Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química
Programa de Pós Graduação em Química – Mestrado e Doutorado

SÍNTESE, ANÁLISE CONFORMACIONAL E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE HIDRAZONAS DERIVADAS DE ACETOFENONAS SUBSTITUÍDAS E DA NARINGENINA

Camila Santos Suniga Tozatti

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande, 2016

Unidade XI – Instituto de Química - UFMS
Cidade Universitária, s/n * Caixa Postal 549 Fone/Fax 0673345-7009 Fone 0673345-7010
79070-900 * Campo Grande (MS)*
http://www.ufms.br e-mail: pgquimica.propp@ufms.br

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química
Programa de Pós Graduação em Química – Mestrado e Doutorado

SÍNTESE, ANÁLISE CONFORMACIONAL E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE HIDRAZONAS DERIVADAS DE ACETOFENONAS SUBSTITUÍDAS E DA NARINGENINA

Camila Santos Suniga Tozatti

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química – Nível de Doutorado - da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Doutora em Química (área de concentração: Química).

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande, 2016

Unidade XI – Instituto de Química - UFMS
Cidade Universitária, s/n * Caixa Postal 549 Fone/Fax 0673345-7009 Fone 0673345-7010
79070-900 * Campo Grande (MS)*
http://www.ufms.br e-mail: pgquimica.propp@ufms.br

*Aos meus pais **Ivoni** e **Vicente,***
que muitas vezes sacrificaram
os seus sonhos para realizarem
os meus, meu reconhecimento
e amor.

*Ao meu filho **Antônio** e ao **meu** esposo **Hudson** que me mostram a cada dia que não existe nada melhor e mais verdadeiro do que a felicidade que sinto quando estamos juntos.*

Aos professores. Dr. ***Dênis Pires de Lima*** *e Dr.* ***Ernani A. Basso*** *pela confiança, orientação e exemplo profissional.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois nada poderia ter sido feito sem o auxílio dele.

A Fernanda Rosa, Fábio, Juliana Garcia e Valquíria Moraes pela amizade e companhia. Tenho muita saudade de todos vocês.

Ao Edson pela amizade, carinho e apoio em todas as horas.

Aos meus amigos Adriano, Rosangela, Rejane, Narcimário, Felícia, e tantos outros do LP4 e do ECODM, obrigada pela convivência e aprendizado.

Ao professor Adilson Beatriz pela amizade.

As profissionais Ivania e Edilene pela condução dos experimentos de RMN.

Aos professores que colaboraram com este trabalho com ensaios biológicos: Prof. Dr. João Ernesto, Prof. Dr. Rodrigo Juliano, Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque.

Aos professores da banca por gentilmente aceitarem o convite.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, em especial aos funcionários Ademar e Celestino.

Ao governo brasileiro, representado pela CAPES, pelo apoio financeiro.

A todos os profissionais que colaboraram com este trabalho.

Índice Geral

Item	Página
Índice de Tabelas	IX
Índice de Figuras	XVI
Índice de Esquemas	XVIII
Índice de Substâncias	XX
Índice de Espectros	XXVIII
Resumo	XXXVI
Abstract	XXXVII
Abreviaturas e símbolos	XXXVIII
1. Introdução	2
1.1. Busca por compostos bioativos	2
1.2. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas	2
1.2.1. Aspectos Químicos	2
1.2.2. Aspectos Biológicos	3
1.2.3. Compostos Análogos de Semicarbazonas e tiossemicarbazonas	6
1.3. Naringenina	7
1.3.1. Flavonóides	7
1.3.2. Atividade biológica da naringenina e derivados	8
1.3.3. Análise conformacional	10
2. Objetivos	12
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	14

3.1. Síntese e identificação estrutural das classes 2, 3, 4, 5, 6 e 7	**17**
3.1.1. Síntese e identificação estrutural das carbonohidrazidas 2a-2h	**17**
3.1.2. Síntese e identificação estrutural das tiocarbonohidrazidas 3a-3h	**23**
3.1.3. Síntese e identificação estrutural das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)	**25**
3.1.4. Síntese e identificação estrutural das hidrazonacarbohidrazidatioamidas (6a-6h)	**35**
3.1.5. Síntese e identificação estrutural das hidrazonatiocarbohidrazidamidas (5a-5h)	**45**
3.1.6. Síntese e identificação estrutural das hidrazonatiocarbohidrazida tioamidas (7a-7h)	**57**
3.1.7. Tentativas de síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas metoxiladas e seus análogos tionados	**66**
3.1.8. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados	**68**
3.1.9. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor enaminona com carbonohidrazidas	**70**
3.1.10. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação do acetoacetato de etila com carbonohidrazidas	**72**
3.1.11. Discussão da identificação estrutural dos compostos da série 2	**72**
3.1.12. Discussão da identificação estrutural dos compostos das séries 4, 5, 6 e 7	**73**
3.2. Síntese, identificação estrutural e avaliação teórica da preferencia conformacional de hidrazonas derivadas da naringenina	**76**
3.2.1. Síntese e identificação estrutural dos compostos 21a-21c e 22	**76**
3.2.2. Discussão da identificação estrutural dos compostos 21a-21c e 22	**83**
3.2.3. Avaliação teórica da preferência conformacional de hidrazonas derivadas da naringenina	**83**

3.3. Atividade biológica	**86**
3.3.1. Atividade antiproliferativa em linhagens de células tumorais	**86**
3.3.2. Atividade antibiótica	**99**
3.3.3. Estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos	**100**
3.3.4. Atividade contra doença de chagas e contra leishmaniose	**100**
4. Perspectivas do trabalho	**102**
5. Parte Experimental	**104**
5.1. Materiais e equipamentos	**104**
5.1.1. Espectroscopia de Ressonancia Magnética Nuclear	**104**
5.1.2. Pontos de fusão	**104**
5.1.3. Espectrometria de massas	**104**
5.1.4. Espectroscopia no infravermelho	**104**
5.1.5. Reagentes e solventes	**105**
5.1.6. Análises cromatográficas	**105**
5.2. Procedimentos Experimentais	**106**
5.2.1. Procedimento geral para síntese das carbonohidrazidas 2a-2h	**106**
5.2.2. Procedimento geral para síntese da tiocarbohidrazida	**106**
5.2.3. Procedimento geral para síntese das tiocarbonohidrazidas 3a-3h	**107**
5.2.4. Procedimento geral para síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)	**108**
5.2.5. Procedimento geral para síntese das hidrazonacarbohidrazidatioamidas (6a-6h)	**109**
5.2.6. Procedimento geral para síntese das hidrazonatiocarbohidrazidamidas (5a-5h)	**110**

5.2.7. Procedimento geral para síntese das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas (7a-7h)	**111**
5.2.8. Procedimento geral para síntese das carbonohidrazidas 9a-9b	**112**
5.2.9. Procedimento geral para síntese das tiocarbonohidrazidas 10a-10b	**112**
5.2.10. Tentativa de obtenção das hidrazonacarbohidrazidamidas 11a-11b	**113**
5.2.11. Tentativa de obtenção das hidrazonatiocarbohidrazidamidas 12a-12b	**113**
5.2.12. Tentativa de obtenção das hidrazonacarbohidrazidatioamidas 13a-13b	**114**
5.2.13. Tentativa de obtenção das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas 14a-14b	**114**
5.2.14. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 1)	**115**
5.2.15. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 2)	**115**
5.2.16. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 3)	**115**
5.2.17. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 4)	**116**
5.2.18. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 5)	**116**
5.2.19. Síntese da 4-fluor-enaminona	**116**
5.2.20. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazida	**117**
5.2.21. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir da reação do acetoacetato de etila com carbonohidrazida	**117**
5.2.22. Síntese de hidrazonas da naringenina	**118**
5.2.23. Síntese da carbonohidrazida da naringenina	**118**

5.2.24 Calculos de preferência conformacional de hidrazonas derivadas da naringenina	**119**
5.2.25. Avaliação da atividade antiproliferativa de linhagem de células tumorais	**119**
5.2.26. Atividade antibiótica	**122**
5.2.27. Estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos	**123**
5.2.27.1. Ensaio do Cometa em Sangue Periférico	**123**
5.2.27.2. Ensaio do Micronúcleo em Sangue Periférico	**123**
5.2.27.3. Ensaio de Apoptose no Fígado e Rins	**124**
6. Conclusão	**125**
7. Referências Bibliográficas	**127**
8. Seção de Espectros	**140**
8.1. Composto 2a	**141**
8.2. Composto 2b	**144**
8.3. Composto 2d	**147**
8.4. Composto 2e	**149**
8.5. Composto 4a	**150**
8.6. Composto 4b	**153**
8.7. Composto 4c	**156**
8.8. Composto 4d	**159**
8.9. Composto 4e	**164**
8.10. Composto 4f	**167**
8.11. Composto 4g	**171**

8.12. Composto 4h	**174**
8.13. Composto 6a	**177**
8.14. Composto 6b	**180**
8.15. Composto 6c	**183**
8.16. Composto 6d	**187**
8.17. Composto 6e	**191**
8.18. Composto 6f	**194**
8.19. Composto 6g	**197**
8.20. Composto 6h	**200**
8.21. Composto 5a	**203**
8.22. Composto 5b	**206**
8.23. Composto 5c	**209**
8.24. Composto 5d	**212**
8.25. Composto 5e	**215**
8.26. Composto 5f	**219**
8.27. Composto 5g	**224**
8.28. Composto 5h	**227**
8.29. Composto 7a	**230**
8.30. Composto 7b	**233**
8.31. Composto 7c	**236**
8.32. Composto 7d	**239**

8.33. Composto 7e	**242**
8.34. Composto 7f	**245**
8.35. Composto 7g	**248**
8.36. Composto 7h	**251**
8.37. Composto 21a	**254**
8.38. Composto 21b	**257**
8.39. Composto 21c	**260**
8.40. Composto 22	**263**

Índice de Tabelas

Número da tabela	Título da tabela	Página
1	Comparação dos rendimentos obtidos nas duas metodologias usadas na síntese das carbonohidrazidas	19
2	Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 2a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 1 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 2 refere-se à RMN ^{13}C	20
3	Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 2b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 4 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 5 refere-se à RMN ^{13}C	21
4	Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 2d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 7 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 8 refere-se à RMN ^{13}C	22
5	Dados de espectrometria de massas dos compostos 2a, 2b e 2e	23
6	Rendimento das reações para a obtenção das tiocarbonohidrazidas 3a-3h	24
7	Pontos de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)	26
8	Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 10 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 11 refere-se à RMN ^{13}C	27
9	Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 13 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 14 refere-se à RMN ^{13}C	28

10	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 16 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 17 refere-se à RMN ^{13}C**	**29**
11	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 19 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 20 refere-se à RMN ^{13}C**	**30**
12	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 27 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 28 refere-se à RMN ^{13}C**	**31**
13	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 30 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 31 refere-se à RMN ^{13}C**	**32**
14	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 36 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 37 referem-se à RMN ^{13}C**	**33**
15	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 41 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 42 refere-se à RMN ^{13}C**	**34**
16	**Dados de espectrometria de massas dos compostos 4a-4h**	**35**
17	**Ponto de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (6a-6h)**	**36**
18	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 44 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 45 refere-se à RMN ^{13}C**	**37**

19	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 48 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 49 refere-se à RMN ^{13}C**	**38**
20	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 52 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 53 refere-se à RMN ^{13}C**	**39**
21	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 58 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 59 refere-se à RMN ^{13}C**	**40**
22	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 65 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 66 refere-se à RMN ^{13}C**	**41**
23	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 69 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 70 refere-se à RMN ^{13}C**	**42**
24	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 72 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 73 refere-se à RMN ^{13}C**	**43**
25	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 76 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 77 refere-se à RMN ^{13}C**	**44**
26	**Dados de espectrometria de massas dos compostos 6a-6h**	**45**
27	**Pontos de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas**	**47**

	(5a-5h)	
28	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 80 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 81 refere-se à RMN ^{13}C**	**48**
29	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 84 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 85 refere-se à RMN ^{13}C**	**49**
30	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 88 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 89 refere-se à RMN ^{13}C**	**50**
31	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 92 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 93 refere-se a RMN ^{13}C**	**51**
32	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 96 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 97 refere-se à RMN ^{13}C**	**52**
33	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 102 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 103 refere-se à RMN ^{13}C**	**53**
34	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 109 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 110 refere-se a RMN^{13}C**	**54**
35	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75**	**55**

	MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 113 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 114 refere-se à RMN ^{13}C	
36	**Dados de espectrometria de massas dos compostos 5a-5h**	**56**
37	**Ponto de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (7a-7h)**	**57**
38	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 117 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 118 refere-se a RMN^{13}C**	**58**
39	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 120 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 121 refere-se à RMN ^{13}C**	**59**
40	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 124 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 125 refere-se à RMN ^{13}C**	**60**
41	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 128 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 129 refere-se à RMN ^{13}C**	**61**
42	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 132 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 133 refere-se à RMN ^{13}C**	**62**
43	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 136 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 137 refere-se à RMN ^{13}C**	**63**
44	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto**	**64**

	7g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 140 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 141 refere-se à RMN ^{13}C	
45	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 144 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 145 refere-se à RMN ^{13}C**	**65**
46	**Dados de espectrometria de massas dos compostos 7a-7h**	**66**
47	**Rendimento das reações para a obtenção das carbonohidrazidas 9a, 9b, 10a e 10b**	**67**
48	**Metodologias utilizadas na tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados**	**69**
49	**Dados experimentais para a obtenção das hidrazonas**	**77**
50	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 21a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 148 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 149 refere-se à RMN ^{13}C**	**78**
51	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 21b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 151 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 152 refere-se à RMN ^{13}C**	**79**
52	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 21c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 155 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 156 refere-se à RMN ^{13}C**	**80**
53	**Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 22. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 158 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 159 refere-se à RMN ^{13}C**	**81**

54	**Dados de espectrometria de massas dos compostos 21a-21c e 22**	**82**
55	**Dados de energia relativa dos confôrmeros da naringenina**	**84**
56	**Dados de energia relativa dos confôrmeros mais estáveis da NH-E**	**85**
57	**Valores de GI_{50} (µM), GI_{50} (MG-MID) (µM) e δGI_{50} (valor entre parênteses) para os compostos DR e 4a – 4h**	**88**
58	**Valores de GI_{50} (µM), GI_{50} (MG-MID) (µM) e δGI_{50} (valor entre parênteses) para os compostos DR e 6a – 6h**	**88**
59	**Valores de MIC (µg/mL), para os compostos 6a, 7h, 7g, 7e e 6d, contra quatro cepas de bactérias.**	**99**
60	**Linhagens celulares tumorais e não tumorais utilizadas nos ensaios de atividade antiproliferativa *in vitro* e suas densidades de inoculação (d.i.)**	**119**

Índice de Figuras

Número da Figura	Índice de Figuras	Página
1	Estrutura geral de uma semicarbazona (X=O) e de uma tiossemicarbazona (X=S)	2
2	a) 1-formilisoquinolina tiossemicarbazona. b) α (N)-heterocíclicas	4
3	4-(2-fluorfenoxi)-2-(1H-tetrazol-1-yl) piridina semicarbazonas	4
4	Exemplos de tiossemicarbazonas com atividade antiviral	5
5	(a) e (b) compostos com atividade antimicrobiana (c) composto com atividade antioxidante	6
6	Exemplos de carbotioamidas, tioxoacetamidas, hidrazinacarboxamidas e tiosemicarbazidas	6
7	Hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas e seus análogos tionados	7
8	Estrutura geral dos Flavonóides	8
9	Naringenina, 8-prenilnaringenina (8-PN) e 6-prenilnaringenina (6-PN)	9
10	Fenil hidrazona da dimetoxilada	9
11	Hidrazonas da naringenina e carbonohidrazida da naringenina	10
12	a) Naringenina, mostrando a variação das hidroxilas b) hidrazonas derivadas da naringenina, isomeros E e Z	84
13	Estruturas otimizadas mostrando a conformação mais estável A) NH-E B) NH-Z	86
14	Gráfico de atividade antiproliferativa do composto doxorrubicina	90
15	Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4ª	91
16	Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4b	91
17	Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4c	92

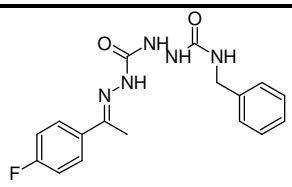
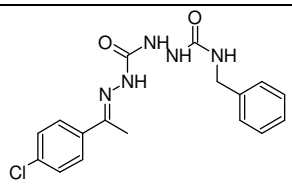
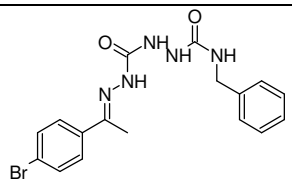
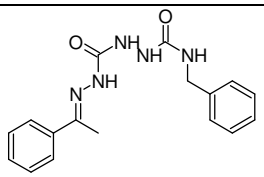
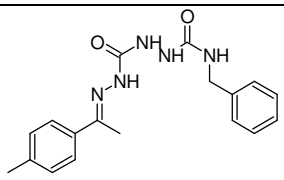
18	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4d**	**92**
19	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4e**	**93**
20	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4f**	**93**
21	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4g**	**94**
22	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4h**	**94**
23	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6a**	**95**
24	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6b**	**95**
25	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6c**	**96**
26	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6d**	**96**
27	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6e**	**97**
28	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6f**	**97**
29	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6g**	**98**
30	**Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6h**	**98**
31	**Desenho experimental do teste de avaliação de atividade antiproliferativa *in vitro***	**120**

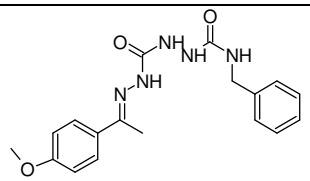
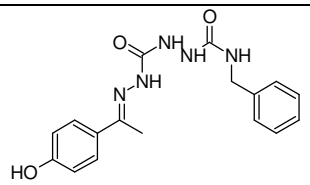
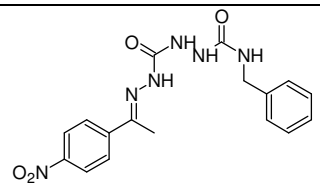
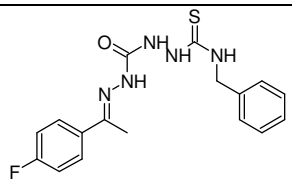
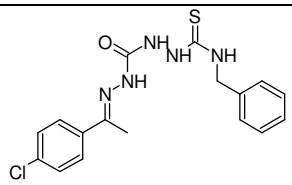
Índice de Esquemas

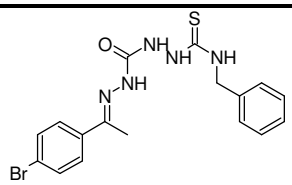
Número do Esquema	Título do Esquema	Página
1	Síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas na posição *para* e seus análogos tionados	14
2	Tentativas de síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas metoxiladas e seus análogos tionados	15
3	Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados	15
4	Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazidas	16
5	Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação entre acetoacetato de etila e carbonohidrazidas	16
6	Síntese de hidrazonas da naringenina	17
7	Síntese da carbonohidrazida da naringenina	17
8	Esquema geral de preparação das carbonohidrazidas 2a-2h	18
9	Mecanismo para a síntese dos compostos 2a-2h	18
10	Esquema geral de preparação das tiocarbonohidrazidas 3a-3h	24
11	Esquema geral de preparação das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)	25
12	Mecanismo proposto para a síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)	25
13	Esquema geral de preparação das hidrazonacarbohidrazidatioamidas (6a-6h)	35
14	Esquema geral de preparação das hidrazonatiocarbohidrazidamidas (5a-5h)	46
15	Esquema geral de preparação das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas (7a-7h)	57

16	**Tentativas de síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas metoxiladas e seus análogos tionados**	**67**
17	**Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados**	**69**
18	**Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazidas**	**71**
19	**Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação entre acetoacetato de etila e carbonohidrazidas**	**72**
20	**Síntese de hidrazonas da naringenina**	**76**
21	**Síntese da carbonohidrazida da naringenina**	**77**

Índice de Substâncias

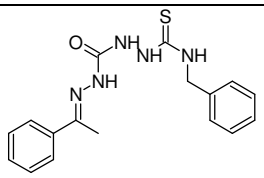
Substância	Páginas
 **(4a) carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-fluorfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 150, 151, 152**
 **(4b) carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-clorofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 153, 154, 155**
 **(4c) carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-bromofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 156, 157, 158**
 **(4d) carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-feniletilideno] -*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 159, 160, 161, 162, 163**
 **(4e) carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metilfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 164, 165, 166**

 **(4f)** **carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metoxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 167, 168, 169, 170**
 **(4g)** **carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-hidroxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 171, 172, 173**
 **(4h)** **carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-nitrofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**25, 26, 35, 174, 175, 176**
 **(6a)** **carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-fluorfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**35, 36, 45, 177, 178, 179**
 **(6b)** **carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-clorofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**35, 36, 45, 180, 181, 182**



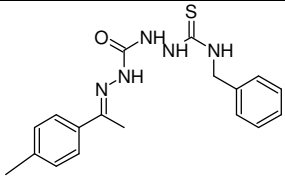
(6c)
carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-bromofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

35, 36, 45, 183, 184, 185, 186



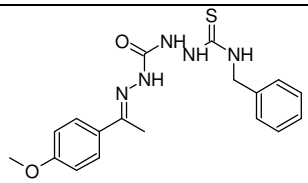
(6d)
carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1- feniletilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

35, 36, 45, 187, 188, 189, 190



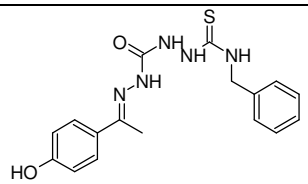
(6e)
carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metilfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

35, 36, 45, 191, 192, 193



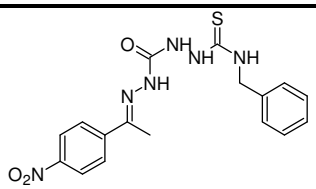
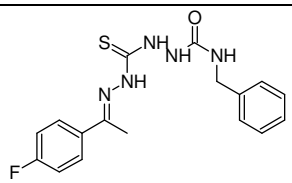
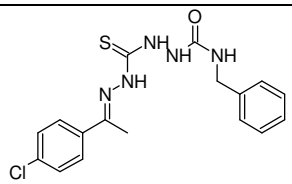
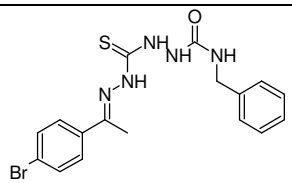
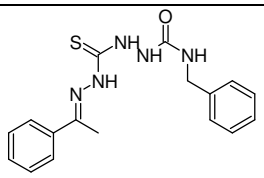
(6f)
carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metoxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

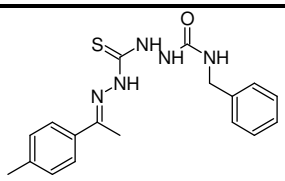
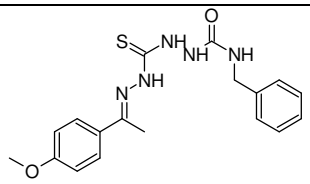
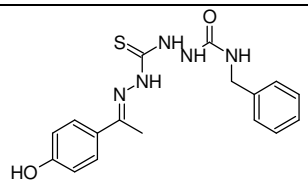
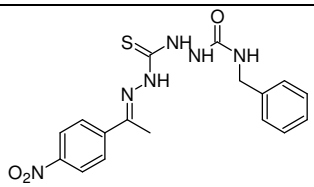
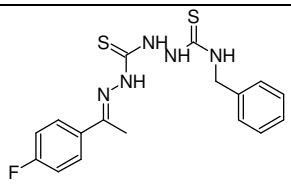
35, 36, 45, 194, 195, 196

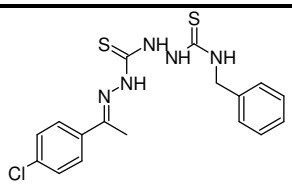
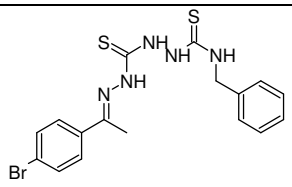
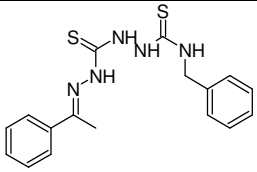
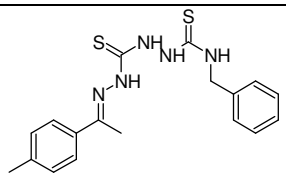
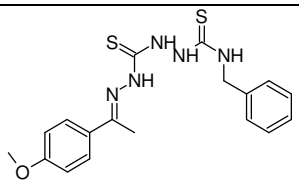


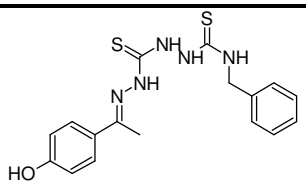
(6g)
carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-hidroxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

35, 36, 45, 197, 198, 199

 **(6h)** **carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-nitrofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**35, 36, 45, 200, 201, 202**
 **(5a)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-fluorfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 203, 204, 205**
 **(5b)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-clorofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 206, 207, 208**
 **(5c)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-bromofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 209, 210, 211**
 **(5d)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-feniletilideno] -*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 212, 213, 214**

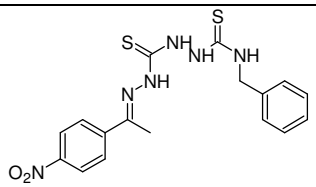
 **(5e)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metilfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 215, 216, 217, 218**
 **(5f)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metoxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 219, 220, 221, 222, 223**
 **(5g)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-hidroxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 224, 225, 226**
 **(5h)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-nitrofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]carbonil]**	**45, 46, 47, 56, 227, 228, 229**
 **(7a)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4- fluorfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**56, 57, 66, 230, 231, 232**

 **(7b)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-clorofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**56, 57, 66, 233, 234, 235**
 **(7c)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-bromofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**56, 57, 66, 236, 237, 238**
 **(7d)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-feniletilideno] -*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**56, 57, 66, 239, 240, 241**
 **(7e)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metilfenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**56, 57, 66, 242, 243, 244**
 **(7f)** **tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4-metoxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]**	**56, 57, 66, 245, 246, 247**



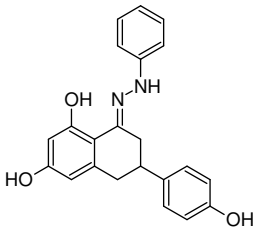
(7g)
tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4- hidroxifenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

56, 57, 66, 248, 249, 250



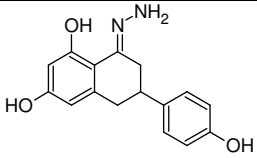
(7h)
tiocarbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-1-(4- nitrofenil) etilideno]-*N*''-[[(fenilmetil)amino]tioxometil]

56, 57, 66, 251, 252, 253



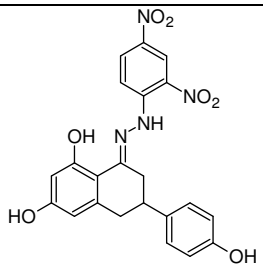
(21a)
1(2*H*)-naftalenona, 3,4-dihidro-6,8-dihidroxi-3-(4-hidroxifenil)-, fenilhidrazona, (1*E*)

76, 77, 82, 254, 255, 256



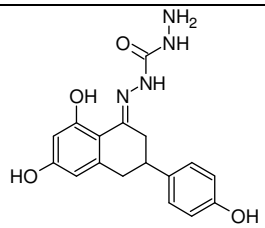
(21b)
1(2*H*)-naftalenona, 3,4-dihidro-6,8-dihidroxi-3-(4-hidroxifenil)-, hidrazona, (1*E*)-

76, 77, 82, 257, 258, 259



(21c)
1(2*H*)-naftalenona, 3,4-dihidro-6,8-dihidroxi-3-(4-hidroxifenil)-, (2,4-

76, 77, 82, 260, 261, 262

dinitrofenil)hidrazona, (1*E*)-	
 **(22)**	**76, 77, 82, 263, 264, 265**
carbodihidrazida, *N*'-[(1*E*)-3,4-dihidro-6,8-dihidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1(2*H*)-naftalenilideno]	

Índice de Espectros

Número do Espectro	Título do Espectro	Página
1	RMN de ^{1}H do composto 2a em DMSO	141
2	RMN de ^{13}C do composto 2a em DMSO	142
3	Espectro de Massas do composto 2a	143
4	RMN de ^{1}H do composto 2b em DMSO	144
5	RMN de ^{13}C do composto 2b em DMSO	145
6	Espectro de Massas do composto 2b	146
7	RMN de ^{1}H do composto 2d em DMSO	147
8	RMN de ^{13}C do composto 2d em DMSO	148
9	Espectro de Massas do composto 2e	149
10	RMN de ^{1}H do composto 4a em DMSO	150
11	RMN de ^{13}C do composto 4a em DMSO	151
12	Espectro de Massas do composto 4a	152
13	RMN de ^{1}H do composto 4b em DMSO	153
14	RMN de ^{13}C do composto 4b em DMSO	154
15	Espectro de Massas do composto 4b	155
16	RMN de ^{1}H do composto 4c em DMSO	156
17	RMN de ^{13}C do composto 4c em DMSO	157
18	Espectro de Massas do composto 4c	158
19	RMN de ^{1}H do composto 4d em DMSO	159
20	RMN de ^{13}C do composto 4d em DMSO	160

21	**COSY do composto 4d em DMSO**	**161**
22	**NOESY do composto 4d em DMSO**	**161**
23	**HSQC do composto 4d em DMSO**	**162**
24	**HMBC do composto 4d em DMSO**	**162**
25	**Espectro de Massas do composto 4d**	**162**
26	**Espectro Infravermelho do composto 4d**	**163**
27	**RMN de ^{1}H do composto 4e em DMSO**	**164**
28	**RMN de ^{13}C do composto 4e em DMSO**	**165**
29	**Espectro de Massas do composto 4e**	**166**
30	**RMN de ^{1}H do composto 4f em DMSO**	**167**
31	**RMN de ^{13}C do composto 4f em DMSO**	**168**
32	**COSY do composto 4f em DMSO**	**169**
33	**NOESY do composto 4f em DMSO**	**169**
34	**HSQC do composto 4f em DMSO**	**170**
35	**Espectro de Massas do composto 4f**	**170**
36	**RMN de ^{1}H do composto 4g em DMSO**	**171**
37	**RMN de ^{13}C do composto 4g em DMSO**	**172**
38	**COSY do composto 4g em DMSO**	**173**
39	**HSQC do composto 4g em DMSO**	**173**
40	**Espectro de Massas do composto 4g**	**173**
41	**RMN de ^{1}H do composto 4h em DMSO**	**174**
42	**RMN de ^{13}C do composto 4h em DMSO**	**175**

43	**Espectro de Massas do composto 4h**	**176**
44	**RMN de ^{1}H do composto 6a em DMSO**	**177**
45	**RMN de ^{13}C do composto 6a em DMSO**	**178**
46	**COSY do composto 6a em DMSO**	**179**
47	**Espectro de Massas do composto 6a**	**179**
48	**RMN de ^{1}H do composto 6b em DMSO**	**180**
49	**RMN de ^{13}C do composto 6b em DMSO**	**181**
50	**Espectro de Massas do composto 6b**	**182**
51	**Espectro Infravermelho do composto 6b**	**182**
52	**RMN de ^{1}H do composto 6c em DMSO**	**183**
53	**RMN de ^{13}C do composto 6c em DMSO**	**184**
54	**COSY do composto 6c em DMSO**	**185**
55	**NOESY do composto 6c em DMSO**	**185**
56	**HSQC do composto 6c em DMSO**	**186**
57	**Espectro de Massas do composto 6c**	**186**
58	**RMN de ^{1}H do composto 6d em DMSO**	**187**
59	**RMN de ^{13}C do composto 6d em DMSO**	**188**
60	**COSY do composto 6d em DMSO**	**189**
61	**NOESY do composto 6d em DMSO**	**189**
62	**HSQC do composto 6d em DMSO**	**190**
63	**HMBC do composto 6d em DMSO**	**190**
64	**Espectro de Massas do composto 6d**	**190**
65	**RMN de ^{1}H do composto 6e em DMSO**	**191**

66	**RMN de ^{13}C do composto 6e em DMSO**	**192**
67	**Espectro de Massas do composto 6e**	**193**
68	**Espectro Infravermelho do composto 6e**	**193**
69	**RMN de ^{1}H do composto 6f em DMSO**	**194**
70	**RMN de ^{13}C do composto 6f em DMSO**	**195**
71	**Espectro de Massas do composto 6f**	**196**
72	**RMN de ^{1}H do composto 6g em DMSO**	**197**
73	**RMN de ^{13}C do composto 6g em DMSO**	**198**
74	**COSY do composto 6g em DMSO**	**199**
75	**Espectro de Massas do composto 6g**	**199**
76	**RMN de ^{1}H do composto 6h em DMSO**	**200**
77	**RMN de ^{13}C do composto 6h em DMSO**	**201**
78	**Espectro de Massas do composto 6h**	**202**
79	**Espectro Infravermelho do composto 6h**	**202**
80	**RMN de ^{1}H do composto 5a em DMSO**	**203**
81	**RMN de ^{13}C do composto 5a em DMSO**	**204**
82	**Espectro de Massas do composto 5a**	**205**
83	**Espectro Infravermelho do composto 5a**	**205**
84	**RMN de ^{1}H do composto 5b em DMSO**	**206**
85	**RMN de ^{13}C do composto 5b em DMSO**	**207**
86	**Espectro de Massas do composto 5b**	**208**
87	**Espectro Infravermelho do composto 5b**	**208**
88	**RMN de ^{1}H do composto 5c em DMSO**	**209**

89	**RMN de ^{13}C do composto 5c em DMSO**	**210**
90	**Espectro de Massas do composto 5c**	**211**
91	**Espectro Infravermelho do composto 5c**	**211**
92	**RMN de ^{1}H do composto 5d em DMSO**	**212**
93	**RMN de ^{13}C do composto 5d em DMSO**	**213**
94	**Espectro de Massas do composto 5d**	**214**
95	**Espectro Infravermelho do composto 5d**	**214**
96	**RMN de ^{1}H do composto 5e em DMSO**	**215**
97	**RMN de ^{13}C do composto 5e em DMSO**	**216**
98	**COSY do composto 5e em DMSO**	**217**
99	**HSQC do composto 5e em DMSO**	**217**
100	**Espectro de Massas do composto 5e**	**218**
101	**Espectro Infravermelho do composto 5e**	**218**
102	**RMN de ^{1}H do composto 5f em DMSO**	**219**
103	**RMN de ^{13}C do composto 5f em DMSO**	**220**
104	**COSY do composto 5f em DMSO**	**221**
105	**HSQC do composto 5f em DMSO**	**222**
106	**HMBC do composto 5f em DMSO**	**222**
107	**Espectro de Massas do composto 5f**	**223**
108	**Espectro Infravermelho do composto 5f**	**223**
109	**RMN de ^{1}H do composto 5g em DMSO**	**224**
110	**RMN de ^{13}C do composto 5g em DMSO**	**225**

111	**Espectro de Massas do composto 5g**	**226**
112	**Espectro Infravermelho do composto 5g**	**226**
113	**RMN de ^{1}H do composto 5h em DMSO**	**227**
114	**RMN de ^{13}C do composto 5h em DMSO**	**228**
115	**Espectro de Massas do composto 5h**	**229**
116	**Espectro Infravermelho do composto 5h**	**229**
117	**RMN de ^{1}H do composto 7a em DMSO**	**230**
118	**RMN de ^{13}C do composto 7a em DMSO**	**231**
119	**Espectro Infravermelho do composto 7a**	**232**
120	**RMN de ^{1}H do composto 7b em DMSO**	**233**
121	**RMN de ^{13}C do composto 7b em DMSO**	**234**
122	**Espectro de Massas do composto 7b**	**235**
123	**Espectro Infravermelho do composto 7b**	**235**
124	**RMN de ^{1}H do composto 7c em DMSO**	**236**
125	**RMN de ^{13}C do composto 7c em DMSO**	**237**
126	**Espectro de Massas do composto 7c**	**238**
127	**Espectro Infravermelho do composto 7c**	**238**
128	**RMN de ^{1}H do composto 7d em DMSO**	**239**
129	**RMN de ^{13}C do composto 7d em DMSO**	**240**
130	**Espectro de Massas do composto 7d**	**241**
131	**Espectro Infravermelho do composto 7d**	**241**
132	**RMN de ^{1}H do composto 7e em DMSO**	**242**
133	**RMN de ^{13}C do composto 7e em DMSO**	**243**

134	**Espectro de Massas do composto 7e**	**244**
135	**Espectro Infravermelho do composto 7e**	**244**
136	**RMN de ^{1}H do composto 7f em DMSO**	**245**
137	**RMN de ^{13}C do composto 7f em DMSO**	**246**
138	**Espectro de Massas do composto 7f**	**247**
139	**Espectro Infravermelho do composto 7f**	**247**
140	**RMN de ^{1}H do composto 7g em DMSO**	**248**
141	**RMN de ^{13}C do composto 7g em DMSO**	**249**
142	**Espectro de Massas do composto 7g**	**250**
143	**Espectro Infravermelho do composto 7g**	**250**
144	**RMN de ^{1}H do composto 7h em DMSO**	**251**
145	**RMN de ^{13}C do composto 7h em DMSO**	**252**
146	**Espectro de Massas do composto 7h**	**253**
147	**Espectro Infravermelho do composto 7h**	**253**
148	**RMN de ^{1}H do composto 21a em DMSO**	**254**
149	**RMN de ^{13}C do composto 21a em DMSO**	**255**
150	**Espectro de Massas do composto 21a**	**256**
151	**RMN de ^{1}H do composto 21b em DMSO**	**257**
152	**RMN de ^{13}C do composto 21b em DMSO**	**258**
153	**Espectro de Massas do composto 21b**	**259**
154	**Espectro Infravermelho do composto 21b**	**259**
155	**RMN de ^{1}H do composto 21c em DMSO**	**260**

156	**RMN de ^{13}C do composto 21c em DMSO**	**261**
157	**Espectro de Massas do composto 21c**	**262**
158	**RMN de ^{1}H do composto 22 em DMSO**	**263**
159	**RMN de ^{13}C do composto 22 em DMSO**	**264**
160	**Espectro de Massas do composto 22**	**265**
161	**Espectro Infravermelho do composto 22**	**265**

RESUMO

A busca por novos medicamentos pode começar com base em grupos funcionais descritos na literatura e que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas. São exemplos destes grupos as semicarbazonas/tiossemicarbazonas e também o composto naringenina. Tais substâncias apresentam um amplo perfil farmacológico e são extremamente estudadas em Química Medicinal.

Considerando os resultados promissores em relação ao espectro de atividades biológicas de semicarbazonas, tiossemicarbazonas e análogos, o presente trabalho visou a sintese e avaliação da atividade biológica de hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas e seus análogos tionados, tais compostos apresentam semelhança estrutural com semicarbazonas e tiossemicarbazonas. Quanto à naringenina o objetivo do trabalho foi à síntese e atividade biológica de hidrazonas da naringenina e também da carbonohidrazina da naringenina. Uma vez que a atividade biológica de uma molécula pode estar relacionada com a sua conformação analisou-se, por meio de cálculos teóricos a preferência conformacional da naringenina e dos isômeros E e Z de suas hidrazonas (hidrazona da naringenina e fenilhidrazona da naringenina).

Em relação à atividade biológica, 16 compostos da série hidrazonacarbohidrazidamidas foram analisados quanto atividade antiproliferativa e entre estes, 2 compostos apresentaram atividade e seletividade moderada contra células tumorais de rim.

Um conjunto de 24 compostos foram avaliados quanto à atividade antibiótica, entre os quais 5 compostos apresentaram atividade moderada. Por fim, 1 composto foi avaliado quanto aos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos, e tal composto mostrou não causar mutação e induzir apoptose. Em relação à atividade biológica dos derivados da naringenina, os compostos ainda estão sendo analisados quanto atividade antitumoral e sobre a preferencia conformacional os cálculos realizados mostraram que a adição de um grupo substituinte diferente influencia a conformação da molécula de forma significativa.

Foram sintetizados 32 compostos inéditos da série hidrazonacarbohidrazidamidas e 4 compostos inéditos derivados da naringenina. Em relação à atividade antiproliferativa e antimicrobiana os compostos avaliados foram inativos ou apresentaram atividade moderada. Já sobre os efeitos toxicogenéticos e apoptóticos o único composto da série hidrazonacarbohidrazidamidas avaliado apresentou resultados altamente promissores.

Palavras-chave: Hidrazonacarbohidrazidamidas, naringenina, atividade biológica

ABSTRACT

The search for new drugs can start based on functional groups described in the literature and show a broad spectrum of biological activities. Some examples of such groups the semicarbazones / thiosemicarbazone and also the compound naringenin. These substances have a wide pharmacological profile and are extremely studied in Medicinal Chemistry.

Considering the promising results with respect to the spectrum of biological activities semicarbazones, thiosemicarbazone and similar, this paper aimed to synthesize and evaluation the biological activity of substituted hidrazonacarbohidrazidamidas and tionades analogs, these compounds exhibit structural similarity to semicarbazones and thiosemicarbazone. The purpose of the work with naringenin, was the synthesis and biological activity of hydrazones of naringenin and also carbonohydrazine of naringenin. As the biological activity of a molecule may be related to its conformation was examined by means of theoretical calculations about conformational preference of naringenin and E/Z isomers of their hydrazones (phenylhydrazone of naringenin and hydrazone of naringin).

In relation to the biological activity, 16 compounds of series Hydrazine carbohydrazidemidas were analyzed for anti-proliferative activity and among these, two compounds were active and moderate selectivity against tumor cells of the kidney.

A set of 24 compounds were evaluated for antibiotic activityamong which 5 compounds showed moderate activity. Finally, one compound was evaluated for toxicogenéticos and apoptotic effects, and such a compound turned out not to to cause mutation and induce apoptosis. In relation to the biological activity of the derivatives of naringenin, compounds are still being investigated for antitumor activity, and conformational preference on the calculations performed have shown that the addition of a substituent group influences the conformation of the molecule significantly.

Were synthesized 32 novel compounds of Hydrazine carbohydrazidemidas series and 4 novel compounds derived of naringenin. In relation to the antiproliferative and antimicrobial activity evaluated compounds were inactive or had moderate activity. Already on the toxicogenéticos and apoptotic effects the only compound of Hydrazine carbohydrazidemidas valued series showed highly promising results.

Keywords: Hydrazine carbohydrazidemidas, naringenin, biological activity

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CG/EM	Cromatografia Gasosa / Espectrômetria de massas
DMSO	Dimetilsulfóxido
eV	Elétron volts
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
MM	Massa molecular
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão
RMN ^{1}H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
TMS	Tetrametilsilano
W	Watts
δ	Deslocamento químico
Bn	Benzil
t.a.	Temperatura ambiente
MIC	Minimal inibitory concentration - menor concentração de cada substância onde não ocorreu mudança de coloração da solução
GI_{50}	Concentração que inibe 50% do crescimento celular
MG-MID	Mean-graph midpoint – ponto médio do gráfico
BnNCO	Benzilisocianato
BnNCS	Benzilisotiocianato
δGI	Seletividade dos compostos

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Busca por compostos bioativos

Nos dias atuais várias doenças epidemiológicas ainda flagelam o mundo e, por isso são necessários novos medicamentos, que sejam mais eficientes e de menor custo.

Entre as doenças de destacada relevância médica estão, sem dúvida, o câncer, a leishmaniose, a doença de chagas e também as doenças causadas por bactérias.

Essas doenças inspiram a busca por novos medicamentos, e, essa busca pode começar com base em grupos funcionais descritos na literatura e que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas. De forma geral, através destes grupos é possível alcançar grande parte das necessidades da sociedade moderna, em relação à produção de novos medicamentos.

Nessa perspectiva, uma estratégia que merece destaque é a obtenção de compostos análogos ou derivados de compostos bioativos.

Dentre a diversidade de compostos bioativos descritos na literatura é possível destacar as semicarbazonas/tiossemicarbazonas e também a naringenina e seus derivados.

1.2. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas

1.2.1. Aspectos Químicos

A classe de compostos denominada semicarbazona e tiossemicarbazona **(Figura 1)** é representada por compostos que apresentam um carbono imínico e uma carbonila (semicarbazonas) ou uma tiocarbonila (tiossemicarbazona).

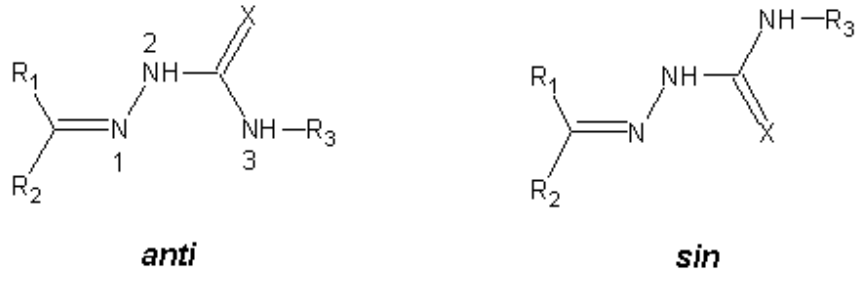


Figura 1. Estrutura geral de uma semicarbazona (X=O) e de uma tiossemicarbazona (X=S)

Elas podem ser substituídas na posição R_3 ou não, as não substituídas apresentam estrutura C=N-NHCX- NH2 aproximadamente planar e com X na posição *anti* em relação ao nitrogênio imínico, neste arranjo pode ocorrer ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio 1 e o hidrogênio do nitrogênio 3, enquanto as substituídas apresentam conformação *sin*.[1,2]

Quanto a fatores eletrônicos, elas apresentam um sistema com grande deslocalização de elétrons, principalmente se existem grupos aromáticos ligados ao carbono da imina.[3] Em relação à síntese, apresentam como principal característica a facilidade nas reações de obtenção e a grande aplicação como intermediários de núcleos importantes.[1,4,5,6]

As semicarbazonas e tiossemicarbazonas são normalmente obtidas através de reação de condensação quimiosseletiva de semicarbazidas ou tiossemicarbazidas com aldeídos e/ou cetonas.[1,4]

A síntese é feita com quantidades equimolares do aldeído ou cetona com a semicarbazida ou tiossemicarbazida, utilizando como solvente etanol em refluxo. Ela pode ser feita sem catalisador ou com o uso de solução de ácido de Bronsted.[7,8,9,10,11,13,12] O ácido deve ser usado para controlar o pH da reação entre 4-5, isso porque neste valor a carbonila se encontra protonada e o átomo de nitrogênio não.[14]

Normalmente as semicarbazonas e tiossemicarbazonas são obtidas como misturas de isômeros (*E* e *Z*), no entanto pode ocorrer isomerização para a configuração mais estável fato que pode ser influenciado pela presença do ácido ou natureza dos substituintes.[15,16] De uma forma geral, os compostos derivados de aldeídos formam o isômero *E* e os compostos derivados de cetonas não simétricas dependem da estrutura dos substituintes.[12]

1.2.2. Aspectos Biológicos

Semicarbazonas e tiossemicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico e são extremamente estudadas em Química Medicinal. Tais compostos apresentam capacidade quelante, e, é possível afirmar que esses compostos agem como inibidores de enzimas, ou podem se complexar com metais endógenos, ou ainda através de reações de óxido redução. [5] E também podem apresentar ação antitumoral, antiviral, antifúngica, antibacteriana e antimalárica.[5]

A atividade antitumoral é a mais estudada, por exemplo, o composto 1-formilisoquinolina tiossemicarbazona **(Figura 2-a)** é uma α(*N*)-heterocíclica **(Figura 2-b)** e apresenta atividade antineoplásica, ela e outras α*(N)*-heterocíclicas podem alterar a atividade da RDR (enzima ribonucleosídeo difosfato redutase) e por isso podem modificar a velocidade de mutação espontânea nas células. Considerando que o câncer pode estar associado a um aumento na atividade desta enzima tais compostos podem ser alvos atraentes para a quimioterapia.[17-21]

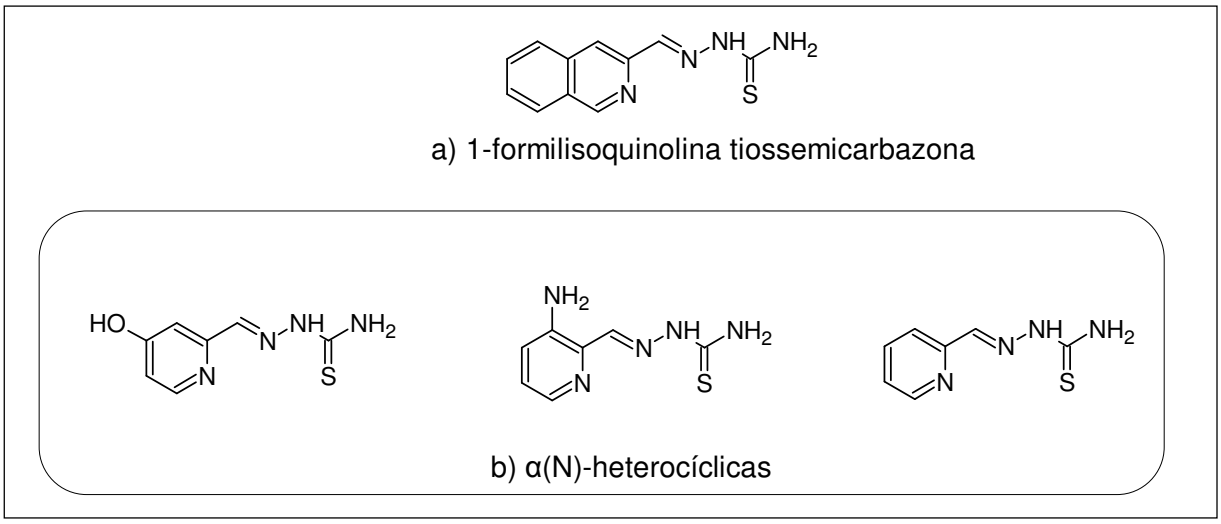


Figura 2. a) 1-formilisoquinolina tiossemicarbazona. b) α (*N*)-heterocíclicas

Já quanto às semicarbazonas, é possível citar, por exemplo, uma série de 4-(2-fluorfenoxi)-2-(1H-tetrazol-1-yl) piridina semicarbazonas **(Figura 3)** que são descritas na literatura como apresentando de moderada a excelente atividade antitumoral.[22]

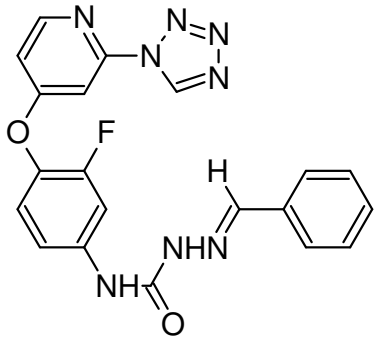


Figura 3. 4-(2-fluorfenoxi)-2-(1H-tetrazol-1-il) piridina semicarbazonas

Em relação a agentes virais, muitas semicarbazonas e tiossemicarbazonas são descritas apresentando atividade contra tuberculose, infecção por neurocaccínia vírus, varíola, herpes simplex vírus (HSV), vírus da imunodeficiência humana (HIV).[23-35]

A **Figura 4** apresenta três tiossemicarbazonas com atividade contra varíola, tuberculose e HIV, respectivamente.[36-38]

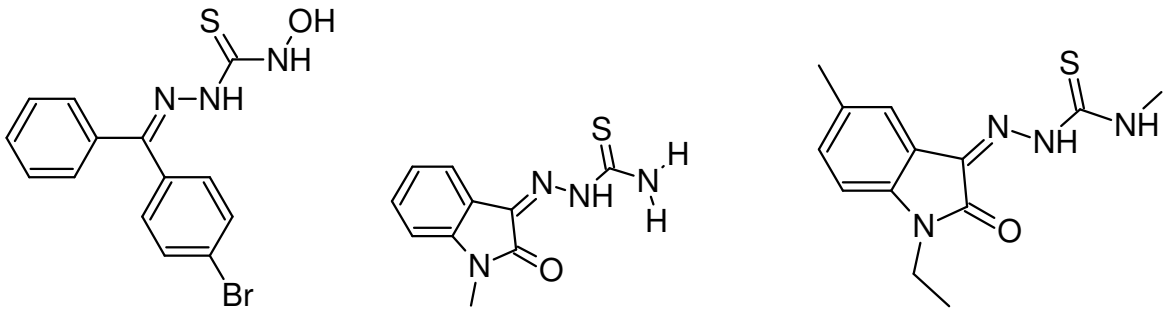


Figura 4. **Exemplos de tiossemicarbazonas com atividade antiviral**

Muitas semicarbazonas e tiossemicarbazonas apresentam ainda atividade antibacteriana, antifúngica e antiparasitária.

Muitos compostos desta classe inibem o crescimento de bactérias *Gram* positivas (exemplo: *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitides*, *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis ou Streptococcus faecalis).*[39-42] Em relação a fungos é possível citar a atividade contra as culturas de *Macrophomina phaseolina, Fusarium oxysporum, Aspergillus niger*, *Amathia alternata.*[43]

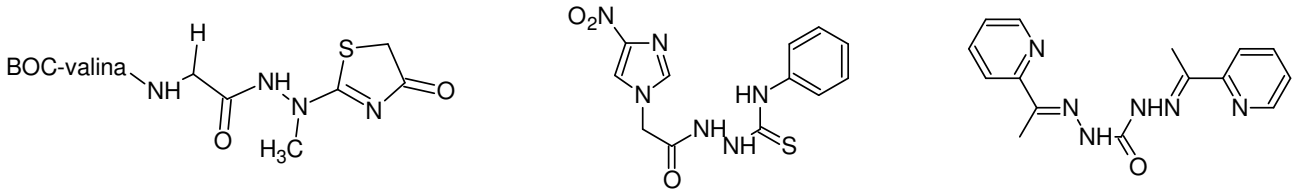
Outra aplicação de semicarbazonas e tiossemicarbazonas é em relação à atividade anticonvulsivante. Grande quantidade de semicarbazonas que contem grupos arila, arileno e ariloxi são investigadas em relação à ação anticonvulsivante.[43-52] Além de aril semicarbazonas e benzaldeído semicarbazonas, derivados destes compostos com modificações na posição *para* e com grupos que fazem com que a cadeia lateral permaneça “congelada” também estão sendo investigados.

Tratando-se de doenças negligenciadas causadas por protozoários, algumas semicarbazonas e tiossemicarbazonas são descritas como apresentando potencial atividade contra leishmaniose e doença de Chagas.[53]

1.2.3. Compostos Análogos de Semicarbazonas e tiossemicarbazonas

Considerando a importância em relação ao amplo perfil de atividades biológicas de semicarbazonas e tiossemicarbazonas vários compostos semelhantes a estes grupos são descritos na literatura com uma diversidade de atividades.

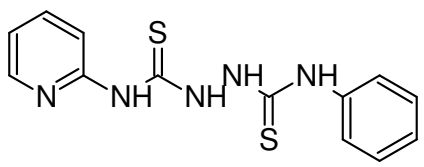
Por exemplo, a **Figura 5** apresenta dois compostos com atividade antimicrobiana (**a** e **b**) e um com atividade antioxidante (**c**).[54-56]



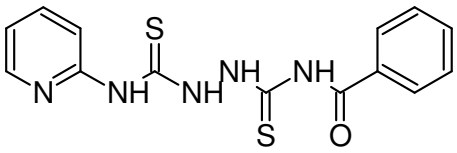
(**a**) (**b**) (**c**)

Figura 5. **(a) e (b) compostos com atividade antimicrobiana (c) composto com atividade antioxidante**

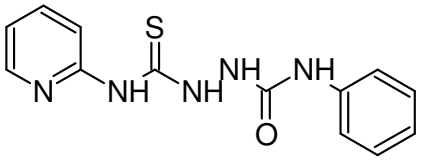
Vários outros compostos semelhantes são descritos como tendo atividade antitumoral. A **Figura 6** apresenta alguns exemplos: carbotioamidas, tioxoacetamidas, hidrazinacarboxamidas e tiosemicarbazidas.



