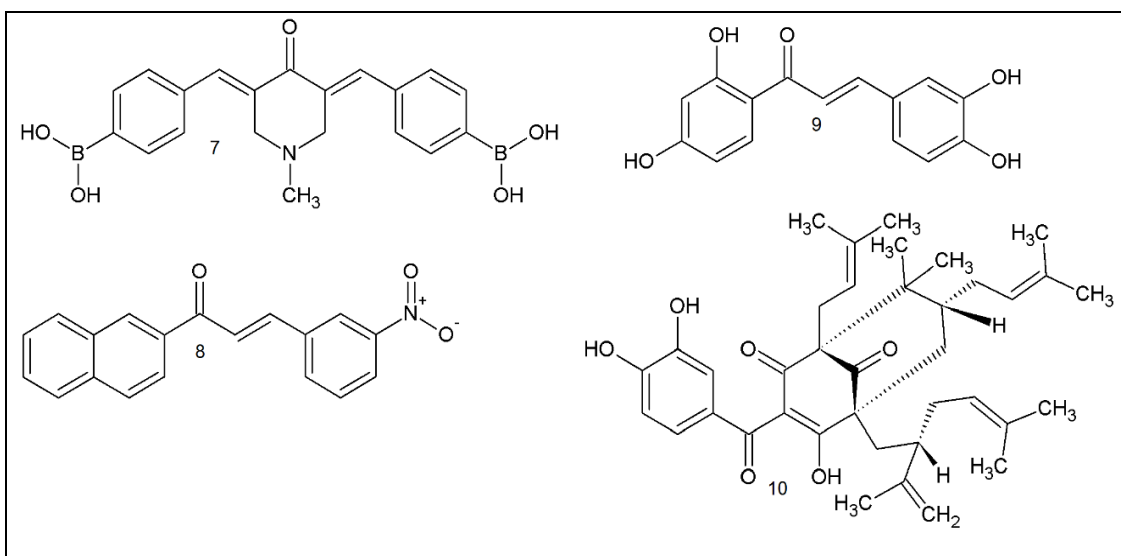


Figura 4 Estrutura de chalconas e derivados com atividade anticancerígeno: AM114 **7** Naftil chalcone **8**, Buteina **9** e Garcinol **10**.

LAWRENCE (2006) relacionou a citotoxicidade de determinadas chalconas e a sua ligação com a tubulina, impedindo assim a polimerização dos microtúbulos e desestabilizando o citoesqueleto de células leucêmicas, o que levaria à inibição da mitose. Os compostos da Figura 5, contendo os

grupos 4-amino **11**, 4-maleamoilamino **12** e 4-arilmetilenoamino **13**, apresentaram citotoxicidade seletiva frente às células neoplásicas diferentes, o que confere grande importância em suas ações citotóxicas⁶⁴.

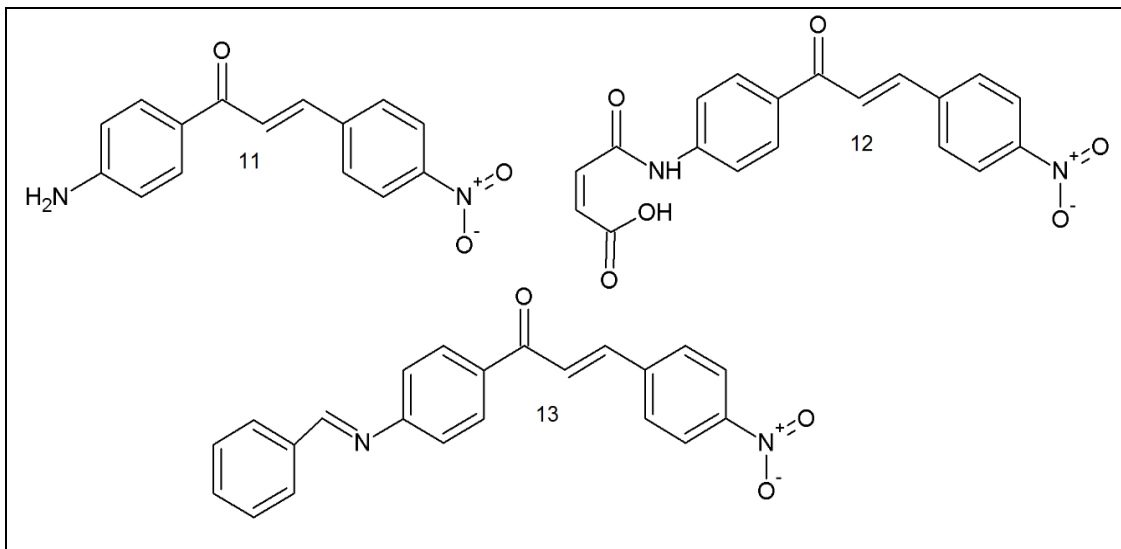
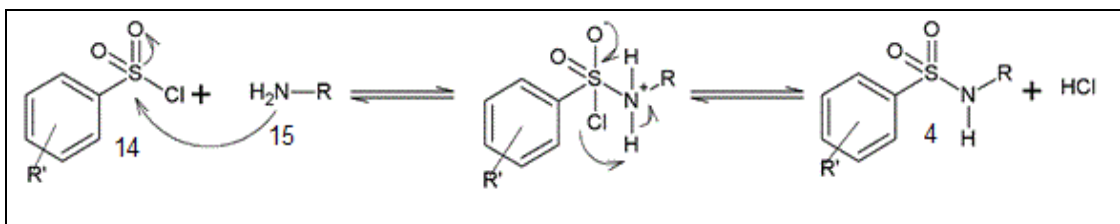


Figura 5: Chalconas que atuam como agentes citotóxicos.

O avanço nos estudos farmacológicos com esta classe de compostos é notável, no entanto, o desenvolvimento da química combinatória, através dos híbridos, tem proporcionado uma rápida criação de enormes bibliotecas de novas moléculas. O objetivo deste estudo foi procurar moléculas interessantes e identificar compostos modelo com a atividade farmacológica desejada⁶⁵. Na busca por protótipos a novos fármacos, os híbridos são de extrema importância.

2.2. SULFONAMIDAS

A maioria das sulfonamidas encontram-se como fármacos sintéticos derivados de cloreto de benzenosulfonila substituídos e aminas como representado no Esquema 5. Estes compostos são amplamente utilizados para tratar infecções causadas por microrganismos, bactérias gram-positivas e gram-negativas, alguns fungos e protozoários, mas existe um entrave para absorção da droga pelo organismo, pois esta classe de compostos é pouco solúvel em meio aquoso^{66, 67}.



Esquema 5: Representação do mecanismo de síntese das sulfonamidas:

A síntese das sulfonamidas apresentada no Esquema 5, pode ser descrita com o ataque nucleofílico do grupo amina **15** ao enxofre do cloreto de benzenosulfonila **14** com conseqüente saída do átomo de cloro, formando os produtos - ácido clorídrico e a sulfonamida **4**. Estes compostos podem ser cristalizados com relativa facilidade, por isso sua purificação por recristalização é bastante empregada, principalmente utilizando-se água misturada com outro solvente em que as sulfonamidas sejam solúveis⁶⁷.

O desenvolvimento das sulfonamidas como medicamentos começou no início do século XX com Paul Ehrlich⁶⁸ e dentre os vários compostos pesquisados por ele estão o corante "prontosil rubrum" (vermelho), o qual protegia coelhos e camundongos contra estafilococos e estreptococos hemolíticos. Posteriormente, o professor de patologia Gerhard Domagk administrou uma grande dose de Prontosil **16** a fim de curar sua filha que estava infectada pela bactéria estreptococos. Pesquisas posteriores identificaram o mecanismo de ação deste composto, observando que ele se quebrava em sulfonamida **4** e este era o princípio ativo contra os estreptococos, como mostrado na Figura 6⁶⁹.

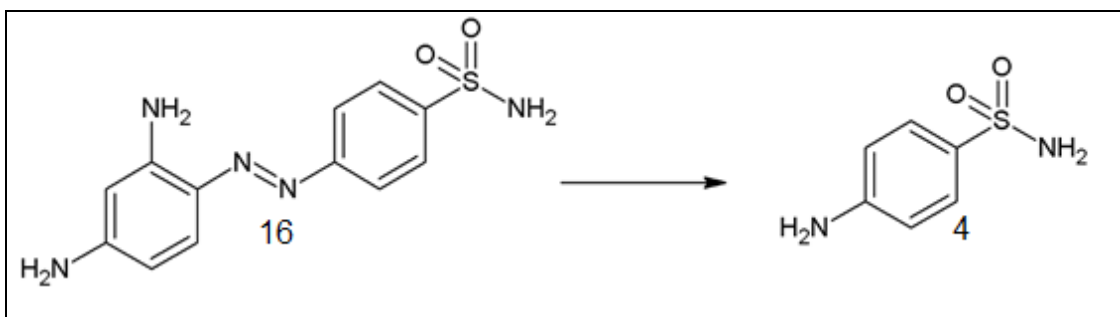


Figura 6: Prontosil (16) e a sulfonamida (4).

A descoberta da eficácia da sulfonamida **4** contra os estreptococos levou a busca por derivados que pudessem ter efeitos citotóxicos. Os

compostos que contêm um substituinte no lugar de um H do N do grupo sulfona apresentaram bons resultados nos testes como quimioterápicos e em especial quando os substituintes eram anéis heterocíclicos, as atividades se potencializaram. Dentre as variações testadas, as estruturas que obtiveram melhores implicações⁷⁰ estão representadas na Figura 7.

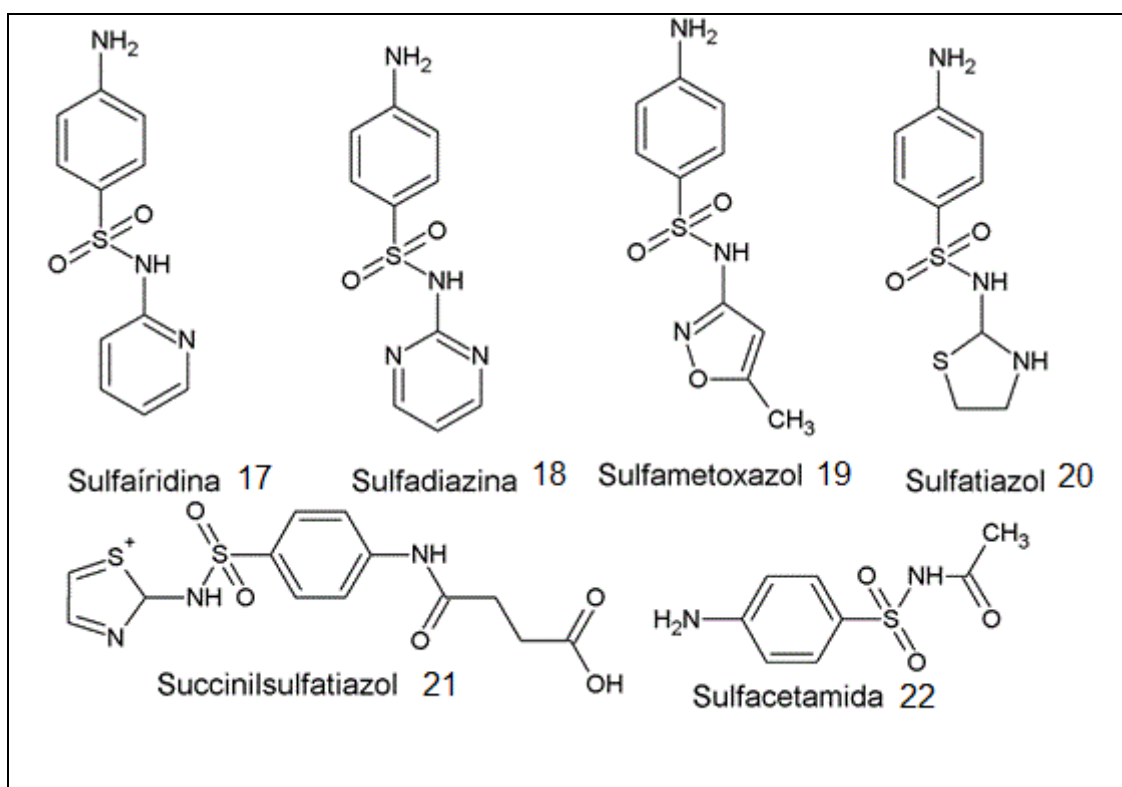


Figura 7: Sulfonamidas potencialmente ativas.

Aparentemente, o mecanismo que conduz a uma alta eficácia de algumas sulfonamidas como agente quimioterápico, poderia ser devido a suas estruturas que são análogas às do ácido paraminobenzoico (PABA) **23**. Estes compostos inibem a diidropteroato-sintetase – enzima responsável pela anexação do PABA no processo de síntese do ácido fólico – e afetam os microrganismos que precisam sintetizar seu próprio ácido fólico. Como as células humanas adquirem o ácido fólico através da alimentação, e não possui a enzima, os efeitos colaterais são bem menores⁷¹. Por isso, somente são sensíveis a estas sulfonamidas, os microrganismos que não conseguem utilizar o ácido fólico pré-formado, essencial para síntese do DNA. As

semelhanças estruturais entre o PABA **23**, a sulfonamida **4** e o ácido fólico **24** são ilustradas na Figura 8.

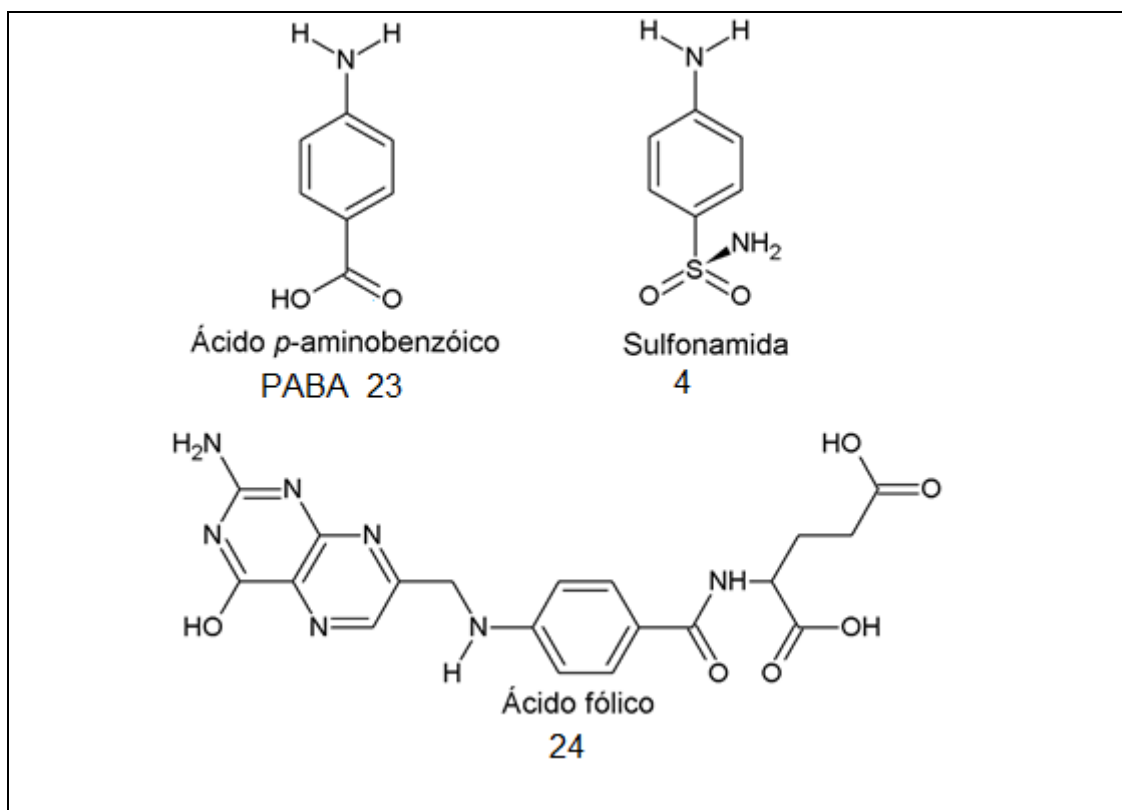


Figura 8: Estrutura do ácido (PABA) **23**, sulfonamida **4** e ácido fólico **24**.

Devido à inibição da produção de ácido fólico, as sulfonamidas são antimetabólitos – inibem o crescimento de microrganismos. Por serem muito semelhantes, as enzimas são praticamente incapazes de distinguirem o PABA de uma sulfonamida. Outro antimetabólito eficiente é o metotrexano **25** (Figura 9), um derivado do ácido fólico, que tem sido empregado com sucesso no tratamento de alguns carcinomas, assim como na artrite reumatóide. 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 do composto **25** ser tóxico a todas as células que estão se dividindo, aquelas que se dividem mais rapidamente (cancerosas) são as mais propensas aos seus efeitos⁷².

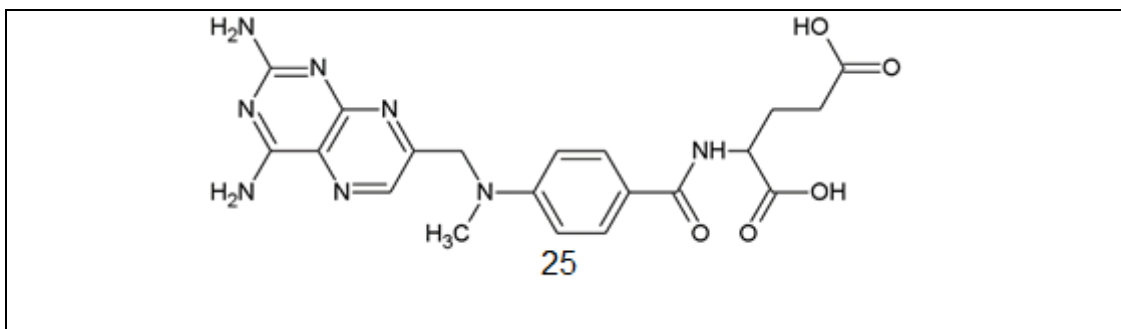


Figura 9: Estrutura do metotrexano **25**.

Entretanto, o derivado de sulfonamida **26** representado na Figura 9 destaca-se por apresentar uma elevada atividade antitumoral tanto em sistemas *in vitro* como *in vivo* além de também ser seletivo na inibição do crescimento celular⁷³.

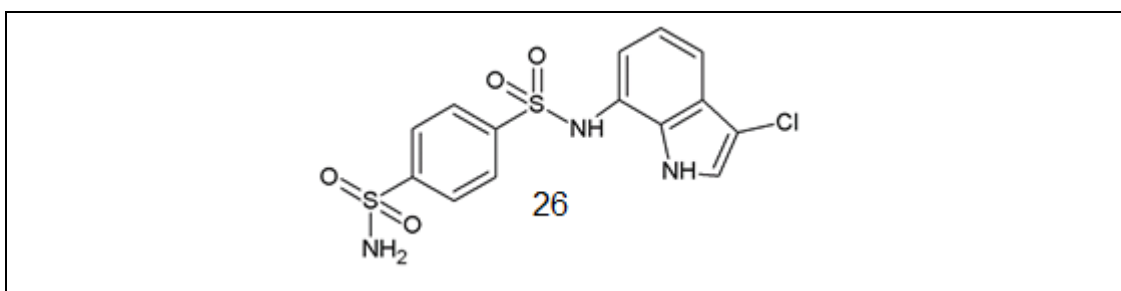


Figura 10: Estrutura do *N*-(3-cloro-1*H*-indol-7-il)benzeno-1,4-dissulfonamida **26** com atividade antitumoral⁷⁴.

Assim sendo, pode-se dizer que é crescente o foco nas pesquisas que visam a síntese de compostos híbridos, onde a reunião de características estruturais de dois compostos bioativos distintos, em uma única e nova estrutura, origina uma nova substância que tem como propósito potencializar a terapia e diminuir efeitos colaterais⁷⁵. E as chalconas sulfonamidas podem representar uma potencial inovação terapêutica nesta classe de híbridos, visto a gama de atividades biológicas que foram relatadas para ambos os grupos farmacofóricos, chalconas e sulfonamidas.

2.3. CHALCONAS SULFONAMIDAS

A hibridização molecular tem sido utilizada há muito tempo na química medicinal como uma das principais estratégias para conceber novos

compostos bioativos^{75,76}. A hibridização está baseada no acoplamento de dois ou mais fragmentos moleculares de perfil biológico reconhecido, denominado farmacóforo, que pode aumentar suas bioatividades ou dar origem a uma propriedade diferente que não se manifesta nas moléculas originais isoladamente⁷⁷. Neste sentido, muitas classes de compostos têm sido objeto de pesquisas de hibridização molecular, como broncodilatadores, psicotrópicos, antimaláricos, antileishmaniais, antiinflamatórios, anticancerígenos, dentre outros⁷⁸⁻⁸³.

A hibridização de chalcona e arilsulfonamida tem sido extensivamente investigada atualmente⁸⁴. Essas duas classes são bem conhecidas como fontes ricas de compostos, verificado em suas atividades biológicas²²⁻²⁵, incluindo as atividades anticancerígenas⁸⁵. Na Figura 11, está representada a estrutura geral de uma chalcona sulfonamida.

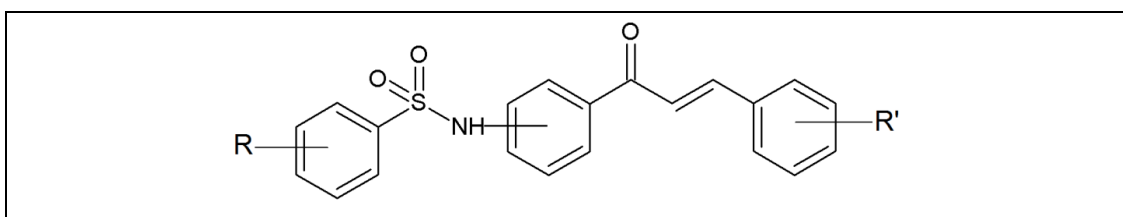


Figura 11: Estrutura geral da chalcona sulfonamida

Chalconas sulfonamidas têm sido reportadas por suas atividades contra o *Trypanosoma cruzi*⁸⁶, como inibidores de α -glicosidase⁸⁷ (função de quebrar a sacarose em amido e maltose) e tirosinase⁸⁸, anti-HIV⁸⁹, anti-inflamatória⁹⁰, antimalarial⁹¹, antitumoral⁹², entre outras.

Estudos recentes mostraram que um híbrido de chalcona sulfonamida **27** apresentou fortes perfis anticancerígenos, sendo apontado como candidato a fármaco para tratamento de hepatocarcinoma⁹³. O *p*-toluenossulfonilamido-3,4-dihidroxi chalcona (TSHDC) **27**, cuja estrutura é mostrada na Figura 12, apresentou alto potencial quimioterápico anticâncer ao induzir o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) dependente do gene c-Myc. A linhagem celular de carcinoma do pulmão humano, NCI-H1299, mostrou resistência aos tratamentos convencionais contra o câncer, tais como radiação ionizante (IR) e cisplatina, enquanto que

a linhagem celular de carcinoma de pulmão, NCI-H460, foi sensível ao tratamento com esses agentes. Contudo, quando tratado com o composto **27**, a morte celular foi drasticamente induzida em células NCI-H1299 quando comparados às células NCI-H460⁹³.

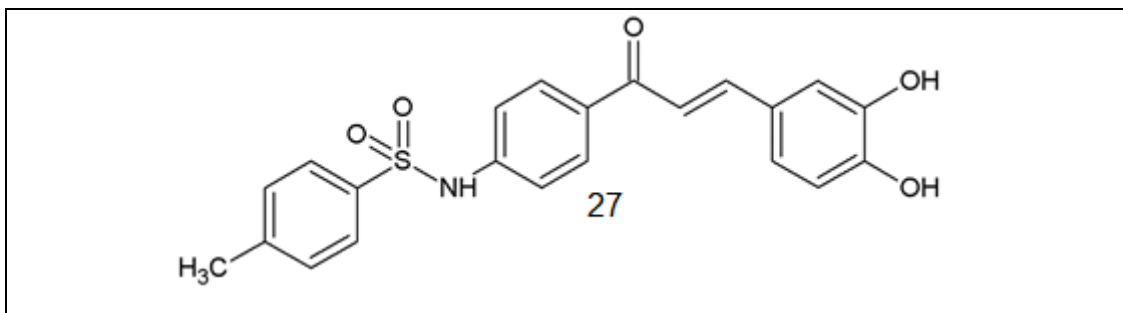


Figura 12: Composto TSHDC **27**.

A chalcona sulfonamida N- {4 - [(2E) -3- (4-hidroxifenil) prop-2-enoil] fenil} -4-metilbenzenossulfonamida (TSAHC) **28**, representado na Figura 13, antagonizou o crescimento de multicamada e migração/ invasão TM4SF5-reforçada (hepatócitos), uma característica do crescimento de células tumorais⁹⁴.

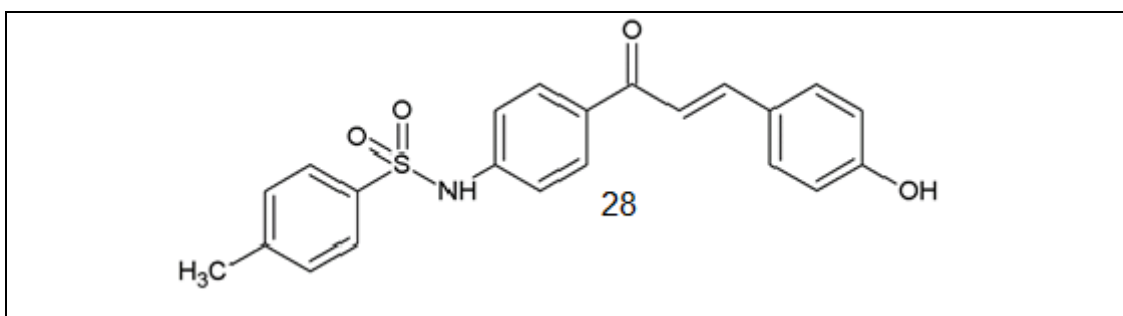


Figura 13: N- {4 - [(2E) -3- (4-hidroxifenil) prop-2-enoil] fenil} -4-metilbenzenossulfonamida (TSAHC) **28**.

Segundo Ghorab et al. (2015), a chalcona sulfonamida 4-metil-N-{4- [(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenossulfonamida **29**, Figura 14, mostrou relevante atividade citotóxica contra a linhagem celular de câncer de fígado humano (HEPG-2). Os autores verificaram que este composto foi mais potente que a doxorrubicina, composto de referência no tratamento de hepatocarcinoma humano. Além disso, esse composto apresentou atividade sinérgica quando combinado a γ -radiação⁹⁵.

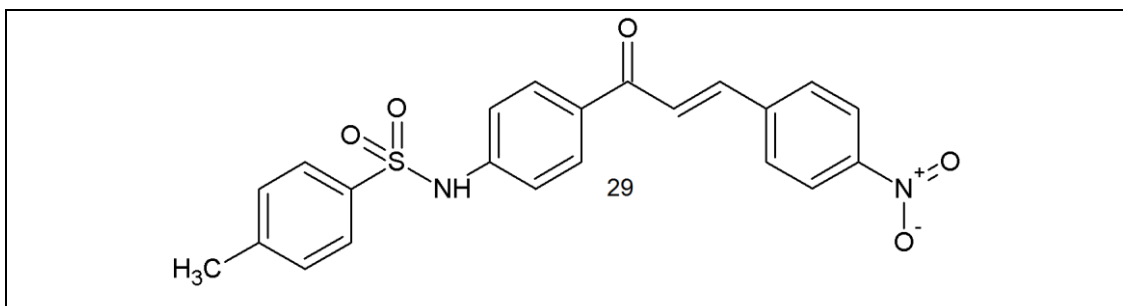


Figura 14: O composto 4-metil-N-{4-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida **29**.

A chalcona N-{4-[3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}-benzenosulfonamida (CPN) **30**, Figura 15, apresentou atividades genotóxica e citotóxica, que foram atribuídas à presença do grupo nitro. As ações genotóxicas e citotóxicas da CPN poderiam também estar relacionadas com a inibição da formação da tubulina e conseqüente ação antimitótica. Os efeitos antígenotóxico e anticitotóxico também sugeriram que esse composto é um indutor de apoptose e necrose celular tardia⁹⁶.

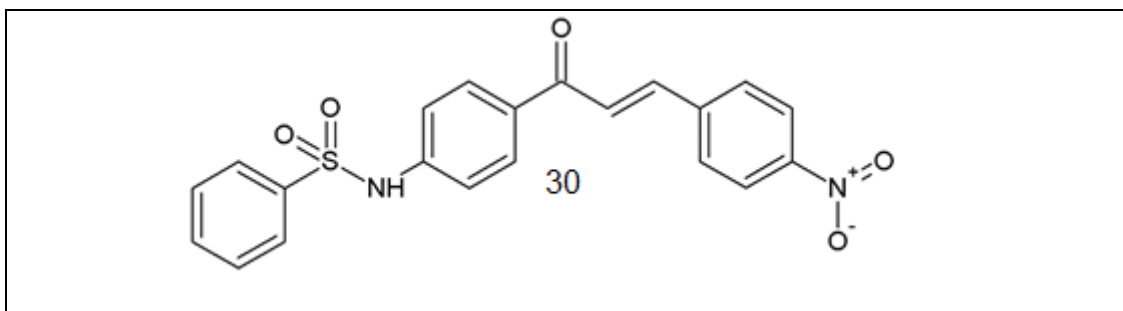


Figura 15: O composto N-{4-[3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}-benzenosulfonamida **30**.

Em função do mecanismo de ação e atividade citotóxica da chalconas sulfonamidas descritas anteriormente, justifica-se a pesquisa e também o foco no estudo específico das nitrochalconas sulfonamidas. Contudo, deve-se ressaltar que os mecanismos pelos quais as chalconas sulfonamidas exercem seus efeitos citotóxicos e outras atividades biológicas ainda são objeto de estudo, portanto estudos para entender o mecanismo de ação desses compostos são necessário, para posteriormente tornar-se protótipos de novos fármacos.

2.4. CÂNCER

O termo câncer é originário do termo em latim *cancer*, e tal nomeação já ocorria entre os gregos, que também designavam o animal caranguejo e o tumor com a mesma palavra: "*karkínos*", de onde nasceu o nosso carcinoma⁹⁷. A nomenclatura câncer teria sido utilizada pela primeira vez por Hipócrates – o pai da medicina – que viveu entre os anos de 460 e 377 a.C. na Grécia. Hipócrates concebeu a imagem de um tumor como uma espécie de caranguejo enterrado sob a pele⁹⁸. Segundo Galeno, o fabuloso médico romano, o nome "câncer" foi dado à doença porque as veias intumescidas que cingem a parte afetada tinham o aspecto das patas de um caranguejo⁹⁹.

O termo câncer hoje é usado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças, incluindo tumores malignos de diferentes localizações. O câncer é uma patologia de caráter mutacional, proliferativo, de crescimento celular descontrolado, onde células de um mesmo microambiente invadem os tecidos e órgãos adjacentes, podendo migrar para regiões distantes do organismo, evento este conhecido como metástase^{100,101}.

A célula neoplásica assume algumas características ao adquirir vantagens metabólicas e capacidades biológicas, quando comparadas as células não transformadas: a) perda do controle da proliferação e divisão celular; b) imortalização celular devido à ativação da enzima telomerase; c) alterações cromossômicas (de forma e número); d) perda das propriedades adesivas da membrana plasmática que permite o reconhecimento célula-célula e a perda da inibição por contato do movimento e crescimento celular; e) perda de função e da capacidade de diferenciação ou especialização; f) capacidade para invadir tecidos vizinhos ou distantes e formar metástases; g) capacidade de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Observam-se ainda que todos os casos de câncer estão envolvidos com as vias de transmissão de sinais biológicos, no controle positivo e negativo do ciclo celular e da morte celular programada^{102,103}. A série de anormalidades metabólicas, decorrentes do câncer, bem como os processos invasivos e

metastáticos, provocam a doença e morte eventual do paciente, a não ser que a neoplasia maligna possa ser erradicada com o tratamento¹⁰⁴.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a World Cancer Research Fund (WCRF)^{105,106}, o câncer é um problema de saúde pública mundial e em 2030, esperam-se 27 milhões de novos casos de câncer com uma mortalidade estimada em 17 milhões¹⁰⁷. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima cerca de 600 mil novos casos de câncer para o biênio de 2016-2017¹⁰⁸.

De acordo com a OMS, os países em desenvolvimento serão os mais atingidos. Dentre os tipos de câncer mais incidentes no mundo estão o câncer de pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Os mais frequentes nas mulheres são o câncer de mama (25,2%), intestino (cólon retal) (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%)¹⁰⁹.

Sendo assim, o controle dessas doenças malignas exige o aprofundamento no conhecimento dos mecanismos complexos de instalação, proliferação e regulação molecular intracelular, bem como utilização do tratamento com compostos bioativos ou análogos sintéticos potentes, efetivo e específico para células neoplásicas até a construção de hábitos saudáveis e mudanças no estilo de vida individual, os quais poderão contribuir para a diminuição da ocorrência e mortalidade pela doença¹¹⁰. O fármaco ideal deve aumentar a especificidade, protegendo tecidos normais, minimizar o desconforto dos pacientes e aumentar a potência, resultando na erradicação da massa heterogênea do tumor¹¹¹.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. MATERIAIS

- Placas de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), folhas de alumínio com sílica gel UV 254m 0,2 mm de diâmetro (Macherey-nagel).
- Cromatografia em coluna (CC), com fases estacionárias sílica gel 60, 40-63µm, 230-400 mesh (Silicycle).
- Reagentes comerciais:

Cloreto de benzenosulfonila (Sigma-Aldrich, 99%)

Cloreto de 2,5-dicloro-benzenosulfonila (Sigma-Aldrich, 98%),

4-aminoacetofenona, (Sigma-Aldrich, 97%),

3-aminoacetofenona, (Sigma-Aldrich, 97%),

2-aminoacetofenona (Sigma-Aldrich, 98%),

4-nitro benzaldeído (Sigma-Aldrich, 98%),

3-nitro benzaldeído (Sigma-Aldrich, 99%),

2-nitro benzaldeído (Sigma-Aldrich, 98%),

Hidróxido de potássio (monohidratado) (quimex, 85%).

Trietilamina (Et₃N) (Sigma-Aldrich, 99%).

- Solventes

Metanol

Etanol (EtOH)

Diclorometano (DCM)

Hexano

Acetato de etila (AcetEt)

Acetona

Dimetil sulfoxido-d₆ (DMSO^{d6}) (Sigma-Aldrich, 99%),

CDCl₃ (Sigma-Aldrich, 99%).

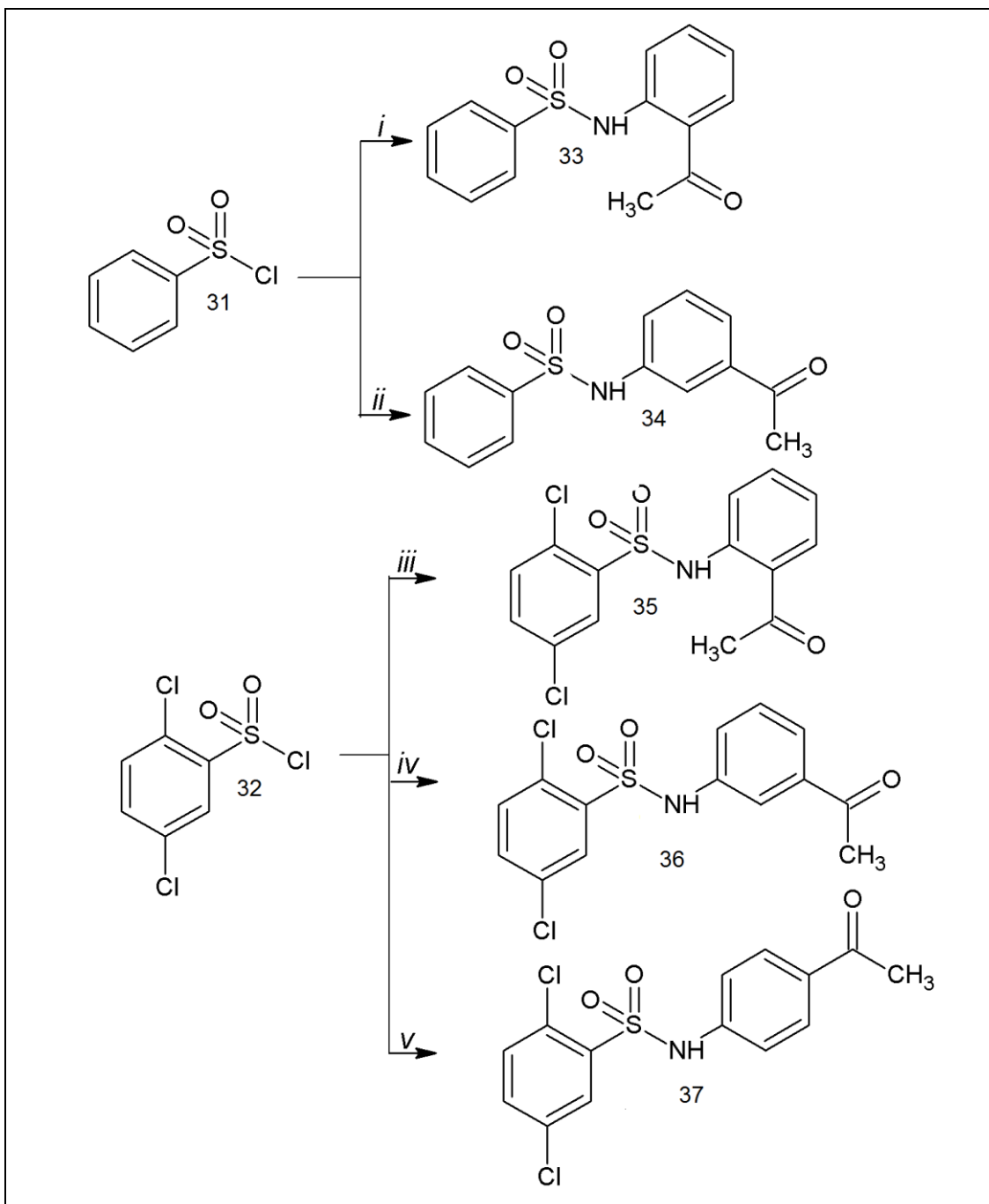
3.2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

A síntese e purificação das substâncias foram realizadas no Laboratório de Química Síntética e Aplicada do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. As caracterizações por RMN, IV, espectrometria massas e cristalografia foram realizadas nos laboratórios da Central Analítica e nos laboratórios especializados dos Institutos de Química e Física da UFG. Os testes biológicos foram realizados no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

3.2.1. SÍNTESES DAS ACETOFENONAS SULFONAMIDAS

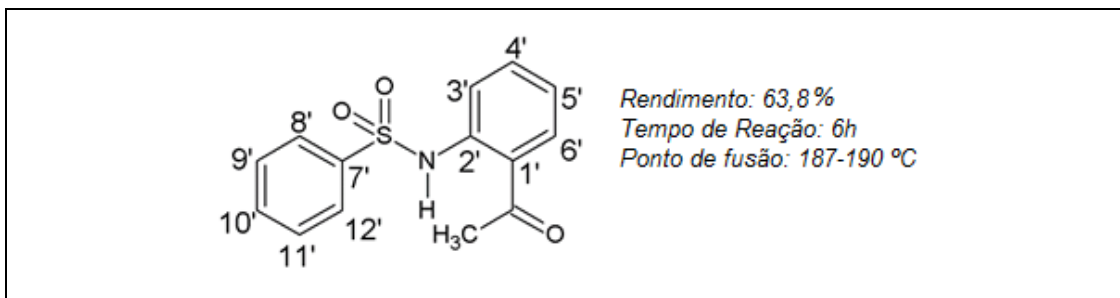
Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados simultaneamente cloreto de benzenosulfonila ou cloreto de 2,5-diclorobenzenosulfonila (1,0 mmol) com *o*-, *m*- ou *p*-aminoacetofenona (1,0 mmol) em diclorometano (DCM) e/ou metanol (5 mL). O Esquema 6 representa a síntese desses compostos. A reação foi mantida sob agitação e refluxo durante 4 ou 6 horas. Posteriormente, o precipitado foi filtrado, lavado com metanol. Após a secagem, o produto foi cristalizado em etanol.

Na busca por melhores rendimentos das acetofenonas sulfonamidas foram modificadas as condições experimentais ¹¹² e só o composto **33** obteve melhor rendimento como está apresentado a seguir: em um balão de fundo redondo, foram adicionados simultaneamente cloreto de benzenossulfonila (1,0 mmol) e *o*- aminoacetofenona (1,0 mmol) em 30 mL de diclorometano na presença de Et₃N (1,0 mmol). Após homogeneização, o balão foi colocado na geladeira por 37 h na temperatura de 10°C. Posteriormente, a reação foi filtrada e lavada com metanol.



Esquema 6: Reagentes e condições: (i) 2-NH₂C₆H₄COCH₃/ CH₂Cl₂/Et₃N, 10° C , 37 h; (ii) 3- NH₂C₆H₄COCH₃/ CH₂Cl₂, refluxo, 6 h; (iii) 2- NH₂C₆H₄COCH₃/ CH₃OH, refluxo, 4 h; (iv) 3- NH₂C₆H₄COCH₃/ CH₃OH, refluxo, 4 h; (V) 4- NH₂C₆H₄COCH₃/ acetona, refluxo, 4 h.

33: N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida



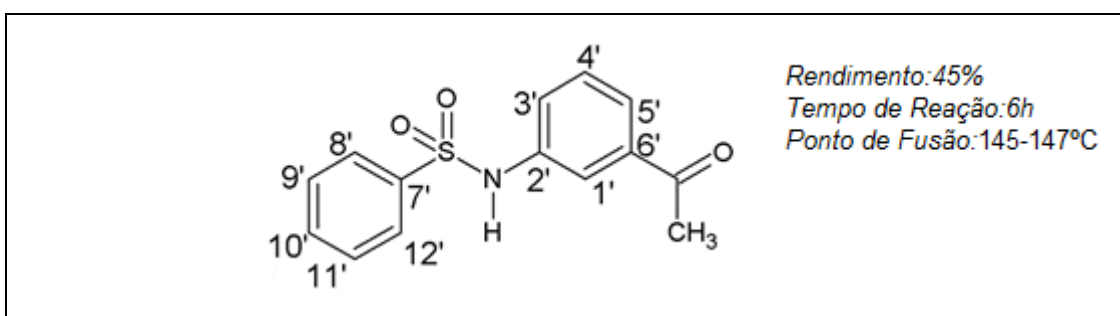
RMN ¹H: (500MHz – CDCl₃): (N-H) δ= 11,31 (s, 1H), (COCH₃) δ= 2,56 (s, 3H), H_{5'}= 7,08 (ddd, J=7,98 Hz, 7,33 Hz, 1,18 Hz, 1H), H_{11'}- H_{9'} δ = 7,42-7,46 (m, 2H), H_{4'} δ= 7,46 (dddd, J 8,44 Hz, 7,34 Hz, 1,56 Hz, 0,41 Hz, 1H), H_{10'} δ= 7,51-7,54 (m, 1H), H_{3'} δ =7,70 (ddd, J 8,44, 1,15 Hz, 0,45 Hz, 1H), H_{6'}=7,80 (ddd, J 8,01 Hz, 1,59 Hz, 0,46 Hz, 1H), H_{12'} – H_{8'} δ =7,85 – 7,87 (m, 2H).
Figura 56 Págs 124

RMN ¹³C: (500MHz – CDCl₃): δ 28,17, 119,25, 122,41, 122,77, 127,24, 129,05, 131,91, 133,01, 134,97, 139,48, 139,92, 202,43.

IV (cm⁻¹): 3016 (N-H), 1655 (Ar-CO-C=C-Ar), 1604 (C=O), 1333 (S=O), 1580-1446(C=C_{Ar}). Figura 58 Pág.126

EM (m/z): 276,0725. Figura 59 Pág. 127

34: N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida.



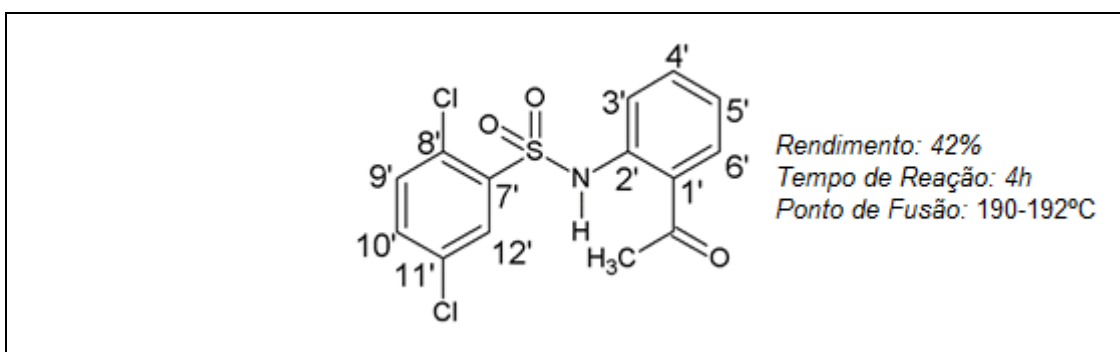
RMN ¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 10,65 (s, N-H, 1H), 7,93 (ddd, J=1,60 Hz, 2,75 Hz e 7,55 Hz, H-5', 1H), 7,86 (dd, J=1,60 Hz e 2,30 Hz, H-1', 1H), 7,80 (dd, J=1,60 Hz e 7,10 Hz, H-8' e H-12', 2 H), 7,67-7,64 (m, H-10', 1H), 7,61 (d,

$J=7,78$ Hz, H-3', 1H), 7,59-7,58 (m, H-4', 1H), 7,56 (d, $J=7,10$ Hz, H-9' e H-11', 2H), 2,60 (s, CH₃, 3H). Figura 60 Pág. 128

IV (cm⁻¹): 3081 (N-H), 1649 (C=O), 1496-1393 (C=C_{Ar}), 1360 (S=O), 1249 (C-N), 1179 (S=O) e 821 (C-Cl). Figura 62 Pág. 130

EM (m/z): 274,05469 Figura 63 Pág. 131

35: *N*-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida:

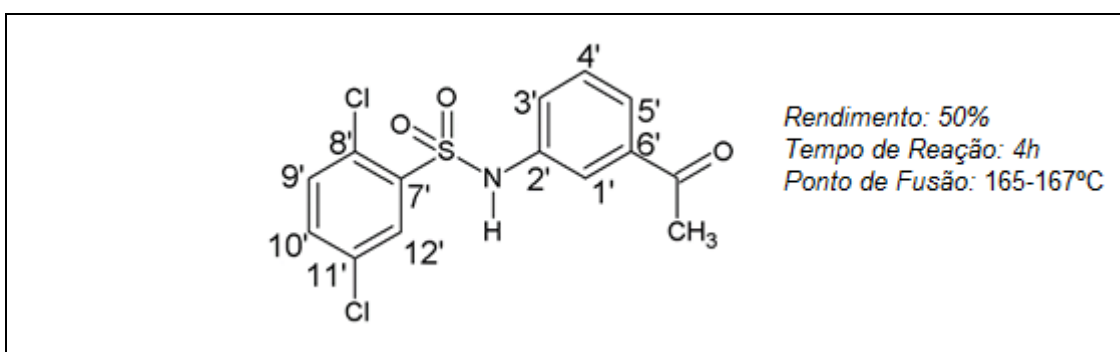


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): (N-H) δ = 10,54 (s, 1H), (COCH₃)= 2.49 (s, 3H), H3'= 6.54 (ddd, 1H $J=7, 0, 1.2$ Hz), H4'=7,20 (ddd, 1H, $J=1.10, 0.60, 7.0$ Hz), H5'=6.75 (ddd, 1H, $J=0.50, 1.2, 7.0$ Hz), H6'=7,56 (ddd, 1H, $J=1.20, 7.0, 1.5$ Hz), H9'=7.40 (ddd, 1H, $J= 0.40, 1.10, 7.25$ Hz), H10'= 7.24 (dd, 1H, $J=1.5, 6.9$, Hz), H12'= 8.0 (dd, 1H, $J=1.5, 6.9$ Hz). Figura 64 Pág. 132

IV (cm⁻¹): 3081 (N-H), 1649 (C=O), 1578 (N-H), 1496 (C=O), 1360 (S=O), 1249 (C-N), 1179 (S=O) e 821 (C-Cl). Figura 66 Pág. 134

EM (m/z): 341.97685 Figura 67 Pág. 135

36: *N*-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida:

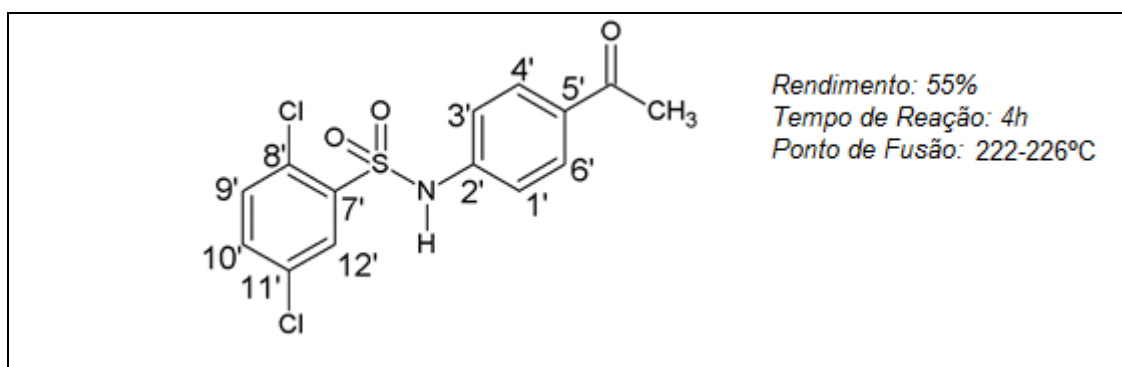


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): (N-H) δ = 11.04 (s, 1H), (COCH₃)= 2.50 (s, 3H), H_{2'}= 7.65 (ddd, 1H, *J*=2.14, 1.50, 1.07 Hz), H_{4'}= 7.37 (ddd, 1H, *J*= 8.12, 2.14, 1.07 Hz), H_{5'}= 7.43 (ddd, 1H, *J*= 8.12, 7.91, 0.43 Hz), H_{6'}= 7.66 (ddd, 1H, *J*= 7.91, 1.50, 1.07 Hz), H_{9'}= 7.69 (dd, 1H, *J*= 8.55, 0.3 Hz), H_{10'}= 7.73 (dd, 1H, *J*= 8.55, 2.56 Hz), H_{12'}= 8.03 (dd, 1H, *J*= 2.56, 0.3 Hz). Figura 68 Pág.136

IV (cm⁻¹): 3263 (N-H), 1683 (C=O), 1604 (N-H), 1169 (S=O), 1340 (S=O), 1293 (C-N), 1065 (C-CL), 1467 (-CH₃), 1375 (-CH₃). Figura 70 Pág. 138

EM (m/z): 341.97685 Figura 71 Pág.139

37: *N*-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida:



RMN ¹H (Hz – DMSO-d₆): δ 2,46 (s; 3H; H α), δ 7,21 (ddd; 2H; *J* = 8,8, *J* = 9,3; H₃ e H₅), δ 7,68 (d; 1H; *J* = 8,5; H₉), δ 7,75 (dd; 1H; *J* = 8,5 e *J* = 2,5; H₁₀), δ 7,85 (ddd; 2H; *J* = 8,8, *J* = 9,3; H₂ e H₆) e δ 8,81 (d; 1H; *J* = 2,5; H₁₂) Figura 74 Pág. 142

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) Figura 76 Pág.144

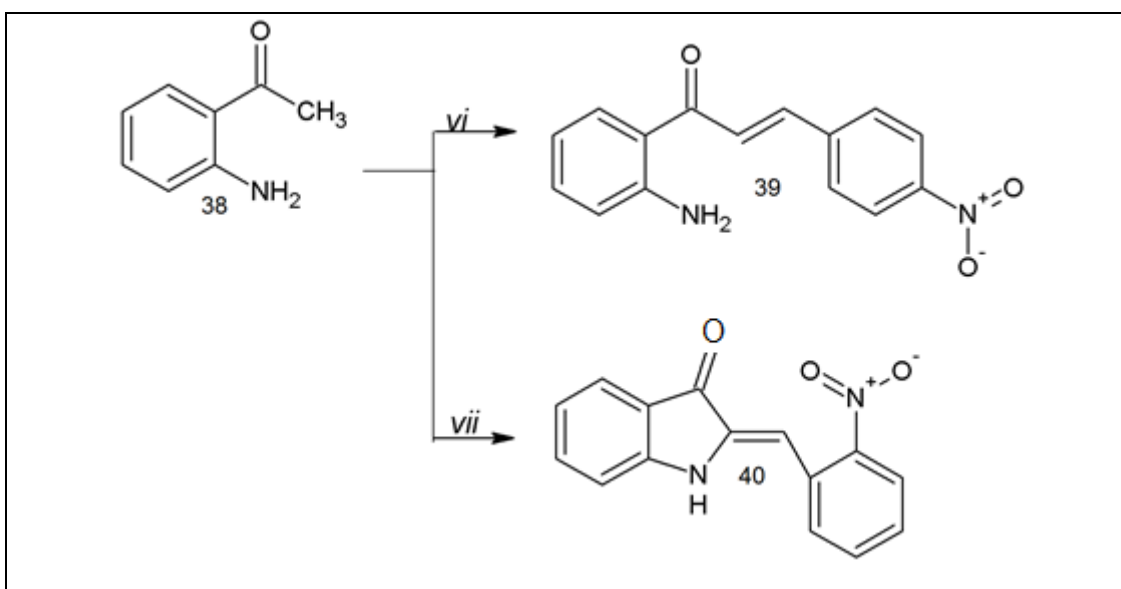
EM (m/z): 343 Figura 77 Pág. 145

3.2.2. SÍNTESE DA CHALCONA E DERIVADO

Para a síntese do composto **39**, representado no Esquema 7, em um balão de fundo redondo foram dissolvidos 2-aminoacetofenona (1,0 mmol)

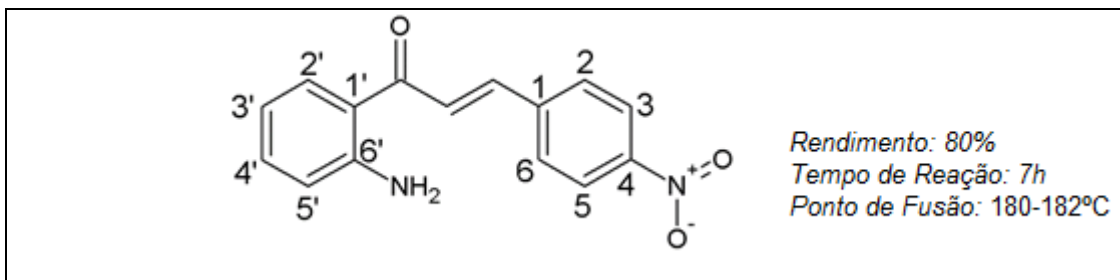
com o *p*-nitro benzaldeído em excesso (2,0 mmol) em etanol (10 mL). À mistura anterior, foi adicionado KOH na proporção de 50% (m/m - em relação à aminoacetofenona) como catalisador. A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente e acompanhada por CCDA. Findada a reação, adicionou-se água destilada gelada e a seguir, neutralizou-se com ácido clorídrico (HCl) diluído. O precipitado formado foi filtrado e após secagem, foi purificado por cristalização lenta em acetona e álcool isopropílico (3:1).

Na síntese do composto 40 (Esquema 7), a *o*-aminoacetofenona (2,0 mmol) foi solubilizada em 15 mL de DCM com 2-nitrobenzaldeído (4,0 mmol). Posteriormente a reação foi resfriada à baixa temperatura (0 °C) e foi adicionado Et₃N (4,0 mmol). A reação permaneceu a 0 °C por 8 h e a temperatura ambiente por mais 120 h de reação. Findada a reação, o produto foi extraído com DCM e água, submetido a evaporação em um evaporador rotativo e depois cristalizado em DCM e acetona. Os cristais formados foram lavados com metanol e secos.



Esquema 7: Reagentes e condições: (vi) 4-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a.,24h, (vii) 2- NO₂C₆H₄CHO/ Et₃N/ CH₂Cl₂/ 0°C até t.a.,120h.

39: (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona:

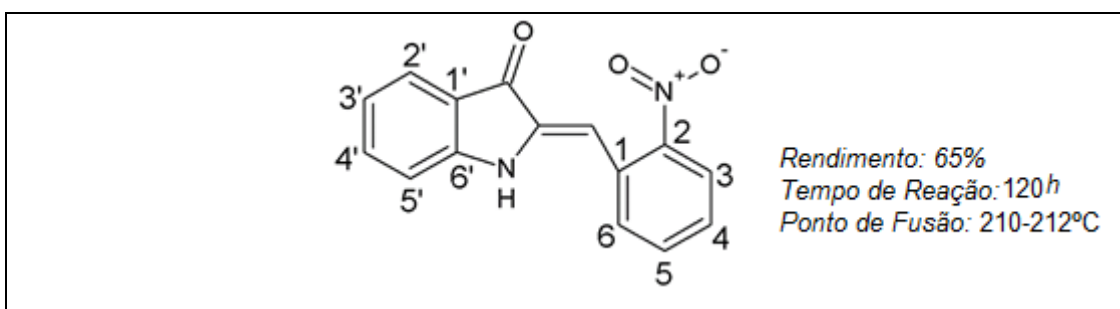


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): : (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,27 (d, *J*=8,85 Hz, H-2 e H-3, 2H), 8,17 (d, *J*=15,56 Hz, H-β, 1H), 8,15 (d, *J*=8,85 Hz, H-2 e H-6, 1H), 8,13 (dd, *J*=1,22 Hz e 8,24 Hz, H-2', 1 H), 7,71 (d, *J*=15,56, H-α, 1H), 7,31 (ddd, *J*=1,22 Hz, 7,02 Hz e 8,24 Hz, H-3', 1H), 6,82 (dd, *J*=1,22 Hz e 8,24 Hz, H-5', 1H), 6,61 (ddd, *J*=1,22 Hz, 7,02 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H). Figura 78 Pág.146

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 190,29 (C=O), 152,73 (C-6'), 148,27 (C-4), 142,19 (C-4), 139,44 (C-β), 135,01 (C-4'), 133,88 (C-1'), 131,47 (C-2'), 129,94 (C-2 e C-6), 127,93 (C-α), 124,18 (C-5 e C-3), 117,31 (C-5'), 114,62 (C-3').

IV (cm⁻¹): 3461 (NH₂), 1647 (C=O), 1617 (Ar-CO-C=C-Ar), 1579-1481 (C=C_{Ar}).
Figura 80 Pág.148.

40: (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona:



RMN¹H(500MHz – DMSO-D₆): δ 10,01 (s, N-H, 1H), 8,11 (d, *J*=1,53 Hz e 8,24 Hz, H-3, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,53 Hz e 7,93 Hz, H-6, 1H), 7,84 (td, *J*=1,53 Hz, 7,93 Hz, 7,93 Hz, H-5, 1H), 7,62-7,59 (m, H-4 e H-2', 2H), 7,54 (ddd, *J*=1,53 Hz e 7,32 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H), 7,06 (d, *J*=8,24 Hz, H-5', 1H), 6,94 (td, *J*=0,92 Hz, 7,32 Hz e 7,32 Hz, H-3', 1H), 6,80 (s, H-β, 1H). Figura 81 Pág.149

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 186,72 (C=O), 154,92 (C-6'), 148,89 (C-2), 137,44 (C-4'), 137,08 (C-α), 134,13 (C-5), 131,63 (C-6), 129,40 (C-1), 129,36 (C-4), 125,49 (C-3), 124,92 (C-2'), 120,58 (C-3'), 120,28 (C-1'), 112,93 (C-5'), 103,47 (C-β).

IV (cm⁻¹): 3424 (N-H), 1706 (C=O), 1611 (Ar-CO-C=C-Ar), 1513-1342 (C=C_{Ar}).
Figura 83 Pág. 151

3.2.3. SÍNTESES DE CHALCONAS SULFONAMIDAS E QUINOLINONAS

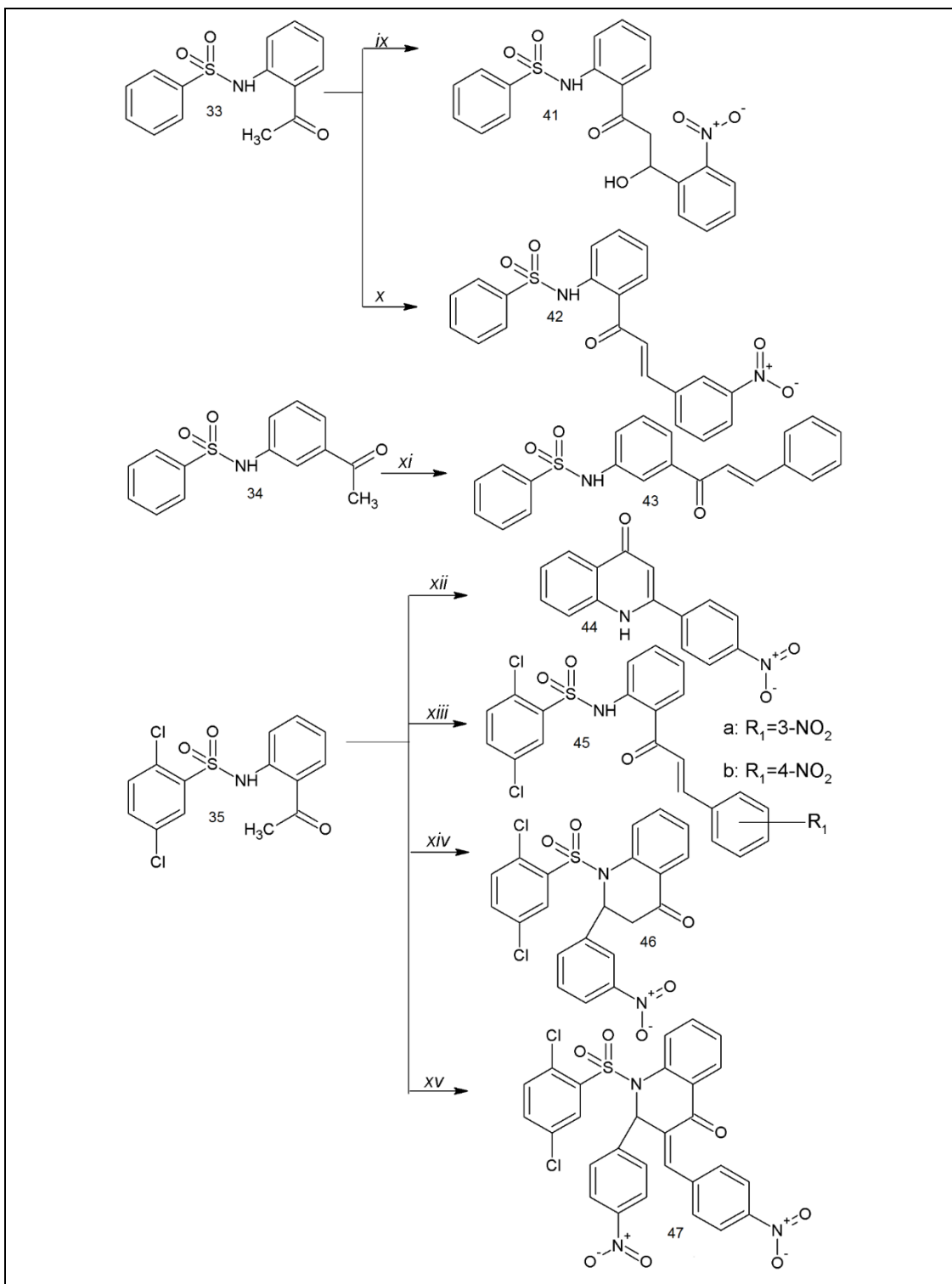
Os compostos **43**, **44**, **45a**, **45b**, **46** e **47**, foram sintetizados fazendo uso de um balão de fundo redondo, onde foram dissolvidos o precursor - acetofenona sulfonamida (1,0 mmol) e o benzaldeído substituído em excesso (2,0 mmol). O solvente utilizado na reação foi etanol (10 mL). À mistura anterior foi adicionado KOH na proporção de 50% (m/m, em relação à acetofenona) como catalisador. As reações foram mantidas sob agitação, a temperatura ambiente e acompanhadas por CCDA, como mostra o Esquema 8. Concluída as reações para obtenção do composto **43**, foi adicionado gelo, o produto precipitou na forma de cristais e foi lavado com metanol.

Os compostos **44**, **45b** e **47** foram obtidos a partir da mesma reação, contudo são formados com distintos tempos reacionais. Primeiro formou-se o composto **44**. Após 0,5 h, foi retirado uma alíquota da mistura reacional que foi filtrada e posteriormente à secagem, o produto foi cristalizado em AcetEt a quente. A reação anterior permaneceu por mais 3,5 h acompanhada por CCDA. Nesse tempo verificou-se a formação do composto **45b**. Uma alíquota da mistura de reação foi retirada após 4,5 h e filtrada para obtenção do composto **47**. Posteriormente à secagem do precipitado, esse foi cristalizado em acetona e metanol à quente e os cristais formados foram lavados em metanol. Findada e filtrada a reação, o precipitado foi seco e cristalizado em acetona e álcool isopropílico na proporção de (3:1). O sobrenadante foi vertido sobre gelo e neutralizado a seguir com ácido clorídrico (HCl) diluído, onde foi

observada a formação de mais precipitado que também foi submetido às condições de cristalização anterior.

