

Síntese e Avaliação Citotóxica de Nitroderivados Planejados a Partir do Safrol

Luciana de Camargo Nascente



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Brasília – DF

Universidade de Brasília
Instituto de Química

***Síntese e Avaliação Citotóxica de Nitroderivados Planejados a
Partir do Safrol***

Luciana de Camargo Nascente

Dissertação apresentada como um dos requisitos para a obtenção do grau Mestre em Química, junto ao Instituto de Química da Universidade de Brasília.

Orientador: Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro

Brasília, Agosto de 2009

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas (LADETER) da Universidade Católica de Brasília, sob a orientação do Professor Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro.

*Ao meu anjo da guarda, por estar comigo em todos os momentos da
minha vida. Aos meus pais pela grande ajuda que me deram para
tornar realidade essa vitória.*

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me sustentado, dando-me força e coragem para chegar até aqui.

Aos meus pais, Alberto Torres Nascente e Maria Alice de Camargo Nascente pela paciência. Aos meus avôs e avós pelo incentivo e ao meu irmão Pedro Victor pelo amor, dedicação e compreensão.

A todos meus tios e tias, em especial Hércio de Camargo, pelo carinho e incentivo. Aos primos que sempre estiveram ao meu lado, Fábio Aguiar Nascente, Helen Porto Nascente e Verônica Felipe.

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro pela orientação, discussões teóricas, dedicação, paciência e por ser uma pessoa fantástica que me proporcionou a oportunidade de compreender melhor a Química Orgânica.

À Professora Dra. Inês Sabioni Resk pelo grande apoio durante essa caminhada, pela oportunidade concedida de estagiar na Central Analítica do IQ aprendendo um pouco mais sobre IV e RMN e pela realização dos espectros de RMN ^{13}C e ^1H .

Aos Professores e alunos do Laboratório Oncologia Experimental (UFC), Dra Cláudia do Ó Pessoa, Dra. Letícia Veras Costa-Lotufu, Dr. Manoel Odorico de Moraes, MSc. Bruno Coelho Cavalcante pela realização dos testes de citotoxicidade *in vitro* em células tumorais humanas.

À Professora Dra. Maria José Araújo Sales e aos colegas do Labpol pela convivência diária durante os seis meses de estágio técnico no IQ.

Às amigas Daniela Regina Bazuchi e Denise Cristian Ferreira Neto pela amizade, pelos momentos de discussões e pela ajuda com os espectros feitos na Central Analítica do IQ.

Ao amigo Jonatas Gomes pelas caronas e momentos agradáveis que passamos durante essa caminhada. Às amigas Luana C. Barberato, Paula Aline T. Dias, Renata O. Silva pelo convívio, incentivo e por todos os momentos bons que vivenciamos juntas.

Ao amigo Rodolfo Maia pela grande ajuda com alguns espectros feitos na UFRJ.

A todos os colegas de Iniciação Científica pelo incentivo, discussões teóricas e pelos momentos agradáveis vividos no LADETER em especial Laís Flávia N. Lemes e Bruno Fonte Boa pela grande ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

A todos os colegas e professores que participaram da minha vida acadêmica durante este período e a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

À Universidade de Brasília e a Universidade Católica de Brasília pelo espaço cedido, apoio e investimento.

À Capes pela bolsa concedida durante um período de seis meses.

E desde já, aos professores Dra. Inês Sabioni Resck, Dr. Octávio Luiz Franco e Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade por aceitarem o convite e por quaisquer críticas e contribuições que possam prestar.

*"Para realizarmos grandes conquistas, devemos não apenas agir,
mas também sonhar; não apenas planejar, mas também acreditar."*

Anatole France

RESUMO

Câncer é uma doença causada pelo crescimento desordenado de células que ocorrem em tecidos e órgãos, cujo desenvolvimento de novos agentes mais efetivos e menos tóxicos tem sido alvo de intensos estudos. Nitrocompostos aromáticos são bem conhecidos por serem ativados *in situ* em espécies radicalares, as quais induzem a formação de espécies reativas de oxigênio, especialmente radicais hidroxila, as quais têm apresentado atividade para linhagens de células com câncer. Descrevemos a síntese de novos nitroderivados planejados a partir do safrol e baseados no metronidazol bem como a avaliação da atividade citotóxica em linhagens células tumorais MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leucemia), HCT-8 (côlon) e SF295 (glioblastoma). Os resultados apontam o grupo nitro como farmacofórico, onde espécies hidrofóbicas com logP acima de 1,55 apresentaram melhor perfil citotóxico. **4A** (LDT-43), contendo subunidade metilenodioxola, mostrou atividade significativa com valores de IC₅₀ em concentração nanomolar para as linhagens: HL60 (10,81), SF295 (7,42), MDAMB-435 (10,48) e HCT-8 (6,68), enquanto **2B** (LDT-171) e **4B** (LDT-175), contendo subunidade dimetóxi-benzeno, apresentaram melhor resultado para a linhagem HL60 com IC₅₀ 6,47 e 7,70, respectivamente.

ABSTRACT

Cancer is a disease caused by disorderly growth of cells that occurs to tissues and organs, where the development of more effective and less toxic drugs have been target of intensive studies. Aromatic nitrocompounds are well known to be activated *in situ* to radical species, which lead to the generation of reactive oxygen species, especially hydroxyl radicals, that have been showed activity in cancer cells lines. We describe the synthesis of new nitroderivatives designed from safrole and based on metronidazole as well as and their cytotoxic activity evaluation on tumor cells lines MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leukemia), HCT-8 (colon) and SF295 (glioblastome). The results pointed out that nitro group as pharmacophoric, where hydrophobic species with logP above 1.55 showed the best cytotoxic profile. **4A** (LDT-43), with methylenediole moiety, showed significant activity with IC₅₀ values in nanomolar concentrations to the cell lines HL60 (10.81), SF295 (7.42), MDAMB-435 (10.48) e HCT-8 (6.68), while **2B** (LDT-171) and **4B** (LDT-175), with dimethoxybenzene moiety, showed the best results to the cell line HL60 with IC₅₀ 6.47 and 7.70, respectively.

ÍNDICE

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xv
1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Nitração de Aromáticos	1
1.2 – Nitrocompostos como agentes terapêuticos.....	4
1.3 – Metabolismo de nitrocompostos.....	7
1.4 – Neoplasias.....	8
1.5 – Fármacos Alquilantes	9
1.6 – Nitrocompostos como antineoplásicos	9
1.7 – Produtos Naturais utilizados como agentes citotóxicos	10
2.1 – Objetivo Geral	13
2.2 – Objetivos Específicos	13
3 – PLANEJAMENTO ESTRUTURAL	14
4 – ESTRATÉGIA SINTÉTICA.....	16
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5.1 – Metodologia Sintética dos Nitroderivados (Séries A e B)	18
5.2 – Metodologia Sintética para as Séries a e b	27
5.3 – Avaliação Farmacológica	32
5.4 – Relação estrutura química-atividade citotóxica.	32

6 – CONCLUSÕES.....	38
7 – PARTE EXPERIMENTAL.....	39
7.1 – Generalidades, materiais e métodos	39
7.2 – Obtenção dos nitrobenzaldeídos 2(A,B)	41
7.3 – Obtenção dos 3(A,B) e 8(a,b).	43
7.4 – Obtenção dos cloretos 4(A,B) e 9(a,b)	46
7.5 – Obtenção dos derivados amínicos 5-7(A,B).	48
7.6 – Obtenções dos derivados amínicos 10-12(a,b).	52
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXOS.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

ALH – Aceptor de ligação de hidrogênio

DEC – Densidades de carga

DM – Grupamento 3,4-dimetóxi-benzeno

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

eq – Equivalente

HCT-8 – Linhagem Celular de Cólon do Útero

HL60 – Linhagem Celular de Leucemia

I.V. – Infravermelho

IC₅₀ – Concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo

J – Constante de acoplamento

K10 – Argila Comercial Montmorilonita K10

MD – Grupamento metilenodioxola

MDA-MB435 – Linhagem Celular de Melanona

MeCN – Acetonitrila

MeOH – Metanol

MHz – Megahertz

MO – Microondas

p.f. – Ponto de fusão

PFOR – Piruvato-ferrodoxina oxidoreductase

ppm – parte por milhão

Refl. – Refluxo

R_f – Fator de Retenção

RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

SF295 – Linhagem Celular de Glioblastoma

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

t.a. – Temperatura ambiente

TEA – Trietilamina

TMS – Tetrametilsilano

uec – unidades eletrostática de carga

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1- Diferentes métodos de nitração do tolueno.	3
Tabela 2 - Classes de nitrocompostos e respectivo emprego na terapêutica.	5
Tabela 3 - Densidades de cargas natural, eletrostática e de Mulliken para as posições 2', 5' e 6' do derivado 1a.	19
Tabela 4 - Síntese dos nitroderivados 2(A,B): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho.	21
Tabela 5 - Síntese dos álcoois 3(A,B): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho.....	22
Tabela 6 - Síntese dos halogenetos 4(A,B): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho.....	23
Tabela 7 - Características físico-químicas para os derivados 5-7(A,B).....	24
Tabela 8 - RMN ¹ H - Deslocamentos químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 5-7(A, B).....	25
Tabela 9 - RMN ¹³ C - Deslocamentos químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 5-7(A,B).....	26
Tabela 10 - Síntese dos álcoois 8(a,b): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho.....	27
Tabela 11 - Síntese dos halogenetos 9(a,b): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho.....	28
Tabela 12 - Características físico-químicas para os derivados 10-12(a,b).....	29

Tabela 13 - RMN ¹ H : Deslocamento químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 10-12(A,B).....	30
Tabela 14 - RMN ¹³ C: Deslocamentos químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 10-12(A,B).....	31
Tabela 15 - Resultados da avaliação citotóxica para os derivados das séries A e B	33
Tabela 16 - Resultados da avaliação citotóxica para os derivados das séries a e b	34
Tabela 17 - Determinação teórica de parâmetros físico-químicos: Coeficiente de partição (logP), acidez e basicidade dos derivados-alvo.....	36
Tabela 18 - Resultados da avaliação citotóxica para o piperonal, safrol e metronidazol	37

LISTA DE FIGURAS

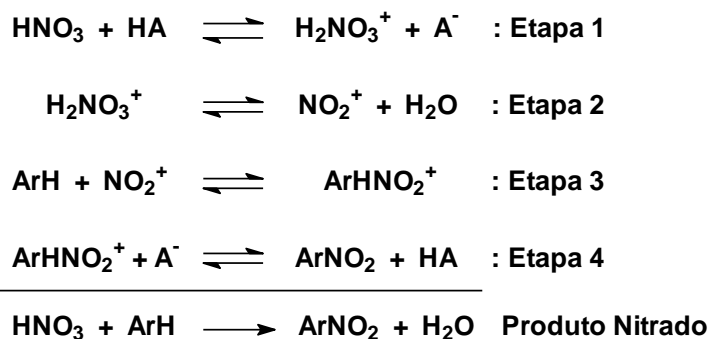
	Pág.
Figura 1 - Nitrocompostos utilizados como opção terapêutica de diversas patologias.	6
Figura 2 - Fármacos alquilantes utilizados como antineoplásicos.	9
Figura 3 - Processo de alquilação ao DNA do 1-(1,5-dicloropentano-3-il)-4-nitrobenzeno. ²³	10
Figura 4 - Estruturas da vincristina, vimblastina, etoposida, teniposida e taxol.	11
Figura 5 - Análogos do Safrol desenvolvidos por Moreira e colaboradores.	12
Figura 6 - Análogos do Eugenol desenvolvidos por Carrasco e colaboradores.	12
Figura 7 - Planejamento estrutural de novos derivados planejados a partir das características do metronidazol.	14
Figura 8 - Planejamento estrutural de novos derivados.	15
Figura 9 - Densidades de carga natural, eletrostática e de Mulliken.	20
Figura 10 - Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em RMN ¹ H e RMN ¹³ C	40

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Nitração de Aromáticos

A nitração de aromáticos, compreendida entre as reações de substituição eletrofílica (SEAr), tem sido de grande importância para a química orgânica sintética e industrial¹ devido a ampla utilização destes derivados na síntese de plásticos, fármacos, explosivos, inseticidas, tintas, corantes e polímeros.^{2,3}

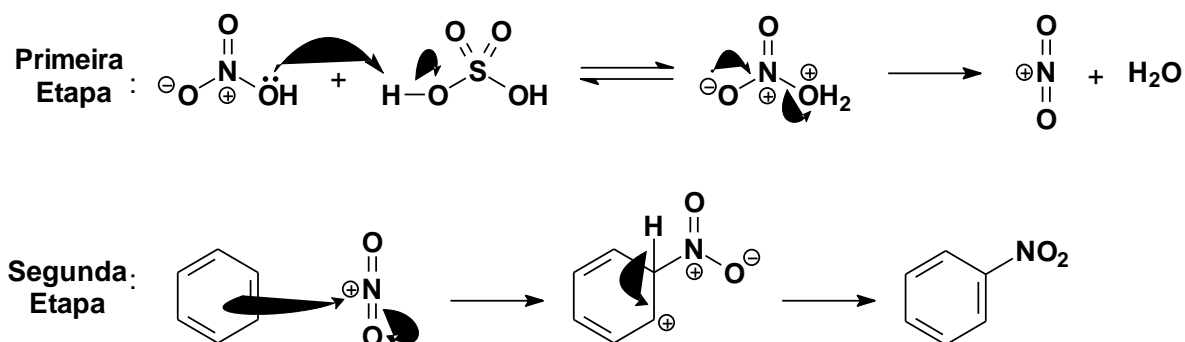
O íon nitrônio (NO_2^+) foi proposto como eletrófilo pela primeira vez em 1903 por Euler.⁴ Em 1942, Wheland⁵ propôs o primeiro mecanismo para a reação de nitração, no qual haveria a substituição direta de um átomo de hidrogênio do anel aromático pelo íon nitrônio. Já em 1946, Ingold e Hughes,⁶ propuseram mecanismo que era constituído de quatro etapas. Nas etapas 1 e 2 ocorreriam a formação do eletrófilo NO_2^+ . Na etapa 3 esse eletrófilo reagiria com o aromático formando o íon arênio, o qual desprotonaria na última etapa e levaria ao produto nitrado (Esquema 1).



Esquema 1 - Etapas da reação de nitração segundo o mecanismo de Ingold-Hughes.⁶

Em 1956, com o objetivo de eliminar as duas etapas iniciais do mecanismo de Ingold-Hughes, Olah e colaboradores⁷ utilizaram sais de nitrônio como agente nitrante e.g. NO_2BF_4 para nitração de compostos aromáticos, onde seria possível acompanhar a reação do íon NO_2^+ diretamente com o substrato aromático.³ Somente nos anos sessenta que Scholfield e colaboradores⁸ estudaram a

nitração de compostos aromáticos usando ácido nítrico em 68% de ácido sulfúrico como meio nitrante. O mecanismo para essa reação é o mais aceito até os dias atuais ocorrendo por meio de substituição eletrofílica.² A reação se processa utilizando excesso de ácido nítrico (HNO₃) e ácido sulfúrico (H₂SO₄) concentrado em quantidades catalíticas. Primeiramente o ácido nítrico é protonado pela transferência de um próton do ácido sulfúrico para o oxigênio do grupo hidroxila (OH) do ácido nítrico seguida da eliminação de uma molécula de água e formando o íon nitrônio. Posteriormente o benzeno ataca o nitrogênio carregado positivamente e ao mesmo tempo uma das ligações N=O é quebrada evitando cinco ligações no nitrogênio, levando à formação do íon arênio. A formação do nitrobenzeno dá-se após eliminação do próton do carbono 2sp³, onde foi inserido o grupo nitro, e re-aromatização do sistema⁹ (Esquema 2)



Esquema 2 - Mecanismo de nitração clássica.

Embora essa reação seja muito utilizada, a etapa de formação do íon nitrônio possui algumas limitações, tais como toxicidade e comprometimento do meio ambiente em face do trióxido de enxofre. Esses fatores têm contribuído para vários estudos utilizando métodos mais viáveis, substituindo o ácido sulfúrico por outros reagentes e.g. N₂O₅,¹⁰ Al(H₂PO₄)₃,¹¹ VO(NO₃)₃,¹² argilas,¹³ zeólitas,¹⁴ como descrito a seguir.

A nitração utilizando pentóxido de dinitrogênio (N₂O₅) em HNO₃ forma um excelente sistema de nitração de compostos aromáticos em baixas

temperaturas.¹⁰ Quando na presença de ferro (III), $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$, como catalisador, a reação acontece em rendimentos de 91-100%.¹⁵

Chaudhuri e colaboradores (2008), nitraram uma variedade de compostos aromáticos utilizando ácido nítrico 70% na presença de trisdihidrogenofosfato de alumínio $[\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3]$,¹¹ como catalisador, à temperatura ambiente, em rendimentos que variaram de 40-99%. Por sua vez, o oxinitrato de vanádio $[\text{VO}(\text{NO}_3)_3]$ em diclorometano também levou à obtenção de nitroderivados em 99% de rendimento como mistura de produtos nitrados nas posições *orto*, *meta* e *para*.¹²

O estudo com argilas também tem mostrado grande eficiência para a reação de nitração. A impregnanção de montmorillonita com nitrato de bismuto $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3]$ apresentou-se como ótimo catalisador para nitração regioseletiva de compostos aromáticos ocorrendo em 72-99% de rendimentos.¹³

Smith e colaboradores (1998) nitraram compostos como benzeno, alquilbenzenos, halogenobenzenos e benzenos substituídos com excelentes rendimentos e alta regioseletividade utilizando zeólitas β como catalisador e ácido nítrico na presença de ácido acético, sob temperaturas moderadas.¹⁴

Um resumo dessas metodologias aplicadas para nitração de tolueno está citado na tabela abaixo:

Tabela 1- Diferentes métodos de nitração do tolueno.

Reagente	Condições	R %	Ref.
HNO_3	5 °C	<i>o</i> – 10	10
N_2O_5	5 min	<i>p</i> – 90	
HNO_3	t.a.	<i>o</i> – 55	11
$\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$	3 min	<i>p</i> – 45	
$\text{VO}(\text{NO}_3)_3$	CH_2Cl_2 t.a., 6 min	<i>o</i> – 50 <i>m</i> – 3 <i>p</i> – 55	12
HNO_3 , Ac_2O K-10	CCl_4 Refl.	<i>o</i> – 31 <i>m</i> – 2 <i>p</i> – 67	13
HNO_3 , Ac_2O Zeólita β	0-20 °C 30 min	<i>o</i> – 18 <i>m</i> – 3 <i>p</i> – 79	14

1.2 – Nitrocompostos como agentes terapêuticos

A partir da década de 40, nitrocompostos começaram a ser sintetizados e avaliados para diversas patologias.¹⁶ Embora alguns metabólitos de nitroaromáticos *e.g.* hidroxilamina, interfiram na rota metabólica de alguns agentes antifúngicos,¹⁷ nitrocompostos de diferentes classes terapêuticas¹⁸⁻²² têm sido utilizados como antianginosos *e.g.* nitroglicerina, tetranitrato de eritritila, dinitrato de isossorbida; anti-hipertensivos *e.g.* nifedipina, nitredipina e niguldipina; imunossupressor *e.g.* azatioprina; anticoagulante *e.g.* acenocumarol; antiparasitários *e.g.* metronidazol, tinidazol, benzinidazol, nifurtimox, dimetridazol, 4-nitromegazol, nitrofurazona e furazolidona; sedativo hipnótico *e.g.* clonazepam, flunitrazepam, nitrazepan; anti-inflamatório *e.g.* nimesulido; anti-histamínicos H-2 *e.g.* ranitidine, nizatidina; antibacterianos *e.g.* cloranfenicol, azidanfenicol, nitrofurazol, nifuroxazida; e antineoplásicos *e.g.* nitacrina, nitroacridina 3582.^{17,23, 24}

Tabela 2 - Classes de nitrocompostos e respectivo emprego na terapêutica.^{25*}

Classe	Agente etiológico
Nitrotiofênicos	<i>Entamoeba histolítica</i> , <i>Leishmania sp</i> , <i>Trichomonas sp</i> ,
	<i>Trypanosoma cruzi</i> + <i>Entamoeba histolítica</i> ,
	<i>Leishmania sp</i> , <i>Trichomonas sp</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> +
Nitrotiofênicos/ Nitrofurânicos	<i>Staphylococcus aureus</i> ** <i>Micobacterium</i> **
	<i>Leishmania major</i> +
	<i>Trypanosoma brucei</i> +
Nitrofurânicos	<i>Trypanosoma cruzi</i> +
	<i>Trypanosoma cruzi</i> +
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Camphylobacter crescentus</i> **
	<i>Staphylococcus aureus</i> **
	<i>Escherichia coli</i> **
	<i>Micobacterium tuberculosis</i> **
Nitrofurânicos/Nitroimidazóis	<i>Entamoeba histolítica</i> +
	<i>Candida albicans</i> †
	<i>Clostridium perfringes</i> , <i>Bacterioides SP</i> **
Nitroimidazóis	<i>Micobacterium tuberculosis</i> **
	<i>Trypanosoma cruzi</i> +
	<i>Giardia muris</i> †
	<i>Candida albicans</i> †

*Adaptada da referência 25.

Nitrocompostos com atividade antiparasitária(+), antibacteriana(**) e antifúngica(†).

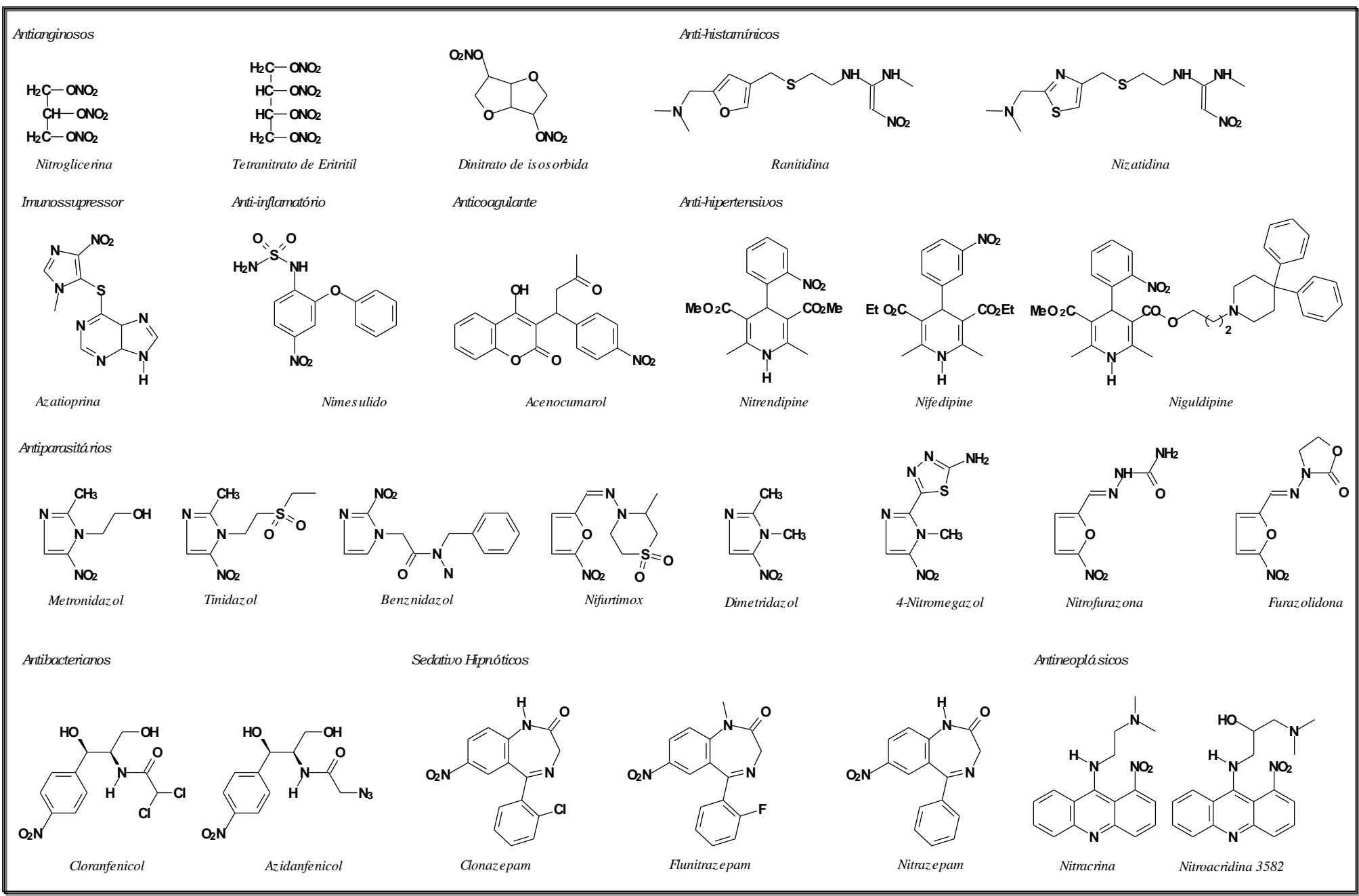
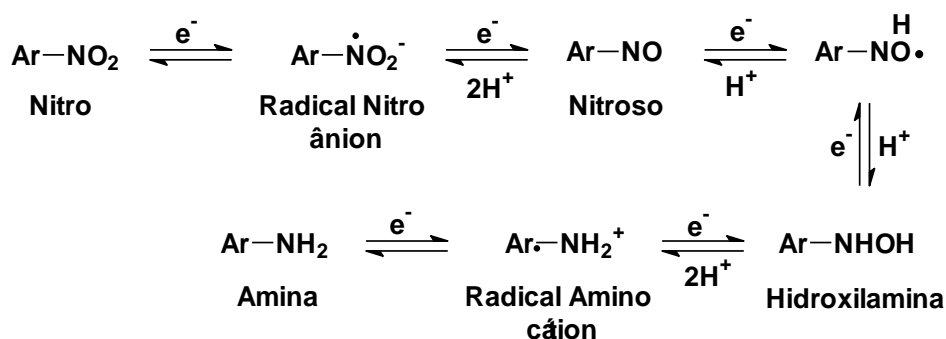


Figura 1 - Nitrocompostos utilizados como opção terapêutica de diversas patologias.

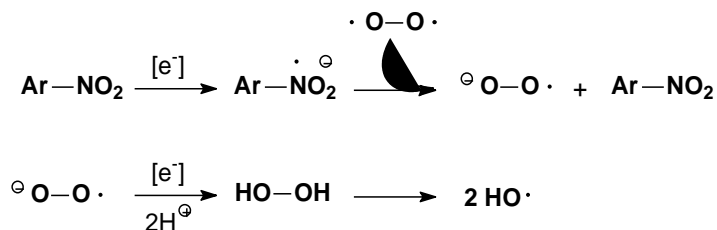
1.3 – Metabolismo de nitrocompostos

A ação dos nitrocompostos *in vivo* é decorrente da redução do grupo nitro¹⁶ que envolve diferentes intermediários e derivados reativos e.g. ânion-radical nitro, nitroso, hidroxilamina e cátion-radical amino, para essa classe de compostos. A redução completa do grupo nitro até o grupo amino envolve seis elétrons até o derivado amino, embora o intermediário hidroxilamina, envolvendo 6 elétrons, seja o produto final da biorredução²⁶ (Esquema 3).



Esquema 3 - Biorredução do grupo nitro.

Em meio anaeróbico, o ânion-radical nitro e a hidroxilamina, formados na redução, são os principais intermediários ou metabólitos do processo de redução enzimática. Em meio aeróbico, o ânion-radical nitro, gerado no processo de redução enzimática, interage com o oxigênio molecular presente no meio, em uma etapa metabólica denominada ciclo fútil, formando o ânion-radical (O_2^-). Este por sua vez, forma peróxido de hidrogênio (H_2O_2), após receber um elétron e dois prótons, que podem reagir com enzimas ferredoxinas, liberando espécies reativas como radicais hidroxila ($\text{OH}\cdot$), que são tóxicas para espécies celulares bacteriana, parasitária ou cancerígena²⁴ (Esquema 4).



Esquema 4 - Redução enzimática do grupo nitro.

1.4 – Neoplasias

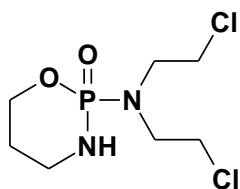
A definição de câncer atualmente refere-se ao termo neoplasia e é uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos.²⁷ A causa dessa doença está relacionada a diversos fatores externos como tabaco, produtos químicos, radiações, e microorganismos infecciosos e fatores internos como hormônios, condições imunes, e mutações que ocorrem a partir de metabolismo,²⁸ determinando diferentes tipos de câncer e.g. cólon do útero (HCT-8), glioblastoma (SF295), melanoma (MDA-MB435) e leucemia (HL60).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o câncer é a terceira causa de óbitos no mundo e constitui a segunda causa de morte no Brasil e nos Estados Unidos. No Brasil, estima-se que o câncer de colo do útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre o sexo feminino, e que seja a quarta causa de morte por câncer em mulheres.²⁹ No mundo todo, ocupa o segundo lugar em incidência entre os tumores no sexo feminino, com aproximadamente 500.000 novos casos diagnosticados por ano, sendo responsável por 250.000 mortes.³⁰ O melanoma cutâneo, conhecido como câncer de pele, apresenta alta letalidade e sua incidência vem crescendo em todo o mundo nos últimos 50 anos. Cerca de 90% dos casos são diagnosticados clinicamente.³¹ O glioblastoma, tumores localizados preferencialmente nos hemisférios cerebrais de alto grau de malignidade, afetam principalmente adultos entre 45 e 70 anos³² e a leucemia, uma neoplasia maligna, atinge o sangue e tem origem na medula óssea, sendo mais freqüente nos países industrializados, representando numericamente cerca

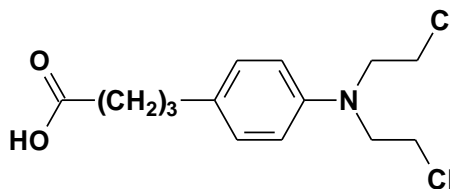
de 3% de todos os tipos de câncer no Brasil e no mundo, atingindo não só adultos e idosos, mas também menores de 14 anos.³³

1.5 – Fármacos Alquilantes

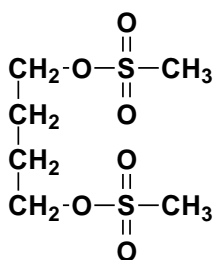
A procura por fármacos contra o câncer tem sido motivo de vários estudos há mais de três décadas através do planejamento racional de novos protótipos. A administração de fármacos alquilantes tem sido de grande valia, onde os principais fármacos alquilantes clinicamente úteis possuem uma estrutura que contém subunidades bis(cloroetil)amina, etilenimina ou nitrossureia e apresentam dois grupos reativos. Os fármacos alquilantes, como classe, exercem efeitos citotóxicos através da transferência de seus grupos alquila para vários componentes celulares. Os fármacos mais comumente administrados por via oral²³ são: ciclofosfamida (Genuxal®), melfalano (Alkeran®), clorambucil (Leukeran®), bussulfano (Myleran®) (Figura 2).



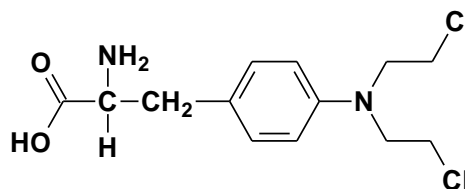
Ciclofosfamida



Cloramucil



Bussulfano



Melfalano

Figura 2 - Fármacos alquilantes utilizados como antineoplásicos.²³

1.6 – Nitrocompostos como antineoplásicos

Recentemente tem-se observado grande resistência a fármacos anticancerígenos constituindo um dos maiores desafios na quimioterapia do

câncer.³⁴ Com isso, a investigação e o desenvolvimento de fármacos mais eficazes tem sido alvo de intensos estudos,²³ tais como nitrocompostos aromáticos, que como dito anteriormente são reduzidos a espécies radicalares ativadas *in situ*, as quais por sua vez, induzem à formação de radicais hidroxila.²⁶

Um composto bastante utilizado para terapia antineoplásica é o 1-(1,5-dicloropentano-3-il)-4-nitrobenzeno, agente alquilante que contém o grupo nitro em sua estrutura. O mecanismo de ação ocorre por meio de alquilação redutiva, onde o grupo nitro atua como acceptor de elétrons dificultando a retirada dos átomos de cloro da molécula. Uma vez reduzido o grupo nitro para amina, o agente alquilante pode ser ativado atuando em sítios específicos próximo ao DNA da célula neoplásica²⁵ (Figura 3). Essa alquilação do DNA no interior do núcleo provavelmente representa a principal interação que leva a morte celular.²³

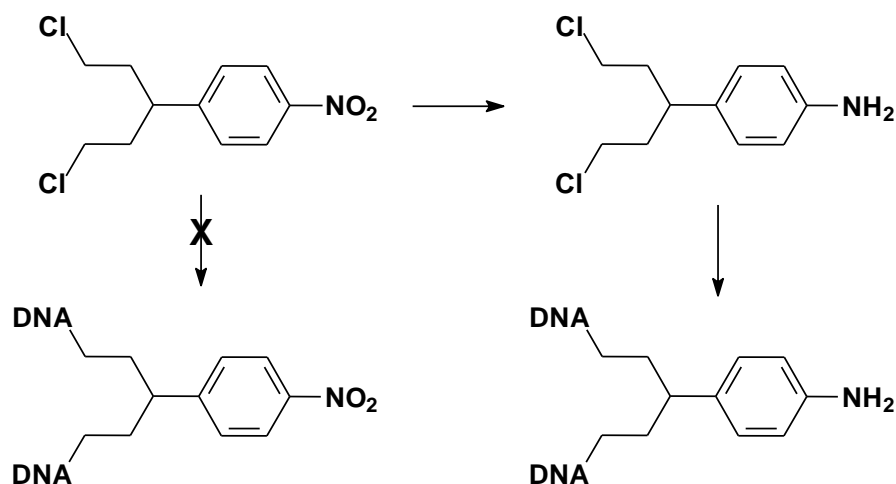


Figura 3 - Processo de alquilação ao DNA do 1-(1,5-dicloropentano-3-il)-4-nitrobenzeno.²³

1.7 – Produtos Naturais utilizados como agentes citotóxicos

Muitas substâncias derivadas de plantas medicinais são conhecidas por serem eficazes e versáteis como preventivos antitumorais para vários tipos de câncer.³⁴ Dentre os produtos naturais citotóxicos, usado clinicamente no tratamento de

neoplasias, tem-se os alcalóides vegetais, produtos naturais nitrogenados derivados biossinteticamente de aminoácidos (

Figura 4), como: alcalóides da vinca (vimblastina e vincristina), Taxol (paclitaxel) e podofilotoxinas (teniposida, etoposida).³⁵

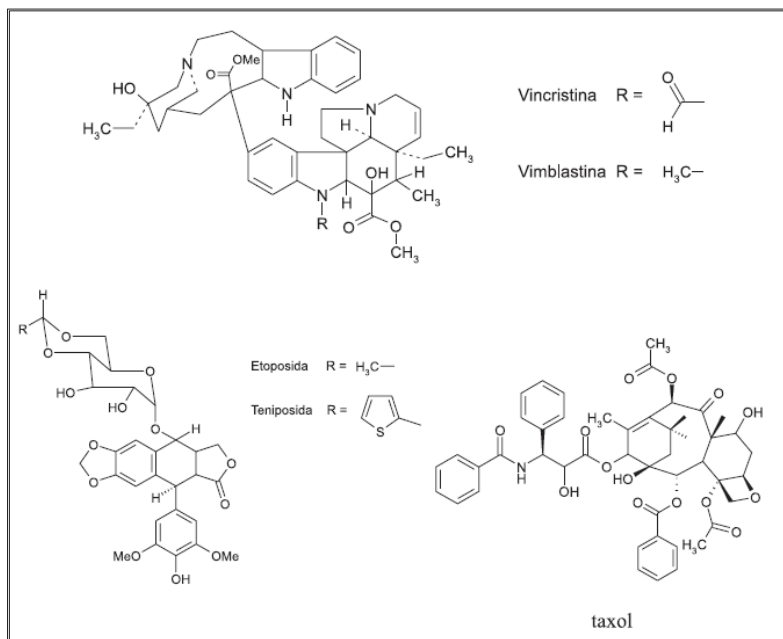


Figura 4 – Estruturas da vincristina, vimblastina, etoposida, teniposida e taxol.³⁵

O safrol, constituinte majoritário da espécie de pimenta *piper longa*, é um abundante produto natural brasileiro que demonstra grande reatividade química na posição 6 do anel piperonila e apresenta a subunidade metilenodioxola que está presente em agentes anticancerígenos naturais e.g. etoposida e tenoposida.³⁶

Moreira e colaboradores³⁶ sintetizaram diversos compostos, análogos do safrol, com diferentes aminoácidos, inserindo o grupo nitro na posição 6 do anel piperonila para a atividade citotóxica em células de HL60, HCT-8, MDA-MB435 e SF295. Os derivados nitrados mostraram-se mais eficientes do que os não-nitrados, indicando que a presença do grupo nitro é importante para a atividade citotóxica. Quanto ao uso de diferentes aminoácidos, o efeito citotóxico poderia estar associado com a ligação no DNA da célula neoplásica (Figura 5).³⁶

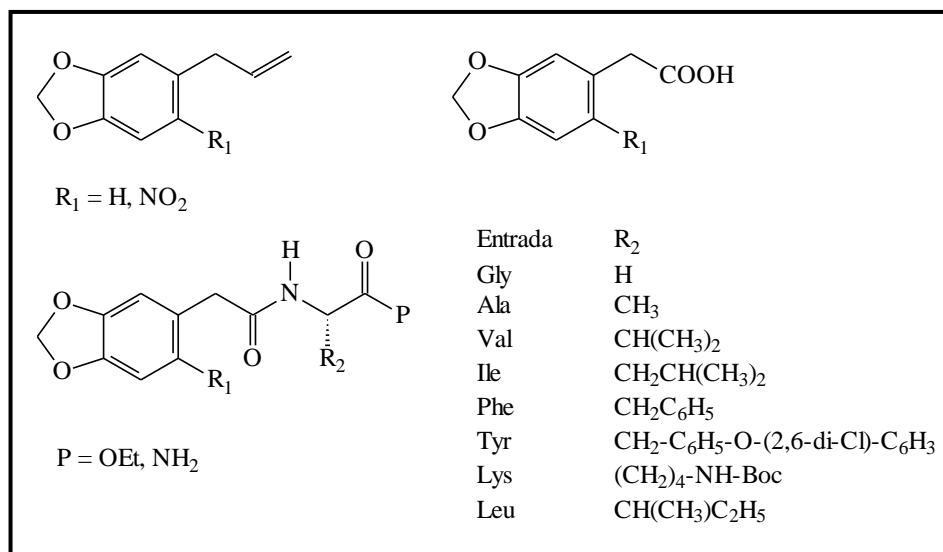


Figura 5 - Análogos do Safrol desenvolvidos por Moreira e colaboradores.³⁸

Outros trabalhos recentes como o de Carrasco³⁴ e colaboradores mostraram que nitroanálogos do eugenol induziu apoptose em células de leucemia HL60 por meio da geração de espécies reativas de oxigênio *in situ* bem como inibiu o crescimento de melanomas via inibição da atividade do alvo transcricional E2F-1, indicando também a importância do grupo nitro para citotoxicidade de células neoplásicas (Figura 6).³⁴

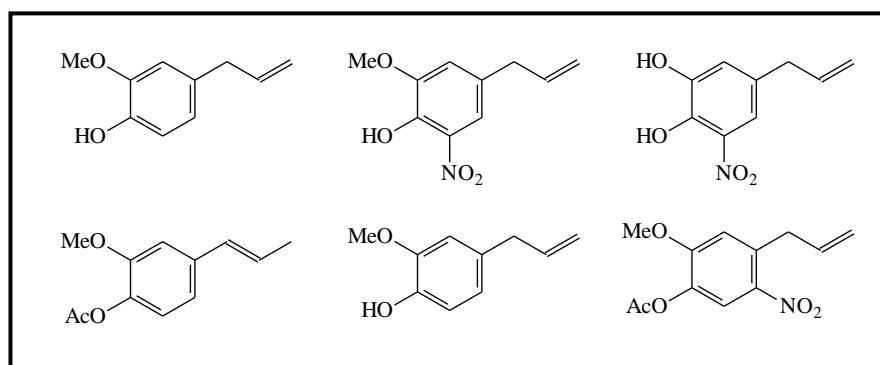


Figura 6 - Análogos do Eugenol desenvolvidos por Carrasco e colaboradores.³⁹

2 – OBJETIVO

2.1 – Objetivo Geral

Inserido no paradigma multidisciplinar da Química Medicinal, que compreende o planejamento, síntese e avaliação farmacológica de substâncias bioativas, e baseando em trabalhos recentes da literatura, o presente trabalho visa à obtenção racional de novos nitroderivados bem como a avaliação da atividade citotóxica em linhagens de células tumorais, empregando o safrol como matéria-prima.

2.2 – Objetivos Específicos

1. Desenvolvimento da metodologia sintética, explorando reações clássicas da literatura e caracterização espectroscópica dos novos análogos.
2. Avaliação Citotóxica utilizando células do tipo MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leucemia), HCT-8 (côlon) e SF295 (glioblastoma);
3. Estabelecimento de relação estrutura química-atividade citotóxica dos novos análogos.

3 – PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Os novos padrões estruturais foram planejados a partir das características estruturais do metronidazol. O grupo nitro, considerado farmacofórico para esta classe de compostos, foi inserido na posição 6 do anel piperonila; o nitrogênio, aceptor de ligação de hidrogênio do anel imidazola, foi mimetizado pelo oxigênio da subunidade metilenodioxola; a cadeia etanólica no metronidazol, responsável pela solubilidade, foi relacionada com aminas aromáticas no qual atuam como subunidade auxofórica, representando novos padrões moleculares (Figura 7).

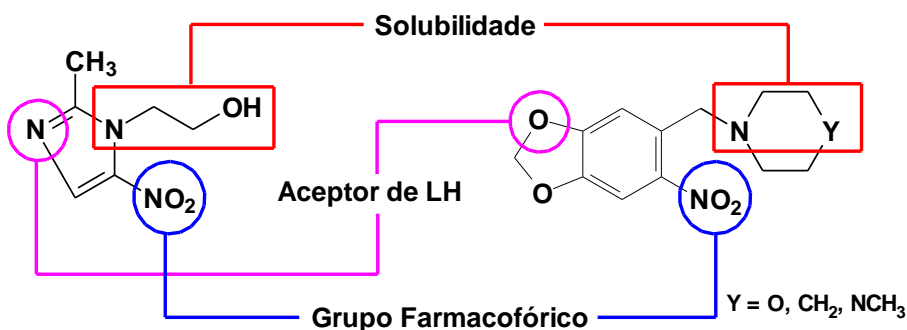


Figura 7 - Planejamento estrutural de novos derivados planejados a partir das características do metronidazol.

Adicionalmente, visando estudar a influência de fatores eletrônicos associados à subunidade metilenodioxola planejamos para os nitroderivados-alvo a síntese de duas séries caracterizadas pela presença da subunidade benzometilenodioxola (MD), série **A** derivada do safrol, e pela subunidade 3,4-dimetóxi-benzeno (DM), série **B** derivada do eugenol (Figura 8)

Paralelamente, a fim de comprovarmos a contribuição do grupo nitro para esta classe de compostos propomos a síntese de novos derivados caracterizados pela ausência do grupo nitro em ambas as séries, constituindo, desta maneira, duas novas séries de compostos, **a** e **b** (sem grupo nitro), mantendo a relação das subunidades MD e DM supracitadas.

