



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

***SINTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE NOVAS IMIDAS
PLANEJADAS A PARTIR DO SAFROL***

NORMANDO ALEXANDRE DA SILVA COSTA



João Pessoa – PB

Dezembro/2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA
DE NOVAS IMIDAS PLANEJADAS A PARTIR DO SAFROL**

NORMANDO ALEXANDRE DA SILVA COSTA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

1º Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras Athayde Filho

2º Orientador: Prof. Dr. Bruno de Freitas Lira

SAPIENTIA ÆDIFICAT

João Pessoa – PB

Dezembro/2012

C837s Costa, Normando Alexandre da Silva.

Síntese, caracterização e avaliação biológica de novas imidas planejadas a partir do safrol / Normando Alexandre da Silva Costa.- João Pessoa, 2012.

123f. : il.

Orientadores: Petrônio Filgueiras Athayde Filho, Bruno de Freitas Lira

Dissertação(Mestrado) – UFPB/CCEN

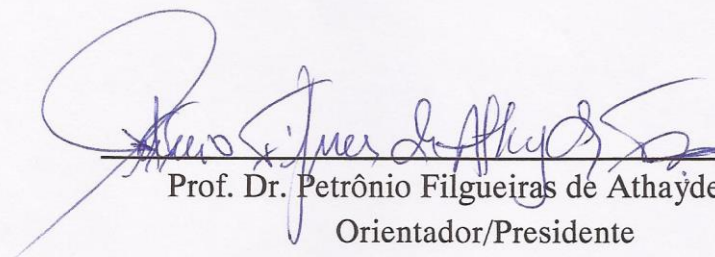
1. Química Orgânica. 2. Imidas cíclicas - síntese - caracterização - avaliação. 3. Safrol.

UFPB/BC

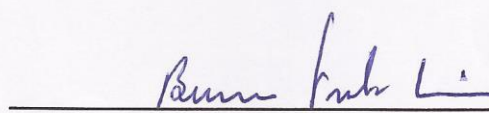
CDU: 547(043)

“Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Novas Imidas Planejadas a partir do Safrol”.

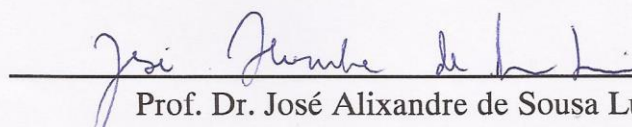
Dissertação de Mestrado de Normando Alexandre da Silva Costa aprovada pela banca examinadora em 21 de dezembro de 2012:



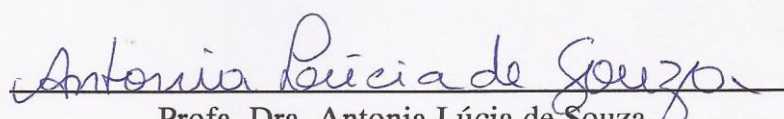
Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente



Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
2º. Orientador



Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador



Profa. Dra. Antonia Lúcia de Souza
Examinadora

**“A felicidade não se resume na ausência de problemas, mas sim na
sua capacidade de lidar com eles”**

(Albert Einstein)

DEDICATÓRIA

Ao meus amados país, George e Nailza (in Memoriam)

As minhas irmãs, Nilzoneide e Neubes

A minha querida esposa, Fernanda, por sempre está ao meu lado

A todos que acreditam e lutam por seus sonhos

Agradecimentos

A realização desta dissertação marca o fim de uma importante etapa da minha vida. Gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram de forma decisiva para a sua concretização.

A D`us soberano do universo, fonte de toda inteligência e sabedoria.

Aos meus pais, mesmo não presentes fisicamente, agradeço pela minha formação de caráter e por firmarem em mim uma base sólida para encarar a vida.

As minhas irmãs, que sempre mantiveram carinho e amizade, acreditando e torcendo pelo meu sucesso.

A minha esposa, Fernanda, pelo apoio, companheirismo e amor.

Ao professor Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde, orientador desta dissertação, por todo empenho, sabedoria, compreensão, competência e exigência, habilidades essenciais que fizeram com que concluíssemos este trabalho.

Ao Dr. Bruno Freitas pela orientação e amizade, durante esse dois anos de mestrado, sempre com dedicação e competência.

A professora Dra. Edeltrudes do laboratório de Micologia (CCS) que realizou os estudos de atividade antifúngica.

Aos amigos do LPBS: Helivaldo, Juliana, Marília Gabriela, Severino, Alexsandro, Cleudualdo, Josueliton, Claudia e Roxana.

Aos meus amigos: Clarissa, Danilo, Rafael, Isabelle, Yuri, Matheus, Danielle, Juliana Figuerôa, Mestre Caluête, Josias, Petruccio e Guttemberg.

Aos técnicos: Rogério e Vicente pela realização das análises de espectrometria.

Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno.

Resumo

Título: Síntese, caracterização e avaliação biológica de novas imidas planejadas a partir do safrol

Orientadores: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

O interesse na pesquisa de novas imidas cíclicas vem crescendo muito nos últimos anos, isso devido, principalmente, as importantes atividades presentes nestes compostos. Neste trabalho, foi descrito a síntese e caracterização de sete imidas cíclicas derivadas do safrol, sendo seis inéditas. Os compostos: NII-F, NII-Cl, NII-Br, NII-BZ, NII-COOH, NII-PH e NII-SO₂, foram sintetizados em três etapas: a primeira consistiu na isomerização do safrol (4-alil-1,2-metilenodioxibenzeno) em isosafrol (6,7-Metilenodioxipropenilbenzeno), por meio de refluxo em meio básico, na segunda parte o isosafrol sofre um ciclização com o anidrido maléico, originando o intermediário NII-OO (11-12-Metilenodioxi-5-metil-3-4-5-6-tetrahidronaftaleno-2,15-ácido anidrido dicarboxílico). Na última etapa, o NII-OO foi refluxado em ácido acético com as respectivas aminas aromáticas substituídas, obtendo-se assim as imidas cíclicas. Os compostos obtidos foram elucidados através de técnicas espectroscópicas convencionais: Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C. Na avaliação microbiológica das moléculas, foi usada a técnica de diluição para obter as concentrações inibitórias mínimas do crescimento dos microrganismos (CIM) contra os seguintes microrganismos patogênicos aos seres humanos: *Cândida albicans* – ATCC 76645, LM V-86, LM-111, LM e *Cândida tropicalis* ATCC 13803, LM 6, LM 20. Os resultados demonstraram que os compostos não apresentaram atividade biológica até a concentração máxima de 1024 µg/mL.

Palavras chave: Imidas cíclicas, safrol, síntese orgânica.

ABSTRACT

Title: Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of new imides planned from safrole.

Author: Normando Alexandre da Silva Costa

Adviser: Prof. Dr. Petrônio Filqueiras de Athayde Filho

Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

The interest in researching new cyclic imides has been growing in recent years, this due, the important activities present in these compounds. This job, described the synthesis and characterization of seven cyclic imides derived from safrole, being six unpublished. Compounds: NII-F, NII-Cl, NII-Br, NII-BZ, NII-COOH, NII-PH e NII-SO₂, were synthesized in three steps: the first was the isomerization of safrole (4-allyl-1,2-metilinodioxibenzene) to isosafrole, by refluxing in alkaline environment, in the second part isosafrole undergoes cyclization with maleic anhydride, yielding the intermediate NII-OO (4-methyl-4,5-dihydrofuro[3',4':5,6]naphtho[2,3-d][1,3]dioxole-1,3(3aH,10bH)-dione). In the last stage, the NII-OO was refluxed in acetic acid with the corresponding substituted aromatic amines, thereby obtaining the cyclic imides. The reaction products were elucidated by conventional spectroscopic techniques: infrared and ¹H and ¹³C NMR uni-(1D) and two dimensional (APT, DEPT, HETCOR and HMBC). In the microbiological evaluation of molecules, was used at dilution technique to obtain the minimum inhibitory concentrations of the growth of microorganisms (MIC) against the following microorganisms pathogenic to humans: *Candida albicans* – ATCC 76645, LM V-86, LM-111, LM e *Candida tropicalis* ATCC 13803, LM 6, LM 20. The results showed that the compounds showed no biological activity in a maximum concentration of 1024 / mL.

Keywords: Cyclic imides, safrole, Organic Synthesis.

Lista de figuras

Figura 1: <i>Piper hispidinervum</i>	22
Figura 2: Placa de microtitulação.	39
Figura 3: Correlações $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (cosy) do NII-F.	48
Figura 4: Correlações (HMBC – ^2j e $^3\text{j}_{\text{ch}}$) do NII-F.	49

Lista de tabelas

Tabela 5.3.1 - Dados dos espectos de RMN ^1H (200 mhz) e ^{13}C 50 mhz) em (DMSO) de NII-F	47
Tabela 5.3.2 - Dados dos espectos de RMN ^1H (200 mhz) e ^{13}C 50 mhz) em (DMSO) de NII-BR	51
Tabela 5.3.3 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 mhz e ^{13}C 50 mhz) em (DMSO) de NII-CL	54
Tabela 5.3.4 - Dados dos espectos de RMN ^1H (200 mhz) e ^{13}C 50 mhz) em (cdcl_3) de NII-Ph.....	57
Tabela 5.3.5 - Dados dos espectos de RMN ^1H (200 mhz) e ^{13}C 50 mhz) em (cdcl_3) de NII-SO ₂	60
Tabela 5.3.6 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 mhz) e ^{13}C 50 mhz) em (cdcl_3) de NII-COOH.....	63
Tabela 5.3.7 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 mhz) e ^{13}C 50 mhz) em (cdcl_3) de NII-BZ	66
Tabela 5.5 – Concentração inibitória mínima ($\mu\text{g/ml}$) dos diversos compostos sobre espécies de cândida, pela técnica de microdiluição	69

Lista de esquemas

Esquema 1: reação de formação geral de imidas.	8
Esquema2: reação de formação de imidas, mostrando o intermediário ácido âmico.	8
Esquema 3: mecanismo de formação das imidas cíclicas.	9
Esquema 4: oxidação <i>in vivo</i> do safrol.	24
Esquema 5: mecanismo proposto para a isomerização do safrol.	43
Esquema 6: mecanismo proposto para a obtenção do intermediário NII-OO ...	43
Esquema 7: mecanismo de formação das imidas.	44

Lista de espectros

Espectro 8.1: espectro de RMN ^1H do isosafrol (DMSO, 60 mhz) ..	88
Espectro 8.2: espectro de RMN ^{13}C do isosafrol (DMSO, 15 MHz) ..	88
Espectro 8.3: espectro em infravermelho do NII-OO, em kbr ..	89
Espectro 8.4: espectro de RMN ^1H de NII-OO (DMSO, 60 mhz) ..	89
Espectro 8.5: espectro em infravermelho do NII-F, em kbr.	90
Espectro 8.6: espectro de RMN ^1H de NII-F (DMSO, 200 mhz) ..	90
Espectro 8.7: espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-F (DMSO, 50 mhz) ..	91
Espectro 8.8: espectro RMN 2D de COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) do NII-F.	91
Espectro 8.9: espectro RMN 2D HETCOR do NII-F.	92
Espectro 8.10: expansão do espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 5,4 – 8,4 ppm (125mhz, DMSO) ..	92
Espectro 8.11: expansão do espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 7,55– 8,35 ppm (125mhz, DMSO).	93
Espectro 8.12: expansão do espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 5,4 – 7,5 ppm (125mhz, DMSO) ..	93
Espectro 8.13: expansão do espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 0,2 – 4,8 ppm (125mhz, DMSO) ..	94
Espectro 8.14: expansão do espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 2.1 – 4.7 ppm (125mhz, DMSO) ..	94
Espectro 8.15: expansão do espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 0,1 – 2,6 ppm (125mhz, DMSO) ..	95
Espectro 8.16: espectro RMN 2D HMBC do NII-F ..	95
Espectro 8.17: expansão do espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 5.8 – 8,6 ppm (125mhz, DMSO).	96
Espectro 8.18: expansão do espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 0.6 – 4,8 ppm (125mhz, DMSO).	96
Espectro 8.19: expansão do espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 5.7 – 7,8 ppm (125mhz, DMSO).	97
Espectro 8.20: expansão do espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 0.8 – 4,6 ppm (125mhz, DMSO).	97
Espectro 8.21: expansão do espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 0.8 – 4,6 ppm (125mhz, DMSO).	98
Espectro 8.22: espectro de infravermelho do NII-CL em kbr.	98
Espectro 8.23: espectro de RMN ^1H de NII-CL (DMSO 200mhz).	99
Espectro 8.24: expansão do espectro de RMN h do NII-CL na região de 5,5 - 8,4 ppm (DMSO, 200mhz).	99

Espectro 8.25: expansão do espectro de RMN ^1H do NII-CL na região de 0.8-4.4 ppm (DMSO, 200mhz).....	100
Espectro 8.26: espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-CL (DMSO, 50 mhz).	100
Espectro 8.27: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-CL na região de 4-52 ppm (DMSO, 50 mhz).....	101
Espectro 8.28: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-CL na região de 140-180 ppm (DMSO, 50mhz).....	101
Espectro 8.29: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-CL na região de 94-136 ppm (DMSO, 50mhz).	102
Espectro 8.30: espectro de infravermelho do NII-BR em kbr.	102
Espectro 8.31: espectro de RMN ^1H de NII-BR (DMSO, 200 mhz).	103
Espectro 8.32: expansão do espectro de RMN ^1H do NII-BR na região de 5,5 - 8,5 ppm (DMSO, 200mhz).	103
Espectro 8.33: expansão do espectro de RMN ^1H do NII-BR na região de 0,5 - 4,6 ppm (DMSO, 200mhz).	104
Espectro 8.34: espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-BR (DMSO, 50 mhz).	104
Espectro 8.35: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-BR na região de 12-48 ppm (DMSO, 50mhz).	105
Espectro 8.36: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-BR na região de 140-182 ppm (DMSO, 50mhz).....	105
Espectro 8.37: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do NII-BR na região de 96-140 ppm (DMSO, 50mhz).	106
Espectro 8.38: espectro em infravermelho do nii-ph, em kbr.....	106
Espectro 8.39: espectro de RMN ^1H de NII-BR (DMSO, 200 mhz).	107
Espectro 8.40: expansão do espectro de RMN h do nii-ph na região de 5,5 - 7,8 ppm (DMSO, 200mhz).....	107
Espectro 8.41: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-ph na região de 2,6 - 4,5 ppm (DMSO, 200mhz).	108
Espectro 8.42: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-ph na região de 0,0 - 2,5 ppm (DMSO, 200mhz).	108
Espectro 8.43: espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-ph (DMSO, 50 mhz).	109
Espectro 8.44: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-ph na região de 140-180 ppm (DMSO, 50mhz).....	109
Espectro 8.45: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-ph na região de 96-136 ppm (DMSO, 50mhz).	110
Espectro 8.46: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-ph na região de 10-52 ppm (DMSO, 50mhz).	110
Espectro 8.47: espectro em infravermelho do nii-so ₂ , em kbr.....	111
Espectro 8.48: espectro de RMN ^1H de NII-F (DMSO, 200 mhz).	111
Espectro 8.49: expansão do espectro de RMN h do nii-so ₂ na região de 0.0 - 8,5 ppm (DMSO, 200mhz).....	112

Espectro 8.50: expansão do espectro de RMN ^1H do nii- SO_2 na região de 6.4 - 8,2 ppm (DMSO, 200mhz).....	112
Espectro 8.51: expansão do espectro de RMN ^1H do nii- SO_2 na região de 3,1 - 6,3 ppm (DMSO, 200mhz).	113
Espectro 8.52: expansão do espectro de RMN ^1H do nii- SO_2 na região de 0.0 - 3,1 ppm (DMSO, 200mhz).....	113
Espectro 8.53: espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii- SO_2 (DMSO, 50 mhz).....	114
Espectro 8.54: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii- SO_2 na região de 97-131 ppm (DMSO, 50mhz).	114
Espectro 8.55: espectro em infravermelho do nii-cooh, em kbr.....	115
Espectro 8.56: espectro de RMN ^1H de nii-cooh (DMSO, 200 mhz).	115
Espectro 8.57: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-cooh na região de -0.1-2.1 ppm (DMSO, 200mhz).	116
Espectro 8.58: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-cooh na região de 2.1-4.5 ppm (DMSO, 200mhz).	116
Espectro 8.59: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-cooh na região de 5.6-8.3 ppm (DMSO, 200mhz).	117
Espectro 8.60: espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-cooh (DMSO, 50mhz).	117
Espectro 8.61: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-cooh na região de 140-180 ppm (DMSO, 50mhz).....	118
Espectro 8.62: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-cooh na região de 8-50 ppm (DMSO, 50mhz).....	118
Espectro 8.63: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-cooh na região de 96-148 ppm (DMSO, 50mhz).	119
Espectro 8.64: espectro em infravermelho do nii-bz, em kbr.....	119
Espectro 8.65: espectro de RMN ^1H de nii-bz (DMSO, 200 mhz).....	120
Espectro 8.66: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-bz na região de 5.6-7.9 ppm (DMSO, 200mhz).....	120
Espectro 8.67: expansão do espectro de RMN ^1H do nii-bz na região de 5.6-8.3 ppm (DMSO, 200mhz).....	121
espectro 8.68: espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-bz (DMSO, 50mhz).....	121
Espectro 8.69: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-bz na região de 14-48 ppm (DMSO, 50mhz).	122
Espectro 8.70: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-bz na região de 132-182 ppm (DMSO, 50mhz).....	122
Espectro 8.71: expansão do espectro de RMN ^{13}C (apt) do nii-bz na região de 98-132 ppm (DMSO, 50mhz).	123

Lista de Abreviaturas

APT	Attached Proton Test
CIM	Concentração inibitória mínima
COSY	Correlation spectroscopy
d	dubleto
dd	duplo dubleto
DMSO	dimetilsulfóxido
HETCOR	Heteronuclear Correlation Experiment
HMBC	Correlation Heteronuclear Multiple Bond
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento (em Hertz)
δ	Deslocamento químico em parte por milhão – (ppm)

SUMÁRIO

1.0 – Introdução.....	2
2.0 – Fundamentação Teórica.	6
2.1 - Imidas cíclicas.	6
2.2 - Métodos sintéticos para obtenção das imidas cíclicas.	7
2.3 - Mecanismo de formação das imidas cíclicas.	9
2.4 - Atividade biológica das imidas cíclicas.....	10
2.4.1 - Atividade antimicrobiana.	11
2.4.2 - Atividade antitumoral.	13
2.4.3 - Atividade antiviral.	16
2.4.4 - Atividade sobre o SNC.....	16
2.4.5 - Atividade anti-hipernociceptiva.	17
2.5 - óleos essenciais.	18
2.6 - Pimenta longa.	21
2.7 – Safrol.....	22
3.0 – Objetivos.....	26
3.1 – Objetivos geral.....	26
3.2 – Objetivos específicos.....	26
4.0 - Metodologia	28
4.1 - Instrumentos utilizados	28
4.2 – Materiais	28
4.3 – Síntese e caracterização dos compostos intermediários e finais.	29
4.3.1 – Preparação do isosafrol (6,7 – metilenodioxipropenilbenzeno).	29
4.3.2 – Preparação do 11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6- tetraidronafteno – 2,15 – ácido anidrido dicarboxílico (NII-OO).	29
4.3.3 – Preparação do 1-(19-fluoro-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-F).....	30
4.3.4 – Preparação do 1-(19-bromo-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-BR).	32
4.3.5 – Preparação do 1-(19-cloro-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-CL).	33
4.3.6 – Preparação do 1-fenil-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-PH).	34
4.3.7 – Preparação do ácido para-(11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-benzóico (NII-COOH).....	35
4.3.8 – Preparação do 1-benzil-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-BZ).	36

4.3.9 – Preparação do 1-(11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-para-benzosulfonilamina (NII-SO ₂).	37
4.4 – Atividade antifúngica.	38
4.4.1 – Local.	38
4.4.2 – Produtos testados.	38
4.4.3 – Microrganismos.	38
4.4.4 – Determinação da concentração inibitória mínima (cim).	39
5.0 – Resultados e discussões	42
5.1 – Obtenção dos compostos intermediários.	42
5.1.1 – Obtenção do isosafrol.	42
5.1.2 – Obtenção do 11, 12 – metilenodioxi- 5 – metil - 3, 4, 5, 6 – tetrahidronaftaleno – 2 ,15 – ácido anidrido dicarboxílico (NII-00).	43
5.2 – Mecanismo de formação das novas imidas cíclicas.	44
5.3 – Determinação estruturais das novas imidas cíclicas.	45
5.3.1 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-F).	45
5.3.2 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-BR).	50
5.3.3 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-CL).	53
5.3.4 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-PH).	56
5.3.5 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-SO ₂).	59
5.3.6 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-COOH).	62
5.3.7 - Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de (NII-BZ).	65
5.4 – Interpretação dos espectros de infravermelho das imidas cíclicas.	68
5.5 – Atividade antifúngica.	68
6.0 – Conclusões e Perspectivas.	71
6.1 – Conclusões.	71
6.2 – Perspectivas.	71
7.0 – Referências bibliográficas.	73
8.0 – Espectros.	88

Introdução

1.0 - Introdução

A indústria farmacêutica vem passando por um momento especial na sua história, marcado por muitas transformações oriundas das inovações científicas e tecnológicas. Os tradicionais modelos, baseados principalmente em biologia e química básica, estão gradualmente dando espaço a novos paradigmas fundamentados na integração de um conjunto de especialidades atuando em caráter multidisciplinar (CAPRINO et al., 2006). Essa nova era de modelos e conceitos reflete o papel de suma importância da Química Medicinal moderna nos processos de inovação na síntese de novos fármacos.

A evolução da Química Medicinal tem permitido a descoberta de marcantes inovações terapêuticas, proporcionando bons benefícios em dois elementos principais: saúde física e mental. As atuais tecnologias a serviço do processo de descoberta e desenvolvimentos de novas moléculas bioativas levaram, de maneira inegável, a uma melhora na qualidade de vida dos diversos povos no mundo (CAPRINO et al., 2006; YAGO et al., 2006; PFIZER, 2006).

Neste contexto, vale ressaltar a síntese orgânica como a melhor e mais promissora fonte de novos medicamentos. A busca de novos fármacos oriundos de compostos sintéticos tem originado estudos que buscam uma substância próxima do ideal, com uma menor toxicidade e efeitos colaterais indesejáveis ou danosos, além de um melhor custo efetivo. As descobertas de novas moléculas bioativas com potenciais terapêuticos são as principais metas dos estudos com produtos sintéticos novos ou derivados modificados. No entanto, a necessidade de obter fármacos sintéticos com um menor custo e biologicamente mais ativos leva a uma parceria entre a química e a farmacologia, com a finalidade de desenvolver estudos que facilite a injeção de novos medicamentos no mercado farmacêutico.

Dentre as ferramentas que a química orgânica usa para sintetizar novos fármacos, a modificação estrutural é a mais importante na obtenção de novos protótipos (FRANKE, 1984; MONTANARI, 1995). Essa técnica consiste em usar uma molécula com estrutura definida e atividade biológica conhecida, como protótipo e a partir daí sintetizar novos compostos com características semelhantes, homólogas ou análogas à molécula base.

Devido a este motivo, as grandes indústrias farmacêuticas desenvolvem pesquisas envolvendo a correlação entre a atividade farmacológica e a estrutura química destas moléculas sintéticas (MONTANARI, 1995; CECHINEL FILHO & YUNES, 1998; 2001).

Um grupo de compostos com várias atividades biológicas são as imidas cíclicas, as quais apresentam uma grande classe de compostos obtidos por síntese orgânica incluindo várias subclasses, dentre elas as maleimidas, succinimidas, glutarimidas, ftalimidas e naftalimidas, bem como seus respectivos derivados (HARGREAVES et al., 1970). Por serem eletronicamente neutras de natureza hidrofóbica, atravessam com facilidade as membranas celulares, levando assim aos efeitos farmacológicos importantes destas imidas, como atividades anti-inflamatórias, antitumorais, antimicrobianas dentre outras, as quais podem estar relacionadas ao tamanho e características dos grupos presentes no anel imídico, os quais podem alterar as características estéricas das moléculas alterando a sua atividade (CECHINEL et al., 2003).

Nos últimos anos, as imidas cíclicas têm ressurgido e atraído à atenção de cientistas, devido principalmente aos seus vastos potenciais terapêuticos, essa classe ainda está sendo bastante estudada devido a sua alta aplicabilidade já encontrada (MACHADO et al., 2005; FURGESON et al., 2006).

Outra classe importante de substâncias para a indústria farmacêutica são os óleos essenciais, que são produtos naturais, os quais se apresentam como líquidos aromáticos e oleosos, evaporando-se facilmente quando expostos ao ar, na temperatura ambiente devido a isso são também conhecidos como óleos voláteis, outras denominações são óleos etéreos, refringentes e essenciais. Esses óleos são formados em vários vegetais como subprodutos do metabolismo secundário (CORAZZA, 2002). Esses óleos não se apresentam como uma mistura pura, mas sim misturas com várias proporções de diferentes estruturas químicas como: ácidos, aldeídos, alcoóis, cetonas, ésteres, éteres, fenóis, hidrocarbonetos aromáticos ou terpênicos (POVH, 2000).

Apesar da maior parte dos óleos essenciais serem provenientes da produção agrícola, aproximadamente 30 (trinta) tipos deles são obtidos comercialmente a partir das florestas, gerando quase sempre desequilíbrio ecológico, perigo de extinção de espécimes, levando assim uma produção não sustentável (KRUCKEN, 2005), como exemplo atual o sassafrás (*Ocotea pretiosa*)

que é rica em safrol, óleo usado neste estudo, a qual devido ao seu risco de extinção foi proibido sua extração pelo IBAMA-Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, através do Decreto nº 1557/91.

Os óleos essenciais são importantes matérias-primas industriais, utilizadas na manufatura de vários produtos em diferentes setores como alimentícia, bebidas, perfumarias, cosmética, farmacêutica, higiene e limpeza (BUSATTA, 2006).

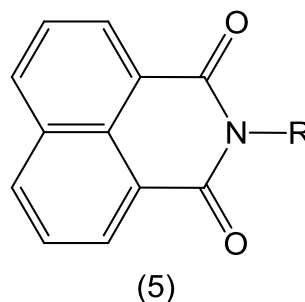
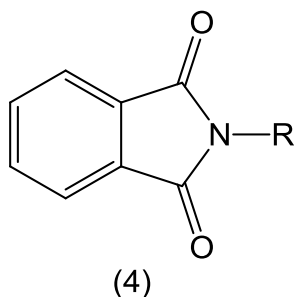
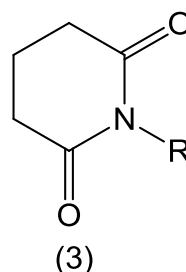
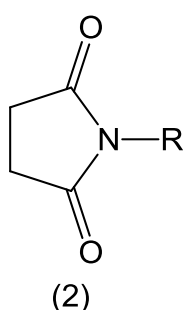
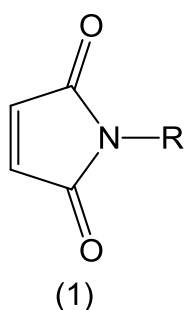
Levando em consideração a grande importância medicinal das imidas cíclicas e de seus derivados, bem como os excelentes resultados encontrados e publicados até os dias atuais, pretendeu-se sintetizar novos derivados inéditos do safrol, através de reações de ciclização entre o isosafrol e o anidrido maléico e posteriormente reagindo com diferentes aminas obtendo novas imidas cíclicas, com o intuito de obter novos compostos que possam reunir características de ambos grupos (óleos essenciais e imidas cíclicas), visando obter compostos com possíveis atividades farmacológica.

Fundamentação Teórica

2.0-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

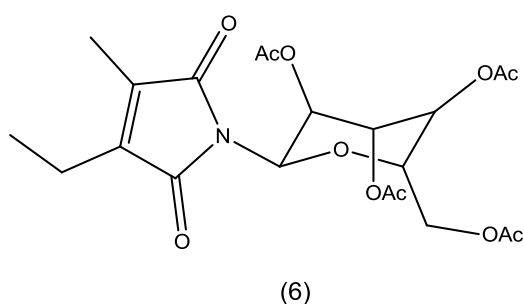
2.1-Imidas cíclicas

As imidas cíclicas são moléculas oriundas de síntese orgânica resultantes da reação entre ácidos dicarboxílicos ou anidridos e aminas ou amônias com liberação de água (HARGREAVES, 1970). Apresentam como estrutura geral: (-CO-NR-CO-), onde o R pode ser um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou arila, sendo a maioria desses compostos constituídos por um sistema cíclico com menos de 7 átomos de carbono (NUNES, 1986). Elas se dividem em várias subclasses: maleimidas (1), succinimidas (2), glutarimidas (3), ftalimidas (4), naftalimidas (5) e demais derivados. Esses compostos são assim nomeados por serem obtidas a partir de anidrido maléico, anidrido succínico, anidrido glutárico, anidrido ftálico e anidrido 1,8-naftálico respectivamente. Muitos derivados das imidas cíclicas são responsáveis por uma série de atividades biológicas motivando o estudo para possíveis usos terapêuticos (HARGREAVES et al., 1970).



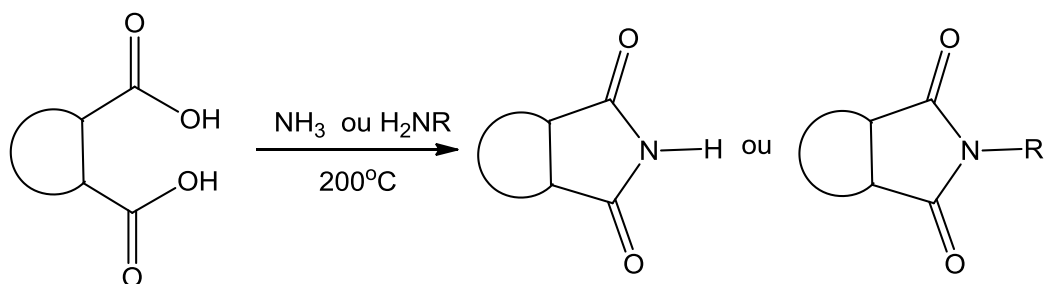
As imidas cíclicas são moléculas de natureza hidrofóbica, sendo solúveis, principalmente, em acetona e, para estudos biológicos, em dimetilsulfóxido (DMSO) (HARGREAVES et al., 1970). Dentre as imidas cíclicas, as maleimidas,

são exemplos de compostos que raramente ocorrem na natureza, sendo o composto 2-Etil-3-metil-maleimido-N-beta-D-glucopiranosídeo (6), uma maleimida extraída das folhas de mangosta (*Garcinia mangostana*), um dos raros exemplos de maleimidas naturais (KRAJEWSKI et al.,1996), As maleimidas podem ser usadas como modelo na obtenção de outros compostos imídicos, sendo a N-fenilmaleimida dentre outras maleimidas, muito utilizada para a síntese de derivados com potencial farmacológico (CECHINEL FILHO & YUNES, 1998).



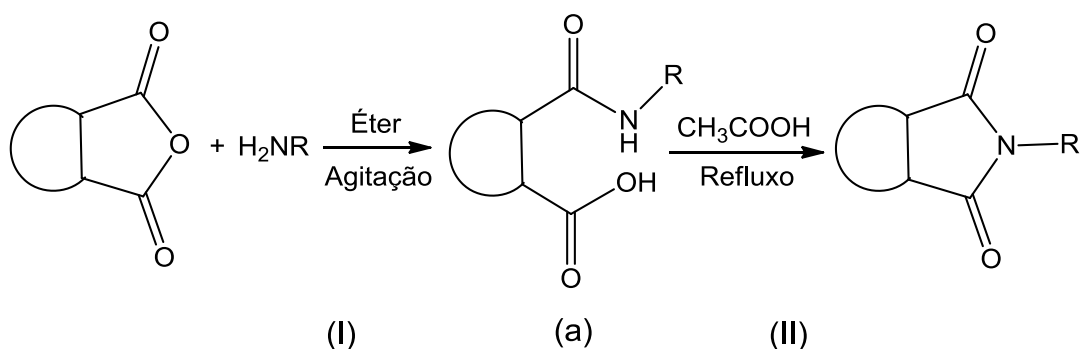
2.2 - Métodos sintéticos para obtenção das imidas cíclicas

Vários métodos são conhecidos para a preparação da maioria das imidas alifáticas simples (HARGREAVES et al., 1970). Outros métodos são usados para as imidas aromáticas e cíclicas, nas quais a natureza do sistema cíclico conduz a métodos específicos de obtenção (HARGREAVES et al., 1970; CALIXTO et al., 1984; TEMPESTA et al., 1988; RANDALL, 1990; CECHINEL FILHO, 1995; SINGHAL et al., 1999; LIMA et al., 2001; PORTER & JORGE, 2002). Um dos métodos mais usados na obtenção desses compostos consiste no emprego de ácidos dicarboxílicos, como material de partida, com aquecimento a temperaturas que não passem de 200°C, na presença de uma quantidade equimolar de amônia ou de aminas substituídas (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de formação geral de imidas.

Outros trabalhos descrevem métodos onde anidridos de ácidos dicarboxílicos são dissolvidos em éter, tratados com amônia ou uma amina substituída, produzindo, o respectivo ácido âmico (a) na primeira etapa (I), este ácido é então ciclizado através da ação do anidrido acético, a quente, na presença de acetato de sódio anidro (Esquema 2), Esta técnica apresenta bons rendimentos e tem sido muito utilizada para obter produtos com maior grau de pureza (CAVA et al., 1973; CECHINEL FILHO et al., 1994a; 1995; CORRÊA et al., 1996; ANDRICOPULO et al., 1997). Barn e Morphy (1999) relataram a possibilidade da síntese por aquecimento em fase sólida na obtenção de ftalimidas maleimidas e succinimidas.



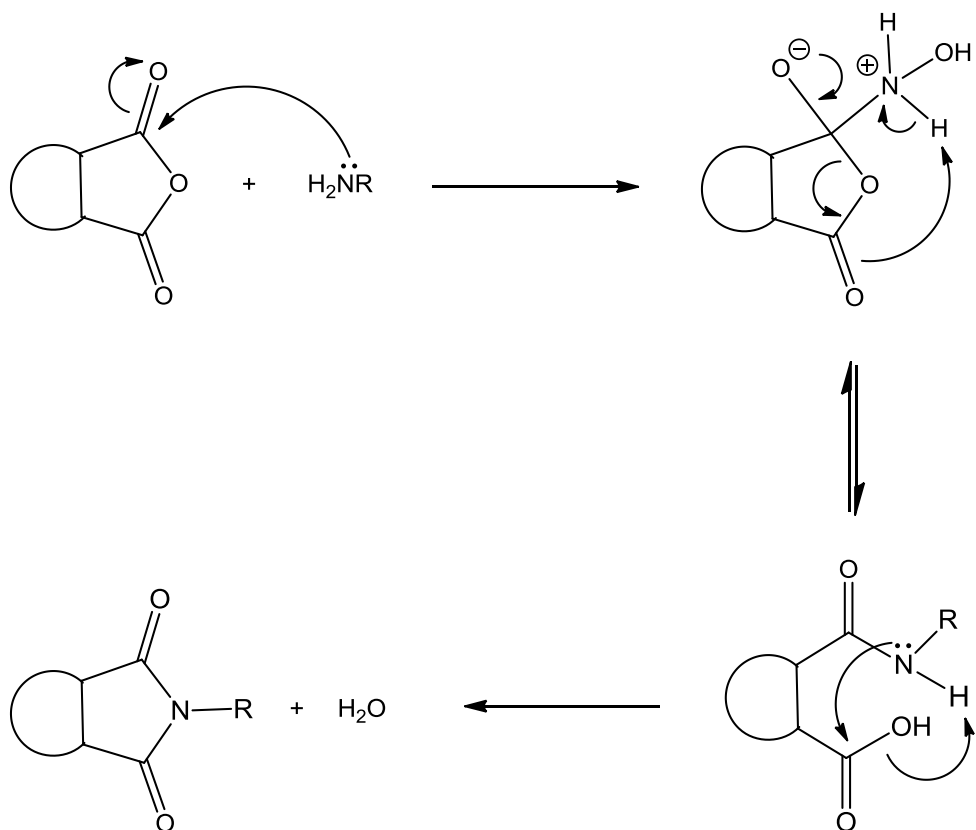
Esquema 2: Reação de formação de imidas, mostrando o intermediário ácido âmico.

Algumas sub-classes de imidas cíclicas como as glutarimidas, succinimidas, maleimidas, etc., podem ser sintetizadas por diferentes metodologias, devido a particularidades existentes. Porém ainda se utiliza muito os métodos de síntese descritos na revisão de Hargreaves e colaboradores (1970), eventualmente com pequenas modificações, como mudanças de solvente ou de reagentes desidratantes.

Atualmente a síntese de imidas cíclicas por meio do micro-ondas vem sendo mais usada, têm sido relatados que ftalimidas podem ser obtidas com maior rendimento e menor tempo reacional utilizando a metodologia em micro-ondas, onde ocorre a condensação do anidrido ftálico com aminas (LÁCOVÁ et al., 1996; Vidal et al., 2000; SEIJAS et al., 2001; SANTOS et al, 2007)

2.3 - Mecanismo de formação das imidas cíclicas

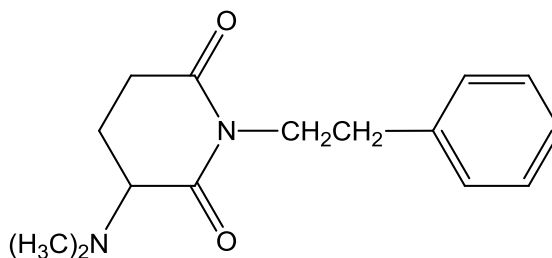
O mecanismo dessas reações ocorre de maneira simultânea, inicialmente ocorre um ataque nucleofílico do grupo amino à carbonila do anel imídico, pois o carbono da dupla ligação é bastante eletrofílico, dessa maneira facilitando a entrada do nucleófilo. Em seguida ocorre a ruptura do anel com saída de uma molécula de água, formando assim as imidas (Esquema 3).



Esquema 3: Mecanismo de formação das imidas cíclicas

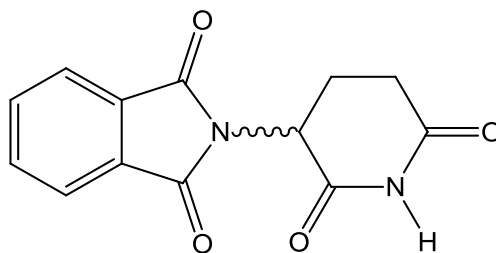
2.4 - Atividade Biológica das Imidas Cíclicas

O potencial terapêutico das imidas cíclicas têm motivado o estudo dessa classe de compostos. Esse interesse coincidiu com a descoberta do alcaloide natural filantimida (7), que é um derivado da glutarimida isolado das partes aéreas do Sarandi (*Phyllanthus sellowianus*), planta nativa do sul do Brasil, sendo também um dos exemplos de imidas cíclicas de origem natural (TEMPESTA et al., 1988). Este composto mostrou atividade antimicrobiana, antiespasmódica e analgésica (CALIXTO et al., 1984; CECHINEL FILHO et al., 1994a; CECHINEL FILHO, 1995). Algumas imidas cíclicas, como a 2,4-diclorofenilsuccinimida, influenciam o crescimento de plantas durante os estágios iniciais da germinação. Derivados ímidicos apresentam efeitos bem promissores como: fungicidas, bactericidas e herbicidas (CREMLYN, 1978; ADOMAT & BORGER, 2000; NUNES, 1986; CECHINEL FILHO et al., 1994b, 1995, 1996a; CORRÊA et al., 1996; ANDRICOPULO, 1996). Essas atividades parecem ser devido às propriedades anfóteras de algumas imidas (HARGREAVES et al., 1970; CECHINEL FILHO et al., 2003). Nos derivados N-alquisulfonados da succinimida, essas propriedades permitem seu uso como detergente (HARGREAVES et al., 1970).



(7)

Um exemplo já conhecido de imida cíclica é a talidomida (8), cujos efeitos são conhecidos há muito tempo. Mesmo com os efeitos adversos acontecidos no passado, estudos evidenciaram a utilidade desta molécula para o tratamento de diversas patologias (SINGHAL et al., 1999), inclusive de tumores sólidos, por interferir na angiogênese – formação de novos vasos sanguíneos (FOLKMAN, 1990;).



(8)

Muitos derivados imídicos de maleimidas, succinimidas e glutarimidas possuem atividades biológicas, tanto no tratamento de infecções parasitárias e bacterianas, como a tuberculose, bem como no tratamento de epilepsia e convulsões (HARGREAVES et al., 1970).

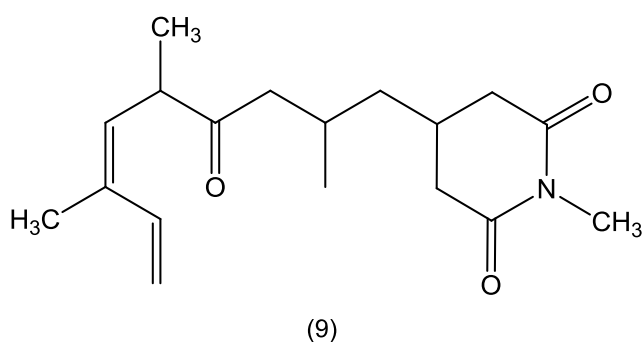
2.4.1 - Atividade Antimicrobiana

As principais atividades biológicas das maleimidas são representadas pela atividade antifúngica, antibacteriana e inseticida (CECHINEL FILHO et al., 2003). A atividade antifúngica de N-arilmaleimidas, N-alquilfenil-3,4-dicloromaleimidas, N-alquilarilmaleimidas, N-alquilfenilmaleimidas e 2-morfolino-N-etilfenilsuccinimida está relacionada às suas características estruturais, pois o tamanho da cadeia carbônica e do grupo substituinte no anel fenílico influenciam na atividade biológica modificando sua eficácia (CECHINEL FILHO, 1995; CECHINEL FILHO et al., 1994a, 1995, 1996a; LIMA et al., 1999). A presença da dupla ligação no anel imídico é de grande importância na efetividade antifúngica das maleimidas (NUNES, 1986).

Vários estudos comprovaram o efeito fungicida de N-arilmaleimidas e compostos relacionados (Nunes, 1986). Vários análogos sintéticos da filantimida mostraram efeito antimicrobiano contra algumas espécies de bactérias, as quais colonizam o trato urinário com maior frequência (CECHINEL FILHO et al., 1994a; 1994b), além de possuir uma considerável atividade antiespasmódica e analgésica (CECHINEL FILHO et al., 1995, 1996b).

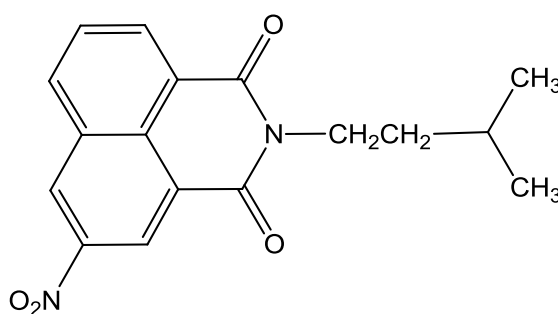
Diversos compostos como: maleimidas, citraconimidas, 3-piperidinosuccinimidas, 3-morfolinosuccinimidas e seus derivados sulfonados foram testados frente a várias espécies de bactérias de interesse médico e muitos desses compostos inibiram o crescimento bacteriano, pelo método de

difusão em ágar (ROSA, 1997). Ainda neste estudo, a N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-3-morfolinosuccinimida e a N-(p-N'-fenilsulfamoilbenzil) citraconimida demonstraram atividade antifúngica frente a diferentes fungos patogênicos principalmente: *Candida albicans*, *Candida neoformans* e *Microsporum gypseum*, na concentração de 6,3ug/mL e *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* e *Microsporum canis*, na concentração de 25 ug/mL, respectivamente. Foi observado que a introdução do grupamento sulfamoil (formação da sulfonamida) nas moléculas ocorre um aumento da atividade antifúngica e que a presença de eletrodoadores, como o dimetilamino e o metoxi, promove aumento da atividade antibacteriana. A atividade antimicrobiana desses compostos parece estar diretamente relacionada à uma maior densidade eletrônica dessas moléculas (ROSA, 1997), Estes efeitos podem ser atribuídos a formação de dipolos, nos quais as estruturas ressonantes facilitam a interação entre o fármaco e o micro-organismo, uma vez que a estrutura molecular da superfície celular é muito polar. Outra característica importante para a atividade antimicrobiana é o distanciamento entre o anel imídico e o anel aromático, uma vez que os derivados substituídos da N-fenilmaleimida geralmente apresentam maior atividade, devido a conjugação do nitrogênio imídico com o anel aromático e a presença de grupamentos eletrodoadores na molécula, podendo proporcionar as moléculas, estruturas ressonantes (CECHINEL FILHO et al., 2003). Muitas dessas moléculas podem ser metabolizadas, *in vivo*, a derivados ativos, como por exemplo, as sulfonamidas que exercem ação bacteriostática comprovada decorrente da sulfanilamida – metabólito ativo (GILMAN et al., 1991), esses compostos são considerados como pró-fármacos. Algumas imidas apresentam efetividade contra fungos e bactérias, a exemplo da glutarimida-streptimidona (9) isolada de fungos (DOUNCHIS & VOLPP, 1971).

