



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção
para a Indústria de Serviços

PRODUÇÃO DE CHALCONAS E SUAS DIVERSAS APLICAÇÕES, COM ÊNFASE EM SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Vinicius Costa Amador - vinicius.costa.amador@gmail.com

Gérsia Gonçalves de Melo - gersiafera@gmail.com

Emanuele Cardoso Dias - dias_sigma@hotmail.com

Franklin Ferreira de Farias Nóbrega - franklinnobrega@yahoo.com.br

Resumo

A necessidade de inovação e carência da descoberta de novos fármacos para patologias com ausência de tratamento adequado, juntamente com a pressão promovida pela própria competitividade industrial compõe a principal justificativa para os acentuados investimentos financeiros realizados pelas indústrias, caracterizando evento ordinário nos últimos anos. A produção de chalconas sintéticas mostra-se uma estratégia deveras promissora na formação de métodos terapêuticos alternativos para diversas doenças, visto que, estas apresentam uma gama de atividades biológicas já exploradas por diversos grupos de pesquisa em todo o mundo. Desta forma, o objetivo desta revisão remete-se a mensuração da relevante importância proporcionada pelos efeitos biológicos característicos das chalconas, apresentando também posteriormente, técnicas já consolidadas que viabilizam a síntese de chalconas, tanto convencionais quanto recentes, que promovem a otimização do processo. A estratégia sintética mais utilizada para a construção do núcleo chalcônico advém das reações de Claisen-Schmidt entre aril-cetonas e derivados de benzaldeído, no entanto a adoção de técnicas de irradiação ultrassônica e de micro-ondas, além do desenvolvimento de novos catalisadores, aumentaram os rendimentos reacionais. De fato, as chalconas são moléculas de alto potencial industrial, apresentando síntese e manuseio relativamente simples, amplamente descritas na literatura. A otimização dos processos de síntese, acarreta em melhores rendimentos dos produtos, além de incorporar técnicas que atenuam os custos de produção e conseqüentemente acentuam os lucros.

Palavras-chave: Chalconas, Atividades Farmacológicas, Potencial Industrial.



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção
para a Indústria de Serviços

Abstract

The need for innovation and lack of discovery of new drugs for diseases with absence of proper treatment combined with the bent promoted by industrial competitiveness, composes the main reason for the sharp financial investments by industries, featuring regular event in recent years. The synthetic chalcones shows a rather promising strategy for alternative treatment methods for various diseases, since they provide a range of biological activities that have already been exploited by several research groups all over the world. This review aims the measurement of relevant importance afforded by the characteristic of biological effects of chalcones, also featuring later techniques already established that enable the synthesis of chalcones, both conventional and new techniques, that promotes the optimization process. The most commonly used synthetic strategy for the construction of chalcone core arise from Claisen - Schmidt reactions between aryl ketones and benzaldehyde derivatives, however the adoption of ultrasonic irradiation technique and microwave, and the development of new catalysts, increased the reaction proceeds. Indeed, chalcones are molecules of high industrial potential, presenting relatively simple synthesis and handling, widely described in the literature . The optimization of synthesis, shows better yields of products, and incorporate techniques that reduce production costs and consequently a high profits.

Keywords: Chalcones, Pharmacological Activities, Industrial Potential.

1. Introdução

A resistência adquirida por parasitas a medicamentos convencionais têm imposto grande desafio as indústrias farmacêuticas na busca pelo desenvolvimento de novas drogas. A necessidade de inovação e carência da descoberta de novos fármacos para patologias com ausência de tratamento adequado, juntamente com a pressão promovida pela própria competitividade industrial compõe a principal justificativa para os acentuados investimentos financeiros realizados pelas indústrias, caracterizando evento ordinário nos últimos anos.

Os produtos naturais, de forma geral, apresentam uma relevante importância para a elaboração de medicamentos e torna-se importante a elucidação de seus mecanismos de ação



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção para a Indústria de Serviços

(KIMURA et al., 2001). Pesquisas com produtos naturais são responsáveis direta ou indiretamente pela caracterização da estrutura e função de diversos compostos conhecidos.

Segundo Ávila (2008), esses produtos fornecem fármacos, muitas vezes, de difícil síntese, podem servir como protótipos para o desenvolvimento de novas biomoléculas, possibilitam a análise das relações estrutura-atividade e permitem ainda ligeiras modificações em seu esqueleto tornando-os menos tóxicos e mais eficazes.