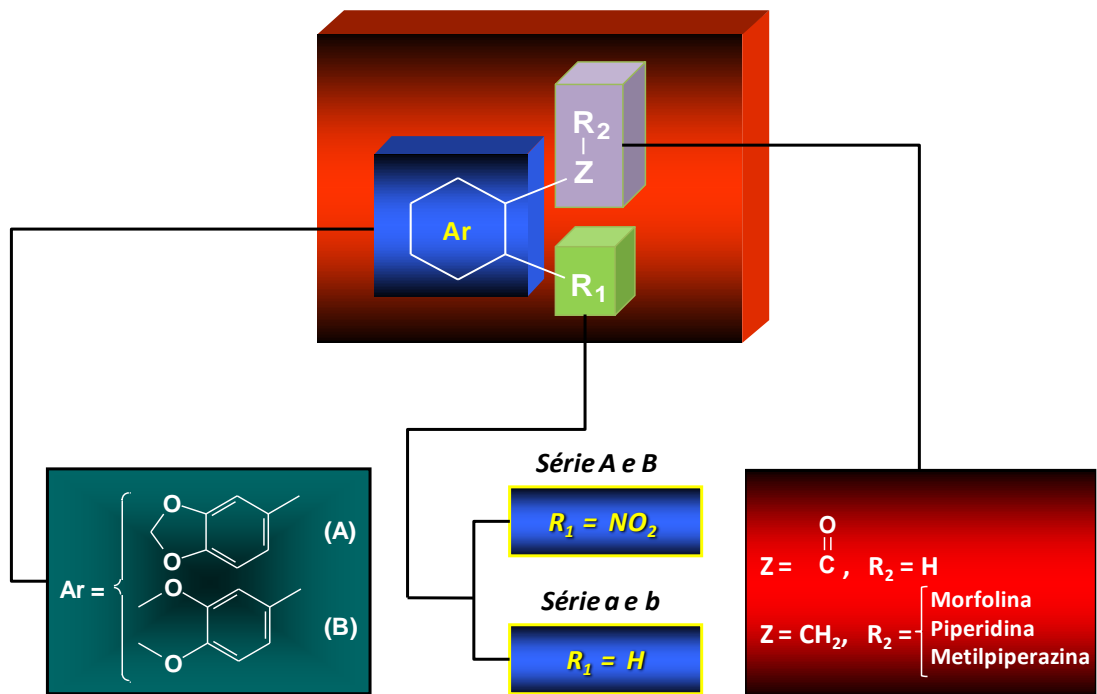
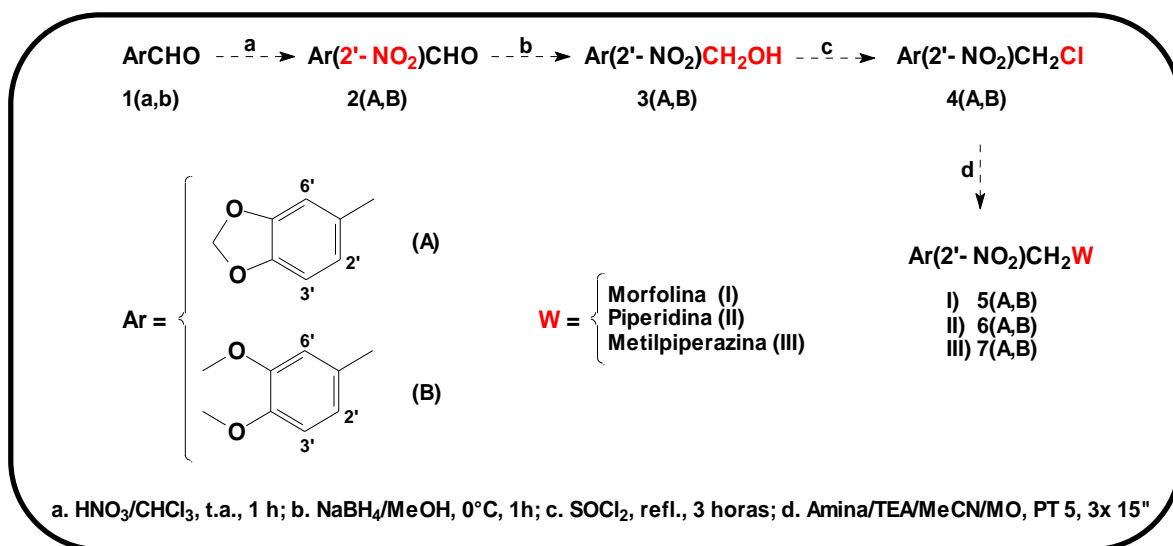


Figura 8 - Planejamento estrutural de novos derivados.

4 – ESTRATÉGIA SINTÉTICA

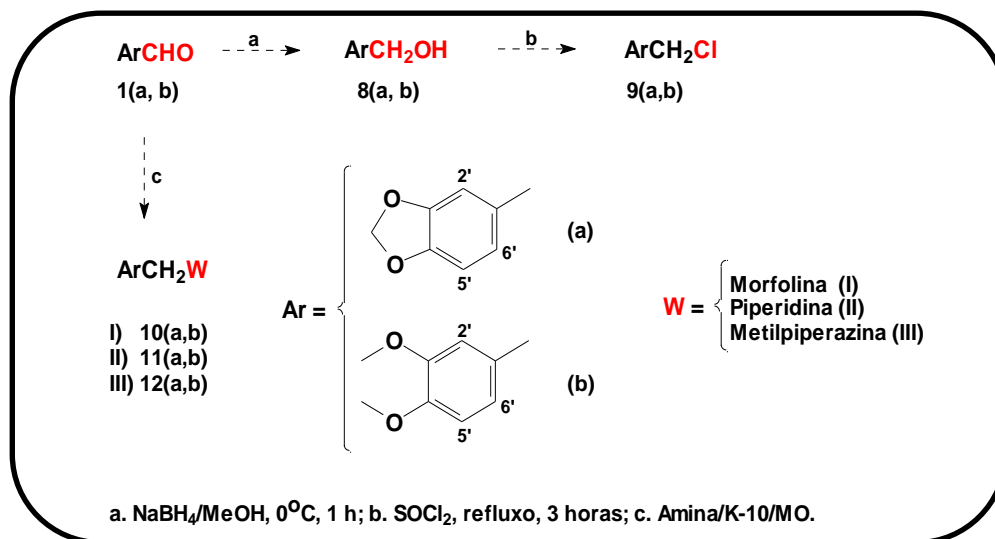
A estratégia sintética convergente foi dividida em quatro séries, **A e B** correspondendo à obtenção de nitroderivados e **a e b** correspondendo a obtenção de derivados sem a presença do grupo nitro. O planejamento sintético para as séries **A e B** compreenderia reações de nitração dos respectivos aldeídos com ácido nítrico (HNO₃) a 0°C,³⁷ seguida de redução com boridreto de sódio em metanol aos respectivos álcoois e posterior conversão do grupo hidroxila em cloreto por refluxo com cloreto de tionila. Por sua vez, os halogenetos formados seriam submetidos à substituição nucleofílica bimolecular com aminas aromáticas utilizando radiação microondas em forno convencional³⁸ para fornecer os derivados-alvo (Esquema 5).



Esquema 5 - Estratégia Sintética para os nitroderivados - Série A e B.

Considerando as séries **a e b** o planejamento sintético compreenderia as mesmas etapas de redução, interconversão do grupo hidroxila ao grupo cloro e reação S_N2 com as aminas correspondentes. Em adição, planejamos a obtenção dos derivados-alvo a partir da aminação redutiva dos respectivos aldeídos utilizando catálise heterogênea com aminas alifáticas e montmorilonita K10 como

suporte, seguida da redução do intermediário imínico com boridreto de sódio sob o uso de radiação microondas em forno convencional.³⁸⁻⁴⁰ A rota sintética para obtenção desses novos derivados está ilustrada no Esquema 6.



Esquema 6 - Estratégia Sintética para os derivados da Série a e b.

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Metodologia Sintética dos Nitroderivados (Séries A e B)

A síntese dos nitroderivados foi iniciada a partir da reação individual dos aldeídos piperonal (**1a**) e 3,4-dimetóxi-benzaldeído (**1b**) com HNO₃ concentrado, à temperatura ambiente, levando à obtenção dos derivados **2(A,B)** em rendimentos de 96% e 93%, respectivamente. Estes compostos foram caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) onde foi possível verificar a ausência do multiplete em 7,40 - 7,43 ppm (**2A**) e 7,40-7,50 ppm (**2B**) bem como pela modificação da característica dos sinais baseado no padrão de acoplamento com o surgimento de dois singletos em 7,38 e 7,58 ppm (**2A**) e 7,39 e 7,59 ppm (**2B**). Em adição, os sinais em 146,1 ppm (**2A**) e 144,1 ppm (**2B**) identificados em seus espectros de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) corroboram a substituição do hidrogênio no carbono 6 pelo grupo nitro, cujas absorções em 1329 e 1518 cm⁻¹ (**2A**) e em 1329 e 1521 cm⁻¹ (**2B**), evidenciadas nos espectros de IV e referentes ao estiramento do grupo NO₂, ratificam a presença do grupo nitro (Tabela 4).

Ainda que a posição 5' seja favorecida pela orientação sinérgica entre o oxigênio do grupo MD na posição 4' e o grupo formila, os resultados experimentais fornecem produto regioespecífico na posição 6', indicando que o oxigênio do grupo MD na posição 3' orienta a entrada do íon nitrônio e sugerindo uma possível assistência do grupo formila por meio de interação íon-dipolo com o oxigênio da carbonila. Comparando a posição 2', também ativada pelo oxigênio 3', com a posição 6', observamos menor impedimento estérico para a posição 6'.

Visando compreender a regioquímica da reação de nitração do piperonal (**1a**) resolvemos avaliar a distribuição teórica das densidades de carga em cada carbono do anel aromático como uma estratégia de visualizar e quantificar as posições mais favoráveis para a substituição em reações de SEAr. Neste sentido, **1a** foi desenhada no programa Spartan 6⁴¹ e sua geometria otimizada por meio de cálculos utilizando mecânica molecular e método semi-empírico AM1, seguido do

cálculo das densidades de carga (DEC) pelos métodos semi-empírico AM1 e quânticos de densidade funcional B3LYP (base 6-311++G**) e Hartree-Fock base 6-311+G**, em PC Pentium Duo Core 3.30 GHZ e 3.19 GHZ, 2GB RAM. As DEC natural, eletrostática e de Mulliken foram expressas como 10^3 unidades eletrostática de carga (uec) (Figura 9). Os carbonos com maior densidade de carga negativa foram evidenciados como os mais favoráveis para substituição do hidrogênio pelo eletrófilo (Tabela 3).

Tabela 3 - Densidades de cargas natural, eletrostática e de Mulliken para as posições 2', 5' e 6' do derivado 1a.

Posição	Método		
	AM1	Densidade Funcional	Hartree-Fock
Densidade de Carga Natural			
2'	- 55	- 206	- 179
5'	- 132	- 260	- 268
6'	- 83	- 159	- 131
Densidade de Carga Eletrostática			
2'	- 155	- 399	- 435
5'	- 243	- 271	- 304
6'	- 98	- 315	- 322
Densidade de Carga Mulliken			
2'	- 55	- 492	- 334
5'	- 134	- 283	- 438
6'	- 86	- 318	- 644

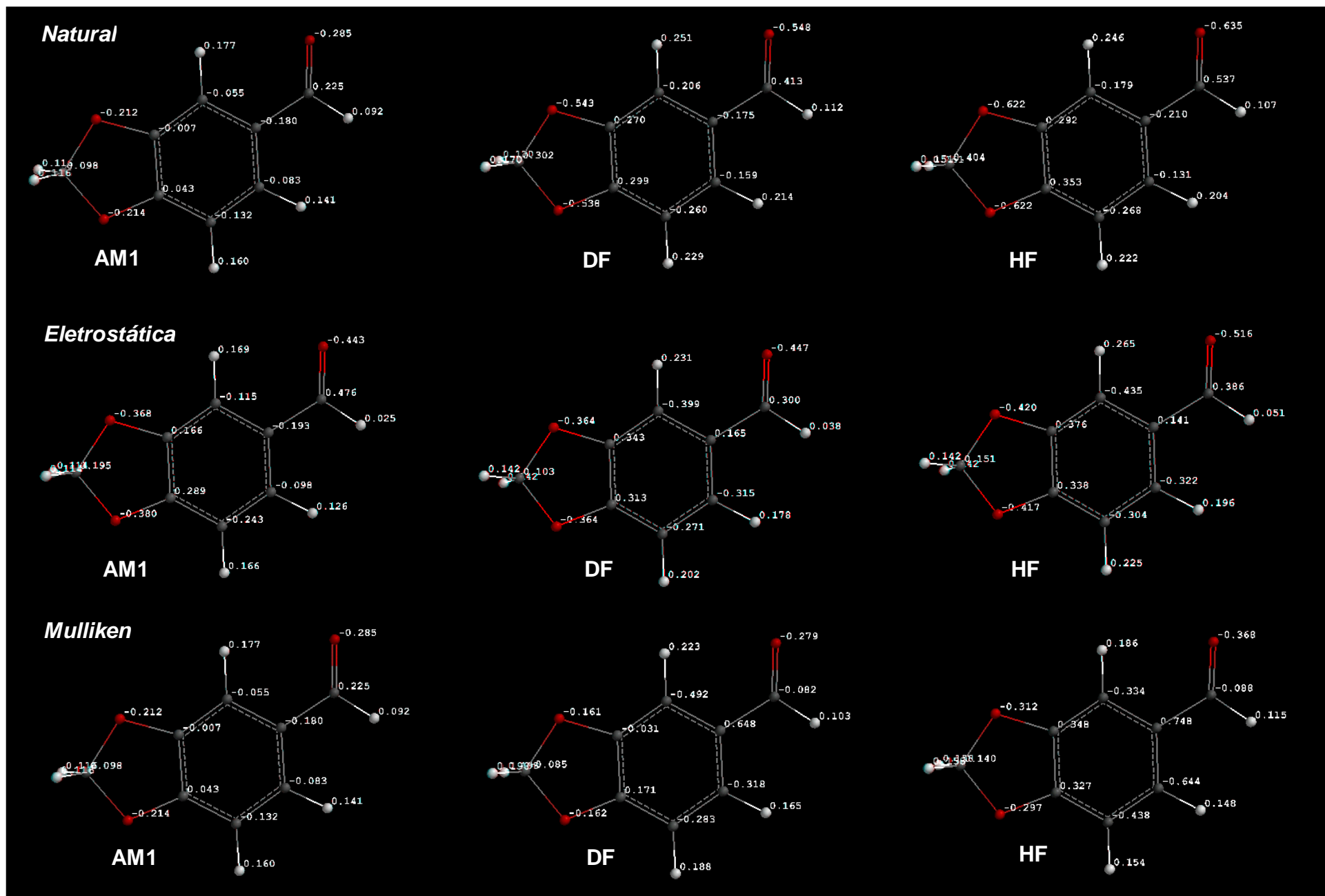


Figura 9 - Densidades de carga natural, eletrostática e de Mulliken.

Os dados de DEC natural, considerando os métodos utilizados indicam duas ordem de preferência para a entrada do grupo nitro 5'>6'>2' de acordo com o método AM1, que reflete a contribuição dos grupos doadores e retiradores de elétrons como preconizado pela literatura e 5'>2'>6' pelos métodos de densidade funcional (DF) e Hartree-Fock (HF) onde há inversão das posições 2' e 6', o que reflete a contribuição maior para a posição *orto* em detrimento da posição *para*. Já a DEC eletrostática repete o mesmo padrão 5'>2'>6' apenas para o método semi-empírico AM1, onde para os métodos quânticos de densidade funcional e Hartree-Fock a ordem é alterada para 2'>6'>5', o que aponta para a contribuição do oxigênio do grupo MD na posição 3' com maior influência para a posição *orto* (2') que a *para* (6'). Por sua vez, a DEC de Mulliken exhibe três diferentes ordens de preferência para a SEAr: 5'>6'>2' encontrada para a DEC natural para o método AM1, 2'>6'>5' para o método DF encontrada para a DEC eletrostática para os métodos DF e HF e 6'>5'>2' para o método HF.

Dentre os métodos e DEC avaliados, apenas a DEC de Mulliken pelo método HF considera a posição 6' como prioridade para a nitração do piperonal. Vale destacar que pares de elétrons não-ligantes dos átomos de oxigênio do grupo MD estão fixos na estrutura de 5 membros, o que pode ter influência na orientação para a posição 6'.

Um resumo de alguns aspectos reacionais e características espectroscópicas estão ilustrados na Tabela 4.

Tabela 4 - Síntese dos nitroderivados 2(A,B): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho.

$$\text{ArCHO} \xrightarrow[\text{t.a., 1 h}]{\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4} \text{Ar}(2'\text{-NO}_2)\text{CHO}$$

1(A,B) 2(A,B)

Composto	Tempo (h)	Rend. (%)	p.f. (°C)	RMN ¹ H (δppm) 300 MHz; CDCl ₃ ArCHO	RMN ¹³ C (δppm) 75 MHz; CDCl ₃ ArCHO	I.V. (cm ⁻¹) ν _{as} NO ₂
2A	1	96	91-92	10,31	188,5	1518
2B	1	93	131-133	10,42	187,9	1521

Dispondo dos derivados **2(A,B)**, estes foram reduzidos aos álcoois **3(A,B)**, obtidos em 97% e 80% de rendimento, utilizando NaBH₄ em metanol, durante 1 hora à temperatura ambiente. O álcool **3A** foi caracterizado pela presença de singleto em 4,95 ppm no espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) e sinal em 62,7 ppm no espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), enquanto o derivado **3B** apresentou sinais em 4,94 ppm e 62,9 ppm em seus respectivos espectros de RMN, onde todos os sinais correspondem à absorção do grupo metileno ligado a hidroxila. Adicionalmente, a absorção intensa a 3524 cm⁻¹ (**3A**) e 3410 cm⁻¹ (**3B**) no infravermelho, referente ao estiramento do grupo OH, corrobora a caracterização dos álcoois correspondentes (Tabela 5).

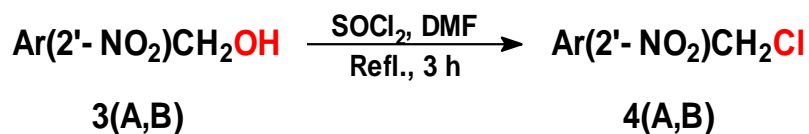
Tabela 5 - Síntese dos álcoois 3(A,B): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho

$$\text{Ar}(2'\text{-NO}_2)\text{CHO} \xrightarrow[\text{t.a., 1 h}]{\text{NaBH}_4, \text{ MeOH}} \text{Ar}(2'\text{-NO}_2)\text{CH}_2\text{OH}$$

Composto	2(A,B)			3(A,B)		
	Tempo (h)	Rend. (%)	p.f. (°C)	RMN ¹ H (δ,ppm) 300 MHz;CDCl ₃ ArCH ₂ OH	RMN ¹³ C (δ,ppm) 75 MHz; CDCl ₃ ArCH ₂ OH	I.V. (cm ⁻¹) ν _{OH}
3A	1	97	95-96	4,85	62,7	3524
3B	1	80	146-148	4,94	62,9	3410

Posteriormente, os derivados **3(A,B)** foram submetidos à reação de interconversão do grupo hidroxila por cloro por halogenação em refluxo com SOCl₂ durante 1 hora para formação dos derivados **4(A,B)**. Os derivados foram caracterizados pelo deslocamento do sinal correspondente ao grupo metileno benzílico para campo alto pela identificação de singletos em 4,85 ppm e 43,3 ppm (**4A**) e 4,99 ppm e 43,8 ppm (**4B**), nos espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) e RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), respectivamente. A absorção em 609 cm⁻¹ (**4A**) e 626 cm⁻¹ (**4B**) no infravermelho, referente ao cloro, corrobora a caracterização dos cloretos correspondentes (Tabela 6).

Tabela 6 - Síntese dos halogenetos 4(A,B): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho

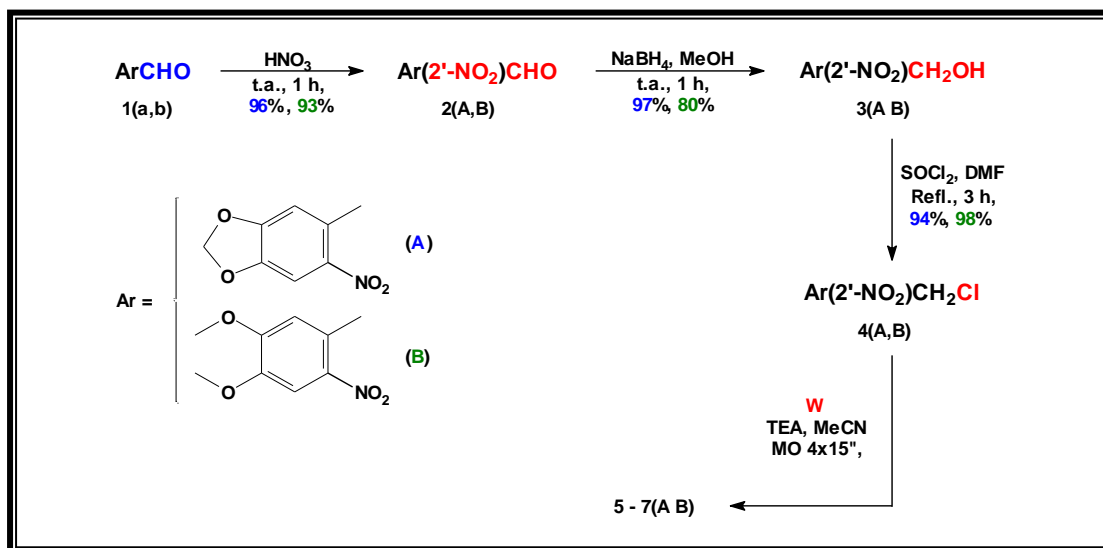


Composto	Tempo (h)	Rend. (%)	p.f. (°C)	RMN ¹ H (δ, ppm)	RMN ¹³ C (δ, ppm)	I.V. (cm ⁻¹)
				(300 MHz; CDCl ₃) ArCH ₂ Cl	(75 MHz; CDCl ₃) ArCH ₂ Cl	
4A	3	94	79-80	4,95	43,3	609
4B	3	98	76-78	4,99	43,8	626

Finalmente, os derivados **4(A, B)** foram individualmente submetidos à reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), utilizando aminas morfolina, piperidina, metilpiperazina, na presença de trietilamina e acetonitrila, sob radiação microondas em forno doméstico durante 60 segundos (4 x 15") a 50% de potência (480 W), fornecendo os derivados-alvo **5-7(A,B)**, em rendimentos que variaram de 80 a 96% (Tabela 8).

Os sinais relativos às subunidades MD e DM bem como os relacionados às aminas foram caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) e RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), os quais estão ilustrados nas Tabela 8 e Tabela 9, respectivamente.

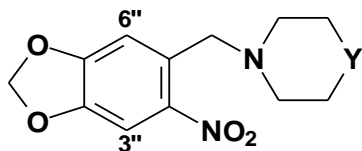
A seqüência de reações empregada na obtenção destes compostos está ilustrada no Esquema 7 e as características físico-químicas estão descritas na Tabela 7.



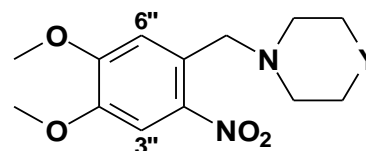
Esquema 7- Condições reacionais para a síntese dos derivados das séries A e B.

Tabela 7 - Características físico-químicas para os derivados 5-7(A,B).

Composto	Ar	W	Fórmula	Massa	Rend.	p.f. °C	R _f (CHCl ₃ -EtOH 1%)
5A	A	Morfolina	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅	266,253	86%	---	0,30
5B	B	Morfolina	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₅	282,296	83%	---	0,40
6A	A	Piperidina	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	264,281	96%	75-77	0,25
6B	B	Piperidina	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	280,324	85%	---	0,30
7A	A	Metilpiperazina	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	279,296	85%	---	0,20
7B	B	Metilpiperazina	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄	295,339	80%	---	0,35



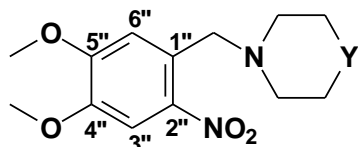
LDT- 46, LDT-49, LDT- 60
Y = O, CH₂, NCH₃



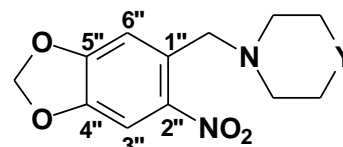
LDT- 177, LDT- 179, LDT- 192
Y = O, CH₂, NCH₃

Tabela 8 - RMN ¹H - Deslocamentos químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 5-7(A, B)

RMN ¹ H 300 MHz-CDCl ₃	5A LDT46	6A LDT49	7A LDT60	5B LDT177	6B LDT179	7B LDT192
ArCH ₂ N	3,75	3,69	3,69	3,84	2,8	3,84
NCH ₂ CH ₂ O	2,45;3,68	----	----	2,49; 3,71	----	----
NCH ₂ CH ₂ NCH ₃	----	----	2,32; 2,41	----	----	2,40; 2,53
NCH ₂ CH ₂ NCH ₃	----	----	2,22	----	----	2,30
NCH ₂ CH ₂ CH ₂	----	1,38; 1,54; 2,37	----	----	1,46; 1,59; 2,44	----
OCH ₂ O	6,09	6,08	6,02	----	----	----
OCH ₃	----	----	----	3,94	3,93	3,93
H- 6''	7,18	7,26	7,11	7,26	7,39	7,29
H- 3''	7,42	7,42	7,35	7,55	7,56	7,55



LDT- 46, LDT-49, LDT- 60
Y = O, CH₂, NCH₃



LDT- 177, LDT- 179, LDT- 192
Y = O, CH₂, NCH₃

Tabela 9 - RMN ¹³C - Deslocamentos químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 5-7(A,B)

RMN ¹³ C 75 MHz-CDCl ₃	5A LDT46	6A LDT49	7A LDT60	5B LDT177	6B LDT179	7B LDT- 192
ArCH ₂ N	53,8	54,6	59,0	53,5	54,6	52,9
NCH ₂ CH ₂ O	59,7; 67,2	----	----	56,2; 66,9	----	----
NCH ₂ CH ₂ NCH ₃	----	----	53,0; 55,0	----	----	52,9; 55,0
NCH ₂ CH ₂ NCH ₃	----	----	45,9	----	----	45,7
NCH ₂ CH ₂ CH ₂	----	24,4; 26,3; 60,0	----	----	24,0; 25,6; 56,2	----
OCH ₂ O	103,0	102,8	102,7	----	----	----
OCH ₃	----	----	----	59,4	59,3	58,6
Ar- 2''- CNO ₂	143,4	143,4	143,1	141,4	141,2	141,2
Ar- 1''- C	131,4	133,0	131,6	128,8	130,3	129,4
Ar- 3''- C	109,5	109,9	109,4	108,0	111,7	107,9
Ar- 4''- C	146,9	146,9	146,6	147,4	147,1	147,3
Ar- 5''- C	151,8	152,3	152,6	152,7	152,9	152,7

5.2 – Metodologia Sintética para as Séries a e b

A síntese dos derivados das séries **a** e **b**, teve início pelos derivados **8(a,b)**, respectivamente, obtidos com rendimentos de 96% e 98% a partir da redução dos derivados **1(A,B)** com NaBH₄ em metanol, à temperatura ambiente durante 1 hora. Os compostos foram caracterizados pela absorção intensa a 3292 cm⁻¹ (**8a**) e 3422 cm⁻¹ (**8b**) no IV referente ao estiramento do grupo hidroxila (Tabela 10).

Tabela 10 - Síntese dos álcoois 8(a,b): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho

$$\begin{array}{ccc} \text{ArCHO} & \xrightarrow[\text{t.a., 1 h}]{\text{NaBH}_4, \text{ MeOH}} & \text{ArCH}_2\text{OH} \\ \mathbf{1(A,B)} & & \mathbf{8(a,b)} \end{array}$$

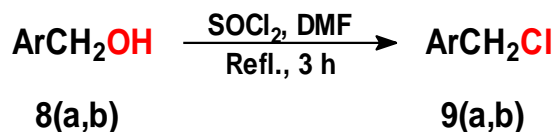
Composto	Tempo (h)	Rend. (%)	p.f. (°C)	RMN ¹ H (δppm) (300 MHz; CDCl ₃) ArCH ₂ OH	RMN ¹³ C (δppm) (75 MHz; CDCl ₃) ArCH ₂ OH	I.V. (cm ⁻¹) ν _{OH}
8a	1	96	54-56	4,56	65,4	3292
8b	1	98	---*	4,60	65,2	3422

*Produto líquido

Por sua vez, os derivados **8(a,b)** foram submetidos à reação com SOCl₂, em refluxo, para formação dos halogenetos **9(a,b)** e foram purificados em coluna flash devido às suas instabilidades, o que poderia levar a formação do álcool de partida em razão da reação com a água presente na sílica gel, sendo obtidos em 93% e 90% de rendimento, respectivamente. Estes derivados foram caracterizados pelo deslocamento do sinal correspondente ao grupo metileno benzílico para campo alto pela identificação de singletos em 4,52 ppm e 46,3 ppm (**9a**) e 4,68 ppm e 44,7 ppm (**9b**), nos espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) e RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), respectivamente. A absorção em 729 cm⁻¹ (**9a**) e 724 cm⁻¹ (**9b**) no

infravermelho, referente ao cloro, corrobora a caracterização dos cloretos correspondentes (Tabela 11).

Tabela 11 - Síntese dos halogenetos 9(a,b): Condições reacionais e sinais espectroscópicos característicos de RMN e no infravermelho



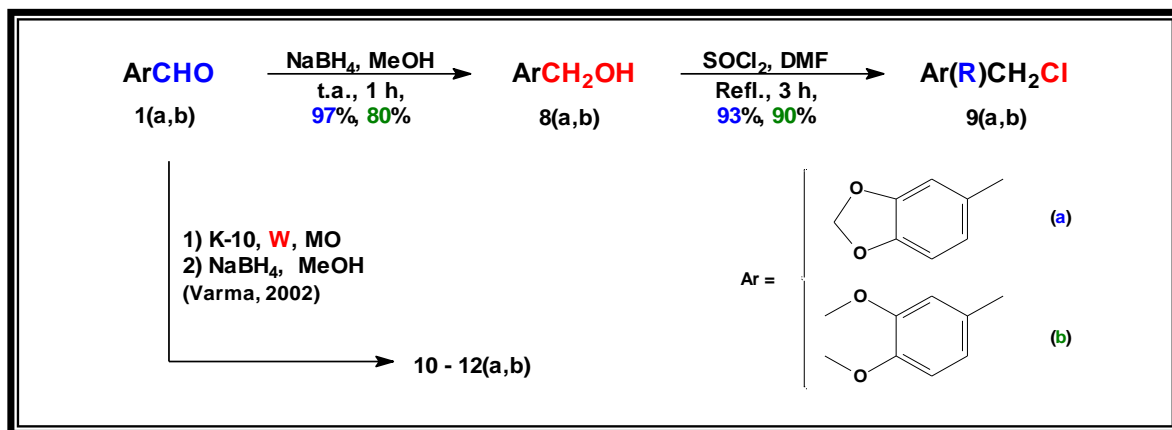
Composto	Tempo (h)	Rend. (%)	p.f. (°C)	RMN ¹ H (δppm) (300 MHz; CDCl ₃) ArCH ₂ Cl	RMN ¹³ C (δppm) (75 MHz; CDCl ₃) ArCH ₂ Cl	I.V. (cm ⁻¹) ν _{Cl}
9a	3	93	----*	4,52	46,3	729
9b	3	90	----*	4,68	44,7	724

*Produto líquido

Alternativamente, e de acordo com a estratégia sintética (Esquema 8) os derivados **1(a,b)** foram submetidos à aminação reductiva, segundo metodologia desenvolvida por Varma e colaboradores⁴⁰ na síntese de iminas e enaminas, utilizando radiação na faixa microondas na presença da argila K10 e ausência de solvente, adaptada por Romeiro,³⁸ onde a etapa de redução do intermediário amônio quaternário foi realizada pela adição de solução de boridreto de sódio em metanol. Neste sentido, **1(a,b)** foram misturados à montmorilonita K10 (0,1 g), a qual funciona como catalisador na ativação da carbonila pelo ácidos de Lewis e Brønsted, juntamente com 1 mmol da respectiva amina, à radiação microondas (180 W) por 4 minutos em forno de microondas convencional. Ao final deste tempo, adicionou-se mais 1 equivalente da amina, seguida de nova exposição à radiação sob as condições anteriores, visando completar a reação. Adicionalmente, foram realizadas 2 novas sessões de radiação à mistura reacional, uma por 3 minutos à potência de 270 W e uma à 900 W por 2 minutos, com o objetivo de promover a saída de água, favorecendo a formação do íon imínio. Ao final deste tempo, adicionou-se solução de boridreto de sódio em

metanol ao sólido residual, o qual permaneceu sob agitação durante 30 minutos. Em seguida, foi adicionada solução de HCl 10% e a reação isolada e purificada, fornecendo os derivados **10-12(a,b)** em rendimentos que variaram de 60-90%.

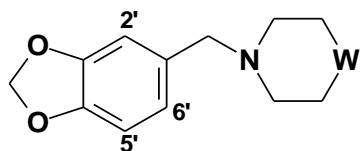
Os novos derivados foram caracterizados por espectroscopia de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) e RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), exibindo os sinais representativos da subunidade MD e DM, bem como dos grupos metilênicos que compõem as aminas, os quais estão ilustrados nas Tabela 13 e 14, respectivamente. A seqüência de reações empregada na obtenção destes compostos é ilustrada no Esquema 8 e as características físico-químicas estão descritas na Tabela 132.



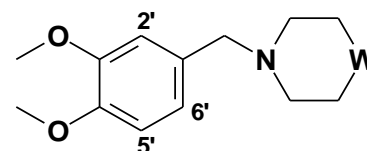
Esquema 8: Condições reacionais para a síntese dos derivados das séries a e b

Tabela 12 - Características físico-químicas para os derivados 10-12(a,b).

Composto	Ar	W	Fórmula	Massa	Rend.	p.f. °C	R _f (CHCl ₃ -EtOH 1%)
10a	a	Morfolina	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	221,256	76%	---	0,30
10b	b	Morfolina	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	237,299	60%	---	0,35
11a	a	Piperidina	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	219,280	83%	---	0,25
11b	b	Piperidina	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	251,326	85%	---	0,30
12a	a	Metilpiperazina	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	234,300	85%	---	0,30
12b	b	Metilpiperazina	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	250,342	60%	---	0,35



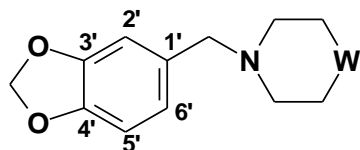
LDT- 55, LDT- 56, LDT- 59
Y = O, CH₂, NCH₃



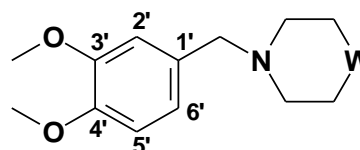
LDT- 178, LDT- 180, LDT- 191
Y = O, CH₂, NCH₃

Tabela 13 - RMN ¹H : Deslocamento químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 10-12(A,B)

RMN ¹ H 300 MHz-CDCl ₃	10a LDT55	11a LDT56	12b LDT59	10b LDT178	11b LDT180	12b LDT191
ArCH ₂ N	3,39	3,32	3,33	3,84	3,38	3,38
NCH ₂ CH ₂ O	2,41; 3,69	----	----	2,99	----	----
NCH ₂ CH ₂ NCH ₃	----	----	2,38; 2,63	----	----	2,40
NCH ₂ CH ₂ NCH ₃	----	----	2,20	----	----	2,22
NCH ₂ CH ₂ CH ₂	----	1,18; 2,31	----	----	1,13; 2,35	----
OCH ₂ O	5,95	5,85	5,85	----	----	----
OCH ₃	----	----	----	3,91	3,81	3,79
H- 5'	6,73	6,66	6,66	6,81	6,75	6,74
H- 6'	6,85	6,66	6,77	6,87	6,77	6,82
H- 2'	7,25	6,78	7,20	7,20	6,85	7,20



LDT- 55, LDT- 56, LDT- 59
Y = O, CH₂, NCH₃



LDT- 178, LDT- 180, LDT- 191
Y = O, CH₂, NCH₃

Tabela 14 - RMN ¹³C: Deslocamentos químicos (δ , ppm) e constantes de acoplamento para os derivados 10-12(A,B).

RMN ¹³ C 75 MHz-CDCl ₃	10a LDT55	11a LDT56	12a LDT59	10b LDT178	11b LDT180	12b LDT191
Ar-CH ₂ N	63,3	63,3	62,7	64,8	63,3	55,9
N-CH ₂ -CH ₂ -O	53,6; 67,2	----	----	51,9; 64,8	----	----
N-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₃	----	----	52,9; 55,1	----	----	52,9; 55,1
N-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₃	----	----	46,0	----	----	46,0
N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	----	53,6; 67,1	----	----	53,6; 67,1	----
O-CH ₂ -O	101,1	101,0	100,8	----	----	----
O-CH ₃	----	----	----	56,3	55,9	62,7
Ar- 1'- C	131,7	131,8	132,1	134,1	131,8	130,8
Ar- 2'- C	108,1	108,0	107,8	109,0	109,6	112,3
Ar- 3'- C	146,8	146,8	146,6	148,8	146,8	148,2
Ar- 4'- C	147,8	147,8	147,6	149,0	147,8	148,9
Ar- 5'- C	109,7	109,6	109,5	110,6	108,0	110,8
Ar- 6'- C	121,6	122,4	122,3	119,4	122,4	121,3

5.3 – Avaliação Farmacológica

Uma vez sintetizados e espectroscopicamente caracterizados, os derivados-alvo foram submetidos à avaliação citotóxica *in vitro* empregando quatro linhagens de células tumorais humanas, MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leucemia), HCT-8 (côlon) e SF295 (glioblastoma).

Os novos derivados foram avaliados utilizando o método Alamar Blue⁴² com valores expressos em IC₅₀ em nanomolar (nM). Para aumentar a solubilidade em água e facilitar a execução dos testes, os compostos amínicos foram transformados quantitativamente em seus respectivos cloridratos.^a

As amostras foram diluídas em DMSO na concentração estoque de 5 mg/mL. Os experimentos foram analisados segundo suas médias e respectivos intervalos de confiança a partir da regressão não linear no programa *GraphPad Prism*. Cada amostra foi testada em triplicata em três experimentos independentes.

5.4 – Relação estrutura química-atividade citotóxica.

A análise dos resultados obtidos (Tabela 15 e Tabela 16), em acordo com os objetivos iniciais propostos, permitiu-nos algumas considerações detalhadas a seguir.

^a Obtidos pela saturação de suas soluções em diclorometano com ácido clorídrico gasoso, gerado pelo gotejamento cuidadoso de solução concentrada de ácido sulfúrico sobre solução concentrada de ácido clorídrico em frasco *Kipper*

Tabela 15 - Resultados da avaliação citotóxica para os derivados das séries A e B

Linhagens celulares – IC₅₀ nM (IC 95%)

Entrada	Amostras	HCT-8	SF295	HL60	MDA-MB435
1	2A	36,80 (30,03-45,20)	n.s.	n.s.	n.s.
2	3A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3	4A	6,68 (4,87-9,09)	7,42 (5,79-9,51)	10,81 (7,05-16,65)	10,48 (7,37-14,98)
4	5A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
5	6A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
6	7A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
7	2B	87,13 (72,92-104,55)	78,79 (61,79-100,39)	6,47 (5,54-7,67)	69,56 (51,47-94,09)
8	3B	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
9	4B	38,37 (32,03-46,06)	15,84 (12,00-20,89)	7,7 (5,31-11,35)	15,84 (14,59-17,26)
10	5B	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
11	6B	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
12	7B	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s.: atividade não significativa

Tabela 16 - Resultados da avaliação citotóxica para os derivados das séries a e b

Linhagens celulares – IC₅₀ nM (IC 95%)

Entrada	Amostras	HCT-8	SF295	HL60	MDAMB-435
13	1a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	8a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
15	9a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
16	10a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
17	11a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
18	12a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
19	1b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
20	8b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
21	9b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
22	10b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
23	11b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
24	12b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s.: atividade não significativa

De uma maneira geral, os dados obtidos revelam que somente os compostos das séries **A** e **B**, possuidores do grupo nitro, apresentaram atividades que variaram de boa a moderada, cujo perfil está relacionado de acordo com o tipo de célula avaliada. Neste sentido os derivados nitroaldeídicos, **2(A,B)** apresentaram diferentes perfis citotóxicos, onde **2A** (entrada 1) mostrou atividade somente para a linhagem HCT-8, enquanto **2B** (entrada 7) para todas linhagens celulares. Quando comparada a atividade dos dois compostos, para as mesmas células, é possível observar que **2A** é 2,36 vezes mais ativo que **2B**, o que pode estar relacionado a subunidade MD.³⁶ Entretanto **2B** apresentou resultado para a linhagem HL60, aproximadamente 20 vezes maior que **2A**, onde a subunidade DM

parece ser relevante. Com relação às demais células, **2B** apresentou atividade moderada para SFZ295 e MDA-MB435.

A redução do perfil de atividade em torno de 3,4 vezes para o derivado **3A** (entrada 2) comparado a **2A** sugere que grupos aceptores de ligação de hidrogênio são melhor reconhecidos pelas células HCT-8 que doadores de ligação de hidrogênio. Em adição, a diferença de polaridade entre os compostos parece indicar a relevância da existência de interações hidrofóbicas ou mesmo acesso dos compostos ao meio intracelular, onde ocorrerá a ativação do grupo nitro. O mesmo perfil é observado para o derivado **3B** (entrada 8) quando comparado a **2B** com redução entre 1,34 e 18,1 vezes considerando as células avaliadas. Em especial, destacamos a maior redução da citotoxicidade para a linhagem HL60.

Considerando os nitrocloroderivados **4(A,B)**, de uma maneira geral, apresentaram melhores perfis para diferentes células em cada uma de suas séries, o que pode estar relacionado ao perfil alquilante dessas substâncias. **4A** (entrada 3) apresentou melhor perfil que **4B** (entrada 9) para as células testadas, com exceção da linhagem HL60, cujo perfil pode estar associado a subunidade MD. A troca bioisostérica do grupo hidroxila dos derivados **3(A,B)** pelo grupo cloro nos derivados **4(A,B)** sugere que o perfil de hidrofobicidade e, conseqüentemente, o acesso ao meio intracelular parece ser crucial para a atividade citotóxica.

Para todas as séries (**A,B** e **a,b**) (entradas 4-6 e 10-12), os derivados amínicos, na forma de íons positivos, não apresentaram atividade citotóxica, o que reforça a idéia de que grupos hidrofílicos parecem não acessar o interior da célula. Neste sentido levantamos duas hipóteses: i. a atividade esteja relacionada ao acesso ao meio intracelular, no qual o grupo nitro é ativado à espécie ânion-radical, onde os respectivos derivados amínicos não seriam internalizados na célula, permanecendo em meio aquoso; ii. caso alcançassem o meio intracelular, os radicais-livres formados, e entre eles o radical hidroxila (agente citotóxico gerado *in situ*), seriam inativados pela facilidade de abstração do hidrogênio do íon amônio, dependente do pH do meio.

Uma vez que o acesso ao meio intracelular depende do coeficiente de partição (logP) das espécies avaliadas, resolvemos avaliar teoricamente o perfil de hidrofobicidade e acidez dos compostos avaliados utilizando o software ACD/Structure Design Suite V.11, cujos resultados estão apresentados na Tabela 17

Tabela 17 - Determinação teórica de parâmetros físico-químicos: Coeficiente de partição (logP), acidez e basicidade dos derivados-alvo.