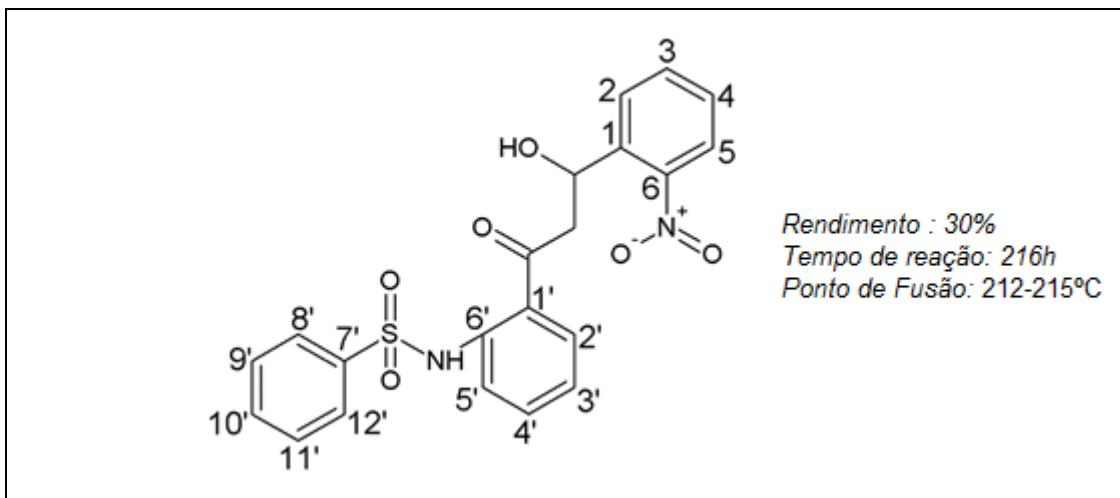
Na a síntese dos compostos **45a** e **46**, foram utilizadas as mesmas condições de reação dos compostos **45b** e **47**. Após 1 h de reação, formou-se o primeiro produto, composto **45a**. O composto obtido foi cristalizado em metanol. A adição de mais 1,0 mmol de aldeído levou à formação do composto **46** e após 2 h de reação houve a formação do precipitado. Findada a reação, o precipitado foi filtrado e após secagem, foi cristalizado em metanol e hexano.

Os compostos **41** e **42** foram sintetizados empregando-se as mesmas condições reacionais do composto **40**. Findadas as reações, as misturas foram extraídas com DCM e água e a fração orgânica foi evaporada. Os produtos oleosos foram solubilizados em acetona, onde formaram cristais. Os cristais foram filtrados e lavados com metanol.



Esquema 8: Reagentes e condições: (ix) 2-NO₂C₆H₄CHO / Et₃N/ CH₂Cl₂/ 0°C até t.a., 216h., (x) 3-NO₂C₆H₄CHO/ Et₃N/ CH₂Cl₂/ 0°C até t.a.,120h, (xi) benzaldeído/ KOH/ EtOH/ t.a., 120h, (xii) 4-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a.,48h, (xiii) NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a., (a) 7h, (b) 4h, (xiv) 3-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a., 3h, (xv) 4-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a.,5h.

41: *N*-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida

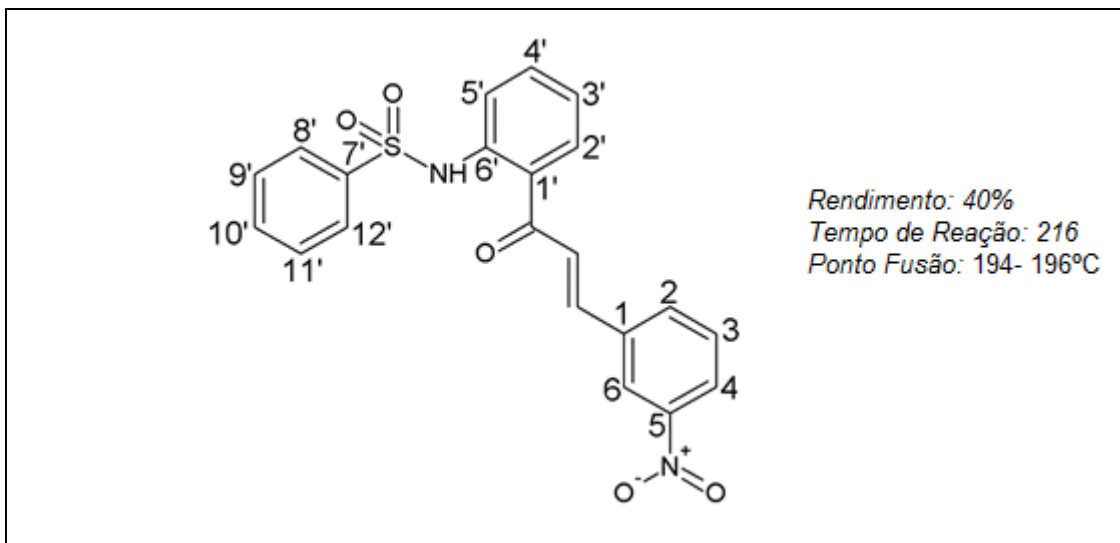


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 7,99 (dd, $J=1,22$ Hz e 7,93 Hz, H-5, 1H), 7,97 (dd, $J=1,22$ Hz e 8,24 Hz, H-2', 1H), 7,90 (dd, $J=1,22$ Hz e 7,93 Hz, H-2, 1H), 7,82-7,79 (m, H-8', H-12' e H-4', 3H), 7,65 (tt, $J=1,22$ Hz, 1,22 Hz, 8,24 Hz e 8,24 Hz, H-10', 1H), 7,57-7,52 (m, H-9', H-11', H-4 e H-3, 4H), 7,4 (dd, $J=1,22$ Hz e 8,24 Hz, H-5', 1H), 7,19 (td, $J=1,22$ Hz, 7,93 Hz e 8,24 Hz, H-3', 1H), 5,63 (dd, $J=3,06$ Hz e 8,85 Hz, OH, 1H) e 3,33 (m, H-a e H-8, 2H). Figura 84 Pág. 152

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 202,80 (C=O), 147,83 (C-6), 140,31 (C-6'), 139,38 (C-7'), 135,07 (C-4), 134,29 (C-3), 134,02 (C-10'), 133,93 (C-4'), 132,40 (C-5), 130,00 (C-9' e C-11'), 129,15 (C-1), 128,89 (C-2), 127,35 (C-8' e C-12'), 125,26 (C-1'), 124,35 (C-2'), 124,16 (C-2'), 119,72 (C-5'), 65,13 (C-OH), 48,84 (C-H-H).

IV (cm⁻¹): 3067 (N-H), 3515 (O-H), 1603 (Ar-CO-C=C-Ar), 1655 (C=O), 1353 (S=O), 1586-1529 (C=C_{Ar}). Figura 86 Pág. 154

42: *N*-{2-[(2*E*)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

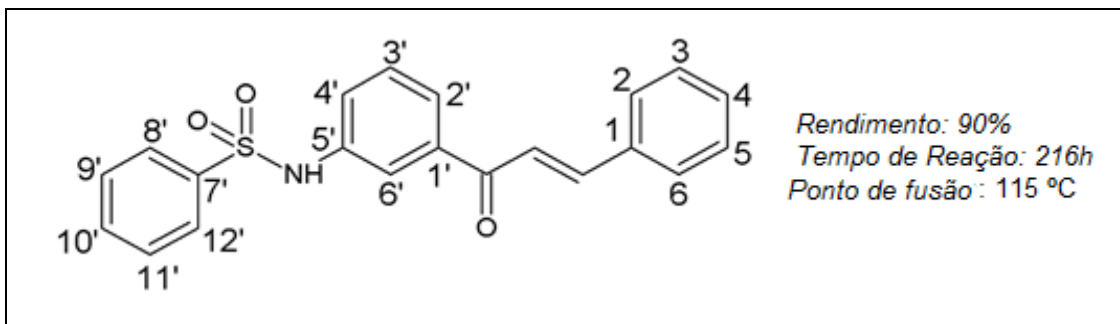


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,71 (dd, *J*=1,83 Hz e 2,44 Hz, H-6, 1H), 8,29 (d, *J*=7,93 Hz, H-2, 1H), 8,28 (d, *J*=8,24 Hz, H-4, 1H), 8,18 (dd, *J*=1,22 Hz e 7,93 Hz, H-2', 1H), 7,95 (d, *J*=15,9 Hz, H-α, 1H), 7,79 (d, *J*=15,9 Hz, H-β, 1H), 7,75-7,77 (m, H-3, H-12', H-8', 3H), 7,60 (t, *J*=7,93 Hz, H-10', 1H), 7,57 (dd, *J*=7,93 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H), 7,53 (dd, *J*=7,93 Hz e 8,24 Hz, H-11' e H-9', 2H), 7,4 (dd, *J*=1,22 Hz e 8,24 Hz, H-5', 1H), 7,23 (td, *J*=1,22 Hz, 7,93 Hz e 7,93 Hz, H-3', 1H). Figura 87 Pag. 155

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 192,97 (C=O), 148,91 (C-5), 142,58 (C-β), 139,27 (C-N), 138,72 (C-7'), 136,79 (C-1'), 135,58 (C-6), 134,91 (C-4), 133,87 (C-10'), 132,20 (C-2'), 130,90 (C-3), 129,96 (C-1), 129,93 (C-11' e C-9'), 127,31 (C-8', C-12'), 126,55 (C-α), 125,36 (C-2), 124,74 (C-3'), 123,56 (C-6), 121,36 (C-5').

IV (cm⁻¹): 3086 (N-H), 1568 (Ar-CO-C=C-Ar), 1647 (C=O), 1348 (S=O), 1494 (C=C_{Ar}). Figura 89 Pág.157

43: *N*-{3-[(*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

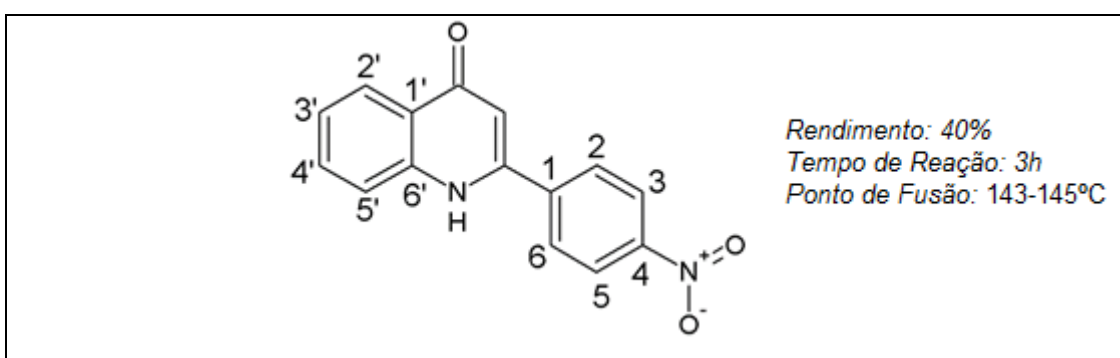


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 7,88 (ddd, $J=1,22$ Hz, 1,83 Hz e 1,22 Hz, H-2', 1H), 7,85-7,82 (m, H-6 e H-2, 2H), 7,78 (dd, $J=1,22$ Hz e 8,24 Hz, H-8' e H-12', 2H), 7,75 (d, $J=15,87$ Hz, H- β), 7,71 (dd, $J=1,83$ Hz e 2,44 Hz, H-6', 1H), 7,68 (d, $J=15,87$ Hz, H- α , 1H), 7,60 (tt, $J=1,22$ Hz, 1,22 Hz, 7,93 Hz e 7,93 Hz, H-10', 1H), 7,56-7,53 (m, H-9' e H-11', 2H), 7,46-7,43 (m, H-5, H-4, H-3 e H-3', 4H), 7,38 (ddd, $J=0,92$ Hz, 2,44 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H). Figura 90 Pag. 158

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 188,20 (C=O), 144,85 (C- β), 139,73 (C-7'), 138,87 (C-1'), 138,83 (C-5'), 134,98 (C-1), 133,60 (C-10'), 131,26 (C-4), 130,27 (C-3'), 129,86 (C-5 e C-3), 129,45 (C-9' e C-11'), 129,35 (C-2 e C-6), 127,13 (C-8' e C-12'), 125,02 (C-2'), 124,79 (C-4'), 122,36 (C- β), 119,71 (C-6').

IV (cm⁻¹): 3188 (N-H), 1657 (C=O), 1573 (Ar-CO-C=C-Ar), 1350 (S=O), 1469-1449 (C=C_{Ar}). Figura 92 Pag.160

44: 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona

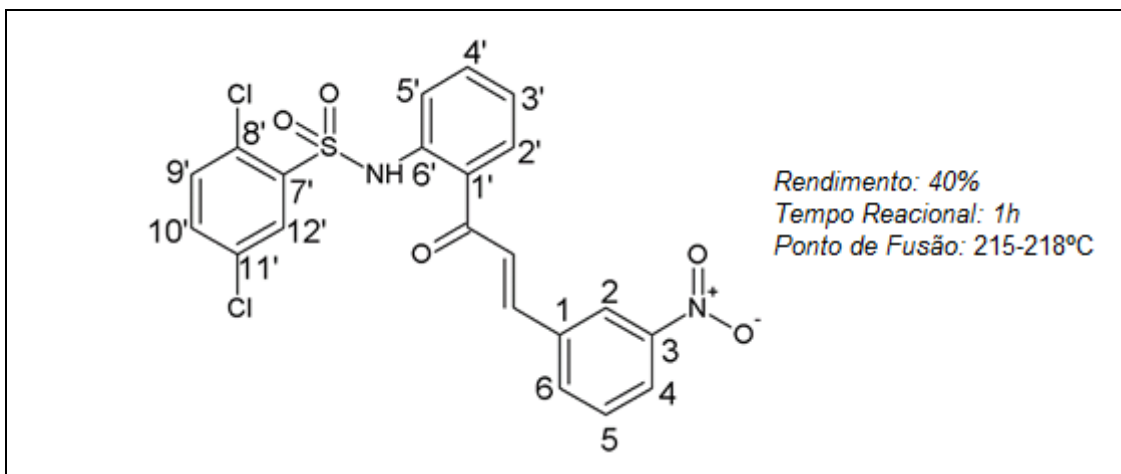


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 10,16 (s, N-H, 1H), 8,28 (d, *J*=8,85 Hz, H-3 e H-5, 2H), 7,96 (d, *J*=8,85 Hz, H-2 e H-6, 2H), 7,62 (d, *J*=7,93 Hz, H-2', 1 H), 7,59-7,56 (m, H-4', 1H), 7,17 (d, *J*=8,24 Hz, H-5', 1H), 7,00-6,97 (m, H-3', 1H), 6,68 (s, H-α, 1H). Figura 93 Pág.161

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 137,47 (C-6'), 136,73 (C-1), 131,00 (C-4'), 130,90 (C-2 e C-6), 124,93 (C-1'), 124,45 (C-2'), 124,41 (C-3 e C-5), 121,02 (C-3'), 113,16 (C-5'), 106,61 (C-α).

IV (cm⁻¹): 3073 (N-H), 1643 (C=O), 1345 (S=O), 1519-1492 (C=C_{Ar}). Figura 95 Pag.163

45a: 2,5-dicloro-*N*-{2-[(*E*)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:



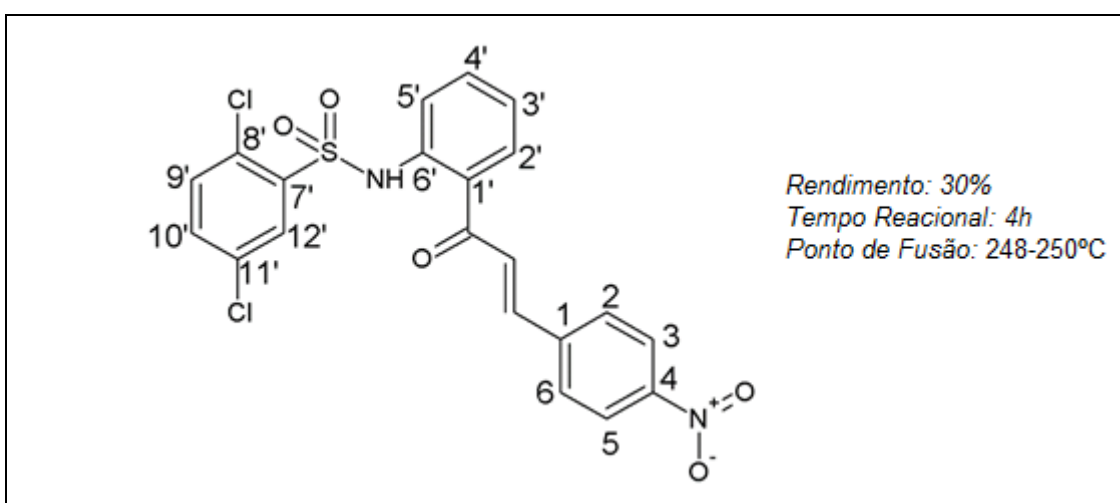
RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,75 (dd, *J*=1,83 Hz e 2,44 Hz, H-2, 1H), 11,9 (s, N-H), 8,32 (dd, *J*=1,22 Hz e 7,93 Hz, H-4, 1H), 8,31-8,29 (m, H-2' e H-10', 2H), 8,10 (d, *J*=2,75 Hz, H-12', 1H), 8,07 (d, *J*=15,56 Hz, H-β, 1H), 7,86 (d, *J*=15,56 Hz, H-α, 1H), 7,77 (dd, *J*=7,93 Hz e 8,24 Hz, H-5, 1H), 7,74 (dd, *J*=2,44 Hz e 8,24 Hz, H-6, 1H), 7,67 (d, *J*=8,54 Hz, H-9', 1H), 7,60 (dd, *J*=7,93 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H), 7,42 (d, *J*=8,24 Hz, H-5', 1H), 7,25 (dd, *J*=7,93 Hz e 7,93 Hz, H-3', 1H). Figura 96 Pág.164

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 193,07 (C=O), 148,91 (C-3), 143,12 (C-α), 136,74 (C-7'), 135,75 (C-4), 135,50 (C-4'), 135,46 (C-6), 135,43 (C-1'), 134,28

(C-6'), 134,06 (C-9'), 132,92 (C-8'), 132,61 (C-1'), 131,40 (C-10'), 131,38 (C-β), 130,00 (C-5), 129,92 (C-1), 126,15 (C-12'), 125,46 (C-2'), 124,76 (C-3'), 123,71 (C-2), 119,94 (C-5').

IV (cm⁻¹): 3087 (N-H), 1647 (C=O), 1586 (Ar-CO-C=C-Ar), 1348 (S=O), 1521-1450 (C=C_{Ar}), 1159 (Ar-Cl). Figura 98 Pág.166

45b: 2,5-dicloro-*N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:

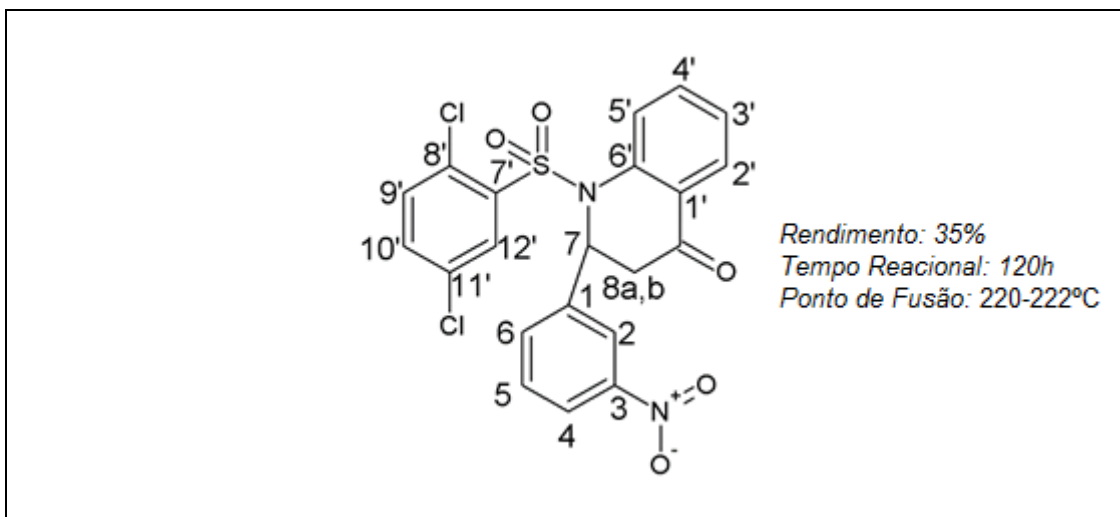


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 11,92 (s, N-H, 1H), 8,30 (d, *J*=8,54 Hz, H-3 e H-3, 2H), 8,26-8,24 (m, H-9', 1H), 8,15 (d, *J*=8,54 Hz, H-2 e H-6, 2H), 8,08 (d, *J*=2,44 Hz, H-12', 1H), 8,03 (d, *J*=15,56 Hz, H-β, 1H), 7,81 (d, *J*=15,56 Hz, H-α, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,54 Hz e 2,44 Hz, H-10', 1H), 7,67 (d, *J*=8,54 Hz, H-2', 1H), 7,59 (m, H-4', 1H), 7,40 (d, *J*=7,93 Hz, H-5', 1H), 7,31-7,29 (m, H-3', 1H).
Figura 99 Pág.167

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 192,99 (C=O), 148,76 (C-4), 142,78 (C-β), 142,71 (C-1), 141,32 (C-6'), 135,43 (C-7'), 135,40 (C-4'), 134,27 (C-9'), 132,50 (C-2'), 131,35 (C-11'), 131,28 (C-1'), 130,53 (C-2 e C-6), 129,92 (C-8'), 127,53 (C-α), 127,49 (C-12'), 124,84 (C-3'), 124,44 (C-3 e C-5), 124,28 (C-10'), 120,21 (C-5').

IV (cm⁻¹): 2922 (N-H), 1645 (C=O), 1617 (Ar-CO-C=C-Ar), 1345 (S=O), 1560-1518 (C=C_{Ar}), 1277 (Ar-Cl). Figura 101 Pág. 169

46: 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:

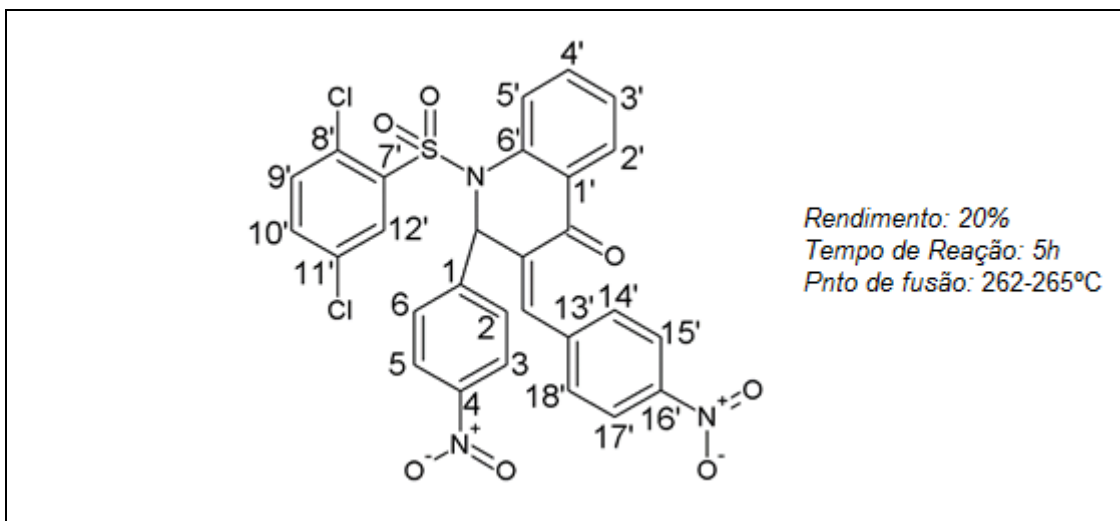


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,32 (d, *J*=2,44 Hz, H-12', 1H), 8,16 (d, *J*=2,14 Hz, H-2, 1H), 8,10 (dd, *J*=2,14 Hz e 8,24 Hz, H-4, 1H), 7,89 (dd, *J*=2,44 Hz e 8,54 Hz, H-10', 1 H), 7,80 (dd, *J*=1,22 Hz e 8,24 Hz, H-5', 1H), 7,79 (d, *J*=8,54 Hz, H-9', 1H), 7,78 (d, *J*=7,93 Hz, H-2', 1H), 7,75 (ddd, *J*=1,22 Hz, 2,14 Hz e 7,93 Hz, H-6, 1H), 7,68 (ddd, *J*=1,83 Hz, 7,32 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H), 7,62 (dd, *J*=7,93 Hz e 8,24 Hz, H-5, 1H), 7,28 (ddd, *J*=1,22 Hz, 7,32 Hz e 7,93 Hz, H-3', 1H), 6,14 (d, *J*=5,19 Hz, H-7, 1H), 3,32 (m, H-8a, 1H) e 3,06 (dd, *J*=5,19 Hz e 18,08, H-8b, 1H). Figura 102 Pág. 171

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 191,31 (C=O), 148,43 (C-3), 140,67 (C-1), 140,23 (C-6'), 137,47 (C-7'), 136,25 (C-3'), 136,10 (C-10'), 134,74 (C-9'), 133,51 (C-5), 133,37 (C-6), 132,78 (C-12'), 130,91 (C-8'), 130,31 (C-11'), 127,44 (C-4'), 126,26 (C-6'), 125,20 (C-1'), 124,36 (C-2'), 123,39 (C-4), 121,61 (C-2), 57,60 (C-7) e 41,33 (C-8).

IV (cm⁻¹): 1643 (C=O), 1345 (S=O), 1613 (Ar-CO-C=C-Ar), 1519-1492 (C-C_{Ar}), 1165 (Ar-Cl). Figura 104 Pág.172

47: 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzilideno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona:



RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,31 (d, $J=8,85$ Hz, H-17' e H-15', 2H), 8,10 (d, $J=8,85$ Hz, H-3 e H-5, 2H), 8,06 (dd, $J=1,83$ Hz e 7,93 Hz, H-5', 1H), 7,53 (dd, $J=2,44$ Hz e 8,54 Hz, H-10', 1 H), 7,51-7,49 (m, H-14', H-18', H-3', H-2, H-6, 5H), 7,47 (d, $J=8,54$ Hz, H-9', 1H), 7,42 (d, $J=2,44$ Hz, H-12', 1H), 7,34 (td, $J=1,22$ Hz, 7,93 Hz e 7,93 Hz, H-4', 1H), 7,23 (dd, $J=1,22$ Hz e 8,24 Hz, H-2', 1H), 5,28 (d, $J=1,22$ Hz, H-7, 1H), 4,77 (d, $J=1,22$ Hz, H-8, 1H). Figura 105 Pág. 173

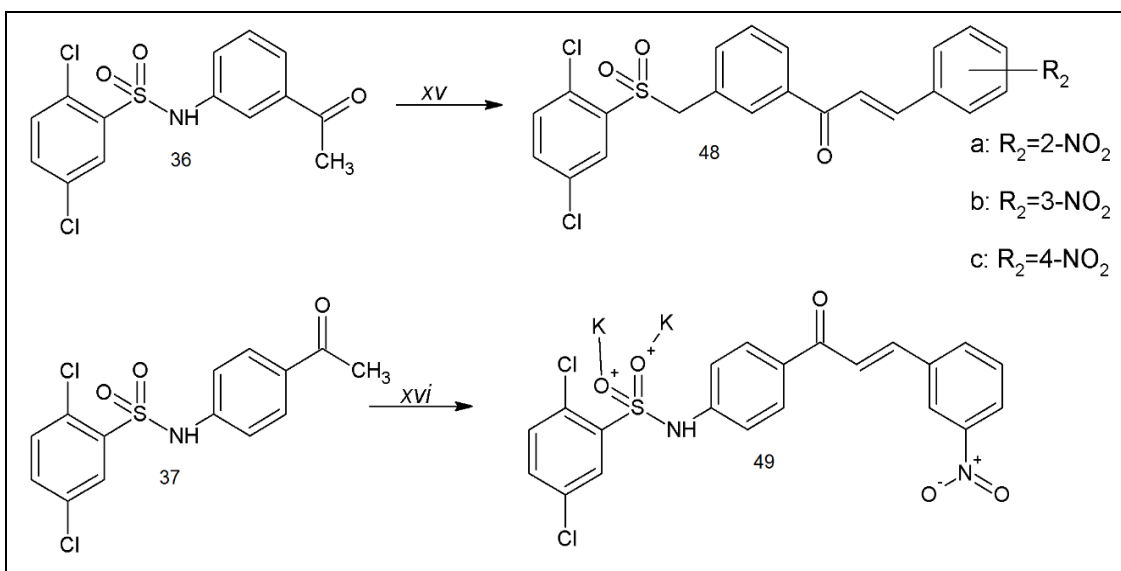
RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 187,82 (C=O), 148,59 (C-16'), 147,54 (C-4), 142,21 (C-1), 139,38 (C-13'), 137,94 (C-6'), 136,07 (C-3'), 135,41 (C-10'), 134,05 (C-7'), 133,63 (C-9'), 132,15 (C-12'), 130,91 (C-8'), 130,90 (C-11'), 128,96 (C-2 e C-6), 128,30 (C-5'), 128,02 (C-1'), 127,58 (C-4'), 125,88 (C-2'), 124,04 (C-3 e C-5), 123,90 (C-17' e C-15'), 65,71 (C-9) e 56,60 (C-7).

IV (cm⁻¹): 1663 (C=O), 1344 (S=O), 1596-1430 (C-C_{Ar}), 1152 (Ar-Cl). Figura 107 Pág. 175

Os compostos **48a**, **48b**, **48c** e **49**, foram sintetizados fazendo uso de um balão de fundo redondo. Acetofenona sulfonamida (1,0 mmol) foi adicionada a o balão com benzaldeído substituído em excesso (2,0 mmol) em meio etanólico (10 ml) (Esquema 9). À mistura anterior, foi adicionado KOH

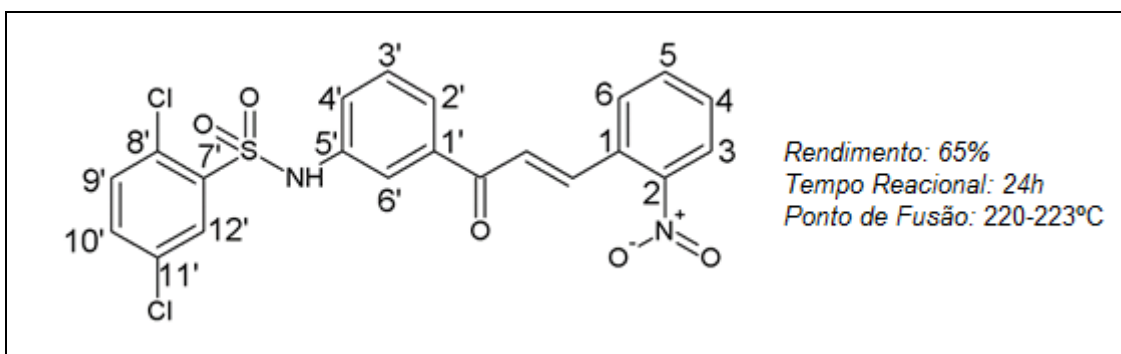
na proporção de 50% (m/m em função da acetofenona) como catalisador. As reações foram mantidas sob agitação, a temperatura ambiente e acompanhadas por CCDA. Findadas as reações, adicionou-se água gelada e neutralizou-as com HCl diluído. Os precipitados formados foram filtrados e após secagem, foram cristalizados em acetona.

O composto **49** foi obtido nas mesmas condições reacionais das outras chalconas (**48a**, **48b**, **48c**), contudo findado o tempo reacional, a reação não foi neutralizada. O rendimento do composto **49** foi o maior - 99% - e este composto é hidrossolúvel.



Esquema 9: Reagentes e condições: (xv) nitro-benzaldeído/ KOH/ EtOH/ t.a., (a) 25h, (b) 2h, (c) 1h; (xvi) 3-NO₂C₆H₄CHO/ KOH/ EtOH/ t.a., 24 h s/ neutralizar.

48a: 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil) prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida

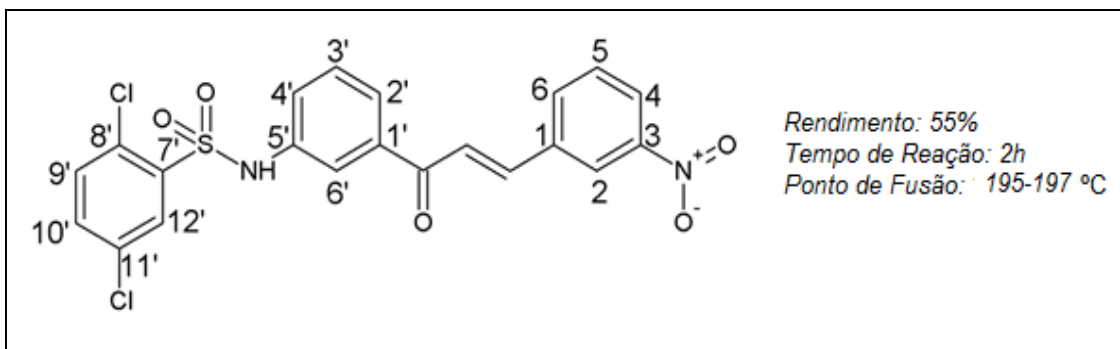


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,14 (dd, *J*=1,53 Hz e 7,93 Hz, H-3, 1H), 11,14 (s N-H), 8,11 (dd, *J*=1,53 Hz e 8,24 Hz, H-10', 1H), 8,04 (d, *J*=2,44 Hz e 2,75 Hz, H-6', 1H), 7,95 (d, *J*=15,56 Hz, H-β), 7,93 (dt, *J*=1,53 Hz, 1,53 Hz e 7,93 Hz, H-6, 1H), 7,84 (td, *J*=1,53 Hz, 7,93 Hz e 7,93 Hz, H-4, 1H), 7,76 (d, *J*=15,56 Hz, H-α, 1H), 7,75-7,69 (m, H-4, H-4', H-12' e H-9', 4H), 7,49 (dd, *J*=7,93 Hz e 8,24 Hz, H-3', 1H), 7,41 (ddd, *J*=1,22 Hz, 2,44 Hz e 8,24 Hz, H-2', 1H). Figura 108 Pág. 176

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 188,95 (C=O), 149,82 (C-2), 139,26 (C-β), 139,04 (C-7'), 137,70 (C-5'), 135,04 (C-1'), 134,46 (C-9'), 134,16 (C-4'), 132,77 (C-11'), 131,24 (C-5), 131,02 (C-6'), 130,53 (C-8'), 130,28 (C-3'), 129,88 (C-3), 126,53 (C-12'), 126,21 (C-α), 125,03 (C-6), 124,49 (C-2'), 124,85 (C-10'), 119,63 (C-1), 118,77 (C-4).

IV (cm⁻¹): 3224 (N-H), 1660 (C=O), 1348 (S=O), 1585 (Ar-CO-C=C-Ar), 1524-1472 (C-C_{Ar}), 1167 (Ar-Cl). Figura 110 Pág.178

48b: 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:



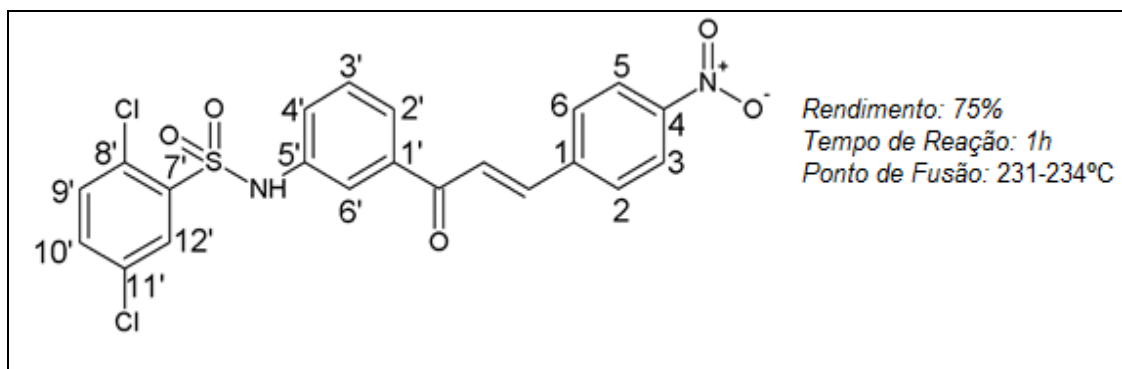
RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 11,07 (s N-H) 8,73 (dd, *J*=1,8 Hz e 2,4 Hz, H-2, 1H), 8,31 (ddd, *J*=0,9 Hz, 1,2 Hz e 7,9 Hz, H-2', 1H), 8,28 (ddd, *J*=1,2 Hz, 2,4 Hz e 8,2 Hz, H-4, 1H), 8,02 (dd, *J*=0,9 Hz e 2,4 Hz, H-6'), 8,00 (ddd, *J*=1,2 Hz, 1,8 Hz e 7,6 Hz H-6, 1H), 7,99 (d, *J*=15,8 Hz, H-β, 1H), 7,82 (d, *J*=15,8 Hz, H-α, 1H), 7,77 (dd, *J*=1,5 Hz e 2,4 Hz, H-12', 1H), 7,76 (dd, *J*=7,6 Hz e 8,2 Hz, H-5, 1H), 7,73 (dd, *J*=2,4 Hz e 8,5 Hz, H-10', 1H), 7,69 (dd, *J*=8,5 Hz, H-

9', 1H), 7,51 (dd, $J=7,9$ Hz e 8,2 Hz, H-3', 1H), 7,42 (ddd, $J=0,9$ Hz, 2,4 Hz e 8,2 Hz, H-4', 1H). Figura 111 Pág. 179

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 189,5 (C=O), 148,91 (C-3), 142,3 (C- α), 138,65 (C-1'), 138,42 (C-1), 137,88 (C-5'), 136,93 (C-7'), 135,48 (C-2'), 135,09 (C-10'), 134,25 (C-9'), 132,75 (C-11'), 131,16 (C-6'), 130,87 (C-8'), 130,47 (C-3'), 130,06 (C-5), 125,33 (C-6), 125,15 (C- β), 125,14 (C-4), 124,57 (C-4'), 123,53 (C-2), 119,19 (C-12').

IV (cm^{-1}): 3204 (N-H), 1704 (C=O), 1349 (S=O), 1664 (Ar-CO-C=C-Ar), 16121-1471 (C-C_{Ar}), 1167 (Ar-Cl). Figura 113 Pág. 181

48c: 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzeno sulfonamida:



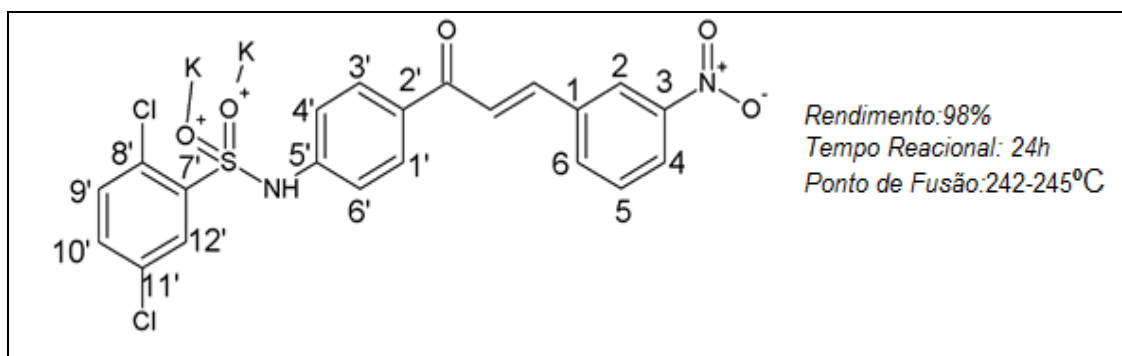
RMN ^1H : (500MHz – DMSO- D_6): δ 10,15 (s N-H) 8,26 (d, $J=8,90$ Hz, H-5 e H-3, 2H), 8,11 (d, $J=8,90$ Hz, H-2 e H-6, 2H), 8,02 (d, $J=2,54$ Hz, H-12', 1H), 7,95 (ddd, $J=1,06$ Hz, 1,70 Hz e 7,84 Hz, H-2'), 7,76 (d, $J=15,87$ Hz, H- α , 1H), 7,96 (d, $J=15,87$), 7,75-7,74 (m, H-6', 1H), 7,71 (dd, $J=2,54$ Hz e 8,48 Hz, H-10', 1H), 7,67 (d, $J=8,48$ Hz, H-9', 1H), 7,49 (dd, $J=7,84$ Hz e 8,27 Hz, H-3', 1H), 7,41 (ddd, $J=1,06$ Hz, 2,33 Hz e 8,27 Hz, H-4', 1H). Figura 114 Pág. 182

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 188,92 (C=O), 148,57 (C-4), 141,98 (C- β), 138,62 (C-1'), 136,77 (C-5'), 135,00 (C-7'), 134,70 (C-10'), 132,15 (C-11'), 130,50 (C-2 e C-6), 130,34 (C-12'), 130,27 (C-8'), 127,64 (C-9'), 126,76 (C-1), 125,86 (C-2'), 125,27 (C- α), 124,39 (C-5 e C-3), 124,24 (C-4'), 118,85 (C-6').

IV (cm⁻¹):3218 (N-H), 1710 (C=O), 1342 (S=O), 1661 (Ar-CO-C=C-Ar), 1591-1472 (C-C_{Ar}), 1163 (Ar-Cl). Figura 116 Pág.184

EM (m/z): 474,99337 Figura 117 Pág.185.

49: μ -(2,5-dicloro-*N*-{4-[(3*E*)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil} benzeno sulfonamida- κ O: κ O')dipotássio(2+):



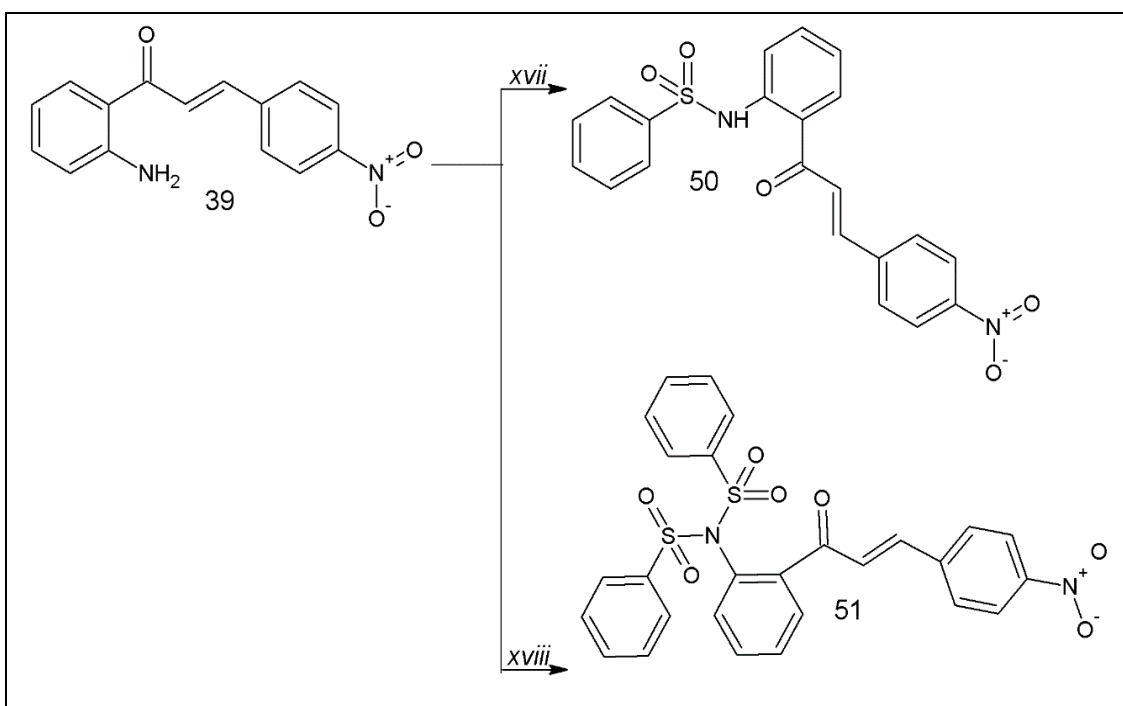
RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 10,15 (s N-H) \square 8,70 (dd, $J=1,83$ Hz e 2,44 Hz, H-2, 1H), 8,28 (ddd, $J=1,22$ Hz, 1,83 Hz e 7,93 Hz, H-4, 1H), 8,22 (ddd, $J=1,22$ Hz, 2,44 Hz e 8,24 Hz, H-6, 1H), 8,09 (d, $J=15,58$ Hz, H- β), 7,95 (dd, $J=1,53$ Hz e 1,22 Hz, H-12', 1H), 7,89 (d, $J=8,85$ Hz, H-1' e H-3', 2H), 7,71 (dd, $J=7,93$ Hz e 8,24 Hz, H-3, 1H), 7,69 (d, $J=15,58$ Hz, H- α , 1H), 7,46-7,45 (m, H-9' e H-10', 2H), 6,85 (d, $J=8,85$ Hz, H-4' e H-6', 2H). Figura 118 Pág.186

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 186,31 (C=O), 159,52 (C-5'), 148,88 (C-3), 145,72 (C-7'), 140,10 (C- β), 138,53 (C-1), 135,48 (C-4), 132,64 (C-10'), 131,72 (C-5), 131,58 (C-9'), 130,92 (C-11'), 130,72 (C-1' e C-3'), 130,58 (C-8'), 130,52 (C-12'), 126,06 (C-2'), 125,71 (C- α), 125,14 (C-6), 123,53 (C-2) e 119,19 (C-4' e C-6').

IV (cm⁻¹): 3085 (N-H), 1589 (Ar-CO-C=C-Ar), 1648 (C=O), 1348 (S=O), 1533-1448 (C=C_{Ar}), 1172 (Ar-Cl). Figura 120 Pág. 188

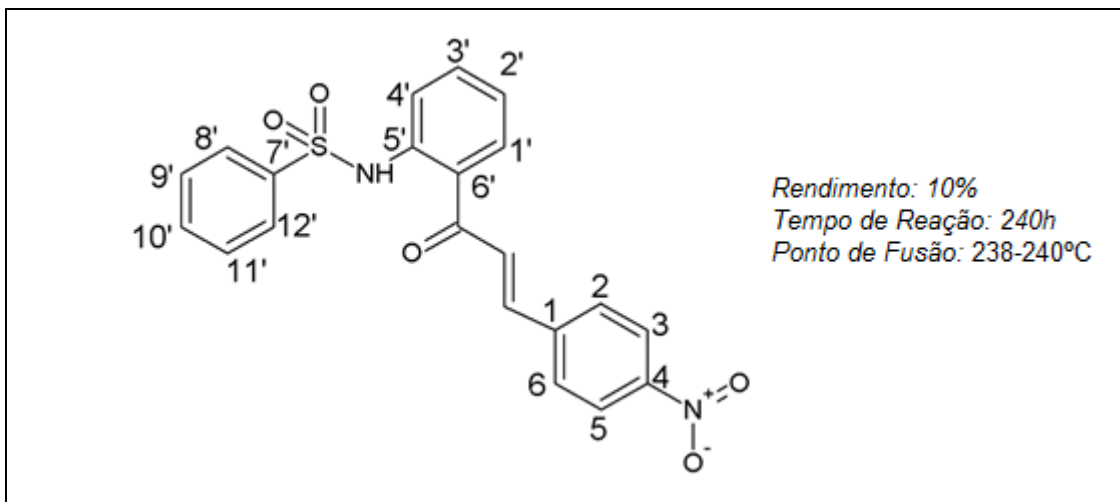
Para a obtenção dos compostos **50** e **51** foi necessário sintetizar ante a chalcona **39**, segundo mostrado no Esquema 7. Na obtenção do composto **50**, foi utilizado 20 mL de solução etanólica de KOH 50% (m/m - cloreto de

benzenossulfonila) com chalcona (2,0 mmol) e cloreto de benzenossulfonila (4,0 mmol) foi adicionado lentamente. Após 336 h de reação, acompanhado por CCDA, houve formação de precipitado que foi filtrado e após secagem cristalizado em acetona. Os cristais foram lavados em metanol. Na obtenção do composto **51**, em um balão de fundo redondo foram adicionados 20 mL de DCM com chalcona (2,0 mmol) e cloreto de benzenossulfonila (3,0 mmol) e a solução foi resfriada à temperatura de 0 °C. Posteriormente, adicionou-se Et₃N (3,0 mmol) permanecendo na temperatura inicial por 8 h e após esse período, a reação foi conduzida em temperatura ambiente por mais 136 h (Esquema 10). Findada a reação, a solução foi extraída com DCM e água e a fração orgânica foi evaporada. Os produtos foram solubilizados em acetona e cristalizados. Os cristais foram lavados com AcetEt, obtendo-se um rendimento de 60%.



Esquema 10: Reagentes e condições: (xvii) C₆H₅SO₂Cl/ KOH/ EtOH/ t.a., 336h, (xviii) C₆H₅SO₂Cl/ Et₃N/ CH₂Cl₂/ 0°C até t.a., 144h.

50: *N*-{2-[(*E*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

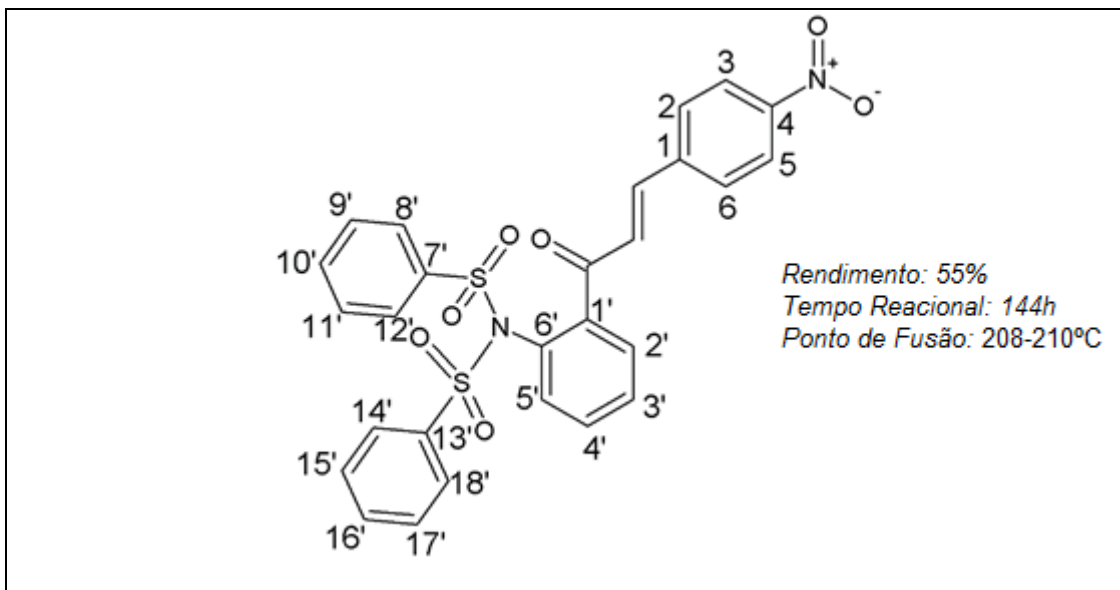


RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 11,11 (s, N-H, 1H), 8,30 (d, *J*=8,85 Hz, H-2 e H-5, 2H), 8,14-8,15 (m, H-1', 1H), 8,12 (d, *J*=8,85 Hz, H-2 e H-6, 2H), 7,92 (d, *J*=15,56 Hz, H-α, 1H), 7,77-7,75 (m, H-2' e H-3', 2H), 7,74 (d, *J*=15,56 Hz, H-β, 1H), 7,59 (d, *J*=7,32 Hz, H-8' e H-12', 2H), 7,53 (dd, *J*=7,32 Hz e 7,93 Hz, H-9' e H-11', 2H), 7,37 (dd, *J*=1,22 Hz e 8,24 Hz, H-4', 1H), 7,29 (t, *J*=7,93 Hz, H-10', 1H). Figura 121 Pág. 189

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 192,97 (C=O), 148,70 (C-4), 142,12 (C-β), 142,07 (C-1), 141,40 (C-5'), 134,89 (C-3'), 133,86 (C-10'), 132,09 (C-7'), 132,08 (C-1'), 130,49 (C-6'), 130,41 (C-9' e C-11'), 129,92 (C-2 e C-6), 127,98 (C-α), 127,30 (C-8' e C-12'), 124,92 (C-2'), 124,46 (C-5 e C-3), 121,64 (C-4').

IV (cm⁻¹): 3091 (N-H), 1643 (C=O), 1346 (S=O), 1613 (Ar-CO-C=C-Ar), 1598-1493 (C-C_{Ar}), 1163 (Ar-Cl). Figura 123 Pág. 191

51: N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}bisbenzenosulfonamida.



RMN¹H: (500MHz – DMSO-D₆): δ 8,29 (d, $J=8,85$ Hz, H-3 e H-5, 2H), 8,07 (d, $J=8,5$ Hz, H-2 e H-6, 2H), 7,94 (dd, $J=1,53$ Hz e 7,63 Hz, H-2', 1H), 7,83 (dd, $J=1,22$ Hz e 8,54 Hz, H-8', H-14', H-12' e H-18', 4H), 7,75 (tt, $J=1,22$ Hz, 1,22 Hz, 7,93 Hz e 7,93 Hz, H-10' e H-16', 2H), 7,72 (td, $J=1,22$ Hz, 7,63 Hz e 7,63 Hz, H-4', 1H), 7,65-7,60 (m, H-9', H-15', H-11', H-17' e H-5', 5H), 7,47 (d, $J=15,56$ Hz, H- β , 1H), 7,43 (d, $J=15,56$ Hz, H- α , 1H), 6,96 (dd, $J=7,63$ Hz e 7,93 Hz, H-3', 1H). Figura 124 Pág. 192

RMN¹³C (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 190,16 (C=O), 148,61 (C-4), 142,08 (C- β), 141,24 (C-1), 140,30 (C-6'), 138,32 (C-7' e C-13'), 135,23 (C-10' e C-16'), 133,41 (C-6), 132,57 (C- β), 131,54 (C-4), 131,24 (C-1), 130,75 (C-2'), 130,30 (C-3 e C-6), 129,73 (C-15', C-9', C-17' e C-11'), 129,36 (C-14', C-8', C-12', C-18'), 128,97 (C- α), 124,45 (C-3 e C-5).

IV (cm⁻¹): 1614 (Ar-CO-C=C-Ar), 1681 (C=O), 1346 (S=O), 1523-1447 (C=C_{Ar}). Figura 126 Pág. 194

3.3.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram registrados em um equipamento Spectrum 400 da Perkin Elmer da Central Analítica/IQ-UFG. As amostras foram incorporadas em pastilhas de KBr. A absorção está expressa em número de ondas (cm^{-1}).

3.3.5 MEDIÇÃO DO PONTO DE FUSÃO

O ponto de fusão dos compostos foi determinado em um aparelho KARL KOLB Scientific-Technical-supplies FrankFurt/M Germany e expresso em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

3.3.6 ANÁLISE POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

As análises por RMN foram feitas no aparelho BRUKER modelo AVANCE III 500 MHz de 11,75 Tesla (pertencente ao IQ-UFG). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Como padrão interno foi usado o TMS. Como solvente foi usado DMSO- d_6 .

3.3.7 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As análises por espectrometria de massas foram realizadas em equipamento modelo micro TOF-Q III da marca Bruker Daltonics do Laboratório de Espectroscopia de Massas (LACEM) do IQ/UFG.

3.3.8 ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA

Os monocristais obtidos por recristalização foram submetidos à análise de cristalografia de pequenas moléculas por difração de raios-X. Os melhores monocristais foram selecionados com a ajuda de um microscópio com

polarizador de luz associado. Os dados cristalográficos foram coletados utilizando um difratômetro com geometria *Kappa* e detector do tipo CCD utilizando fonte de radiação do tipo $K\alpha$ Molibdênio com $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$. Estas estruturas foram resolvidas por Métodos Diretos e refinadas pelo método dos Mínimos Quadrados utilizando os programas SHELXS e SHELXL respectivamente¹¹³. Todos os átomos foram refinados anisotropicamente, e os átomos de hidrogênio foram colocados geometricamente. Todos os cálculos foram realizados utilizando o pacote de programas WinGX¹¹⁴. As estruturas moleculares e cristalinas obtidas foram então analisadas e caracterizadas.

3.3.9 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE

A análise de citotoxicidade dos compostos sintetizados foi realizada usando o método do MTT. Este método baseia-se em análise colorimétrica a partir da conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, pelas enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. Dessa forma, a redução do MTT a formazan é diretamente proporcional à atividade mitocondrial e a viabilidade celular.

As linhagens tumorais utilizadas, PC-3 (câncer de próstata), HCT-116 (colón) e SF-295 (glioblastoma - humano), foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂. As amostras dos compostos testados foram diluídas em DMSO puro estéril na concentração de 25 µg/mL. Para determinação da CI₅₀, as amostras foram testadas em concentrações crescentes em diluição seriada.

As células foram colocadas em poços de placas na concentração de 0,1 x 10⁶ cel/mL para as linhagens SF-295 e PC-3 e 0,7 x 10⁵ cel/mL para a linhagem HCT-116. As placas foram incubadas por 72 h em estufa a 5% de CO₂ a 37°C. Ao término deste tempo foram centrifugadas e o sobrenadante

foi removido. Em seguida, foram adicionados 150 μ L da solução de MTT (sal de tetrazolium) e as placas foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após a dissolução do precipitado com 150 μ L de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595nm.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS **39** à **51** (chalcona, chalconas sulfonamidas e quinolinonas).

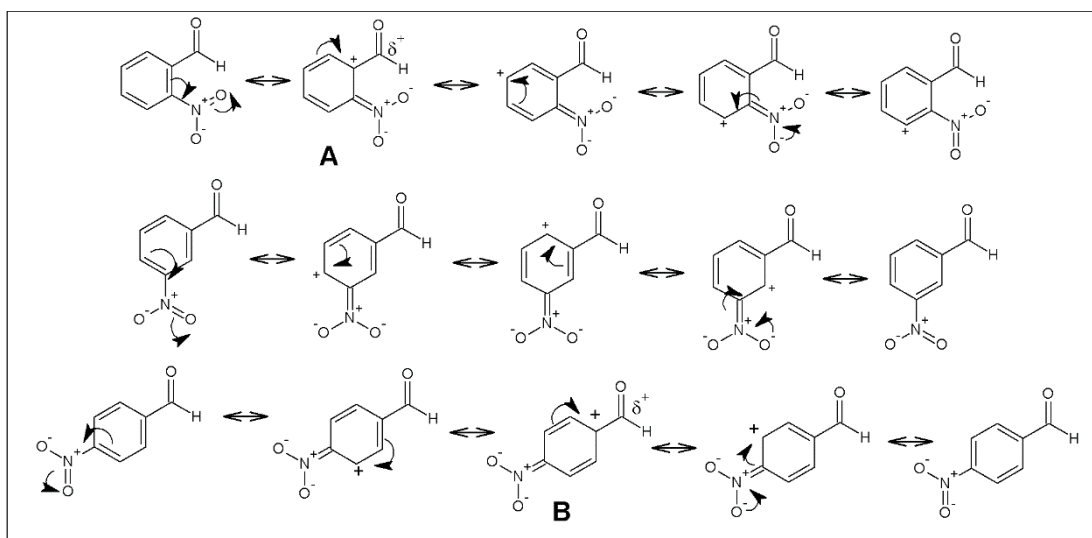
Analisando os resultados da síntese dos diferentes compostos, diversas características apresentaram-se comuns entre as reações e outras individuais devido aos aldeídos utilizados. Dentre as características semelhantes dos compostos sintetizados destaca-se a coloração da mistura das reações que foi amarelo intenso, exceto para o composto **43**, o qual apresentou coloração translúcida e formação de cristais ao findar a reação. Os cristais dos compostos **44** e **45a**, obtidos a partir do 4-nitrobenzaldeído e 3-nitrobenzaldeído, apresentaram tonalidade vermelho intenso e verde musgo.

O favorecimento da obtenção de cristais dos compostos **35**, **36** e **37** em relação aos compostos **33** e **34** pode ser devido à presença dos dois átomos de cloro que garantem maiores interações entre essas chalconas tornando seus sistemas ordenados e mais estáveis termodinamicamente¹¹⁵. De modo geral, quando as interações são atrativas a formação do cristal é beneficiada, já interações repulsivas dificultam a obtenção do cristal.

A formação de cristais é beneficiada pela diminuição da entropia do sistema, ou seja, é necessário que o sistema seja organizado em uma sequência. Desse modo, existem muitos descritores que influenciam na formação de um cristal, como: solvente, temperatura e interações moleculares. Assim, pela facilidade na obtenção dos cristais dos compostos **35**, **36** e **37** espera-se que as interações intermoleculares destes compostos favoreçam a organização do sistema¹¹⁶.

Conforme a Tabela 1, os rendimentos das chalconas sulfonamidas a partir dos compostos **35**, **36** e **37** são maiores para os compostos (**48a**, **48b**, **48c** e **49**), enquanto que as obtidas a partir dos compostos **33** e **34** obtiveram rendimentos inferiores (**41**, **42**, **43**). As reações a partir dos compostos **35**, **36** e **37** se tornam mais favoráveis, visto que os dois átomos de cloro nestas

cetonas têm influência na deslocalização eletrônica da molécula, mesmo não sendo muito intensa a indução causada pelos átomos de cloro aumenta a acidez do próton do carbono alfa (α) carbonílico da acetofenona sulfonamida, favorecendo a formação do íon enolato, fator esse que eleva o rendimento das chalconas sulfonamidas **48a**, **48b**, **48c** e **49**. Os rendimentos das chalconas sulfonamidas **48a**, **48b** e **48c** provenientes do composto **36** com -o, m- e p-nitro-benzaldeído foram de 65, 55 e 75%, respectivamente o que justifica-se também analisando a reatividade dos respectivos aldeídos com acetofenona. O grupo nitro atua desativando o anel aromático quando na posição *orto* e *para*, então temos uma desestabilização do sistema carbonílico e conseqüentemente aumento na sua reatividade, visto que o carbono carbonílico possui uma carga parcial positiva, conseqüência do efeito indutivo provocado pelo átomo de oxigênio, fato este não acontecendo quando o substituinte se localiza na posição meta do anel aromático (Esquema 11)²⁸.



Esquema 11: Estruturas de ressonância para os substituintes nitro nas posições *orto*, *meta* e *para*. (A) e (B) híbrido de ressonância mais reativo

Apesar dos compostos **45a** e **45b** possuírem os cloros na acetofenona sulfonamida o baixo rendimento desses compostos é conseqüência da formação dos produtos quinolinonas na mesma reação. E o baixo rendimento obtido para o composto **50** em relação ao **51** pode ser atribuído ao solvente e a base catalisadora utilizada na síntese que reage com o cloreto de benzenossulfonila formando ácido sulfônico e tosilato²⁸.

Tabela 1: Dados obtidos dos compostos sintetizados: rendimento, tempo de reação, solvente cristalização e ponto de fusão:

Composto	Rendimento (%)	Tempo (Horas)	Solvente de Cristalização	Ponto de Fusão (°C)
33	63,8	6	EtOH	187 à 190
34	45	6	DCM	145 à 147
35	42	4	EtOH	190 à 192
36	50	4	EtOH	165 à 167
37	55	4	EtOH	222 à 226
39	80	7	Acetona/ Isopropanol	180 à 182
40	65	120	Acetona/ MeOH	210 à 212
41	30	216	Acetona	212 à 215
42	40	120	Acetona	194 à 196
43	90	216	AcetEt	115
44	40	3	MeOH	143 à 145
45a	40	1	Acetona	215 à 218
45b	30	4	Acetona/ Isopropanol	248 à 250
46	35	120	DCM	220 à 222
47	20	5	Acetona/ Isopropanol	262 à 265
48a	65	24	AcetEt/ EtOH	220 à 223
48b	55	2	Acetona/ Isopropanol	195 à 197
48c	75	1	Acetona	231 à 234
49	98	24	MeOH	242 à 245
50	10	240	Acetona	238 à 240
51	55	144	Acetona	208 à 210

Observando a coluna de pontos de fusão da Tabela 1, verifica-se grande variação nos pontos de fusão, provavelmente devido quantidade de ligações de átomos de hidrogênio no arranjo cristalino, visto que quanto maior quantidade de interações maior a aproximação das moléculas, conservando-as mais fortemente ligadas, tais ligações sugerem uma diminuição da entropia do sistema cristalino desses compostos, sendo necessária uma maior energia para desordená-los¹¹⁷.

A Figura 16 e a Tabela 2 destacam o deslocamento químico, a multiplicidade e as constantes de acoplamento dos prótons H α , H3', H4', H5' e H6' dos compostos sintetizados para o anel A da chalcona.

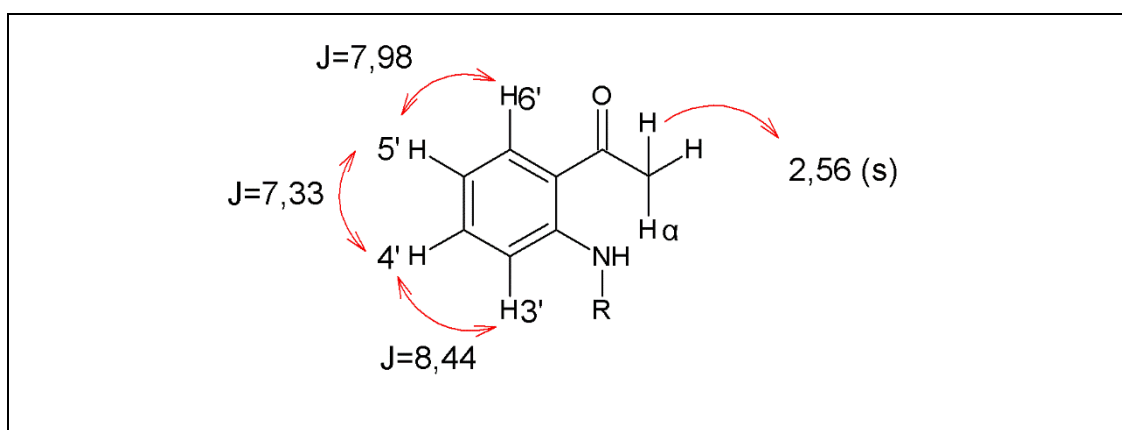


Figura 16: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para o anel A das sulfonamidas sintetizadas.