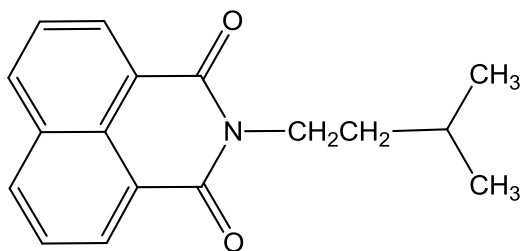


2.4.2 - Atividade antitumoral

Muitas imidas cíclicas apresentam ação como quimioterápicos antitumorais comprovada (CECHINEL FILHO et al., 2003). Muitas já são usadas na terapia oncológica, devido algumas naftalimidias apresentarem atividade citostática, podemos citar como exemplo a mitonafida (10), que apresenta atividade sobre diversos tipos de tumores e a amonafida (11), que possui ação sobre adenocarcinoma de próstata e mama (ASBURY et al., 1994; TORRES SUÁREZ & CAMACHO, 1994). A amonafida tem ótima ação, usada com sucesso em paciente com Leucemia do grupo B (BRAÑA et al., 1995) e em pacientes com câncer de mama com metástase avançada mostrando sua eficácia frente a este tumor (COSTANZA et al., 1995). Compostos análogos da mitonafida e amonafida, incluindo tipos estruturais de tetrahydrozonafidas, foram sintetizados e testados frente a diversas linhagens celulares de tumores sólidos e células leucêmicas L1210. A avaliação mostrou que as tetrahydroazonafidas tiveram atividades intermediárias entre amonafida e azonafida contra as células tumorais utilizadas, algumas tiveram bons resultados contra L1210. Nos testes com análogos do fenantreno e azafenantreno não foram mais eficazes que os antracenos (SAMI et al., 2000), recentemente uma nova série de imidas cíclicas foi capaz de inibir o crescimento de células leucêmicas K562, apresentando boas atividades citotóxicas e antiproliferativas em concentrações abaixo de 10mM (YUNES, 2008).

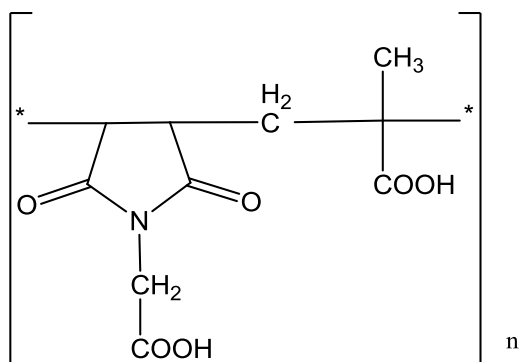


(10)

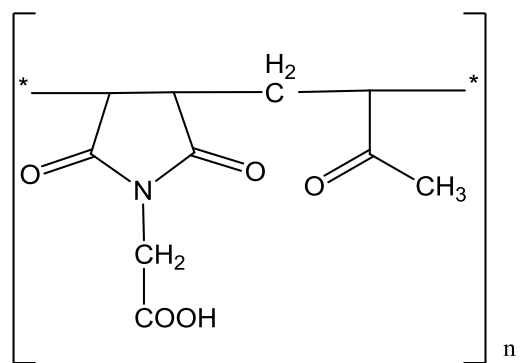


(11)

Muitas imidas cíclicas são usadas na síntese de fármacos poliméricos, os quais possuem atividade biológicas, como antitumoral, antiviral, fungicida e antibacteriana, como exemplo tem os copolímeros do tipo metacrilato de poliglicilmaleimida (GMI-co-MA) (12) e vinil acetato de poliglicilmaleimida (GMI-co-Vac) (13) que apresentaram atividade antitumoral *in vivo* (ZAWADOWSKI et al., 1995).



(12)



(13)

A imida cíclica N-1-adamantilmaleimida (AMI) inibiu o crescimento do tumor SC-M1, um tipo de tumor gástrico, tanto *in vitro* como em *in vivo*, a citotoxicidade da AMI nas células tumorais, foram acompanhada pelo decréscimo da aderência celular e apoptose, observou-se a diminuição da expressão de moléculas de adesão celular CD29 e CD54 e estimulação da atividade da caspase-3 durante o estágio inicial da apoptose induzida pelo AMI. Ocorrendo também uma diminuição do conteúdo celular de glutatona (GSH) nos primeiros 30min, mostrando portanto que as proteínas da superfície celular e intracelular foram alvos da ação da AMI nas células SC-M1 (WANG et al., 2000).

A talidomida e alguns derivados apresentaram considerável efeito inibidor sobre a produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) em pacientes soropositivos (MIYACHI et al., 1997), outro efeito importante é contra o mieloma avançado, tendo boa ação em pacientes com mieloma múltiplo (SINGHAL et al., 1999), com base nesses efeitos, assim como outros já citados, indicam a talidomida como uma molécula promissora para o desenvolvimento de novos fármacos (RIBEIRO et al., 2000; SOMMER et al., 1998), hoje já se sabe que os efeitos teratogênicos apresentados pela talidomida, o qual vitimou inúmeras pessoas são decorrentes de apenas um de seus enantiômeros.

Entre as imidas cíclicas de ocorrência natural, cinco novos derivados de maleimidas e succinimidas foram isolados do micélio da *Antrodia camphorata*, um fungo utilizado na medicina chinesa para o tratamento de intoxicações por alimentos ou medicamentos, diarreia, dores abdominais, hipertensão e câncer de fígado. Dois derivados maleimídicos apresentaram atividade citotóxica sobre as células tumorais (NAKAMURA et al., 2004).

Uma estrutura imídica utilizada na terapêutica por suas atividades antineoplásicas é a aminogluterimida, conhecida comercialmente por Orimeten e Cytadren. Quimicamente é denominada de 3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-piperidinadiona e além de ser utilizada para carcinomas metastatizante de mama e de próstata, também é considerado um fármaco de escolha no tratamento da síndrome de Cushing, devido este fármaco inibir a esteroidogênese (SWEETMAN, 2007).

Uma série de imidas cíclicas N-substituída foi muito efetiva em reduzir o crescimento do câncer de cólon (COLO 205), quando comparadas ao quimioterápico 5-fluorouracil e mitomicina-C um agente antineoplásico alquilante

com ação intracelular que inibe a divisão celular, a síntese de proteínas e a proliferação de fibroblastos (SHAM et al., 2009).

No que se refere ao uso como agente citotóxico, foi investigada uma série de novas estruturas imídicas, quanto a sua interação com o DNA e a indução à apoptose. Os compostos que exibiram a melhor atividade foram as séries: biciclo[2.2.2]-oct-5-eno-2,3-dicarboximidaz, (2,3-pirazinodicarboximidaz e 2,3-piridinodicarboximidaz). Embora não tenha tido um melhor esclarecimento preciso sobre a relação estrutura atividade, observou-se que os melhores resultados foram obtidos com os núcleos imídicos não planares e com os N-substituintes; como exemplo o fenetil, 2,6-diisopropilfenil e 4-clorofenil (ABDEL-AZIZ, 2007).

2.4.3 - Atividade antiviral

Uma série de compostos derivados da helioxantina, uma molécula de ocorrência natural, a qual apresenta propriedades antivirais, foram sintetizados e avaliados. Dentre os compostos sintetizados destaca-se o ácido âmico, hidrolisado a partir de sua respectiva imida cíclica, este composto apresentou um grande espectro de atividade antiviral contra o vírus da hepatite B, herpes simples (tipo 1 e 2), Epstein bar e o citomegalovírus. Este composto representa uma promissora classe de futuros fármacos antivirais (YEO et al., 2005). As imidas cíclicas parecem ser promissoras contra o vírus da AIDS, vários derivados ftalimídicos tricíclicos foi planejada como novos inibidores da HIV-1 integrase, uma enzima fundamental para a replicação viral (VERSCHUEREN et al, 2005).

2.4.4 - Atividade sobre o SNC

Mesmo com a grande disponibilidade de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos no mercado, ainda é alta a busca por novas moléculas com menos efeitos colaterais. Nos últimos anos foram relatados algumas estruturas imídicas contendo um grupo arilpiperazina de cadeia longa unido ao nitrogênio

da imida, com atividade serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica, com ação ansiolítica e antidepressiva (KELLER et al., 2005).

Com a finalidade de sintetizar novos ansiolíticos mais potentes, Kossakowski (2004) procurou em suas pesquisas unir fragmentos estruturais de fármacos já conhecidos por essa referida atividade como o sistema antraceno da maprotilina e a porção 4-aril(heteroaril)-1-piperazinoalquil da buspirona, obtendo-se dessa maneira novos derivados 1-clorometil-dibenzo[e.h]biciclo[2.2.2]-octano-2,3-dicarboximida com provável atividade ansiolítica. As moléculas analisadas apresentaram afinidade moderada para os receptores 5-HT_{1A} e o derivado também apresentou ação para o receptor dopaminérgico D₂ (KOSSAKOWSKI et al., 2004).

Algumas moléculas derivadas da fenilsuccinimida meta-substituídas e da N-aminofenilsuccinimida tiveram uma alta atividade anticonvulsivante e uma ação protetora contra o derrame cerebral induzido por choques elétricos (LANGE et al., 1977). Esses autores postularam que o fragmento molecular -CO-NR'-CO- das succinimidas, comum aos barbitúricos e a outros fármacos anticonvulsivantes, deve ser o responsável pela alta ação anticonvulsivante presente nesses compostos (LANGE et al., 1991). Uma succinimida comercializada por Orotic® cuja função é reduzir a hiperoxalúria por inibir a formação do ácido oxálico nos rins, e precursora de vários fármacos úteis no tratamento de problemas no sistema nervoso central, como exemplo a epilepsia, dentre esses fármacos o mais relevante é a etosuximida (Zarontin®) eficaz na terapia de convulsões mioclônicas e crise de ausência, outros derivados com efeito menor como mesuximida (Celontin®) e fensuximida (Milontin®) já foram desenvolvidos (SWEETMAN, 2007).

2.4.5 - Atividade Antinociceptiva

A talidomida apresenta uma potente ação antinociceptiva em vários modelos de dor, cujo mecanismo envolvido parece estar associado à inibição da produção do TNF- α não atuando no sistema nervoso central. (RIBEIRO et al., 2000).

Estudos mostraram que imidas cíclicas derivadas da aminofenazona e diferentes anidros exerceram atividade antinociceptiva em camundongos, sendo

que a N-antipirina-3,4-dicloromaleimida (NA-3,4-DCM) se destacou, devido apresentar um maior percentual de inibição de contorções abdominais estimuladas por ácido acético em camundongos ($99,0 \pm 0,3\%$), quando administrado por via intraperitoneal, sendo cerca de 12 a 15 vezes mais ativos que fármacos comumente no comércio, como o AAS, paracetamol e dipirona, quando administrado por via oral no mesmo modelo experimental do ácido acético, o composto apresentou um bom efeito antinocepcivo, reduzindo em 80% o número de contorções abdominais (CAMPOS et al., 2003).

O Composto N-antipirina-3,4-dicloromaleimida produz uma atividade antinociceptiva sistêmica, espinhal e supraespinhal em camundongos injetados com formalina, sugerindo que seus efeitos possam estar inibindo, pelo menos de maneira parcial, as vias de transmissão nociceptivas periféricas e centrais. (CAMPOS et al., 2002).

Estudos demonstraram as propriedades das dicloromaleimidias e de alguns derivados sulfonados, sendo que a maior atividade apresentada foi para o composto N-antipirina-3,4-dicloromaleimida, o qual representa o protótipo da série. (WALTER et al., 2004).

Também há descrito na literatura os efeitos antinociceptivos de tetrahidroftalimidias e de moléculas relacionadas, o composto mais efetivo foi o 2-benzil-5-morfolino-4-il-hexahidroisoindol-1,3-diona o qual apresentou uma atividade de cerca de 5 vezes maior do que a mesma apresentada em fármacos utilizados como referência (AAS e paracetamol), quando analisado no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético pela via Intraperitoneal e pela via oral (COSTA et al., 2007).

2.5 - Óleos essenciais

Os óleos essenciais são compostos de estrutura química heterogênea, presentes em alguns gêneros de vegetais superiores e inferiores, bem como em microrganismos. São líquidos viscosos, podendo ou não exalar odor (BELL; CHARLWOOD, 1980; SARTORATTO et al., 2004).

Segundo BUSATTA (2006) o termo "óleo volátil", tem sido mais usado devido a suas relações com as propriedades físico-químicas do vegetal, já que o

termo "óleo essencial" pode designar também produtos odorantes não formados anteriormente na planta, que são as essências heterosídicas provenientes da hidrólise enzimática de heterosídeos. Os óleos essenciais são formados a partir do metabolismo secundário dos vegetais e possuem composição química complexa, destacando-se a presença de terpenos e fenilpropanóides, preponderando os terpenóides (GONÇALVES et al., 2003; SILVA et al., 2003).

Os óleos essenciais constituem, de forma geral, uma mistura complexa de hidrocarbonetos, álcoois e compostos aromáticos, existentes em todo tecido vegetal, normalmente concentrados na casca, caule, flores, folhas, frutos, rizomas e sementes (MORAIS, 2006).

Segundo SIMÕES e SPITZER (1999), mesmo que todos os órgãos vegetais possam acumular óleos essenciais, sua composição pode variar conforme a localização na planta, como exemplo a canela (*Cinnamomum zeylanicum*) em sua casca encontra-se uma concentração alta de aldeído cinâmico, enquanto, as folhas e raízes dessa planta são ricas, respectivamente, em eugenol e cânfora.

Esses óleos constituem os elementos essenciais contidos em muitos tecidos vegetais e estão relacionados com diversas funções responsáveis à sobrevivência vegetal exercendo uma importante função na defesa contra microrganismos (SIQUI et al., 2000). A composição química dos óleos voláteis variam de acordo com a diversidade genética, o habitat e os tratamentos culturais (LEAL et al., 2001).

O habitat no qual o vegetal se desenvolve e o tipo de cultivo influi na composição química dos óleos voláteis. A temperatura, umidade relativa do ar, luminosidade e ventos exercem influência direta, principalmente nas espécies que possuem estruturas especializadas em estocar óleos em sua superfície. No caso dos vegetais em que a localização de tais estruturas, citadas anteriormente, é mais profunda, a qualidade permanece quase inalterada, outros fatores que influenciam a composição dos óleos são o grau de hidratação do terreno e a presença de nutrientes (SIMÕES; SPITZER, 2000).

Existem diferentes processos para obtenção dos óleos voláteis, os quais dependem de vários fatores como a localização no vegetal, quantidade e das características requeridas para o produto final, os processos mais usados são: prensagem; destilação por arraste a vapor; extração com solventes voláteis e CO₂ supercrítico (SEMEN; HIZIROGLU, 2005). Dentre as técnicas anteriormente

citada, destacam-se a destilação por arraste a vapor e a extração por solventes voláteis, por serem as mais simples e de custo mais reduzido. Outros métodos podem ser utilizados para extrair esses óleos, como exemplo a extração por soxhlet; extração por maceração e por ultrassom (BUSSATTA, 2006; WATANABE et al., 2006).

Dentre as técnicas instrumentais analíticas para avaliar a composição química dos óleos voláteis, a cromatografia gasosa (CG) é um dos processos mais difundidos para análises químicas, por ser uma técnica de separação eficiente para elucidar uma determinada estrutura química, tanto na indústria quanto nos laboratórios de pesquisa. Vários pesquisadores destacam a CG entre as melhores técnicas analíticas e de alta utilidade na análise de misturas complexas (FALSENJAK et al., 1987; KUSTRAK; PEPELNJARK, 1989; VELICKOVIC et al., 2002; RADULESCU et al., 2004; VÁGI et al., 2005; AVATO et al., 2005).

No que diz respeito ao acondicionamento por serem fotossensíveis devem ser armazenados em frascos de cor âmbar ou azul cobalto. A observação das características deve ser minuciosa (cor, odor, variação de preço, procedência e idoneidade do fornecedor, data de fabricação e de validade) para uma boa aquisição desses produtos (BRUNETON, 1993; LAVABRE, 1997).

Por serem produtos de extração de uma espécie vegetal, portanto mais concentrados, apresentam-se um maior efeito tóxico do que o da planta de origem, tornando o uso abusivo e sem uma orientação aceitável, podendo a toxicidade ser aguda ou crônica e ainda tem a possibilidade de ocorrer interações medicamentosas entre os componentes do óleo essencial e certos medicamentos utilizados pelo indivíduo. O grau da toxicidade varia dependendo da dose utilizada do óleo, em alguns casos dosagens baixas levam a intoxicações onde ocorre sensibilidade individual que podem acarretar desde sensibilização (primeiro contato), alergias (contatos consecutivos), e reações de fotossensibilidade até problemas mais graves (como exemplo o choque alérgico), principalmente quando utilizados por via oral (SIMÕES, 1999; MORAIS, 2006).

O uso dos óleos voláteis na terapia tem aumentado por todo o mundo, sendo amplamente usados contra várias doenças inflamatórias, alérgicas, reumáticas e artrite. Essas atividades farmacológicas são reconhecidas através de experimentações clínicas, em especial no uso dermatológico por via de massagens e unguentos, tem sido estabelecido por meio científico que cerca de

60% dos óleos essenciais possuem propriedades antifúngicas e 35% exibem propriedades antibacterianas (MARUYAMA et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2006).

Na terapêutica, a via de administração mais comum para a utilização dos óleos voláteis é a cutânea, mas a escolha de outras vias (oral, parenteral, retal, vaginal, sublingual ou nasal) depende da orientação de profissionais adequados como médicos, odontólogos, farmacêuticos e enfermeiros, além da indicação terapêutica e da forma farmacêutica onde está contida o óleo essencial, depende também das condições do paciente, existindo uma via adequada de administração de acordo com o caso clínico (DE LA CRUZ, 1997).

A obtenção dos óleos essenciais constitui uma importante atividade econômica, sendo amplamente usado como aromatizantes de alimento, bebidas e produtos de utilidades domésticas (detergentes, sabões, aromatizantes de ambiente e repelente de insetos), também é utilizado como fragrância em cosméticos e alguns são usados como intermediários sintéticos de perfumes (WOOLF, 1999).

2.6 - Pimenta Longa

A pimenta longa de nome científico *Piper hispidinervium* (Figura 1), É um arbusto ramificado, nodoso podendo alcançar 7 metros de altura, possuindo inflorescências em forma de pendúculos, folhas glabras ou pouco pubescentes, podendo apresentar pontuações glandulares (ROCHA & MING, 2000).

Possui uma distribuição que abrange toda a América do Sul, concentrando-se no estado do Acre-Brasil, suspeita-se que se concentre também na Amazônia, chegando na Bolívia e no Peru (ROCHA & MING, 2000 e OLIVEIRA, 1998)

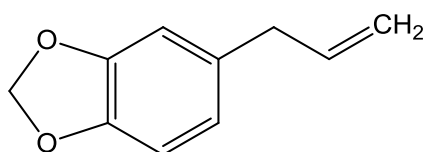
A pimenta longa é o substituinte do óleo de sassafrás que era extraído principalmente da espécie *Ocotea odorífera* (família Lauraceae). Até a década de 60 o Brasil era o maior exportador mundial de óleo de sassafrás, entrando a produção em declínio devido ao esgotamento das reservas naturais das quais era obtido o óleo – tronco da *Ocotea odorífera* (canela de sassafrás), o óleo de sassafrás é uma mistura de óleos essenciais, contidos principalmente nos talos e folhas finas, apresentando como componente majoritário o safrol (cerca de 85 a 95%).



Figura 1: *Piper hispidinervum*

2.7 - Safrol

Safrol ou 4-alil-1,2-metilenodioxibenzeno (14) é um éter fenólico da classe dos arilpropanóides, possui a fórmula molecular: $C_{10}H_{10}O_2$, ponto de ebulição de 232^0 - 235^0C e se solidificando numa temperatura de 11^0C . É um líquido levemente amarelado de odor característico, insolúvel em água e solúvel em compostos orgânicos, tais como etanol, clorofórmio e éter etílico (PESCADOR et al., 2000). É um composto de ocorrência natural, apresentando maiores concentrações em plantas das famílias: *Aristolochiceae*, *Lauraceae* e *Piperaceae* (COSTA, 2000).

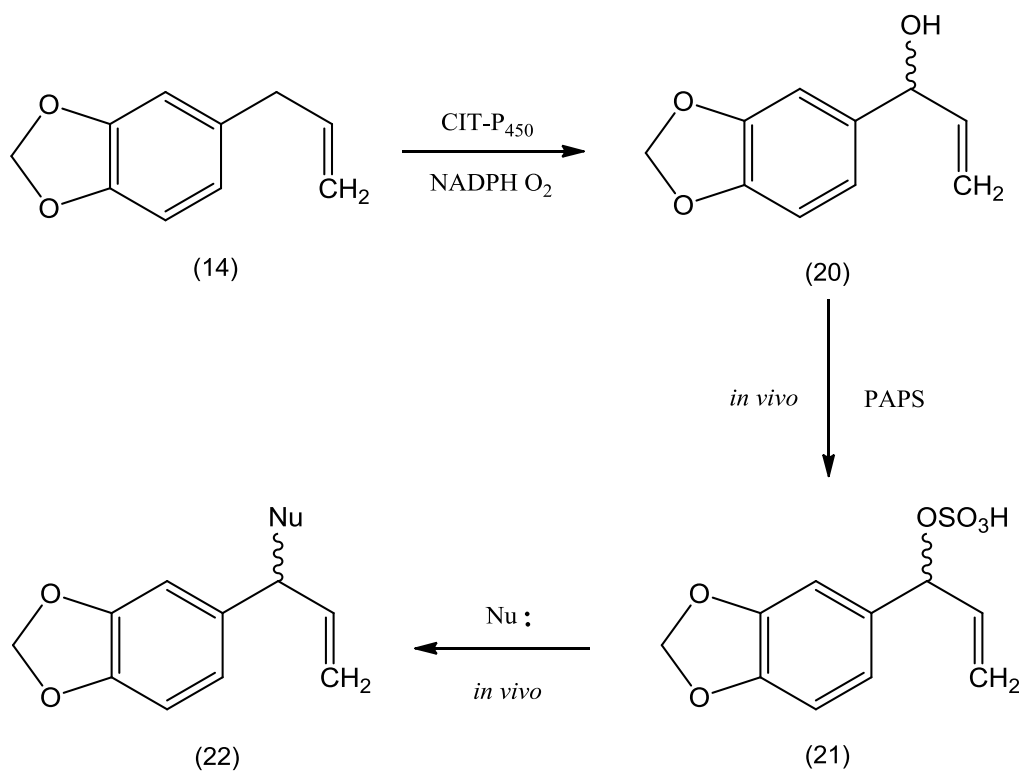


(14)

Muitos estudos têm sido realizados com o safrol, devendo-se ressaltar que a sua utilização tem sido de grande importância na síntese de novos compostos com pequenas transformações químicas, obtêm-se assim derivados com vasto emprego comercial, como é o caso do piperonal (15) utilizado como fixador de fragrância e perfumes; o ácido metilenodioxindolilmetanóico (16) utilizado na agricultura como regulador do crescimento vegetal; o butóxido de piperonila (17) amplamente empregado na agricultura como inseticida natural de largo uso; o



(22) reativas frente a nucleófilos biorgânicos (BORCHERT et al., 1973b) (Esquema 4).



Esquema 4: Oxidação *in vivo* do safrol.

Objetivos

3.0-OBJETIVOS

3.1-Objetivos gerais

- ✓ Obtenção de novas imidas cíclicas derivadas do safrol com potencial terapêutico.

3.1-Objetivos específicos

- ✓ Usar reagentes de fácil obtenção e baixo custo para a síntese de novas imidas cíclicas.
- ✓ Determinar as estruturas das moléculas sintetizadas por meio de técnicas espectroscópicas usuais tais como Infravermelho (IV) RMN unidimensional-(1D) e bidimensionais (2D).
- ✓ Verificar o potencial biológico em nível antimicrobiano das novas imidas.
- ✓ Verificar as atividades antimicrobianas das imidas com a atividade de antimicrobianos existentes no mercado.

Metodologia

4.0 – Metodologia

4.1 – Instrumentos utilizados

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM modelo MB100 M Series (LASOM – CCEN – UFPB) em pastilhas de KBr. As bandas de absorção são expressas em cm^{-1} , na faixa entre 4000 a 400 cm^{-1} .

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais foram obtidos em aparelhos VARIAN MERCURY de 60, 200, 500 MHz para ^1H e 15, 50 e 125 MHz para ^{13}C (Central Analítica – CBIOTEC – UFPB), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS) e os solventes dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) e clorofórmio (CDCl_3) para solubilizar as amostras. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em Hertz (Hz).

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento MQAPF-3 (LPBS-DQ/UFPB) e não sofreram correções.

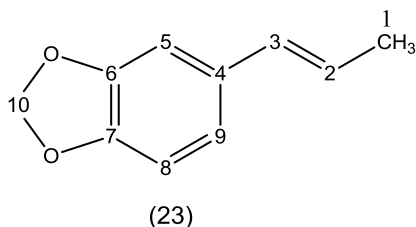
4.2 – Materiais

Reagentes utilizados para a síntese: Anidrido maléico (Merck, 99 %), hidróxido de potássio (Vetec, 85 %), fenilamina (Aldrich, 99,5 %), benzilamina (Riedel, 99 %), ácido 4-aminobenzóico (Vetec, 99 %), sulfanilamida (Vetec, 99 %), 4-cloro-3-nitroanilina (Richen, 98 %), 4-bromo-3-nitroanilina (Richem, 99 %), 4-flúor-3-nitroanilina (Richem, 98 %) e safrol (Aldrich, 97 %).

Solventes utilizados para a síntese dos compostos: água, clorofórmio (Merck), clorofórmio deuterado (Isotec), DMSO (Vetec), etanol (Merck), metanol (Merck), ácido acético (Merck), n-butanol, diclorometano (Merck) e tolueno (Vetec).

4.3 – Síntese e caracterização dos compostos intermediários e finais.

4.3.1 – Preparação do isosafrol (6,7 – Metilenodioxipropenilbenzeno)

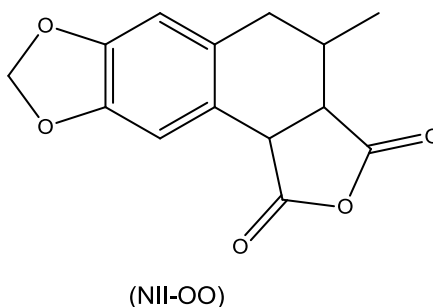


Em uma balão de 125 mL, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético adicionou-se 10 g (62 mmol; 9,1 mL) de safrol (9) e 50 mL (150 mmol) de uma solução 3 M de KOH em n-butanol. A reação foi mantida sob agitação em refluxo por 6 h. Após esse período a mistura foi neutralizada com HCl a 10% e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada e solução aquosa de NaCl obtendo 9,5 g (8,65 mL, 95%) do isosafrol (23), na forma de um líquido incolor.

Espectro de RMN ^1H , (60 MHz, DMSO, δ): 1,82 (d, 3H); 5,82 (s, 2H), 6,73-6,92 (m, 5H).

Espectro de RMN ^{13}C , (15 MHz, DMSO, δ): 18,069 (C-1); 123,29 (C-2); 130,48 (C-3); 132,23 (C-4); 105,40 (C-5); 146,77 (C-6); 148,19 (C-7); 108,04 (C-8); 120,24 (C-9); 100,97 (C-10).

4.3.2 – Preparação do 11,12-Metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronafteno – 2,15 – ácido anidrido dicarboxílico (NII-OO)



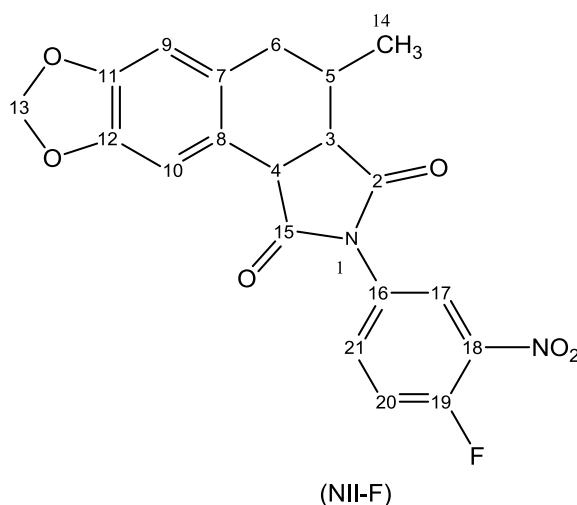
A mistura contendo isosafrol (13 g, 80 mmoles), anidrido maléico (10 g, 101 mmoles – excesso) e xileno 40 mL, foi submetido a refluxo por cerca de 3 h a uma temperatura em torno de 100°C. Após o refluxo a mistura reacional esfriou e precipitou, o sólido obtido foi lavado com etanol e extraído com clorofórmio a quente, obtendo 9,36 g de NII-OO na forma de cristais amarelo pálido com rendimento de 46 %.

Ponto de fusão: 141 °C – literatura 142-143 °C (HUDISON et al., 1941).

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 2978, 2935, 2902 (deformação axial de C-H) 1788, 1726 (deformação axial de C=O de anidrido); 1502, 1483 (deformação axial C=C, aromáticos); 1388 (deformação axial de CH₃, metila); 1236, 1033 (deformação assimétrica de C-O); 910, 866, 756 (deformações aromáticas).

Espectro de RMN ¹H, (60 MHz, DMSO, δ): 1,06 (s, 1H); 2,59 (m, 3H); 3,68 (dd, 3H); 4,46 (d, 1H); 5,96 (t, 2H); 6,68 (s, 1H); 6,97 (s, 1H).

4.3.3 – Preparação do 1-(19-Fluoro-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-F)



Em um balão foi dissolvido 0,2 g de 4-flúor-3-nitroanilina e 0,33 g de (NII-OO) em cerca de 3 mL de ácido acético (ou a quantidade necessária para

solubilizar bem os sólidos), a mistura reacional foi refluxada por cerca de 3 horas, após o esfriamento da reação, a mistura reacional foi deixada em repouso até a precipitação, a mistura foi filtrada e lavada com água destilada, o sólido obtido foi recristalizado em etanol obtendo 0,37 g de cristais amarelos claros com rendimento de 70 %.

Ponto de fusão: 180 – 182 °C.

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 3082 (deformação axial de C-H , anel aromático); 2962, 2920, 2877 (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 1707 (deformação axial de C=O, carbonila) 1502, 1483 (C=C), anel aromático).

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, DMSO, δ): 3,52 (dd, 1H); 4,27 (d, 1H); 2,26 (m, 1H), 2,61 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 1,13 (d, 3H); 8,17 (dd, 1H); 7,78-7,70 (m, 1H); 7,78 – 7,70 (m, 1H).

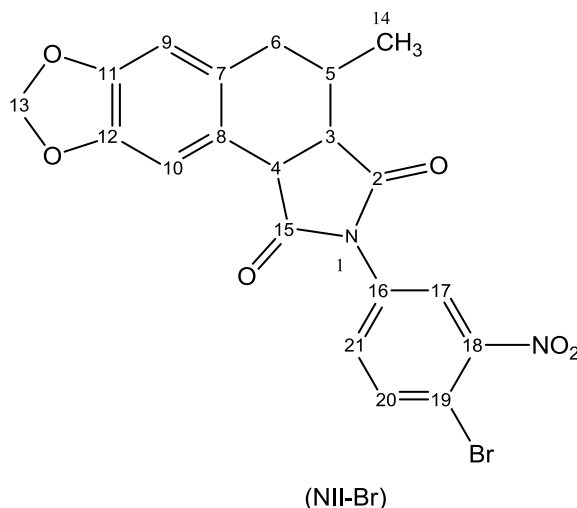
Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, DMSO, δ): 176, 49 (C-2); 43,88 (C-3); 43,44 (C-4); 29,86 (C-5); 34,54 (C-6); 130,19 (C-7); 122,09 (C-8); 108,61 (C-9); 109,27 (C-10); 145,70 (C-11); 146,30 (C-12); 100,81 (C-13); 16,54 (C-14); 175,89 (C-15); 136,73 (C-16); 124,65 (C-17); 128,60 (C-18); 153,92 (C-19); 119,11 (C-20); 135,04 (C-21).

Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY: (Capítulo 8.0, Espectro 8.8 pág. 91).

Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HETCOR: (Capítulo 8.0, Espectro 8.9 pág. 92).

Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC: (Capítulo 8.0, Espectro 8.16 pág. 95).

4.3.4 – Preparação do 1-(19-Bromo-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-Br)



Conforme metodologia descrita no item 4.3.3 utilizando-se 0,2g de 4-bromo-3-nitroanilina e 0,25 g de (NII-OO). Foram obtidos 0,3 g de cristais amarelos com rendimento de 68 %.

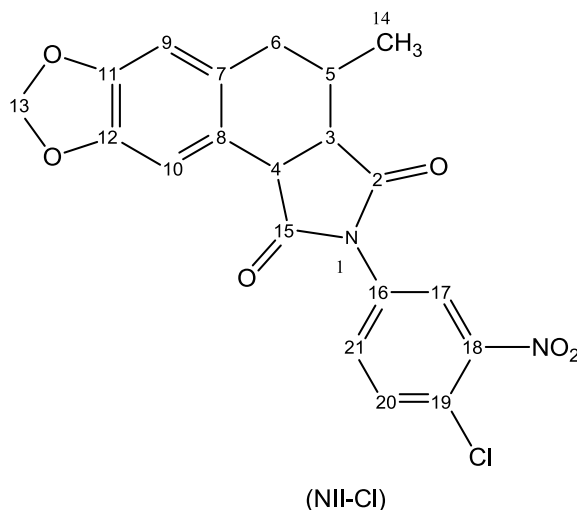
Ponto de fusão: 192 – 195 °C.

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 3086 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2956, 2927, 2906, 2873 (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 2852, 2821 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos); 1710 (deformação axial de C=O, carbonila); 1541 (deformação axial de C=C, anel aromático).

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, DMSO, δ): 3,50 (dd, 1H); 4,25 (d, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,45 (m, 2H); 6,72 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 5,96 (dd, 2H), 1,11 (d, 3H); 8,05 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H).

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, DMSO, δ): 176,41 (C=2); 43,97 (C=3); 43,53 (C=4); 29,96 (C=5); 34,57 (C=6); 130,26 (C=7); 122,07 (C=8); 108,71 (C=9); 109,28 (C=10); 145,77 (C=11); 146,38 (C=12); 100,90 (C=13); 16,65 (C=14); 175,80 (C=15); 132,42 (C=16); 124,04 (C=17); 112,90 (C=18); 149,59 (C=19); 123,89 (C=20); 132,20 (C=21).

4.3.5 – Preparação do 1-(19-Cloro-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-Cl)



Conforme metodologia descrita no item 4.3.3, utilizando-se de 0,2 g de 4-cloro-3-nitroanilina e de 0,3 g de (NII-OO). Foram obtidos 0.364 g de cristais amarelos claros com rendimento de 72,8 %.

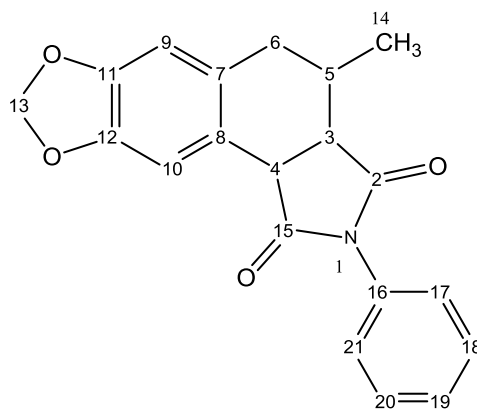
Ponto de fusão: 198 – 200 °C.

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 2958, 2929, 2910 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos); 1708 (deformação axial de C=O, carbonila); 1541, 1479 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1388 (deformação axial CH_3 , metila):

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, DMSO, δ): 3,52 (dd, 1H); 4,28 (d, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,60 (m, 2H) 6,75 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 1,08 (d, 3H); 8,12 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,68 (d, 1H).

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, DMSO, δ): 176,43 (C=2); 43,95 (C=3); 43,52 (C=4); 29,95 (C=5); 34,56 (C=6); 130,28 (C=7); 122,09 (C=8); 108,73 (C=9); 109,27 (C=10); 145,75 (C=11); 146,36 (C=12); 100,89 (C=13); 16,66 (C=14); 175,83 (C=15); 131,87 (C=16); 124,23 (C=17); 124,82 (C=18); 147,45 (C=19); 124,04 (C=20); 132,42 (C=21).

4.3.6 – Preparação do 1-Fenil-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-Ph)



(NII-Ph)

Conforme a metodologia descrita no item 4.3.3, Utilizando – se 0,2 g de fenilamina e de 0,55 g de (NII-OO). Foram obtidos 0,615 g de cristais amarelo pálido com rendimento de 82 %.

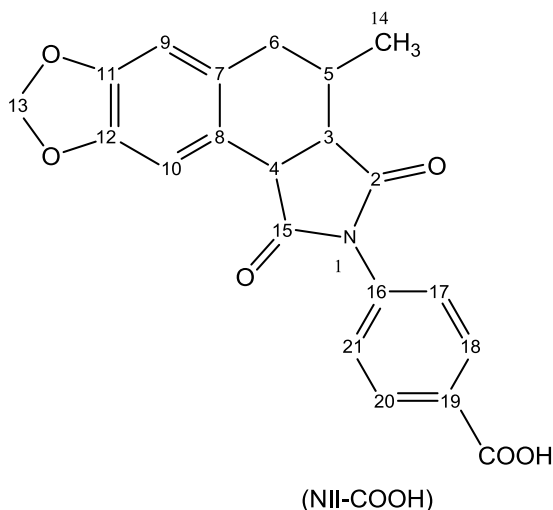
Ponto de fusão: 246 – 248 °C – literatura 249 °C (HUDISON et al., 1941).

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 3093 (deformação axial de C-H, aromáticos); 2922, 2982, 2841 (deformação axial de C-H, alifáticos); 1681 (deformação axial C=O, carbonila); 1591, 1573 (deformação axial C=C); 1424 (deformação axial CH₃, metila); 1321, 1091 (deformação axial C-O).

Espectro de RMN ¹H, (200 MHz, DMSO, δ): 3,49 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 2,29 (m, 1H); 2,61 (m, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,48 (t, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,41 (t, 1H); 7,22 (dd, 2H); 7,48 (t, 2H).

Espectro de RMN ¹³C, (50 MHz, DMSO, δ): 177,02 (C=2); 43,78 (C=3); 43,00 (C=4); 29,68 (C=5); 34,68 (C=6); 129,74 (C=7); 122,37 (C=8); 108,71 (C=9); 109,33 (C=10); 145,69 (C=11); 146,27 (C=12); 100,82 (C=13); 16,26 (C=14); 176,38 (C=15); 132,32 (C=16); 127,03 (C=17); 128,95 (C=18); 128,39 (C=19); 128,95 (C=20); 127,03 (C=21).

4.3.7 – Preparação do Ácido para-(11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-benzóico (NII-COOH)



Conforme a metodologia descrita no item 4.3.3, utilizando-se de 0,2 g do ácido 4-aminobenzóico e de 0,38 g de (NII-OO). Foram obtidos 0,275 g de cristais marrom com rendimento de 72,5 %.

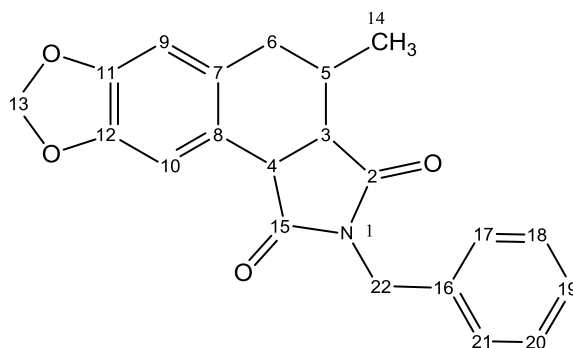
Ponto de fusão: 214 °C.

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 3458 (deformação axial de -OH de ácidos carboxílicos); 2964, 2924, 2902 (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 1708 (deformação axial de C=O carbonila); 1382 (deformação axial de CH_3).

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, DMSO, δ): 3,56 (dd, 1H); 4,27 (d, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,57 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 1,06 (d, 3H); 7,39 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,39 (d, 1H).

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, DMSO, δ): 176, 22 (C=2); 43,87 (C=3); 43,18 (C=4); 29,70 (C=5); 34,62 (C=6); 130,05 (C=7); 122, 20 (C=8); 108,70 (C=9); 109,28 (C=10); 145,71 (C=11); 146,31 (C=12); 100,73 (C=13); 16,33 (C=14); 176,11 (C=15); 136,04 (C=16); 127,00 (C=17); 129,91 (C=18); 129,81 (C=19); 129,91 (C=20); 127,00 (C=21); 166,59 9 (C=22).

4.3.8 – Preparação do 1-Benzil-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-Bz)



(NII-BZ)

Conforme metodologia descrita no item 4.3.3, utilizando-se de 0,2 g de benzilamina e de 0,485 g de (NII-OO). Foram obtidos 0,57 g de cristais amarelo claro com rendimento de 82,7 %.

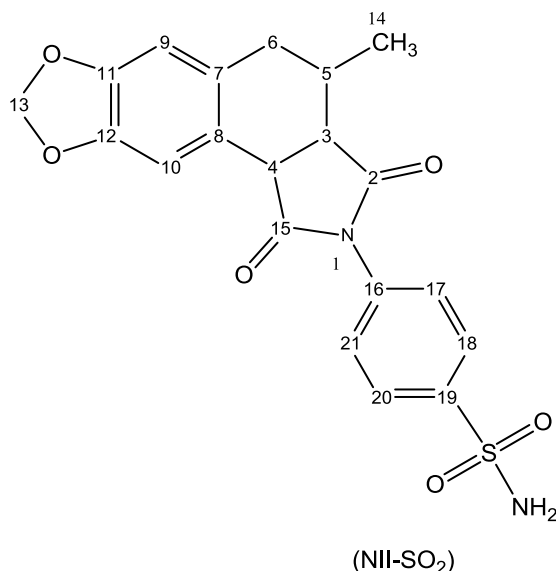
Ponto de fusão: 139 – 140 °C.

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 2966, 2912 (deformação axial de C-H, alifáticos); 1693 (deformação axial C-O, carbonila); 1504, 1485 (deformação axial C=C, aromáticos); 1398 (deformação axial CH₃, metila).

Espectro de RMN ¹H, (200 MHz, DMSO, δ): 3,36 (dd, 1H); 4,14 (d, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,52 (m, 2H); 6,70 (s, 1H) 7,07 (s, 1H); 5,97 (dd, 2H); 0,96 (d, 3H); 7,23 (m, 5H); 4,55 (s, 2H).

Espectro de RMN ¹³C, (50 MHz, DMSO, δ): 177,71 (C=2); 46,60 (C=3); 43,15 (C=4); 29,86 (C=5); 34,64 (C=6); 129,87 (C=7); 122,63 (C=8); 108,62 (C=9); 109,21 (C=10); 145,74 (C=11); 146,23 (C=12); 100,87 (C=13); 16,52 (C=14); 177,05 (C=15); 136,19 (C=16); 127,49 (C=17); 128,58 (C=18); 128,44 (C=19); 128, 58 (C=20); 127, 49 (C=21); 41,53 (C=22).

4.3.9 – Preparação do 1-(11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-para-benzosulfonilamina (NII-SO₂)



Conforme metodologia descrita no item 4.3.3, utilizou-se 0,2 g de sulfanilamida e de 0,3 g de (NII-OO). Foram obtidos 0.378 g de cristais amarelo claro com rendimento de 75 %.

Ponto de fusão: 280 °C.

Espectro de infravermelho – (KBr, vcm^{-1}): 3387, 3240 (estiramento –N-H de amina primária); 3105 (deformação axial de C-H , anel aromático); 2974, 2916 (deformação axial simétrica de C-H de alifáticos); 1695 (deformação axial de C=O, carbonila); 1595 (deformação angular simétrica de NH₂); 1500, 1485 (deformação axial de C=C, anel aromático), 1394 (deformação axial CH₃, metila), 1336, 1035 (estiramento de S=O, assimétrico e simétrico); 1035 (S=O - sulfóxido).

Espectro de RMN ¹H, (200 MHz, DMSO, δ): 3,52 (dd, 1H); 4,29 (d, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,61 (m, 2H); 6,77 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 5,98 (dd, 2H); 1,09 (d, 3H); 8,93 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 8,93 (d, 1H); 7,48 (s, 2H – NH₂).

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, DMSO, δ): 176,87 (C=2); 43,97 (C=3); 43,28 (C=4); 29,84 (C=5); 34,69 (C=6); 129,96 (C=7); 122,26 (C=8); 108,81 (C=9); 109,34 (C=10); 145,80 (C=11); 146,40 (C=12); 100,96 (C=13); 16,41 (C=14); 176,24 (C=15); 135,12 (C=16); 127,70 (C=17); 126,60 (C=18); 143,93 (C=19); 126,60 (C=20); 127,70 (C=21).

4.4 – Atividade antifúngica

4.4.1 – Local

Laboratório de Micologia do departamento de Ciências farmacêuticas (Centro de Ciências da Saúde – CCS) Universidade federal da Paraíba.

4.4.2 – Produtos testados

Os produtos testados foram os compostos NII-Ph, NII-Cl, NII-F, NII-Br, NII-SO₂, NII-Bz e NII-COOH, os compostos foram testados na concentração de 1024 até 32 ug/mL e solubilizado em DMSO (Sigma Chemical), numa proporção de até 10%, para não interferir sobre os microrganismos. Para o controle da atividade antifúngica, foi usado nistatina na concentração de 100 UI.

4.4.3 – Microrganismos

Nos ensaios microbiológicos foram incluídas espécies fúngicas: *Candida Albicans* – ATCC 76645, LM V-86, LM-111, LM e *Candida tropicalis* ATCC 13803, LM 6, LM20.

As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal da Paraíba. As mesmas foram mantidas em meios de cultura apropriados, Agar Sabouraud Dextrose-CSD (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4 °C e a 35 °C.

A suspensão dos microrganismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10^6 UFC/mL (NCCLS 2000; HADACECK; GREGER, 2000; CLEELAND; SQUIRES, 1991).

4.4.4 – Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microtitulação (figura 2) contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 μ L do meio líquido CSD duplamente concentrado. Posteriormente, 100 μ L da solução dos produtos, também duplamente concentrado, foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, serão obtidas concentrações de 2048 μ g/mL até 64 μ g/mL, de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 μ L do inóculo dos microrganismos nas cavidades, onde cada coluna da placa referiu-se, especificamente, a uma cepa.

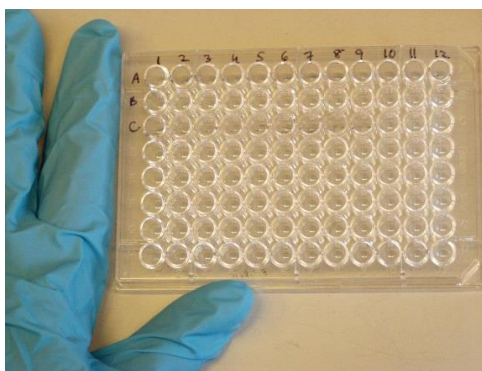


Figura 2: Placa de Microtitulação

Foi feito controle de crescimento do microrganismo no meio de cultura; e com antifúngico nistatina (100UI). As placas foram seladas e incubadas a 35°C por 24 – 72 horas. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir

visualmente o crescimento dos microrganismos. verificado nas cavidades, quando comparado com o crescimento controle. Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média geométrica dos valores de CIM obtidas nos dois ensaios (CLEELAND; SQUIRES, 1991; ELOFF, 1998; SOUZA et al., 2007).