Entrada	Composto	LogP	LogD _{7,4}	pKaH	% ionização (pH 7,4)
1	2A	1,56	1,56	--	--
2	3A	1,04	1,04	--	--
3	4A	2,49	2,49	--	--
4	5A	1,18	1,16	6,08	41,66
5	6A	2,76	2,01	8,06	82,04
6	7A	0,92	0,42	7,95	78,01
7	2B	2,18	2,18	--	--
8	3B	0,97	0,97	--	--
9	4B	2,42	2,42	--	--
10	5B	1,11	1,06	6,51	11,41
11	6B	2,69	1,95	8,06	82,04
12	7B	0,78	0,18	8,10	83,36
13	1a	1,05	1,05	--	--
14	8a	0,9	0,9	--	--
15	9a	2,35	2,35	--	--
16	10a	1,04	0,93	6,86	22,38
17	11a	2,62	1,26	8,75	95,72
18	12a	0,78	0,18	8,10	83,36
19	1b	1,61	1,61	--	--
20	8b	0,77	0,77	--	--
21	9b	2,22	2,22	--	--
22	10b	0,91	0,78	6,94	25,74
23	11b	2,49	1,13	8,75	95,72
24	12b	0,66	0,07	8,06	82,04

Correlacionando com o perfil de citotoxicidade, os resultados sugerem que compostos com coeficientes de partição (logP) a partir de 1,56 acessam o meio intracelular e apresentam perfil satisfatório. Neste contexto, além dos compostos

2(A,B) e **4(A,B)** (entradas 1, 3, 7 e 9), somente o derivado **6A** (entrada 5) apresenta logP acima do limite 1,56 bem como coeficiente de distribuição (logD) em torno de 2,01. Entretanto, como apresenta grupo amino básico com pKaH 8,06, seu percentual de ionização em pH 7,4 é de 82,04%, o que significa que apenas 17,96% das moléculas estão na forma neutra com logP 2,49. Ao acessar o interior da célula, um novo equilíbrio deverá ocorrer, o qual é dependente do pH intracelular. O mesmo acontece com o derivado **6B**.

Considerando as séries **a** e **b**, temos que os derivados **1(a,b)** e **9(a,b)** (entradas 13 e 19; 15 e 21) atendem aos requisitos de hidrofobicidade, entretanto não possuem o grupo nitro, onde a ausência de atividade citotóxica corrobora o referido grupo funcional como essencial para a atividade, ou seja farmacofórico. Os derivados **11(a,b)** apresentam logD abaixo de 1,56, o que sugere que seriam inativos, mesmo contendo o grupo nitro.

Finalmente, o piperonal (**1a**), safrol (**13**) e metronidazol (**14**) foram avaliados para fins comparativos, utilizando as mesmas linhagens. Essas amostras não apresentaram perfil citotóxico. O derivado **13** apresenta logP 3,1 acima do limite 1,56, mas não contém o grupo farmacofórico, enquanto **14** apresenta logP e logD em torno de 0,01, devendo permanecer na fase aquosa, confirmando os resultados citados na literatura^{43,44} a respeito do perfil destes compostos (Tabela 18).

Tabela 18 - Resultados da avaliação citotóxica para o piperonal, safrol e metronidazol

Linhagens celulares – IC ₅₀ nM (IC 95%)				
Amostras	HCT-8	SF295	HL60	MDAMB-435
1a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
13	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
14	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s.: atividade não significativa

6 – CONCLUSÕES

A metodologia sintética empregada para a obtenção dos derivados, em ambas as séries, mostrou-se convergente, como convém a Química Orgânica Medicinal. Estratégias sintéticas clássicas envolvendo reações como nitração aromática e reações em forno de microondas convencional permitiram a obtenção dos compostos-alvo em rendimentos satisfatórios.

A caracterização por meio de espectroscopia de IV e RMN (^1H , ^{13}C) nos permitiram identificar todas as moléculas ratificando a presença dos respectivos grupos funcionais de todas as etapas da metodologia sintética.

De acordo com a avaliação citotóxica os derivados da serie **a** e **b** não apresentaram atividade relevante para as linhagens utilizadas revelando que a redução do grupo nitro é fundamental para o estabelecimento da atividade biológica e ratificando que é o grupo farmacofórico para esta classe de compostos. Foi demonstrado que a subunidade MD é especialmente significativa quando comparada a subunidade DM.

Os compostos nitroaldeídicos mostraram ser mais sensíveis as linhagens HL60 e HCT-8, respectivamente. Os nitroclorados apresentaram melhores perfis para todas as linhagens. Além da atividade pela redução do grupo nitro, o cloro presente nessas moléculas apresenta perfil aquilante melhorando a atividade citotóxica. Os derivados nitroamínicos não apresentaram atividades citotóxicas significativas, nos levando a hipótese de que a atividade citotóxica acontece na região hidrofóbica.

O piperonal, safrol, e metronidazol não foram citotóxicos para as linhagens celulares utilizadas, confirmando resultados citados na literatura. As demais amostras não apresentaram citotoxicidade nas condições dos testes realizados.

7 – PARTE EXPERIMENTAL

7.1 – Generalidades, materiais e métodos

Os solventes e reagentes utilizados nas reações foram tratados previamente, como descritos a seguir:

- Trietilamina (TEA), acetonitrila (MeCN), diclorometano (CH_2Cl_2) e clorofórmio (CHCl_3) foram tratados com hidreto de cálcio (CaH_2) e destilados previamente antes do uso.
- Aminas foram destiladas a vácuo.

A evaporação dos solventes foi realizada à pressão reduzida em evaporador rotatório, em sistemas de alto vácuo, com pressão de 10 mmHg.

A determinação dos pontos de fusão foi realizada em aparelho Quimis 340/23, não corrigidos.

Nas cromatografias analíticas de camada fina (c.c.d.), foram utilizadas cromatofolhas (5 x 1,5 cm) de alumínio de Kieselgel 60 F₂₅₄ com espessura 0,25 mm (Merck). A visualização das substâncias em c.c.d. foi feita em lâmpada de ultra violeta (UV) (254-366 nm) ou por revelação com iodo.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos por espectrofotômetro Bomem Hartmann & Braun (MB- 100), utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) ou na forma de filme líquido em placa de cloreto de sódio (NaCl). Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em aparelho Mercury Plus 300. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado CDCl_3 , referência interna do RMN ^{13}C , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna para o RMN ^1H . Os valores de deslocamento químico (δ) são referidos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por

integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); tripleto (t); multipletto (m) e sinal largo (sl).

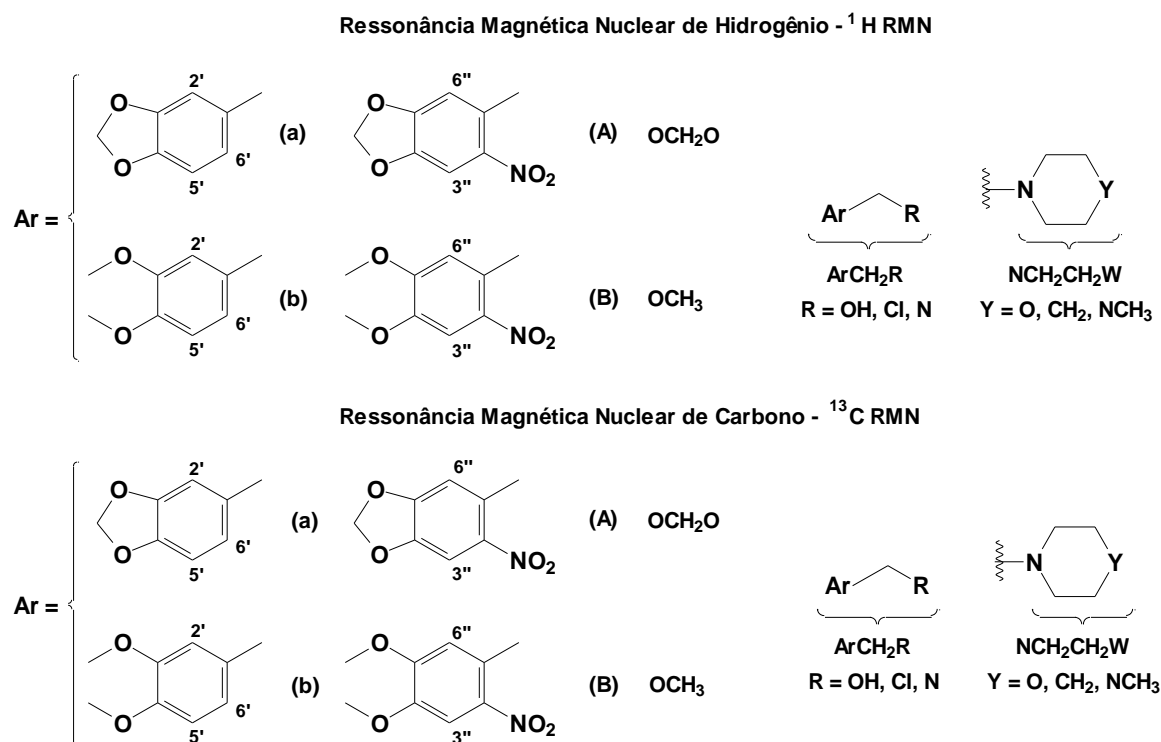
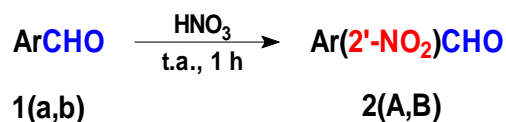


Figura 10 - Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em RMN ^1H e RMN ^{13}C

A citotoxicidade das amostras foi avaliada pelo método Alamar Blue.⁴² As amostras foram diluídas em DMSO na concentração estoque de 5 mg/mL. As linhagens utilizadas, MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leucemia), HCT-8 (côlon) e SF295 (glioblastoma) foram cedidas pelo Mercy Children's Hospital, tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37°C e atmosfera contendo 5% de CO_2 . Os compostos foram incubados durante 72 horas em concentrações que variaram de 25 a 0,048 $\mu\text{g/mL}$. As células foram plaqueadas em placas de 96 cavidades nas seguintes densidades: $0,3 \times 10^6$ (HL60), $0,6 \times 10^5$ (SF295 e HCT-8) e $0,1 \times 10^6$

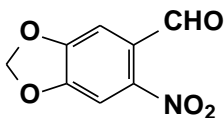
(MDA-MB435). As absorvâncias foram obtidas com o auxílio de um espectrofotômetro de placa a 550 nm.

7.2 – Obtenção dos nitrobenzaldeídos 2(A,B)



A um balão (100 mL) contendo 1,00 g (6,660 mmol) do piperonal (**1a**) ou LDT-172 (**1b**), foi adicionado HNO₃ concentrado (13 mL) e ácido sulfúrico (1 mL). A solução permaneceu por 1 hora sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Ao final deste tempo, a solução foi vertida para um béquer de 100 mL contendo água com gelo picado e em seguida filtrada a vácuo. Após completa secagem o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com hexano, seguido de hexano e diclorometano numa proporção de 5:8, fornecendo os nitrocompostos correspondentes.

6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (2A)



Sólido amarelo, 96%;

R_f = 0,8 (CHCl₃:EtOH 5%);

p.f. = 91-92 °C;

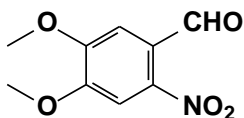
Fórmula molecular: C₈H₅NO₅

IV (KBr) ν_{máx} cm⁻¹: 3410 (ν_{CHO}); 2925 (ν_{as} CH₂); 2847 (ν_s CH₂); 1681 (ν_{C=O}); 1518 (ν_{as} NO₂); 1330 (ν_s NO₂); 1273 (ν_{as} ArC-O-C); 1126 (ν_{as} C-O-C); 1020 (ν_s C-O-C).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,21 (s, 2H, OCH_2O); 7,38 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,58 (s, 1H, Ar-H-3''); 10,31 (s, 1H, Ar-CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 104,8 (OCH_2O); 105,4 (Ar-3''-C); 107,4 (Ar-6''-CH); 127,9 (Ar-1''-C-CHO); 146,1 (Ar-2''-C); 151,7 (Ar-5''-CH); 152,3 (Ar-4''-C); 188,5 (Ar-CHO).

4,5-dimetóxi-2-nitrobenzaldeído (2B)



Sólido Amarelo, 93%;

$R_f = 0,8$ (CHCl_3 :EtOH 5%);

p.f. = 131-133 °C;

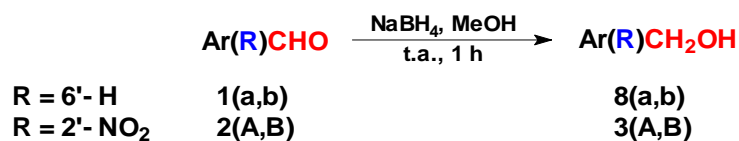
Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3410 (ν_{CHO}); 2943 ($\nu_{\text{as CH}_2}$); 2923 ($\nu_{\text{s CH}_2}$); 2850 ($\nu_{\text{s OCH}_3}$); 1686 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1521 ($\nu_{\text{as NO}_2}$); 1329 ($\nu_{\text{s NO}_2}$); 1285 ($\nu_{\text{as ArC-O-C}}$); 1162 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$); 1061 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$).

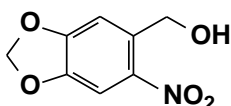
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,01 (s, 3H, OCH_3); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 7,39 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,59 (s, 1H, Ar-H-3''); 10,42 (s, 1H, Ar-CHO)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 56,9 (OCH_3); 57,0 (OCH_3); 107,4 (Ar-3''-C); 109,9 (Ar-6''-CH); 125,7 (Ar-1''-C-CHO); 144,1 (Ar-2''-C); 152,6 (Ar-5''-CH); 153,4 (Ar-4''-C); 187,9 (Ar-CHO).

7.3 – Obtenção dos álcoois 3(A,B) e 8(a,b).



A um balão (100 mL) contendo uma solução de 0,5 g do aldeído correspondente em metanol (15 mL), sob banho de gelo, foi adicionado, pouco a pouco, boroidreto de sódio (2,0 eq). A solução permaneceu por 1 hora sob agitação vigorosa. Ao final deste tempo, o excesso do agente redutor foi desativado com HCl 10% (10 mL) sob banho de gelo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente à pressão reduzida, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com clorofórmio, fornecendo os álcoois correspondente.

6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanol (3A)

Sólido amarelo, 97%;

R_f = 0,4 (CHCl₃:EtOH 5%);

p.f. = 95-96 °C;

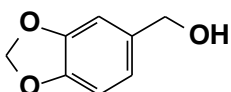
Fórmula molecular: C₈H₇NO₅

IV (KBr) ν_{máx} cm⁻¹: 3524 (νOH); 2917 (ν_{as} CH₂); 2614 (ν_s CH₂); 1617 (νC=C); 1505 (ν_{as} NO₂); 1323 (ν_s NO₂); 1273 (ν_{as} ArC-O-C); 1127 (ν_{as} C-O-C); 1057 (ν_s C-O-C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,62 (sl, 1H, Ar-CH₂OH); 4,85 (s, 2H, Ar-CH₂OH); 6,18 (s, 2H, OCH₂O); 7,19 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,61 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 62,75 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 103,0 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 105,7 (Ar-6''-C); 108,5 (Ar-3''-CH); 134,7 (Ar-1''- $\underline{\text{C}}$ -C); 141,9 (Ar-2''- C); 147,2 (Ar-4''-C); 152,6 (Ar-5''-C).

2-(1,3-benzodioxol-5il)metanol (8a)



Sólido branco, 96%;

$R_f = 0,5$ (CHCl_3 :EtOH 5%);

p.f. = 54-56 °C;

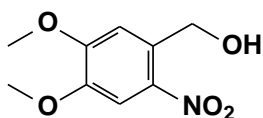
Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3292 (ν_{OH}); 2903 ($\nu_{\text{s CH}_2}$); 1500 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$); 1248 ($\nu_{\text{as ArC-O-C}}$); 1096 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$); 1014 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,56 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 5,94 (s, 2H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 6,78 (dd, 1H, $^3\text{J} = 8,16 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1,88 \text{ Hz}$, Ar-H-5''); 6,85 (s, Ar-H-2''); 7,26 (dd, 1H, $^3\text{J} = 8,16 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1,88 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H-6'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 65,4 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$); 101,2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 108,1 (Ar-6''-C); 120,7 (Ar-3''-CH); 135,0 (Ar-1''- $\underline{\text{C}}$ -C); 147,3 (Ar-2''- C); 148,0 (Ar-4''-C); 148,3 (Ar-5''-C).

4,5-dimetóxi-2-nitrofenilmetanol (3B)



Sólido amarelo, 80%;

$R_f = 0,4$ (CHCl_3 :EtOH 5%);

p.f. = 146-148 °C;

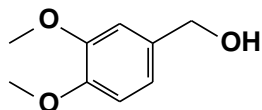
Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_5$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3410 (ν_{OH}); 3016 ($\nu_{\text{=CH}}$); 2980 ($\nu_{\text{as CH}_2}$); 2926 ($\nu_{\text{s CH}_2}$); 2846 ($\nu_{\text{s OCH}_3}$); 1617 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$); 1521 ($\nu_{\text{as NO}_2}$); 1321 ($\nu_{\text{s NO}_2}$); 1278 ($\nu_{\text{as ArC-O-C}}$); 1157 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,98 (s, 3H, OCH_3); 4,94 (d, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{OH}$); 7,17 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,68 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 56,6 (OCH_3); 56,7 (OCH_3); 62,9 ($\text{Ar-CH}_2\text{OH}$); 108,3 (Ar-6''-C); 111,11 (Ar-3''-CH); 132,6 (Ar-1''-C-CH_2); 139,9 (Ar-2''-C); 148,1 (Ar-5''-C); 154,1 (Ar-4''-C).

3,4-dimetóxiifenilmetanol (8b)



Líquido incolor, 98%;

$R_f = 0,5$ (CHCl_3 :EtOH 5%);

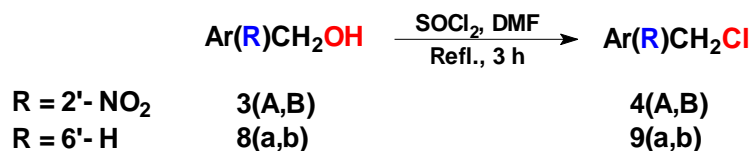
Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$

IV (filme) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3422 (ν_{OH}); 3000 ($\nu_{\text{=CH}}$); 2937 ($\nu_{\text{as CH}_2}$); 2836 ($\nu_{\text{s OCH}_3}$); 1598 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1262 ($\nu_{\text{as ArC-O-C}}$); 1127 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$).

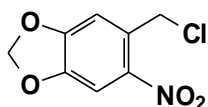
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,01 (sl, 1H, $\text{Ar-CH}_2\text{OH}$); 4,60 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{OH}$); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 6,81 (s, dd, 1H, $^3\text{J} = 8,16 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1,88 \text{ Hz}$, Ar-H-2''); 6,91 (dd, 1H, $^3\text{J} = 8,16 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1,88 \text{ Hz}$, Ar-H-5''); 7,25 (1H, Ar-H-6'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 65,2 ($\text{Ar-CH}_2\text{OH}$); 55,9 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 110,6 (Ar-6''-C); (Ar-3''-CH); 119,5 (Ar-1''-C-C); 133,8 (Ar-2''-C); 148,6 (Ar-4''-C); 149,1 (Ar-5''-C).

7.4 – Obtenção dos cloretos 4(A,B) e 9(a,b)



A um balão (10 mL) contendo uma mistura de 0,3 g do álcool correspondente e DMF (3 gotas) foram adicionado cloreto de tionila (5 mL, 45 eq). A mistura permaneceu em refluxo por 3 horas sob agitação vigorosa. Ao final deste tempo, o excesso de cloreto de tionila foi destilado e o resíduo reacional misturado a gel de sílica. O material foi purificado por cromatografia em coluna flash de gel de sílica eluída com diclorometano, fornecendo os cloretos desejados.

5-clorometil-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol (4A).

Sólido amarelo, 94%;

R_f = 0,7 (CHCl₃:EtOH 5%);

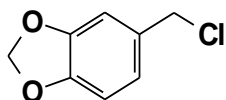
p.f. = 79-80 °C;

Fórmula molecular: C₈H₆NO₄Cl

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2915 ($\nu_{\text{=CH}}$); 2847 ($\nu_{\text{as CH}_2}$); 1617 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1507 ($\nu_{\text{as NO}_2}$); 1332 ($\nu_{\text{s NO}_2}$); 1263 ($\nu_{\text{as ArC-O-C}}$); 1127 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$); 1032 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$); 609 (ν_{Cl})

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,85 (s, 2H, Ar-CH₂Cl); 6,18 (s, 2H, OCH₂O); 7,19 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,61 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 43,3 (Ar-CH₂Cl); 103,3 (OCH₂O); 105,8 (Ar-6''-CH); 110,2 (Ar-3''-CH); 129,3 (Ar-1''-C-C); 141,9 (Ar-2''-CH); 147,9 (Ar-4''-C); 152,0 (Ar-5''-C).

5-clorometilbenzo[d][1,3]dioxol (9a)

Líquido incolor, 93%;

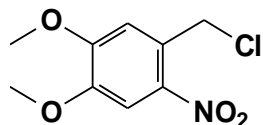
$R_f = 0,65$ (CHCl_3 :EtOH 5%);

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$

IV (Filme) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2847 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$); 1737 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1503 ($\nu_{\text{as}} \text{NO}_2$); 1364 ($\nu_{\text{s}} \text{NO}_2$); 1250 ($\nu_{\text{as}} \text{ArC-O-C}$); 1100 ($\nu_{\text{as}} \text{C-O-C}$); 1038 ($\nu_{\text{s}} \text{C-O-C}$); 729 (ν_{Cl}).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,52 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{Cl}$); 5,93 (s, 2H, OCH_2O); 6,88 (s, 1H, Ar-H-2'); 6,94 (dd, 1H, $^3J = 8,70 \text{ Hz}$, $^4J = 1,88 \text{ Hz}$, Ar-H-5'); 7,61 (dd, 1H, $^3J = 8,70 \text{ Hz}$, $^4J = 1,88 \text{ Hz}$, Ar-H-6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 46,3 ($\text{Ar-CH}_2\text{Cl}$); 101,6 (OCH_2O); 108,1 (Ar-2'-CH); 108,5 (Ar-5'-CH); 122,0 (Ar-6'-CH); 131,5 (Ar-1'-C-C); 148,2 (Ar-3'-C); 148,3 (Ar-4'-C).

1-clorometil-4,5-dimetóxi-2-nitrobenzeno (4B)

Sólido amarelo, 98%;

$R_f = 0,7$ (CHCl_3 :EtOH 5%);

p.f. = 76-78 °C;

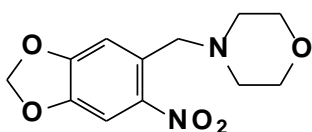
Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{Cl}$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2915 (ν_{CH}); 2851 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$); 1615 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1518 ($\nu_{\text{as}} \text{NO}_2$); 1333 ($\nu_{\text{s}} \text{NO}_2$); 1277 ($\nu_{\text{as}} \text{ArC-O-C}$); 1175 ($\nu_{\text{as}} \text{C-O-C}$); 1059 ($\nu_{\text{s}} \text{C-O-C}$); 626 (ν_{Cl})

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H, OCH_3); 3,99 (s, 3H, OCH_3); 4,99 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{Cl}$); 7,08 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,66 (s, 1H, Ar-H-3'').

mesmas condições. Ao final deste tempo, a solução foi misturada a gel de sílica. O material foi cromatografado em coluna de gel de sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio e etanol numa proporção de 10:1, fornecendo a aminas correspondentes.

6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il(1,4)-oxazian-4-ilmetano (5A)



Líquido amarelo, 86%

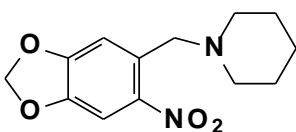
$R_f = 0,3$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,68 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,75 (s, 2H, Ar CH_2N); 6,09 (s, 2H, OCH_2O); 7,18 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,42 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 53,8 (Ar CH_2N); 59,7 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 67,2 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 103,0 (OCH_2O); 105,9 (Ar-6''-CH); 109,5 (Ar-3''-CH); 131,4 (Ar-1''- $\text{C}-\text{C}$); 143,4 (Ar-2''-C); 146,9 (Ar-4''-C); 151,8 (Ar-5''-C).

hexaidro-1-piridinil(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metano (6A)



Sólido amarelo, 96%

$R_f = 0,3$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

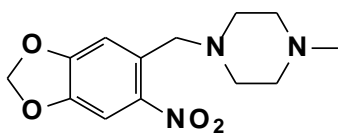
p.f.: 75 - 77 °C

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,38 (m, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,54 (m, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,37 (t, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,69 (s, 2H, Ar CH_2N); 6,08 (s, 2H, OCH_2O); 7,26 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,42 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 24,4 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26,3 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 54,6 (ArCH_2N); 60,0 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 102,8 (OCH_2O); 105,9 (Ar-6''-CH); 109,9 (Ar-3''-CH); 133,0 (Ar-1''-C-C); 143,4 (Ar-2''-C); 146,9 (Ar-4''-C); 152,3 (Ar-5''-C).

4-metilhexaidro-1-pirazinil(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5il)metano (7A)



Líquido amarelo, 85%

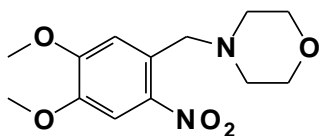
$R_f = 0,3$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,22 (s, 3H, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 2,32 (t, 2H, $J^3 = 3,9$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 2,41 (t, 2H, $J^3 = 3,9$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 3,69 (s, 2H, ArCH_2N); 6,02 (s, 2H, OCH_2O); 7,11 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,35 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 45,9 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 53,0 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$); 55,0 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 59,0 (ArCH_2N); 102,7 (OCH_2O); 105,6 (Ar-6''-CH); 109,4 (Ar-3''-CH); 131,6 (Ar-1''-C-C); 143,1 (Ar-2''-C); 146,6 (Ar-4''-C); 152,6 (Ar-5''-C).

4,5-dimetóxi-2-nitrofenil(1,4-oxazian-4-il)metano (5B)



Líquido amarelo, 83%

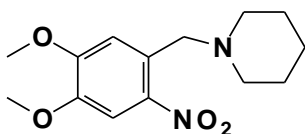
$R_f = 0,4$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,49 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,71 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,84 (s, 2H, ArCH_2N); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 3,95 (s, 3H, OCH_3); 7,26 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,55 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 53,5 (ArCH_2N); 56,2 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 59,4 (OCH_3); 59,6 (OCH_3); 66,9 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 108,0 (Ar-3''-C); 111,7 (Ar-6''-CH); 128,8 (Ar-1''-C-CH_2); 141,4 (Ar-2''-C); 147,4 (Ar-4''-CH); 152,7 (Ar-5''-C);

4,5- dimetoxi-2-nitrofenil(hexaidro-1-piridinil)metano (6B)



Sólido amarelo, 85%

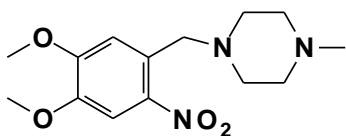
$R_f = 0,3$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (m, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,59 (m, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,44 (t, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,8 (s, 2H, ArCH_2N); 3,93 (s, 3H, OCH_3); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 7,39 (s, 1H, Ar-H-6''); 7,56 (s, 1H, Ar-H-3'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 24,0 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25,6 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 54,6 (ArCH_2N); 56,2 ($\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 59,3 (OCH_3); 59,5 (OCH_3); 107,8 (Ar-6''-CH); 111,7 (Ar-3''-C); 130,3 (Ar-1''-C-C); 141,2 (Ar-2''-C); 147,1 (Ar-4''-CH); 152,9 (Ar-5''-C);

4-metilhexaidro-1-pirazinil(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metano (7B)



Líquido amarelo, 80%

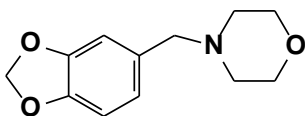
$R_f = 0,35$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,30 (s, 3H, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 2,40 (t, 2H, $^3J = 3,9$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 2,53 (m, 2H, $^3J = 3,9$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$);

de gel de sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio e etanol numa proporção de 10:1, fornecendo as aminas correspondentes.

benzo[d][1,3]dioxol-5-il(1,4-oxazian-4-il)metanoamínicos (10a).



Líquido incolor, 76%

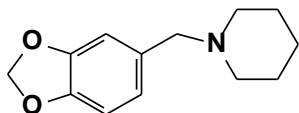
$R_f = 0,3$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,39 (t, 2H, Ar CH_2N); 3,69 (m, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5,95 (s, 2H, OCH_2O); 6,73 (dd, 1H, $^3J = 8,23$ Hz, $^4J = 1,65$ Hz, Ar-H-5'); 6,85 (dd, 1H, $^3J = 8,23$ Hz, $^4J = 1,65$ Hz, Ar-H-6'); 7,25 (s, Ar-H-2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 53,6 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 63,3 (Ar CH_2N); 67,2 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 101,1 (OCH_2O); 108,1 (Ar-2'-CH); 109,7 (Ar-5'-CH); 121,6 (Ar-6'-CH); 131,7 (Ar-1'-C-C); 146,8 (Ar-3'-C); 147,8 (Ar-4'-C).

benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hexaidro-1-piridinil)metano (11a)



Líquido amarelo, 83%

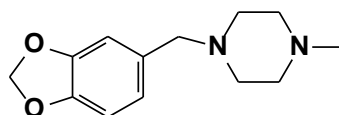
$R_f = 0,25$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,18 (m, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,18 (m, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,31 (t, 2H, $^3J = 6,70$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,32 (s, 2H, Ar CH_2N); 5,85 (s, 2H, OCH_2O); 6,66 (dd, 1H, $^4J = 8,23$ Hz, $^4J = 1,65$ Hz, Ar-H-5'); 6,66 (dd, 1H, $^3J = 8,23$ Hz, $^4J = 1,65$ Hz, Ar-H-6'); 6,78 (s, 1H, Ar-H-2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 53,6 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 53,6 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 63,3 (Ar- CH_2N); 67,1 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 101,0 (OCH_2O); 108,0 (Ar-2'-C); 109,6 (Ar-5'-CH); 122,4 (Ar-6'-CH); 131,8 (Ar-1'-C-C); 146,8 (Ar-3'-C); 147,8 (Ar-4'-C);

benzo[d][1,3]dioxol-5-il(4-metilhexaidro-1-pirazinil)metano (12a)



Líquido amarelo, 85%

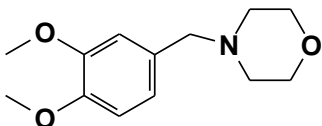
$R_f = 0,3$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 2,38 (t, 2H, $^3J = 3,9$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 2,63 (t, 2H, $^3J = 3,9$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 3,33 (s, 2H, Ar- CH_2N); 5,85 (s, 2H, OCH_2O); 6,66 (dd, 1H, $^3J = 8,23$ Hz, $^4J = 1,65$ Hz, Ar-H-5''); 6,77 (dd, 1H, $^3J = 8,23$ Hz, $^4J = 1,65$ Hz, Ar-H-6''); 7,20 (s, 1H, Ar-H-2'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 46,0 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 52,9 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 55,1 (Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 62,7 (Ar- CH_2N); 100,8 (OCH_2O); 107,8 (Ar-2'-C); 109,5 (Ar-5'-CH); 122,3 (Ar-6'-CH); 132,1 (Ar-1'-C-C); 146,6 (Ar-3'-C); 147,6 (Ar-4'-C).

3,4-dimetóxifenil(1,4-ozazian-4-il)metano (10b)



Líquido incolor, 60%

$R_f = 0,35$ (CHCl_3 :EtOH 1%)

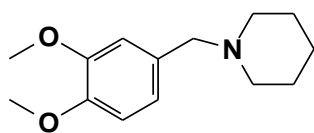
Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,99 (t, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,99 (m, 2H, $^3J = 7,0$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,84 (t, 2H, Ar- CH_2N); 3,91 (s, 3H, OCH_3);

3,94 (s, 3H, OCH₃); 6,81 (dd, 1H, ³J = 8,36 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, Ar-H-5'); 6,87 (dd, 1H, ³J = 8,36 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, Ar-H-6'); 7,20 (s, 1H, Ar-H-2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 51,9 (Ar-CH₂NCH₂CH₂O); 56,1 (OCH₃); 56,3 (OCH₃); 64,8 (ArCH₂N); 64,8 (Ar-CH₂NCH₂CH₂O); 109,0 (Ar-2'-CH); 110,6 (Ar-5'-CH); 119,4 (Ar-6'-CH); 134,1 (Ar-1'-C-C); 148,8 (Ar-3'-C); 149,0 (Ar-4'-C).

3,4-dimetóxfenil(hexaidro-1-piridinil)metano (11b)



Líquido amarelo, 85%

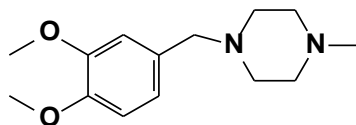
R_f = 0,3 (CHCl₃:EtOH 1%)

Fórmula molecular: C₁₄H₂₁NO₂

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 2H, ³J = 6,70 Hz, Ar-CH₂NCH₂CH₂CH₂); 1,13 (m, 2H, ³J = 6,70 Hz, Ar-CH₂NCH₂CH₂CH₂); 2,35 (t, 2H, ³J = 6,70 Hz, Ar-CH₂NCH₂CH₂CH₂); 3,38 (s, 2H, ArCH₂N); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 6,75 (dd, 1H, ³J = 8,36 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, Ar-H-5'); 6,77 (dd, 1H, ³J = 8,36 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, Ar-H-6'); 6,85 (s, Ar-H-2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 53,6 (Ar-CH₂NCH₂CH₂CH₂); 53,6 (Ar-CH₂NCH₂CH₂CH₂); 63,3 (ArCH₂N); 67,1 (Ar-CH₂NCH₂CH₂CH₂); 55,9 (OCH₃); 56,0 (OCH₃); 108,0 (Ar-5'-CH); 109,6 (Ar-2'-C); 122,4 (Ar-6'-CH); 131,8 (Ar-1'-C-C); 146,8 (Ar-3'-C); 147,8 (Ar-4'-C).

3,4-dimetóxfenil(4-metilhexaidro-1-piridinil)metano (12b)



Líquido amarelo, 60%

R_f = 0,35 (CHCl₃:EtOH 1%)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂O₂

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,22 (s, 2H, Ar-CH₂NCH₂CH₂NCH₃); 2,40 (t, 2H, ³J = 5,4 Hz, Ar-CH₂NCH₂CH₂NCH₃); 2,40 (t, 2H, ³J = 5,4 Hz, Ar-CH₂NCH₂CH₂NCH₃);

3,38 (s, 2H, ArCH₂N); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 6,74 (dd, 1H, ³J = 8,36 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, Ar-H-5'); 6,82 (dd, 1H, ³J = 8,36 Hz, ⁴J = 2,25 Hz, Ar-H-6'); 7,20 (s, 1H, Ar-H-2').

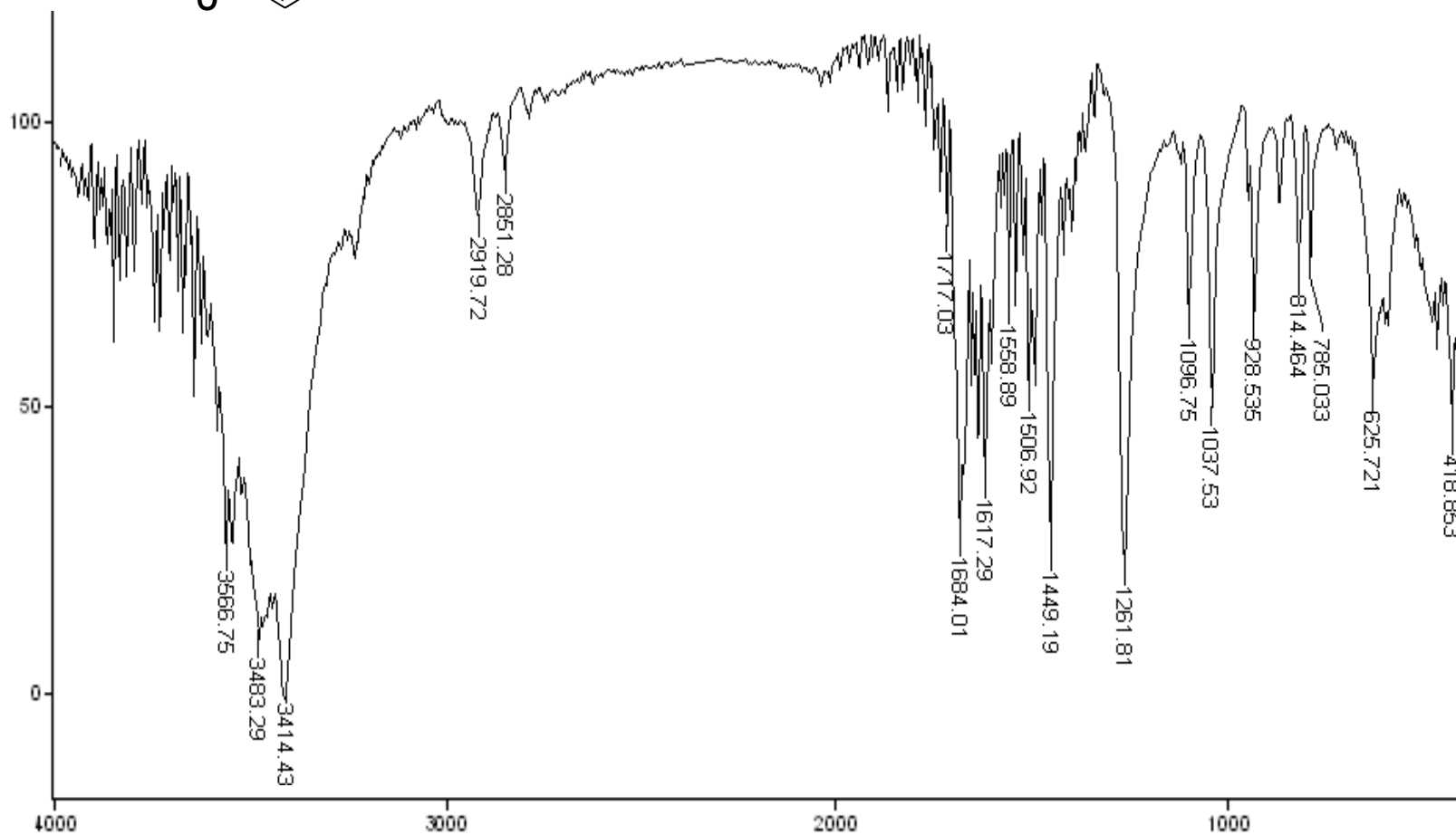
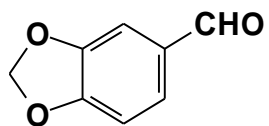
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 46,0 (Ar-CH₂NCH₂CH₂NCH₃); 52,9 (Ar-CH₂NCH₂CH₂NCH₃); 55,1 (Ar-CH₂NCH₂CH₂NCH₃); 55,9 (ArCH₂N); 62,7 (OCH₃); 62,7 (OCH₃); 110,8 (Ar-5'-CH); 112,3 (Ar-2'-C); 121,3 (Ar-6'-CH); 130,8 (Ar-1'-C-C); 148,2 (Ar-3'-C); 148,9 (Ar-4'-C).

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Onu, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*. Wiley- VCH , 2001.
2. Olah, A. G.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *Nitration Methods and Mechanisms*. VCH: New York, 1989.
3. Olah, G. A.; Narang, S. C.; Olah, J. A.; Lammertsma, K. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 4487.
4. Euler, E. *Lieb. Ann. Chem.* **1903**, *330*, 280.
5. Wheland, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 900.
6. Hugles, E. D.; Ingold, C. K.; Reed, R. I. *Nature* **1946**, *158*, 448.
7. Olah, G. A.; Kuhn, S.; Mlinko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 4257.
8. Coombes, R. D.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 800.
9. Clayden, J., *Organic Chemistry*, Oxford: Oxford University Press, 2001.
10. Freemantle, M. M. *Chem. Eng. News* **1996**, *7*.
11. Claudhuri, M. K.; Kar, M.; Hussain, S.; Bharadway, S. K. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 910-923.
12. Dove, M. F. A.; Manz, B.; Montgomery, J.; Pattenden, G.; Wood, S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 1589.
13. Samajdar, F.; Becker, F.; Nanik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8017.
14. Smith, K.; Musson, A.; Deboos, G. A. *J. Chem.* **1998**, *63*, 8448.
15. Bakand, R. R.; Smallridge, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6767.
16. Rozenski, J.; De Raunter, P.; Verplanken, H. *Quant. Struct. Act. Relat.* **1995**, *14*, 134.
17. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química medicinal*. In *As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*; Artmed Editora: Porto Alegre, 2001.
18. Horrocks, S. M.; Jung, Y. S.; Huwe, J. K.; Harvey, R. B.; Ricke, S. C.; Carstens, G. E.; Callaway, T. R.; Anderson, R. C.; Ramlachan, N.; Nisbet, D. *J. J. Food Sci.* **2007**, *72*, M50.
19. Raether, W.; Hanel, H. *Parasitol. Res.* **2003**, *90*, S19.
20. Dodd, M. C.; Stillman, W. B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1944**, *82*, 11.
21. Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Química Farmacêutica*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1988.
22. Herlich, P.; Schweigel, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, *73*, 3385.
23. Katzung, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2001.
24. Viodé, C.; Bettache, N.; Cenas, N.; Krauth-Siegel, R. L.; Chauvière, G.; Bakalara, N.; Périê, J. *Biochem. Pharmac.* **1998**, *57*, 549.

25. Paula, F. R.; Serrano, S. H. P.; Tavares, L. C. *Quím. Nova* **2009**, XY (00), 1-8.
26. Moreno, N. J. S.; Docampo, R. *Environ. Health Perpec.* **1985**, 64, 199-208.
27. <http://www.inca.gov.br>. INCA. (accessado 08 de Fevereiro de 2009).
28. Chabner, B. A.; Longo, D. L.; Cancer chemotherapy and biotherapy; 2a. ed., Lippincott-Raven, Filadélfia, 1996
29. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2005.
30. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1997, 66, 351–361.
31. Brozena, S. J.; Fenske, N. H.; Perez, I. R.; *Semin Surg Oncol* **1993**, 9(3), 165-173.
32. Pinto, L. W.; Chimelli, L.; *Arq. Neuropsiquiatr.* **2004**, 62(4), 1074-1078.
33. Hossfeld, D. K.; Leucemia. In: União Internacional Contra o Câncer. Manual de oncologia clínica. Trad. Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo; 1996.
34. Carrasco, H. A.; Espinoza, L. C.; Cardile, V.; Gallardo, C.; Cardona, W.; Lombardo, L.; Catalán, K. M.; Cuellar, M. F.; Russo, A. J. *Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19 (3), 543-548.
35. Almeida, V. L.; Leitão; Reina, L. C. B.; Montanari; C. A. e Donnici, C. L.; *Quim. Nova* **2005**, 28(1), 118-129.
36. Moreira, D. R. M.; Leite, A. C. L.; Ferreira, P. M. P.; Costa, P. M.; Costa-Lotufo, L. V.; Moraes, M. O.; Brondani, D. J. . P. C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 351-357.
37. Duarte, C. M.; Araújo-Júnior; J. X.; Parente; J. P & Barreiro, E. J; *Ver. Bras. Farm.* **1999**, 80 (1/2), 35-38.
38. Romeiro, L. A. S., *Ph.D. Thesis*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2002.
39. Varma, R. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1235.
40. Varma, S. R.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (12), 2039.
41. Spartan'06, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Avenue, suite 370, Irvine, CA 92612, 2006.
42. Zhi, J. Y.; Sriranganathan, N.; Vaught, T.; Arastu, S. K.; Anasar Ahmed., S.; *J. Immunol. Methods* **1997**, 210, 25-39.
43. Bendesky, A.; Menéndez, D.; Ostrosky-Wegman, P.; *Mutat. Res.* **2002**, 511, 133-144.
44. Chen, C. L.; Chi, C. W.; Chang, K. W.; Liu, T. Y. *Carcinogenesis* **1999**, 20 (12), 2331-2334.