Para os compostos sintetizados **33**, **34**, **35**, **36** e **37** os prótons H α , H3', H4', H5' e H6' de cada composto apresentaram deslocamentos químicos semelhantes com pequenas variações decorrentes dos diversos substituintes (Figura 16, Tabela 2). Os dados da Figura 16 foram extraídos do espectro de ¹H RMN do composto **33**^{118,119}.

A Figura 17 e a Tabela 2 também apresentam os deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento dos prótons H8', H9', H10', H11' e H12' para os compostos descritos. Os dados do composto sem cloro foram obtidos do espectro de RMN ¹H do composto **33** e os dados do composto clorado foram obtidos da análise do espectro do composto **35**.

Tabela 2: Deslocamentos químicos obtidos por RMN ^1H para os compostos 33 e 35.

Técnica	Dado	Composto 33	Composto 35
RMN ^1H	H α	2,56 (s)	2.49 (s)
	H3'	7,70 (ddd)	6.54 (ddd)
	H4'	7,46 (dddd)	7,20 (ddd)
	H5'	7,08 (ddd)	6.75 (ddd)
	H6'	7,80 (ddd)	7,56 (ddd)
	H 12' – H 8'	7,85 – 7,87 (m)	H12'-8.0
	H 11'- H9'	7,42-7,46 (m)	H9'-7.40
	H 10'	7,51-7,54 (m)	7.24 (dd)

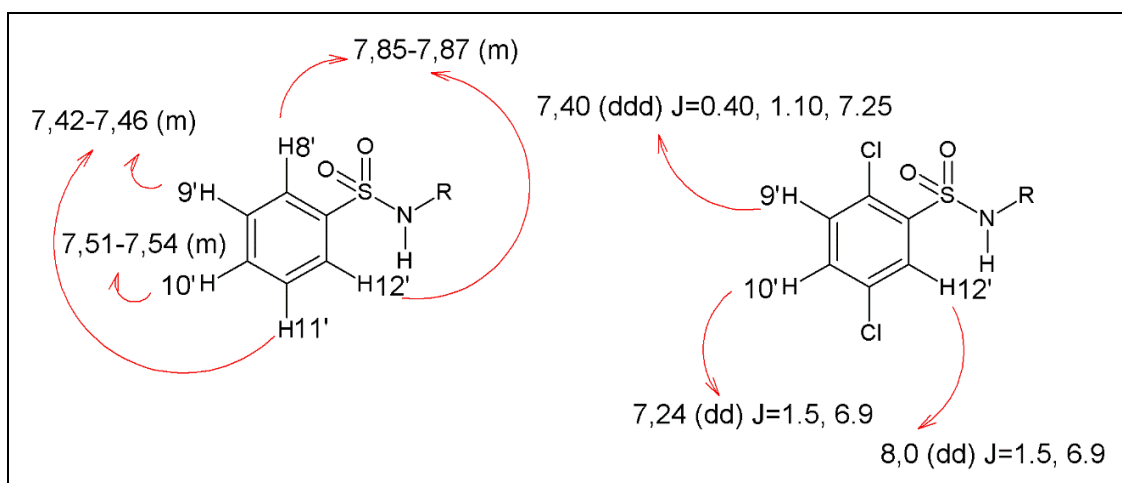


Figura 17: Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para os anéis.

A Figura 18 mostra o espectro de RMN ^1H e a Figura 19 o espectro IV-TF do composto **43**. Esta estrutura foi a escolhida por se tratar da molécula sem substituintes nos anéis e, portanto, a estrutura “base” dos compostos.

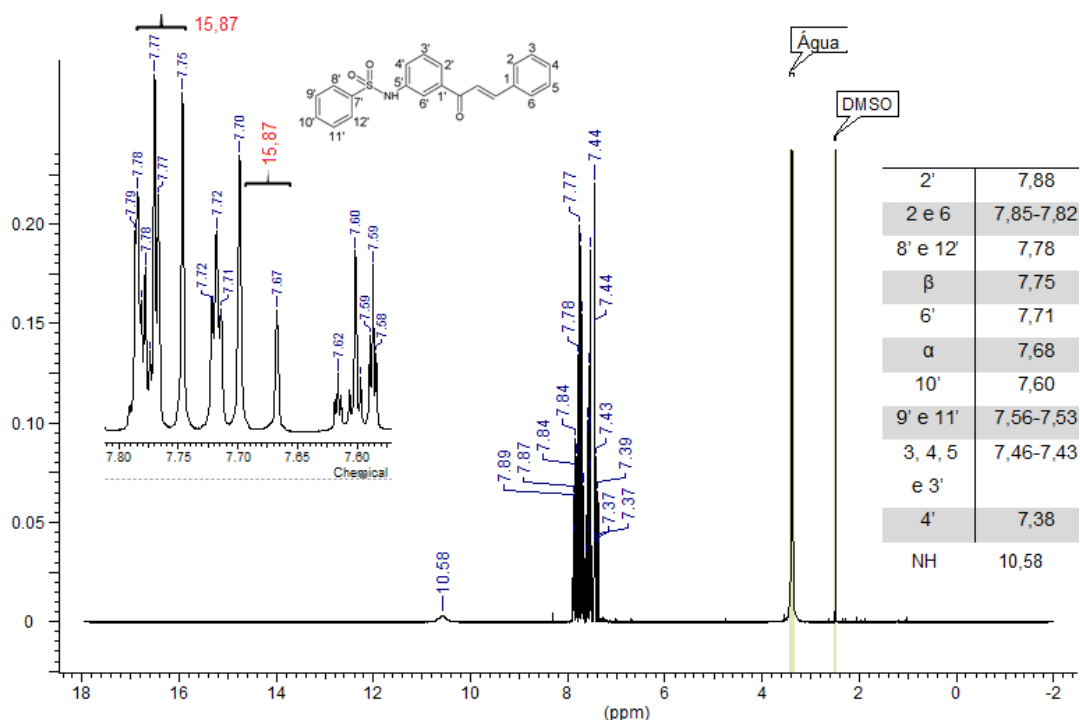


Figura 18: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida **43**.

Para o RMN de ^1H do composto **43** seriam esperados 11 sinais no espectro, e os mesmos foram observados, porém os hidrogênios do anel aromático foram vistos como multipletos e não como sinais definidos. O sinal do hidrogênio α aparece em 7,68 ppm como um duplete, com constante de acoplamento $J = 15,87$ Hz, e o hidrogênio β em 7,75 ppm, como um duplete com $J = 15,87$ Hz. A constante de acoplamento entre os hidrogênios, indica que o composto é o isômero *E*; caso o composto fosse o isômero *Z*, a constante esperada seria de ~ 12 Hz. Outro sinal esperado é um singleto que aparece na região de 10,58 ppm, condizente com o hidrogênio amídico da sulfonamida.

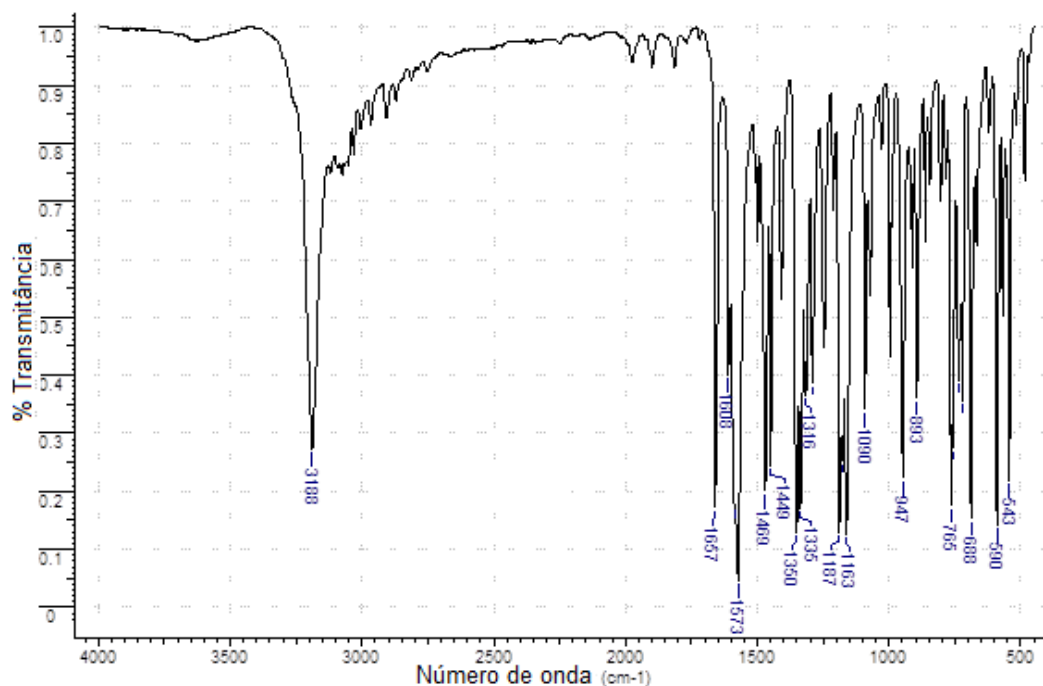


Figura 19: Espectro IV-TF do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida **43**.

Como apresentado na Figura 19, no espectro de IV 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 $\alpha\text{-}\beta$ -conjugado próximo a 1600 cm^{-1} sugerem a formação dos produtos. Além disso, os estiramentos N-H e S=O próximos a 3200/1570 e 1350, respectivamente, também corroboram para a confirmação das chalconas sulfoniladas.

Conforme os dados da Tabela 3 e a representação da Figura 18, as constantes de acoplamento são semelhantes para todas 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 confirmam a presença dos hidrogênios olefínicos em configuração *trans* nesses sistemas conjugados.

Tabela 3: Dados de RMN ¹H para as ligações olefínicas trans entre os hidrogênios α e β:

Compostos	RMN ¹ H	
	α	β
39	7,71 (d)	8,17 (d)
	J=15,56	J=15,56
42	7,79 (d)	7,95 (d)
	J=15,9	J=15,9
43	7,68 (d)	7,75 (d)
	J=15,87	J=15,87
45a	7,86 (d)	8,07 (d)
	J=15,56	J=15,56
45b	7,81 (d)	8,03 (d)
	J=15,56	J=15,56
48a	7,76 (d)	7,95 (d)
	J=15,56	J=15,56
48b	7,82 (d)	7,99 (d)
	J=15,9	J=15,9
48c	7,76 (d)	7,96(d)
	J=15,87	J=15,87
49	7,69 (d)	8,09 (d)
	J=15,58	J=15,58
50	7,74 (d)	7,92 (d)
	J=15,56	J=15,56
51	7,43 (d)	7,47 (d)
	J=15,56	J=15,56

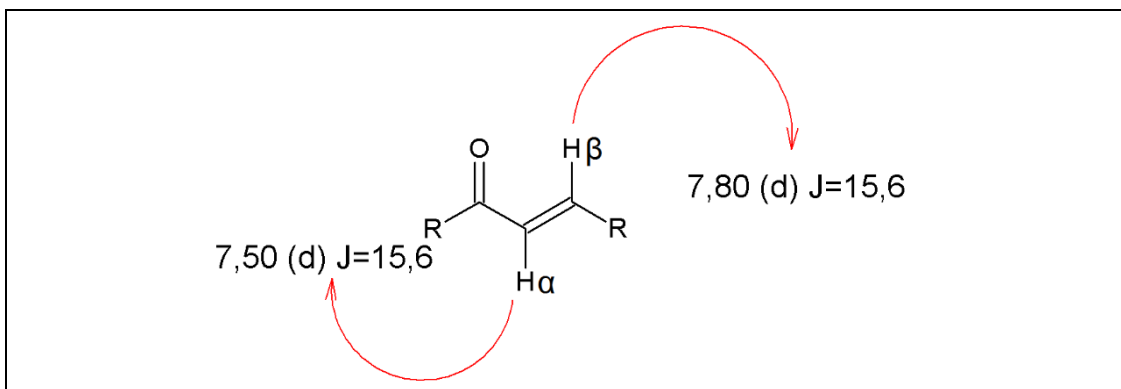


Figura 20: Representação genérica para os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento para prótons α - β .

Os deslocamentos químicos do hidrogênio β nos espectros de RMN 1H dos compostos **39**, **45a**, **45b**, **48a**, **48b**, **48c** e **49**, diferentemente dos demais compostos, apresentam deslocamentos químicos próximos de 8,0 ppm possivelmente em função dos grupos nitro como substituintes e a presença dos átomos de cloro nas posições 8' e 11' (exceto para o composto 39). Os átomos de Cl assim como os substituintes nitro diminuem a densidade eletrônica no anel B chalcônico e, conseqüentemente, por efeito indutivo e mesomérico, diminuem a densidade eletrônica do carbono β , favorecendo assim o maior deslocamento químico para a absorção desse hidrogênio, ou seja, menos blindado, precisa numa frequência maior por isso maior deslocamento químico^{114,115}.

Portanto, todos os compostos que não possuíam átomos de cloro na acetofenona sulfonamida apresentaram deslocamento químico próximo de 7,70 ppm, exceto a bissulfonamida **51**, a qual apresentou hidrogênio β com deslocamento químico menor com valor de 7,47 ppm. Tal variação pode ser atribuída à presença do segundo grupo sulfonamida^{118,119}.

Para a caracterização por RMN 1H e IV das quinolinonas, verificados na Figura 21 é observado a ausência da porção olefínica, e ausência do H amídico representado entre a faixa de 10 à 11 ppm.

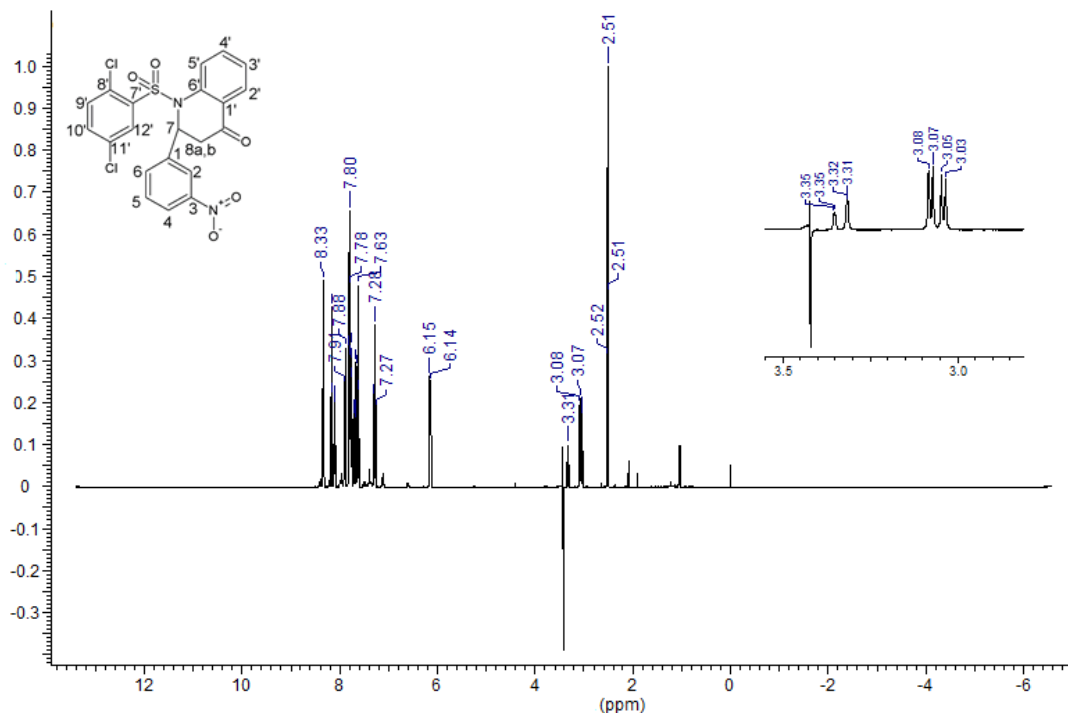


Figura 21: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona **46**.

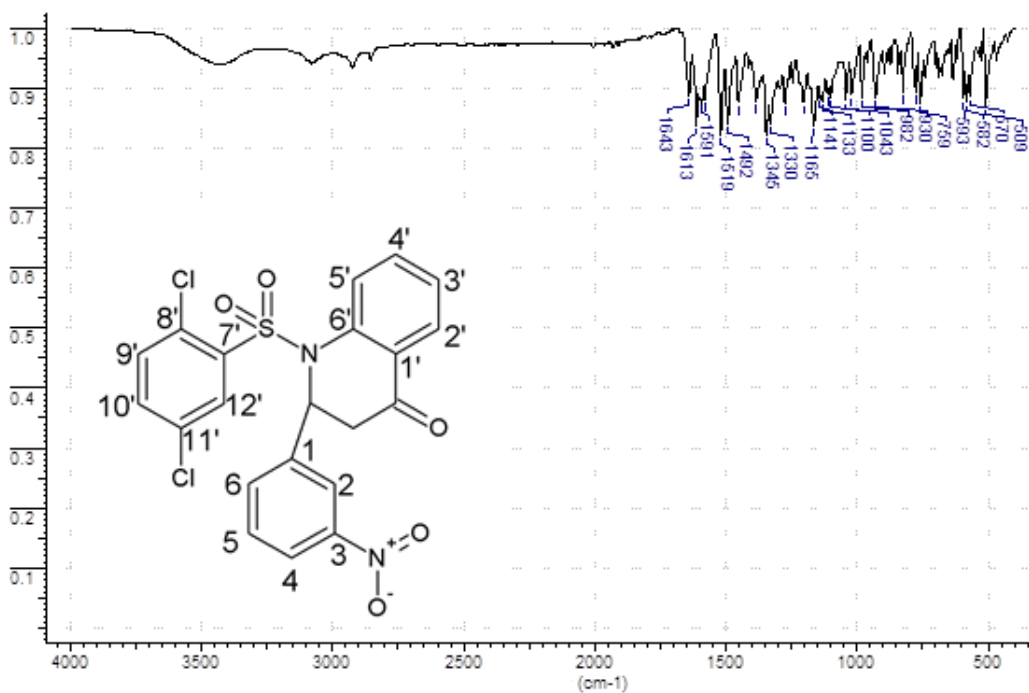


Figura 22: Espectro IV-TF do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona **46**.

O espectro de RMN ^1H do composto **46**, seriam esperados 14 sinais no espectro, e os mesmos foram observados. O sinal do hidrogênio 8a aparece em 3,06 ppm como um duplo duplete e constantes de acoplamento $J=5,19$;

18,08Hz e o hidrogênio 8b aparece em 3,32 ppm como um multipeto. Outro sinal esperado é um dupeto que aparece na região de 6,14 ppm, condizente com o hidrogênio 7 do composto. A confirmação do composto também é corroborada com dados de infra vermelho a ausência do estiramento de N-H na faixa de 3200 cm^{-1} , confirmando assim a amina terciária, observa-se os estiramentos em $1519 - 492\text{ cm}^{-1}$ correspondentes as duplas de aromáticos e o estiramento em 1345 cm^{-1} para $\text{S}=\text{O}^{118,119}$.

4.2 RESULTADOS DA ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA

Nesta tese será discutido 16 estruturas moleculares que foram caracterizadas em DRXM difração de raio-x de monocristal:

4.2.1. COMPOSTO 39

Um cristal do (2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona apresenta morfologia de agulha e cor alaranjada. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico $\text{P2}_1/\text{n}$ e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 4 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona. A estrutura cristalina do composto (2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona apresenta ligações de hidrogênio não-covalentes intramolecular e intermoleculares e estão representadas na Figura 23.

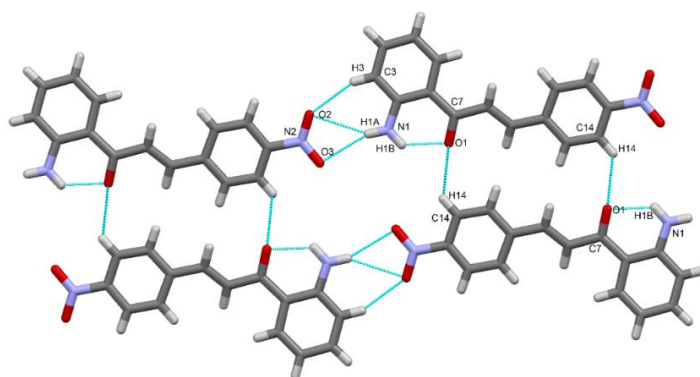


Figura 23: Rede cristalina da (2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **39**.

Tabela 4: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais da (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona:

Fórmula empírica		C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃
MM (g/mol)		268,26738
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P 2 ₁ /n
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	4.9692(3)
	b (Å)	25.8304(18)
	c (Å)	10.1698(7)
	α (°)	90
	β (°)	93.755(4)
	γ (°)	90
V (Å ³)		1302.56(15)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.348
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.092
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.58 a 25.35
Intervalos dos índices	H	-5 a 5
	K	-31 a 29
	L	-12 a 11
Dados coletados		2364
Reflexões únicas		1719
Fator de simetria (R _{int})		0.0645
Completeza para θ _{max} (%)		99,5
F (000)		552
Parâmetros refinados		181
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.039
R1 final para I > 2σ(I)		0.0464
wR2 para todos os dados		0.1367
		0.116/-0.186
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		

Na formação da rede cristalina do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, a carbonila O1 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada intramolecular e intermolecular. A ligação intramolecular é do tipo clássica é representada pelos seguintes átomos N1—H1B•••O1—C7, a ligação de hidrogênio intermolecular não-clássica participam os seguintes átomos C14—H14•••O1—C7 essa ligação é vice versa com a chalcona vizinha. As outras ligações de hidrogênio de relevância tem a participação dos seguintes átomos C3—H3•••O2—N2, N1—H1A•••O2—N2 e N1—H1A•••O3—N2, contribuindo assim para o arranjo cristalino. Este híbrido molecular de nitro chalcona apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 5.

Tabela 5: Principais ângulos de torção do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona:

Ângulos de torção	($^{\circ}$)
C14—C13—N2—O3	-0,75
C11—C10—C9—C8	-12,57
C6—C1—C7—C8	7,77
C1—C2—N1—H1B	-0,42

Na Figura 24 está representado a estrutura química e conformacional da molécula de (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.

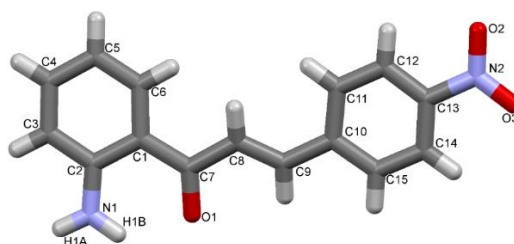


Figura 24: Estrutura química e conformacional do (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.

4.1.1. COMPOSTO 40

Um cristal (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona foi selecionado para o experimento de DRXM, este cristal apresenta morfologia de agulha e cor bordô. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico $P2_1$ e possui 2 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 6 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de chalcona. O empacotamento da estrutura cristalina do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona é representado na Figura 25.

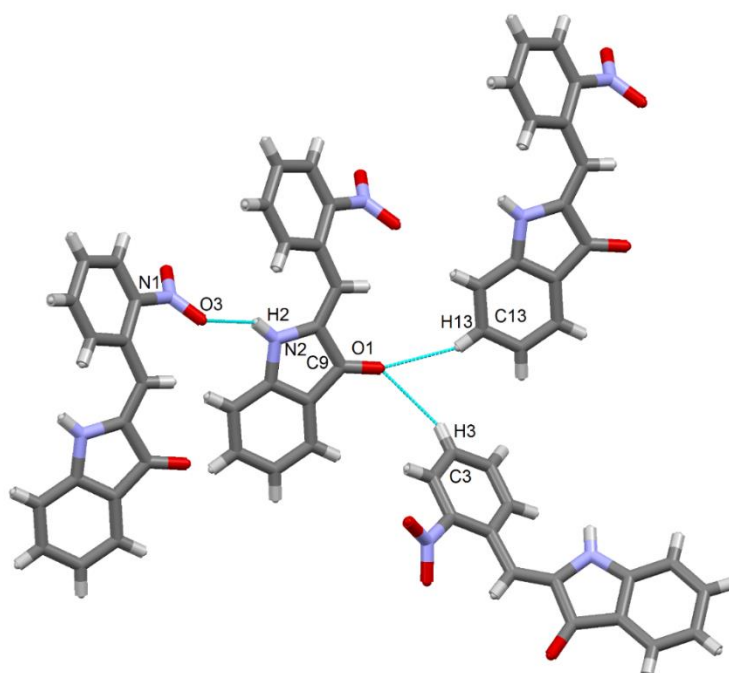


Figura 25: Rede cristalina do (2Z)-2-(2-nitrobenzylideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona **40**.

Verifica-se a formação de uma cadeia onde estão representadas ligações de hidrogênio não-covalentes clássica e não-clássica. O oxigênio da carbonila O1 participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada intermolecular. Em que átomo de oxigênio atua como um receptor de duas ligações de H bifurcadas não clássica com a participação dos átomos C3–H3•••O1–C9 e C13–H13•••O1–C9. Essa ligação bifurcada une moléculas vizinhas e diferentes na rede cristalina. Para formação desse arranjo cristalino existe também uma ligação de hidrogênio não-covalente clássica onde o hidrogênio amínico é doador de elétrons para o grupo nitro, e participam os seguintes átomos N2–H2•••O3–N1. Este híbrido de chalcona apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 7:

Tabela 6: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona

Fórmula empírica		C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃
MM (g/mol)		255,26
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P 2 ₁
Z / Z'		2/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	3.8991(2)
	b (Å)	20.4710(9)
	c (Å)	7.4561(4)
	α (°)	90
	β (°)	90.399 (3)
	γ (°)	90
V (Å ³)		595.12(5)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.424
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.101
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.990 a 25.431
Intervalos dos índices	H	-4 a 4
	K	-24 a 24
	L	-4 a 9
Dados coletados		3134
Reflexões únicas		1964
Fator de simetria (R _{int})		0.0230
Completeza para θ _{max} (%)		99.4
F (000)		266
Parâmetros refinados		181
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.019
R1 final para I > 2σ (I)		0.0363
wR2 para todos os dados		0.1016
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.199/-0.191

Tabela 7: Ângulos de torção do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona **40**:

Ângulos de torção	(°)
O3—N1—C1—C6	-36,42
C5—C6—C7—C8	31,88

Na Figura 26 está representado a estrutura química e conformacional do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona **40**:

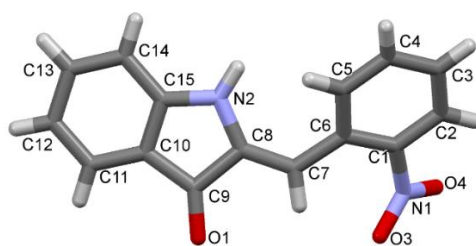


Figura 26: Estrutura química e conformacional do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona.

4.1.2. COMPOSTO 41

Um cristal *N*-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzeno sulfonamida apresenta morfologia de agulha e cor amarelo claro. A estrutura cristalina do composto **41** foi resolvida no grupo espacial triclínico P-1 e possui 2 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 8 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular, conduzidas às temperaturas de 296 K. Na estrutura cristalina do composto **41** as ligações de hidrogênio são intramoleculares e intermoleculares e estão representadas na Figura 27.

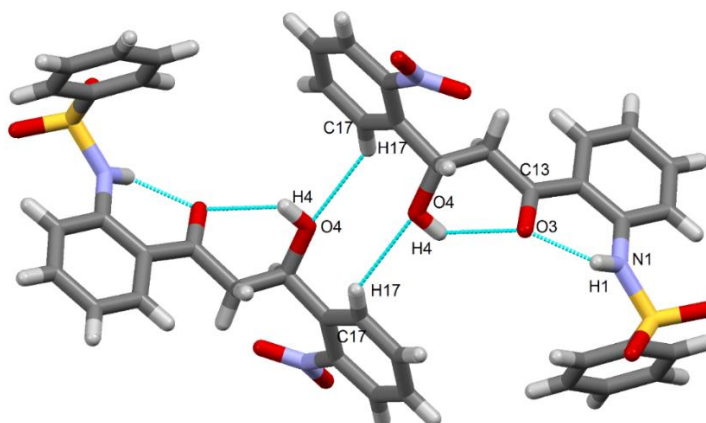


Figura 27: Rede cristalina do *N*-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzenosulfonamida.

Tabela 8: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzenosulfonamida:

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆ S
MM (g/mol)		426,44242
Sistema cristalino		triclinico
Grupo espacial		P-1
Z / Z'		2/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	8.018(2)
	b (Å)	10.434(3)
	c (Å)	12.753(4)
	α (°)	108.053(16)
	β (°)	94.687(17)
	γ (°)	103.144(16)
V (Å ³)		974.4(5)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.396
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.202
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		2.13 a 25.94
Intervalos dos índices	H	-9 a 9
	K	-12 a 11
	L	-15 a 14
Dados coletados		5755
Reflexões únicas		3363
Fator de simetria (R _{int})		0.0568
Completeza para θ _{max} (%)		94.0
F(000)		426
Parâmetros refinados		271
Qualidade do ajuste sobre F ²		0.979
R1 final para I > 2σ (I)		0.0654
wR2 para todos os dados		0.1607
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.383/-0.293

O empacotamento do N-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzenosulfonamida a rede cristalina é formada por ligações de hidrogênio não-covalente intramolecular e intermolecular. As ligações de hidrogênio do tipo clássica intramolecular existentes são formadas pelos átomos N1—H1•••O3—C13, e não clássica formada pelos átomos O4—H4•••O3—C13. As duas ligações intermoleculares de maior relevância são representadas pelos átomos C17—H17•••O4—H4 vice versa entre as moléculas. Essas ligações de hidrogênio são as principais para o arranjo cristalino do composto.

Este híbrido molecular de nitro sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 9:

Tabela 9: Principais ângulos de torção do *N*-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida:

Ângulos de torção	(°)
O6—N2—C21—C20	-29,33
C17—C16—C15—O4	38,26
C15—C14—C13—O3	4,07
O3—C13—C8—C7	0,70
C12—C7—N1—S1	23,76
O2—S1—C1—C2	-48,09
O4—C15—C14—C13	60,82
C14—C13—C8—C9	-0,40

Na Figura 28 está representado a estrutura química e conformacional do *N*-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil}benzenosulfonamida **41**:

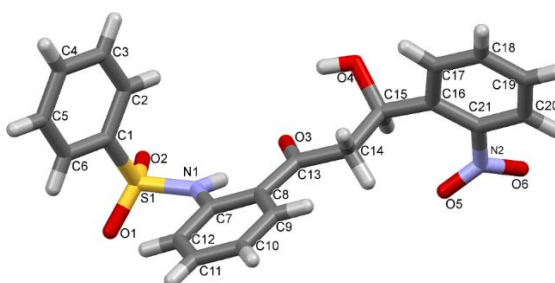


Figura 28: Estrutura química e conformacional do *N*-{2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil} benzenosulfonamida

4.1.3. COMPOSTO 42

Um cristal do *N*-{2-[(2*E*)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida apresenta morfologia de hexágono e cor amarelo claro. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 10 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de chalcona sulfonamida conduzidas às temperaturas de 296 K. Para esta estrutura cristalina do *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida as ligações de hidrogênio são intermoleculares e estão representadas na Figura 29.

Tabela 10: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do *N*-{2-[(2*E*)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		408,42714
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ /c
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	13.9668(9)
	b (Å)	7.6342(4)
	c (Å)	18.3378(11)
	α (°)	90
	β (°)	101.221(4)
	γ (°)	90
V (Å ³)		1917.9(2)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.414
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.205
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		2.265 a 25.397
Intervalos dos índices	H	-16 a 13
	K	-9 a 9
	L	-18 a 22
Dados coletados		9487
Reflexões únicas		3504
Fator de simetria (R _{int})		0.0798
Completeza para θ _{max} (%)		99.4
F (000)		848
Parâmetros refinados		262
Qualidade do ajuste sobre F ²		0.1752
R1 final para I > 2σ(I)		0.0592
wR2 para todos os dados		0.1752
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.314/-0.458

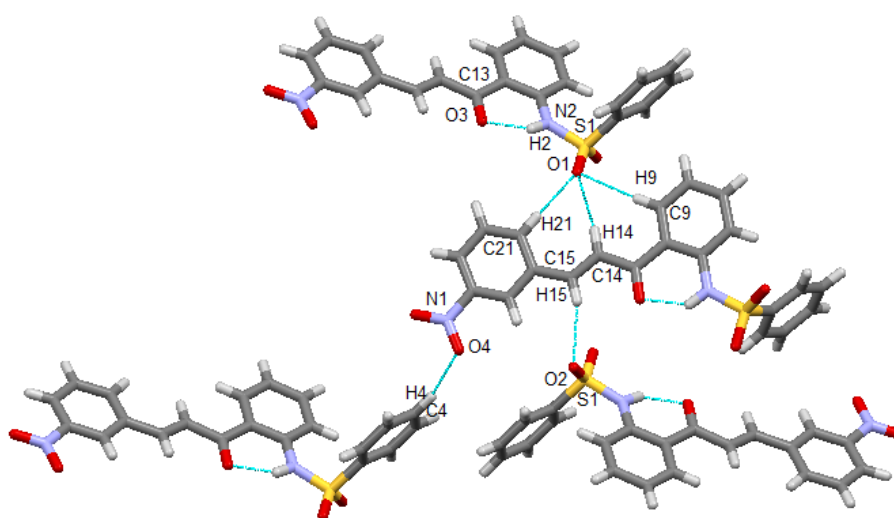


Figura 29: Rede cristalina *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.

O empacotamento do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida é apresentado na Figura 29, verificando a formação de uma cadeia unidimensional onde estão representadas ligações de hidrogênio clássica e não-clássica. Vale ressaltar que neste padrão de ligações não-covalentes, o átomo de oxigênio O3 participa de uma única ligação de hidrogênio intramolecular clássica. A ligação de hidrogênio clássica intramolecular, participam os átomos N2—H2•••O3—C13. O átomo de oxigênio O1 é receptor de três ligações de hidrogênio não clássica, onde participam os seguintes átomos C9—H9•••O1—S1, C14—H14•••O1—S1 e C21—H21•••O1—S1. As outras ligações não covalentes intermoleculares que contribuem para formação da rede cristalina estão presentes os átomos C15—H15•••O2—S1 e C4—H4•••O4—N1. Este híbrido de chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão apresentados na Tabela 11. Na Figura 30 está representado a estrutura química e conformacional do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida.

Tabela 11: Principais ângulos de torção do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

Ângulos de torção	(°)
O2—S1—C1—C6	-9,15
O2—S1—N2—C7	45,78
C7—C8—C13—O3	1,70
O3—C13—C14—C15	-5,33
C21—C16—C15—C14	-0,50
O4—N1—C18—C17	1,22

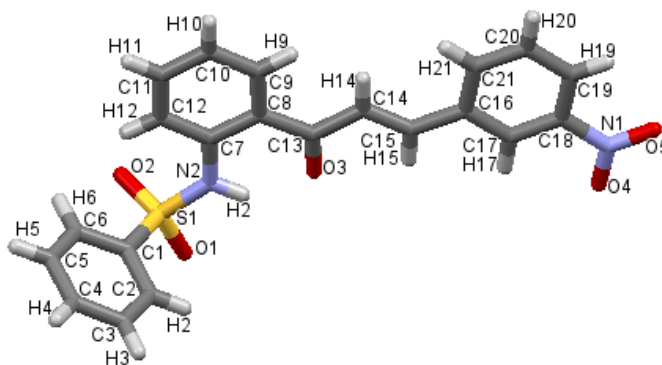


Figura 30: Estrutura química e conformacional do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida.

4.1.4. COMPOSTO 43

Um cristal do *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida apresenta morfologia de hexágono e cor amarelo claro. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico $P2_1/C$ e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 12 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de chalcona sulfonamida conduzidas às temperaturas de 296 K. No arranjo cristalino do *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida as ligações de hidrogênio são intermoleculares e estão representadas na Figura 31.

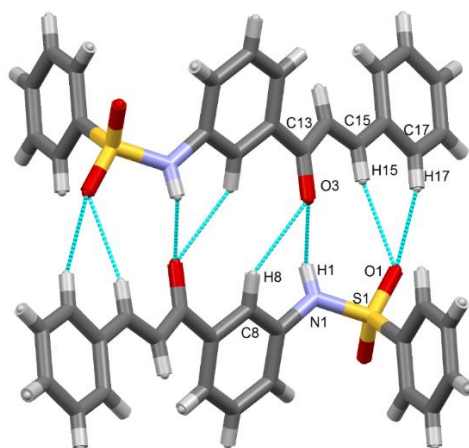


Figura 31: Rede cristalina *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida .

A rede cristalina do *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida, as principais ligações de hidrogênio são bifurcadas e intermoleculares. A carbonila O3 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada clássica, com a participação dos seguintes átomos N1—H1•••O3—C13, e uma ligação de hidrogênio não clássica com a participação dos seguintes átomos C8—H8•••O3—C13. Na outra ligação de hidrogênio a carbonila da sulfonamida O1 participa de uma ligação bifurcada não-clássica e está representada pelos seguintes átomos C15—H15•••O1—S1 e C17—H17•••O1—S1. Este híbrido molecular de chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 13.

Tabela 12: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₇ NO ₃ S
MM (g/mol)		363,42958
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ /C
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	13.5015(3)
	b (Å)	13.8872(3)
	c (Å)	10.3944(2)
	α (°)	90
	β (°)	110.2290(10)
	γ (°)	90
V (Å ³)		1828.72(7)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.391
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.338
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.61 a 25.39
Intervalos dos índices	H	-16 a 15
	K	-15 a 16
	L	-12 a 12
Dados coletados		3358
Reflexões únicas		2541
Fator de simetria (R _{int})		0.0269
Completeza para θ _{max} (%)		99,8
F (000)		796
Parâmetros refinados		235
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.010
R1 final para I > 2σ(I)		0.0403
wR2 para todos os dados		0.1260
		0.361/-0.333
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		

Tabela 13: Principais ângulos de torção do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

Ângulos de torsão	(°)
C21—C16—C15—C14	-0,76
C8—C9—C13—O3	-24,22
C12—C7—N1—S1	38,71
C6—C1—S1—O2	13,66

Na Figura 32 está representado a estrutura química e conformacional do do N-{3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

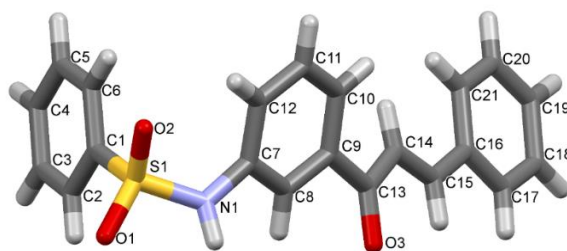


Figura 32: Estrutura química e conformacional do *N*-{3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida **43**.

4.1.5. COMPOSTO 44

Um cristal do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona apresenta morfologia de hexagonal e cor vermelho intenso. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico P 21/c e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 14 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida. Para esta estrutura cristalina do composto 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona as ligações de hidrogênio não-covalentes são intramolecular e intermoleculares e estão representadas na Figura 33.

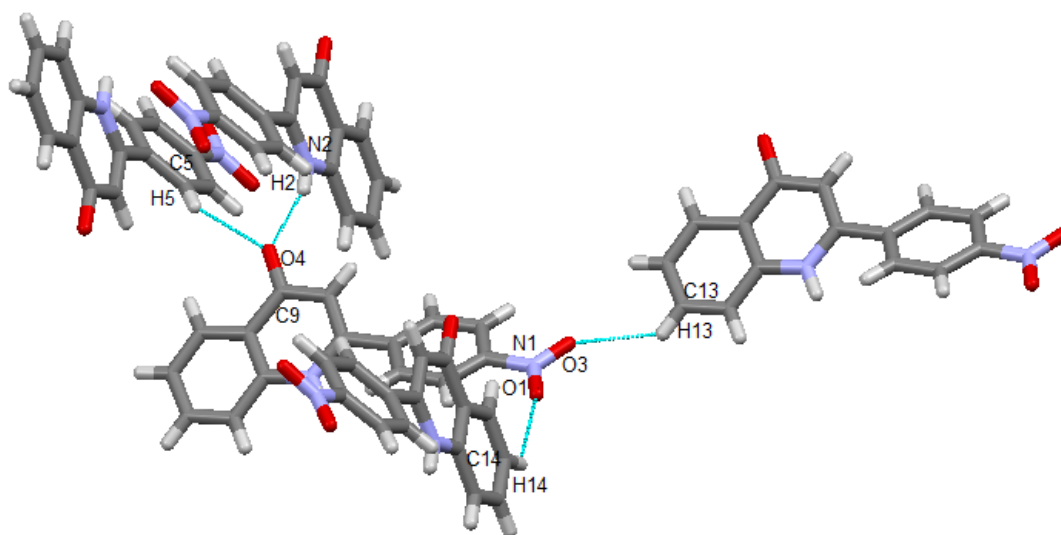


Figura 33: Rede cristalina do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona.

Na formação da rede cristalina do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona, a carbonila O4 participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada com duas moléculas vizinhas. O oxigênio O4 é receptor de uma ligação clássica representada pelos átomos N2—H2...O4—C9 e uma ligação não clássica

representada pelos átomos C5—H5•••O4—C9. As outras ligações de hidrogênio de relevância ocorrem entre moléculas vizinhas distintas e tem a participação dos seguintes átomos C13—H13•••O3—N1 e C14—H14•••O3—N1, contribuindo assim para o arranjo cristalino desse composto. Este híbrido molecular de quinolinona apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 15.

Tabela 14: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona:

Fórmula empírica		C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃
MM (g/mol)		266,2515
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P 2 ₁ /c
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	8.6648(5)
	b (Å)	11.2242(7)
	c (Å)	12.7144(12)
	α (°)	90.00
	β (°)	94.687(4)
	γ (°)	90.00
V (Å ³)		1232.41(16)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.435
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.102
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		2.358 a 25.081
Intervalos dos índices	H	-8 a 10
	K	-13 a 11
	L	-15 a 14
Dados coletados		2119
Reflexões únicas		1292
Fator de simetria (R _{int})		0.0753
Completeza para θ _{max} (%)		96,8
F (000)		552
Parâmetros refinados		181
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.069
R1 final para I > 2σ(I)		0.0753
wR2 para todos os dados		0.2397
		0.710/-0.289
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		

Tabela 15: Principais ângulos de torção do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona:

Ângulos de torsão	(°)
C5—C4—C7—C8	35,20
O1—N1—C1—C2	1,99

Na Figura 34 está representado a estrutura química e conformacional da molécula do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona:

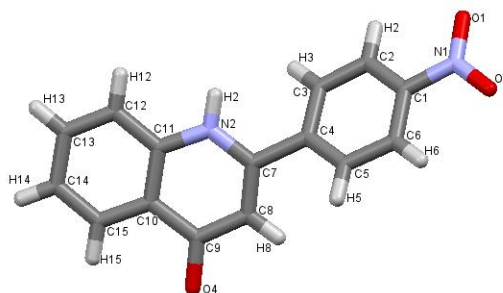


Figura 34: Estrutura química e conformacional do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona.

4.1.6. COMPOSTO 45a

Um cristal do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida apresenta morfologia de agulha e cor alaranjada. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico $P2_1/n$ e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 16 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida.

A estrutura cristalina do composto 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida as ligações de hidrogênio não-covalentes são intramolecular e intermoleculares e estão representadas na Figura 35.

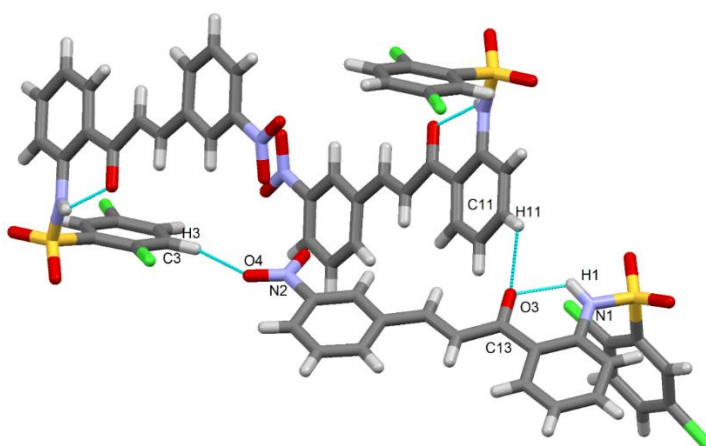


Figura 35: Rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Tabela 16: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Fórmula empírica		C ₂₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		555,4291
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P 2 ₁ /n
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	8.4997(6)
	b (Å)	17.0027(12)
	c (Å)	14.1764(10)
	α (°)	90
	β (°)	94.928(3)
	γ (°)	90
V (Å ³)		2041.17
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.534
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.453
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.874 a 26.365
Intervalos dos índices	H	-9 a 10
	K	-20 a 20
	L	-17 a 17
Dados coletados		22651
Reflexões únicas		3700
Fator de simetria (R _{int})		0.0182
Completeza para θ _{max} (%)		96,5
F (000)		964
Parâmetros refinados		280
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.053
R1 final para I > 2σ(I)		0.0317
wR2 para todos os dados		0.0903
		0.367/-0.369
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		

A rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida, a carbonila O3 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada intramolecular e intermolecular. A ligação intramolecular é do tipo clássica é representada pelos seguintes átomos N1—H1•••O3—C13, a ligação de hidrogênio intermolecular não-clássica participam os seguintes átomos C11—H11•••O3—C13. A outra ligação de hidrogênio de relevância ocorre com outra molécula vizinha e tem a participação dos seguintes átomos C3—H3•••O4—N2, contribuindo assim para o arranjo cristalino desse composto. Este híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 17.

Tabela 17: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

Ângulos de torção	(°)
C21—C20—N2—O5	7,12
C17—C16—C15—C14	6,99
C7—C8—C13—O3	-2,76
C12—C7—N1—S1	27,49
O1—S1—N1—C7	-52,99
C6—C1—S1—O1	5,69

Na Figura 36 está representado a estrutura química e conformacional da molécula do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.

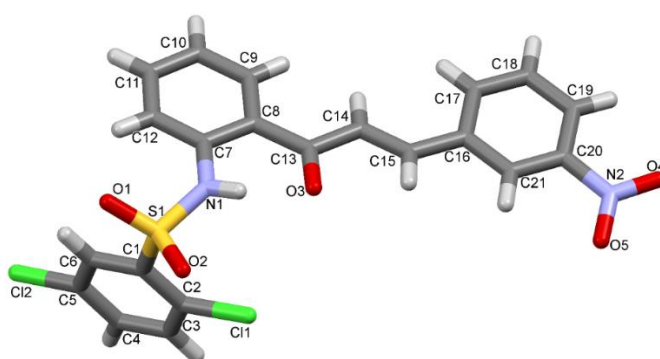


Figura 36: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida **45a**.

4.1.7. COMPOSTO **45b**

Um cristal do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida foi selecionado para o experimento de DRXM, este cristal apresenta morfologia de agulha e cor alaranjada. A estrutura cristalina do composto **45b** foi resolvida no grupo espacial hexagonal $P6_5$ e possui 6 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 18 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida conduzidas às temperaturas de 296 K. O empacotamento do cristal do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno-sulfonamida está representado na Figura 37.

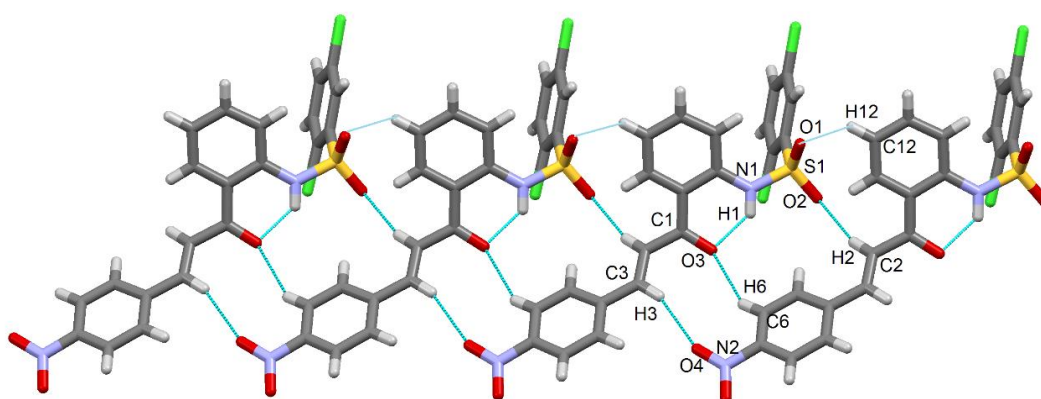


Figura 37: Rede cristalina do 2,5-dicloro-*N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)]prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida.

Tabela 18: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-*N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)]prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		477,31726
Sistema cristalino		Hexagonal
Grupo espacial		P 6 ₅
Z / Z'		6/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	<i>a</i> (Å)	8.2576(3)
	<i>b</i> (Å)	8.2576(3)
	<i>c</i> (Å)	51.6873(17)
	α (°)	90
	β (°)	90
	γ (°)	120
<i>V</i> (Å ³)		3052.3(2)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.261
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.093
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		2.364 -25.379
Intervalos dos índices	<i>H</i>	-6 a 9
	<i>K</i>	-9 a 9
	<i>L</i>	-57 a 61
Dados coletados		6611
Reflexões únicas		3378
Fator de simetria (<i>R</i> _{int})		0.0620
Completeza para θ_{\max} (%)		97.8
<i>F</i> (000)		1158
Parâmetros refinados		280
Qualidade do ajuste sobre <i>F</i> ²		0.676
<i>R</i> 1 final para <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)		0.0451
<i>wR</i> 2 para todos os dados		0.0835
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.181 /0.211

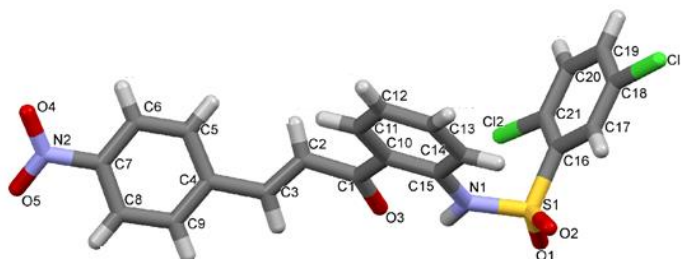
O empacotamento do 2,5-dicloro-*N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)]prop-2-enoil]phenil}benzenosulfonamida é apresentado na Figura 37, verificando a

formação de uma cadeia unidimensional onde estão representadas ligações de hidrogênio clássica e não-clássica. Vale ressaltar que neste padrão de ligações não-covalentes, o átomo de oxigênio O3 participa de duas ligações de hidrogênio bifurcadas, sendo uma intramolecular e a outra intermolecular. Onde o átomo de oxigênio atua como um receptor de duas ligações de H bifurcadas. A ligação de hidrogênio clássica é intramolecular, com a participação dos átomos N1—H1•••O3—C1 a outra não-clássica é intermolecular e participam os átomos C6—H6•••O3—C1. Entretanto existe outras ligações intermoleculares que contribuem para formação da rede cristalina nas quais estão presentes os átomos C3—H3•••O4—N2, C2—H2•••O2—S1 e C12—H12•••O1—S1. Este híbrido de chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19: Principais Ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Ângulos de torsão	(°)
O5—N2—C7—C8	-16,77
C5—C4—C3—C2	10,12
C3—C2—C1—O3	43,50
O3—C1—C10—C15	2,52
C14—C15—N1—S1	-16,63
O1—S1—C16—C17	-4,63
C2—C1—C10—C11	4,42

Na Figura 38 está representado a estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:



*Figura 38: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida **45b**.*

4.1.8. COMPOSTO 46

Os cristais da quinolinona 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona apresentam morfologia de agulha e cor amarelo. Esta estrutura cristalina do composto **46** foi resolvida no grupo espacial monoclinico $P2_1cn$ e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 20 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de quinolinona. Para estrutura cristalina do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona as ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares e estão representadas na Figura 39.

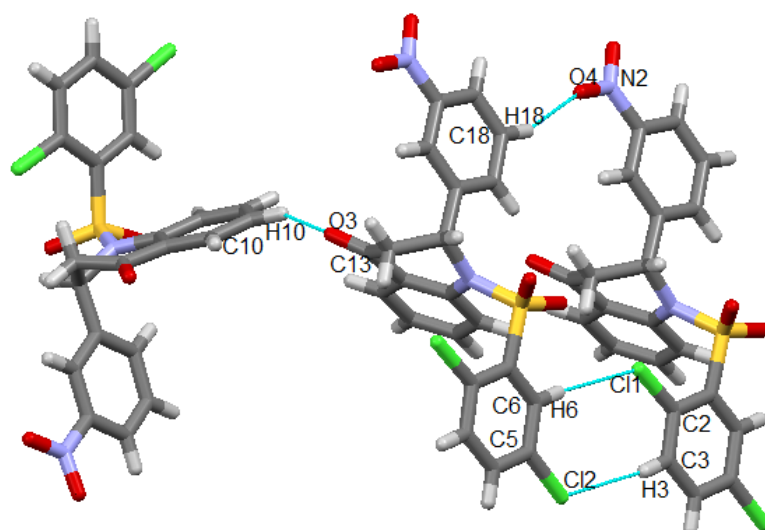


Figura 39: Rede cristalina do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

Na rede cristalina do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona, as principais ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares. A carbonila da quinolinona O3 participa de uma ligação de hidrogênio não-clássica e está representada pelos seguintes átomos C10—H10...O3—C13. Vale ressaltar que para esse padrão de ligações não-covalentes, o substituinte cloro (Cl2) presente no anel da sulfonamida participa de uma ligação de hidrogênio não-clássica com a presença dos átomos C3—H3...Cl2—C5 e o outro átomo de cloro participa com os seguintes átomos C6—H6...Cl1—C2. A completude da rede cristalina da estrutura é com o oxigênio O4 do grupo nitro que participa de uma ligação de

hidrogênio não-clássica representada pelos seguintes átomos C18—H18•••O4—N2. Este híbrido molecular de quinolinona apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 21.

Tabela 20: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 1-[(2,5-diclorofenil) sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		477,31726
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo especial		P2 ₁ cn
Z / Z'		4/0
T (K)		293(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	7.335
	b (Å)	14.914
	c (Å)	18.505
	α (°)	90.06
	β (°)	90
	γ (°)	90
V (Å ³)		2024.3
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.566
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.462
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.75 a 25.53
Intervalos dos índices	H	-8 a 8
	K	-17 a 18
	L	-20 a 22
Dados coletados		3746
Reflexões únicas		3333
Fator de simetria (R _{int})		0.0744
Completeza para θ _{max} (%)		99,6
F(000)		976
Parâmetros refinados		280
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.135
R1 final para I > 2σ (I)		0.0666
wR2 para todos os dados		0.1790
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.675/-0.414

Tabela 21: Principais ângulos de torção do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona:

Ângulos de torção	(°)
C21—C20—N2—O4	5,86
C14—C15—C16—C21	47,15
C12—C7—N1—S1	-14,03
C6—C1—S1—O2	-0,49

Na Figura 40 está representado a estrutura química e conformacional do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.

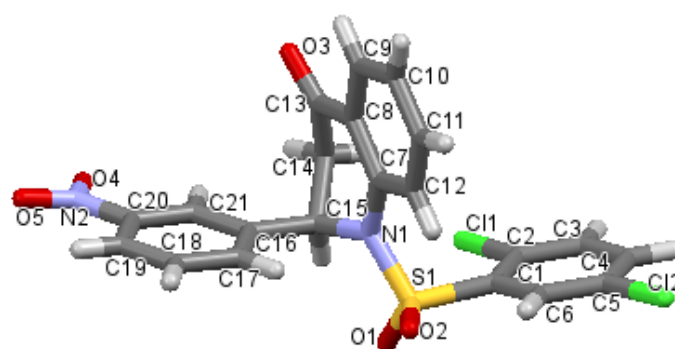


Figura 40: Estrutura química e conformacional do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona **46**.

4.1.9. COMPOSTO **47**

Um cristal da quinolinona apresenta morfologia de agulha e cor bordô. Esta estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial monoclinico $P2_1/C$ e possui 4 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 22 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de quinolinona. Na estrutura cristalina da quinolinona as ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares e estão representadas na Figura 41.

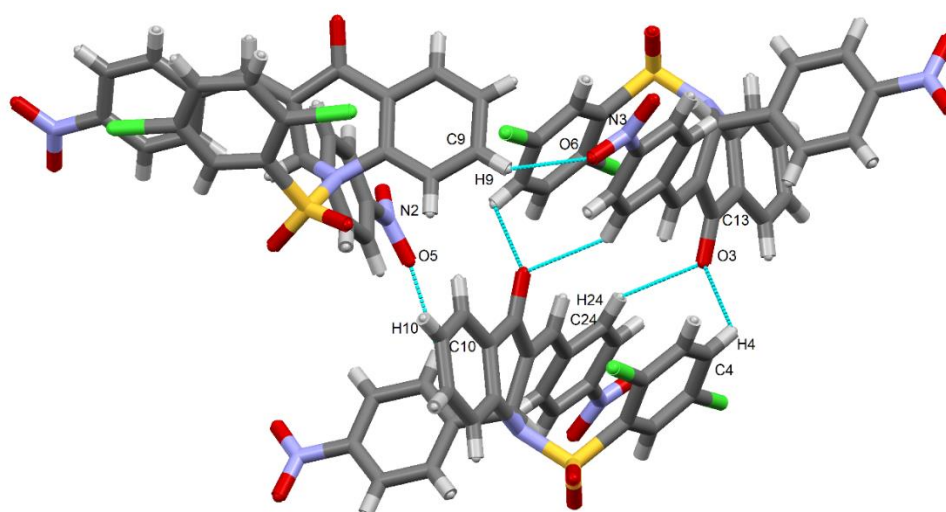


Figura 41: Rede cristalina da quinolinona composto **47**.

Na formação da rede cristalina da quinolinona, as principais ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares. A carbonila da quinolinona O3 participa de uma ligação de hidrogênio não-clássica bifurcada,

e participam os seguintes átomos C4—H4•••O3—C13 e C24—H24•••O3—C13. Todavia essa ligação é vice-versa com a outra quinolinona. Uma mesma molécula de quinolinona faz ligações de hidrogênio com outras duas moléculas vizinhas. E para completeza da rede cristalina os grupos nitro participam de ligações de hidrogênio com os seguintes átomos C9—H9•••O6—N3 e C10—H10•••O5—N2.

Tabela 22: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais da quinolinona:

Fórmula empírica		C ₂₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₇ S
MM (g/mol)		610,42148
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ /C
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	9.6278(8)
	b (Å)	22.274(2)
	c (Å)	12.3422(11)
	α (°)	90
	β (°)	95.481(3)
	γ (°)	90
V (Å ³)		2634.7(4)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.36
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.363
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.83 a 25.13
Intervalos dos índices	H	-11 a 11
	K	-26 a 23
	L	-14 a 13
Dados coletados		4662
Reflexões únicas		3058
Fator de simetria (R _{int})		0.0837
Completeza para θ _{max} (%)		98,8
F(000)		1108
Parâmetros refinados		370
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.04
R1 final para I > 2σ (I)		0.1596
wR2 para todos os dados		0.1405
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.316/-0.321

Este híbrido molecular de quinolinona apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 23.

Tabela 23: Principais ângulos de torção da quinolinona:

Ângulos de torção	(°)
C20—C19—N2—O5	7,74
C25—C26—N3—O6	4,76
C21—C16—C15—N1	-44,99
C7—N1—S1—O1	28,28
C2—C1—S1—O1	-40,87

Na Figura 42 está representado a estrutura química e conformacional da molécula de quinolinona.

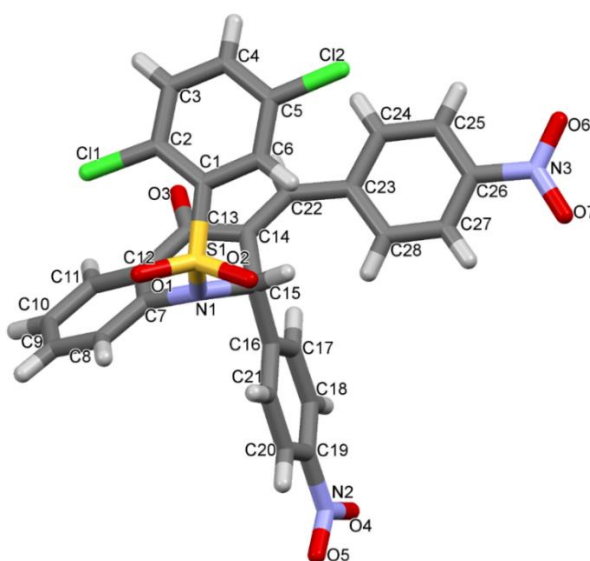


Figura 42: Estrutura química e conformacional da quinolinona **47**.

A quinolinona não apresenta o esqueleto chalconíco devido a formação de um novo anel, a conformação desse anel é meia cadeira ligeiramente distorcida com o átomo C13 fora do plano desviando 0,1619 Å do plano formado pelos 5 átomos verificado na Figura 42. A formação de um novo ciclo não aromático é devido a substituição de um hidrogênio da instauração pelo grupo nitrobenzil e conseqüentemente essa entrada envolve a ciclização com o nitrogênio sulfonamídico na posição orto, desfazendo assim o esqueleto chalconíco.

4.1.10. COMPOSTO 48a

Um cristal do 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida apresenta morfologia de agulha e cor verde. Esta estrutura cristalina do composto 48a foi resolvida no grupo espacial monoclinico P-1 e possui 2 moléculas do composto por cela unitária cristalográfica. A Tabela 24 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida. Para esta estrutura cristalina o composto **48a** todas as ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares e estão representadas na Figura 43.

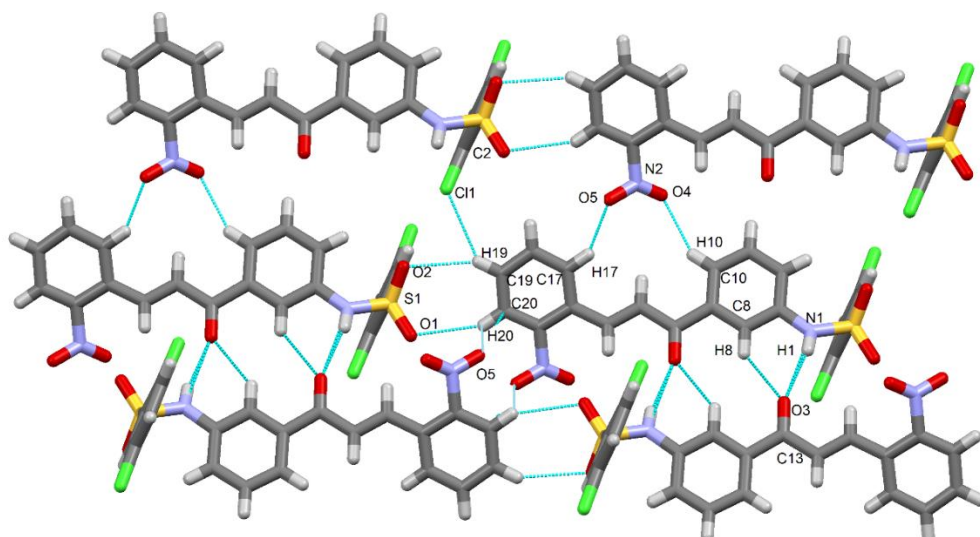


Figura 43: Rede cristalina 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Para a formação da rede cristalina do 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida a carbonila O3 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada, uma ligação de hidrogênio clássica onde participam os átomos C13—O3•••H1—N1, a outra não clássica onde participam os átomos C13—O3•••H8—C8. Nesta rede cristalina há mais duas ligações de hidrogênio bifurcada em que o hidrogênio ao lado do grupo nitro liga com os oxigênios de duas moléculas vizinhas, essas ligações não-covalentes, não-clássica participam os átomos C20—H20•••O1—S1 e os átomos C20—H20•••O5—N2. A outra ligação de hidrogênio bifurcada é

estabelecida entre o hidrogênio aromático da chalcona com oxigênio da sulfonamida e esse mesmo hidrogênio com o cloro da molécula vizinha. Nesta ligação participam os seguintes átomos C19—H19•••O2—S1 e C19—H19•••Cl1—C2. Por fim os dois oxigênios do grupo nitro estabelecem ligações com os hidrogênios nos anéis da chalcona com a participação dos seguintes átomos C17—H17•••O5—N2 e C10—H10•••O4—N2. Essas ligações de hidrogênio são responsáveis pelo arranjo cristalino do composto. Este híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 25:

Tabela 24: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		477,31726
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo especial		P 2 ₁
Z / Z'		2/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	3.8991(2)
	b (Å)	20.4710(9)
	c (Å)	7.4561(4)
	α (°)	90
	β (°)	90.399 (3)
	γ (°)	90
V (Å ³)		595.12(5)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.424
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.101
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.990 a 25.431
Intervalos dos índices	H	-4 a 4
	K	-24 a 24
	L	-4 a 9
Dados coletados		3134
Reflexões únicas		1964
Fator de simetria (R _{int})		0.0230
Completeza para θ _{max} (%)		99.4
F(000)		266
Parâmetros refinados		181
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.019
R1 final para I > 2σ (I)		0.0363
wR2 para todos os dados		0.1016
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.199 / -0.191

Tabela 25: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

Ângulos de torção	(°)
O4—N2—C21—C16	-34,73
N2—C21—C16—C15	-5,19
C15—C14—C13—O3	8,10
O3—C13—C9—C8	5,23
C14—C13—C9—C10	1,04
C7—N1—S1—O2	60,03
O2—S1—C1—C6	5,78

Na Figura 44 está representado a estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

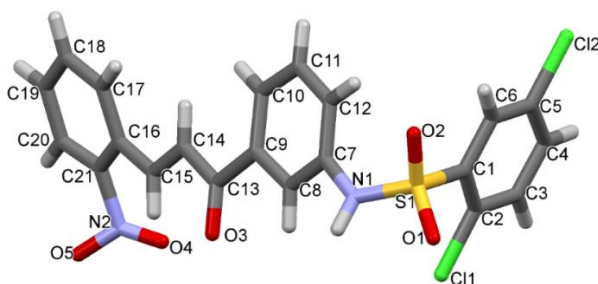


Figura 44: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida **48a**.