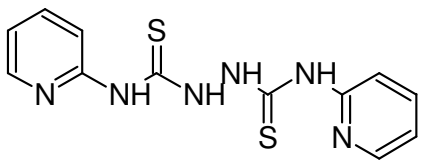
carbotioamida



tioxoacetamida



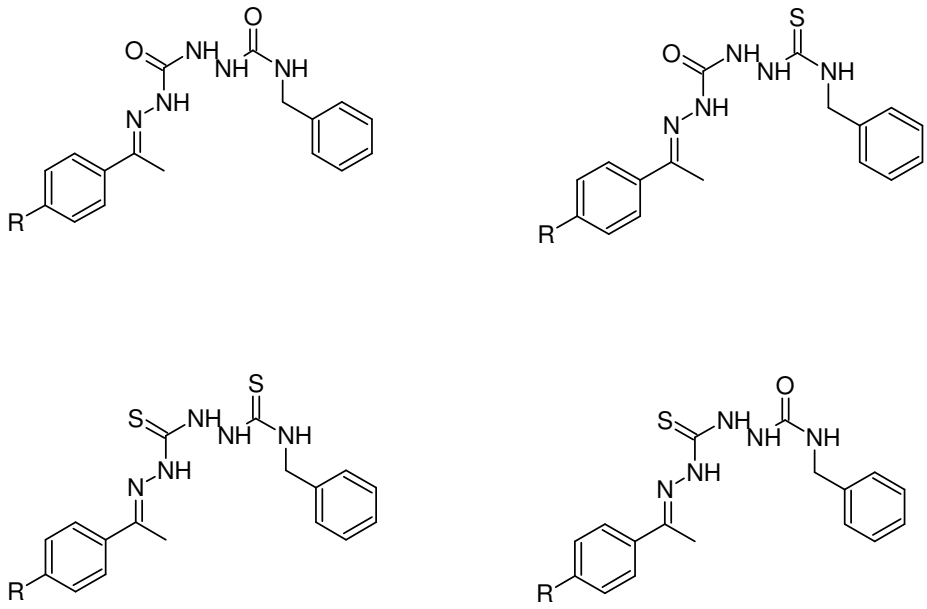
hidrazinacarboxamida



tiosemicarbazida

Figura 6. Exemplos de carbotioamidas, tioxoacetamidas, hidrazinacarboxamidas e tiosemicarbazidas

Considerando os resultados altamente promissores em relação ao amplo espectro de atividades biológicas de semicarbazonas, tiossemicarbazonas e análogos, nos inspiramos a sintetizar e avaliar a atividade biológica de hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas e seus análogos tionados **(Figura 7).**



R= F, Cl, Br, H, CH_3, OCH_3, OH,NO_2

Figura 7. Hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas e seus análogos tionados

De acordo com estas informações, neste trabalho foram sintetizados compostos análogos a semicarbazonas e tiossemicarbazonas, variando-se a carbonila e a tiocarbonila e o substituinte na posição *para*.

1.3. Naringenina

1.3.1. Flavonóides

Em paralelo ao projeto sobre hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas e seus análogos tionados foi desenvolvido um trabalho sobre derivados da naringenina (hidrazonas e carbonohidrazida da naringenina).

A naringenina é um flavonóide **(Figura 8)** e este é classificado como polifenol. Os polifenóis constituem uma classe de produtos naturais presente em todos os vegetais superiores (raízes, folhas, caules, frutos, etc.) e fazem parte do metabolismo secundário das plantas. Eles são particularmente importantes na interação das plantas com o meio-ambiente, podendo intimidar predadores e neutralizar detrimentos da luz ultravioleta solar para atrair insetos polinizadores. Nos últimos anos estes compostos têm sido alvo de muitos estudos por serem identificados como compostos benéficos à saúde, variando desde a prevenção da cárie até ao câncer. Além disso, os polifenóis têm uma função importante na cervejaria, enologia e nas conservas, influenciando o aspecto e o sabor de várias bebidas e alimentos. Eles são utilizados como antioxidantes naturais, antivirais, bactericidas e anti-enzimáticos.[57]

Entre as diversas classes de polifenóis, os flavonóides são os mais interessantes, sendo que mais de 5.000 membros desta classe já foram identificados. Tais compostos são extremamente analisados devido da diversidade de propriedades farmacológicas, tais como atividade antitumoral, estrogênica, antimicrobiana, efeitos antialérgicos e anti-inflamatório.[58,59,60,61] Eles também têm recebido atenção por conta da atividade pesticida, como a capacidade de inibir o crescimento de fungos e bactérias.[62,63]

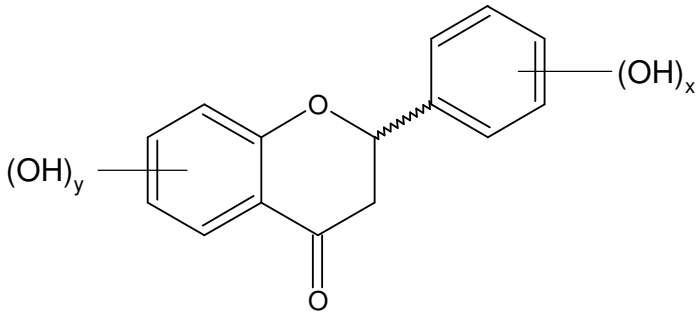


Figura 8. Estrutura geral dos Flavonóides

1.3.2. Atividade biológica da naringenina e derivados

A naringenina é encontrada principalmente em plantas do gênero *Citrus,* ela tem efeito antioxidante, anti-inflamatório, promotor do metabolismo de carboidratos, e modulador do sistema imunológico. Alem disso, uma serie de derivados da naringenina apresentam atividade anticancerígena.[64]

Seus derivados prenilados 8-prenilnaringenina (8-PN) e 6-prenilnaringenina (6-PN) **(Figura 9)**, extraídos do lúpulo (*Humulus lupulus L.,* Cannabaceae) inibem a proliferação de câncer de mama, o câncer de cólon e de ovário.[65] Ambos foram identificados como potentes fitoestrógenos sendo que o 8-PN apresenta atividade maior do que qualquer dos fitoestrógenos estabelecidos, como coumestrol (do trevo vermelho) ou genisteína e daidzeína (da soja).[66, 67]

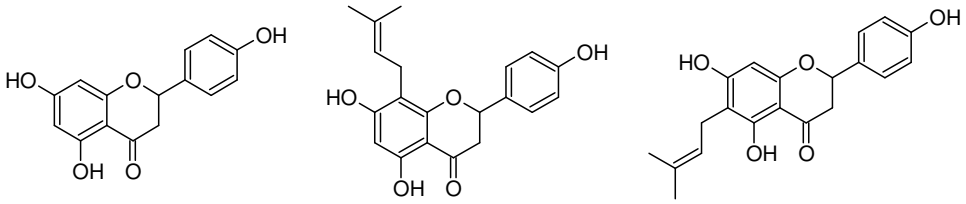


Figura 9. Naringenina, 8-prenilnaringenina (8-PN) e 6-prenilnaringenina (6-PN)

Dentre os derivados da naringenina, o composto fenilidrazona da naringenina diacetilada **(Figura 10)** é de interesse especial, pois possui atividade anticancerígena comprovada, além de estudos que mostram que esse composto induz a apoptose.[68]

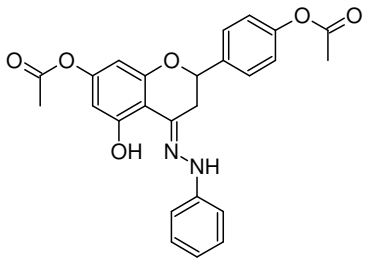
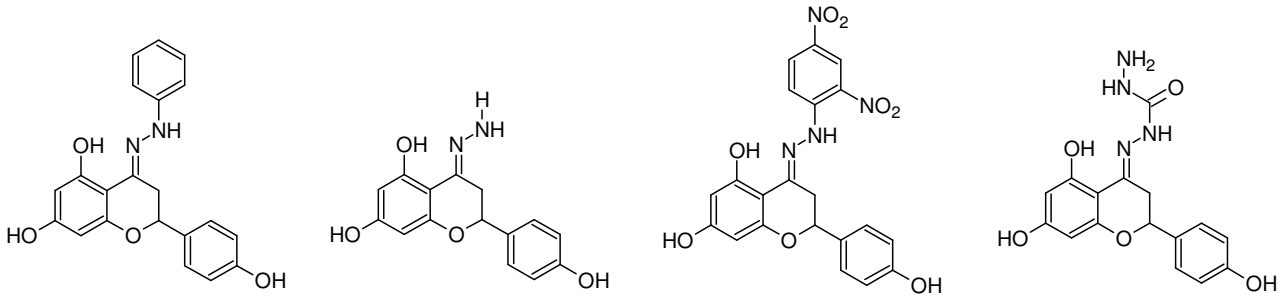


Figura 10. Fenilidrazona da naringenina diacetilada

Considerando que a naringenina e alguns dos seus derivados possuem atividade antitumoral, realizou-se a síntese de hidrazonas da naringenina e também a síntese da carbonohidrazida da naringenina **(Figura 11)**.



21a **21b** **21c** **22**

Figura 11. Hidrazonas da naringenina e carbonohidrazida da naringenina

1.3.3. Análise conformacional

A análise conformacional trata sobre as variações de energia relacionadas com uma molécula sofrendo rotação em torno de uma ligação sigma. Os compostos orgânicos que tem grupos ligados por ligações sigma podem sofrer rotação em torno desta ligação e, portanto formar diferentes conformações, onde cada estrutura é chamada de confôrmero. Cada confôrmero possui sua própria energia e estabilidade, as variações ocorrem de acordo com as rotações e com o ângulo diedro da ligação e, quando se calcula a porcentagem de cada confôrmero é possível obter informações mais detalhadas sobre a análise conformacional.[69, 70]

Estudos sobre esse assunto são relevantes para a química porque podem fornecer informações sobre reatividade e estereoquímica.[71]

Eles também estão presentes na bioquímica de forma significativa, isso porque a conformação de uma molécula é um importante fator na determinação de sua atividade biológica, ela pode determinar a interação que a molécula terá em um sítio ativo.[71]

Uma vez que a atividade biológica de uma molécula está relacionada com a interação que esta possui com sistemas biológicos, a adição de um grupo substituinte novo na molécula, que influencie a conformação, pode causar um aumento ou mesmo uma redução na atividade.[71]

De acordo com estas informações neste trabalho analisou-se, por meio de cálculos teóricos de estrutura eletrônica, a preferência conformacional da naringenina e dos os isômeros *E* e *Z* das hidrazonas derivadas da naringenina (hidrazona da naringenina e fenilidrazona da naringenina).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Síntetizar hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas e seus análogos tionados;

- Síntetizar hidrazonas derivadas da naringenina;

- Síntetizar a carbonohidrazida da naringenina;

- Avaliar a preferencia conformacional de hidrazonas da naringenina através de metodologias computacionais;

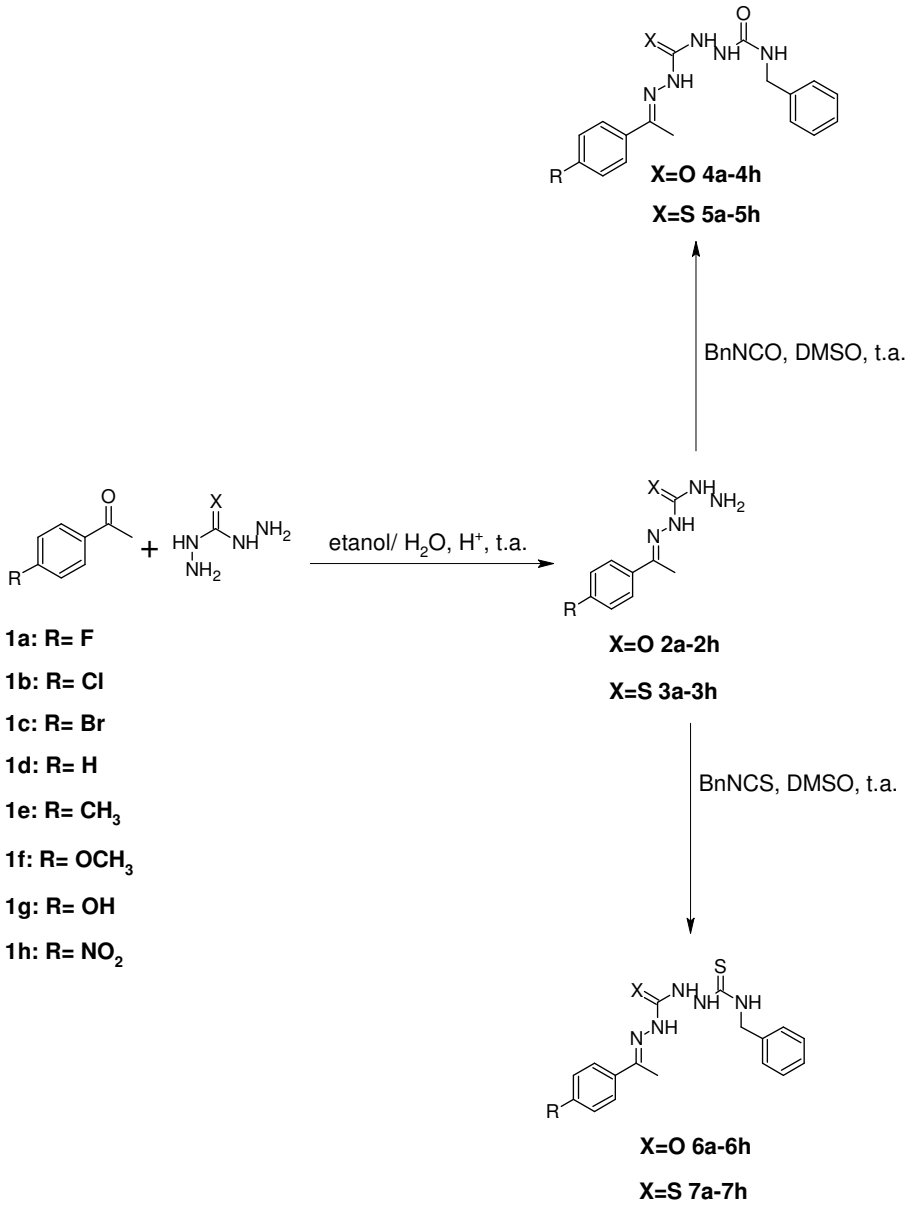
- Avaliar a atividade antibiótica, atividade antiproliferativa de linhagem de células tumorais, atividade contra doença de chagas, atividade contra leishmaniose e estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos de compostos sintetizados neste trabalho;

- Auxiliar o desenvolvimento da pesquisa na área de obtenção de novos candidatos a fármacos;

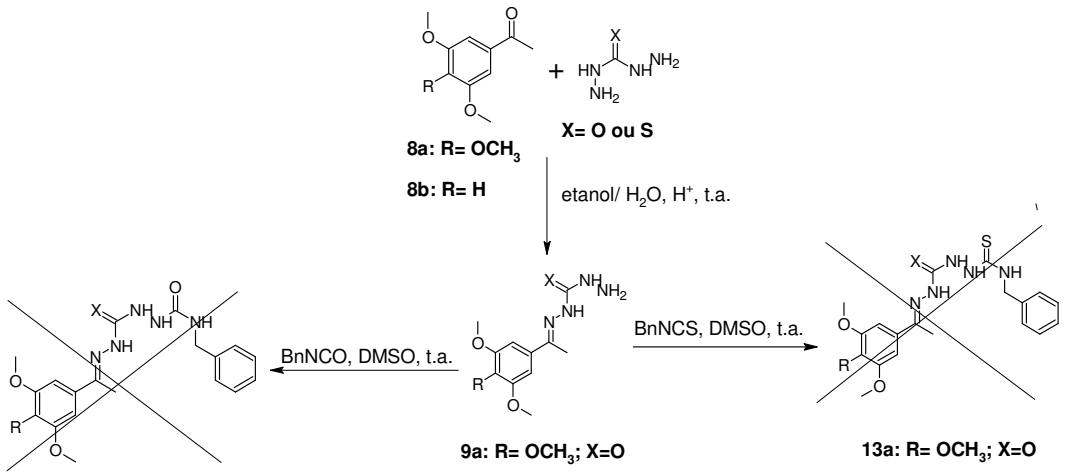
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

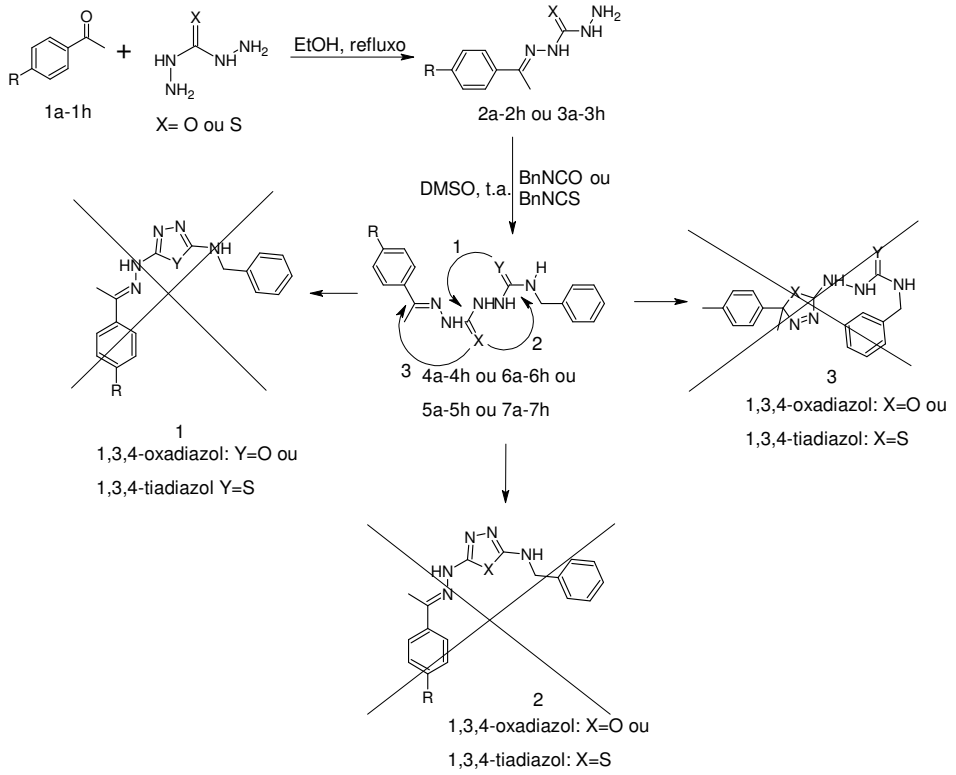
Nesta seção serão apresentadas as reações realizadas neste trabalho **(Esquemas 1 - 7),** a discussão da metodologia, detalhes sobre a identificação estrutural dos compostos sintetizados, bem como o estudo de preferencia conformacional da naringenina e derivados. Posteriormente serão apresentados os estudos das atividades biológicas. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas, esquemas e gráficos.



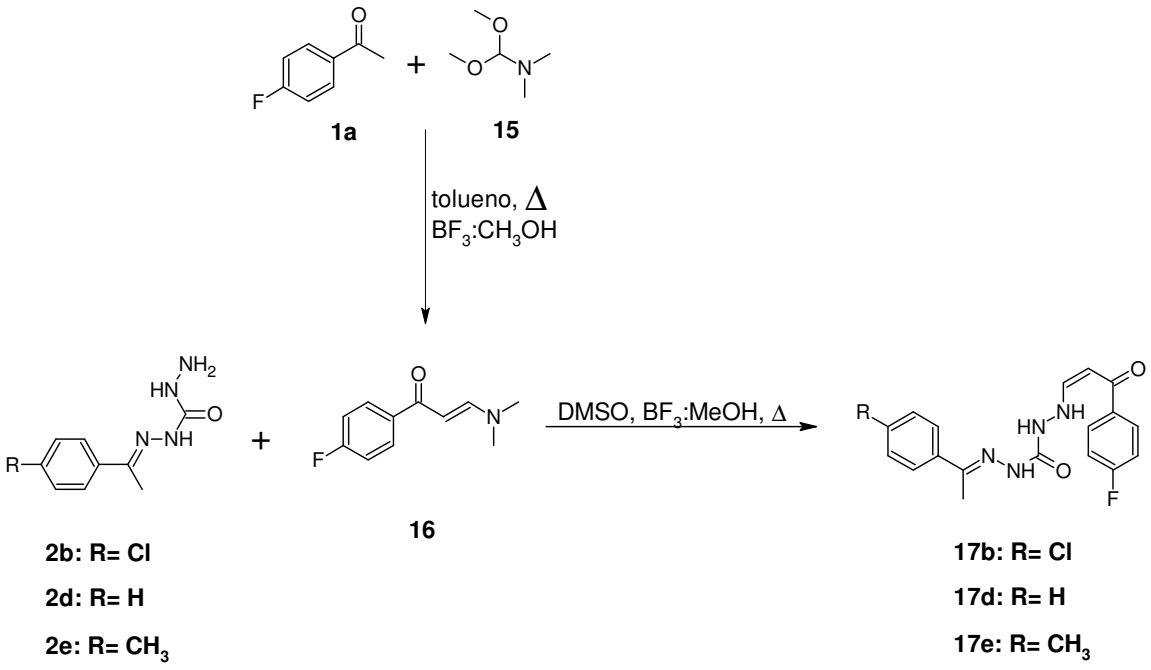
Esquema 1. Síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas substituídas na posição *para* e seus análogos tionados.



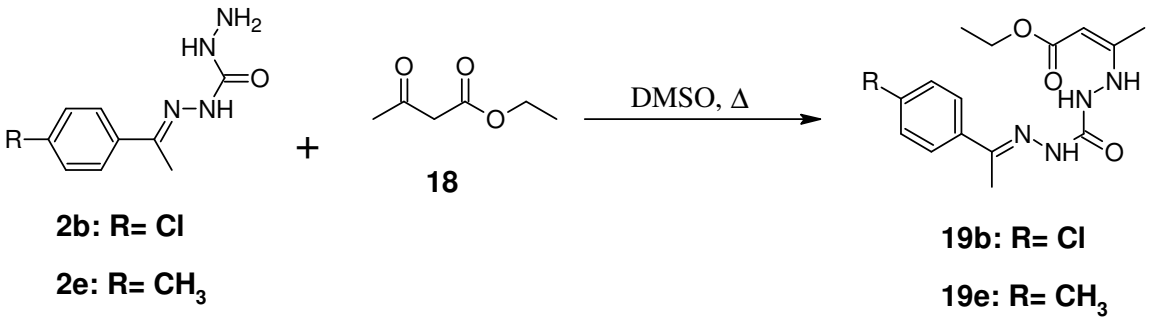
Esquema 2. Tentativas de síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas metoxiladas e seus análogos tionados.



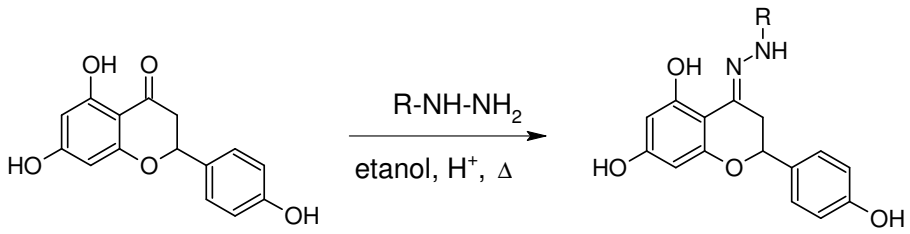
Esquema 3. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados.



Esquema 4. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazidas.



Esquema 5. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação entre acetoacetato de etila e carbonohidrazidas.

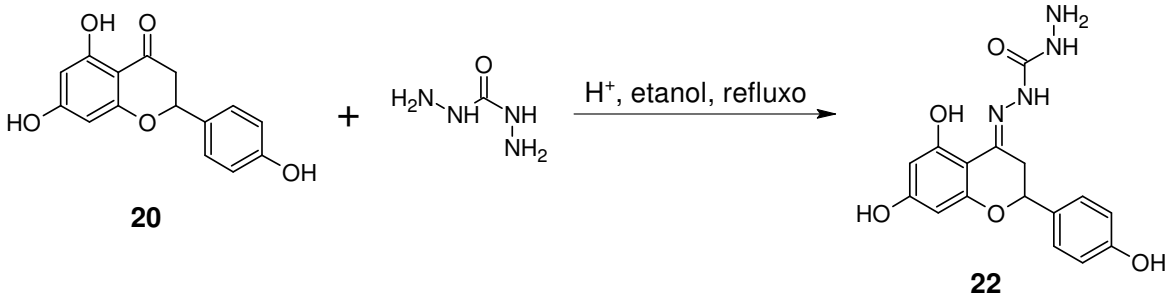


20 **21a: R= fenil**

21b: R= H

21c: R= 2,4-dinitrofenil

Esquema 6. Síntese de hidrazonas da naringenina.



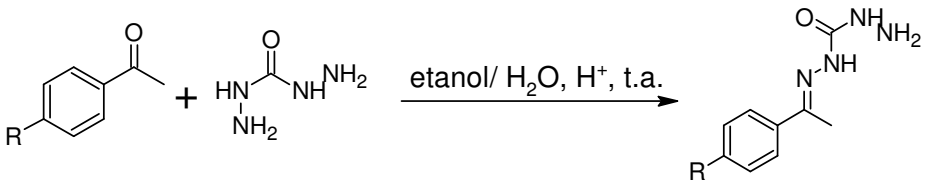
20 **22**

Esquema 7. Síntese da carbonohidrazida da naringenina.

3.1. Síntese e identificação estrutural das classes 2, 3, 4, 5, 6 e 7

3.1.1. Síntese e identificação estrutural das carbonohidrazidas 2a-2h

Para a síntese dos compostos **4a-4h** e **6a-6h** derivados de acetofenonas substituídas na posição *para* foi necessário a realização das reações para obtenção das carbonohidrazidas **2a-2h (Esquema 8)**.



1a: R= F **2a: R= F**

1b: R= Cl **2b: R= Cl**

1c: R= Br **2c: R= Br**

1d: R= H **2d: R= H**

1e: R= CH_3 **2e: R= CH_3**

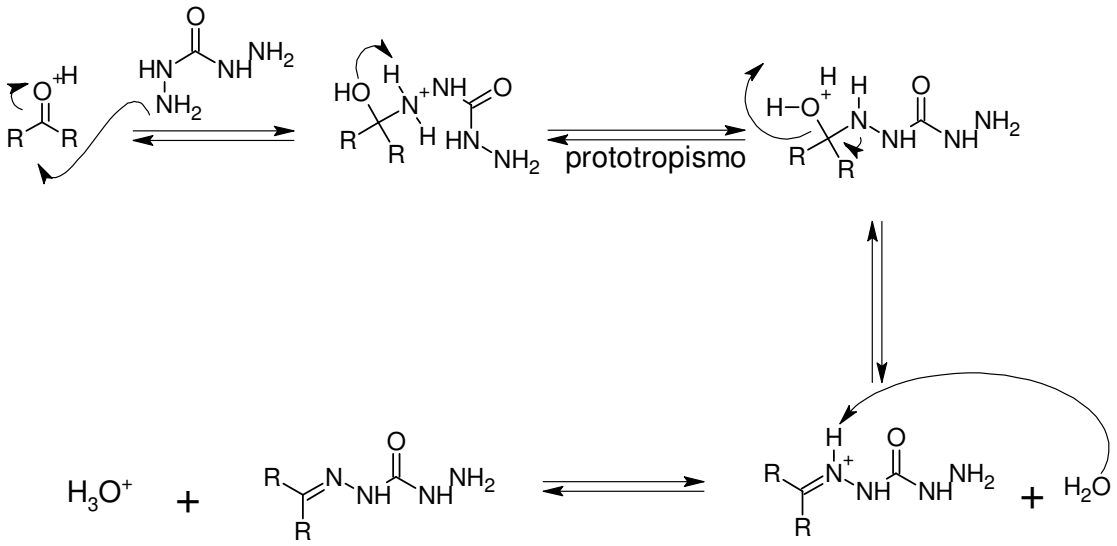
1f: R= OCH_3 **2f: R= OCH_3**

1g: R= OH **2g: R= OH**

1h: R= NO_2 **2h: R= NO_2**

Esquema 8. Esquema geral de preparação das carbonohidrazidas 2a-2h.

A reação consiste na condensação da carbohidrazida com acetofenonas *para*-substituídas **1a**-**1h**, como apresentado no **Esquema 9**.



Esquema 9. Mecanismo para a síntese dos compostos 2a-2h.

Na literatura a reação é descrita com uma relação 1:1 acetofenona e carbohidrazida, sem solvente e a 100º C.[72] De fato esta metodologia é bastante conveniente para a síntese da carbonohidrazida da acetofenona, no entanto, quando se trata de acetofenonas substituídas

muitas são sólidas a temperatura ambiente e por isso não é viável a reação livre de solvente. Em relação ao mecanismo é importante observar que não é necessária a adição de ácido para a primeira etapa, mas a adição é necessária para eliminação de água em um passo posterior. No entanto, sobre o tempo reacional, a formação da imina é mais rápida acerca de um pH entre 4 e 6, em um pH mais baixo, o excesso de amina é protonado e a primeira etapa é lenta; acima deste a concentração de prótons é baixa para permitir a protonação do OH. Com pH 4 - 6 a diferença de energia entre HOMO do nucleófilo e o LUMO do eletrófilo é menor devido a diminuição de energia do LUMO (orbital π*) através da ativação da carbonila via ácido de Bronsted.[73]

Porém, com a ativação da carbonila via ácido de Brönsted não é possível aquecer o meio reacional para diminuir o tempo da reação, pois desta forma a carbonohidrazida é obtida rapidamente e em sequencia sofre uma quebra formando a respectiva hidrazona, fato que é facilmente constatado devido à formação de precipitado amarelo característico de hidrazona.[73]

As reações para obtenção dos compostos **2a**-**2h** foram testadas primeiramente usando uma relação molar 1:1,5 (acetofenona e carbohidrazida) em refluxo de etanol por 24 horas (metodologia 1). No entanto, conseguiu - se um melhor resultado utilizando-se meio ácido e temperatura ambiente (metodologia 2). Na metodologia 2 usou-se uma relação molar 1:1 (acetofenona e carbohidrazida), solubilizou-se a respectiva acetofenona em etanol e adicionou-se uma gota de solução de H_2SO_4 50%, esta mistura foi adicionada gota a gota sobre a carbohidrazida solubilizada em água, a reação teve em média duração de 12 horas e como observado na **Tabela 1** ocorreu aumento no rendimento dos produtos. As carbonohidrazidas foram obtidas na forma de um sólido branco.

Tabela 1: Comparação dos rendimentos obtidos nas duas metodologias usadas na síntese das carbonohidrazidas.

Produto	Substituinte R	Rendimento Metodologia 1 (%)	Rendimento Metodologia 2 (%)
2a	F	71	94
2b	Cl	90	94

2c	Br	90	94
2d	H	50	77
2e	CH_3	50	74
2f	OCH_3	31	97
2g	OH	69	76
2h	NO_2	45	90

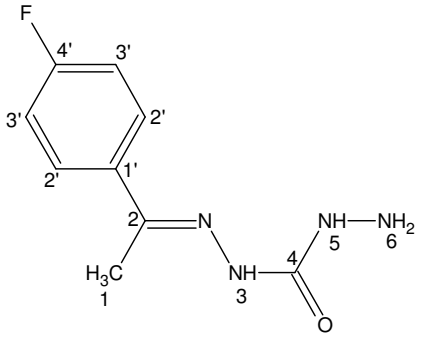
Em relação ao rendimento dos compostos **2a-2h,** é possível que o substituinte não tenha um grande efeito na reatividade. Isso porque o composto com grupo metoxila foi o que apresentou melhor rendimento, mesmo sendo um grupo doador de elétrons. Por outro lado, os compostos com halogênio e com NO_2 também apresentaram rendimento alto e são grupos retiradores de elétrons.

As carbonohidrazidas **2a**, **2b** e **2d** foram caracterizadas através RMN de ^{13}C e ^{1}H e as outras foram sintetizadas e já utilizadas na próxima etapa.

Os compostos **2a**, **2b** e **2d** foram confirmados através dos sinais (nos espectros de RMN ^{13}C) na região de 157,00 ppm referente as carbonilas, os sinais próximos de 144,00 ppm referentes aos carbonos imínicos e, na região entre 114,76 e 128,50 ppm os carbonos referentes as porções aromáticas. Quanto aos espectros de RMN ^{1}H, os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos apresentam deslocamento entre 7,11 e 7,91 ppm; os hidrogênios ligados a nitrogênio apresentaram três sinais: um mais protegido em torno de 4,00 ppm e referente a NH_2, e também dois simpletos de NH mais desprotegidos (próximos de 9,50 e 8,00 ppm).

As **Tabelas 2, 3** e **4** apresentam os valores de deslocamentos químicos observados para os composto **2a**, **2b** e **2d**, respectivamente.

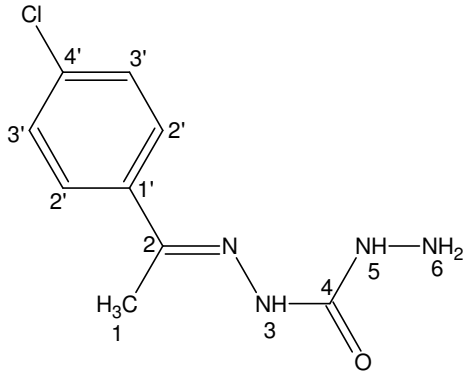
Tabela 2: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 2a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 1 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 2 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 2a

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,14	s (3H)
2	143,7	-	-
3	-	9,50	s (1H)
4	157,6	-	-
5	-	8,01	s (1H)
6	-	4,09	s (2H)
1'	134,6	-	-
2'	128,2 (*J*=8,2)	7,15	dd (^{1}J= 9,0, ^{2}J= 9,0 Hz, 2H)
3'	114,9 (*J*=21,5)	7,91	dd (^{1}J= 9,0, ^{2}J= 5,5 Hz, 2H)
4'	162,3 (*J*=246,0)	-	-

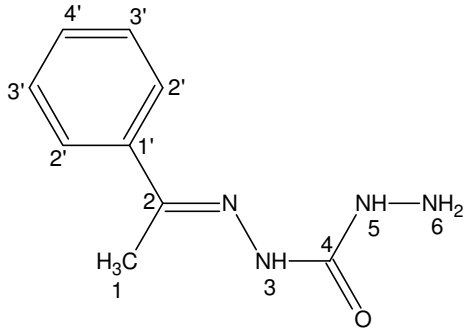
Tabela 3: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 2b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 4 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 5 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 2b

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	12,9	2,14	s (3H)
2	143,4	-	-
3	-	9,55	s (1H)
4	157,5	-	-
5	-	8,03	s (1H)
6	-	4,09	s (2H)
1'	133,0	-	-
2'	127,8	7,89	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
3'	128,0	7,38	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
4'	136,9	-	-

Tabela 4: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 2d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 7 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 8 refere-se à RMN^{13}C.



Composto 2d

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,16	s (3H)
2	144,8	-	-
3	-	9,55	s (1H)
4	157,6	-	-
5	-	7,97	s (1H)
6	-	4,13	s (2H)
1'	138,1	-	-

2'	128,1	7,85	dd (^1J= 7,8, ^2J= 1,9 Hz, 2H)
3'	126,0	7,31-7,38	m (2H)
4'	128,5	7,31-7,38	m (1H)

Alguns compostos também foram analisados por espectrometria de massas de alta resolução.

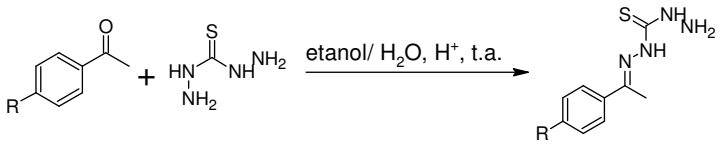
Os experimentos mostraram que o pico ionizado referente ao íon molecular foi detectado com uma unidade a mais, indicando assim, que foi protonado. Os dados estão apresentados na **Tabela 5:**

Tabela 5: Dados de espectrometria de massas dos compostos 2a, 2b e 2e.

Produto	Substituinte	Massa Molecular	Massa Calculada $[M+1]^+$	Massa Observada $[M+1]^+$
2a	F	210,0916	211,0989	211,0909
2b	Cl	226,0621	227,0694	227,0622
2e	CH_3	206,1167	207,1240	207,1131

3.1.2. Síntese e identificação estrutural das tiocarbonohidrazidas 3a-3h

Para a obtenção das séries de compostos **5a-5h** e **7a-7h** primeiramente foi realizada a síntese das tiocarbonohidrazidas **3a-3h (Esquema 10)**. O mecanismo da reação é o mesmo observado no **Esquema 9.**



1a: R= F
1b: R= Cl
1c: R= Br
1d: R= H
1e: R= CH_3
1f: R= OCH_3
1g: R= OH
1h: R= NO_2

3a: R= F
3b: R= Cl
3c: R= Br
3d: R= H
3e: R= CH_3
3f: R= OCH_3
3g: R= OH
3h: R= NO_2

Esquema 10. Esquema geral de preparação das tiocarbonohidrazidas 3a-3h.

A tiocarbohidrazida utilizada foi obtida comercialmente e também através da reação de dissulfeto de carbono com excesso de hidrato de hidrazina. O excesso de hidrazina é utilizado para evitar a necessidade de isolar o intermediário hidrazínio ditiocarbazinato, o excesso de 3 mols de hidrazina garante também uma maior interação com o dissulfeto de carbono, obtendo-se então um maior rendimento na reação. A literatura apresenta outras metodologias para a síntese do composto, no entanto este método é descrito como o mais utilizado e mais barato. [74]

Após obtenção e purificação dos compostos **3a-3h,** foi realizada a CCD, onde se observou uma única mancha e a ausência das manchas características dos materiais de partida. Na sequencia tais compostos foram utilizados para a obtenção das séries **5a-5h** e **7a-7h.**

A **Tabela 6** apresenta o rendimento das reações para obtenção de **3a-3h**.

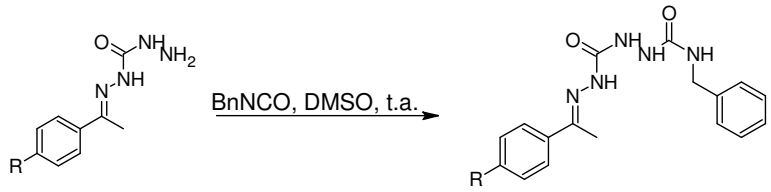
Tabela 6: Rendimento das reações para a obtenção das tiocarbonohidrazidas 3a-3h.

Produto	Substituinte	Rendimento (%)
3a	F	77
3b	Cl	82
3c	Br	72
3d	H	66
3e	CH_3	89
3f	OCH_3	90

3g	OH	65
3h	NO_2	80

3.1.3. Síntese e identificação estrutural das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)

A reação para obtenção dos compostos **4a-4h** está representada no **Esquema 11.**

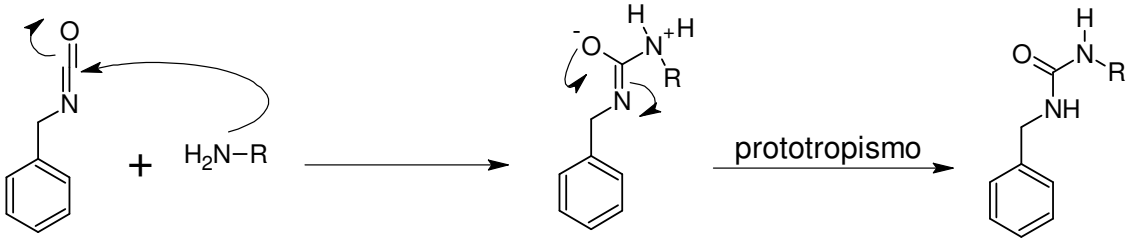


2a: R= F
2b: R= Cl
2c: R= Br
2d: R= H
2e: R= CH_3
2f: R= OCH_3
2g: R= OH
2h: R= NO_2

4a: R= F
4b: R= Cl
4c: R= Br
4d: R= H
4e: R= CH_3
4f: R= OCH_3
4g: R= OH
4h: R= NO_2

Esquema 11. Esquema geral de preparação das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h).

As reações são adições das carbonohidrazidas ao benzilisocianato, o mecanismo envolve a adição do grupo NH_2 ao carbono do grupo NCO seguida de transferência interna de próton **(Esquema 12)**. Tal mecanismo é válido para todas as reações deste trabalho que envolve adição de carbonohidrazidas ou tiocarbonohidrazidas a benzilisocianato ou benzilisotiocianato.



Esquema 12. Proposta de mecanismo proposto para a síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h).

A metodologia para a síntese dos compostos **4a-4h** é viável porque a reação é rápida e apresenta bons rendimentos que estão descritos na **Tabela 7**, juntamente com o ponto de fusão (degradação).

Tabela 7: Pontos de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h).

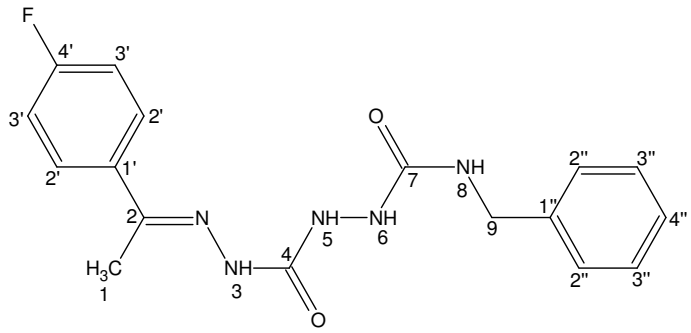
Produto	Substituinte	Massa Molecular (g/mol)	p.f. em °C (degradação)*	Rendimento (%)
4a	F	343,1444	201	78
4b	Cl	359,1149	197	80
4c	Br	403,0643	206	77
4d	H	325,1538	209	79
4e	CH_3	339,1695	198	85
4f	OCH_3	355,1644	205	78
4g	OH	341,1487	203	76
4h	NO_2	370,1389	199	88

* Temperatura que ocorre a degradação do composto.

As estruturas dos compostos **4a-4h** estão de acordo com os sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C. As análises dos espectros mostraram que os compostos estão puros, devido à ausência de sinais de quaisquer outros subprodutos ou reagentes. O sinal mais característico da formação dos produtos é o sinal da carbonila 7 entre 156,0 – 156,4, outro sinal importante é referente ao carbono imínico que aparece de 144,1 a 145,6. Quanto ao espectro de RMN de ^{1}H os sinais mais importantes para a confirmação do produto são quatro simpletos referentes à NH e os hidrogênios benzílicos com deslocamento de 4,23 – 4,24 ppm que aparecem como dubletos o que evidencia o acoplamento com o NH.

Os dados espectroscópicos dos compostos **4a-4h** estão descritos nas **Tabelas 8-15**, respectivamente.

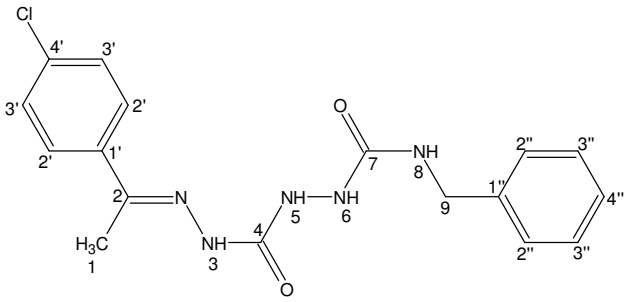
Tabela 8: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 10 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 11 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4a

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,2	2,18	s (3H)
2	144,3	-	-
3	-	9,75	s (1H)
4	159,0	-	-
5	-	7,72	s (1H)
6	-	8,74	s (1H)
7	156,2	-	-
8	-	6,90	sl (1H)
9	42,6	4,24	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
1'	134,4 (*J*=2,76)	-	-
2'	128,4 (*J*=7,1)	7,14 – 7,20	m (2H)
3'	114,8 (*J*=21,5)	7,98	dd (^{1}J= 8,7; ^{2}J= 5,5 Hz, 2H)
4'	162,4 (*J*=246,0)	-	-
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27 - 7,28	m (2H)
3''	126,9	7,27 - 7,28	m (2H)
4''	126,4	7,14 – 7,20	m (1H)

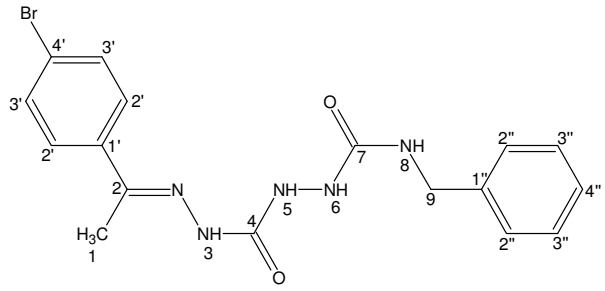
Tabela 9: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 13 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 14 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4b

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,16	s (3H)
2	144,2	-	-
3	-	9,78	s (1H)
4	159,1	-	-
5	-	7,71	s (1H)
6	-	8,74	s (1H)
7	156,2	-	-
8	-	6,91	sl (1H)
9	42,6	4,23	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
1'	133,3	-	-
2'	127,0	7,94	d (*J*= 8,6 Hz, 2H)
3'	128,1	7,39	d (*J*= 8,6 Hz, 2H)
4'	136,8	-	-
1''	140,7		-
2''	128,1	7,37 - 7,40	m (2H)
3''	127,0	7,37 - 7,40	m (2H)
4''	126,5	7,18 - 7,21	m (1H)

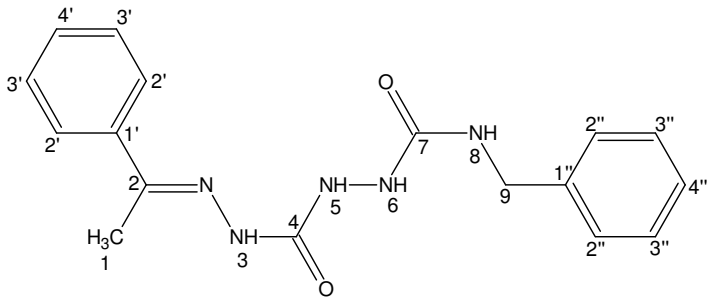
Tabela 10: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 16 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 17 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4c

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,0	2,17	s (3H)
2	144,1	-	-
3	-	9,82	s (1H)
4	158,9	-	-
5	-	7,73	s (1H)
6	-	8,76	s (1H)
7	156,1	-	-
8	-	6,91	sl (1H)
9	42,6	4,24	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
1'	137,1	-	-
2'	128,3	7,88	d (*J*= 8,6 Hz, 2H)
3'	130,9	7,53	d (*J*= 8,6 Hz, 2H)
4'	122,0	-	-
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27 - 7,28	m (2H)
3''	126,9	7,27 - 7,28	m (2H)
4''	126,4	7,17 – 7,24	m (1H)

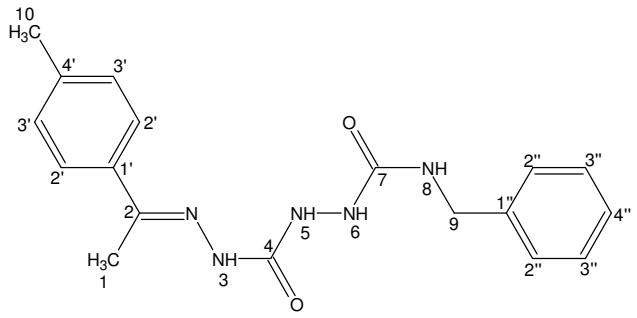
Tabela 11: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 19 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 20 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4d

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,2	2,19	s (3H)
2	145,3	-	-
3	-	9,73	s (1H)
4	159,0	-	-
5	-	7,70	s (1H)
6	-	8,64	s (1H)
7	156,2	-	-
8	-	6,88	sl (1H)
9	42,6	4,24	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
1'	137,9	-	-
2'	126,2	7,90	dd (^{1}J= 7,4 Hz, ^{2}J= 2,2 Hz, 2H)
3'	128,1	7,34 - 7,36	m (2H)
4'	128,6	7,34 - 7,36	m (2H)
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27 – 7,29	m (2H)
3''	126,9	7,27 - 7,29	m (2H)
4''	126,4	7,17- 7,25	m (1H)

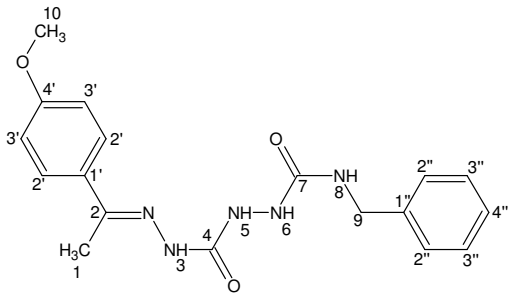
Tabela 12: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 27 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 28 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4e

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,16	s (3H)
2	145,3	-	-
3	-	9,69	s (1H)
4	159,0	-	-
5	-	7,71	s (1H)
6	-	8,64	s (1H)
7	156,3	-	-
8	-	6,90	sl (1H)
9	42,6	4,24	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
10	20,8	2,30	s (3H)
1'	135,2	-	-
2'	126,1	7,80	d (*J*= 8,3 Hz, 2H)
3'	128,7	7,16	d (*J*= 8,3 Hz, 2H)
4'	138,0	-	-
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27 - 7,29	m (2H)
3''	126,9	7,27 - 7,29	m (2H)
4''	126,4	7,19 – 7,24	m (1H)

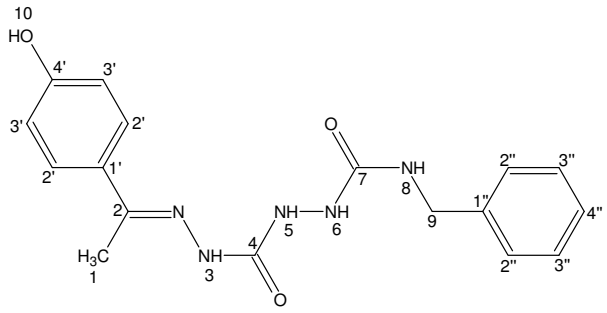
Tabela 13: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 30 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 31 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4f

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,15	s (3H)
2	145,2	-	-
3	-	9,60	s (1H)
4	159,0	-	-
5	-	7,68	s (1H)
6	-	8,60	s (1H)
7	156,3	-	-
8	-	6,85	sl (1H)
9	42,6	4,24	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10	55,1	3,76	s (3H)
1'	130,5	-	-
2'	127,7	7,85	d (*J*= 9,0 Hz, 2H)
3'	113,4	6,90	d (*J*= 9,0 Hz, 2H)
4'	159,7	-	-
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27 - 7,29	m (2H)
3''	126,9	7,27 - 7,29	m (2H)
4''	126,4	7,16 – 7,25	m (1H)

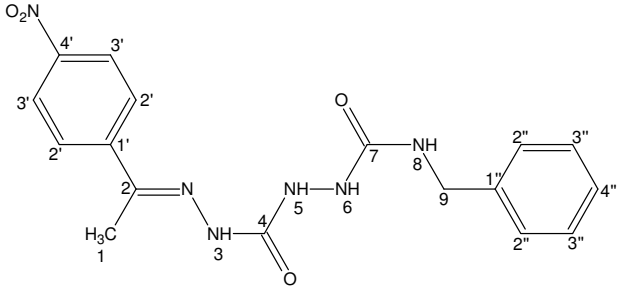
Tabela 14: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 36 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 37 referem-se à RMN ^{13}C.



Composto 4g

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,12	s (3H)
2	145,6	-	-
3	-	9,63	s (1H)
4	158,1	-	-
5	-	7,69	s (1H)
6	-	8,56	s (1H)
7	156,4	-	-
8	-	6,89	s (1H)
9	42,6	4,23	d (*J* = 5,8 Hz, 2H)
10	-	9,57	s (1H)
1'	128,9	-	-
2'	127,7	7,74	d (*J* = 8,7 Hz, 2H)
3'	114,8	6,73	d (*J* = 8,7 Hz, 2H)
4'	159,0	-	-
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27-7,28	m (2H)
3''	127,0	7,27-7,28	m (2H)
4''	126,4	7,17-7,22	m (1H)

Tabela 15: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 4h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 41 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 42 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 4h

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,0	2,24	s (3H)
2	144,1	-	-
3	-	10,05	s (1H)
4	158,9	-	-
5	-	7,78	s (1H)
6	-	8,91	s (1H)
7	156,0	-	-
8	-	6,94	sl (1H)
9	42,6	4,24	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
1'	143,0	-	-
2'	127,3	8,16	d (*J*= 9,4 Hz, 2H)
3'	123,2	8,21	d (*J*= 9,4 Hz, 2H)
4'	147,0	-	-
1''	140,7	-	-
2''	128,0	7,27 - 7,29	m (2H)
3''	126,9	7,27 - 7,29	m (2H)
4''	126,4	7,16 - 7,24	m (1H)

Os compostos **4a-4h** também foram identificados por espectrometria de massas de alta resolução e por espectroscopia do infravermelho.

Os espectros de infravermelho estão discutidos na sessão **3.1.12.**

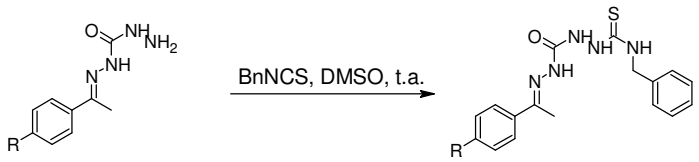
Os experimentos de espectrometria de massas apresentaram o pico ionizado referente ao íon molecular na forma de $[M+1]^+$. Os dados estão apresentados na **Tabela 16:**

Tabela 16: Dados de espectrometria de massas dos compostos 4a-4h.

Produto	Substituinte	Massa Molecular	Massa Calculada $[M+1]^+$	Massa Observada $[M+1]^+$
4a	F	343,1444	344,1517	344,1516
4b	Cl	359,1149	360,1221	360,1221
4c	Br	403,0643	404,0716	404,0715
4d	H	325,1538	326,1611	326,1613
4e	CH_3	339,1695	340,1778	340,1775
4f	OCH_3	355,1644	356,1717	356,1718
4g	OH	341,1487	342,1560	342,1562
4h	NO_2	370,1389	371,1462	371,1480

3.1.4. Síntese e identificação estrutural das hidrazonacarbohidrazidatioamidas (6a-6h)

As reações para obtenção dos compostos **6a-6h** foram feitas com as carbonohidrazidas **2a**-**2h** reagindo com o benzilisotiocianato em DMSO a temperatura ambiente **(Esquema 13).**



2a: R= F
2b: R= Cl
2c: R= Br
2d: R= H
2e: R= CH_3
2f: R= OCH_3
2g: R= OH
2h: R= NO_2

6a: R= F
6b: R= Cl
6c: R= Br
6d: R= H
6e: R= CH_3
6f: R= OCH_3
6g: R= OH
6h: R= NO_2

Esquema 13. Esquema geral de preparação das hidrazonacarbohidrazidatioamidas (6a-6h).

A metodologia empregada foi a mesma utilizada na obtenção de **4a-4h.** Este método foi satisfatório porque os produtos foram obtidos em bons rendimentos e foram facilmente purificados. A **Tabela 17** apresenta o ponto de fusão e o rendimento dos compostos **6a-6h.**

Tabela 17: Ponto de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (6a-6h).