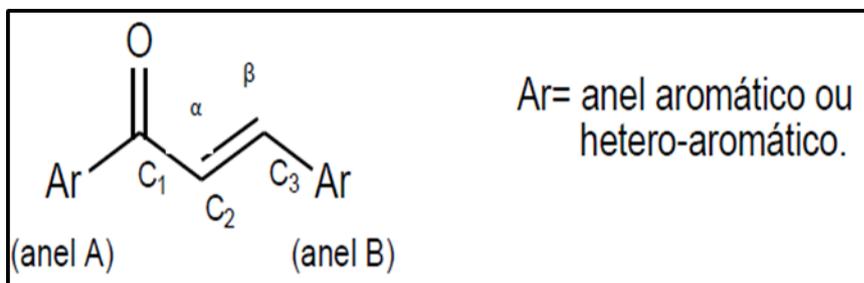
A produção de chalconas sintéticas mostra-se uma estratégia deveras promissora na formação de métodos terapêuticos alternativos para diversas doenças, visto que, estas apresentam uma gama de atividades biológicas já exploradas por diversos grupos de pesquisa em todo o mundo.

Ressalta-se assim que, o objetivo desta revisão remete-se a mensuração da relevante importância proporcionada pelos efeitos biológicos característicos das chalconas, os quais justificam os investimentos na produção sintética destas moléculas, fazendo-se uso de levantamento literário para credibilidade do mesmo, apresentando também posteriormente, técnicas já consolidadas que viabilizam a síntese de chalconas, tanto convencionais quanto recentes, que promovem a otimização do processo.

2. Chalconas e seus Efeitos Biológicos

As chalconas podem ser definidas estruturalmente como, moléculas de cadeia aberta, estas contendo dois anéis aromáticos, os quais são ligados por um grupo enona de três carbonos, sendo assim, pode-se dizer que estas são cetonas α,β -insaturadas, onde um anel aromático está diretamente ligado à carbonila (Anel A) e o outro ao carbono β da função olefínica (Anel B), como mostrado na Figura 1. Biologicamente, podem ser descritas ainda como, uma classe de compostos pertencente a família das fitoalexinas, produzidas durante a biossíntese de flavonoides, sendo precursora destes (FONSECA, 2012).

Figura 1- Estrutura geral das chalconas



Fonte: Fonseca (2012)

Este grupo de moléculas apresenta como característica marcante a pigmentação amarela, que em meio alcalino passa a ser vermelha. São geralmente identificados nas plantas e a cor que proporciona nos vegetais constitui importante papel no sistema ecológico, visto que atraem insetos e pássaros favorecendo assim a polinização.

A classificação das chalconas é realizada de acordo com as substituições no anel A e B, por grupos OH e OCH₃ e as características específicas que diferenciam estes compostos de outros flavonoides são a presença de ligação α,β -insaturada e ausência de um anel C (KOZLOWSKI et al., 2007). Os substituintes presentes no grupo B podem variar de um a três. As chalconas de origem vegetal são sempre substituídas e, entre as mais comuns, localizadas no núcleo aromático, estão hidroxilas, metoxilas, O-glicosilas, C-glicosilas e C-alquilas (ZUANAZZI, 2000 apud NAVARINI, 2007). As características estruturais mensuradas são responsáveis por inúmeras atividades biológicas e conseqüentemente a remoção de algum desses aspectos ocasiona a inativação do composto (MENG et al, 2004).

3. Atividade Farmacológica das Chalconas

As chalconas possuem inúmeras propriedades biológicas, por este motivo têm sido amplamente estudada, visto suas potenciais aplicações em diversas áreas da indústria. Uma das propriedades já exploradas industrialmente remete-se ao poder adoçante que algumas destas moléculas proporcionam. No âmbito da indústria farmacêutica, são inúmeros os trabalhos que promovem o desenvolvimento de novos fármacos através da utilização dessas substâncias.



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção para a Indústria de Serviços

O amplo espectro de atividades biológicas apresentados pelas chalconas por si só já qualificaria estas como demasiadamente promissoras para obtenção de princípios ativos, no entanto, outra característica tão importante quanto a mencionada anteriormente é a versatilidade sintética que estes compostos possuem, acarretando um sobressalto ainda maior quando os mesmos são comparados com outros produtos naturais, aumentando consideravelmente o interesse químico e farmacológico nestas moléculas.