4.1.11. COMPOSTO **48b**

Um cristal do 2,5-dicloro-*N*-{3-[(2*E*)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida apresenta morfologia de cubo e cor amarelo claro. Esta estrutura cristalina do composto **48b** foi resolvida no grupo espacial triclinico P-1 e as condições de cristalização dessa estrutura favoreceram a formação de duas unidades moleculares diferentes compondo a unidade assimétrica. A Tabela 26 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida. Para a formação da rede cristalina do composto **48b** todas as ligações de hidrogênio não-covalentes, são intermoleculares e estão representadas na Figura 45:

Todavia para este padrão de ligações não-covalentes observa-se várias ligações de hidrogênio bifurcadas. A carbonila O3A da chalcona A faz uma ligação bifurcada com o hidrogênio aminico da chalcona B, esta ligação de hidrogênio clássica está representada pelos seguintes átomos N2B—H2B••• O3A—C1A. A outra interação de hidrogênio é não clássica, e participam os seguintes átomos C11A —H11A•••O3A—C1A. A carbonila O3B da chalcona B faz a mesma ligação com os hidrogênios da chalcona A num processo de ligações de hidrogênio vice versa. Para a formação dessa rede cristalina há também a contribuição do oxigênio O4A da sulfonamida A que participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada não-clássica com os hidrogênios da chalcona B, e é representada pelos seguintes átomos C3B—H3B•••O4A—S1A e C9B—C9B•••O4A—S1A. A completeza da rede cristalina é verificada pelas ligações de hidrogênio com a participação dos átomos C14B—H14B•••O5A—S1A, C14A—H14A•••O5B—S1B, C15A—H15A•••2B —N1B, C5A—H5A•••O1B—N1B, C5B—H5B•••O1A—N1A e C15B—H15B••• O2A—N1A.

Este híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que são

Tabela 27: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Ângulos de torsão	(°)
O2—N1—C6—C7	-8,79
C5—C4—C3—C2	-6,70
O3—C1—C10—C11	-3,45
C11—C12—N2—H2	-10,98
O5—S1—N2—C12	47,92
O5—S1—C16—C21	0,52

Na Figura 46 está representado a estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

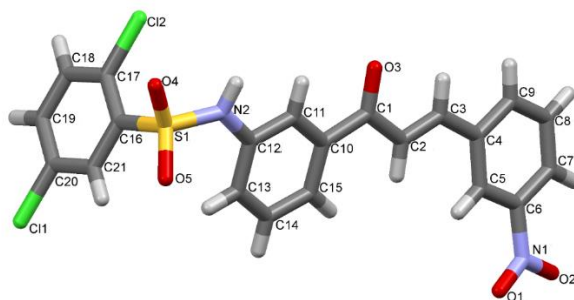


Figura 46: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil]fenil}benzenosulfonamida **48b**.

4.1.12. COMPOSTO **48c**

Um cristal do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil]fenil}benzenosulfonamida apresenta morfologia de agulha e cor alaranjado. A estrutura cristalina do composto **48c** foi resolvida no grupo espacial monoclinico C2/c e possui 8 moléculas por cela unitária cristalográfica. A Tabela 28 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida. Na estrutura cristalina do composto **48c** todas as ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares e estão representadas na Figura 47. Para a formação da rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil]fenil}benzenosulfonamida a carbonila O3 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada, a ligação de hidrogênio clássica onde participam os átomos C13—O3•••H1—N1, a outra não clássica onde participam os átomos C13—O3•••H8—C8. Nesta rede cristalina há mais duas ligações de hidrogênio bifurcada, essas ligações não-covalentes, não-clássica participam os átomos C11—H11•••O5—N2 e os átomos C10—H10•••O5—N2. A outra ligação de hidrogênio bifurcada é estabelecida entre o hidrogênio aromático da chalcona com oxigênio da carbonila O3 e nesta ligação participam os seguintes átomos C17—H17•••O1—S1 e C15—H15•••O1—S1. Essas ligações de hidrogênio são responsáveis pelo arranjo cristalino do composto.

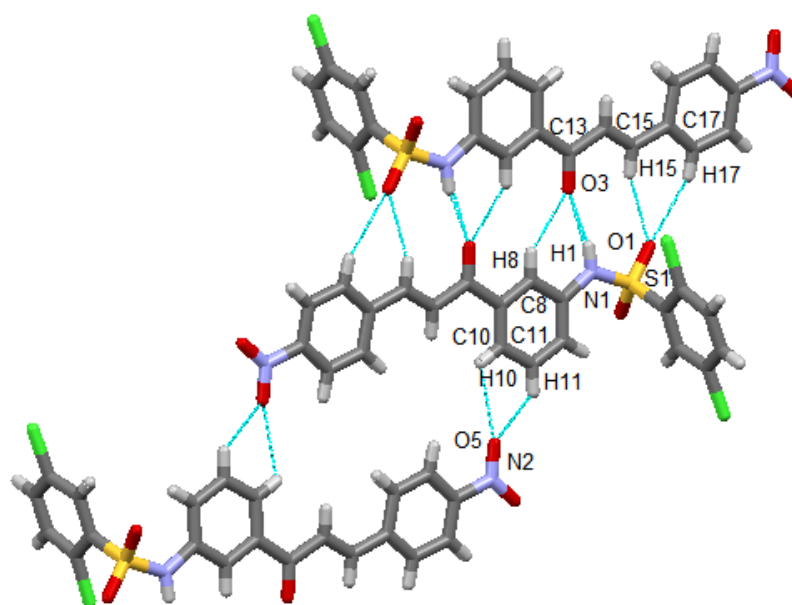


Figura 47: Rede cristalina do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida.

Tabela 28 Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida.:

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		477,31726
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		C2/c
Z / Z'		8/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	22.2982(18)
	b (Å)	8.5917(8)
	c (Å)	26.0739(14)
	α (°)	90.00
	β (°)	112.116(5)
	γ (°)	90.00
V (Å ³)		4627.69
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.390
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.407
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.69 a 26.53
Intervalos dos índices	H	-28 a 24
	K	-10 a 10
	L	-30 a 30
Dados coletados		26695
Reflexões únicas		4793
Fator de simetria (R _{int})		0.0330
Completeza para θ _{max} (%)		99,6
F(000)		1976
Parâmetros refinados		280
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.258
R1 final para I > 2σ(I)		0.0939
wR2 para todos os dados		0.3072
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		1.971 / -0.795

Este híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 29.

Tabela 29: Principais ângulos de torção do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida

Ângulos de torção	(°)
O2—S1—N1—C7	44,14
C6—C1—S1—O2	5,35
O3—C13—C9—C8	-1,23
C14—C15—C16—C21	0,67
O5—N2—C19—C20	6,60
C14—C13—C9—C10	-3,66

Na Figura 48 está representado a estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

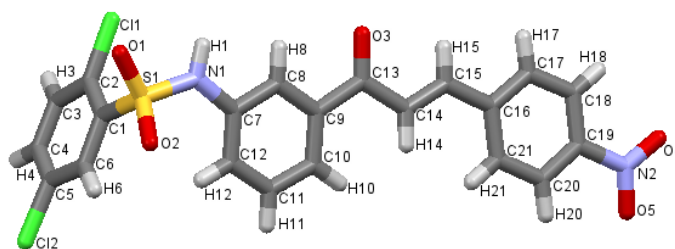


Figura 48: Estrutura química e conformacional do 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida **48c**.

4.1.13. COMPOSTO 49

Um cristal do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida-κO)potássio(1+) apresenta morfologia de agulha e cor alaranjada. A estrutura cristalina foi resolvida no grupo espacial triclinico P - 1 e as condições de cristalização dessa estrutura favoreceram a formação de duas unidades moleculares diferentes compondo a unidade assimétrica. Verifica-se também a formação de um aduto com o potássio que só é verificado com a DRX. A Tabela 30 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida. Nesta estrutura cristalina do composto (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida-κO)potássio(1+) as

ligações de hidrogênio não-covalentes são intermoleculares e estão representadas na Figura 41.

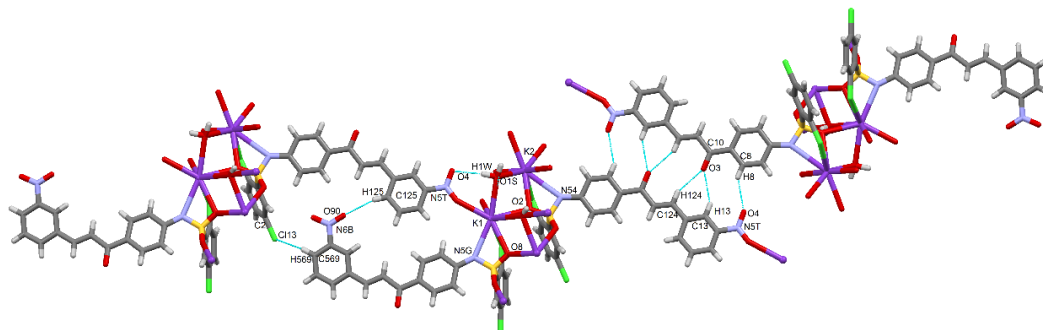


Figura 49: Rede cristalina do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida- κ O)potássio(1+).

Tabela 30: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida- κ O)potássio(1+)

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ KN ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		516,4150114
Sistema cristalino		Triclínico
Grupo especial		P-1
Z / Z'		2/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	6.9051(10)
	b (Å)	18.169(3)
	c (Å)	20.467(3)
	α (°)	115.088(9)
	β (°)	96.016(8)
	γ (°)	92.556(8)
V (Å ³)		2301.4(6)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.405
Coefficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.410
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		2.021 a 25.046
Intervalos dos índices	H	-6 a 8
	K	-21 a 21
	L	-24 a 24
Dados coletados		17163
Reflexões únicas		8011
Fator de simetria (R_{int})		0.0490
Completeza para θ_{max} (%)		99,6
F (000)		998
Parâmetros refinados		595
Qualidade do ajuste sobre F^2		1.029
R1 final para $I > 2\sigma(I)$		0.0742
wR2 para todos os dados		0.1217
		0.430/-0.795
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		

A rede cristalina do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida- κ O)potássio(1+), nos mostra a carbonila O3 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada intermolecular. As ligações intermoleculares são do tipo não-clássica é representada pelos seguintes átomos C13—H13•••O3—C10 e C124—H124•••O3—C10, uma contribuição importante para a formação da rede cristalina é uma ligação de hidrogênio não-clássica onde participam os seguintes átomos C8—H8•••O4—N5T, essas ligações são vice versa com a chalcona vizinha. As outras ligações de hidrogênio de relevância tem a participação dos seguintes átomos C569—H569•••C113—C2 e C125—H125•••O90—N6B. Um aspecto importante é a formação de um aduto com o potássio formando assim o arranjo cristalino. Este híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 31.

Tabela 31: Principais ângulos de torção do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida- κ O)potássio(1+):

Ângulos de torsão	($^{\circ}$)
C13—C14—N5T—O4	3,71
C125—C12—C124—C11	-9,06
C8—C9—C10—O3	0,42
C21—C6—N54—S1	-0,83
C3—C4—S1—O6	-6,92
C112—C17—C4—S1	3,08
C12—C24—C25—S2	-3,74
C42—C27—N5G—S2	13,39
C41—C30—C31—O1A	-2,49
C34—C33—C32—C346	-12,00
C34—C35—N6B—O90	1,73

Na Figura 50 está representado a estrutura química e conformacional da molécula do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil} benzenosulfonamida- κ O)potássio(1+).

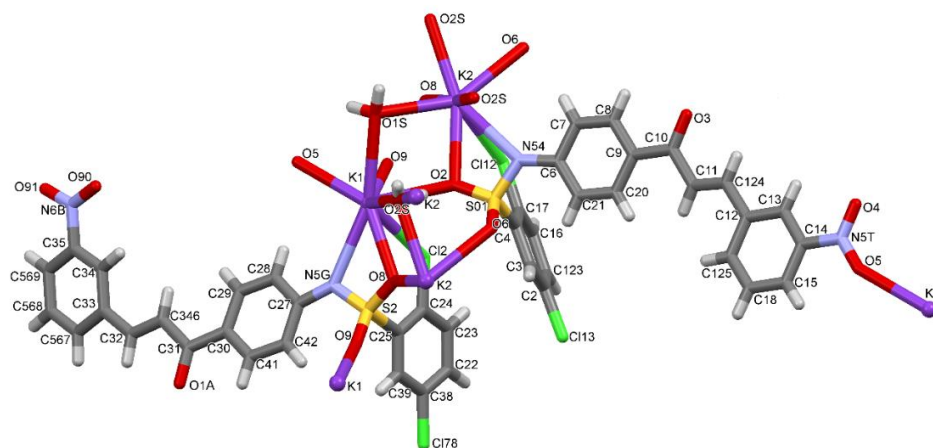


Figura 50: Estrutura química e conformacional do (2,5-dicloro-N-{4-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida-κO)potássio(1+)

4.1.14. COMPOSTO 50

Um cristal do *N*-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida apresenta morfologia de cubo e cor amarelo claro. Esta estrutura cristalina do composto **50** foi resolvida no grupo espacial triclinico P-1 e possui 2 moléculas por cela unitária cristalográfica. A Tabela 32 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de nitro chalcona sulfonamida. A estrutura cristalina do composto **50** as ligações de hidrogênio não-covalentes são intramoleculares e intermoleculares e estão representadas na Figura 51.

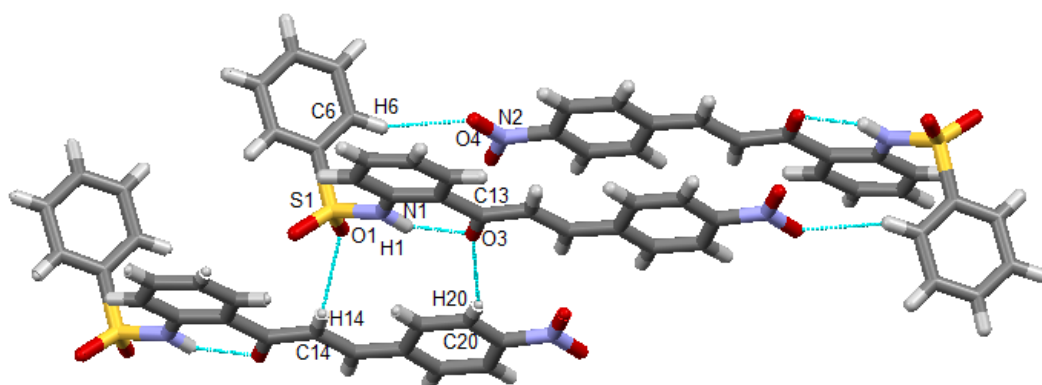


Figura 51: Rede cristalina do *N*-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida.

Para a formação da rede cristalina do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida .a carbonila O3 da chalcona participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada, uma ligação de hidrogênio clássica onde participam os átomos H1–N1•••O3–C13, a outra não clássica onde participam os átomos C20–H20•••O3–C13. Entretanto existem outras ligações intermoleculares que contribuem para formação da rede cristalina nas quais estão presentes os átomos C6–H6•••O4–N2 e C14–H14•••O1–S1. Essas ligações de hidrogênio são responsáveis pelo arranjo cristalino do composto. Este híbrido de chalcona sulfonamida apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão representados na Tabela 33.

Tabela 32: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais do N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida:

Fórmula empírica		C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
MM (g/mol)		408,42714
Sistema cristalino		Triclínico
Grupo espacial		P-1
Z / Z'		2/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	8.577(3)
	b (Å)	8.736(3)
	c (Å)	14.724(6)
	α (°)	79.829(18)
	β (°)	87.68(2)
	γ (°)	61.29(2)
V (Å ³)		951.155
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.426
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.207
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		2.702 a 25.485
Intervalos dos índices	H	-10 a 9
	K	-9 a 10
	L	-15 a 17
Dados coletados		3378
Reflexões únicas		1923
Fator de simetria (R _{int})		0.0589
Completeza para θ _{max} (%)		95,3
F (000)		424
Parâmetros refinados		263
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.918
R1 final para I > 2σ(I)		0.2543
wR2 para todos os dados		0.5522
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		1.176/-0.932

Tabela 33: Principais Ângulos de torção do *N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

Ângulos de torção	(^o)
O5—N2—C19—C20	3,76
C21—C16—C15—C14	2,54
C15—C14—C13—O3	-7,85
O3—C13—C8—C7	-1,64
C17—C7—N1—S1	7,67
C6—C1—S1—N1	50,80

Na Figura 52 está representado a estrutura química e conformacional do *N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzenosulfonamida:

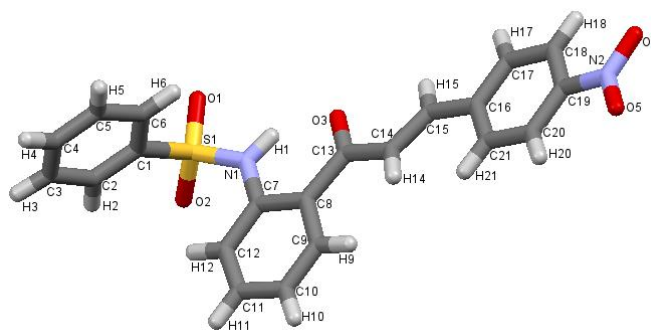


Figura 52: Estrutura química e conformacional do *N*-{2-[(2*E*)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]fenil}benzeno sulfonamida **50**.

4.1.15. COMPOSTO **51**

Um cristal da dissulfonamida chalcona apresenta morfologia de agulha e cor alaranjada. Este híbrido molecular foi resolvido no grupo espacial monoclinico $P2_1/C$. As condições de cristalização dessa estrutura favoreceram a formação de duas unidades moleculares similares com o rmsd de 0,248Å. Na formação dessa rede cristalina está presente uma molécula de etanol desordenada que está numa posição especial, um centro de inversão. E a Tabela 34 apresenta as informações relativas às determinações estruturais deste híbrido molecular de dissulfonamida chalcona. Para a formação da rede cristalina do composto **51** as ligações de hidrogênio não-covalentes, são intermoleculares e estão representadas na Figura 53:

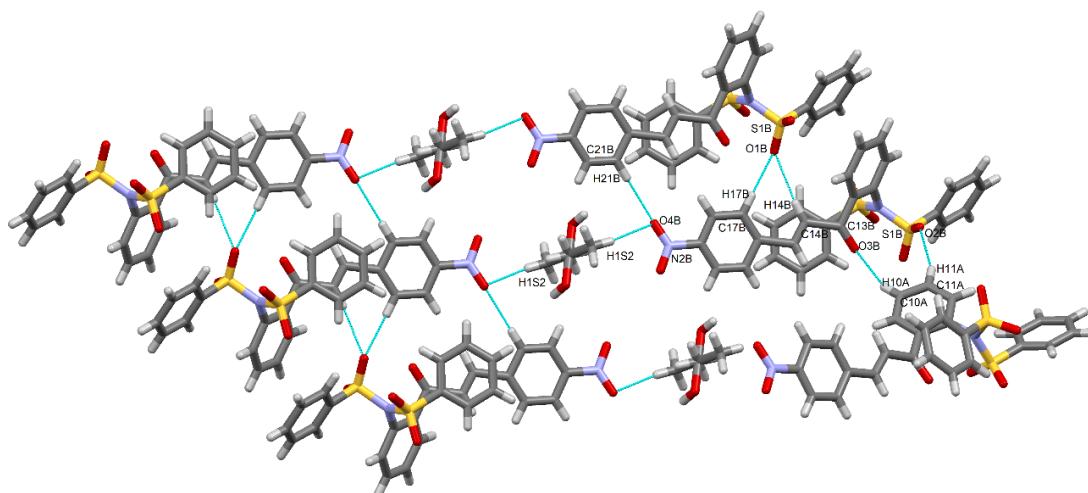


Figura 53: Rede cristalina do composto 51.

Tabela 34: Parâmetros estatísticos e cristalográficos das determinações estruturais da dissulfonamida chalcona:

Fórmula empírica		C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₇ S ₂
MM (g/mol)		548,5869
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2 ₁ /C
Z / Z'		4/0
T (K)		296(2)
Parâmetros de cela unitária	a (Å)	7.906(5)
	b (Å)	47.59(3)
	c (Å)	13.864(9)
	α (°)	90
	β (°)	98.116(13)°
	γ (°)	90
V (Å ³)		5164(6)
Densidade calculada (Mg/m ³)		1.388
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0.316
Faixa de teta para coleta de dados θ (°)		1.54 a 25.60
Intervalos dos índices	H	-4 a 9
	K	-57 a 51
	L	-16 a 14
Dados coletados		21547
Reflexões únicas		9264
Fator de simetria (R _{int})		0.0424
Completeza para θ _{max} (%)		96.2
F(000)		2166
Parâmetros refinados		709
Qualidade do ajuste sobre F ²		1.041
R1 final para I > 2σ(I)		0.0689
wR2 para todos os dados		0.1657
Pico / vale de densidade eletrônica residual (e/Å ³)		0.739/-0.406

Para a formação da rede cristalina do composto **51** a carbonila O1B da sulfonamida participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada não-clássica com a molécula vizinha de mesma natureza, estando representada pelos seguintes átomos C14B—H14B...O1B—S1B e C17B—H17B...O1B—S1B. O oxigênio O4B participa de uma ligação de hidrogênio bifurcada não-clássica com o solvente e a outra é com a chalcona vizinha, nessas ligações participam os seguintes átomos H1S2...O4B—N2B e C21B—H21B...O4B—N2B. A carbonila da chalcona O3B estabelece uma ligação de hidrogênio com a molécula vizinha similar, e está representada pelos seguintes átomos C10A—H10A...O3B—C13B e C11A—H11A...O2B—S1B. Essas ligações de hidrogênio com as moléculas de dissulfonamida chalcona e o solvente são responsáveis pelo arranjo cristalino do composto. Este híbrido molecular de dissulfonamida chalcona apresenta diferentes níveis de planaridade devido a ângulos diedrais distintos, que estão apresentados na Tabela 35.

Tabela 35: Principais ângulos de torção do composto 51:

Ângulos de torção	(°)
O5—N2—C19—C20	-11,66
C17—C21—C15—C14	6,62
C14—C13—C8—C9	39,12
C12—C7—N1—O2	88,47
C8—C7—N1—S2	93,89
O2—S1—C1—C6	-24,28
O1—S1—N1—S2	-40,56
C23—C22—S2—O7	-8,53
S2—N1—S1—O1	-40,56

Na Figura 54 está representado a estrutura química e conformacional do composto **51**.

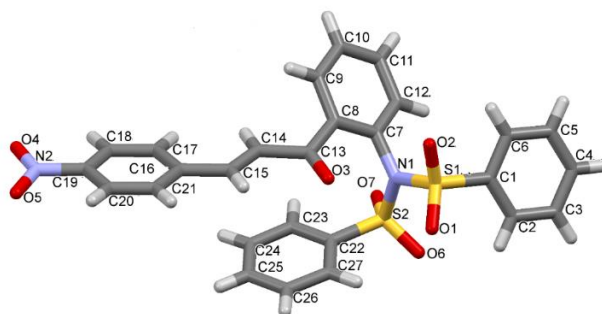


Figura 54: Estrutura química e conformacional da estrutura 51.

4.3 ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO

As análises de citotoxicidade foram realizadas no Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, utilizando o método de MTT, o qual é usado no programa de *screening* do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América, que testa mais de 10.000 amostras a cada ano. Este método é rápido, sensível e barato. O estudo citotóxico usando o método de MTT permite determinar facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação¹²⁰.

De acordo com Mosman (1983), a análise colorimétrica está baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. A solução amarela de MTT é reduzida pela atividade mitocondrial nas células metabolicamente ativas em cristais de formazan de cor azul¹²⁰.

As linhagens utilizadas, PC-3 (câncer de próstata), HCT-116 (cólon retal), SF-295 (sistema nervoso central), foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América 21 compostos sintetizados no presente trabalho foram submetidos ao teste para verificar o potencial citotóxico, frente a três linhagens de células tumorais. Inicialmente, estes compostos foram testados na concentração única de 25 µg/mL, em triplicata. Na Tabela 36 se apresentam os resultados obtidos para a porcentagem de inibição do crescimento celular frente às linhagens de tumor humano PC-3, HCT-116 e SF-295 das acetofenonas sulfonamidas 33 a 37 e da chalcona 39 e o derivado de chalcona 40.

Tabela 36: Percentual de inibição do crescimento tumoral in vitro na concentração única de 25 µg/mL frente a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão.

COMPOSTOS	PC-3		HTC-116		SF-295	
	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)
33	-	-	17,03	2,56	44,33	1,10
34	-	-	53,94	9,53	64,63	4,59
35	-	-	1,44	19,29	38,20	2,46
36	-	-	8,90	4,08	36,22	19,14
37	-	-	-	-	32,89	1,39
39	98,65	0,81	96,13	1,1	88,66	12,36
40	98,05	0,29	86,63	14,00	99,57	0,42

Os resultados dos testes de inibição frente às linhagens tumorais humanas PC-3, HTC-116 e SF-295 empregando as chalconas sulfonamidas e as quinolinonas sintetizadas são apresentados nas Tabelas 36 e 37. Os compostos que tiveram um percentual de inibição do crescimento tumoral maior que 75% em pelo menos em duas das linhagens tumorais testadas foram considerados altamente citotóxicos e passaram para o teste de determinação da Concentração Inibitória do 50% da proliferação celular, IC₅₀. Assim os compostos **41**, **44**, **45b**, **46**, **47** e **50** não apresentaram um perfil citotóxico satisfatório e por conseguinte não passaram para a etapa de determinação do IC₅₀. Como controle positivo foi usada a doxorrubicina, um fármaco amplamente utilizado na quimioterapia do câncer¹²¹. Na Tabela 37 apresentam os resultados da determinação do IC₅₀ dos compostos sintetizados que tiveram atividade citotóxica relevante.

Tabela 37: Percentual inibição do crescimento tumoral *in vitro* na concentração única de 25 µg/mL frente a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão para as chalconas sulfonamidas e quinilinas.

COMPOSTOS	PC-3		HTC-116		SF-295	
	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)
41	19,54	1,70	18,29	0,8	65,24	0,99
42	96,17	0,51	86,87	5,92	94,38	0,19
43	96,10	0,00	85,04	15,98	98,90	0,9
44	59,73	0,61	12,79	2,32	60,32	2,39
45a	84,09	6,62	90,85	0,00	78,45	8,77
45b	7,42	2,42	10,31	1,55	44,31	3,36
46	24,72	2,14	4,87	2,16	52,32	0,78
47	-	-	81,94	0,95	60,63	4,64
48a	96,58	0,32	83,16	1,22	92,44	1,83
48b	97,33	0,51	100,0	0,32	92,74	4,46
48c	92,47	0,32	99,97	2,21	97,73	1,37
49	90,89	7,25	99,68	0,06	98,09	0,09
50	24,50	5,09	0,40	3,84	45,43	0,42
51	95,38	2,87	96,45	0,40	81,61	1,43

Partindo da hipótese de que o mecanismo de atuação dos compostos compreenda o sequestro de nucleófilos bio-orgânicos através de uma adição conjugada ao carbono β do acceptor, era esperado que as acetofenonas sulfonamidas **33**, **34**, **35**, **36** e **37** não apresentassem efeitos citotóxicos relevantes nos ensaios. Tais resultados que indicam a baixa citotoxicidade dos precursores, como mostrados na Tabela 36, corroboram com estudos realizados por ARAGÃO et al. (2011)^{115,117}.

Tabela 38: Determinação da CI_{50} em $\mu\text{g/mL}$ de chalconas sintéticas em linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento, pelo método do MTT.

COMPOSTOS	PC-3	HCT-116	SF-295
39	5,95 (3,31-10,07)	1,32 (1,08-1,62)	10,54 (8,14-13,64)
40	1,86 (1,58-2,18)	0,53 (0,49-0,57)	2,77 (2,52-3,05)
41	>25	>25	>25
42	7,94 (7,30-8,64)	5,57 (4,87-6,38)	6,79 (6,09-7,57)
43	9,66 (8,69-10,74)	5,23 (4,73-5,78)	8,66 (7,58-9,89)
44	>25	>25	>25
45a	0,28 (0,17 – 0,30)	0,12 (0,09 – 0,17)	0,24 (0,20 – 0,27)
45b	>25	>25	>25
46	>25	>25	>25
47	>25	>25	>25
48a	>25	>25	>25
48b	4,84 (3,66-6,40)	6,61 (5,87-7,45)	14,63 (13,32-16,08)
48c	10,84 (8,39-14,01)	5,39 (4,24-6,86)	13,16 (11,78-14,69)
49	14,09 (12,79-15,51)	2,67 (2,49-2,87)	12,83 (11,87-13,86)
50	>25	>25	>25
51	2,2 (1,97-2,45)	0,92 (0,84-1,0)	3,02 (2,83-3,23)
Doxorrubicina	0,44 (0,34-0,54)	0,12 (0,09-0,17)	0,24 (0,2-0,27)

Verifica-se que a mudança da posição da acetofenona sulfonamida composto **43**, quando comparado ao composto **52** (Figura 55) CASTRO, 2016, apresentou um aumento significativo na citotoxicidade, sugerindo que a posição da acetofenona sulfonamida também é responsável pela citotoxicidade¹²².

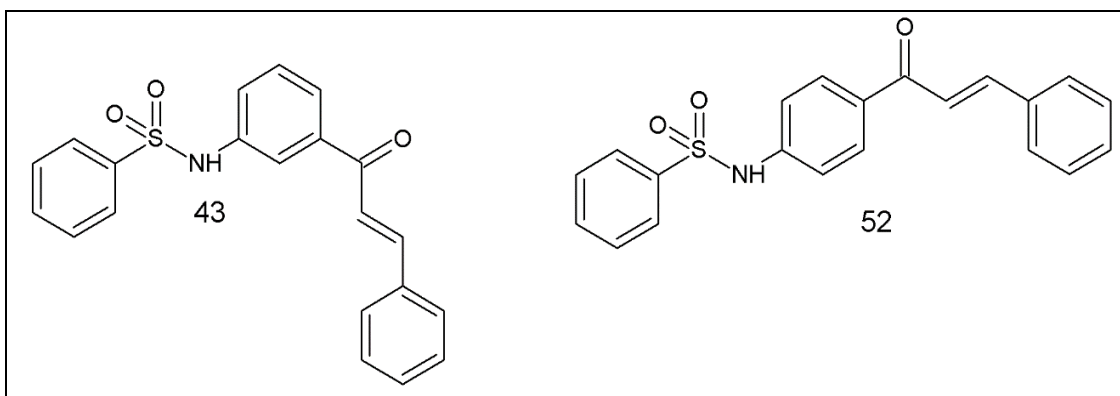


Figura 55: Composto **43** e **52**. Adaptado de CASTRO, 2016.

A importância da porção olefínica é novamente evidente ao observar-se que os nitro compostos ciclizados (quinolinonas) **44**, **46** e **47**, somente o composto **47** apresentou efeito citotóxico em uma linhagem 81,94% para HCT-116 os outros compostos não apresentaram atividades citotóxicas significativas (inibição < 75%). Enquanto o composto ciclizado de 5 membros apresentou citotoxicidade nas três linhagens, sugerindo que o carbono β desimpedido, tenha sido determinante na citotoxicidade desse composto. Além disso, os efeitos decorrentes do potencial citotóxico de compostos nitro já conhecidos¹²³ não foram tão determinantes na ação citotóxica nos testes realizados quanto a presença das α,β -insaturações das chalconas, o que corrobora com a atividade citotóxica provavelmente se deva à reatividade do carbono β ¹²⁴.

Entre os compostos sintetizados, os compostos ciclizados em anéis de seis membros (quinolinonas) **46** e **47** são inéditos e somente o composto **47** apresentou efeito citotóxico em uma linhagem o que é considerado irrelevante, visto que para a determinação do IC₅₀, o composto tem que apresentar citotoxicidade em pelo menos duas linhagens tumorais. Já o composto **50** não apresentou efeito citotóxico, enquanto que o composto **51**

apresentou efeito citotóxico sugerindo que o grupo sulfona adicional seja o responsável pela atividade biológica do composto.

Os compostos não ciclizados **41**, **45b** e **50** e os compostos ciclizados não foram citotóxicos contra as linhagens tumorais testadas. Isso revela que a formação do outro anel de seis membros através do estabelecimento de ligações N-C diminui consideravelmente a citotoxicidade dos compostos híbridos. Pode-se pensar que a perda dos carbonos insaturados, estabelecidas nos compostos anteriormente citados, seja responsável pela diminuição do perfil anticancerígeno, mas o composto **44** apresenta o grupo N-H e não é citotóxico, portanto a reatividade do carbono β , sugere a citotoxicidade dos compostos. Além disso, os compostos **39**, **40**, **42**, **43**, **45a**, **48a**, **48b**, **48c**, **49** e **51**, apresentaram citotoxicidade nas três linhagens de células tumorais testadas. Entre estes híbridos o composto **45a** foi o mais ativo, pois apresentou os valores de IC₅₀ mais baixos que a doxorrubicina (0,12-0,28 $\mu\text{mol L}^{-1}$), medicamento utilizado hoje contra as três linhagens celulares de câncer avaliadas. Assim, destaca-se o composto **45a** como potencial candidato a droga anticâncer.

5 CONCLUSÕES

Em resumo, no decorrer do presente estudo ficou possível obter diferentes esqueletos moleculares apenas ajustando o tempo e a ordem das reações. Oito novos compostos foram sintetizados: **41**, **45a**, **45b**, **46**, **47**, **48a**, **49** e **51** e dezesseis estruturas cristalinas foram elucidadas, incluindo dois sistemas polimórficos. Os híbridos de chalcona sulfonamida de cadeia aberta, cuja hibridação molecular ocorreu na posição orto do grupo de chalcona benzoíla através da condensação de acetofenona sulfonamida e nitrobenzaldeído, podem ser obtidos em tempos de reação mais curtos, enquanto a ciclização no carbono β formam os derivados quinolinona. A condensação para o carbono β pode ser alcançada se a reação for parada sequencialmente. Além disso, quando a chalcona foi sintetizada primeiro e depois reagida com cloreto de benzenossulfonila, um composto com novo núcleo chalcona (bis)-sulfonamida foi obtido, mas se for utilizando KOH e EtOH, ocorre a formação da nitro chalcona sulfonamida, o produto esperado. Os compostos **39**, **40**, **42**, **43**, **45a**, **48a**, **48b**, **48c**, **49** e **51**, apresentaram citotoxicidade nas três linhagens de células tumorais testadas e destaca-se o híbrido **45a**, que apresentou efeito citotóxico maior que a doxorrubicina, tornando-se um promissor protótipo a novo fármaco. O controle da diversidade molecular através do tempo e da ordem dos reagentes é altamente desejado para fins de engenharia química e pode ser explorado para uma ampla gama de compostos relevantes pertencentes a esta classe, novos compostos podem ser projetados e preparados para fins variados. Na química medicinal, isso é altamente desejado e pode fornecer novos medicamentos.

6 ANEXOS

Espectros de RMN ^1H , ^{13}C , IV e de massas dos compostos sintetizados.

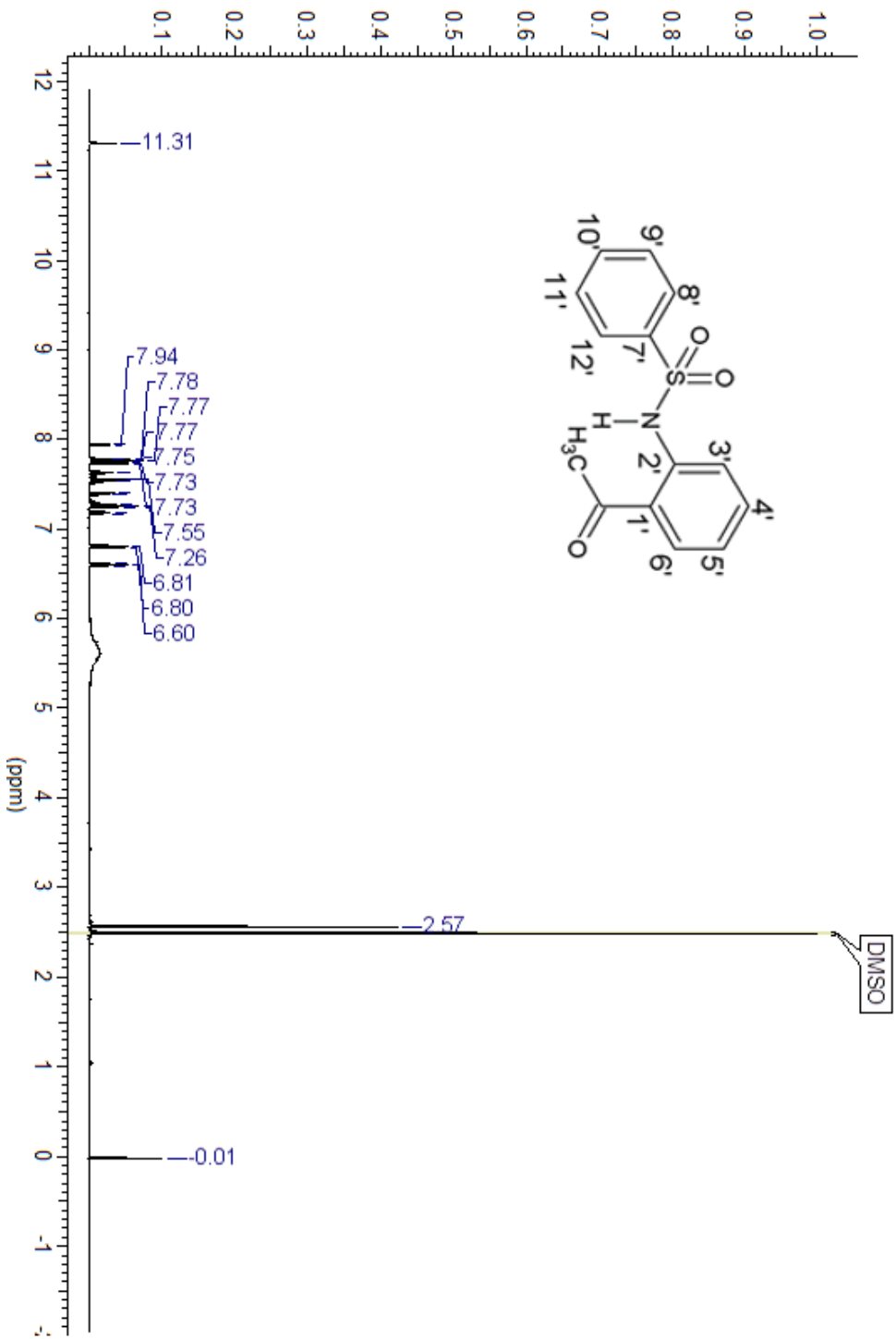


Figura 56: Espectro Espectro de RMN ¹H (500 MHz; DMSO-d₆) do N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida **33**.

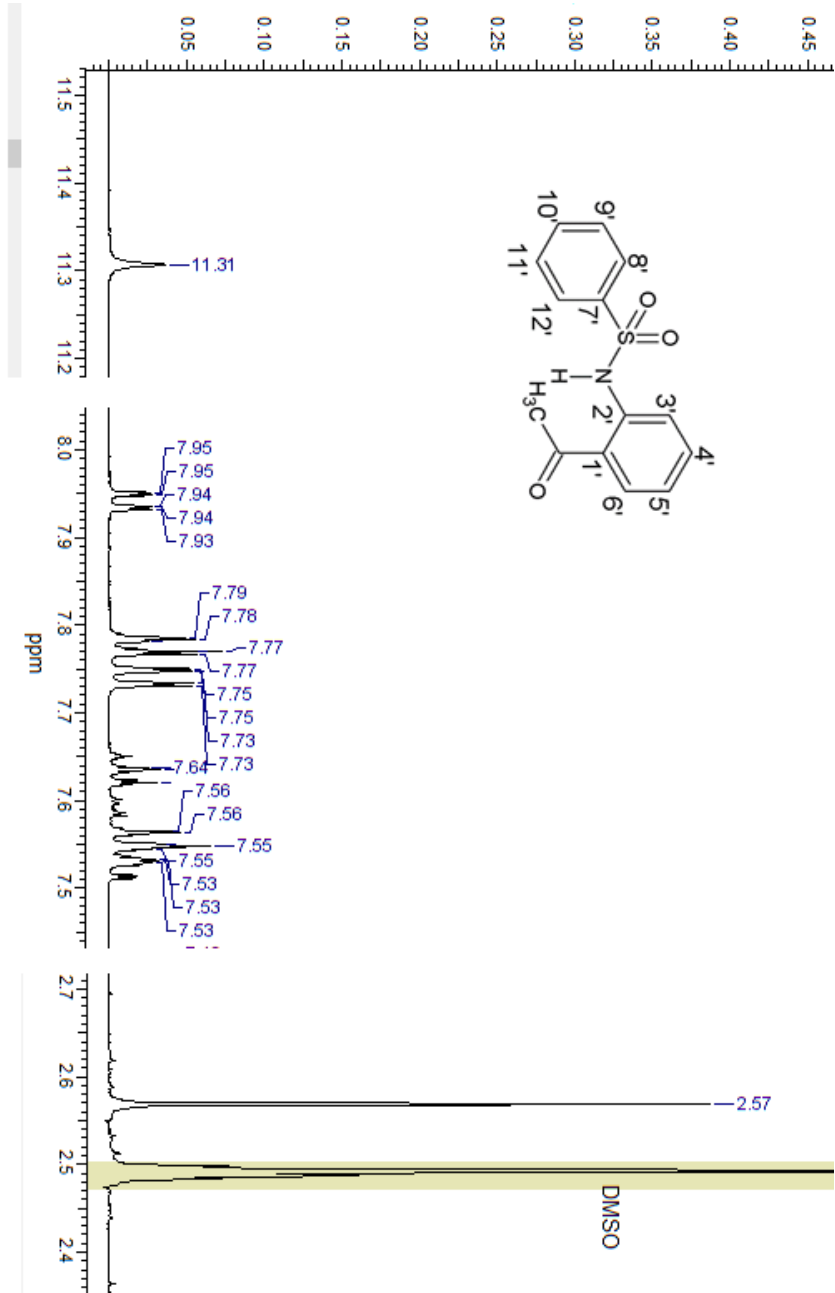


Figura 57: Espectro ampliado de 2,4 a 2,7 e 7,5 a 8,0 e 11,2 a 11,5 ppm N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida **33**.

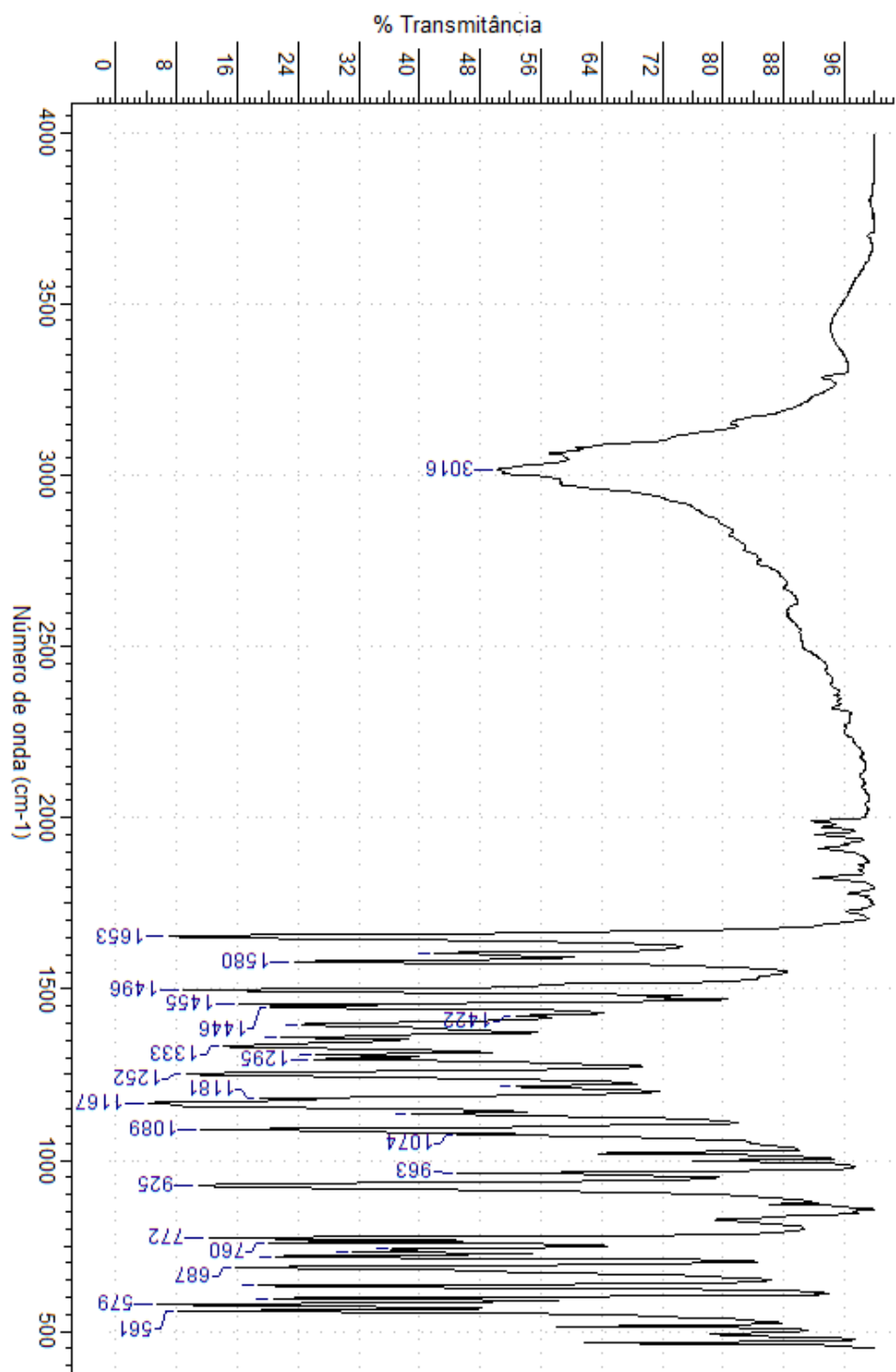


Figura 58: Espectro IV-TF do N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida **33**.

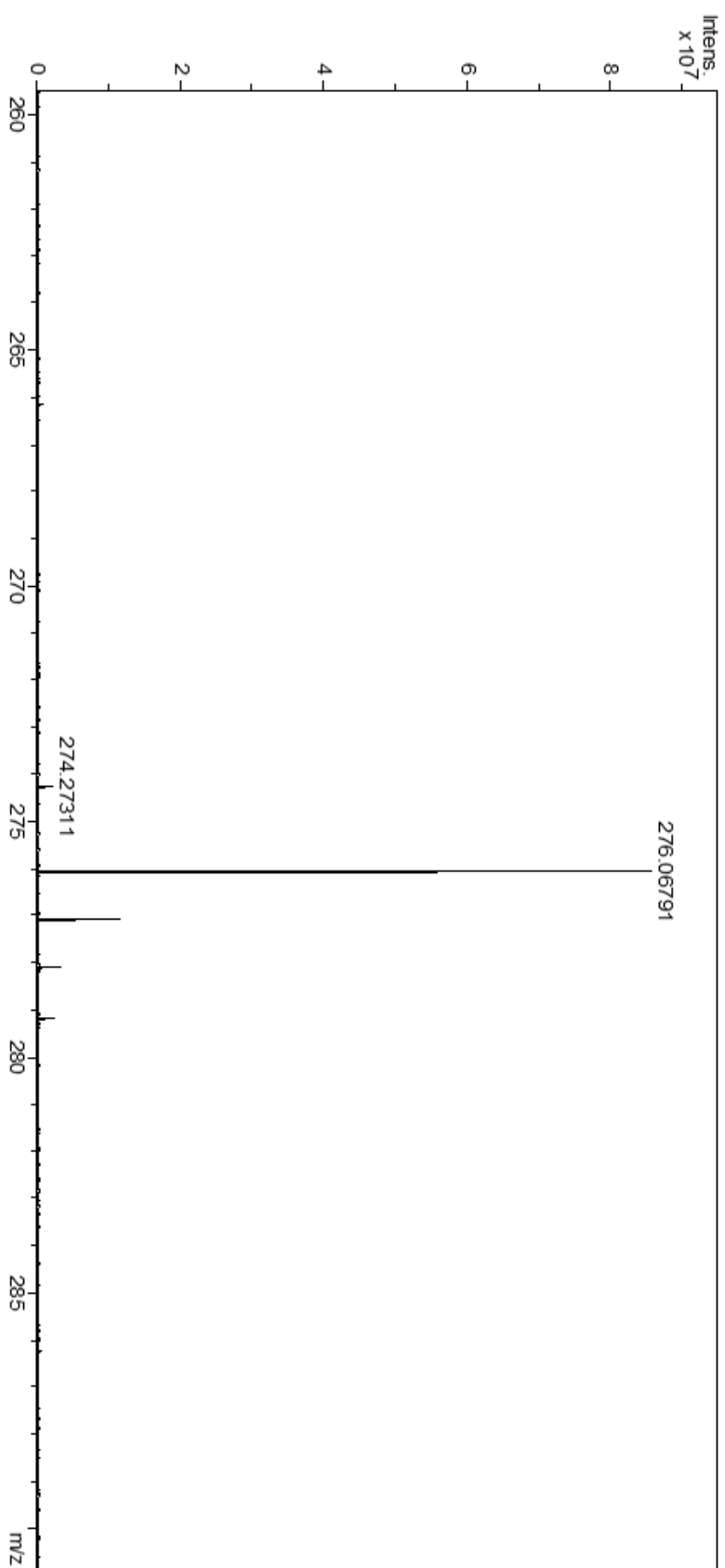


Figura 59: Espectro de massas do N-(2-acetilfenil)benzenosulfonamida **33**.

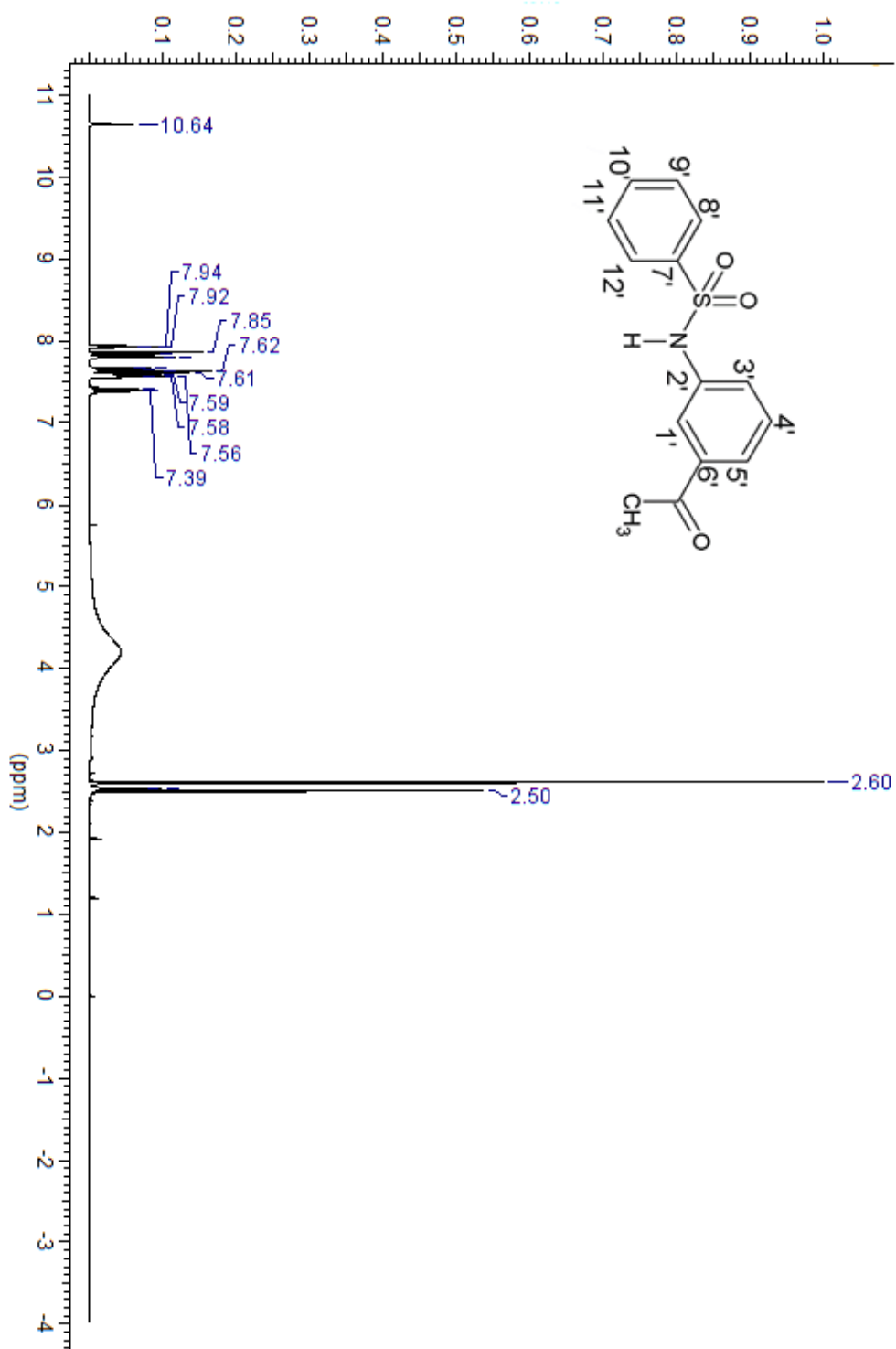


Figura 60: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(3-acetifenil)benzenosulfonamida **34**

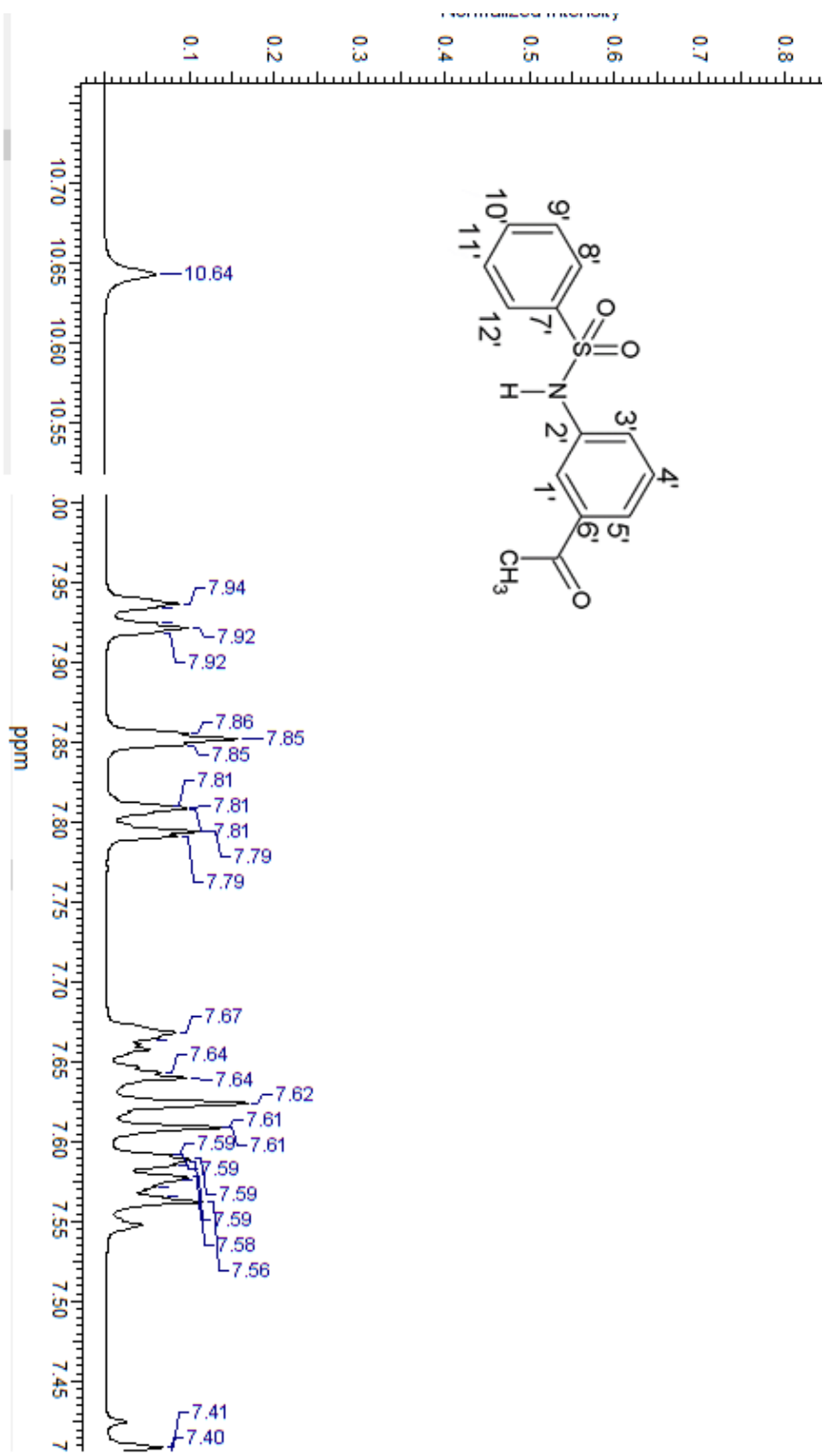


Figura 61: Espectro ampliado de 7,45 a 7,95 ppm e de 10,55 a 10,70 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida **34**

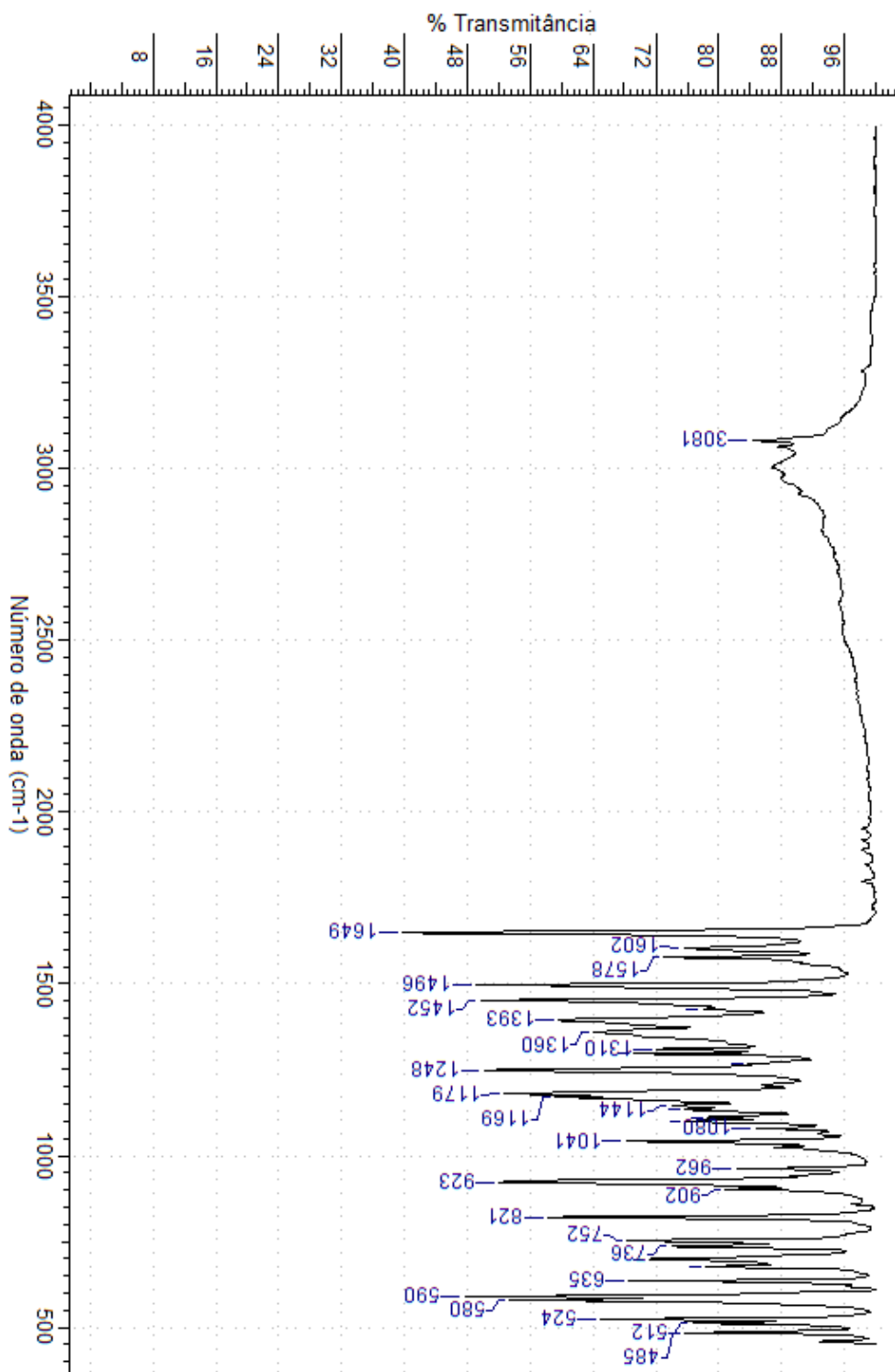


Figura 62: Espectro IV-TF do N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida **34**.

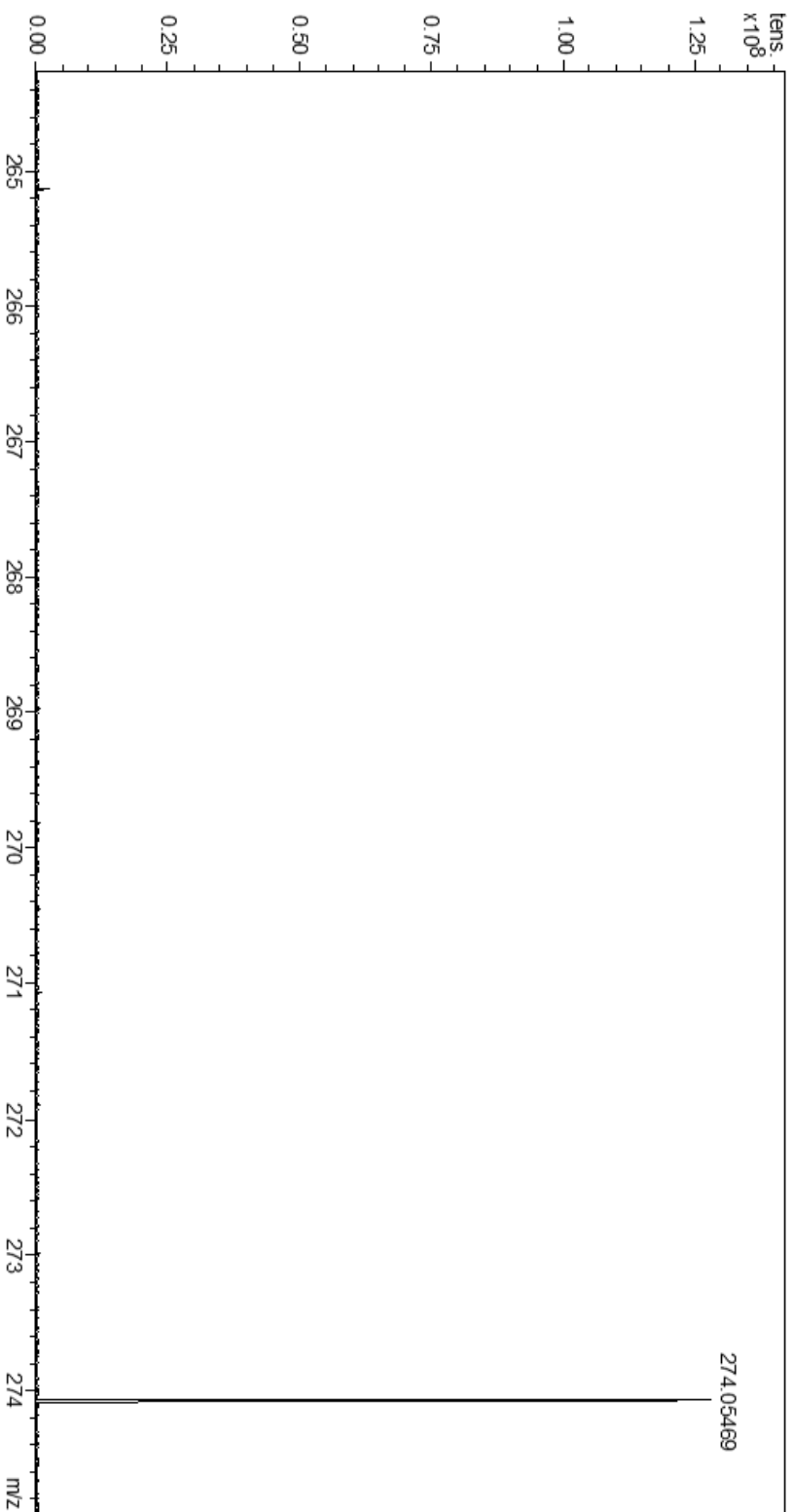


Figura 63: Espectro de massas do : N-(3-acetilfenil)benzenosulfonamida **34**.