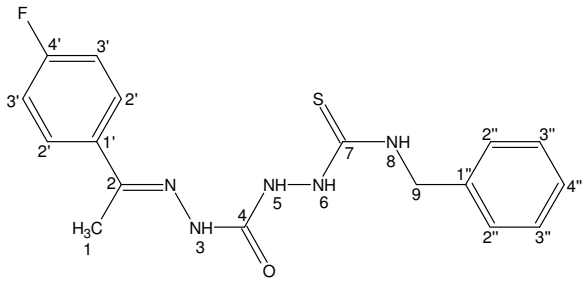
Produto	Substituinte	Massa Molecular (g/mol)	p.f. em °C (degradação)*	Rendimento (%)
6a	F	359,1216	197	67
6b	Cl	375,0920	185	75
6c	Br	419,0415	198	77
6d	H	341,1310	194	84
6e	CH_3	355,1466	203	82
6f	OCH_3	371,1416	201	81
6g	OH	357,1259	197	76
6h	NO_2	386,1161	196	94

* Temperatura que ocorre a degradação do composto.

Através dos dados espectroscópicos de RMN de ^{1}H e ^{13}C foi possível confirmar a síntese destes compostos. Os espectros de RMN de ^{13}C apresentaram o sinal da tiocarbonila entre 182,4 – 182,6, o sinal do carbono imínico entre 143,9 – 145,8 e o sinal do carbono benzílico entre 46,5 – 46,6. Em relação aos espectros de RMN de ^{1}H, os sinais mais característicos foram: os quatro simpletos referentes aos sinais do hidrogênio de NH e o sinal referente aos hidrogênios benzílicos entre 4,71 – 4,73.

Os dados espectroscópicos de **6a-6h** estão apresentados nas **Tabelas 18-25**, respectivamente.

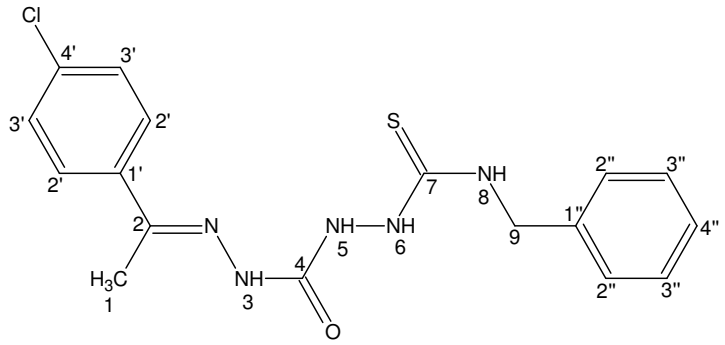
Tabela 18: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 44 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 45 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6a

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,2	2,18	s (3H)
2	144,5	-	-
3	-	9,88	s (1H)
4	155,4	-	-
5	-	9,08	s (1H)
6	-	9,21	s (1H)
7	182,4	-	-
8	-	8,51	sl (1H)
9	46,5	4,72	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
1'	134,3	-	-
2'	128,5 (*J*=8,2)	7,17	dd (^{1}J= 8,8, ^{2}J= 8,8 Hz, 2H)
3'	114,8 (*J*=21,0)	8,00	q (^{1}J= 8,8, ^{2}J= 5,5 Hz, 2H)
4'	162,5 (*J*=246,0)	-	-
1''	139,6	-	-
2''	127,9	7,13-7,34	m (2H)
3''	127,1	7,13-7,34	m (2H)
4''	126,4	7,13-7,34	m (1H)

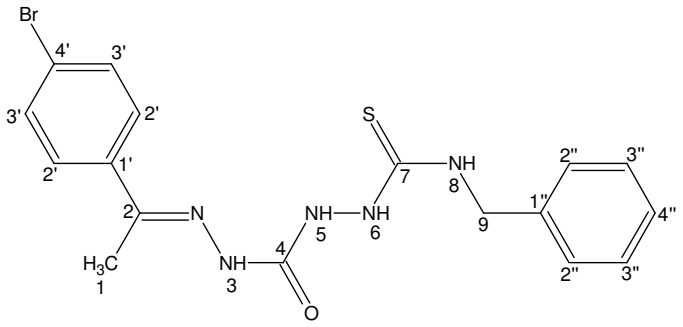
Tabela 19: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 48 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 49 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6b

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,0	2,17	s (3H)
2	144,2	-	-
3	-	9,94	s (1H)
4	155,3	-	-
5	-	9,11	s (1H)
6	-	9,21	s (1H)
7	182,4	-	-
8	-	8,52	sl (1H)
9	46,5	4,71	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
1'	133,3	-	-
2'	128,0	7,97	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
3'	128,1	7,39	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
4'	136,6	-	-
1''	139,6	-	-
2''	127,9	7,24-7,33	m (2H)
3''	127,1	7,24-7,33	m (2H)
4''	126,4	7,16 – 7,21	m (1H)

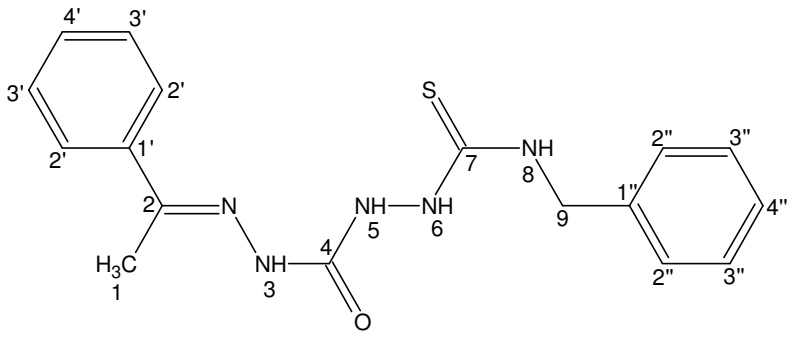
Tabela 20: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 52 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 53 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6c

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,0	2,16	s (3H)
2	144,2	-	-
3	-	9,93	s (1H)
4	155,3	-	-
5	-	9,09	s (1H)
6	-	9,20	s (1H)
7	182,4	-	-
8	-	8,50	sl (1H)
9	46,5	4,72	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
1'	136,9	-	-
2'	128,3	7,89	q (*J*= 8,7 Hz, 2H)
3'	130,8	7,51	q (*J*= 8,7 Hz, 2H)
4'	122,1	-	-
1''	139,5	-	-
2''	127,8	7,26	m (2H)
3''	127,1	7,31	m (2H)
4''	126,4	7,18	m (1H)

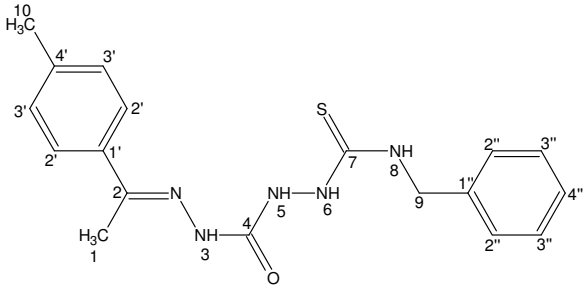
Tabela 21: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 58 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 59 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6d

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,2	2,18	s (3H)
2	145,4	-	-
3	-	9,87	s (1H)
4	155,4	-	-
5	-	9,03	s (1H)
6	-	9,20	s (1H)
7	182,5	-	-
8	-	8,50	sl (1H)
9	46,5	4,71	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
1'	137,8	-	-
2'	126,3	7,91-7,94	m (2H)
3'	128,0	7,24-7,35	m (2H)
4'	128,6	7,24-7,35	m (1H)
1''	139,6	-	-
2''	127,9	7,24-7,35	m (2H)
3''	127,1	7,24-7,35	m (2H)
4''	126,4	7,24-7,35	m (1H)

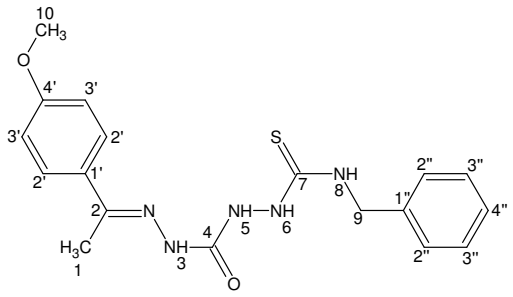
Tabela 22: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 65 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 66 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6e

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,2	2,15	s (3H)
2	145,8	-	-
3	-	9,81	s (1H)
4	155,6	-	-
5	-	9,01	s (1H)
6	-	9,19	s (1H)
7	182,6	-	-
8	-	8,50	sl (1H)
9	46,6	4,71	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10			
1'	135,1	-	-
2'	126,3	7,82	d (*J*= 8,0 Hz, 2H)
3'	128,8	7,16	d (*J*= 8,0 Hz, 2H)
4'	138,3	-	-
1''	139,6	-	-
2''	128,0	7,18-7,33	m (2H)
3''	127,2	7,18-7,33	m (2H)
4''	126,6	7,18-7,33	m (1H)

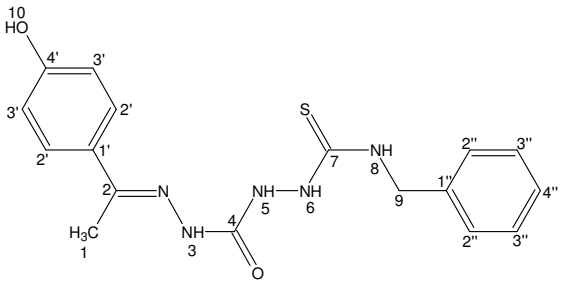
Tabela 23: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 69 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 70 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6f.

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,14	s (3H)
2	145,3	-	-
3	-	9,75	s (1H)
4	155,5	-	-
5	-	8,99	s (1H)
6	-	9,18	s (1H)
7	182,5	-	-
8	-	8,47	sl (1H)
9	46,5	4,71	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10			
1'	130,3	-	-
2'	127,9	7,88	d (*J*= 8,9 Hz, 2H)
3'	113,3	6,88	d (*J*= 8,9 Hz, 2H)
4'	159,7	-	-
1''	139,6	-	-
2''	127,9	7,18-7,33	m (2H)
3''	127,1	7,18-7,33	m (2H)
4''	126,4	7,18-7,33	m (1H)

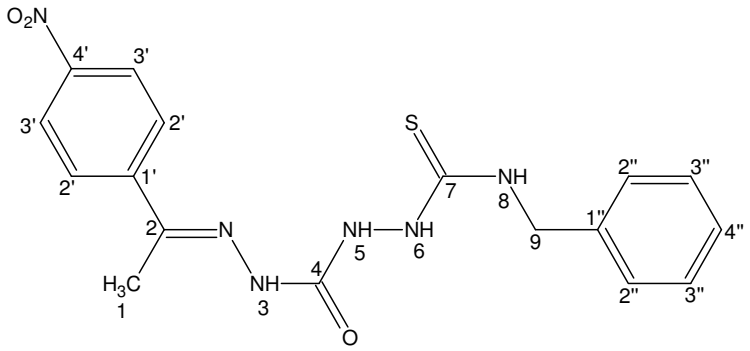
Tabela 24: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 72 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 73 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6g

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,1	2,11	s (3H)
2	145,8	-	-
3	-	9,69	s (1H)
4	155,6	-	-
5	-	8,92	s (1H)
6	-	9,17	s (1H)
7	182,5	-	-
8	-	8,48	sl (1H)
9	46,6	4,71	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10	-	9,64	-
1'	127,8	-	-
2'	128,8	7,76	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
3'	114,8	6,71	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
4'	158,1	-	-
1''	139,6	-	-
2''	127,9	7,18-7,33	m (2H)
3''	127,1	7,18-7,33	m (2H)
4''	126,4	7,18-7,33	m (1H)

Tabela 25: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 6h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 76 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 77 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 6h

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,0	2,23	s (3H)
2	143,9	-	-
3	-	10,14	s (1H)
4	155,1	-	-
5	-	9,19	s (1H)
6	-	9,22	s (1H)
7	182,5	-	-
8	-	8,49	sl (1H)
9	46,6	4,73	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
1'	143,0	-	-
2'	127,1	8,11-8,19	m (2H)
3'	122,9	8,11-8,19	m (2H)
4'	146,9	-	-
1''	139,3	-	-
2''	127,7	7,30-7,33	m (2H)
3''	127,1	7,24	m (2H)
4''	126,3	7,16	m (1H)

Os compostos **6a-6h** também foram identificados por espectrometria de massas de alta resolução e por espectroscopia no infravermelho. Os dados de espectroscopia estão discutidos na sessão **3.1.12.**

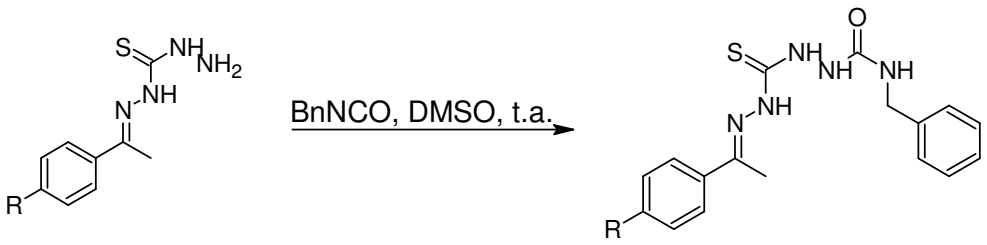
Os dados de massas, comparando a massa calculada com a massa observada, para o $[M+1]^+$ estão apresentados na **Tabela 26:**

Tabela 26: Dados de espectrometria de massas dos compostos 6a-6h.

Produto	Substituinte	Massa Molecular	Massa Calculada $[M+1]^+$	Massa Observada $[M+1]^+$
6a	F	359,1216	360,1289	360,1314
6b	Cl	375,0920	376,0993	376,0988
6c	Br	419,0415	420,0488	420,0468
6d	H	341,1310	342,1383	342,1388
6e	CH_3	355,1466	356,1539	356,1541
6f	OCH_3	371,1416	372,1488	372,1488
6g	OH	357,1259	358,1332	358,1331
6h	NO_2	386,1161	387,1233	387,1229

3.1.5. Síntese e identificação estrutural das hidrazonatiocarbohidrazidamidas (5a-5h)

O **Esquema 14** representa a síntese dos compostos **5a-5h**.



3a: R= F
3b: R= Cl
3c: R= Br
3d: R= H
3e: R= CH_3
3f: R= OCH_3
3g: R= OH
3h: R= NO_2

5a: R= F
5b: R= Cl
5c: R= Br
5d: R= H
5e: R= CH_3
5f: R= OCH_3
5g: R= OH
5h: R= NO_2

Esquema 14. Esquema geral de preparação das hidrazonatiocarbohidrazidamidas (5a-5h).

As sínteses de **5a-5h** foram realizadas com benzilisocianato, DMSO, temperatura ambiente e as respectivas tiocarbonohidrazidas. Todos os compostos obtidos foram purificados através de recristalização e apresentaram pureza significativa com excessão do composto **5c**.

Esta série de compostos teve um menor tempo de reação quando comparada com as outras, esse fato é devido ao oxigênio ser mais eletronegativo que o enxofre, desta forma as tiocarbonohidrazidas são mais nucleofílicas que as carbonohidrazidas. Em relação ao substrato (benzilisocianato), o fato do oxigênio ser mais eletronegativo que o enxofre deixa a carbonila mais suscetível ao ataque nucleofílico.

A **Tabela 27** apresenta o ponto de fusão e o rendimento dos produtos **5a-5h.**

Tabela 27: Pontos de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (5a-5h).

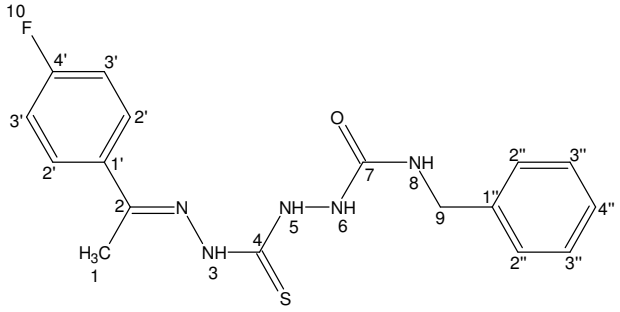
Produto	Substituinte	Massa Molecular (g/mol)	p.f. em °C (degradação)*	Rendimento (%)
5a	F	359,1216	203	81
5b	Cl	375,0920	198	88
5c	Br	419,0415	198	82
5d	H	341,1310	186	86
5e	CH_3	355,1466	197	82
5f	OCH_3	371,1415	191	81
5g	OH	357,1259	201	76
5h	NO_2	386,1161	195	94

* Temperatura que ocorre a degradação do composto.

A síntese das hidrazonatiocarbohidrazidamidas **(5a-5h)** foi confirmada através das técnicas de RMN ^{1}H e ^{13}C, onde o sinal da tiocarbonila em torno de 180,0 ppm, do sinal da carbonila em torno de 158,0 ppm, do sinal do carbono imínico próximo a 148,0 ppm e do carbono benzílico em torno de 42,0 ppm. Já o espectro de RMN de ^{1}H apresentou como sinais característicos da formação do produto três simpletos referentes a hidrogênio ligado a nitrogênio e um tripleto referente a hidrogênio ligado a nitrogênio e que está acoplando com os hidrogênios benzílicos.

As **Tabelas 28-35** mostram os valores de deslocamentos químicos observados para as hidrazonatiocarbohidrazidamidas **(5a-5h)**, respectivamente.

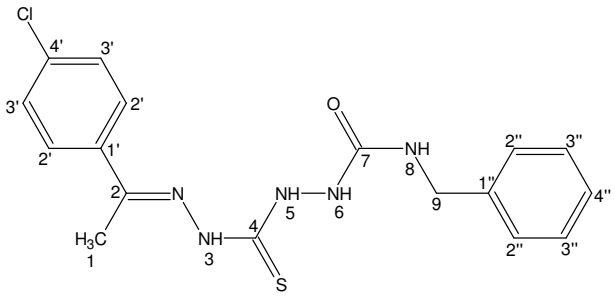
Tabela 28: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 80 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 81 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5a

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	14,5	2,30	s (3H)
2	141,0	-	-
3	-	10,61	s (1H)
4	180,1	-	-
5	-	9,98	d (*J*= 1,9 Hz, 1H)
6	-	8,00	d (*J*= 1,9 Hz, 1H)
7	158,5	-	-
8	-	6,94	t (*J*= 6,0 Hz, 1H)
9	43,1	4,27	d (*J*= 6,0 Hz, 2H)
1'	134,4		-
2'	129,7 e 129,6	7,20	m (2H)
3'	115,6 e 115,3	8,06	d (^{1}J= 8,9 Hz; ^{2}J= 5,6 Hz, 2H)
4'	165,0 e 161,7	-	-
1''	141,0	-	-
2''	128,5	7,26-7,33	m (2H)
3''	127,5	7,26-7,33	m (2H)
4''	126,9	7,17-7,23	m (2H)

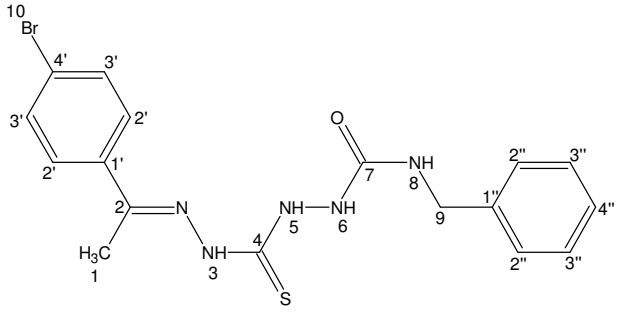
Tabela 29: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 84 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 85 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5b

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,8	2,29	s (3H)
2	147,5	-	-
3	-	10,64	s (1H)
4	180,1	-	-
5	-	10,00	s (1H)
6	-	7,99	s (1H)
7	158,0	-	-
8	-	6,94	d (*J* = 5,9 Hz, 1H)
9	42,0	4,26	d (*J* = 5,9 Hz, 2H)
1'	136,3		-
2'	128,6	8,03	d (*J* = 8,6 Hz, 2H)
3'	128,1	7,42	d (*J*= 8,6 Hz, 2H)
4'	134,0	-	-
1''	140,4	-	-
2''	128,0	7,20-7,33	m (2H)
3''	127,0	7,20-7,33	m (2H)
4''	126,4	7,20-7,33	m (1H)

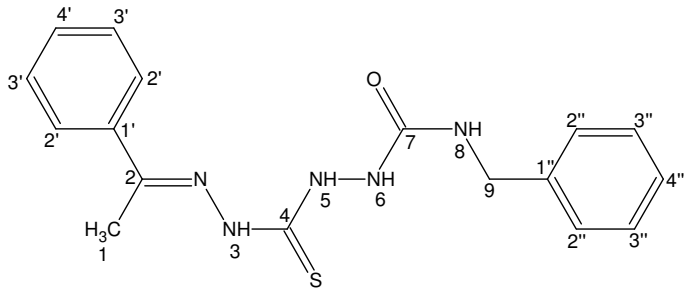
Tabela 30: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 88 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 89 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5c

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,8	2,30	s (3H)
2	147,5	-	-
3	-	10,64	s (1H)
4	180,1	-	-
5	-	10,01	s (1H)
6	-	8,00	s (1H)
7	158,0	-	-
8	-	6,94	t (*J*= 5,7 Hz, 1H)
9	42,6	4,26	d (*J*= 5,7 Hz, 2H)
1'	136,6		-
2'	131,0	7,96	d (*J*= 8,5 Hz, 2H)
3'	128,9	7,56	d (*J*= 8,5 Hz; 2H)
4'	122,8	-	-
1''	140,4	-	-
2''	128,0	7,18-7,34	m (2H)
3''	127,0	7,18-7,34	m (2H)
4''	126,4	7,18-7,34	m (1H)

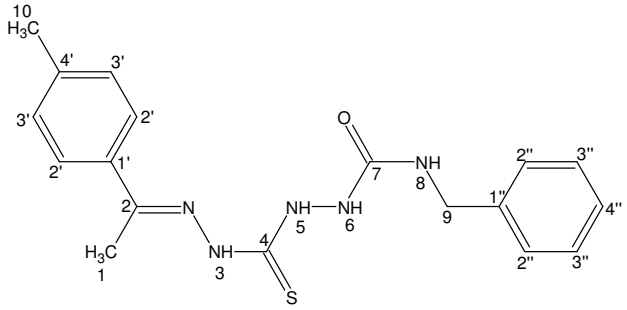
Tabela 31: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 92 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 93 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5d

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	14,0	2,31	s (3H)
2	148,8	-	-
3	-	10,61	s (1H)
4	180,0	-	-
5	-	9,93	s (1H)
6	-	8,00	s (1H)
7	158,0	-	-
8	-	6,94	t (J= 6,1 Hz, 1H)
9	42,6	4,26	d (*J* = 6,1 Hz, 2H)
1'	137,4	-	-
2'	126,8	7,98	m (2H)
3'	128,1	7,38-7,39	m (2H)
4'	126,4	7,38-7,39	m (1H)
1''	140,4	-	-
2''	128,0	7,32-7,33	m (2H)
3''	126,9	7,29	t (*J* = 7,4 Hz, 2H)
4''	129,3	7,20	t (*J* = 7,4 Hz, 1H)

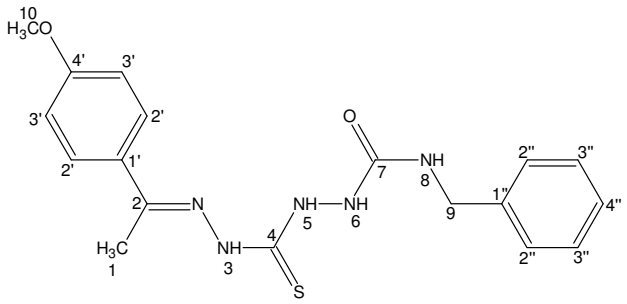
Tabela 32: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 96 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 97 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5e

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,9	2,28	s (3H)
2	148,9	-	-
3	-	10,55	s (1H)
4	179,9	-	-
5	-	9,89	s (1H)
6	-	7,99	s (1H)
7	158,0	-	**-**
8	-	6,94	t (*J*= 6,1 Hz, 1H)
9	42,6	4,26	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10	20,8	2,31	s (3H)
1'	134,6		-
2'	126,7	7,88	d (*J*= 8,2 Hz, 2H)
3'	128,7	7,32-7,33	d (*J*= 8,2 Hz, 2H)
4'	138,9	-	-
1''	140,4	-	-
2''	128,0	7,18-7,22	m (2H)
3''	127,0	7,29	t (*J*= 7,6 Hz, 2H)
4''	126,4	7,18-7,22	m (1H)

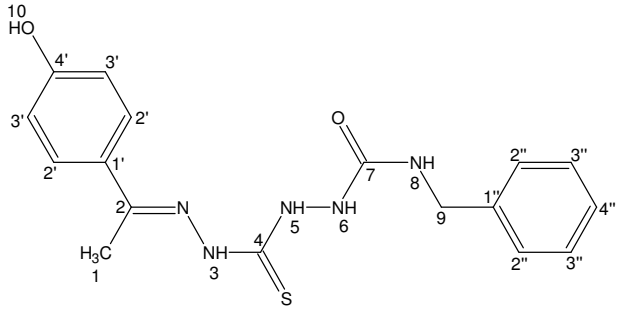
Tabela 33: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 102 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 103 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5f

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	14,8	2,27	s (3H)
2	148,8	-	-
3	-	10,51	s (1H)
4	179,8	-	-
5	-	9,87	s (1H)
6	-	7,98	s (1H)
7	158,0	-	-
8	-	6,94	s (1H)
9	42,6	4,26	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
10	55,2	3,78	s (3H)
1'	129,8	-	-
2'	128,4	7,94	d (*J*= 8,8 Hz, 2H)
3'	113,4	6,92	d (*J*= 8,8 Hz, 2H)
4'	160,3	-	-
1''	140,4	-	-
2''	128,0	7,32	m (2H)
3''	127,0	7,29	d (*J*= 7,2 Hz, 2H)
4''	126,4	7,20	m (1H)

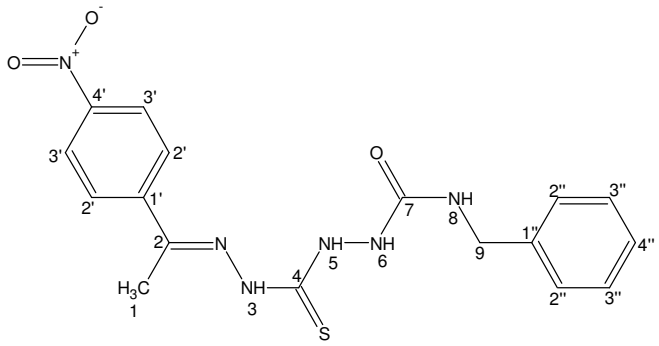
Tabela 34: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 109 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 110 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5g

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,8	2,24	s (3H)
2	149,2	-	-
3	-	10,46	s (1H)
4	179,7	-	-
5	-	9,80	s (1H)
6	-	7,96	s (1H)
7	158,0	-	-
8	-	6,96	t (*J*= 6,1 Hz, 1H)
9	42,6	4,26	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10		9,75	
1'	128,2		-
2'	128,4	7,83	d (*J*= 8,8 Hz, 2H)
3'	114,9	6,76	d (*J*= 8,8 Hz; 2H)
4'	158,8	-	-
1''	140,4	-	-
2''	128,0	7,27-7,33	m (2H)
3''	127,0	7,27-7,33	m (2H)
4''	126,5	7,20	m (1H)

Tabela 35: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 5h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 113 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 114 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 5h

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,9	2,36	s (3H)
2	143,6	-	-
3	-	10,83	s (1H)
4	180,3	-	-
5	-	10,16	s (1H)
6	-	8,05	s (1H)
7	157,9	-	-
8	-	6,98	t (*J*= 6,0 Hz, 1H)
9	42,6	4,26	d (*J*= 6,0 Hz, 2H)
1'	140,4		-
2'	127,9	8,18	d (*J*= 9,0 Hz, 2H)
3'	123,1	8,28	d (*J*= 9,0 Hz, 2H)
4'	147,4	-	-
1''	143,6	-	-
2''	128,0	7,27-7,33	m (2H)
3''	127,0	7,27-7,33	m (2H)
4''	126,4	7,20	m (1H)

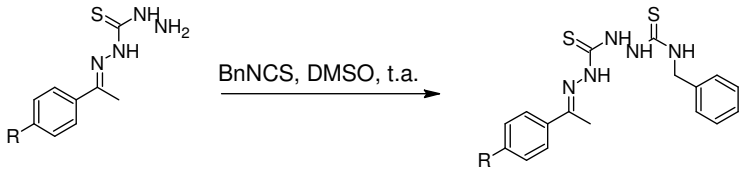
Foram feitos experimentos de espectroscopia no infravermelho e de espectrometria de massas de alta resolução. Os dados de espectroscopia no infravermelho estão discutidos na sessão **3.1.12**, já os experimentos de espectrometria de massas estão apresentados na **Tabela 36** que indica que a massa observada do íon $[M+1]^+$ é similar a massa calculada.

Tabela 36: Dados de espectrometria de massas dos compostos 5a-5h.

Produto	Substituinte	Massa Molecular	Massa Calculada $[M+1]^+$	Massa Observada $[M+1]^+$
5a	F	359,1216	360,1288	360,1288
5b	Cl	375,0920	376,0993	376,0998
5c	Br	419,0415	420,0488	420,0487
5d	H	341,1310	342,1383	342,1382
5e	CH_3	355,1466	356,1539	356,1538
5f	OCH_3	371,1415	372,1488	372,1487
5g	OH	357,1259	358,1332	358,1331
5h	NO_2	386,1161	387,1233	387,1234

3.1.6. Síntese e identificação estrutural das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas (7a-7h)

As hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas **(7a-7h)** foram obtidas a partir de reações entre tiocarbonohidrazidas **3a-3h** com benzilisotiocianato **(Esquema 15).**



3a: R= F
3b: R= Cl
3c: R= Br
3d: R= H
3e: R= CH_3
3f: R= OCH_3
3g: R= OH
3h: R= NO_2

7a: R= F
7b: R= Cl
7c: R= Br
7d: R= H
7e: R= CH_3
7f: R= OCH_3
7g: R= OH
7h: R= NO_2

Esquema 15. Esquema geral de preparação das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas (7a-7h).

Após obtenção os compostos foram purificados por recristalização e apresentaram pureza significativa com excessão de **7b** e **7c**.

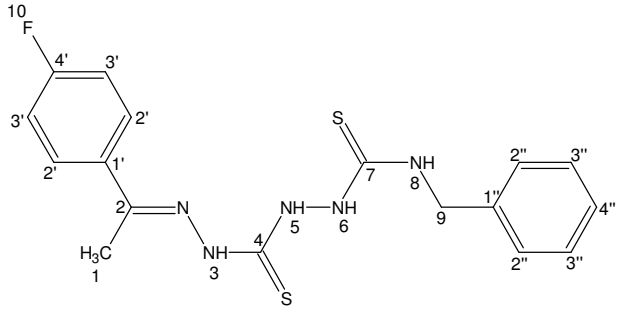
A **Tabela 37** apresenta o ponto de fusão e o rendimento dos compostos e as **Tabelas 38-45** apresentam, respectivamente, os dados espectroscópicos de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **7a-7h**.

Tabela 37: Ponto de fusão e rendimento das hidrazonacarbohidrazidamidas (7a-7h).

Produto	Substituinte	Massa Molecular (g/mol)	p.f. em °C (degradação)*	Rendimento (%)
7a	F	375,0987	203	88
7b	Cl	391,0692	199	87
7c	Br	435,0186	201	91
7d	H	357,1081	208	84
7e	CH_3	371,1238	206	82
7f	OCH_3	387,1187	203	81
7g	OH	373,1031	208	76
7h	NO_2	402,0932	205	94

*Temperatura que ocorre a degradação do composto.

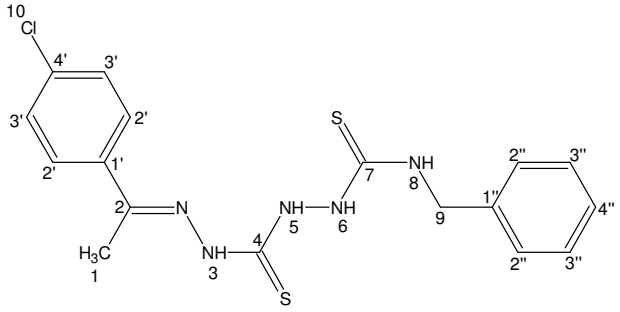
Tabela 38: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 117 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 118 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7a

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	14,0	2,31	s (3H)
2	147,7	-	-
3	-	10,77	s (1H)
4	181,5	-	-
5	-	10,21	s (1H)
6	-	9,48	s (1H)
7	181,5	-	**-**
8	-	8,43	t (*J*= 6,0 Hz, 1H)
9	46,7	4,73	d (*J*= 6,0 Hz, 2H)
1'	133,8		-
2'	129,2 (*J*=8,1)	8,06-8,09	m (2H)
3'	114,9 (*J*=20,8)	7,18-7,21	m (2H)
4'	162,9 (*J*=247,0)	-	-
1''	139,3	-	-
2''	127,8	7,36	d (*J*= 7,3 Hz, 2H)
3''	127,1	7,26	t (*J*= 7,3 Hz, 2H)
4''	126,4	7,18-7,21	m (1H)

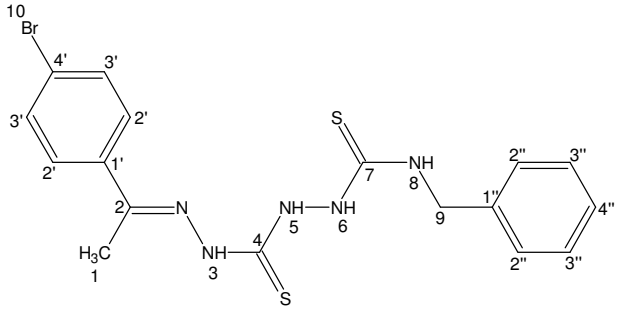
Tabela 39: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 120 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 121 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7b

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,9	2,29	s (3H)
2	147,4	-	-
3		10,82	s (1H)
4	181,6	-	-
5	-	10,25	s (1H)
6	-	9,52	s (1H)
7	181,6	-	**-**
8	-	8,45	t (*J*= 5,8 Hz, 1H)
9	46,7	4,73	d (*J*= 5,8 Hz, 2H)
1'	136,2		-
2'	128,0	8,05	d (*J*= 8,5 Hz, 2H)
3'	127,8	7,42	d (*J*= 8,5 Hz, 2H)
4'	134,0	-	-
1''	139,4	-	-
2''	127,1	7,36	m (2H)
3''	128,7	7,27	t (*J*= 7,3 Hz, 2H)
4''	126,4	7,20	m (1H)

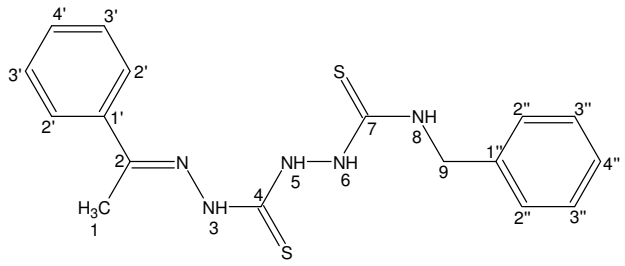
Tabela 40: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 124 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 125 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7c

Posição	RMN ^{13}C δ (ppn	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,8	2,29	s (3H)
2	147,6	-	-
3		10,81	s (1H)
4	181,5	-	-
5	-	10,24	s (1H)
6	-	9,50	s (1H)
7	181,5	-	**-**
8	-	8,44	t (*J*= 5,9 Hz, 1H)
9	46,7	4,73	d (*J*= 5,9 Hz, 2H)
1'	136,5		-
2'	127,8	7,97	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
3'	128,9	7,55	d (*J*= 8,7 Hz, 2H)
4'	122,9	-	-
1''	136,9	-	-
2''	127,1	7,36	m (2H)
3''	131,3	7,26	t (*J*= 7,2 Hz, 2H)
4''	126,4	7,18	t (*J*= 7,0 Hz, 1H)

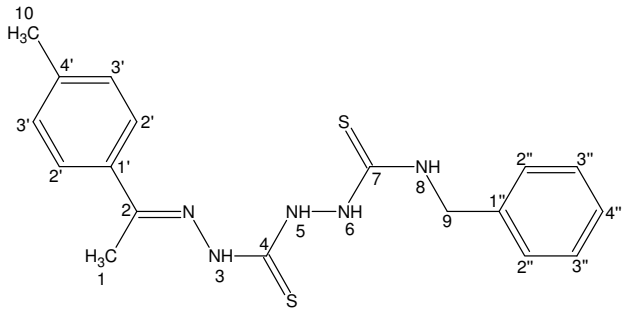
Tabela 41: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7d. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 128 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 129 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7d

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	14,0	2,31	s (3H)
2	148,7	-	-
3	-	10,77	s (1H)
4	181,5	-	-
5	-	10,20	s (1H)
6	-	9,50	s (1H)
7	181,5	-	-
8	-	8,43	t (*J*= 5,9 Hz, 1H)
9	46,7	4,73	d (*J* = 5,9 Hz, 2H)
1'	137,3	-	-
2'	126,8	8,00	dd (^{1}J= 6,6 Hz, ^{2}J= 2,9 Hz, 2H)
3'	127,8	7,35-7,40	m (2H)
4'	129,3	7,35-7,40	m (1H)
1''	139,3	-	-
2''	127,1	7,35-7,40	m (2H)
3''	128,1	7,27	t (*J* = 7,2 Hz, 2H)
4''	126,4	7,18	t (*J*= 7,2 Hz, 1H)

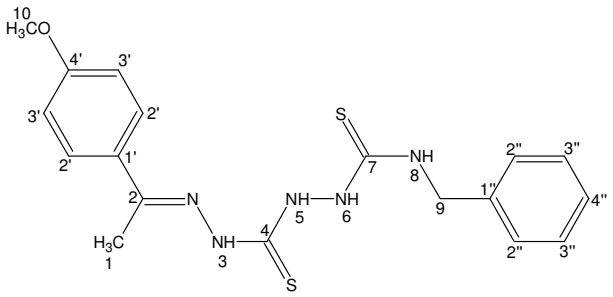
Tabela 42: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7e. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 132 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 133 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7e

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,9	2,28	s (3H)
2	148,9	-	-
3	-	10,72	s (1H)
4	181,5	-	-
5	-	10,17	s (1H)
6	-	9,49	s (1H)
7	181,5	-	**-**
8	-	8,43	t (*J*= 6,0 Hz, 1H)
9	46,7	4,73	d (*J*= 6,0 Hz, 2H)
10	20,8	2,31	s (3H)
1'	134,5	-	-
2'	126,8	7,90	d (*J*= 8,0 Hz, 2H)
3'	128,7	7,17-7,19	m (2H)
4'	139,3	-	-
1''	139,0	-	-
2''	127,1	7,35-7,37	m (2H)
3''	127,8	7,27	t (*J*= 7,2 Hz, 2H)
4''	126,4	7,17-7,19	m (1H)

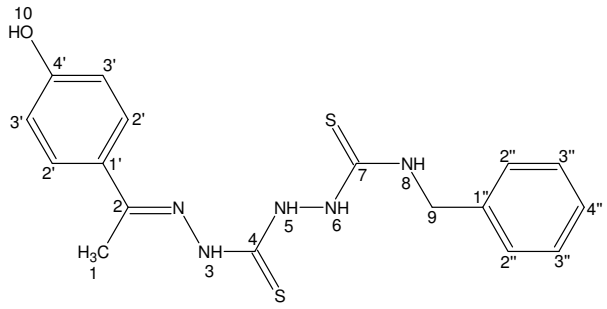
Tabela 43: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7f. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 500 MHz e de ^{13}C a 125 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 136 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 137 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7f

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,9	2,27	s (3H)
2	148,7	-	-
3	-	10,67	s (1H)
4	181,5	-	-
5	-	10,13	s (1H)
6	-	9,45	s (1H)
7	181,5	-	-
8	-	8,41	sl (1H)
9	46,7	4,73	d (*J*= 6,1 Hz, 2H)
10	55,2	3,77	s (3H)
1'	128,4	-	-
2'	127,8	7,96	d (*J*= 8,5 Hz, 2H)
3'	113,4	6,91	d (*J*= 8,5 Hz, 2H)
4'	160,3	-	-
1''	139,4	-	-
2''	127,1	7,36	d (*J* = 7,3 Hz, 2H)
3''	129,7	7,27	t (*J* = 7,3 Hz, 2H)
4''	126,4	7,19	m (1H)

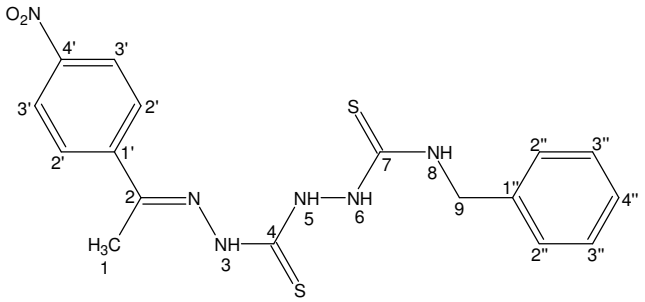
Tabela 44: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7g. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 140 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 141 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7g

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	13,8	2,24	s (3H)
2	148,1	-	-
3	-	10,63	s (1H)
4	181,5	-	-
5	-	10,07	s (1H)
6	-	9,46	s (1H)
7	181,5	-	-
8	-	8,40	t (*J* = 5,9 Hz, 1H)
9	46,7	4,72	d (*J* = 5,9 Hz, 2H)
10	-	9,74	s (1H)
1'	128,2	-	-
2'	128,5	7,85	d (*J* = 8,7 Hz, 2H)
3'	114,8	6,74	d (*J* = 8,7 Hz, 2H)
4'	158,8	-	-
1''	139,3	-	-
2''	127,1	7,37-7,34	m (2H)
3''	127,8	7,26	t (*J* = 7,2 Hz, 2H)
4''	126,4	7,18	m (1H)

Tabela 45: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 7h. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 144 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 145 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 7h

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	14,0	2,36	s (3H)
2	146,0	-	-
3	-	10,99	s (1H)
4	181,4	-	-
5	-	10,38	s (1H)
6	-	9,57	s (1H)
7	181,4	-	-
8	-	8,48	t (*J* = 6,0 Hz, 1H)
9	46,7	4,73	d (*J* = 6,0 Hz, 2H)
1'	143,6	-	-
2'	128,0	8,29	d (*J* = 9,0 Hz, 2H)
3'	123,1	8,17	d (*J* = 9,0 Hz, 2H)
4'	147,4	-	-
1''	139,4	-	-
2''	127,1	7,36	dd (2H)
3''	127,8	7,26	t (*J* = 7,2 Hz, 2H)
4''	126,4	7,18	m (1H)

Os compostos também foram analisados por espectroscopia no infravermelho e por espectrometria de massas de alta resolução, os experimentos de infravermelho estão

discutidos na sessão **3.1.12** e os dados de espectrometria de massas estão apresentados na **Tabela 46**.

Tabela 46: Dados de espectrometria de massas dos compostos 7a-7h.

Produto	Substituinte	Massa Molecular	Massa Calculada $[M+1]^+$	Massa Observada $[M+1]^+$
7a	F	375,0987	376,1060	*
7b	Cl	391,0692	392,0764	392,0760
7c	Br	435,0186	436,0259	436,0247
7d	H	357,1081	358,1154	358,1154
7e	CH_3	371,1238	372,1311	372,1311
7f	OCH_3	387,1187	388,1260	388,1257
7g	OH	373,1031	374,1103	374,1103
7h	NO_2	402,0932	403,1005	403,1003

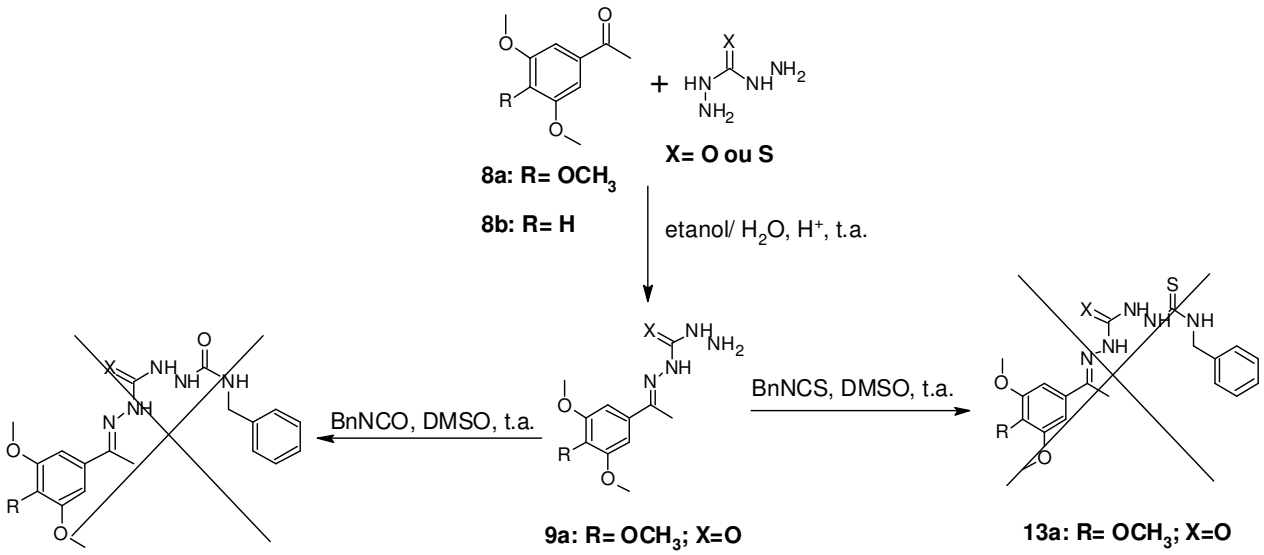
*O espectro não foi obtido com sucesso.

3.1.7. Tentativas de síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas metoxiladas e seus análogos tionados

Na busca por compostos com potencial atividade biológica foram feitas reações para a síntese de hidrazonacarbohidrazidamidas e análogos tionados metoxilados. As reações foram realizadas devido à importância de grupos metoxilas para atividade antitumoral.

Diversos compostos metoxilados são descritos na literatura como potenciais antitumorais, em geral eles apresentam boa atividade e seletividade.[75-78]

Neste contexto, foram realizadas as reações envolvendo compostos dimetoxilados e trimetoxilados de acordo com o **Esquema 16**.



Esquema 16: Tentativas de síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas metoxiladas e seus análogos tionados.

Inicialmente foi feita a síntese das tiocarbonohidrazidas e carbonohidrazidas **(9a, 9b, 10a** e **10b)**, nesta etapa, a tiocarbonohidrazida trimetoxilada e a dimetoxilada foram obtidas em menor tempo em relação aos análogos com oxigênio, isso se deve ao fato de que na tiocarbohidrazida o grupo NH_2 é mais nucleofílico. Estes compostos foram analisados apenas por CCD e utilizados em sequência na próxima etapa, o rendimento das carbonohidrazidas **9a, 9b, 10a** e **10b** estão apresentados na **Tabela 47.**

Tabela 47: Rendimento das reações para a obtenção das carbonohidrazidas 9a, 9b, 10a e 10b.

Produto	Substituinte	Rendimento (%)
9a	3',4',5'-trimetoxi	78
9b	3',5'-dimetoxi	73
10a	3',4',5'-trimetoxi	81
10b	3',5'-dimetoxi	88

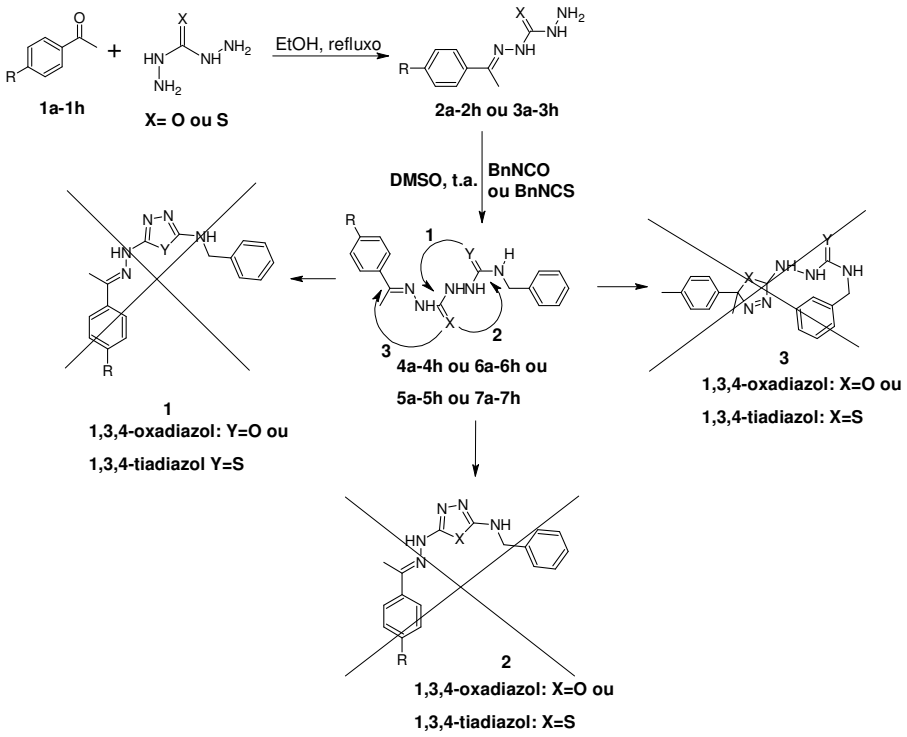
As reações para obtenção dos produtos finais dimetoxilados e trimetoxilados foram testadas em algumas misturas de solventes, pois os intermediários metoxilados não foram completamente solúveis em nenhum solvente, nem mesmo em DMSO. Desta forma, devido à baixa solubilidade das tiocarbonohidrazidas e das carbonohidrazidas, não ocorreu à formação de nenhum produto, isolando-se os respectivos materiais de partida.

3.1.8. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados

Considerando a classe de compostos hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos, é possível perceber a presença de quatro nitrogênios com pares de elétrons livres, que podem ser usados para atacar uma região eletrofílica, e três centros eletrofílicos: um centro de carbono imínico e outros dois em carbonila ou tiocarbonila. Tais propriedades estruturais inspiraram tentativas de ciclização destes compostos, já que compostos heterocíclos constituem uma das mais importantes divisões da química orgânica clássica. [79-83]

A importância de heterocíclos não se resume ao interesse farmacológico, pois também envolve a aplicação em inúmeras áreas, por exemplo, eles podem ser utilizados como pesticidas, inseticidas e rodenticidas. No entanto, a atividade farmacológica é a principal aplicação, já que muitos fármacos utilizados contêm em suas estruturas anéis heterocíclicos.[80-93]

Nas reações para obtenção de heterocíclos esperava-se a formação de 1,3,4-oxadiazóis ou 1,3,4-tiadiazóis **(Esquema 17)**.



Esquema 17. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados.

No entanto, em nenhuma das tentativas de ciclização obteve-se o produto desejado. As reações foram realizadas com diferentes procedimentos, como descrito na **Tabela 48**. Pode-se observar que, de uma forma geral, obteve-se a respectiva hidrazona, a respectiva acetofenona, a degradação do material de partida ou não ocorreu à reação.

Tabela 48: Metodologias utilizadas na tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados.

Reação	Material de Partida	Procedimento Experimental Nº	Metodologia	Produto
1	**Diferentes compostos das séries 4, 6, 5 e 7**	**5.2.14.**	Referência 94	Acetofenona
2		**5.2.15.**	Referência 95	Não reagiu
3		**5.2.16.**	Referência 96	Hidrazona
4		**5.2.17.**	Referência 96 (adaptada)	Degradou
5		**5.2.18.**	Referência 97	Degradou

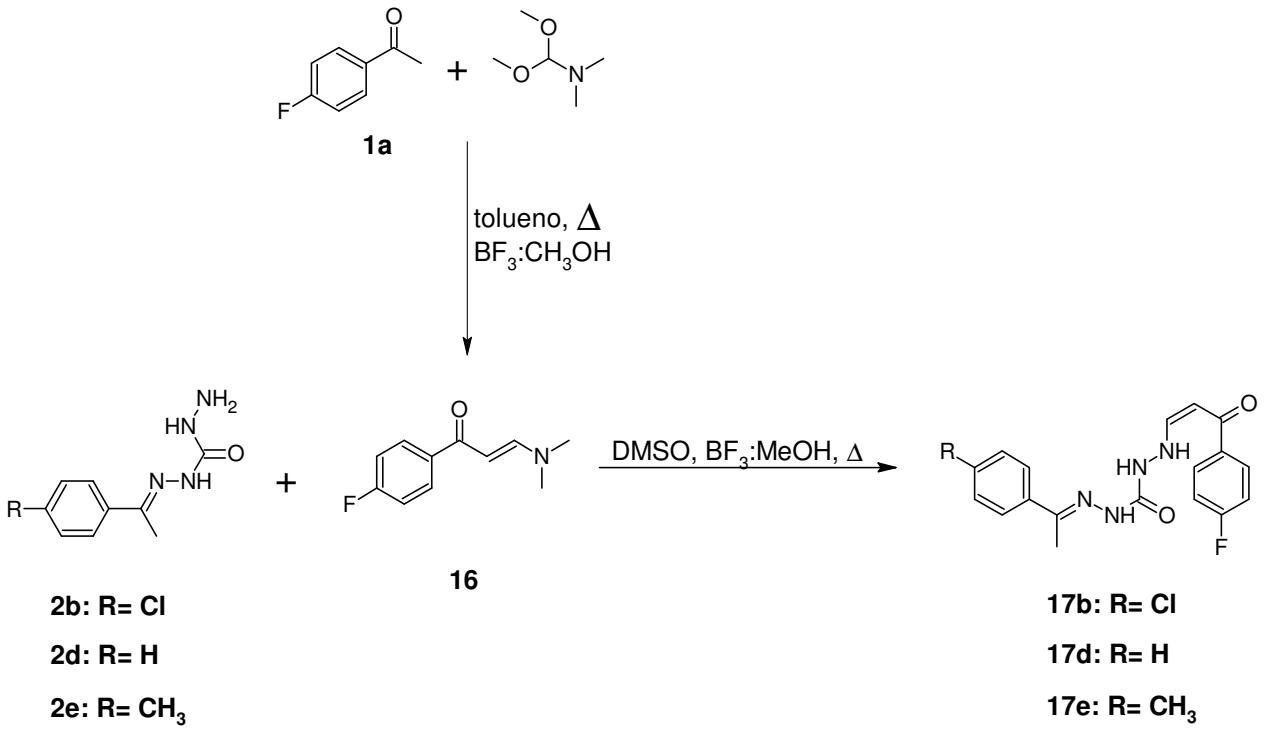
3.1.9. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazidas

Na tentativa de obter heterocíclos utilizou - se outra metodologia: a reação de carbonohidrazida com 4-fluor-enaminona.

O uso da enaninona foi devido às características peculiares que este composto possui. Enaminonas apresentam um sistema conjugado, por isso são consideradas compostos 1,3-dicarbonílico, elas contêm três centros nucleofílicos e dois centros eletrofílicos o que faz com que estes compostos reajam com eletrófilos e nucleófilos.

Enaminonas são reagentes extremamente versáteis e podem ser utilizadas como intermediários na síntese de heterocíclos, por esses e outros motivos tem recebido considerável atenção nos últimos anos.[98-100] São hetereocíclos sintetizados a partir de enaminonas alcaloides carbazolequinonas, pirróis, benzodiazepinos, pirazóis, pirimidinas e isoxazóis.[101-105]

Primeiramente foi feita a síntese da 4-fluor-enaminona através da condensação entre 4-fluor-acetofenona e N,N-dimetilformamida dimetilacetal, utilizando como catalisador BF_3:CH_3OH e como solvente tolueno. Na sequência foi realizada a reação da 4-fluor-enaminona com a carbonohodrazida, utilizando-se BF_3:CH_3OH como catalisador, DMSO como solvente e temperatura de 90ºC **(Esquema 18)**.



Esquema 18. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazidas.