Anexos

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

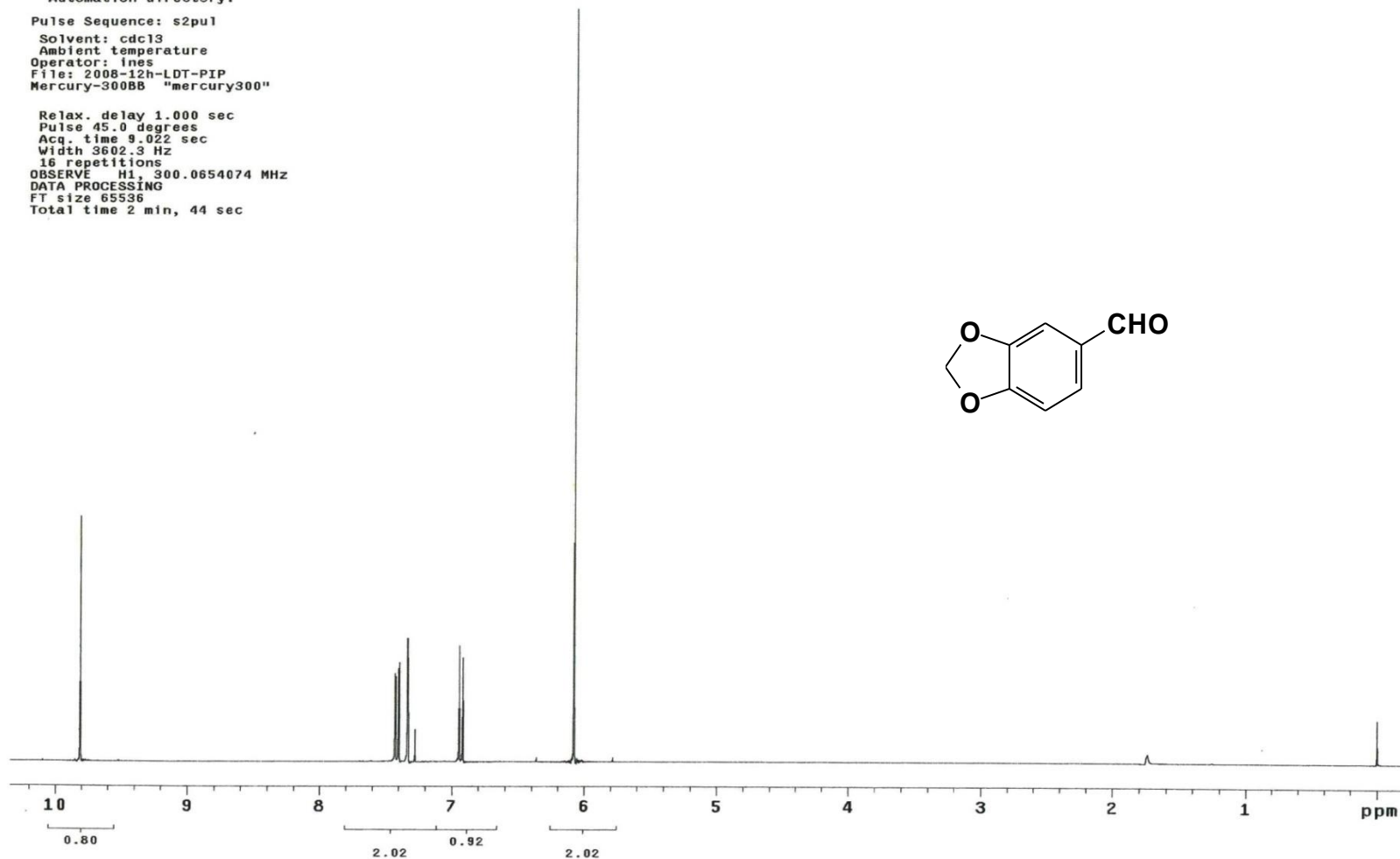
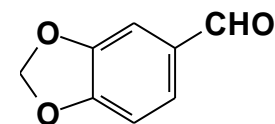
Espectro de IV: 1a (Piperonal)

2008-12h-LDT-PIP
Luciana

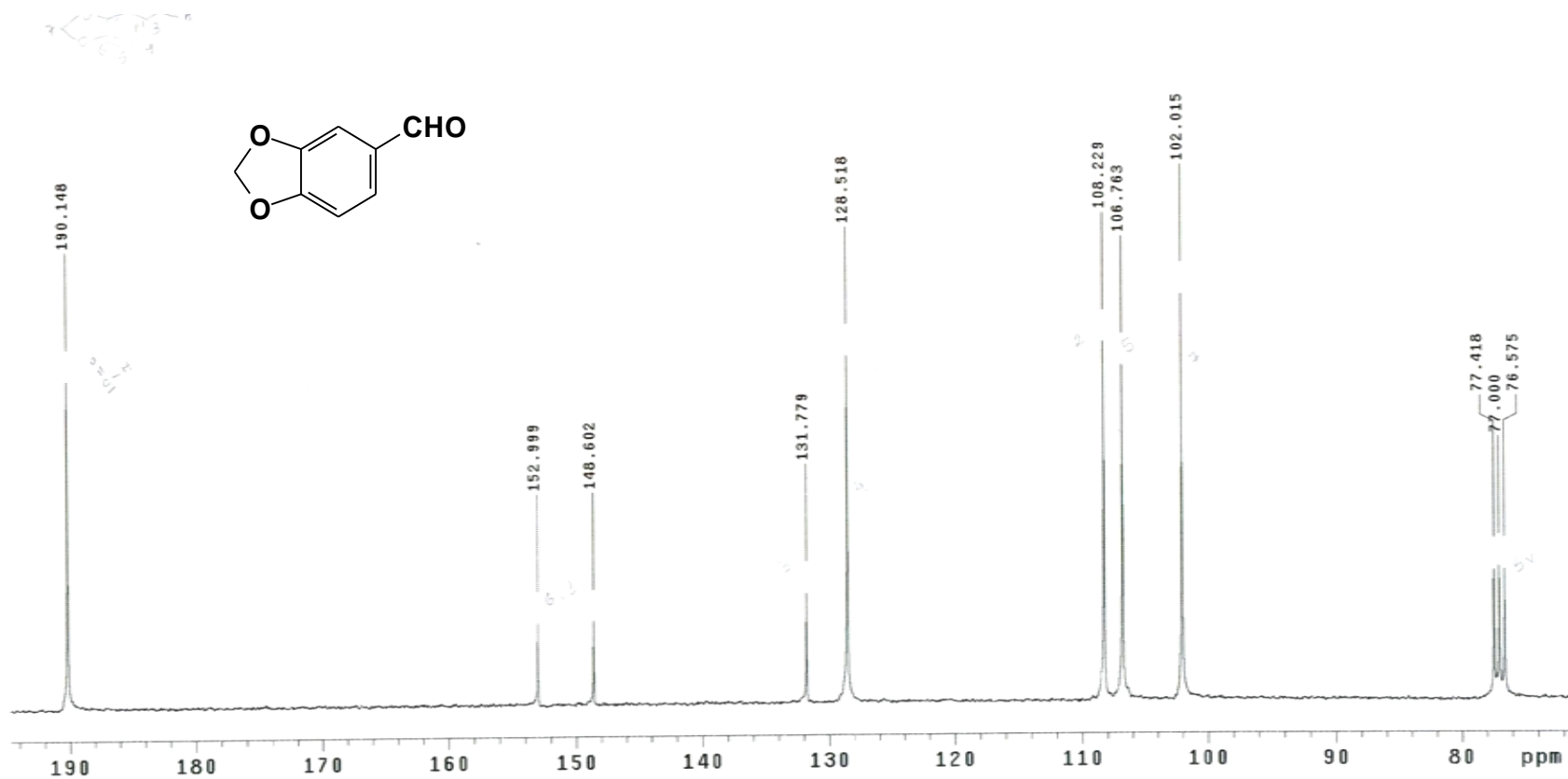
Automation directory:

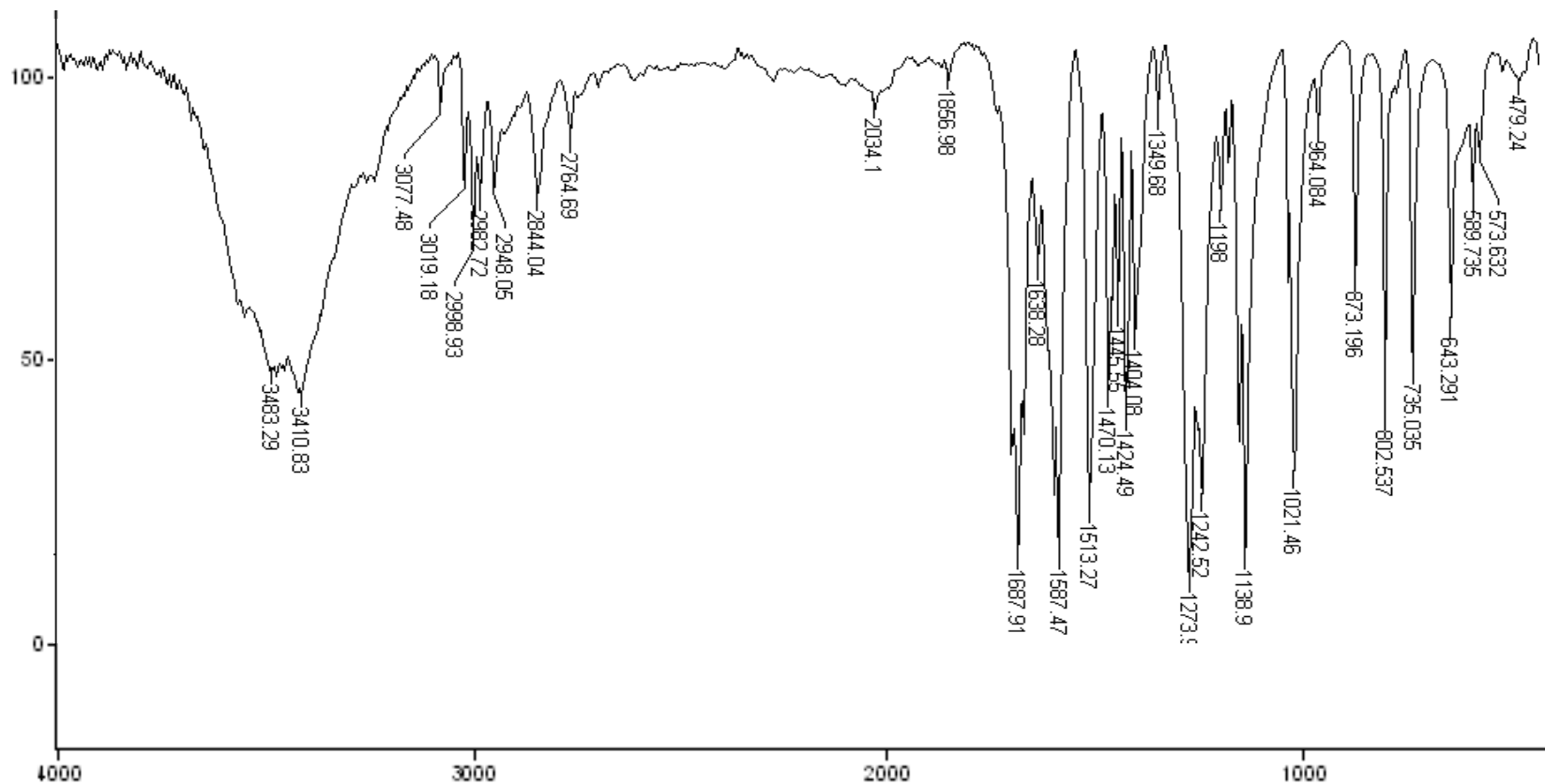
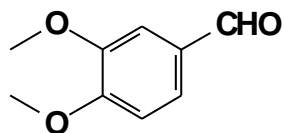
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
File: 2008-12h-LDT-PIP
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 9.022 sec
Width 3602.3 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 300.0654074 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 2 min, 44 sec



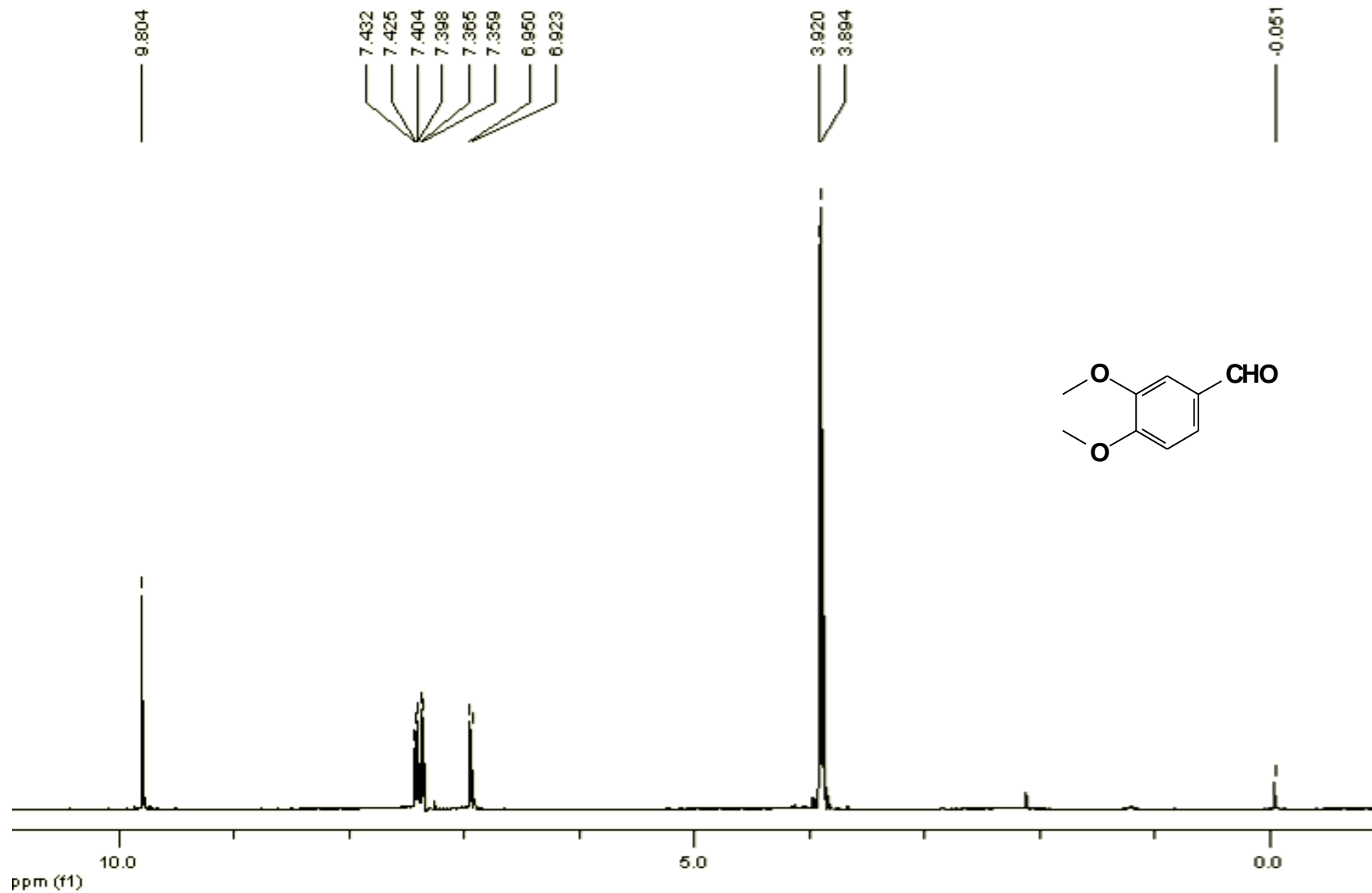
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 1a (Piperonal)

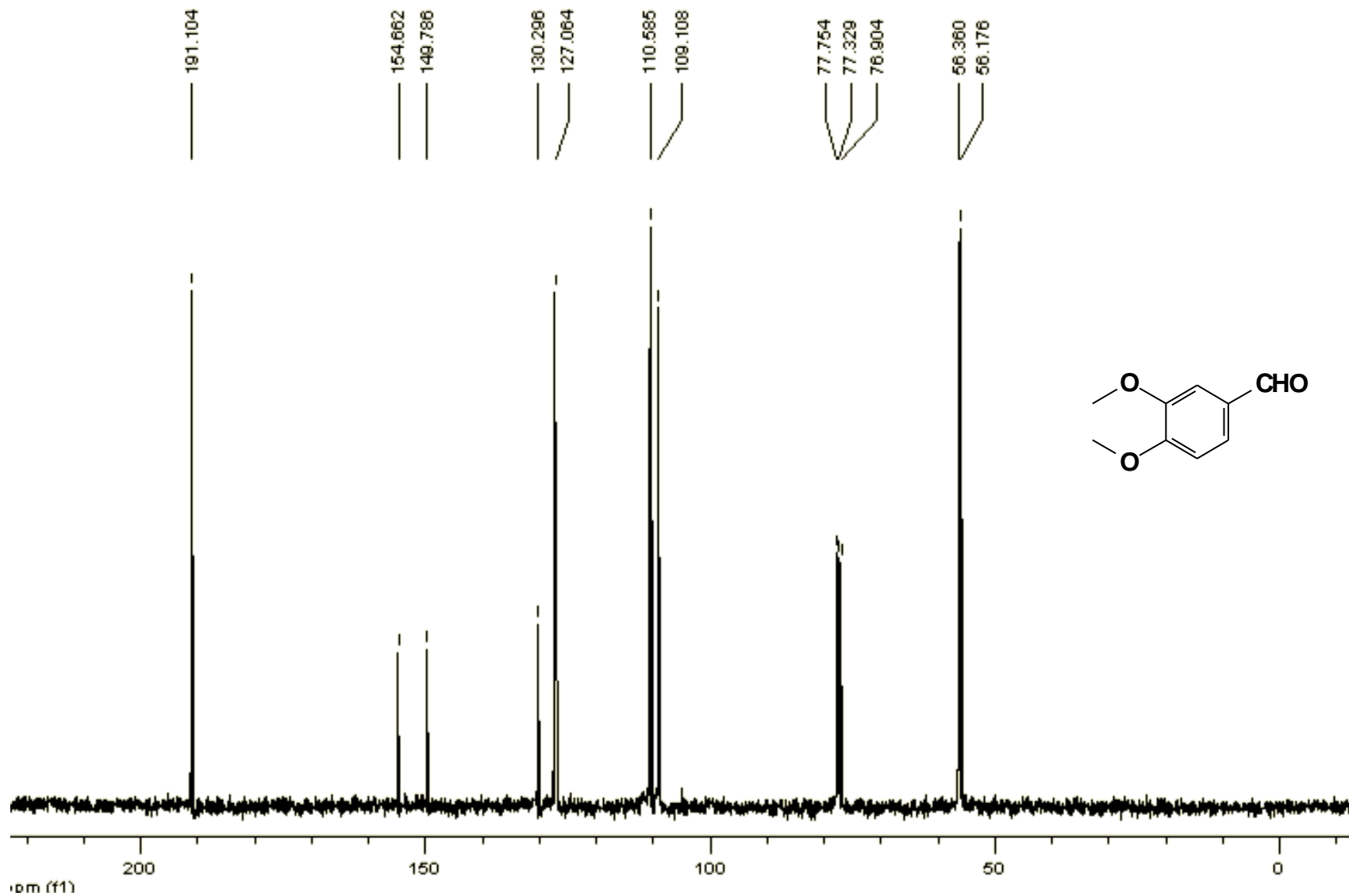
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 1a (Piperonal)

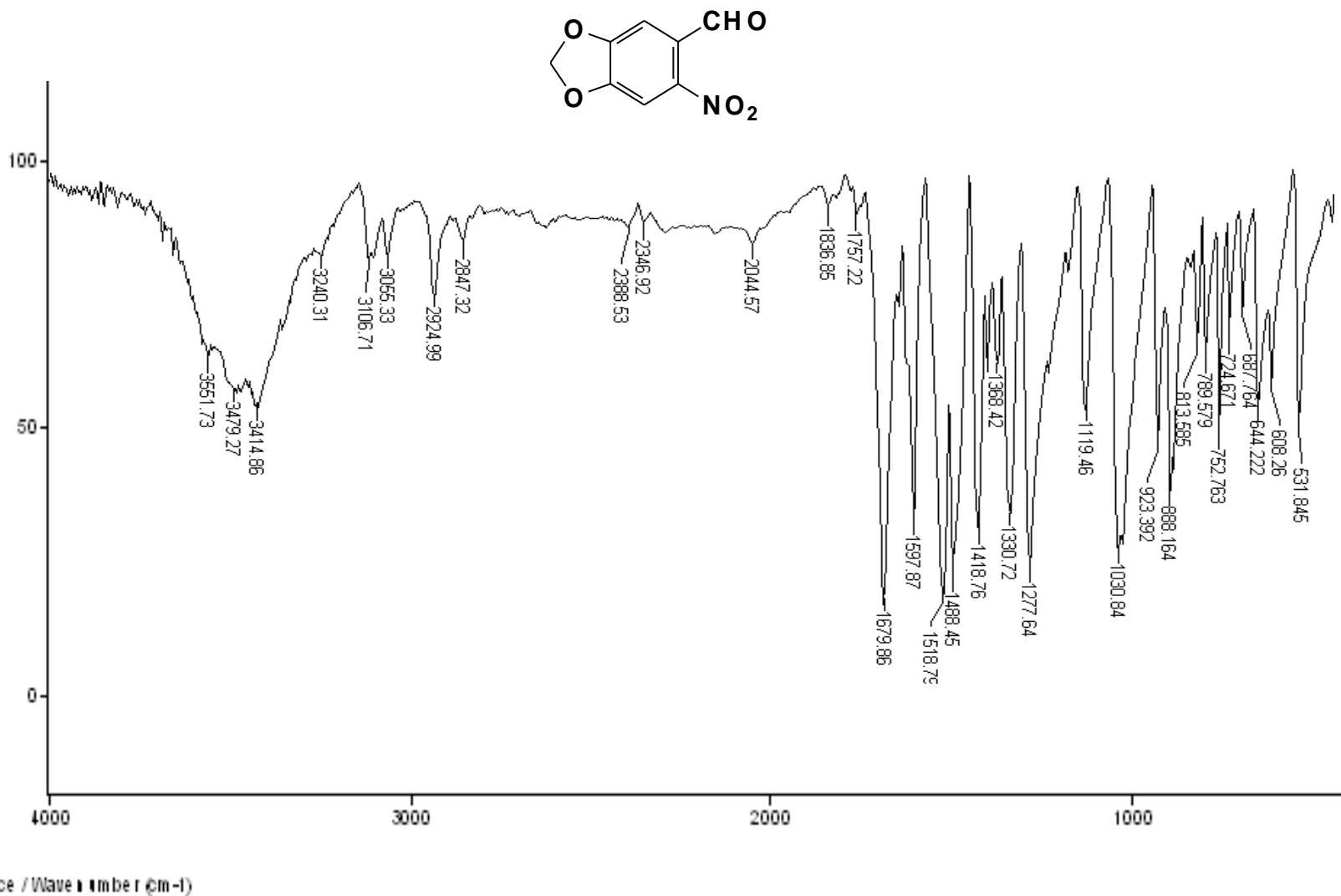


Transmittance / Wave Number (cm-1)

Espectro de IV : 1b (LDT- 172)

Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 1b (LDT- 172)

6.1 - Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 1b (LDT-172)



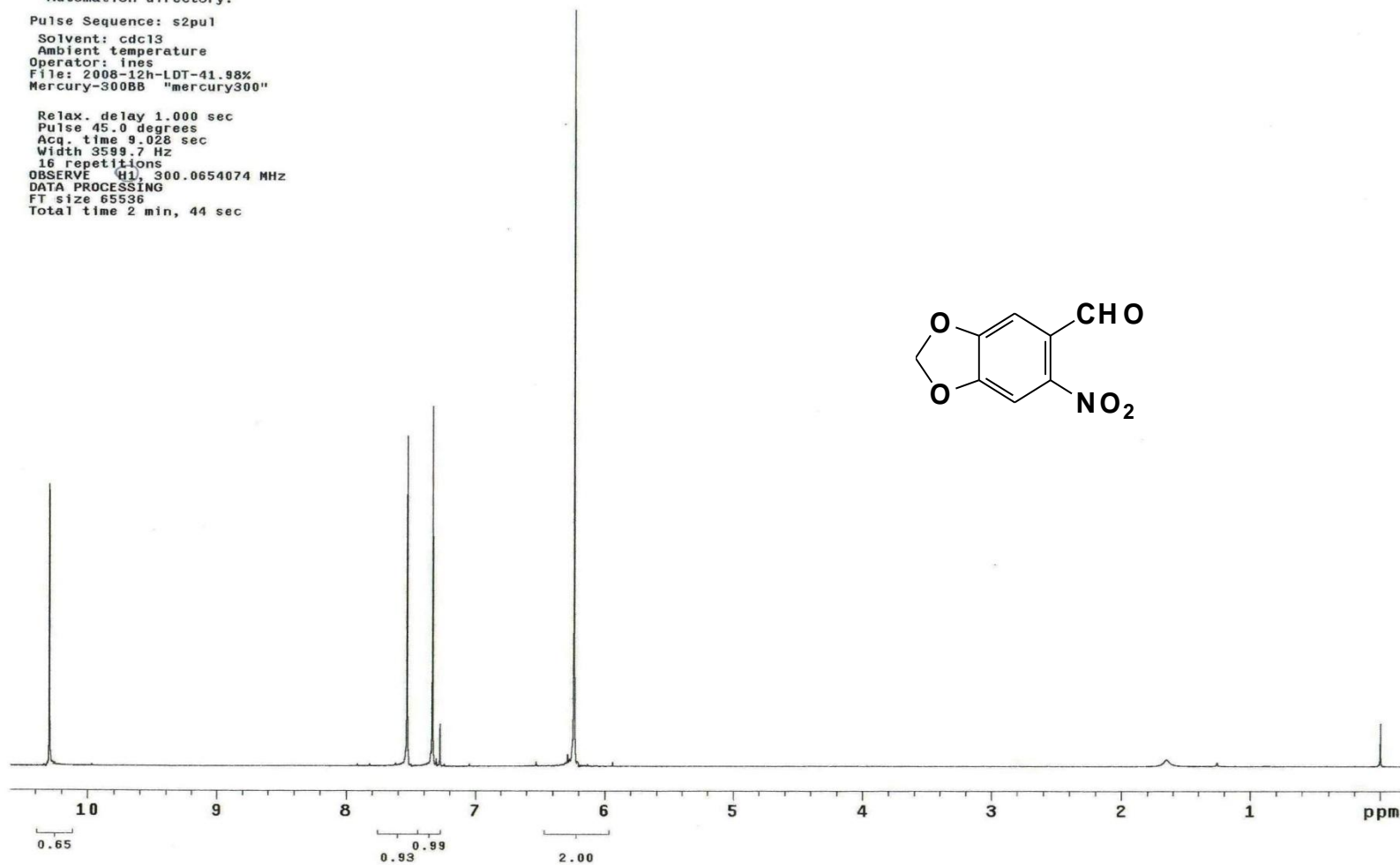
Espectro de IV: 2A (LDT-41)

2008-12h-LDT-41, 98%
Luciana

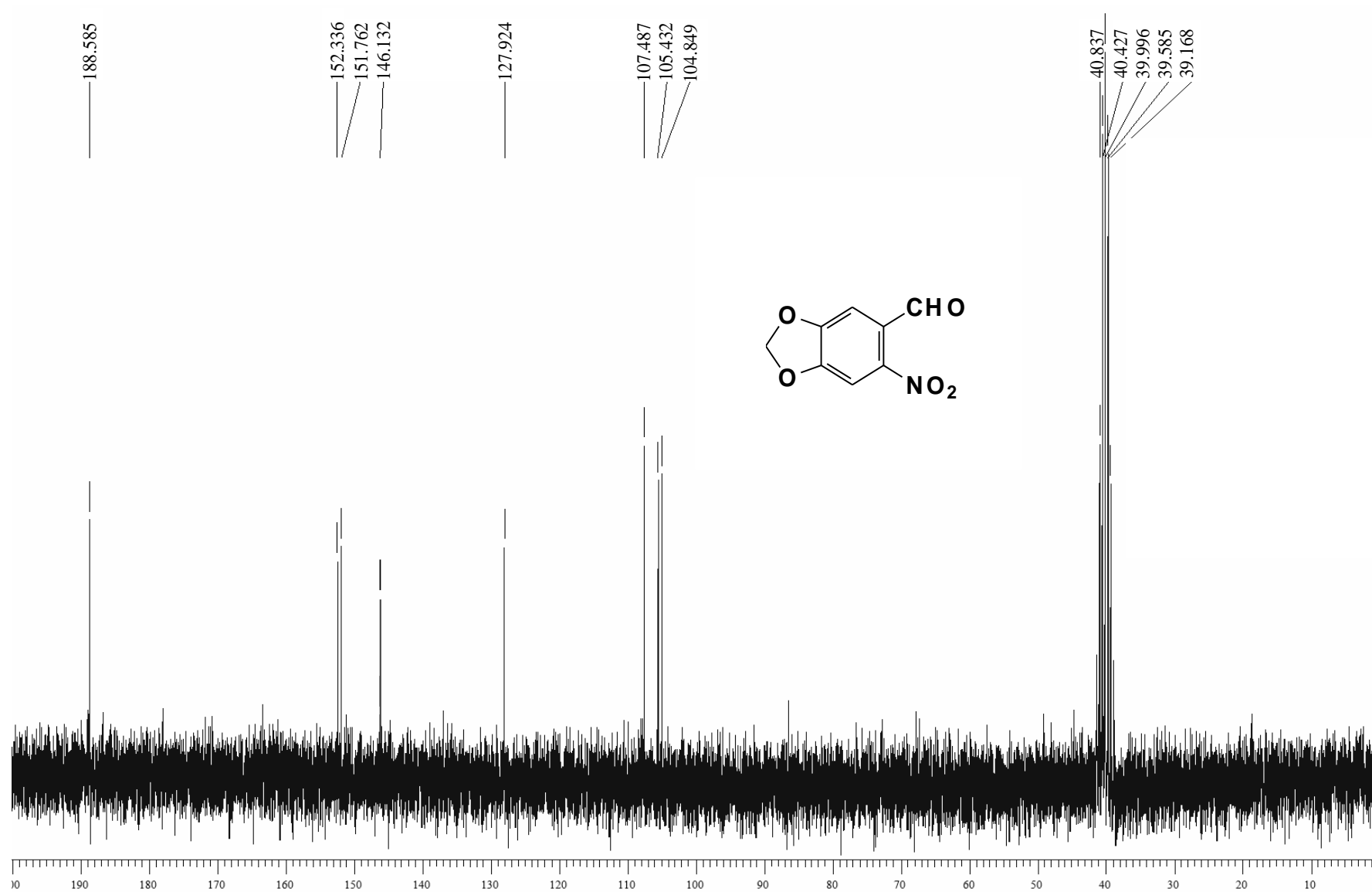
Automation directory:

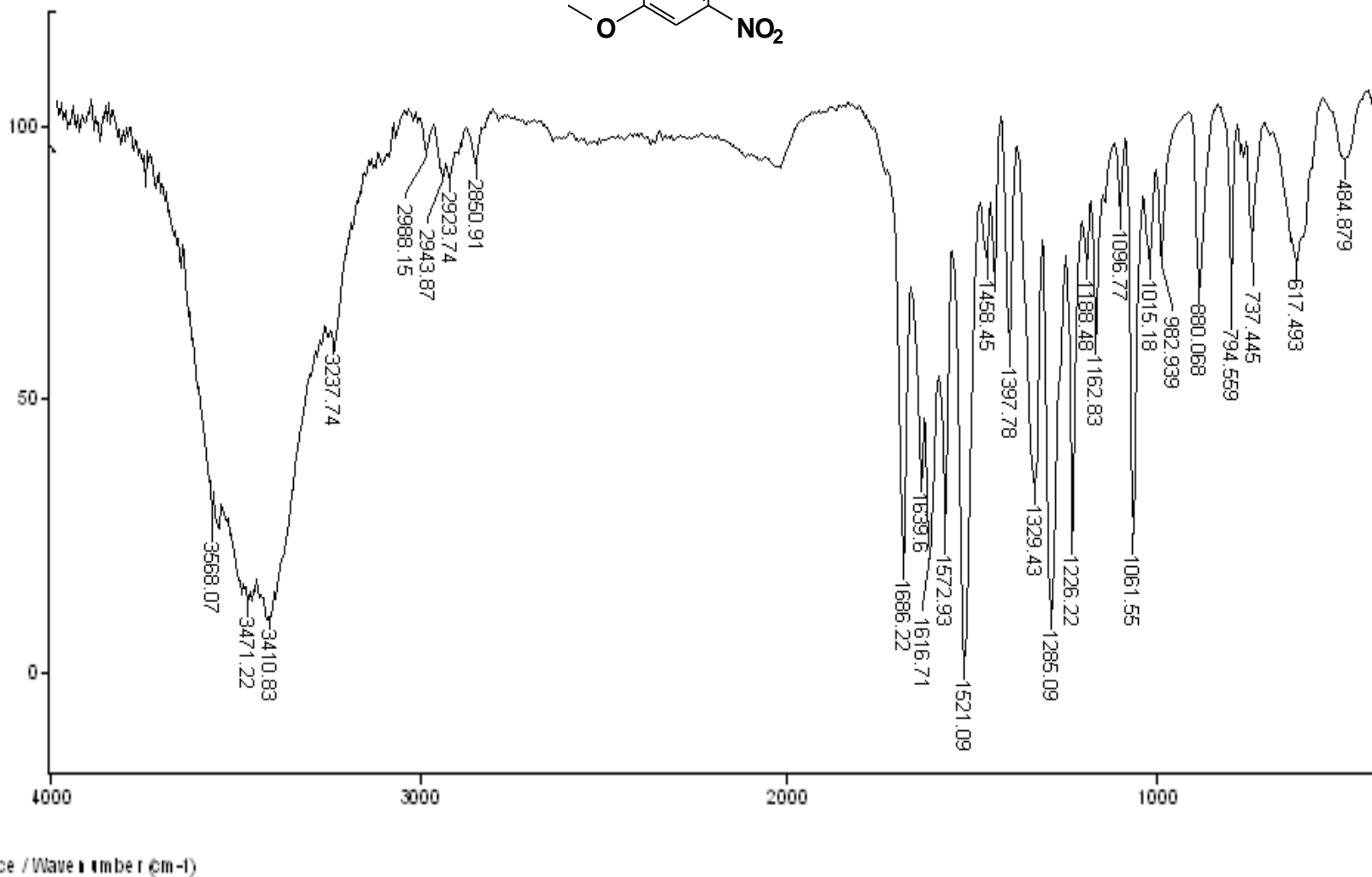
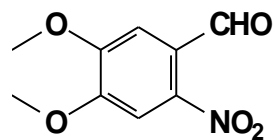
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdc13
Ambient temperature
Operator: ines
File: 2008-12h-LDT-41.98%
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 9.028 sec
Width 3599.7 Hz
16 repetitions
OBSERVE ¹H, 300.0654074 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 2 min, 44 sec

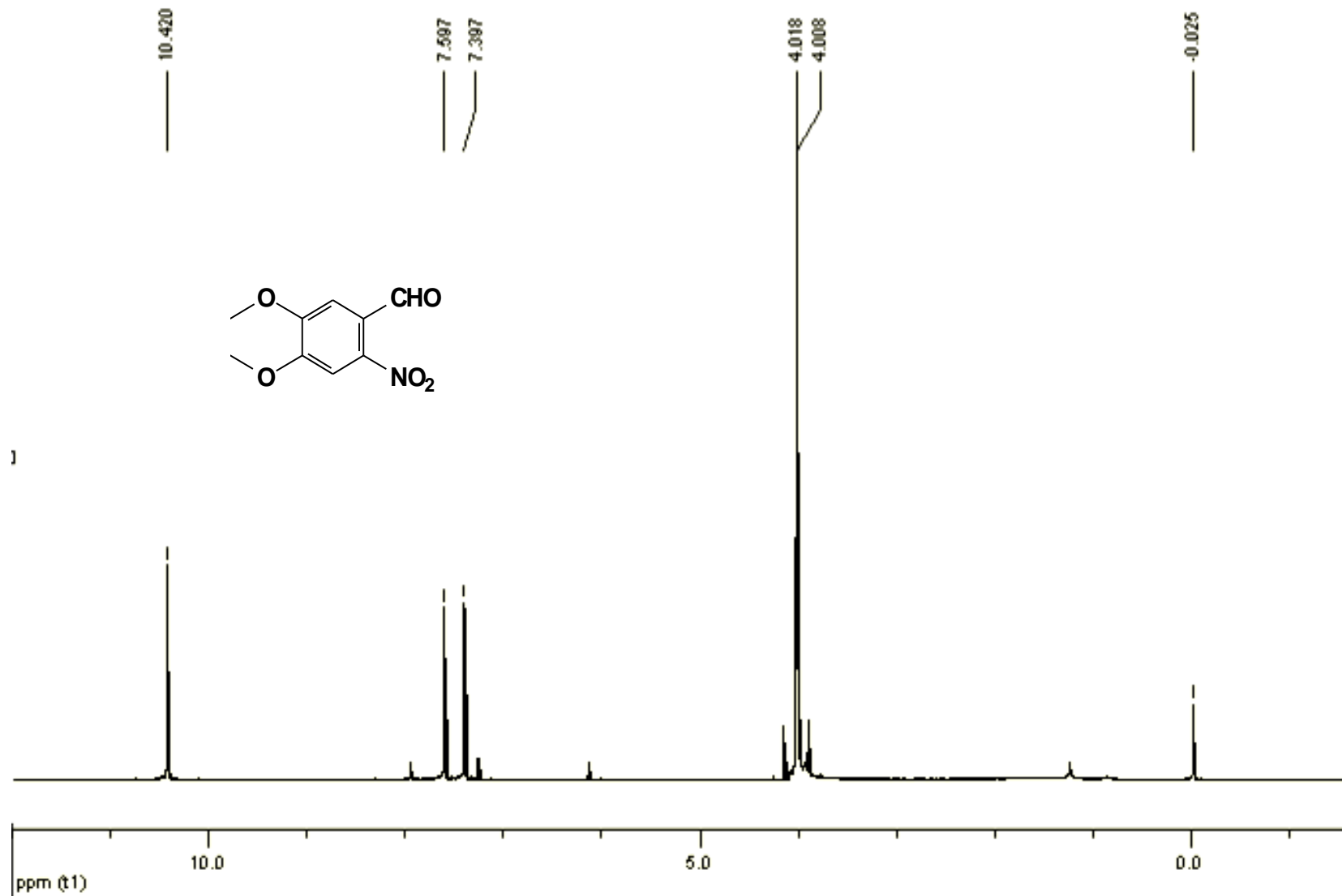


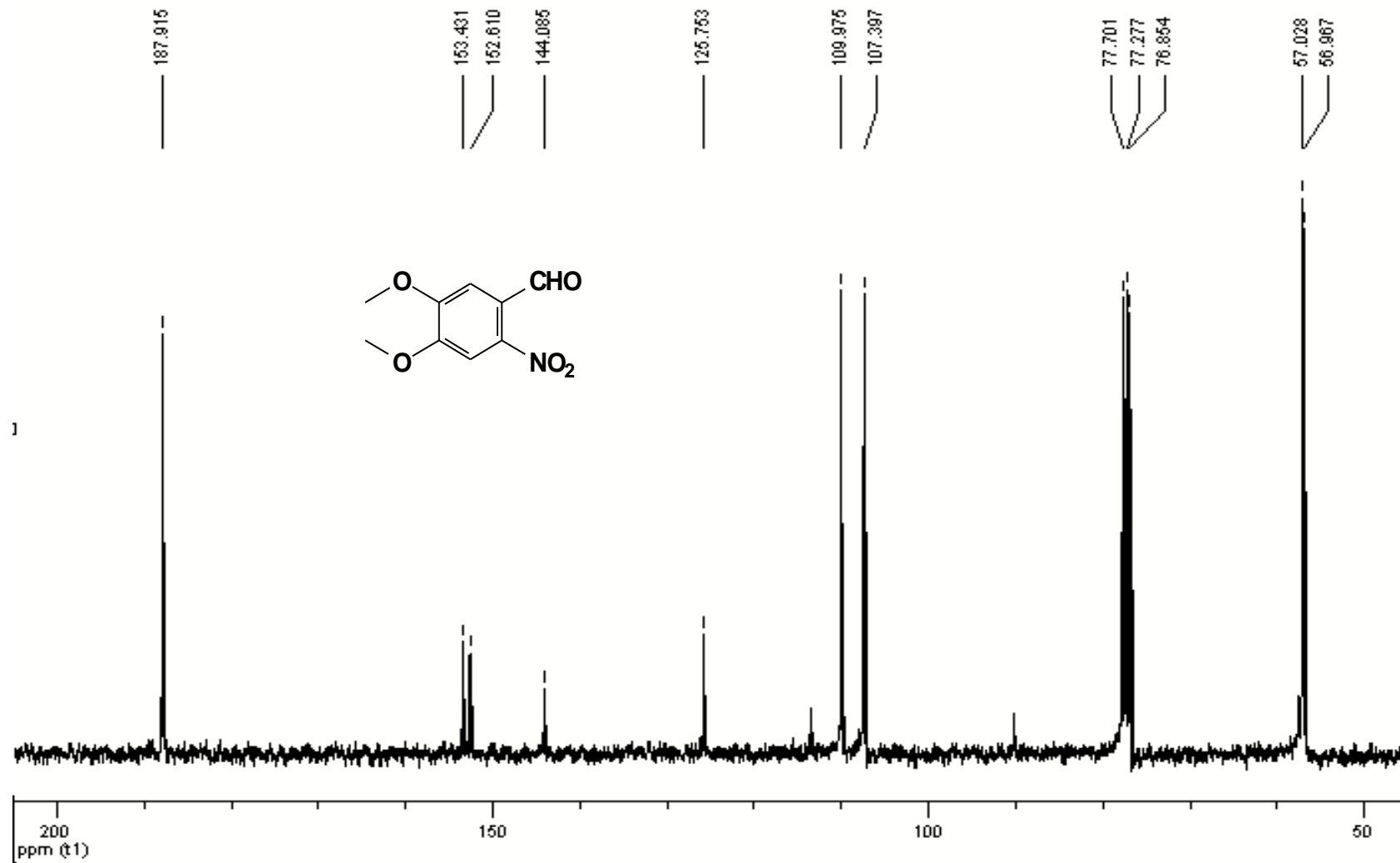
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃ 300MHz: 2A (LDT- 41)

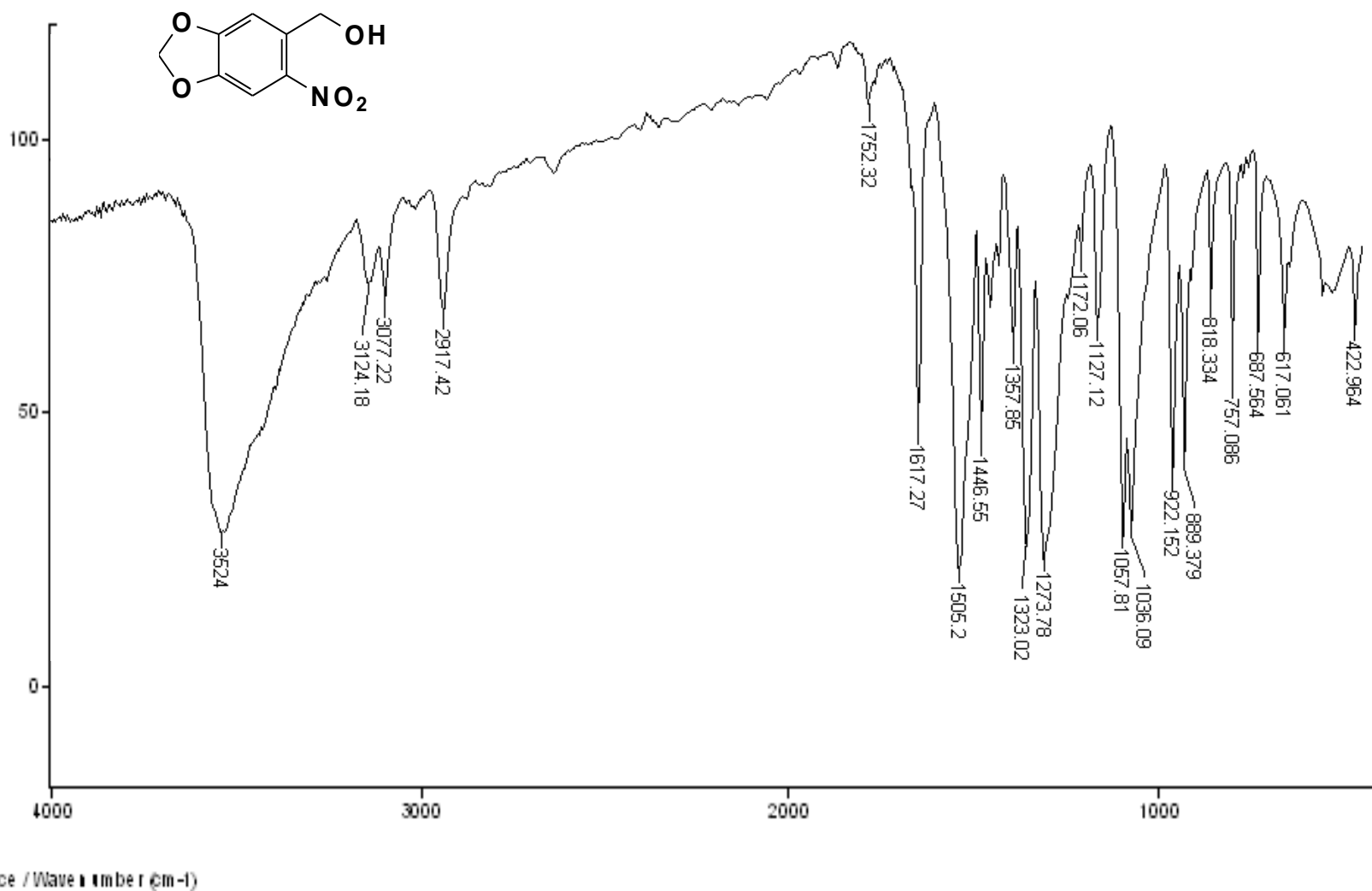
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 2A (LDT- 41)