A atividade antifúngica dos produtos foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes parâmetros: A atividade biológica do produto será interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes critérios: 50-100 µg/mL=excelente/ótima atividade; 100-500 µg/mL=moderada atividade; 500-1000 µg/mL=baixa atividade; > 1000 µg/mL=produto inativo (MITSCHER et al., 1972; ALIGIANIS et al.; 2001; HOLETZ et al.; 2002; HOUGHTON et al.; 2007).

Resultados e Discussão

5.0 – Resultados e discussões

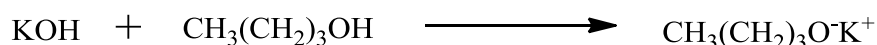
A seguir serão apresentados os progressos realizados em cada uma das etapas sintéticas desenvolvidas neste trabalho. A apresentação da discussão e dos resultados obtidos será feita em três etapas distintas: preparação dos compostos intermediários, caracterização das imidas cíclicas e ensaios farmacológicos, respectivamente.

5.1 – Obtenção dos compostos intermediários

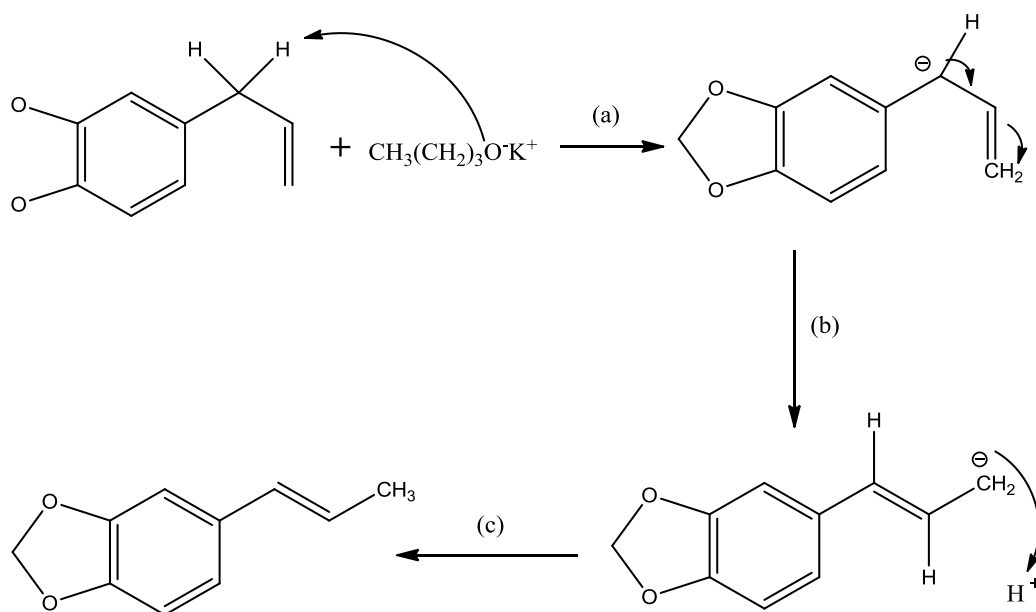
5.1.1 – Obtenção do Isosafrol

O primeiro intermediário a ser preparado é o isosafrol, o qual pode ser obtido segundo metodologia descrita por Kaiser (KAISER et al., 1962) e utilizada posteriormente por Lima (LIMA, 1989; LIMA & BARREIRO, 1992). O Safrol, mantido em meio reacional básico, converte-se no isosafrol por meio da isomerização.

Neste trabalho optou-se pela metodologia de Lima, 1989. Usando-se refluxo com KOH/n-butanol, que além ser uma reação simples e barata, fornece o produto com bons rendimentos. Esta reação de isomerização é favorecida devido à extensão de conjugação ocasionada pela transposição da ligação dupla da posição $\Delta_{2,3}$, para $\Delta_{1,2}$. A base orgânica reage com o hidrogênio ácido do Cis-isosafrol (reação ácido-base), retirando-o (a), ocorre rearranjo na estrutura para estabilizar a molecular (b), O CH_2^- capta um íon H^+ no meio formando o isosafrol (c). Conforme o mecanismo geral a seguir:

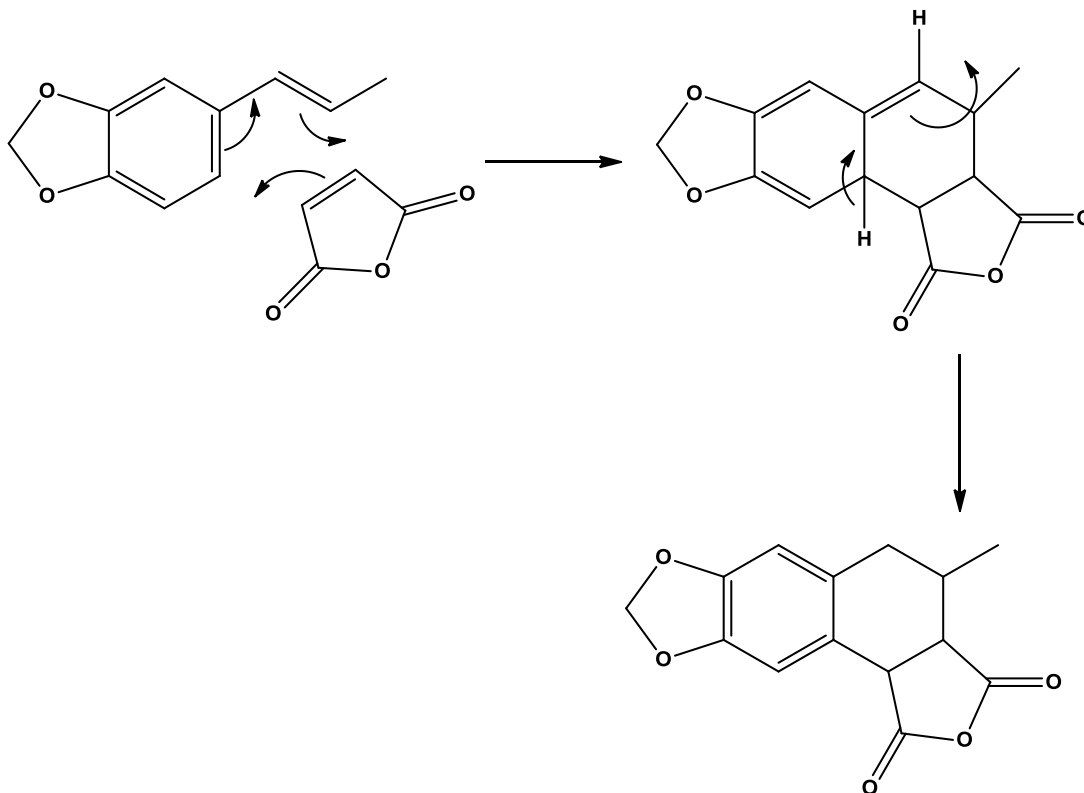


Formação da base Forte (no meio reacional)



Esquema 5: Mecanismo proposto para a isomerização do safrol.

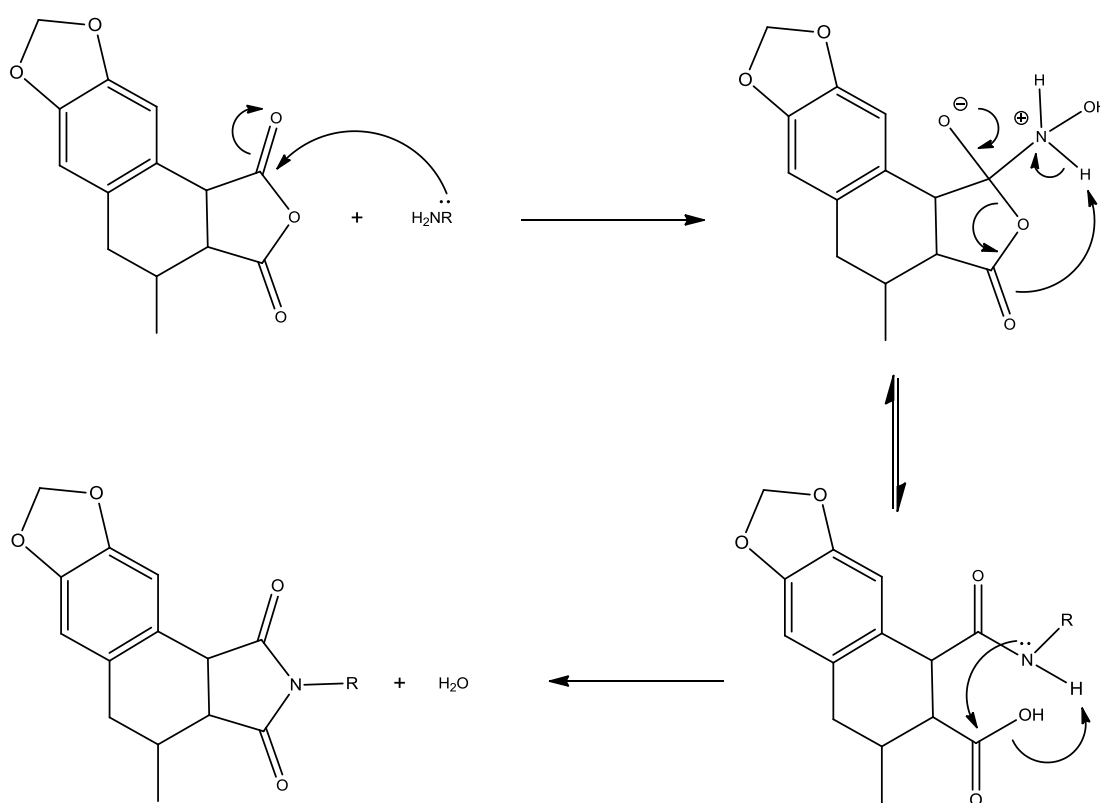
5.1.2 – Obtenção do 11, 12 – Metilenodioxi- 5 – metil - 3, 4, 5, 6 – tetrahidronaftaleno – 2 ,15 – ácido anidrido dicarboxílico (NII-00)



Esquema 6: Mecanismo proposto para a obtenção do intermediário NII-00.

Essa reação é uma ciclização (4+2), também conhecida como Diels Alder, devido essa reação sofrer ainda um rearranjo, como mostra o esquema 6, a reação não pode ser considerada puramente Diels Alder a qual acontece em uma única fase.

5.2 – Mecanismo de formação das novas imidas cíclicas



Esquema 7: Mecanismo de formação das imidas

Conforme o esquema 7 exposto acima, o mecanismo da reação ocorre de maneira simultânea, inicia-se com o ataque do nucleófilo do grupo amino à carbonila do anel imídico, devido ao fato do carbono da dupla ligação ser polarizado, tendo carga parcial positiva. Desta forma, permite-se a entrada do nucleófilo, ocorrendo após isso a ruptura do anel através da saída de uma molécula de H_2O (favorecido pelas altas temperaturas), formando as imidas cíclicas correspondentes.

5.3 – Determinação estruturais das novas imidas cíclicas

As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C das imidas NII-BR, NII-Cl, NII-Ph, NII-COOH, NII-BZ e NII-SO₂ foram confirmados através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida NII-F, elucidada nesta dissertação pelo uso de técnicas de espectroscopia uni-(1D) de RMN ^1H e ^{13}C – APT e estas atribuições foram confirmadas pelo uso em conjunto de técnicas bidimensionais (2D) tais como COSY, HETCOR e HMBC.

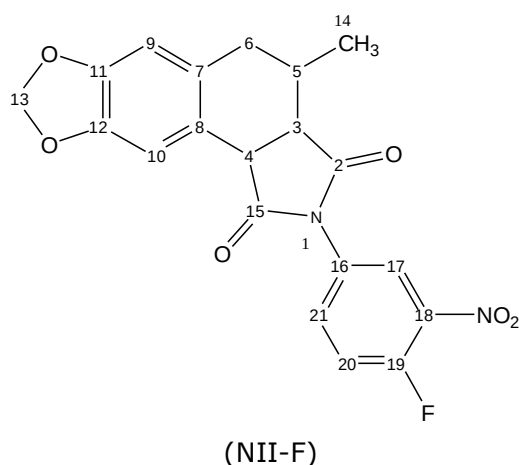
Os resultados indicaram que as técnicas de NMR utilizadas para elucidação das imidas cíclicas confirmaram com relativa precisão o esqueleto básico desses compostos.

5.3.1 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-F).

As atribuições de hidrogênio e carbono realizadas para o composto (NII-F) basearam-se nos dados obtidos em 5 experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C -APT, COSY, HETCOR e HMBC.

A tabela 5.3.1 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

As atribuições dos hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de NII-F (espectro 8.7, pág 91) observou-se a presença de 20 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,54 ppm de (C-14) e oito a carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,88, 43,44 e 29,86 ppm de (C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,61, 109,27, 124,65, 119,11 e 135,00 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17), (C-20) e (C-21) respectivamente. Os onze sinais restantes todos para cima, dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,54 e 108,81 ppm de (C-6) e (C-13) respectivamente, nove carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 176,49 e 175,89 ppm respectivamente e sete de carbonos quaternários em δ 130,19, 122,09, 145,70, 146,30, 136,73, 128,60 e 153,29 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12), (C-16), (C-18) e (C-19) respectivamente.

A análise do espectro bidimensional *HETeronuclear CORrelation* (HETCOR- $^1\text{J}_{\text{C-H}}$) (espectro 8.9 , pág 92) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os ^1H a eles diretamente ligados (acoplados) em δ 3,52 (H-3) com 43,88 (C-3); δ 4,27 (H-4) com 43,44 (C-4); δ 2,26 (H-5) com 29,86 (C-5); δ 2,61 (H-6) com 34,54 (C-6); δ 6,74 (H-9) com 108,61 (C-9); δ 7,09 (H-10) com 109,27 (C-10); δ 5,98 (H-13) com 100,81 (C-13); δ 1,13 (H-14) com 16,54 (C-14); δ 8,17 (H-17) com 124,65 (C-17); δ 7,78-7,70 (H-20) com 119,11 (C-20) e δ 7,78-7,70 (H-21) com 135,04 (C-21) ppm (ver tabela 5.3.1).

Tabela 5.3.1 -Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (DMSO) de NII-F Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono	HETCOR/ APT		COSY	HMBC
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, e}$		$\delta(^2\text{J} \text{ e } ^3\text{J}_{\text{CH}})^d$
δ (ppm)			$\delta(^2\text{J} \text{ e } ^3\text{J}_{\text{HH}})^{c, e}$	
2	176,49	-	-	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	4,27 (d, H-4) e 2,26(m, H-5)	16,54(C-14); 29,86(C-5); 176,49(C-2) e 175,89(C-15)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	3,52 (dd, 1H)	43,88(C-3); 122,09(C-8); 176,49(C-2) e 175,89(C-15)
5	29,86	2,26(m, 1H)	3,52 (dd, H-3), 2,61 (m, H-6) e 1,13 (d, H-14)	34,54(C-6); 43,88(C-3) e 16,54(C-14)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	2,26(m, H-5)	43,88(C-3); 29,86(C-5); 108,61(C- 9) e 130,19(C-7)
7	130,19	-	-	-
8	122,09	-	-	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	-	34,54(C-6); 122,09(C-8); 145,70(C-11) e 146,30(C-12)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	-	43,44(C-4); 130,19(C-7); 145,70(C-11) e 146,30(C-12)
11	145,70	-	-	-
12	146,30	-	-	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	-	145,70(C-11) e 146,30(C-12)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	2,26(m, H-5)	43,88(C-3) e 29,86(C-5)
15	175,89	-	-	-
16	136,73	-	-	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	7,78-7,70 (m, H-21)	153,93(C-19) e 135,00(C-21)
18	128,60	-	-	-
19	153,92	-	-	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	7,78-7,70 (m, H-21)	128,60(C-18) e 135,00(C-21)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	7,78-7,70 (m, H-21) e 8,17 (dd, H-17)	124,65(C-17) e 153,92(C-19)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR; ^cValores obtidos das correlações homonucleares bidimensionais através de uma ligação ($^3\text{J}_{\text{HH}}$ e $^4\text{J}_{\text{HH}}$) COSY e ; ^dValores obtidos das correlações bidimensionais através de ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) HMBC. ^eMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

A análise do espectro bidimensional *CORrelation SpectroscopY* (COSY- $^3J_{H-H}$ e $^4J_{H-H}$) (espectro 8.8, pág 91) permitiram correlacionar os núcleos de 1H com 1H distante 3 e 4 ligações. Iniciamos os nossos estudos a partir dos hidrogênios do grupo metila que é um bom grupo de partida. Ele aparece como um intenso duplete dos hidrogênios (H-14) em δ 1.13 ppm que acopla-se apenas com o hidrogênio (H-5) em δ 2,26 ppm. Esse acoplamento confirma que o grupo CH_3 é terminal. O hidrogênio do grupo (H-5) em δ 2,26 ppm também se acopla uma com os hidrogênios (H-6) em δ 2,61 ppm e (H-3) em δ 3,52 ppm, que, por sua vez, se acopla com os hidrogênios (H-4) em δ 4,27 ppm. Os hidrogênios (H-6) em δ 2,61 ppm e (H-4) em δ 4,27 ppm, acoplaram-se uma única vez, mostrando assim que esses grupos também são terminais (ver tabela 5.3.1). Ainda neste espectro podemos observar três importantes correlações na região de aromáticos. O espectro COSY mostra um duplo duplete em δ 8,17 ppm de (H-17) que acopla-se a longa distância em *meta* ($^4J_{H-H}$) com o hidrogênio (H-21) em δ 7,78-7,70 ppm, que, por sua vez, se acopla em *orto* a três ligações ($^3J_{H-H}$) com o hidrogênio (H-20) em δ 7,78-7,70 ppm. A utilização do (COSY- $^3J_{H-H}$ e $^4J_{H-H}$) foi sem duvida uma técnica de grande importância na atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios (H-3), (H-4), (H-5), (H-6) e (H-14) de alifáticos e (H-17), (H-20) e (H-21) de aromáticos conforme a figura 3.

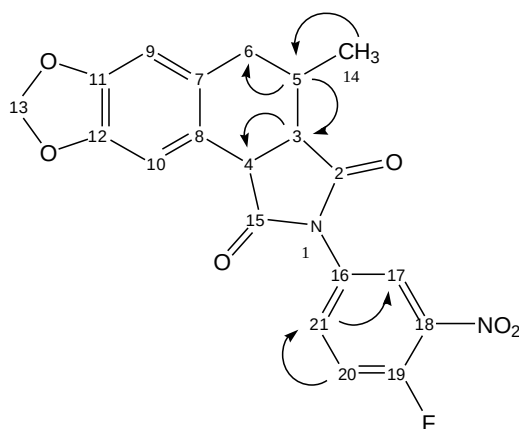


Figura 3: Correlações $1H - 1H$ (COSY) do NII-F.

De acordo o espectro bidimensional *Heteronuclear Multiple Bond Coherence* (HMBC – 2J e $^3J_{CH}$) (espectro 8.16, pág. 95) foi possível atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e 1H distante 2 e 3 ligações a partir dos acoplamentos dos hidrogênios (H-14) do grupo metila em δ 1,13 ppm com os carbonos (C-5) e (C-3) em δ 29,86 e 43,88 ppm respectivamente, por sua vez, o hidrogênio (H-5) em δ 2,62 ppm vizinho ao grupo metila fez duas correlações com os carbonos (C-6) e (C-3) em δ 34,54 e 43,88 ppm respectivamente. Duas correlações importantes foram atribuídas através de átomos de oxigênios isolados a partir dos hidrogênios (H-13) em δ 100,81ppm com os carbono (C-11) e (C-12) em δ 145,70 e 146,30 ppm respectivamente. Outras correlações importantes foram atribuídas a partir de acoplamentos 2J e $^3J_{CH}$ em: δ 3,52 (H-3) com 176,49 (C-2); 29,86 (C-5); 16,54 (C-14) e 175,89 (C-15) ppm; δ 4,27 (H-4) com 176,49 (C-2); 43,88 (C-3); 122,09 (C-8) e 175,89 (C-15) ppm; δ 2,26 (H-6) com 43,88 (C-3); 29,86 (C-5); 130,19 (C-7) e 108,61 (C-9) ppm. Os hidrogênios aromáticos tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações à longa distância (HMBC – 2J e $^3J_{CH}$) em: δ 6,74 (H-9) com 34,54 (C-6); 122,09 (C-8); 145,70 (C-11) e 146,30 (C-12) ppm; δ 6,74 (H-10) com 43,44 (C-4); 130,19 (C-7); 145,70 (C-11) e 146,30 (C-12) ppm; δ 8,17 (H-17) com 153,92 (C-19) e 135,00 (C-21) ppm; δ 7,78-7,70 (H-20) com 136,73 (C-16); 128,60 (C-18) e 135,00 (C-21) ppm e finalmente o hidrogênio em δ 6,74 (H-21) com 124,65 (C-17) e 153,92 (C-19) ppm.

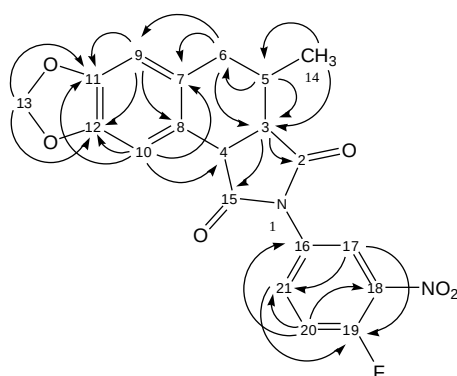


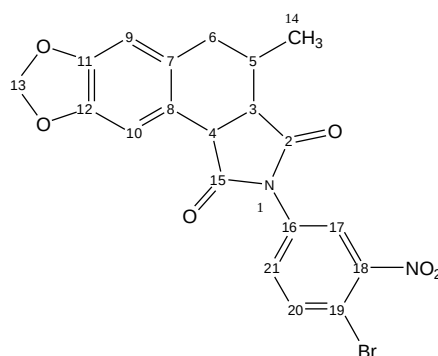
Figura 4: Correlações (HMBC – 2J e $^3J_{CH}$) do NII-F.

Os resultados indicaram que o uso em conjunto das técnicas uni-(1D) RMN 1H e ^{13}C -APT e bidimensionais (2D) COSY, HETCOR e HMBC, permitiram propor

com precisão o esqueleto básico dos hidrogênios e carbonos de NII-F.(ver tabela 5.3.1).

5.3.2 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-Br)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (NII-BR), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (NII-F) que foi sintetizada e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado (NII-BR). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura a seguir:



(NII-BR)

A tabela 5.3.2 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

Tabela 5.3.2 -Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (DMSO) de NII-BR. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono	NII-F		NII-BR	
	$\delta (^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta (^1\text{H})^{\text{b, c}}$	$\delta (^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta (^1\text{H})^{\text{b, c}}$
δ (ppm)				
2	176,49	-	176,41	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,97	3,50 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,53	4,25 (d, 1H)
5	29,86	2,26(m, 1H)	29,96	2,22(m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,57	2,45 (m, 2H)
7	130,19	-	130,26	-
8	122,09	-	122,07	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,71	6,72 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,28	7,06 (s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,77	-
12	146,30	-	146,38	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,90	5,96 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,65	1,11 (d, 3H)
15	175,89	-	175,80	-
16	136,73	-	132,42	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	124,04	8,05 (d, 1H)
18	128,60	-	112,90	-
19	153,92	-	149,59	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	123,89	8,03 (d, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	132,20	7,55 (dd, 1H)

^aValores deduzida pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

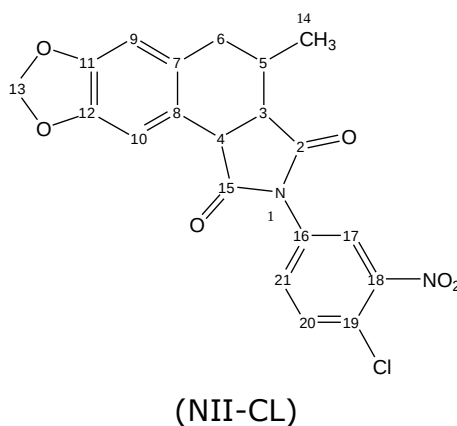
Na análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de NII-BR (espectro 8.34, pág 104) de NII-BR observou-se a presença de 20 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi atribuído a carbono triidrogenado em δ 16,54 de (C-14) e oito a carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,88, 43,44 e 29,86

ppm de (C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,71, 109,28, 124,04, 123,89 e 132,20 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17), (C-20) e (C-21) respectivamente. Os onze sinais restantes todos para cima, dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,57 e 108,90 ppm de (C-6) e (C-13) respectivamente, nove carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 176,41 e 175,80 ppm respectivamente e sete de carbonos aromáticos em δ 130,26, 122,07, 145,77, 146,38, 132,42, 112,90 e 149,59 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12), (C-16), (C-18) e (C-19) respectivamente.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de NII-BR (espectro 8.31, pág.103) revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 1:2:1:1:2:1:1:1:1:3, isto é, um total de 15 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de NII-BR (ver tabela 5.3.2) com os dos compostos NII-F (ver tabela 5.3.1), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, sendo um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-14) do grupo metil em δ 1,11 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio: um multipletto de (H-5) em δ 2,22 ppm, um multipletto de (H-6) em δ 2,45 ppm, um multipletto de (H-3) em δ 3,50 ppm e um duplo dubleto de (H-4) em δ 4,25 ppm. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,96 ppm de CH_2 bastante desblindados de (H-13) devido a ligação com dois oxigênios. Expansão desse espectro (espectro 8.32, pág. 103) permitiu a distinção de quatro sinais de hidrogênios na região de aromáticos com integral para cinco hidrogênios, sendo dois intenso singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,72 e 7,06 ppm dos hidrogênios de (H-9) e (H-10) respectivamente, um multipletto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 8,05 e 8,03 ppm dos hidrogênios de (H-17) e (H-20) e finalmente um duplo dubleto com integral para um hidrogênio em δ 7,55 ppm de (H-21).

5.3.3 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-CL)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (NII-CL), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (NII-F) sintetizado e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado (NII-CL). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



A tabela 5.3.3 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

Tabela 5.3.3 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-CL. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono	NII-F		NII-CL	
	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, d}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, d}}$
δ (ppm)				
2	176,49	-	176,43	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,95	3,52 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,52	4,28 (d, 1H)
5	29,86	2,26 (m, 1H)	29,95	2,25 (m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,56	2,60 (m, 2H)
7	130,19	-	130,28	-
8	122,09	-	122,09	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,73	6,75 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,27	7,08 (s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,75	-
12	146,30	-	146,36	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,89	5,98 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,66	1,08 (d, 3H)
15	175,89	-	175,83	-
16	136,73	-	131,87	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	124,23	8,12 (d, 1H)
18	128,60	-	124,82	-
19	153,92	-	147,45	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	124,04	7,92 (d, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	132,42	7,68 (dd, 1H)

^aValores deduzida pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

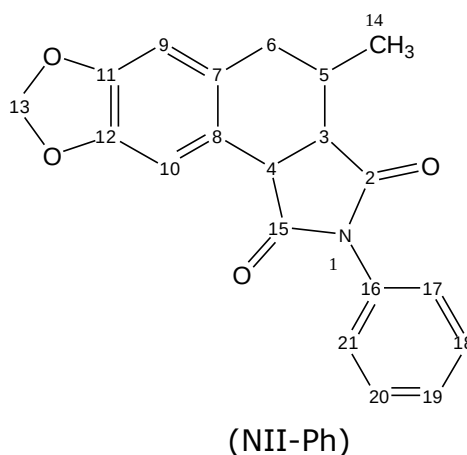
Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz do NII-Cl (espectro 8.26, pág. 100) observou-se a presença de 20 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi atribuído a carbono triidrogenado em δ 16,66 ppm de (C-14) e oito a carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,95, 43,52 e 29,95 ppm de

(C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,73, 109,27, 124,23, 124,04 e 132,420 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17), (C-20) e (C-21) respectivamente. Os onze sinais restantes todos para cima dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,56 e 108,89 ppm de (C-6) e (C-13) respectivamente, nove carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 176,43 e 175,83 ppm respectivamente e sete sinais de aromáticos em δ 130,28, 122,09, 145,75, 146,36, 131,87, 124,82 e 147,45 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12), (C-16), (C-18) e (C-19) respectivamente.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de NII-CL (espectro 8.23, pág. 99) revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com integração, da esquerda para a direita, de $CH:CH_2:CH:CH:CH_2:CH:CH:CH:CH:CH:CH_3$, isto é, um total de 15 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de NII-CL (ver tabela 5.3.3) com os dos compostos NII-F (tabela 5.3.1), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, sendo um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-14) do grupo metil em δ 1,08 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio: um multipletto de (H-5) em δ 2,25 ppm, um multipletto de (H-6) em δ 2,60 ppm, um multipletto de (H-3) em δ 3,52 ppm e um duplo dubleto de (H-4) em δ 4,28 ppm. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,98 ppm de CH_2 bastante desblindados de (H-13) devido a ligação com dois oxigênios. Expansão desse espectro (espectro 8.24, pág. 99) permitiu a distinção de quatro sinais de hidrogênios na região de aromáticos com integral para cinco hidrogênios, sendo dois intenso singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,75 e 7,08 ppm dos hidrogênios de (H-9) e (H-10) respectivamente, um multipletto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 7,92 e 7,68 ppm dos hidrogênios de (H-20) e (H-21) e finalmente um duplo dubleto com integral para um hidrogênio em δ 8,12 ppm de (H-17).

5.3.4 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-Ph)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (NII-Ph), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (NII-F) sintetizado e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse derivado (NII-Ph). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



As tabelas 5.3.4 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

Tabela 5.3.4 -Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-PH. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	NII-F		NII-PH	
	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, d}}$	$\delta(^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta(^1\text{H})^{\text{b, d}}$
2	176,49	-	177,02	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,78	3,49 (d, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,00	4,25 (d, 1H)
5	29,86	2,26(m, 1H)	29,68	2,29(m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,68	2,61 (m, 2H)
7	130,19	-	129,74	-
8	122,09	-	122,37	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,71	6,75 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,33	7,10 (s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,69	-
12	146,30	-	146,27	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,82	5,98 (d, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,26	1,07 (d, 3H)
15	175,89	-	176,38	-
16	136,73	-	132,32	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	127,03	7,48 (t, 2H) (Hz)
18	128,60	-	128,95	7,22 (dd, 2H) (Hz)
19	153,92	-	128,39	7,41 (t, 1H) (Hz)
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	128,95	7,22 (dd, 2H) (Hz)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	127,03	7,48 (t, 2H) (Hz)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

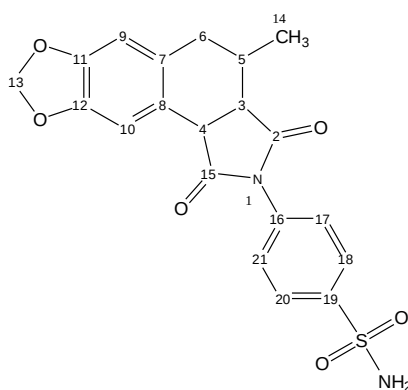
Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de NII-Ph (espectro 8.43, pág. 109) observou-se a presença de 20 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi

atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,26 ppm de (C-14) e oito a carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,78, 43,00 e 29,68 ppm de (C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,71, 109,33, 127,03, 128,39 e 129,95 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17 e C-21), (C-19) e (C-18 e C-20) respectivamente. Os onze sinais restantes todos para cima dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,68 e 100,82 ppm de (C-6) e (C-13) respectivamente, nove carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 177,02 e 176,38 ppm respectivamente e sete de carbono sp^2 de aromáticos em δ 129,74, 122,74, 145,69, 146,27 e 132,32 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12) e (C-16) respectivamente.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de NII-Ph (espectro 8.39, pág. 107) revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 5:1:1:2:2:1:1:2:1:3, isto é, um total de 19 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de NII-Ph (ver tabela 5.3.4) com os dos compostos NII-F (tabela 5.3.1), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, sendo um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-14) do grupo metil em δ 1,07 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio: um multipletto de (H-5) em δ 2,29 ppm, um multipletto de (H-6) em δ 2,61 ppm, um multipletto de (H-3) em δ 3,49 ppm e um duplo dubleto de (H-4) em δ 4,25 ppm. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,98 ppm de CH_2 bastante desblindados de (H-13) devido a ligação com dois oxigênios. Expansão desse espectro (espectro 8.40, pág.107) permitiu a distinção de três sinais de hidrogênios na região de aromáticos com integral para sete hidrogênios, sendo dois intenso singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,75 e 7,10 ppm dos hidrogênios de (H-9) e (H-10) respectivamente, e finalmente um multipletto com integral para cinco hidrogênio em δ 7,30-7,17 ppm de (H-17, H-18, H-19, H-20 e H-21).

5.3.5 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-SO₂).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (NII-SO₂), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (NII-F) sintetizado e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado (NII-SO₂). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



(NII-SO₂)

As tabelas 5.3.5 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

Tabela 5.3.5 -Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-SO₂. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	NII-F		NII-SO ₂	
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, d}$	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, d}$
2	176,49	-	176,87	
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,97	3,52 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,28	4,29 (d, 1H)
5	29,86	2,26 (m, 1H)	29,84	2,28 (m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,69	2,61 (m, 2H)
7	130,19	-	129,96	-
8	122,09	-	122,26	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,81	6,77 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,34	7,10(s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,80	-
12	146,30	-	146,40	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,96	5,98 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,41	1,09 (d, 3H)
15	175,89	-	176,24	-
16	136,73	-	135,12	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	127,70	8,93 (d, 1H)
18	128,60	-	126,60	7,47 (d, 1H)
19	153,92	-	143,93	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	126,60	7,47 (d, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	127,70	8,93 (d, 1H)
NH₂	-	-	-	7,48 (s, 2H)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

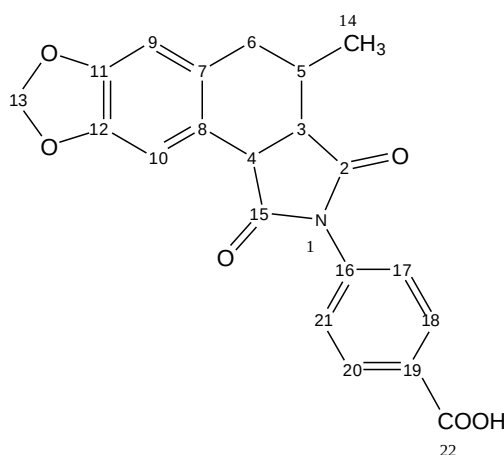
Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de NII-SO₂ (espectro 8.53, pág. 114) observou-se a presença de 20 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi atribuído a carbono triidrogenado em δ 16,41 ppm de (C-14) e oito a

carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,97, 43,28 e 29,84 ppm de (C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,81, 109,34, 127,70 e 126,60 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17 e C-21), (C-18 e C-20) respectivamente. Os onze sinais restantes todos para cima dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,69 e 100,96 ppm de (C-6) e (C-13) respectivamente, nove carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 176,24 e 175,89 ppm respectivamente e sete em δ 129,96, 122,26, 145,80, 146,40, 135,12 e 143,93 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12), (C-16), e (C-19) respectivamente.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de NII-SO₂ (espectro 8.48, pág. 111) revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 2:4:1:1:2:1:1:2:1:3, isto é, um total de 18 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de NII-SO₂ (ver tabela 5.3.5) com os dos compostos NII-F (ver tabela 5.3.1), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, sendo um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-14) do grupo metil em δ 1,09 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio: um multipletto de (H-5) em δ 2,28 ppm, um multipletto de (H-6) em δ 2,61 ppm, um multipletto de (H-3) em δ 3,52 ppm e um duplo dubleto de (H-4) em δ 4,29 ppm. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,98 ppm de CH₂ bastante desblindados de (H-13) devido a ligação com dois oxigênios. Expansão desse espectro (espectro 8.50, pág. 112) permitiu a distinção de quatro sinais de hidrogênios na região de aromáticos com integral para seis hidrogênios, sendo dois intenso singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,77 e 7,10 ppm dos hidrogênios de (H-9) e (H-10) respectivamente, um dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 8,93 ppm dos hidrogênios de (H-17) e (H-21) e outro em δ 7,46 ppm dos hidrogênios (H-18) e (H-20) e finalmente um singleto com integral para dois hidrogênio em δ 7,48 ppm que pode ser de (NH₂).

5.3.6 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-COOH)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (NII-COOH), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (NII-F) sintetizado e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado (NII-COOH). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



(NII-COOH)

As tabelas 5.3.6 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

Tabela 5.3.6 -Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-COOH. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	NII-F		NII-COOH	
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, d}$	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, d}$
2	176,49	-	176,22	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,87	3,56 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,18	4,27 (d, 1H)
5	29,86	2,26(m, 1H)	29,70	2,27(m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,62	2,57 (m, 2H)
7	130,19	-	130,05	-
8	122,09	-	122,20	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,70	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,28	7,08(s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,71	-
12	146,30	-	146,31	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,73	5,98 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,33	1,06 (d, 3H)
15	175,89	-	176,11	-
16	136,73	-	136,04	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	127,00	7,39 (d, 1H)
18	128,60	-	129,91	8,03 (d, 1H)
19	153,92	-	129,81	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	129,91	8,03 (d, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	127,00	7,39 (d, 1H)
22	-	-	166,59	-

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

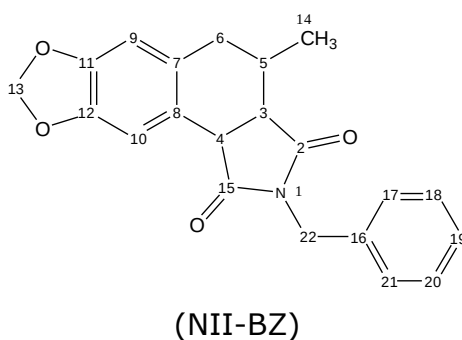
Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de NII-COOH (Espectro 8.60, pág. 117) observou-se a presença de 19 sinais, dos quais oito sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,33 ppm de (C-14) e sete a

carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,87, 43,18 e 29,70 ppm de (C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e quatro de carbonos de aromáticos em δ 108,70, 109,28, 127,00 e 129,91 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17 e C-21), (C-18 e C-20) respectivamente. Os onze sinais restantes todos para cima dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,62 e 100,73 ppm de (C-6) e (C-13) respectivamente, nove carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 176,22 e 176,11 ppm respectivamente e sete em δ 130,05, 122,20, 145,71, 146,31, 136,04 e 129,81 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12), (C-16) e (C-19) respectivamente.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de NII-COOH (espectro 8.56, pág.115) revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 2:2:1:1:2:1:1:2:1:3, isto é, um total de 16 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de NII-COOH (ver tabela 5.3.6) com os dos compostos NII-F (ver tabela 5.3.1), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, sendo um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-14) do grupo metil em δ 1,06 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio: um multipletto de (H-5) em δ 2,27 ppm, um multipletto de (H-6) em δ 2,57 ppm, um multipletto de (H-3) em δ 3,56 ppm e um duplo dubleto de (H-4) em δ 4,27 ppm. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,98 ppm de CH_2 bastante desblindados de (H-13) devido a ligação com dois oxigênios. Expansão desse espectro (espectro 8.59, pág. 117) permitiu a distinção de quatro sinais de hidrogênios na região de aromáticos com integral para seis hidrogênios, sendo dois intenso sigletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,74 e 7,08 ppm dos hidrogênios de (H-9) e (H-10) respectivamente, um dubletos com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 7,39 ppm dos hidrogênios de (H-17 e H-21) e outro dubleto com integral para dois hidrogênio em δ 8,03 ppm de (H-18 e H-20).

5.3.7 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (NII-BZ)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (NII-BZ), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (NII-F) sintetizado e caracterizado nesta dissertação pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado (NII-BZ). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



As tabelas 5.3.7 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 8.0, na seção de espectros.

Tabela 5.3.7 -Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-BZ. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	NII-F		NII-BZ	
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, d}$	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^{b, d}$
2	176,49	-	177,71	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,60	3,36 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,15	4,14 (d, 1H)
5	29,86	2,26(m, 1H)	29,86	2,23 (m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,64	2,52 (m, 2H)
7	130,19	-	129,87	-
8	122,09	-	122,63	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,62	6,70 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,21	7,07(s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,74	-
12	146,30	-	146,23	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,87	5,97 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,52	0,96 (d, 3H)
15	175,89	-	177,05	-
16	136,73	-	136,19	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	127,49	7,23 (m, 1H)
18	128,60	-	128,58	7,23 (m, 1H)
19	153,92	-	128,44	7,23 (m, 1H)
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	128,58	7,23 (m, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	127,49	7,23 (m, 1H)
22	-	-	41,53	4,55 (s, 2H)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de NII-BZ (espectro 8.68, pág. 121) observou-se a presença de 19 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo que um foi atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,52 ppm de (C-14) e oito a carbonos

monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,60, 43,15 e 29,86 ppm de (C-3), (C-4) e (C-5) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,62, 109,21, 127,49, 128,58 e 128,44 ppm dos carbonos (C-9), (C-10), (C-17 e C-21), (C-18 e C-20), e (C-19) respectivamente. Os dez sinais restantes todos para cima, três corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,64, 108,87 e 41,53 ppm de (C-6), (C-13) e (C-22) respectivamente, sete a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-15) em δ 177,71 e 177,05 ppm respectivamente e sete em δ 129,87, 122,63, 145,74, 146,23, 136,19, 128,58, 127,49 e 128,44 ppm dos carbonos (C-7), (C-8), (C-11), (C-12), (C-16), (C-18 e C-20), (C-17 e C-21) e (C-19) respectivamente.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de NII-BZ (espectro 8.65, pág.120) revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 5:1:1:2:2:1:1:2:1:3, isto é, um total de 19 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de NII-BZ (ver tabela 5.3.7) com os dos compostos NII-F (ver tabela 5.3.1), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, sendo um intenso duplete com integral para três hidrogênios de (H-14) do grupo metil em δ 0,96 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio: um multiplete de (H-5) em δ 2,23 ppm, um multiplete de (H-6) em δ 2,52 ppm, um multiplete de (H-3) em δ 3,36 ppm e um duplo duplete de (H-4) em δ 4,14 ppm. Um duplo duplete com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,97 ppm de CH_2 bastante desblindados de (H-13) devido a ligação com dois oxigênios e um singlete em δ 4,55 ppm de CH_2 de (H-22). Expansão desse espectro (espectro 8.66, pág. 120) permitiu a distinção de três sinais de hidrogênios na região de aromáticos com integral para sete hidrogênios, sendo dois intenso sigletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,70 e 7,07 ppm dos hidrogênios de (H-9) e (H-10) respectivamente, um multiplete com integral para cinco hidrogênios foi observado em δ 7,23 ppm dos hidrogênios de (H-27, H-18, H-19, H-20 e H-21).

5.4 – Interpretação dos espectros de infravermelho das imidas cíclicas

Os espectros de infravermelho dessas moléculas mostraram claramente deformações fora do plano de C-H de aromáticos ($900 - 690 \text{ cm}^{-1}$), deformações C=C de anel aromático geralmente aos pares entre $1600 - 1475 \text{ cm}^{-1}$, ainda caracterizando a presença de aromaticidade nessas moléculas, presença de deformações de C-H de aromáticos à esquerda de 3000 cm^{-1} , tais pico não foi evidenciando nas moléculas NII-SO₂ e NII-COOH nos dois casos por sobreposição de sinais, deformações axiais de N-H (duas bandas uma em 3387 cm^{-1} e a outra em 3240 cm^{-1}) presentes no grupamento sulfonamida do NII-SO₂, No caso do composto NII-COOH, a banda larga da hidroxila do ácido carboxílico O-H, na mesma região $3500-3200 \text{ cm}^{-1}$ dificulta a visualização desses picos. Podemos observar deformações axiais de C-H alifático à direita de 3000 cm^{-1} , em alcanos a absorção sempre ocorre à direita de 3000 cm^{-1} , com excessão dos compostos cíclicos com elevada tensão angular.

No caso do intermediário NII-OO, aparece em 1788, 1726 uma carbonila de anidrido, os quais não se encontra nos novos derivados obtidos, evidenciando assim, que ocorreu reação.

5.5 – Atividade Antifúngica

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microtitulação contendo 96 cavidades (poços) com fundo em forma de "U" e em duplicata e os resultados obtidos frente às seis espécies antifúngicas, estão representados na tabela 5.5.

Nos estudos foram utilizados 7 imidas cíclicas para os testes de atividade antifúngica, (NII-Ph), (NII-F), (NII-Cl), (NII-BR), (NII-COOH), (NII-Bz) e (NII-SO₂).

Tabela 5.5 – Concentração inibitória mínima (µg/mL) dos diversos compostos sobre espécies de cândida, pela técnica de microdiluição.

Compostos	<i>C.albicans</i> ATCC 76645	<i>C.albicans</i> LM 86	<i>C.albicans</i> LM 111	<i>C.tropicalis</i> ATCC 13803	<i>C.albicans</i> LM 6	<i>C.albicans</i> LM 20
NII-CL	+	+	+	+	+	+
NII-Ph	+	+	+	+	+	+
NII-F	+	+	+	+	+	+
NII-Br	+	+	+	+	+	+
NII-SO ₂	+	+	+	+	+	+
NII-COOH	+	+	+	+	+	+
NII-BZ	+	+	+	+	+	+
Controle levedura	+	+	+	+	+	+
nistatina	-	-	-	+	+	-

+: crescimento do microrganismo

-: não crescimento do microrganismo

A atividade antifúngica dos compostos foi interpretada e considerada ativa ou não conforme os seguintes parâmetros: 50-100 µg/mL = excelente/ótima atividade; 100-500 µg/mL = baixa atividade; > 1000 µg/mL = produto inativo (HOLETZ et al., 2002). Dos 7 (sete) compostos testados nenhum apresentou atividade antifúngica.