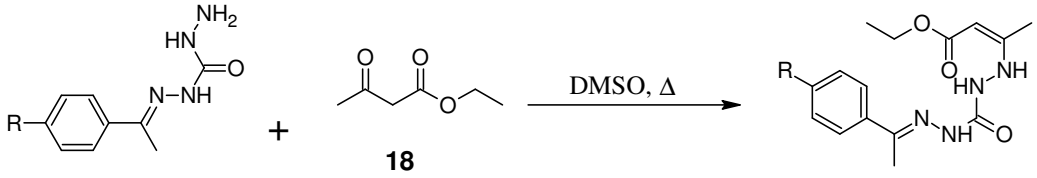
Esperava-se que ocorresse a condensação seguida por ciclização, no entanto ocorreu somente a condensação da enaminona com carbonohidrazida. A reação formou uma mistura complexa de produtos que foram purificados obtendo-se o produto de condensação. Os produtos foram caracterizados através de RMN de ^{13}C e ^{1}H, utilizando-se $CDCl_3$ como solvente. Nos espectros de RMN de ^{1}H foram observados dois sinais de hidrogênios vinílicos, um com deslocamento químico próximo de 5,90 ppm e o outro próximo de 7,60 ppm. Os compostos apresentaram na região de hidrogênios aromáticos: um tripleto e um quarteto referentes aos hidrogênios aromáticos do anel substituído na posição para com flúor e dois dubletos referentes aos hidrogênios do anel para substituído oriundo da carbonohidrazida. Através do espectro de hidrogênio também foi possível observar a formação do isômero *cis*, isso porque a constante de acoplamento dos hidrogênios vinílicos foi em torno de 7,90 Hz.

Os espectros de RMN de ^{13}C apresentaram os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, os quais foram em torno de 91,00 e 150,00 ppm. Outros sinais característicos destes compostos é o referente ao carbono carbonílico, ligado ao anel

aromático e ao carbono vinílico próximo de 189,00 ppm e o sinal do carbono imínico em torno de 148,00 ppm.

3.1.10. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação do acetoacetato de etila com carbonohidrazidas

Como outra tentativa de ciclização, realizou-se a reação de carbonohidrazidas com acetoacetato de etila **(Esquema 19)**.



2b: R= Cl

2e: R= CH_3

19b: R= Cl

19e: R= CH_3

Esquema 19. Tentativas de obtenção de heterocíclos a partir da reação entre acetoacetato de etila e carbonohidrazidas.

No entanto, neste caso também ocorreu somente a condensação. A mistura obtida da reação era bastante complexa com vários produtos formados e após purificação obteve-se o produto de condensação na forma de um dos tautômeros.

O produto de condensação foi confirmado através de dados espectroscópicos de RMN de ^{1}H e de ^{13}C. No espectro de hidrogênio observou-se a presença de um hidrogênio vinílico em torno de 4,70 ppm, o que confirmou a forma tautomérica. No espectro de carbono observou-se o sinal da carbonila de éster em torno de 170,00 ppm, o sinal da carbonila de amida em torno de 159,00 ppm, o sinal do carbono imínico em torno de 144,00 ppm, o sinal do carbono vinílico em torno de 85,00 ppm, três sinais referentes a metilas e um sinal em torno de 59,00 ppm referente ao carbono do grupo metileno.

3.1.11. Discussão da identificação estrutural dos compostos da série 2

Esses compostos possuem três sinais referentes a hidrogênio ligado a nitrogênio, tais picos aparecem em torno de 9,00, 8,00 e 4,00 ppm, eles são largos e fracos devido ao alargamento quadrupolar.[106]

Em relação aos hidrogênios do anel aromático, por causa do campo anisotrópico, os sinais são em torno de 7,00 ppm. [106]

O carbono imínico apresenta sinal próximo de 144,00 ppm, valor característico deste grupamento, já o carbono da carbonila aparece em torno de 157,00 ppm, tratando-se de carbonila é um pico relativamente protegido devido o efeito doador de elétrons (ressonância) do átomo de nitrogênio.

O espectro de carbono e hidrogênio do composto **2a** apresenta os sinais de 2', 3' e 4'como dubletos devido ao acoplamento com o átomo de flúor.

3.1.12. Discussão da identificação estrutural dos compostos das séries 4, 5, 6 e 7

Os compostos das séries **4**, **5**, **6** e **7** apresentam características em comum quanto aos sinais de RMN de ^{1}H e ^{13}C.

Todos os compostos apresentam 4 sinais referentes a NH, em todos os compostos o NH-3 é o mais desprotegido por estar entre o grupo imínico e carbonila ou tiocarbonila, o NH-8 apresenta o valor mais protegido por ser vizinho a carbonila ou tiocarbonila e um grupo benzílico e os NH-5 e NH-6 apresentam valores intermediários.

O deslocamento químico dos grupos NH também é afetado por estarem próximos a carbonilas ou tiocarbonilas, no geral, os próximos a carbonilas são mais protegidos e os próximos a tiocarbonila são desprotegidos.

Esses prótons sofrem de alargamento quadrupolar por estarem diretamente ligados a nitrogênio e devido a esse efeito os sinais são largos e fracos. [106]

Em relação aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, todos apresentam um deslocamento químico característico de H benzênico, em geral os picos são perto de 7,00 ppm, eles são desblindados por causa do campo anisotrópico gerado pelos elétrons π do anel. [106]

O anel monosubstituído de todos os compostos apresenta padrão de segunda ordem.

Já os anéis parassubstituídos possuem o grupo imínico e outro grupo na posição *para* (F ou Cl ou Br ou CH_3 ou OCH_3 ou OH ou NO_2). Nesses anéis existe um plano de simetria que deixa quimicamente equivalente os hidrogênios em lados opostos, apesar desses hidrogênios não serem magneticamente equivalentes. Para esses compostos, no geral, foram obtidos dois dubletos. [106]

Os grupos que retiram elétrons, como o grupo imínico, desblindam os hidrogênios ligados ao anel ao retirarem densidade eletrônica pela interação de ressonância, e, de forma oposta, grupos que doam elétrons aumentam a blindagem desses hidrogênios. [106]

Considerando o efeito retirador de elétrons do grupo imínico, todos os compostos com substituintes: Cl, Br, OH, OCH_3, CH_3, apresentam os H-2' mais desprotegidos que os H-3'.

Já os compostos com o grupo NO_2 em *para* apresentam ambos os grupos de hidrogênios (H-2' e H-3') mais desprotegidos, indicando deslocamento químico com o mesmo valor ou muito próximos.

Os hidrogênios benzílicos também são desblindados pelo campo anisotrópico do anel, mas como ficam mais distantes, o efeito é menor, eles apresentaram picos em torno de 4,00 ppm que foram apresentados como dubletos por acoplarem com o hidrogênio ligado ao nitrogênio. [106]

Os carbonos sem prótons ligado*, ipso,* possuem um pico muito fraco decorrente do longo tempo de relaxação e de um fraco *NOE*. Além desta característica, os sinais do carbono das carbonilas, tiocarbonilas e grupos imínicos são consideravelmente desprotegidos devido ao efeito de ressonância que ocorre nos grupos C=O, C=S e C=N. Já os carbonos *ipso* 1' e 1'' apresentam sinais próximos de 130,00 – 140,00 ppm. E por fim, os carbonos ipso α ao substtuinte *para* sofrem o efeito de cada um dos substituintes: os carbonos que estão α ao flúor ou ao cloro ou ao grupo NO_2 sofrem desproteção devido à eletronegatividade, os carbonos α a $–OCH_3$ ou a OH apresentam sinais característicos de carbono ligado a oxigênio (próximo de 160,00 ppm) e o carbono α ao Br sofre o efeito do átomo pesado e por isso é mais protegido. [106]

Os carbonos imínicos apresentam deslocamento entre 144,00 e 148,00 ppm, e, são afetados pela carbonila ou tiocarbonila, os grupos imínicos próximos de carbonila são os mais protegidos e os próximos de tiocarbonila os mais desprotegidos. Essa diferença ocorre porque a transição de elétrons $n \rightarrow \pi^*$ no átomo de enxofre é mais difícil do que a mesma transição no átomo de oxigênio, a transição de elétrons entre átomos de períodos diferentes é mais difícil, desta forma o efeito de ressonância do oxigênio é maior do que o do enxofre. [106]

Em relação aos sinais dos carbonos metínicos aromáticos, de forma geral, os compostos apresentam os sinais próximos de 126,00 e 128,00 ppm, as exceções são para os carbonos *orto* a $–OCH_3$, -OH, $-NO_2$ e -F que são mais protegidos e os carbonos *orto* a Br que são mais

desprotegidos. O C3' *orto* ao OCH_3 sofre o efeito γ e de ressonância, o C3' *orto* a NO_2 sofre o efeito γ, o C3' *orto* a OH sofre efeito de ressonância, o C3' *orto* a F sofre efeito de ressonância e o C3' *orto* a Br sofre efeito de desproteção devido ao efeito β.

Em relação aos compostos substituídos com flúor, é observado um acoplamento heteronuclear do carbono 13 com flúor 19, tal acoplamento é observado mesmo quando o desacoplador de prótons esta ligado. Desta forma, observasse os dubletos para os carbonos 1', 2', 3' e 4'. [106]

Os experimentos bidimensionais (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) foram realizados para alguns compostos e úteis para elucidar sinais específicos.

Em relação aos espectros de prótons, os experimentos de COSY foram importantes para a elucidação dos sinais de NH e os experimentos de NOESY foram utilizados na caracterização dos hidrogênios metínicos aromáticos, na elucidação dos NH e também no estudo da configuração. Sobre a configuração, observa-se no NOESY interação entre os hidrogênios da metila e o NH vizinho ao nitrogênio imínico, o que sugere que as moléculas apresentam configuração E.

Os experimentos de HSQC foram utilizados na identificação de alguns sinais de carbono e os experimentos de HMBC na confirmação dos sinais de NH e dos carbonos sp_2.

Os experimentos de espectroscopia no infravermelho para as séries **4**, **5**, **6** e **7** mostraram perfis semelhantes.

Em relação aos anéis benzênicos, os compostos mostraram absorção de estiramento do anel, aos pares, em torno de 1600 cm^{-1} e 1470 cm^{-1}.

Já as bandas de absorção em torno de 2000- 1667 cm^{-1} que são utilizadas para avaliar a substituição do anel não foram analisadas porque foram cobertas pela banda da carbonila. Essas absorções são fracas de combinação e harmônicas.

Os compostos que possuem carbonila apresentam banda forte de estiramento da ligação C=O que aparece por volta de 1650 cm^{-1}.

Esta banda de estiramento de amida aparece em uma absorção mais baixa do que as outras carbonilas de grupos derivados dos ácidos carboxílicos, esse fato é devido ao átomo de nitrogênio (ligado a C=O) ser menos eletronegativo do que o oxigênio, por isso a ressonância nas amidas é mais pronunciada, o que faz a absorção ser em valor mais baixo. [106]

Uma banda forte referente à amida é a banda de dobramento em aproximadamente 1550 cm^{-1}, estas são atribuídas a uma combinação de uma banda de estiramento C-N com uma banda de dobramento N-H. [106]

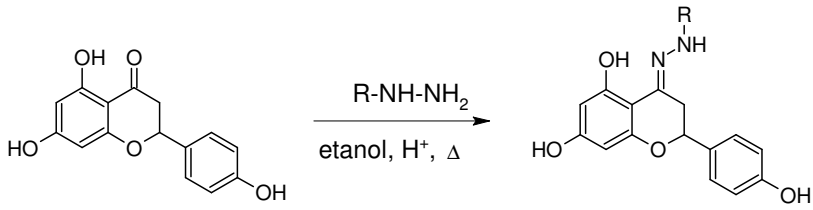
As amidas secundárias mostram uma banda de estiramento de aproximadamente 3300 cm^{-1} e de 3100 cm^{-1}, esta última é atribuída como uma harmônica da banda de 1550 cm^{-1}. [106]

3.2. Síntese, identificação estrutural e avaliação teórica da preferência conformacional de hidrazonas derivadas da naringenina

3.2.1. Síntese e identificação estrutural dos compostos 21a-21c e 22

Paralelamente aos trabalhos dos compostos hidrazonacarbohidrazidamidas e seus derivados tionados foi desenvolvido um projeto sobre a naringenina e alguns derivados nitrogenados.

Considerando que o composto fenilhidrazona da naringenina dimetoxilada possui atividade anticancerígena, realizou-se a síntese de hidrazonas[68] da naringenina como representado no **Esquema 20** e a síntese da carbonohidrazida da naringenina como representado no **Esquema 21**.



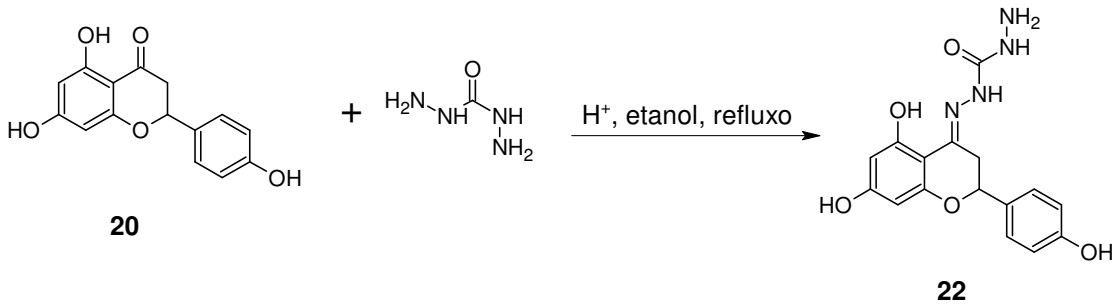
20

21a: R= fenil

21b: R= H

21c: R= 2,4-dinitrofenil

Esquema 20. Síntese de hidrazonas da naringenina.



Esquema 21. Síntese da carbonohidrazida da naringenina.

A síntese da carbonohidrazida da naringenina foi inicialmente testada à temperatura ambiente e desta forma não ocorreu à formação do produto, isolando-se os materiais de partida. Testou-se a reação novamente só que utilizando refluxo em etanol e quando feita desta forma, em poucas horas de reação observa-se a formação da hidrazona da naringenina. O produto desejado foi obtido somente quando a reação foi realizada em etanol, a 50ºC, com duração de 48 horas.

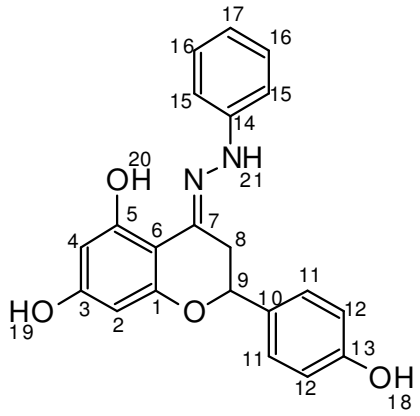
Quanto à hidrazonas, estas foram obtidas em bons rendimentos e um resumo das condições experimentais está representado na **Tabela 49**.

Tabela 49: Dados experimentais para a obtenção das hidrazonas.

Composto	**21ª**	**21b**	**21c**
Naringenina (gramas)	1,0	1,0	1,0
Hidrazina substituída	Fenilhidrazina	Hidrazina	2,4-dinitrofenilhidrazina
Hidrazina (gramas ou mililitros)	0,43mL	0,25mL	0,87gramas
Tempo de reação (horas)	36	24	36
Rendim. (%)	90	98	95
Forma física	Sólido	Sólido	Sólido
Cor	Amarelo Claro	Amarelo Forte	Laranja avermelhado

Os derivados da naringenina **(21a, 21b, 21c** e **22)** foram identificados por RMN de ^{1}H e ^{13}C, e, também por espectrometria de massas. Os dados de RMN estão representados, respectivamente, nas **Tabelas 50- 53.**

Tabela 50: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 21a. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 148 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 149 refere-se à RMN ^{13}C.

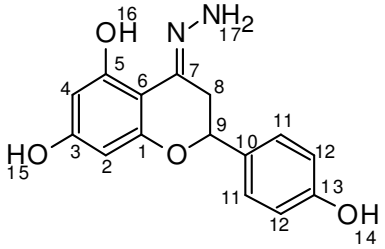


Composto 21a

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	159,2	-	-
2	95,1	5,95	d (J = 2,3 Hz, 1H)
3	159,7	-	-
4	98,8	5,88	d (J = 2,3 Hz, 1H)
5	157,7	-	-
6	96,5	-	-
7	145,1	-	-
8	31,8	3,28 2,82	dd (^{21}J = 16,9 Hz, ^{3}J = 2,4 Hz, 1H) dd (^{2}J = 16,9 Hz, ^{3}J = 12,0 Hz, 1H)
9	75,9	5,08	dd (^{2}J = 12,0 Hz, ^{3}J = 2,4 Hz, 1H)
10	130,2	-	-
11	128,0	7,34	d (J = 8,4 Hz, 2H)
12	115,1	6,97	d (J = 7,7 Hz, 2H)
13	157,5	-	-

14	144,8	-	-
15	112,0	6,76 - 6,83	m (3H)
16	129,2	7,24	t (*J* = 7,8 Hz, 2H)
17	119,2	6,76 - 6,83	m (3H)
18	-	9,56	s (1H)
19	-	9,78	s (1H)
20	-	12,52	s (1H)
21	-	9,33	s (1H)

Tabela 51: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 21b. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 151 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 152 refere-se à RMN ^{13}C.

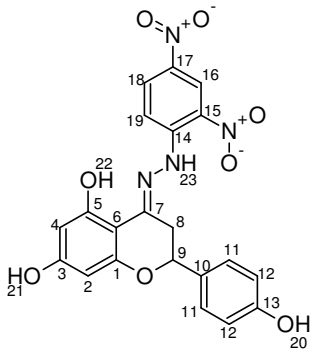


Composto 21b

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	161,7	-	-
2	95,3	5,88	s (2H)
3	162,8	-	-
4	96,5	5,88	s (2H)
5	159,9	-	-
6	98,5	-	-
7	162,1	-	-
8	32,4	3,12	m (2H)
9	76,5	5,14	m (1H)
10	129,6	-	-
11	128,2	7,30	d (*J* = 8,1 Hz, 2H)

12	115,2	6,79	d (*J* = 8,1 Hz, 2H)
13	157,6	-	-
14	-	12,87	-
15	-	12,87	-
16	-	9,62	-
17	-	10,27	-

Tabela 52: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 21c. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 155 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 156 refere-se à RMN ^{13}C.

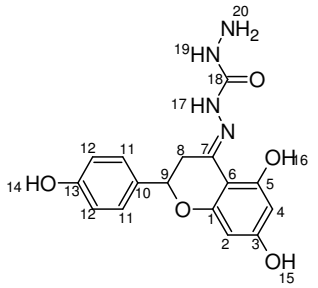


Composto 21c

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	159,2	-	-
2	95,1	5,98	d (*J* = 2,0 Hz, 1H)
3	159,7	-	-
4	98,8	5,92	d (*J* = 2,0 Hz, 1H)
5	157,8	-	-
6	96,5	-	-
7	145,1	-	-
8	31,8	3,18-3,26	m (2H)
9	75,9	5,09	m (1H)
10	128,1	-	-
11	128,1	7,31	d (*J* = 8,1 Hz, 2H)

12	115,1	6,80	d (*J* = 8,1 Hz, 2H)
13	157,5	-	-
14	144,8	-	-
15	129,3	-	-
16	119,2	8,86	d (*J* = 2,7 Hz, 1H)
17	130,2	-	-
18	130,2	8,44	dd (^1J = 9,6 Hz, ^2J = 2,7 Hz, 1H)
19	112,0	7,48	d (*J* = 9,6 Hz, 1H)
20	-	9,61	s (1H)
21	-	10,28	s (1H)
22	-	11,02	s (1H)
23	-	11,79	s (1H)

Tabela 53: Deslocamentos químicos (ppm) apresentados para o composto 22. O espectro de RMN de ^{1}H foi obtido a 300 MHz e de ^{13}C a 75 MHz. O sinal residual do solvente (DMSO) foi usado como referência interna. Na seção de espectros, espectro 158 refere-se à RMN ^{1}H e espectro 159 refere-se à RMN ^{13}C.



Composto 22

Posição	RMN ^{13}C δ (ppm)	RMN ^{1}H δ (ppm)	Multiplicidade
1	158,2	-	-
2	94,8	5,88	d (*J* = 2,0 Hz, 1H)
3	159,9	-	-
4	98,3	5,82	d (*J* = 2,0 Hz, 1H)
5	157,5	-	-
6	96,6	-	-

7	147,8	-	-
8	31,2	2,99 2,80	dd (^1J = 16,9 Hz, ^2J = 2,4 Hz, 1H) dd (^1J = 16,9 Hz, ^2J = 12,1 Hz, 1H)
9	75,8	5,01 - 5,04	m (1H)
10	129,8	-	-
11	128,0	7,29	d (J = 8,3 Hz, 2H)
12	115,1	6,78	d (J = 8,3 Hz, 2H)
13	156,7	-	-
14	-	9,54	s (1H)
15	-	9,79	s (1H)
16	-	12,61	s (1H)
17	-	7,45	s (1H)
18	160,2	-	-
19	-	7,45	s (1H)
20	-	4,20	sl (2H)

Os compostos **21a, 21b, 21c e 22** também foram identificados por espectrometria de massas de alta resolução.

Os dados de massas estão apresentados na **Tabela 54.**

Tabela 54: Dados de espectrometria de massas dos compostos 21a-21c e 22.

Produto	**Substituinte**	**Massa Molecular**	**Massa Calculada $[M+1]^+$**	**Massa Observada $[M+1]^+$**
21a	Fenil hidrazona	362,1266	363,1339	363,1339
21b	Hidrazona	286,0953	287,1026	287,1026
21c	2,4-dinitrofenil Hidrazona	452,0968	453,1040	453,1041
22	Carbodihidrazida	344,1120	345,1193	345,1199

3.2.2. Discussão da identificação estrutural dos compostos 21a-21c e 22

Todos esses compostos apresentam sinais semelhantes de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Nos espectros de carbono, os carbonos metilênicos apresentam sinais em torno de 31,00 ppm e os carbonos imínicos em torno de 144,00 – 147,00 ppm.

Os Carbonos 1, 3, 5 e 13 apresentam valor típico de carbono ligado a oxigênio, próximo de 156,00 – 159,00 ppm.

Em relação ao anel benzênico *para* substituído, observa-se um padrão clássico de duplo dupleto, onde o H do carbono *orto* a OH é mais protegido do que o *meta* a OH. [106]

Ambos os hidrogênios 2 e 4 aparecem como dupletos em torno de 5,80 ppm e com acoplamento *meta*.

Os hidrogênios 8 e 9 acoplam entre si, o H9 axial com H8 axial e H9 axial com H8 equatorial. O H8 axial acopla com H9 com constante em torno de 12,00 ppm, tal átomo de hidrogênio tem sinal mais protegido do que o hidrogênio equatorial. Já o H8 da posição equatorial acopla com o H9 com constante em torno de 2,00 ppm.

Os hidrogênios do grupo CH_2 aparecem com sinais abaixo de 3,00 ppm.

3.2.3. Avaliação teórica da preferência conformacional de hidrazonas derivadas da naringenina

Considerando que a conformação de uma molécula está diretamente relacionada com sua atividade biológica[71] analisou-se por meio de cálculos teóricos de estrutura eletrônica, a preferência conformacional da naringenina e dos isômeros E e Z das hidrazonas derivadas da hidrazina (NH-E e NH-Z) e da fenilhidrazina (NF-E e NF-Z).

A naringenina possui poucas ligações com liberdade de rotação, e a que mais influencia na conformação da molécula é a ligação do anel B ao C, diedro d1 na **Figura 12**. Por isso a construção da curva de energia potencial em relação a esse diedro foi o primeiro passo para a otimização das estruturas. Contudo, o anel C da naringenina pode assumir duas conformações, as quais podem influenciar a energia da molécula, sendo que em uma dessas conformações o anel B fica na posição axial e na outra fica na posição equatorial. A curva de energia potencial em relação a este diedro então foi calculada para as duas conformações. Para ambos os casos foram obtidos dois mínimos, com energia praticamente iguais, sendo a única diferença a posição da hidroxila ligada ao anel B. Também foi feito o giro do diedro para as hidroxilas e as estruturas de mínimo foram otimizadas **(Figura 12)**.

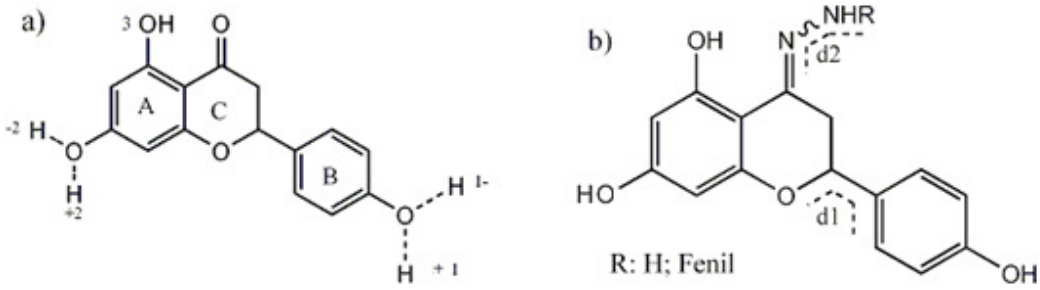


Figura 12. a) Naringenina, mostrando a variação das hidroxilas b) hidrazonas derivadas da naringenina, isomeros E e Z.

Os resultados relacionando a conformação do anel, a orientação das hidroxilas (1 e 2) e a energia dos confôrmeros estão apresentados na **Tabela 55**.

Tabela 55. Dados de energia relativa dos confôrmeros da naringenina.

Conformação do Anel	Orientação da Hidroxila 1	Orientação da Hidroxila 2	ΔE (KJ/mol)
Axial	(+)	(+)	0,34
		(-)	0,57
	(-)	(+)	0,67
		(-)	1,04
Equatorial	(+)	(+)	0,10
		(-)	0,00
	(-)	(+)	0,40
		(-)	0,34

As otimizações das quatro hidrazonas foram feitas a partir das estruturas otimizadas da naringenina. De todas as estruturas inicialmente propostas, apenas uma delas para cada composto foi identificada como majoritária, com mais de 99% de predominância, com exceção para a NH-E, que apresentou três conformações com energias muito próximas.

Para os isômeros E (NH-E e NF-E) a preferência conformacional foi para a posição equatorial, enquanto que para os isômeros Z (NH-Z e NF-Z) a preferência foi para a posição axial. No caso específico da NH-E houve mais de um confôrmero, entretanto os dois mais estáveis possuem a conformação equatorial, sendo que a predominância desta posição é maior que 99% **(Tabela 56)**.

Tabela 56. Dados de energia relativa dos confôrmeros mais estáveis da NH-E.

Estruturas Otimizadas	Conformação do anel C	ΔE (KJ/mol)
I	Equatorial	0,00
II	Equatorial	0,36
III	Axial	1,63

Observando-se as estruturas otimizadas, na **Figura 13**, percebe-se que a hidroxila 3 está orientada para o grupo hidrazona, sugerindo a existência de uma interação de hidrogênio. Os isômeros Z tendem a formar um anel de sete membros, o que causa uma pequena distorção no anel C, deixando a posição axial mais estável **(Figura 13-B)**. No isômero E não há essa distorção e a posição equatorial passa a ser a mais estável **(Figura 13-A).**

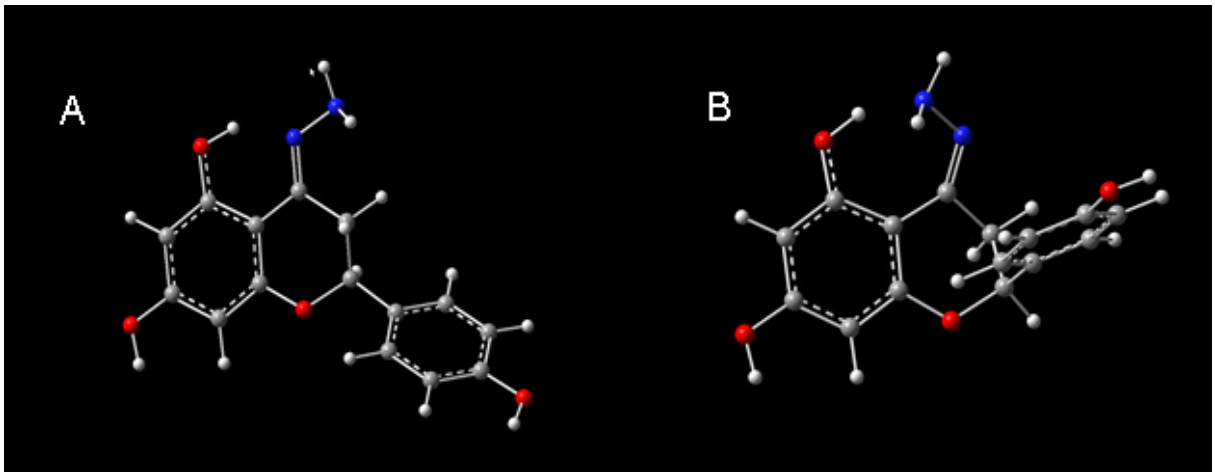


Figura 13. Estruturas otimizadas mostrando a conformação mais estável A) NH-E B) NH-Z.

Os cálculos realizados mostraram que a adição de um grupo substituinte diferente influencia a conformação da molécula de forma significativa. A preferência conformacional para as hidrazonas derivadas da naringenina foi semelhante para os isômeros E e Z, sendo que para o isômero E a posição equatorial do anel B é predominante e para o Z a posição axial é majoritária.

3.3. Atividade biológica

Alguns compostos deste trabalho foram submetidos a ensaios de atividade antibiótica, antiproliferativa em linhagens de células tumorais, contra doença de chagas e contra leishmaniose. Também foram submetidos a ensaios biológicos para o estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos.

3.3.1. Atividade antiproliferativa em linhagens de células tumorais

A atividade antitumoral dos compostos **4a-4h** e **6a-6h** foi avaliada *in vitro* contra 7 linhagens de células tumorais humanas: glioma (U251); rim (786-0); pulmão – tipo não-pequenas células (NCI-H460); próstata (PC-3); ovário (OVCAR-03); colon (HT29) e queratinócito (HaCat). Os ensaios foram realizados no CQPBA – Unicamp, sob a supervisão do prof. Dr. João Ernesto.

A metodologia utilizada para a leitura espectrofotométrica aferiu a porcentagem de crescimento de proteínas celulares coradas com Sulforrodamina B (SRB), que é um corante aniônico de coloração rosa brilhante.

Esse corante é capaz de ligar-se às terminações básicas de resíduos dos aminoácidos protéicos de células vivas fixadas com ácido tricoloroacético (TCA), sendo assim o ensaio é independente do metabolismo celular e permite uma quantificação sensível de proteínas de modo linear com o número de células da cultura. O ensaio de SRB é consideravelmente rápido, simples e apresenta sensibilidade comparável àquelas das metodologias fluorescentes e superior aos ensaios que utilizam corantes visíveis, mesmo em baixas concentrações celulares (1000 a 2500 células por compartimento).[107]

Este ensaio permite avaliar a atividade antitumoral através da exposição de células tumorais humanas, em fase exponencial de crescimento em diferentes concentrações da amostra e verificar se essa exposição induziu uma interrupção na taxa de crescimento sem morte celular (atividade citostática) ou se provocou a morte celular (atividade citocida).[108]

O quimioterápico doxorrubicina foi empregado como controle positivo. Mais do que um padrão de comparação, o objetivo principal do uso desse controle foi verificar se todas as linhagens empregadas mantinham o perfil de resposta ao quimioterápico. Isto porque com as sucessivas passagens necessárias para a manutenção da cultura de células, existe a possibilidade de mutação da linhagem em cultivo, e essa mutação poderia ser detectada pela mudança de resposta frente à doxorrubicina.

Além disso, a fim de se minimizar a ocorrência de mutações, as linhagens só são perpetuadas por no máximo 20 passagens, quando então são substituídas por novas células da mesma linhagem, que estavam mantidas congeladas.

Para mensurar a atividade foi calculada uma concentração efetiva denominada GI_{50} (concentração que inibe 50% do crescimento celular), esse foi o parâmetro utilizado como resposta à avaliação para cada composto e linhagem de célula testada.

Os valores de MG-MID (*mean-graph midpoint* – ponto médio do gráfico) para o GI_{50} foram calculados para todos os compostos e para a doxorrubicina. Esses valores fornecem a atividade média de cada composto contra todas as linhagens celulares estudadas. O cálculo foi realizado através da média entre os logarítmos dos valores de GI_{50}, apresentados por cada

composto para cada uma das 7 linhagens celulares avaliadas, seguido do cálculo do anti-logarítmo desta média.

Também foi calculada a seletividade (δ) de cada composto frente às células tumorais testadas. Segundo o que é reportado na literatura,[102] este cálculo é feito dividindo-se os valores de MG-MID pelo valor de GI_{50} referente a uma linhagem celular em particular. A seletividade é considerada baixa se δ<10, moderada se 10<δ<100 e elevada se δ>100. Os valores de seletividade serão apresentados apenas quando esta for moderada ou elevada.

Os valores de GI_{50}, GI_{50} (MG-MID) e δGI_{50} para os compostos **4a-4h** e **6a-6h** estão apresentados, respectivamente, nas **Tabelas 57 e 58**. A doxorrubicina (DR) é apresentada em ambas as tabelas e utilizada como padrão de controle positivo.

Tabela 57: Valores de GI_{50} (μM), GI_{50} (MG-MID) (μM) e δGI_{50} (valor entre parênteses) para os compostos DR e 4a – 4h.

Composto	U251	786-0	NCI-H460	PC-3	OVCAR-03	HT29	HaCat	MG-MID
4a	>250	>250	>250	>250	63,5	>250	>250	199,52
4b	>250	27,4	>250	>250	>250	>250	>250	177,82
4c	>250	115,7	>250	>250	30,6	>250	>250	162,18
4d	175,3	29,8	>250	109,1	30,9	>250	>250	112,20
4e	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	245,47
4f	>250	2,9 (32,17)	>250	>250	27,1	>250	>250	93,32
4g	70,7	2,8 (10,53)	52,8	28,9	26,9	73,5	38,5	29,51
4h	>250	12,7	>250	34,5	29,4	>250	35,6	67,60
DR	0,030	0,027	<0,025	0,13	0,27	0,30	0,066	0,07

Tabela 58: Valores de GI_{50} (μM), GI_{50} (MG-MID) (μM) e δGI_{50} (valor entre parênteses) para os compostos DR e 6a – 6h.

Composto	U251	786-0	NCI-H460	PC-3	OVCAR-03	HT29	HaCat	MG-MID
6a	190,8	29,2	>250	98,4	79,4	135,9	>250	60,25
6b	59,1	28,4	105,8	28,3	29,2	>250	>250	69,18

6c	>250	60,4	>250	>250	>250	127,0	>250	181,97
6d	>250	28,5	>250	28,3	29,2	129,9	197,1	85,11
6e	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	245,47
6f	>250	38,4	>250	68,0	>250	>250	>250	154,88
6g	28,2	29,2	29,9	27,3	27,1	43,1	35,7	30,19
6h	43,6	21,4	128,0	23,6	16,0	24,7	135,0	38,90
DR	0,030	0,027	<0,025	0,13	0,27	0,30	0,066	0,077

Segundo o que é reportado na literatura [109, 110] compostos que apresentam valores de $GI_{50} \leq 100\mu M$ são considerados ativos. Assim sendo os compostos **4g** e **6g** apresentaram atividade inibitória de crescimento tumoral contra todas as linhagens celulares testadas e os valores mais baixos para MG-MID. Os compostos **4e** e **6e** foram inativos para todas as linhagens de células testadas e os compostos **4a, 4b, 4c** e **6c** foram ativos para apenas um tipo de linhagem.

A linhagem de células que apresentou o maior número de compostos ativos foi a de rim (786-0), esta linhagem foi a que apresentou os dois compostos mais ativos de todos os testados, que são **4f** e **4g**. Estes dois compostos, **4f** e **4g**, além de serem os mais ativos são os únicos que apresentaram seletividade moderada e, portanto maior que o padrão doxorrubicina.

Os resultados mostraram uma tendência em relação ao substituinte *para* e a atividade antiproliferativa.

Considerando os resultados para **4g** e **6g** é possível observar que o substituinte OH é promissor e importante para a atividade antiproliferativa. Neste contexto, o grupo OCH_3 também pode ser considerado um bom substituinte, no entanto a atividade é muito mais significativa quando se tem duas carbonilas, quando uma das carbonilas é substituída por tiocarbonila a atividade diminui.

Em relação aos resultados dos compostos menos ativos, foi possível constatar que o grupo CH_3 não é um bom substituinte pois os compostos **4e** e **6e** foram inativos para todas as linhagens. Além da CH_3, os halogênios também não se mostraram bons substituintes devido à baixa atividade dos compostos **4a**, **4b**, **4c** e **6c**.

A seguir, estão representados os gráficos **(Figura 14 - 30)** que relacionam a % do crescimento celular em concentrações específicas (dos compostos **4a-4h** e **6a-6h**) de todas as

linhagens testadas. Em preto estão representadas as células U251, em azul claro as células 786-0, em rosa as células NCI-H460, em verde claro as células PC-3, em azul escuro as células OVCAR-3, em amarelo as células HT29 e em verde escuro as células HaCat.

Através dos gráficos é possível observar a concentração que inibe cada uma das % do crescimento celular. Por exemplo, é possível observar a concentração que inibe 100% do crescimento celular, em relação a esse parâmetro, os compostos que apresentam maior atividade são: **4f, 4g** e **6h**.

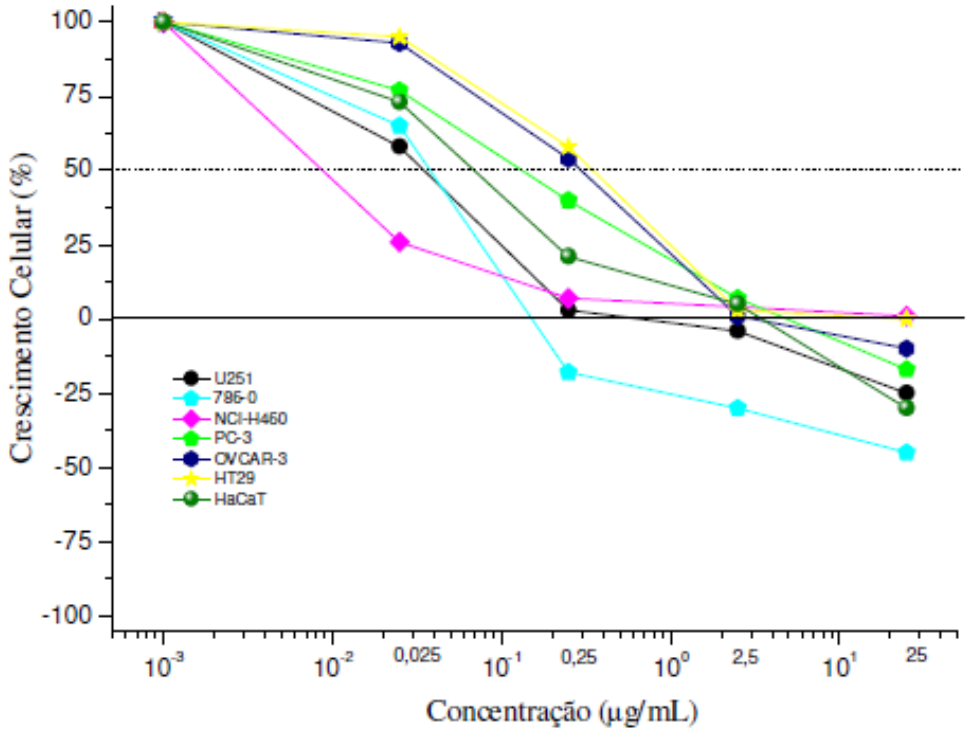


Figura 14: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto doxorrubicina.

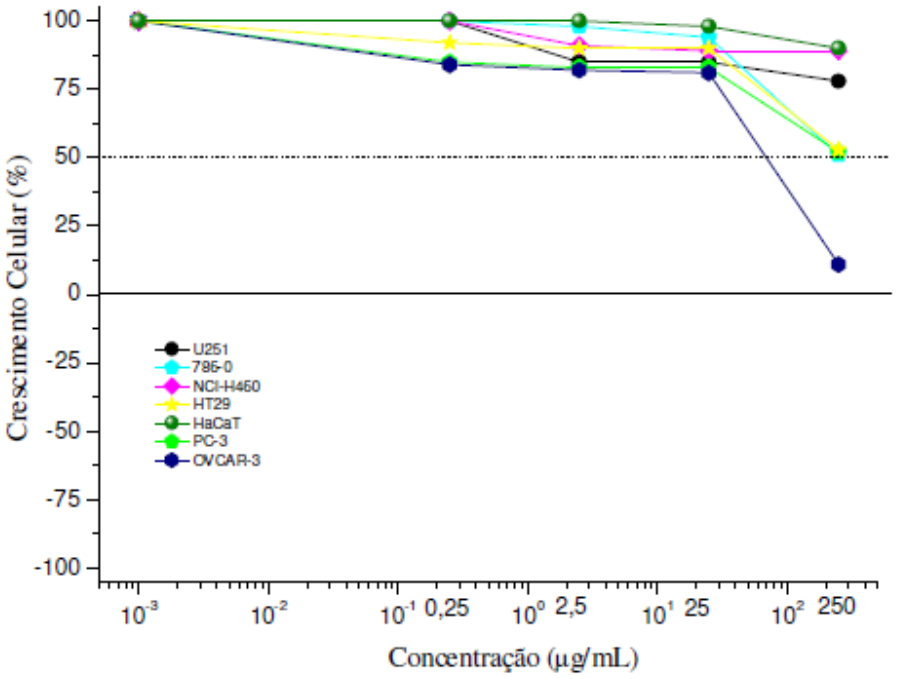


Figura 15: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4a.

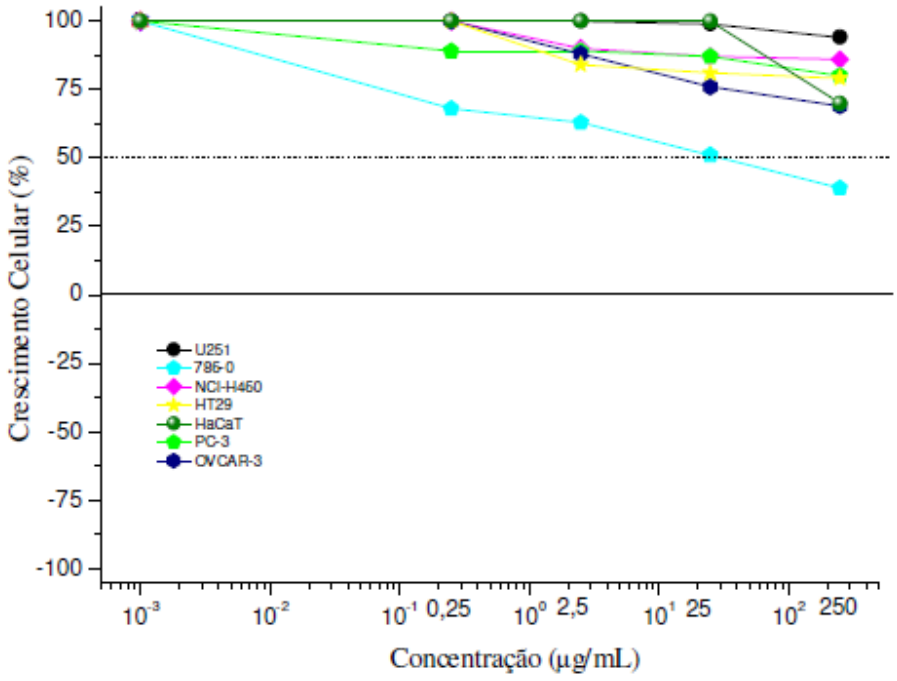


Figura 16: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4b.

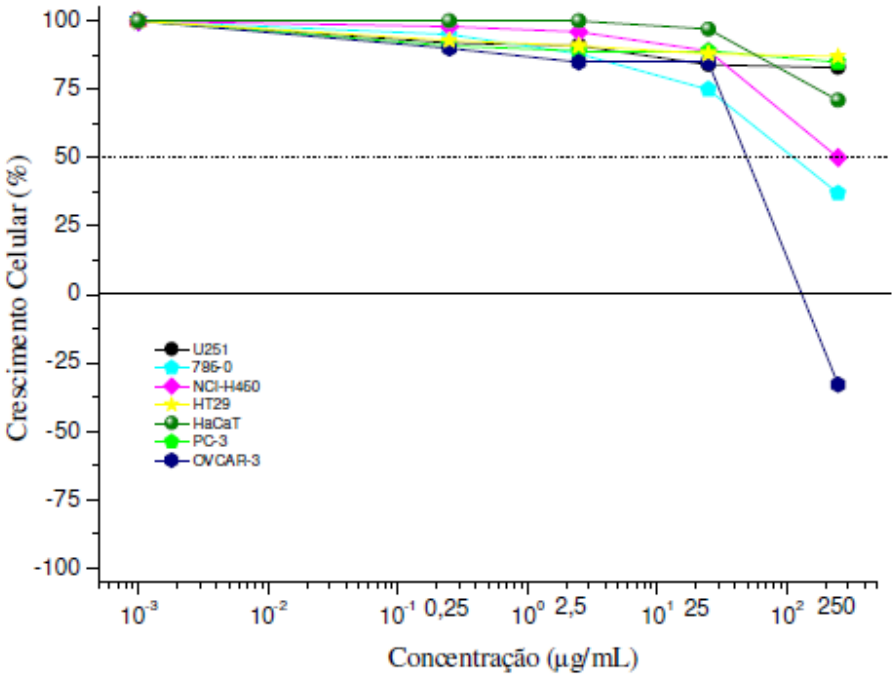


Figura 17: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4c.

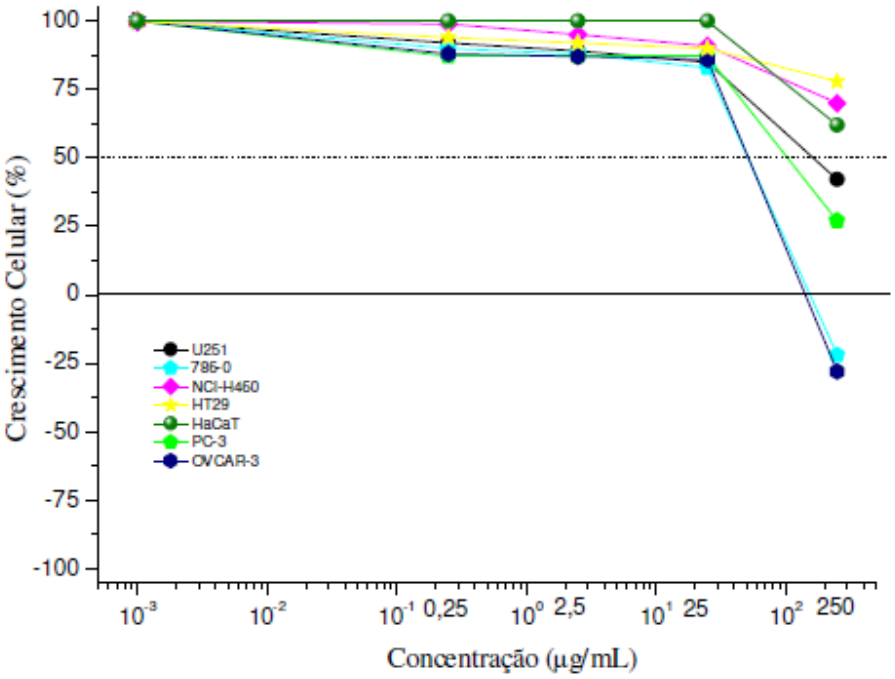


Figura 18: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4d.

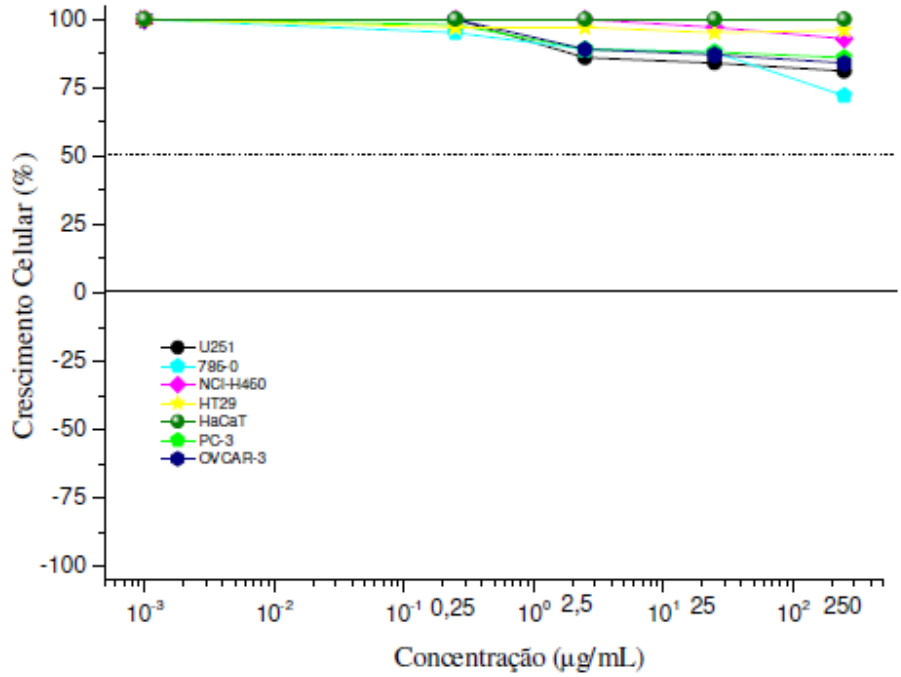


Figura 19: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4e.

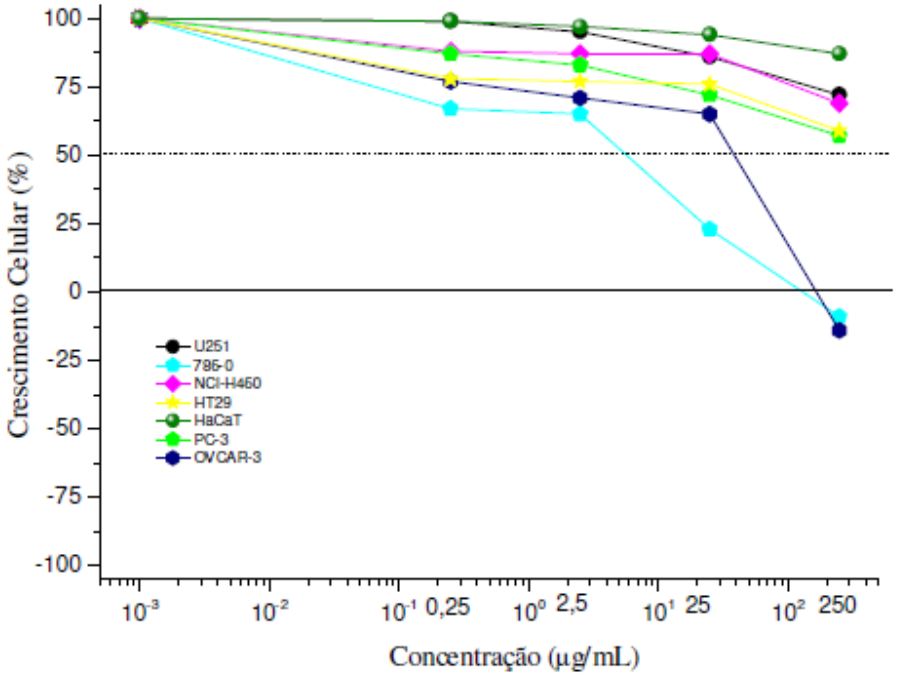


Figura 20: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4f.

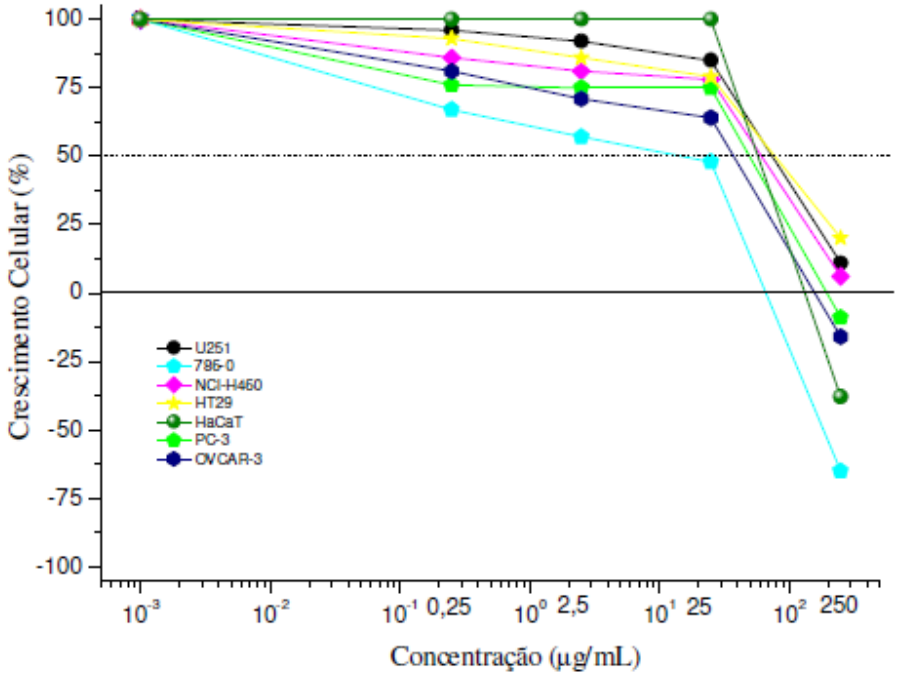


Figura 21: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4g.

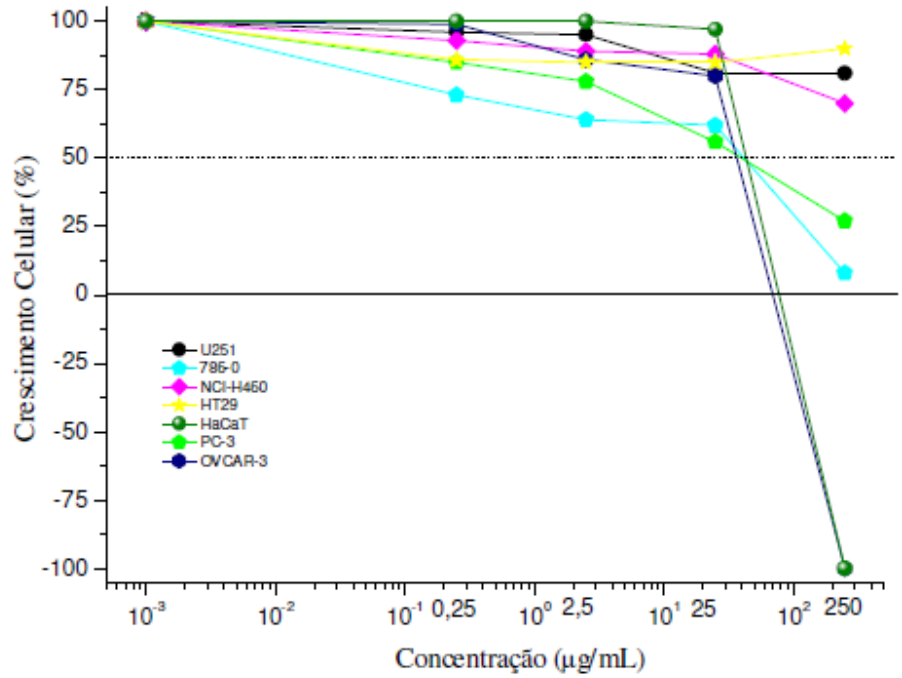


Figura 22: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 4h.