Espectro de IV: 2B (LDT-171)

Espectro de RMN ¹H, CDCl₃ 300 MHz: 2B (LDT-171)

Espectro de RMN ^{13}C , CDCl₃ 75MHz: 2B (LDT- 171)



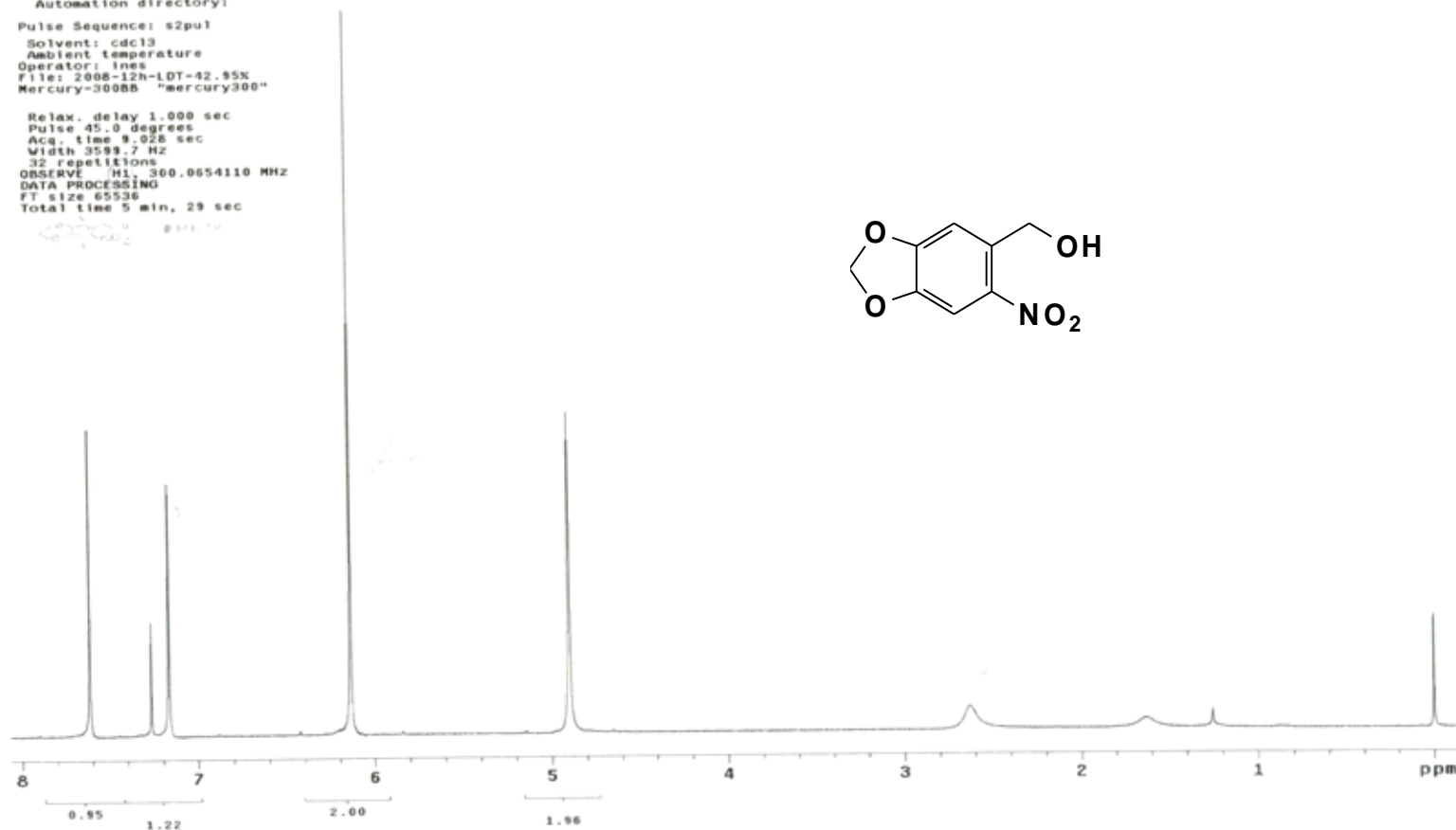
Espectro de IV: 3A (LDT-42)

2008-12h-LDT-42, 95X
Luciana

Automation directory:

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
File: 2008-12h-LDT-42.95X
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 9.026 sec
Width 3599.7 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0654110 MHz
DATA PROCESSING
FT size 6536
Total time 5 min, 29 sec



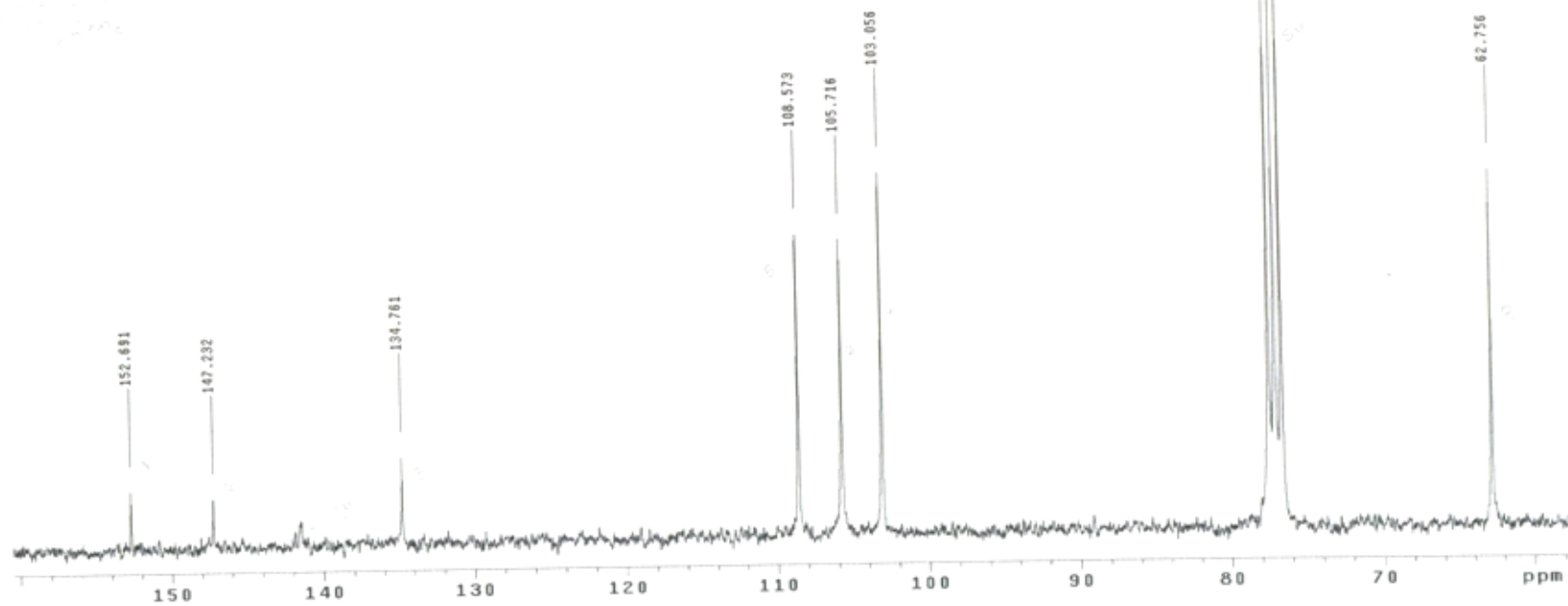
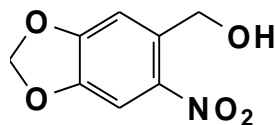
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz: 3A (LDT-42)

2008-12c-LDT-42.95K
Luciana

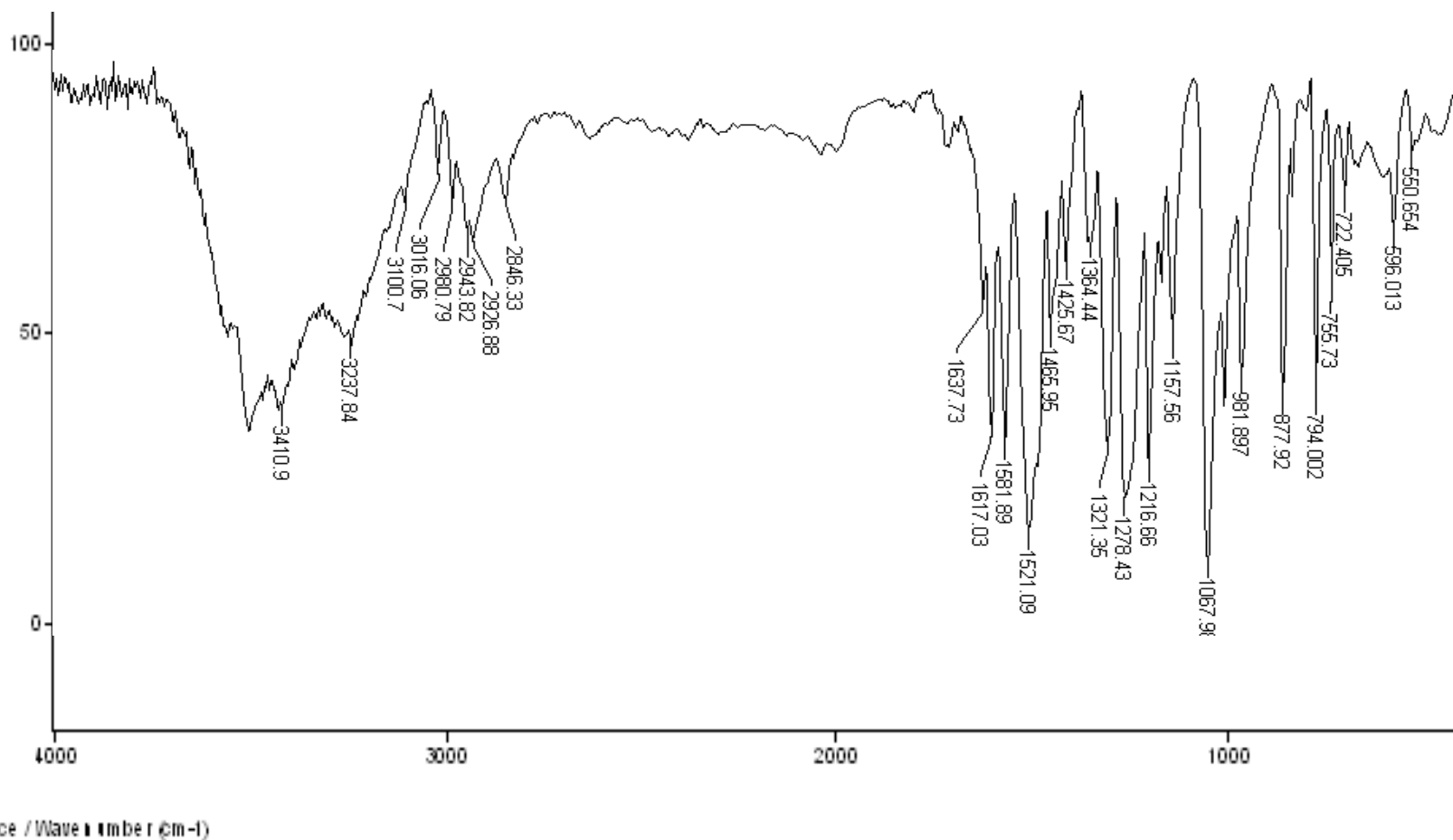
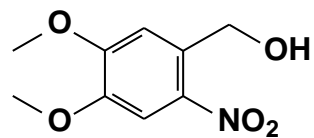
Automation directory:

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdc13
Ambient temperature
Operator: lina
File: 2008-12c-LDT-42.95K
Mercury-300BB "mercury300"

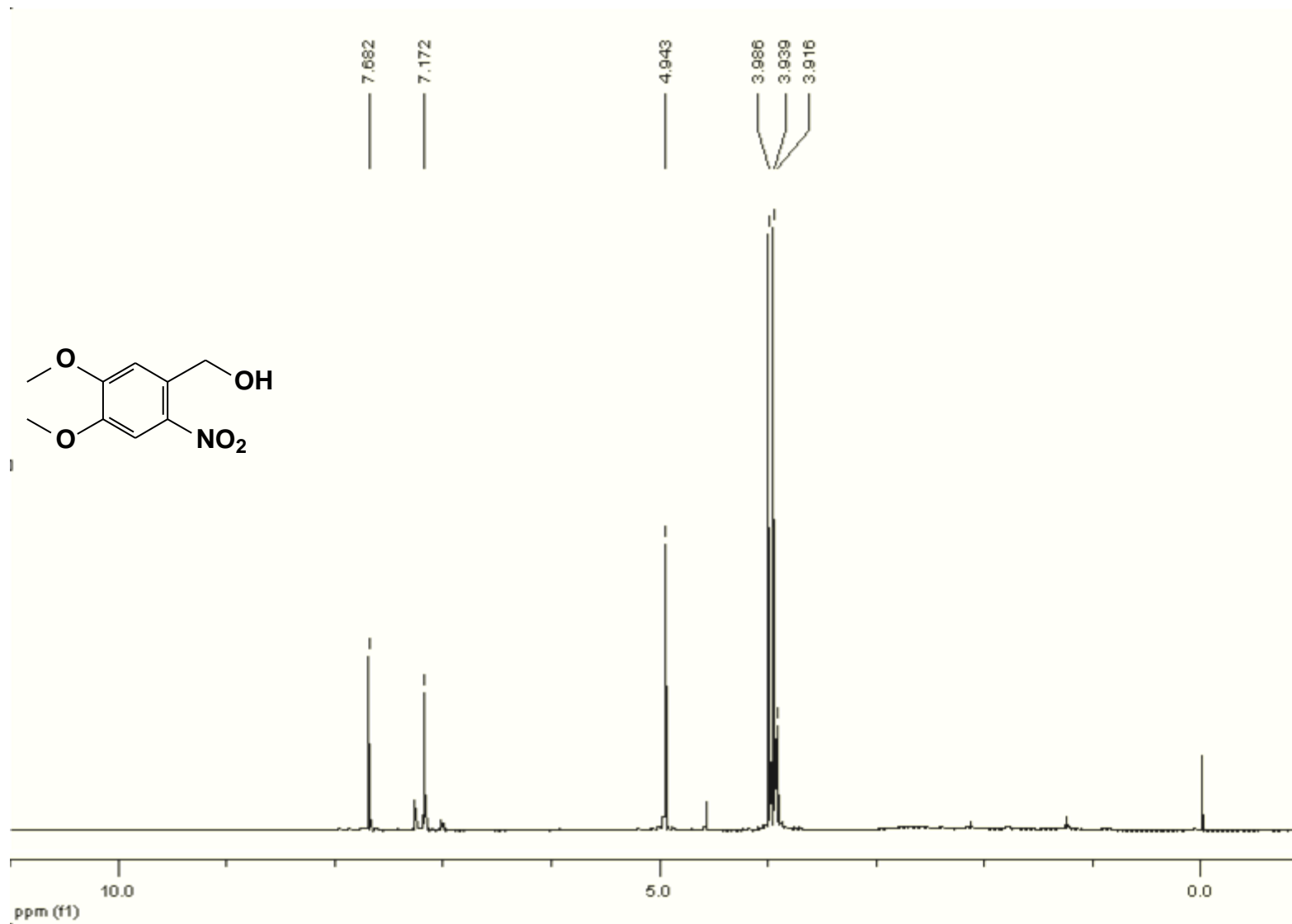
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.794 sec
Width 18115.9 Hz
2304 repetitions
OBSERVE C13, 75.4515091 MHz
DECOUPLE H1, 300.0668697 MHz
Low power 10 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 65536
Total time 4 hr, 6 min, 0 sec

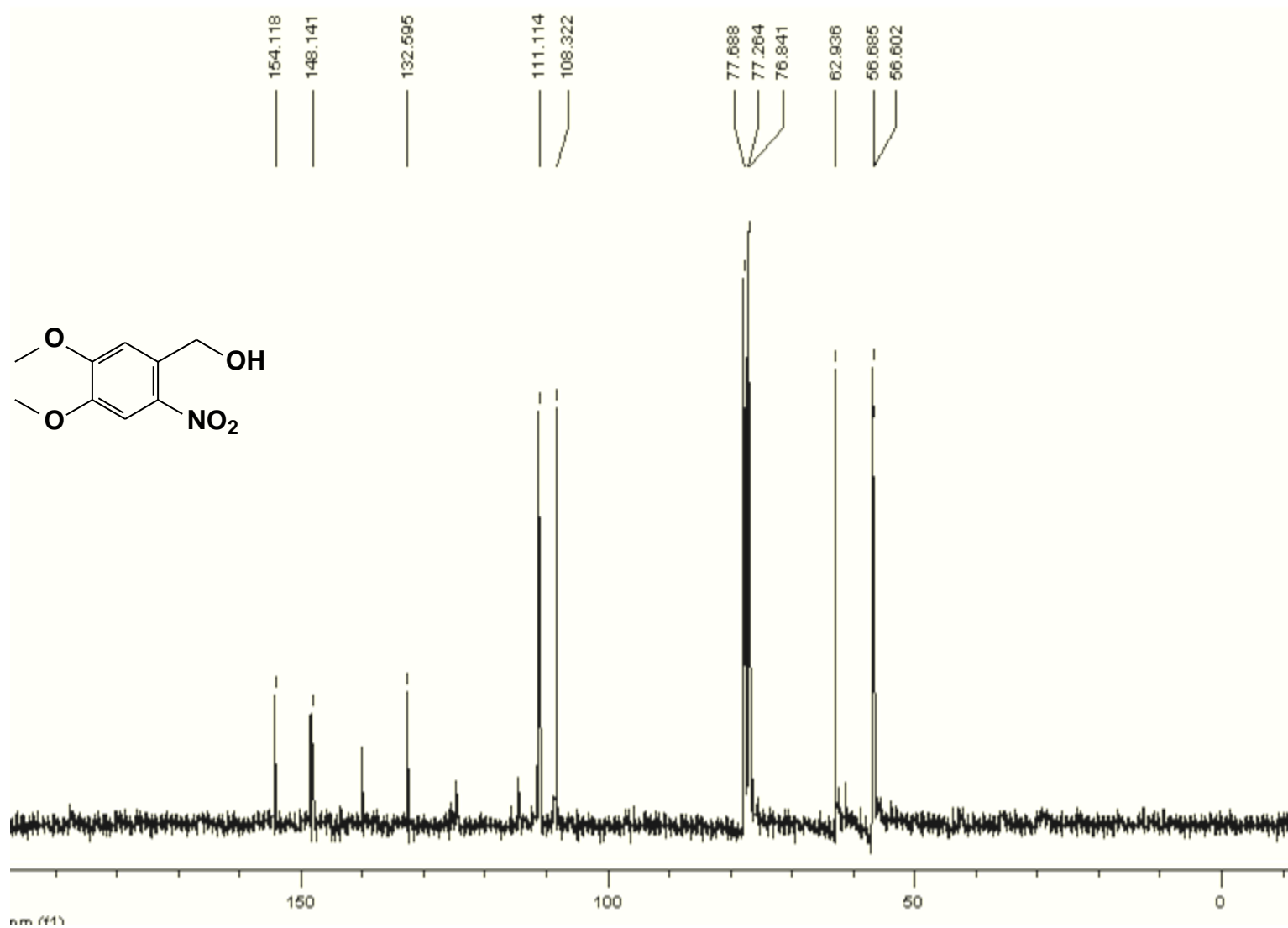


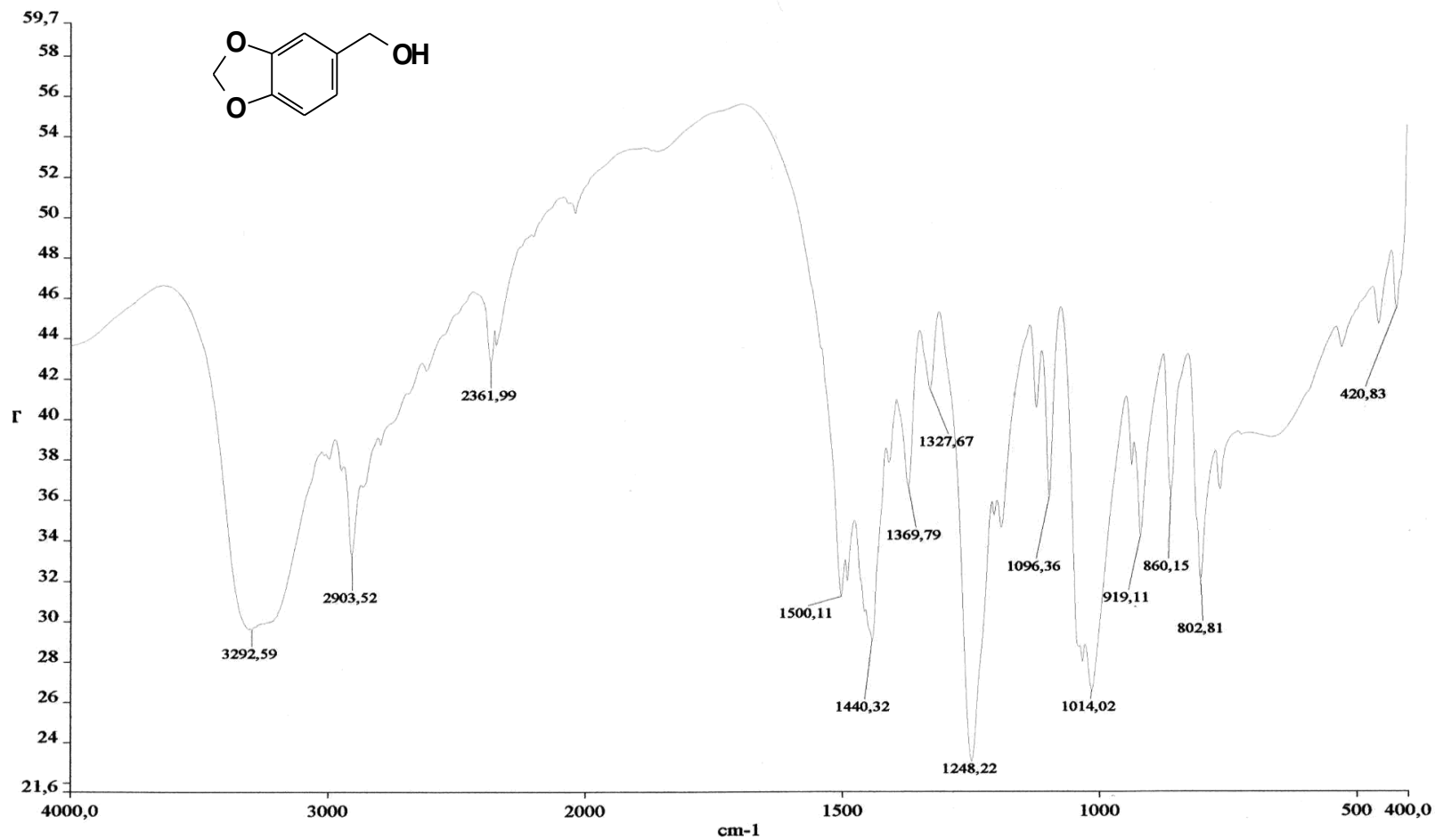
Espectro de RMN ¹³C, CDCl₃ 75MHz: 3A (LDT-42)



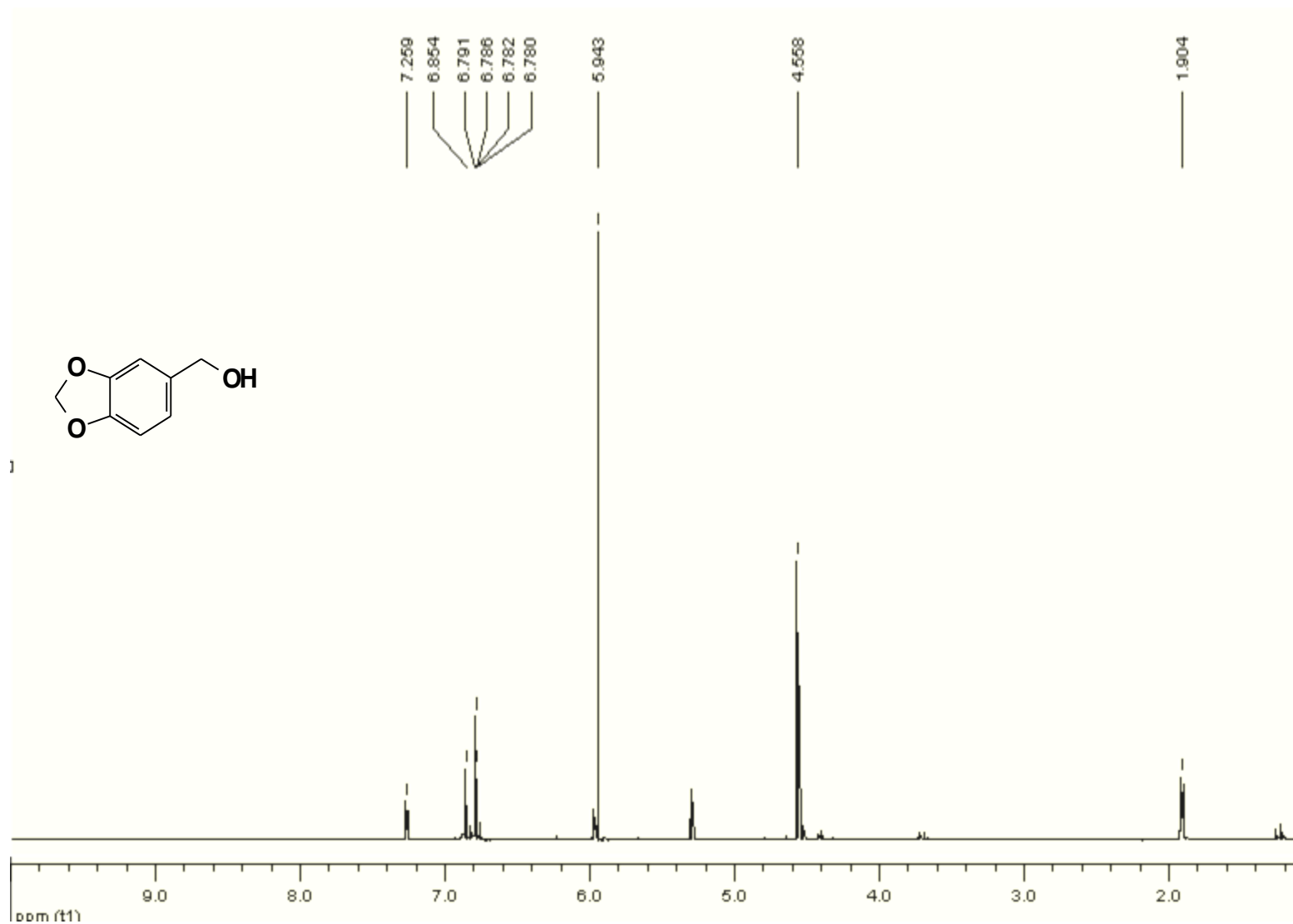
Espectro de IV: 3B (LDT-173)

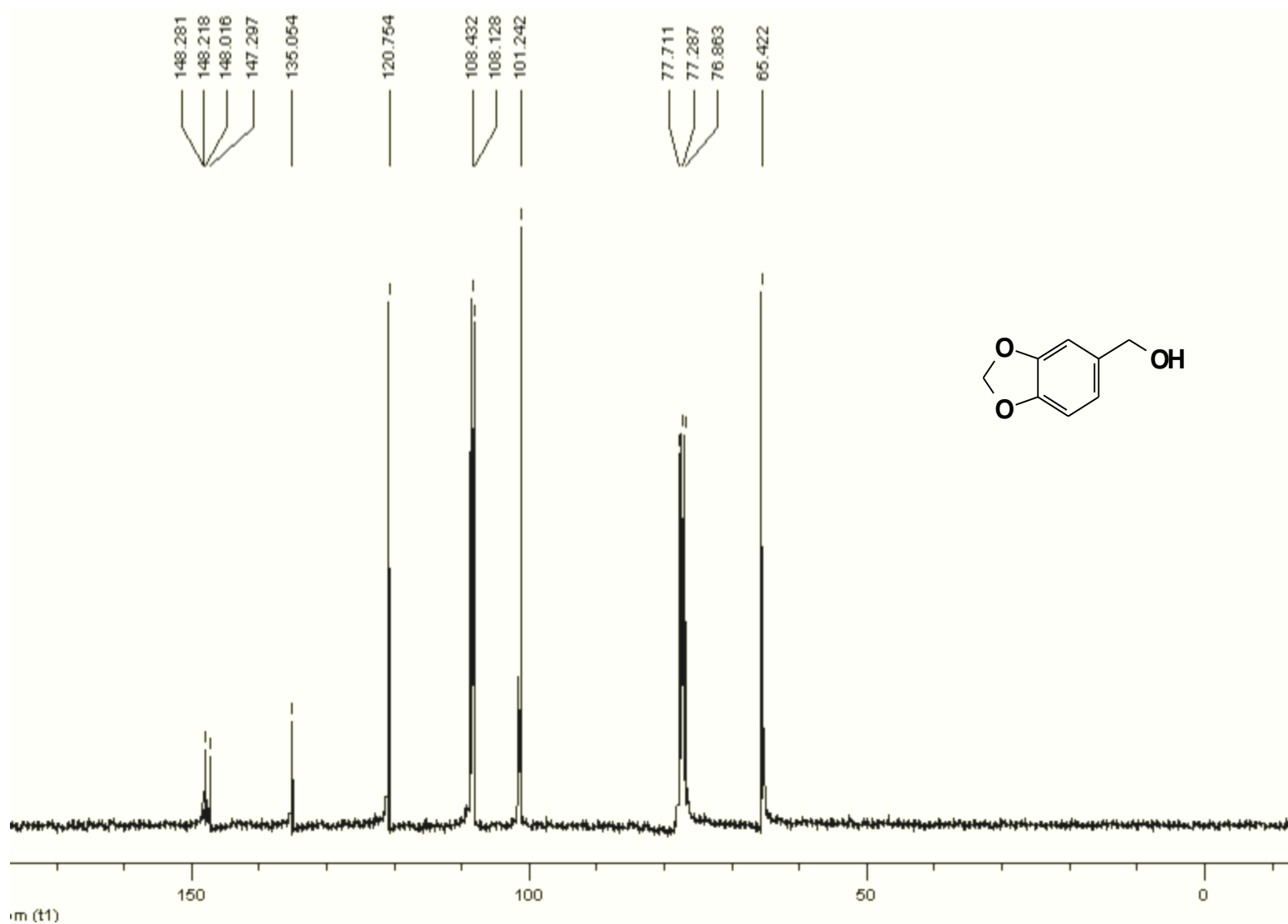
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃ 300MHz: 3B (LDT-173)

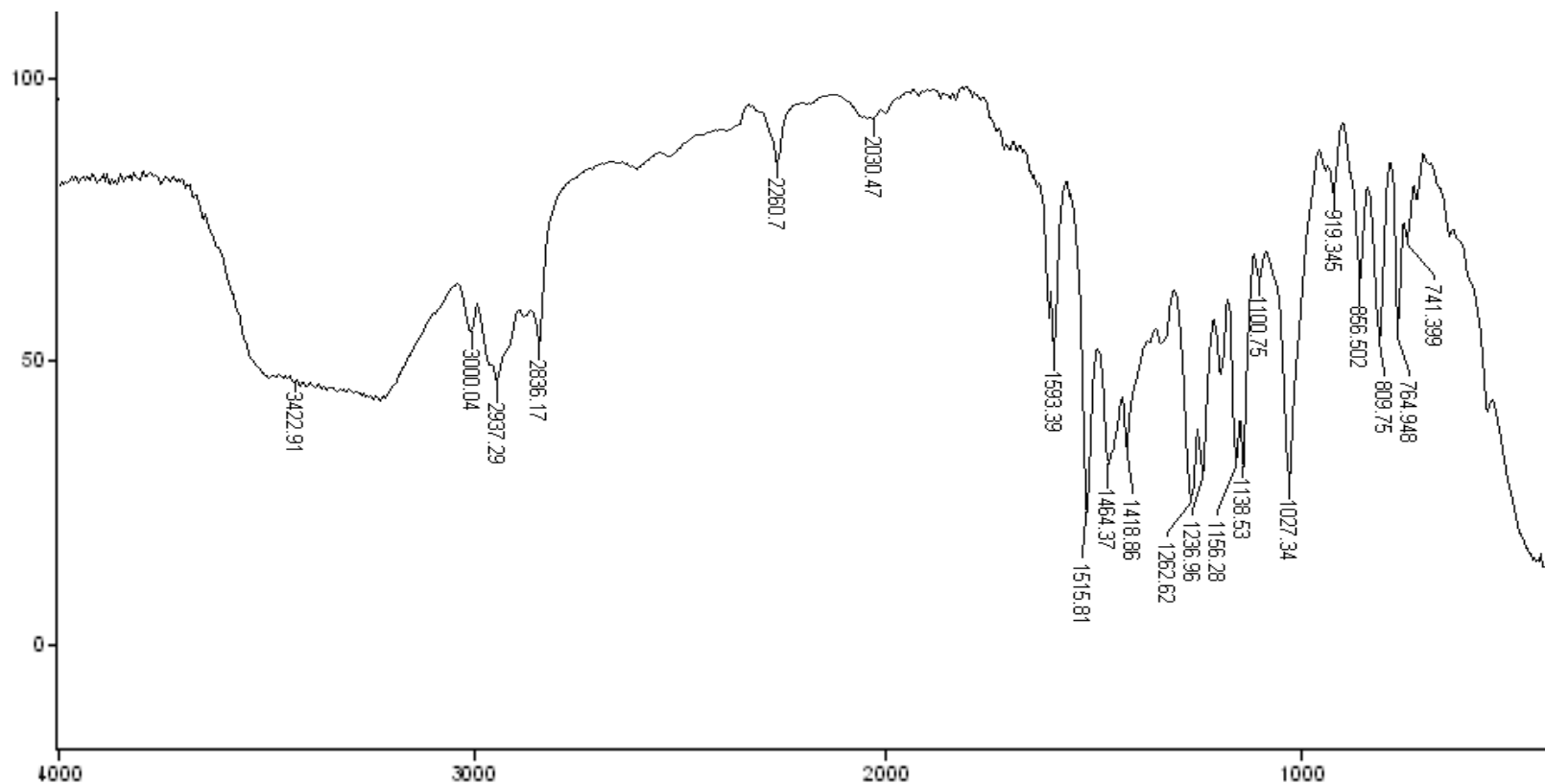
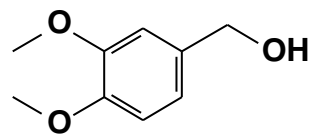
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 3B(LDT-173)



Espectro de IV: 8a (LDT-51)

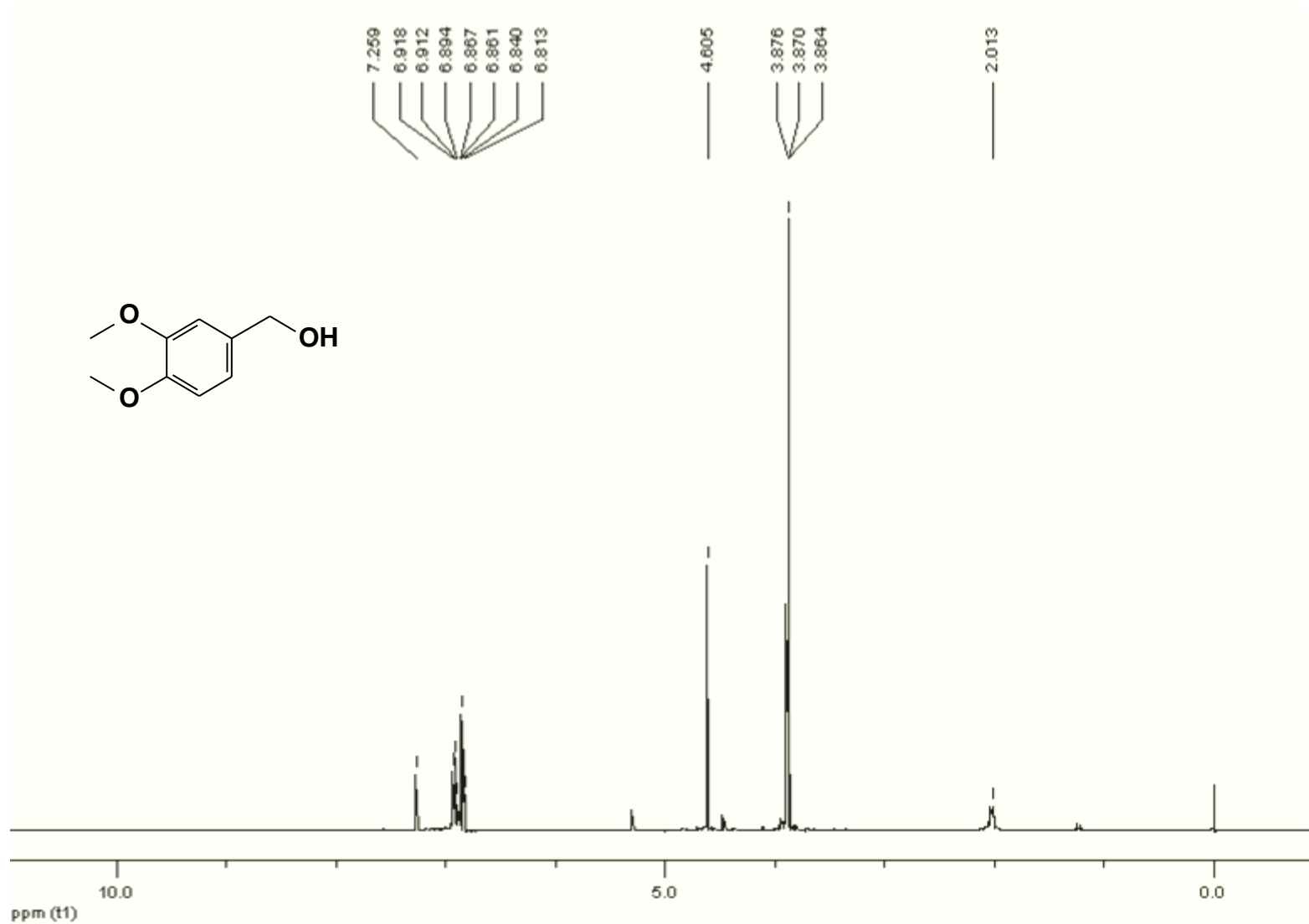
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz: 8a (LDT-51)

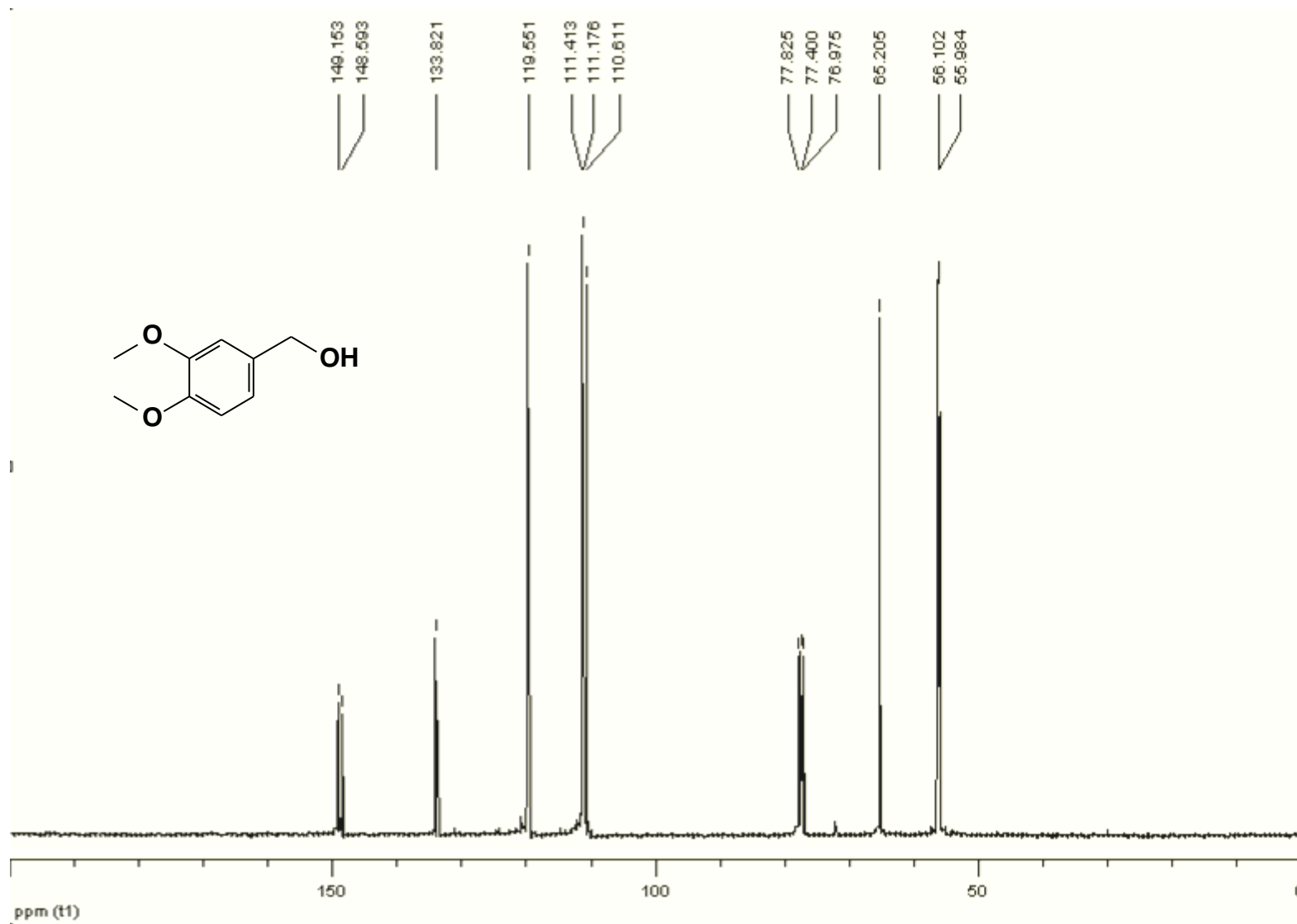
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 8a (LDT- 51)