Um fator relevante que justifica a falta de atividade antifúngica nesses compostos é a ausência de dupla ligação no anel imídico o qual é de grande importância na efetividade antifúngica de maleimidas (NUNES, 1986), as moléculas testadas são da subclasse das succinimidas, Na reação de ciclização entre o anidrido maléico e o isosafrol ocorre a perda da dupla ligação no anel imídico.

Conclusões E Perspectivas

6.0. Conclusões e Perspectivas

6.1. Conclusões

- ✓ A rota sintética utilizada para a síntese das imidas cíclicas mostrou-se ser simples e eficaz;
- ✓ Os produtos finais foram obtidos com alto grau de pureza e rendimentos moderados a bons;
- ✓ Foram sintetizadas sete imidas cíclicas planejadas a parti do safrol, sendo que seis das moléculas são estruturas inéditas;
- ✓ As estruturas químicas das novas imidas cíclicas foram confirmadas através de técnicas de espectroscopia de infravermelho e de RMN ^1H e ^{13}C unidimensional (1D) e bidimensional (2D);
- ✓ Os Estudos biológicos "*In Vitro*" realizados para verificar a atividade antifúngica mostraram que os compostos não apresentaram atividade na concentração de 1024 $\mu\text{g/mL}$ frente aos microrganismos testados: Leveduras (*Cândida albicans* ATCC 76645, *Cândida albicans* LM V-86, *Cândida albicans* LM-111, *Cândida albicans* LM, *Cândida tropicalis* ATCC 13803, *Cândida tropicalis* LM 6, *Cândida tropicalis* LM20).

6.2. Perspectivas

- ✓ Realizar a avaliação bactericida das novas imidas cíclicas NII-Ph, NII – F, NII-Cl, NII-Br, NII-COOH, NII-Bz, NII-SO₂;
- ✓ Sintetizar outras imidas cíclicas derivadas do safrol;
- ✓ Realizar estudos termoanalítico e cinético das imidas cíclicas sintetizadas, através dos processos de decomposição térmica a partir de curvas termogravimétricas e determinar a possível ordem de estabilidade através da temperatura inicial da decomposição.

Referências Bibliográficas

7.0 - REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ, A. A. –M. Novel and versatile methodology for synthesis of cyclic imides and evaluation of their cytotoxic, DNA binding, apoptotic inducing activities and molecular modeling study. **Eur, J. Med. Chem.**, v.42, p. 614-626, 2007.

ADOMAT, D.; BÖGER, P. Cloning, Sequence, Expression, and Characterization of Protoporphyrinogen IX Oxidase from Chicory. *Pestic. Biochem. And Physiol.*, Orlando, v. 66, p 49-62, 2000.

ALIGIANIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINO, I.B. Composition and antimicrobial activity of the essential oil two *Origanum* species. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**. V. 49, p. 4168-4170, 2001.

ASBURY, R.F.; BLESSING, J.A.; SOPER, J.T. A gynecologic oncology group phase II study of amonafide (NSC # 308847) in squamous cell carcinoma of the cervix. **Am. J. Clin. Oncol.**, Baltimore, v. 17(2), p. 125-128, 1994.

ANDRICOPULO, A.D.; CECHINEL FILHO, V.; SANTOS, A.R.S.; YUNES, R.A.; NUNES, R. J; **Resumo da 20ª Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas**, Brasil, 1997.

AVATO, P; FORTUNATO, I.M.; RUTA, C; D'ELIA, R. Glandular Hair and essential oils in micropopagated plants of *Savia officinalis* L., **Plant Science**, 2005.

BARDONI, A.L.; CZEPAK, M.P. **Os recursos vegetais aromáticos no Brasil: seu aproveitamento industrial para a produção de aromas e sabores**. Vitória: Edufes, 2008.

BARN, D.R.; MORPHY, J.R. **J. Comb. Chem.** 1999, 1, 151.

BELL, E.A. CHARLWOOD, B.V. Essential Oils. IN: BELL, E. A. CHARLWOOD, B. A. **Secondary Plants Products**, chap. 05, New York: Springer – Verlag, 1980.

Borchert, P. et al. (1973a), 1'-hydroxysafrole, um centesimal cancerígeno metabólito de safrol no rato e do rato, **Cancer Research** , 33 , 590-600.

Borchert, P. et al. (1973b) O metabolismo do que ocorre naturalmente hepatocarcinogen safrole a 1'-e o hydroxysafrole reactividade electrofílica de 1'-acetoxysafrole, **Câncer Research** ,33 , 575-589

BRAGA, N.P.; CREMASCO, M.A.; VALLE, R.C.C.R. The effects of fixed-bed drying on the yield and composition of essential oil from long pepper (*Piper hispidinervum* C. DC.) leaves. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, 22, 257-262, 2005.

BRAÑA, M.F.; CASTELLANO. J.M.; MORÁN, M.; EMLING, F.; KLUGE, M.; SCHLICK, E.; KLEBE, G.; WALKER, N. Synthesis, structure and antitumor activity of new benz[d.e.]isoquinolin-1.3-diones. **Arzneim. Forsch./Drug Res.**, Aulendorf, v. 45(12), p. 1311-1318, 1995.

BRUNETON, J. How to pack the essential oils. IN: BRUNETON, J. **Pharmacognosie, phytochimie plantes medicinales**, 2 ed., chap. 12, Paris: Tec Doc, 1993.

BUSATTA, C. **Caracterização Química e atividade antimicrobiana *in vitro* e em alimentos dos extratos de orégano e manjerona**. Dissertação de Mestrado, EA/URI, Campus Erechim, Rio Grande do Sul – RS, Brasil, 2006.

BUZZI, F.C.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. in: Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Itajaí: **UNIVALI**, cap. 2, p. 59-105, 2003.

CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A.; NETO, A.S.O.; VALLE, R.M.R.; ERA, G.A.; BRAZ, J. Antispasmodic effects of na alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*; a comparative study with papaverine. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 17, p. 313, 1984.

CAMPOS, BUZZI. F.; CORREA, R.; SOUZA, M.M.; YUNES, R.A.; NUNES, R. J.; CECHINEL-FILHO, V. Studies on new cyclic obtained from aminophenazone with analgesic properties. **Arzneim. Forsh./Drug res.**, v, 52, p. 455-461, 2002.

CAMPOS, BUZZI. F.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. **Síntese de moléculas bioativas: o Exemplo das imidas cíclicas**, in bressolin TMB,. Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Ed. Univali, Itajaí SC, p. 57-105, 2003.

CAPRINO, L.; RUSSO, P. Developing a paradigm of drug innovation: An Evaluation Algorithm. **Drug Discov. Today**, v. 11, p. 999-1006, 2006.

CAVA, M.P.; DEANA, A.A.; MUTH, K.; MITCHELL, A.J.; **Organic Synthesis Coll.** 1973, 5, 944.

CECHINEL FILHO, V.; BELLA CRUZ, A.; MORETTO, E.; PINHEIRO, T.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Antibacterial activity of N-phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and relatde compounds: structure-activity relationships. **II Farmaco**, roma, v.49(10), p. 675-677, 1994a.

CECHINEL FILHO, V.; BELLA CRUZ, A.; NUNES, R.J.; CORRÊA, R.; GONZAGA, L.; MORETTO, E.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A. Atividade antimicrobiana de análogos da filantimida. **Rev. Latinoam. Quím.**, Monterrey, v. 23, p. 116-120, 1994b.

CECHINEL FILHO, V.; **Tese de Doutorado**, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 1995.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégia para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 21(1), p. 99-105, 1998.

CECHINEL FILHO, V. **Quím. Nova**. Principais avanços e perspectivas na área de produtos naturais ativos: estudos desenvolvidos no NIQFAR/UNIVALI. 23(5), p. 680-685, 2000.

CECHINEL FILHO, V.; CAMPOS, F.; Corrêa, R. Aspectos Químicos e Potencial Terapêutico de imidas cíclicas: UMA Revisão da literatura. **Quím. Nova**, v.26, p.230-241, 2003.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials *in vivo* and in experimental animal infections. In: Lorian, v. (Ed.). **Antibiotics in Laboratory Medicine**. 3. Ed. Baltimore: William and Wilkins. Chapter 21.

CORAZZA, S. **Aromacologia**: Uma ciência de muitos cheiros. São Paulo, Senac, 2002.

CORRÊA, R.; ROSA, P.W.; BELLA CRUZ, A.; SAVI, A.O.S.; CECHINEL FILHO, V.; NUNES, R.J.; **J. Pharm. Sci.** V. 2, p. 353, 1996.

COSTA, B.B.C.; CORRÊA, R.; SOUZA, M.M. DE; PRETTO, J.B.; ARDENGHI, J. V.; CAMPOS, BUZZI, F. DE; CECHINEL-FILHO, V. Antinociceptive effects of tetrahydrophthalimides and related compounds. **Z. Naturforsch.**, v. 62c, p. 201-206, 2007.

COSTA, P.R.R. Safrol e eugenol: estudo da reatividade química e uso em síntese de produtos naturais biologicamente ativos e seus derivados. **Quím. Nova**, v. 23, n. 3, p. 357-369, 2000.

COSTANZA, M.E.; BERRY, D.; HENDERSON, I.C.; RATAIN, M.J.; WU, K.; SHAPIRO, C.; DUGGAN, D.; KALRAN, J.; BERKOWITZ AND LYSS, A.P. Amonafide: An active agent in the treatment of previously untreated advanced breast cancer – a cancer and leukemia group B study (CALGB 8642). **Clin. Cancer Res.**, Denville, v. 1(7), p. 699-704, 1995.

CREMLYN, R. **Pesticides: Preparation and mode of action**, John Wiley & Sons, Chichester. 1978.

DE LA CRUZ, M.G.F. **Plantas medicinais utilizadas por raizeiros: uma abordagem etnobotânica no contexto da saúde e doença**, Dissertação de Mestrado, ISC/UFMT, Mato Grosso – MT, Brasil, 1997.

DOUNCHIS, H.; VOLPP, G.P. Glutarimide Antibiotics: Analogs of streptimidone. **J. Med. Chem.**, Washington, v. 14(3), p. 241-242, 1971.

ELOFF, J.N.A. Sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Medica*, v. 64, p. 711-713, 1998.

FALSENJAK, V.; PELJNJAK, S.; KUSTRAK, D. Microcapsules of sage oil:essential oils content and antimicrobial activity, **Pharmazie**, 42, p. 419-420, 1987.

FRANKE, R. **Theoretical drug design methods**. New York: Elsevier, 1984.

FOLKMAN, J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? **J.Natl. Cancer inst.**, Bethesda, v. 82, p. 4-6, 1990.

FURGESON, D.Y.; DREHER, M.R., CHILKOTI, A. Structural optimization of a "smart" doxorubicin-polypeptide conjugate for thermally targeted delivery to solid tumors. **J. Control. Rel.** v. 110, p. 362-369, 2006.

KELLER, M.B.; RUWE, F.J.L.; JANSSENS, C.J.J.G.; SITSEN, J.M.AS; JOKINEN, R.; JANCZEWSKI, J. Relapse prevention with gepirone in outpatients with major depression. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 25, p. 79-84, 2005.

GILMAN, A.G.; RALL, T.W.; NIES, A.S.; TAYLOR, P.As bases Farmacológicas da terapêutica. Ed. 8; Ed. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, 1991.

GONÇALVES, L.A.; BARBOSA, L.C.A.; AZEVEDO, A.A.; CASALI, V.W.D.; NASCIMENTO, E.A. Produção e composição do óleo essencial da alfavaquina (*Ocimum selloi* Benth) em resposta a dois níveis de radiação solar. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 6, p. 8-14, 2003.

HADACEK, F.; GREGER, H.; Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice, **Phytochemical Analysis**. V. 11, p. 137-147, 2000.

HARGREAVES, M.K.; PRITCHARD, J.G; DAVE, H.R.; **Chem. Ver.** V. 70, p. 439, 1970.

HOLETZ, F.B.; PESSINI, G.L.; SANCHES, N.R.; CORTEZ, D.A.; NAKAMURA, C.V. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Mem I Oswaldo cruz**, v. 97, p. 1027-1031, 2002.

HOUGHTON, P.J.; HOWES, M.J.; LEE, C.C.; STEVENTON, G. Use and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 391-400, 2007.

HUDISON, B.J.F.; ROBERT ROBISON. Addition of maleic anhydride and ethyl maleate to substituted styrenes. J. Chem. Soc. P. 715-722, 1941.

KAISER, E.; DOMBA, E.; SKIBE, M. J. Org. Chem. Chem. V. 27, p. 2931, 1962.

KLUNGSOR, J.; SCHELIN, R.R. Metabolism of safrole in the Rat. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, v.52, p. 211, 1983.

KRAJEWSKI, D; TOTH, G; SCHREIER, P. 2-Ethyl-3-methylmaleimide N-beta-D-glucopyranoside from the leaves of mangosteen (*Garcinia mangostana*). **Phytochemistry** (1996) 43(1): 141-143.

KRUCKEN, L. Design and the valorisation of agricultural biodiversity products - a case study. **Proceedings of the 6th international conference of the**

European Academy of Design. **University of the Arts of Bremen**, Bremen, March 2005.

KUSTRAK, I.; PEPELJNJAK, S. Antimicrobial Activity of Dalmatian Sage oil from different regions of the Yugoslav Adriatic Coast, *ACTA Pharmaceutica Jugoslavica*, 39, p. 209-213, 1989.

KOSSAKOWSKI, J.; RASZKIEWICZ, A.; BUGNO, R.; BOJARSKI, A.J. Introduction of a new complex imide system into the structure of icaps. The synthesis and a 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and D₂receptor binding study. **Pol. J. Pharmacol.**, v.56, p. 843-848, 2004.

LÁCOVÁ, M.; CHOVANCOVÁ, J.; VEVERKOVÁ, E.; TOMA, S. Microwaves assisted Gabriel Synthesis of phthalimides. **Tetrahedron** 1996; 52(47): 14995-15006.

LANGE, J.; RUMP, S.; ILCZUK, I. et al. Synthesis and properties of cyclic derivatives of succinic acid with anticonvulsant activity. **Pharmazie**, Eschbon, v. 32(10), p. 579-581, 1977.

LANGE, J.; KÁZMIERSKI, W.; DAROSZEWSKI, J. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of the effects of aromatic substitution on the anticonvulsant activity and toxicity of arylsuccinimides. **Pol. J. Pharmacol. Pharm.**, v.43, p. 71-77, 1991.

LAVABRE, M. Os aromas e perfumes na história. IN: LAVABRE, M. **Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais**, 4 ed., cap. 01, Rio de Janeiro: Record, 1997.

LEAL, T.C.A.B.; FREITAS, S.P.; SILVA, J.F.; CARVALHO, A.J.C. Avaliação do efeito da variação estacional e horário de colheita sobre o teor foliar de óleo essencial de campim cidreira (*Cymbopogon citratus*) (DC.) Stapf., **Revista Ceres**, 278(48), p. 445-453, 2001.

LIMA, M.E.F. **Síntese e Avaliação farmacológica de Novos Derivados Análogos do Sulindac**. Dissertação de Mestrado, I.Q. – UFRJ, Rio de Janeiro, 1989.

LIMA, M.E.F; BARREIRO, E.J. **J. Pharm. Sci.** V 81, p. 1219, 1992.

LIMA, E. O.; QUEIROZ, E.F.; ANDRICOPULO, A.D.; NUNES, J.R.; YUNES, R.A.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. Evaluation of antifungal activity of N-aryl-maleimides and N-phenylalkyl-3,4-dichloromaleimides. **Bol. Soc. Chil. Quim.**, Concepción, v. 44(2), p. 185-189, 1999.

LIMA, L.M.; FRAGA, C.L.M.; BARREIRO, J.A. **Quim. Nova**, v 24, p. 683, 2001.

LOZOYA, X. **Ciba Found. Symp.** Two decades of Mexican ethnobotany and research in plant drugs. 185, p. 130-140, 1994.

MACHADO, A.L.; LIMA, L.M.; ARAÚJO, J.X.; FRAGA, C.A.; KOATZ, V.L. G.; BARREIRO, E.J. Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide. **Bioorg. Med Chem.** V. 15, p. 1169-1172, 2005.

MAIA, J.G.S.; GREEN, C.L.; MILCHARD, M.J. New sources of natural safrole, **Perfumer & Flavorist**, 18, 19-21, 1993.

MAIA, J.G.S.; Andrade, E.H. Database of the amazona aromatic plants and their essential oils. **Química Nova**, 32 (3), 595-622, 2009.

MARUYAMA, N.; SEKIMOTO, Y.; ISHIBASHI, H.; INOUE, S.; OSHIMA, H.; YAMAGUCHI, H. ABE, S. Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil, **J. Inflamm**, 2(1), p. 34-39, 2005.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. **Quim. Nova Escola**. A importância da síntese de fármacos. 3, p. 16-22, 2001.

MICHAJDA, C.J.; KOEPKE, M.B.K. Carcinogenactivation by sulfate conjugate formation. In: ANDERS. M. W. e DEKANT, W. (ed). Advances in pharmacology. **New York: Academic**, v. 27, p. 331, 1994.

MITSCHER, L.A.; LEU, R.P.; BATHALA, M.S.; WU, N.W.; BEAL, J.L.; WHITE, R. Antimicrobial agents from higher plants. I: Introduction, Rationale and Methodology. **Llajdia**, v. 35, n. 2, p. 157-166, 1972.

MIYACHI, H.; AZUMA, A.; OGASAWA, A.; UCHIMURA, E.; WATANABE, N.; KOBAYASHI, Y.; KATO, F.; KATO, M.; HASHIMOTO, Y. Novel biological response modifiers: phtalimides with tumor necrosis factor- α production-regulation activity. **J. Med. Chem.**, Washington, v.40(18), p. 2858, 1997.

MONTANARI, C.A. **Quím. Nova**. Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia, 18(1), p. 56-64, 1995.

MORAIS, S.M.; CATUNDA-JUNIOR, F.E.A.; SILVA, A.R.A.; MARTINS NETO, J.S. Atividade antioxidante de óleos essenciais de espécies de Croton do Nordeste do Brasil, **Quim. Nova**. 29(5), p. 907-910, 2006.

NAKAMURA, N., HIRAKAMA, A., GAO, J-J., KAKUDA, H., SHIRO, M., KOMATSU, Y., SHEU, C-C., HATTORI, M. Five new maleic and succinic acid derivatives from the myceliumof *Antrodia camphorate* and their cytotoxic effects on LLC tumor cel line, **J. Nat. Prod.**, v. 67, p. 46-48, 2004.

NCCLS. 2000. Métodos para testes de susceptibilidade antimicrobiana de diluição para bactérias que crescem aerobicamente. Aprovado padrão, 5ªed. NCCLS documento M₇-A₅. NCCLS, Wayne, Pa.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; SNADER, K.M. **J. Nat. prod**. Natural Products as sources of new drugs over the period 1982-2002. 66, p. 1022-1037, 2003.

NUNES, R.J. **The chemistry and biological activity of cyclic imidobenzenosulphonyc derivatives.** Teis (PhD). The hatfield Polytechnic. 1986.

OLIVEIRA, R.A.G.; LIMA. E.O.; VIEIRA W.L.; FREIRE, K.R.L.; TRAJANO, V.N.; LIMA, I. O.; SOUZA, E. L.; TOLEDO, M. S.; SILVA-FILHO, R.N. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 16(1), p. 77-82, 2006.

PESCADOR, R.; ARAÚJO, P.S.; MAAS, C.H.; REBELO, R.A.; GIOTTO, C.R.; WENDHAUSEN JR.R.; LARGURA, G.E.; TAVARES, L. B. B. Biotecnologia da piper hispidinervium – pimenta longa. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, V. 15, p. 18-23, 2000.

PFIZER. Principios Básicos da Farmacoeconomia, 2006.

PORTER, S.R.; JORGE JR. **Oral Oncol.** 38, p. 527, 2002.

POVH, N.P. **Obtenção do óleo essencial de camomila (*Matricaria recutita* L. Rauschert) por diferentes métodos: destilação por arraste a vapor, extração com solventes orgânicos e extração com CO₂ superctítico.** Campinas, 2000. 217p. Tese – Doutorado em Engenharia de Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade estadual de campinas – Unicamp.

RADULESCU, V.; CHILIMENT, S.; OPREA E. CAPPILARY Gas Chomatography – Mass spectrometry of volatile and Semi- volatile of *Salvia officinalis*, **Journal Cromatographya**, 1027, p. 121-126, 2004.

RANDALL, T. **Jama** , 263, p. 1474, 1990.

RANDERATH, K.; MABON, N. *In vitro* and *in vivo* P-32-postlabeling analysis of 4-vinyl-1-cyclohexene (butadiene dimer) diepoxide-DNA adducts. **Cancer Lett.** V. 101, p. 67, 1996.

RIBEIRO, R.A. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 387, n.1, p. 111-118, 2000.

ROCHA, S.F.R.; MING, L.C. Piper hispidinervum: a sustainable source of safrole. p. 479-481. In: JANICK, J. (Ed.). **Perspectives on new crops and new uses**. Alexandria: ASHS Press, 2000.

ROSA, P.W. Síntese e atividade biológica de compostos imídicos cíclicos. Monografia Curso de Farmácia. Universidade do vale do Itajaí, 1997.

SAMI, S.M.; DORR, R.T.; ALBERTS, D.S.; SOLYOM, A.M.; REMERS, W.A. Analogues of amonafide and azonafide with novel ring systems. **J. Med. Chem.**, Washington, v. 43(16), p. 3067-73, 2000.

SANTOS, J.L.; LIMA, L.M.; CHUNG, M.C. Micro-ondas doméstico na síntese de derivados ftalimídicos. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 27, n.2, p. 163-167, 2007.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A.L.M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, M.G.; DUARTE, M.C.T.; REHDER, V.L.G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil, **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.

SEIJAS, J.A.; VÁSQUEZ-TATO, M.P.; GONZÁLEZ-BANDE, C.; MARTINEZ, M. M.; PACIOS-LÓPEZ, B. Microwave promoted synthesis of rehabilitated drug: Thalidomide. *Synthesis* 2001; 7;999-1000.

SEMEN, E.; HIZIROGLU. Production, Yield and Derivates of volatile oils from Eastern Redcedar (*Jeniperus virginiana* L.), **American Journal Environmental Sciences**, 1(2), p. 133-138, 2005.

SHAM, P.C.; CHERNY S.S.; PURCELL S. Application of genome-wide SNP data for uncovering pairwise relationships and quantitative trait loci. **Genetica** 136:237-243, 2009.

SILVA, A.F.; BARBOSA, L.C.A.; CASALI, V.W.D.; NASCIMENTO, E.A. Composição química do óleo essencial de *Hyptis suaveolens* (L) POIT. (LAMIACEA), **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 6, p. 1-7, 2003.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.D.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R.(ORG). **Farmacognosia, da planta ao medicamento**. 5ªed., Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/EDUFSC, 2003.

SIMÕES, C.M.O.; SPITZER, V. Óleos essenciais. IN: SIMÕES, C.M.O. SPITZER, V. **Da planta ao medicamento**, cap. 18, Rio Grande do Sul: editora da Universidade Federal do Rio Grande do sul, 1999.

SIMÕES, C.M.O.; SPITZER, V. Óleos essenciais. IN: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO. J.C.P.D.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia**, cap. 18, Porto alegre, Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.

SINGHAL, S.; MEHTA, J.; DESIKAN, R.; AYERS, D.; ROBERSON, P.; EDDLEMON, P.; MUNSHI, N.; ANAISSIE, E.; WILSON, C.; DHODAPKAR, M.; ZELDIS, J.; BARLOGIE, B.; SIEGEL, D.; CROWLEY, J. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. **Engl. J. Med., Waltham**, v. 18, p. 341-1565, 1999.

SOMMER, C.; MARZINIAK, M.; MYERS, M.M. The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve. **Pain**, Amsterdam, v. 74, p.83-91, 1998.

SIQUI, A. C.; SAMPAIO O.A.L.F.; SOUZA, M.C.; HENRIQUES, H.G.M.O.; RAMOS, M.F.S. Óleos essenciais – Potencial anti-inflamatório, Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento, **Quim. Nova**, 16, p 38-43, 2000.

SOUZA, E.L.; STAMFORD. T.L.M.; LIMA, E.O.; TRAJANO, V.N. Effectiveness of *Origanum vulgare* essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control**. V. 18, p. 409-413, 2007.

SWEETMAN, S MARTINDALE: The complete drug reference. The pharmaceutical press, 2007.

TEMPESTA. M.S.; CORLEY, D.G.; BEUTLER, J.A.; METRAL, C.J.; YUNES, R.A.; GIACOMOZZI, C.A. CALIXTO, J.B..Phyllanthimide, a new alkaloid from *Phyllanthus Sellowianus*. J. Nat. Prod., Lloydia, v.3, p. 617-618, 1988.

TORRES SUÁREZ, A.I.; CAMACHO. M.A. Photolability evaluation of the new cytostatic drug mitonafide. **Arzeim. – Forsch/Drug Res.**, Aulendorf, v. 44, p. 81, 1994.

YAGO, G.; AMRAM, M.; MAGULA, T. Financial Innovations for Funding Early-Stage. **Drug Discov. Dev.**, v. 12, p. 22-28, 2006.

YEO, H.; LI, Y.; FU. L.; ZHU, J-L.; GULLEN, E.A.; DUTSCHMANM, G.E., LEE, Y.; CHUNG, R.; HUANG, E-S.; AUSTIN, D.J..; CHENG, Y-C. Synthesis and antiviral activity of Helioxanthin analogues. **J. Med. Chem.**, v. 48, p. 534-546, 2005.

YUNES, JOSÉ A.; CARDOSO, ANGELO A.; YUNES, ROSENDO A.; CORREA, ROGÉRIO.; DE CAMPOS, BUZZI F.; CECHINEL-FILHO, V. Antiproliferative effects of a series of cyclic imides on primary endothelial cells and a leukemia cell line. **Journal of Biosciences.**, V. 63, p. 675-680, 2008.

Vági, E.; SIMÁNDI. B.; SUHAJDA, A.; HÉTHELVI, É. Essential oil composition and antimicrobial activity of *Origanum majorana* L., extracts obtained with ethyl alcohol and supercritical carbondioxide, **Food Research International**, 38, p. 51-57, 2005.

VELICKOVIC, D.T.; RANDJELOVIC, N.U.; RISTIC, M.S.; SMELCEROVIC, A.A.; VELICKOVIC, A.S. chemical Composition and antimicrobial action of the ethanol extracts of *S. pratensis* L., *S. glutinosa* L., *S. aethiopis* L., **Journal Serbia**, 2002.

VERSCHUEREN, W.G.; DIERYNCK, I.; AMSSOMS, K.I.E.; HU, L.; BOONANTS, P.M.J.G.; PILLE, G.M.E.; DAEYAERT, F.F.D.; HERTOOGS, K.; SURLERAUX, D.L.N.G.; WIGERINCK, P.B.P.T. Design and optimization of tricyclic phthalimide analogues as novel inhibitors of HIV-1 integrase, **J. Med. Chem.**, v. 48, p. 1930-1940, 2005.

VIDAL, T.; PETIT, A.; LOUPY, A.; GEDYE, R.N. Re-examination of microwave-induced synthesis of phthalimides. **Tetrahedron** **2000**; 56(30): 5473-8.

WALTER, M.E.; MORA, C.; MUNDSTOCK, K.K.; SOUZA, M.M.; PINHEIRO, A.O.; YUNES, R.A.; NUNES, R.J. Antinociceptive properties of chloromaleimides and their sulphonyl derivatives. **Arch. Pharm.**, v. 337, p. 201-206, 2004.

WANG, J.J.; LIU, T.Y.; YIN, P.H.; WU, C.W.; CHERN, Y.T.; CHI, C.W. Adamantyl maleimide induced changes in adhesion molecules and ROS are involved in apoptosis of human gastric cancer cells. **Anticancer Res.**, Attiki, v. 20(5A), p.3067-73, 2000.

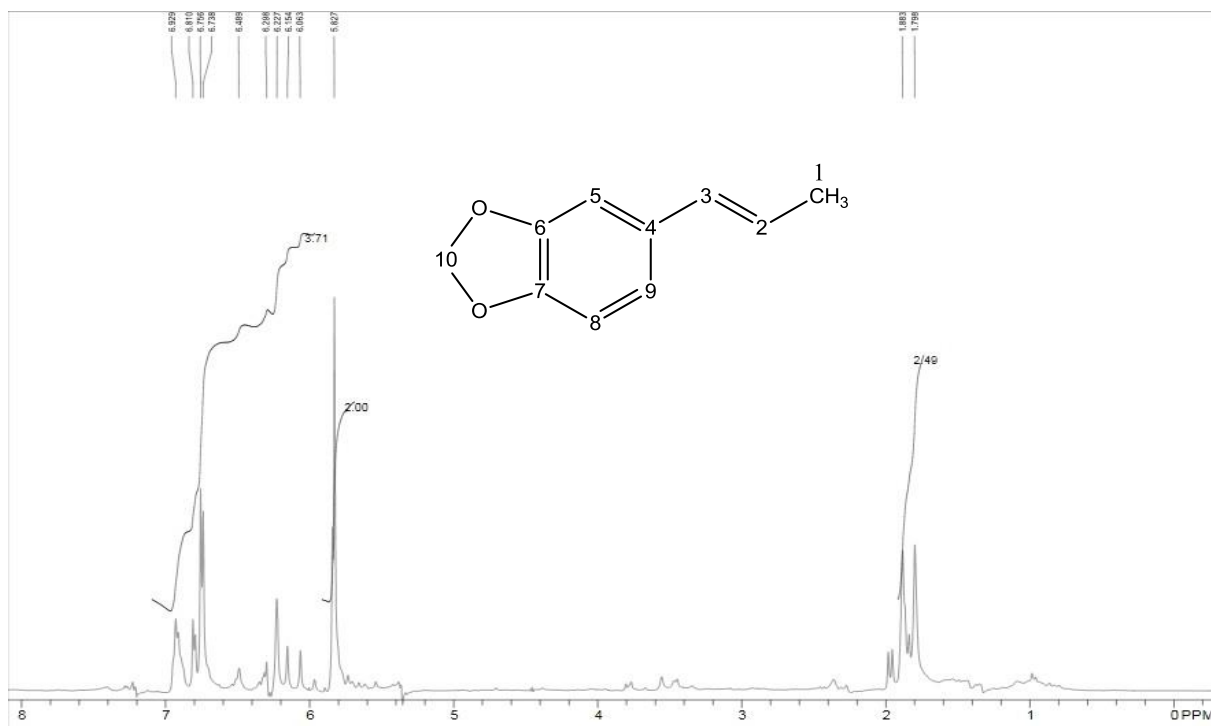
WATANABE, C.H.; NOSSE, T.M.; GARCIA, C.A.; PINHEIRO, P.O. Extração do óleo essencial de menta (*Mentha arvensis* L) por destilação por arraste a vapor e extração com etanol, **Revista Bras. Pl. Med**, 8(4), p. 76-86, 2006.

WOOLF, A. Essential Oil Poisoning, **J. Toxicol Clin. Toxicol**, 37, P. 721-727, 1999.

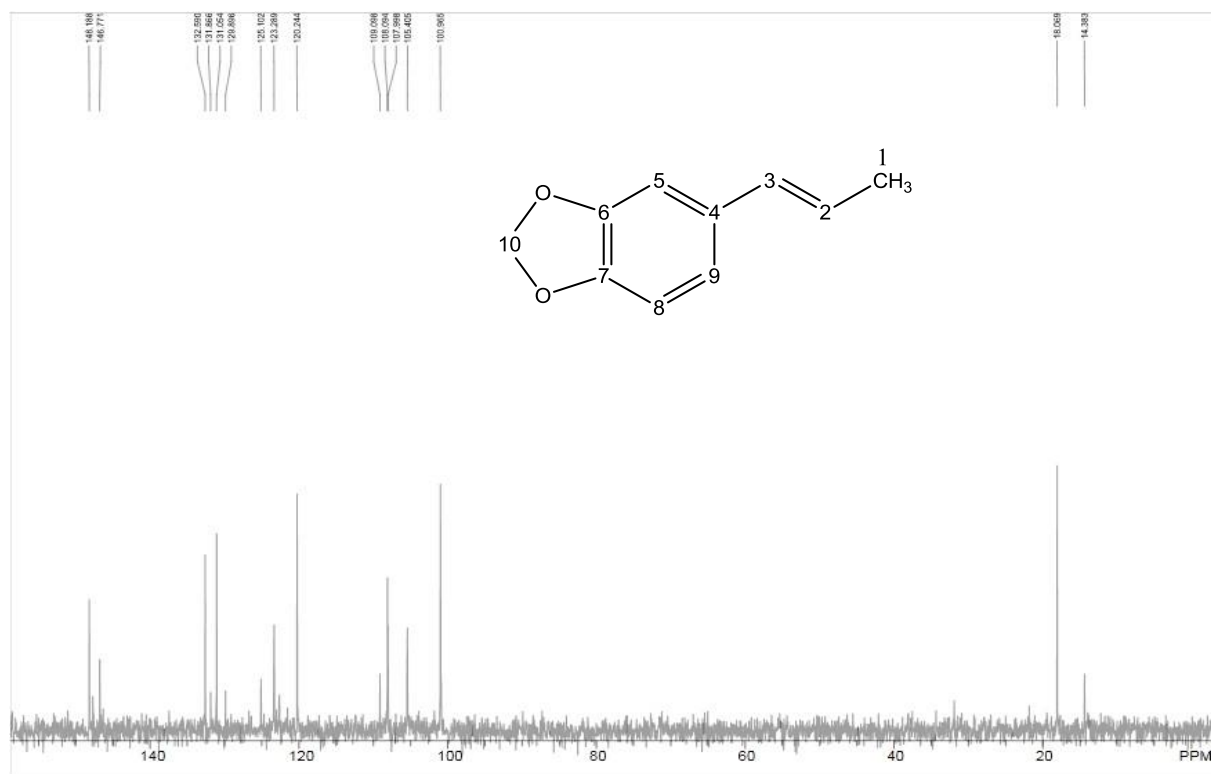
ZAWADOWSKI, T.; KOSSAKOWSKI, J.; RUMP, S.; JAKOWICZ, I.; PLAZNIK, A. Synthesis and anxiolytic activity of **N**-substituted cyclic imides *N*-{4-[(4-aryl)-1-piperazinyl]alkyl}-5,7-dioxabicyclo[2.2.2]octane-2,3-dicarboximide. **Acta Pol. Pharm. -Drug Res.**, Warsaw, v. 52(1), p.43-46, 1995.

Anexos

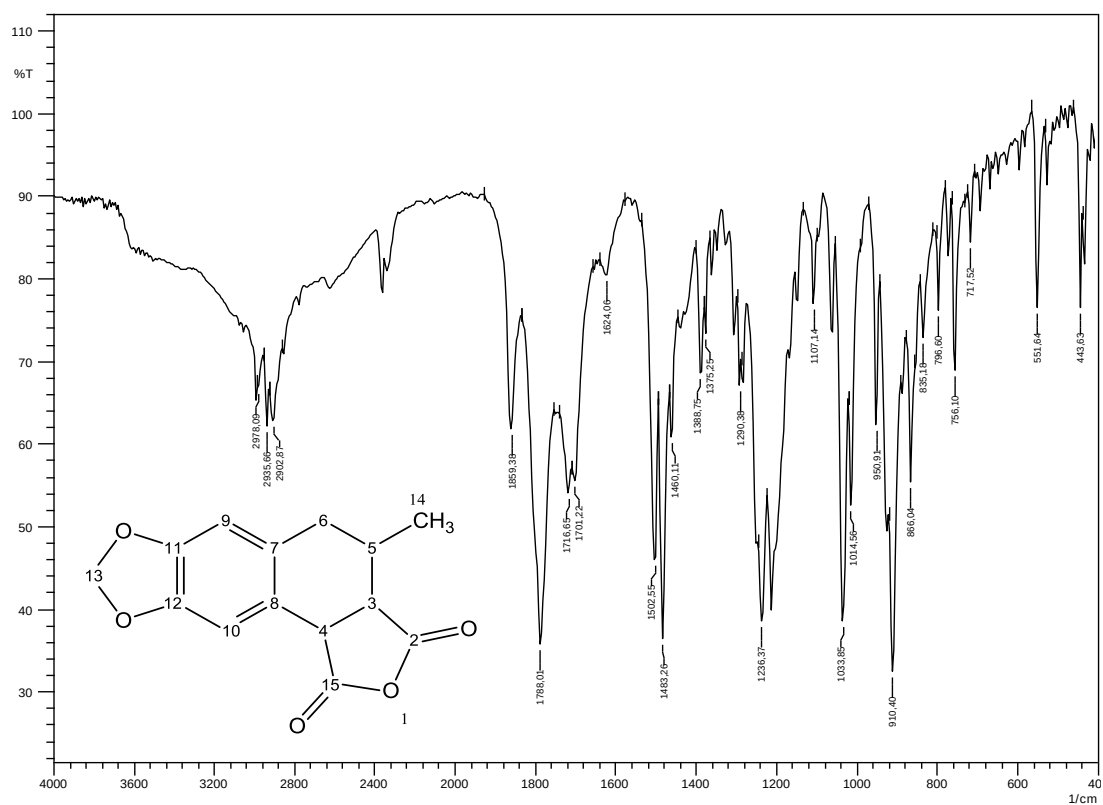
8.0 – ESPECTROS



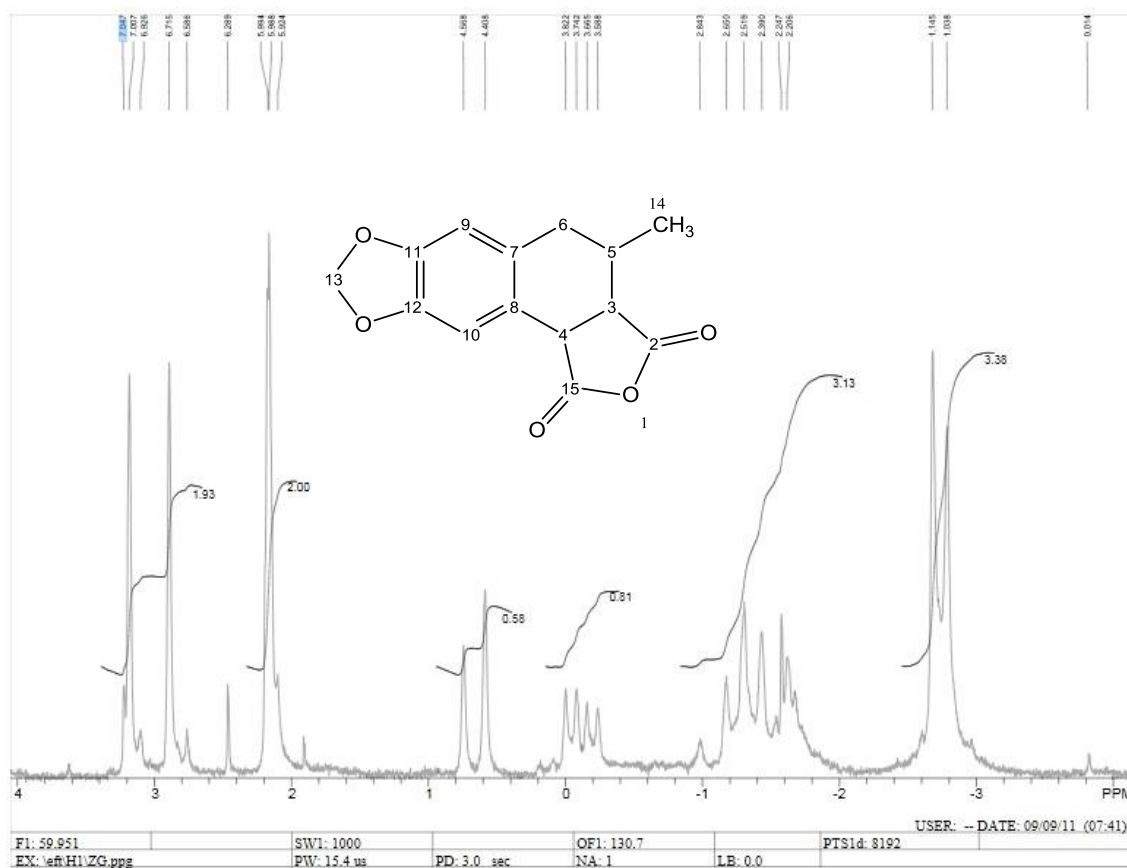
Espectro 8.1: Espectro de RMN ^1H do isosafrol (DMSO, 60 MHz).



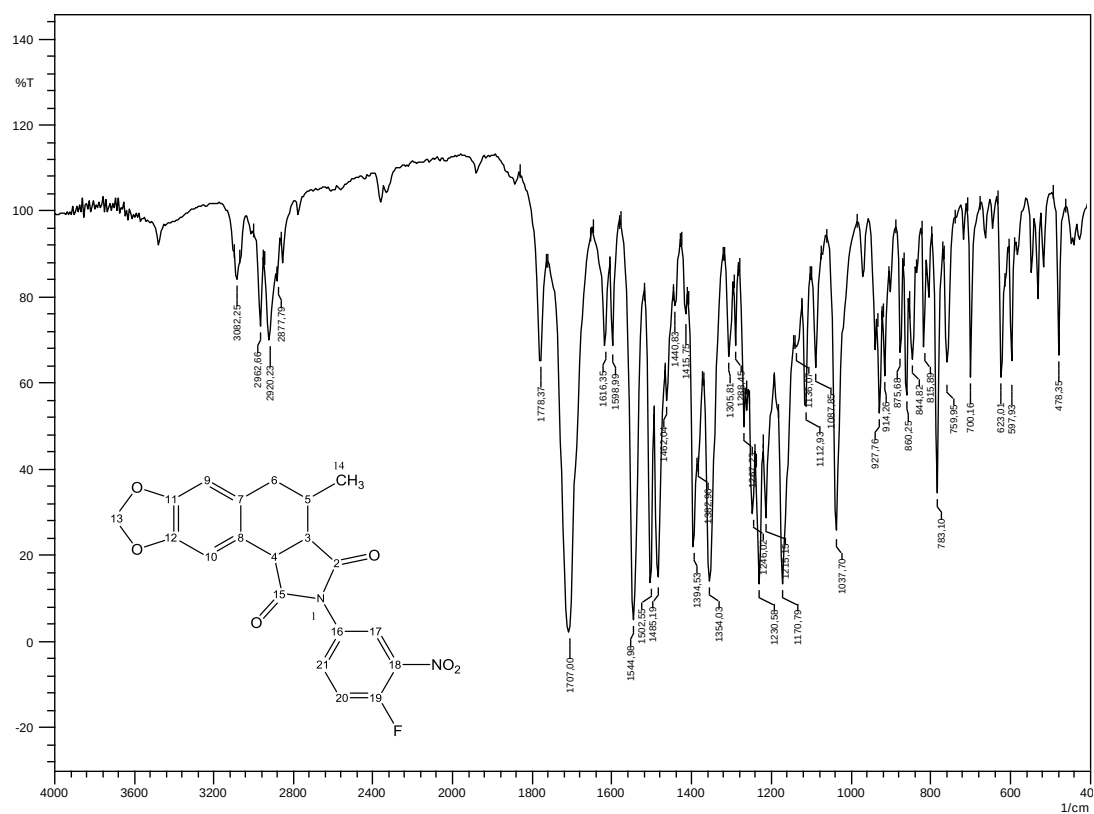
Espectro 8.2: Espectro de RMN ^{13}C do isosafrol (DMSO, 15 MHz).



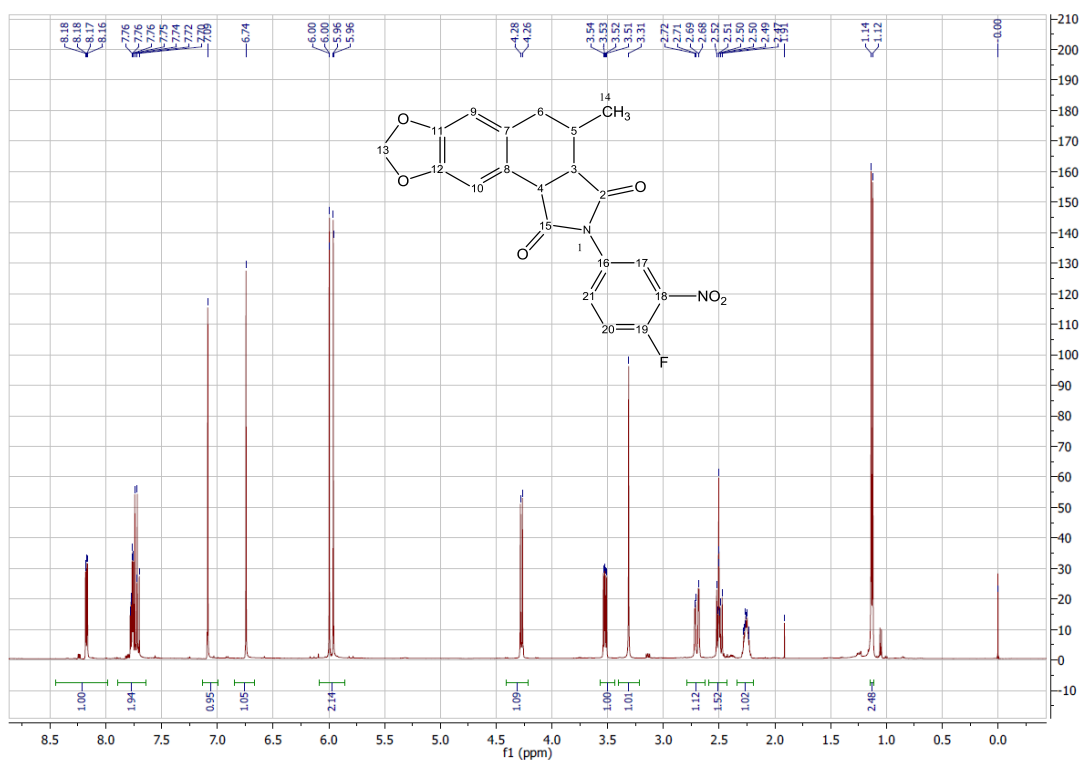
Espectro 8.3: Espectro em infravermelho do NII-OO, em KBr.