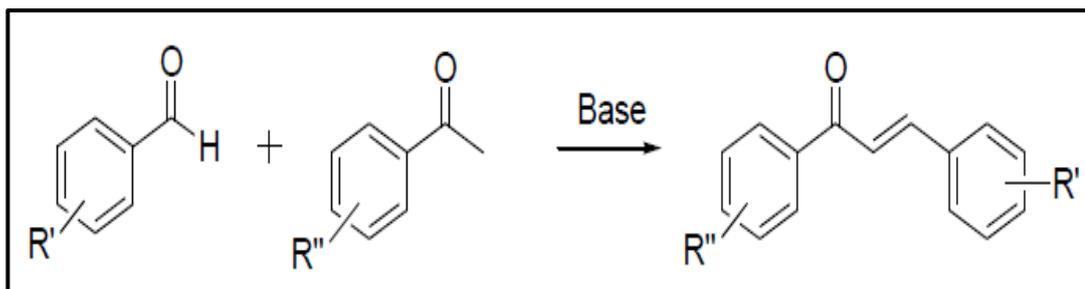
Várias atividades farmacológicas destas moléculas já foram observadas e descritas. Dentre as atividades relatadas estão: anti-ulcerogênica (YAMAMOTO, et al., 1992; DIMMOCK, et al., 1999; SASAJIMA, et al., 1978), atividade antibacteriana (DIMMOCK et al., 1999; NIELSEN et al., 2004) e bacteriostática, inclusive contra *Mycobacterium tuberculosis* (PAPPANO et al., 1985), atividade antiviral (ISHITSUKA et al., 1982; NINOMIYA et al., 1990; DIMMOCK et al., 1999), atividade antifúngica (DIMMOCK et al., 1999; OPLETALOVA & SEDIVY, 1999; LOPEZ et al., 2001; BOECK et al., 2005), atividade antimalárica (LI et al., 1995; DIMMOCK et al., 1999; RAM et al., 2000; DOMINGUEZ et al., 2001; LIU et al., 2001; DOMINGUEZ et al., 2005), atividade antileishmânia (NIELSEN et al., 1998; DIMMOCK et al., 1999; KAYSER & KIDERLEN, 2001; BOECK et al., 2006), atividade antioxidante (ANTO et al., 1995; DIMMOCK et al., 1999; MUKHERJEE et al., 2001), antiinflamatória (BATT et al., 1993; SOGAWA et al., 1993; HERENCIA et al., 1998; DESHPANDE et al., 1999; DIMMOCK et al., 1999; HERENCIA et al., 1999; HERENCIA et al., 2002; ROJAS et al., 2002; KO et al., 2003; MENG et al., 2004; RANI et al., 2004; WON et al., 2005) e antitumoral (YAMAMOTO et al., 1991; SHIBATA, 1994; ANTO et al., 1995; XIA et al., 2000; NAM et al., 2003; RAO et al., 2004; TAKAHASHI et al., 2004; WON et al., 2005).

4. Síntese de Chalconas

Como mencionado no tópico anterior, as chalconas naturais apresentam como fator de diversificação a natureza e posição dos substituintes presentes nos anéis A e B. Geralmente, observam-se grupos hidroxilas, metoxilas, *O*-glicosilas, *C*-glicosilas e *C*-alquilas, distribuídos nas posições *orto*, *meta* e *para* (ZUANAZZI, 2002). No entanto, a química orgânica sintética a partir de seus adventos permite a produção destes biocompostos com uma variedade de substituintes amplamente versátil.

Segundo Fonseca (2012), a estratégia sintética mais utilizada para a construção do núcleo chalcônico advêm das reações de Claisen-Schmidt entre aril-cetonas e derivados de benzaldeído (Figura 2).