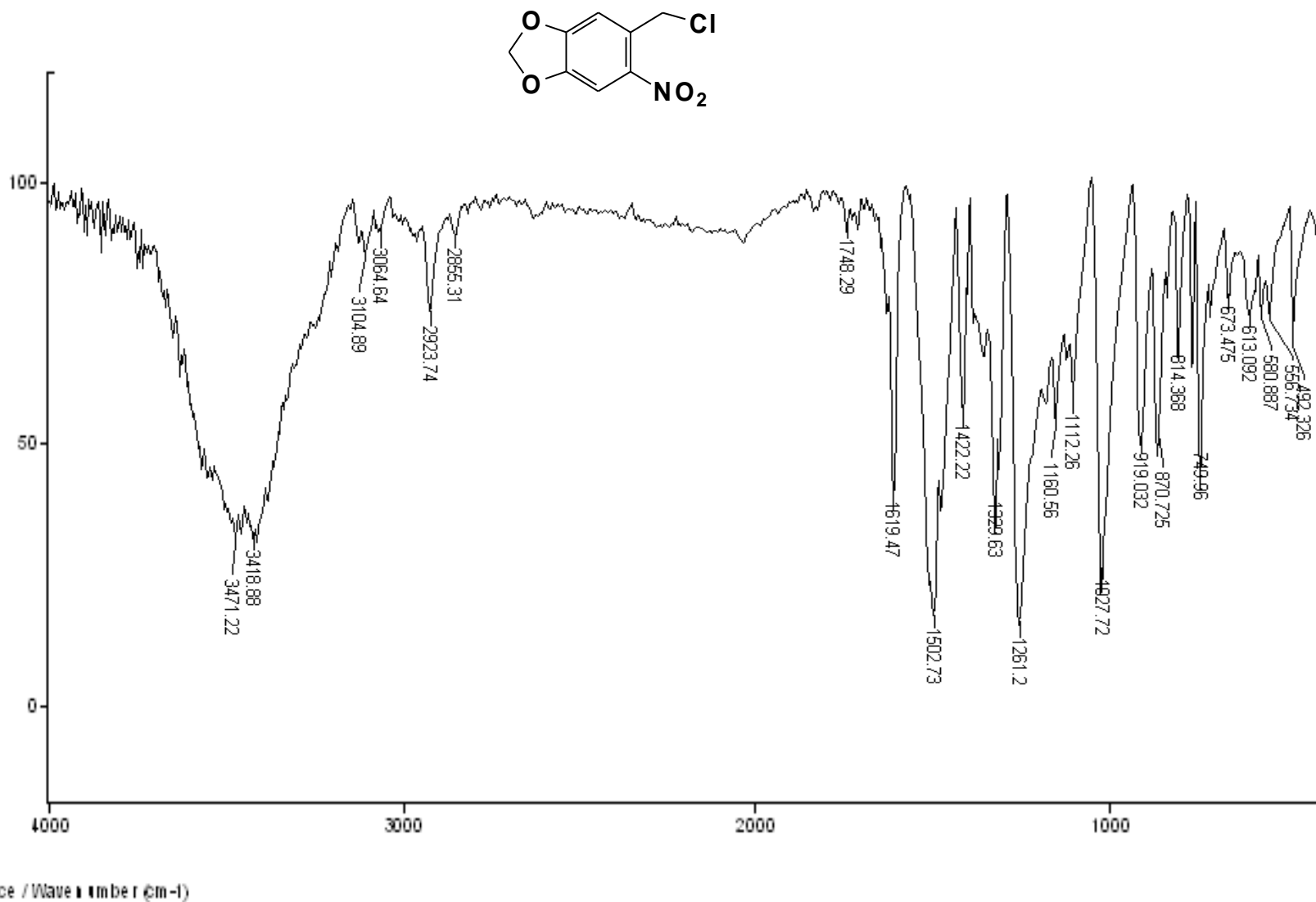


Transmittance / Wave Number (cm⁻¹)

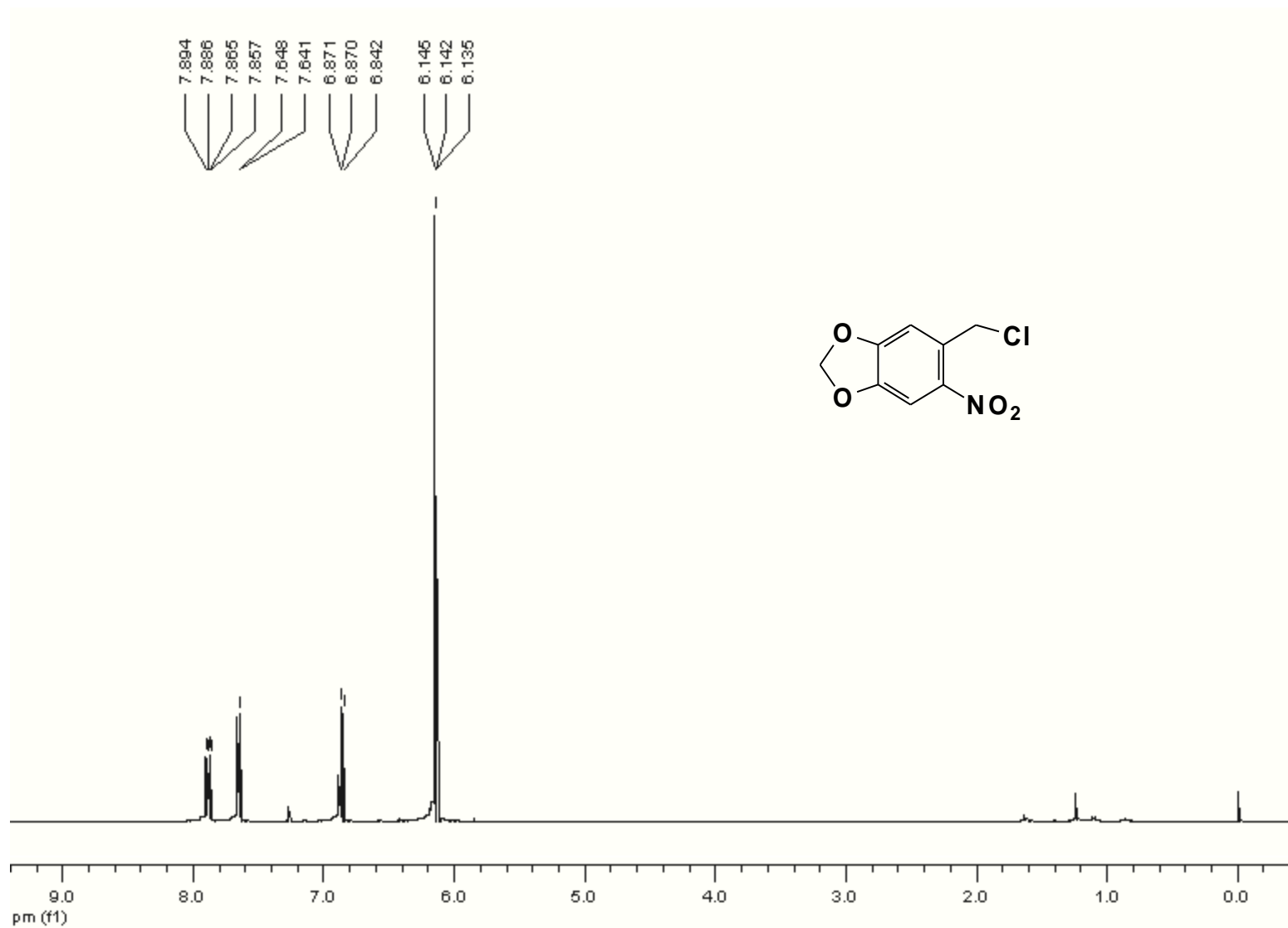
Espectro de IV: 8b (LDT-174)

Espectro de RMN ^1H , CDCl₃ 300MHz: 8b (LDT-174)

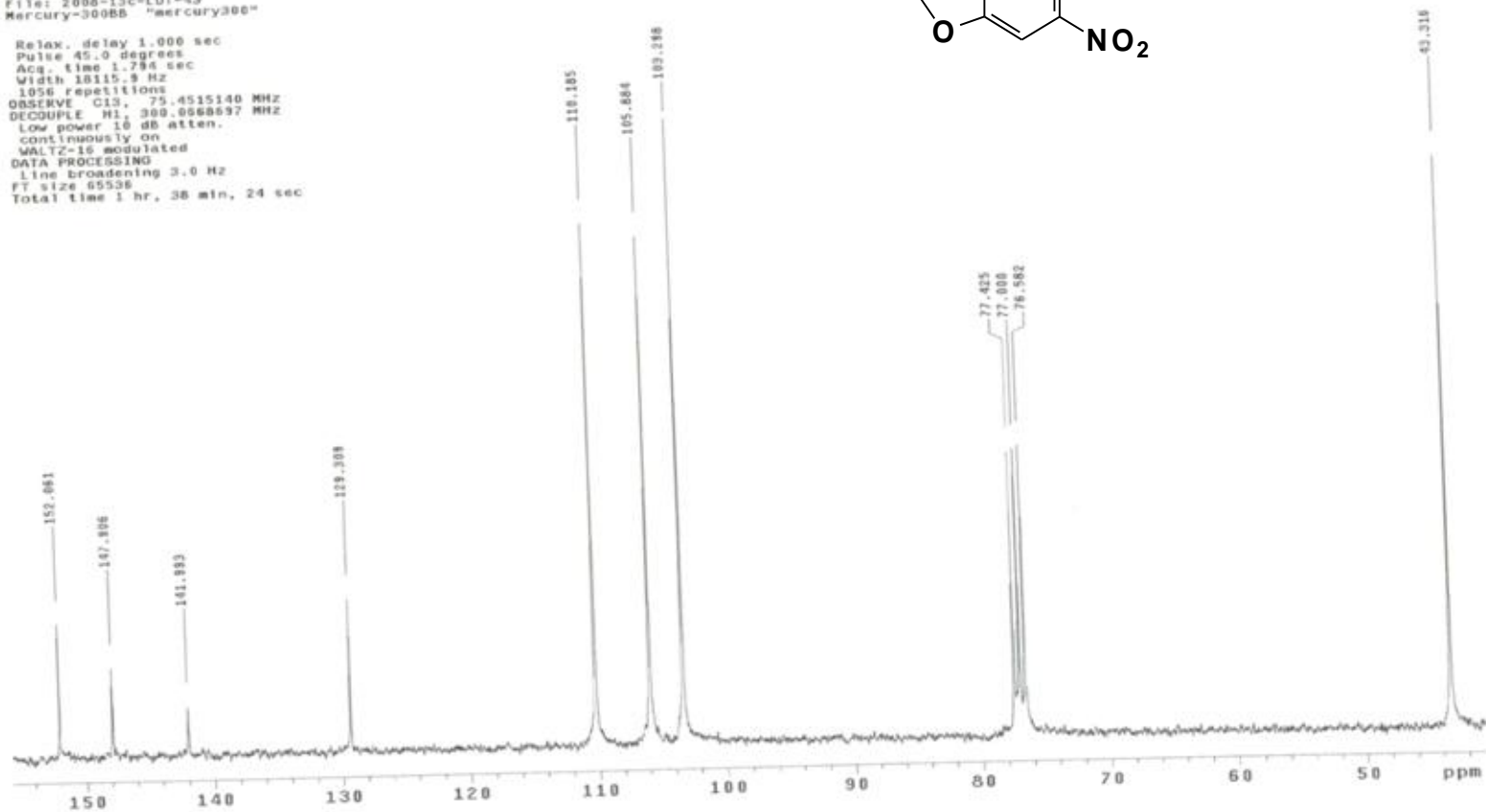
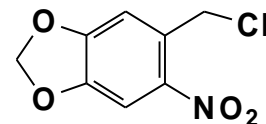
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 8b (LDT-174)



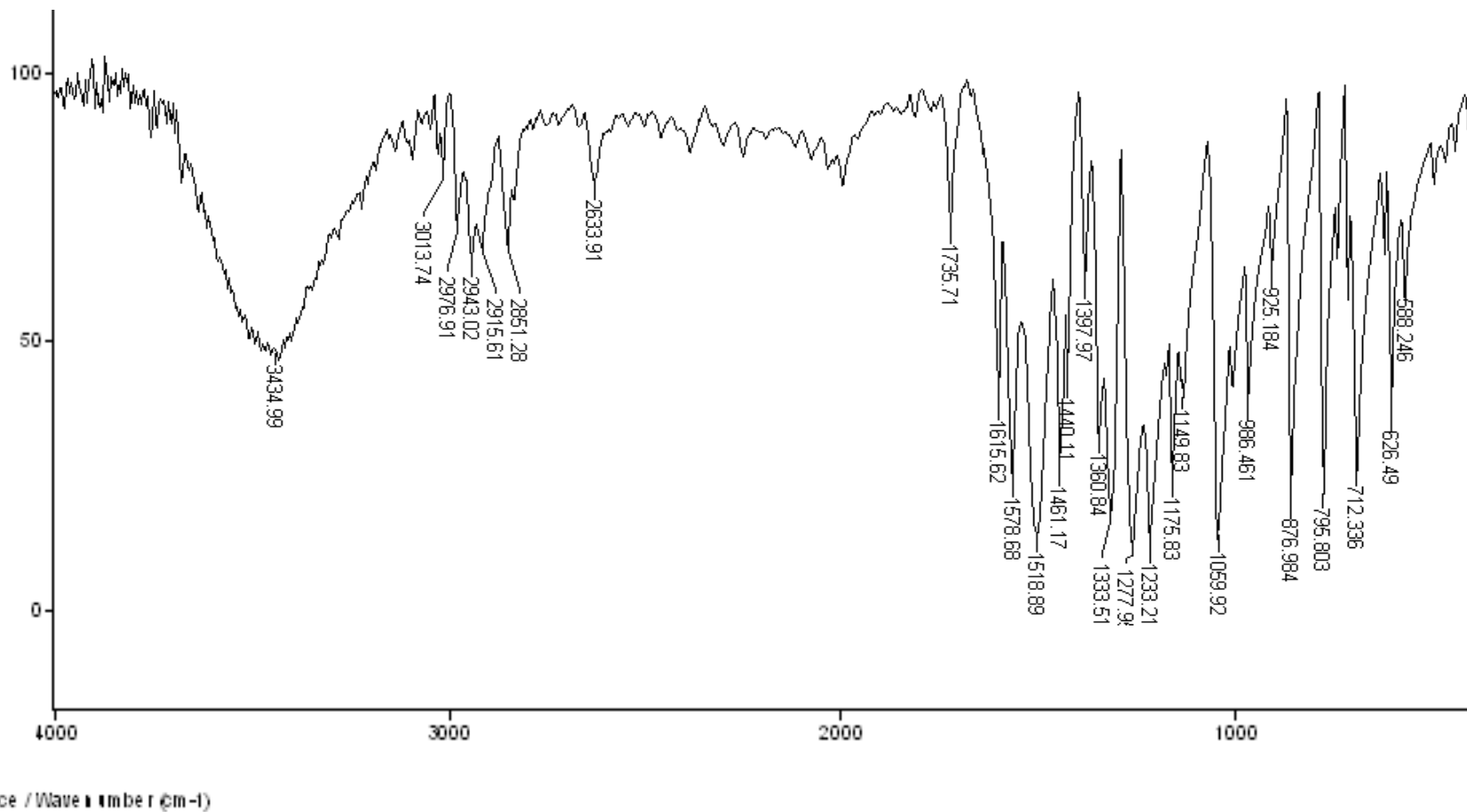
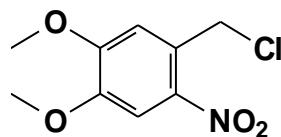
Espectro de IV : 4A (LDT- 43)

Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 4A (LDT- 43)

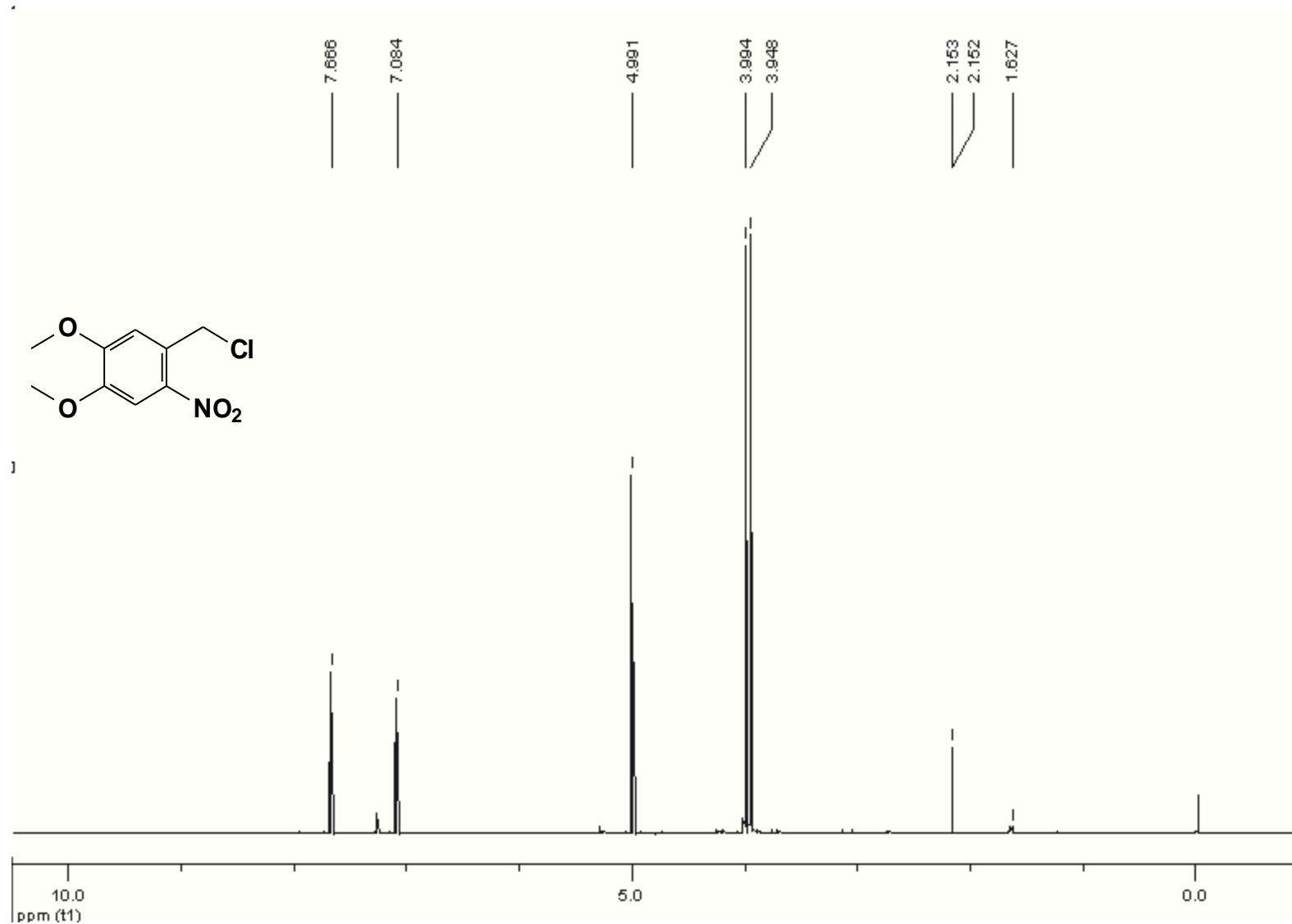
2008-13c-LDT-43
Luciana
Automation directory:
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
File: 2008-13c-LDT-43
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.784 sec
Width 18115.9 Hz
1056 repetitions
OBSERVE C13, 75.4515140 MHz
DECOUPLE H1, 309.0568597 MHz
Low power 18 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 38 min, 24 sec

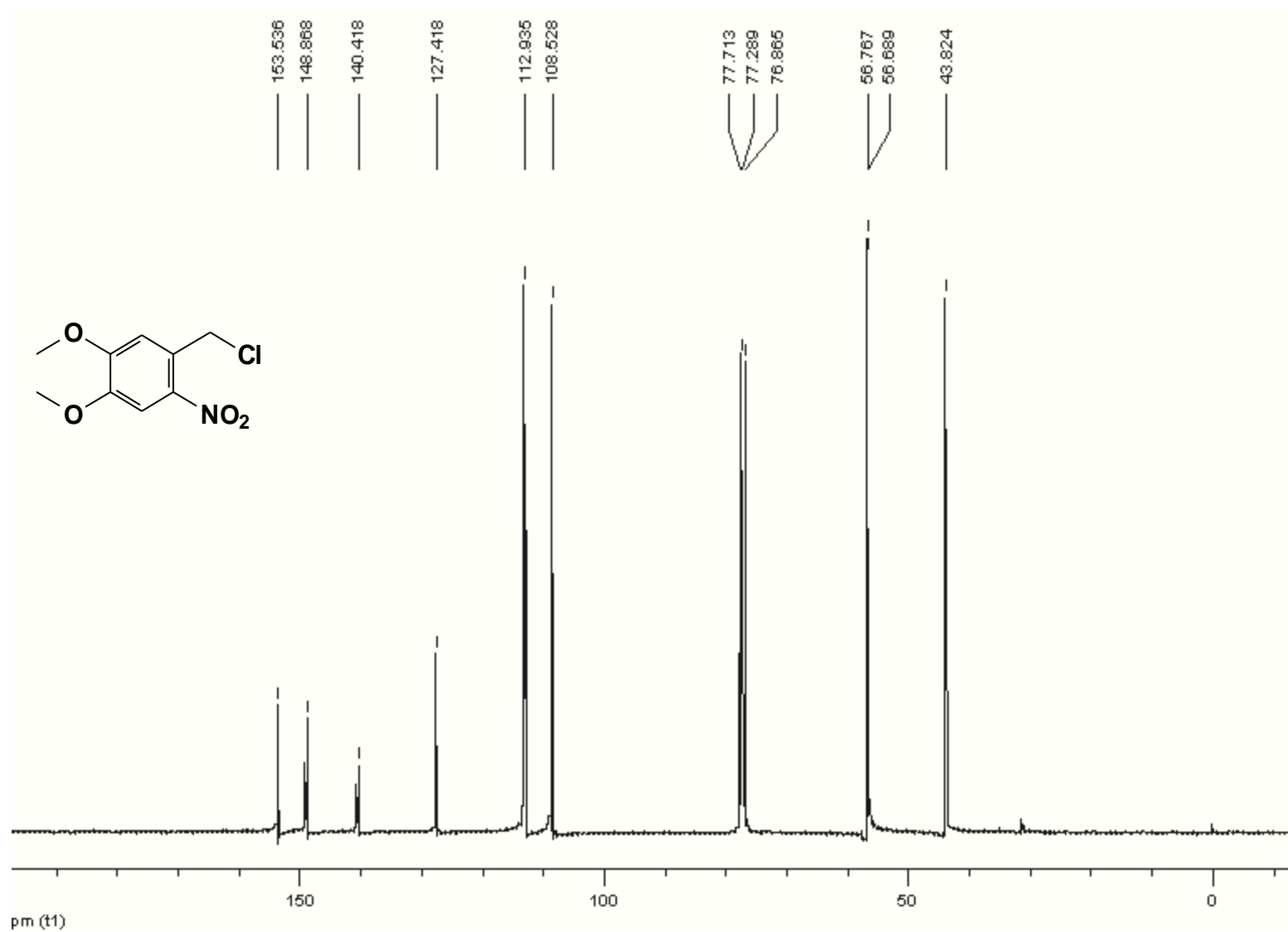


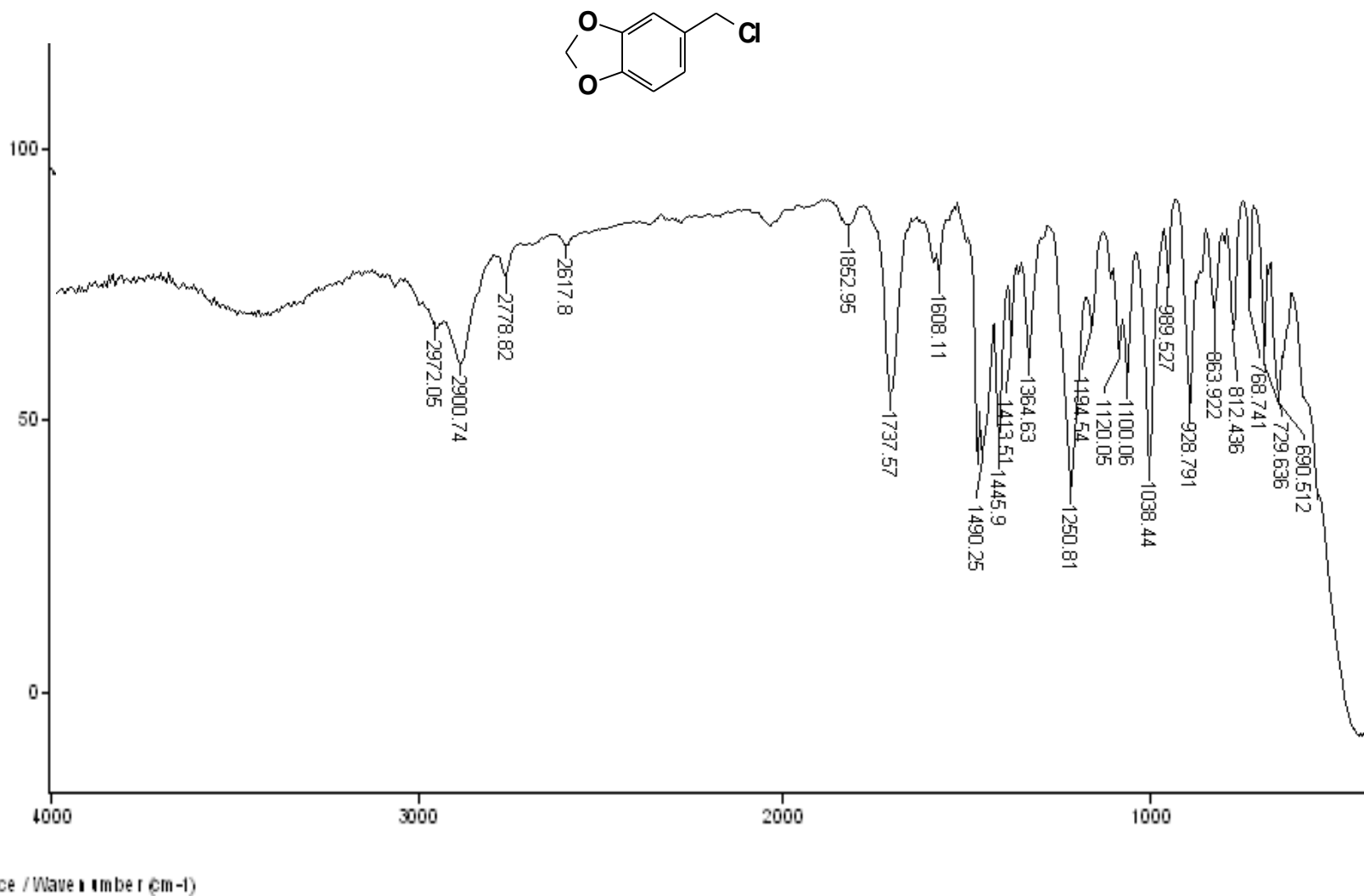
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 4A (LDT- 43)



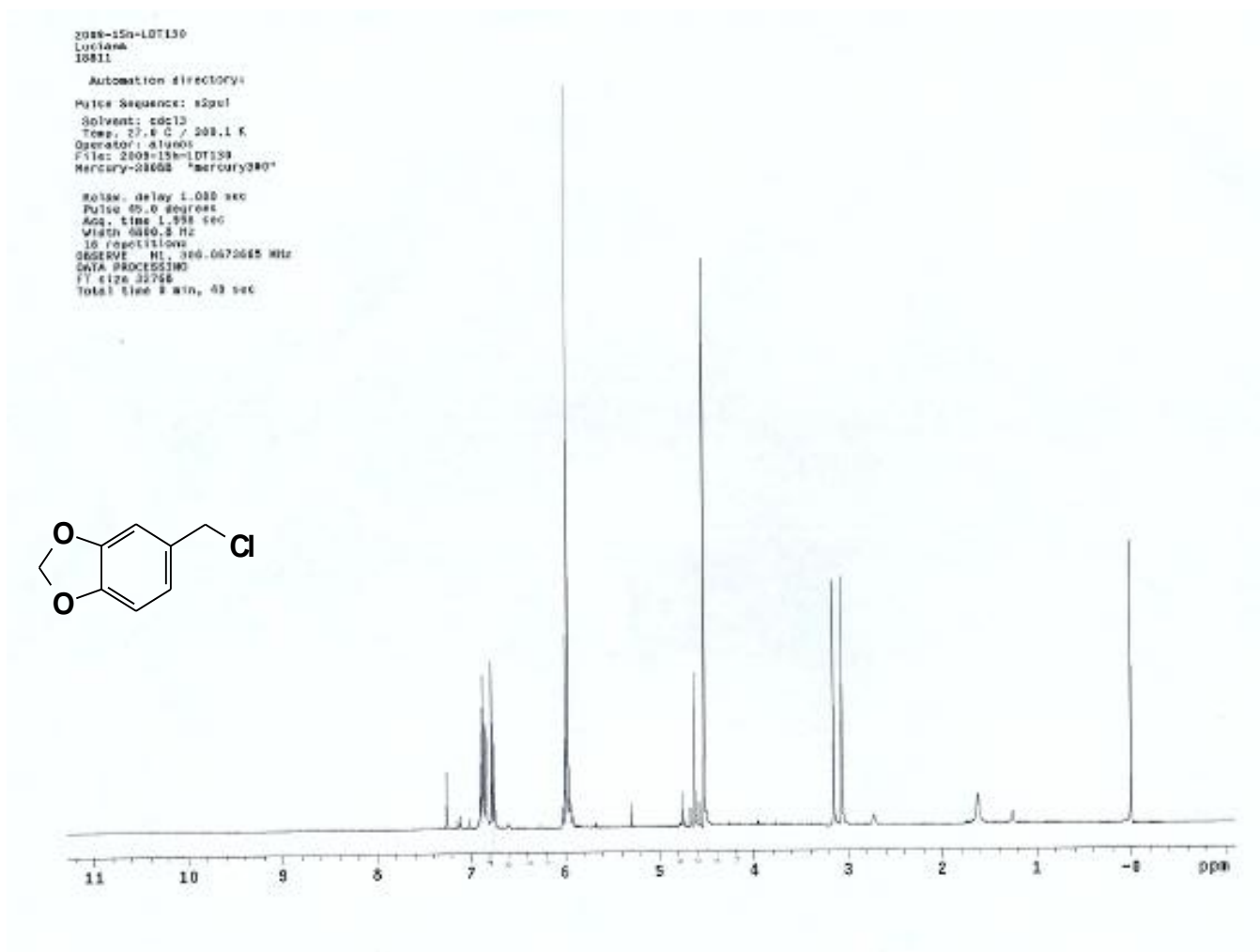
Espectro de IV : 4B (LDT- 175)

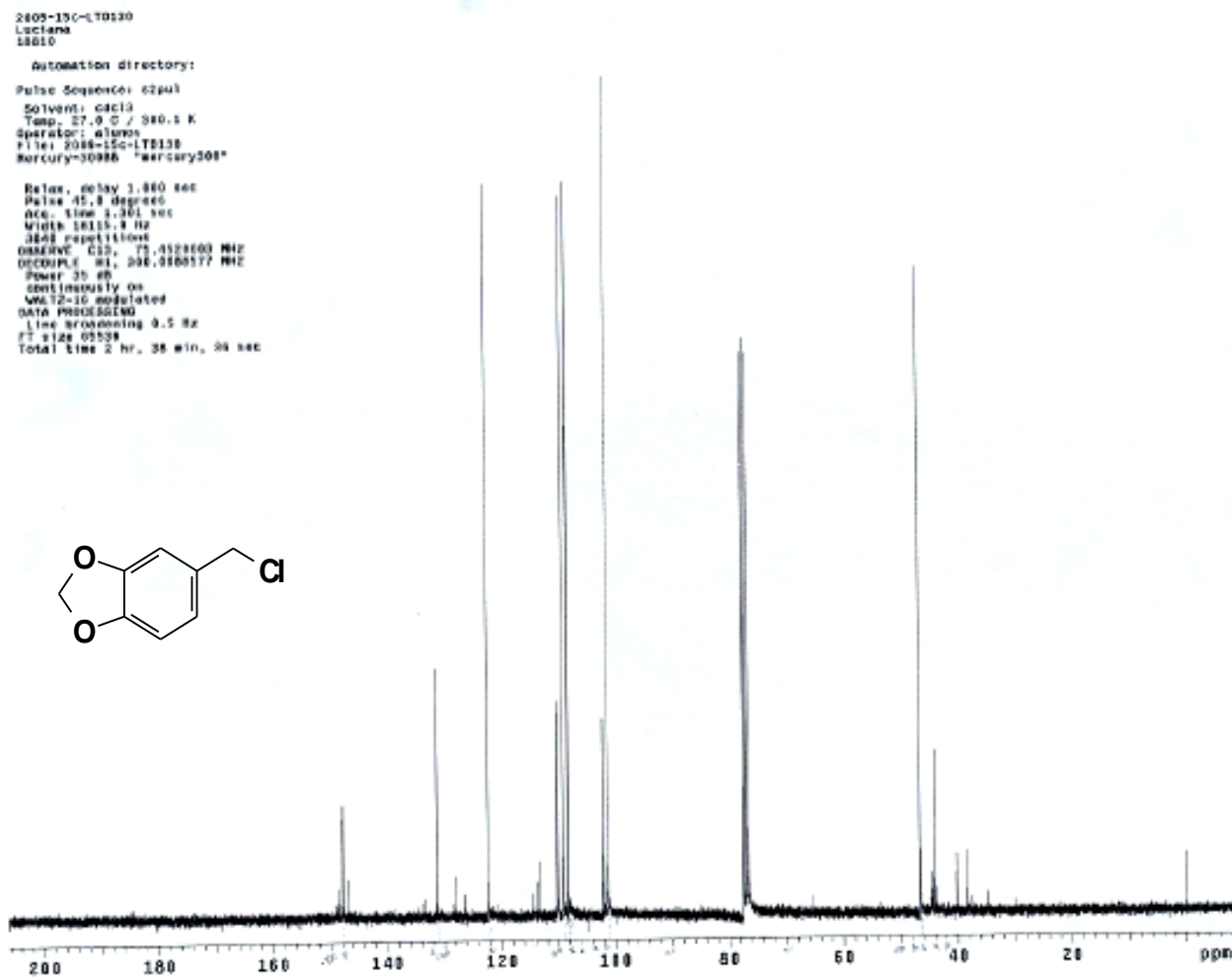
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃ 300MHz: 4B (LDT-175)

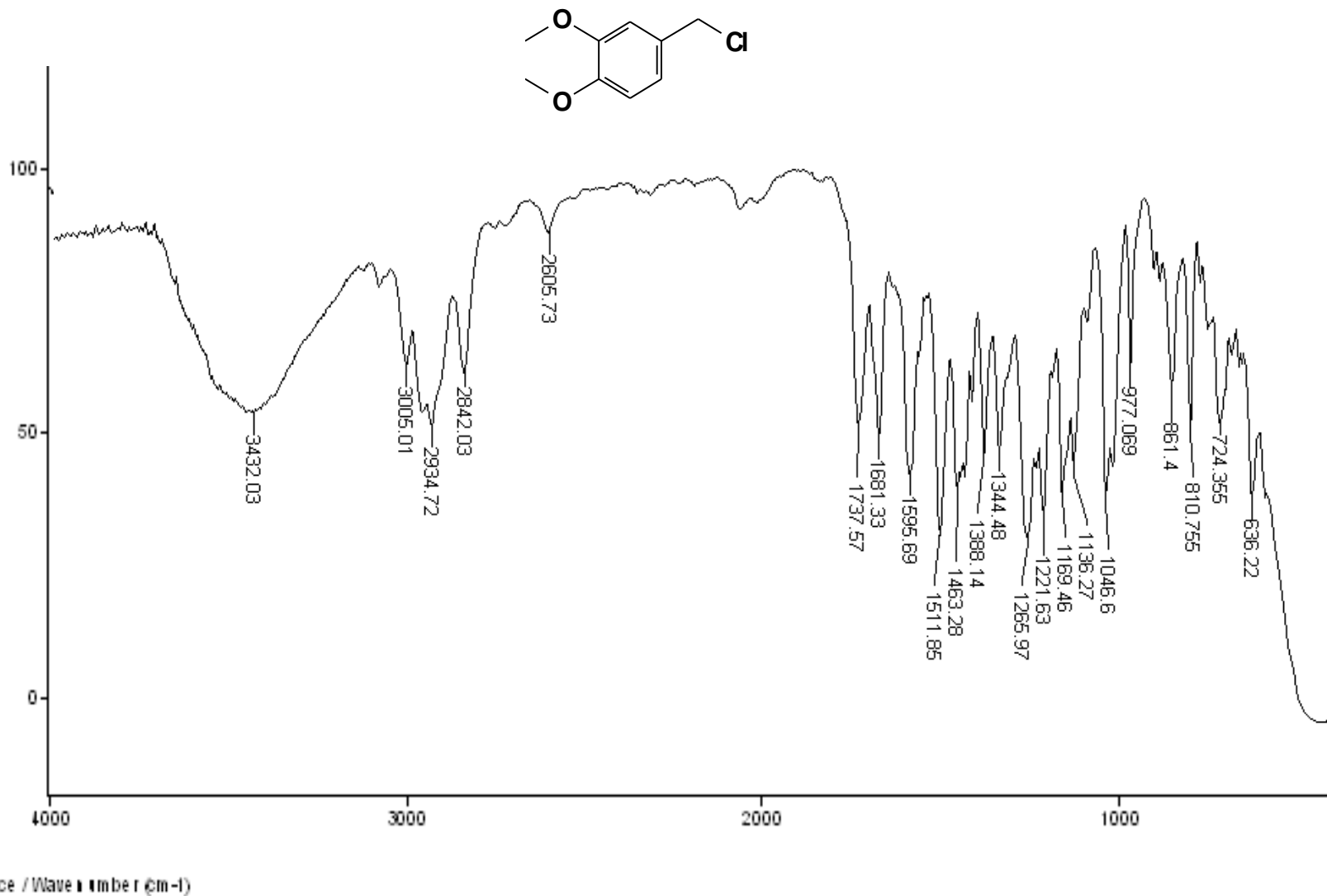
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 4B (LDT-175)



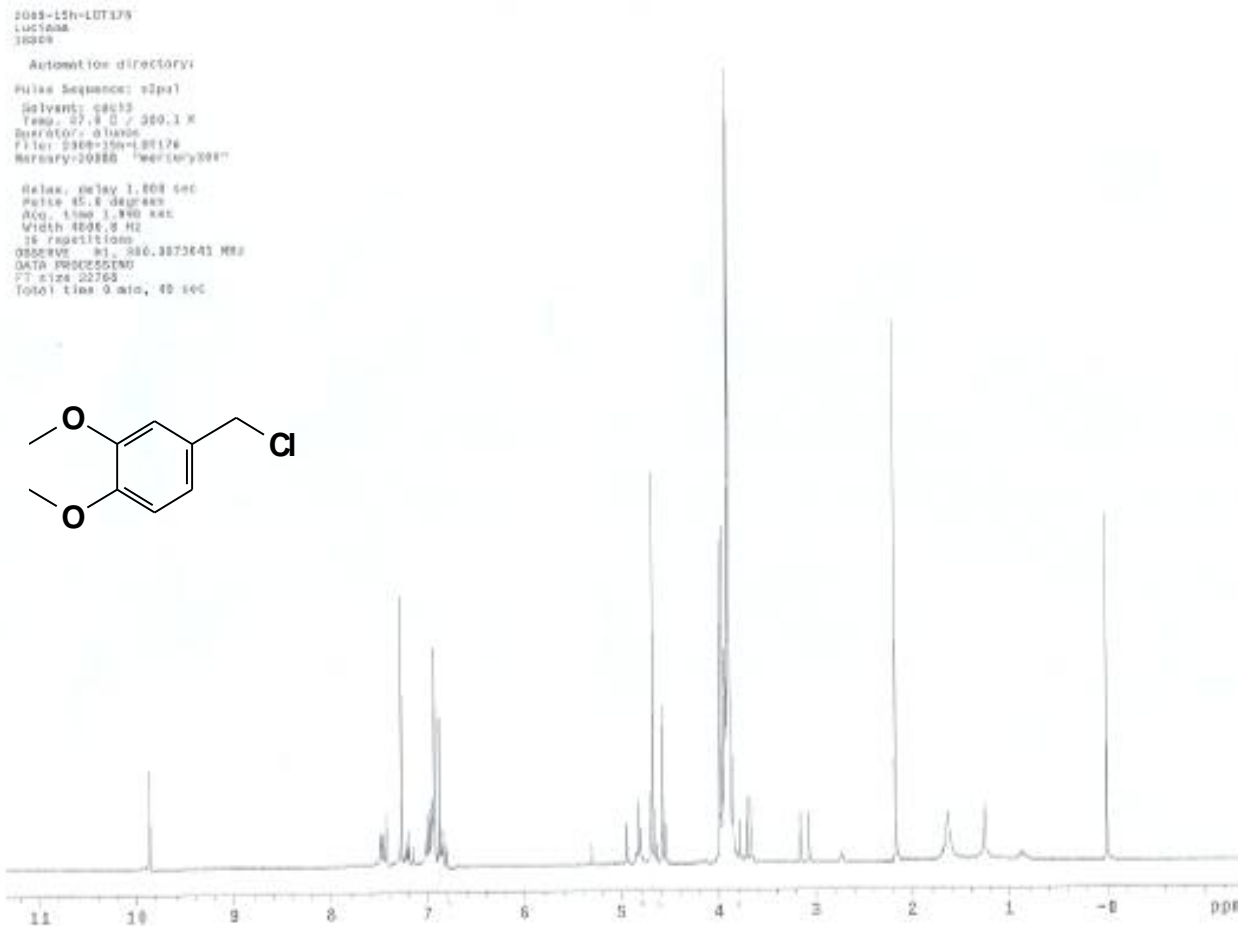
Espectro de IV: 9a (LDT-130)

Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 9a (LDT- 130)

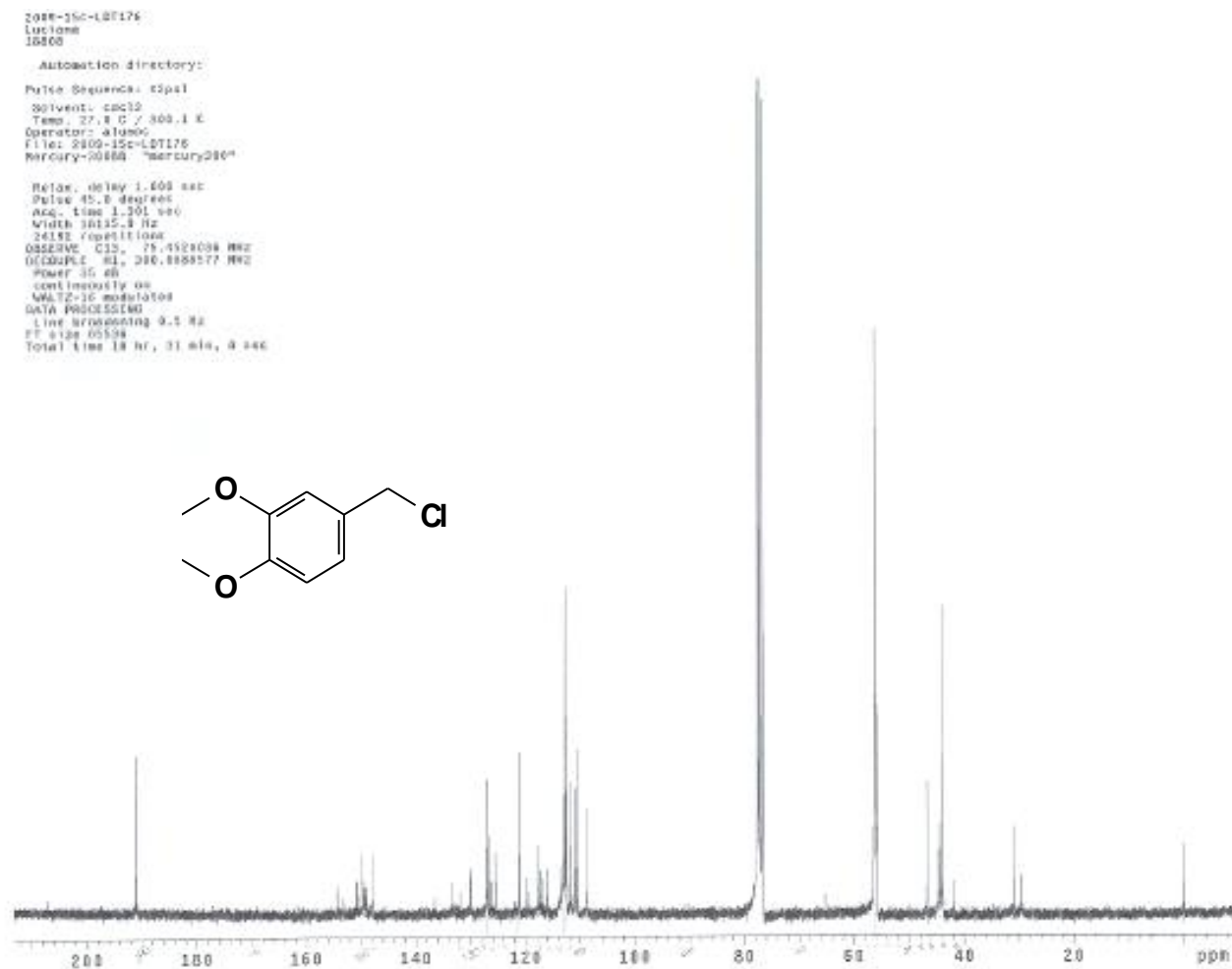
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 9a (LDT-130)