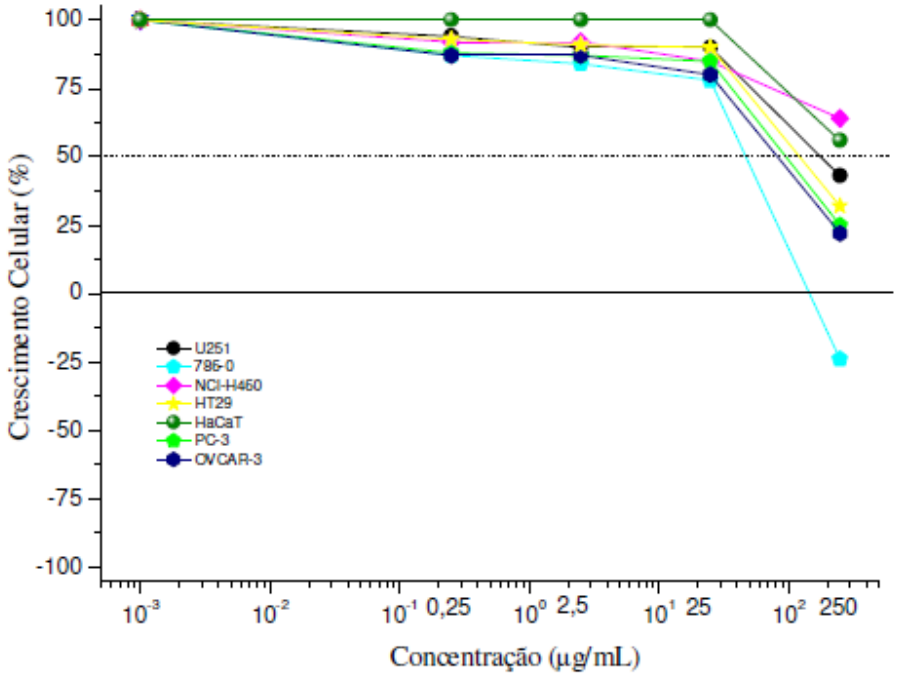


Figura 23: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6a.

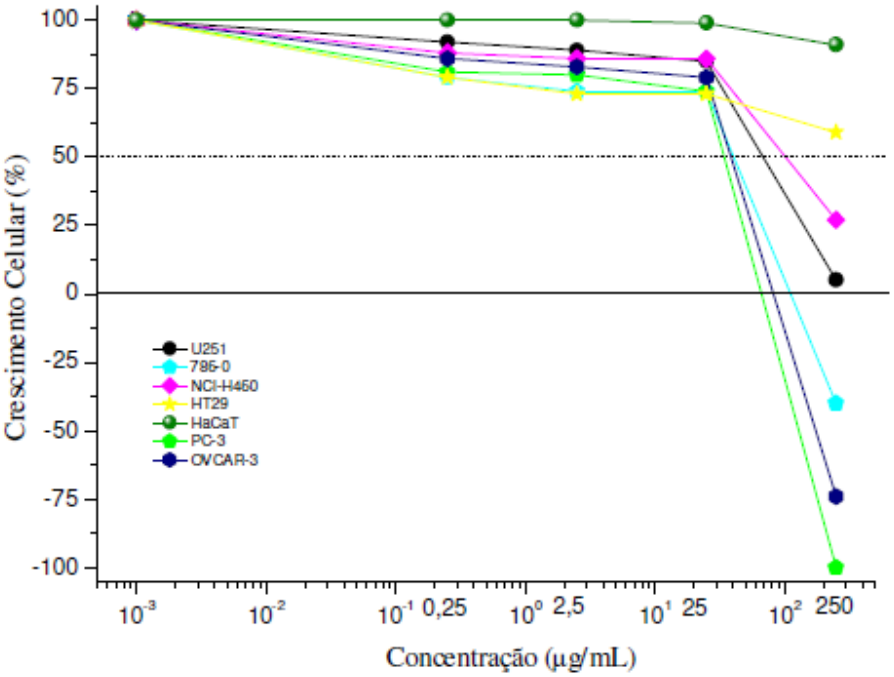


Figura 24: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6b.

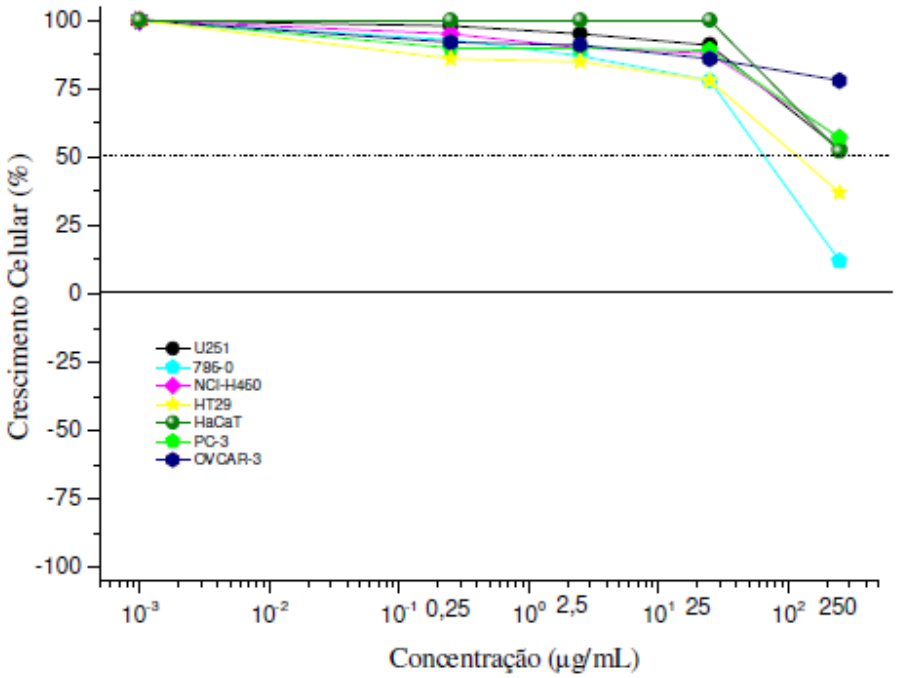


Figura 25: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6c.

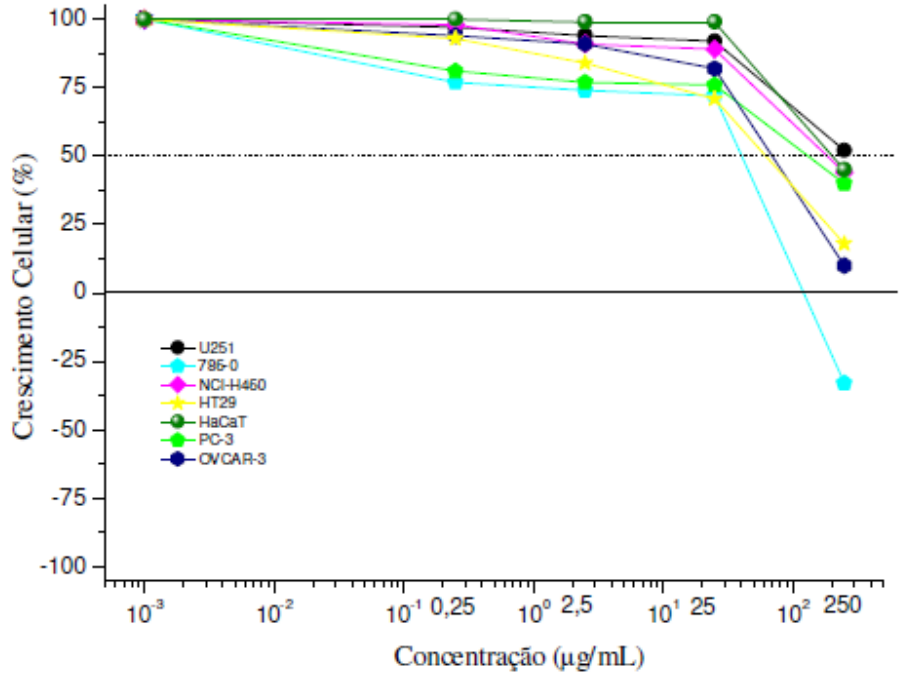


Figura 26: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6d.

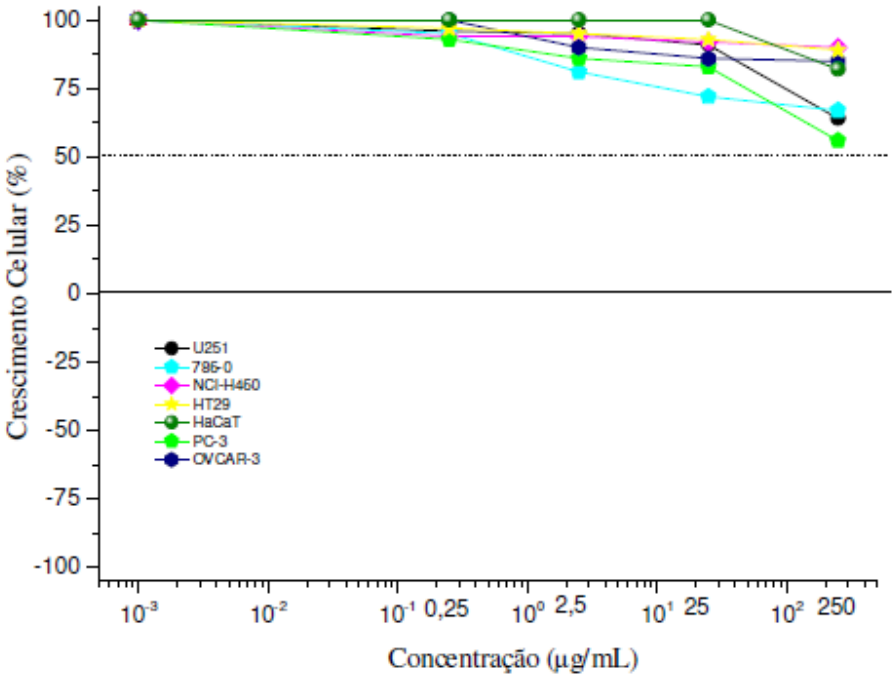


Figura 27: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6e.

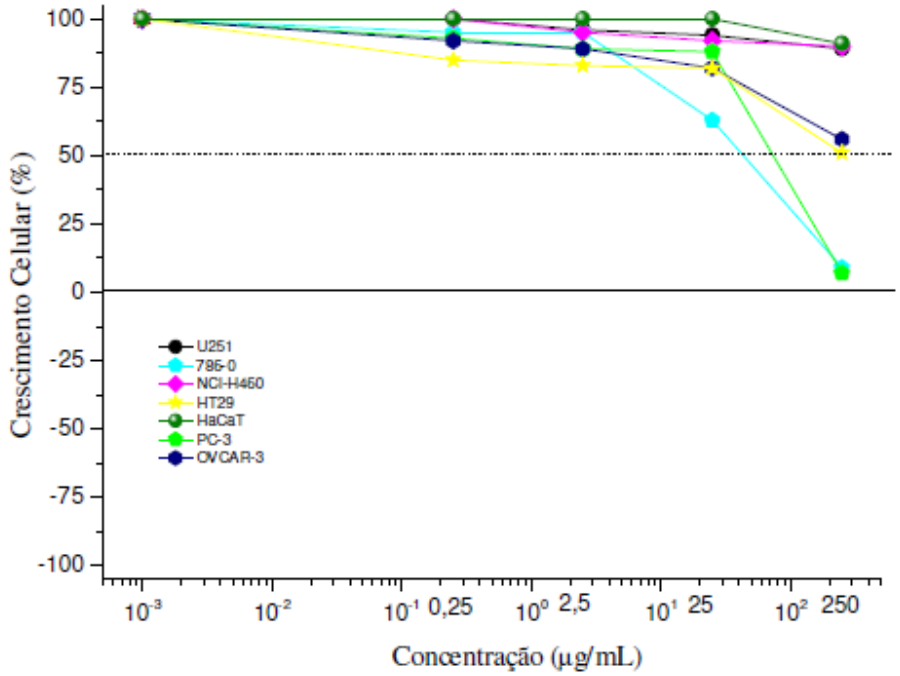


Figura 28: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6f.

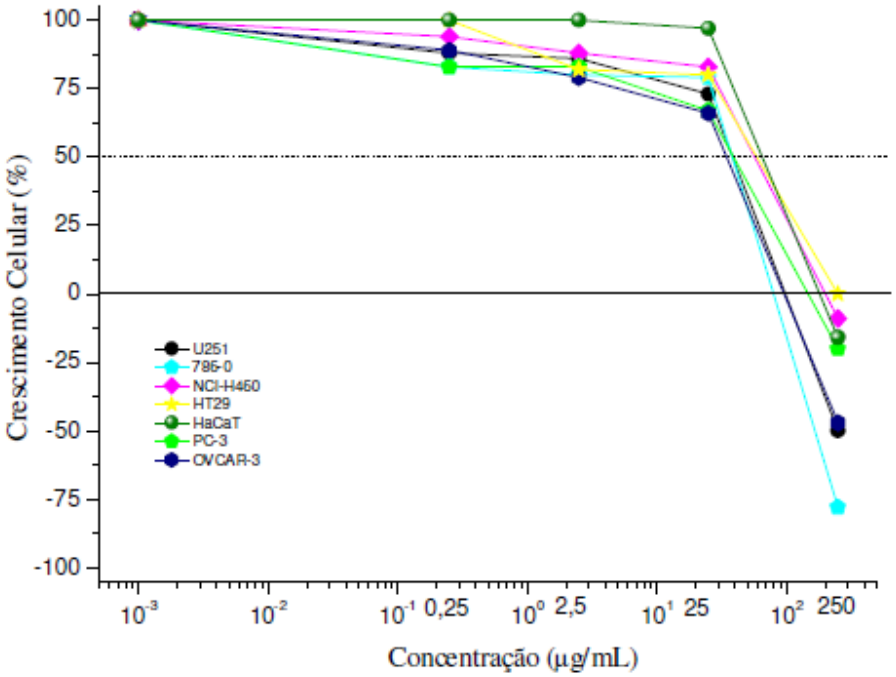


Figura 29: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6g.

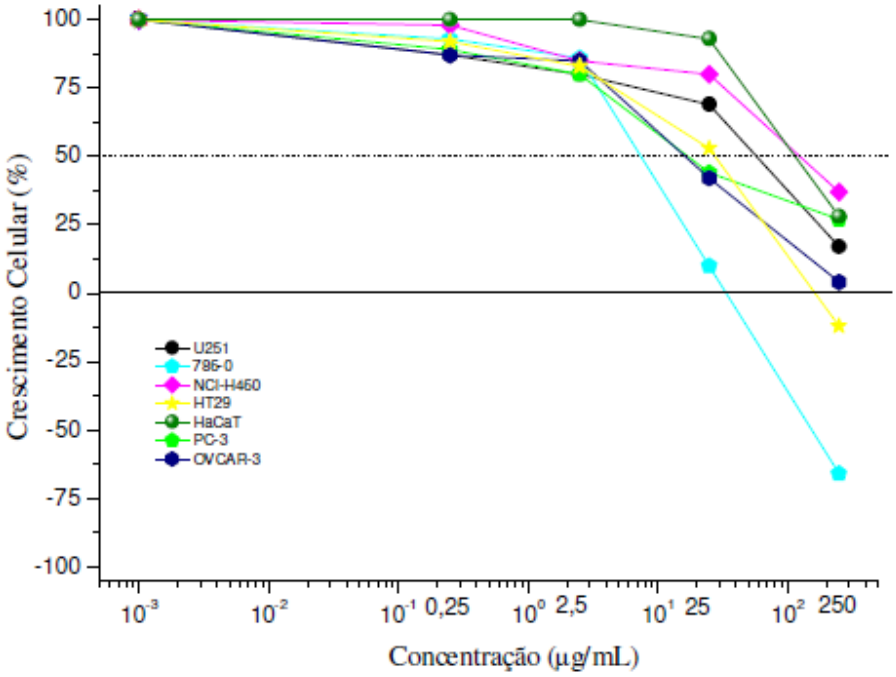


Figura 30: Gráfico de atividade antiproliferativa do composto 6h.

3.3.2. Atividade antibiótica

As séries de compostos **4a-4h** e **6a-6h** e os compostos **7e, 7h, 5f, 7d, 5e, 5d, 7g** e **7f** foram avaliados quanto a atividade antimicrobiana *Gram* positiva (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis) e Gram* negativa *(Escherichia coli e Pseudomonas aeruginosa).* Os experimentos foram realizados sob supervisão da prof. Dr. Ana Camila Micheletti (UFMS).

Os compostos **6a**, **7h**, **7g**, **7e** e **6d** foram ativos na concentração 62,5 µg/mL, desta forma são considerados de atividade moderada, o restante dos compostos foram inativos e o controle positivo utilizado foi o antibiótico gentamicina.

A atividade não mostrou relação com o substituinte da posição *para*, mas mostrou uma possível relação com a tiocarbonila pois os compostos que foram ativos (da série **6** e **7**) possuem tiocarbonila na estrutura e nenhum dos compostos da série **4** (que possuem duas carbonilas) foram ativos. Em relação a série 5 nenhum dos compostos foram ativos.

Na literatura, as tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos apresentam um amplo espectro de atividades antimicrobianas. De modo geral, as tiossemicarbazonas, inibem o crescimento de bactérias *Gram* positivas, mas não são bons inibidores de bactérias *Gram* negativas. [36, 111-115]

Já os compostos testados que demonstraram atividade foram mais ativos contra o crescimento de bactérias *Gram*-negativas do que contra as bactérias *Gram*-positivas.

A **Tabela 59** apresenta os valores de MIC (µg/mL), para os compostos **6a**, **7h**, **7g**, **7e** e **6d**, contra quatro cepas de bactérias.

Tabela 59: Valores de MIC (µg/mL), para os compostos 6a, 7h, 7g, 7e e 6d, contra quatro cepas de bactérias.

Composto	***Pseudomonas aeruginosa*** **ATCC 27853 Gram-negativa**	***Escherichia coli*** **ATCC 25922 Gram-negativa**	***Enterococcus faecalis*** **ATCC 51299 Gram-positiva**	***Staphylococcus aureus*** **ATCC 25923 Gram-positiva**
6a	62,5	*	*	*
7h	62,5	*	*	*
7g	62,5	*	*	*
7e	*	62,5	*	*
6d	*	*	62,5	*
gentamicina	2,0	2,0	15,0	1,0

* Inativos.

3.3.3. Estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos

As séries **4a**-**4h** e **6a**-**6h** e também os compostos **21a**, **21b**, **21c** e **22** foram enviados para estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos aos cuidados do prof. Dr. Rodrigo Juliano de Oliveira (UFMS). O composto **6g** já foi estudado pelo grupo e apresentou resultados promissores quanto ao seu potencial quimioterápico, tal composto foi estudado quanto a sua capacidade de causar danos genéticos e apoptose e, esse estudo foi realizado pelo estudante Aguinaldo Pereira de Nadai.[116]

Os outros compostos estão em fase de análise e com perspectiva de resultados favoráveis.

O ensaio do cometa indicou que as doses testadas foram genotóxicas e que existe uma relação entre a dose e a resposta, desta forma, conforme se aumenta a dose, aumenta também as lesões genômicas. Outro dado importante é que a maior dose apresentou nível de lesões próximo ao da ciclofosfamida, que é um quimioterápico comercial. Esse quimioterápico trabalha aumentando os níveis de danos no DNA e, na sequência, causa apoptose. [117]

O ensaio do micronúcleo aponta que o composto **6g** não é mutagênico, ele age diferente da ciclofosfamida (controle positivo) que aumenta de forma significativa a frequência de mutações.[118]

Quanto aos eventos de apoptose, tanto no fígado quanto nos rins, a dose que causou apoptose foi a de 100mg/kg e, essa mesma dose, também revela o maior efeito genotóxico.

Neste contexto, os experimentos motraram que o composto **6g** é genotóxico, não causa mutação e induz a apoptose quando os animais são tratados na dose de 100mg/Kg.

3.3.4. Atividade contra doença de chagas e contra leishmaniose

As séries **4a**-**4h** e **6a**-**6h** e também os compostos **21a**, **21b**, **21c** e **22** foram enviados para ensaios de atividade biológica contra doença de chagas e contra leishmaniose e se encontram em fase de análise. Os ensaios estão sendo realizados aos cuidados do prof. Dr. Sergio de Albuquerque (USP).

PERSPECTIVAS DO TRABALHO

4. PERSPECTIVAS DO TRABALHO

- Estudo da atividade contra doença de chagas e contra leishmaniose dos compostos sintetizados, com a supervisão do prof. Dr. Sérgio de Albuquerque;

- Continuação do estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos dos compostos sintetizados, com a supervisão do prof. Dr. Rodrigo Juliano;

- Preparação de cloridratos e avaliação da atividade anticolinesterástica dos compostos sintetizados através de projeto de pesquisa coordenado pelo Prof. Dr. Jeandre Augusto dos Santos Jaques;

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e equipamentos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonancia Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C, COSY, NOESY, HSQC e HMBC foram registrados em um Espectrômetro: VARIAN, modelo Mercury Plus multinuclear, operando a 300,06 MHz para ^{1}H e 75,45 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER operando a 500,00 MHz para ^{1}H e 125,00 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER AVANCE que opera a 300,00 MHz para ^{1}H e 75,50 MHz para ^{13}C.

Os dados foram obtidos em tubos de 5mm de diâmetro na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

5.1.2. Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho TECNOPON, modelo PFM II, voltagem 220 V, corrente consumida de 0,25 A, aquecimento de 1 x 75 W, lâmpada 15 W, controle eletrônico (atuando somente do aquecedor principal) e com faixa de trabalho de temperatura ambiente a 300ºC.

5.1.3. Espectrometria de massas

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em modo de inserção direta, as amostras foram injetadas a uma concentração de 100 µg/ml e um fluxo de 180 µl/hora. A análise foi realizada em um espectrômetro de massas ESI-qTOF micro TOF-Q III (BrukerDaltonics) operado em modo positivo. Os espectros de massas foram obtidos no intervalo de massa/carga (m/z) de 120-1200 Da, sendo essa razão calibrada com adutos de ácido trifluoroacético em modo positivo.

5.1.4. Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo 783, em pastilhas de KBr e os números de onda das absorções foram expressos em cm^{-1}.

5.1.5. Reagentes e solventes

Os solventes utilizados foram: acetato de etila, hexano, diclorometano, metanol, etanol, água e DMSO. Quando possível eles foram evaporados à pressão reduzida em rotavapor Fisaton 802D. Os solventes tratados e recuperados foram destilados no próprio laboratório e outros foram adquiridos das marcas Merck, Synth, Dinâmica e Chemco. No caso dos solventes tratados, utilizou-se as metodologias descritas por Perrin & Armarego.[119]

Os principais reagentes utilizados foram: acetofenona, 4-cloroacetofenona, 4-fluoroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-metilacetofenona, 4-metoxiacetofenona, 4-hidroxiacetofenona, 4-nitroacetofenona, carbohidrazida, 3',4',5'-trimetoxiacetofenona, 3',5'-dimetoxiacetofenona, benzilisocianato, benzilisotiocianato, ácido sulfúrico, naringenina e DMFDMA. Todos eles foram adquiridos comercialmente de diversas empresas do setor de produtos químicos, como Acros, Synth, Merck e Sigma Aldrich.

As amostras e reagentes foram pesados na balança BG-100 Gehaka com precisão 0,0001.

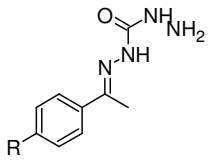
5.1.6. Análises cromatográficas

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram feitas em cromatofolhas em alumínio e sílica gel 60 F_{254}, de tamanhos variados, em geral com 1 cm de base e 4 cm de altura. Para a visualização dos componentes, foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254 e 366 nm), mergulho em solução de vanilina e aquecimento a 100°C ou no vapor de iodo (I_2).

As colunas cromatográficas foram preparadas com sílica gel v60 (0,040 – 0,063 mm) da Merck. Os eluentes utilizados foram misturas de hexano e acetato de etila, em proporções variadas, dependentes das polaridades relativas das substâncias a serem separadas.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral para síntese das carbonohidrazidas 2a-2h



2a: R= F

2b: R= Cl

2c: R= Br

2d: R= H

2e: R= CH_3

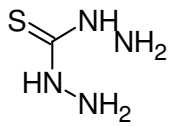
2f: R= OCH_3

2g: R= OH

2h: R= NO_2

A uma solução contendo carbohidrazida (2mmol) em 2 mL de água sob agitação e a temperatura ambiente, foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente acetofenona **1a-1h** (2 mmol) e uma gota de H_2SO_4 50 % em 50 mL de etanol. Após o término da adição a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi filtrada, o sólido obtido foi lavado com água gelada, com etanol gelado e seco sob vácuo. Os produtos **2a-2h** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C e espectrometria de massas em alguns casos (rendimento dos compostos – **Tabela 1**, página 19).

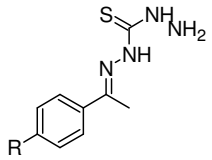
5.2.2. Procedimento geral para síntese da tiocarbohidrazida



Em um balão de 50 mL foram adicionados 1 mmol de Disulfeto de carbono e 3 mmol de hidrato de hidrazina. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 8 horas.

Após este período a mistura foi filtrada e o sólido obtido foi lavado com etanol gelado. O produto foi obtido na forma de um sólido branco.

5.2.3. Procedimento geral para síntese das tiocarbonohidrazidas 3a-3h



3a: R= F

3b: R= Cl

3c: R= Br

3d: R= H

3e: R= CH_3

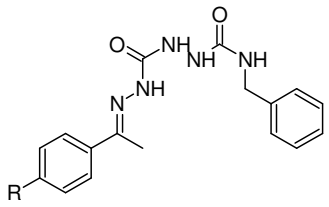
3f: R= OCH_3

3g: R= OH

3h: R= NO_2

A uma solução contendo tiocarbohidrazida (2mmol) em 2 mL de água sob agitação e a temperatura ambiente, foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente acetofenona **1a-1h** (2 mmol) e uma gota de H_2SO_4 50 % em 50 mL de etanol. Após o término da adição a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi filtrada, o sólido obtido foi lavado com água gelada, com etanol gelado e seco sob vácuo. Os produtos **3a-3h** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimento dos compostos – **Tabela 6**, página 24).

5.2.4. Procedimento geral para síntese das hidrazonacarbohidrazidamidas (4a-4h)



4a: R= F

4b: R= Cl

4c: R= Br

4d: R= H

4e: R= CH_3

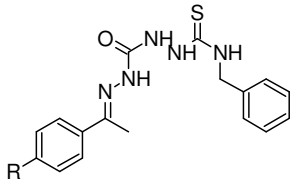
4f: R= OCH_3

4g: R= OH

4h: R= NO_2

Uma mistura da respectiva carbonohidrazida **2a-2h** (2mmol) e benzilisocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 12 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. Os produtos **4a-4h** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimento dos compostos – **Tabela 7**, página 26).

5.2.5. Procedimento geral para síntese das hidrazonacarbohidrazidatioamidas (6a-6h)



6a: R= F

6b: R= Cl

6c: R= Br

6d: R= H

6e: R= CH_3

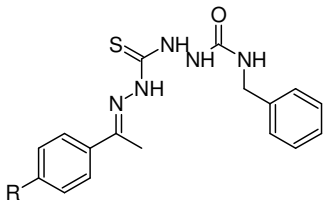
6f: R= OCH_3

6g: R= OH

6h: R= NO_2

Uma mistura da respectiva carbonohidrazida **2a-2h** (2mmol) e benzilisotiocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 12 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol Os produtos **6a-6h** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimento dos compostos – **Tabela 17**, página 36).

5.2.6. Procedimento geral para síntese das hidrazonatiocarbohidrazidamidas (5a-5h)



5a: R= F

5b: R= Cl

5c: R= Br

5d: R= H

5e: R= CH_3

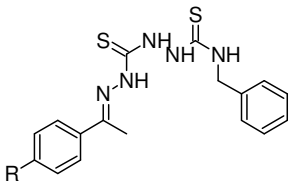
5f: R= OCH_3

5g: R= OH

5h: R= NO_2

Uma mistura da respectiva tiocarbonohidrazida **3a-3h** (2mmol) e benzilisocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 8 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. Os produtos **5a-5h** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimento dos compostos – **Tabela 27**, página 47).

5.2.7. Procedimento geral para síntese das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas (7a-7h)



7a: R= F

7b: R= Cl

7c: R= Br

7d: R= H

7e: R= CH_3

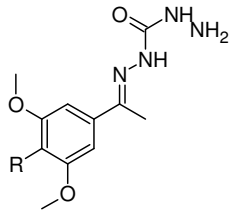
7f: R= OCH_3

7g: R= OH

7h: R= NO_2

Uma mistura da respectiva tiocarbonohidrazida **3a-3h** (2mmol) e benzilisotiocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 10 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. Os produtos **7a-7h** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimento dos compostos – **Tabela 37**, página 57).

5.2.8. Procedimento geral para síntese das carbonohidrazidas 9a-9b

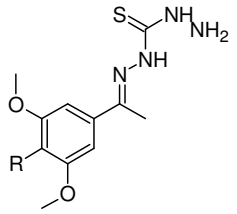


9a: R= OCH_3

9b: R= H

A uma solução contendo carbohidrazida (1,5mmol) em 1 mL de água sob agitação e a temperatura ambiente, foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente acetofenona **8a-8b** (1 mmol) e uma gota de H_2SO_4 50 % em 50 mL de etanol. Após o término da adição a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 12 horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Os produtos **9a** e **9b** foram obtidos como sólidos (rendimento dos compostos – **Tabela 47**, página 65).

5.2.9. Procedimento geral para síntese das tiocarbonohidrazidas 10a-10b

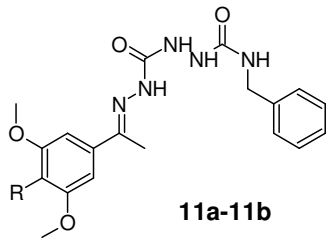


10a: R= OCH_3

10b: R= H

A uma solução contendo tiocarbohidrazida (1mmol) em 1 mL de água sob agitação e a temperatura ambiente, foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente acetofenona **8a-8b** (1 mmol) e uma gota de H_2SO_4 50 % em 50 mL de etanol. Após o término da adição a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 8 horas, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Os produtos **10a** e **10b** foram obtidos como sólidos (rendimento dos compostos – **Tabela 47**, página 67).

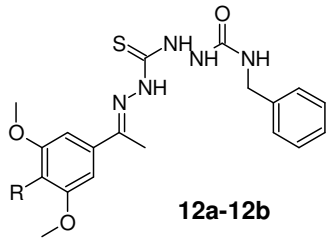
5.2.10. Tentativa de obtenção das hidrazonacarbohidrazidamidas 11a-11b



11a-11b

Uma mistura da carbonohidrazida **9a-9b** (2mmol) e benzilisocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. O sólido obtido foi analisado através de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Os espectros mostraram que não houve formação do composto **11a-11b**.

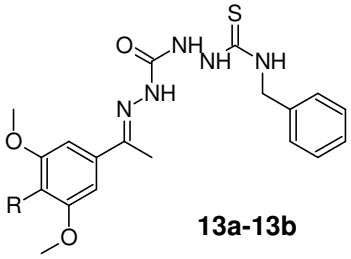
5.2.11. Tentativa de obtenção das hidrazonatiocarbohidrazidamidas 12a-12b



12a-12b

Uma mistura da tiocarbonohidrazida **10a-10b** (2mmol) e benzilisocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. O sólido obtido foi analisado através de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Os espectros mostraram que não houve formação do composto **12a-12b**.

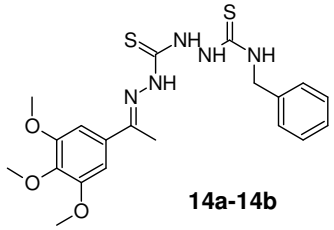
5.2.12. Tentativa de obtenção das hidrazonacarbohidrazidatioamidas 13a-13b



13a-13b

Uma mistura da carbonohidrazida **9a-9b** (2mmol) e benzilisotiocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. O sólido obtido foi analisado através de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Os espectros mostraram que não houve formação do composto **13a-13b**.

5.2.13. Tentativa de obtenção das hidrazonatiocarbohidrazidatioamidas 14a-14b



14a-14b

Uma mistura da tiocarbonohidrazida **10a-10b** (2mmol) e benzilisotiocianato (2mmol) foi agitada em DMSO por 24 horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), com eluente etanol, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo. Após completado o tempo reacional adicionou-se água gelada a mistura e, em seguida foi realizada a filtração lavando-se o sólido obtido com água gelada e etanol. O sólido obtido foi analisado através de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Os espectros mostraram que não houve formação do composto **14a-14b**.

5.2.14. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 1)

Um composto da série **4** ou **5** ou **6** ou **7** e 10 mL de uma solução de hidróxido de potássio 10% foi refluxada por 10 minutos. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e neutralizada por adição gradual de ácido acético glacial. O sólido resultante foi coletado por filtração, seco e recristalizado com álcool etílico. O produto foi analisado por (CCD) com eluente hexano/AcOEt 1:1, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo, a análise também foi feita através de RMN de ^{1}H e ^{13}C e os espectros mostraram que não houve formação do heterocíclo, e sim formação da 4-metoxi-acetofenona (**Tabela 48**, página 69).

5.2.15. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 2)

A uma solução agitada e resfriada (0-5ºC) de um composto da série **4** ou **5** ou **6** ou **7** (5mmol) em DMSO (30 mL), foi adicionado 2N de solução de NaOH até a solução adquirir um pH=9. Iodo em solução de iodeto de potássio (5%) foi em seguida adicionado gota a gota com agitação a temperatura ambiente. Até que a cor amarela do iodo persistisse. Após duas horas, adicionou-se água no balão e filtrou-se o sólido obtido. O produto foi analisado por (CCD) com eluente hexano/AcOEt 1:1, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo, a análise também foi feita através de RMN de ^{1}H e ^{13}C e os espectros mostraram que não houve formação do heterocíclo, recuperando-se o material de partida (**Tabela 48**, página 69).

5.2.16. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 3)

Uma mistura de um composto da série **4** ou **5** ou **6** ou **7** (0,02 mol) em tolueno seco (20 mL) e pentóxido de fósforo (0,5 gramas) foi refluxada por 15 minutos, a mistura da reação foi resfriada, diluída com água e neutralizada com solução de NH_4OH. O sólido separado foi filtrado, lavado com água e seco. O sólido foi analisado por (CCD) com eluente hexano/AcOEt 1:1, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo, a análise também foi feita através de RMN de ^{1}H e ^{13}C e os espectros mostraram que não houve formação do heterocíclo, ocorreu a formação da respectiva hidrazona (**Tabela 48**, página 69).

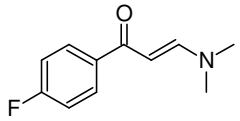
5.2.17. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 4)

Uma mistura de um composto da série **4** ou **5** ou **6** ou **7** (0,02 mol) e pentóxido de fósforo (0,5 gramas) foi colocada no forno microondas (900W) e irradiado por 10 minutos. Em seguida a mistura foi resfriada, diluída com água e neutralizada com solução de NH_4OH. O sólido separado foi filtrado, lavado com água e seco. O sólido foi analisado por (CCD) com eluente hexano/AcOEt 1:1, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo, a análise também foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C e os espectros mostraram que não houve formação do heterocíclo, ocorreu a degradação do material de partida (**Tabela 48**, página 69).

5.2.18. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir de hidrazonacarbohidrazidamidas e seus análogos tionados (Reação 5)

Em uma solução em agitação de 3 mmol de carbonohidrazida **(2a-2h)** ou tiocarbonohidrazida **(3a-3h)** em DMSO (30mL) foi adicionada uma solução de benzilisocianato ou benzilisotiocianato em DMSO (3mL) a 0ºC. Depois da adição, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Adicionou-se água no balão da reação e filtrou-se o sólido obtido, esse sólido branco foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Em uma solução do sólido branco em DMSO sob agitação foi adicionada trietilamina (9 mmol). Após a adição, a mistura foi aquecida a 80ºC por 12 horas e, após este período a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se água gelada ao meio obtendo-se um sólido que foi filtrado e seco. O sólido foi analisado por (CCD) com eluente hexano/AcOEt 1:1, revelado em luz ultravioleta, vanilina e vapores de iodo, a análise também foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C e os espectros mostraram que não houve formação do heterocíclo, ocorreu a degradação do material de partida (**Tabela 48**, página 69).

5.2.19. Síntese da 4-fluor-enaminona



Uma mistura de 4-fluor-acetofenona, BF_3:CH_3OH e tolueno seco (30 mL) foi agitada por 5 minutos, em seguida adicionou-se DMF-DMA e agitou-se a mistura em refluxo por 24 horas. Ao fim deste período o solvente foi removido à pressão reduzida, e ocorreu a precipitação da 4-

fluor-enaminona (sólido amarelo) que foi filtrada e lavada com hexano gelado (rendimento de 77%).

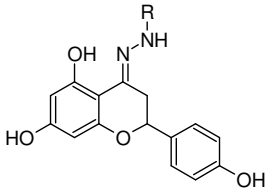
5.2.20. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir da reação da 4-fluor-enaminona com carbonohidrazida

A uma solução contendo 4-fluor-enaminona (7,82 mmols) e BF3:CH_3OH (40 gotas) em DMSO sob agitação e a temperatura ambiente foi adicionado, lentamente, uma solução de 5,2 mmols parcialmente solúvel da correspondente carbonohidrazida (**2b, 2d e 2e)** em DMSO. Após o término da adição a mistura foi aquecida a 90ºC e agitada por 48 horas. Depois de completado o tempo reacional, resfriou-se a mistura e adicionou-se 250 mL de água gelada. A mistura foi filtrada e o sólido bruto obtido foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano: acetato de etila (80:20) como eluente. O produto de condensação de cada reação foi obtido e confirmado por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimentos de 6% - 14%).

5.2.21. Tentativa de obtenção de heterocíclos a partir da reação do acetoacetato de etila com carbonohidrazida

A carbonohidrazida **2b** ou **2e** (7,52 mmol) e acetoacetato de etila (7,52 mmol) em DMSO (30 mL) foram agitadas a 90ºC por 24 horas. Após este período o meio reacional foi levado à temperatura ambiente e adicionou-se água gelada. Com a adição da água ocorreu a precipitação de um sólido que foi filtrado e seco. Este sólido foi purificado em coluna cromatográfica com sílica de baixa granulometria (0,040 mm a 0,063 mm) e eluente hexano/acetato de etila (9/1). Realizou-se a análise das frações obtidas através da técnica espectroscópica de RMN de ^{1}H e ^{13}C e também através de cromatografia em camada delgada (CCD), sendo observado como produto principal o produto de condensação (rendimentos de 15% e 29%, respectivamente).

5.2.22. Síntese de hidrazonas da naringenina



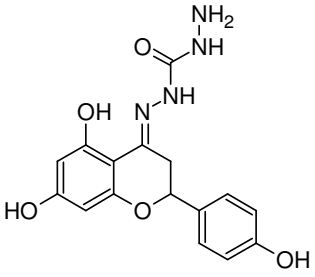
21a: R= fenil

21b: R= H

21c: R= 2,4-dinitrofenil

Para a síntese de cada hidrazona, dissolveu-se 3,67 mmol de naringenina e a respectiva hidrazina 4,4 mmols em etanol absoluto deixando-se sob agitação à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se cerca de 1,0 mL de ácido acético glacial, até o pH ficar na faixa de 4-5. Após acertar o pH a solução foi refluxada sobre banho de óleo por 36 horas a 110-120ºC com agitação. As reações foram acompanhadas por CCD utilizando-se uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1) como eluente e iodo como revelador. Encerradas as reações, o precipitado formado em cada mistura reacional foi filtrado e lavado com água e etanol gelado. Os produtos **21a-21c** foram obtidos como sólidos e foram confirmados por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimento dos compostos – **Tabela 49**, página 77).

5.2.23. Síntese da carbonohidrazida da naringenina



22

Para a síntese da carbonohidrazida da naringenina dissolveu-se 3,67 mmol de naringenina e 4,4 mmols de carbohidrazida em etanol absoluto. Em seguida, adicionou-se cerca de 1,0 mL de ácido acético glacial (até o pH ficar na faixa de 4-5), a mistura foi aquecida a 50ºC e mantida em agitação por 48 horas. Encerrada a reação, o precipitado formado foi filtrado e lavado com água e etanol gelado. O produto **22** foi obtido como um sólido branco e foi confirmado por dados de espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C (rendimentos de 76%).

5.2.24 Calculos de preferência conformacional de hidrazonas derivadas da naringenina

Os cálculos de estrutura eletrônica foram feitos utilizando o programa Gaussian 09.[120] Começando pela naringenina, primeiro construiu-se a curva de energia potencial relativa a rotação do diedro d1 no nível de teoria HF/3-21G. Posteriormente, fez-se a otimização das estruturas de menor energia e o cálculo da frequência vibracional em M06-2X/6-31+G(d,p). Já para as hidrazonas, partiu-se das estruturas otimizadas da naringenina, porém neste caso, foi construída a curva de energia potencial pela rotação do diedro d2, feito no nível de teoria HF/3-21G e para as estruturas de mínimo repetiu-se o processo feito para a naringenina.

5.2.25. Avaliação da atividade antiproliferativa de linhagem de células tumorais

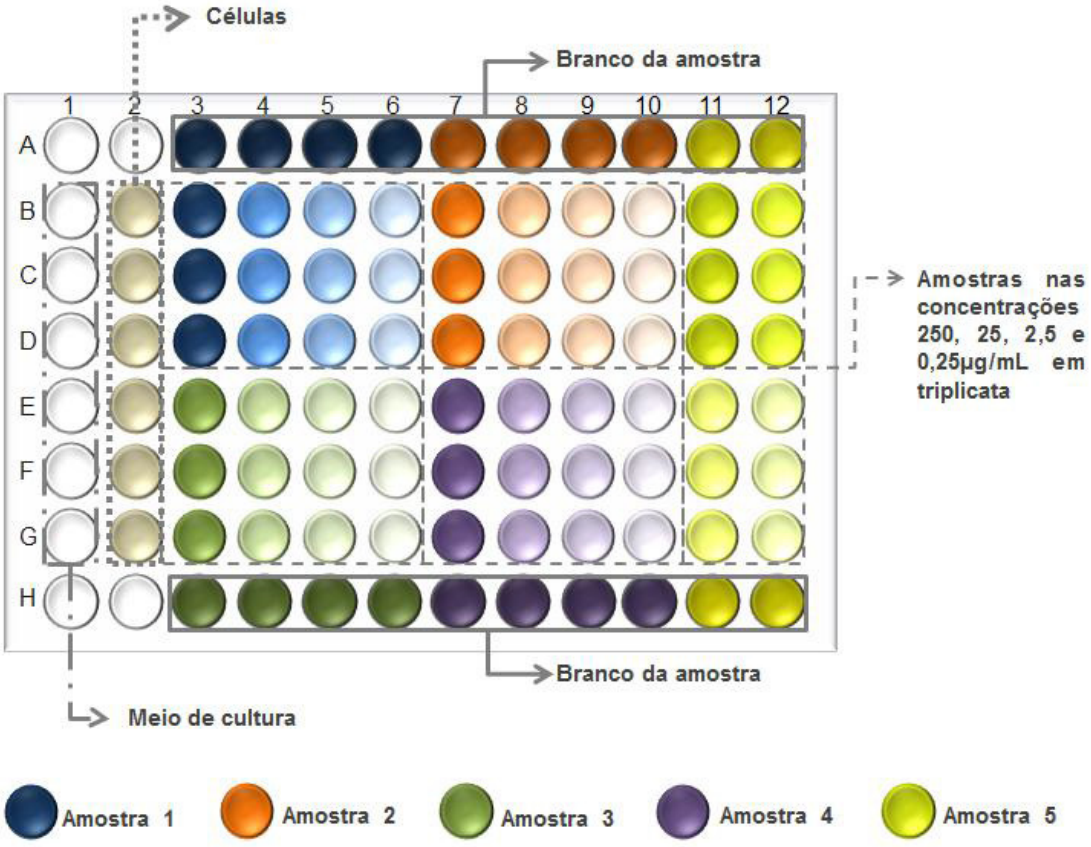
A atividade antiproliferativa dos compostos **4a-4h** e **6a-6h** foi realizada segundo o esquema descrito por Monks e colaboradores.[121] Foram empregadas sete linhagens de células tumorais humanas **(Tabela 60),** gentilmente cedidas pelo Instituto Nacional do Cancer/EUA, e uma linhagem não tumoral humana HaCat (queratinócitos), cedida pelo Prof. Dr. Ricardo Della Coletta (FOP/UNICAMP). As células foram mantidas em meio de cultura RPMI 1640 (GIBCO BRL) suplementado com 5% de soro fetal bovino (GIBCO BRL) e uma mistura de penicilina:estreptomicina (1000 U/mL:1000 µg/mL, 1%) (meio completo).

Tabela 60. Linhagens celulares tumorais e não tumorais utilizadas nos ensaios de atividade antiproliferativa *in vitro* e suas densidades de inoculação (d.i.).

Linhagem	Órgão/Doença	Origem embrionária	D.I. (10^4 cel/mL)
U251	SNC; glioma	Ectoderme	4,0
786-0	Rim; adenocarcinoma	Mesoderme	5,0
NCI-H460	Pulmão; carcinoma tipo não pequenas células	Endoderme	4,0
PC-3	Próstata; adenocarcinoma	Mesoderme	4,5
OVCAR-3	Ovário; adenocarcinoma	Mesoderme	7,0
HT-29	Cólon; adenocarcinoma	Endoderme	5,0
HaCaT	Pele (queratinócito) / Não tumoral	Ectoderme	4,0

As células foram dispostas em placas de 96 compartimentos, conforme a **Figura 31** (100 µL/mL de suspensão celular, d.i.: **Tabela 60**) e incubadas a 37ºC em atmosfera úmida com 5% de CO_2. Após 24 horas de incubação, foram expostas à quatro concentrações (0.25, 2.5, 25 e 250 µg/mL) das amostras em teste, diluídas em DMSO/RPMI (100 µL/compartimento) e incubadas por 48h a 37°C, em atmosfera úmida com 5% de CO_2.

Para preparação das amostras, uma alíquota de 5-10 mg foi dissolvida em 50-100 µL de dimetilsulfóxido (DMSO Synth®). Em seguida, 50 µL dessa solução-mãe foram dispersos em 950 µL de meio completo e diluída sucessivamente, com meio, para a preparação das concentrações finais de 0.25, 2.5, 25 e 250 µg/mL. Com base em resultados anteriores, sabe-se que a concentração final de DMSO não intefere na viabilidade celular.[122]



Fonte: Longato, 2014.[123]

Figura 31. Desenho experimental do teste de avaliação de atividade antiproliferativa *in vitro.*

O quimioterápico doxorrubicina (Cloridrato de doxorrubicina® - Europharma) foi utilizado como controle positivo nas concentrações de 0,025, 0,25, 2,5 e 25 µg/mL.

Após 48 horas de incubação, a 37 ºC em atmosfera úmida com 5% de CO_2, as células foram fixadas com 50 µL/compartimento de TCA (ácido tricloroacético Sigma®) a 50% e incubadas por 1 hora em geladeira, a 4 ºC. Em seguida, as placas foram lavadas em água corrente quatro vezes consecutivas para remoção de resíduos de TCA, meio, soro fetal bovino e metabólitos secundários. O TCA atua como um fixador precipitando proteínas, permitindo que células viáveis se mantenham fixas na placa, enquanto os resíduos se desprendem com a lavagem em água corrente.

Uma placa controle, denominada T0, contendo todas as linhagens tumorais avaliadas no experimento foi fixada com TCA, nas condições descritas acima, logo após a adição das amostras nas placas tratadas, a fim de determinar qual a quantidade de células presente no início do experimento.

Após serem secas à temperatura ambiente, todas as placas foram coradas com 50 µL/compartimento de sulforrodamina B (SRB Sigma®) 0,4% (p/v) dissolvida em ácido acético 1%; e mantidas por 20 minutos à temperatura ambiente. A sulforrodamina B é um corante protéico que se liga aos resíduos de aminoácidos básicos das proteínas de células viáveis no momento da fixação. Portanto, quanto maior a quantidade de SRB ligada ao compartimento, maior a quantidade de células viáveis e, consequentemente, menor a atividade antiproliferativa da amostra em teste.[107, 121]

A seguir, as placas foram lavadas com solução de ácido acético a 1% e secas à temperatura ambiente. Finalmente, o corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com 150 µL/compartimento de Trizma Base (10 µM, pH 10,5) (Sigma®).

A análise dos resultados foi realizada por leitura espectrofotométrica da absorbância a 540 nm em leitor de microplacas (Molecular Devices®, modelo VersaMax). As médias das absorbâncias foram calculadas descontando o valor de seus respectivos brancos e, através das fórmulas a seguir, foi determinado o crescimento (%) de cada linhagem testada frente às diferentes amostras.

Se TA > T1, a amostra estimulou o crescimento.

Se T1 ≥ TA > T0, a amostra foi citostática e a fórmula utilizada foi 100x [(TA- T0)/(T1-T0)].

Se TA< T0, a amostra foi citocida e a fórmula utilizada foi 100x [(TA- T0)/(T0)].

Sendo TA a média da absorbância da célula tratada, T1 o controle de célula e T0 o controle das células no dia da adição das amostras. Os dados de absorbância foram analisados e compilados na elaboração de gráficos relacionando a porcentagem de crescimento celular com a concentração da amostra.

Através do software Origin® Pro 8.0, foi feita a regressão linear das curvas obtidas com as médias da porcentagem de crescimento e foi calculado o GI_{50} (*growth inhibition 50*, concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular). Este parâmetro foi utilizado para comparar a potência das amostras e evidenciar a seletividade das mesmas. Para esta etapa, todas as amostras foram testadas em triplicata, em um experimento.

Também foram obtidos gráficos relacionando a porcentagem de inibição de crescimento com a concentração da substância teste.

5.2.26. Atividade antibiótica

As placas de 96 poços foram preparadas colocando-se 100 µL de caldo Mueller-Hinton em cada poço. 100 µLj de uma solução, do respectivo composto em DMSO, preparada inicialmente na concentração de 1 mg/mL foi adicionada ao primeiro poço. Então, 100 µL deste poço foi transferido para o segundo e sucessivas diluições 1:2 foram realizadas para atingir concentrações finais no intervalo entre 3,9 µg/mL até 500 µg/mL, com volume final de 100 µL em cada poço. Para gentamicina a concentração final nos poços variou entre 60 µg/mL e 0,47 µg/mL. O inóculo bacteriano se constituiu de uma cultura de 24 horas de cada espécie bacteriana [*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 - Gram-positiva), *Escherichia coli* (ATCC 25922 – Gram-negativa), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 – Gram-negativa), *Enterococcus faecalis* (ATCC 51299 - Gram-positiva] em ágar Mueller-Hinton diluída em solução salina estéril (0,45%) a uma concentração de 10^8 CFU/mL, e esta solução foi diluída 1/10 em solução salina estéril e 5 µL (10^4 CFU/mL) foram adicionados em cada poço.

Todos os testes foram realizados em triplicata e as placas foram incubadas a 36ºC por 18 horas. Após este período 20 µL de uma solução aquosa (0.5 %) de cloreto de trifenil tetrazolio (TTC) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas novamente a 36ºC por 2 horas. Nos poços onde o crescimento bacteriano ocorreu, houve uma mudança de coloração, de incolor para vermelho. A MIC foi definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu mudança de coloração da solução.[124]

5.2.27. Estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos

O estudo dos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos foi realizado pelo estudante Aguinaldo Pereira de Nadai sob a responsabilidade do Prof. Dr. Rodrigo Juliano de Oliveira (UFMS).

5.2.27.1. Ensaio do Cometa em Sangue Periférico

O ensaio do cometa foi realizado seguindo as metodologias de Singh e Navarro.[125,126] Preparou-se uma solução de 20µL de sangue periférico e 120µL de agarose de baixo ponto de fusão (LPM) (0,5%). Na sequencia, a solução foi depositada em lâminas cobertas com agarose normal (5%). Recobriu-se o material biológico com lamínula de vidro. Posteriormente, as lâminas foram resfriadas a 4°C por 20 minutos. Após esse período, removeram-se as lamínulas para que as lâminas fossem imersas em solução de lise (89,0ml de estoque de lise - 2,5M NaCl, 100mM EDTA, 10,0mM Tris, pH 10,0 corrigido com NaOH sólido; 1,0mL de Triton X-100 e 10,0mL de DMSO) por uma hora, à uma temperatura de 4°C, protegida da luz. Em seguida, as lâminas foram levadas a cuba de eletroforese com tampão de pH>13,0 (300,0mM NaOH e 1mM EDTA, preparado a partir de uma solução estoque de 10N NaOH e 200mM EDTA 200,0, com pH corrigido para 10,0 por um período de 20 minutos a 4°C para desnaturação do DNA). Seguiu-se a eletroforese à 25V e 300,0mA (1,25V/cm) por 20 minutos. Em seguida, neutralizaram-se as lâminas com tampão pH 7,5 (0,4M Tris-HCl), durante 3 ciclos de 5 minutos cada, secas ao ar livre e fixadas álcool etílico absoluto por 10 minutos. O material foi corado posteriormente (100,0µL de brometo de etídio - 20x10-3mg/mL) e analisado em microscópio de epifluorescência (Motic®, Molel BA410FL) em aumento de 400x, com filtro de excitação 420-490nm e filtro de barreira 520nm.

5.2.27.2. Ensaio do Micronúcleo em Sangue Periférico

O experimento foi feito de acordo com Hayashi e Oliveira.[127,128] Um total de 20µL de sangue periférico foi colocado sobre uma lâmina previamente recoberta por 20µL de Alaranjado de Acridina (1,0 mg/mL), sendo uma 26 lamínula depositada, em seguida, sobre o material biológico. A lâmina permaneceu em *freezer* (-20ºC) por um período mínimo de duas semanas. Realizou-se a análise em microscópio de epifluorescência (Motic®, Molel BA410FL), em

aumento de 400x, com filtro de excitação 420-490nm e filtro barreira 520nm. Contou-se 2.000eritrócitos/animal.

5.2.27.3. Ensaio de Apoptose no Fígado e Rins

Os órgãos, baço e rim, dos animais foram macerados separadamente em solução salina 0,9%. Coletou-se 100µL da solução e fez-se o esfregaço em lâmina de vidro. As lâminas foram secas ao ar livre em temperatura ambiente. Após a secagem, as lâminas foram fixadas em *Carnoy* por 5 minutos e submetidas a uma bateria de concentrações decrescentes de etanol (95%, 75%, 50% e 25%) seguida de lavagem com Tampão *McIlvaine* por 5 minutos, coloração de Alaranjado de Acridina (0,01%, 5 minutos) e nova lavagem em tampão. A identificação de células em apoptose se deu por meio da análise de padrões de fragmentação do DNA, segundo Navarro.[119-126] Contou-se 100 células por animal.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Foram sintetizados 32 compostos inéditos da série hidrazonacarbohidrazidamidas e 4 compostos inéditos derivados da naringenina.

Em relação à atividade biológica, os compostos **4a-4h e 6a-6h** foram analisados quanto atividade antiproliferativa e entre estes, os compostos **4f** e **4g** apresentaram atividade e seletividade moderada contra células tumorais de rim.

As séries de compostos **4a-4h** e **6a-6h** e os compostos **7e, 7h, 5f, 7d, 5e, 5d, 7g** e **7f** foram avaliados quanto à atividade antibiótica, entre os quais, os compostos, **6a**, **7h**, **7g**, **7e** e **6d**, apresentaram atividade moderada. Por fim, o composto **6g** foi avaliado quanto aos efeitos toxicogenéticos e apoptóticos, e tal composto mostrou não causar mutação e induzir apoptose.