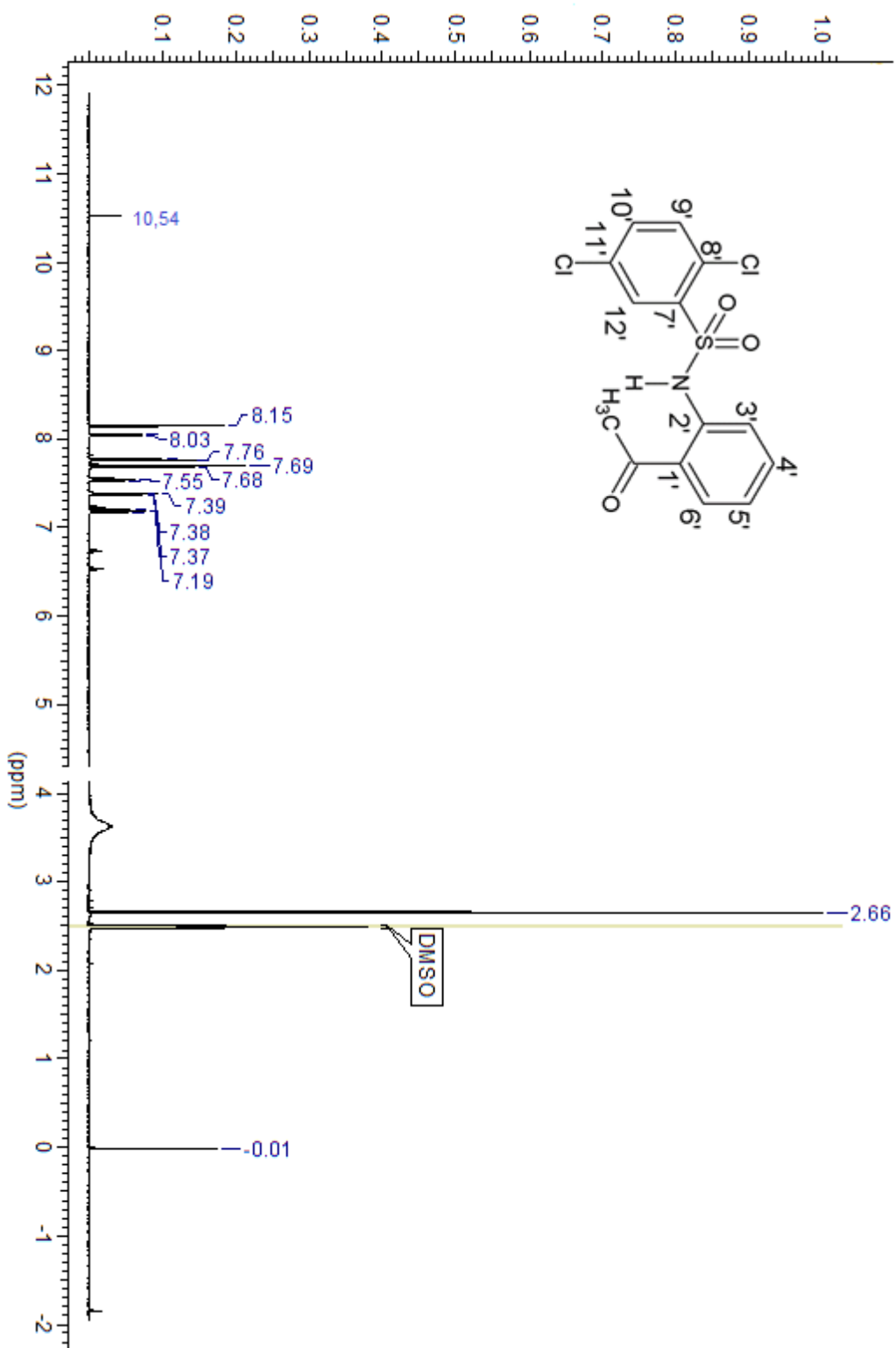


Figura 64: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35

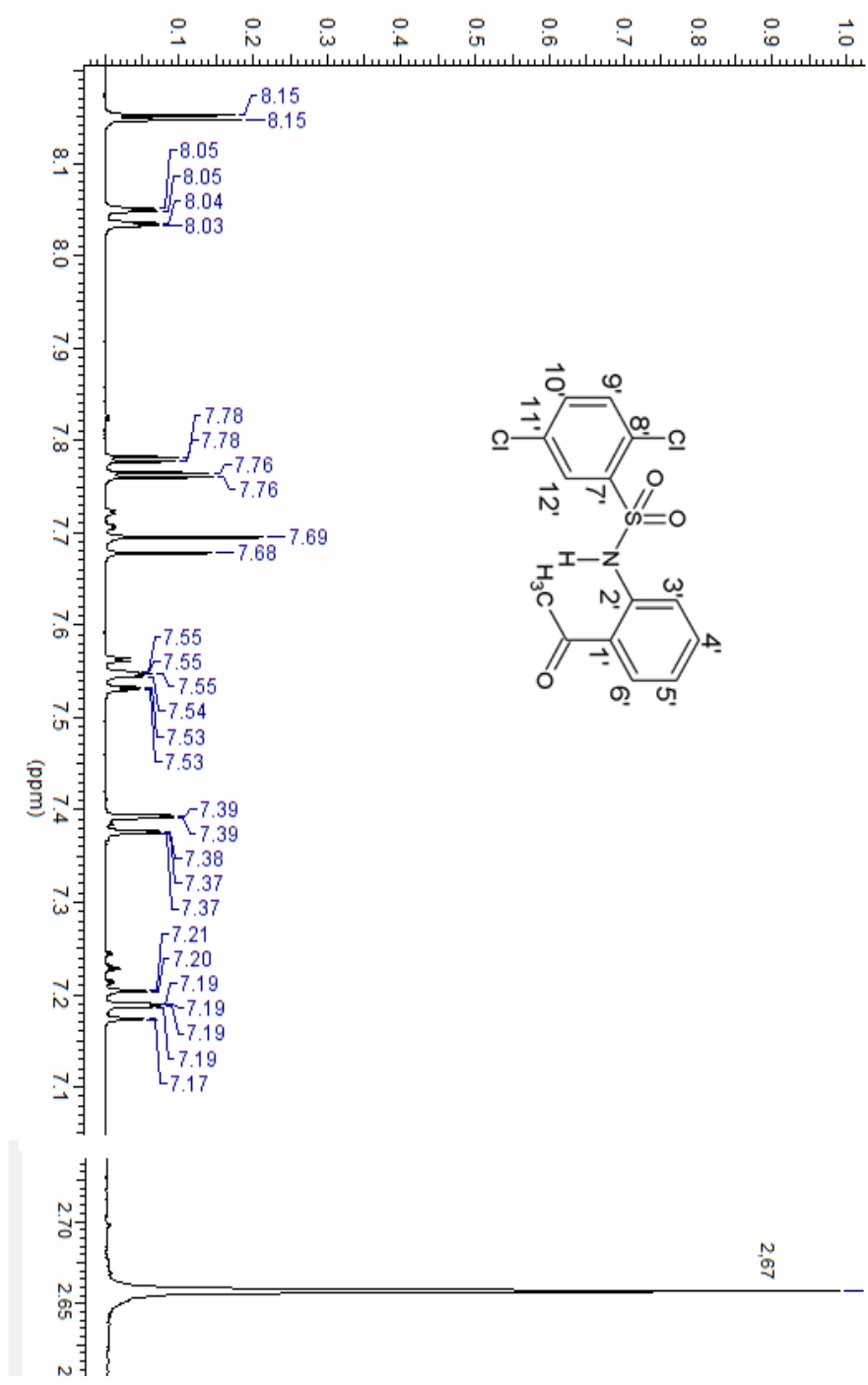


Figura 65: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida **35**.

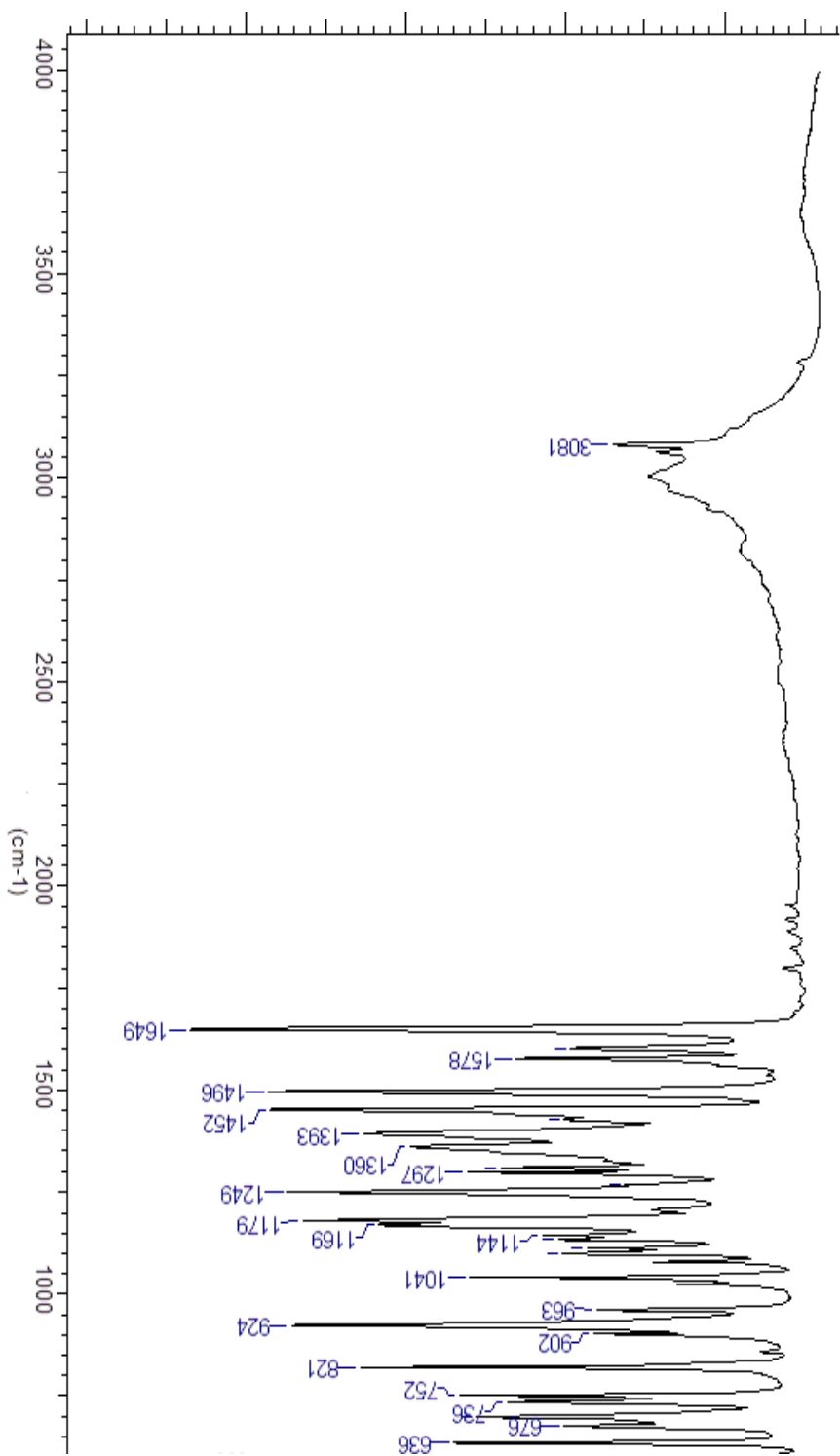


Figura 66: Espectro de IV-TF do N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35.

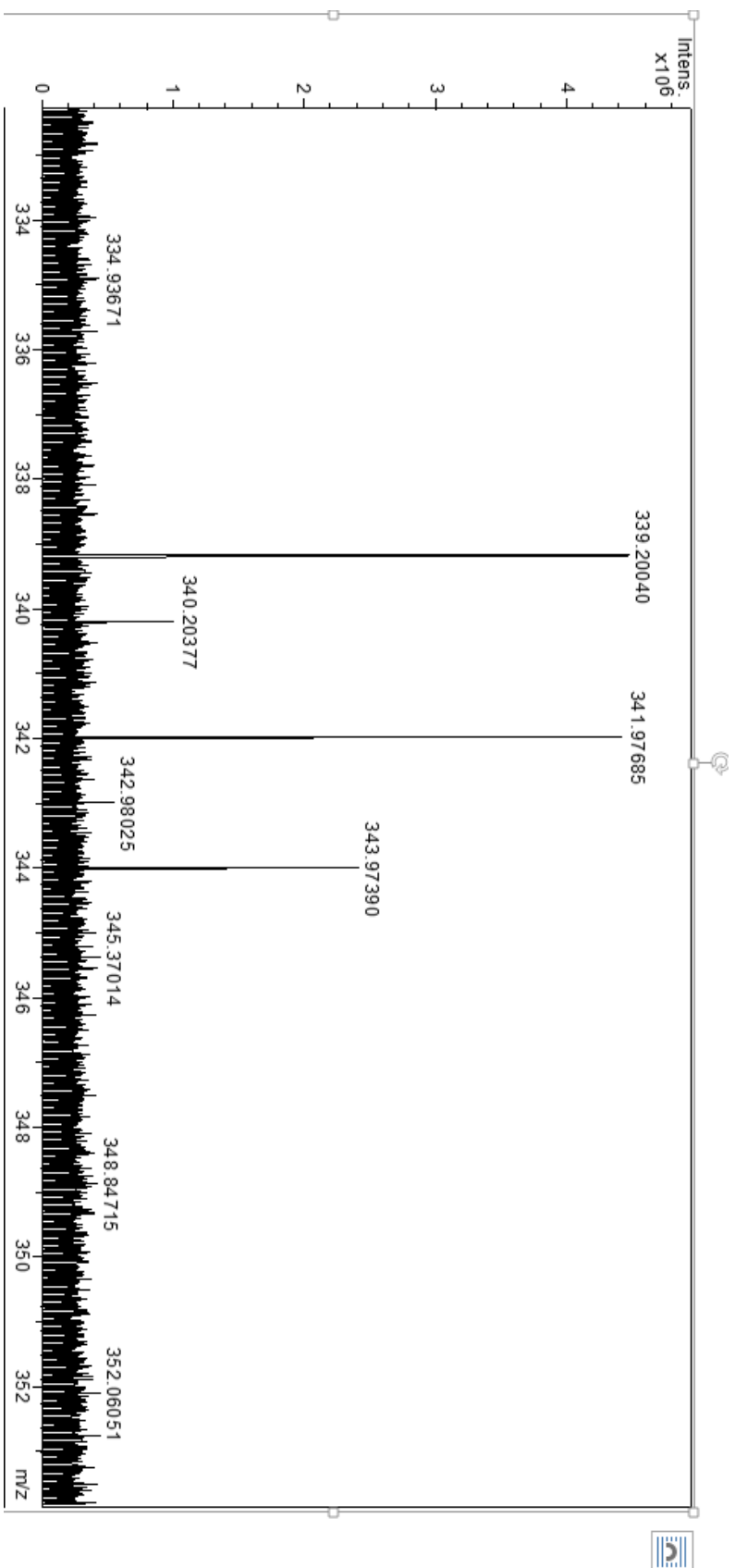


Figura 67: Espectro de massas do N-(2-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 35.

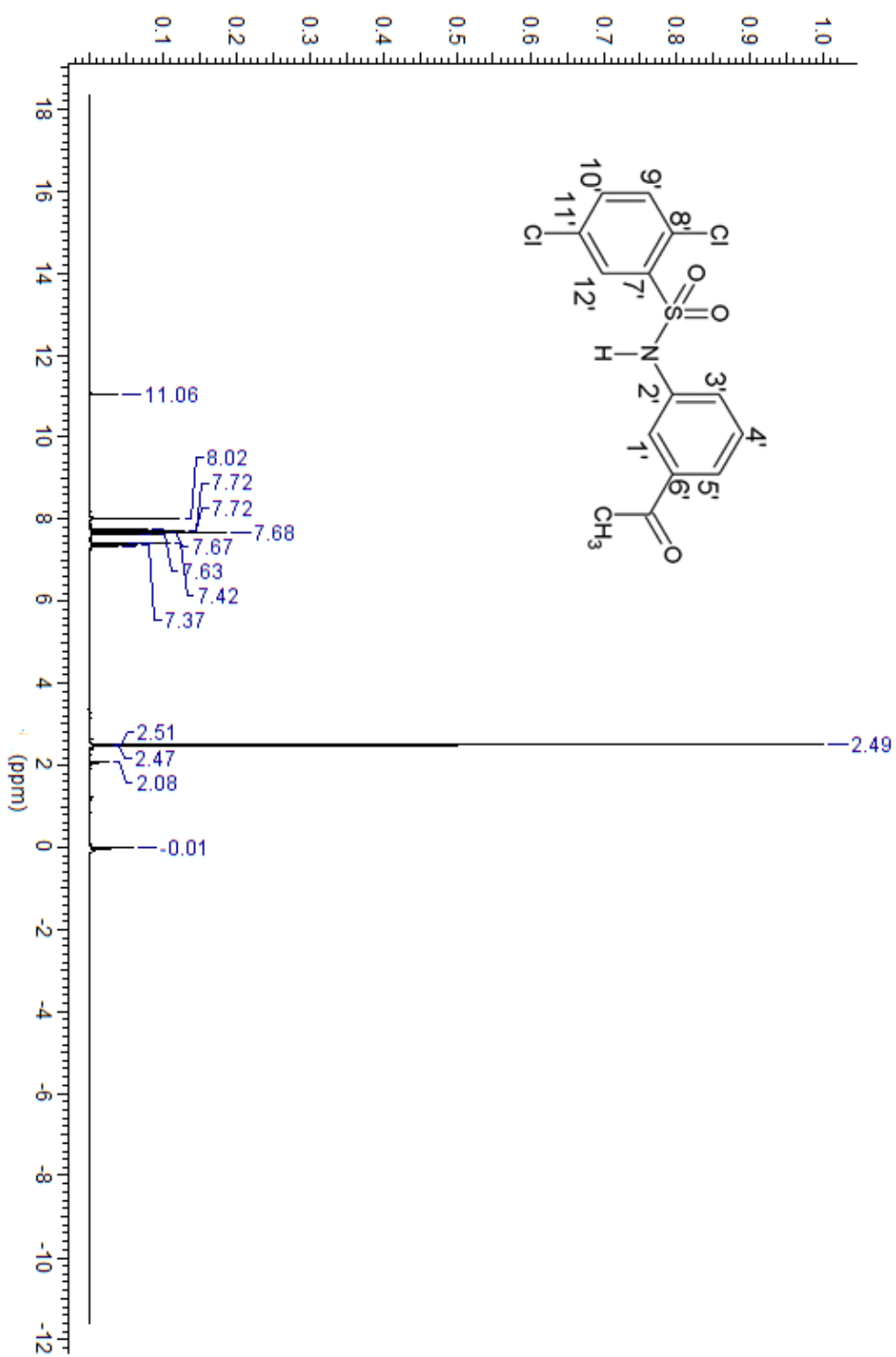


Figura 68: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(3-acetifenil)-2,5-diclorobenzeno – sulfonamida **36**.

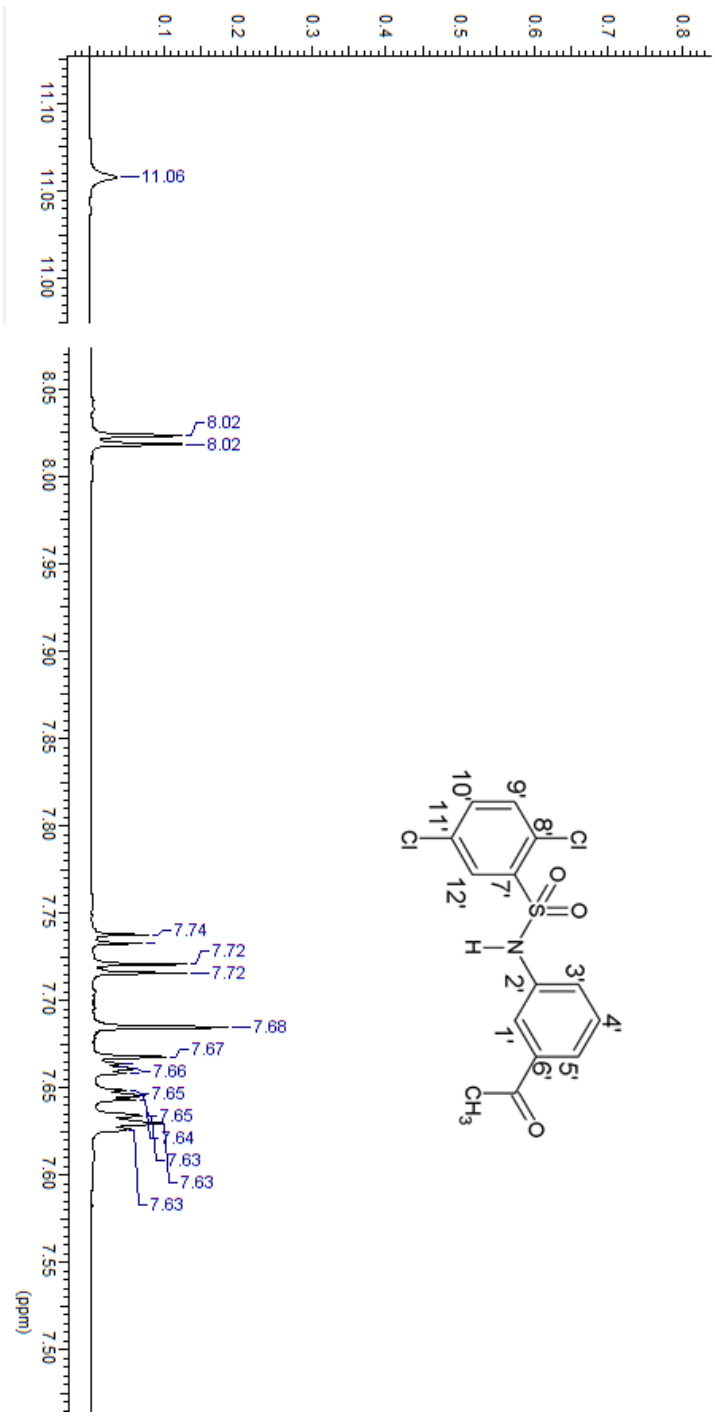


Figura 69: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): *N*-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida **36**.

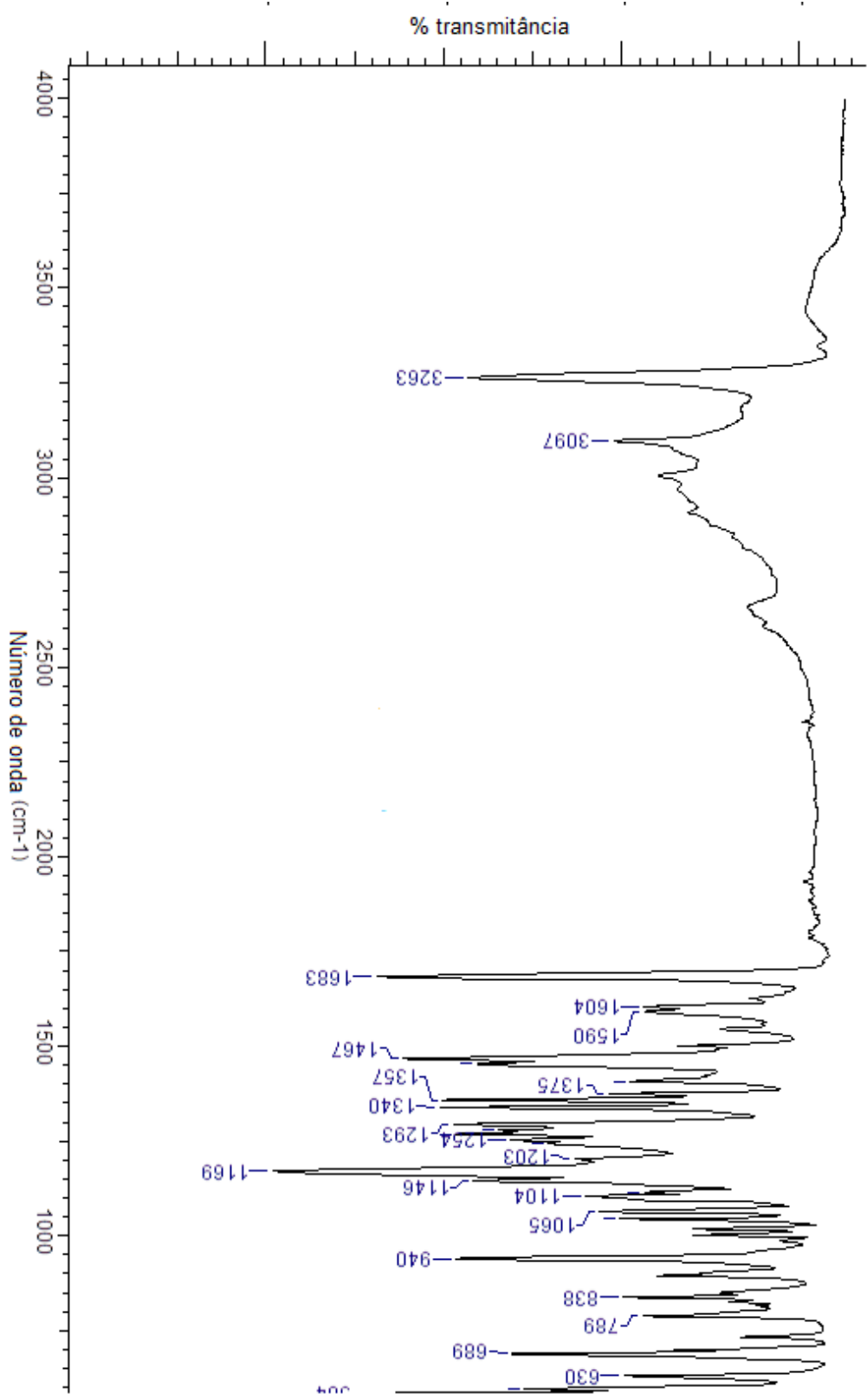


Figura 70: Espectro de IV-TR do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida **36**.

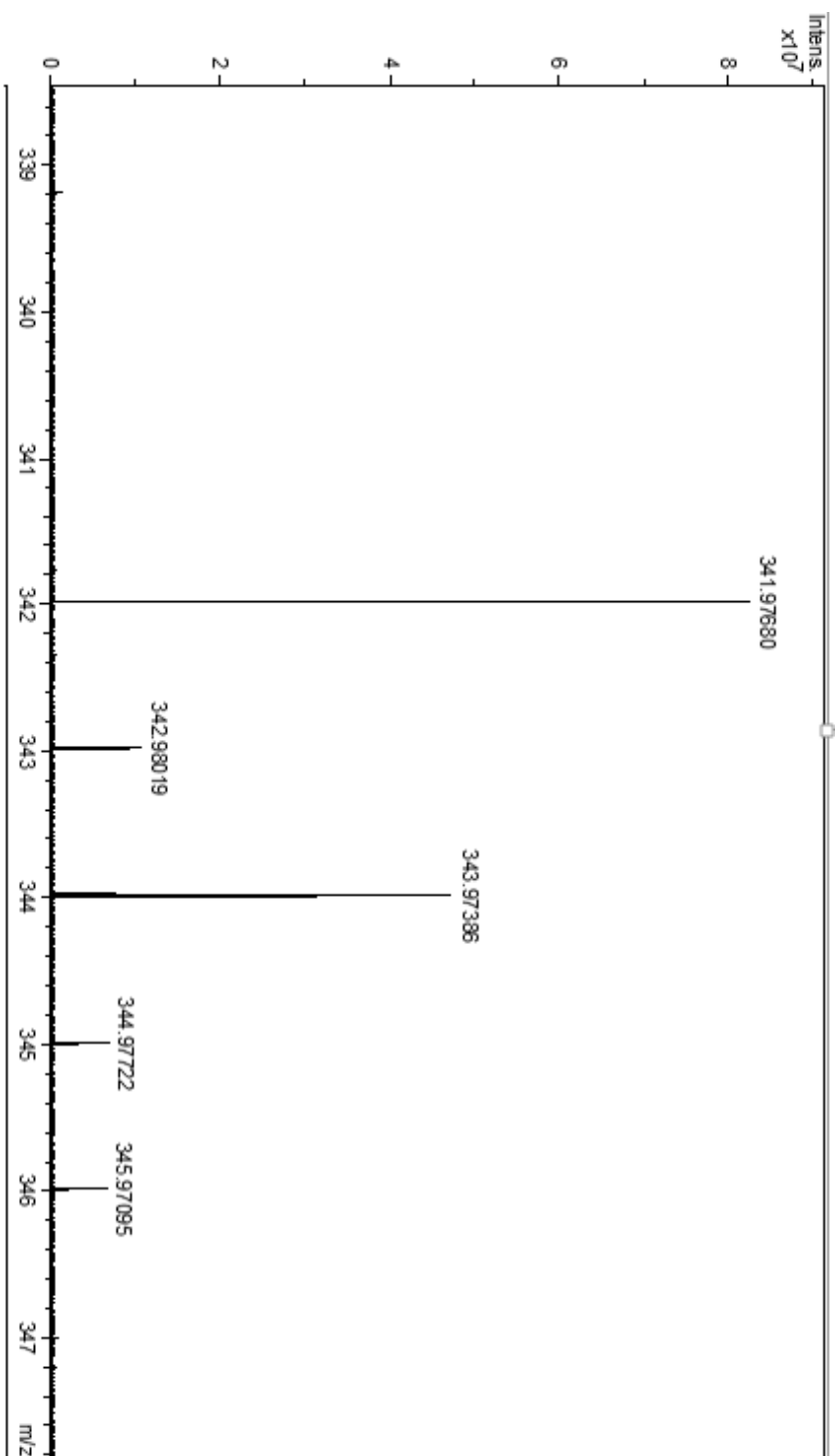


Figura 71: Espectro de massas do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzenosulfonamida **36**.

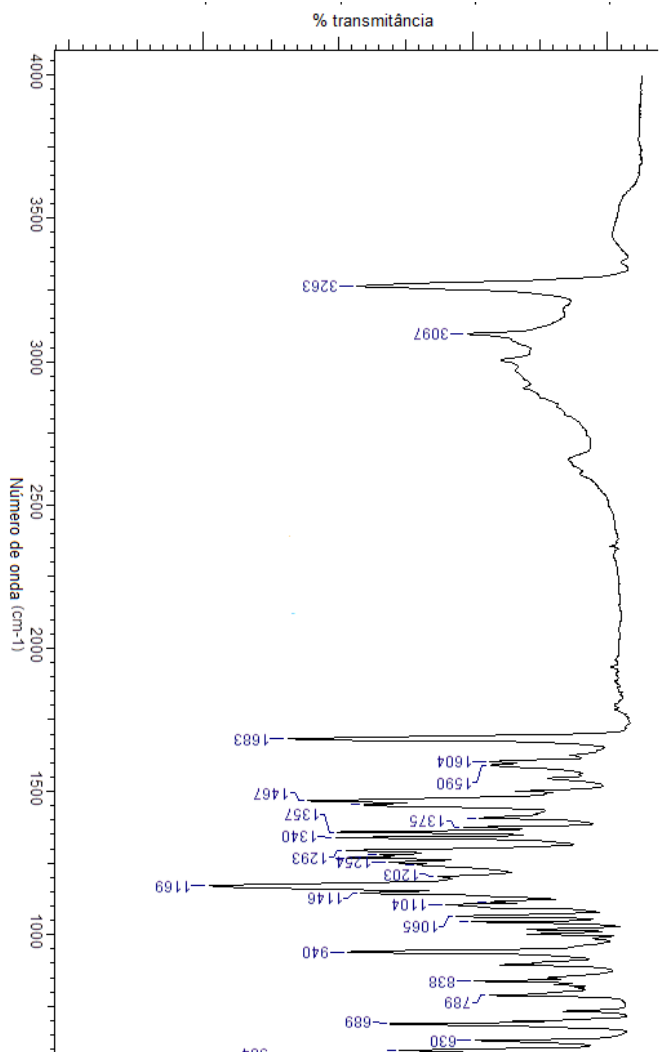


Figura 72: Espectro de IV- TF: N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno –sulfonamida 36.

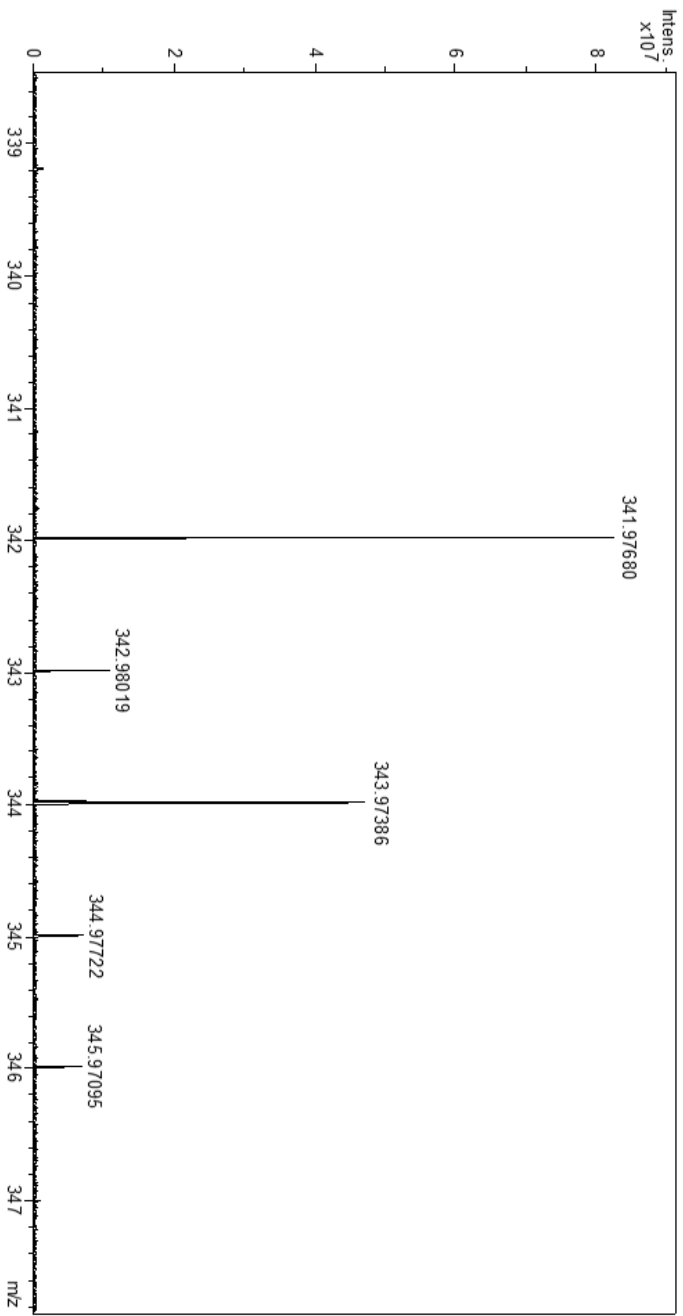


Figura 73: Espectro de massas do N-(3-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno – sulfonamida 36.

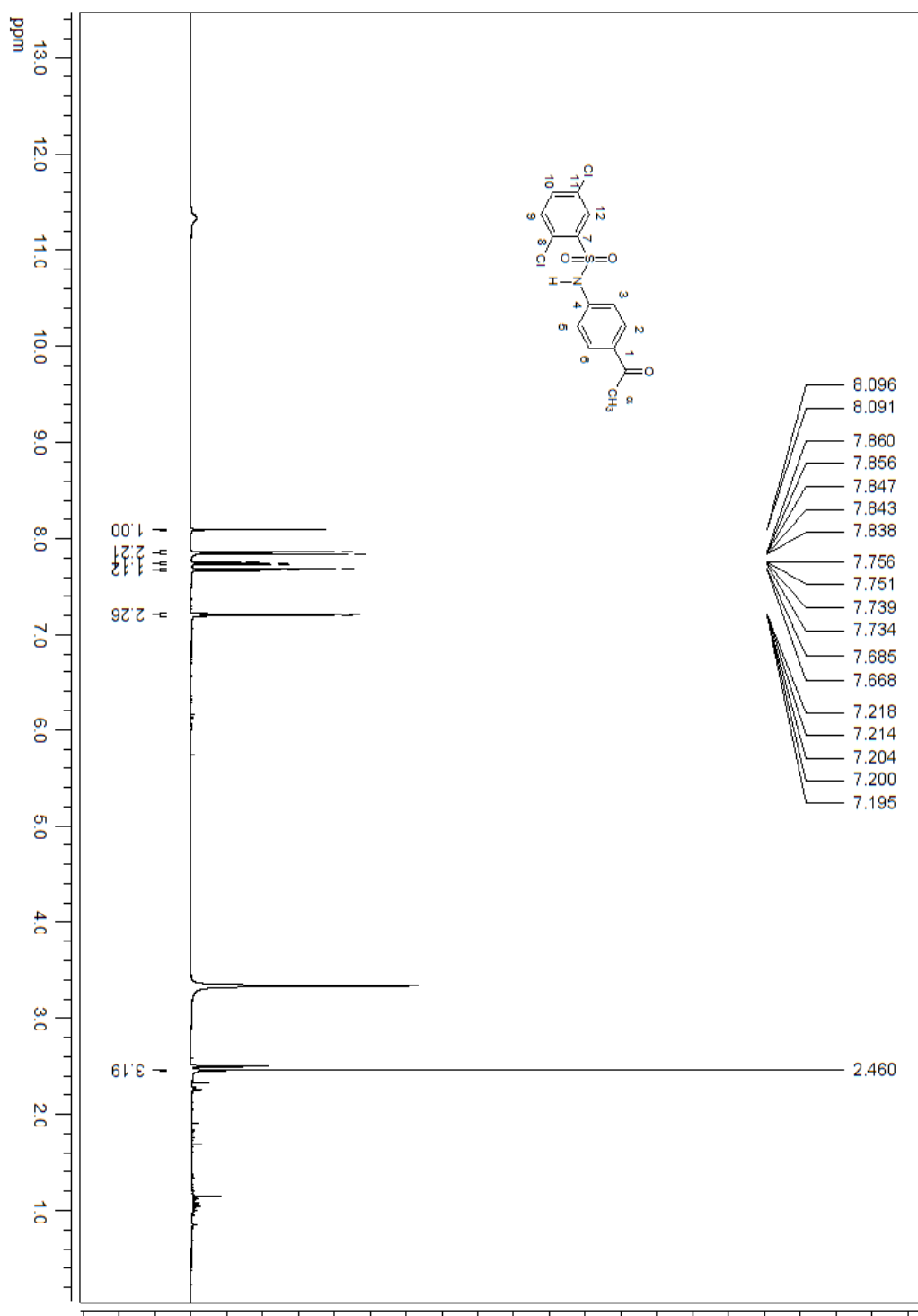


Figura 74: Espectro de RMN. ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida **37**

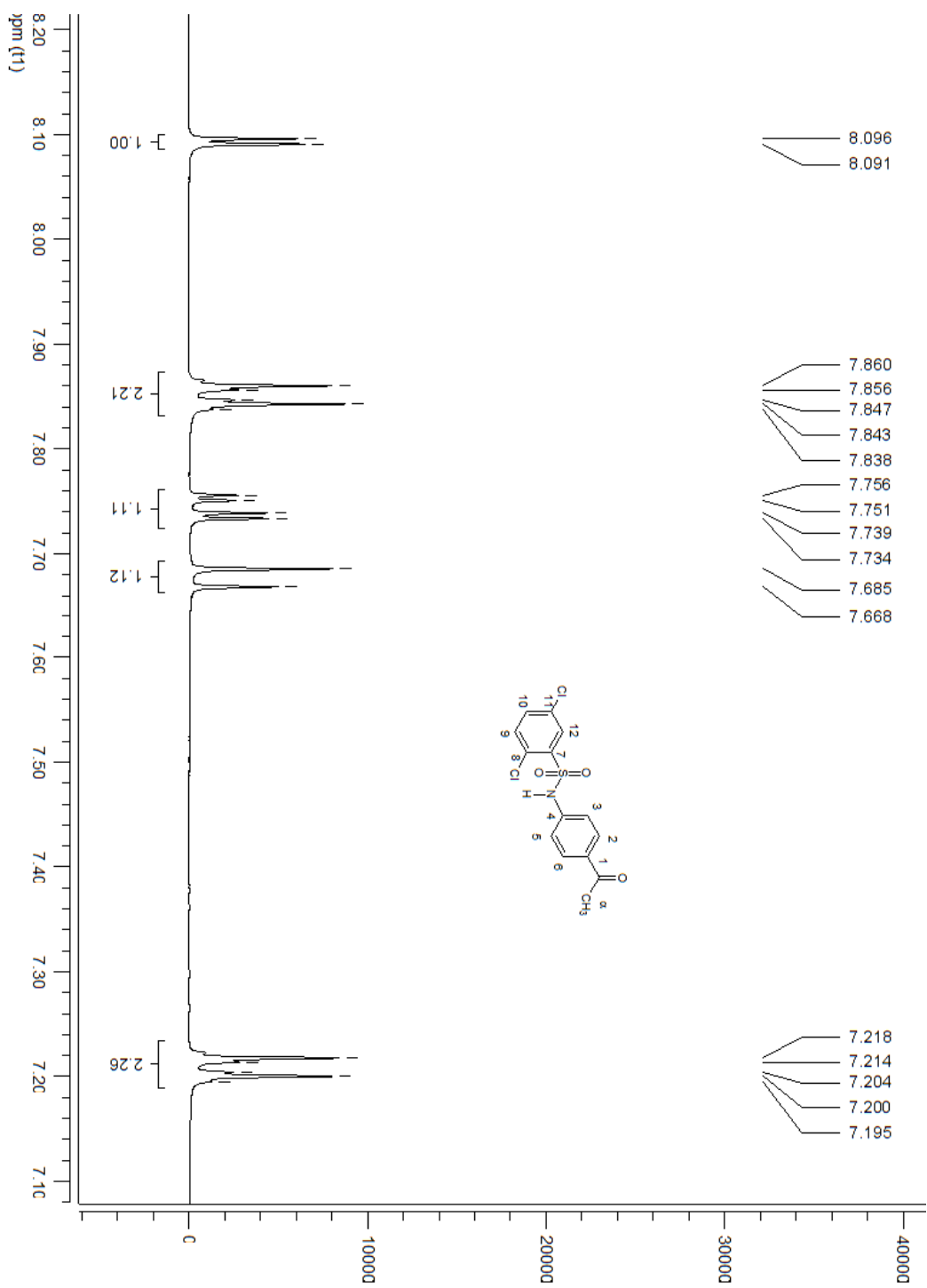


Figura 75: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do *N*-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida **37**.

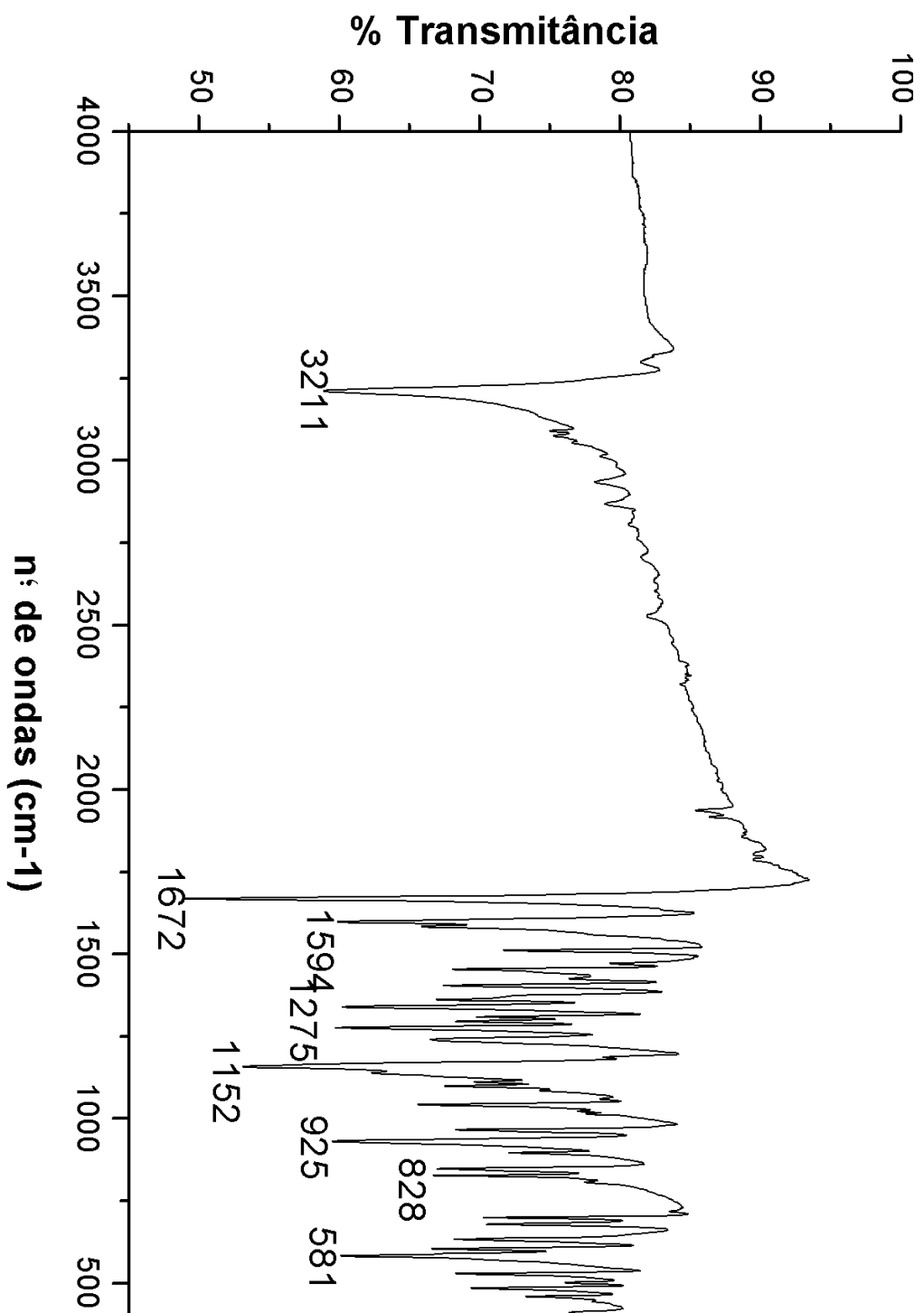


Figura 76: Espectro de IV-TF do N-(4-acetifeni)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 37.

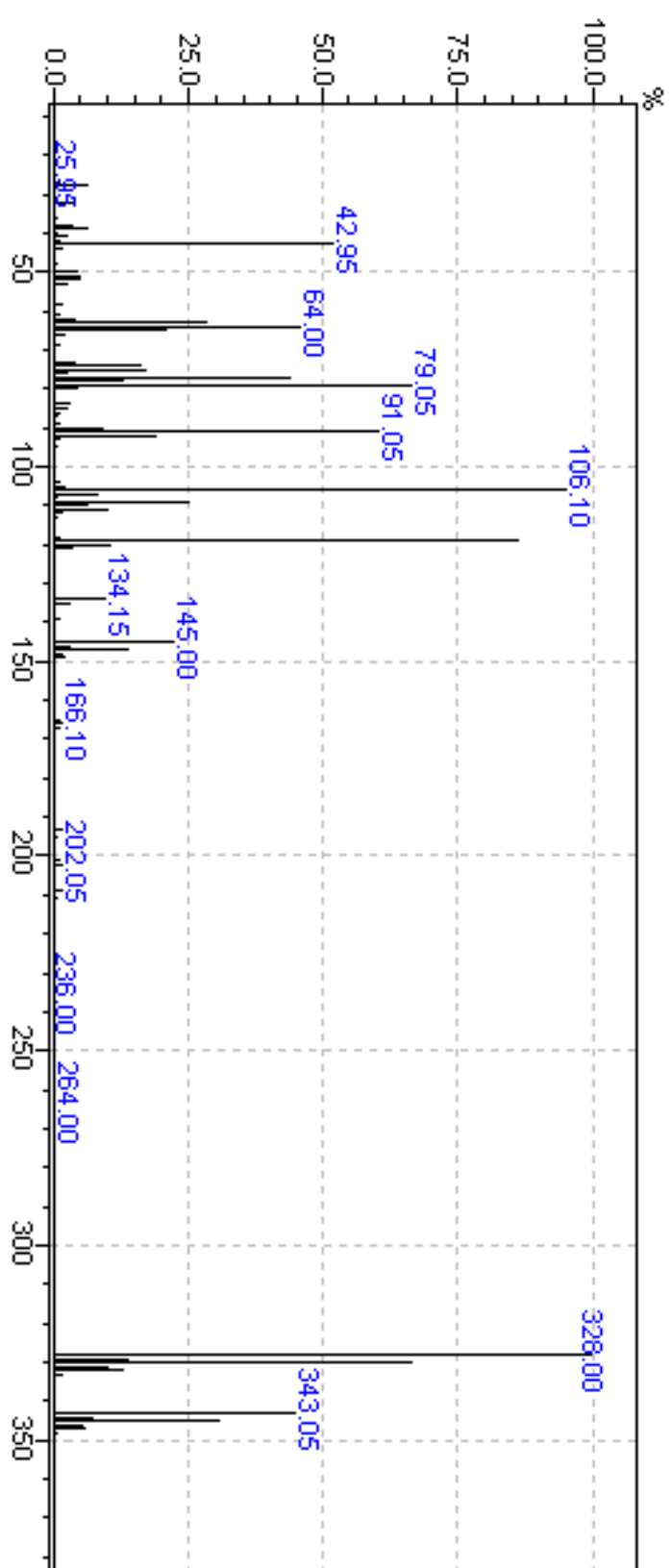


Figura 77: Espectro de massas do N-(4-acetilfenil)-2,5-diclorobenzeno sulfonamida 37.

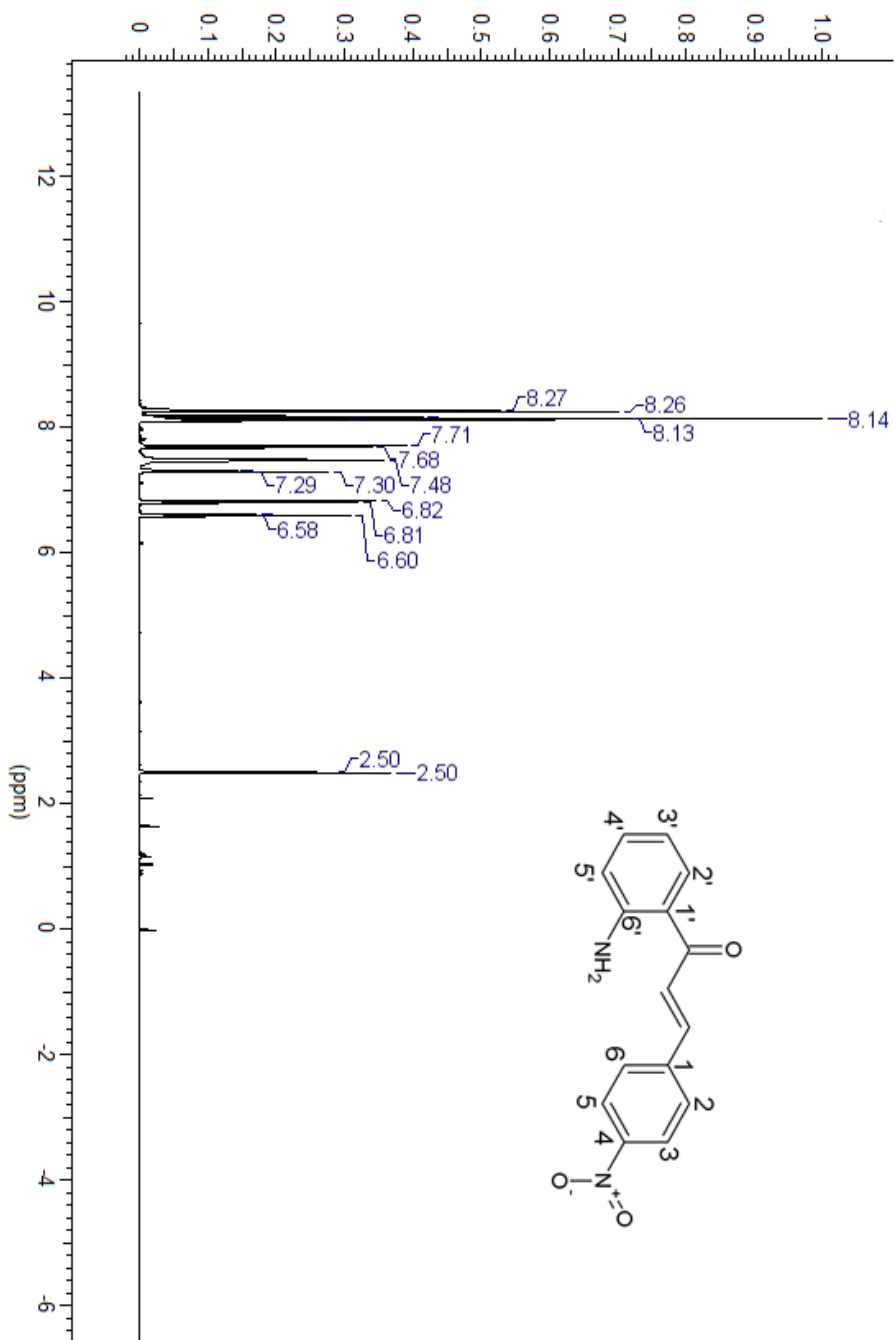


Figura 78: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do: (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **39**.

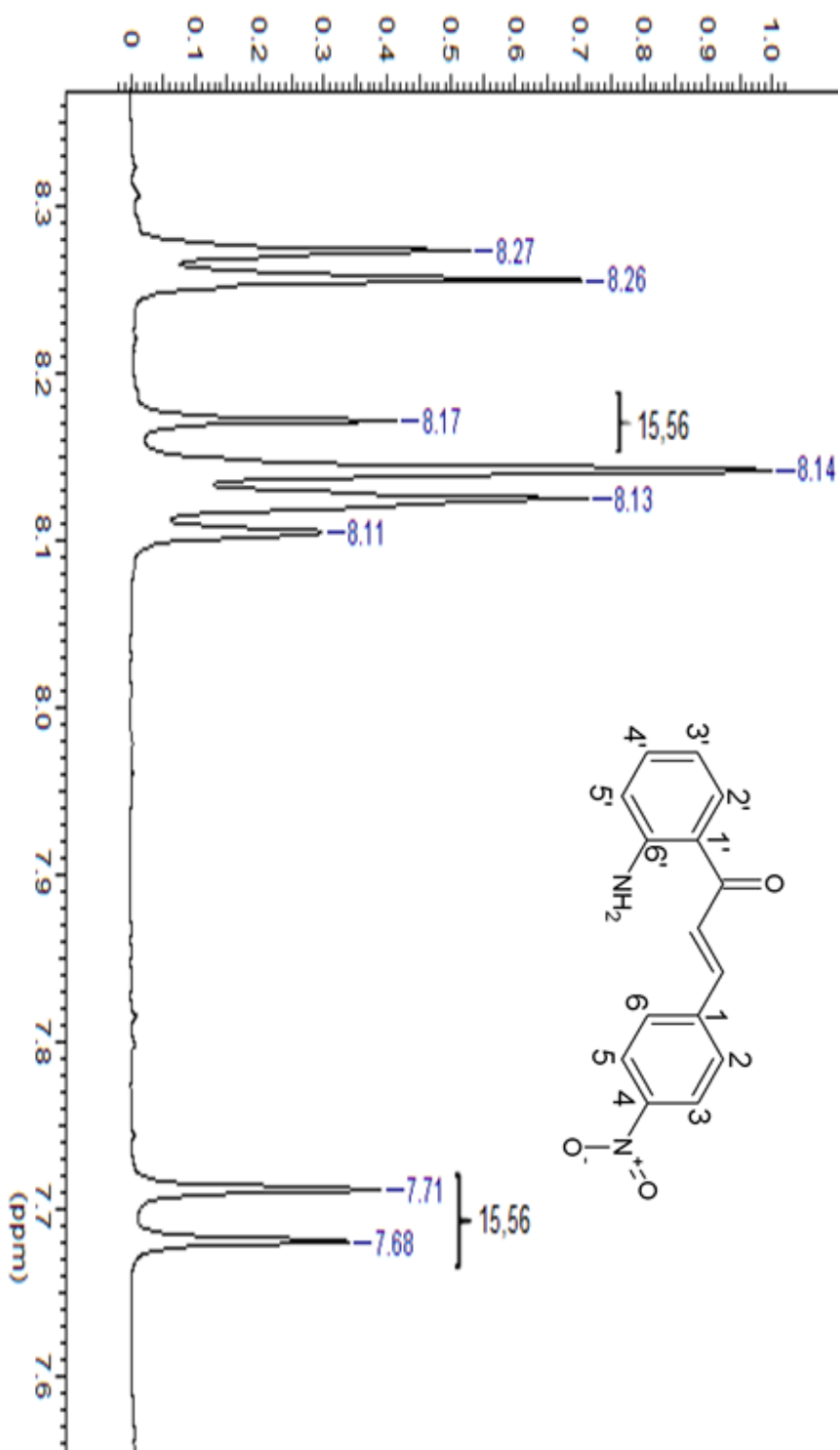


Figura 79: Espectro ampliado de 7,6 a 8,3 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do (2E)-1-(2-amino-3-(4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **39**.

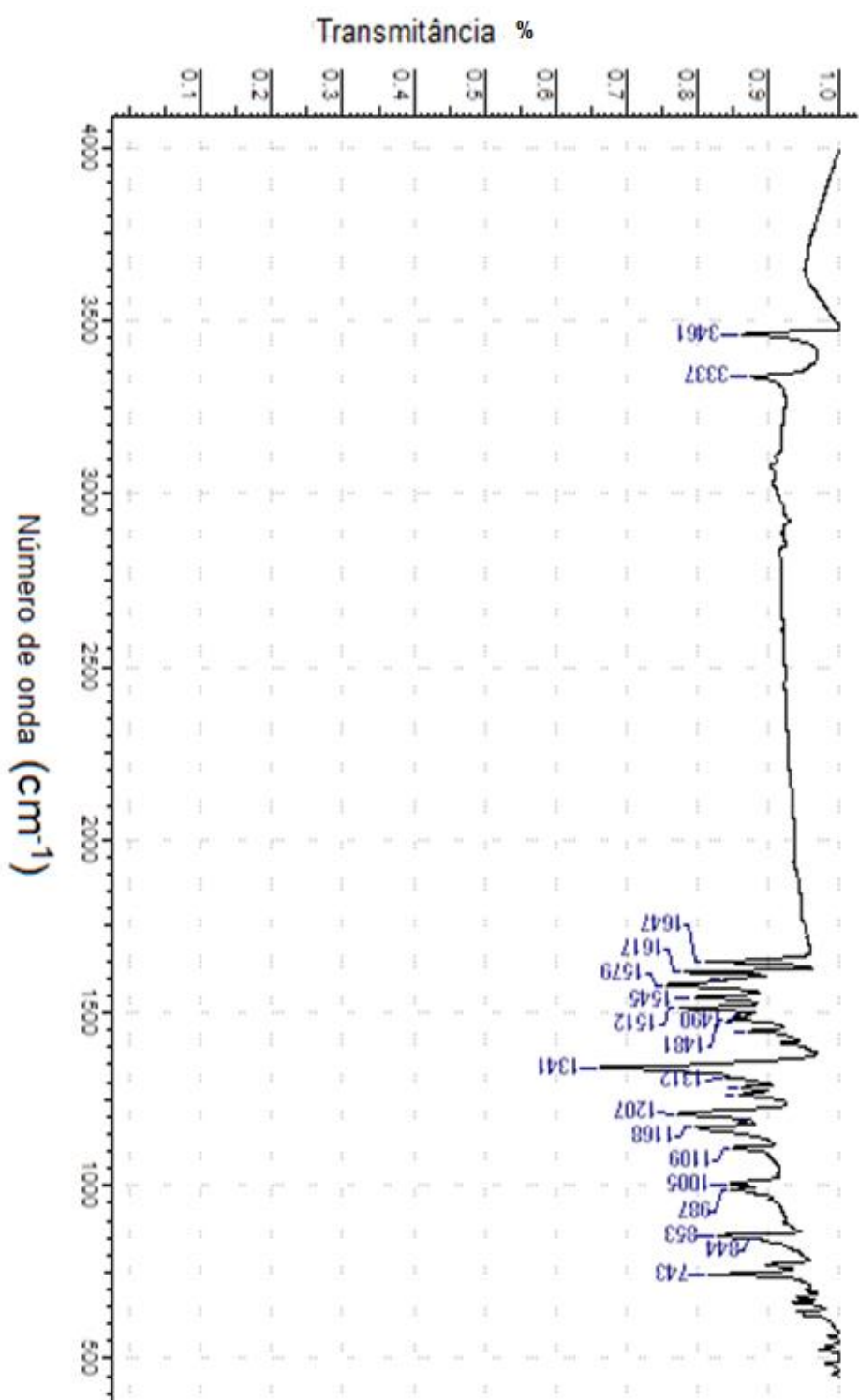


Figura 80: Espectro IV-TF do (2E)-1-(2-aminoenil)-3-(4-nitroenil)prop-2-en-1-ona 39.

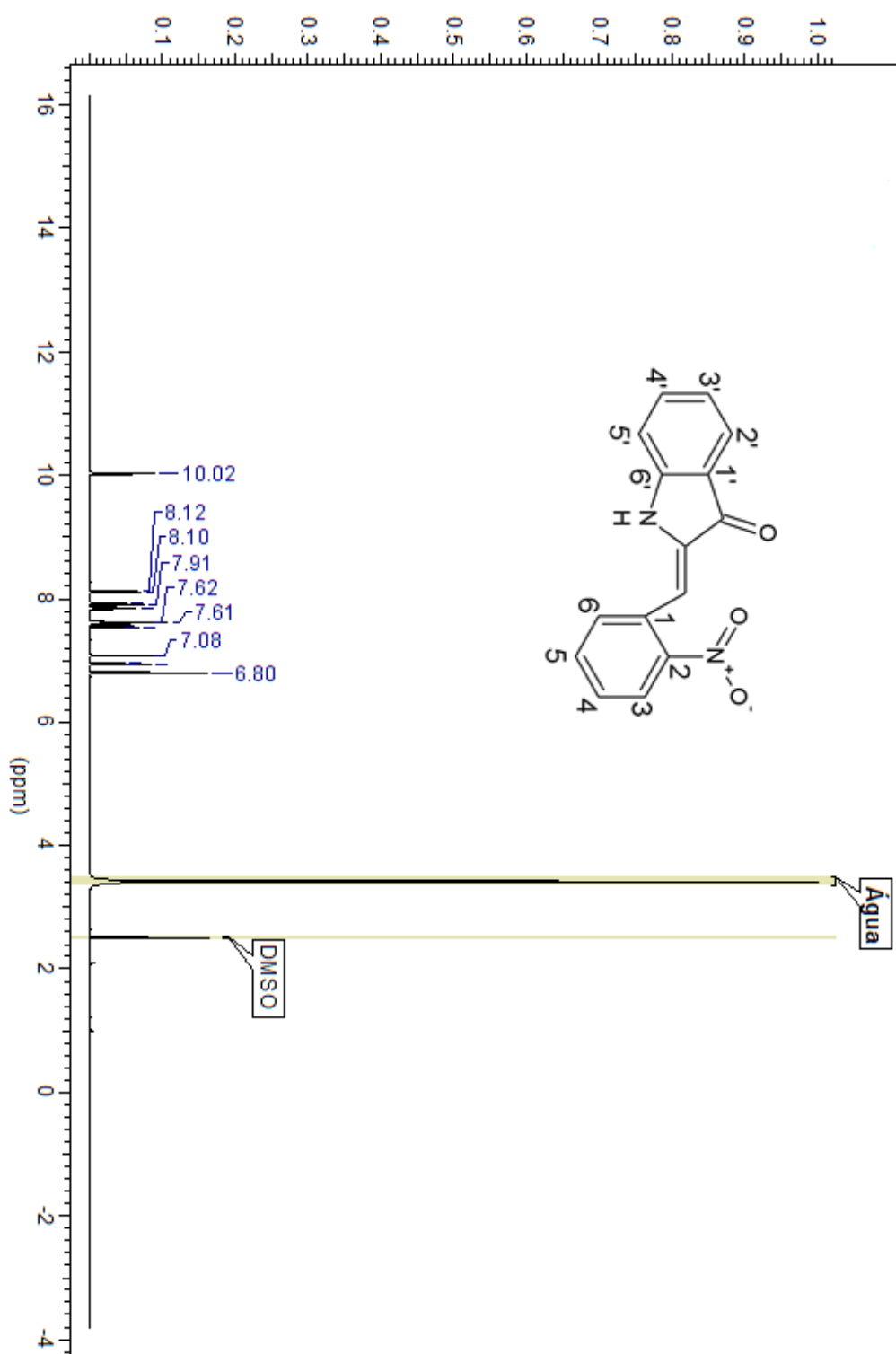


Figura 81: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do: (Z)-2-(2-nitrobenzylideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona **40**.