Figura 2- Esquema geral das reações de condensação de Claisen-Schmidt

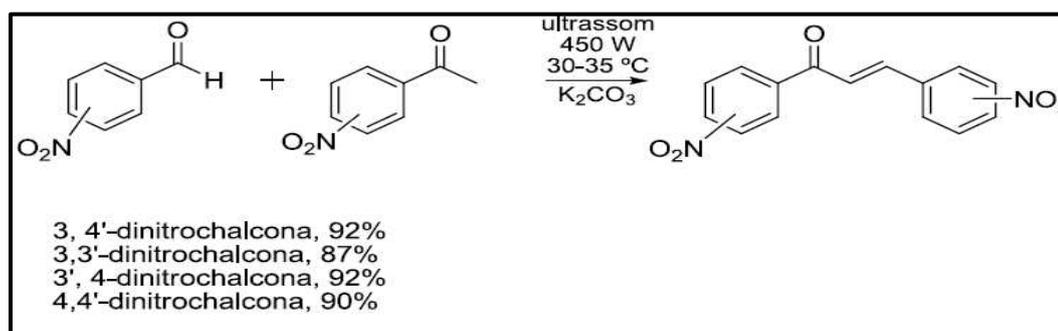


Fonte: Fonseca (2012)

Fonseca(2012) apresenta um respaldo sobre este tipo de condensação aldólica, desde seu método convencional ao mais rebuscado. A formulação metodológica convencional requeria a presença de uma base catalítica, um moroso tempo de reação (3-24 h), variando de acordo com os substituintes presentes nos anéis aromáticos e acarretava em rendimentos moderados do produto, no entanto a adoção de técnicas de irradiação ultrassônica e de micro-ondas, além do desenvolvimento de novos catalisadores aumentou os rendimentos reacionais, otimizando assim o processo de síntese das chalconas.

O sucesso da utilização do ultrassom na síntese de dinitrochalconas foi descrito por Wei *et al.*(2005), tem sido realizada mediante reação entre nitrobenzaldeído, nitroacetofenona e carbono de potássio solubilizados em metanol. A formação dos produtos desejados ocorreu e curto tempo e em ótimos rendimentos (Figura 3).

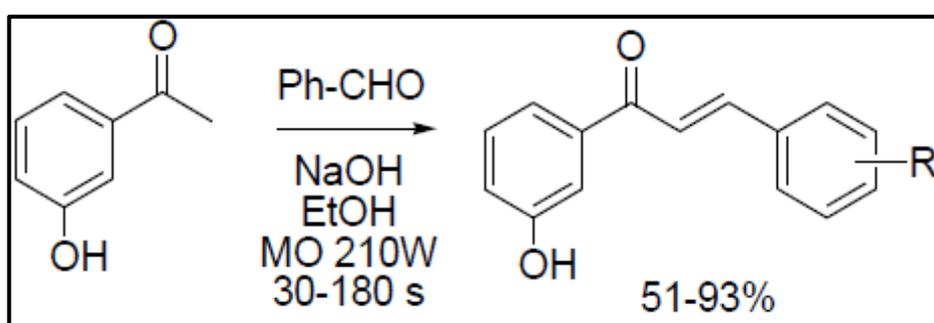
Figura 3- Estratégia sintética para síntese de dinitrochalconas assistida por ultrassom



Fonte: Fonseca (2012)

Já a adoção de técnicas de irradiação ultrassônica foi fundamental para obtenção de chalconas nitrogenadas, tendo em vista que, não foi possível a obtenção de 3,4'-dinitrochalcona sob metodologia similar convencional. Similarmente, o processo com irradiação de micro-ondas também possui suas vantagens e limitações: as heteroaril chalconas por exemplo, mostram-se instáveis para esta técnica, apresentando apenas produtos de decomposição, já a maioria das 3'-hidroxiaril chalconas apresentam rendimento de 51-93%, por meio desta (Figura 4).

Figura 3- Estratégia sintética para síntese de dinitrochalconas assistida por ultrassom