Em relação à atividade biológica dos derivados da naringenina, os compostos ainda estão sendo analisados quanto atividade antitumoral e sobre a preferência conformacional os cálculos realizados mostraram que a adição de um grupo substituinte diferente influência a conformação da molécula de forma significativa.

.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casas, J. S.; Tasende, M. S. G.; Sordo, J. *Coordination Chemistry Reviews*. **2000**, *209*, 197.

2. Chattopadhyay, D.; Mazumdar, S. K.; Banerjee, T.; Sheldrick, W. S. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*. **1989***, 45*, 314.

3. Palenik, G. J.; Rendle, D. F.; Carter, W. S. *Acta Crystallographica Section B Structural Chemistry*. **1974**, *30*, 2390.

4. Hang, H. C.; Bertozzi, C. R. *Accounts of Chemical Research.* **2001**, *34*, 727.

5. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S. *Journal of Medicinal Chemistry.* **1981**, *24*, 1181.

6. Du, X.; Gou, C.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; Mckerrow, J. H.; Cohen, F. E. *Journal of Medicinal Chemistry.* **2002**, *45*, 2695.

7. Shailendra, N. S.; Bharti, N.; Naqvi, F.; Azam, A. *Bioorganic* & *Medicinal Chemistry Letters.* **2003**, *13*, 689.

8. Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S. *European Journal* of *Medicinal Chemistry.* **2003**, *38*, 313.

9. Sarodnick, G.; Heydenreich, M.; Linker, T.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 6311.

10. Somogly, L. *Tetrahedron.* **1991**, *47*, 9305.

11. Weinstock, L. T.; Cheng, C. C**.** *Journal of Medicinal Chemistry. 1***979**, *22*, 594.

12. Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Padhye, S.; Dutta, S.; Padhye, S.; Newton, C.; Anson, C. E.; Powell, A. K. Journal of *Inorganic Biochemistry.* **2003**, *95*, 306.

13. Chiyanzu, I.; Hansell, E.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Mckerrow, J. H.; Chibale, K. *Bioorganic* & *Medicinal Chemistry Letters.* **2003**, *13*, 3527.

14. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias carboniladas e seus derivados.* 1ª ed. Porto Alegre: Bookman, **2003**.

15. Ota, A. T.; Temperini, M. L. A.; Arêas, E. P. G.; Loos, M. *Journal of Molecular Structure: Theochem*. **1998**, *451*, 269.

16. Karabatsos, G. J.; Vane, F. M.; Taller, R. A.; Hsi, N. *Journal of the* American *Chemical Society*. **1964**, *86*, 3351.

17. Brockman, R. W.; Thomson, J. R.; Bell, M. J.; Skipper, H. E. *Cancer Research*. **1956**, *16*, 167.

18. French, F. A.; Blanz, J. E. J. *Cancer Research*. **1965**, *25*, 1454.

19. French, F. A.; Blanz, J. E. J*. Journal of Medicinal Chemistry.* **1966**, *9*, 585.

20. Moore, E. C.; Zedeck, M. S.; Agrawal, K. C.; Sartorelli, A. C. *Biochemistry*. **1970**, *9*, 4492.

21. Sartorelli, A. C.; Agrawal, K. C.; Moore, E. C. *Biochemical Pharmacology.* **1971**, *20*, 3119.

22. Qin, M.; Liao, W.; Xu, C.; Fu, B.; Ren, J.; Gu, Y.; Gong, P. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **2013**, *346*, 840.

23. Domagk, G.; Behnish, R.; Mietzch, F.; Schmidt, H. *Naturwissenschaften.* **1946**, *33*, 315.

24. Hamre, D.; Bernstein, J.; Donovick, R. *Experimental Biology and Medicine.* **1950**, *73*, 275.

25. Bauer, D. J. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1965**, *130*, 110.

26. Bauer, D. J.; Vincent, L.; Kempe, C. H.; Young, P. A.; Downie, A. W. *American Journal of Epidemiology*. **1969***, 90,* 130.

27. Neyts, J.; De Clerq, E. *Antiviral Research.* **2003**, *57,* 25.

28. Brockman, R. W.; Thompson, J. R.; Bell, M. J.; Skipper, H. E. *Cancer Research.* **1956**, *16,* 167.

29. Shipman, C.; Smith, S. H.; Drach, J. C.; Klayman, D. L. *Antiviral Research.***1986**, *6*, 197.

30. Ronen, D.; Nir, E.; Teitz, Y. *Antiviral Research.* **1985**, *5,* 249.

31. Altun, A.; Kumru, M.; Dimoglo, A. *Journal of Molecular Structure: Theochem.* **2001**, *535,* 235.

32. Louie, A. Y.; Meade, T. J. *Chemical Reviews*. **1999**, *99*, 2711.

33. Turk, S. R.; Shipman, C. J.; Drach, J. C. *Biochemical Pharmacology*. **1986**, *35*, 1539.

34. Field, H. J.; Reading, M. J.; *Antiviral Research*. **1987**, *7*, 245.

35. Easmon, J.; Heinish, G.; Holzer, W.; Rosenwith, B**.** *Journal of Medicinal Chemistry.* **1992**, *35*, 3288.

36. Beraldo, H. *Química Nova.* **2004***, 27,* 461.

37. Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Dhakla, P.; Senthilkumar, P.; Banerjee, D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2007**, *17*, 1888.

38. Banerjee, D.; Yogeeswari, P.; Bhat, P.; Thomas, A.; Srividya, M.; Sriram, D. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, *46*, 106.

39. Dobek, A. S.; Klayman, D. L.; Dickson, J.; E. T.; Scovil, J. P.; Tramont, E. C*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **1980**, *18*, 27.

40. Dobek, A. S.; Klayman, D. L.; Dickson, J. E. T.; Scovil, J. P.; Tramont, E. C.; Oster, C. N. Arzneimittel-*Forschung*. **1983**, *33,* 1583.

41. Klayman, D. L.; Lin, A. J.; Hosh, J. M.; Scovil, J. P.; Lambros, C.; Dobek, A. S. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* **1984**, *73,* 1763.

42. Dobek, A. S.; Klayman, D. L.; Scovil, J. P.; Dickson Jr., E. T. *Journal of Chemotherapy* **1986**, *32*, 25.

43. Singh, D.; Singh, R. V. *Journal* of *Inorganic Biochemistry*. **1993**, *15*, 2;

44. Ali, M. A.; Mirza, A. H.; Hossain, M. S.; Nazimudin, M. *Polyhedron.* **2001**, *20*, 1045.

45. Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Thayer, R. S.; Mack, P.; Duffy, M. J.; Reid, R. S.; Quail, J. W.; Pugazhenthi, U.; Ong, A.; Bikker, J. A.; Weaver, D. F. *Journal of Medicinal Chemistry.* **1993,** *36*, 2244.

46. Dimmock, J. R.; Baker, G. B. *Epilepsia.* **1994**, *35*, 648.

47. Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Tumber, S. D.; Basran, S. K.; Chen, M.; Quail, J. W.; Yang, J.; Rozas, I.; Weaver, D. F. *European Journal* of *Medicinal Chemistry.* **1995**, *30*, 287.

48. Dimmock, J. R.; Pandeya, S. N.; Quail, J. W.; Pugazhenthi, U.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Balzarini, J.; De Clerq, E. *European Journal* of *Medicinal Chemistry.* **1995**, *30*, 303.

49. Dimmock, J. R.; Puthucode, R. N.; Smith, J. M.; Hetherington, M.; Quail, J. W.; Pugazhenthi, U.; Lechler, T.; Stables, J. P. *Journal of Medicinal Chemistry.* **1996**, *39*, 3984.

50. Puthucode, R. N.; Pugazhenthi, U.; Quail, J. W.; Stables, J. P.; Dimmock, J. R. *European Journal* of *Medicinal Chemistry.* **1998**, *33*, 595.

51. Dimmock, J. R.; Vashishtha, S. C.; Stables, J. P. *European Journal* of *Medicinal Chemistry.* **2000**, *35*, 241.

52. Pandeya, S. N.; Ponnilavarasan, I.; Pandeya, A.; Lahkan, R.; Stables, J. P. *Pharmazie.* **1999**, *54*, 923.

53. Schröder, J.; Noack, S.; Marhöfer, R. J.; Mottram, J. C.; Coombs, G. H.; Selzer, P. M. CPLOS. www.plosone.org. **2013**, *8*, 1.

54. Leite, A. C. L.; Santos, L. M. F.; Nascimento, D. D. S.; Sena, K. X. F. R.; Brondani, D. J. *Acta Farmacéutica Bonaerense.* **2004***, 23*, 117.

55. Wujec, M.; Kosikowska, U.; Siwek, A.; Malm, A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. **2009**, *184*, 559.

56. El-Gammal, O. A.; El-Reash, G. M. A.; Ghazy, S. E.; Radwan, A. H. *Journal of Molecular Structure.* **2012**, *6*, 1020.

57. Haslam, E. *Journal of Natural products.* **1996**, *59*, 205.

58. Nguyen, T. K. P.; Nguyen, K. P. P.; Kamounah, F. S.; Zhang, W.; Hansen, P. E. *Journal of Magnetic Resonance*. **2009**, *47*, 1043.

59. Formica, J. V.; Regelson, W. *Food* and *Chemical Toxicology.* **1995**, *33*, 1061.

60. Parniske, M.; Ahlborn, B.; Werner, D. J. *Journal of Bacteriology*. **1991**, *173*, 3432.

61. Middleton, E. J.; Kandaswami, C. *Biochemical Pharmacology.* **1992**, *43*, 1167.

62. Tran, B. L.; Cohen, S. M. *Chemical Communications.* **2006**, *37*, 203.

63. Borges, M.; Romao, A.; Matos, O.; Marzano, C.; Caffieri, S.; Becker, R. S.; Macanita, A. L. Journal of *Photochemistry* and *Photobiology .* **2002**, *75*, 97.

64. Mulvihill, E. E.; Allister, E. M.; Sutherland, B. G.; Telford, D. E.; Sawyez, C. G.; Edwards, J. Y.; Markle, J. M.; Hegele, R. A.; Huff, M. W. *Diabetes*. **2009**, *58*, 2198.

65. Miranda, C. L.; Stevens, J. F.; Helmrich, A.; Henderson, M. C.; Rodriguez, R. J.; Yang, Y. H.; Deinzer, M. L.; Barnes, D. W.; Buhler, D. R. *Food and Chemical Toxicology*. **1999**, *37*, 271.

66. Milligan, S. R.; Kalita, J. C.; Pocock, V.; Van de Kauter, V.; Rong, H.; De Keukeleire, D.; Stevens, J. F.; Deinzer, M. *Journal of Clinical Endocrinology* & *Metabolism*. **2000**, *85*, 4916.

67. Milligan, S. R.; Kalita, J.; Heyerick, A.; Rong, H.; De Cooman, L.; De Keukeleire, D. *Journal of Clinical Endocrinology* & *Metabolism*. **1999**, *83*, 2249.

68. Bak, Y.; Kim, H. J.; Kang, J. W.; Lee, D. H.; Kim, M. S.; Park, Y. S.; Kim, J. H.; Jung, K. Y.; Lim, Y.; Hong, J. T.; Yoon, D. Y. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2011**, *59*, 10286.

69. Smith, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2007**, *15*, 5018.

70. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*. 9ª ed. LTC: Rio de Janeiro, **2009**.

71. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley: New York, **1994**.

72. Qiao, y.; Ju, X.; Gao, Z.; Kong, L. *Acta Crystallographica Section E*. **2010**, *66*, 2691.

73. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2ª ed. University Press: Oxford, **2001**.

74. Kurzer, F.; Wilkinson, M. The chemistry of carbohydrazide and thiocarbohydrazide. *Royal free hospital school of medicine*. University of London, England, **1969**.

75. Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Costa, D. B. V.; Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**, *20*, 3635.

76. Lampert, H.; Mikenda, W.; Karpfen, A.; Khlig, H. J. *Journal of Physical Chemistry A.* **1997**, *101*, 9610.

77. Lawrence, N. J.; Rennison, D.; Woo, M.; Mcgown, A. T.; Hadfield, J. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2001**, *11*, 51.

78. Nagarathnam, D.; Cushman, M. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1992**, *35*, 2293.

79. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press: New Yoek, **1984**.

80. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scrive, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon: New Yoek, **1996**.

81. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chemical Reviews*. **2004**, *104*, 2777.

82. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Current Organic Synthesis.* **2004**, *1*, 391.

83. Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7753.

84. Italian Society of Chemistry. *Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties.* Editores: Attanasi, O.A.; Spinelli, D. Roma, **2002**. Vol. 6, p52.

85. Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *Journal Medicinal Chemistry*. **1997**, *40*, 1347.

86. Lednicer, D.; Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*. 1ª Ed. Willey Interscience, **1988.**

87. Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chemical Research in Toxicology*. **1998**, *11*, 1529.

88. Bekhit, A. A.; Abdel – Aziem, T. *Bioorganic* & *Medicinal Chemistry*. **2004**, *12,* 1936.

89. Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorganic* & *Medicinal Chemistry Letters.* **2005**, *15*, 1793.

90. Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2001**, *11*, 27.

91. Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y. W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *Journal Medicinal Chemistry*. **2000**, *43*, 2975.

92. Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters*. **2010**, *51*, 3193.

93. Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *Journal Medicinal Chemistry*. **2005**, *48*, 7113.

94. Koparir, M.; Orek, C.; Parlak, A. E.; Söylemez, A.; Koparir, P.; Karatepe, M.; Dastan, S. D. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2013**, *63*, 340.

95. Omar, F. A.; Mahfouzl, N. M.; Rahman, M. A*. European Journal of Medicinal Chemistry.* **1996**, *31*, 819.

96. Yassin, F. A. *Journal of Microbiology and Antimicrobials*. **2010**, *2*, 93.

97. Wang, B.; Chu, D. *Assignee BioMarin Pharmaceutical Inc*. **2011**, patente: WO 2011130661A1.

98. Elassar, A. -Z. A.; El - Khair, A. A.; *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 8463.

99. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Química Nova*. **2004**, *27*, 89.

100. Stanovinik, B.; Svete, J. *Chemical Reviews.* **2004**, *104*, 2433.

101. Murphy, W. S.; Bertrand, M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.* **1998,** *24*, 4115.

102. Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Letters*. **1998,** *39*, 8263.

103. Nishimura, N.; Koyano, Y.; Sugiura, M.; Maeba, I. *Heterocycles*. **1999**, *51*, 803.

104. Yu, H. B.; Huang, W. Y. *J. of Fluorine Chemistry*. **1997**, *84*, 65.

105. Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis*. **2000**, *14,* 2029.

106. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Introdução a espectroscopia. 4ª ed. Cengage Learning, **2010**.

107. Skehan, P,; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. *Journal of the National Cancer Institute.* **1990**, *82*, 1107.

108. Shoemaker, R. H. *Nature Reviews Cancer*. **2006,** *6*, 813.

109. Sarragiotto, M. H.; Formagio, A. S. N.; Tonin, L. T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C.; Carvalho, J. E.; Costa, W. F.; Cardoso, F. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2008**, *16,* 9660.

110. Silva, C. C.; Silva, A.; Martini, M.; Oliveira, C.; Cunha, S.; Carvalho, J.; Ruiz, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, *45,* 2987.

111. Beraldo, H.; Gambino, D. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* **2004**, *4*, 31.

112. Dobek, A. S.; Klayman, D. L.; Dickson J.; E. T.; Scovil, J. P.; Tramont, E. C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **1980**, *18,* 27.

113. Dobek, A. S.; Klayman, D. L.; Dickson J. E. T.; Scovil, J. P.; Tramont, E. C.; Oster, C. N. *Arzneimittel-Forschung.* **1983**, *33*, 1583.

114. Klayman, D. L.; Lin, A. J.; Hosh, J. M.; Scovil, J. P.; Lambros, C.; Dobek, A. S. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **1984**, *73*, 1763.

115. Dobek, A. S.; Klayman, D. L.; Scovil, J. P.; Dickson, J. E. T. *Journal of Chemotherapy.* ***1*986**, *32*, 25.

116. NADAI, A. P.; *Efeitos toxicogenéticos e apoptóticos do N''-[(1E)-1-(4-metilphenyl) ethylidene]-N'''-[(phenylmethyl) amino] thioxomethyl]- 4-OH-BN-NCS, em camundongos Swiss.* **2015**. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande.

117. Hall, A.; Tilby, M. J. *Blood Reviews*. **1992**, *6*, 163.

118. Pagès, V.; Fuchs, R. P. *Oncogene*. **2002,** *21*, 8957.

119. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3ª Ed. Permagon. Press: Oxford, **1988**.

120. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

121. Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigrowolff, A.; Graygoodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M.R. *Journal of the National Cancer Institute*. **1991**, *83*, 757.

122. Longato, G. B.; Rizzo, L. Y.; Sousa, I. M. O.; Tinti, S. V.; Possenti, A.; Figueira, G. M.; Ruiz, A. L. T. G.; Foglio, M.A.; Carvalho, J. E. *Planta Médica*. **2011**, *77,* 1482.

123. Longato, G. B. *Atividade anticâncer e mecanismo de ação de compostos isolados das folhas de Piper regnellii (Miq.) C. DC. var. regnellii*. **2014**. Tese (Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, Instituto de Biologia) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

124. Micheletti, A. C.; Honda, N. K.; Carvalho, N. C. P.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *Orbital*. 2015, *7*. 301.

125. Singh, N. P.; McCoy, M. T.; Tice R. R.; Schneider, E. L. *Experimental Cell Research.* ***1988,*** *175*, 184.

126. Navarro, S. D.; Beatriz, A.; Meza, A.; Pesarini, J. R.; Gomes, R. S.; Karaziack, C. B.; Cunha, A. L.; Monreal, A. C.; Romão, W.; Lacerda, J. V.; Mauro, M. O.; Oliveira, R. *European Journal* of *Medicinal Chemistry*. **2014**, *75*, 132.

127. Hayashi, M.; Morita, T.; Kodama, Y.; Sofuni, T.; Ishidate, M. J. *Mutation Research.* **1990**, *4,* 245.

128. Oliveira, R. J.; Mantovani, M. S.; Pesarini, J. R.; Mauro, M. O.; Silva, A. F.; Souza, T. R.; Ribeiro, L. R. *Genetics* and *Molecular Research*. **2015**, *14*, 834.

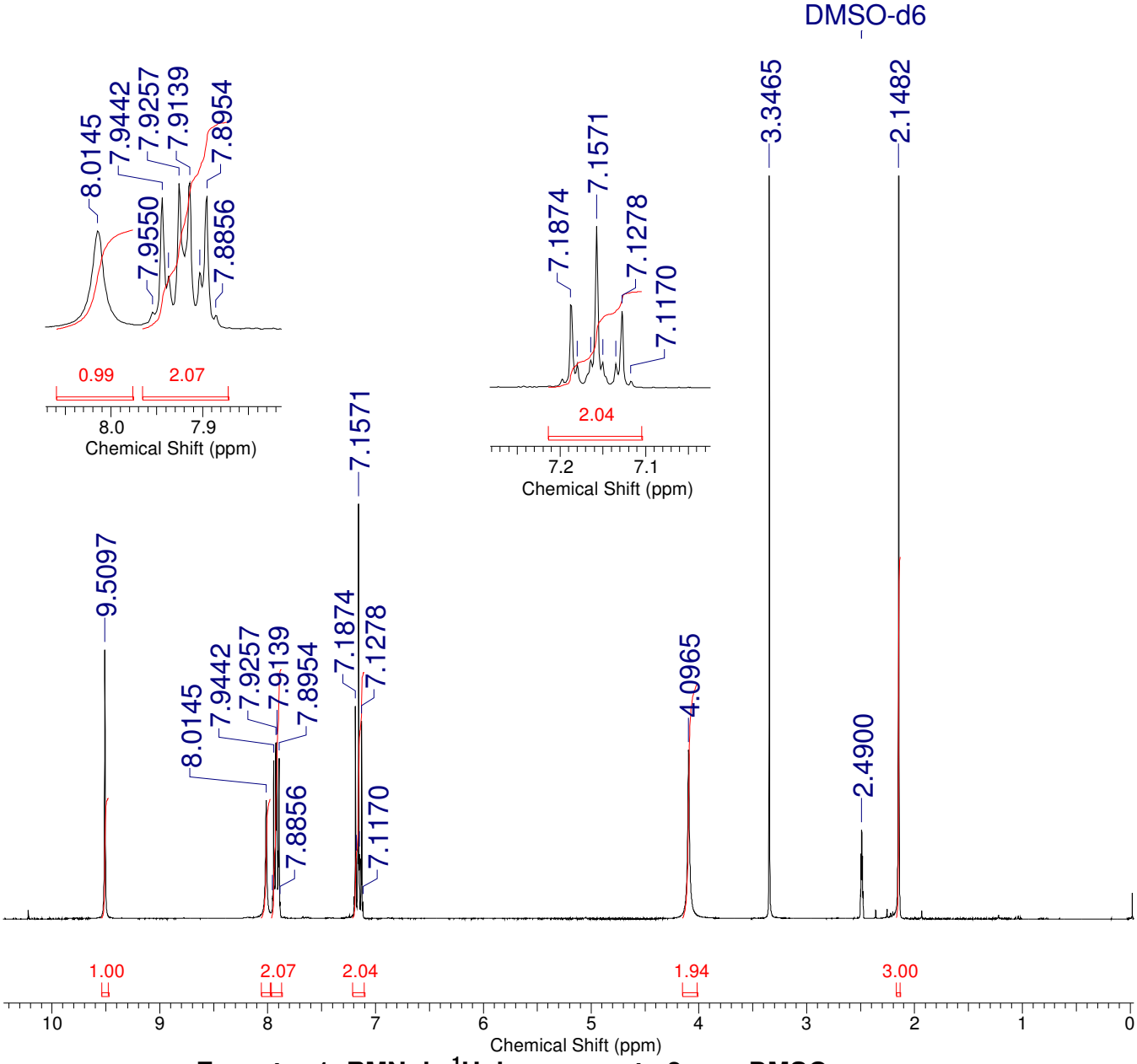
SEÇÃO DE ESPECTROS

8. SEÇÃO DE ESPECTROS

8.1. Composto **2a**

17 Feb 2015

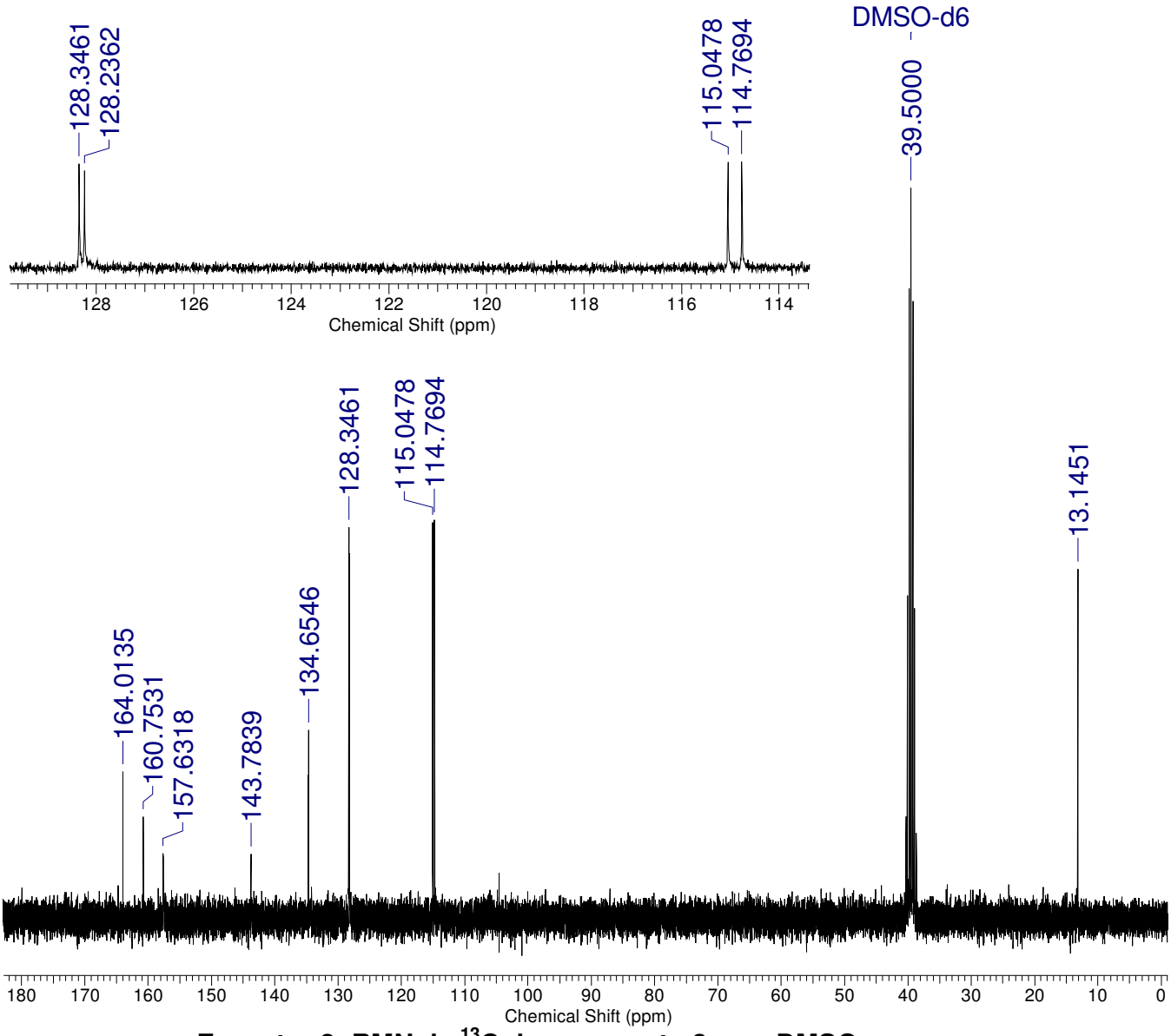
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	R-47-4-F-H1	***Date***	Oct 2 2012
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\MONO-CARBONOHIDRAZIDA\4-F\R-47-4-F-H1				
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	32
Original Points Count	16000	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77	***Temperature (degree C)***	3.000



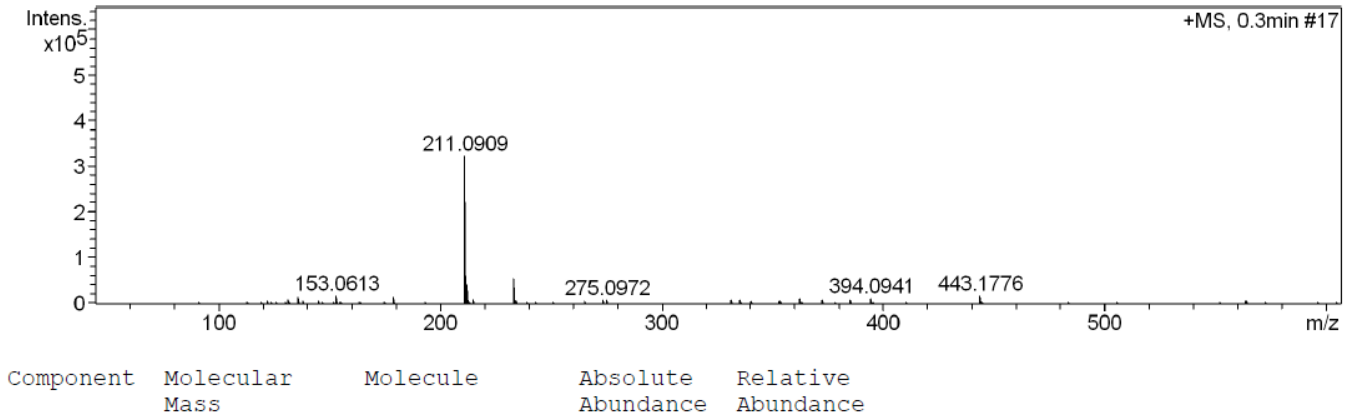
Espectro 1: RMN de ^{1}H do composto 2a em DMSO

17 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	R-47-4-F-C13	***Date***	Oct 10 2012
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\MONO-CARBONOHIDRAZIDA\4-F\R-47-4-F-C13				
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1024
Original Points Count	23560	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94	***Temperature (degree C)***	3.000



Espectro 2: RMN de ^{13}C do composto 2a em DMSO



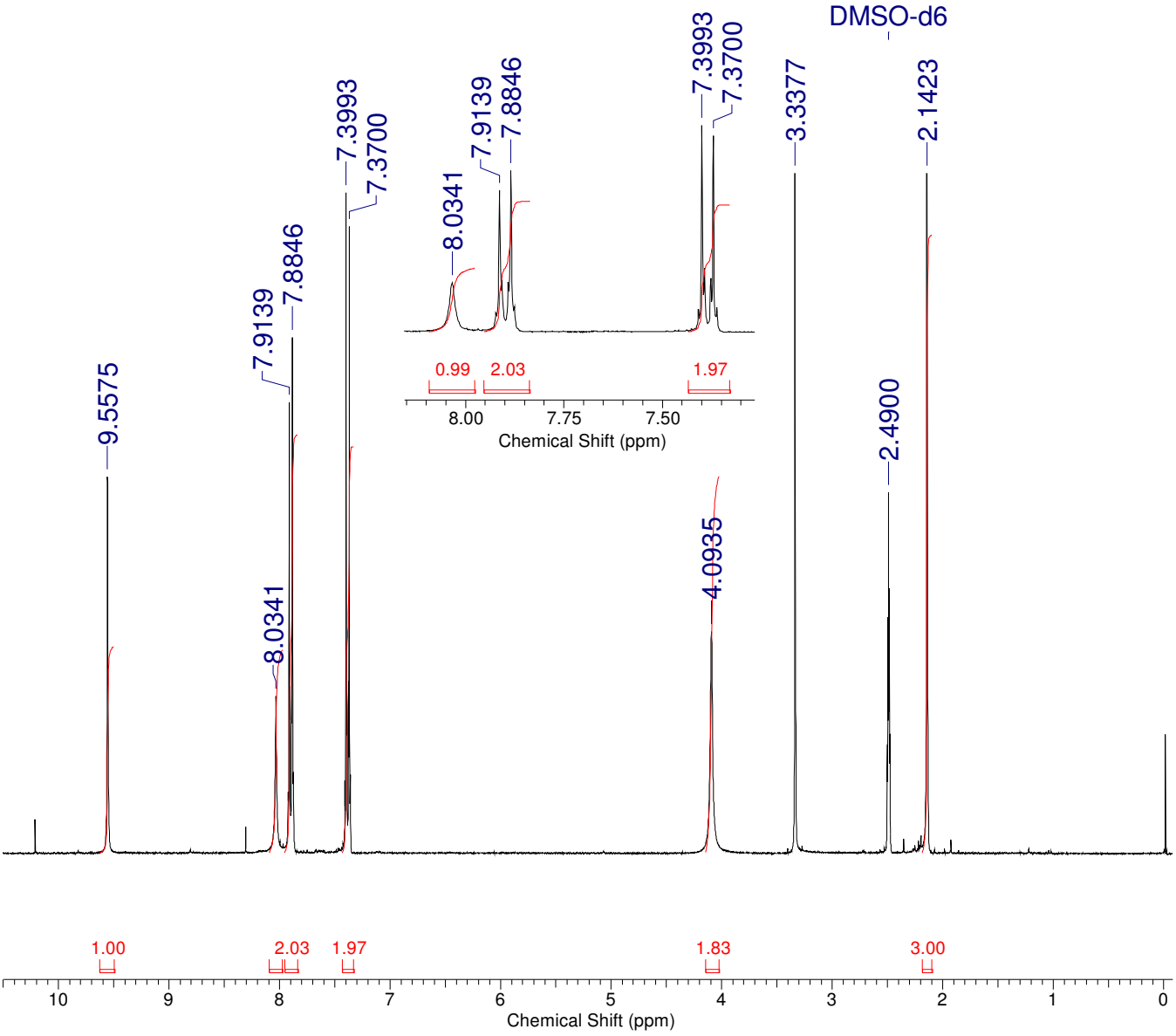
Component	Molecular Mass	Molecule	Absolute Abundance	Relative Abundance

Espectro 3: Espectro de Massas do composto 2a

8.2. Composto **2b**

17 Feb 2015

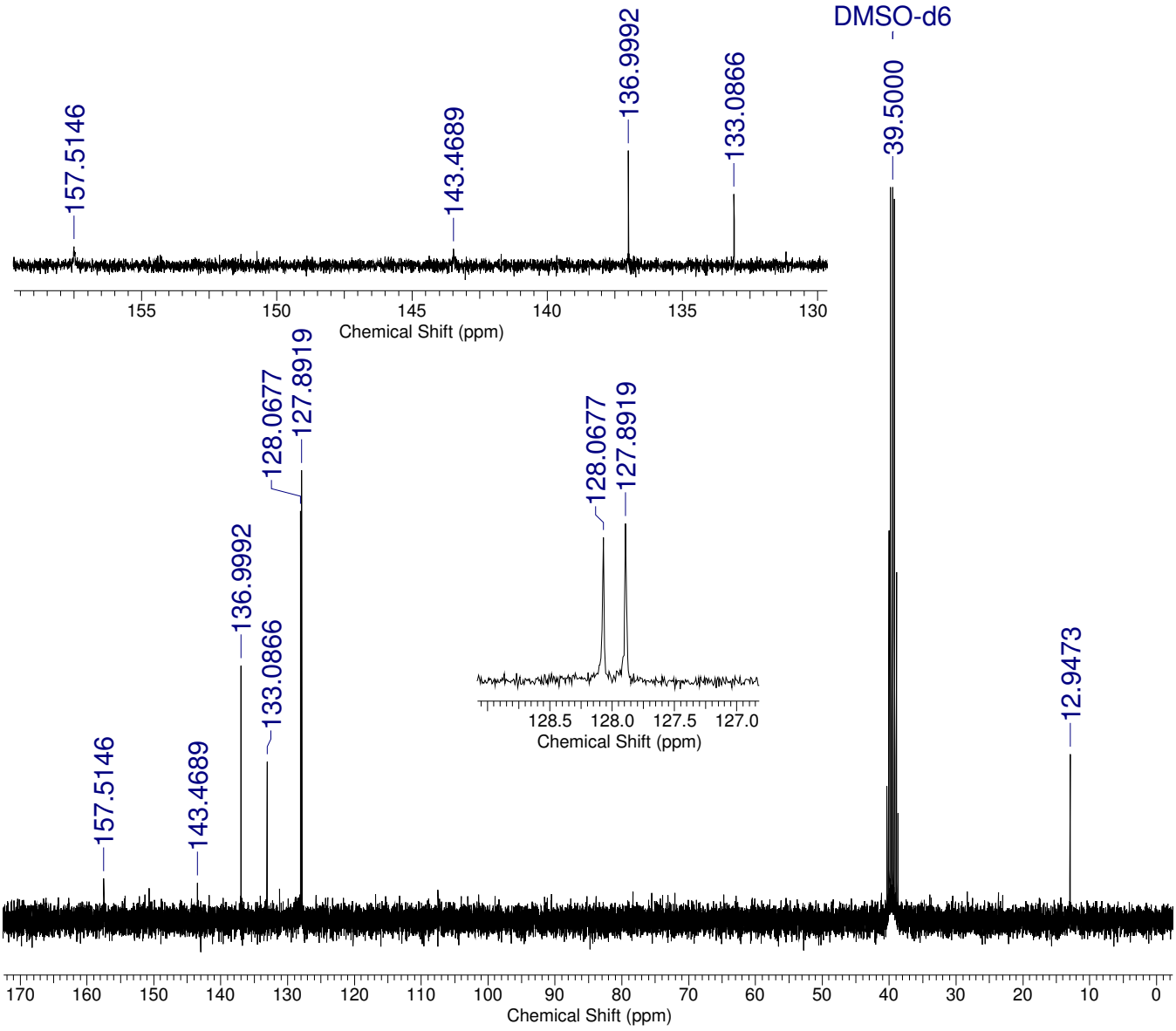
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	R46-4Cl-H1	***Date***	Oct 2 2012
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\MONO-CARBONOHIDRAZIDA\4-CL\R46-4Cl-H1				
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	32
Original Points Count	16000	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77	***Temperature (degree C)***	3.000



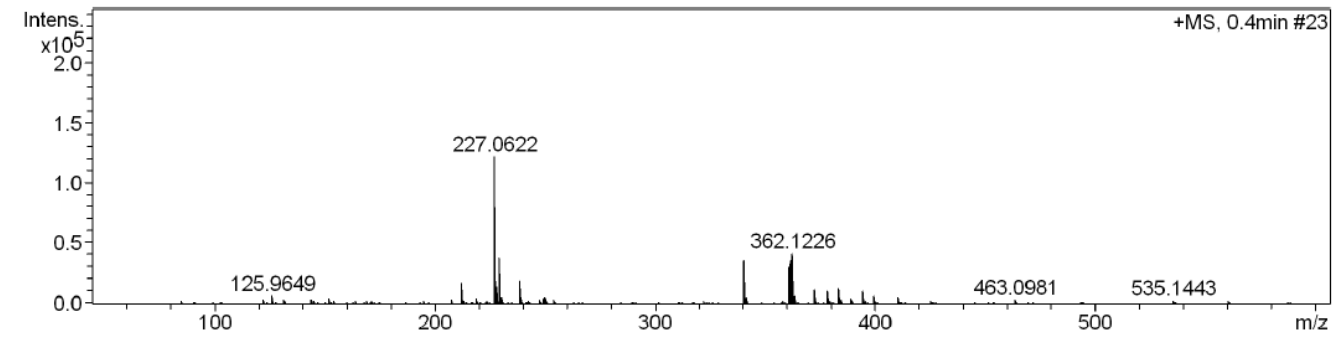
Espectro 4: RMN de ^{1}H do composto 2b em DMSO

17 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	R46-4Cl-C13	***Date***	Oct 10 2012
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\MONO-CARBONOHIDRAZIDA\4-CL\R46-4Cl-C13				
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1024
Original Points Count	23560	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94	***Temperature (degree C)***	3.000



Espectro 5: RMN de ^{13}C do composto 2b em DMSO



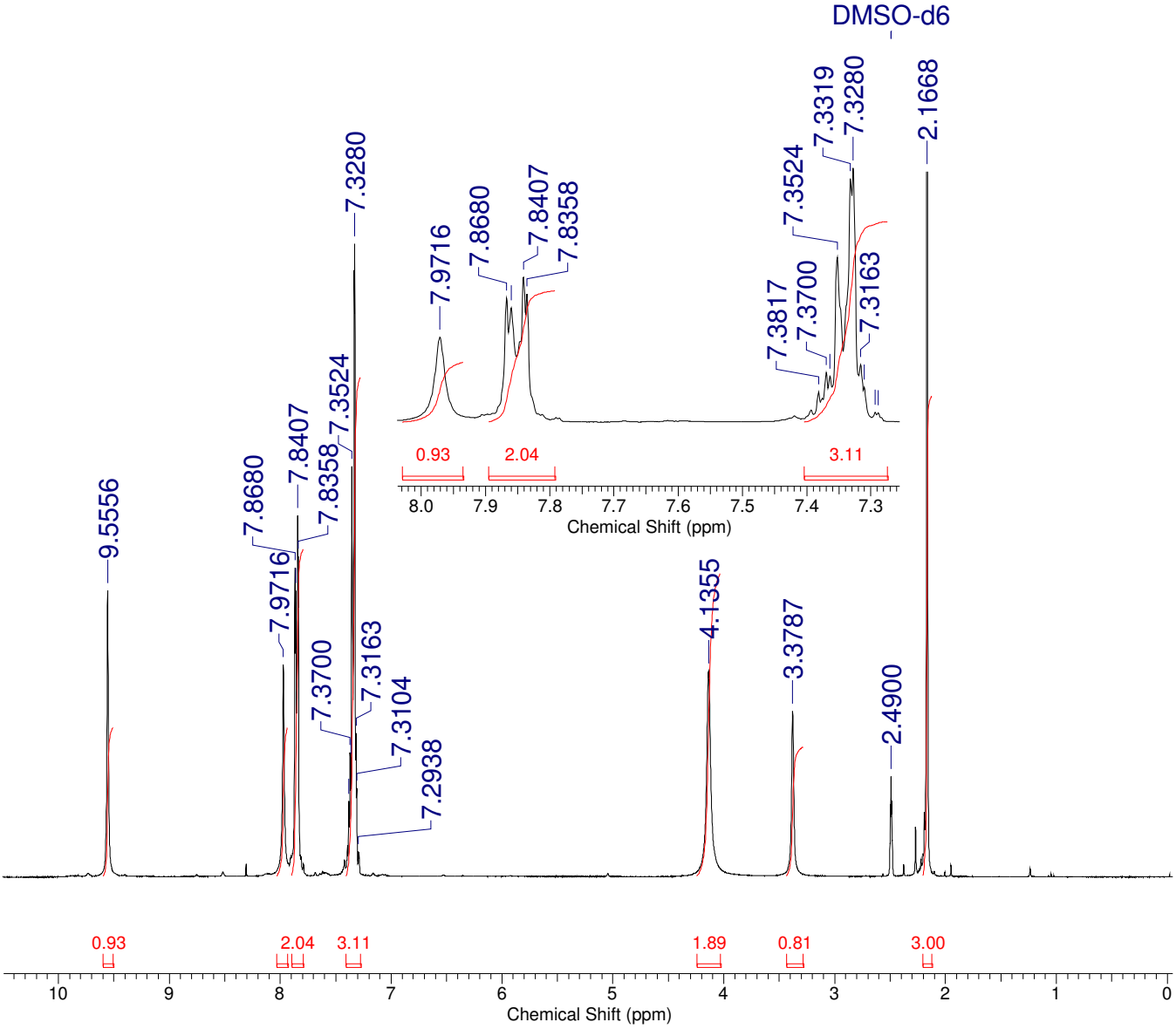
Component	Molecular Mass	Molecule	Absolute Abundance	Relative Abundance

Espectro 6: Espectro de Massas do composto 2b

8.3. Composto **2d**

17 Feb 2015

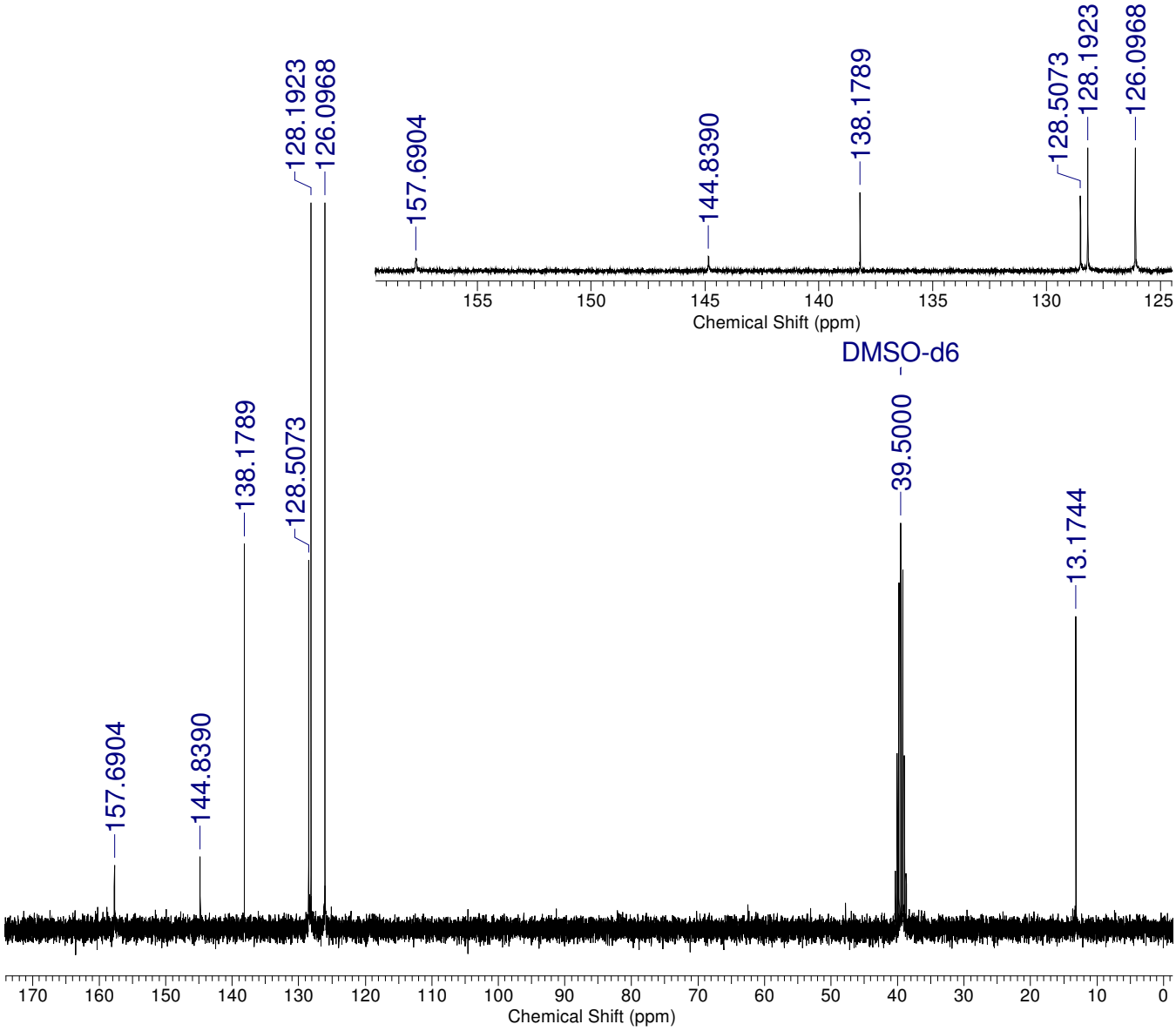
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	R-45-1-H1	***Date***	Oct 2 2012
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\MONO-CARBONOHIDRAZIDA\4-H\R-45-1-H1				
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	32
Original Points Count	16000	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77	***Temperature (degree C)***	3.000



Espectro 7: RMN de ^{1}H do composto 2d em DMSO

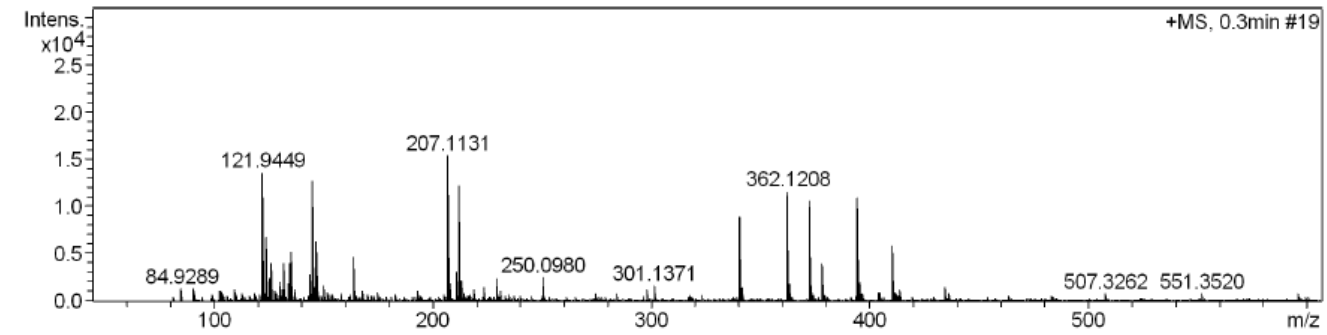
17 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	R45-1-C13	***Date***	Oct 10 2012
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\MONO-CARBONOHIDRAZIDA\4-H\R45-1-C13				
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1024
Original Points Count	23560	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94	***Temperature (degree C)***	3.000



Espectro 8: RMN de ^{13}C do composto 2d em DMSO

8.4. Composto **2e**



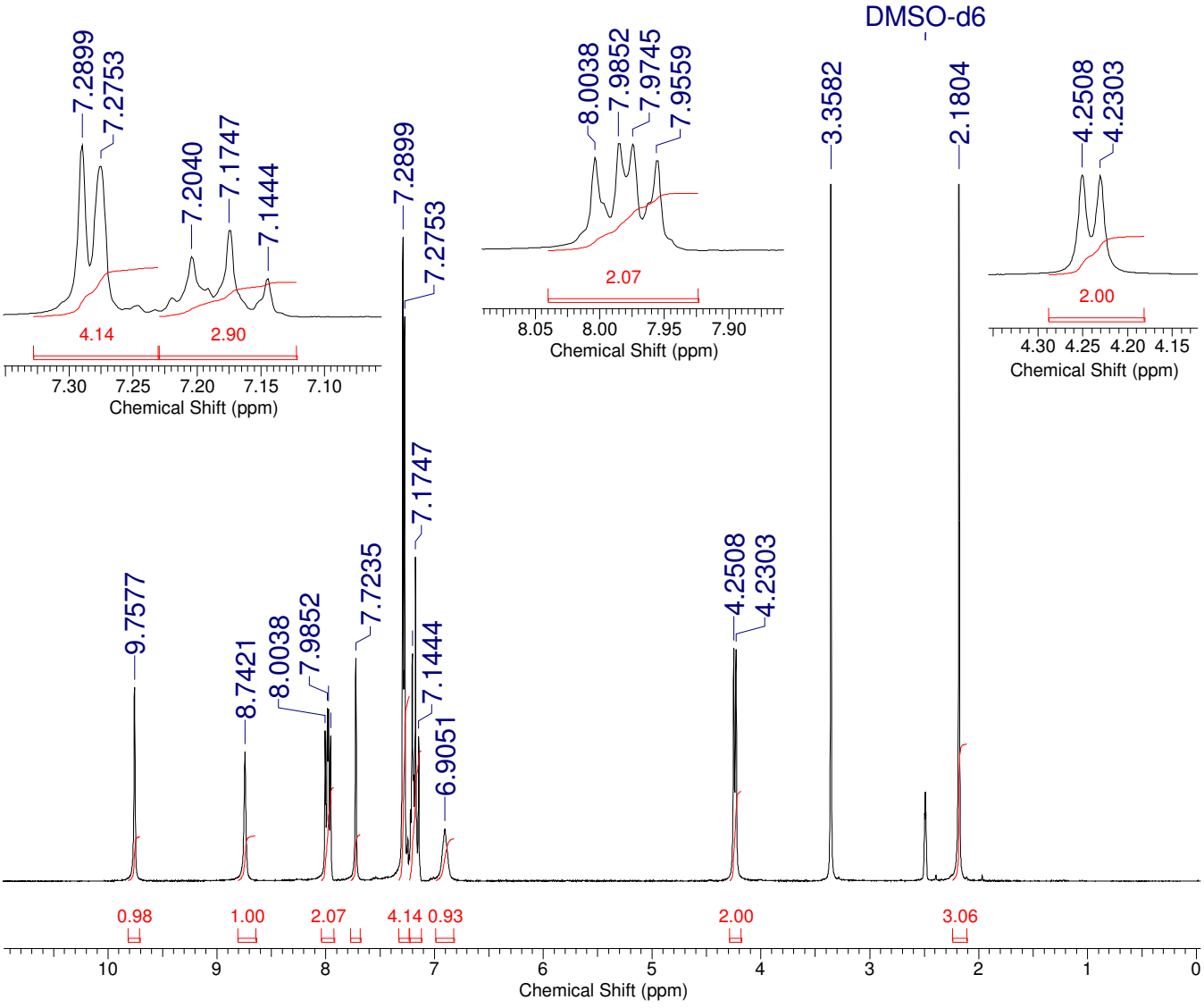
Component	Molecular Mass	Molecule	Absolute Abundance	Relative Abundance

Espectro 9: Espectro de Massas do composto 2e

8.5. Composto **4a**

2 Feb 2015

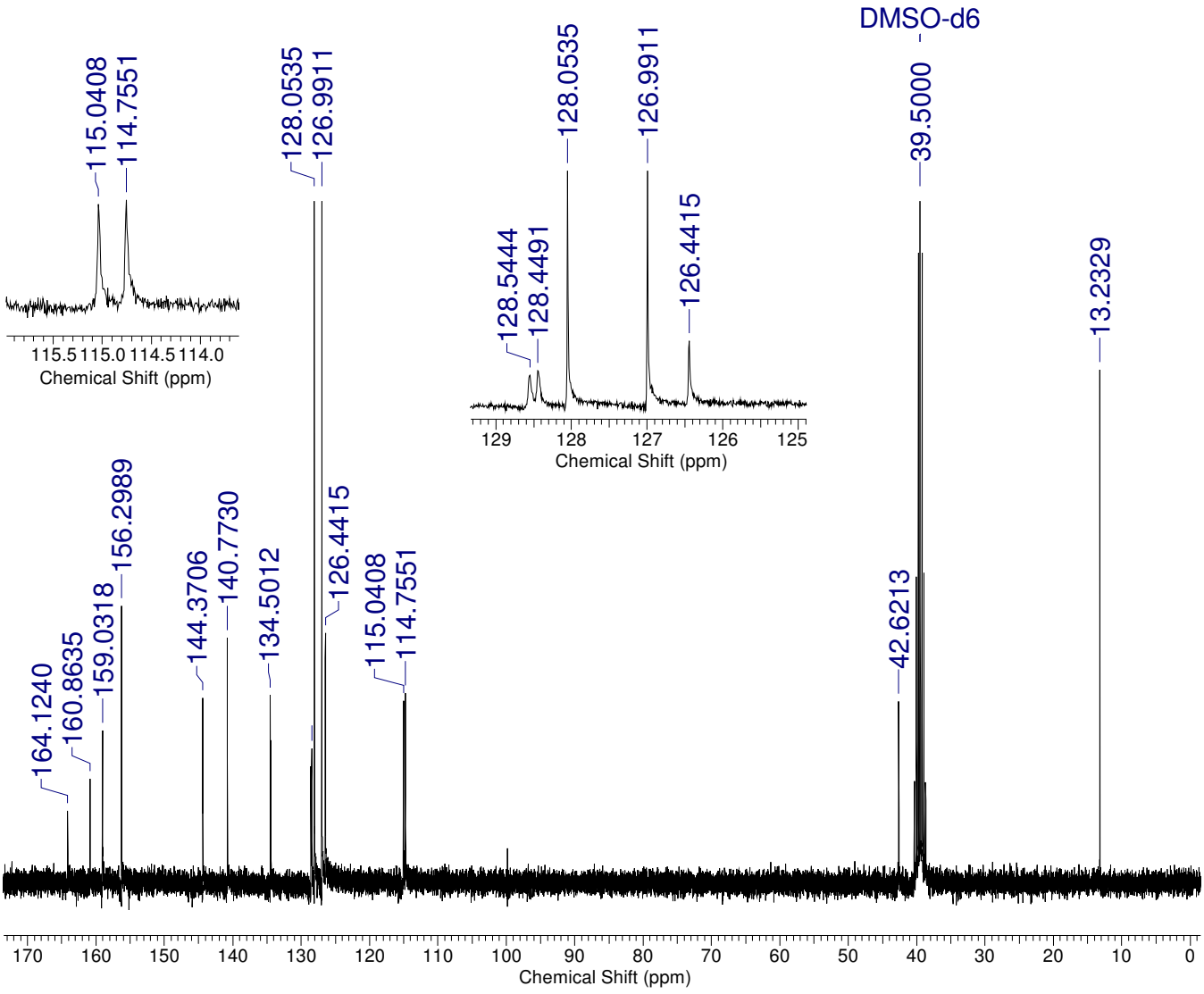
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	F-BnO-RM44-P-H1
Date	Jul 19 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\RM44\F-BnO-RM44-P-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	16	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