Espectro de IV: 9b (LDT- 176)



Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 9b (LDT- 176)

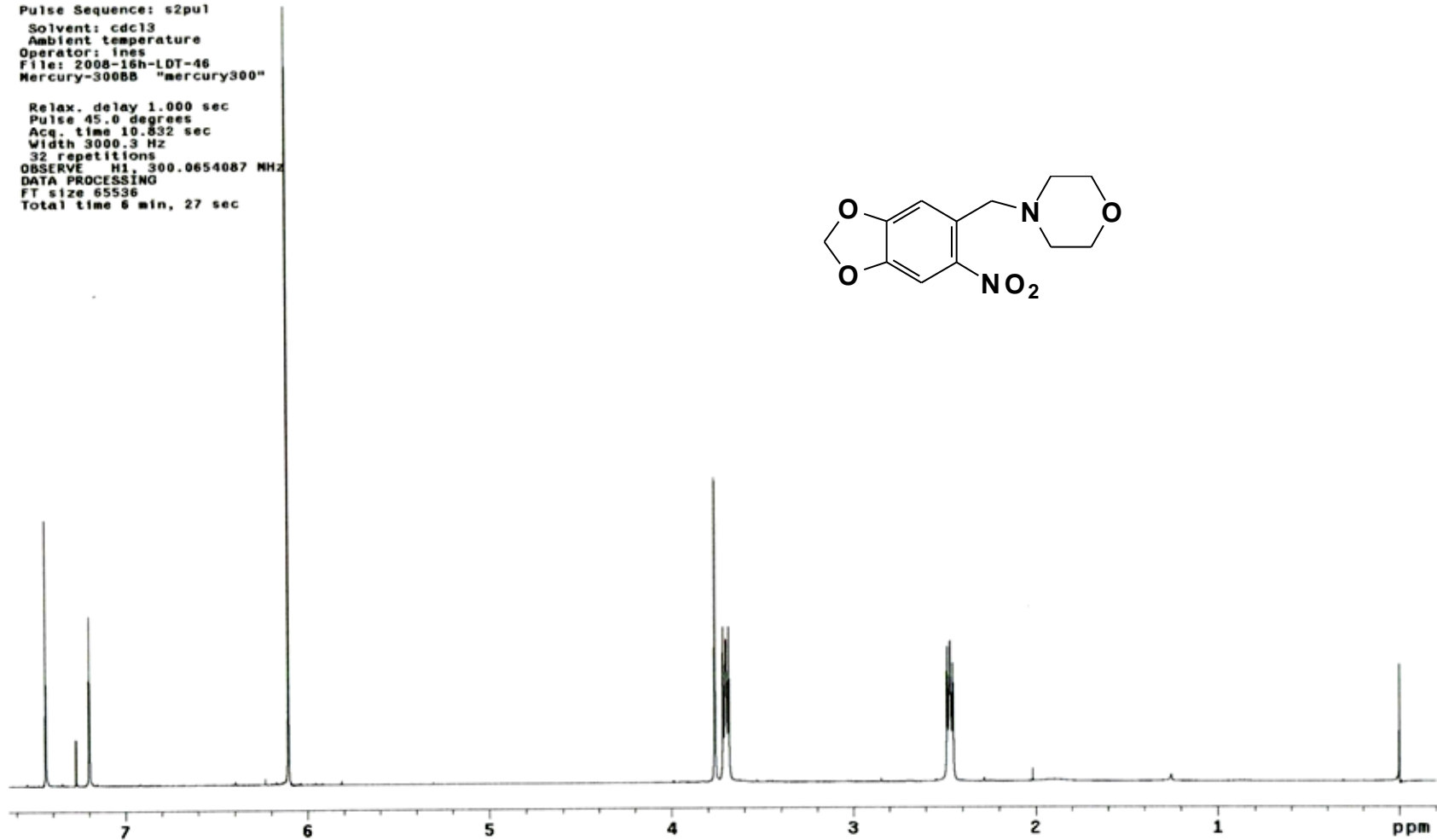
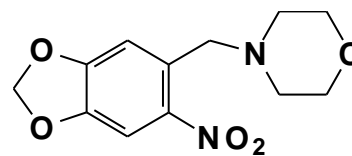
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 9b (LDT- 176)

2008-16h-LDT-46
Luiz-UCB

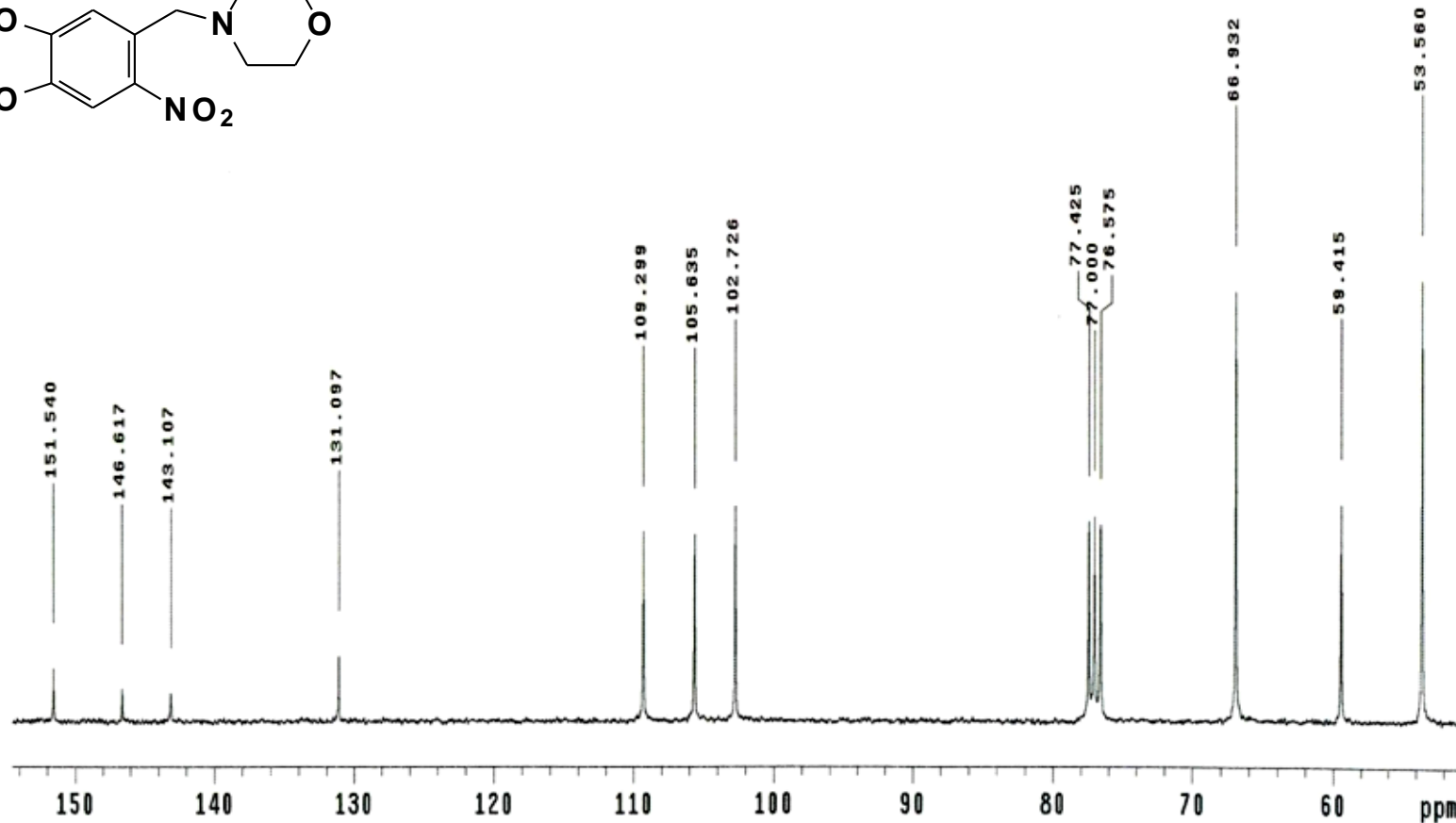
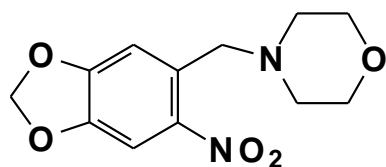
Automation directory:

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdc13
Ambient temperature
Operator: ines
File: 2008-16h-LDT-46
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 10.832 sec
Width 3000.3 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0654087 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 6 min, 27 sec



Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 5A (LDT- 46)

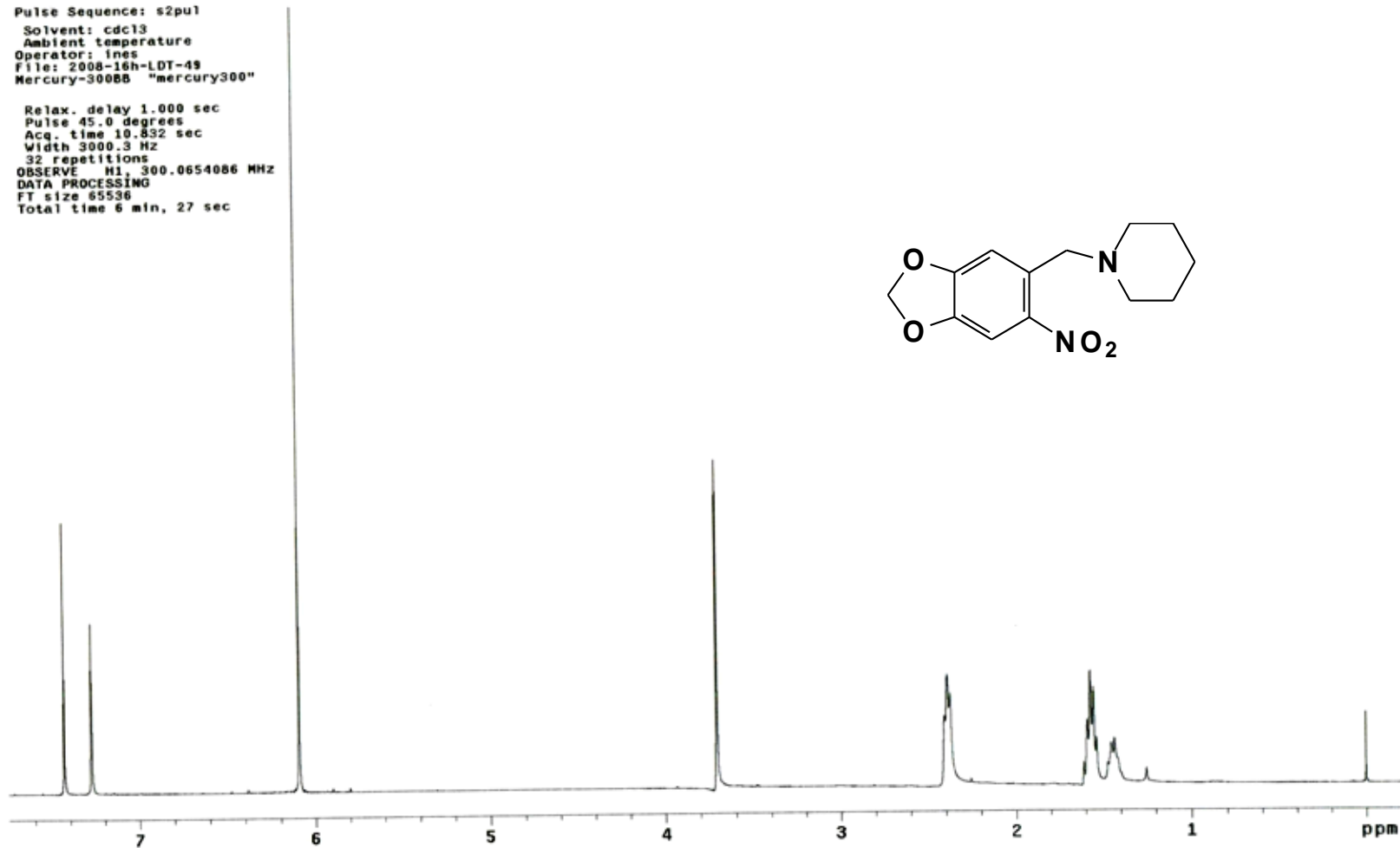
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl₃ 75MHz: 5A (LDT- 46)

2008-16h-LDT-49
Luiz-UCB

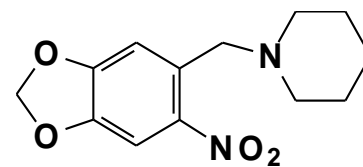
Automation directory:

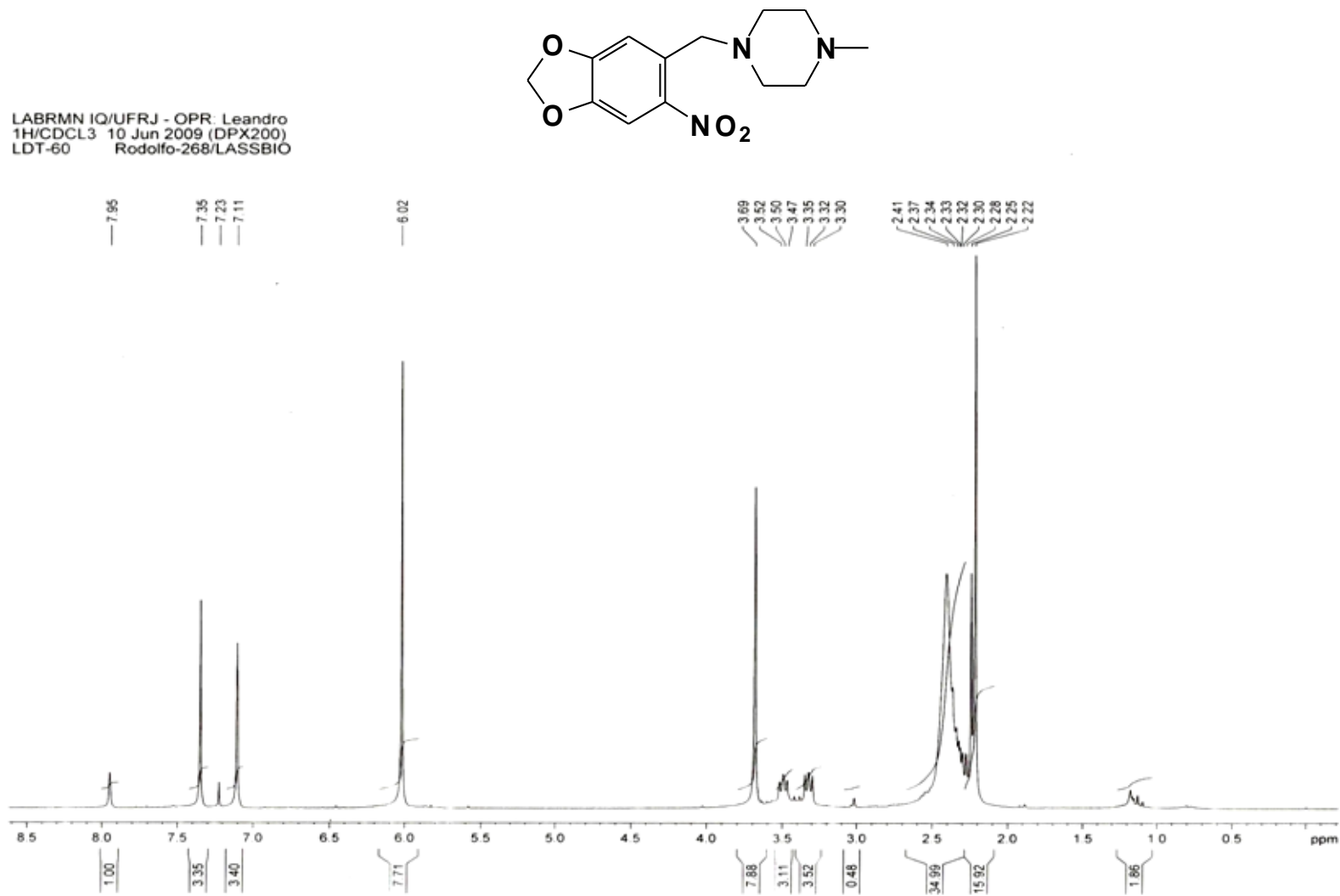
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
File: 2008-16h-LDT-49
Mercury-300BB "mercury300"

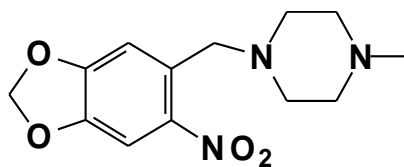
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 10.832 sec
Width 3000.3 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0654086 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 6 min, 27 sec



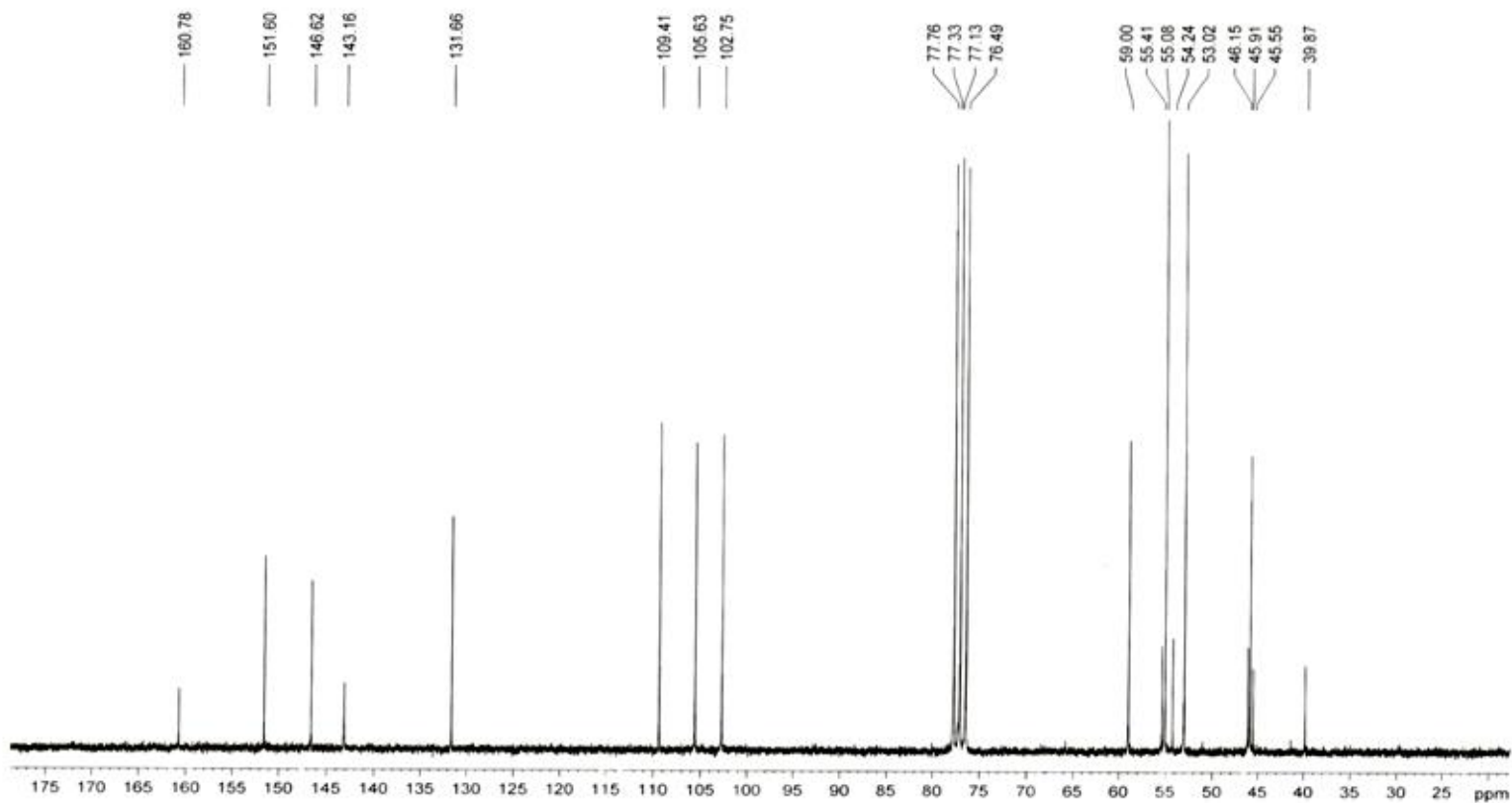
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz: 6A (LDT- 49)



Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 7A (LDT-60)



LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
13C/CDCL3 10 Jun 2009 (DPX200)
LDT-60 Rodolfo-269/LASSBIO

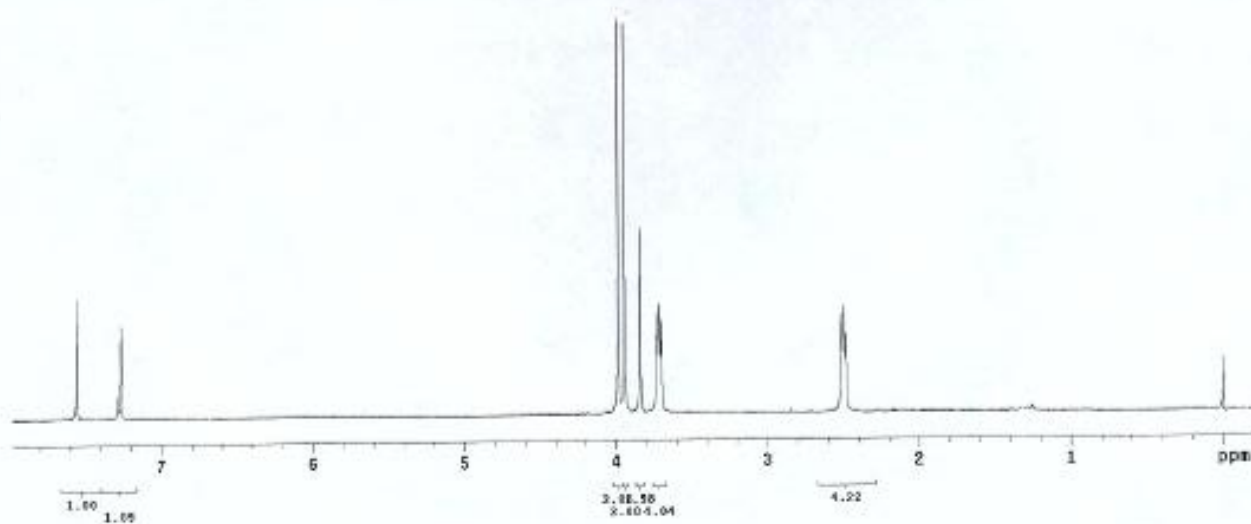
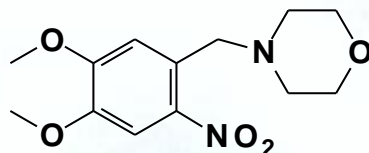


Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 7A (LDT-60)

2008-23b-LDT-177
Luciana
35 mg

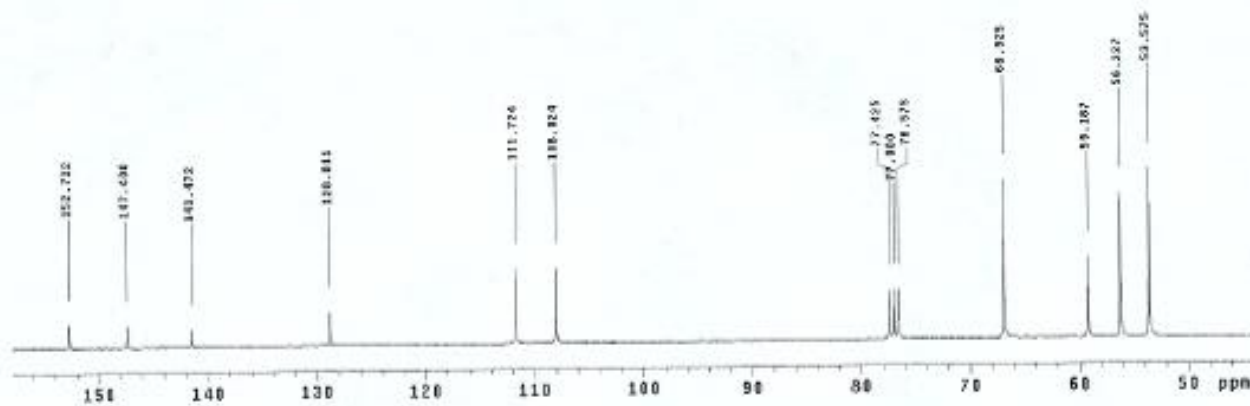
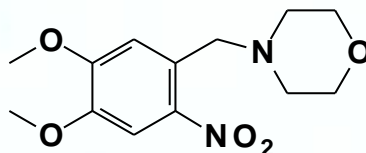
Automation directory:
Pulse Sequence: gcpul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Operator: alunes
File: 2008-23b-LDT-177
Mercury-300SB "mercury300"

Relax. delay 1.800 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 8.925 sec
Width 3601.9 Hz
14 repetitions
OPERND 41.508.0873188 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65538
Total time 2 min., 44 sec

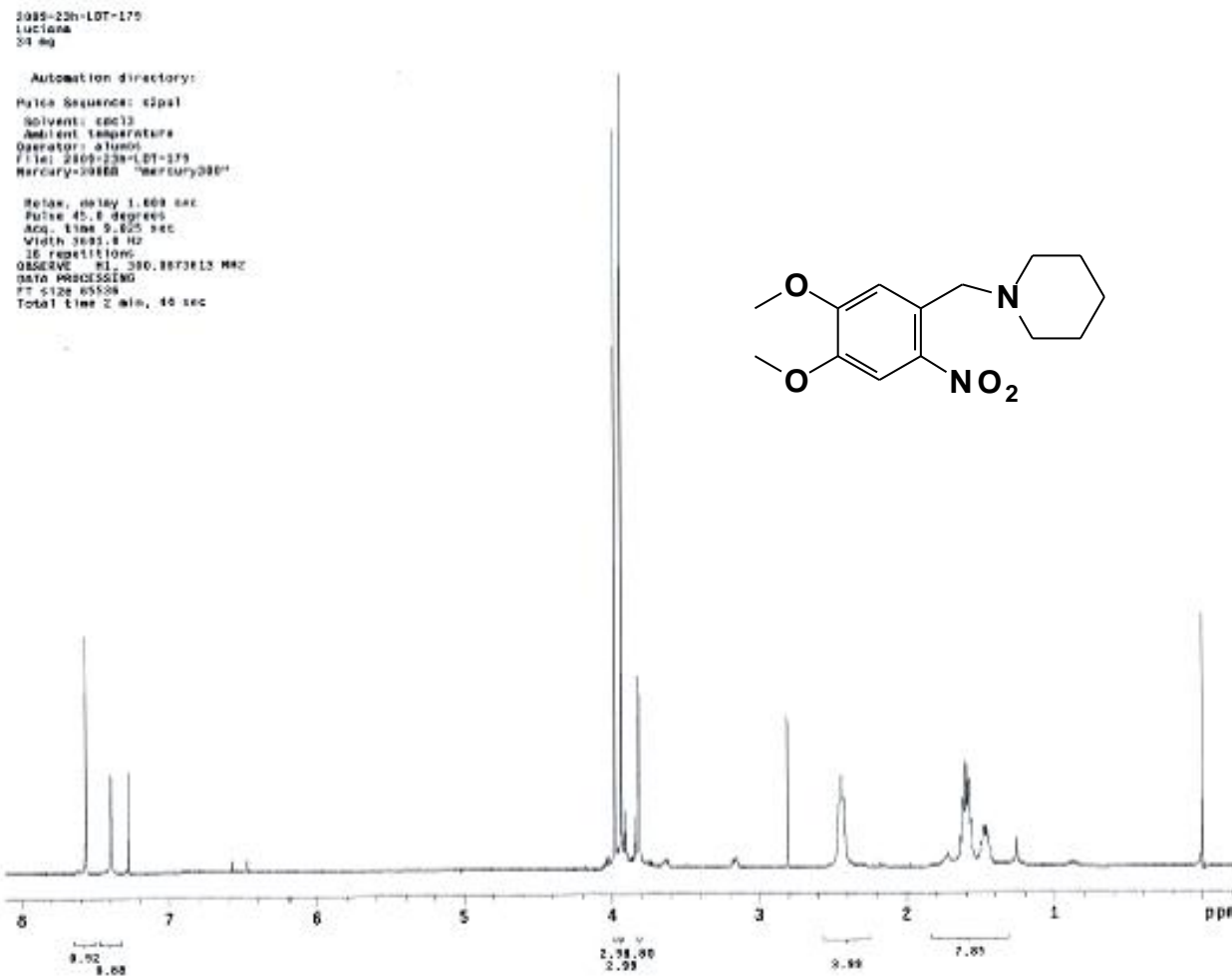


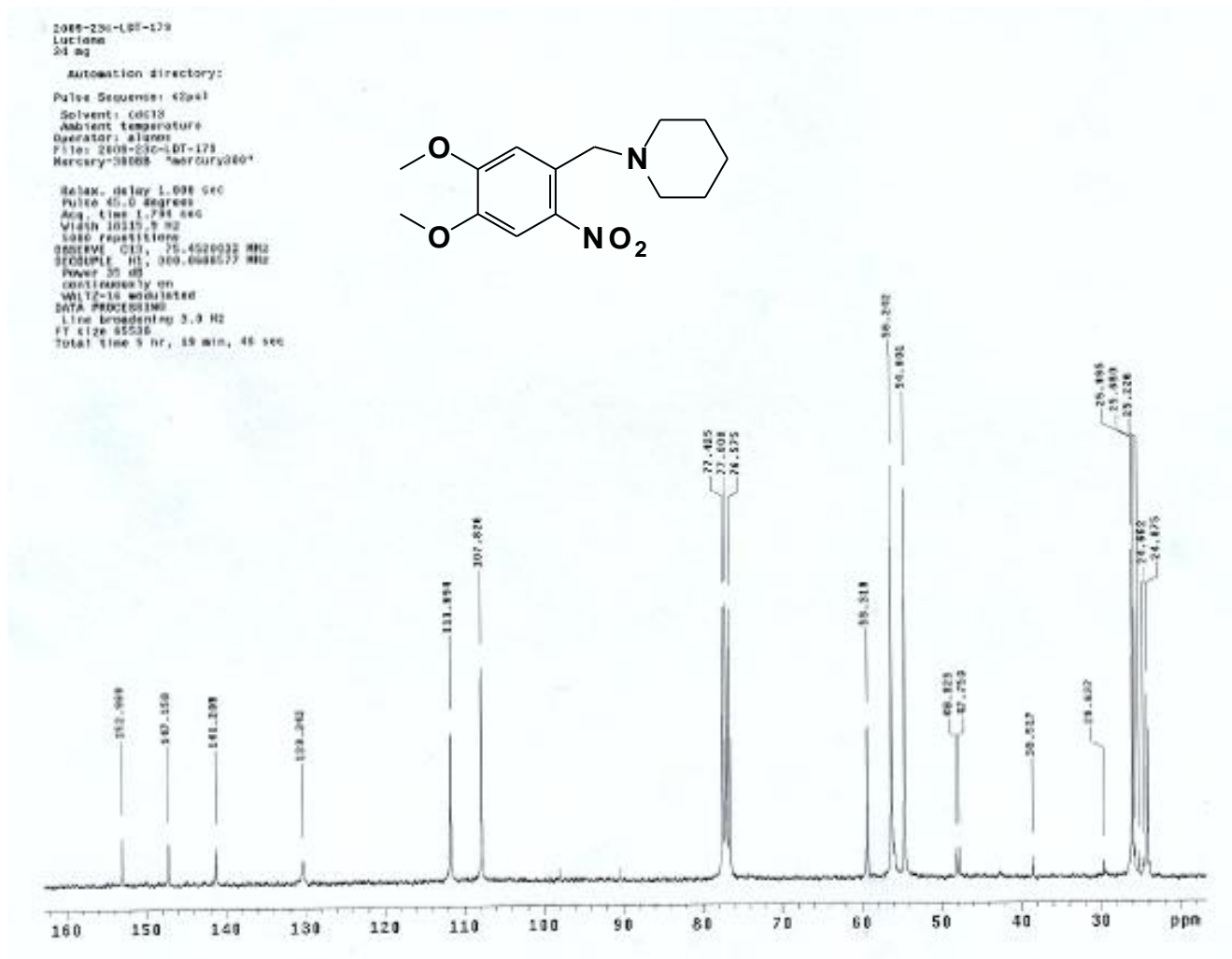
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 5B (LDT-177)

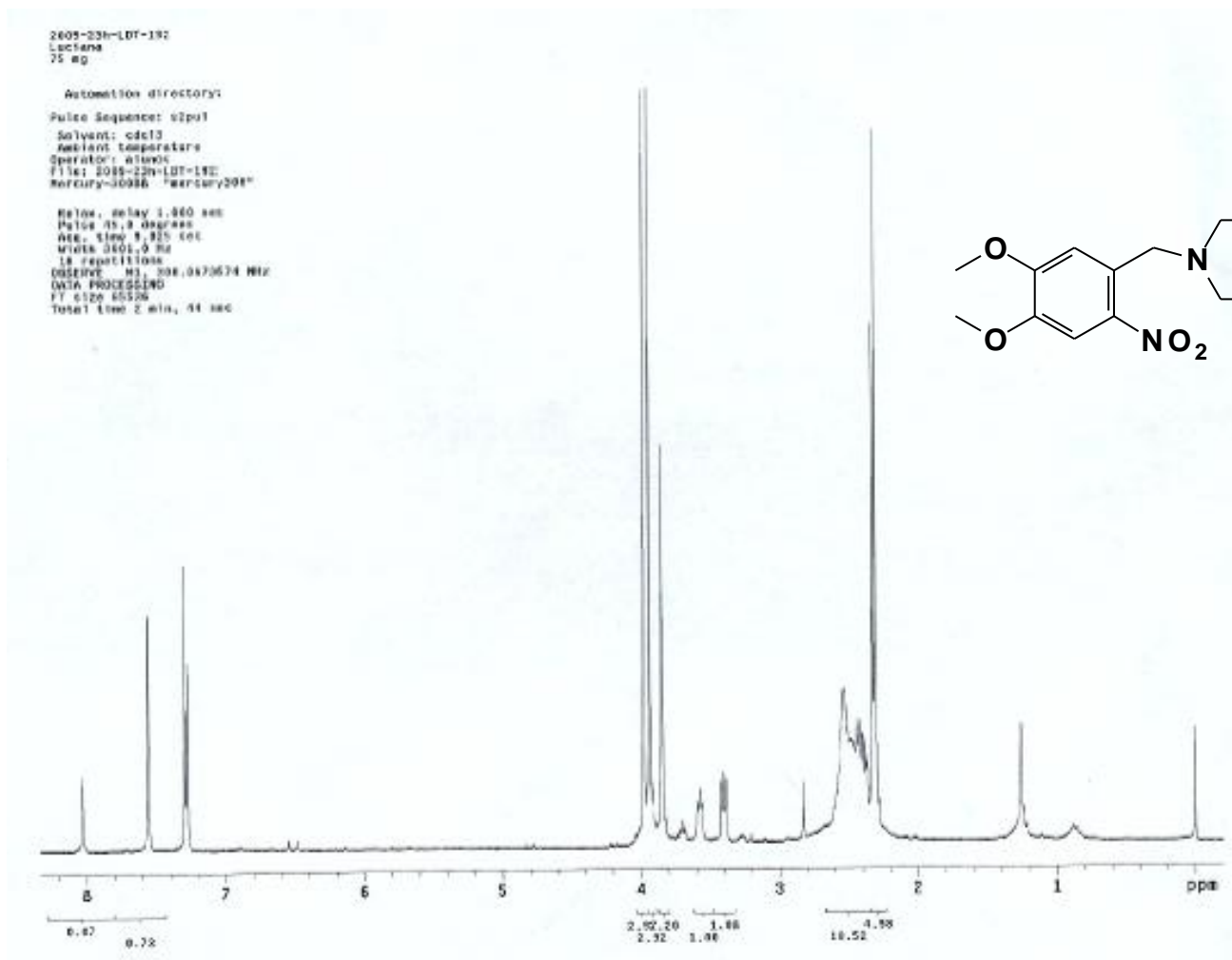
2009-230-LDT-177
Luciana
35 ug
Automation directory:
Pulse Sequence: s2p1
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: alamo
File: 2009-230-LDT-177
Mercury-30000 "mercury300"
Pulse delay 1.600 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.791 600
Width 5015.0 Hz
1472 repetitions
OBSERVE C13, 75.452655 MHz
OCCUPLE H1, 390.888577 MHz
Power 35 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
Data PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 7 min, 54 sec



Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 5B (LDT- 177)

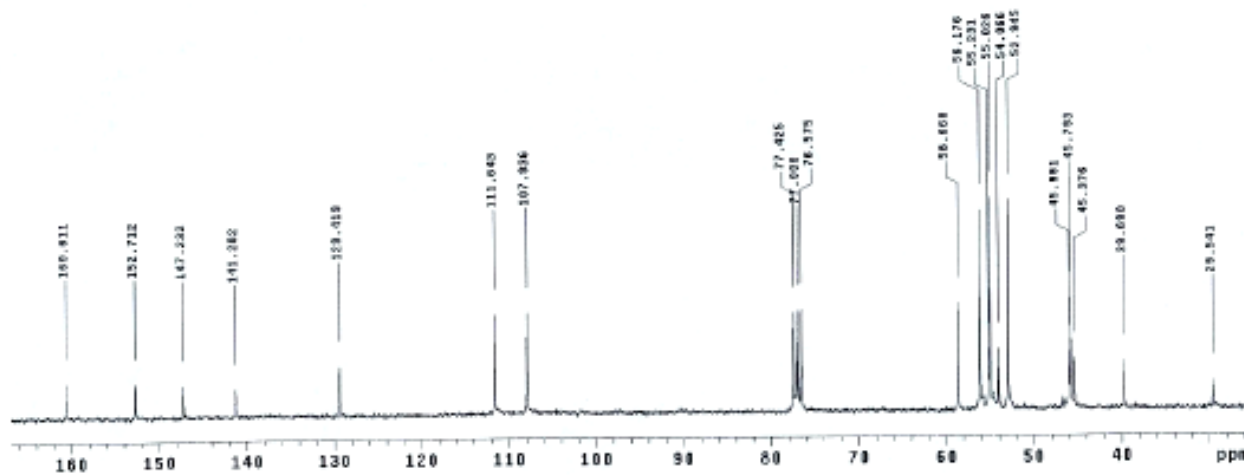
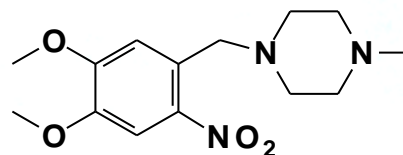
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 6B (LDT- 179)

Espectro de RMN ¹³C, CDCl₃, 75MHz: 6B (LDT- 179)

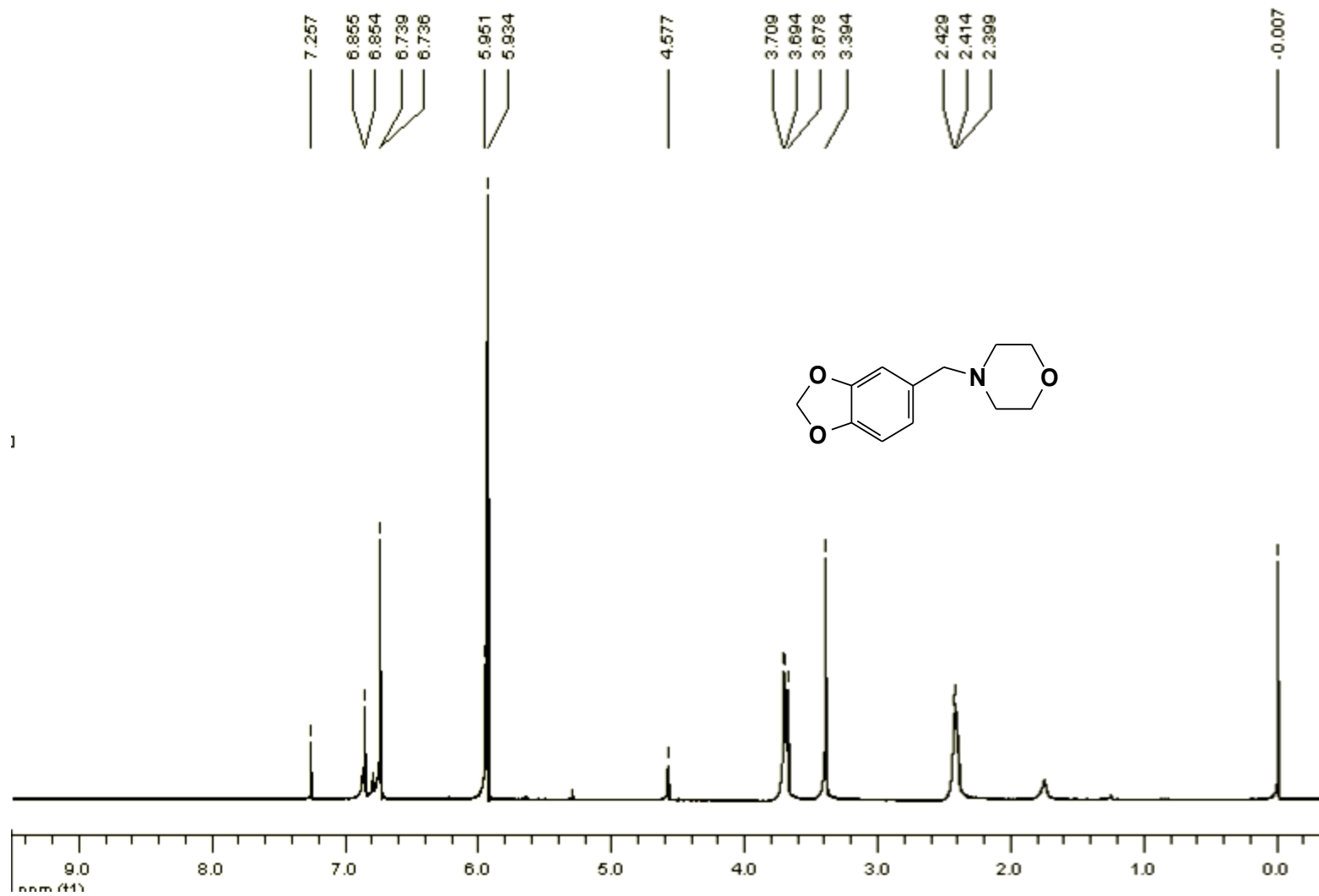
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 7B (LDT-192)