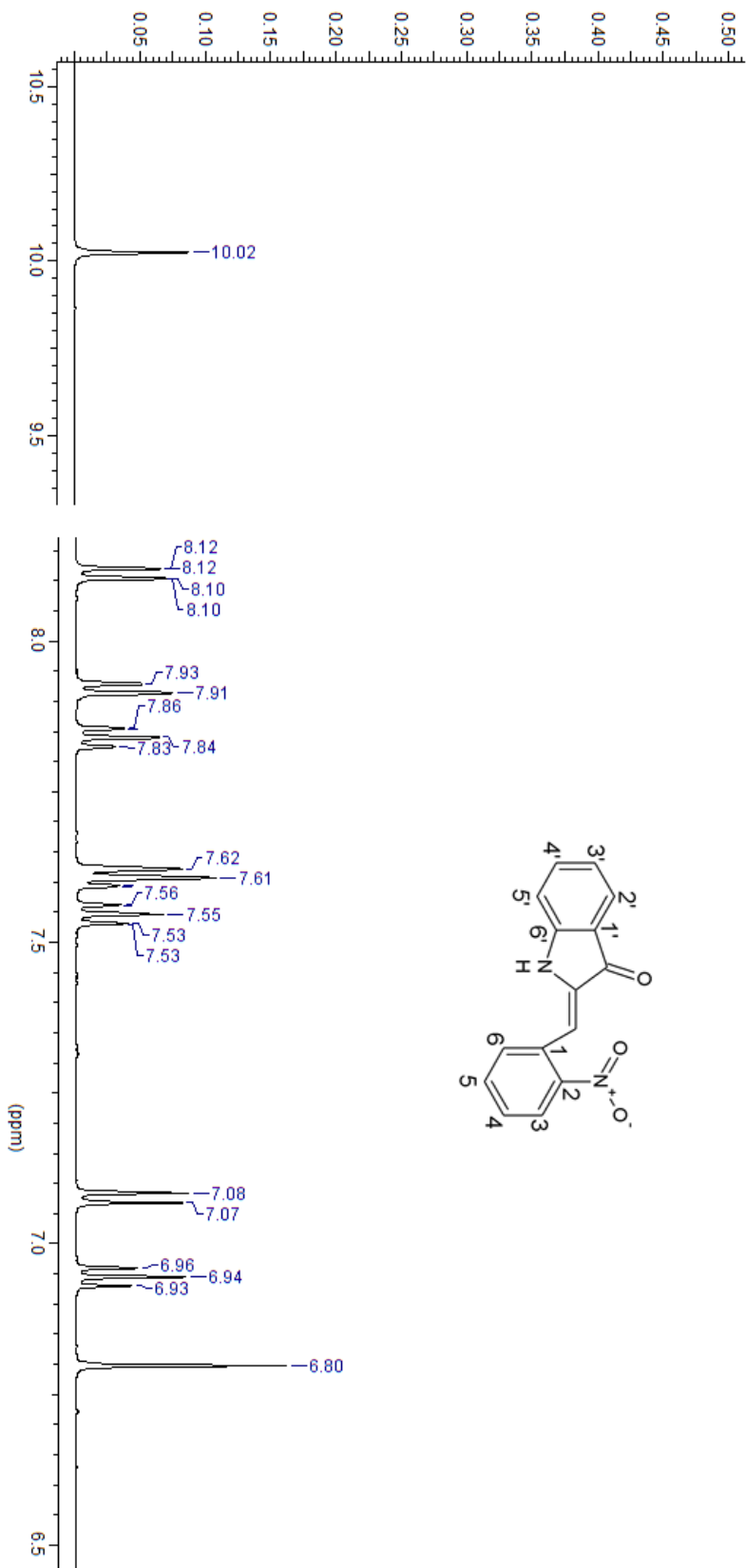


Figura 82: Espectro ampliado de 10,5 a 9,5 ppm e de 8,15 a 6,15 de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do (2Z)-2-(2-nitrobenzylideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona **40**.

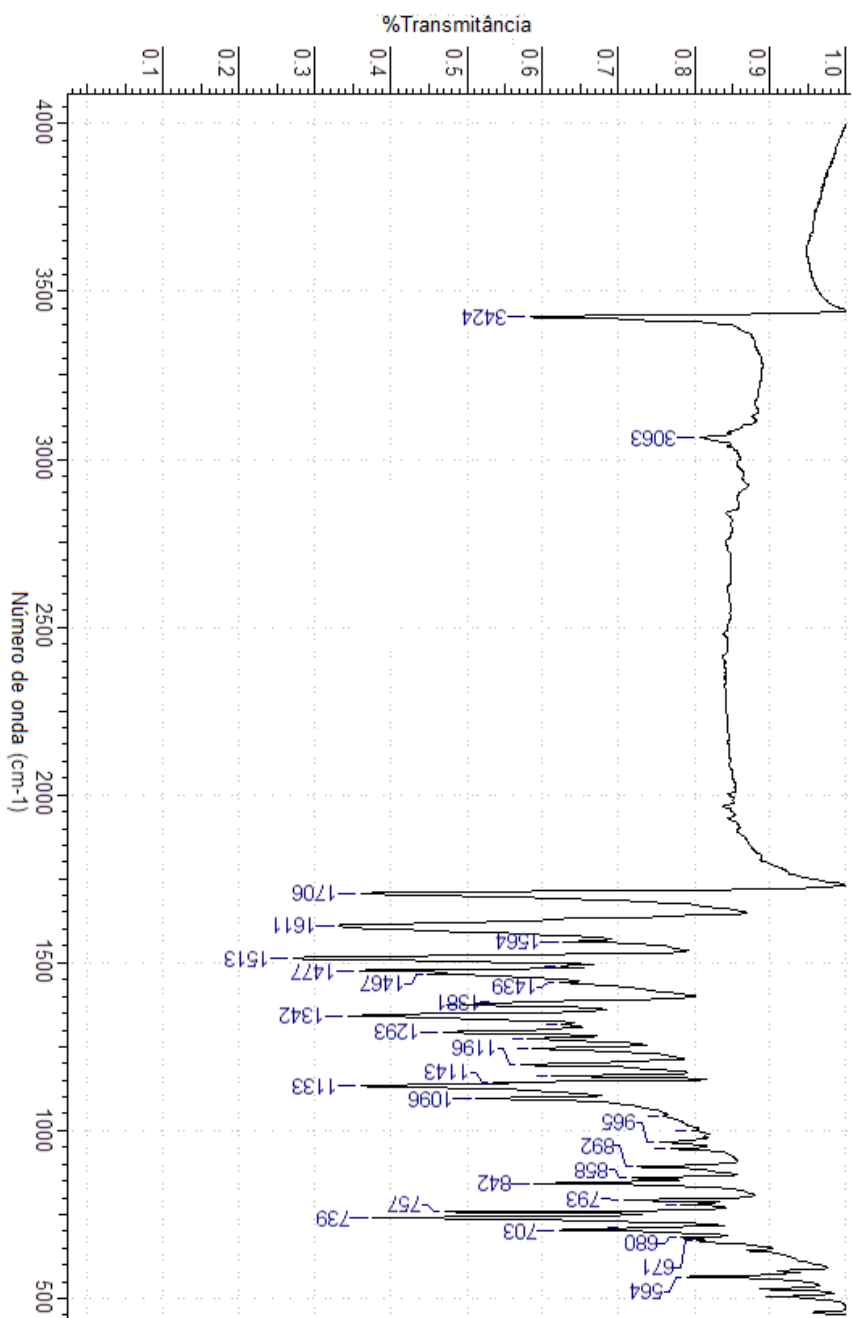


Figura 83: Espectro IV- TF do (2Z)-2-(2-nitrobenzilideno)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ona 40.

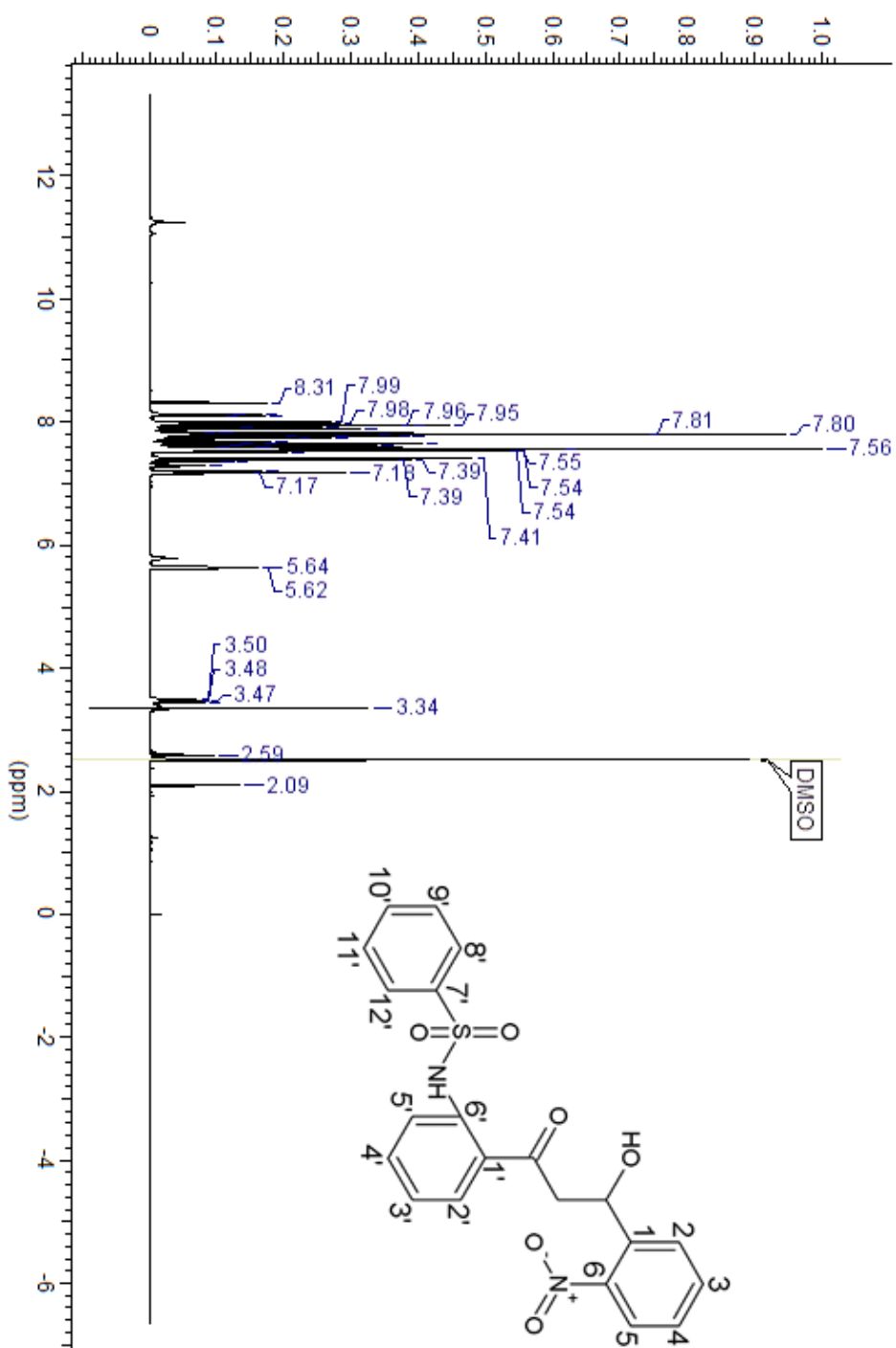


Figura 84: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do: *N*-(2-(3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil)fenil) benzenosulfonamida 41.

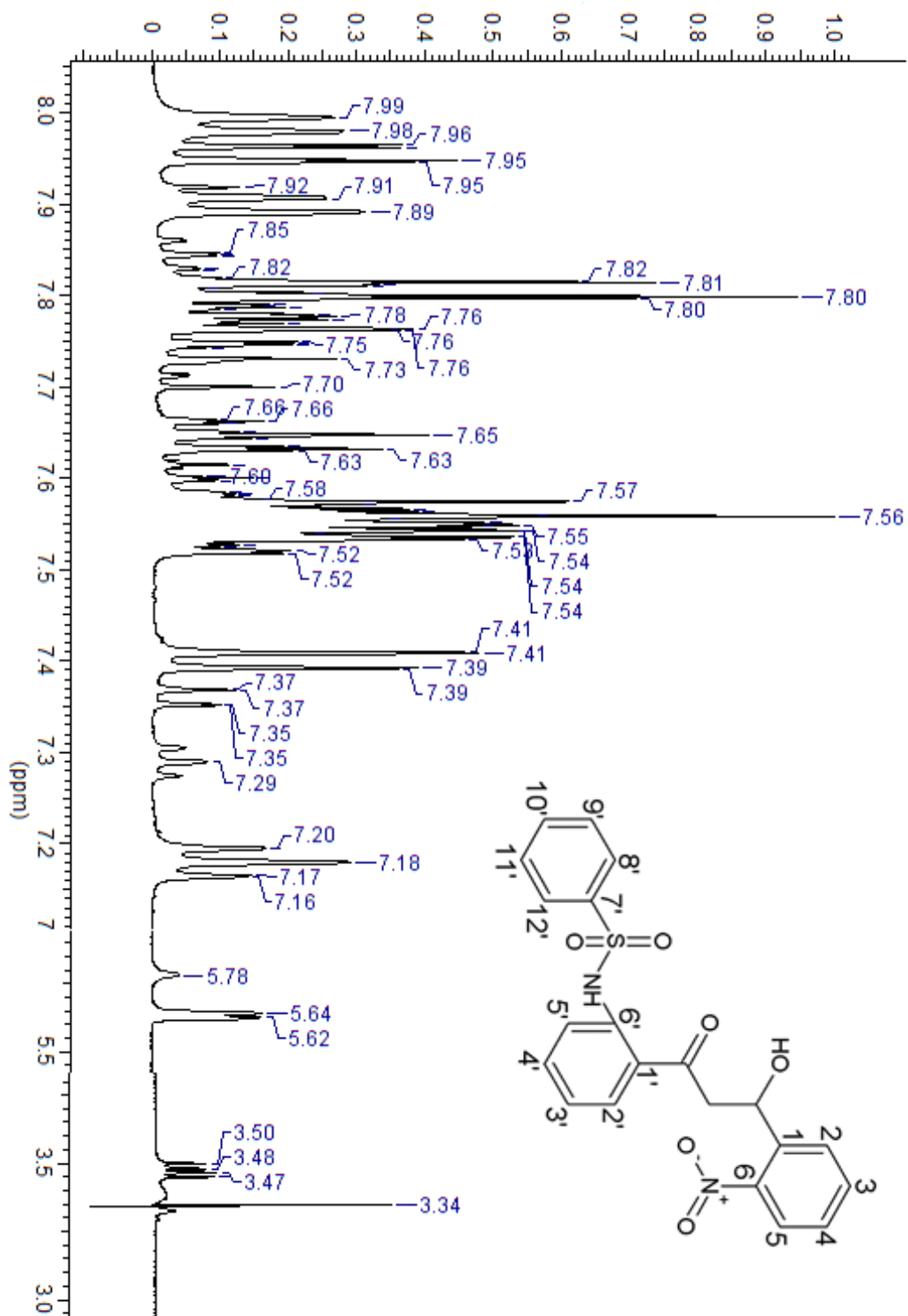


Figura 85: Espectro ampliado de 8, 0 a 7,0 ppm, de 5,8 a 5,5 e de 3,5 a 3,0 de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do : *N*-[2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil]propanoimidamida 41.

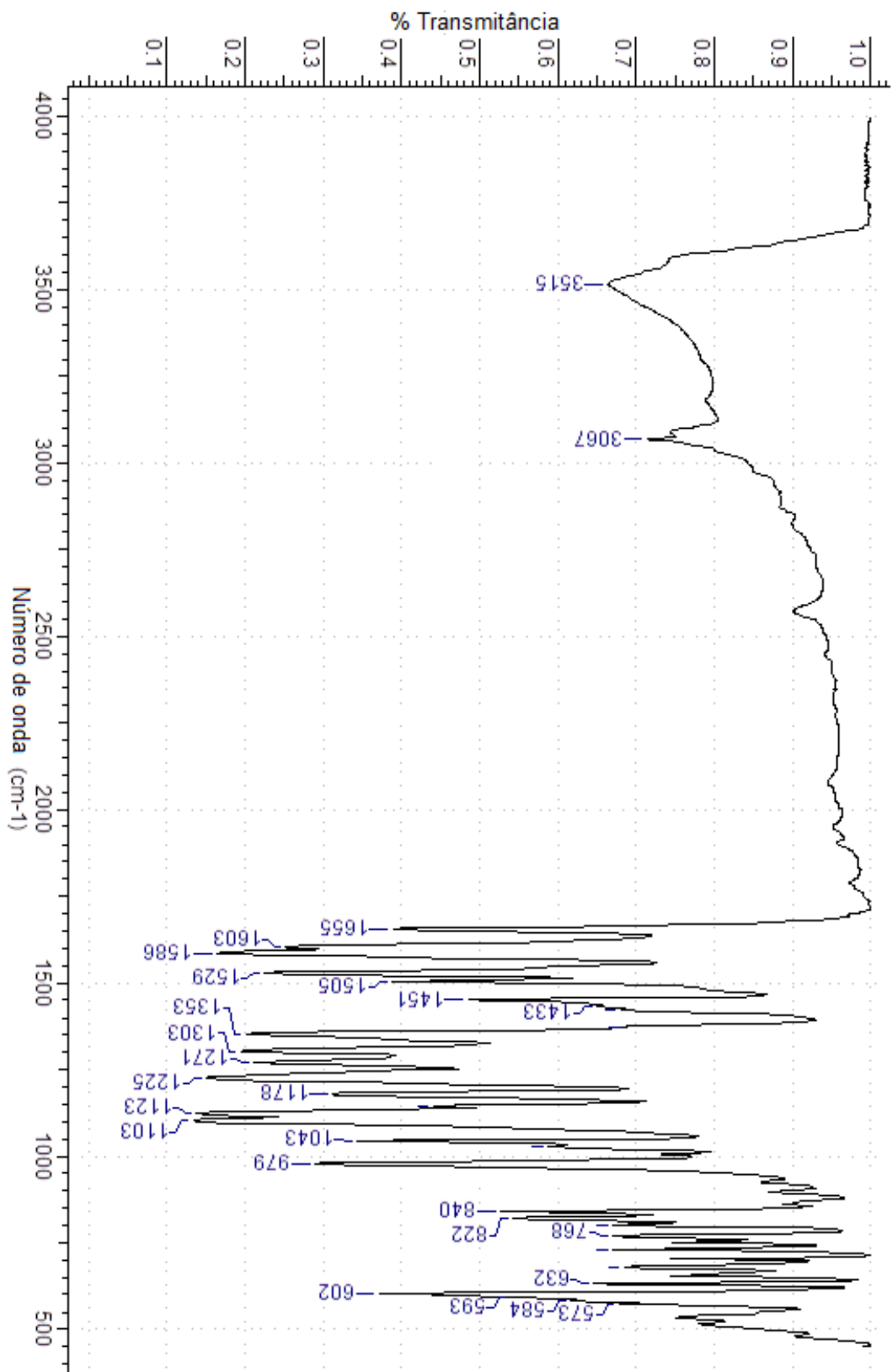


Figura 86: Espectro IV-. TF do N-(2-[3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoil]fenil)benzenosulfonamida 41

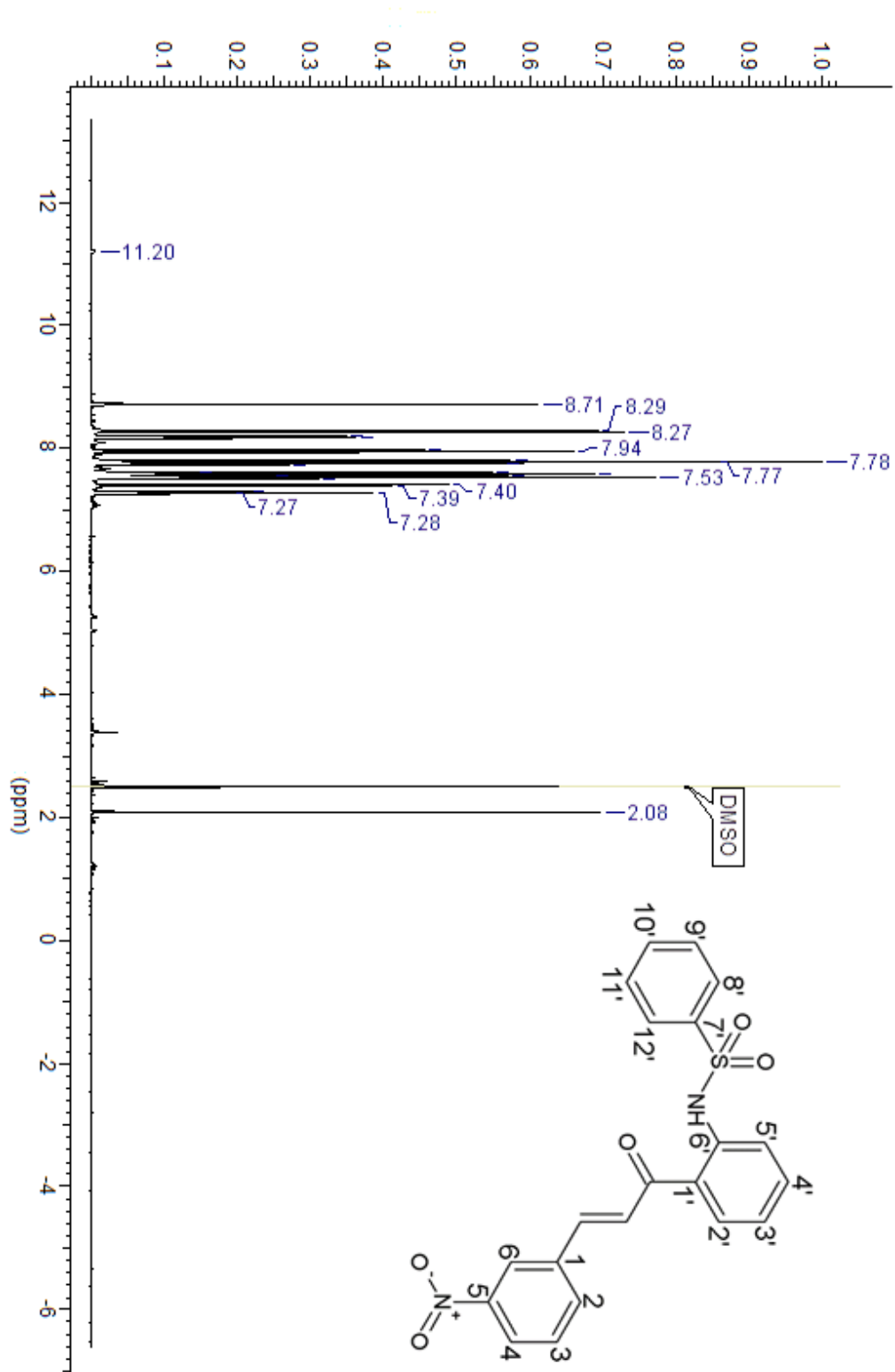


Figura 87: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(2-((2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil)fenil} benzenosulfonamida **42**.

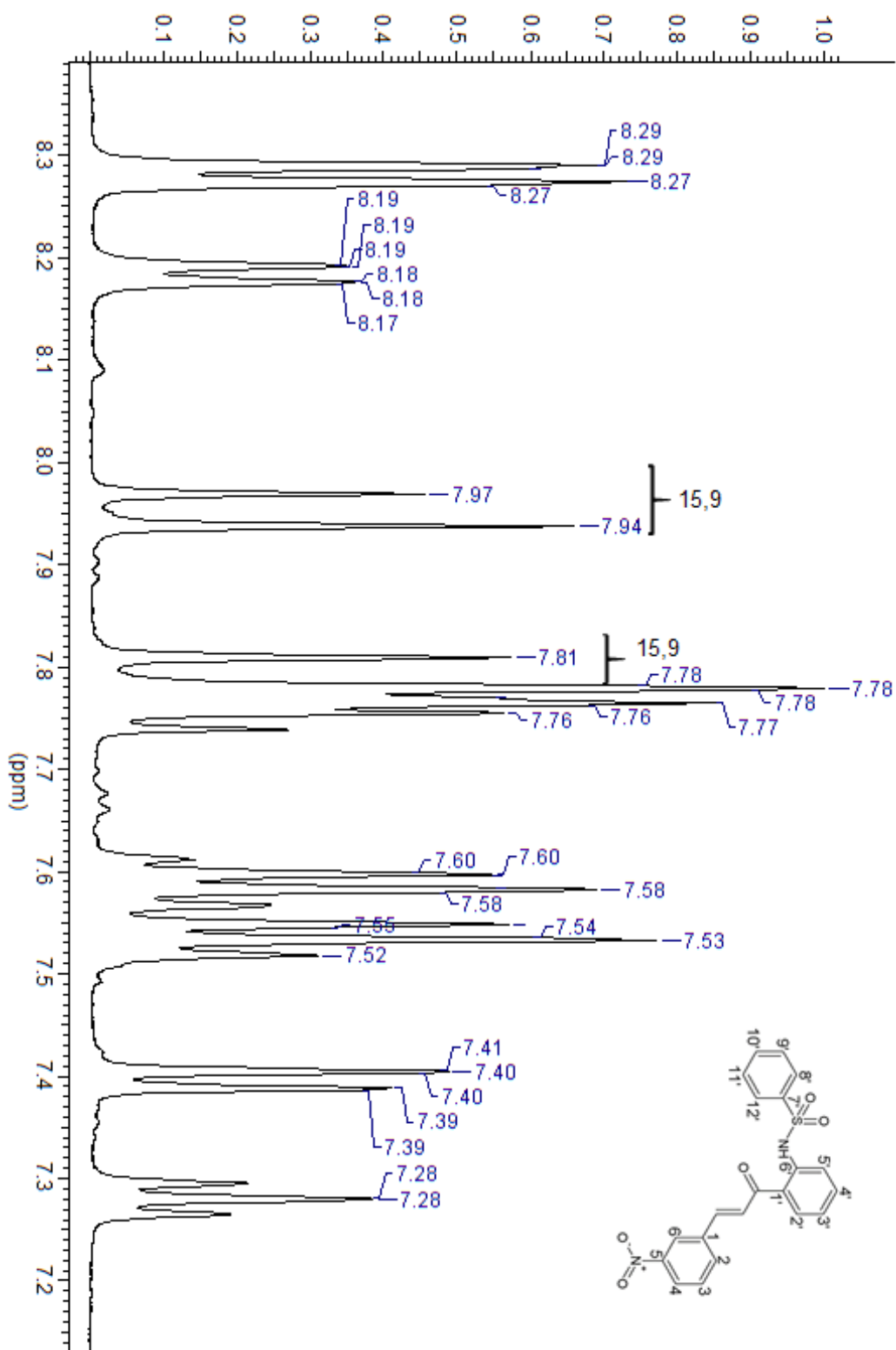


Figura 88: Espectro ampliado de 7, 2 a 8,3 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(2-((2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil)fenil) benzenosulfonamida 42.

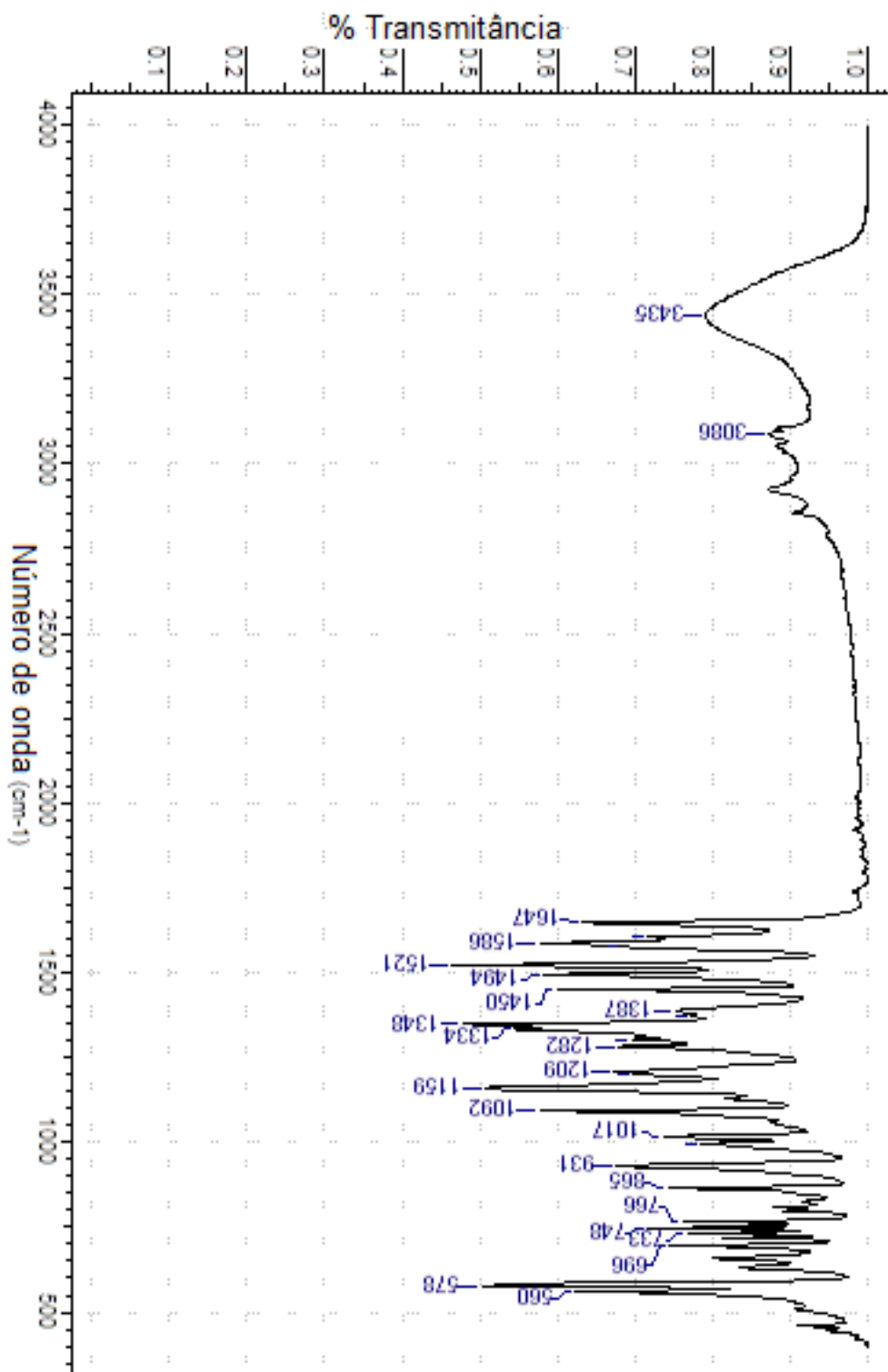


Figura 89: Espectro de IV- TF do N-(2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil]fenil) benzenosulfonamida 42.

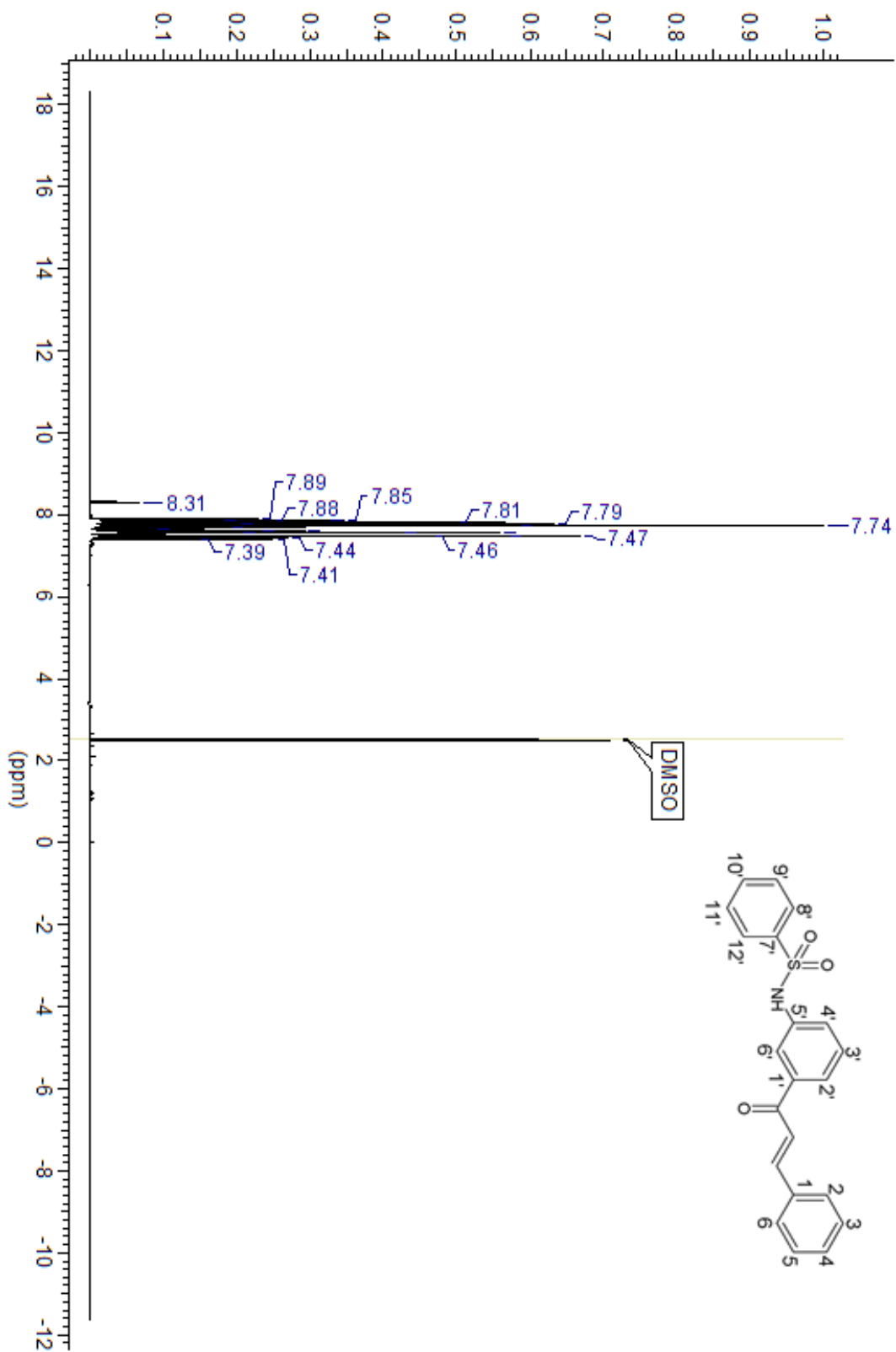


Figura 90: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do *N*-(3-((2*E*)-3-phenilprop-2-enil}benzeno sulfonamida **43**

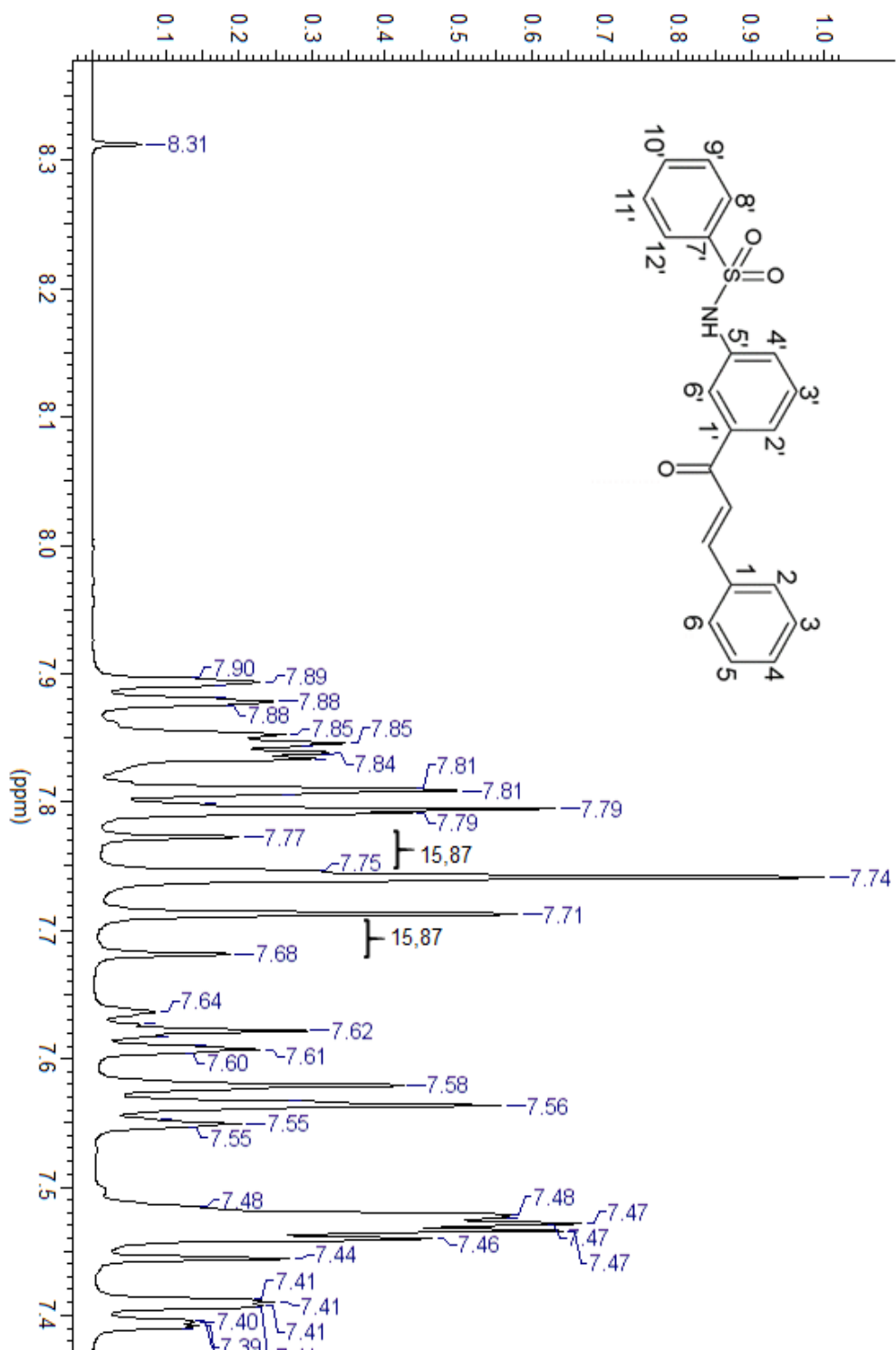


Figura 91: Espectro ampliado de 7,4 a 8,3 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-(3-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]benzeno sulfonamida **43**.

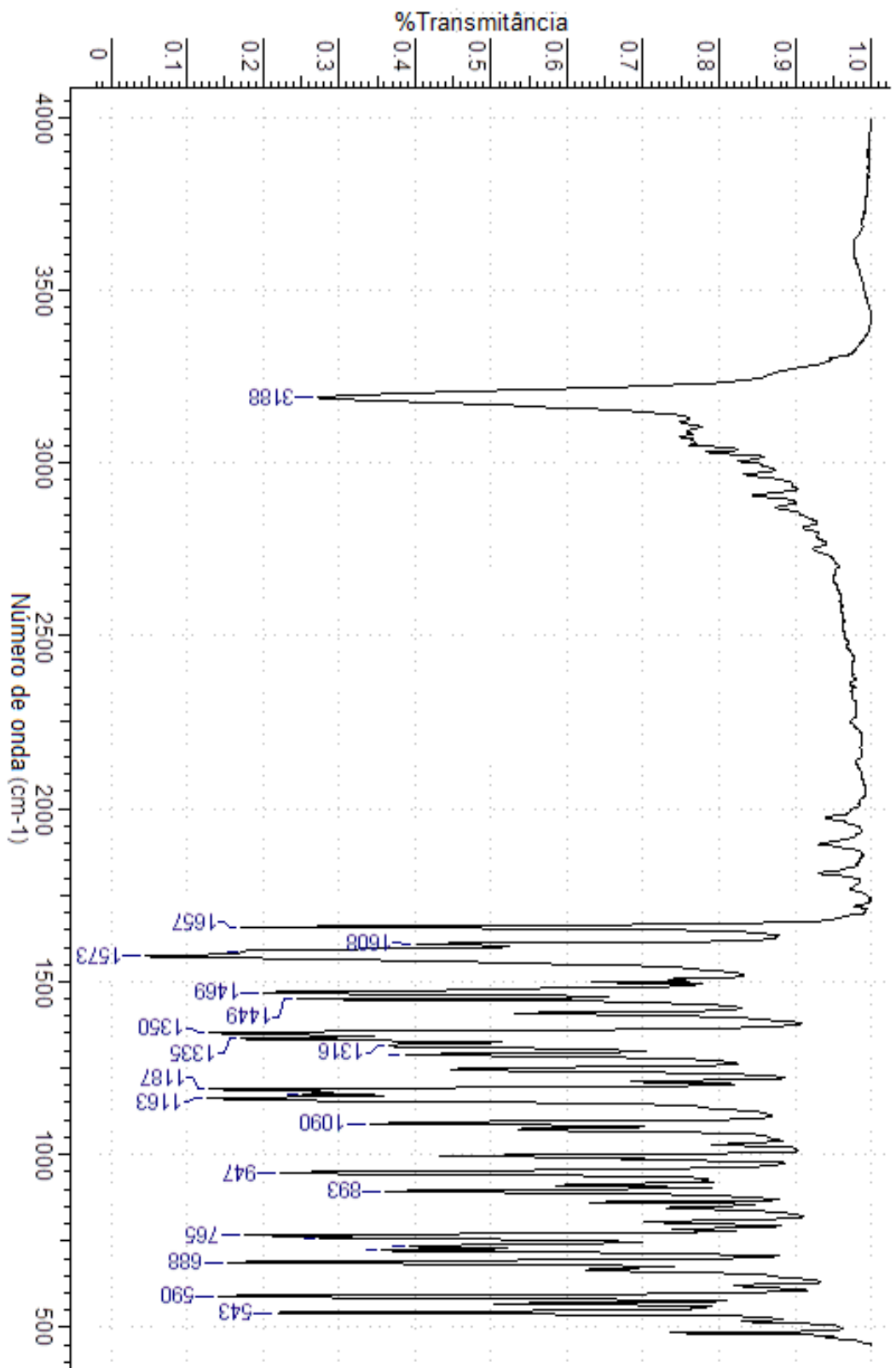


Figura 92: Espectro IV-TR do N-(3-(2E)-3-fenilprop-2-enil)fenil}benzeno sulfonamida **43**.

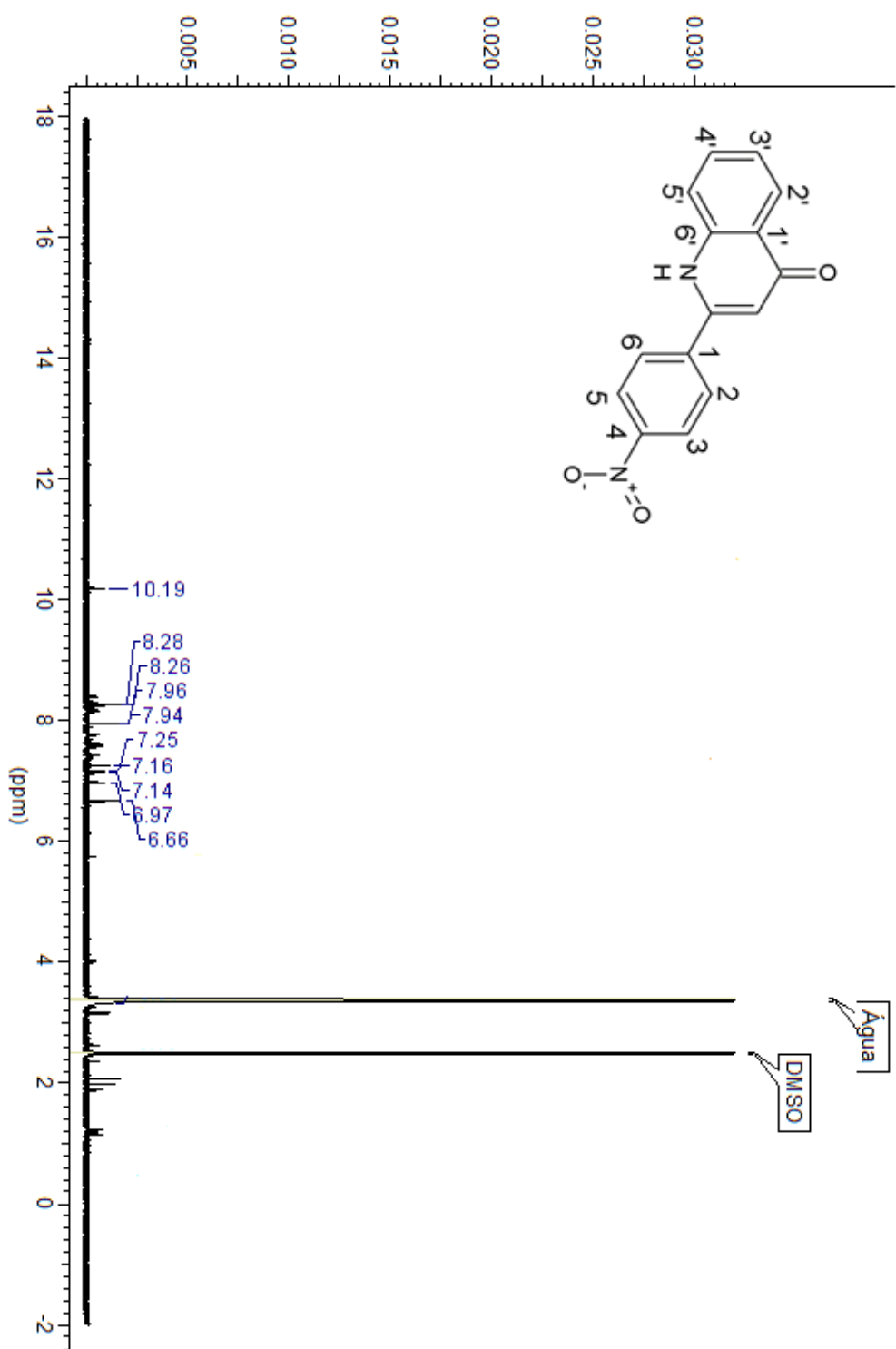


Figura 93: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona **44**.

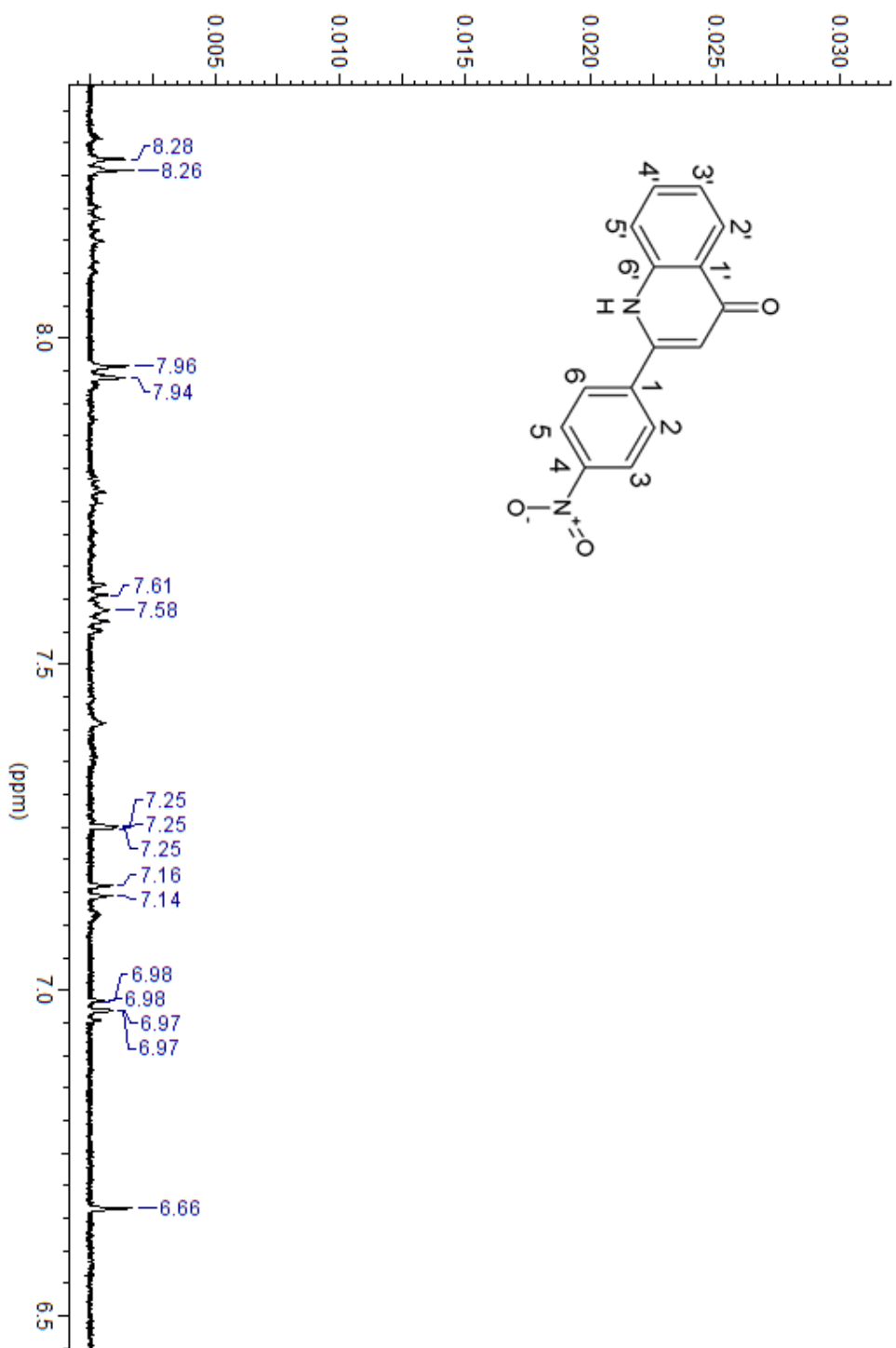


Figura 94: Espectro ampliado de 6,5 a 8,3 ppm de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona **44**.

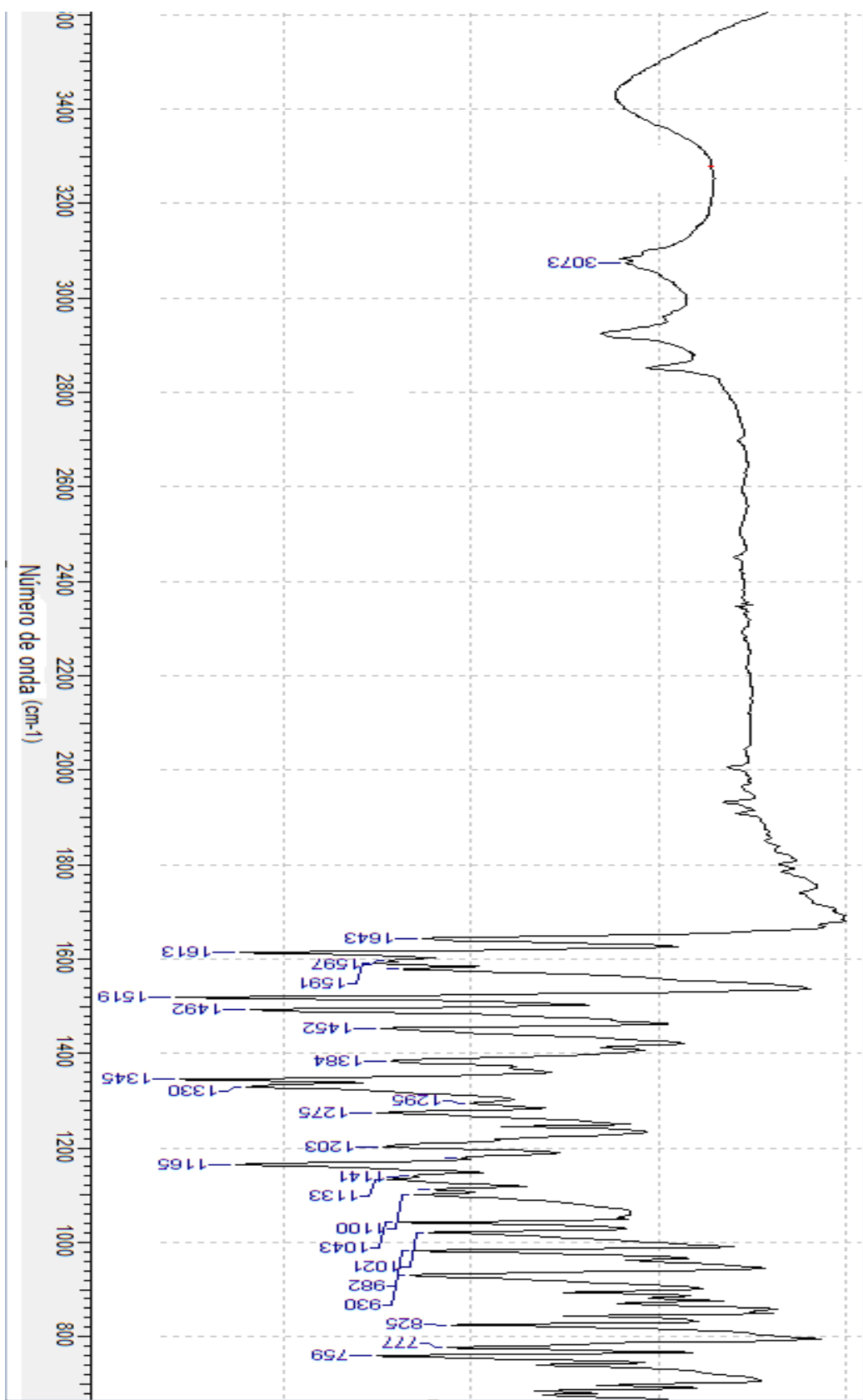


Figura 95: Espectro de IV-TF do 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona 44.

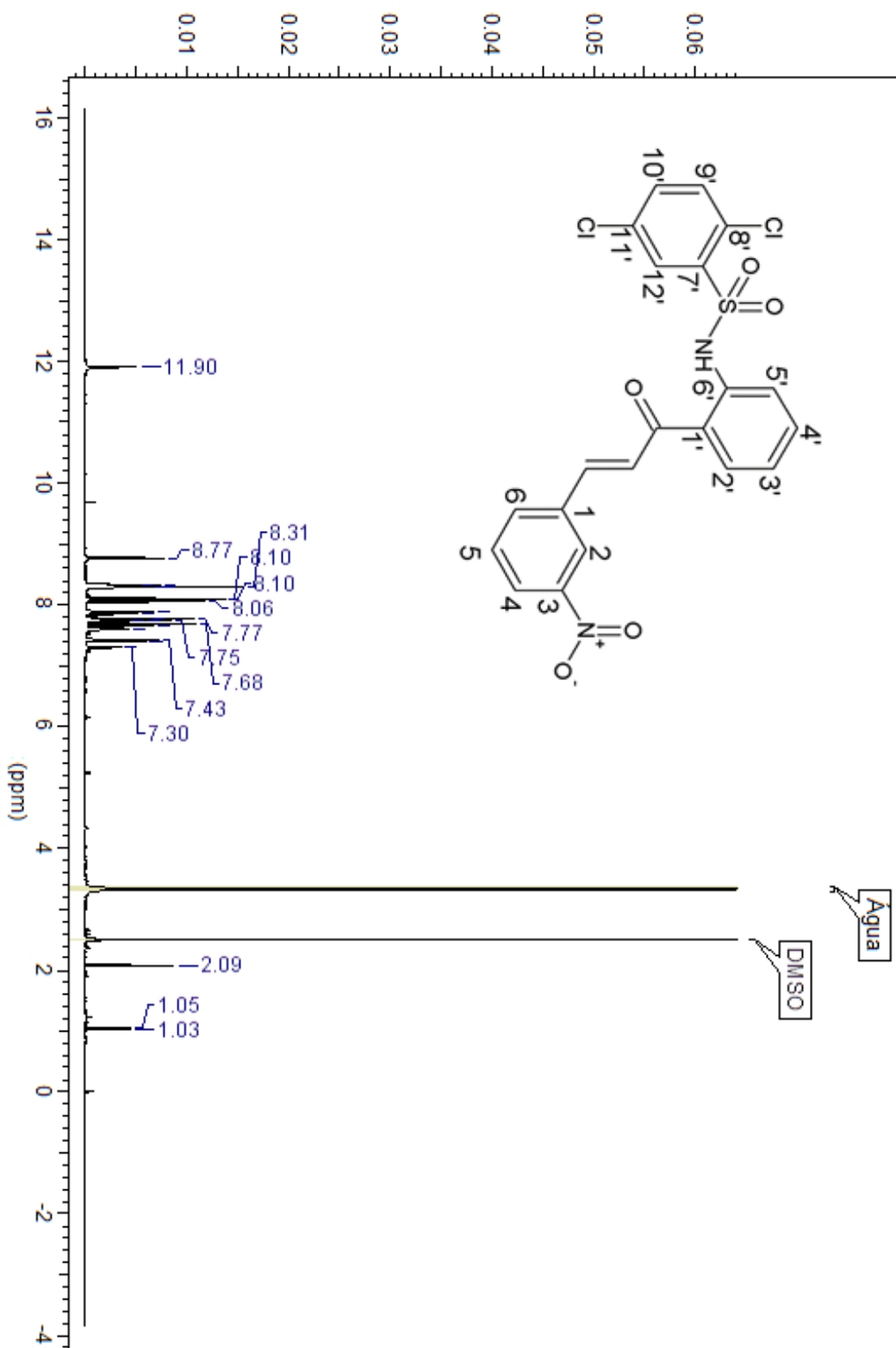


Figura 96: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do 2,5-dicloro-N-(2-((E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil)benzeno sulfonamida **45a**

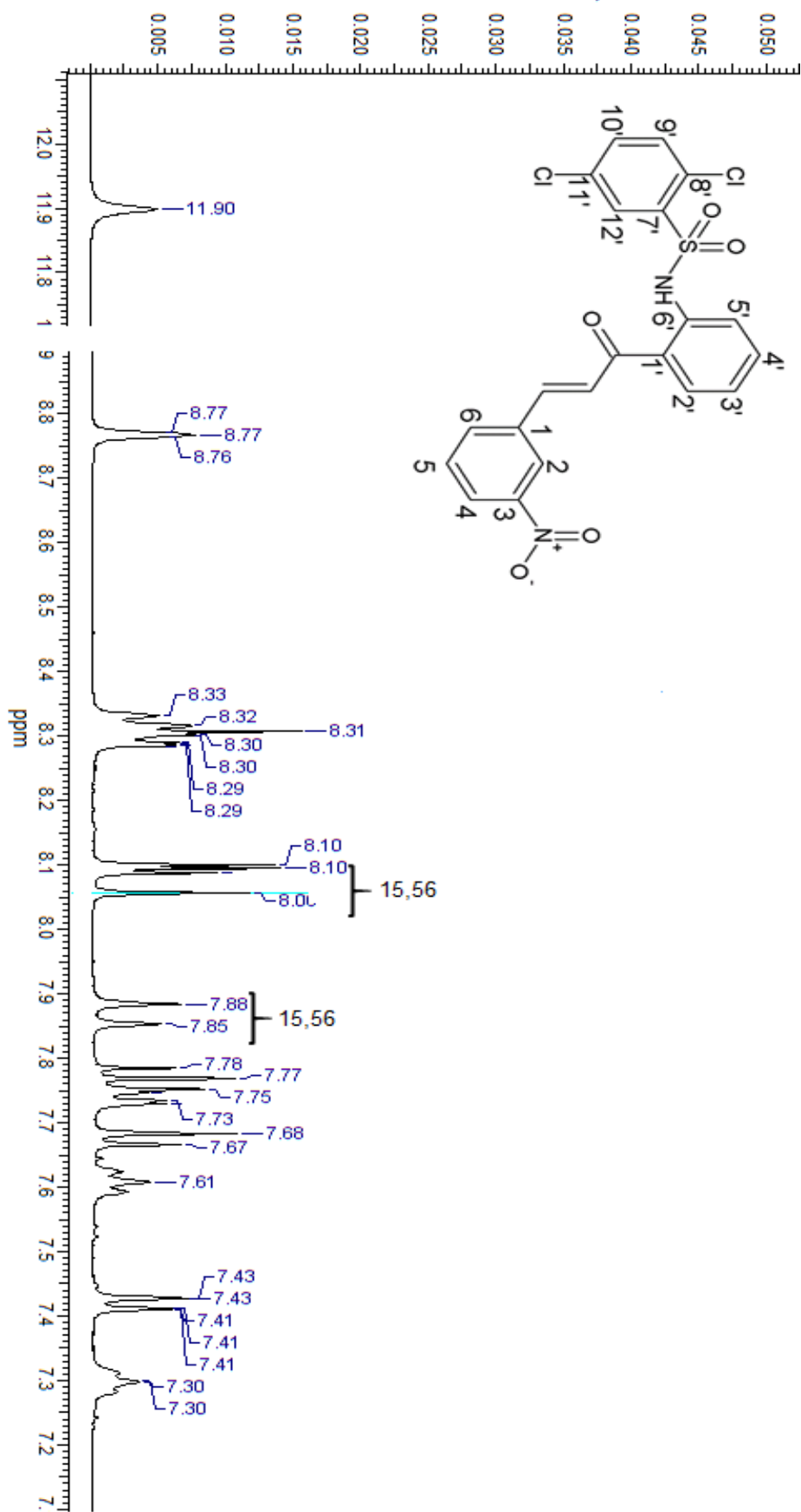


Figura 97: Espectro ampliado de 7, 2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 2,5-dicloro-*N*-(2-(2*E*)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil)fenilbenzeno sulfonamida **45a**.

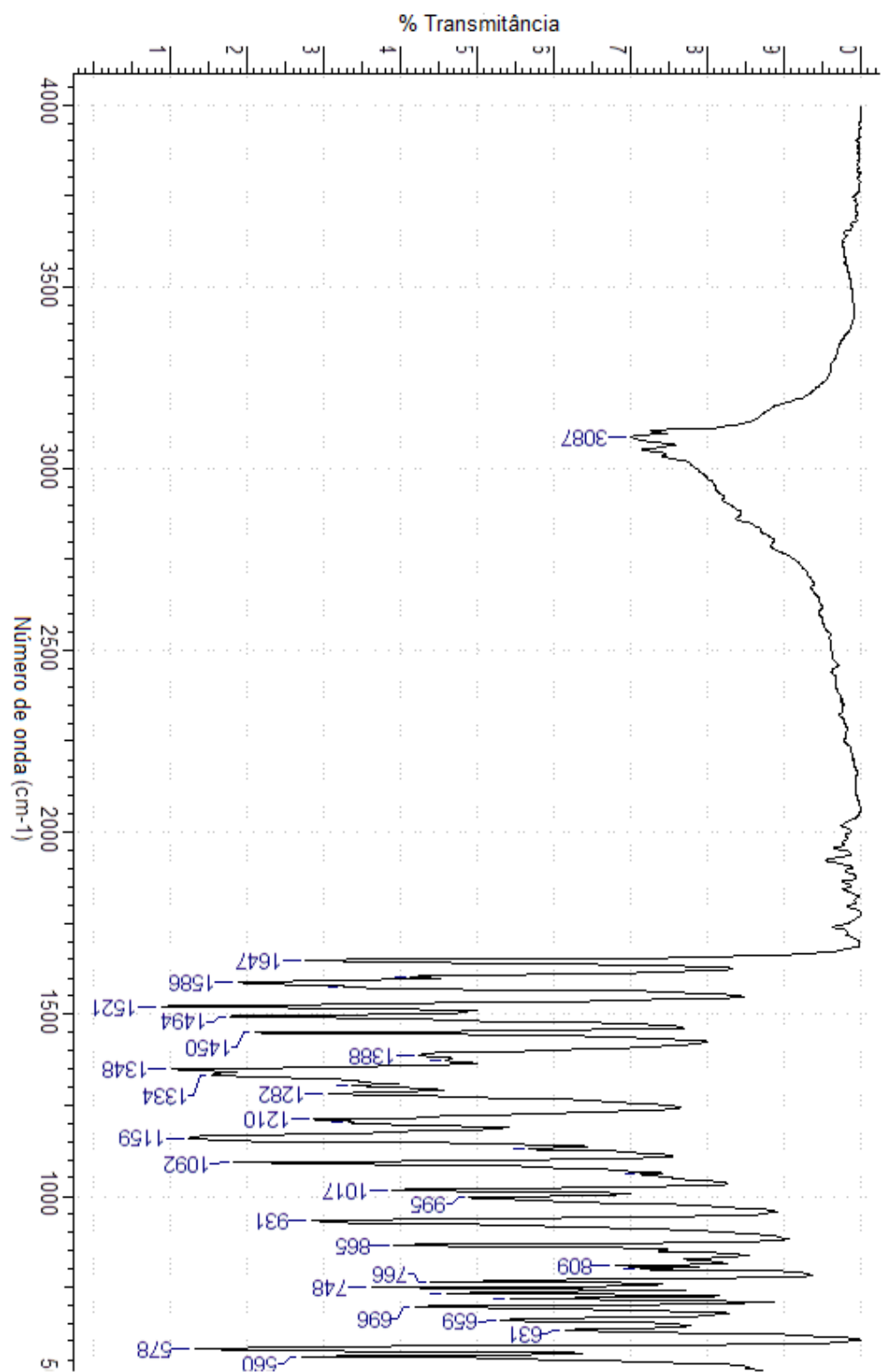


Figura 98: Espectro IV-TF do 2,5-dicloro-N-{2-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil]fenil}benzeno sulfonamida 45a.