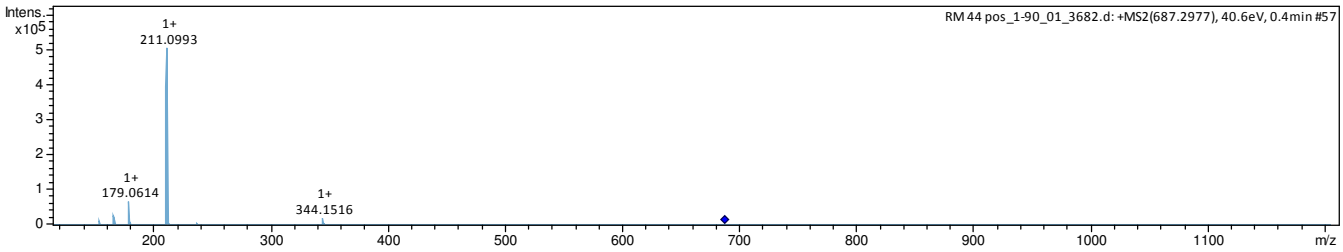
Espectro 10: RMN de ^{1}H do composto 4a em DMSO

2 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	F-BnO-RM44P-C13
Date	Jul 30 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\RM44\F-BnO-RM44P-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 11: RMN de ^{13}C do composto 4a em DMSO

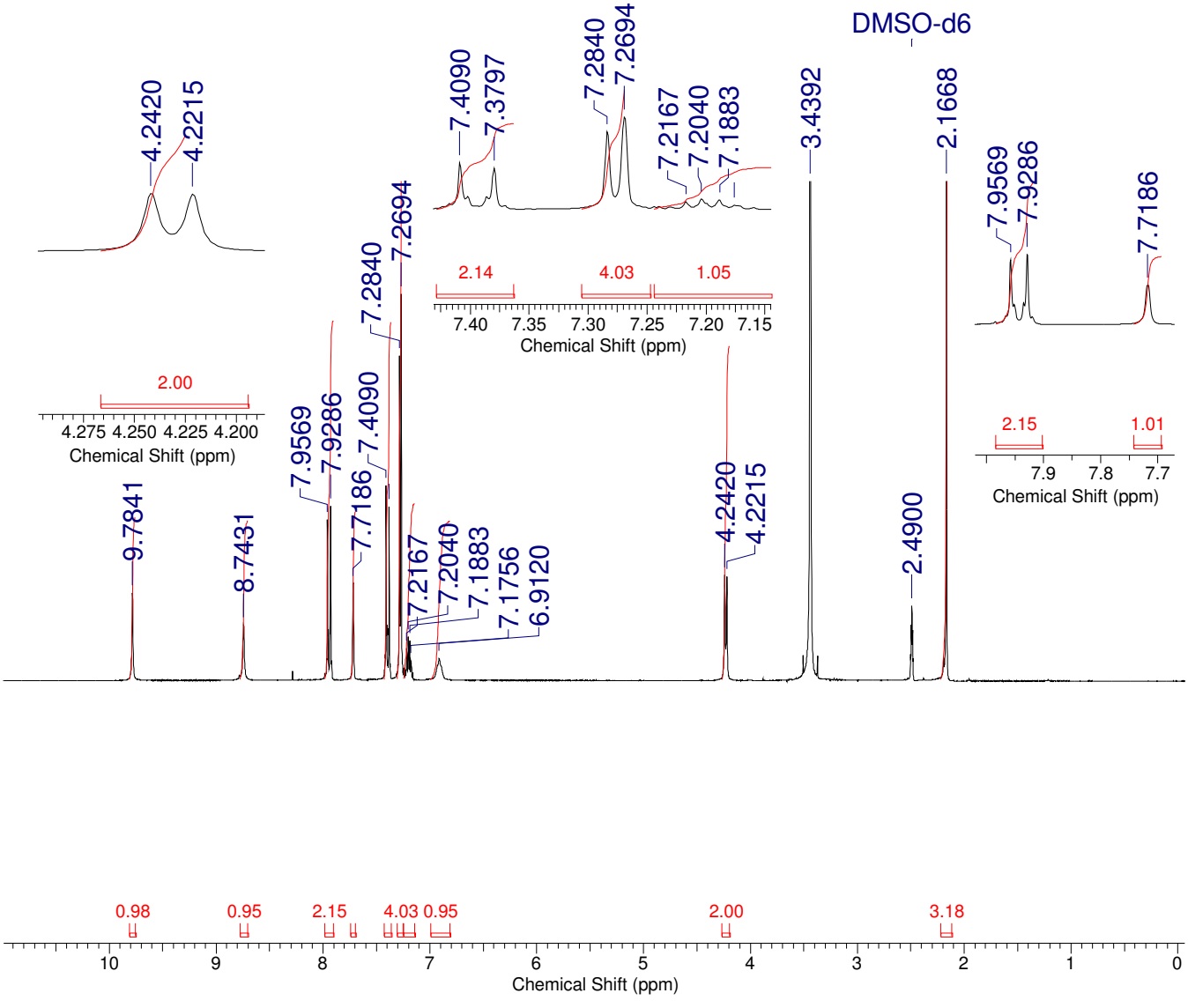


Espectro 12: Espectro de Massas do composto 4a

8.6. Composto **4b**

2 Feb 2015

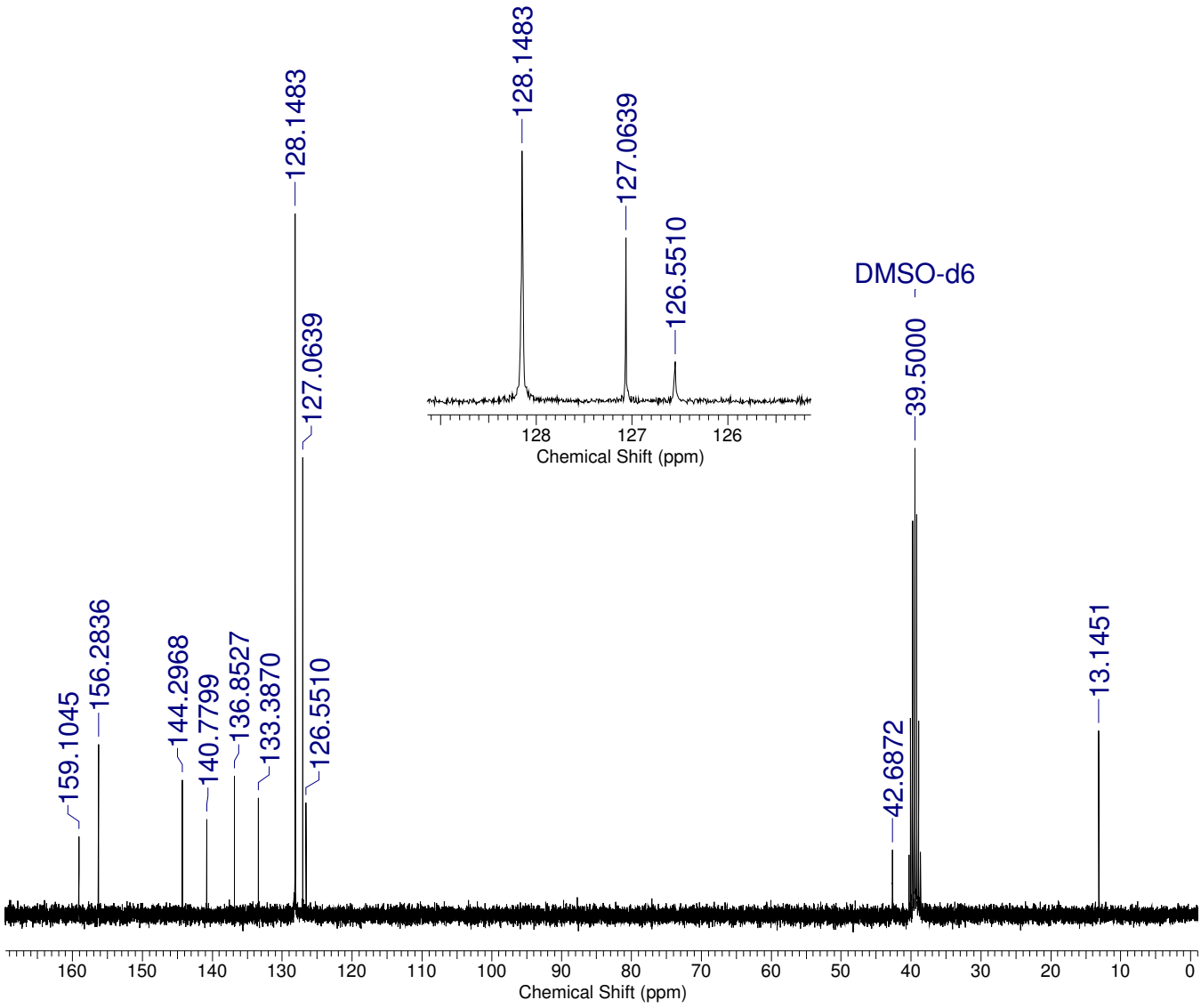
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	4-Cl-BnO-RM48-H1
Date	Jun 17 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\4-CL-BNO-RM48\4-Cl-BnO-RM48-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



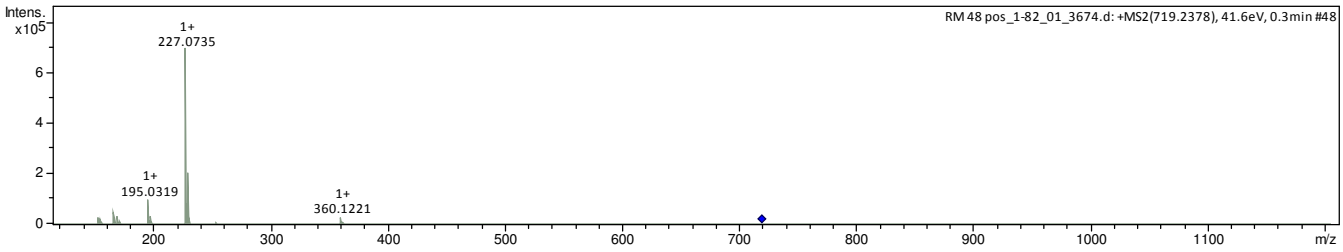
Espectro 13: RMN de ^{1}H do composto 4b em DMSO

2 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	4-Cl-BnO-RM48-C13
Date	Jun 18 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\4-CL-BNO-RM48\4-Cl-BnO-RM48-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 14: RMN de ^{13}C do composto 4b em DMSO

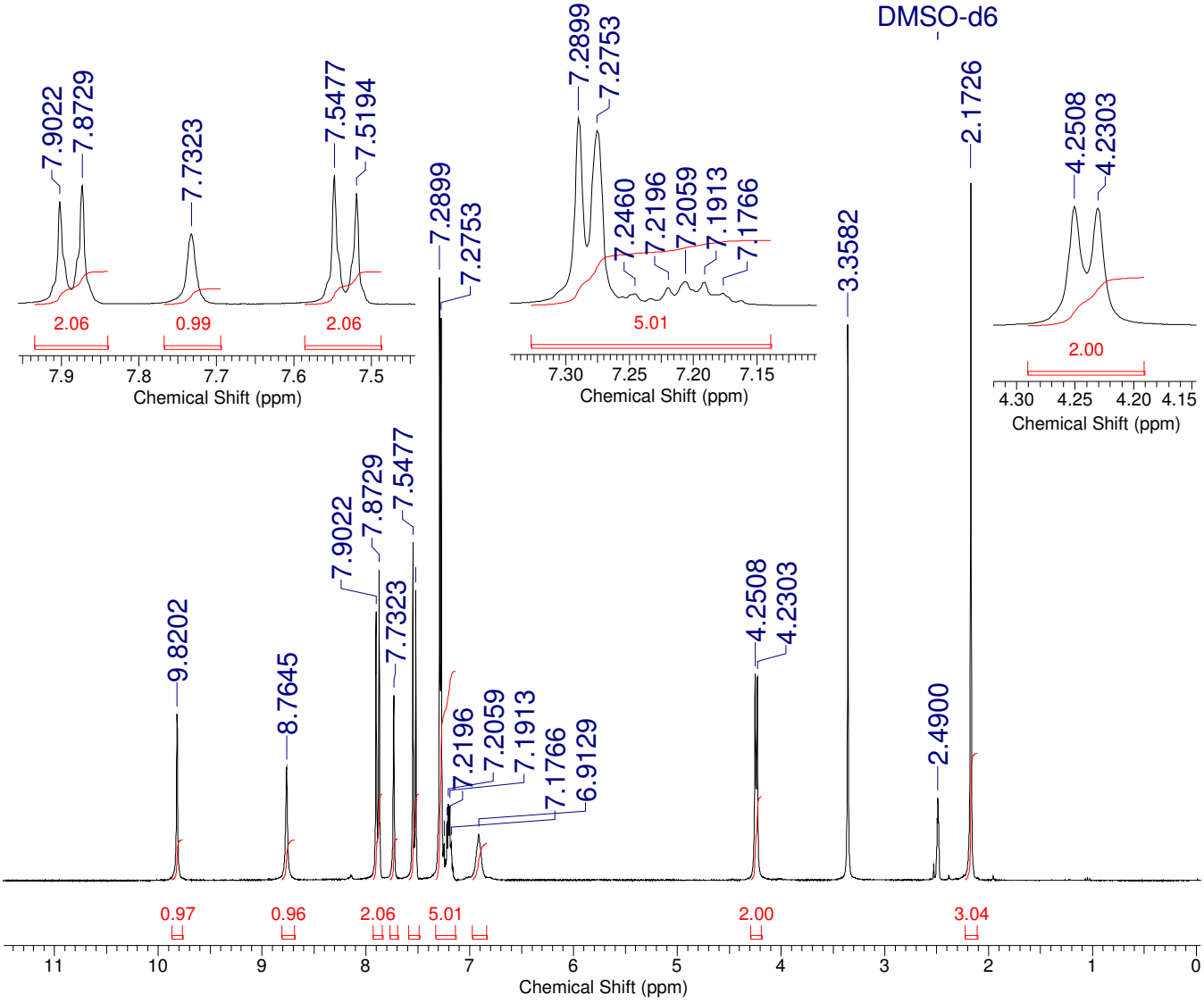


Espectro 15: Espectro de Massas do composto 4b

8.7. Composto **4c**

2 Feb 2015

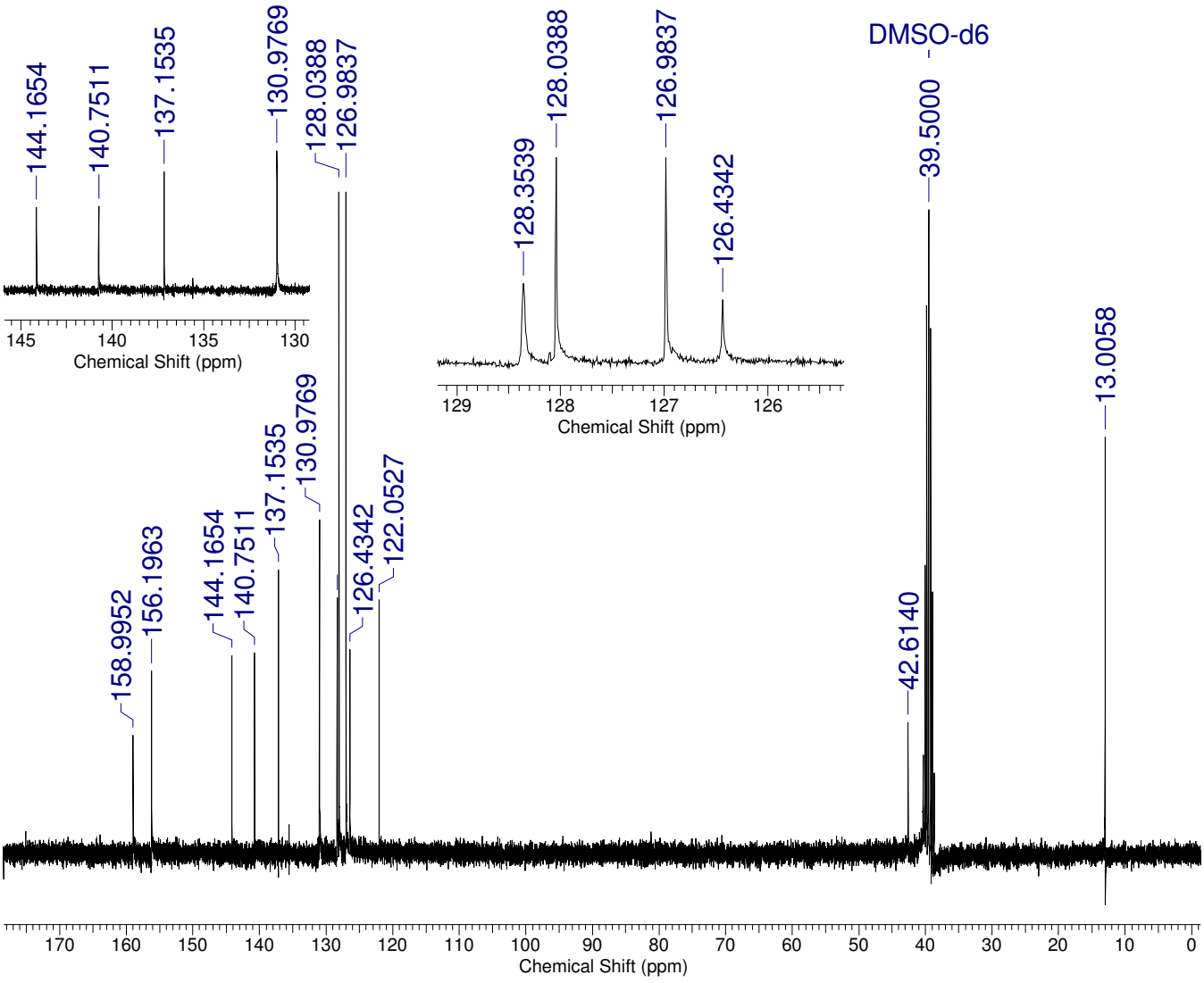
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	Br-BnO-RM46-P-H1
Date	Jul 19 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\RM46\Br-BnO-RM46-P-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	16	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



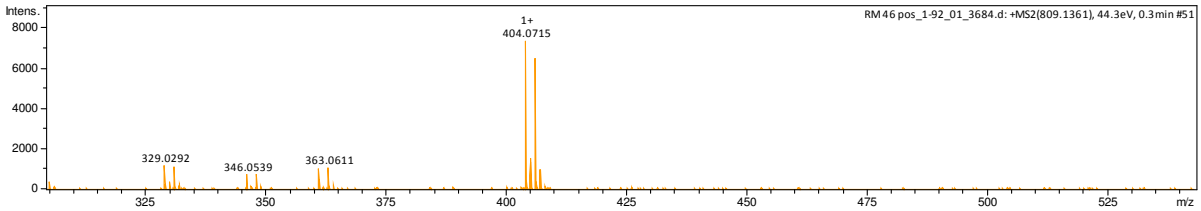
Espectro 16: RMN de ^{1}H do composto 4c em DMSO

2 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	Br-BnO-RM46P-C13
Date	Jul 30 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\RM46\Br-BnO-RM46P-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	768	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 17: RMN de ^{13}C do composto 4c em DMSO

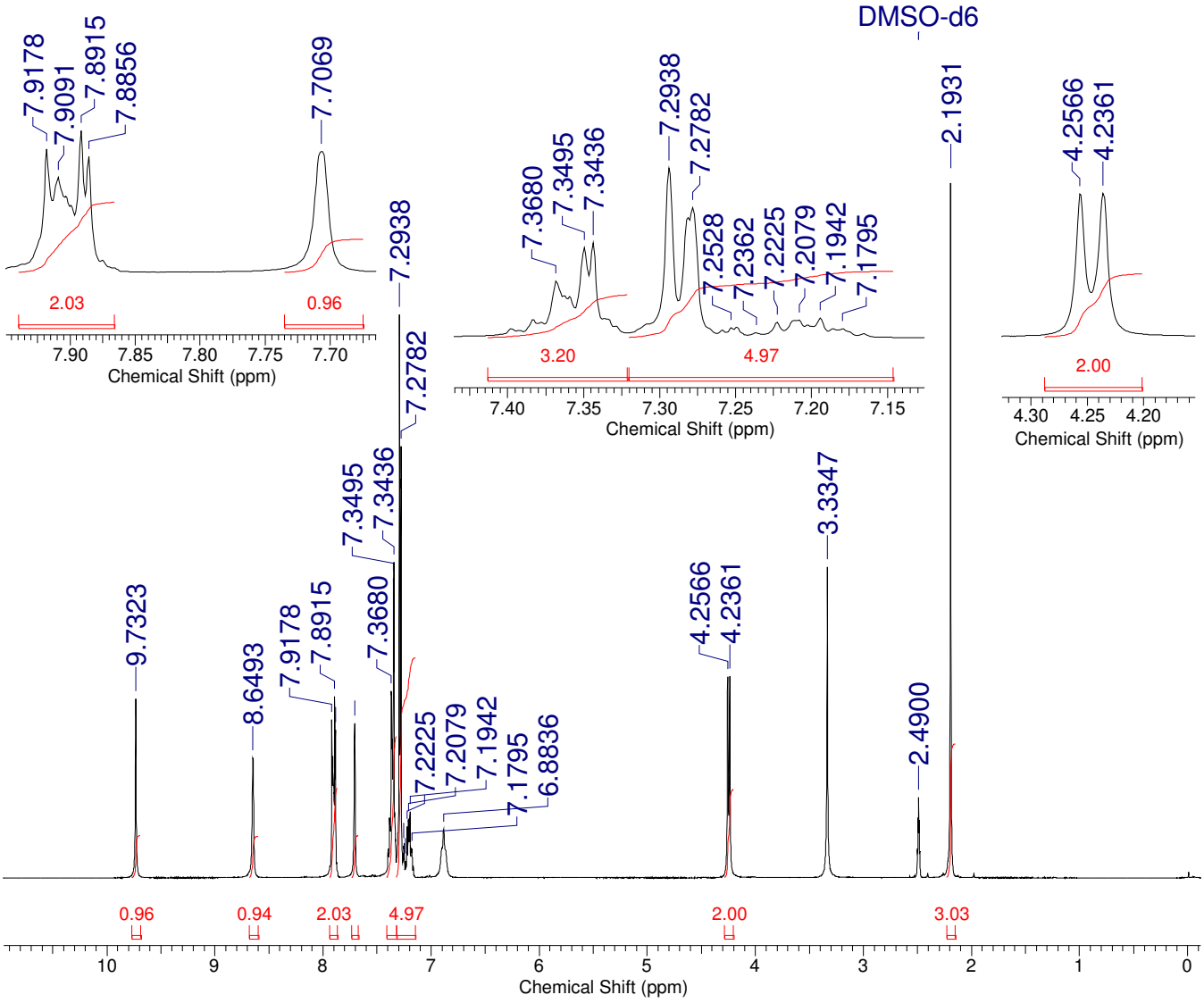


Espectro 18: Espectro de Massas do composto 4c

8.8. Composto **4d**

3 Feb 2015

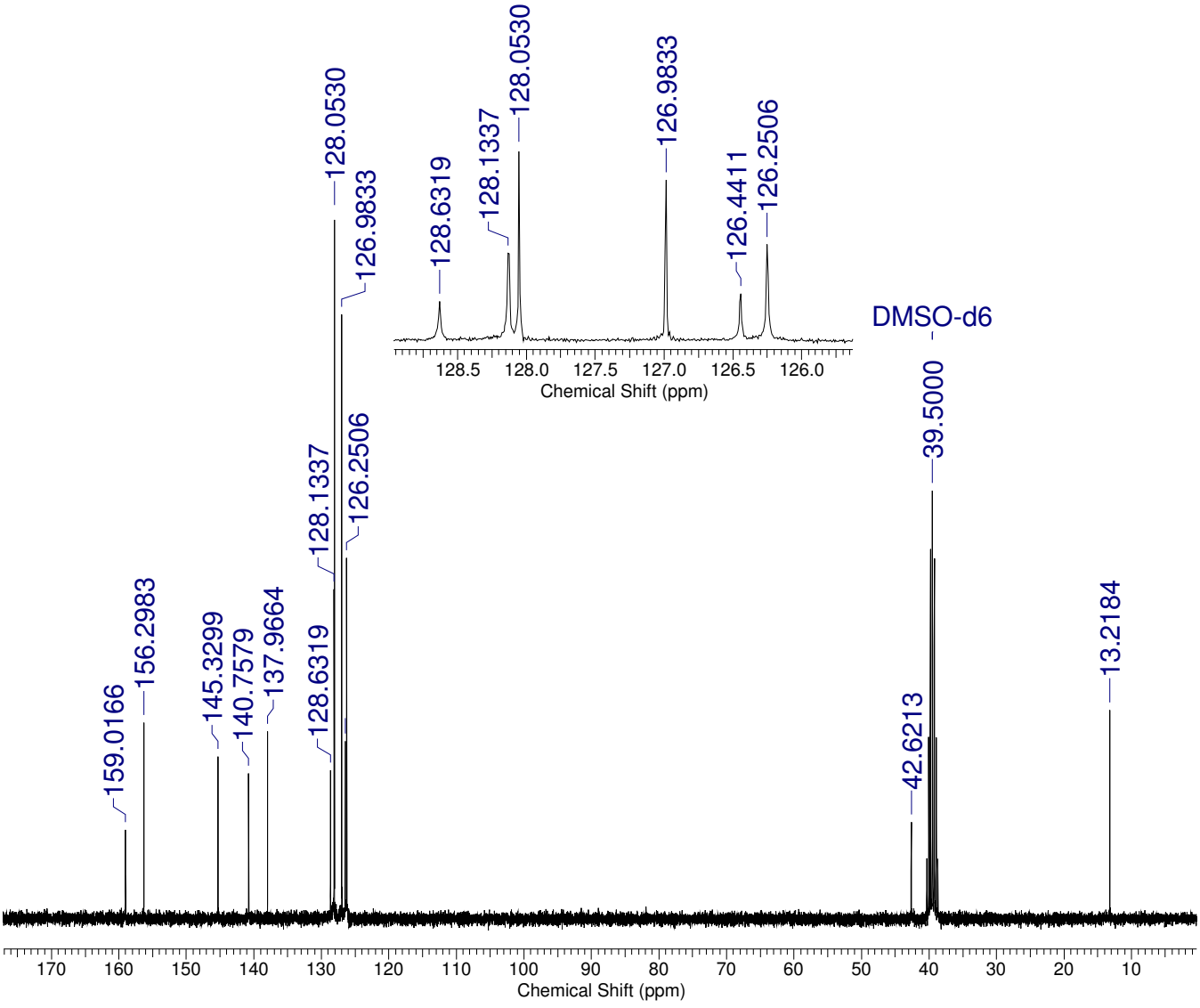
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	H-BnO-RM40-P-H1
Date	Jul 23 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\rm40-H-BnO\RM40\H-BnO-RM40-P-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



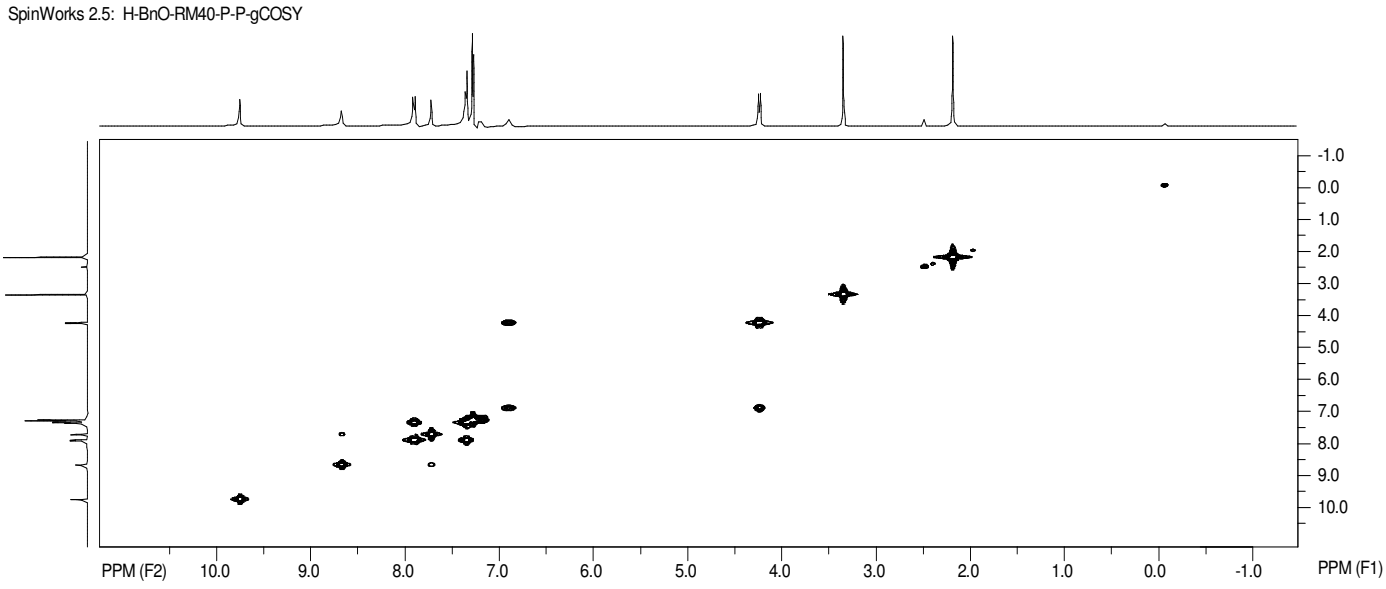
Espectro 19: RMN de ^{1}H do composto 4d em DMSO

3 Feb 2015

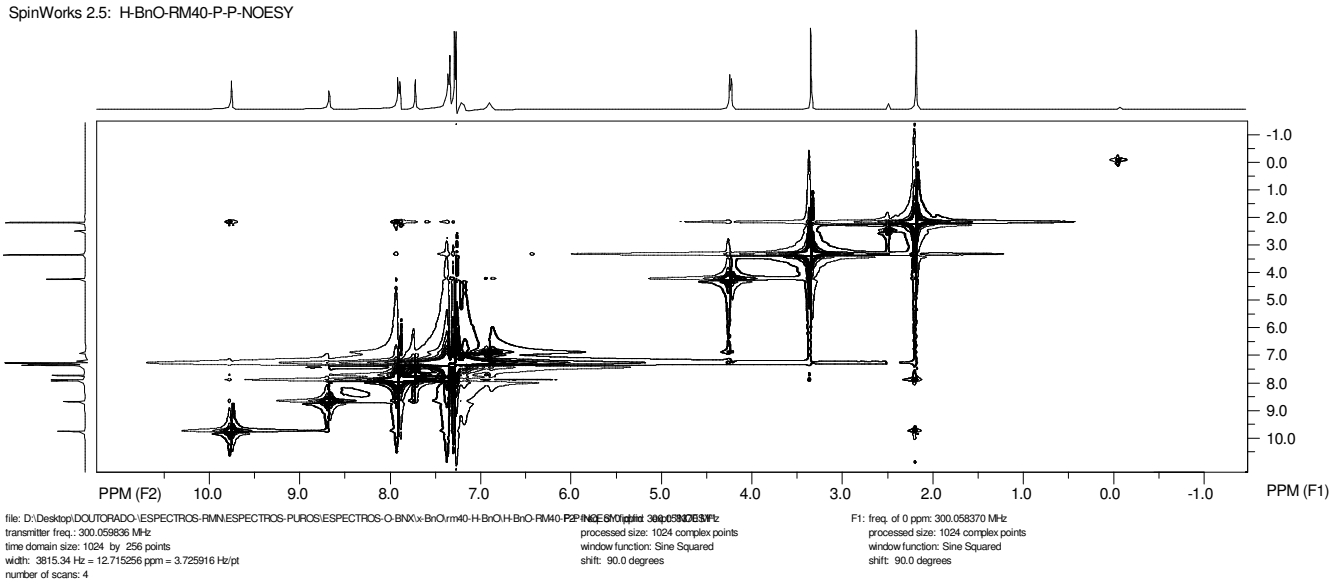
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	H-BnO-RM40-P-C13
Date	Jul 30 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\rm40-H-BnO\RM40\H-BnO-RM40-P-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



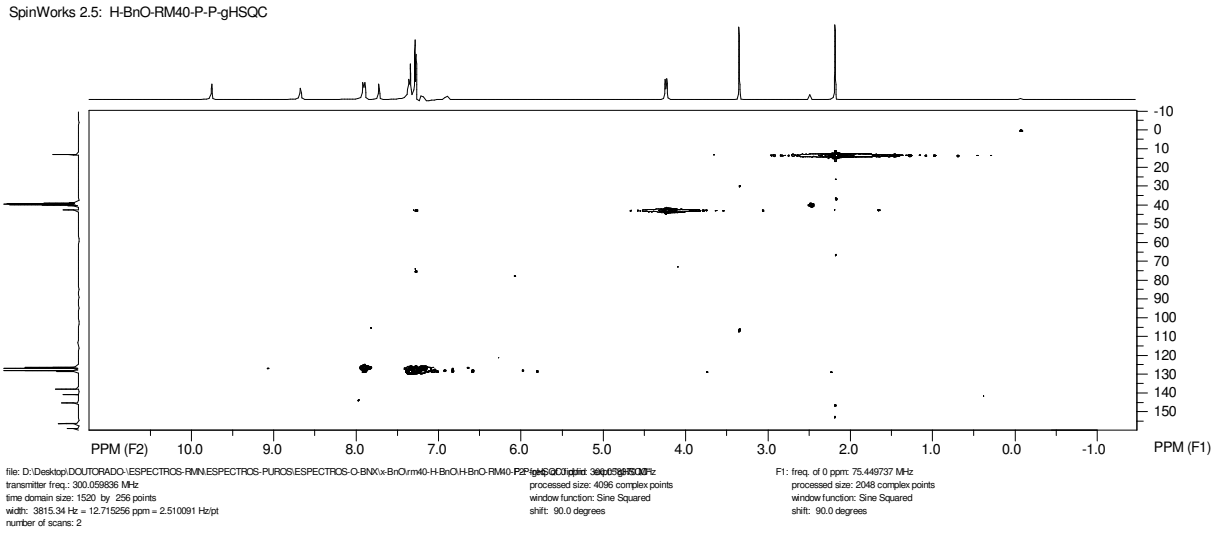
Espectro 20: RMN de ^{13}C do composto 4d em DMSO



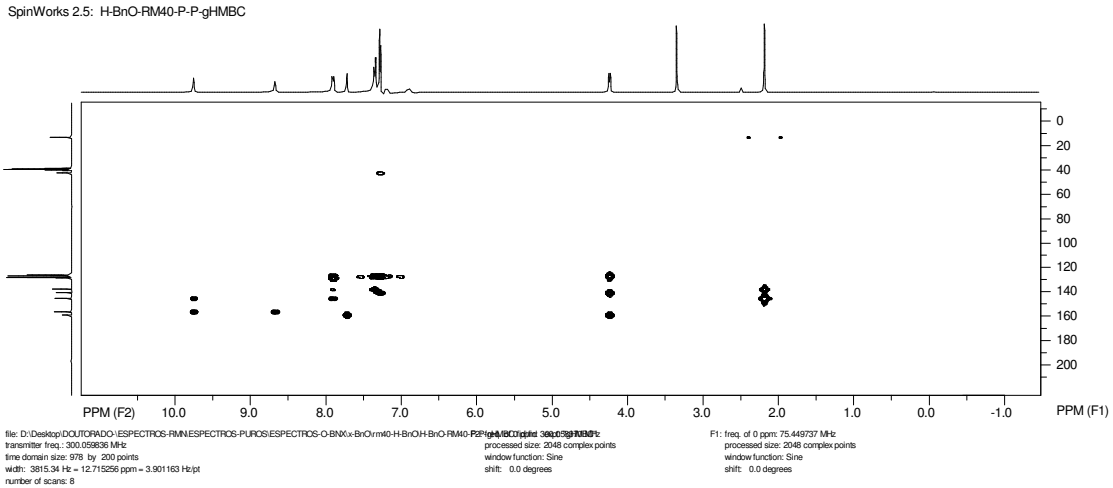
Espectro 21: COSY do composto 4d em DMSO



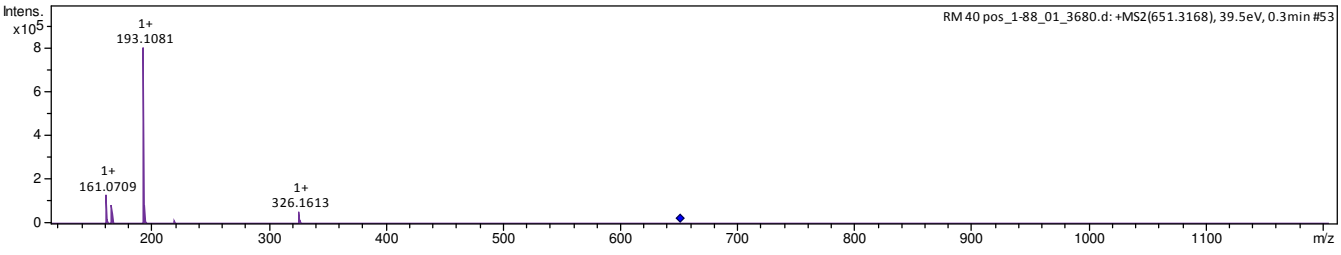
Espectro 22: NOESY do composto 4d em DMSO



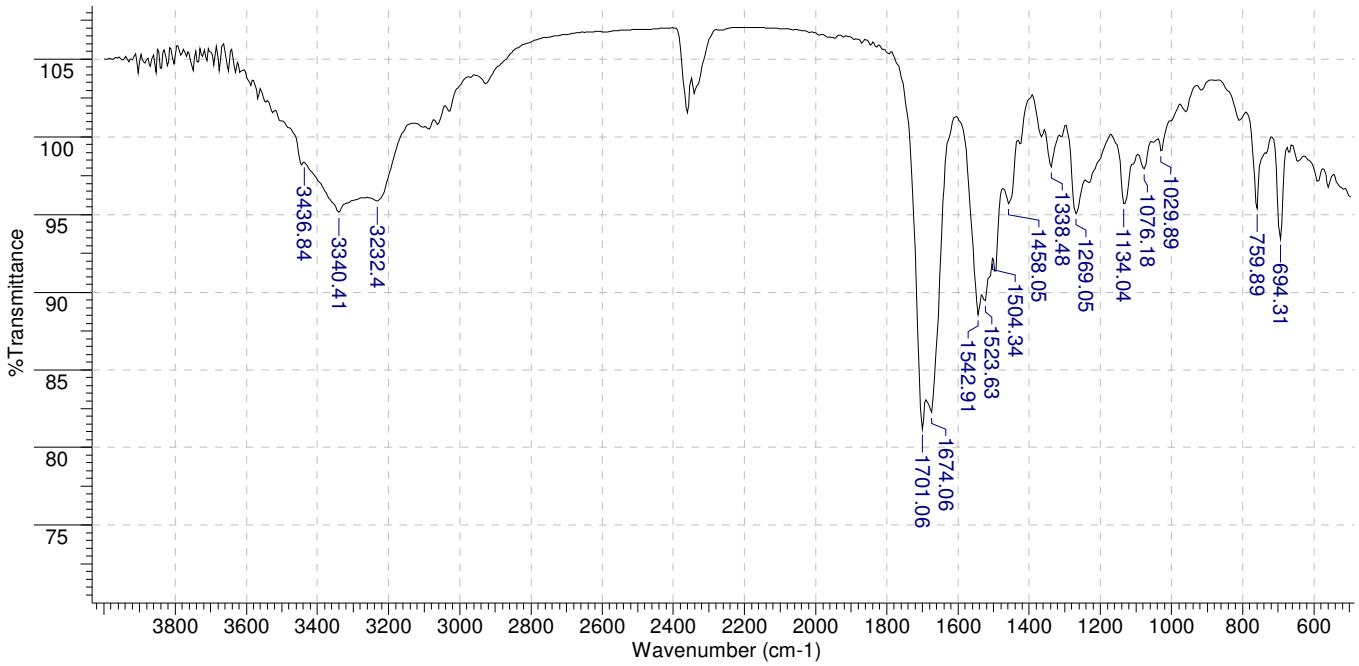
Espectro 23: HSQC do composto 4d em DMSO



Espectro 24: HMBC do composto 4d em DMSO



Espectro 25: Espectro de Massas do composto 4d

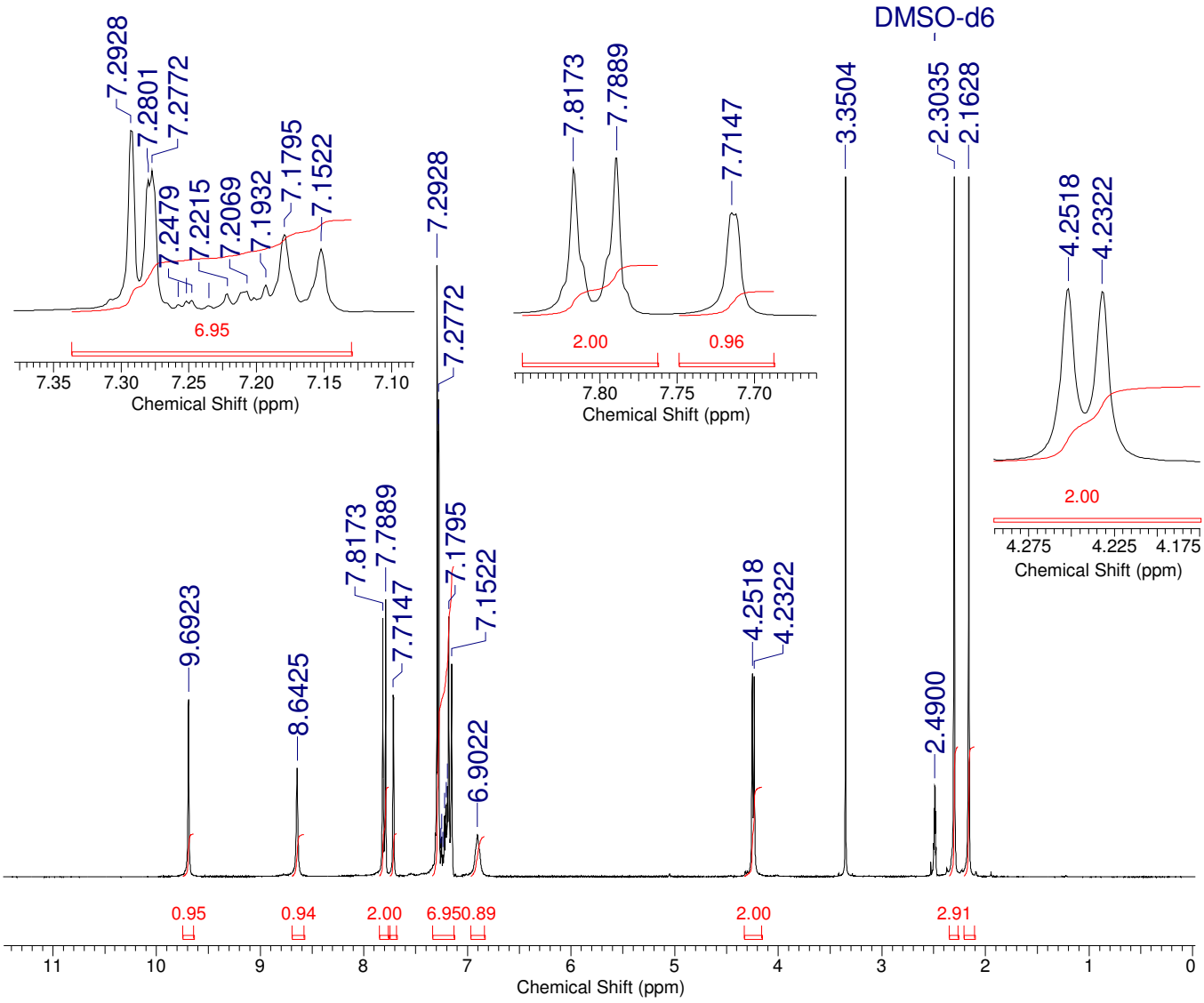


Espectro 26: Espectro Infravermelho do composto 4d

8.9. Composto **4e**

3 Feb 2015

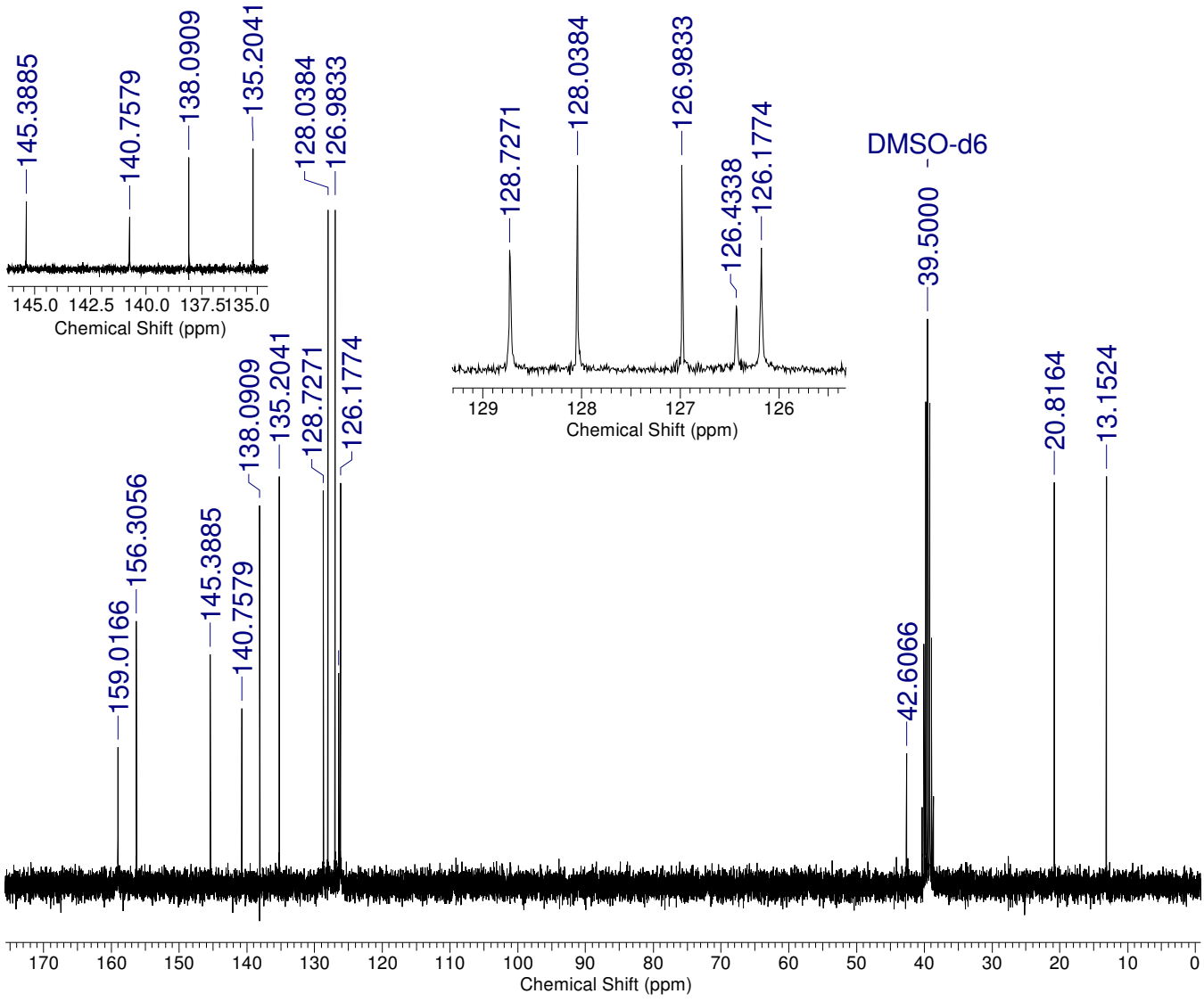
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	4-CH3-BnO-RM43-H1
Date	Jun 17 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\4-CH3-BNO-RM43\4-CH3-BnO-RM43-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	16	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



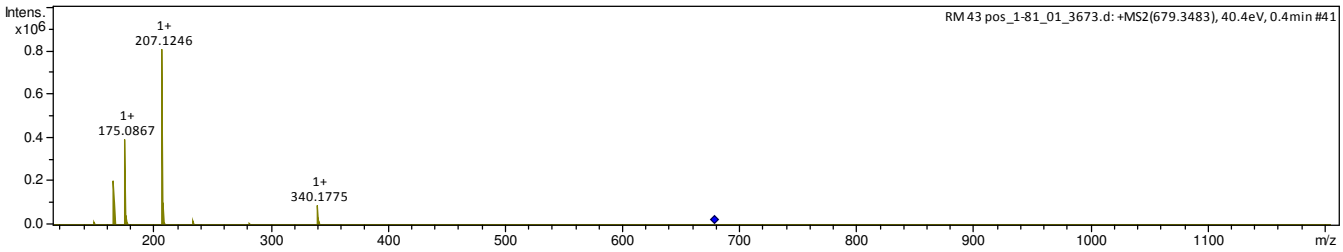
Espectro 27: RMN de ^{1}H do composto 4e em DMSO

3 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	4-CH3-BnO-RM43-C13
Date	Jun 18 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\4-CH3-BNO-RM43\4-CH3-BnO-RM43-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 28: RMN de ^{13}C do composto 4e em DMSO

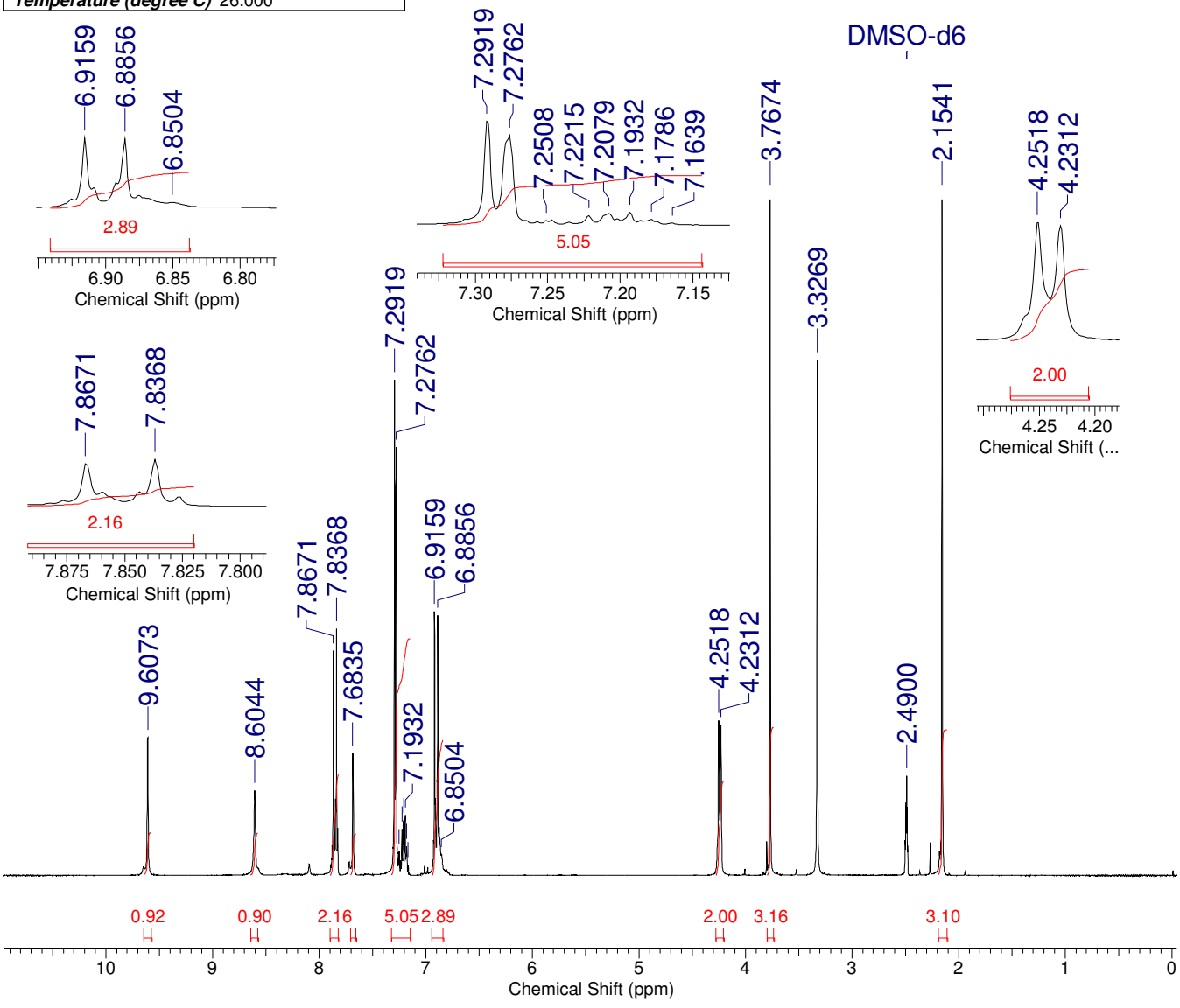


Espectro 29: Espectro de Massas do composto 4e

8.10. Composto **4f**

3 Feb 2015

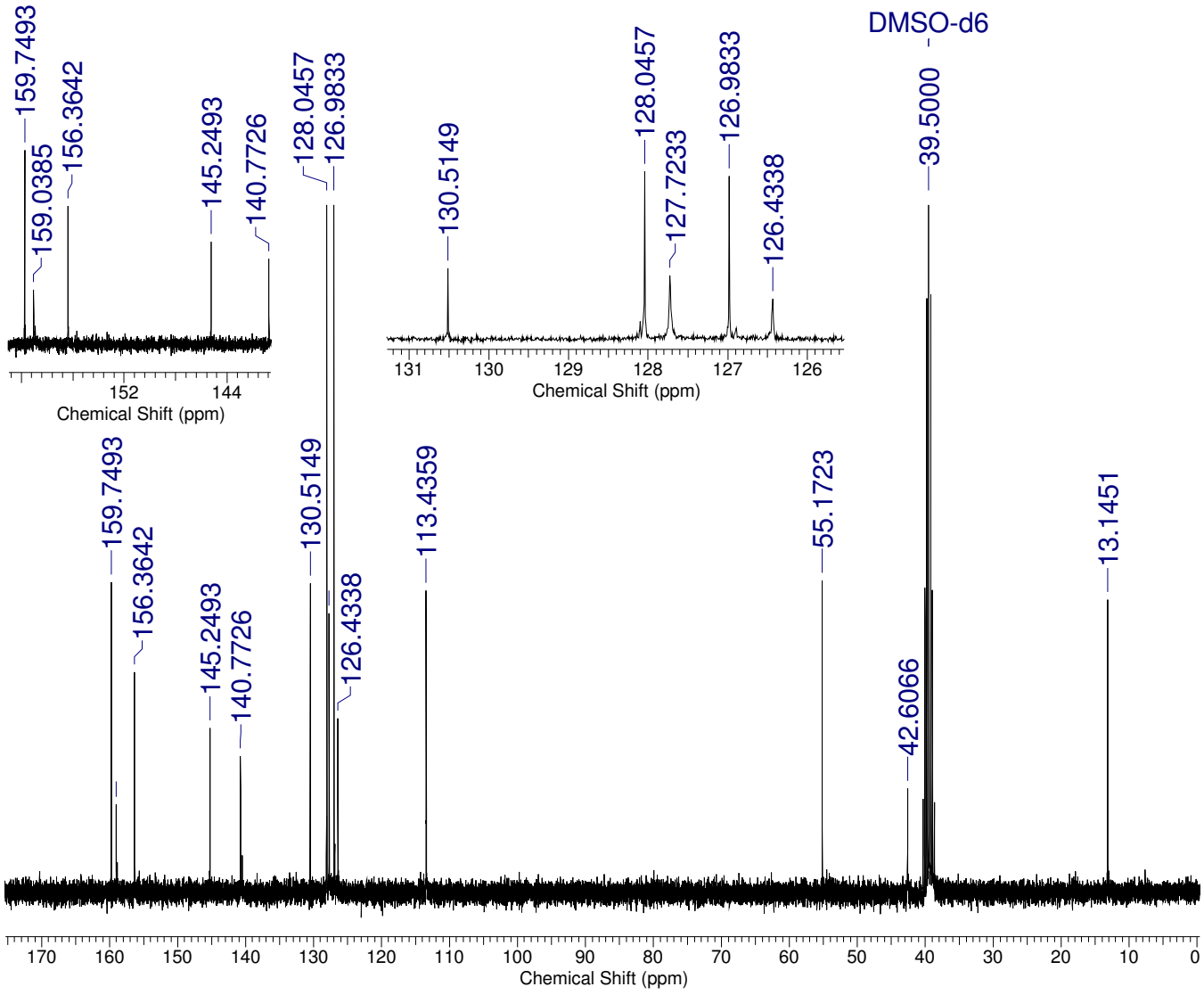
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	OCH3-BnO-RM47-P-H1
Date	Jul 23 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\rm47 \OCH3-BnO-RM47-P-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