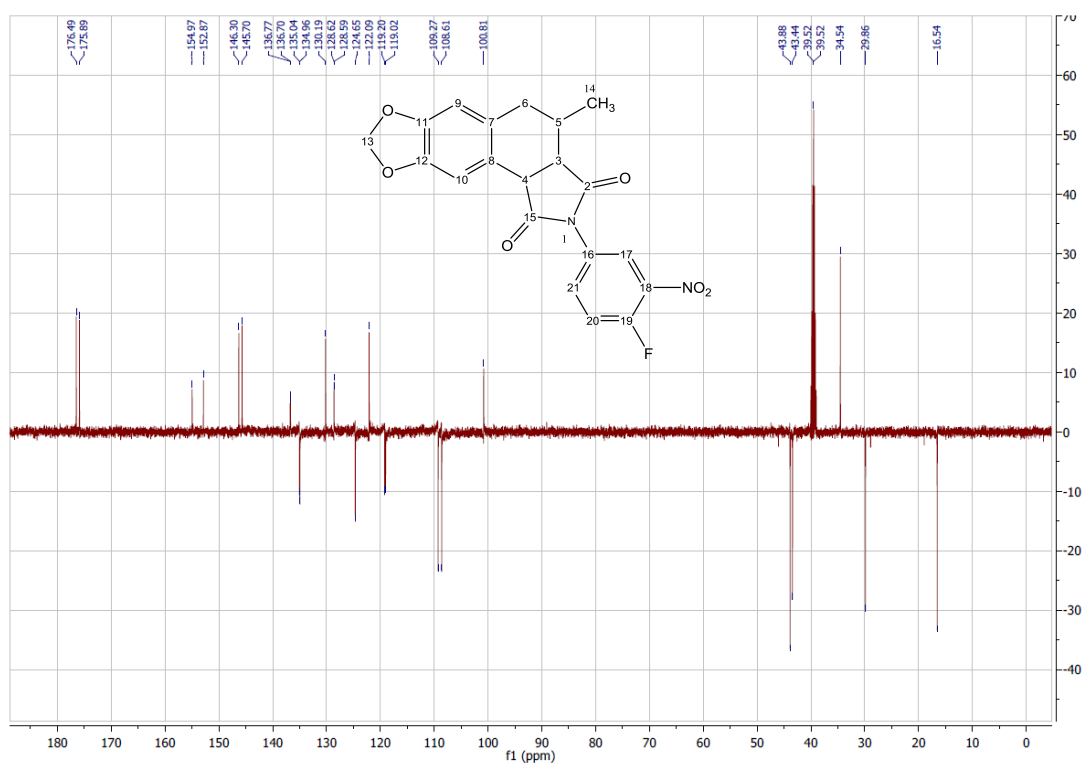
Espectro 8.4: Espectro de RMN ^1H de NII-OO (DMSO, 60 MHz).



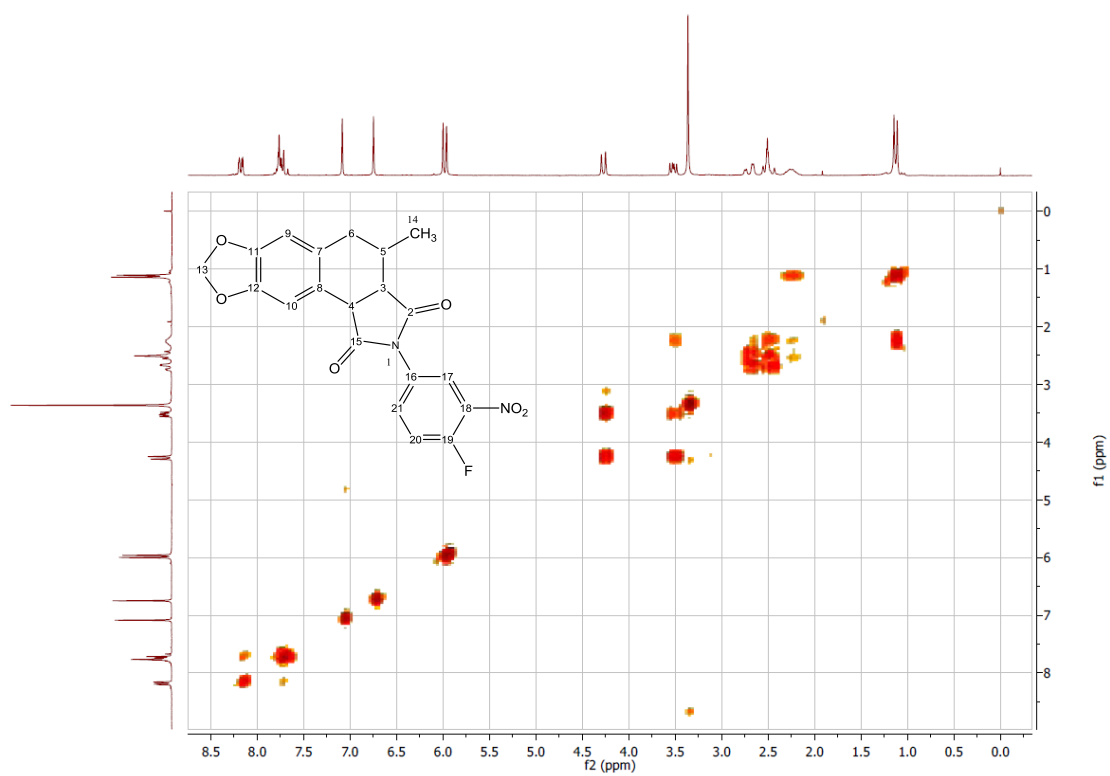
Espectro 8.5: Espectro em infravermelho do NII-F, em KBr.



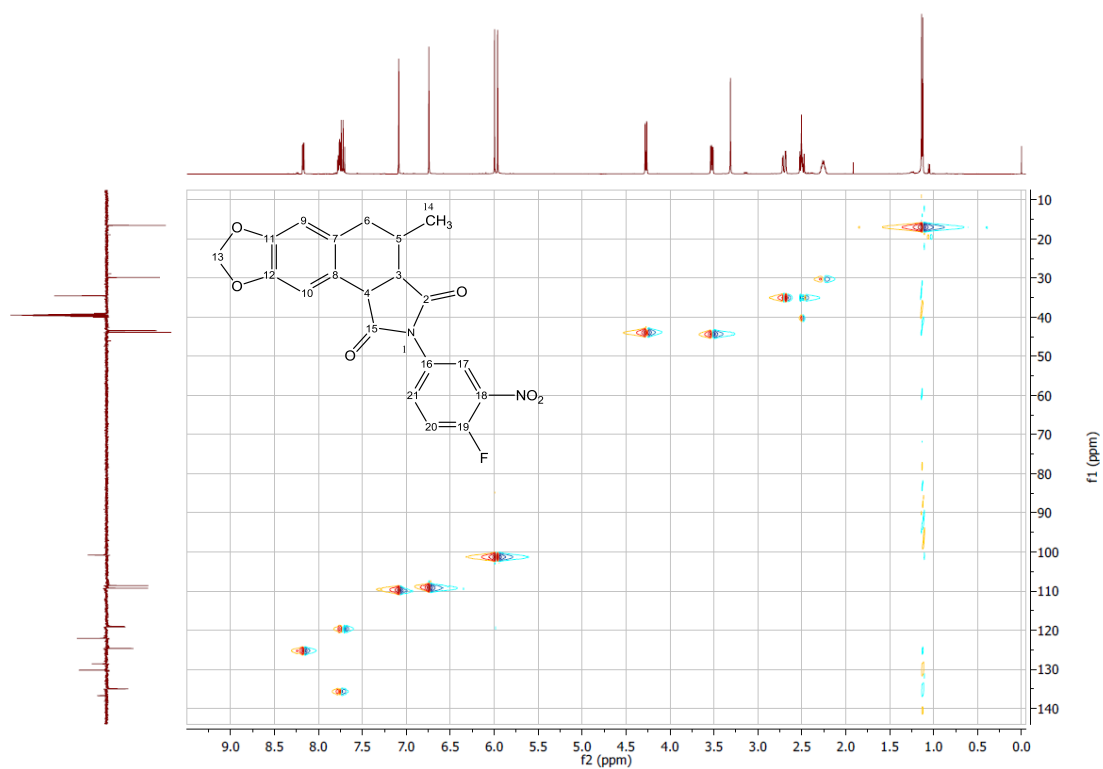
Espectro 8.6: Espectro de RMN ¹H de NII-F (DMSO, 200 MHz).



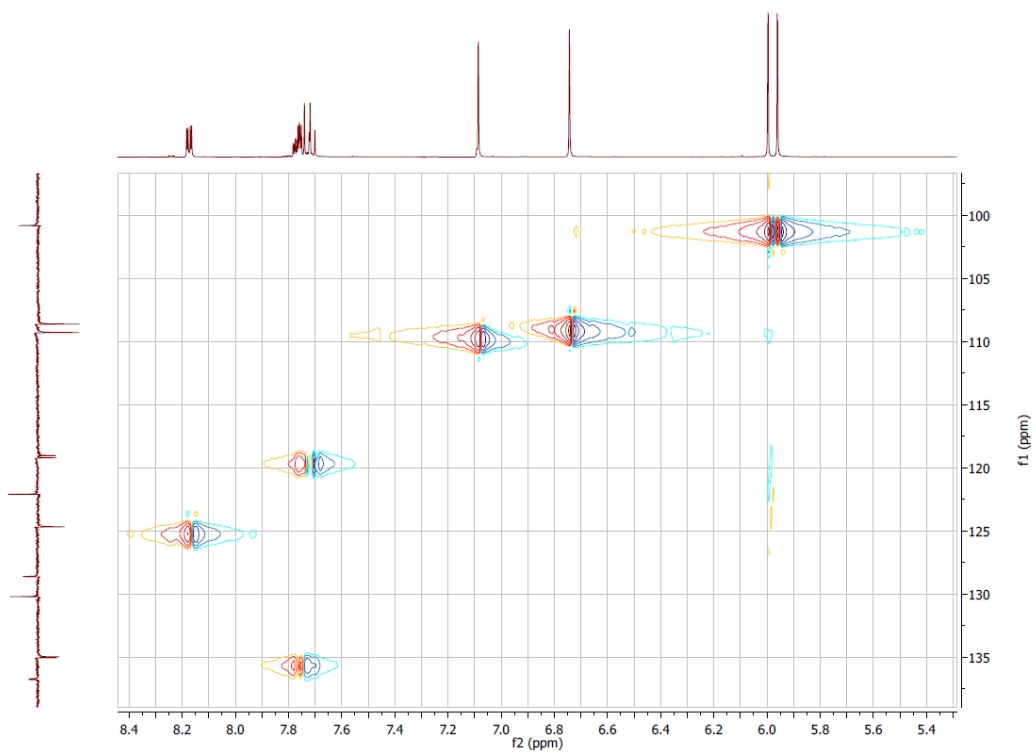
Espectro 8.7: Espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-F (DMSO, 50 MHz).



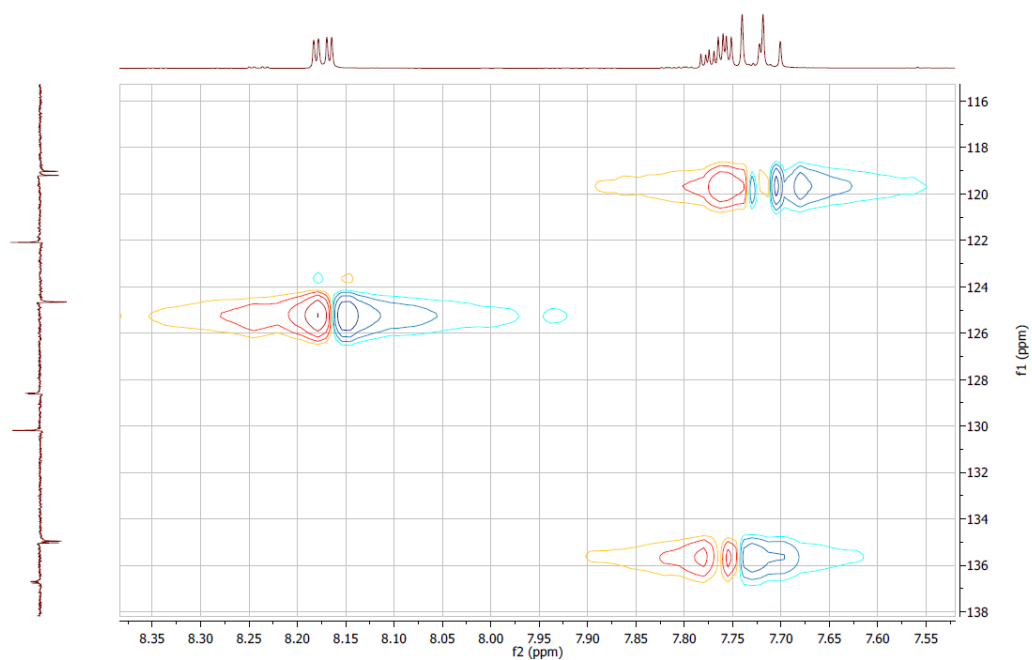
Espectro 8.8: Espectro RMN 2D de COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) do NII-F.



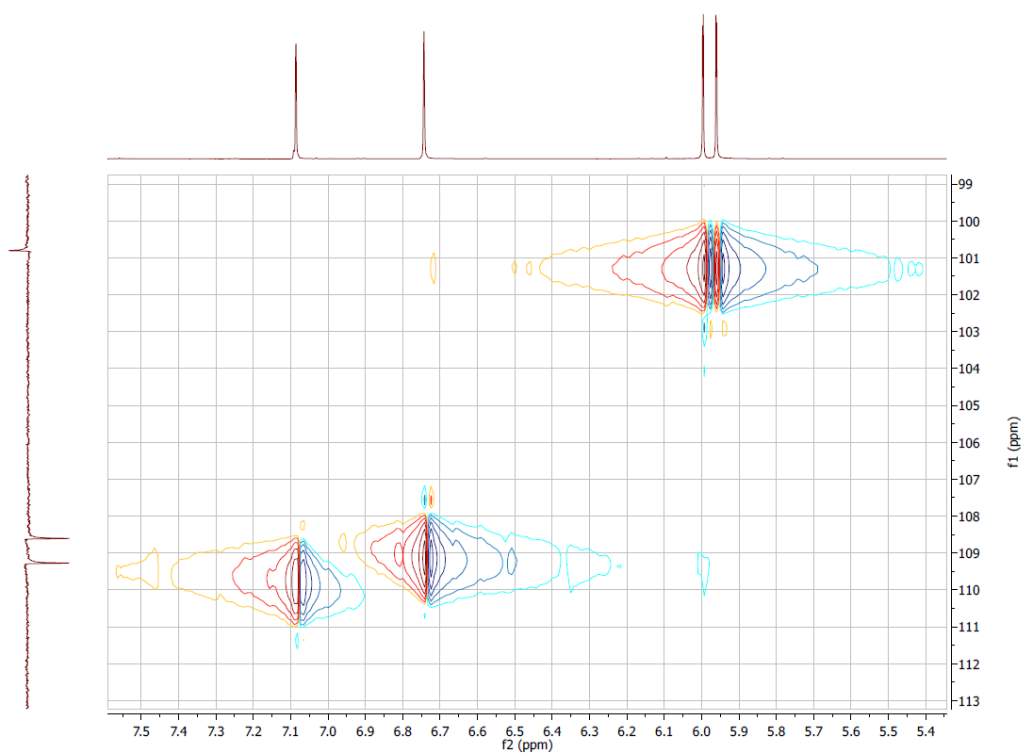
Espectro 8.9: Espectro RMN 2D HETCOR do NII-F.



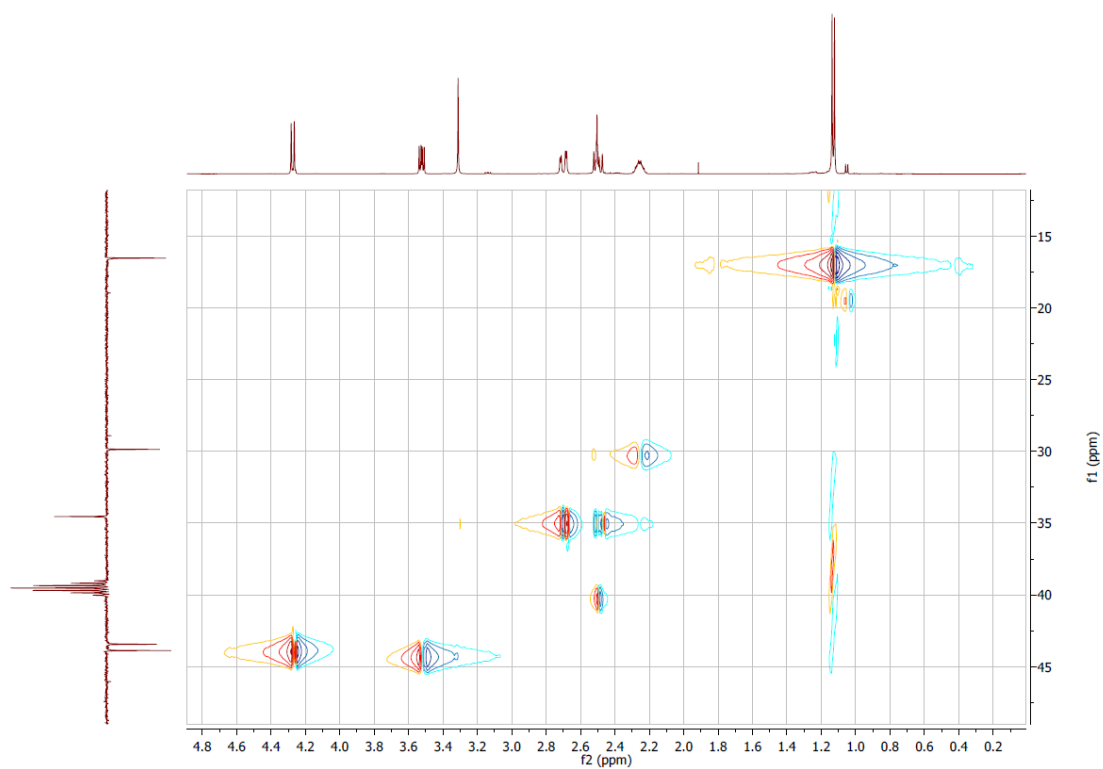
Espectro 8.10: Expansão do Espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 5,4 – 8,4 ppm (125MHz, DMSO).



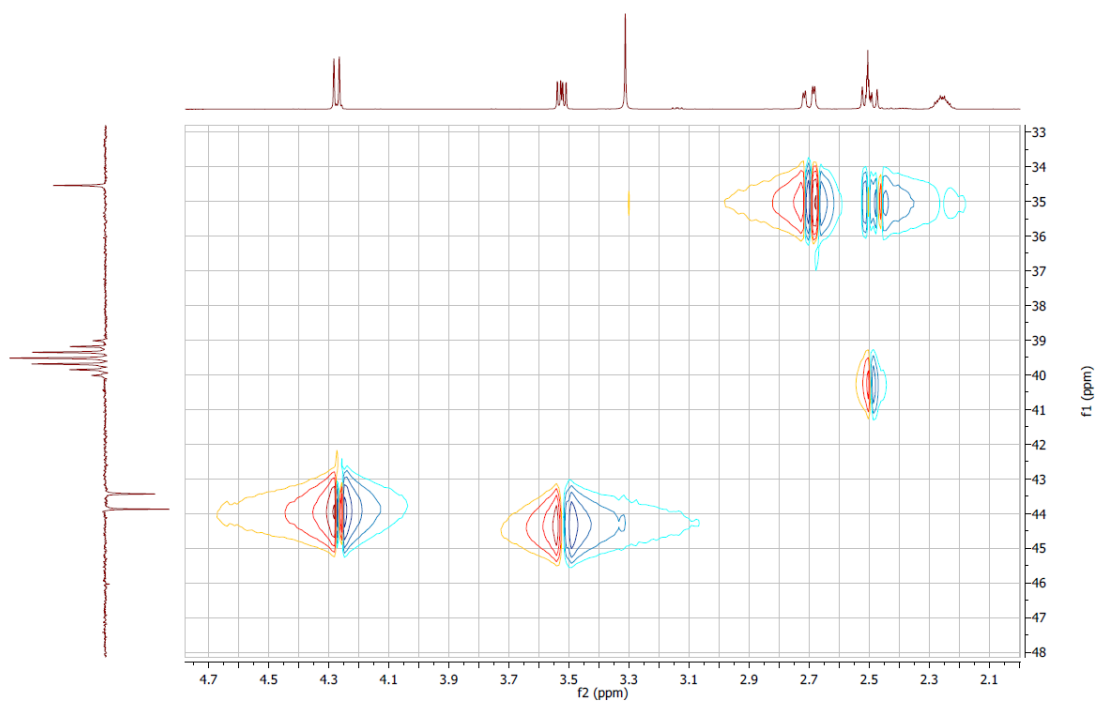
Espectro 8.11: Expansão do Espectro RMN 2D HETCOR na região de 7,55– 8,35 ppm (125MHz, DMSO).



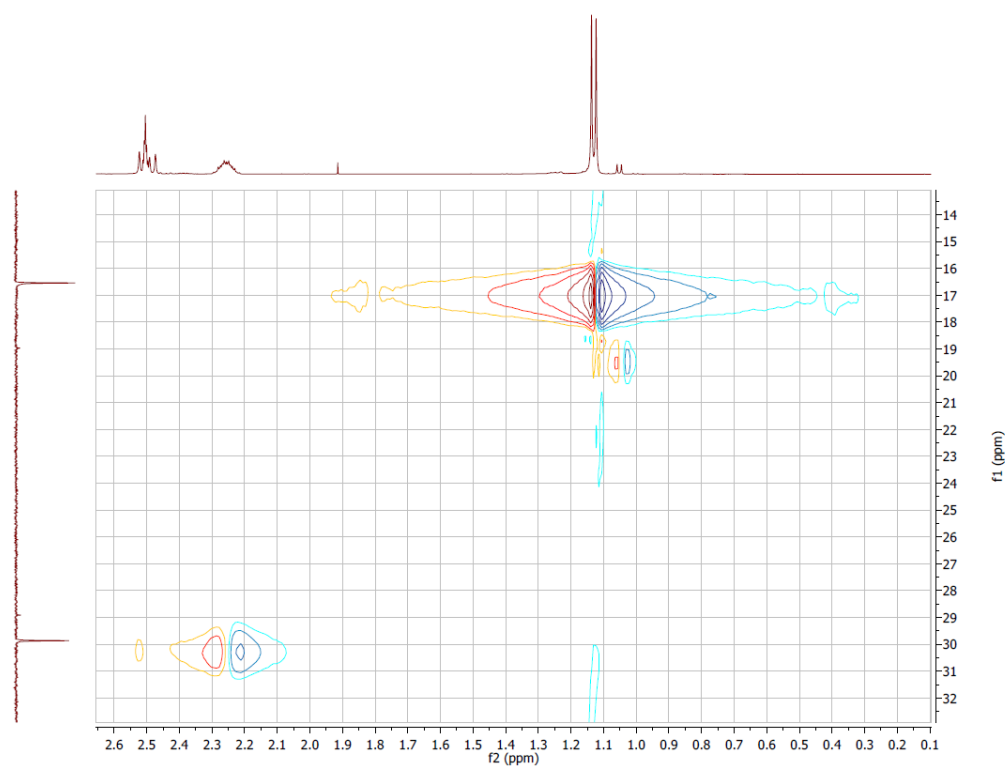
Espectro 8.12: Expansão do Espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 5,4 – 7,5 ppm (125MHz, DMSO).



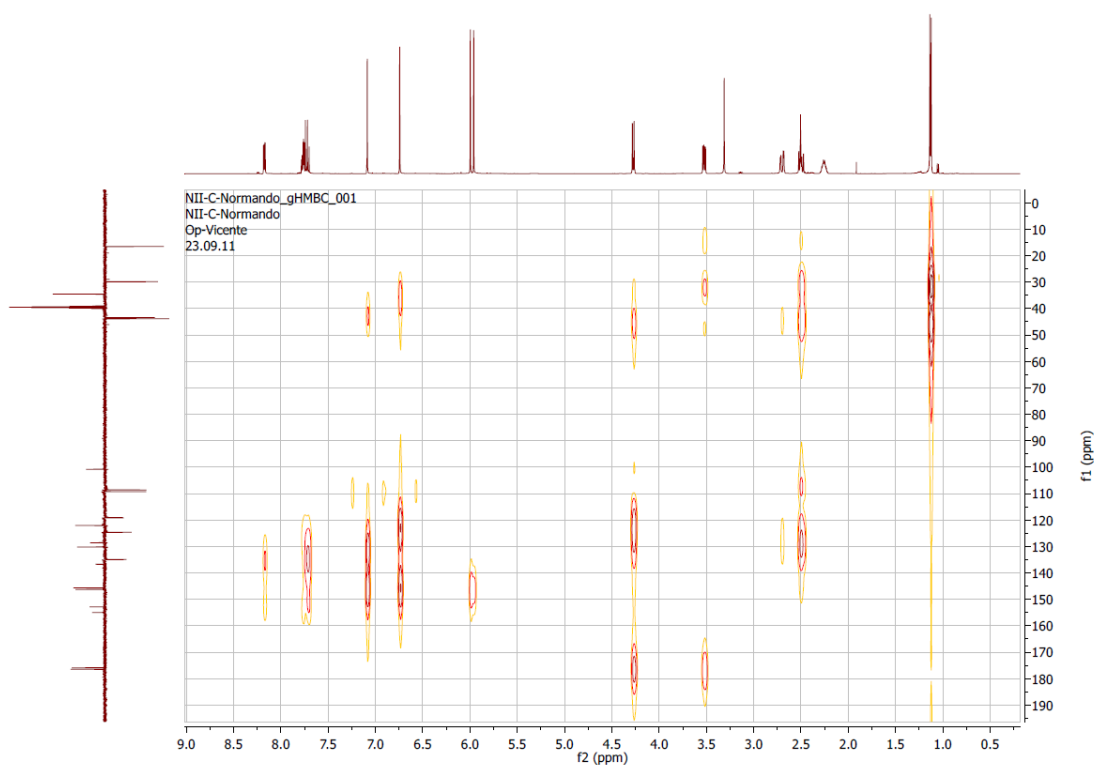
Espectro 8.13: Expansão do Espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 0,2 – 4,8 ppm (125MHz, DMSO).



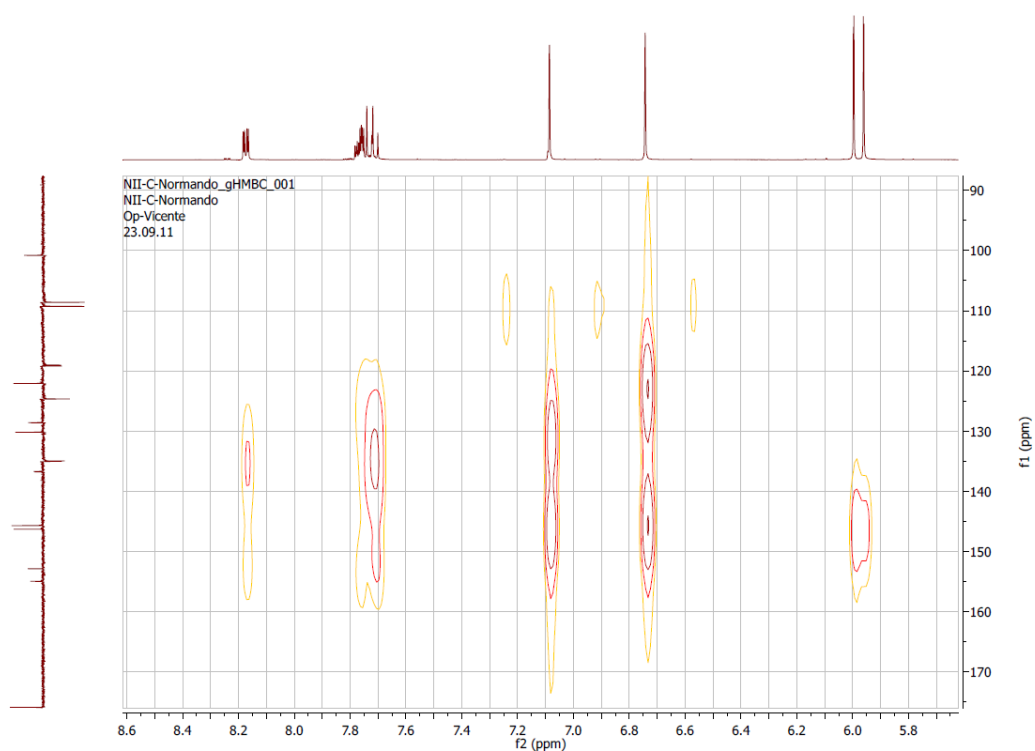
Espectro 8.14: Expansão do Espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 2,1 – 4,7 ppm (125MHz, DMSO).



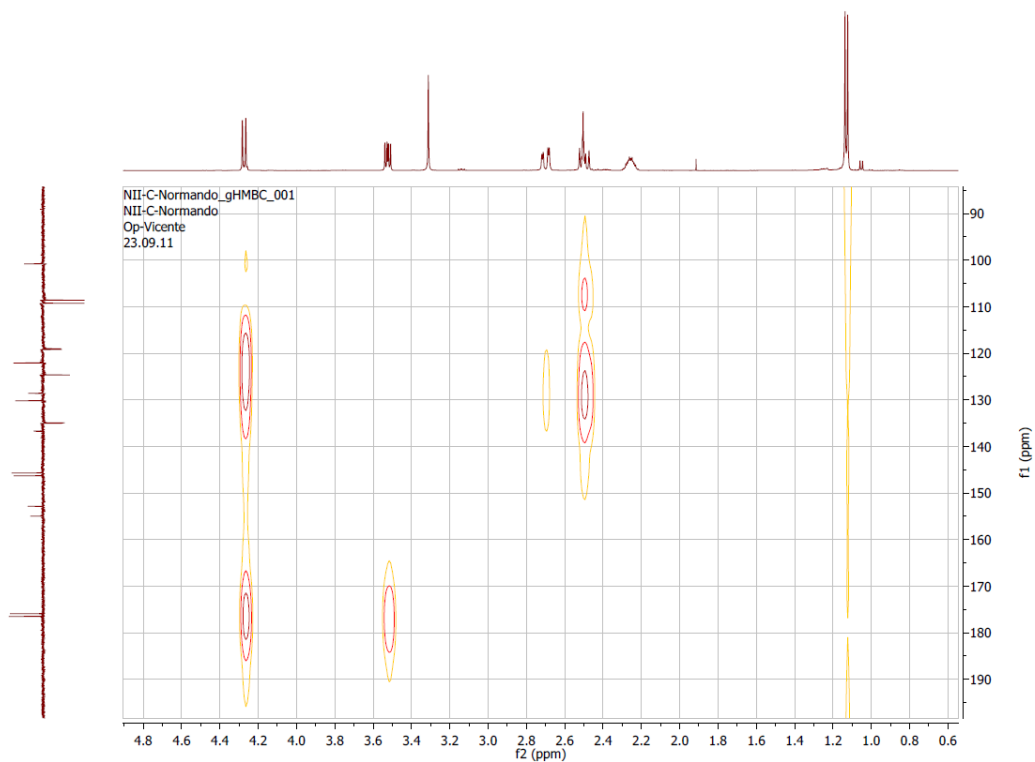
Espectro 8.15: Expansão do Espectro RMN 2D HETCOR do NII-F na região de 0,1 – 2,6 ppm (125MHz, DMSO).



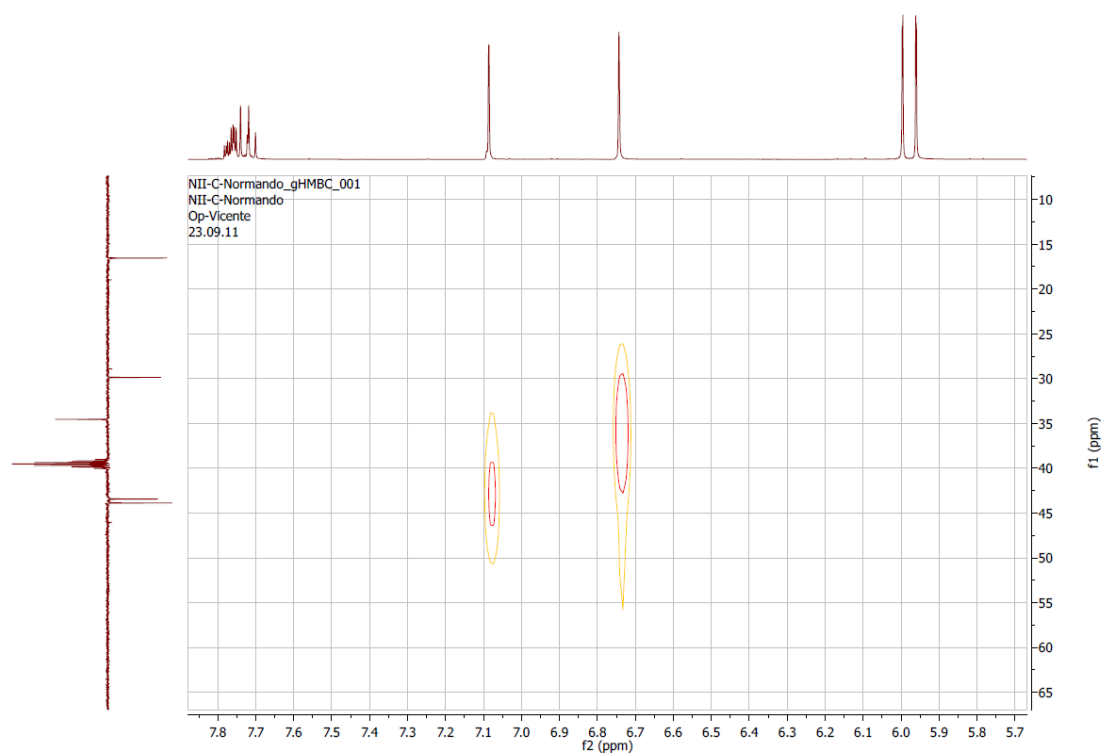
Espectro 8.16: Espectro RMN 2D HMBC do NII-F.



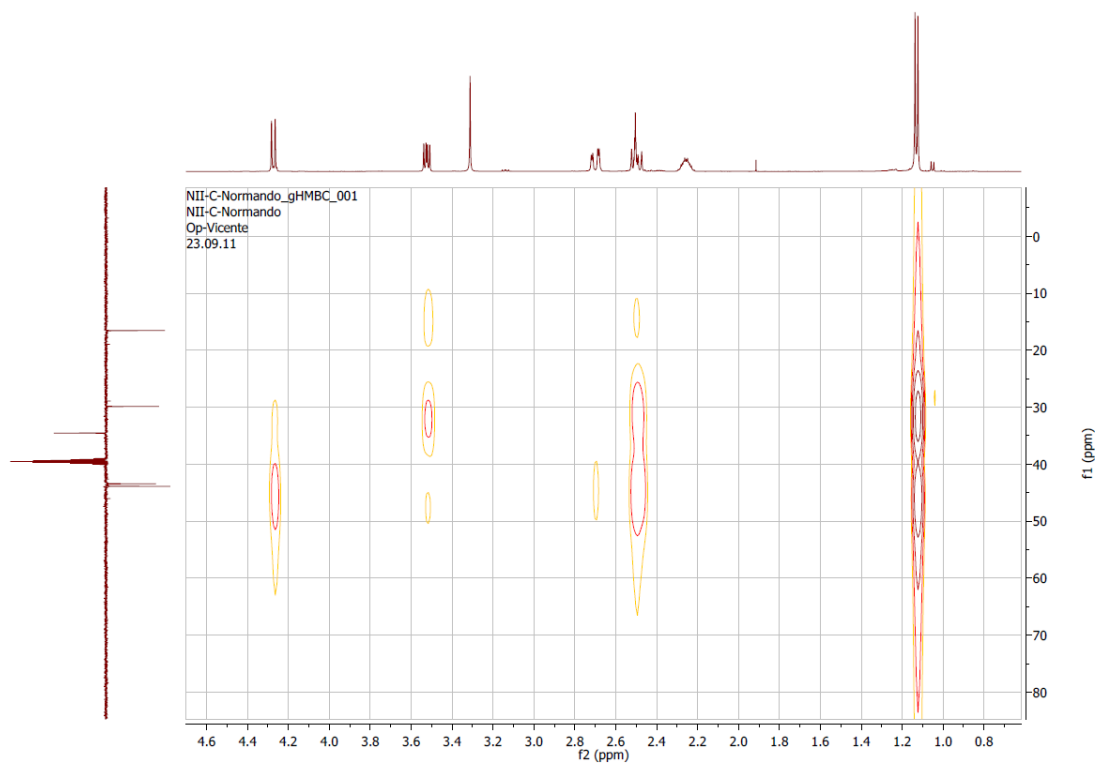
Espectro 8.17: Expansão do Espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 5,8 – 8,6 ppm (125MHz, DMSO).



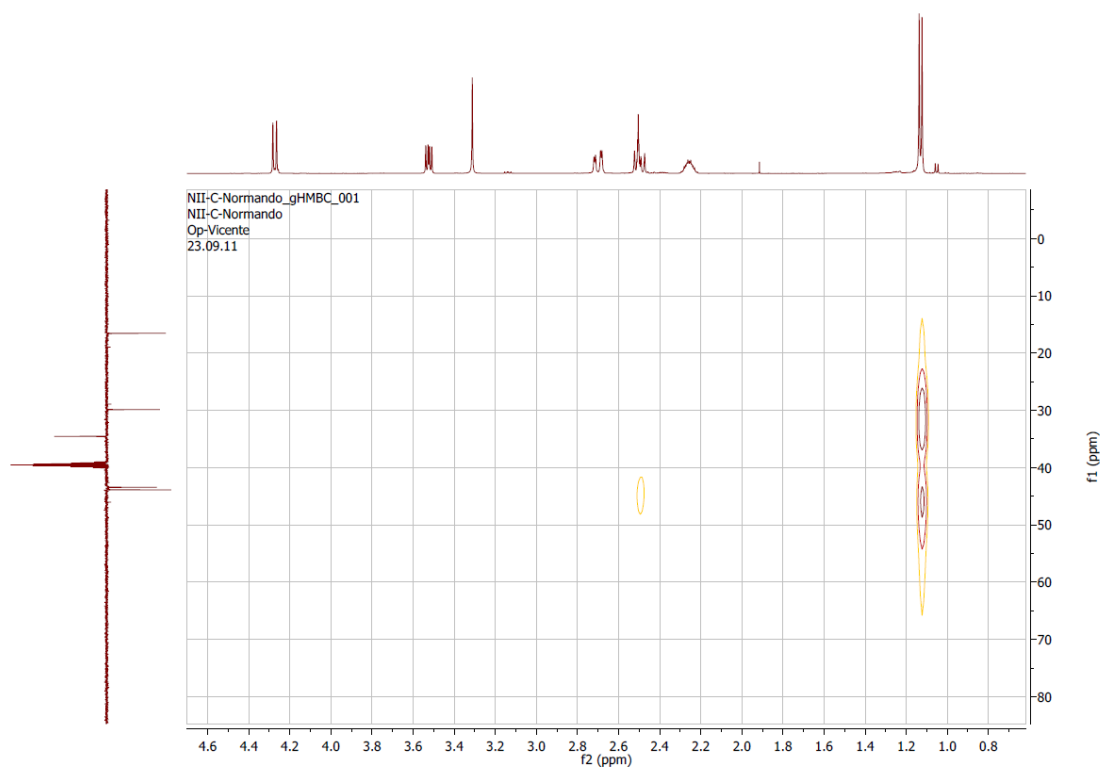
Espectro 8.18: Expansão do Espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 0,6 – 4,8 ppm (125MHz, DMSO).



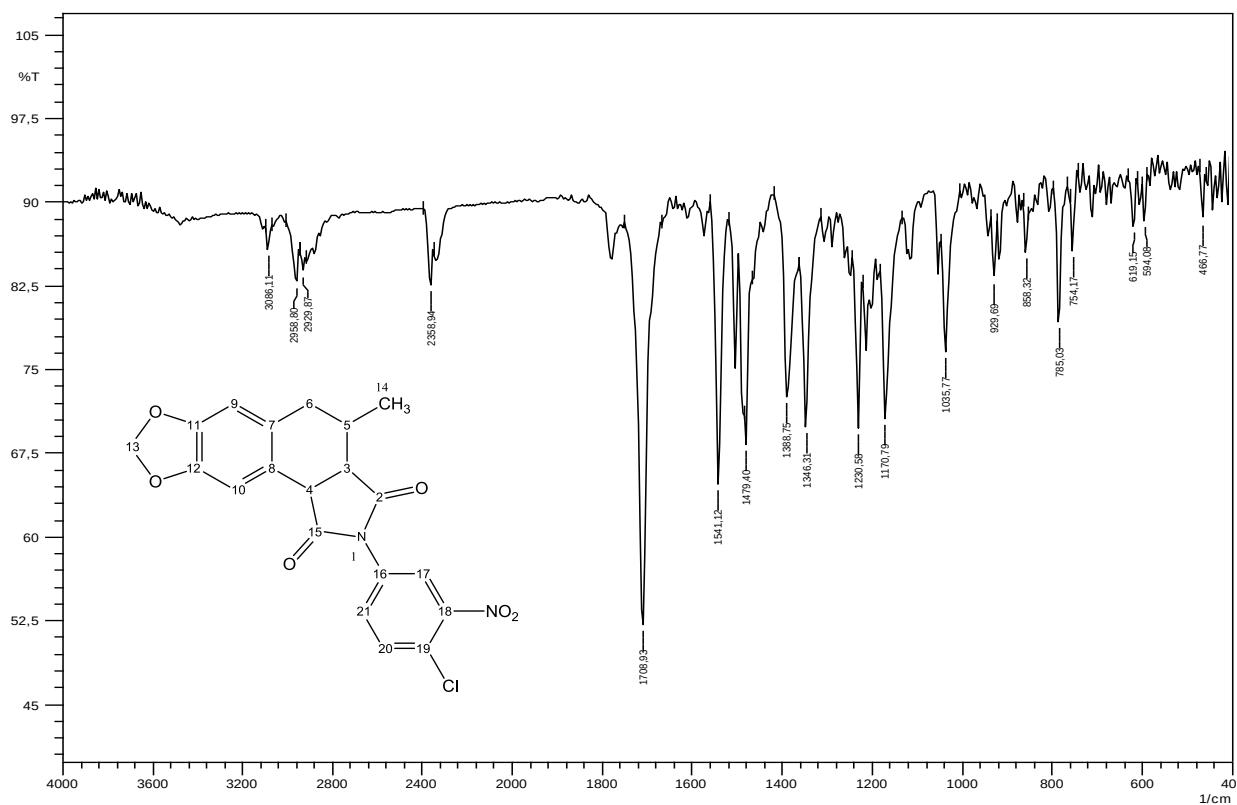
Espectro 8.19: Expansão do Espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 5,7 – 7,8 ppm (125MHz, DMSO).



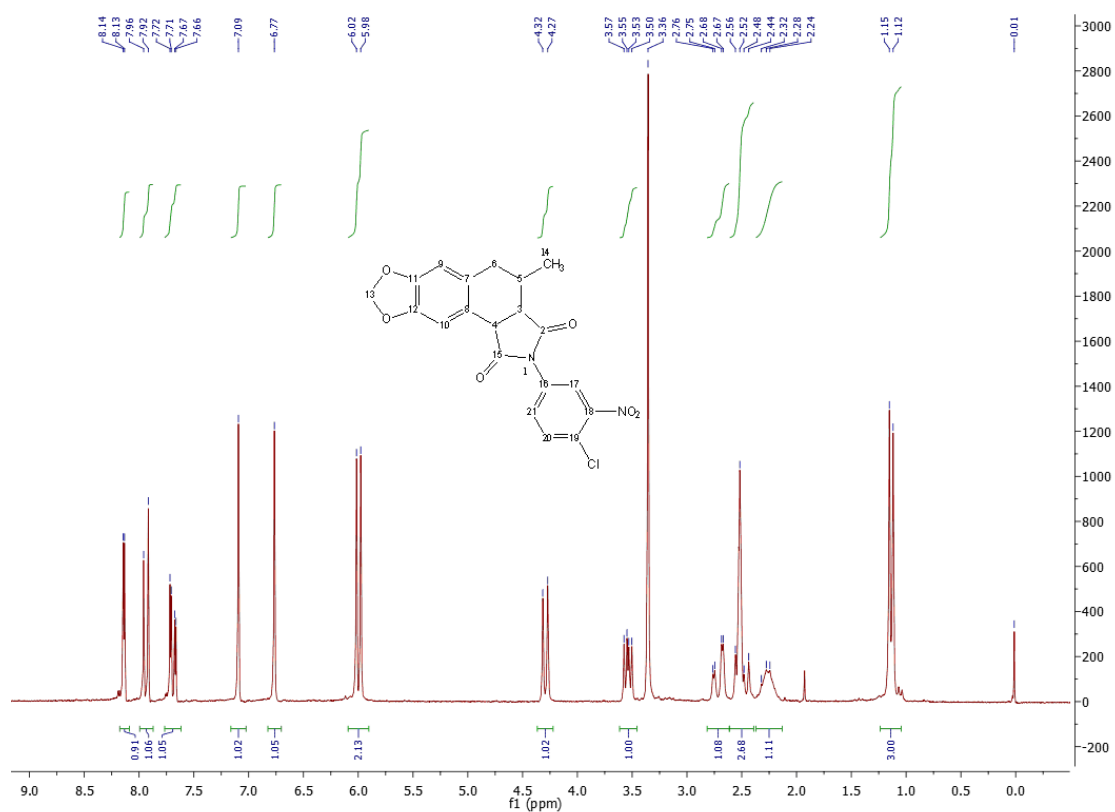
Espectro 8.20: Expansão do Espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 0,8 – 4,6 ppm (125MHz, DMSO).