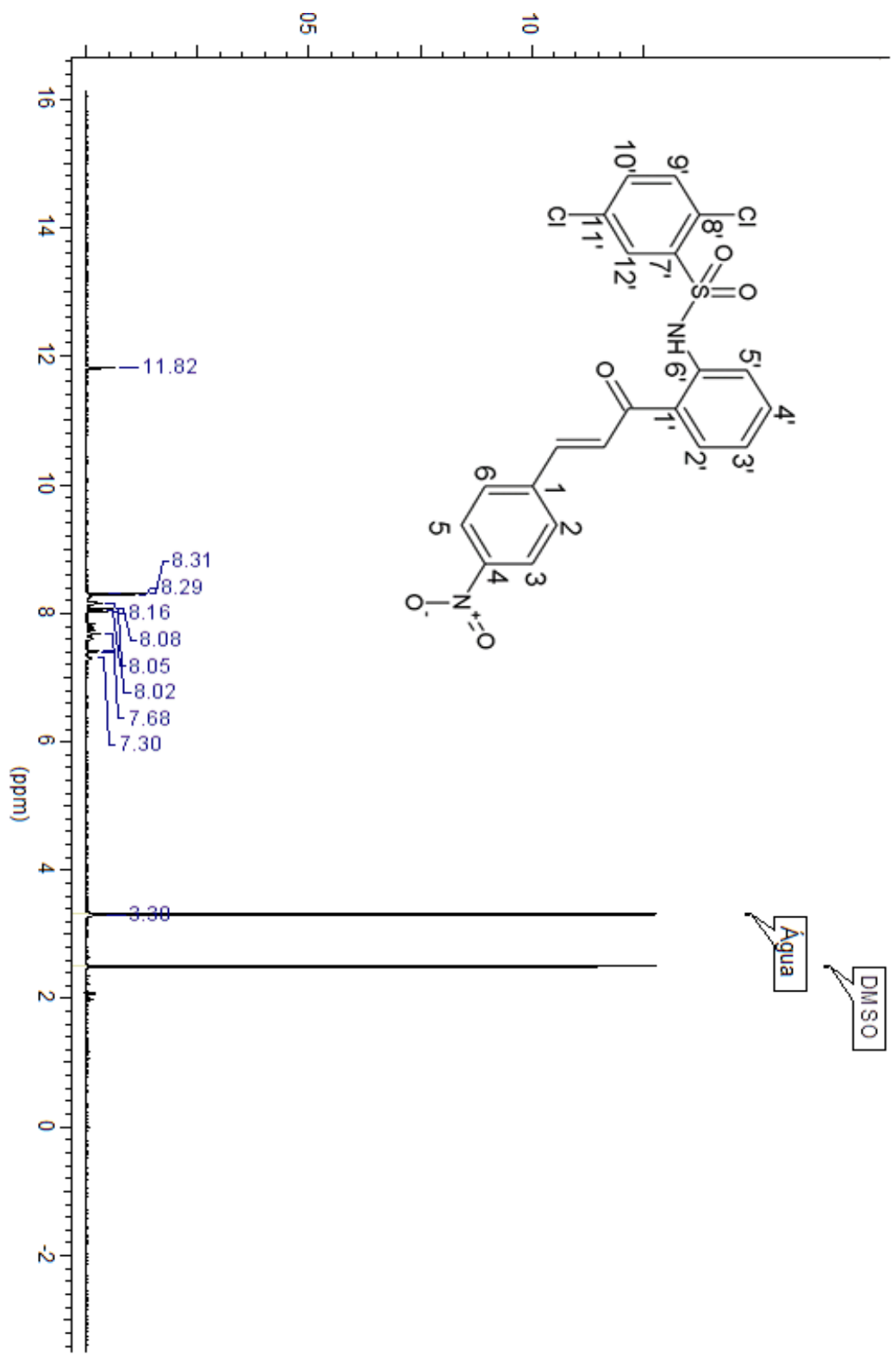


Figura 99: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 2,5-dicloro-N-(2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil]benzeno sulfonamida **45b**.

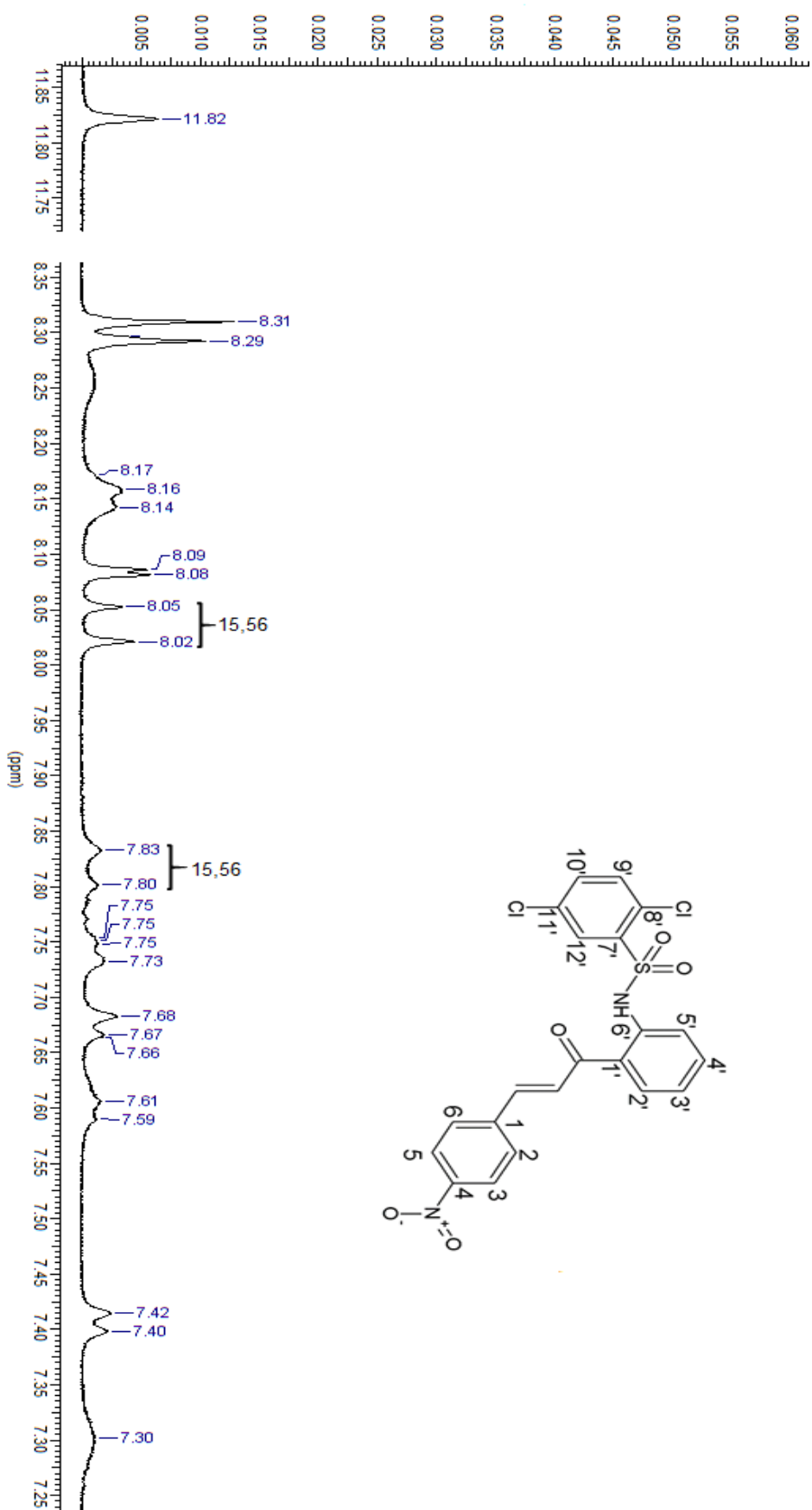


Figura 100: Espectro ampliado de 7,2 a 8,8 ppm e de 11,8 a 12,0 ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 2,5-dicloro-N-(2-((2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)fenil)benzeno sulfonamida **45b**.

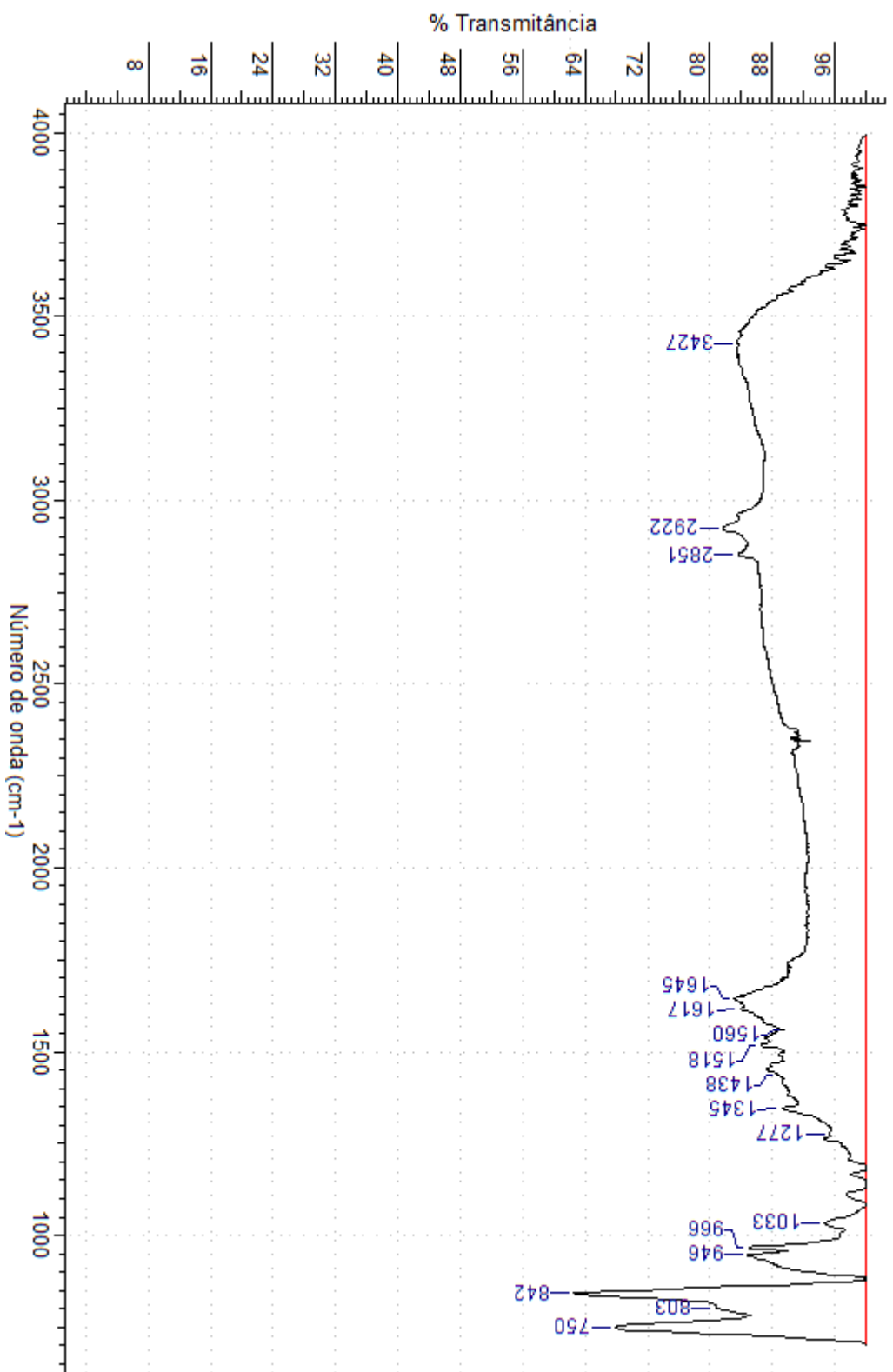


Figura 101: Espectro de IV-TF do 2,5-dicloro-N-(2-(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)fenil)benzenosulfonamida 45b

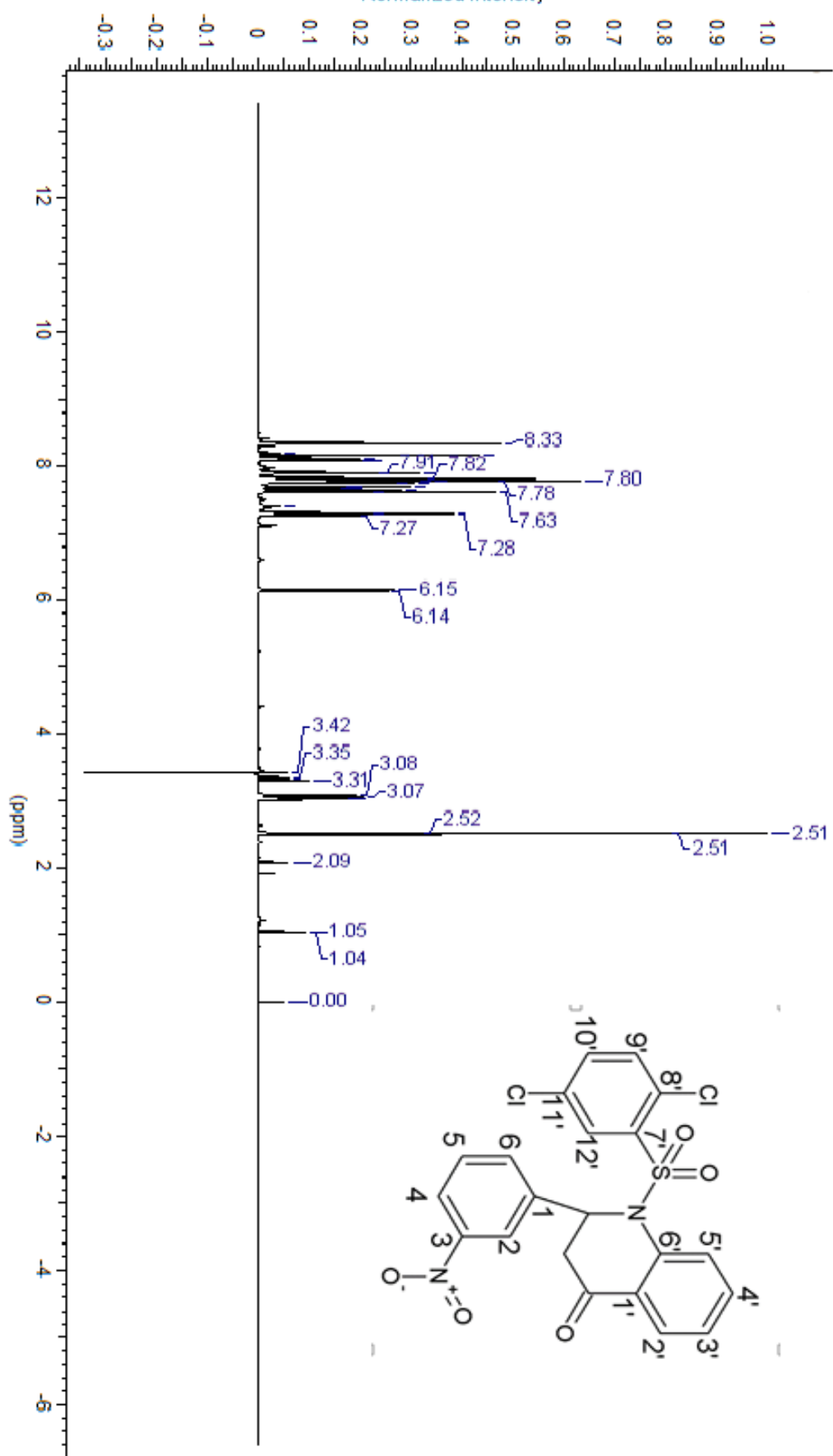


Figura 102: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona **46**.

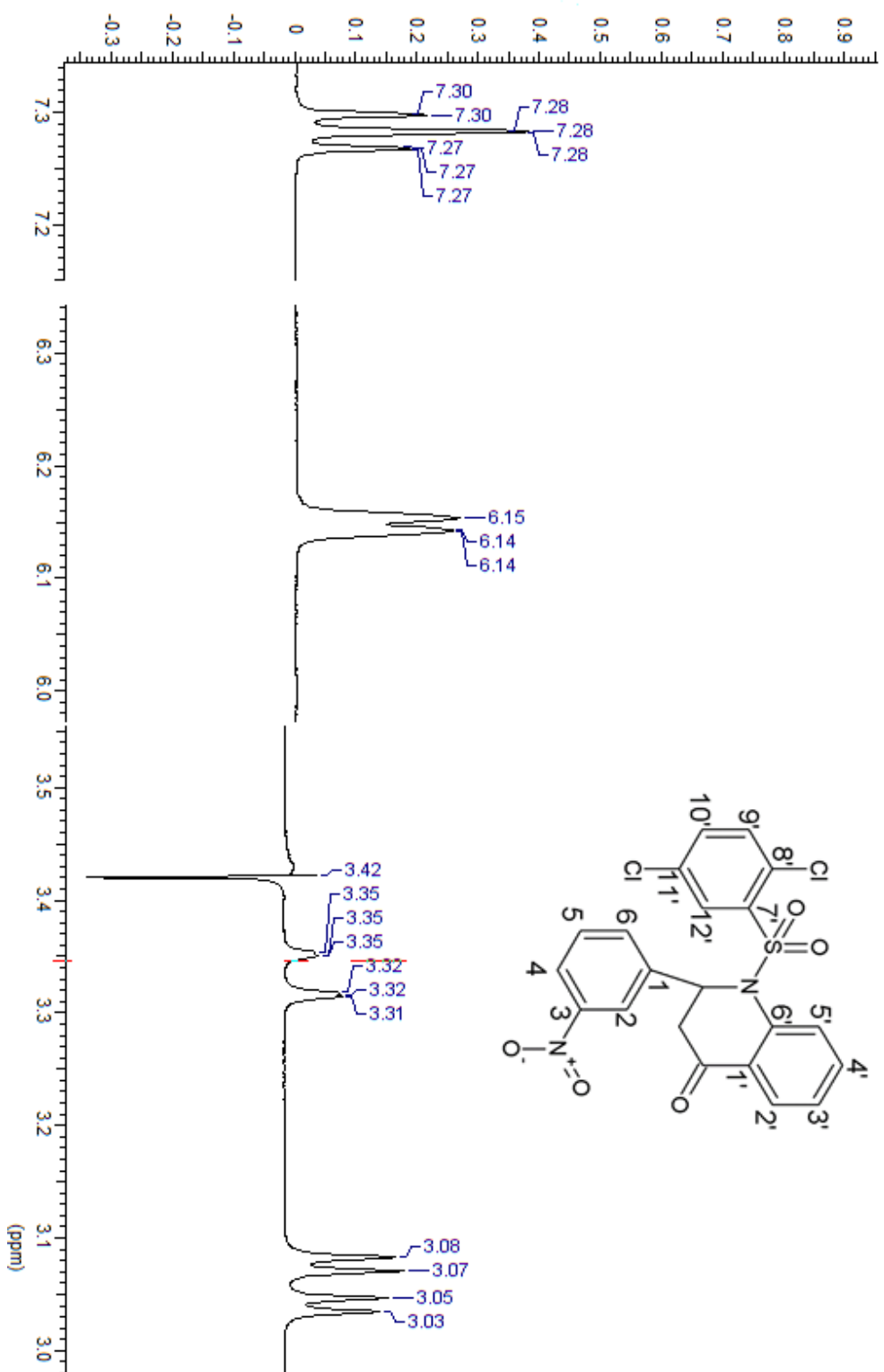


Figura 103: Espectro ampliado de 3, 0 a 3,5 ppm e de 6,0 a 6,3 ppm e de 7,2 a 7,3ppm de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 1-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona **46**.

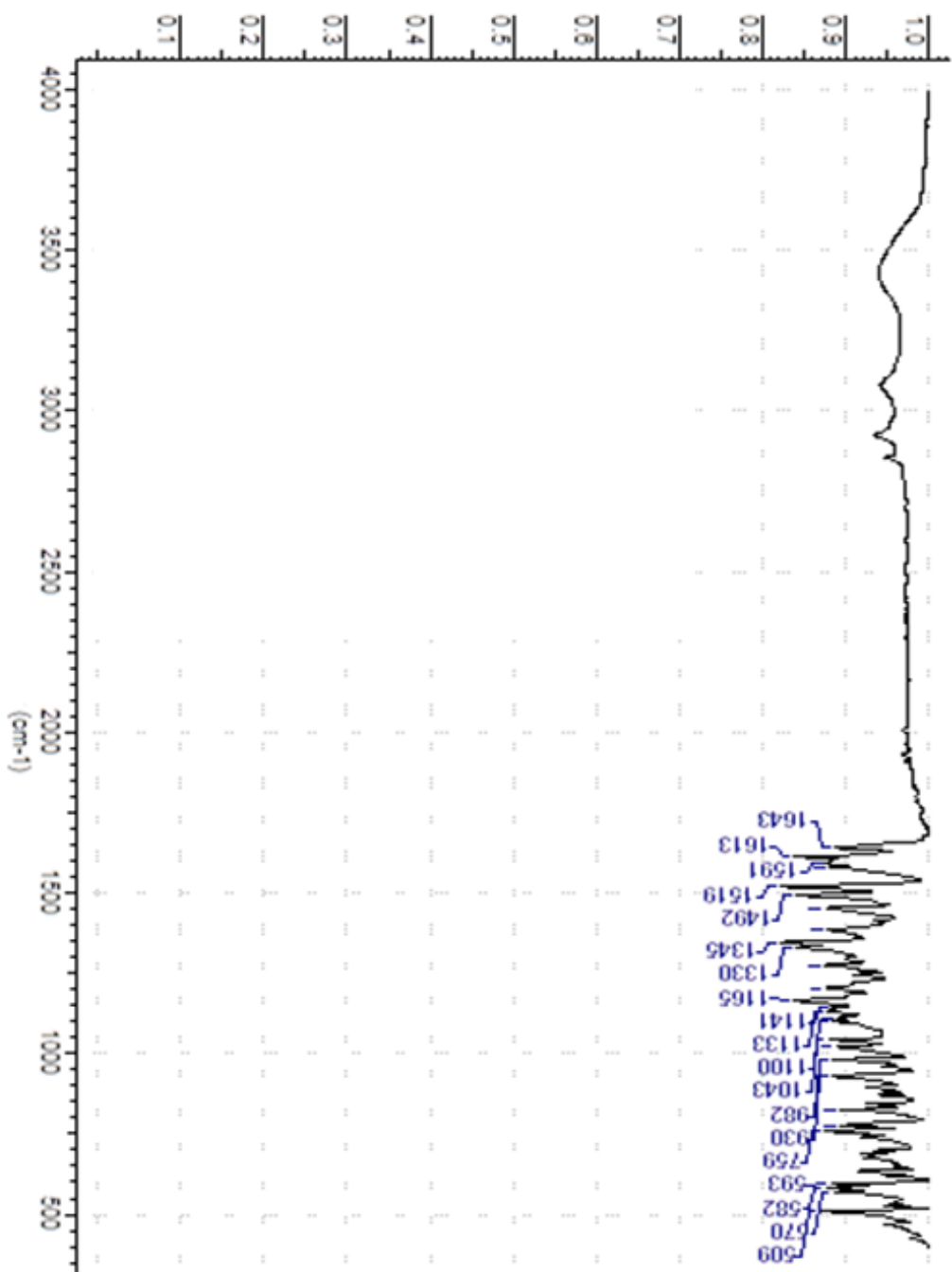


Figura 104: Espectro IV-TR do 1-[2,5-diclorofenil]sulfonil]-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona 46.

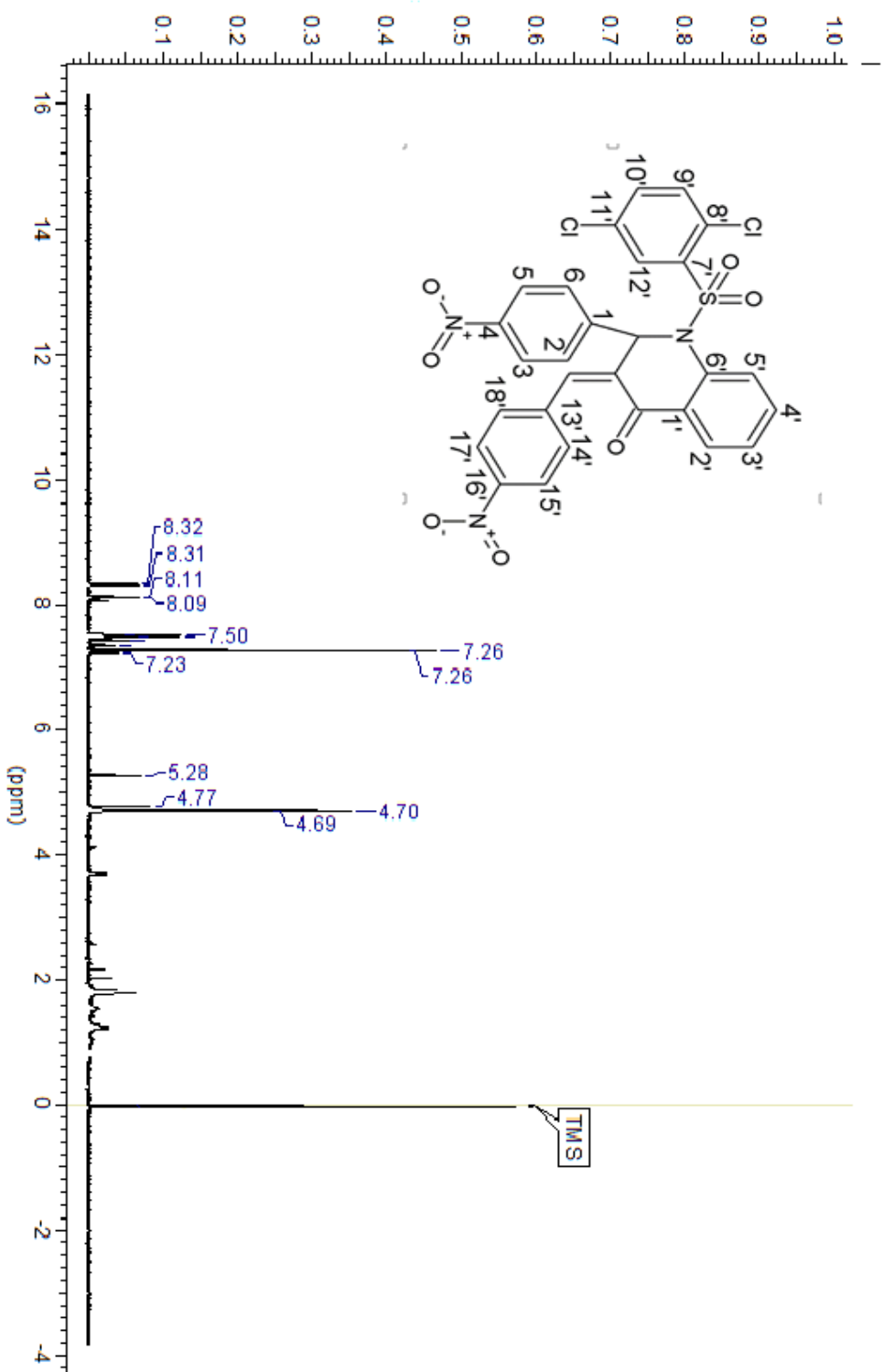


Figura 105: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) do 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzildeno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona **47**.

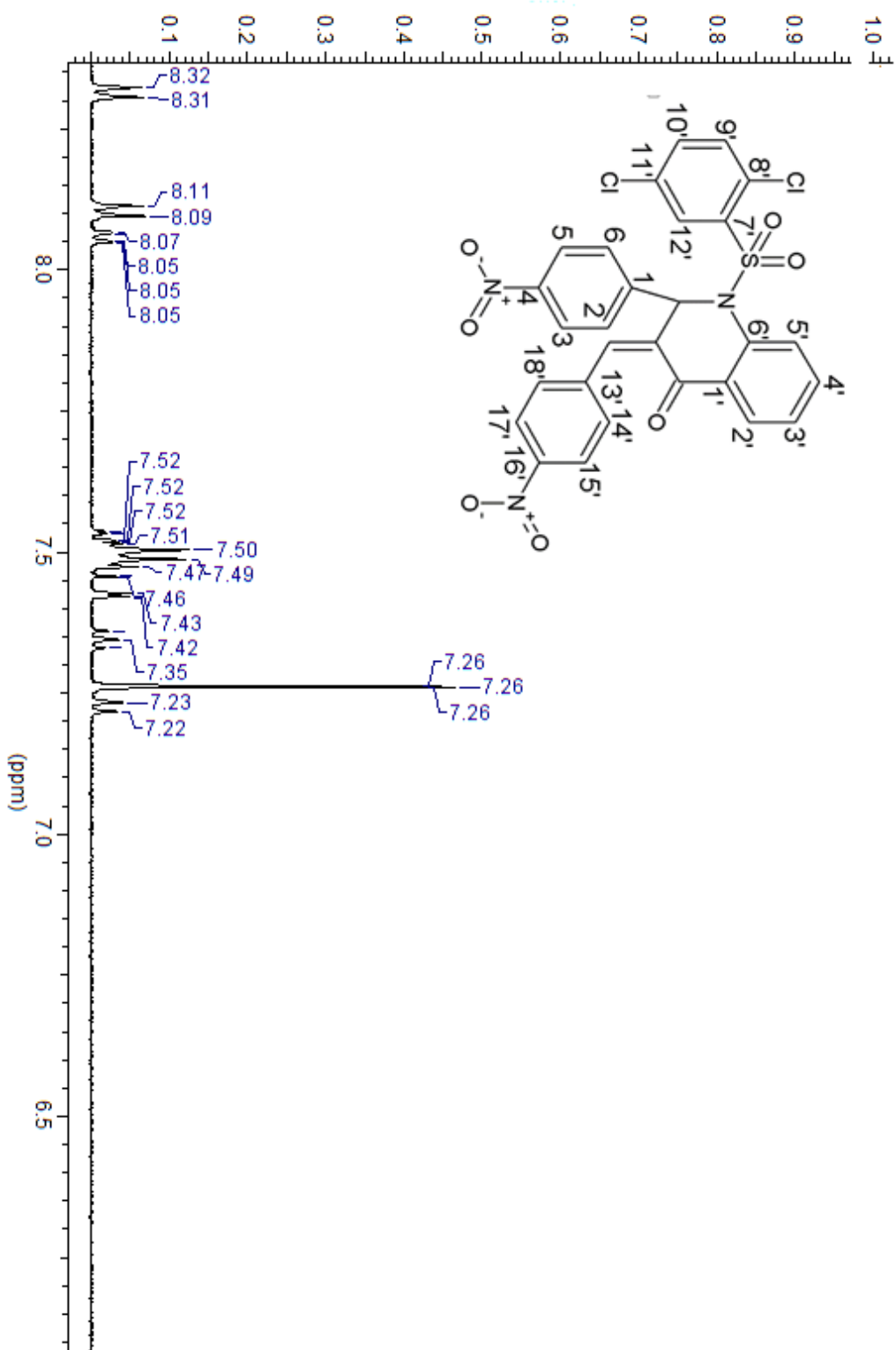


Figura 106: Espectro ampliado de 6, 5 a 8,3 ppm de 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzildeno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona **47**.

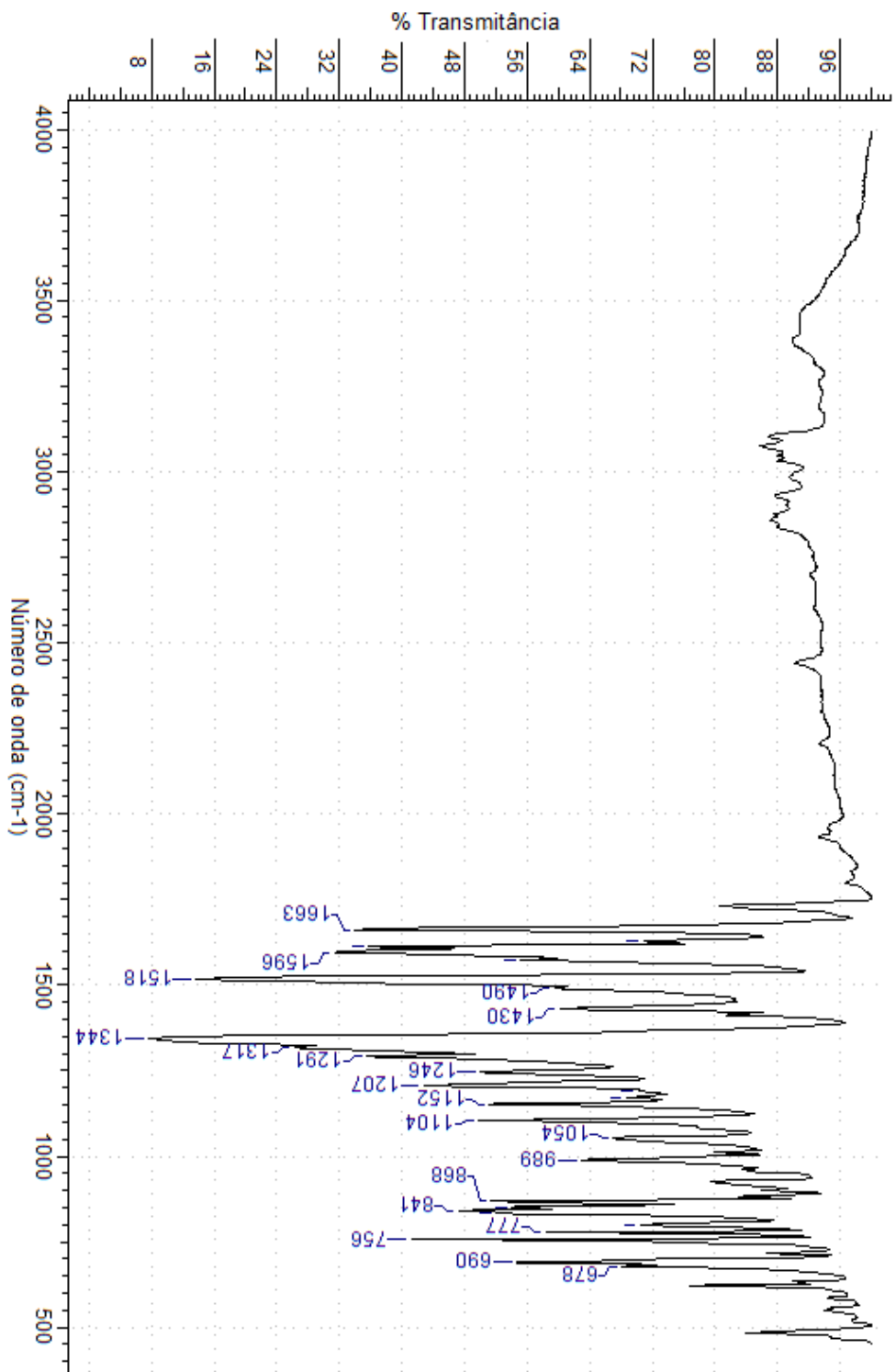


Figura 107: Espectro de IV-TF do 2,3-dihidro-2-(4'-nitrofenil)-3-(4''-nitrobenzilideno)-1-(2,5-dicloro benzenosulfonil)-4-(1H)-quinolinona 47.

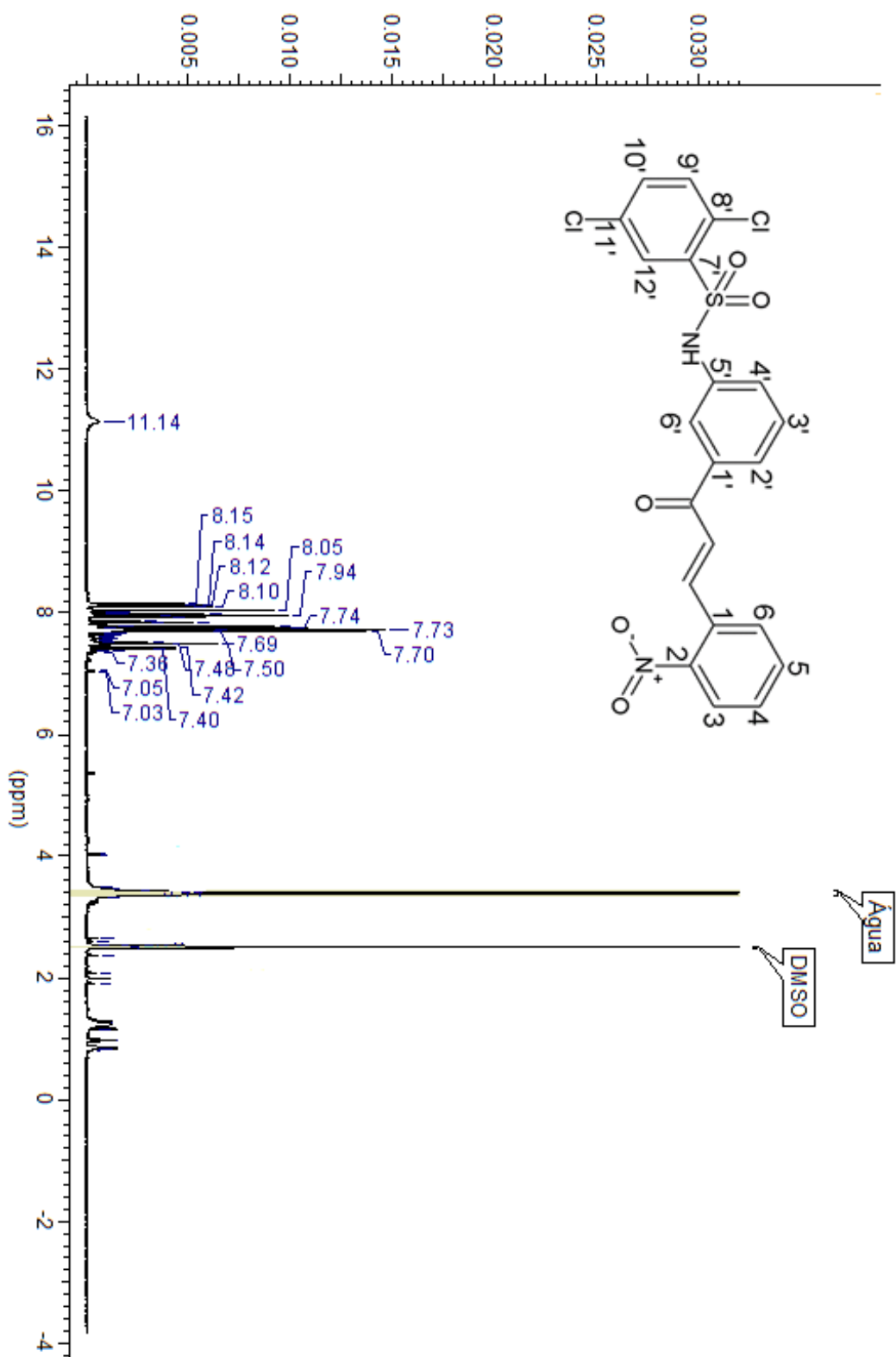


Figura 108: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 2,5-dicloro-N-(3-((2E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enil)fenil)benzeno sulfonamida **48a**.

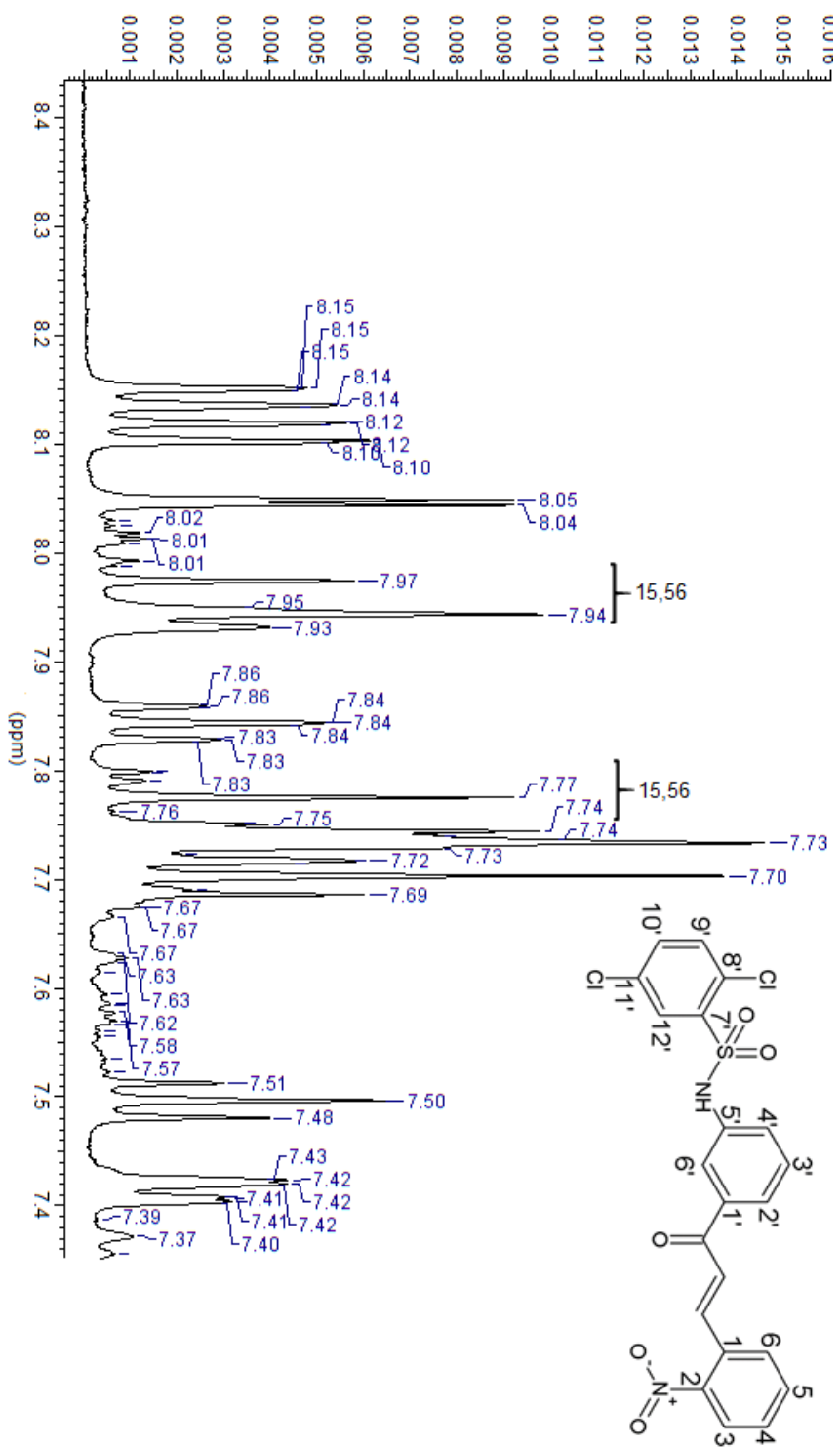


Figura 109: Espectro ampliado de 7,4 a 8,4 ppm 2,5-dicloro-N-(3-(12E)-3-(2-nitrofenil)prop-2-enil)fenil]benzeno sulfonamida **48a**.

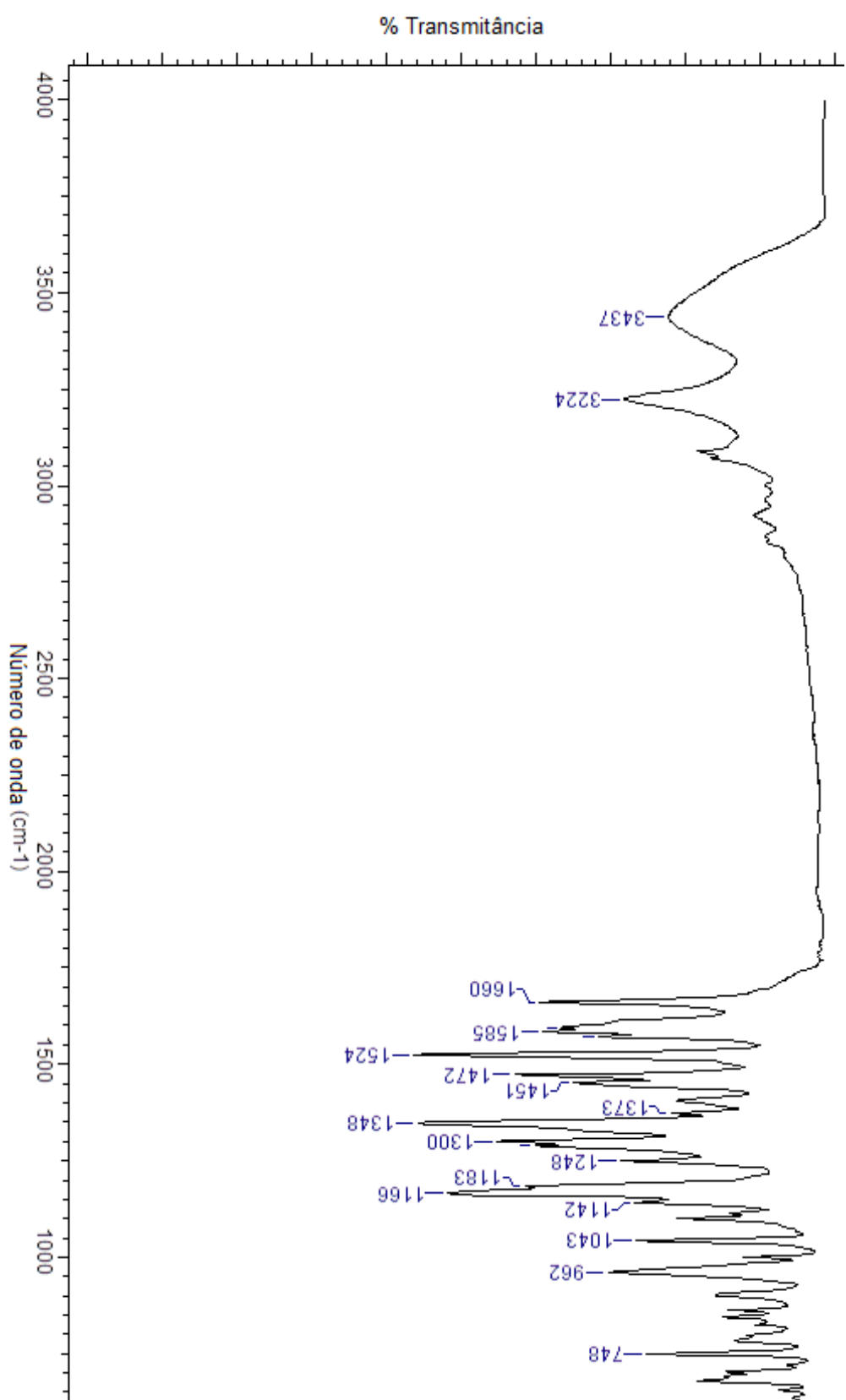


Figura 110: Espectro de IV-TF do 2,5-dicloro-N-{3-[2E]-3-(2-nitrofenil)prop-2-enil}fenilbenzenosulfonamida **48a**.

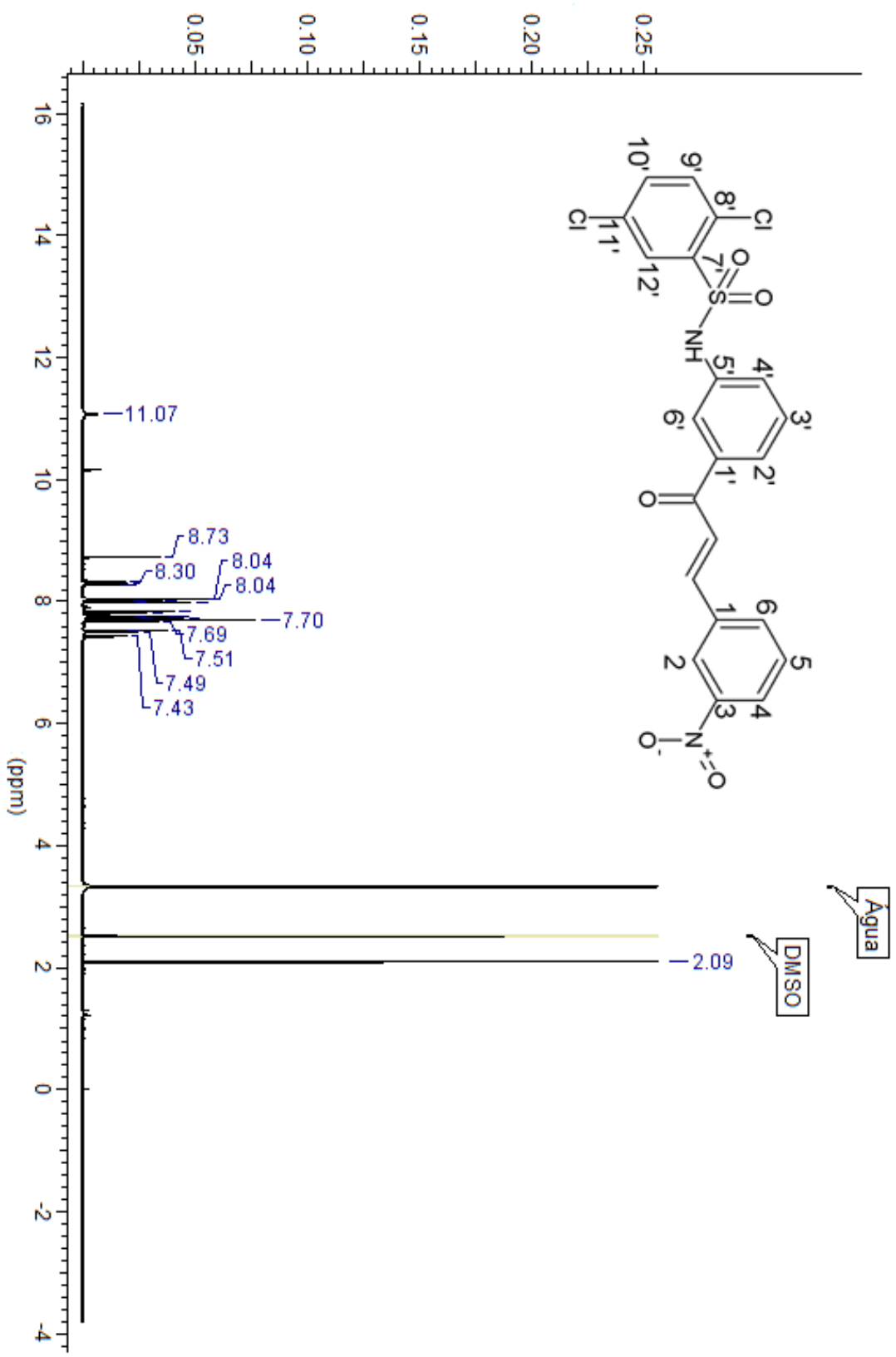


Figura 111: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do 2,5-dicloro-N-(3-((2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil)fenil)benzeno sulfonamida **48b**.

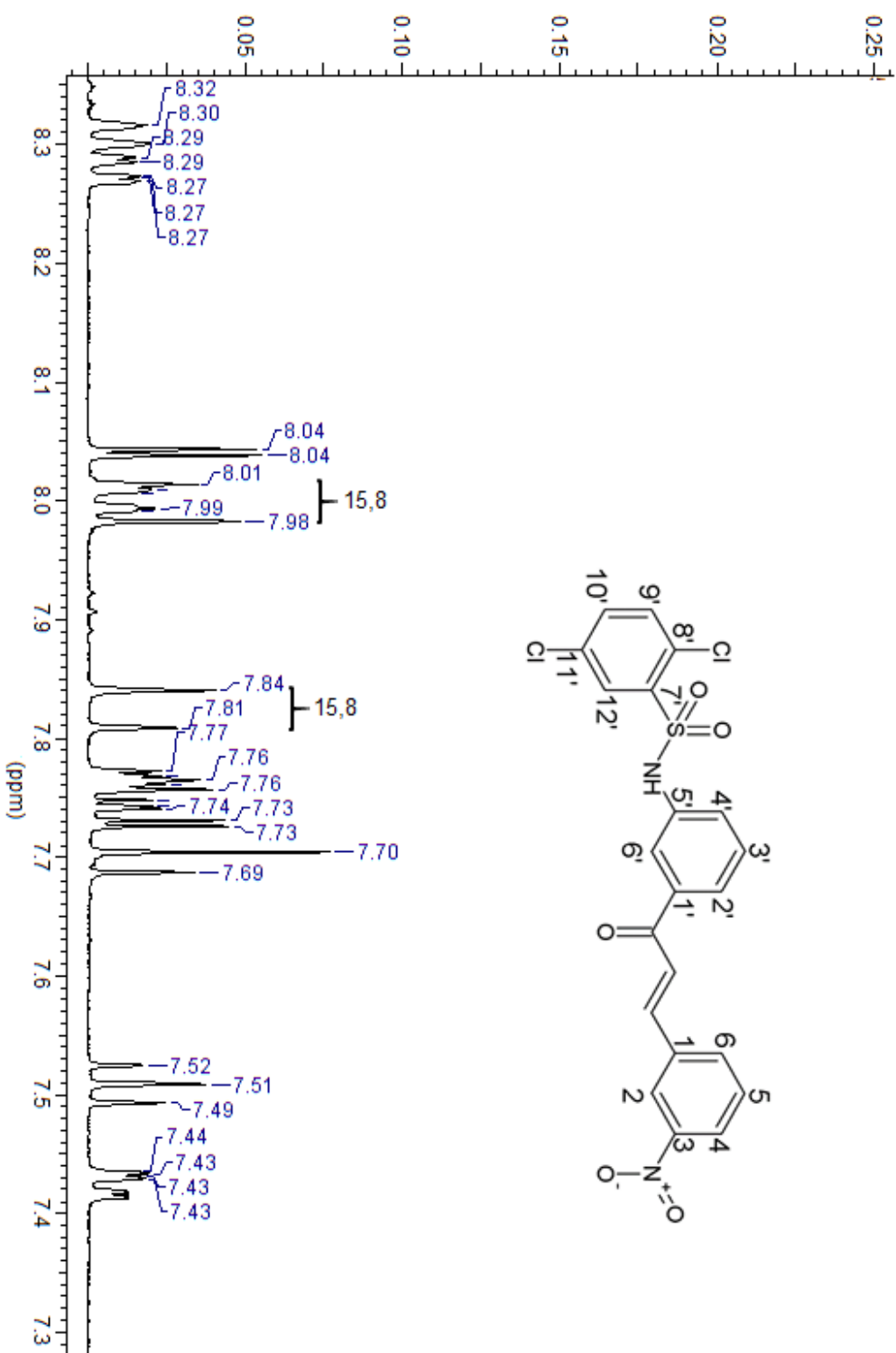
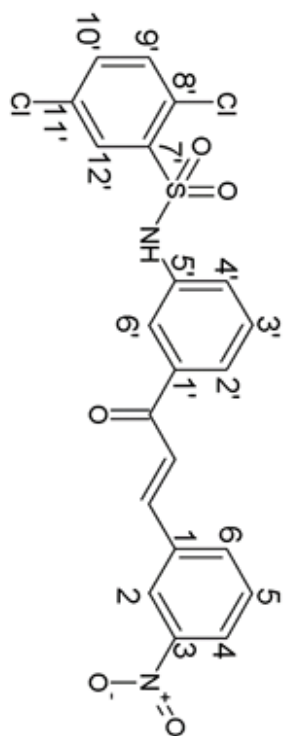


Figura 112: Espectro ampliado de 7,3 a 8,3 ppm 2,5-dicloro-N-{3-[(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil]benzeno sulfonamida **48b**.

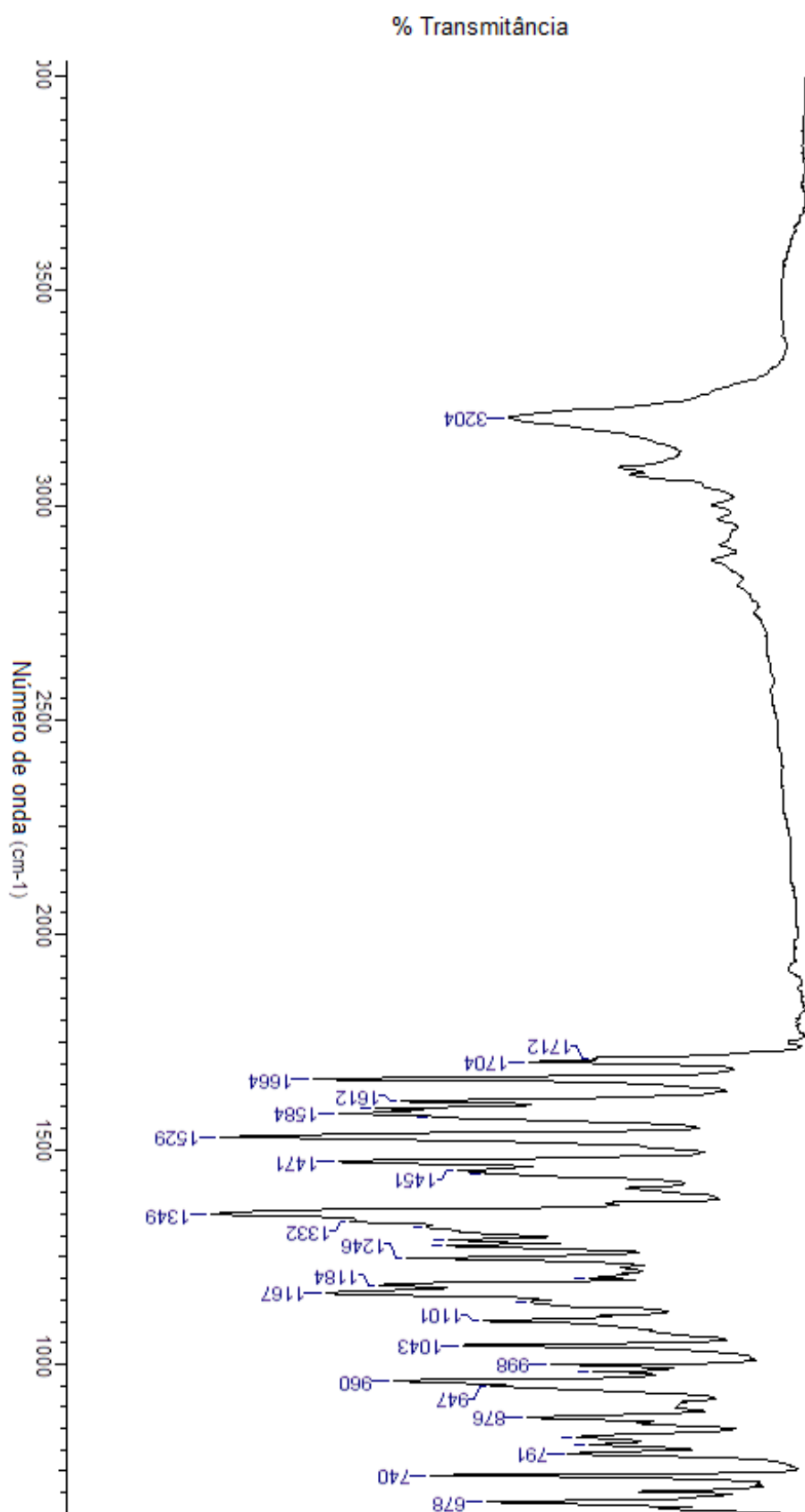


Figura 113: Espectro de IV-TF do 2,5-dicloro-N-(3-(3-(2E)-3-(3-nitrofenil)prop-2-enil)fenil)benzenosulfonamida **48b**.

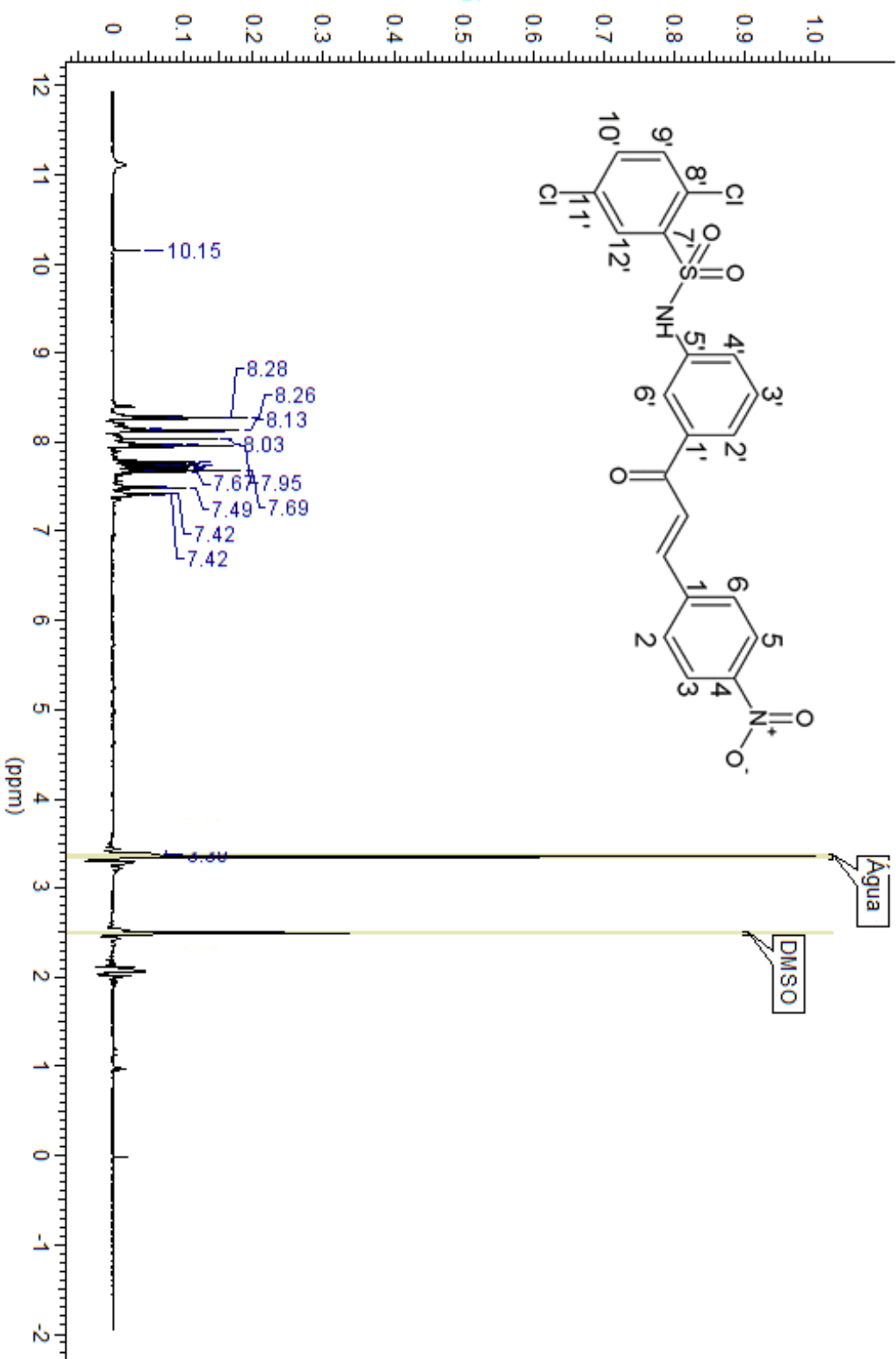


Figura 114: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do 2,5-dicloro-N-(3-(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)fenil}benzeno sulfonamida 48c.

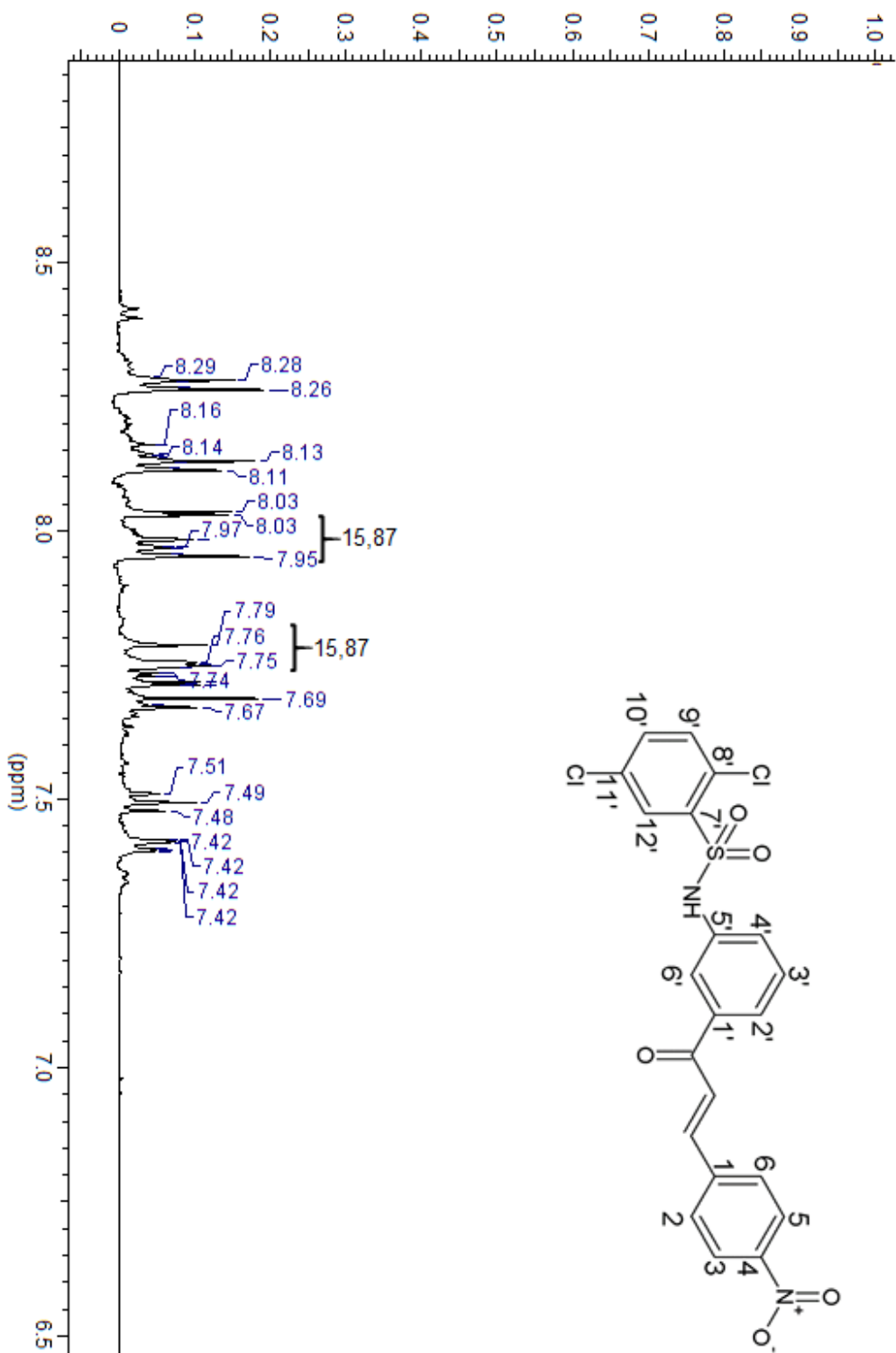
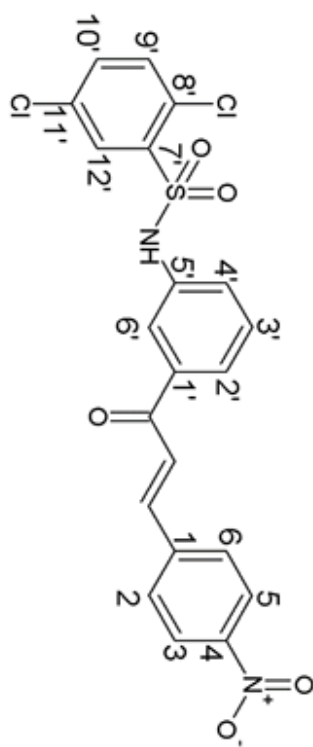


Figura 115: Espectro ampliado de 7,0 a 8,5 ppm 2,5-dicloro-N-(3-(*Z*E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)fenilbenzeno sulfonamida **48c**.