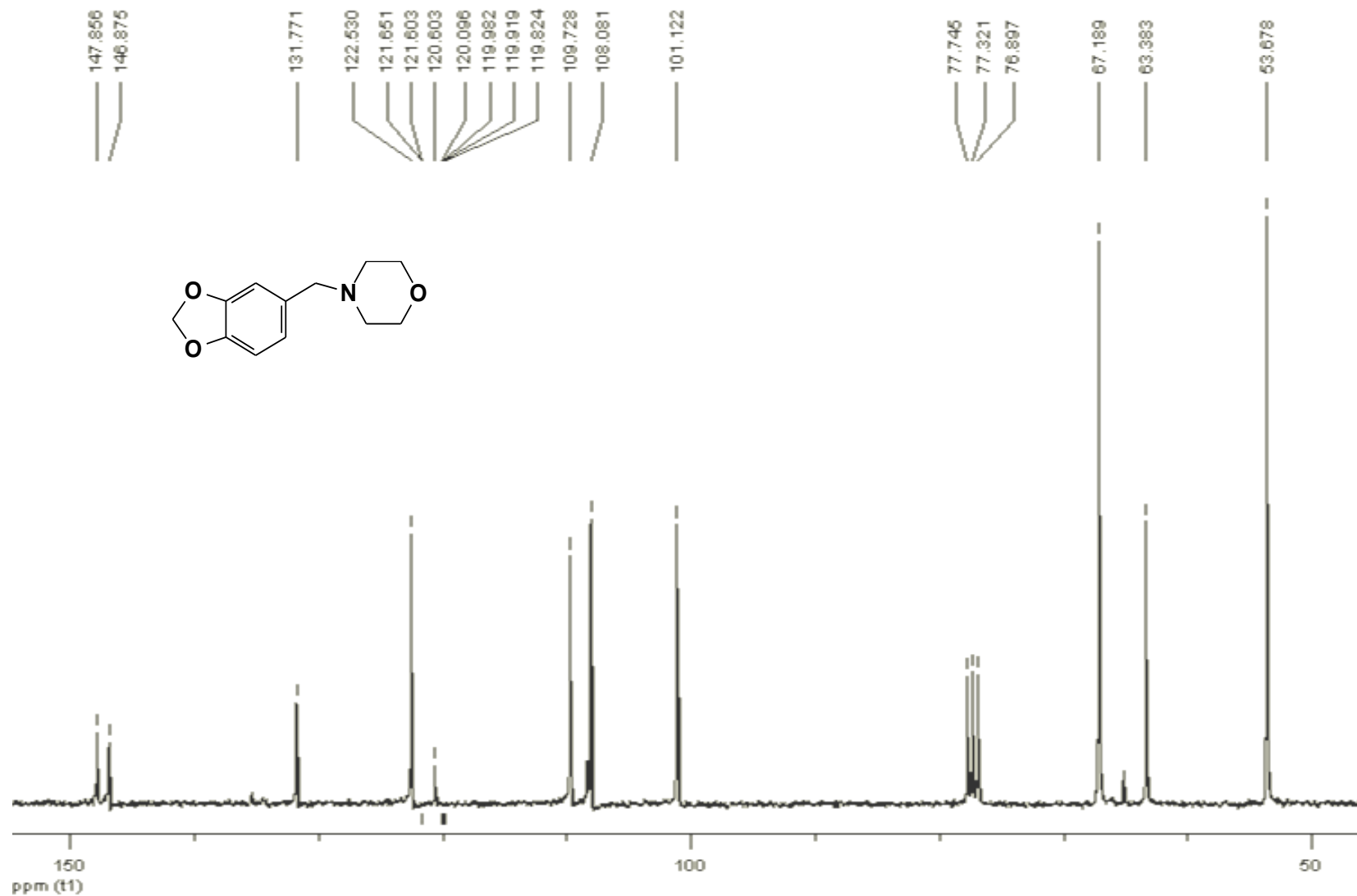
2409-23c-LDT-192
Luciana
75 mg
Automation directory
Pulse Sequence: zgpg3
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: alirios
Mercury-300SE "mercury300"

Relax. delay 3.080 sec
Pulse 95.9 degrees
Acq. time 1.796 sec
Wden 18115.9 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 75.0530866 MHz
DECOUPLE H1, 308.0482577 MHz
Power 35 dB
continuously on
MILT-18 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.8 Hz
FT 6120 85538
Total time 32 min, 46 sec

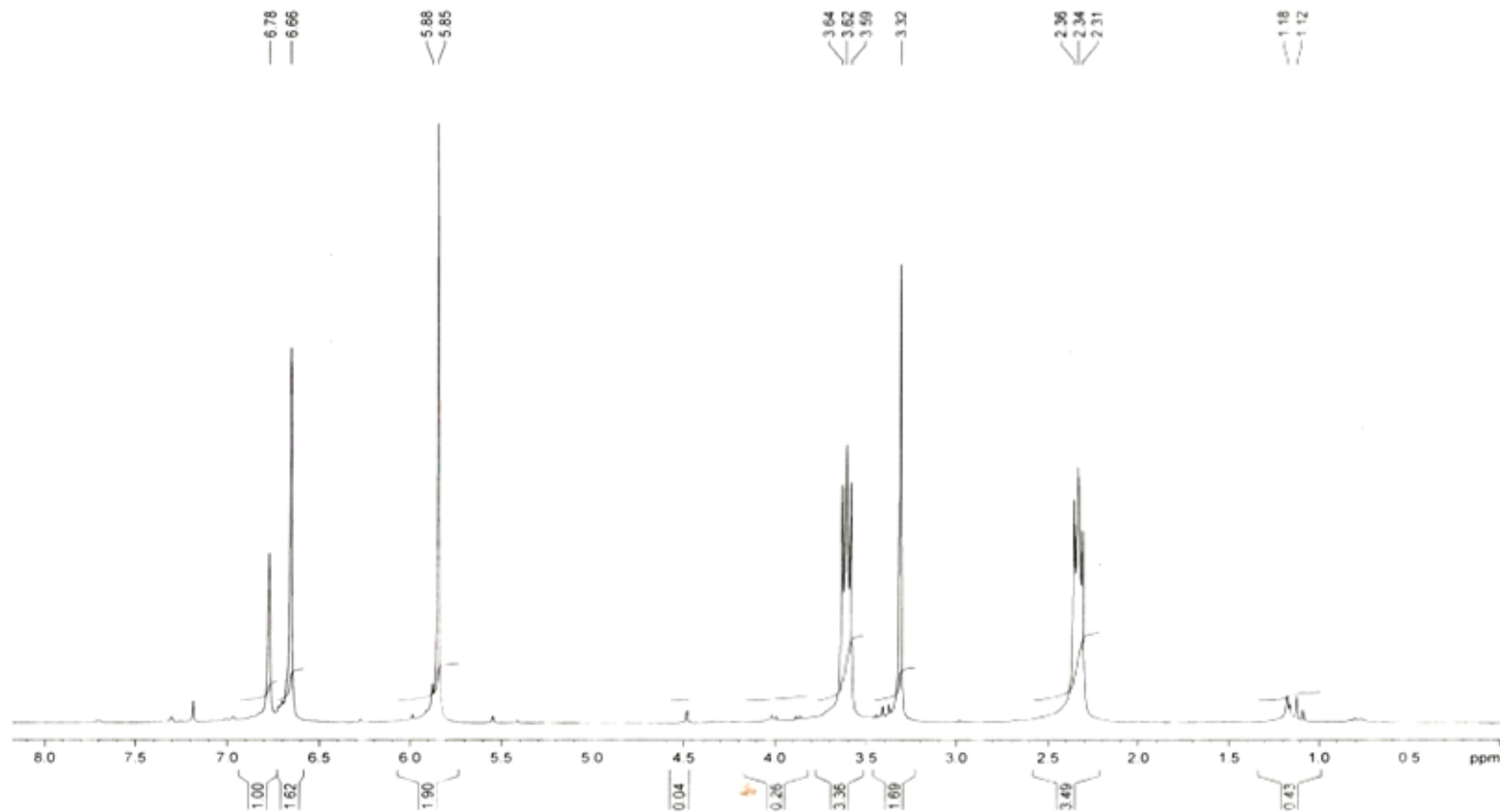
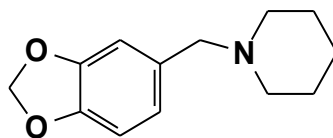


Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 7B (LDT-192)

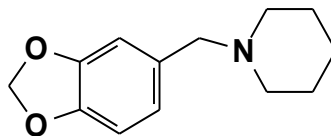
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz: 10a (LDT-55)

Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 10a (LDT-55)

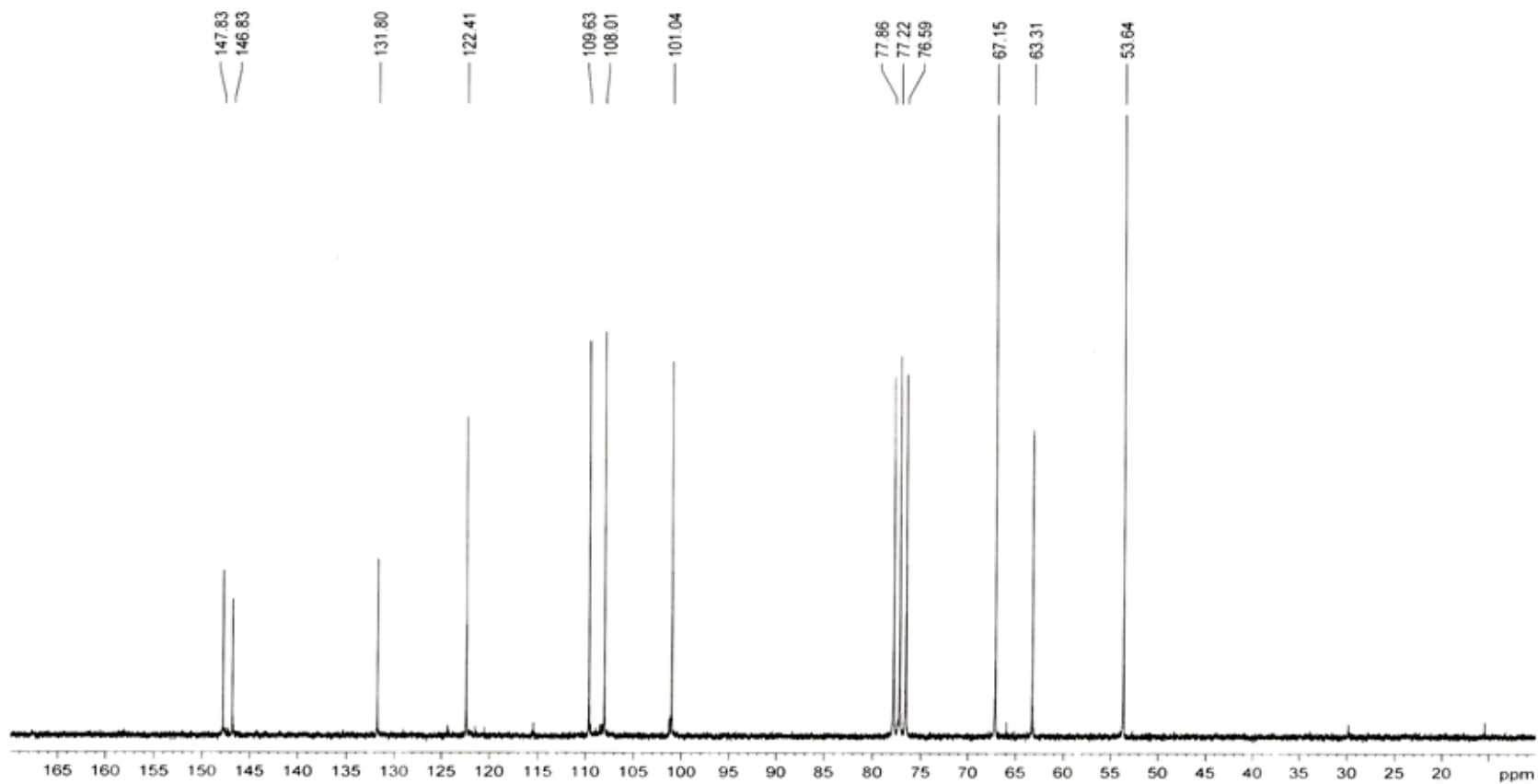
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
1H/CDCl₃ 10 Jun 2009 (DPX200)
2DT-56 Rodolfo-260/LASSBIO



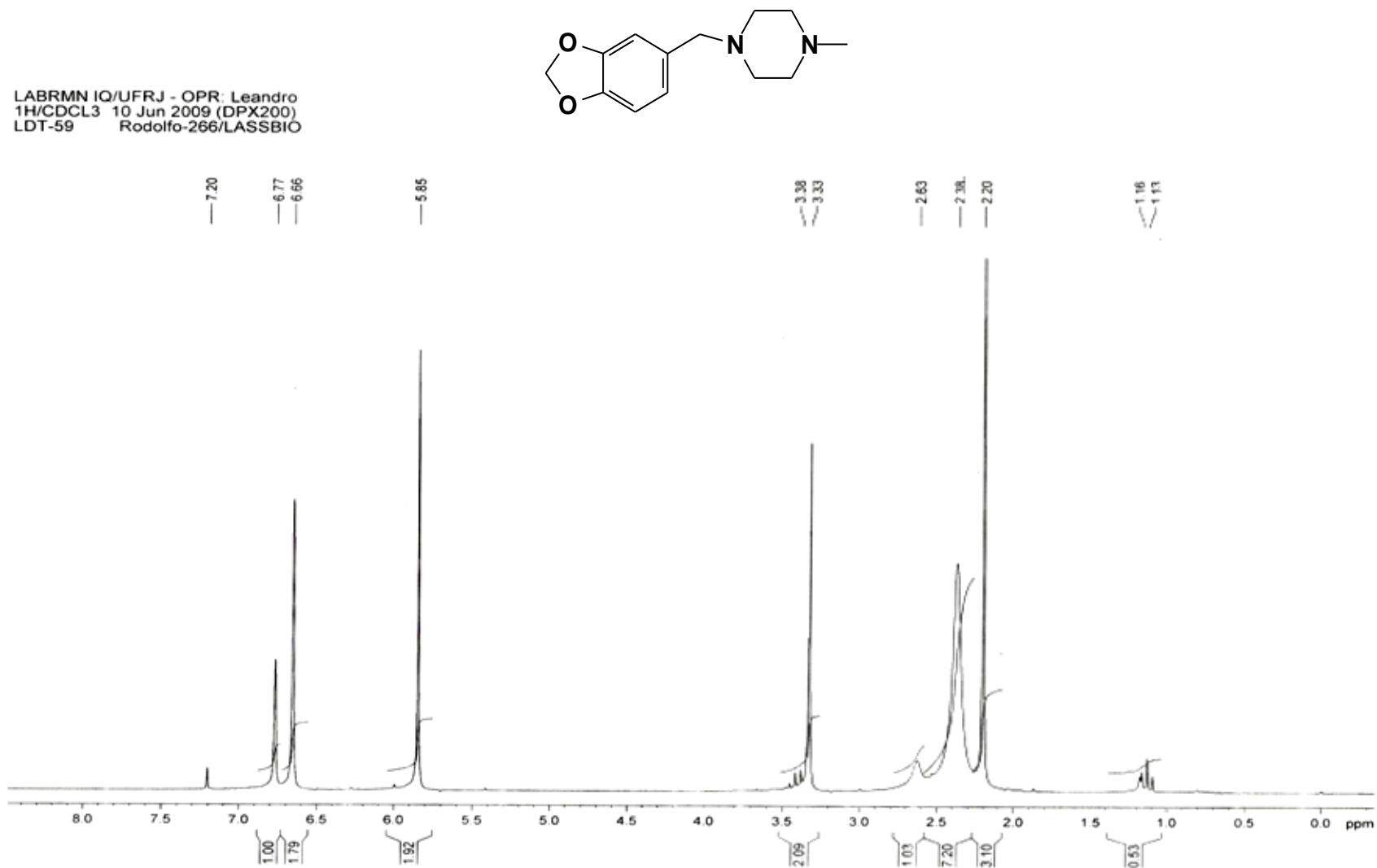
Espectro de RMN ¹H, CDCl₃, 300MHz: 11a (LDT-56)

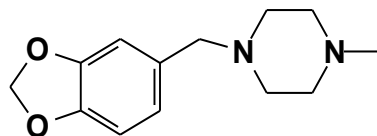


LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
1H/CDCl₃ 10 Jun 2009 (DPX200)
2DT-56 Rodolfo-260/LASSBIO

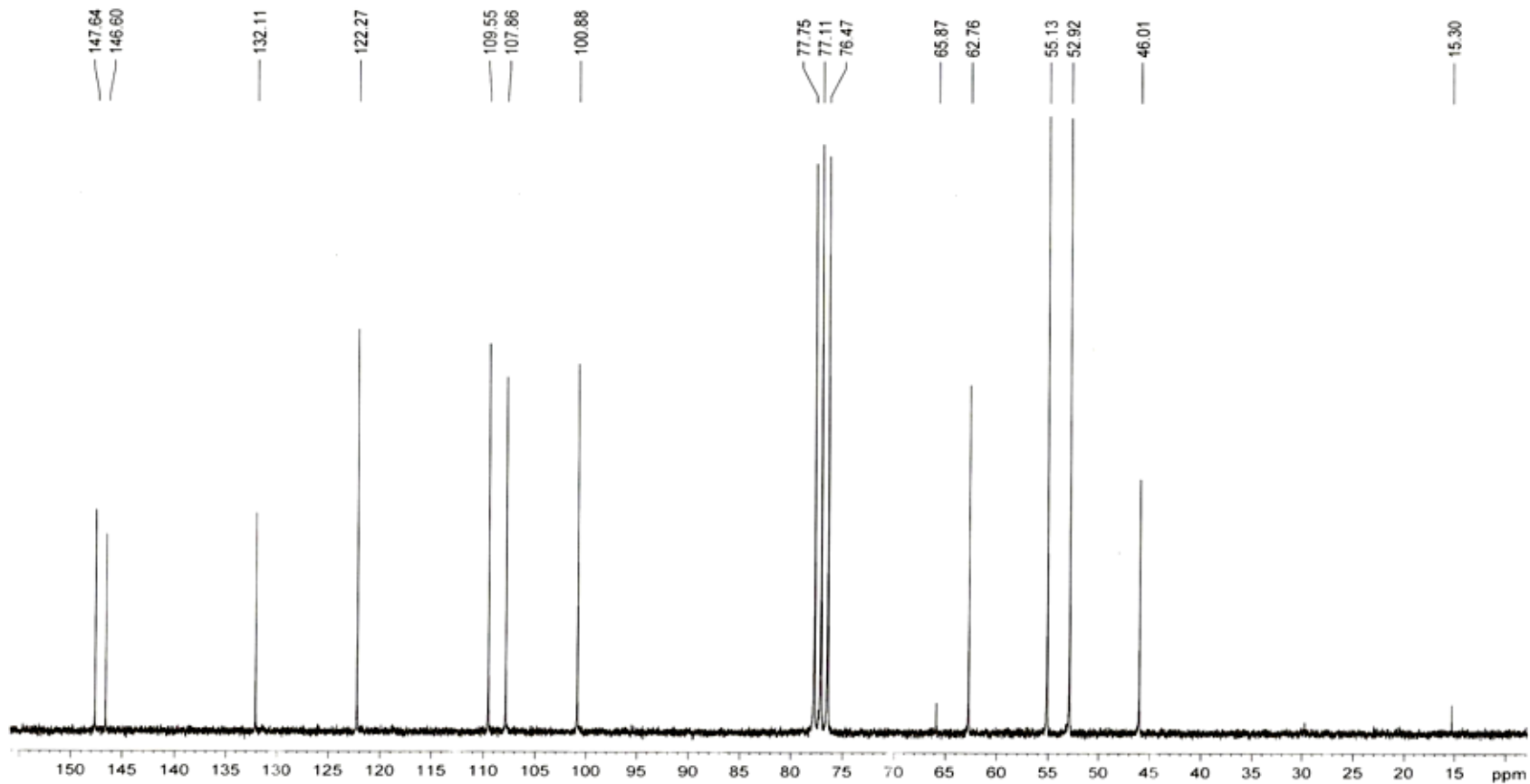


Espectro de RMN ¹³C, CDCl₃ 75MHz: 11a (LDT-56)

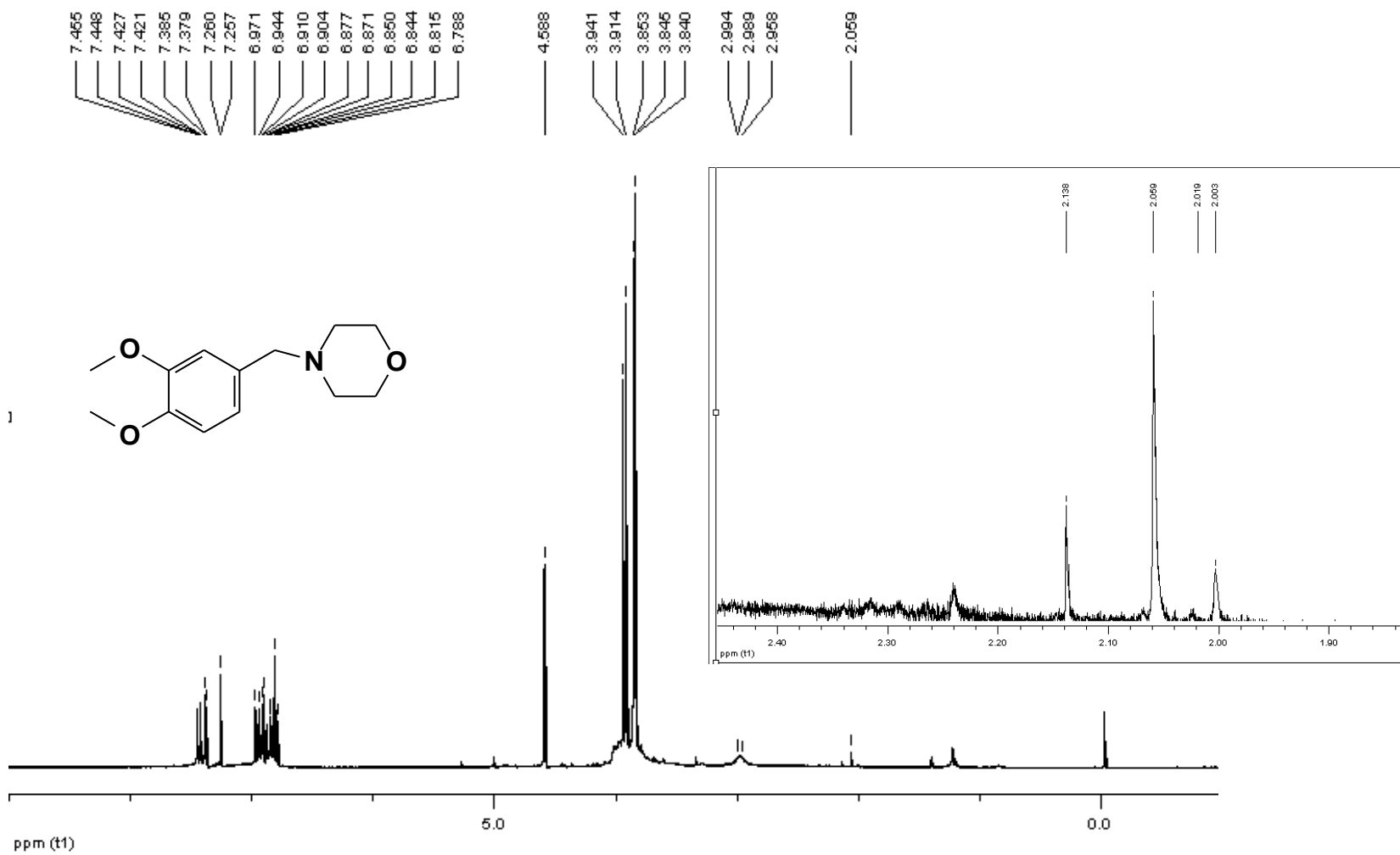
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 12a (LDT-59)



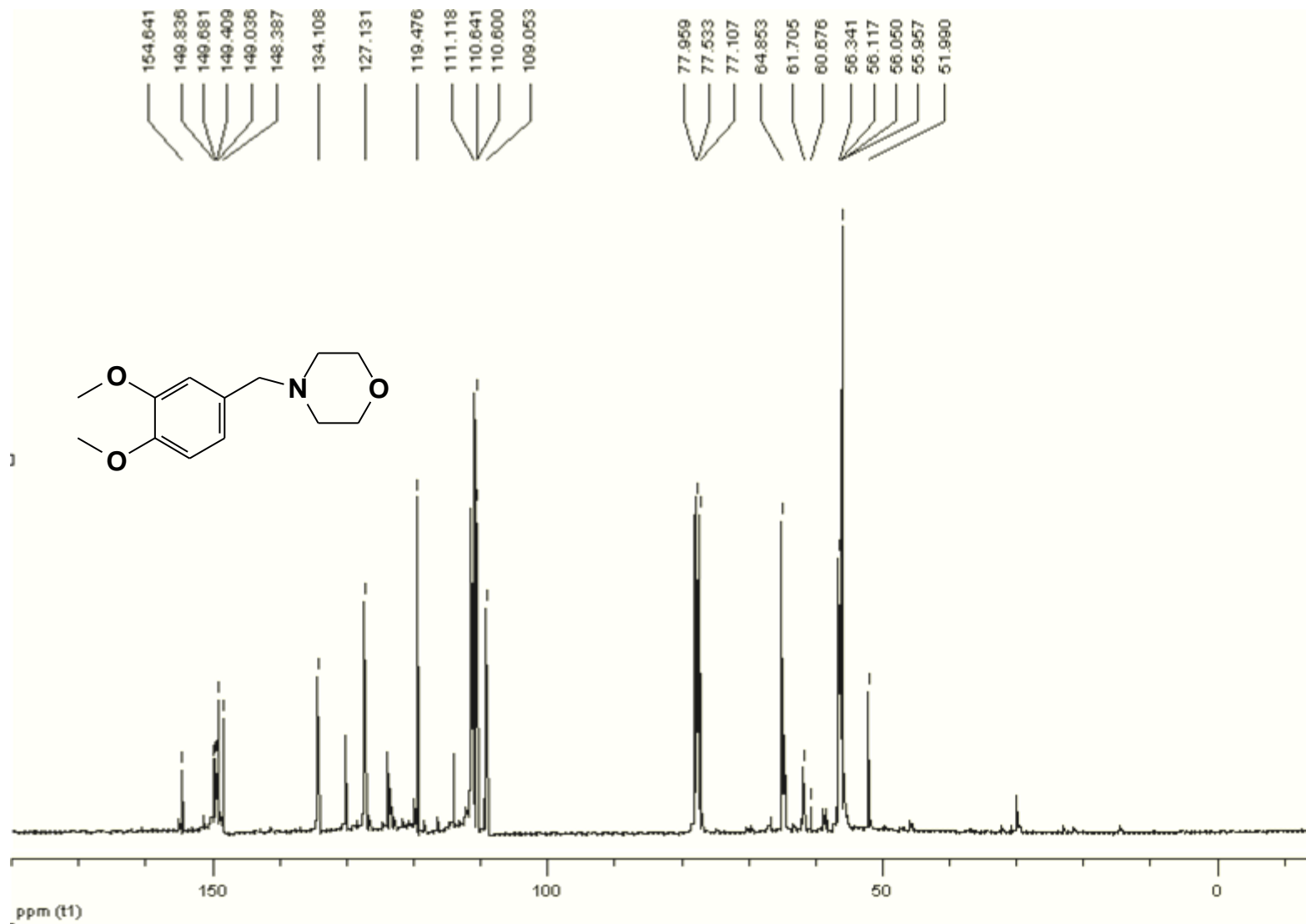
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
13C/CDCL3 10 Jun 2009 (DPX200)
LDT-59 Rodolfo-267/LASSBIO



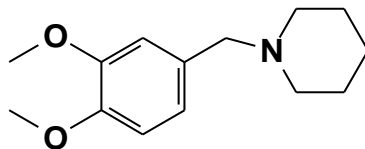
Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75MHz: 12a (LDT-59)



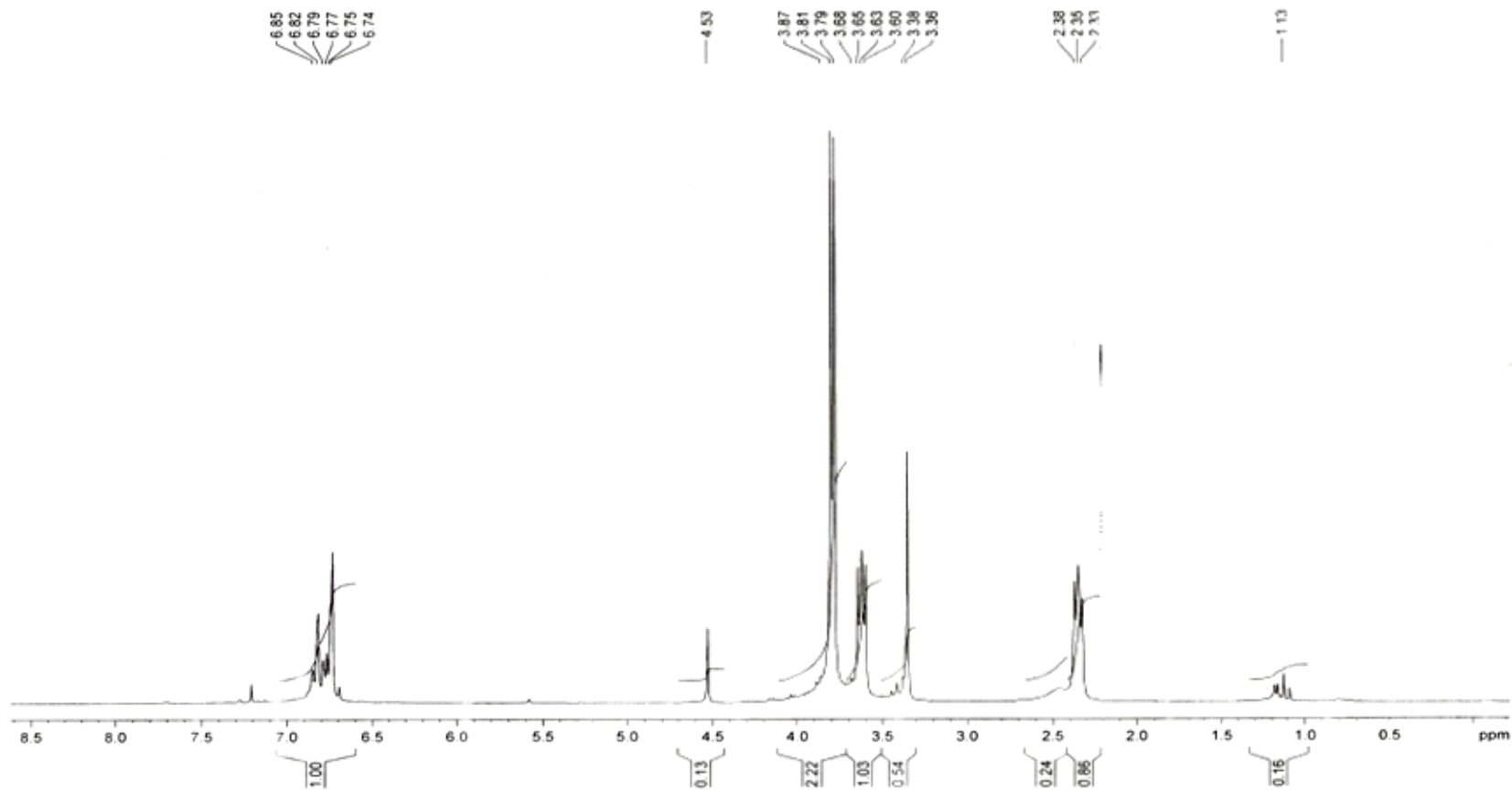
Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 10b (LDT- 178)



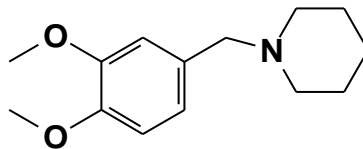
Espectro de RMN ¹³C, CDCl₃, 75MHz: 10b (LDT- 178)



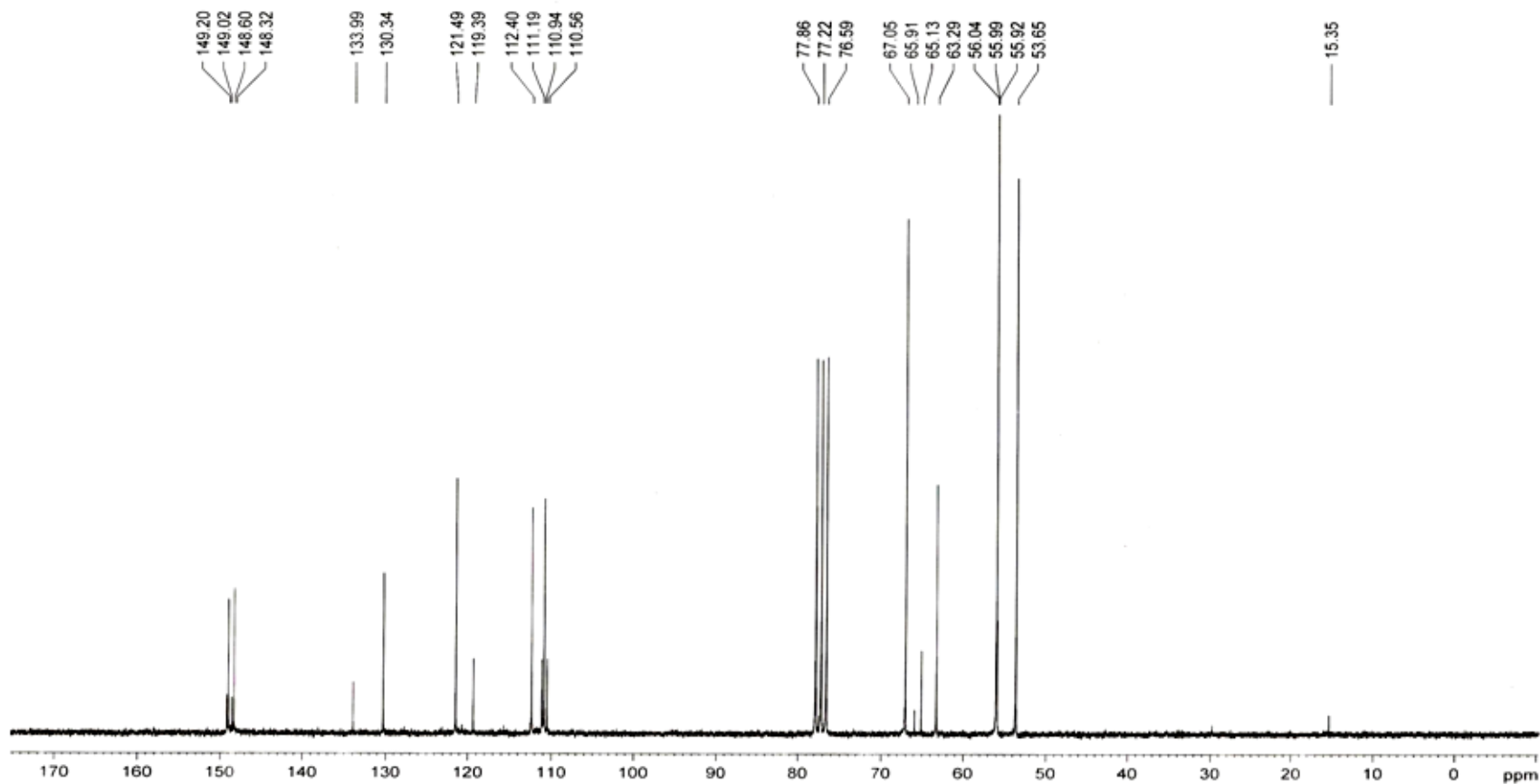
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
1H/CDCL3 10 Jun 2009 (DPX200)
LDT-180 Rodolfo-270/LASSBIO



Espectro de RMN ^1H , CDCl_3 , 300MHz: 11b (LDT- 180)

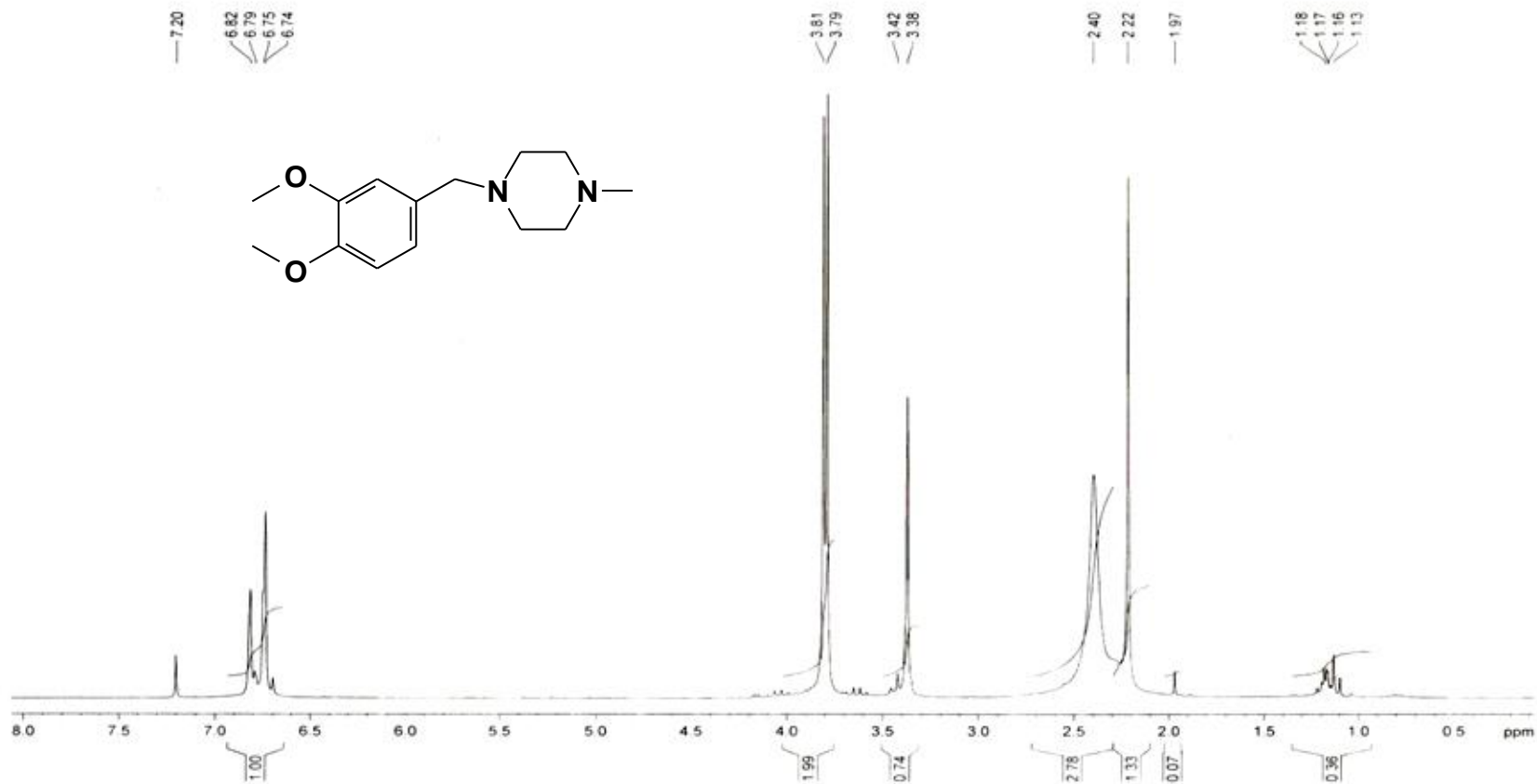


LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
13C/CDCL3 10 Jun 2009 (DPX200)
LDT-180 Rodolfo-271/LASSBIO

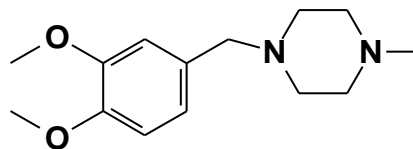


Espectro de RMN ^{13}C , CDCl_3 75MHz: 11b (LDT- 180)

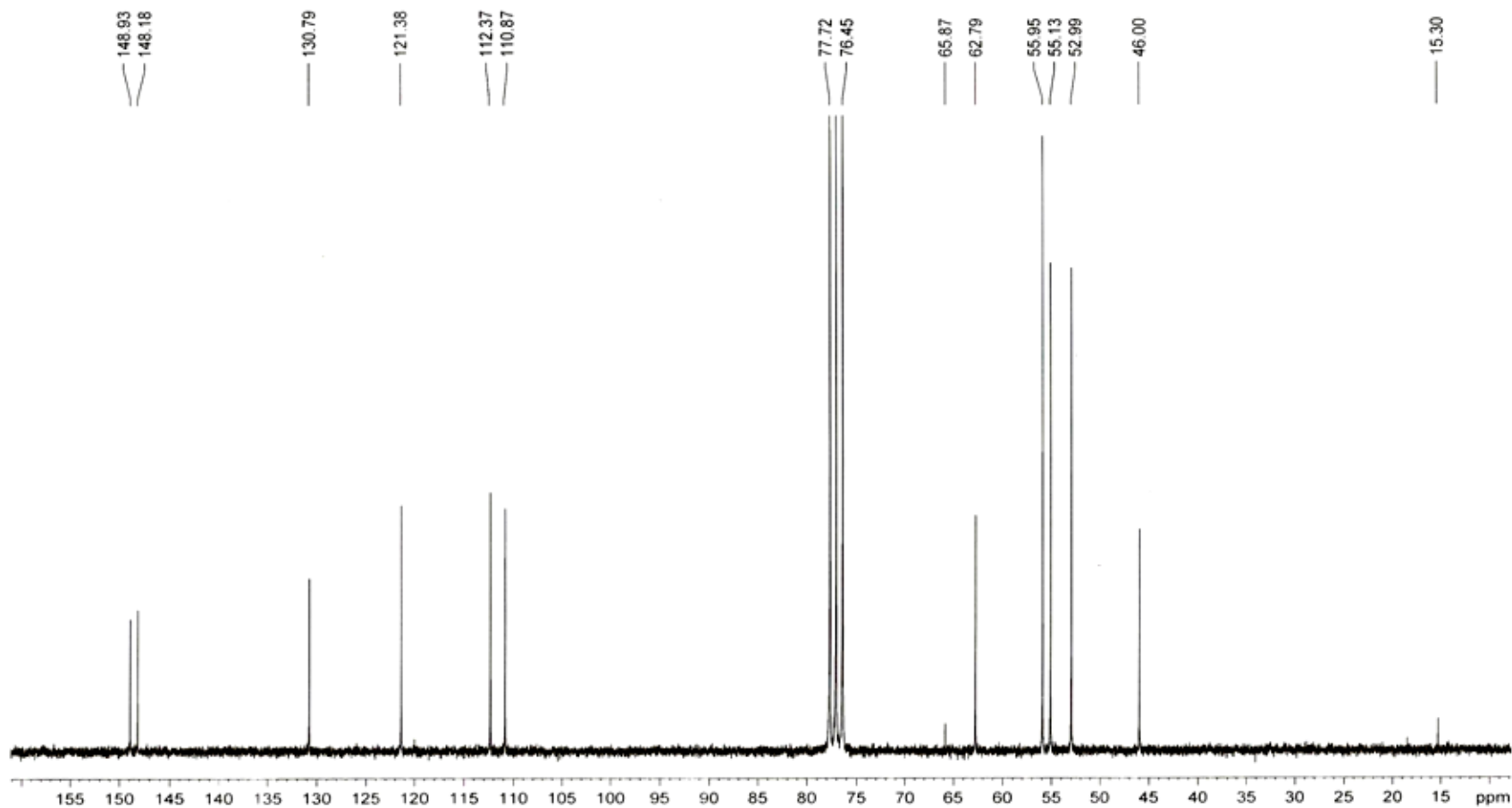
LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
1H/CDCl₃ 10 Jun 2009 (DPX200)
LDT-191 Rodolfo-261/LASSBIO



Espectro de RMN ¹H, CDCl₃ 300MHz: 12b (LDT- 191)



LABRMN IQ/UFRJ - OPR: Leandro
13C/CDCl₃ 10 Jun 2009 (DPX200)
LDT-191 Rodolfo-262/LASSBIO



Espectro de RMN ¹³C, CDCl₃, 75MHz: 12b (LDT- 191)