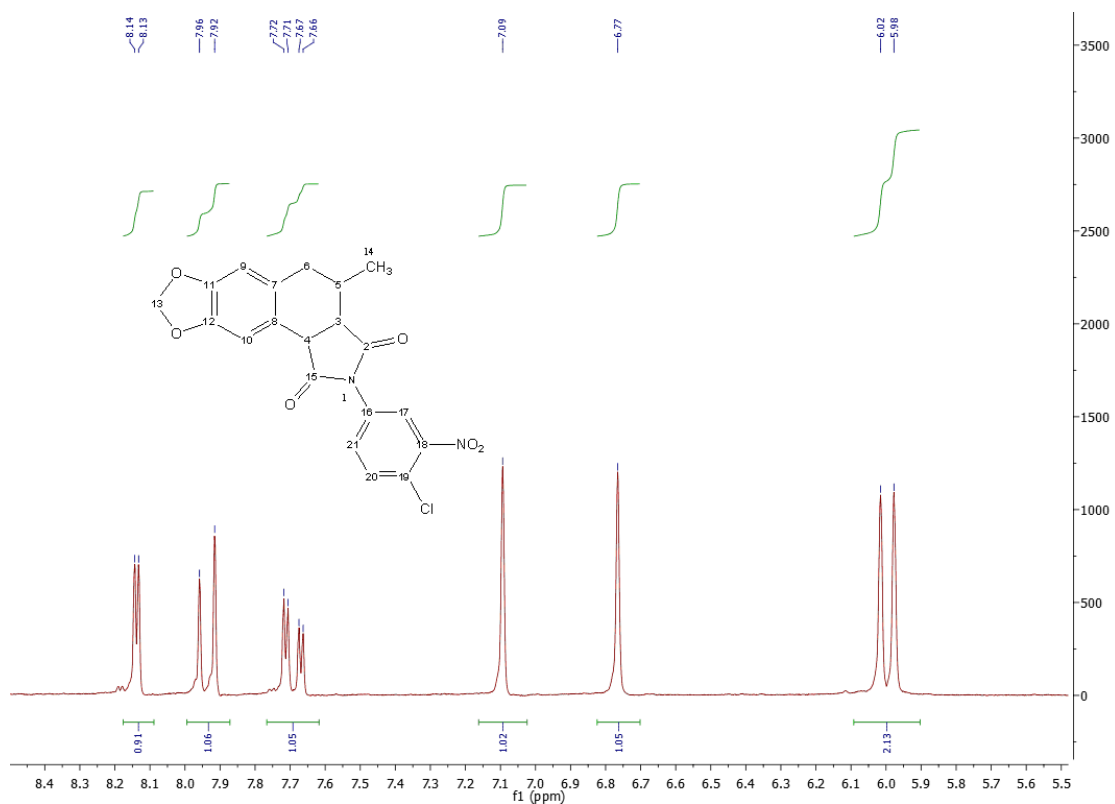
Espectro 8.21: Expansão do Espectro RMN 2D HMBC do NII-F na região de 0,8 – 4,6 ppm (125MHz, DMSO).



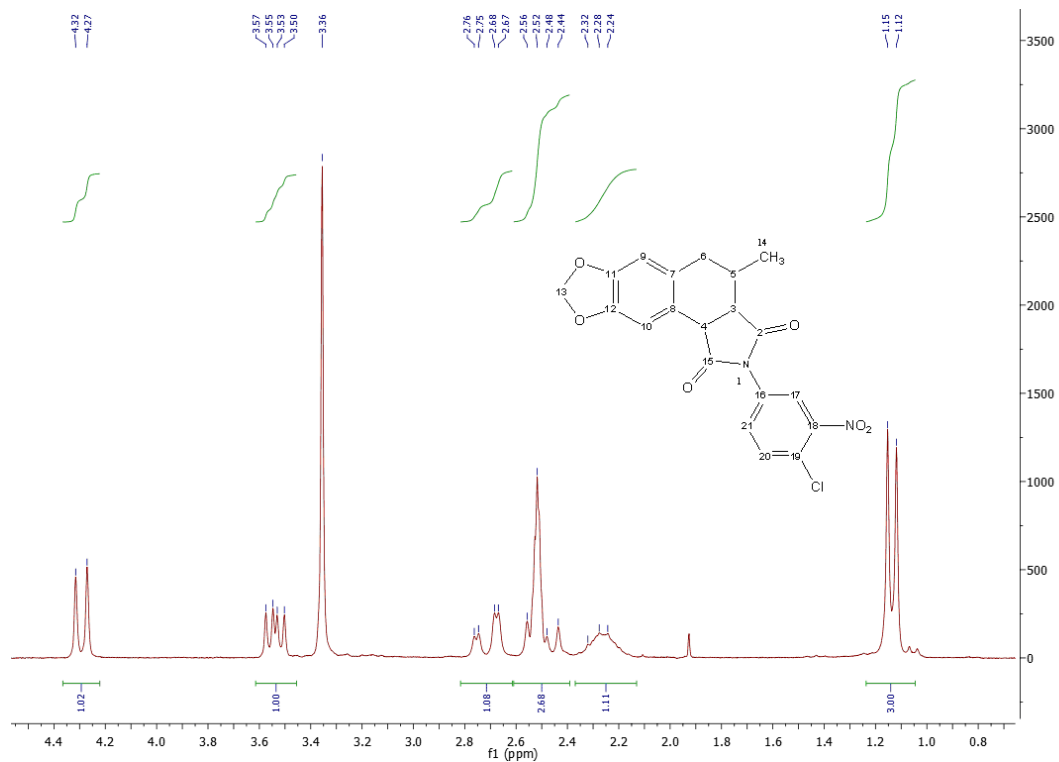
Espectro 8.22: Espectro de infravermelho do NII-Cl em KBr.



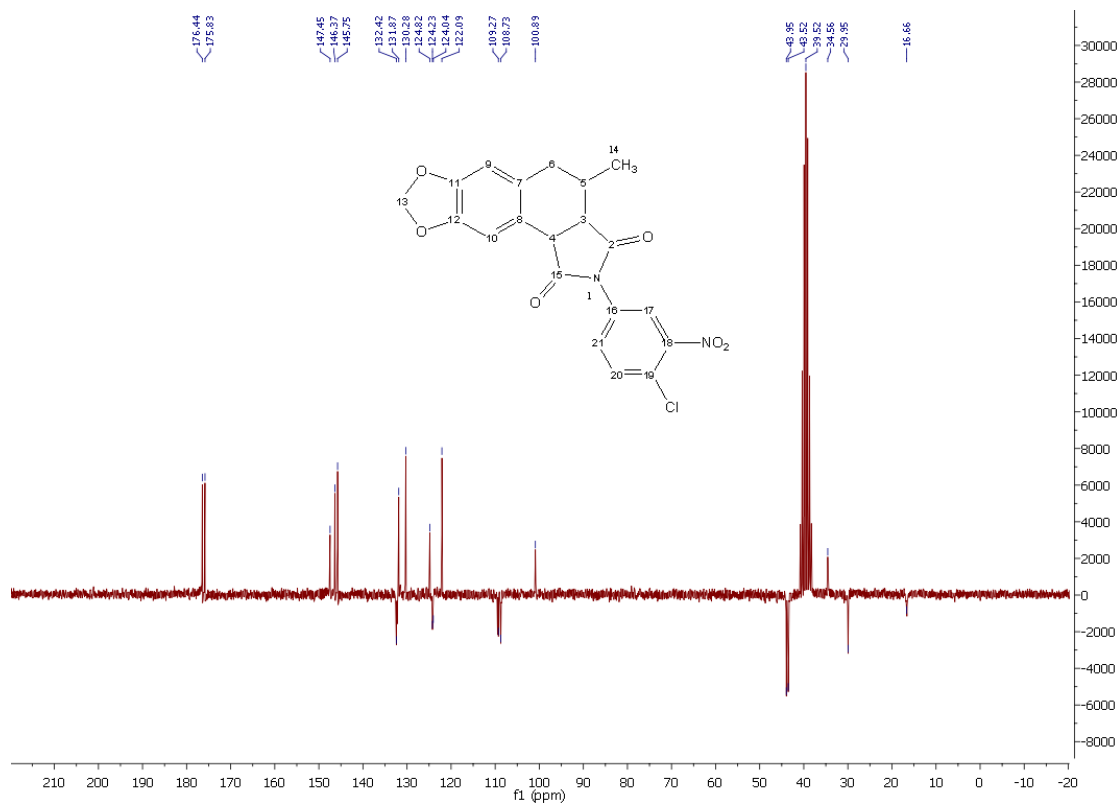
Espectro 8.23: Espectro de RMN ^1H de NII-Cl (DMSO 200MHz).



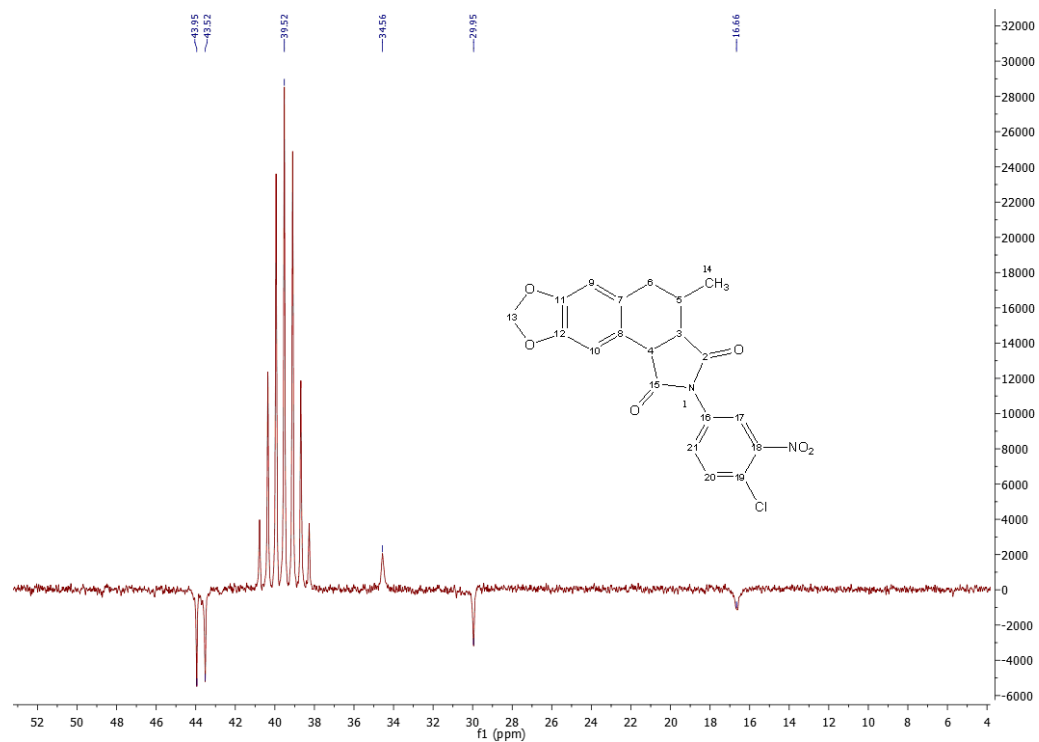
Espectro 8.24: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-Cl na região de 5,5 - 8,4 ppm (DMSO, 200MHz).



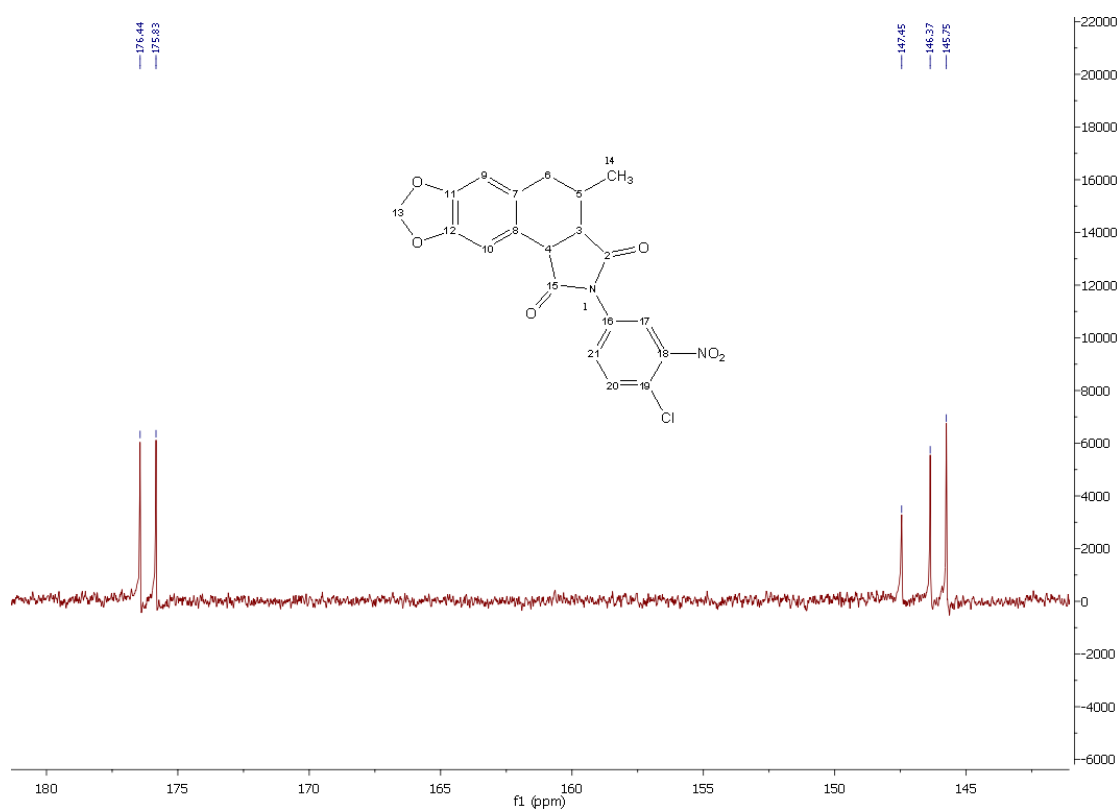
Espectro 8.25: Expansão do espectro de RMN ¹H do NII-Cl na região de 0.8-4.4 ppm (DMSO, 200MHz).



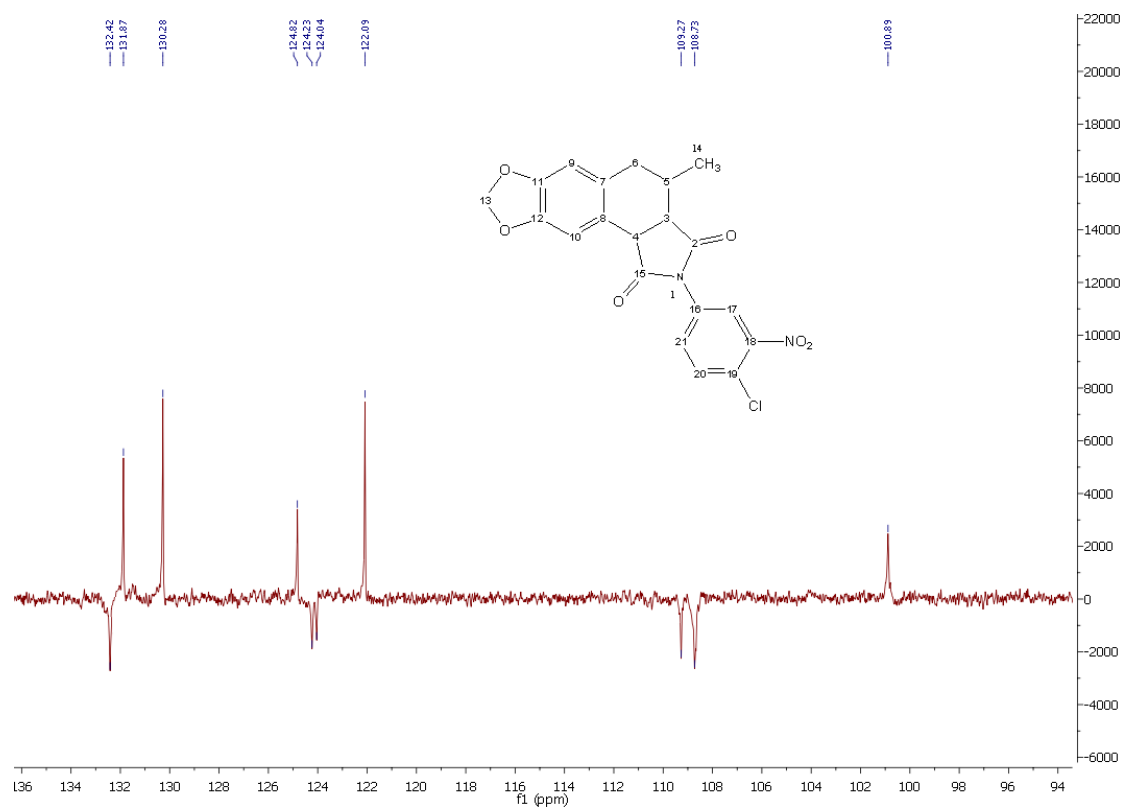
Espectro 8.26: Espectro de RMN ¹³C (APT) do NII-Cl (DMSO, 50 MHz).



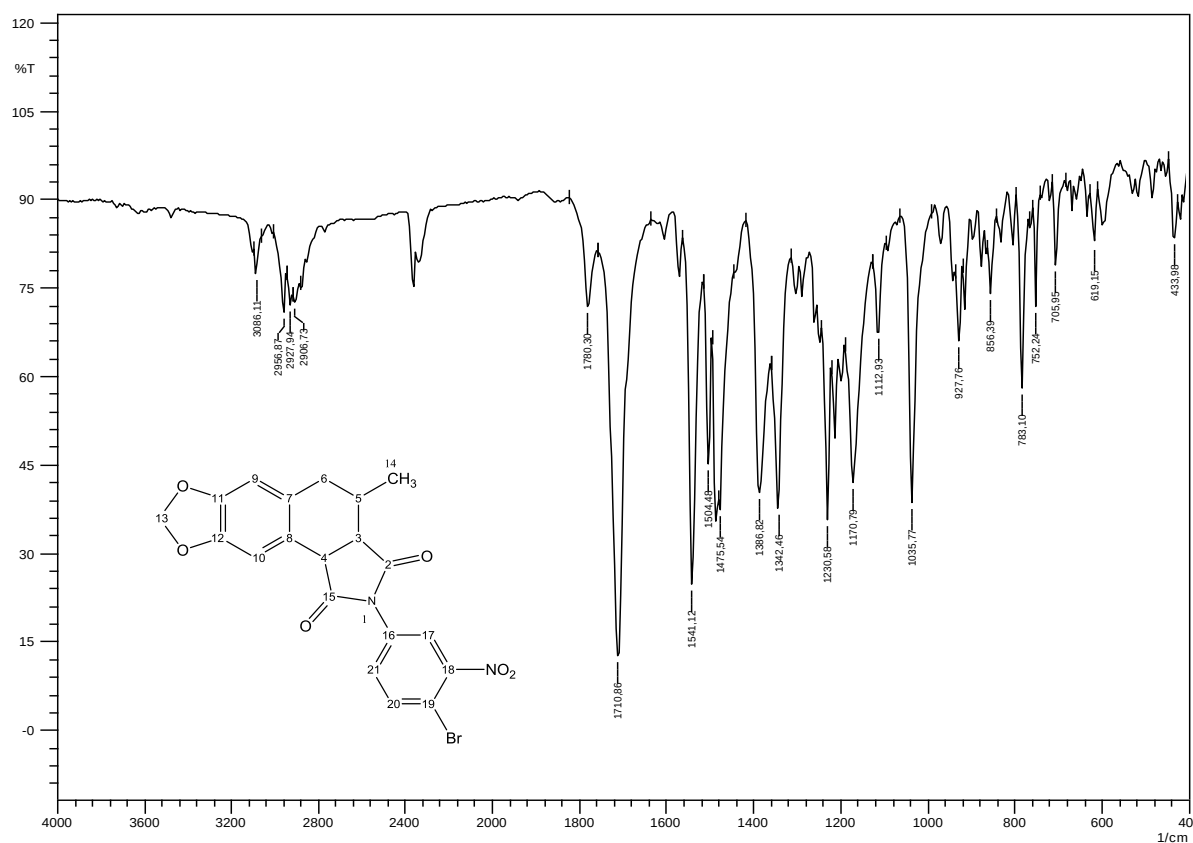
Espectro 8.27: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Cl na região de 4-52 ppm (DMSO, 50 MHz).



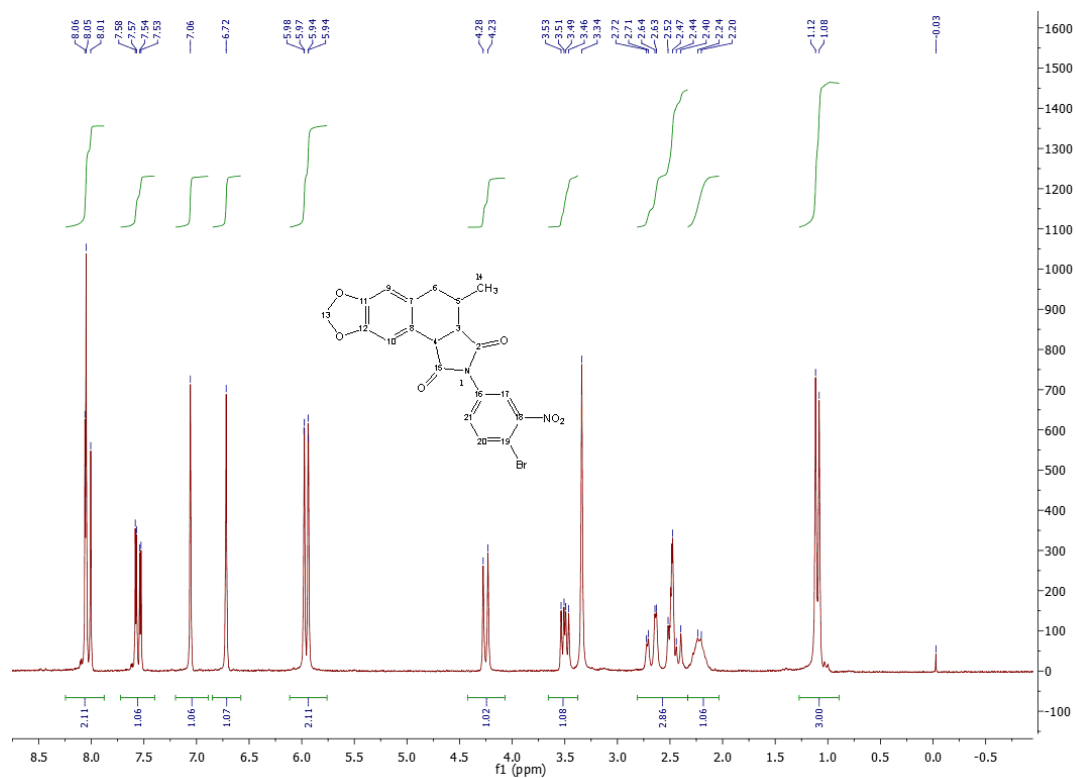
Espectro 8.28: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Cl na região de 140-180 ppm (DMSO, 120MHZ).



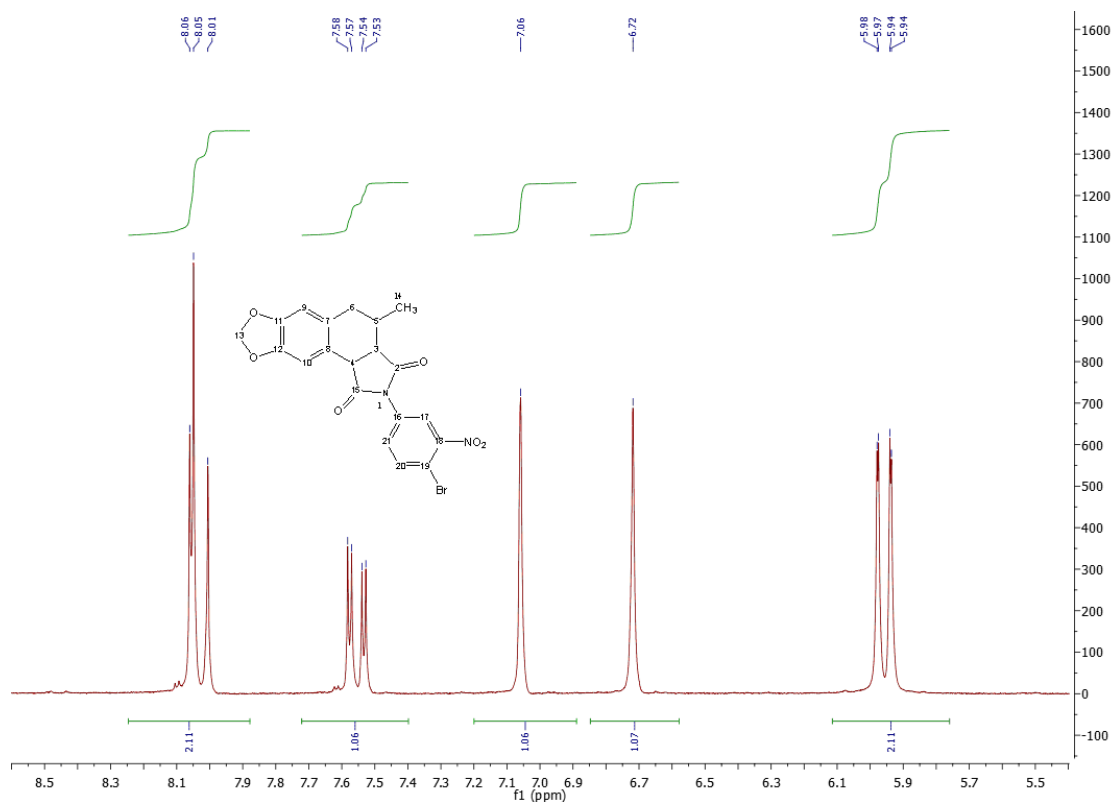
Espectro 8.29: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Cl na região de 94-136 ppm (DMSO, 125MHZ).



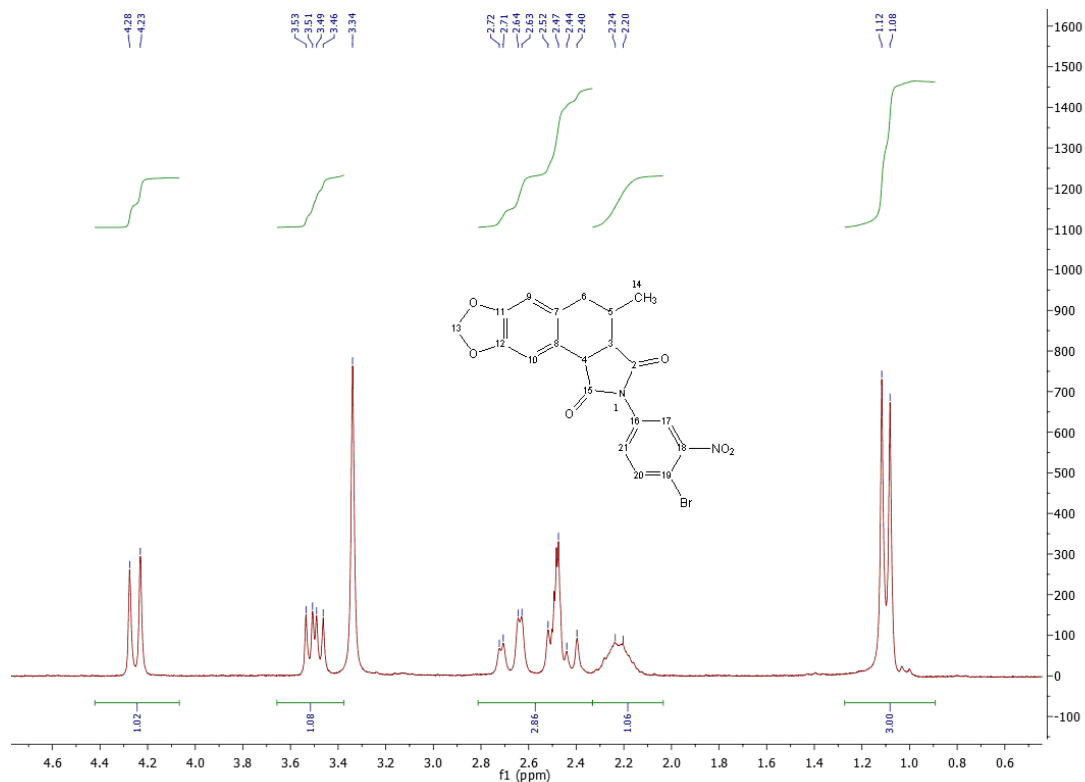
Espectro 8.30: Espectro de infravermelho do NII-Br em KBr.



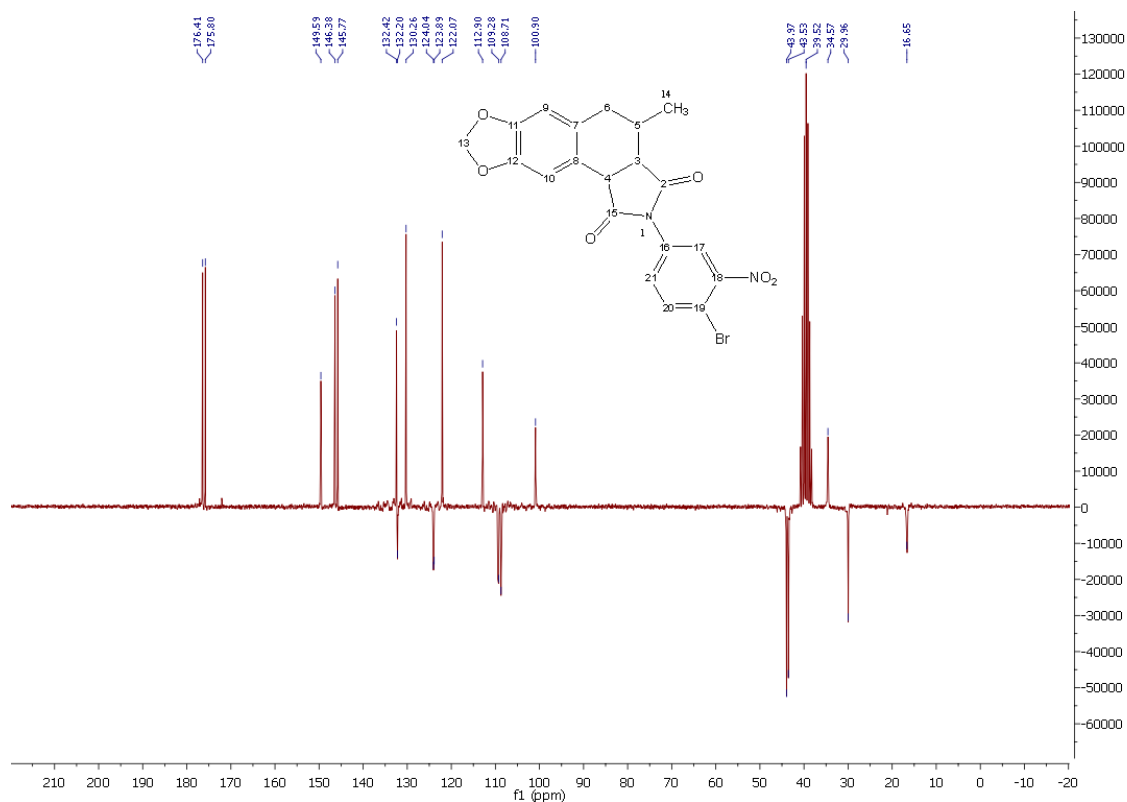
Espectro 8.31: Espectro de RMN ^1H de NII-Br (DMSO, 200 MHz).



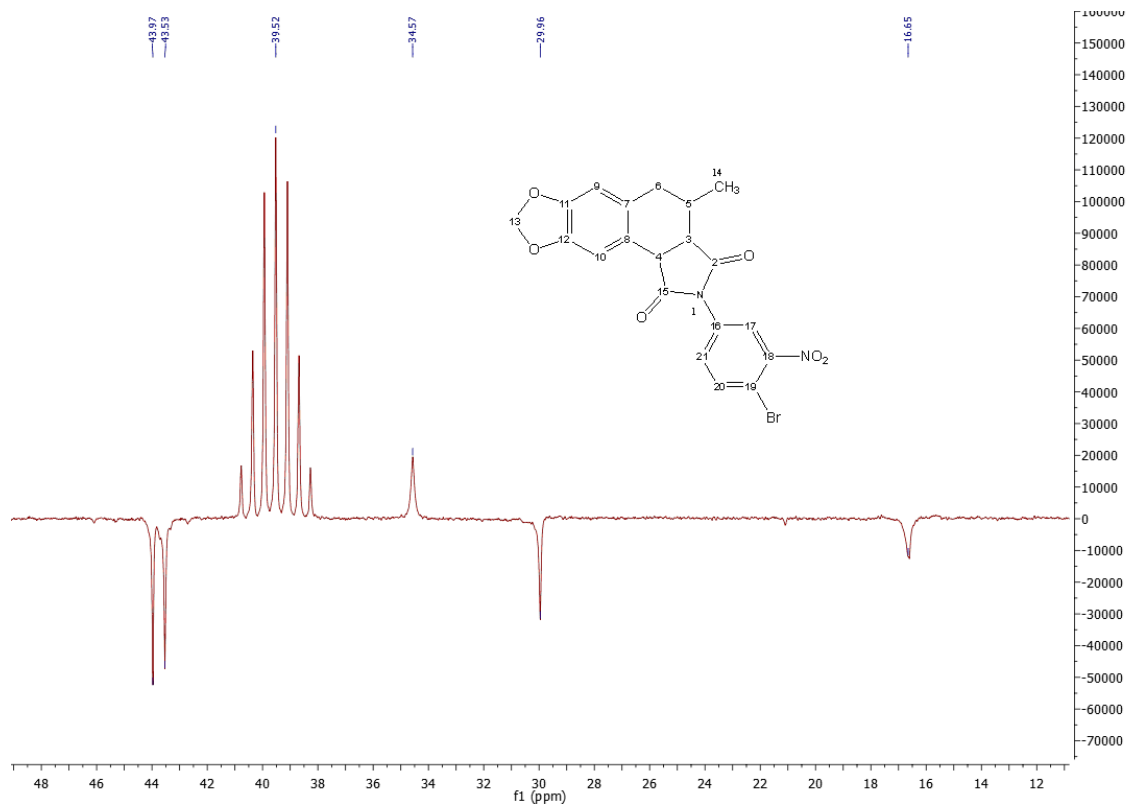
Espectro 8.32: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-Br na região de 5,5 - 8,5 ppm (DMSO, 200MHz).



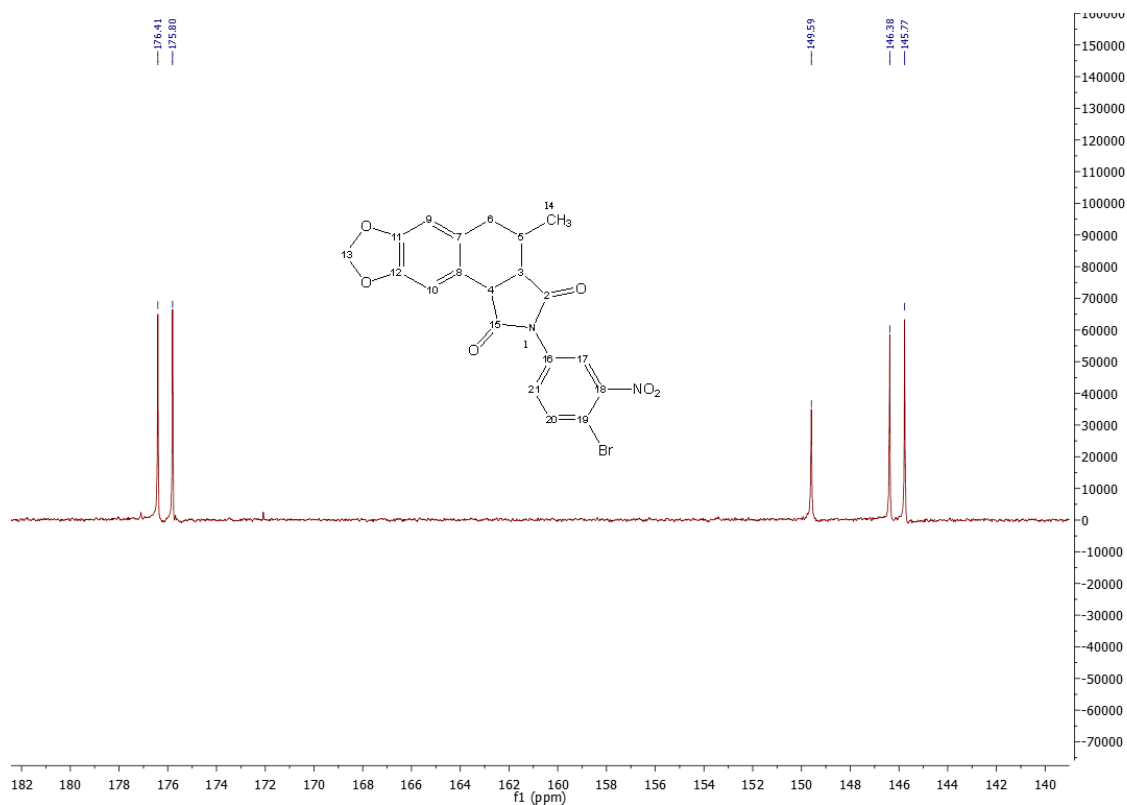
Espectro 8.33: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-Br na região de 0,5 – 4,6 ppm (DMSO, 200MHz).



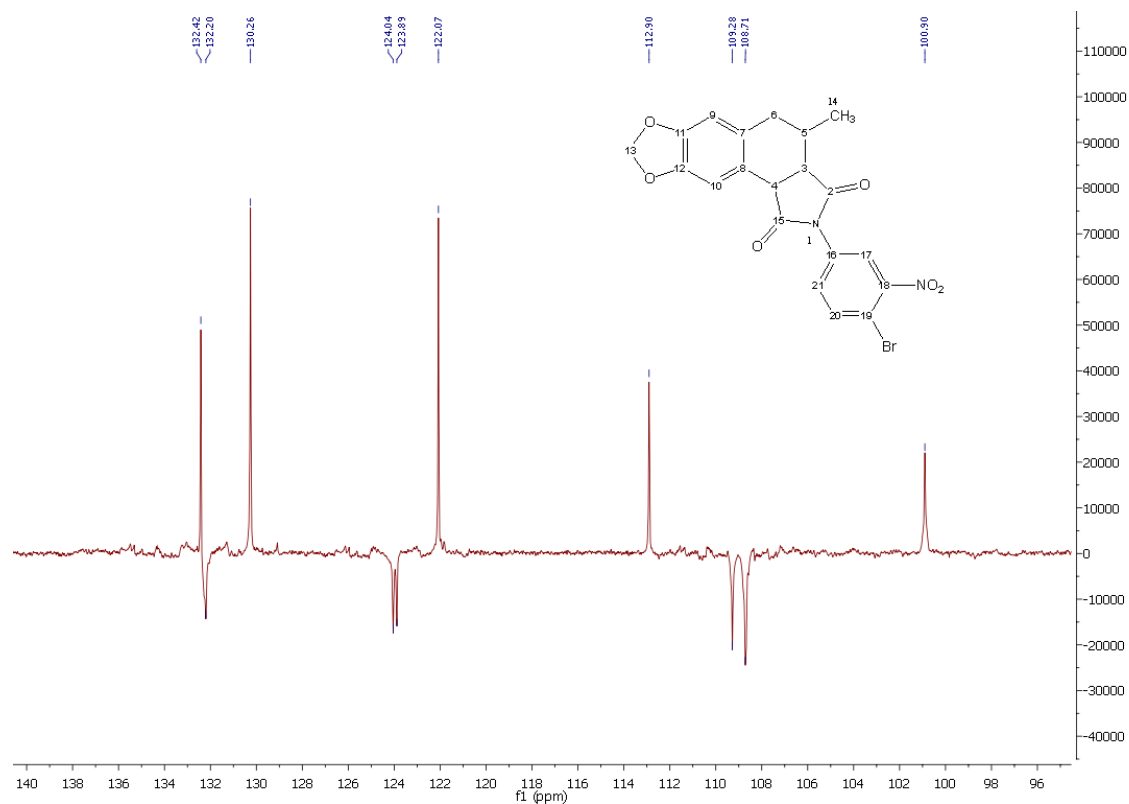
Espectro 8.34: Espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Br (DMSO, 50 MHz).



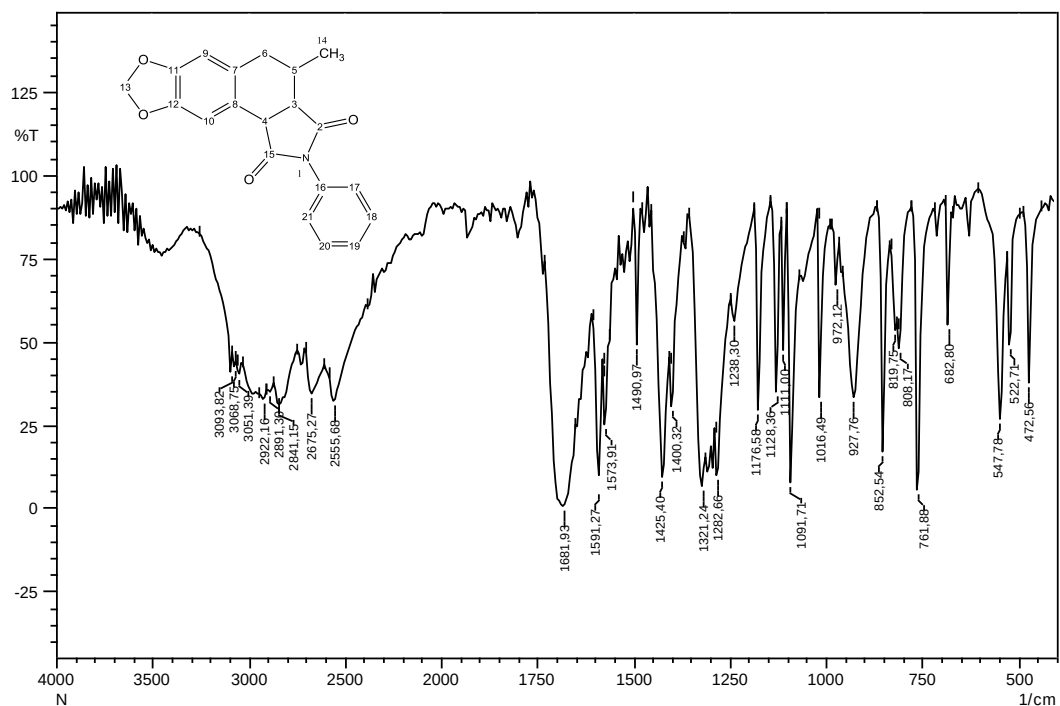
Espectro 8.35: Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) do NII-Br na região de 12-48 ppm (DMSO, 125MHZ).



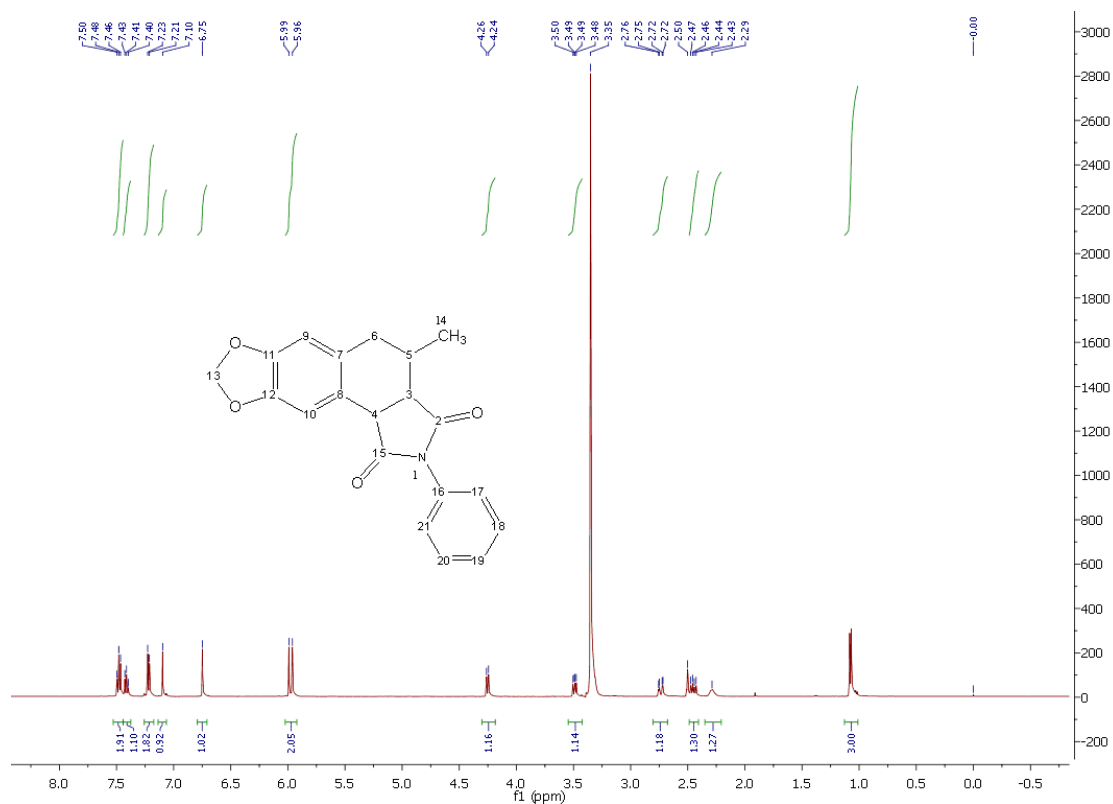
Espectro 8.36: Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) do NII-Br na região de 140-182 ppm (DMSO, 125MHZ).