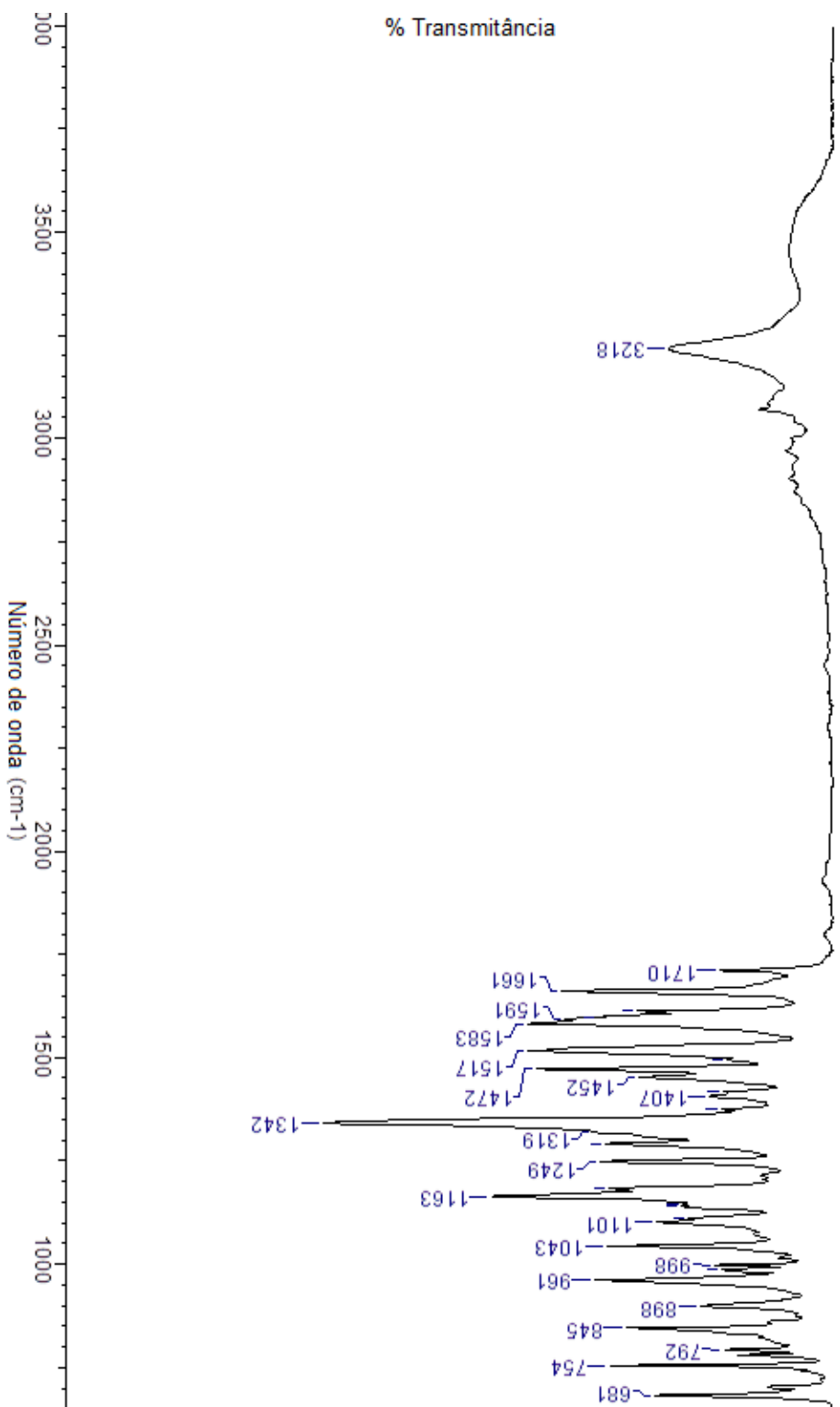


Figura 116: Espectro de IV-TF: 2,5-dicloro-N- $\{3-[(2E)-3-(4\text{-nitrofenil})\text{prop-2-enil}]\text{fenil}\}$ benzenosulfonamida
48c:

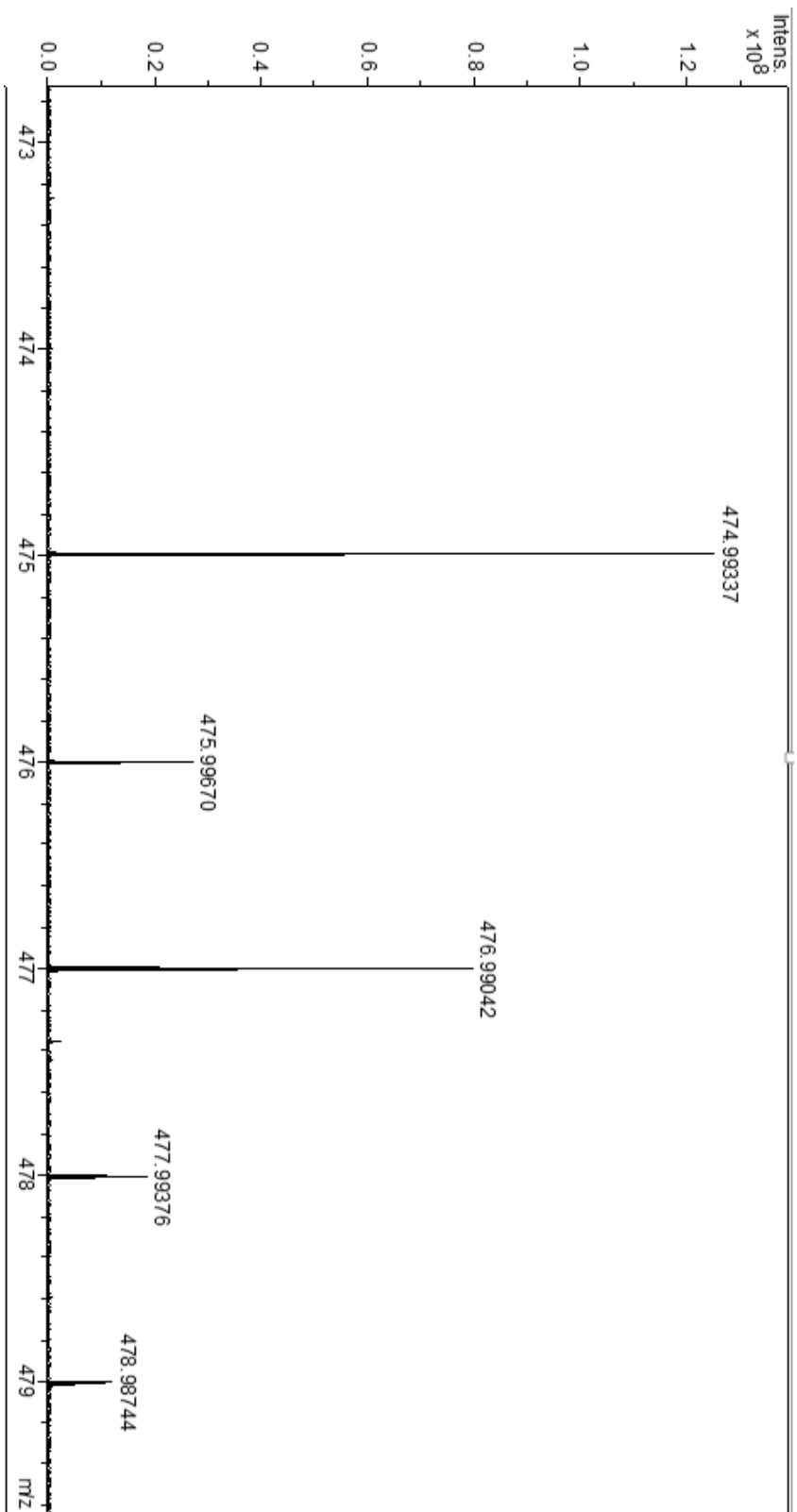


Figura 117: Espectro de massas. do 2,5-Dicloro-N-(3-((2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil}fenil}benzenosulfonamida 48c

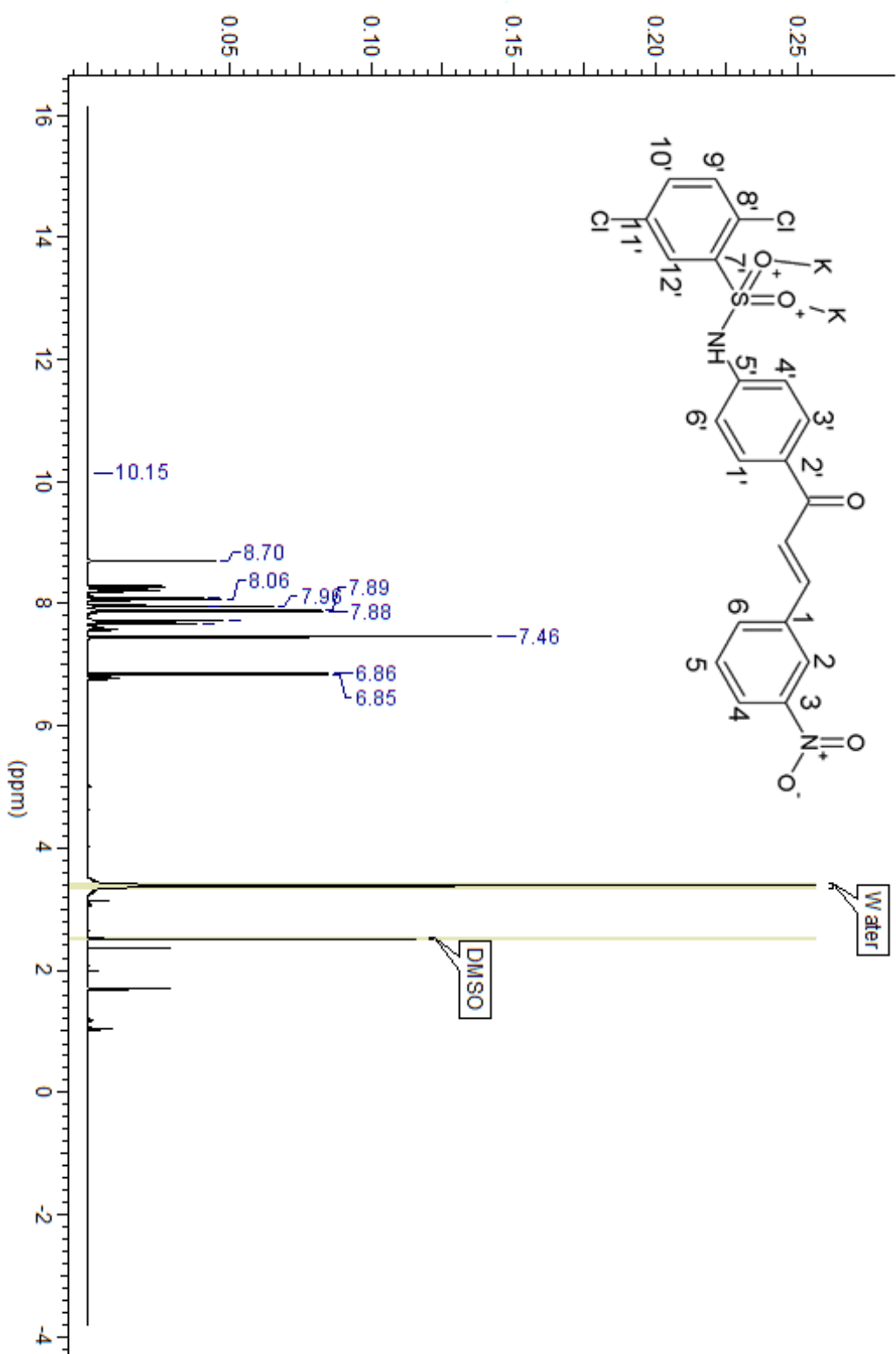


Figura 118: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do μ -(2,5-dicloro-N-(4-[(3E)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil]benzenosulfonamida- $\kappa\text{O}:\kappa\text{O}$)dipotássio(2+)) **49**.

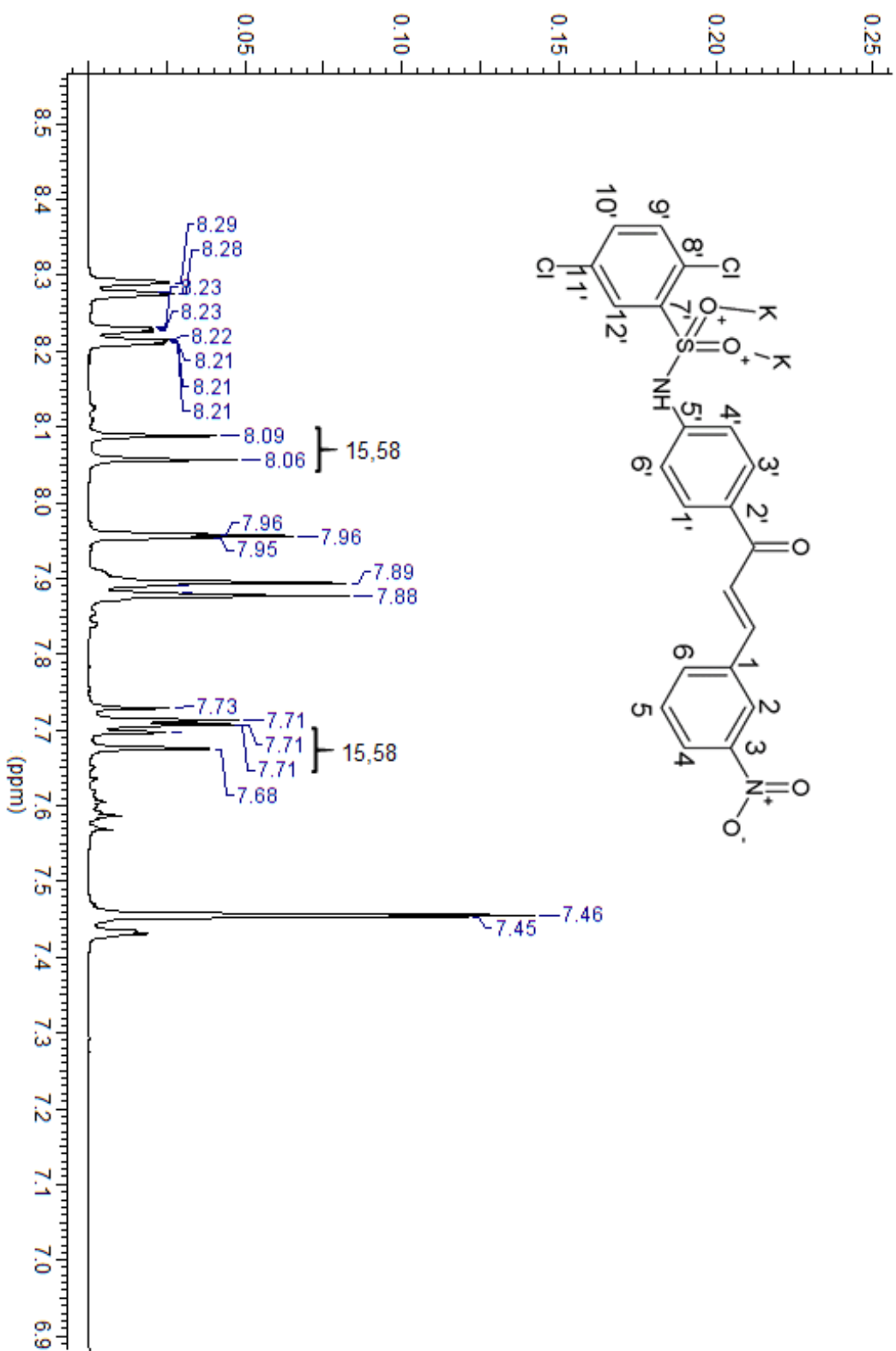


Figura 119: Espectro ampliado de 6,9 a 8,5 ppm do μ -(2,5-dicloro-N-(4-[(3E)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil]benzenosulfonamida- κ :O: κ :O')dipotássio(2+)) **49**.

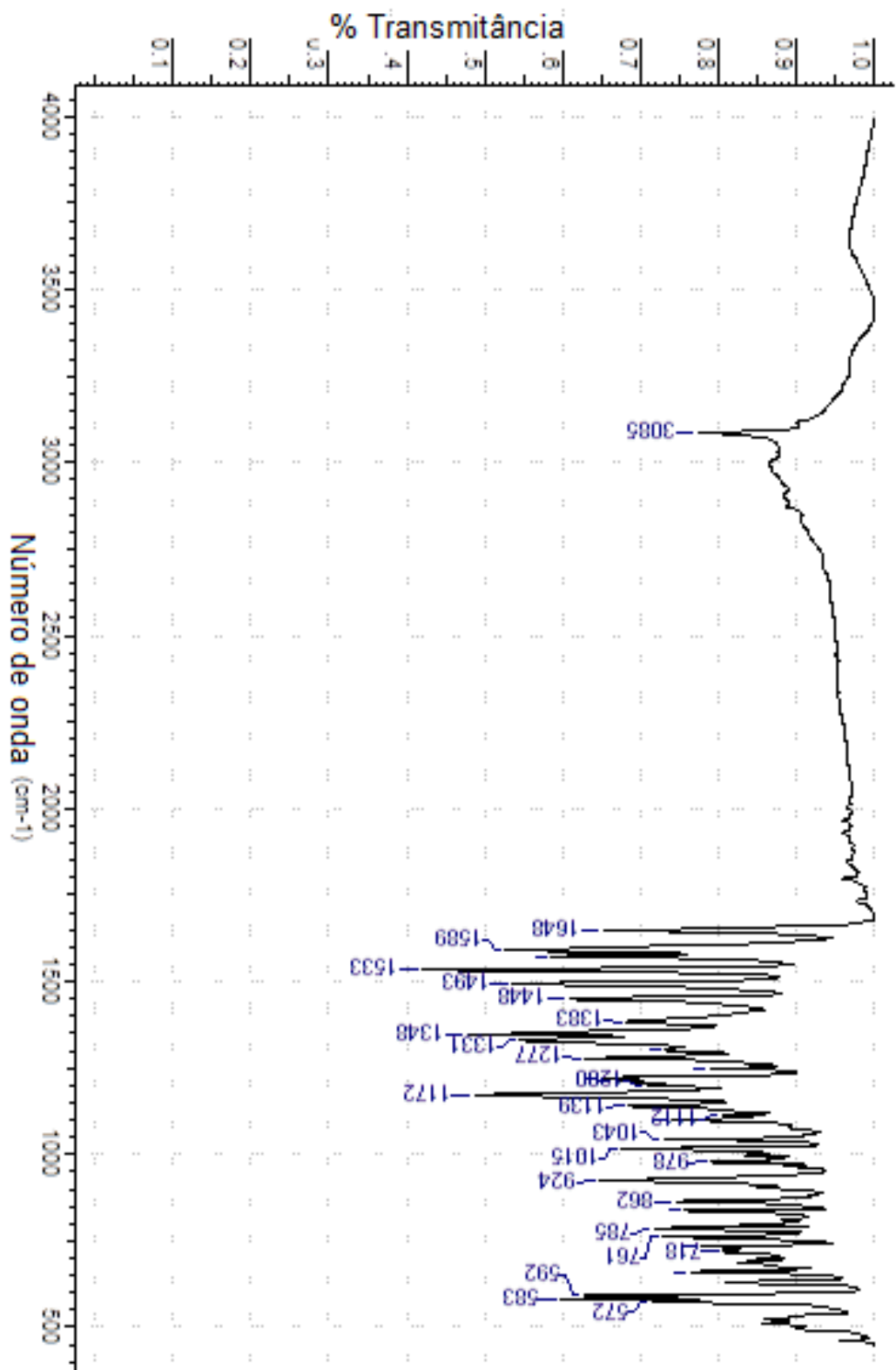


Figura 120: Espectro de IV-TF do μ -(2,5-dicloro-N-(4-[(3E)-4-(3-nitrofenil)buta-1,3-dien-2-il]fenil)benzenosulfonamida-KO:K⁺)dipotássio(2+) **49**.



Figura 121: Espectro d e RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): N-(2-((2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)benzenosulfonamida 50.

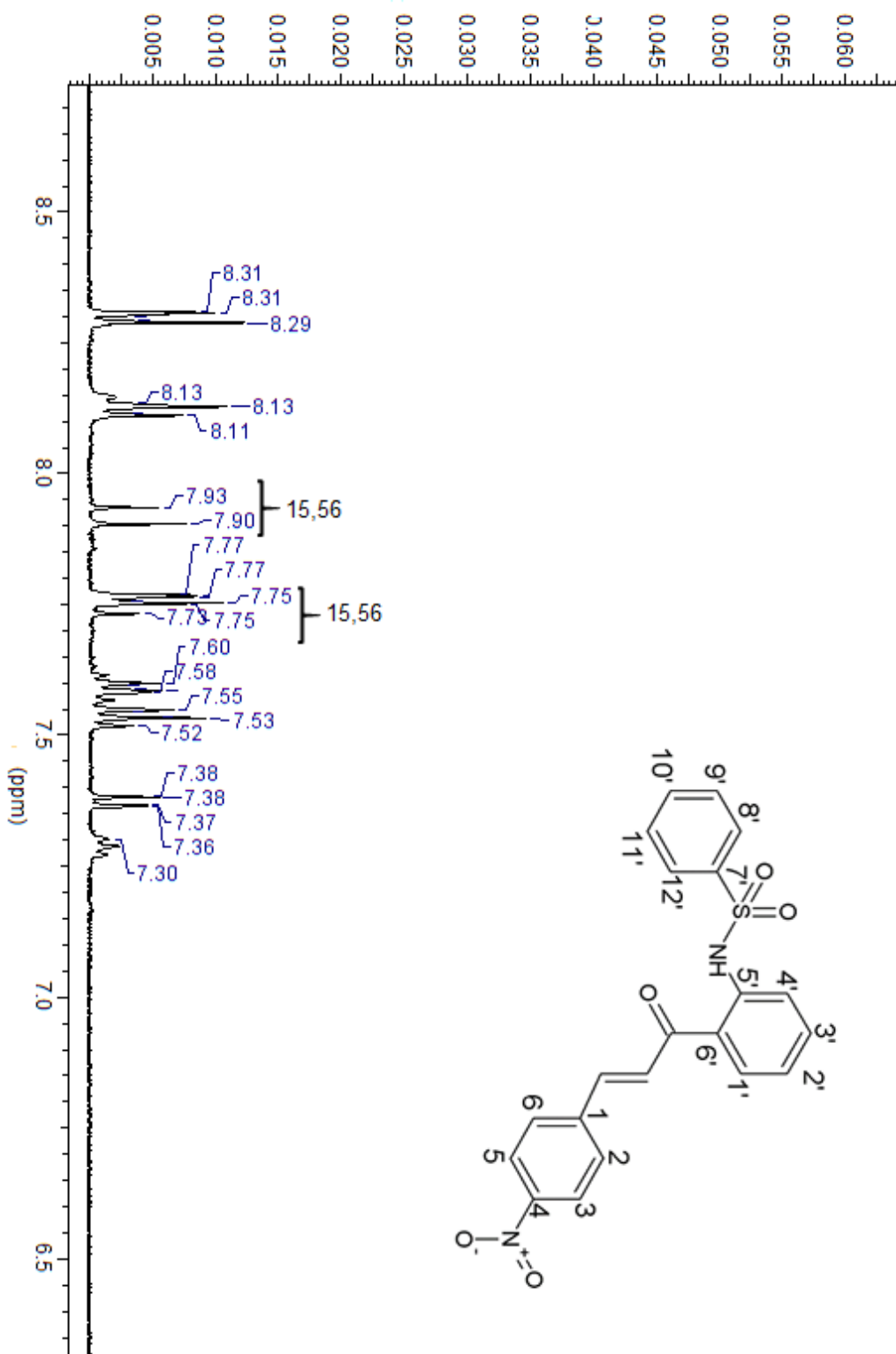


Figura 122: Espectro ampliado de 6,5 a 8,5 ppm de N-(2-((2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil)benzenosulfonamida 50.

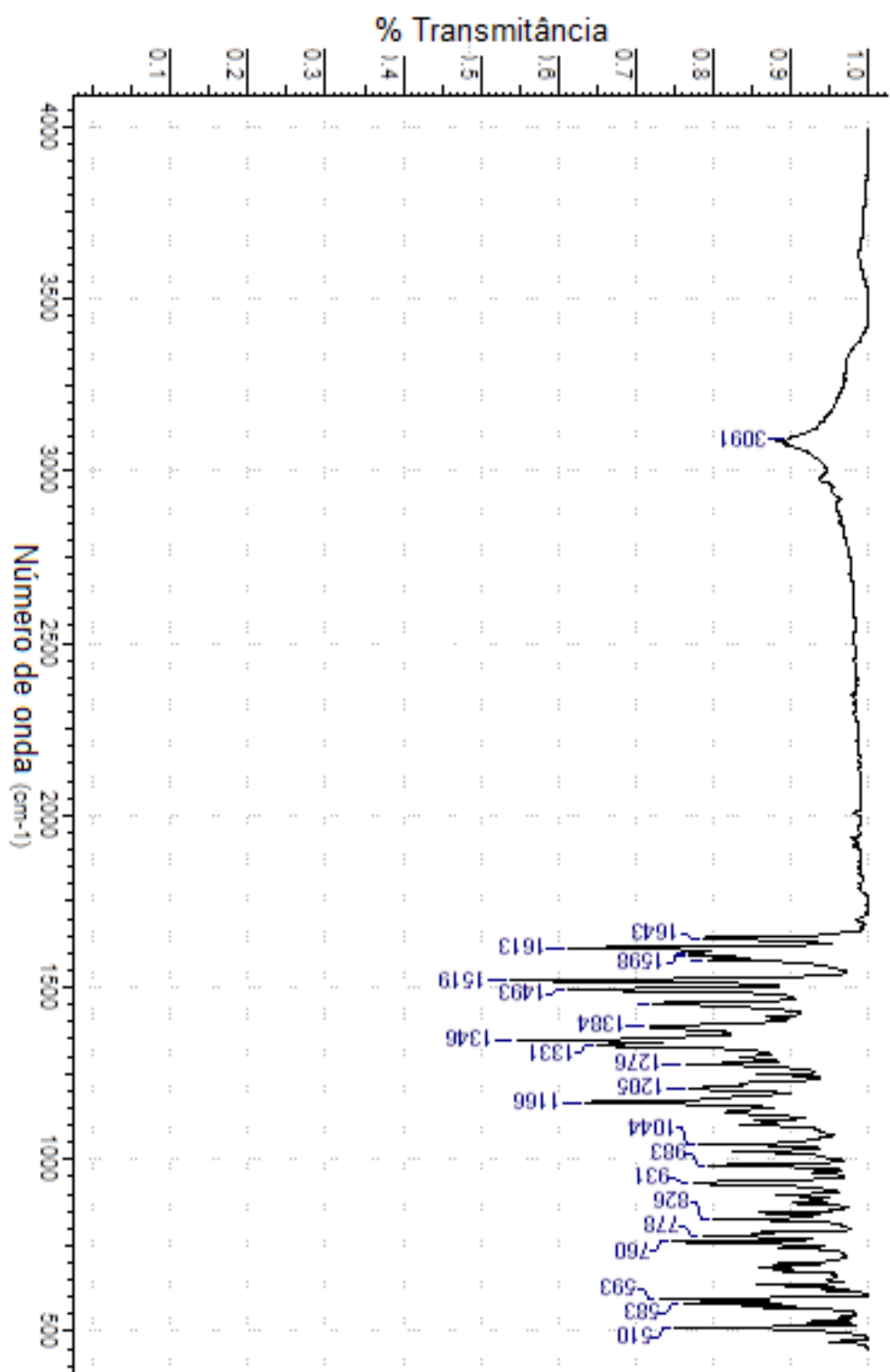


Figura 123: N-{2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil]fenil}benzenosulfonamida 50.

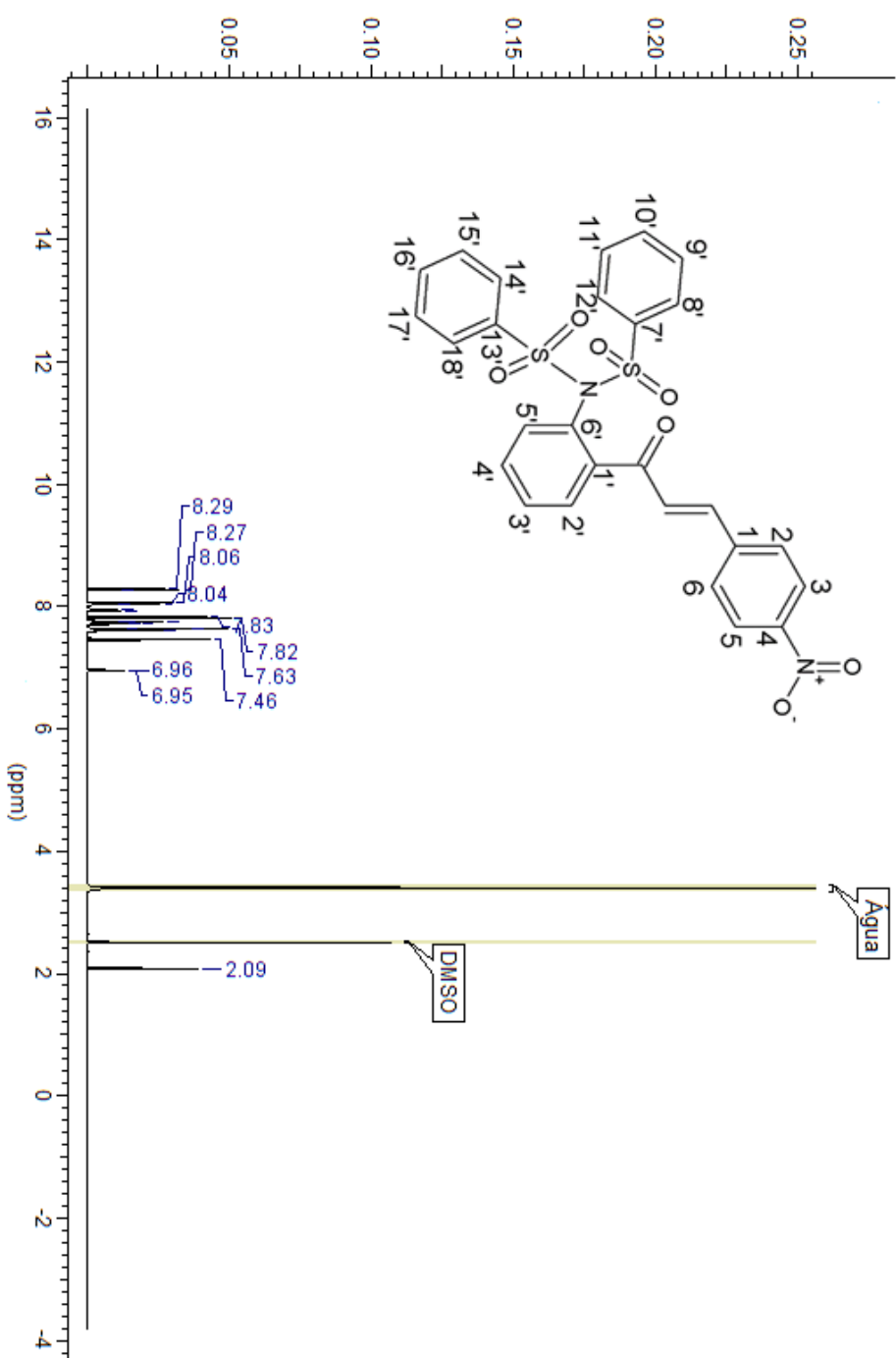


Figura 124: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do N-2-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil]fenil}bisbenzenosulfonamida 51.

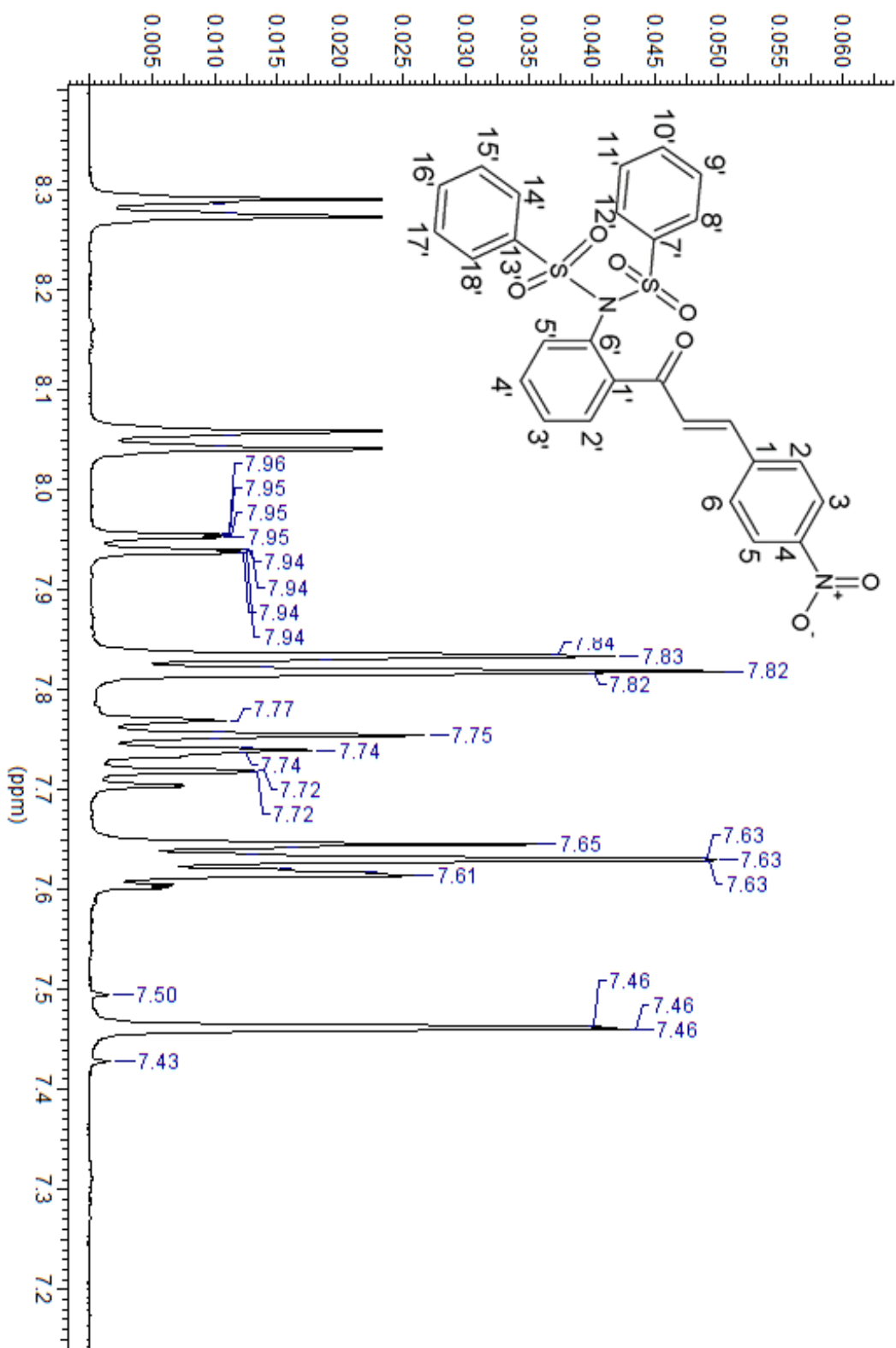


Figura 125: Espectro ampliado de 7,2 a 8,3 ppm N-(2-(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)fenil}bisbenzenosulfonamida **51**.

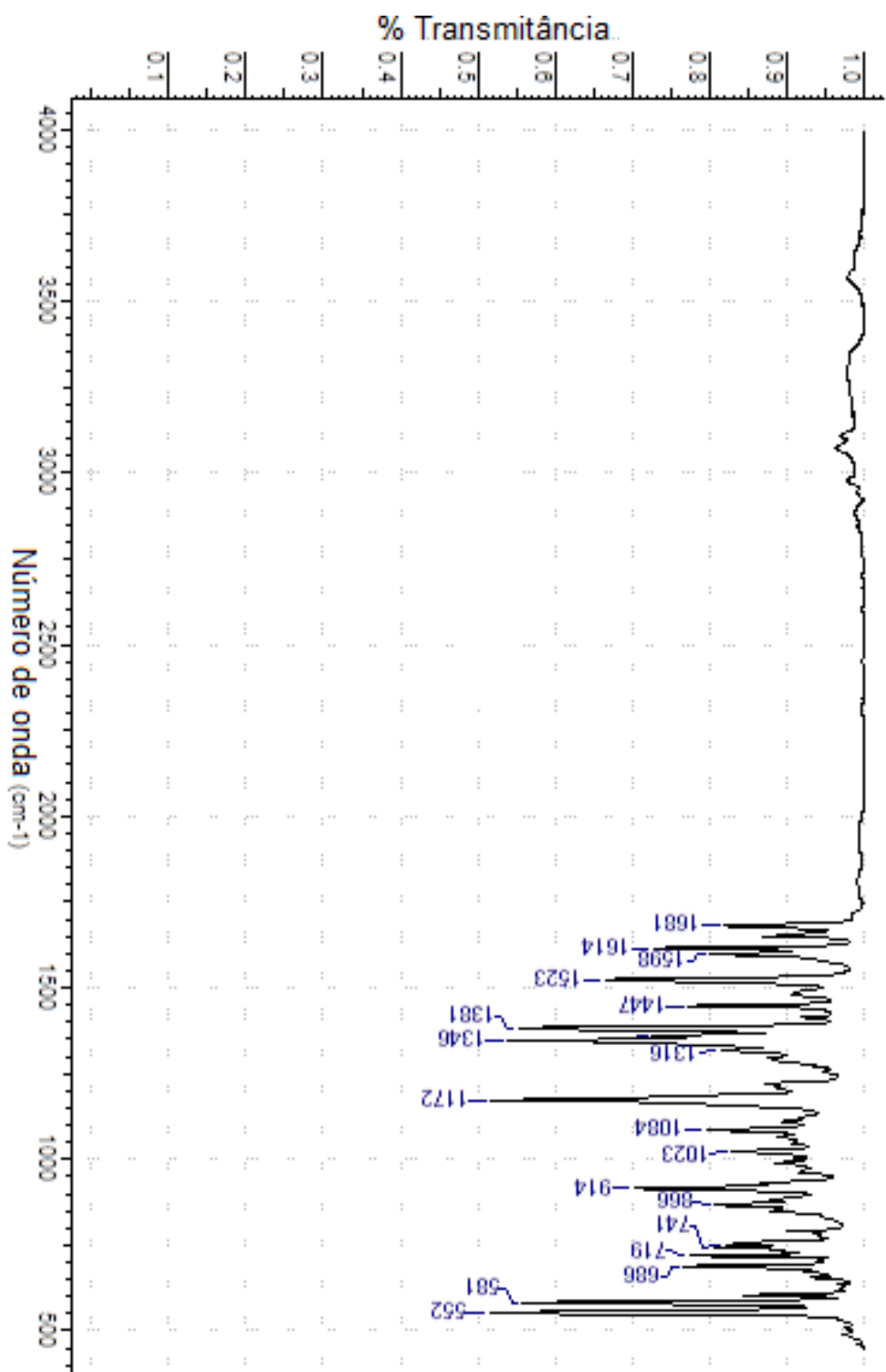


Figura 126: Espectro de IV- TF do N-(2-(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enil)fenilbisbenzenosulfonamida 51

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KREMERS, E.; URDANG, G. **History of Pharmacy**, J. P. USA, Lippincott Company, 1951.
2. RIETHMILLER, S., *Bull. Hist. Chem.*, 1999, 23, 28.
3. GENNARO, A. R. Remington. **A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2004.
4. GASSUL, E.I. et al. A theoretical and experimental study of the formation mechanism of 4-X-chalcones by the Claisen–Schmidt reaction. **Journal of Molecular Structure** 2000; 503 (3): 131-144.
5. SILVERMAN, R.B. **The organic chemistry of drug design and drug action**, San Diego: Academic, 1992. 422 p.
6. NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Antibacterial chalcones – bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 3047-3054, 2004.
7. 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**, v. 13, p. 1813-15-815, 2003.
8. BOUMENDJEL Ahcene¹, RONOT Xavier² and BOUTONNAT Jean³. **Chalcones Derivatives Acting as Cell Cycle Blockers: Potential Anti Cancer Drugs?. *Current Drug Targets***, 2009, 10, 363-371.
9. Babasaheb P. Bandgar a,b,* , Sachin A. Patil b, Rajesh N. Gacche c, Balaji L. Korbadi b, Balwant S. Hote b, Santosh N. Kinkar b, Shivkumar S. Jalde b. Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** 20 (2010) 730–733.
10. CHAVAN B. B. et.al. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones- A Review, **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, 2016.
11. MONTANARI, C.A. A química medicinal na próxima década. **Quím. Nova**, v. 23, p. 134-137, 2000.
12. PATRICK, G.L. **An introduction to Medicinal Chemistry**. 2nd, Oxford: Oxford University, 2001. 622 p.

13. THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 413 p.
14. BHATTACHARYA, G.; HERMAN, J.; DELFÍN, D.; SALEM, M. M.; BARSZCZ, T.; MOLLET, M.; RICCIO, G.; BRUN, R.; WERBOVETZ, K. A.; Synthesis and Antitubulin Activity of N1- and N4-Substituted 3,5-Dinitro Sulfanilamides against African Trypanosomes and Leishmania, *J. Med. Chem.*, v. 47, p.1823-1832, 2004.
15. GHORABA MM, Ragabb FA, Heibac HI, El-Hazek RM. *Anticancer and radio-sensitizing evaluation of some new thiazolopyrane and thiazolopyranopyrimidine derivatives bearing a sulfonamide moiety*. 2011, *Eur J Med Chem*, Vol. 46, pp. 5120-26.
16. BHATTACHARYA, G.; HERMAN, J.; DELFÍN, D.; SALEM, M. M.; BARSZCZ, T.; MOLLET, M.; RICCIO, G.; BRUN, R.; WERBOVETZ, K. A.; Synthesis and Antitubulin Activity of N1- and N4-Substituted 3,5-Dinitro Sulfanilamides against African Trypanosomes and Leishmania, *J. Med. Chem.*, v. 47, p.1823-1832, 2004.
17. BARNISH, I. T.; CROSS, P. E.; DICKINSON, R. P.; GADSBY, B.; PARRY, M. J.; RANDALL, M. J.; SINCLAIR, I. W.; Cerebrovasodilatation through Selective Inhibition of the Enzyme Carbonic Anhydrase. 2. Imidazo[2,1-b]thiadiazole and Imidazo[2,1-b]thiazolesulfonamides. *J. Med. Chem.*, v. 23, p. 117-121, 1980.
18. WALTER, M. E.; MORA, C.; MUNDSTOCK, K.; SOUZA, M. M.; PINHEIRO, A. O.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; Antinociceptive Properties of Chloromaleinimides and their Sulphonyl Derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* v. 337, p.201-206, 2004.
19. PELCZAR Jr, M.J.; CHAN, E.C.S.; KRIEG, N.R.; **Microbiologia: Conceitos e Aplicações**, vol. 2, 2ª ed.- São Paulo: Makron Book, 1996.
20. ALABURDA, J., RUVIERI, V., SHUNO, L., ALMEIDA, A.P., TIGLEA, P., SABINO, M., (2007), "**Sulfonamidas em leite por cromatografia líquida de alta eficiência com derivatização pré-coluna e detecção por fluorescência**", Pesquisa Agropecuária Brasileira, 42, pp. 1587-1592.
21. SACZEWSKI F, INNOCENTI A, SŁAWIŃSKI J, KORNICKA A, BRZOZOWSKI Z, POMARNACKA E et al. **Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of human cytosolic isozymes I and II and tumor-associated isozymes IX and XII with S-substituted 4-chloro-2-mercapto-5-methyl-benzenesulfonamides**. 2008.
22. GHORAB, M. M., et al *Bioorg Med Chem*, Vol. 16, pp. 3933-3. *Eur. J. Med. Chem.*, pp. 92, 682, 2015.

23. LEE, S.-A.; Lee, M.-S.; Ryu, H. W.; Kwak, T. K.; Kim, H.; Kang, M.; Jung, O.; Kim, H. J.; Park, K. H.; Lee, J. W.; **Cancer Biol. Ther.** , 11, 330, 2011.
24. DREWS, J.; **Science** (Washington, DC, U. S.) 2000, 287, 1960.
25. Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Heiba, H. I.; El-Gazzar, M. G.; Zahran, S. S.; 92, 682. **Eur. J. Med. Chem.** 2015.
26. Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V.; **Curr. Med. Chem.** 19, 209. 2012.
27. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H.; “**Química Farmacêutica**”. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S.A, 1988.
28. SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; “**Química Orgânica**”. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 2, 2009.
29. MC MURRY, J. **Química Orgânica**, v. 2. 4 ed. Rio de Janeiro: LTC, Cap 23. p. 1997.
30. COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, V.; **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookmam, 2005, 412p.
31. DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivities of Chalcones. **Current Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 1125-1149, 1999.
32. NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Antibacterial chalcones – bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 3047-3054, 2004.
33. 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**, v. 17, n. 1, p. 27-32, 1985.
34. DÍAZ-TIELAS, C.2, GRAÑA, E.2, REIGOSA, M.J.2, and SÁNCHEZ-MOREIRAS, A.M.2. **BIOLOGICAL ACTIVITIES AND NOVEL APPLICATIONS OF CHALCONES**. n. 3, p. 607-616, 2016.
35. FATHALLA, Q.A., AWAD, S.M., MOHAMED, M.S. Synthesis of New 2-Thiouracil-5-sulphonamide Derivates with Antibacterial and Antifungal Activity. **Arch pharm res.** Vol 28, nº11, 1205-1212, 2005.

36. DOMÍNGUEZ, J. N. et al. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. **II Farmaco** **60** 307–311, 2005.
37. 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.
38. 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.
39. CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; PURIFICACAO, M.; VERNAL, J.; CORDEIRO, M. N. S.; ZENTENO, M. E.; VILLARINO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, ROSENDO A.; TEREZI, H. Synthetic chalcones as efficient inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 18(23), 6227-6230, 2008.
40. MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; VERNAL, J.; VILLARINO, A.; GUIDO, R. V. C.; PERIZZOLO, P.; POIRIER, V.; WONG, D.; MARTINS, P. G. A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; ANDRICOPULO, A. D.; AV-GAY, Y.; TEREZI, H. Inhibition of Mycobacterium tuberculosis tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: Kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 18(11), 3783-3789, 2010.
41. NOWAKOWSKA, Z.; “A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones”. **European Journal of Medicinal Chemistry** 42 125-137, 2007.
42. KIM, S. N.; et al. In vitro and in vivo osteogenic activity of licochalcone A. **Amino Acids**, v.42, n.4, p. 1455-1465, 2012.
43. TAMES, S. F.A.; et al. Estudo in vivo do potencial osteogênico de uma chalcona em ferida crítica de calota craniana de ratos. **Brasilian Oral Research**, v. 24, n. 1, p. 128-149, 2010.
44. Yamamoto K¹, Kakegawa H, Ueda H, Matsumoto H, Sudo T, Miki T, Satoh T. Gastric cytoprotective anti-ulcerogenic actions of hydroxychalcones in rats. **Planta Med.** Oct;58 (5):389-93, 1992.
45. Hiba Iqbal • Visakh Prabhakar • Atul Sangith, Baby Chandrika • Ranganathan Balasubramanian. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activity of ring-A-monosubstituted chalcone derivatives, **Med Chem Res**, New York 2014

46. Go ML, Wu X, Liu XL. Chalcones: An update on cytotoxic and chemoprotective properties. **Curr Med Chem** 2005; 12(4): 481-99.
47. B. B. Chavan*1, A. S. Gadekar1, P. P. Mehta1, P. K. Vawhal1, A. K. Kolsure1, A. R. Chabukswar2. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones- A Review. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, 2016.
48. Wang, J. Chalcone Derivatives Inhibit Glutathione S-Transferase P1-1 Activity: Insights into the Interaction Mode of α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds, **Chem Biol Drug Des**; 73: 511–514, 2009.
49. MATTOS, M.C.; MARZORATI, L. "As Mecanísticos da Adição de Michael". **Quím. Nova**. vol. 22. n. 5, 1999.
50. Orlikova B, Tasdemir D, Golais F, Dicato M, Diederich M. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. **Genes Nutr**; 6(2): 125-47, 2011.
51. Li QS, Li CY, Lu X, Zhang H, Zhu HL. Design, synthesis and biological evaluation of novel (E)-alpha-benzylsulfonylchalcone derivatives as potential BRAF inhibitors. **Eur J Med Chem**; 50: 288-95, 2012.
52. Ducki S. Antimitotic chalcones and related compounds as inhibitors of tubulin assembly. **Anticancer Agents Med Chem**; 9(3): 336-47, 2009.
53. Zuo Y, Yu Y, Wang S, Shao W, Zhou B, Lin L, et al. Synthesis and cytotoxicity evaluation of biaryl-based chalcones and their potential in TNF α -induced nuclear factor- κ B activation inhibition. **Eur J Med Chem**; 50: 393-404, 2012.
54. Yang EB, Guo YJ, Zhang K, Chen YZ, Mack P. Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by chalcone derivatives. **Biochim Biophys Acta**; 1550(2): 144-52, 2001.
55. Srinivasan B, Johnson TE, Lad R, Xing C. Structure-activity relationship studies of chalcone leading to 3-hydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxy chalcone and its analogues as potent nuclear factor κ B inhibitors and their anticancer activities. **J Med Chem** 2009; 52(22): 7228-35.
56. Rizvi SU, Siddiqui HL, Nisar M, Khan N, Khan I. Discovery and molecular docking of quinolyl-thienylchalcones as anti-angiogenic agents targeting VEGFR-2 tyrosine kinase. **Bioorg Med Chem Lett**; 22(2): 942-4, 2012.
57. PEDRINI, F.S, SILVA, M. C. S. **Estudo das vias de sinalização**
Estudo das vias de sinalização envolvidas na apoptose induzida

por chalconas em células de leucemia linfoblástica aguda L-1210, Dissertação de mestrado (UFSC), 2012

58. Kim NY, Pae HO, Oh GS, Kang TH, Kim YC, Rhew HY, et al. Butein, a plant polyphenol, induces apoptosis concomitant with increased caspase-3 activity, decreased Bcl-2 expression and increased Bax expression in HL-60 cells. **Pharmacol Toxicol**; 88: 261-6, 2001.
59. Yit CC, Das NP. Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation. **Cancer Lett** 1994; 82: 65-72.
60. Kim NY, Pae HO, Oh GS, Kang TH, Kim YC, Rhew HY, et al. Butein, a plant polyphenol, induces apoptosis concomitant with increased caspase-3 activity, decreased Bcl-2 expression and increased Bax expression in HL-60 cells. **Pharmacol Toxicol**; 88: 261-6, 2001
61. Padhye S, Ahmad A, Oswal N, Sarkar FH. Emerging role of Garcinol, the antioxidant chalcone from *Garcinia indica* Choisy and its synthetic analogs. **J Hematol Oncol**; 2: 38(1-13), 2009
62. Hong J, Sang S, Park HJ, Kwon SJ, Suh N, Huang MT, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism and nitric oxide synthesis by garcinol and its derivatives. **Carcinogenesis**; 27: 278- 86, 2006
63. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H.; "Química Farmacêutica". Rio de Janeiro: **GUANABARA KOOGAN S.A**, 1988
64. LAWRENCE, N.J.; PATTERSON, R.P., OOI, L.L.; COOK, D.; DUCKI, S. Effects of alphasubstitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones, *Bioorganic & Medical chemical Letters*, n.16, p. 5844-5848, 2006. BARREIRO, Elieser J., FRAGA, Carlos A. M.; *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. 3 ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2015.
65. 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.
66. Walsh, C.; *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*, ASM Press: Washington, 2003.
67. Mostafa M. Ghorab a, c, *, Fatma A. Ragab b, Helmy I. Heiba a, Marwa G. El-Gazzar a, Sally S. Zahran a. Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry** 92, 682-692, 2015.

68. J. E. Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, Oxford, OUP, 2006.
69. S. Vandekerckhove, M. D'hooghe, Exploration of aziridine- and β -lactam-based hybrids as both bioactive substances and synthetic intermediates in medicinal chemistry, **Bioorg. Med. Chem.** 21 (13) 3643-3647, 2013.
70. C.R.M. Araujo, C.A. Leite Filho, V.L.A. Santos, G.L.A. Maia, A.D. Gonsalves, Drug development by molecular hybridization: a medicinal chemistry practice class using paracetamol and sulfadiazine tablets and the virtual tool SciFinder®, **Quím. Nova**, 38 (6) 868-873, 2015
71. C. Viegas-Junior, A. Danuello V.S. Bolzani, E.J. Barreiro, C.A. Fraga, Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes, **Curr. Med. Chem.** 14 (17) 1829-1852, 2007.
72. RANG, H. P.; RITTER, J. M.; DALE, M.M.; *Farmacologia*, 3a ed., Rio de Janeiro, **Guanabara Koogan**, 1997.
73. M. Valli, A.H. Betti, A. Danuello, M. Pivatto, F. Centuriao, C.B. Antonio, S.M.K. Rates, V.S. Bolzani, Pyridinic analog of the natural product (-)-spectaline as potential adjuvant for the treatment of central nervous system disorders, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 25 (10) 2247-2250, 2015
74. N. Piens, R. De Vreese, N. De Neve, K. Van Hecke, J. Balzarini, N. De Kimpe, M. D'hooghe, Synthesis of novel thymine- β -lactam hybrids and evaluation of their antitumor activity, **Synthesis** 46 (18) 2436-2444, 2014.
75. L.H. Jones, J. Burrows, N. Feeder, P. Glossop, K. James, R.M. Jones, A.S. Kenyon, S. Patel, D.F. Roberts, M.D. Selby, R.S. Strang, E.F. Stuart, M.A. Trevethick, J. Watson, K.N. Wright, N. Clarke, Molecular hybridization yields triazole bronchodilators for the treatment of COPD, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 25 (22) 5121-5126, 2015
76. S. Vandekerckhove, M. D'hooghe, Exploration of aziridine- and β -lactam-based hybrids as both bioactive substances and synthetic intermediates in medicinal chemistry, **Bioorg. Med. Chem.** 21 (13) 3643-3647, 2013.
77. P. Singh, A. Anand, V. Kumar, Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review, **Eur. J. Med. Chem.** 85 (2014) 758-777.
78. L.H. Jones, J. Burrows, N. Feeder, P. Glossop, K. James, R.M. Jones, A.S. Kenyon, S. Patel, D.F. Roberts, M.D. Selby, R.S. Strang, E.F.

- Stuart, M.A. Trevethick, J. Watson, K.N. Wright, N. Clarke, Molecular hybridization yields triazole bronchodilators for the treatment of COPD, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 25 (22) 5121-5126, 2015.
79. M. Sharma, K. Chauhan, R. Shivahare, P. Vishwakarma, M.K. Suthar, A. Sharma, S. Gupta, J.K. Saxena, J. Lal, P. Chandra, B. Kumar, P.M.S. Chauhan, Discovery of a new class of natural product-inspired quinazolinone hybrid as potent antileishmanial agents, **J. Med. Chem.** 56 (11) 4374-4392, 2013.
80. P. Hernandez, M. Cabrera, M.L. Lavaggi, L. Celano, I. Tiscornia, T.R. da Costa, L. Thomson, M. Bollati-Fogolin, A.L.P. Miranda, L.M. Lima, E.J. Barreiro, M. González, H. Cerecetto, Discovery of new orally effective analgesic and anti-inflammatory hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives, **Bioorg. Med. Chem.** 20 (6) () 2158-2171, 2012.
81. X.-Y. Lu, Z.-C. Wang, S.-Z. Ren, F.-Q. Shen, R.-J. Man, H.-L. Zhu, Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 26 (15) 3491-3498, 2016
82. Jin Hyo Kim,[a, c] Hyung Won Ryu,[b] Jae Hoon Shim,[a] Ki Hun Park,[b] and. Development of New and Selective Trypanosoma cruzi trans-Sialidase Inhibitors from Sulfonamide Chalcones and Their Derivatives. **ChemBioChem**, 10, 2475 – 2479, 2009.
83. W.D. Seo, J.H. Kim, J.E. Kang, H.W. Ryu, M.J. Curtis-Long, H.S. Lee, M.S. Yang, K.H. Park, Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 15 (24) 5514-5516, 2005.
84. Stephen G. Withers*^[a] W.D. Seo, J.H. Kim, J.E. Kang, H.W. Ryu, M.J. Curtis-Long, H.S. Lee, M.S. Yang, K.H. Park, Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 15 (24) () 5514-5516, 2005.
85. X.-Y. Lu, Z.-C. Wang, S.-Z. Ren, F.-Q. Shen, R.-J. Man, H.-L. Zhu, Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 26 (15) 3491-3498, 2016.
86. Jin Hyo Kim,[a, c] Hyung Won Ryu,[b] Jae Hoon Shim,[a] Ki Hun Park,[b] and. Development of New and Selective Trypanosoma cruzi trans-Sialidase Inhibitors from Sulfonamide Chalcones and Their Derivatives. **ChemBioChem**, 10, 2475 – 2479, 2009.

87. Stephen G. Withers*^[a] W.D. Seo, J.H. Kim, J.E. Kang, H.W. Ryu, M.J. Curtis-Long, H.S. Lee, M.S. Yang, K.H. Park, Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 15 (24) 5514-5516, 2005.
88. H. Mirzaei, S. Emami, Recent advances of cytotoxic chalconoids targeting tubulin polymerization: Synthesis and biological activity, **Eur. J. Med. Chem.** 121 () 610-639, 2016.
89. FLASEY, A.R., WALSH, E.E. Respiratory syncytial virus infection in adults. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 13, p. 371–384, 2000.
90. X.-Y. Lu, Z.-C. Wang, S.-Z. Ren, F.-Q. Shen, R.-J. Man, H.-L. Zhu, Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 26 (15) 3491-3498, 2016
91. W.D. Seo, J.H. Kim, J.E. Kang, H.W. Ryu, M.J. Curtis-Long, H.S. Lee, M.S. Yang, K.H. Park, Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 15 (24) 5514-5516, 2005.
92. X.-Y. Lu, Z.-C. Wang, S.-Z. Ren, F.-Q. Shen, R.-J. Man, H.-L. Zhu, Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 26 (15) 3491-3498, 2016.
93. KIM, Tae-Hee¹, Woo Duck Seo¹, Hyung Won Ryuc , Haeng Ran Seo, Yeung Bae Jin, Minyoung Lee, Young-Hoon Ji, Ki Hun Park, Yun-Sil Lee, Anti-tumor effects by a synthetic chalcone compound is mediated by c-Myc-mediated reactive oxygen species production, **Chemico-Biological Interactions**, 2010.
94. Lee, S.-A.; Lee, M.-S.; Ryu, H. W.; Kwak, T. K.; Kim, H.; Kang, M.; Jung, O.; Kim, H. J.; Park, K. H.; Lee, J. W.; **Cancer Biol. Ther.**, 11, 330, 2011.
95. Ghorab, M.M., F.A. Ragab, H.I. Heiba, M.G. El-Gazzar, S.S. Zahran, Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives, **Eur. J. Med. Chem.** 92 682-692, 2015.
96. SILVA, C.R., F.F.V. Borges, A. Bernardes, C.N. Perez, D. de M. e Silva, L. Chen-Chen, Genotoxic, Cytotoxic, Antigenotoxic, and Anticytotoxic Effects of Sulfonamide Chalcone Using the Ames Test and the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test, **PLoS One.** 10) e0137063, 2015.

97. Liga Acadêmica de Cancerologia–LACAN <https://lacanufpi.wordpress.com/2013/03/26/qual-a-origem-da-palavra-cancer/>, em 28 de janeiro de 2017.
98. RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Editora da ULBRA, 356p., 2003.
99. BEZERRA, D. P Tese de Doutorado, Fortaleza, 255 p., 2008.
100. LIOTTA, L. A.; KOHN, E. C. The microenvironment of the tumourhost interface. **Nature**, v.411, 375-379p., 2001.
101. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. Pathology Basis of Disease. China: **WB Saunders**, 1552 p., 2004.
102. Santos Bastos^a, Danilo Barauna Nascimento da Costa^a, Rafael Barreto Vieira Valois^a, Clauberto Rodrigues de Oliveira^a, Marismar Fernandes do Nascimento^a, Grace Anne Azevedo Dória^b, Ricardo Amaral Guimarães^b, Cláudia Andréa Lima Cardoso^c, Isabel Bezerra Lima-Verde^{a,d}, Francine F. Padilha^{a,d}, Margarete Zanardo Gomes^{a,d}, Juliana Cordeiro Cardoso^{a,d}, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior^{a,d}. Safety use and apoptosis-related antitumor effect of aqueous extract of Punica granatum Linn in Sarcoma 180 murine model. **Food and Chemical Toxicology**. Aracaju, Sergipe, 2014.
103. DANIEL, P. B. Estudo Farmacológico das Propriedades Anticâncer da Piplartina. UFC, Fortaleza Ce, 2011.
104. Santos Bastos^a, Danilo Barauna Nascimento da Costa^a, Rafael Barreto Vieira Valois^a, Clauberto Rodrigues de Oliveira^a, Marismar Fernandes do Nascimento^a, Grace Anne Azevedo Dória^b, Ricardo Amaral Guimarães^b, Cláudia Andréa Lima Cardoso^c, Isabel Bezerra Lima-Verde^{a,d}, Francine F. Padilha^{a,d}, Margarete Zanardo Gomes^{a,d}, Juliana Cordeiro Cardoso^{a,d}, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior^{a,d}. Safety use and apoptosis-related antitumor effect of aqueous extract of Punica granatum Linn in Sarcoma 180 murine model. **Food and Chemical Toxicology**. Aracaju, Sergipe, 2014.
105. OMS/IARC Library Cataloguin Publication Data: World cancer report 2014/edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. 2015.
106. World Cancer Research Fund (WCRF).
107. INCA. Incidência de Câncer no Brasil <http://www2.inca.gov.br/wps/>

wcm/connect/cancer/site/oquee Acessado em 28 de dezembro de 2016, 100p.

108. INCA. Incidência de Câncer no Brasil [www.inca.gov.br/estimativa/ 2016](http://www.inca.gov.br/estimativa/2016) Acessado em 03 de janeiro de 2017.
109. OMS/IARC Library Cataloguin Publication Data: World cancer report 2014/edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. 2015.
110. BRANNON-PEPPAS, L. & BLANCHETTE. J. O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Ver.*, v.56, 1649-1659p., 2004.
111. MONTANARI, C.A. A química medicinal na próxima década. *Quím. Nova*, v. 23, p. 134-137, 2000.
112. Kim, J.H. et al. Development of New and Selective Trypanosoma cruzi trans-Sialidase Inhibitors from Sulfonamide Chalcones and Their Derivatives, *ChemBioChem*, 10, 2475 – 2479, 2009.
113. SHELDRIK, G. M. **SHELXS-97**: program for crystal structure resolution. Göttingen, **Germany: University of Göttingen**, 1997.
114. FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 837-838, 1999.
115. ARAGÃO, A. Q.; FERNANDES, W. B. ; MARTINS, F. T. ; NODAP., C. ; LARIUCCI, C., NAPOLITANO, H. 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.
116. FERNANDES, W. B., **Caracterização De Duas Sulfonamidas E De Um Análogo De Chalcona Tipo Retinoide**; Dissertação de mestrado – Universidade Estadual de Goiás, 2011.
117. ARAGÃO, Ângelo Queiroz, **Síntese E Avaliação Do Potencial Antitumoral De Derivados De Sulfonamidas E Chalconas**, Dissertação de Mestrado, UEG, 2011.
118. SILVERSTEIN; BASSLER & MORRIL. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Ed Guanabara Koogan, 5º ed. Rio de Janeiro, 1994.

119. PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. CENGAGE Learning, 2010.
120. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J. Immunol. Methods**, 65: 55-63, 1983.
121. TACAR, O.; SRIAMORNSAK, P.; DASS, C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. **J Pharm Pharmacol**. v.65; n.2; p. 157-70, 2013.
122. Castro, M. R. C.; Aragão, A. Q.; Napolitano, H. B.; Noda-Perez, C.; Martins, F. T.; *Darlene P. K. Queiroz, a Luiz Henrique K. Queiroz Júnior, a Stefânio Barreto, b Manoel O. de Moraes b and Felipe Terra Martins*, a*. Conformational Variability in Sulfonamide Chalcone Hybrids: Crystal Structure and Cytotoxicity. **J. Braz. Chem. Soc.**, Vol. 00, No. 00, 1-15, 2016.
123. RAMALHO, S. D., “**Síntese, caracterização e avaliação do potencial bioativo de derivados de chalconas**”. Dissertação de mestrado – Universidade Estadual de Goiás, 2011.
124. PATRICK, G. An Introduction to Medicinal Chemistry. 3ed, New York: Oxford University Press Inc, 2005, 345p.