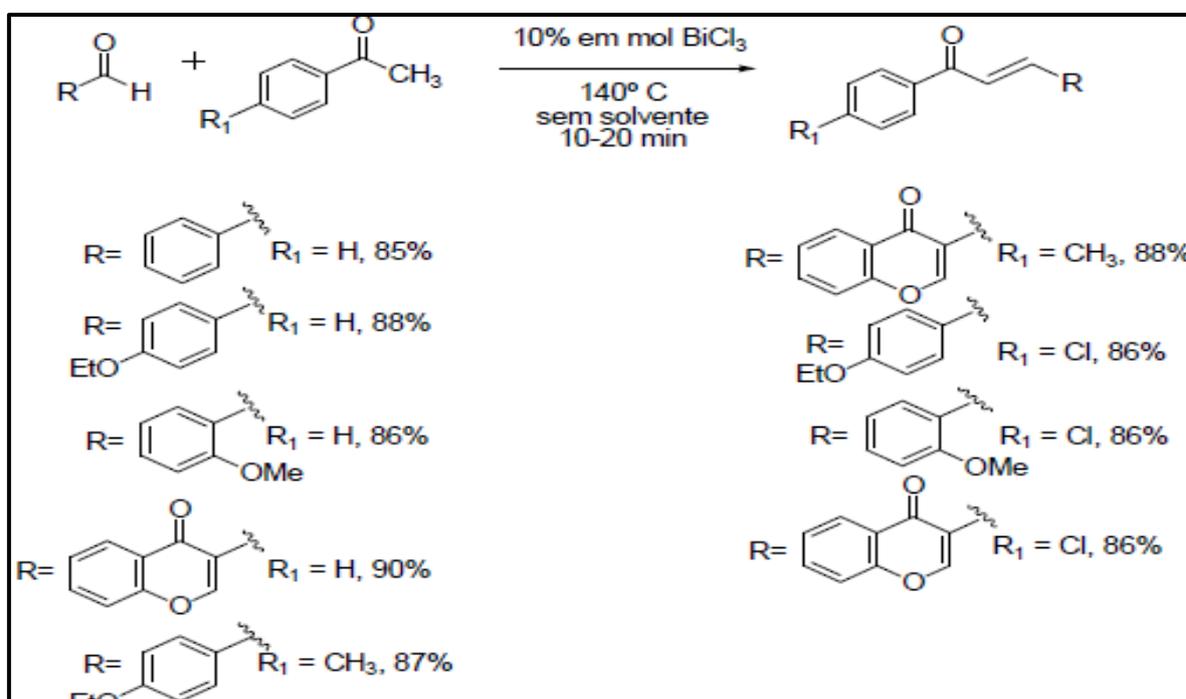
Fonte: Fonseca (2012)

Salienta-se que, apesar das reações de Claisen-Schmidt geralmente exigirem um tempo relativamente moroso, estas constituem as ferramentas sintéticas cruciais para a produção de moléculas-alvo de interesse, principalmente quando estas apresentarem características limitantes a metodologias mais rebuscadas.

Descrições sobre o uso de catalisadores nessas reações também foram amplamente realizadas. Climent e colaboradores (2004) constataram que, hidrotalcitas calcinadas (fonte de óxidos mistos de magnésio e alumínio) são promissoras para estas reações, principalmente quando relacionados a óxidos mistos com proporção molar Al/(Al+Mg) igual a 0,25 e com um teor em massa de 35% de água. Sandhu e colaboradores (2010) em reações de Claisen-Schmidt em condições livres de solventes, adotaram o cloreto de bismuto (III) como catalisador não tóxico, engajando-se a política do ecologicamente sustentável, esta abordagem resultou em produtos com elevados rendimentos, em tempos curtos de reação (10-20 min) e ainda sem formação de resíduos poluentes, resultando numa forma simples e de baixo custo para síntese de chalconas substituídas.

Quando formadas tais biomoléculas, a introdução de átomos ou grupos no esqueleto das chalconas, ou mesmo a utilização destas como matérias-primas na tentativa de obter novas substâncias pode ser realizado por diversas outras reações, no entanto as mais descritas na literatura remetem-se às reações de halogenação na ligação α , β -insaturada das chalconas, ou ainda, a introdução de anéis triazólicos a estrutura das chalconas, este último abrangendo atualmente relevante destaque devido às propriedades intrínsecas interessantes e ampla variedade de atividades biológicas que estes compostos apresentam (FONSECA, 2012).

Figura 4- Síntese de chalconas catalisada por cloreto de bismuto sob condições livre de solvente



Fonte: Fonseca (2012)

5. Conclusão

As chalconas são moléculas de alto potencial industrial, com ênfase nas áreas alimentícia, agroquímica e principalmente farmacológica, apresentando síntese e manuseio relativamente simples, amplamente descritas por diversos autores na literatura, evidenciando inclusive as diversas atividades destas.

Ratifica-se que a acentuação de pesquisas visando a produção sintética destas moléculas em larga escala é evidentemente promissora, visto que, o aprofundamento dos estudos pode levar



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção para a Indústria de Serviços

a otimização dos processos de síntese, acarretando em melhores rendimentos dos produtos ou mesmo incorporando técnicas que atenuem os custos de produção e conseqüentemente acentuem os lucros. Vale salientar ainda que, a demanda de pesquisas permite que as indústrias detentoras de informações com maior relevância beneficiem o desenvolvimento progressivo das mesmas e se sobressaiam sobre as demais.