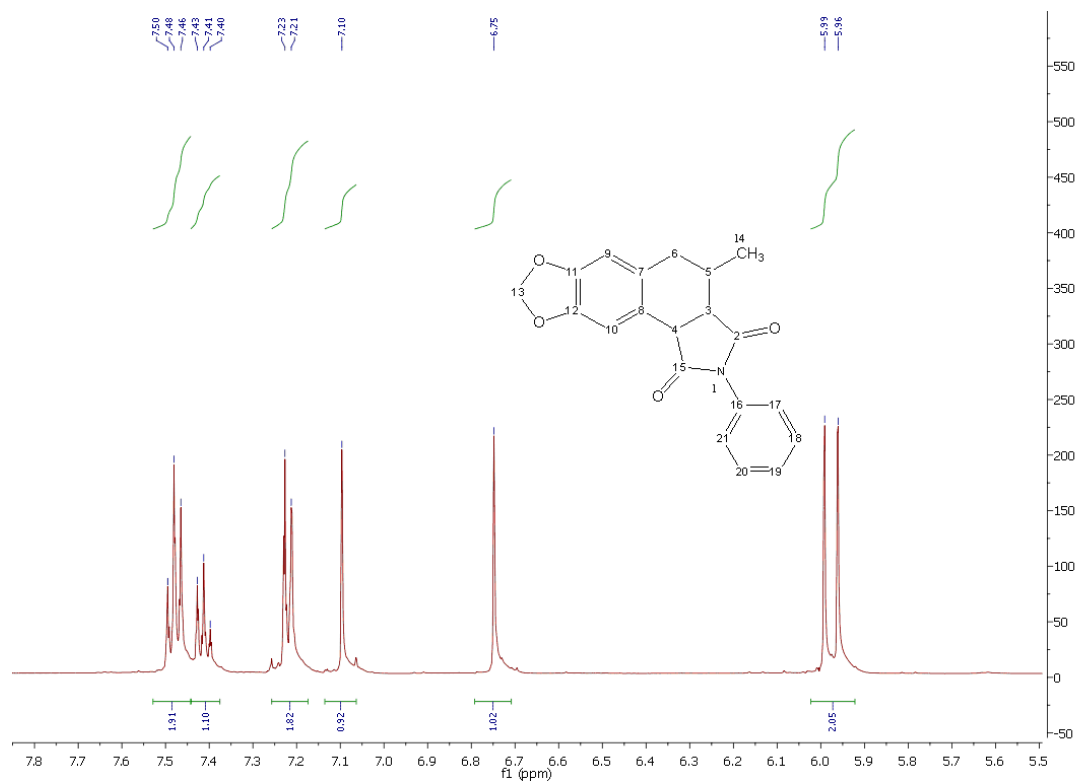
Espectro 8.37: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Br na região de 96-140 ppm (DMSO, 125MHZ).



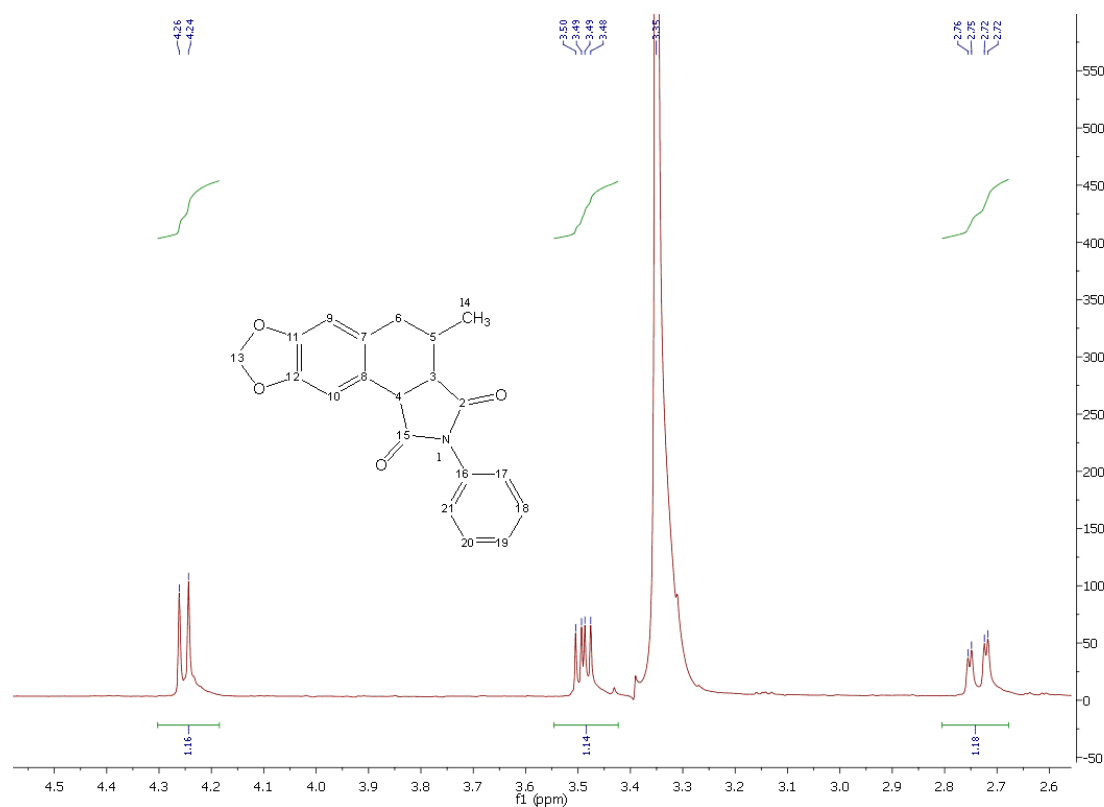
Espectro 8.38: Espectro em infravermelho do NII-Ph, em KBr.



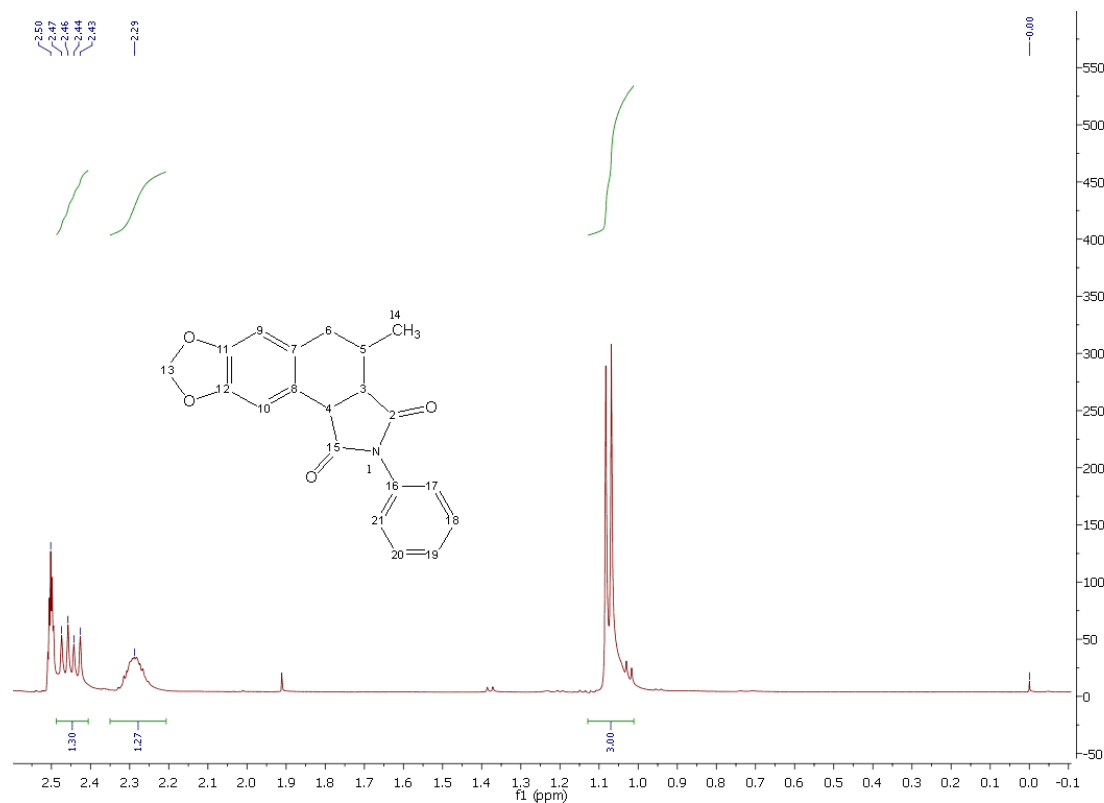
Espectro 8.39 Espectro de RMN ^1H de NII-Br (DMSO, 200 MHz).



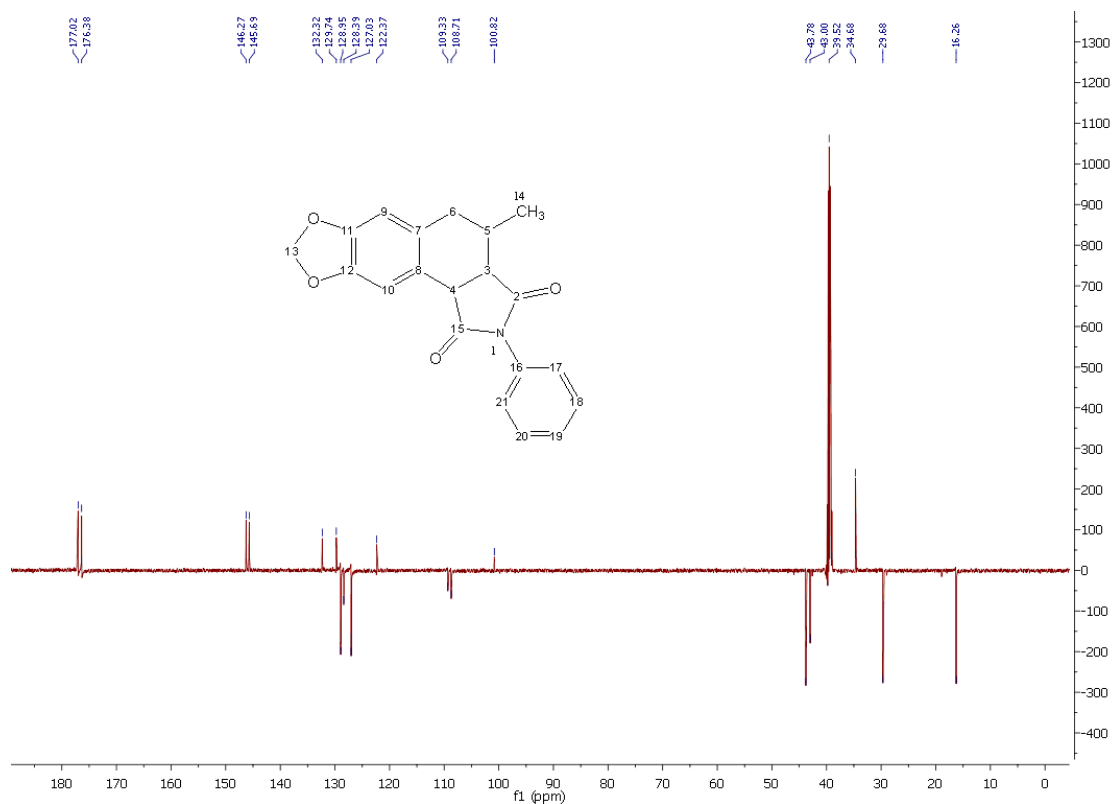
Espectro 8.40: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-Ph na região de 5,5 – 7,8 ppm (DMSO, 200MHz).



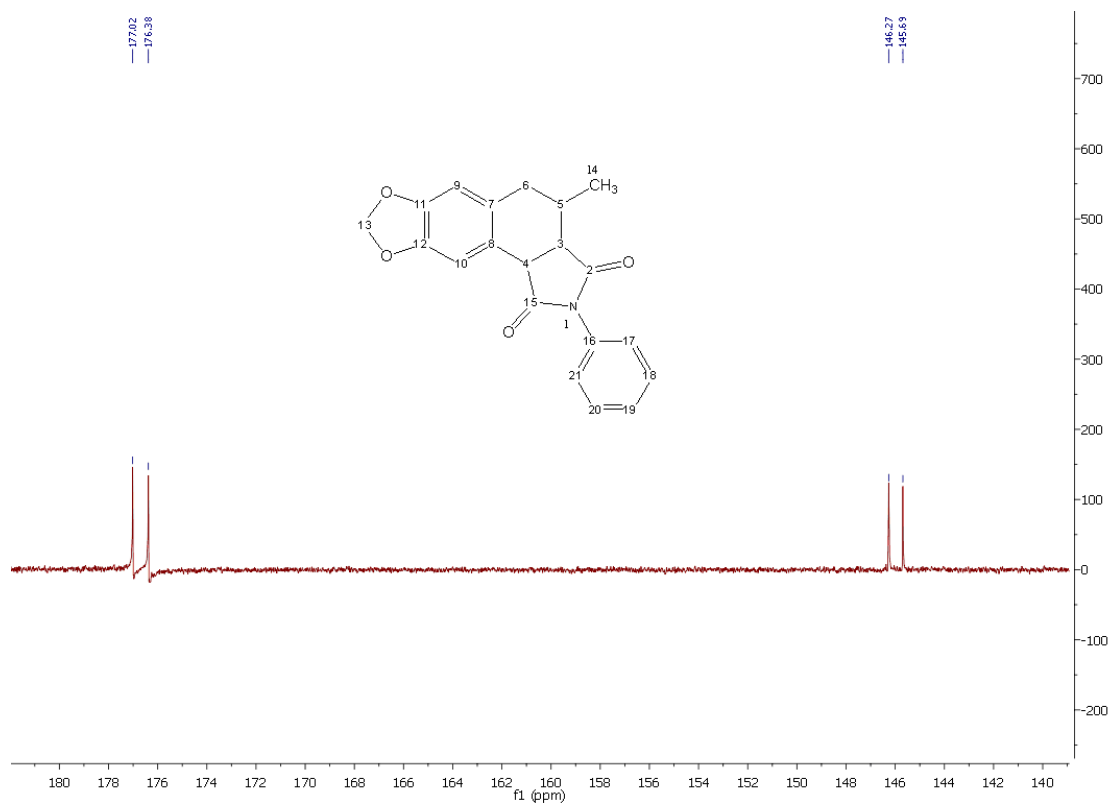
Espectro 8.41: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-Ph na região de 2,6 - 4,5 ppm (DMSO, 200MHz).



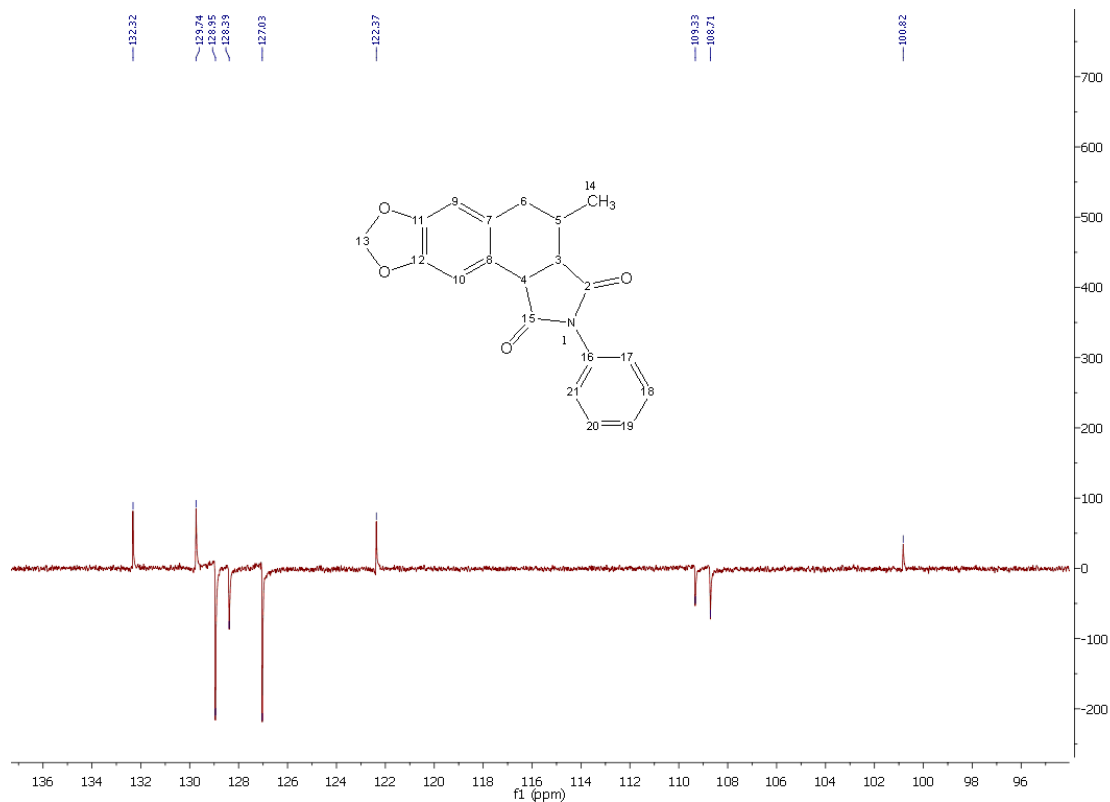
Espectro 8.42: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-Ph na região de 0,0 - 2,5 ppm (DMSO, 200MHz).



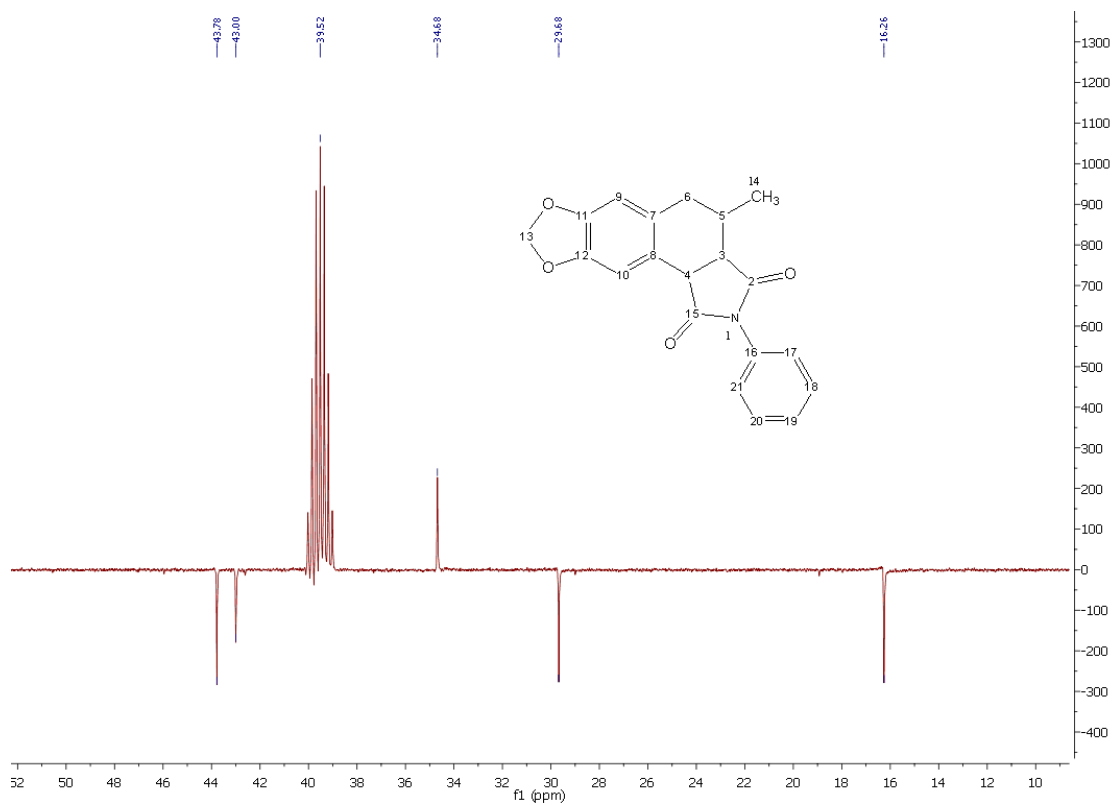
Espectro 8.43: Espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Ph (DMSO, 50 MHz).



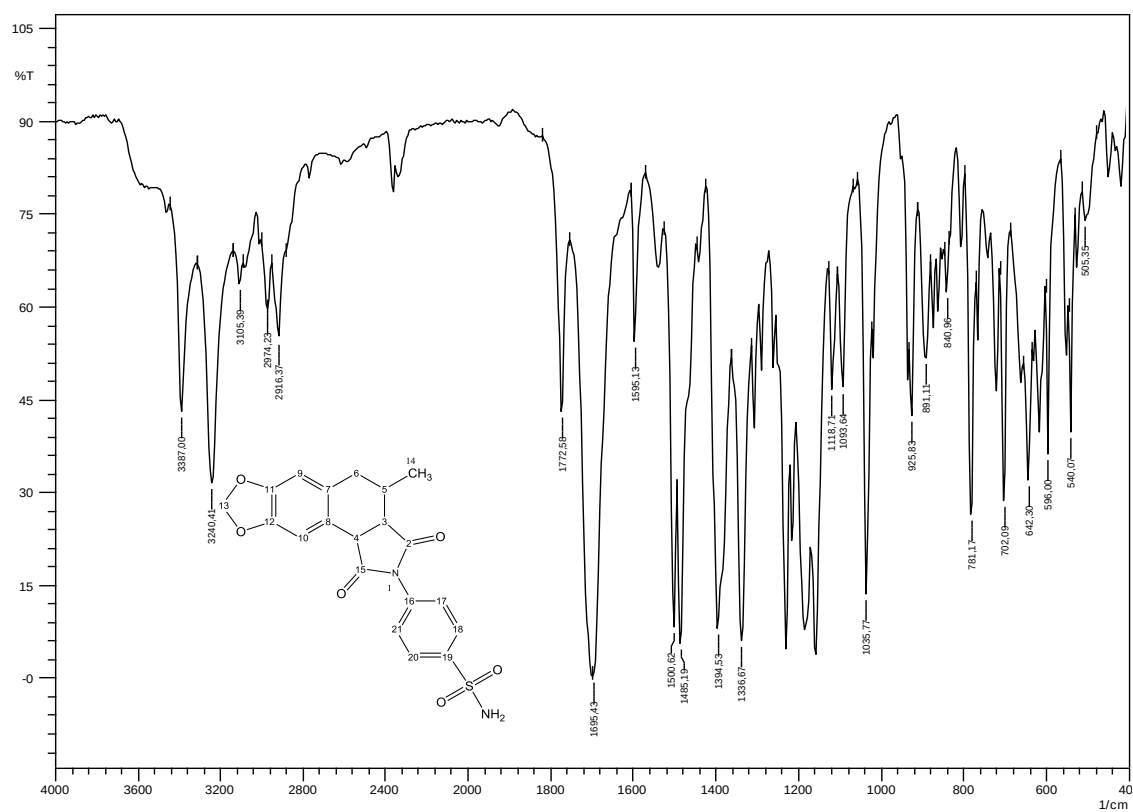
Espectro 8.44: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Ph na região de 140-180 ppm (DMSO, 125MHz).



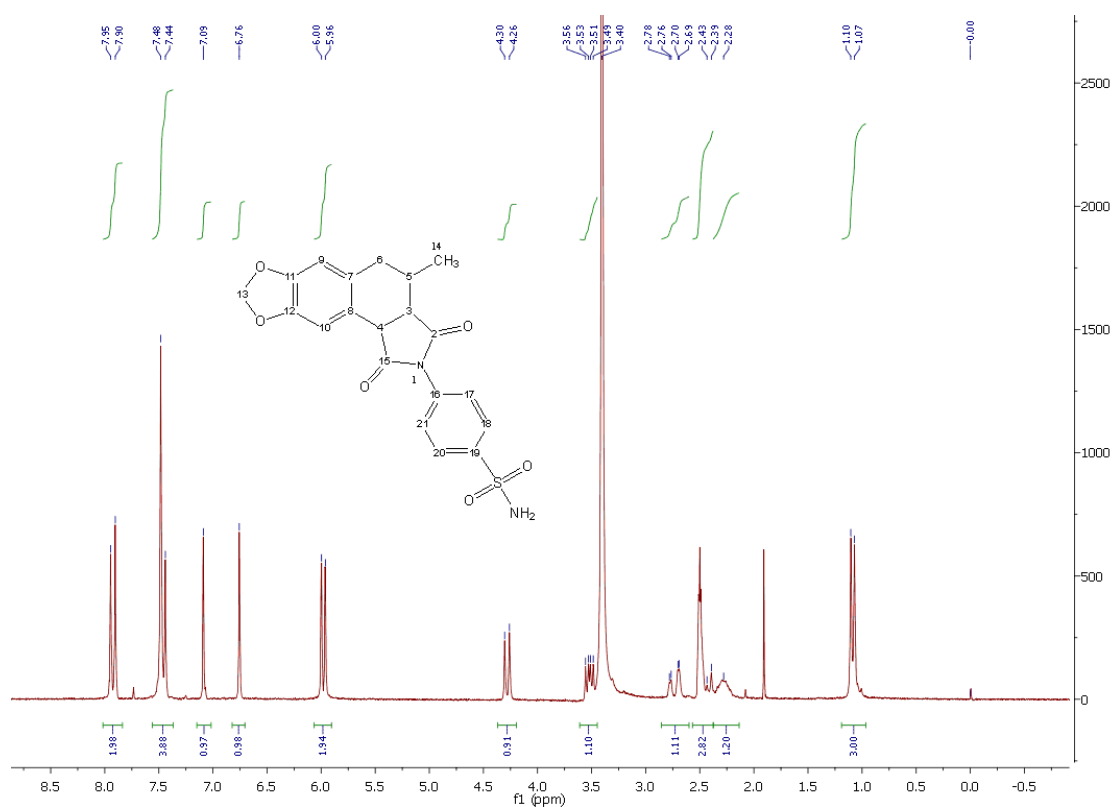
Espectro 8.45: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Ph na região de 96-136 ppm (DMSO, 125MHZ).



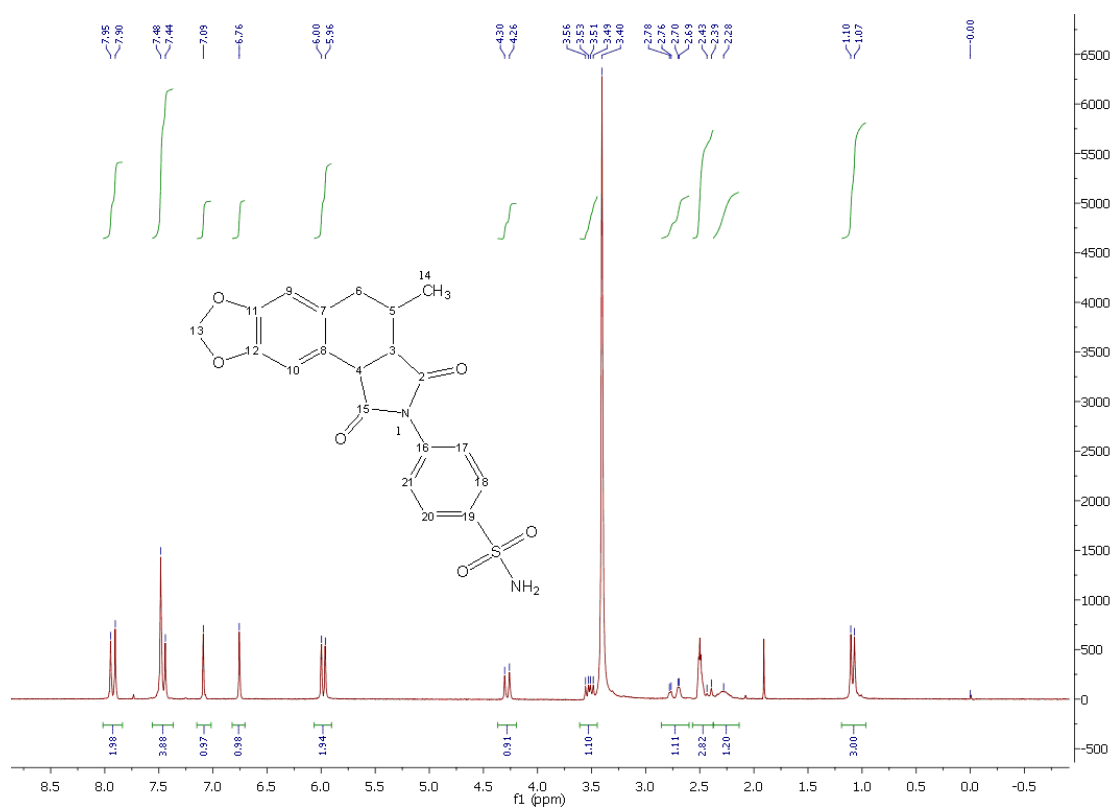
Espectro 8.46: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-Ph na região de 10-52 ppm (DMSO, 125MHZ).



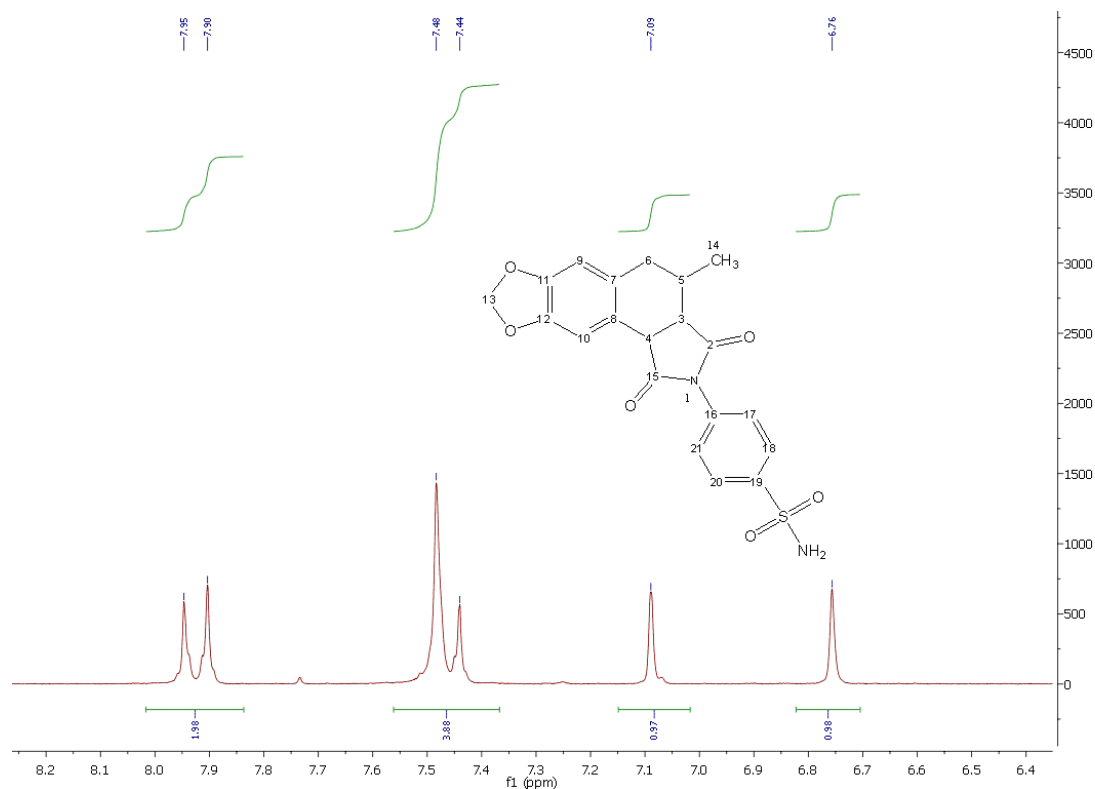
Espectro 8.47: Espectro em infravermelho do NII-SO₂, em KBr.



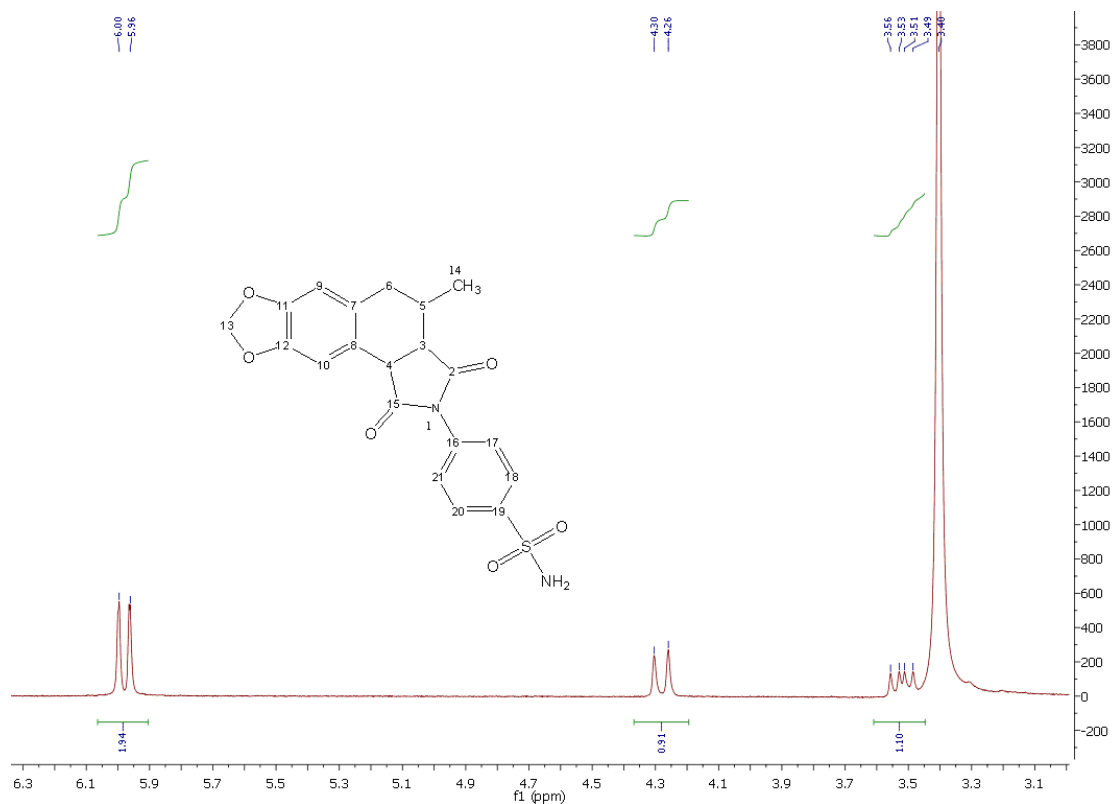
Espectro 8.48: Espectro de RMN ¹H de NII-SO₂ (DMSO, 200 MHz).



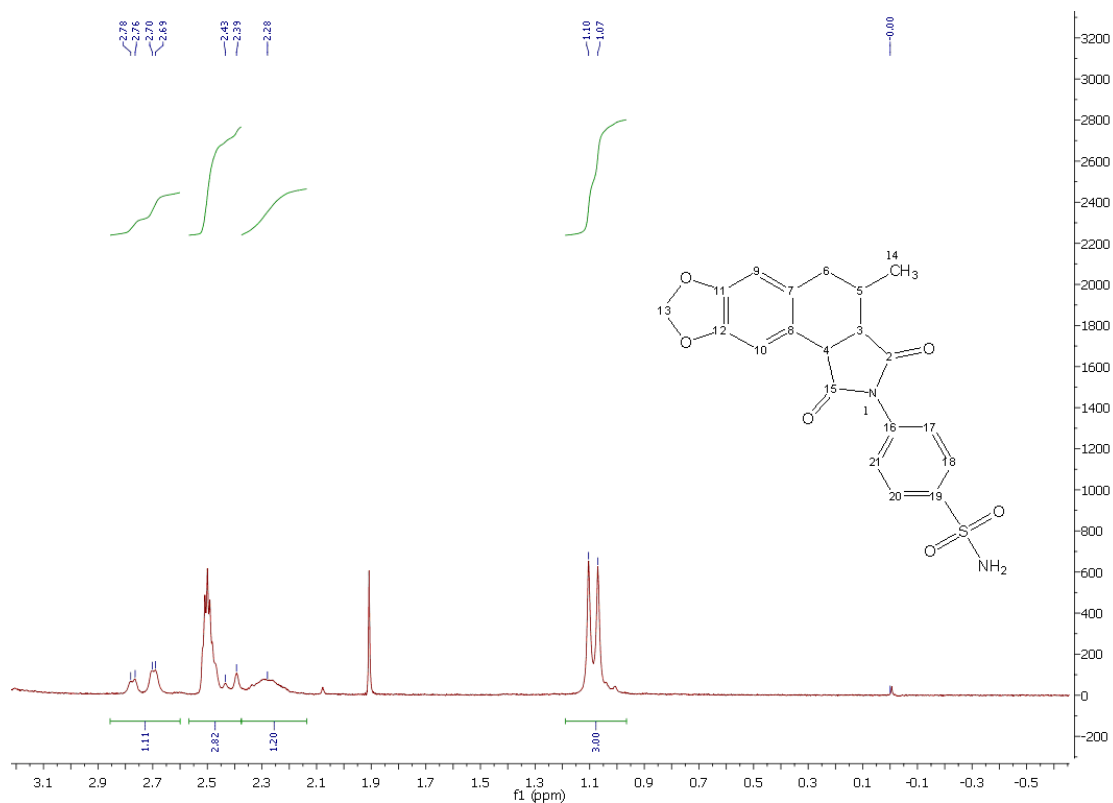
Espectro 8.49: Expansão do espectro de RMN H do NII-SO₂ na região de 0.0 - 8,5 ppm (DMSO, 200MHz).



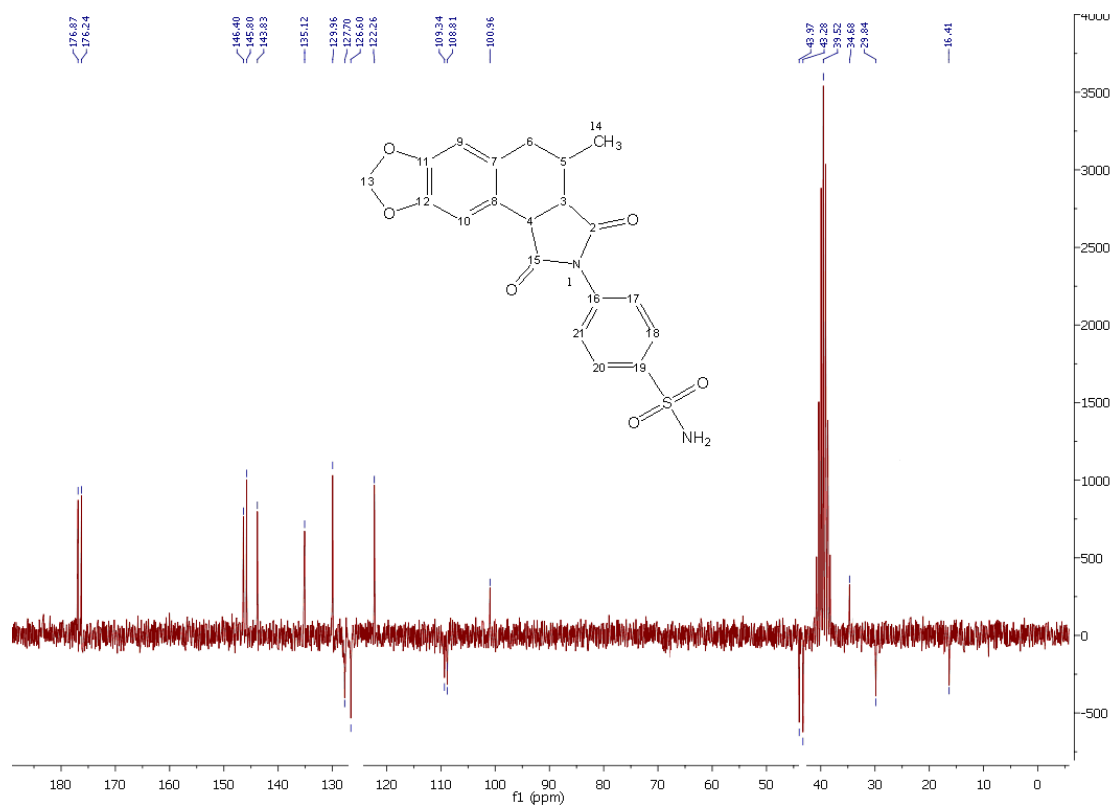
Espectro 8.50: Expansão do espectro de RMN H do NII-SO₂ na região de 6.4 - 8,2 ppm (DMSO, 200MHz).



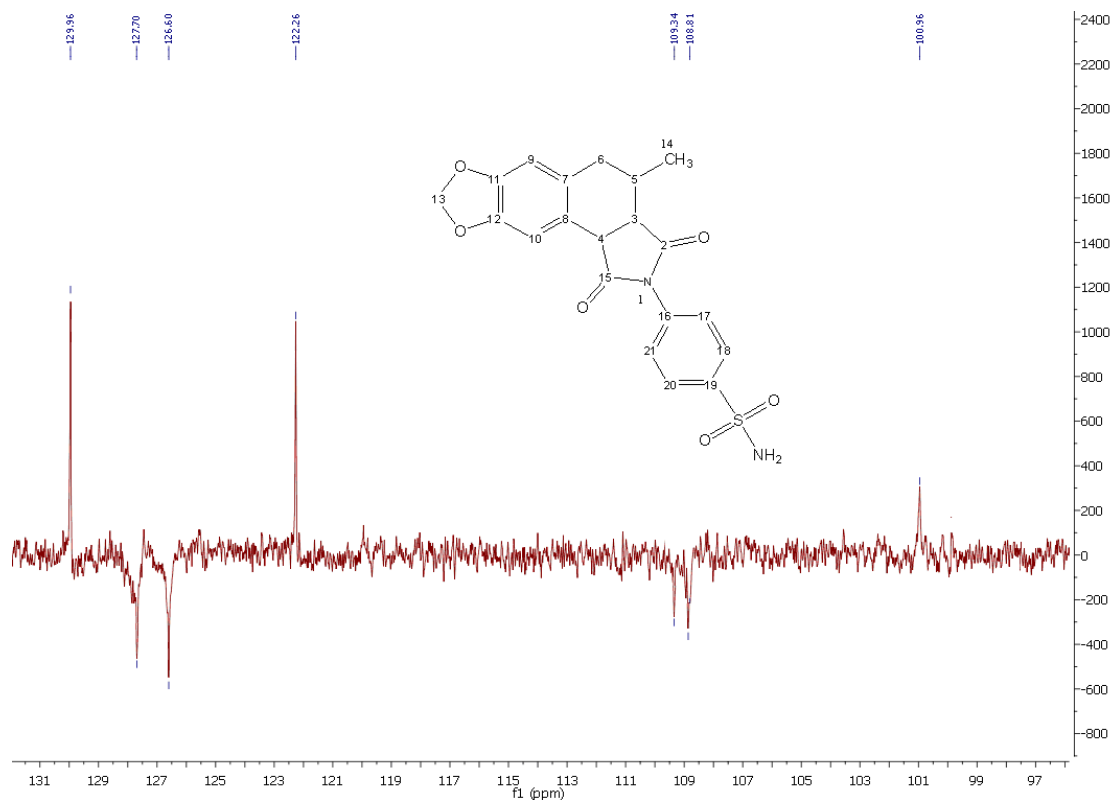
Espectro 8.51: Expansão do espectro de RMN ¹H do NII-SO₂ na região de 3,1 – 6,3 ppm (DMSO, 200MHz).



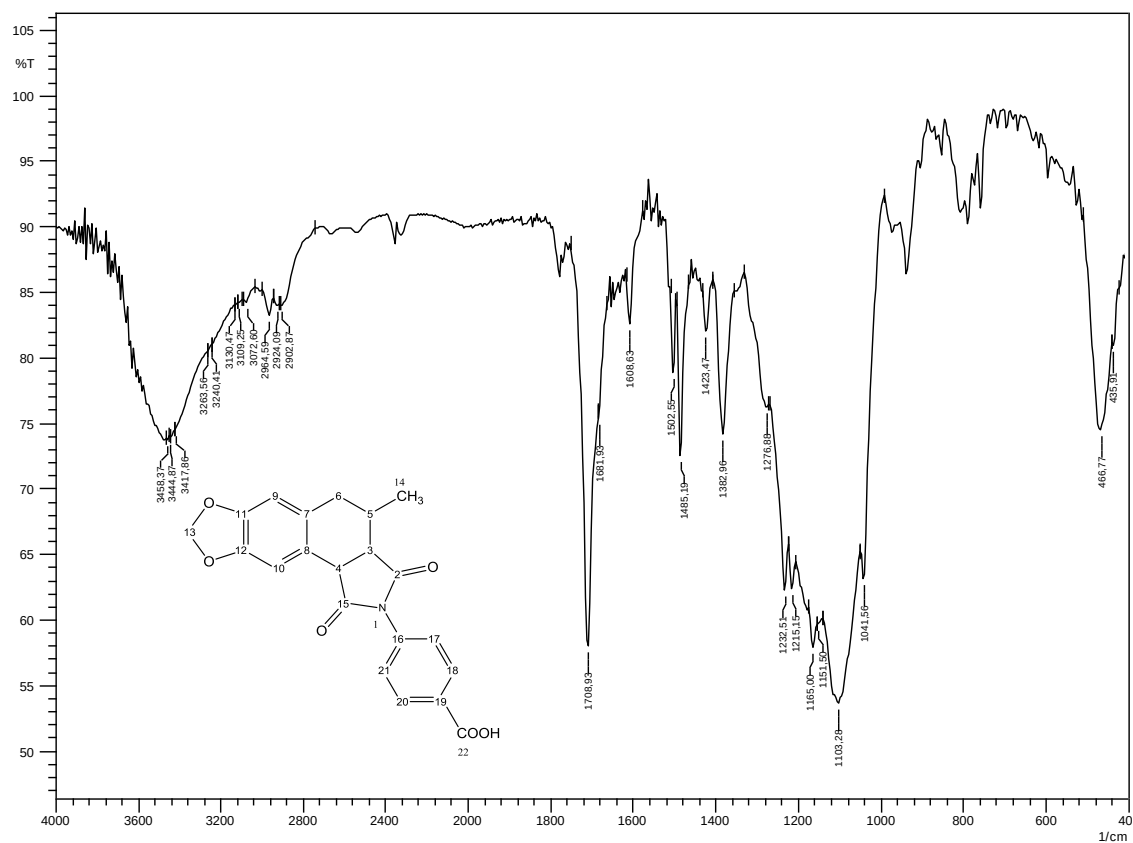
Espectro 8.52: Expansão do espectro de RMN H do NII-SO₂ na região de 0.0 - 3,1 ppm (DMSO, 200MHz).