REFERÊNCIAS

ANTO, R. J., SUKUMARAN, K., et al. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. *Cancer Lett*, 97(1): 33-7, 1995.

ÁVILA, H. P. Atividade Antibacteriana de Chalconas. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

BATT, D. G., GOODMAN, R. et al. 2'-substituted chalcone derivatives as inhibitors of interleukin-1 biosynthesis. *J Med Chem*, 36(10): 1434-42, 1993.

BOECK, P., BANDEIRA FALCAO, C. A. et al. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorg Med Chem*, 14(5): 1538-45, 2006.

BOECK, P., LEAL, P. C. et al. Antifungal activity and studies on mode of action of novel xanthoxyline-derived chalcones. *Arch Pharm (Weinheim)*, 338(2-3): 87-95, 2005.

CHIARADIA, L. D. Obtenção de Chalconas Sintéticas com Potencial Atividade Biológica. 2006. 199f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Campina Grande, 2006.

Climet, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Veltuy, A. *J. Catal.* 2004, 221, 474.

DESHPANDE, A. M., ARGADE, N. P. et al. Synthesis and screening of a combinatorial library of naphthalene substituted chalcones: inhibitors of leukotriene B4. *Bioorg Med Chem*, 7(6): 1237-40, 1999.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivities of Chalcons. *Current Medicinal Chemistry*, v. 6, p. 1125-1149, 1999.

DOMINGUEZ, J. N., CHARRIS, J. E. et al. Synthesis of quinolinyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. *Eur J Med Chem*, 36(6): 555-60, 2001.

DOMINGUEZ, J. N., LEON, C. et al. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Farmaco*, 60(4): 307-11, 2005.



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção para a Indústria de Serviços

FONSECA, P. da F. Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas. 2012. 214f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, 2012.

HERENCIA, F., FERRANDIZ, M. L. et al. Novel anti-inflammatory chalcone derivatives inhibit the induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in mouse peritoneal macrophages. *FEBS Lett*, 453(1-2): 129-34, 1999.

HERENCIA, F., FERRANDIZ, M. L. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 8(10): 1169-74, 1998.

HERENCIA, F., LOPEZ-GARCIA, M. P. et al. Nitric oxide-scavenging properties of some chalcone derivatives. *Nitric Oxide*, 6(2): 242-6, 2002.

ISHITSUKA, H., NINOMIYA, Y. T. et al. Direct and specific inactivation of rhinovirus by chalcone Ro 09-0410. *Antimicrob Agents Chemother*, 22(4): 617-21, 1982.

KAYSER, O. & KIDERLEN, A. F. In vitro leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. *Phytother Res*, 15(2): 148-52, 2001.

KO, H. H., TSAO, L. T. et al. Structure-activity relationship studies on chalcone derivatives. The potent inhibition of chemical mediators release. *Bioorg Med Chem*, 11(1): 105-11, 2003.

KOZLOWSKI, D.; TROUILLAS, P. et al. Density functional theory study of the conformational, electronic, and antioxidant properties of natural chalcones. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 111, p. 1138-1145, 2007.

Kumar, D.; Suresh & Sandhu, J. S.; *Green Chem. Lett. Rev.* 2010, 3, 283.

LI, R., KENYON, G. L. et al. In vitro antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *J Med Chem*, 38(26): 5031-7, 1995.

LIU, M., WILAIRAT, P. et al. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones [corrected]: structure-activity relationship analysis. *J Med Chem*, 44(25): 4443-52, 2001.

LOPEZ, S. N., CASTELLI, M. V. et al. In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. *Bioorg Med Chem*, 9(8): 1999-2013, 2001.

MACHT, D. I. - The history of opium and some of its preparation and alkaloids. *JAMA*, 1915, 64, 477.

MENG, C. Q., ZHENG, X. S. et al. Discovery of novel heteroaryl-substituted chalcones as inhibitors of TNF- α -induced VCAM-1 expression. *Bioorg Med Chem Lett*, 14(6): 1513-7, 2004.



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção para a Indústria de Serviços

MENG, C. Q.; ZHENG, X. S. et al. Discovery of novel heteroaryl-substituted chalcones as inhibitors of TNF- α -induced VCAM-1 expression. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 14, n. 6, p. 1513-1517, 2004.

MUKHERJEE, S., KUMAR, V. et al. Synthetic and biological activity evaluation studies on novel 1, 3-diarylpropenones. *Bioorg Med Chem*, 9(2): 337-45, 2001.

NAM, N. H., KIM, Y. et al. Cytotoxic 2', 5'-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity. *Eur J Med Chem*, 38(2): 179-87, 2003.

NAVARINI, A. L. F. Avaliação do Efeito de Chalconas sobre a Linhagem Celular B16-F10 de Melanona. 2007. 130f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, 2007.

NIELSEN, S. F., BOESEN, T. et al. Antibacterial chalcones--bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. *Bioorg Med Chem*, 12(11): 3047-54, 2004.

NIELSEN, S. F., CHRISTENSEN, S. B. et al. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. *J Med Chem*, 41(24): 4819-32, 1998.

NINOMIYA, Y., SHIMMA, N. et al. Comparative studies on the antirhinovirus activity and the mode of action of the rhinovirus capsid binding agents, chalcone amides. *Antiviral Res*, 13(2): 61-74, 1990.

OPLETALOVA, V. & SEDIVY, D. Chalcones and their heterocyclic analogs as potential antifungal chemotherapeutic agents. *Ceska Slov Farm*, 48(6): 252-5, 1999.

PAPPANO, N. B., PUIG DE CENTORBI, O. et al. Kinetics of the bacteriostatic activity of natural and synthetic chalcones on a strain of *Staphylococcus aureus*. *Ver Argent Microbiol*, 17(1): 27-32, 1985.

RAM, V. J., SAXENA, A. S. et al. Oxygenated chalcones and bischalcones as potential antimalarial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 10(19): 2159-61, 2000.

RANI, P., SRIVASTAVA, V. K. et al. Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. *Eur J Med Chem*, 39(5): 449-52, 2004.

RAO, Y. K., FANG, S. H. et al. Differential effects of synthesized 2'-oxygenated chalcone derivatives: modulation of human cell cycle phase distribution. *Bioorg Med Chem*, 12(10): 2679-86, 2004.

ROJAS, J., DOMINGUEZ, J. N. et al. Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. *Eur J Med Chem*, 37(8): 699-705, 2002.



II Simpósio de Engenharia de Produção

As Contribuições da Engenharia de Produção para a Indústria de Serviços

SANTOS, L. dos. Avaliação do Potencial Hipolipemiante de Algumas Chalconas Sintéticas Utilizando Diferentes Modelos Experimentais. 2003. 170f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

SASAJIMA, M.; NAKANE, S.; SAZIKI, R.; SAOTOME, H.; HATAYAMA, K.; KYOGOKU, K.; TANAKA, I. Studies on the anti-ulcer effects of isoprenyl flavonoids. 1. The anti-ulcer effects of isoprenyl chalcone extracted from *Sophora subprostrata*. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, v. 74, n. 5, p. 897-905, 1978.

SHIBATA, S. Anti-tumorigenic chalcones. *Stem Cells*, 12(1): 44-52, 1994.

SOGAWA, S., NIHRO, Y. et al. 3, 4-Dihydroxychalcones as potent 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors. *J Med Chem*, 36(24): 3904-9, 1993.

SORGATO, S. Atividade Antileucêmica de Chalconas Sintéticas. 2007. 116f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, 2007.

TAKAHASHI, T., TAKASUKA, N. et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E2 and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development. *Cancer Sci*, 95(5): 448-53, 2004.

Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W.; *Ultrason. Sonochem.* 2005, 12, 411.

WON, S. J., LIU, C. T. et al. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *Eur J Med Chem*, 40(1): 103-12, 2005.

XIA, Y., YANG, Z. Y. et al. Antitumor agents. Part 202: novel 2'-amino chalcones: design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*, 10(8): 699-701, 2000.

YAMAMOTO, K.; KAKEGAWA, H.; UEDA, H.; MATSUMOTO, H.; SUDO, T.; MIKI, T.; SATOH, T. Gastric cytoprotective anti-ulcerogenic actions of hydroxychalcones in rats. *Planta Medica*, v. 58, n. 5, p. 389-393, 1992.

Zuanazzi, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O. et al. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*, 4ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. da UFSC, 2002, p. 499-526.