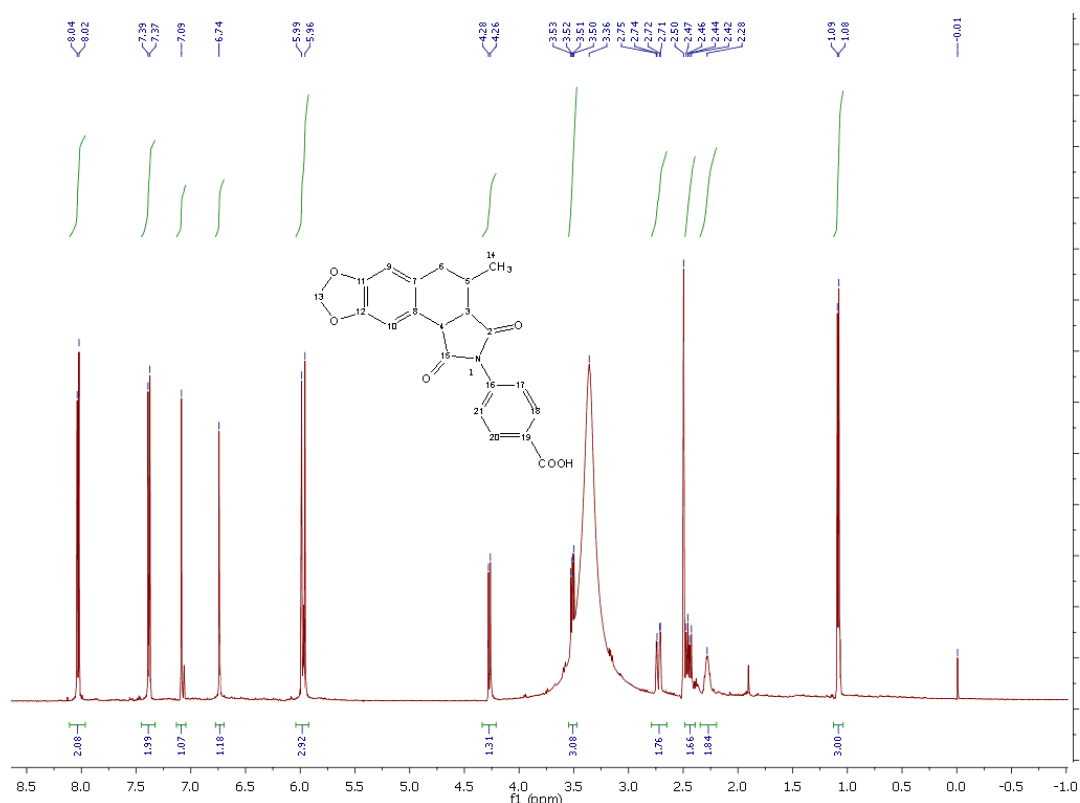
Espectro 8.53: Espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-SO₂ (DMSO, 50 MHz).



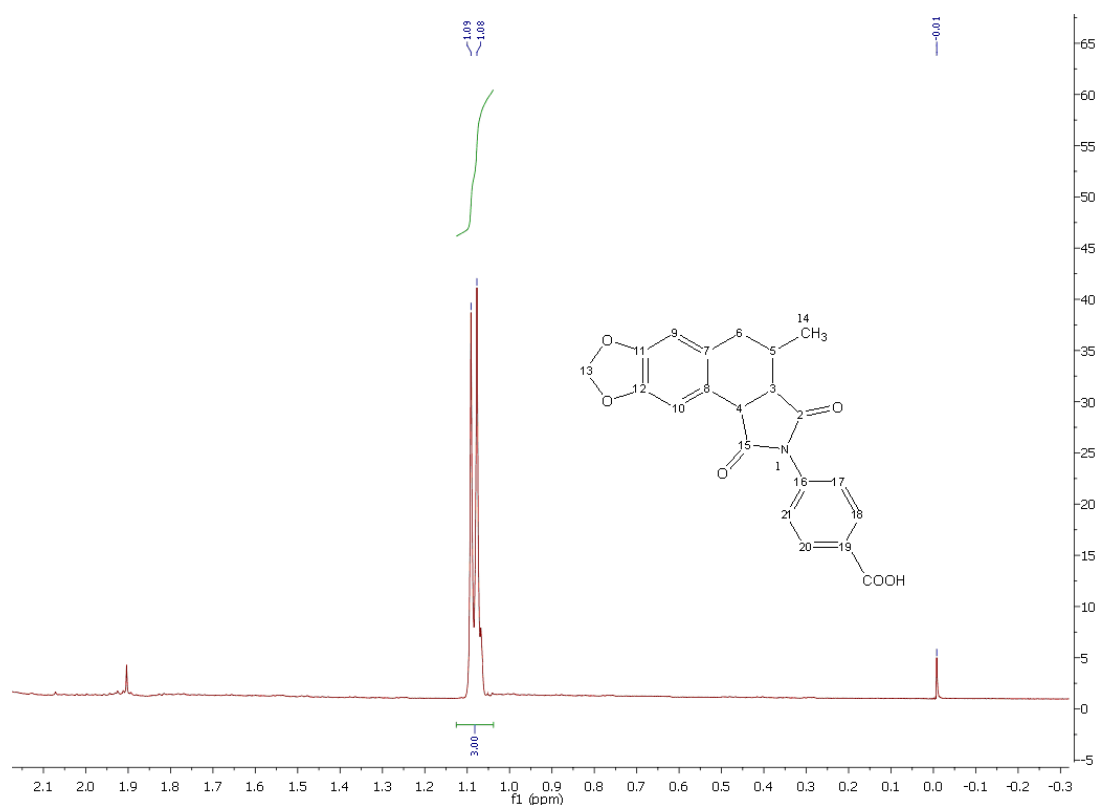
Espectro 8.54: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-SO₂ na região de 97-131 ppm (DMSO, 125MHz).



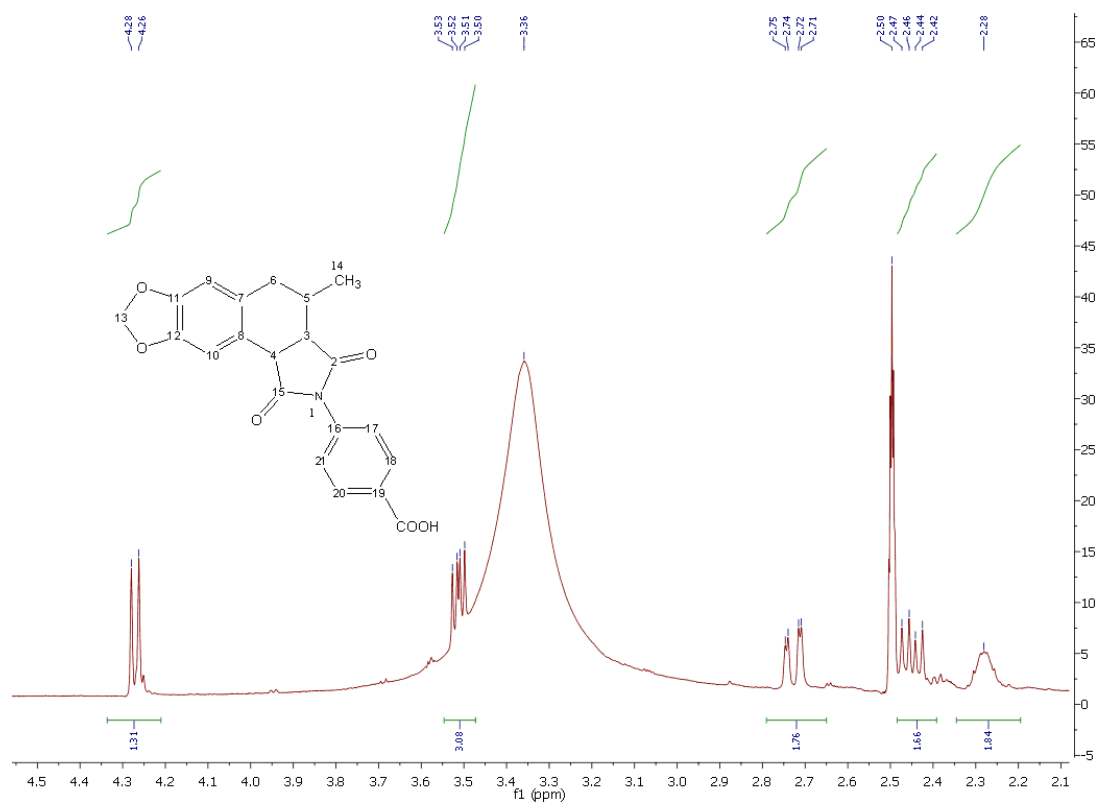
Espectro 8.55: Espectro em infravermelho do NII-COOH, em KBr.



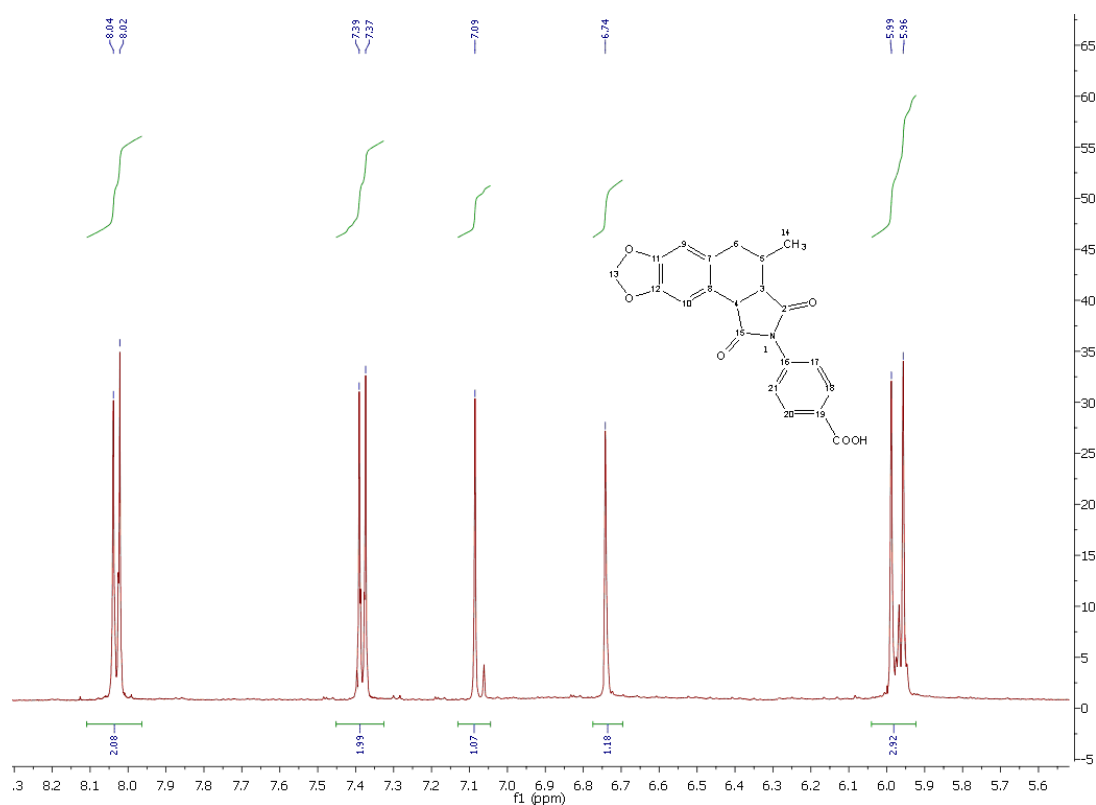
Espectro 8.56: Espectro de RMN ^1H de NII-COOH (DMSO, 200 MHz).



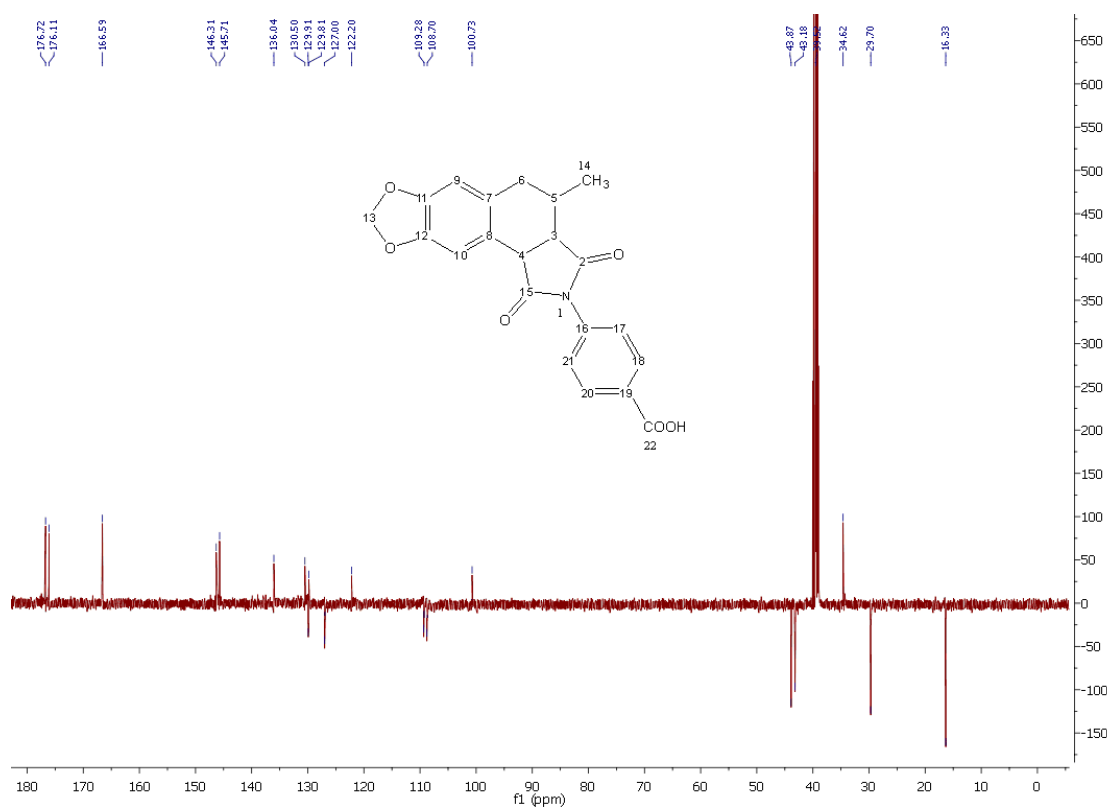
Espectro 8.57: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-COOH na região de -0.1-2.1 ppm (DMSO, 200MHz).



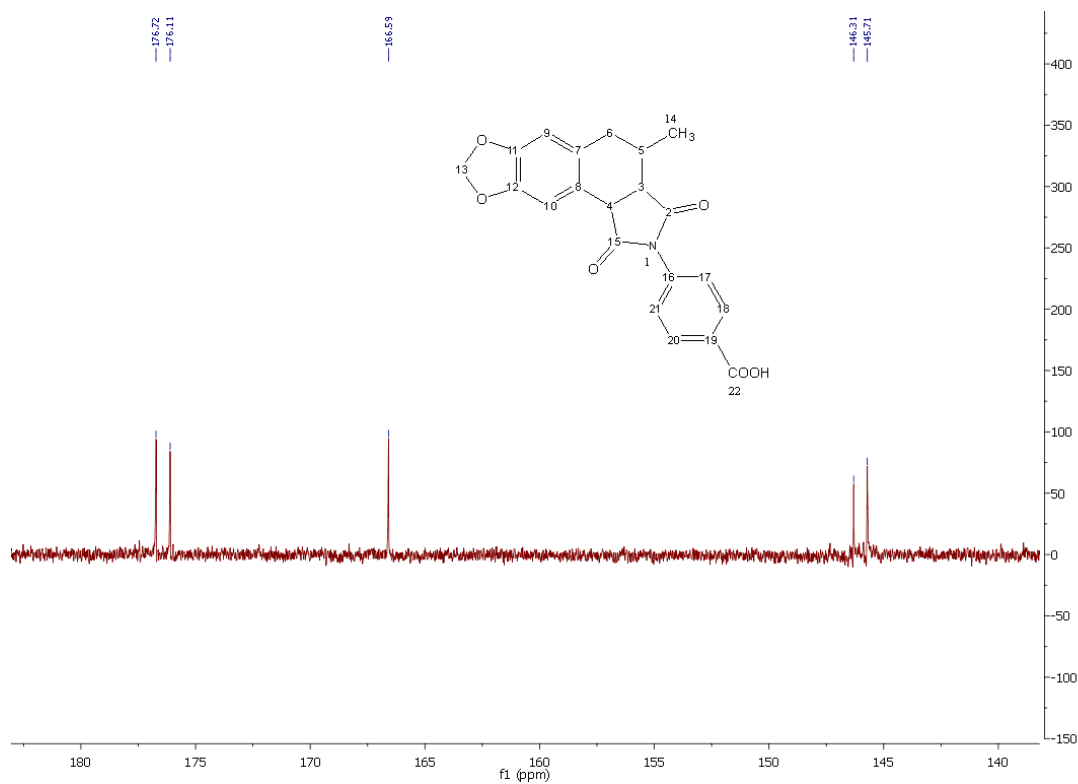
Espectro 8.58: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-COOH na região de 2.1-4.5 ppm (DMSO, 200MHz).



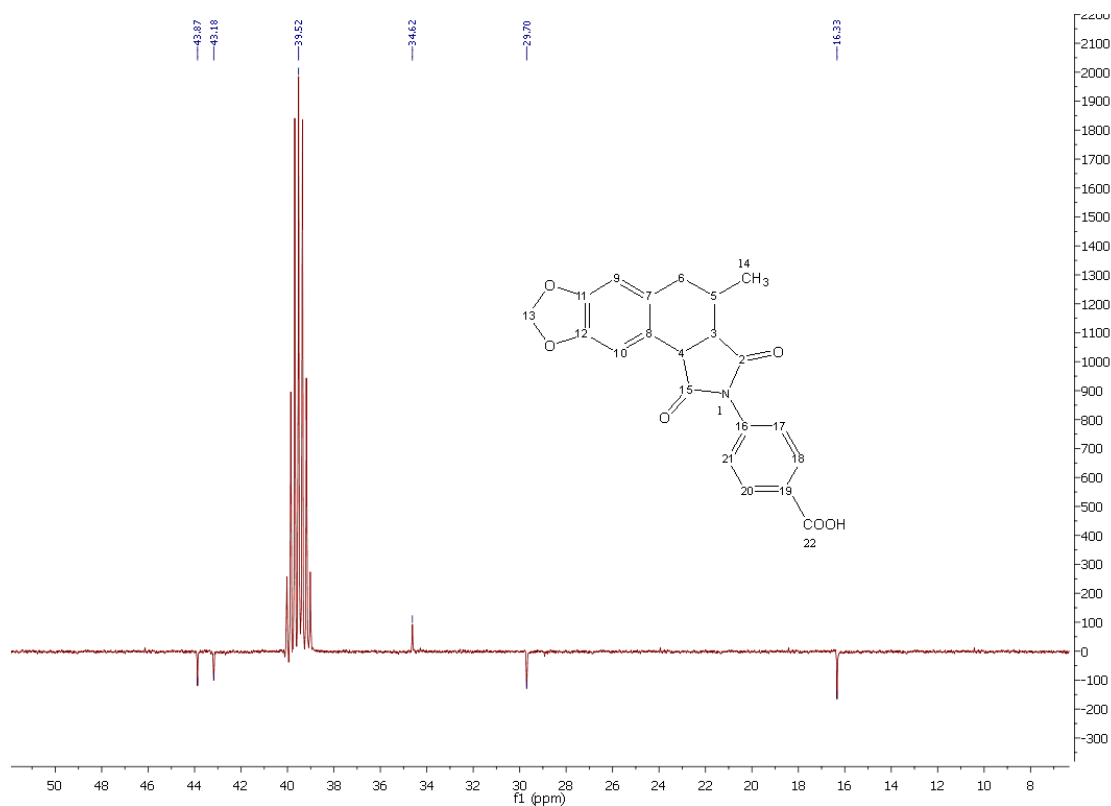
Espectro 8.59: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-COOH na região de 5.6-8.3 ppm (DMSO, 200MHz).



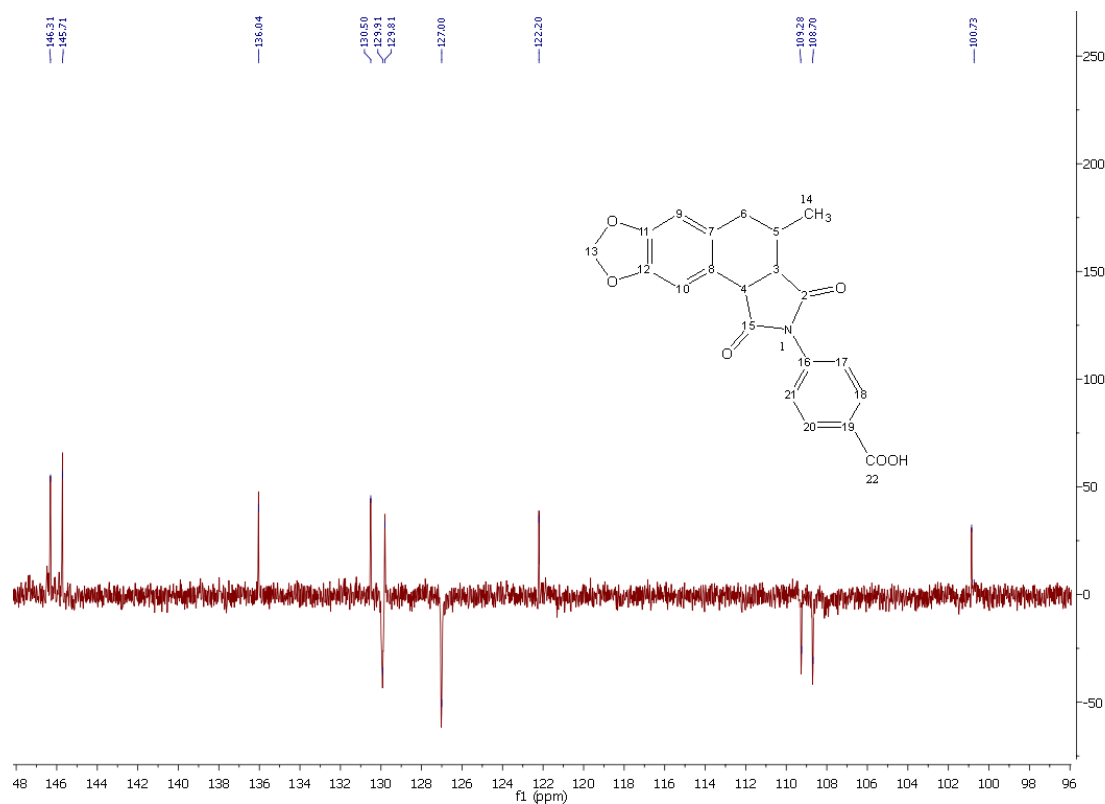
Espectro 8.60: Espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-COOH (DMSO, 125MHz).



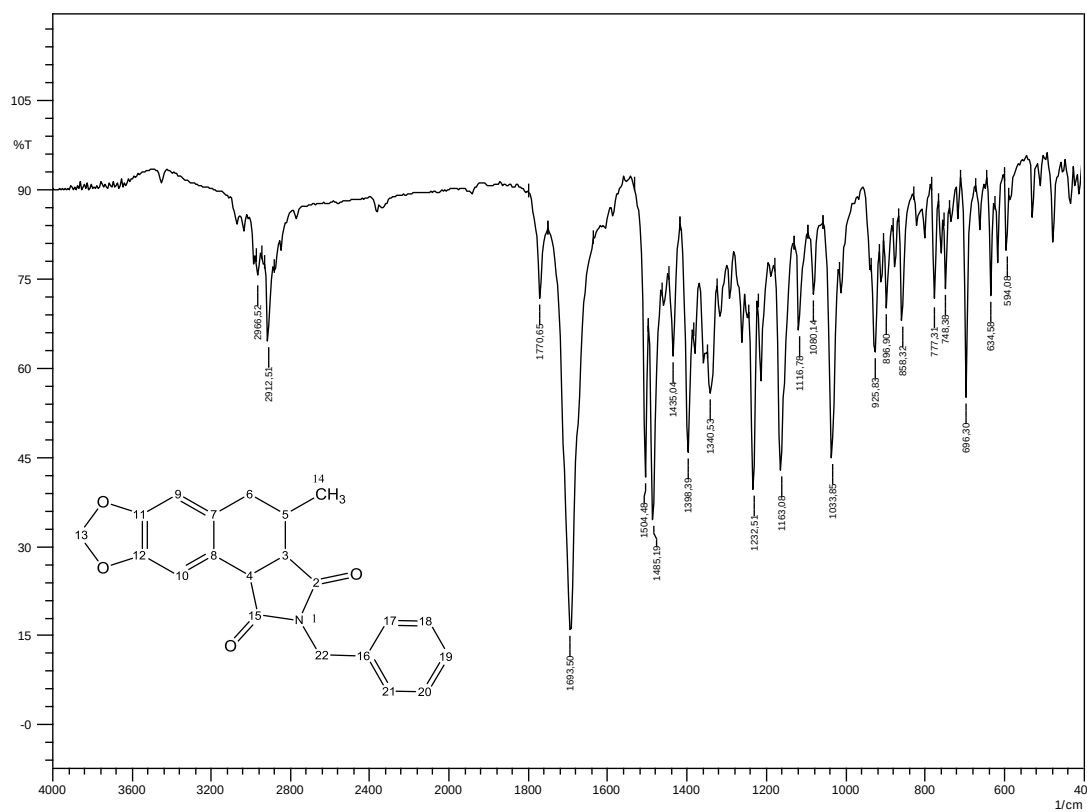
Espectro 8.61: Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) do NII-COOH na região de 140-180 ppm (DMSO, 125MHZ).



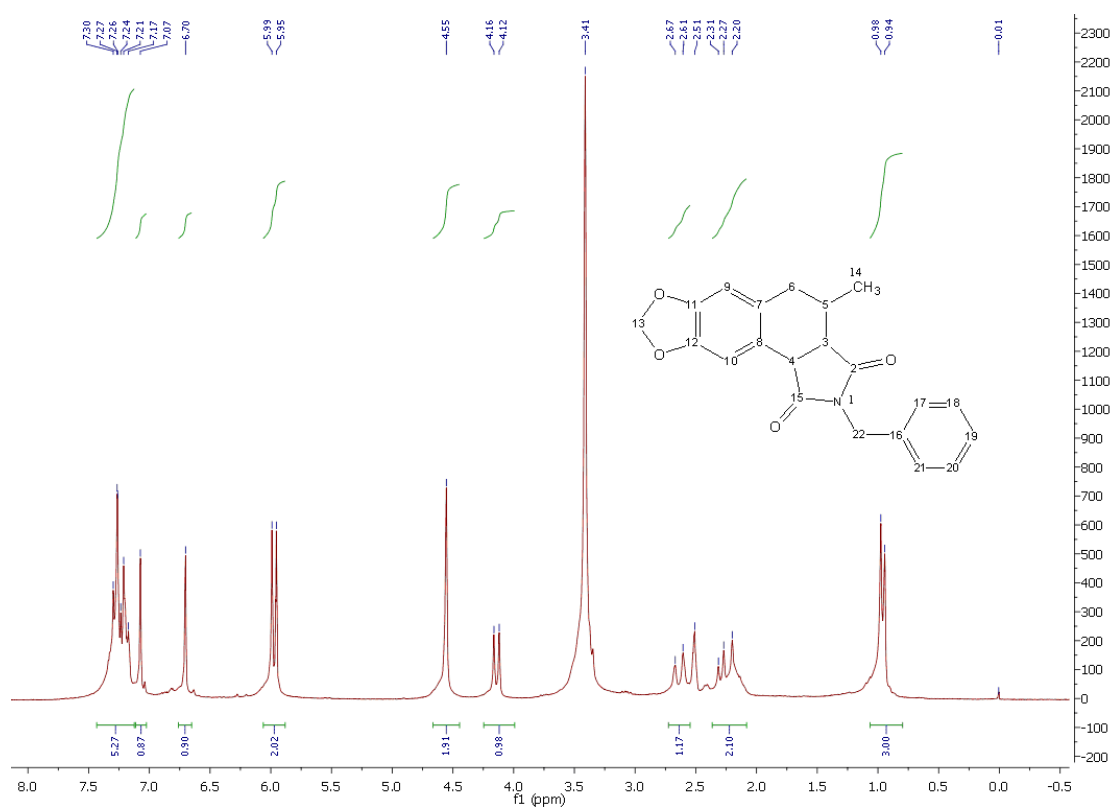
Espectro 8.62: Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) do NII-COOH na região de 8-50 ppm (DMSO, 125MHZ).



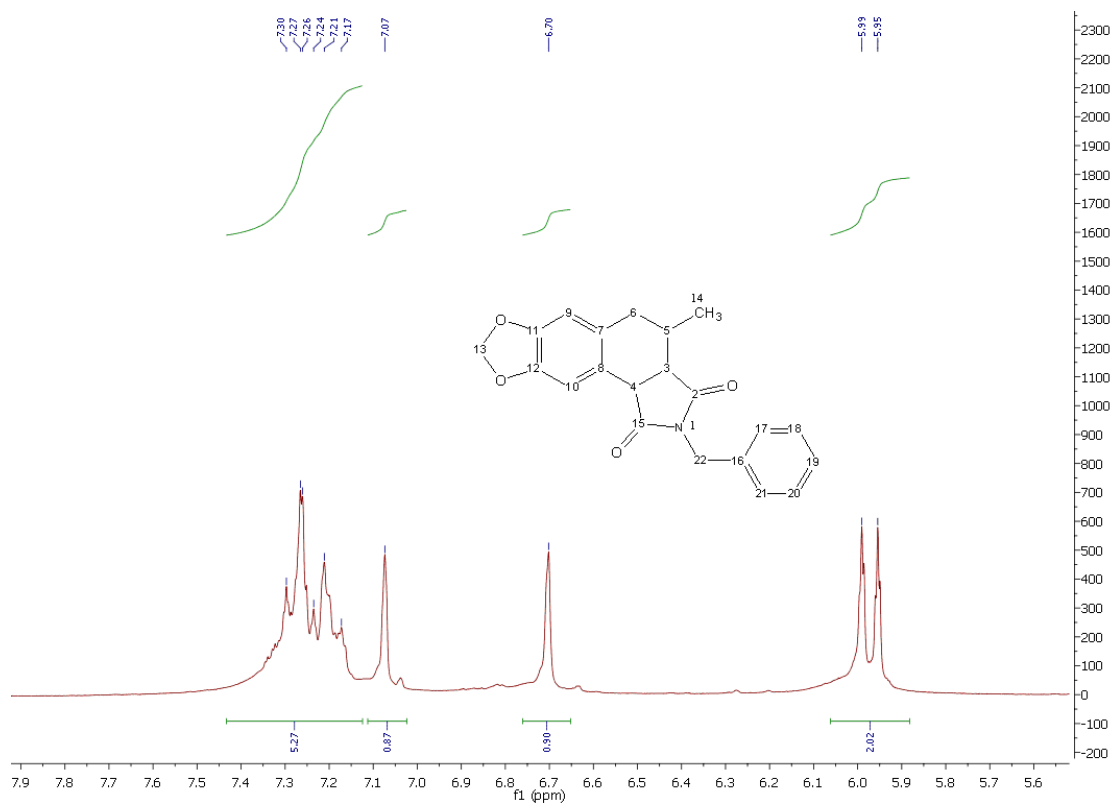
Espectro 8.63: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-COOH na região de 96-148 ppm (DMSO, 125MHZ).



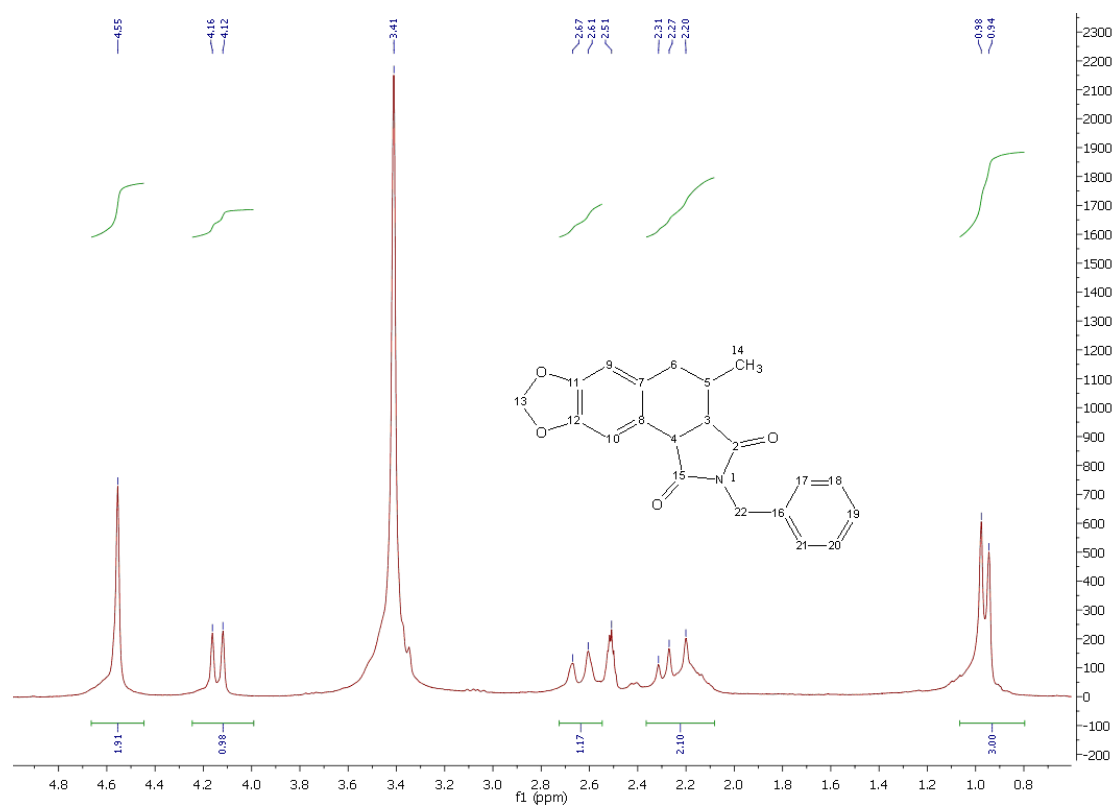
Espectro 8.64: Espectro em infravermelho do NII-BZ, em KBr.



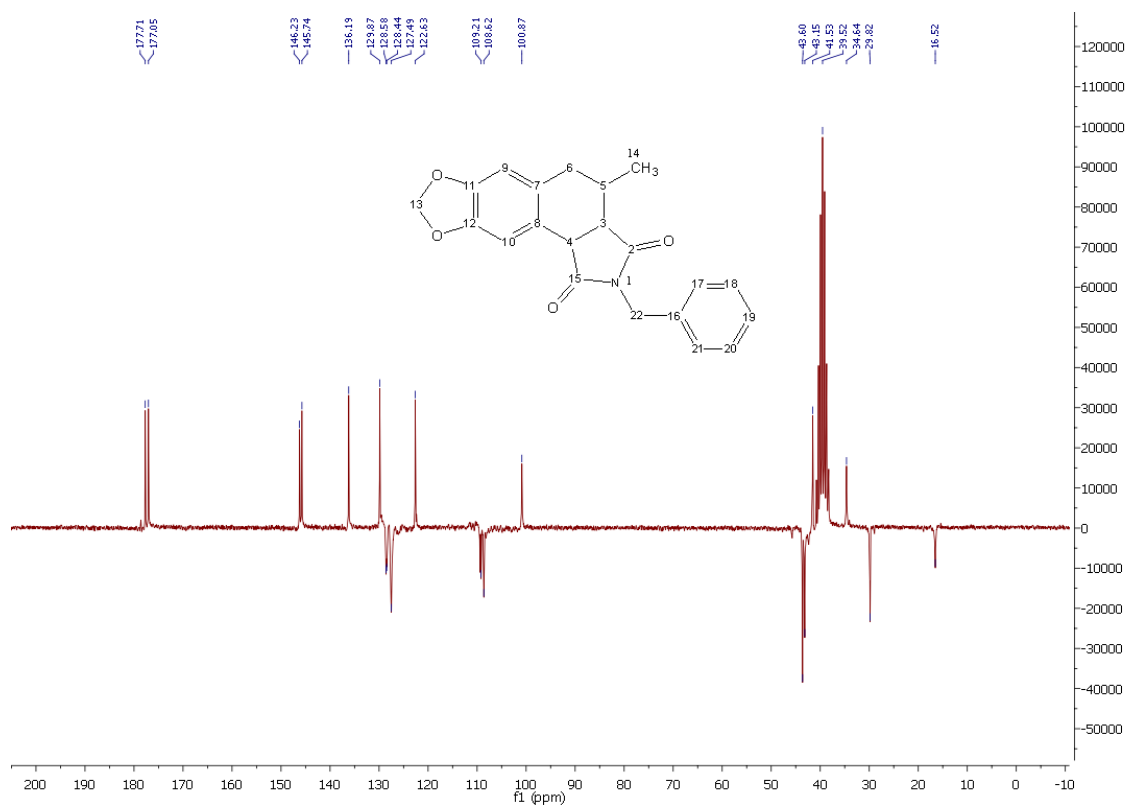
Espectro 8.65: Espectro de RMN ^1H de NII-BZ (DMSO, 200 MHz).



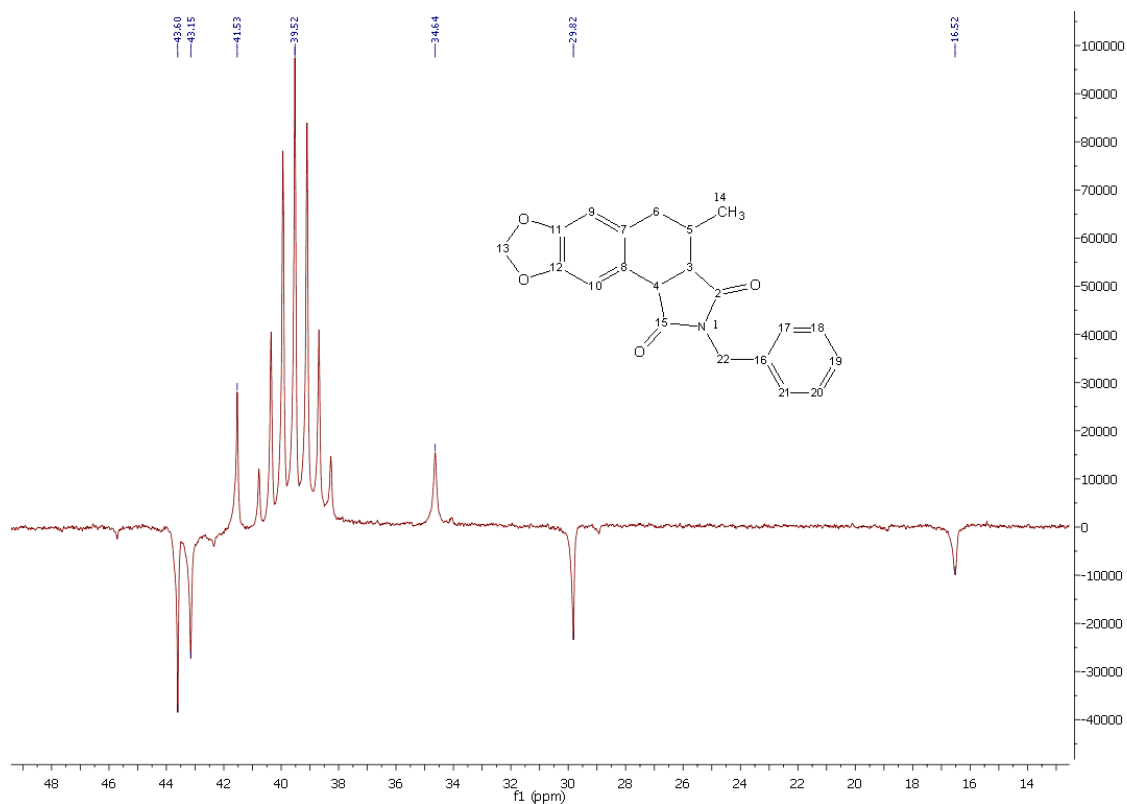
Espectro 8.66: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-BZ na região de 5.6-7.9 ppm (DMSO, 200MHz).



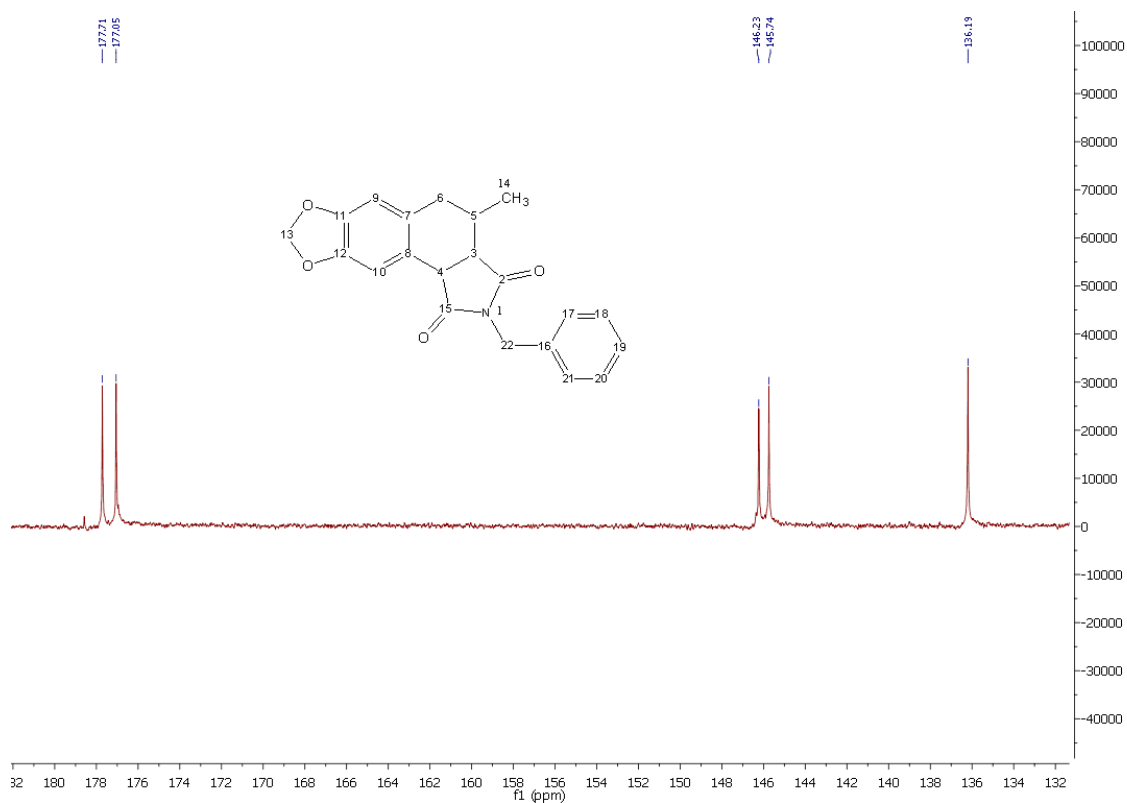
Espectro 8.67: Expansão do espectro de RMN ^1H do NII-BZ na região de 5.6-8.3 ppm (DMSO, 200MHz).



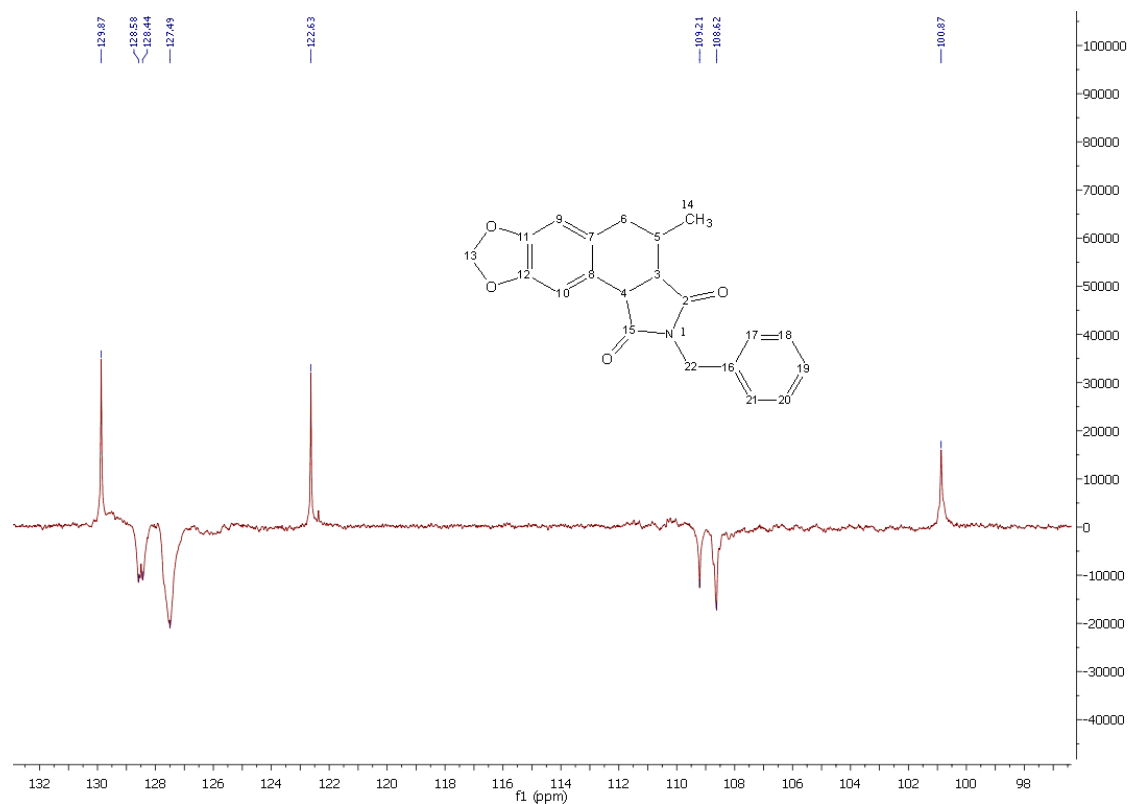
Espectro 8.68: Espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-BZ (DMSO, 125MHz).



Espectro 8.69: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-BZ na região de 14-48 ppm (DMSO, 125MHZ).



Espectro 8.70: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-BZ na região de 132-182 ppm (DMSO, 125MHZ).



Espectro 8.71: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do NII-BZ na região de 98-132 ppm