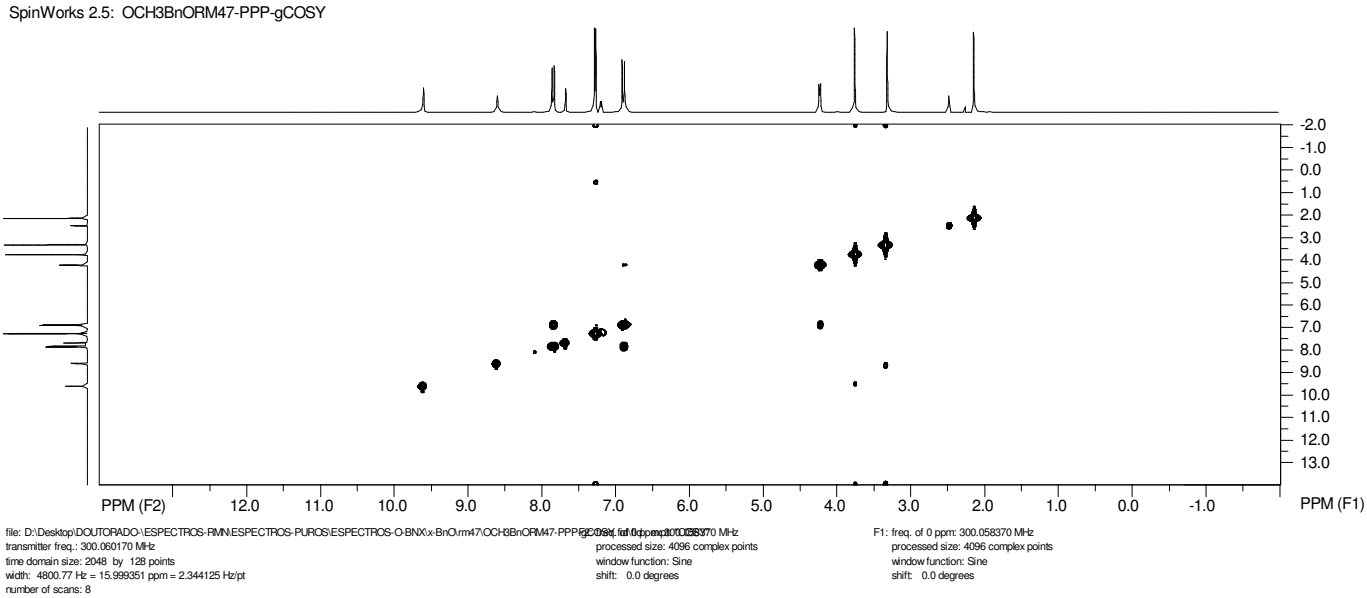
Espectro 30: RMN de ^{1}H do composto 4f em DMSO

3 Feb 2015

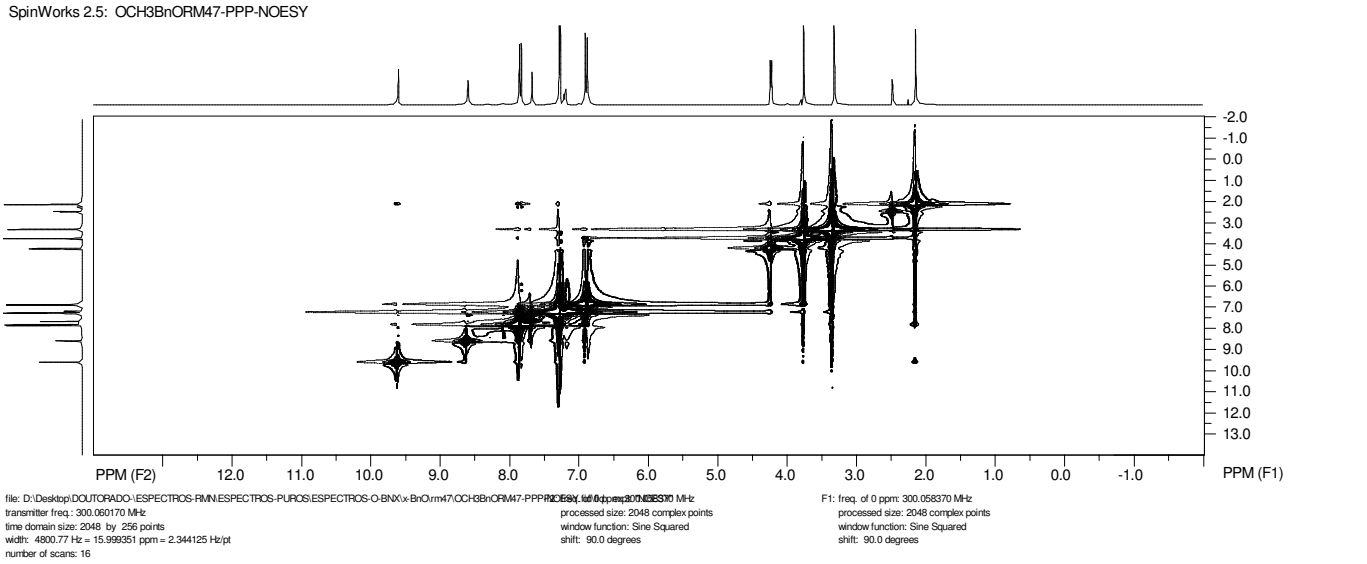
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	OCH3-BnO-RM47-P-C13
Date	Jul 30 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\rm47 \OCH3-BnO-RM47-P-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



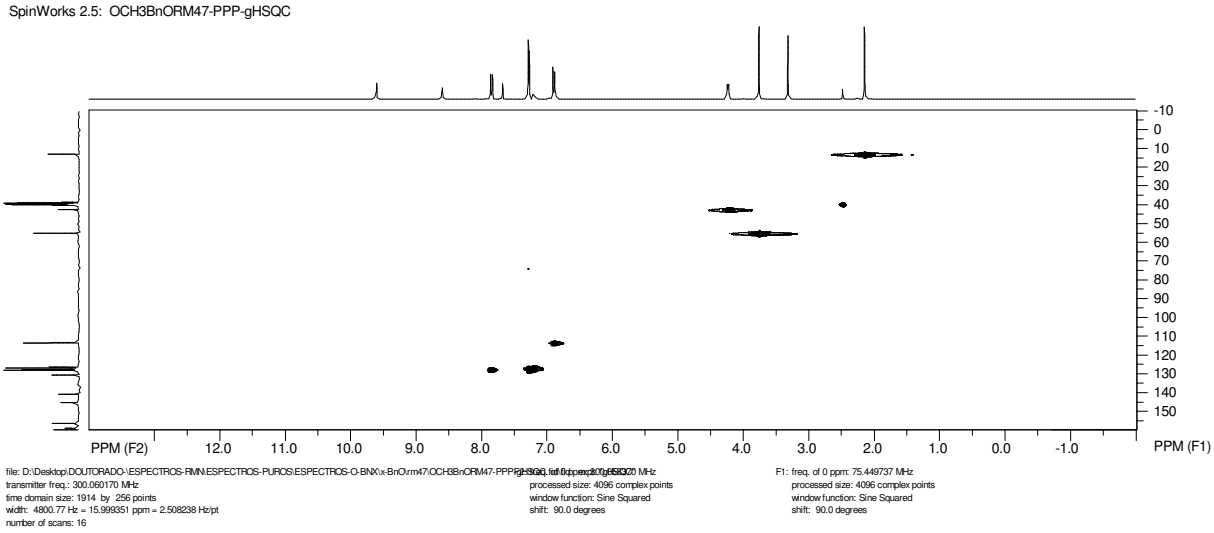
Espectro 31: RMN de ^{13}C do composto 4f em DMSO



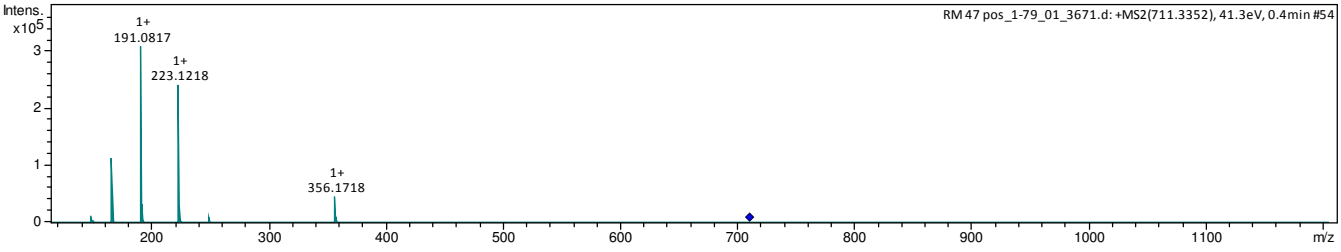
Espectro 32: COSY do composto 4f em DMSO



Espectro 33: NOESY do composto 4f em DMSO



Espectro 34: HSQC do composto 4f em DMSO

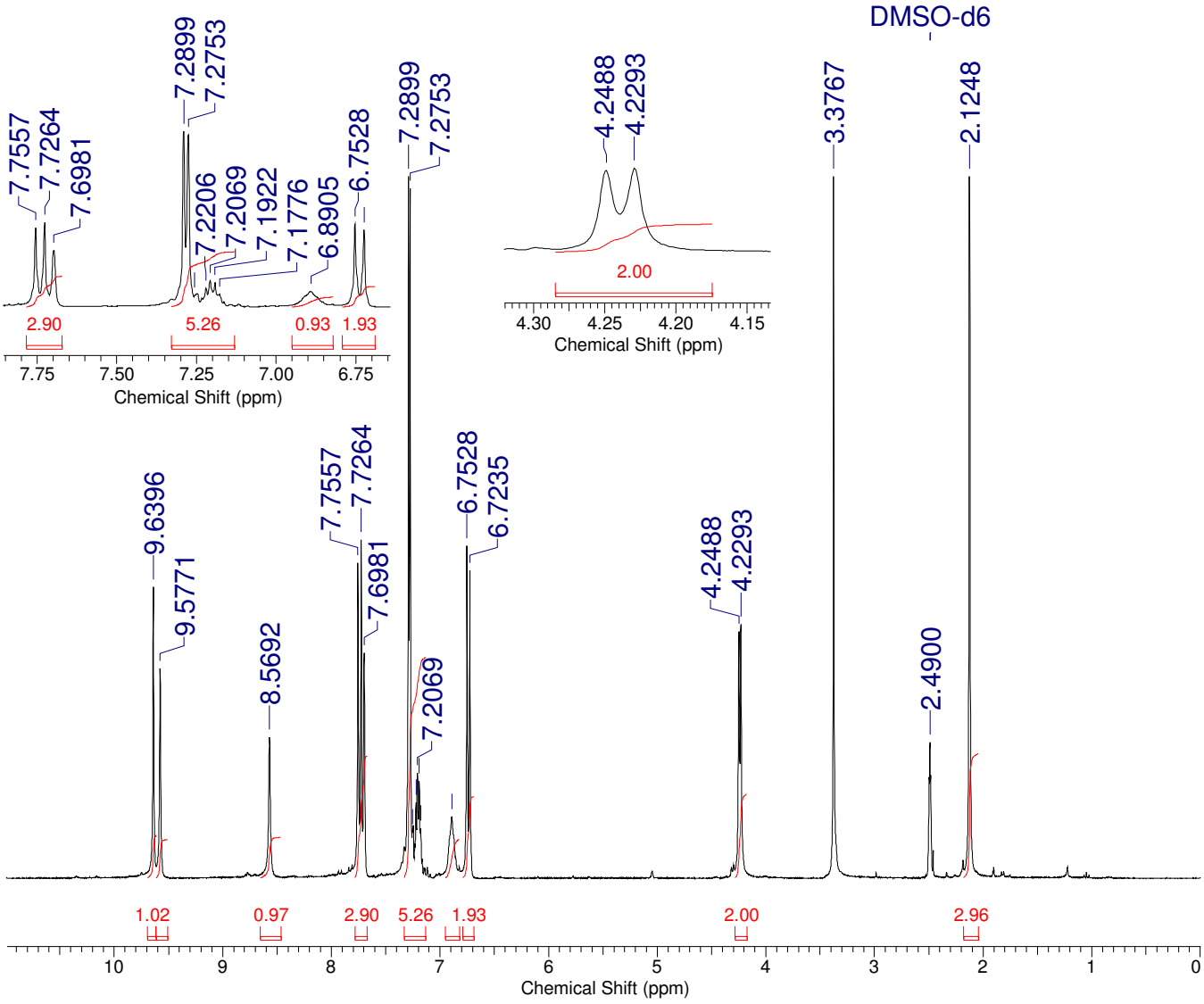


Espectro 35: Espectro de Massas do composto 4f

8.11. Composto **4g**

3 Feb 2015

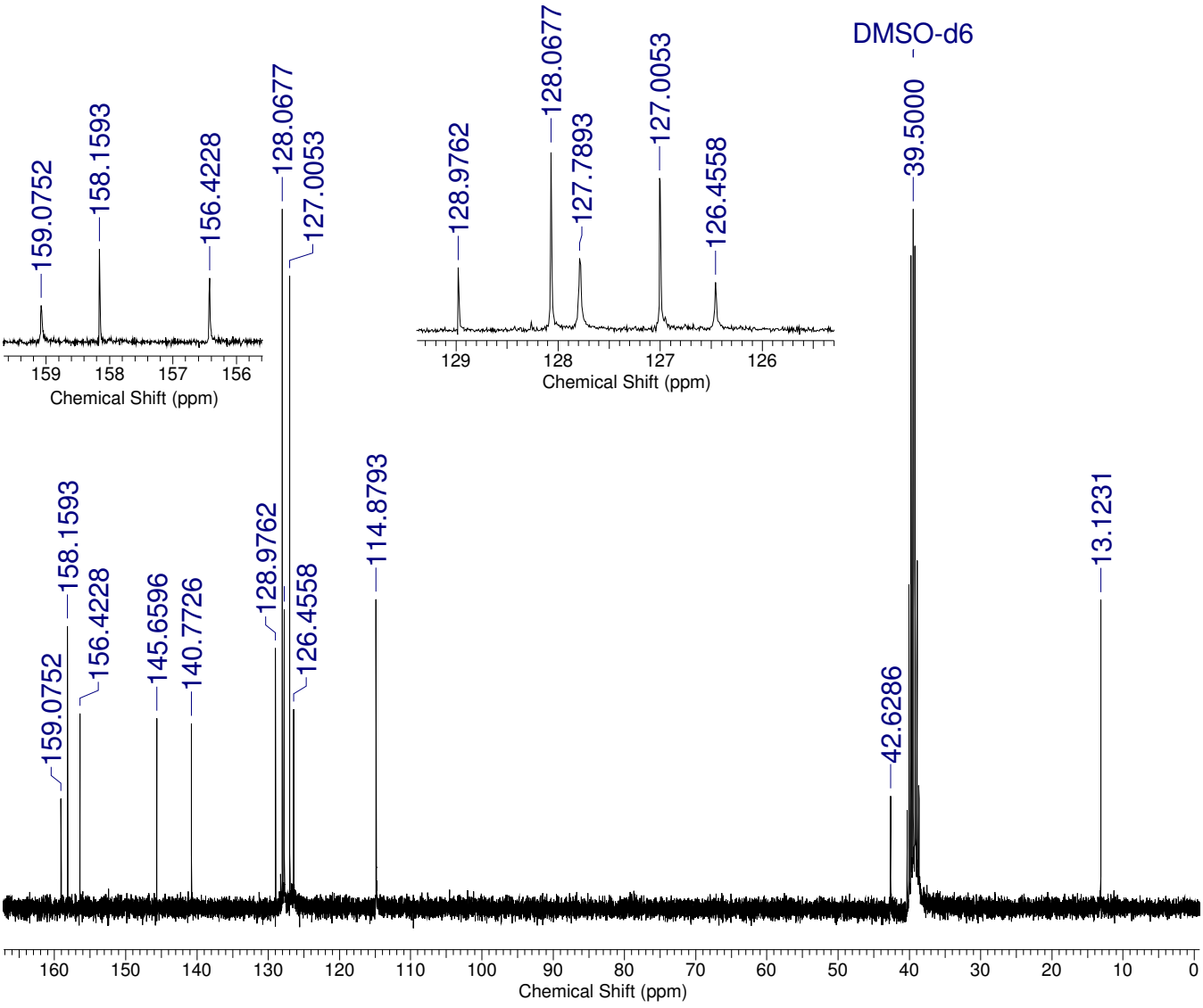
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM78-4OHBnO-H1
Date	Aug 12 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\rm78 \RM78-4OHBnO-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	16	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



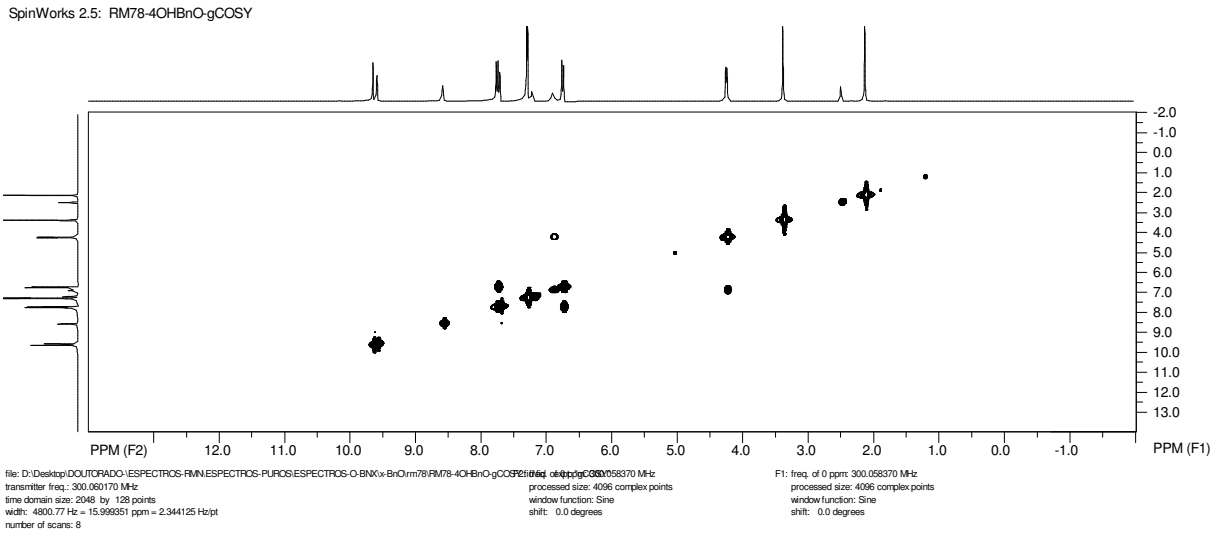
Espectro 36: RMN de ^{1}H do composto 4g em DMSO

3 Feb 2015

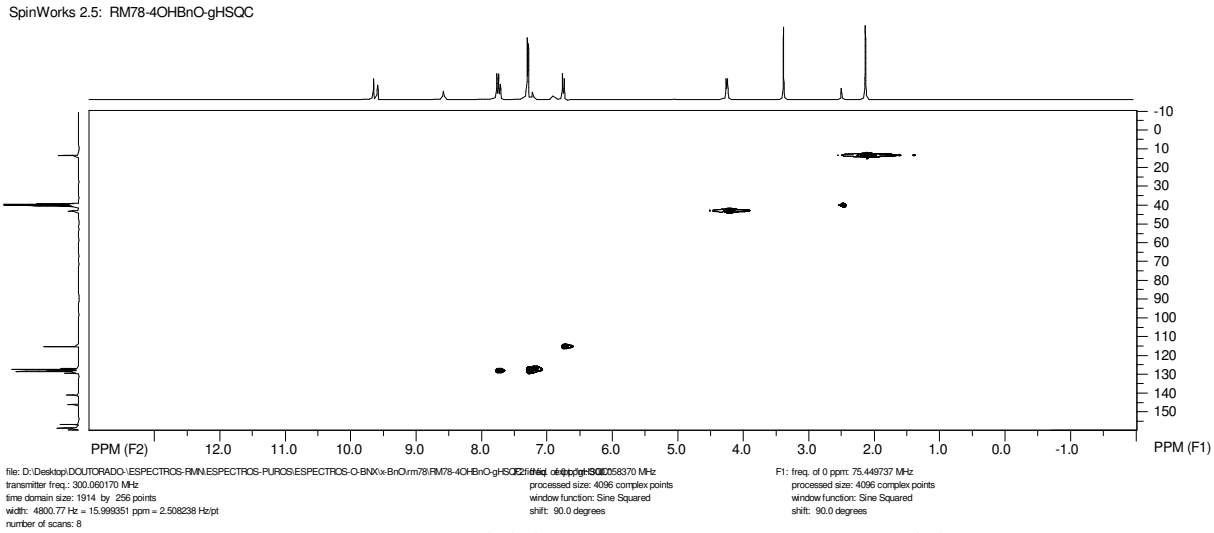
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM78-4OHBnO-C13
Date	Sep 11 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\rm78\RM78-4OHBnO-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



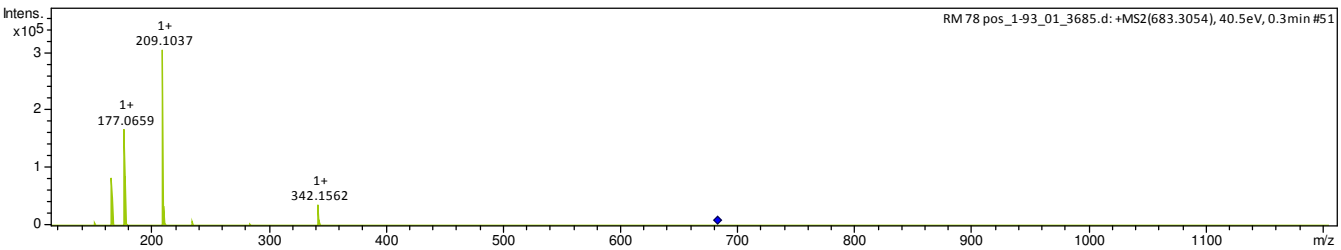
Espectro 37: RMN de ^{13}C do composto 4g em DMSO



Espectro 38: COSY do composto 4g em DMSO



Espectro 39: HSQC do composto 4g em DMSO

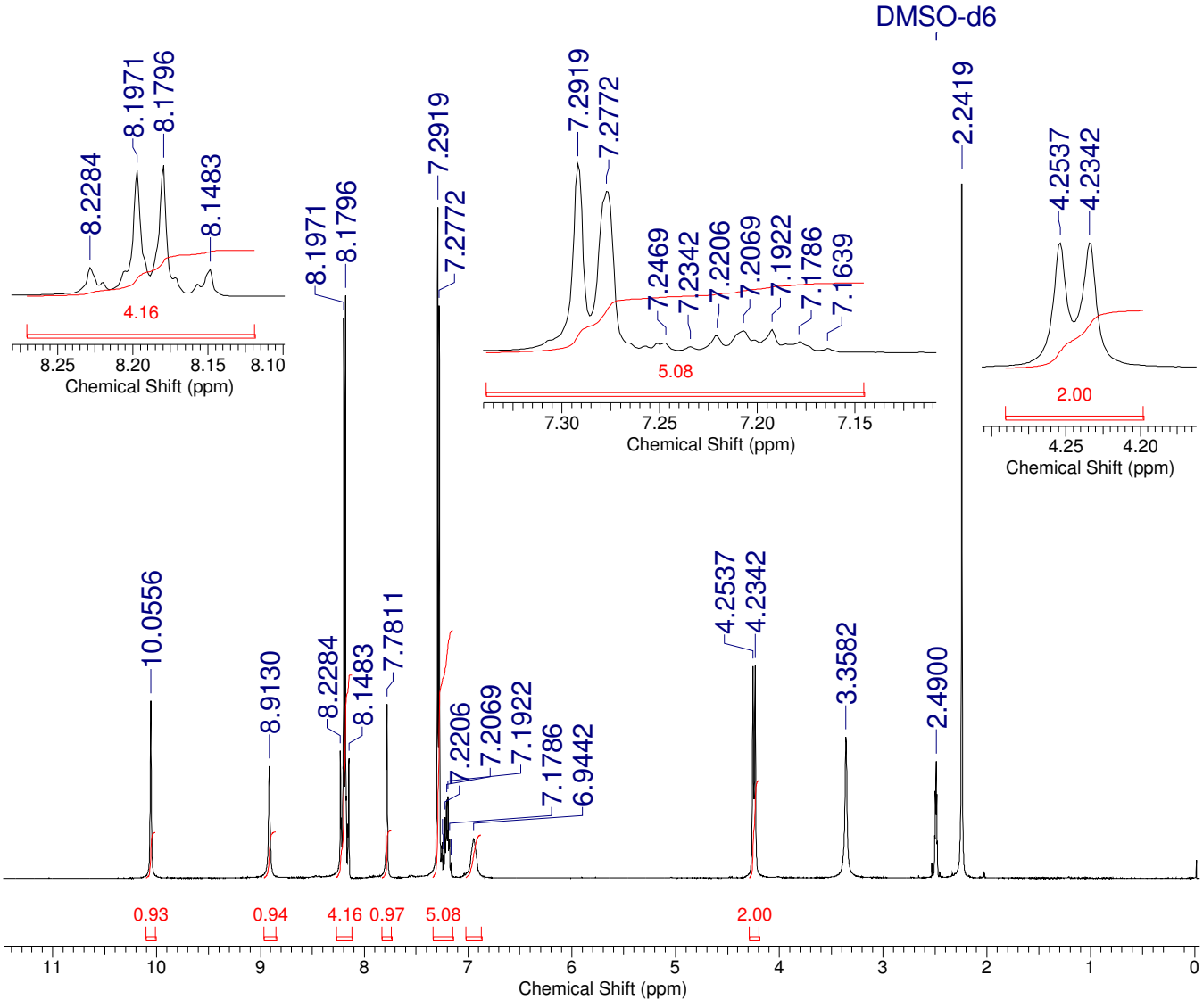


Espectro 40: Espectro de Massas do composto 4g

8.12. Composto **4h**

3 Feb 2015

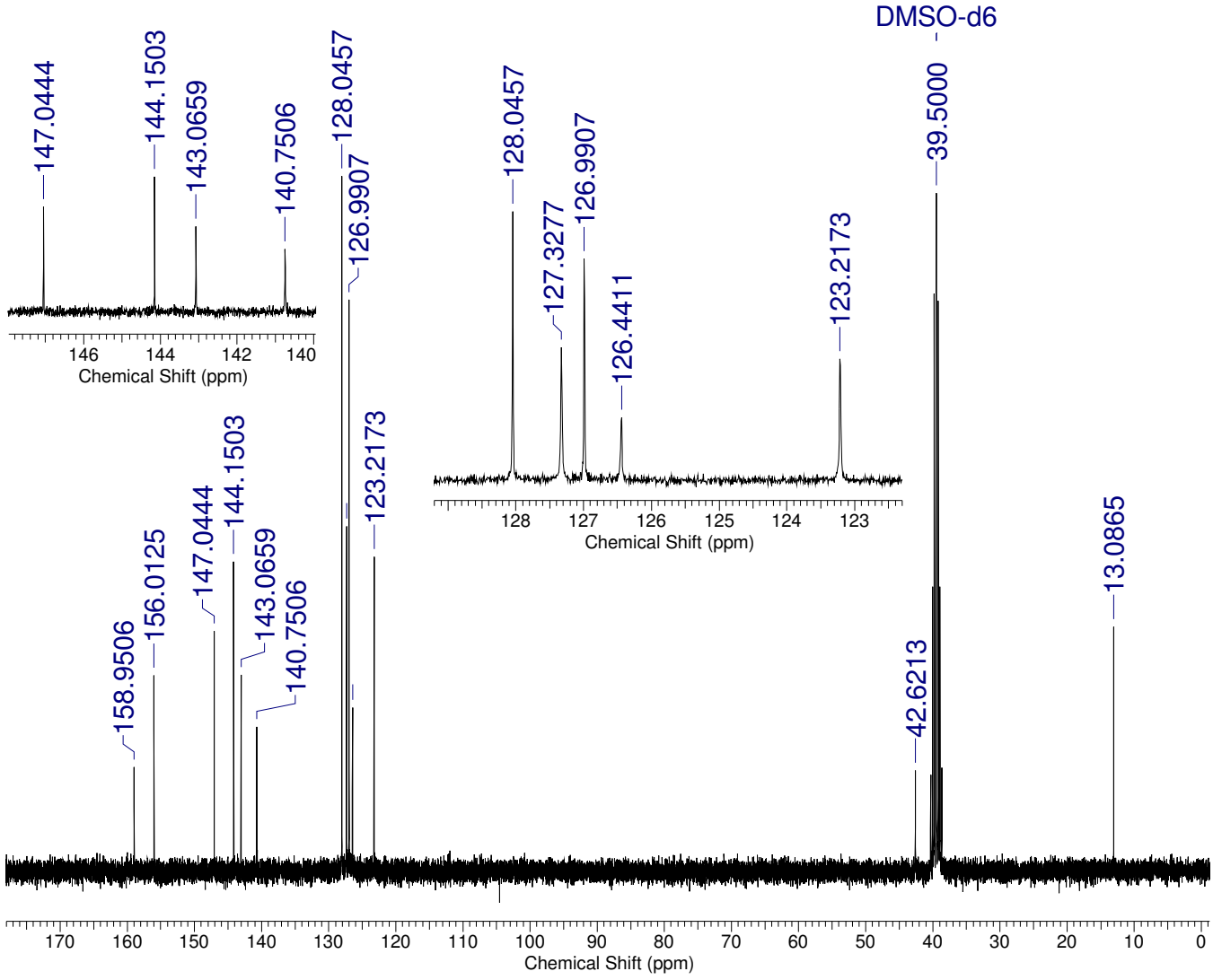
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	NO2-BnORM50-P-H1
Date	Jul 18 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\NO2-BNO-RM50-P\NO2-BnORM50-P-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



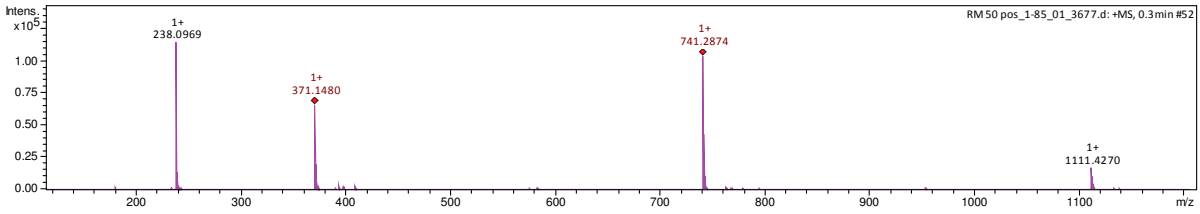
Espectro 41: RMN de ^{1}H do composto 4h em DMSO

3 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	NO2-BnORM50-P-C13
Date	Jul 19 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnO\NO2-BNO-RM50-P\NO2-BnORM50-P-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 42: RMN de ^{13}C do composto 4h em DMSO

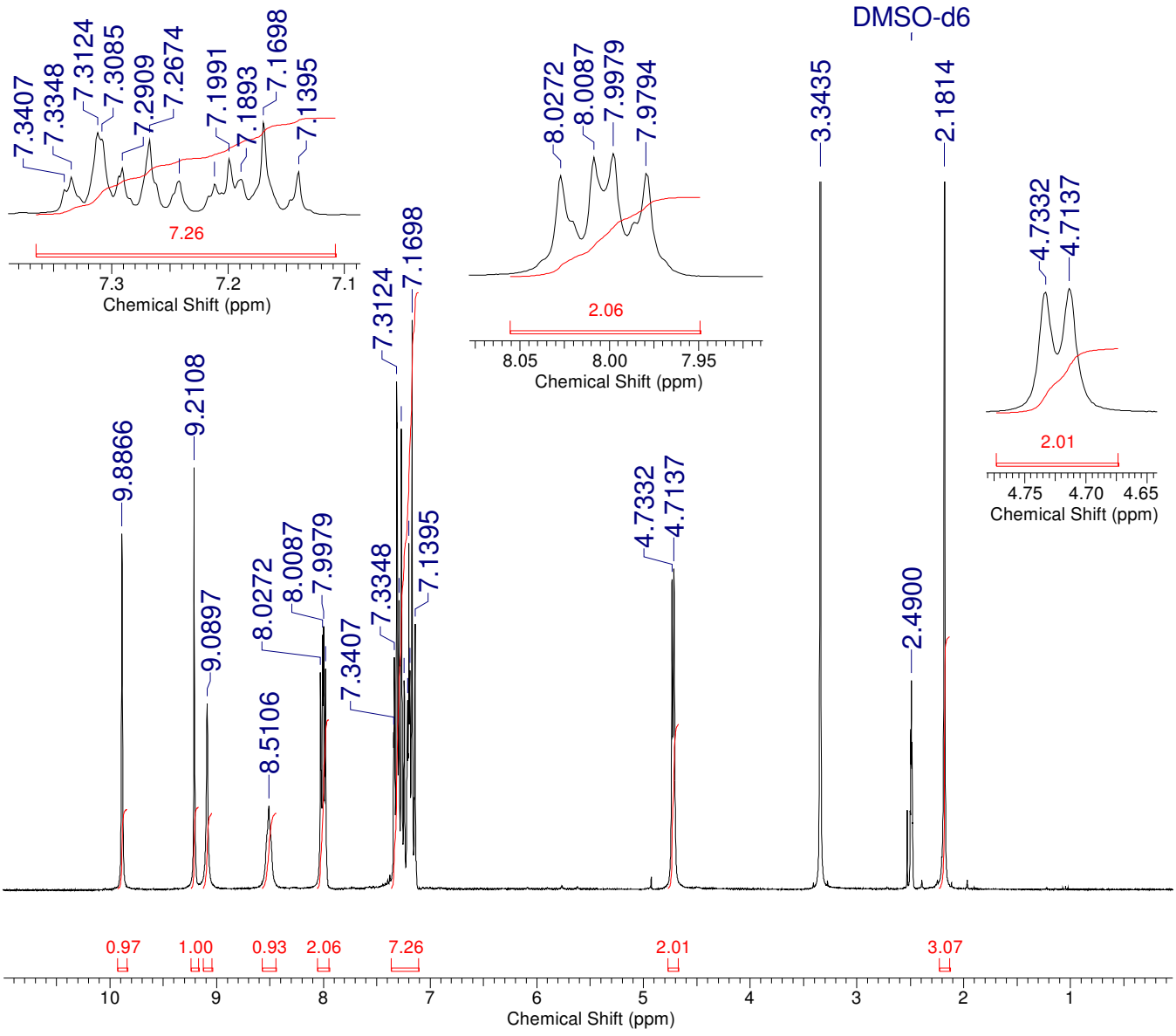


Espectro 43: Espectro de Massas do composto 4h

8.13. Composto **6a**

3 Feb 2015

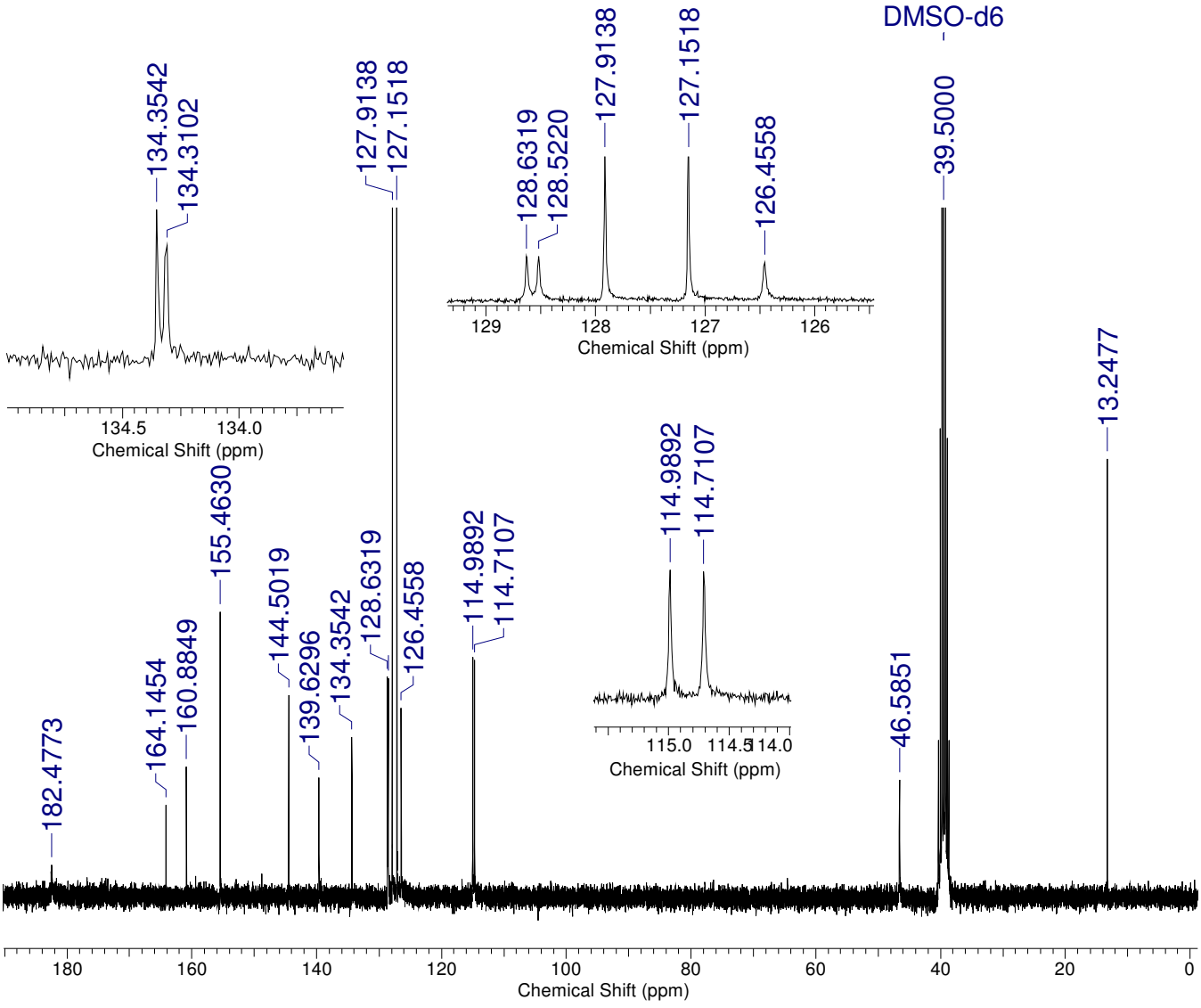
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	4F-BnS-H1	***Date***	Sep 5 2013
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\4-F-BnS\4F-BnS-H1				
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	32
Original Points Count	16000	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77	***Temperature (degree C)***	26.000



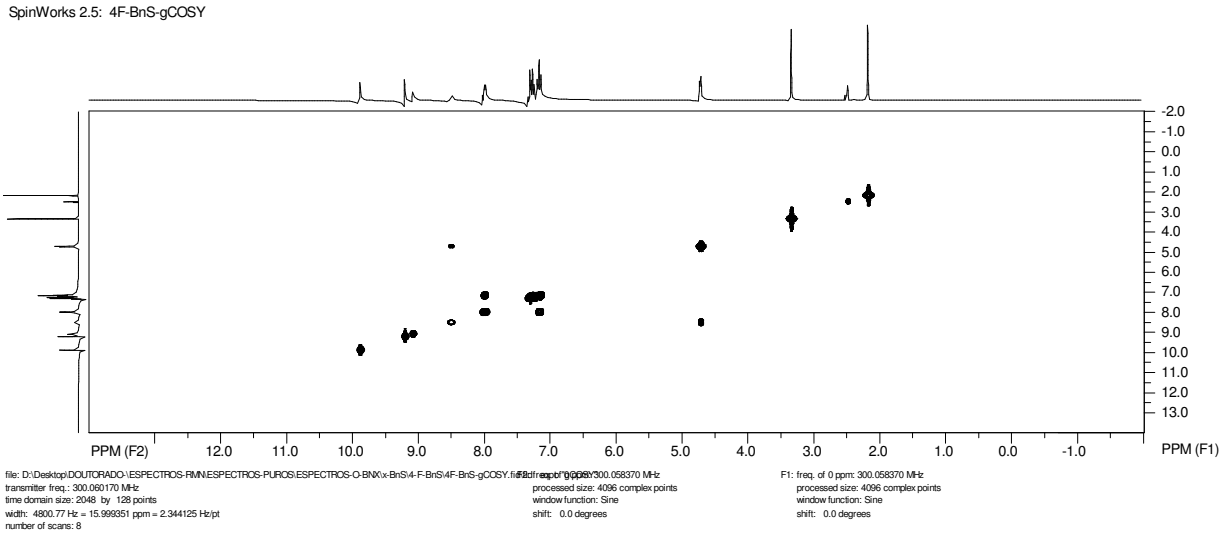
Espectro 44: RMN de ^{1}H do composto 6a em DMSO

3 Feb 2015

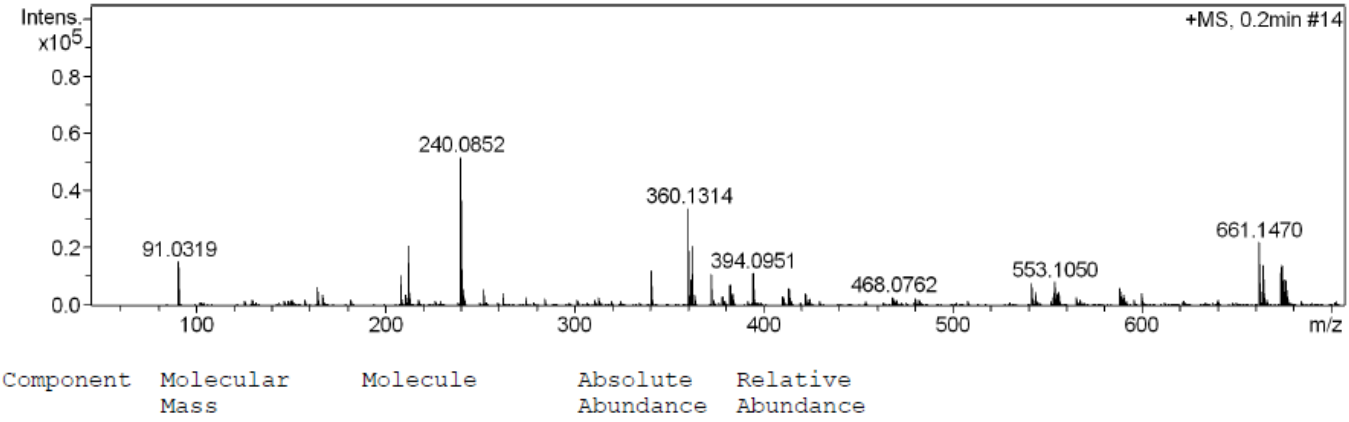
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	4-F-BnS-C13
Date	Sep 10 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\4-F-BnS\4-F-BnS-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	3000	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 45: RMN de ^{13}C do composto 6a em DMSO



Espectro 46: COSY do composto 6a em DMSO



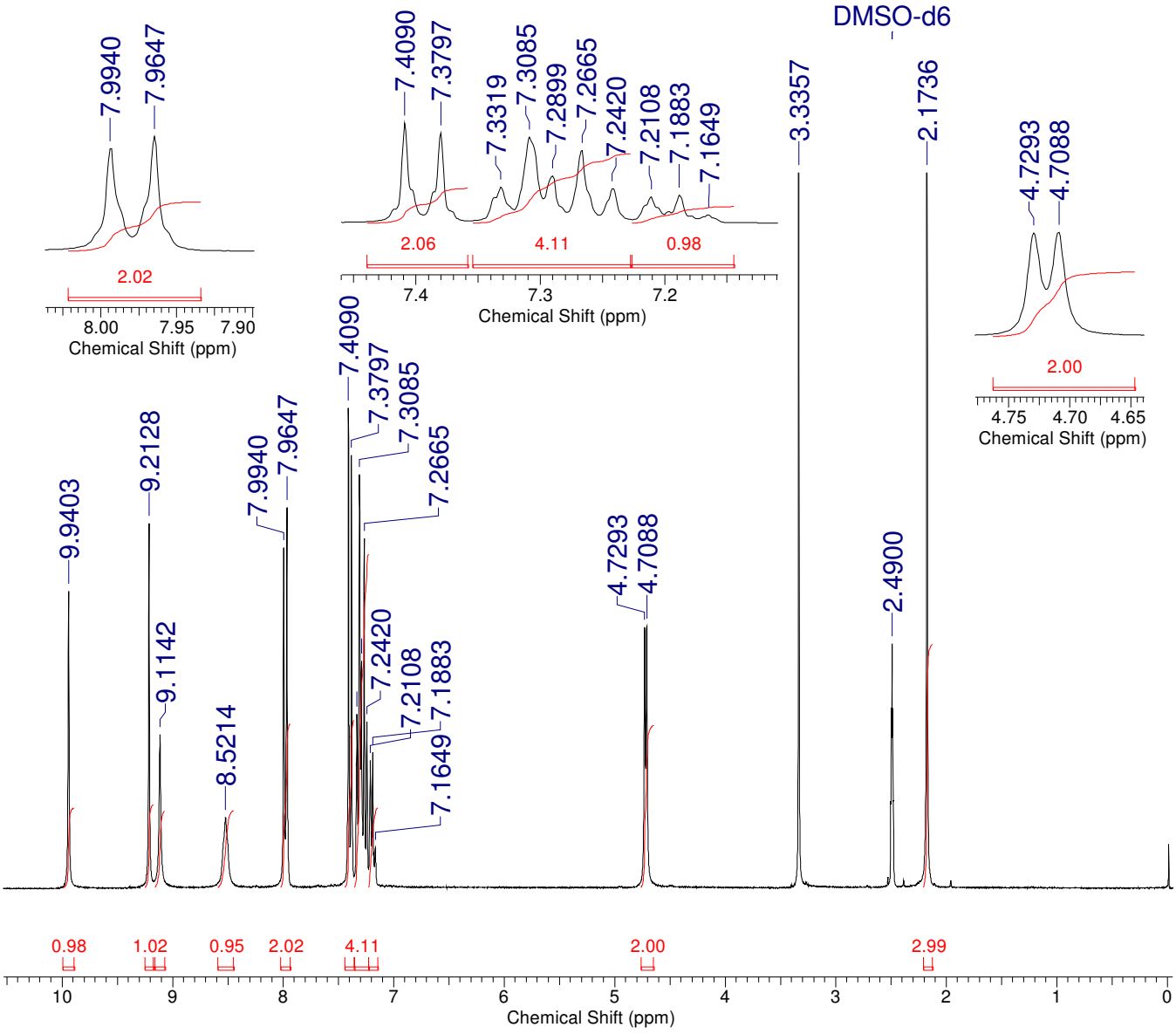
Component	Molecular Mass	Molecule	Absolute Abundance	Relative Abundance

Espectro 47: Espectro de Massas do composto 6a

8.14. Composto **6b**

3 Feb 2015

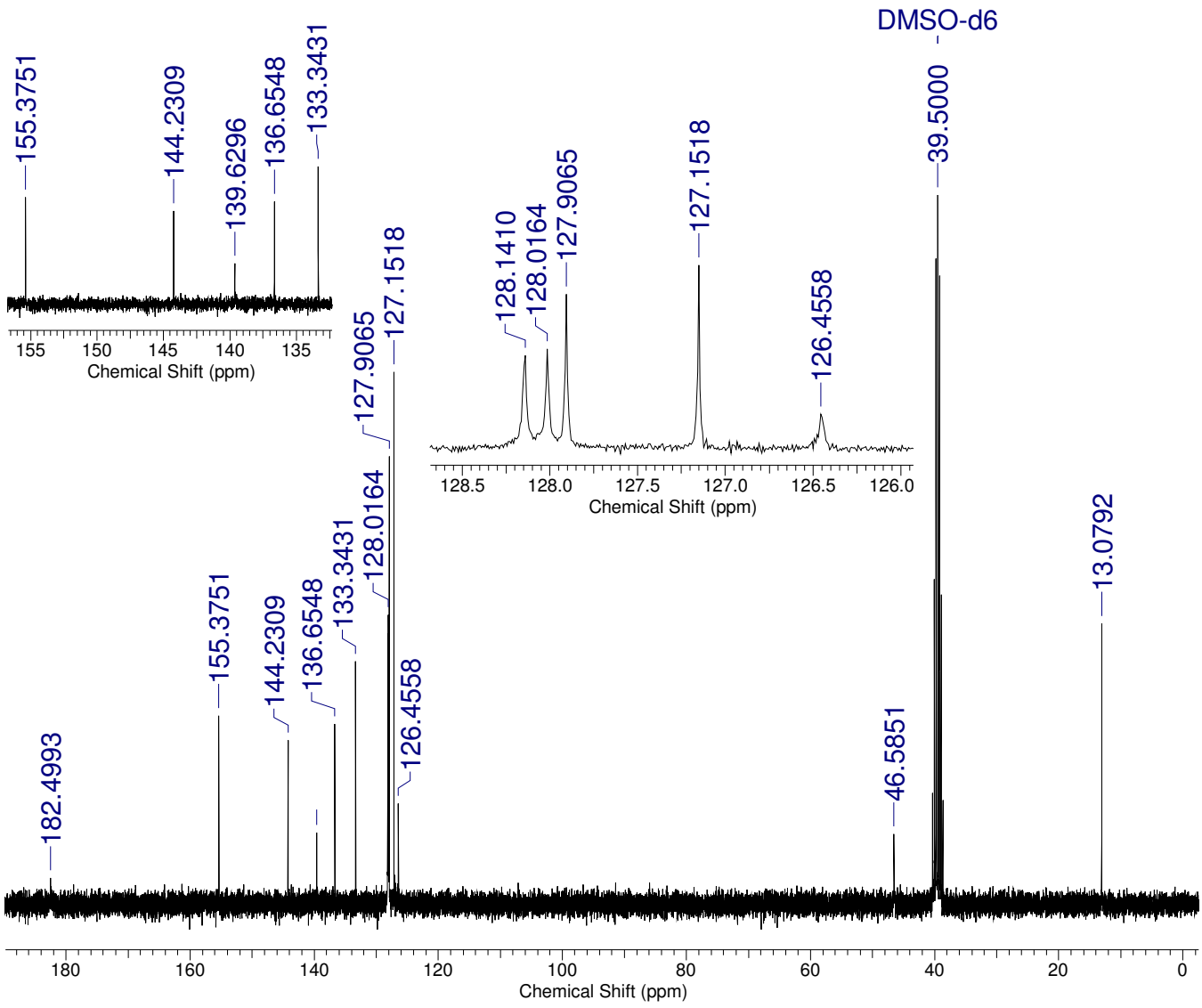
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM13-4-Cl-H1	***Date***	Jan 15 2013
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\RM13-4Cl\RM13-4-Cl-H1				
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	32
Original Points Count	16000	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77	***Temperature (degree C)***	3.000



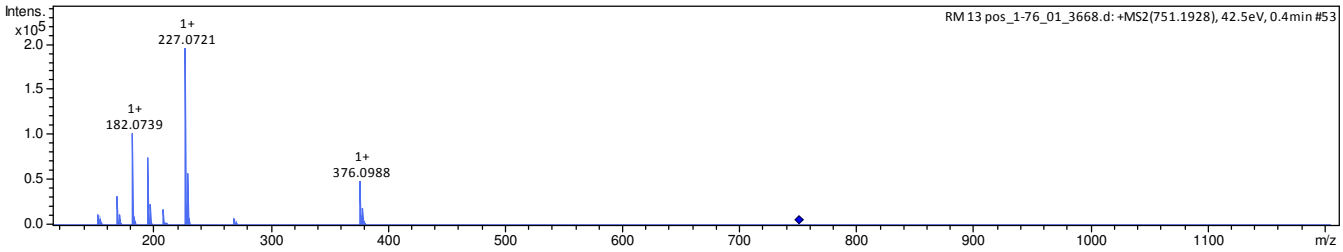
Espectro 48: RMN de ^{1}H do composto 6b em DMSO

3 Feb 2015

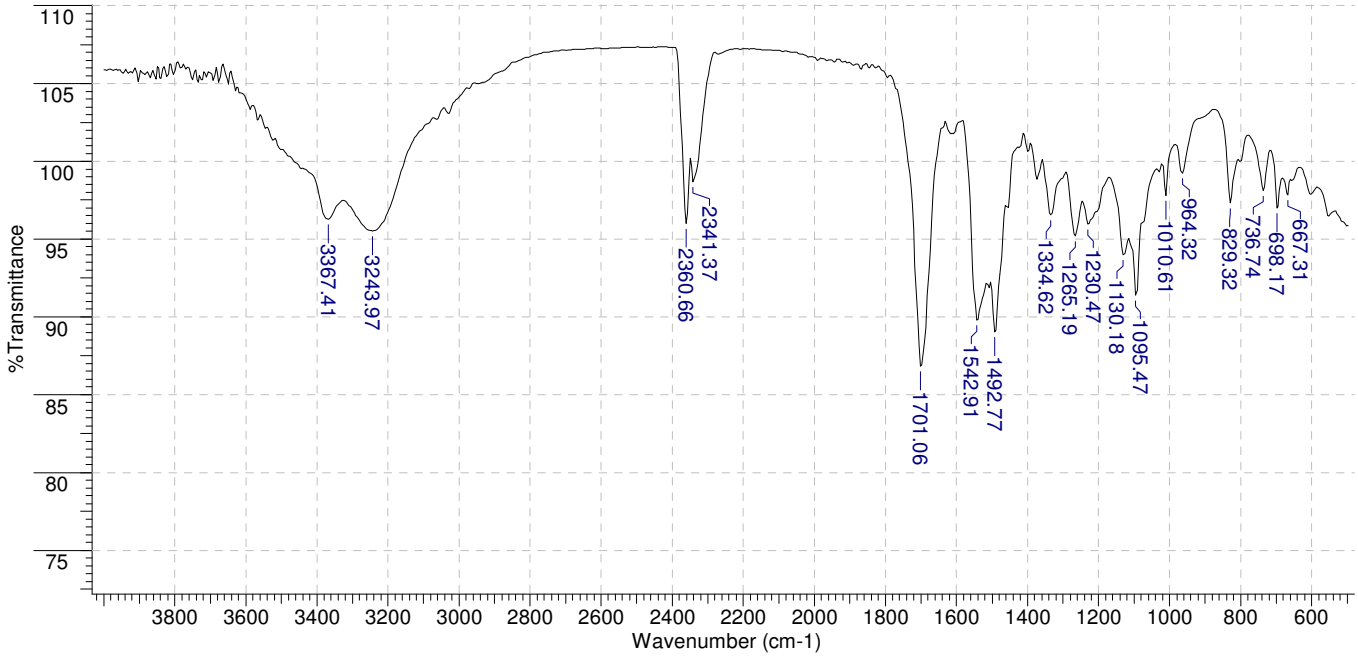
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM13-4-Cl-C13
Date	Jan 30 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\RM13-4Cl\RM13-4-Cl-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	2048	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	3.000		



Espectro 49: RMN de ^{13}C do composto 6b em DMSO



Espectro 50: Espectro de Massas do composto 6b

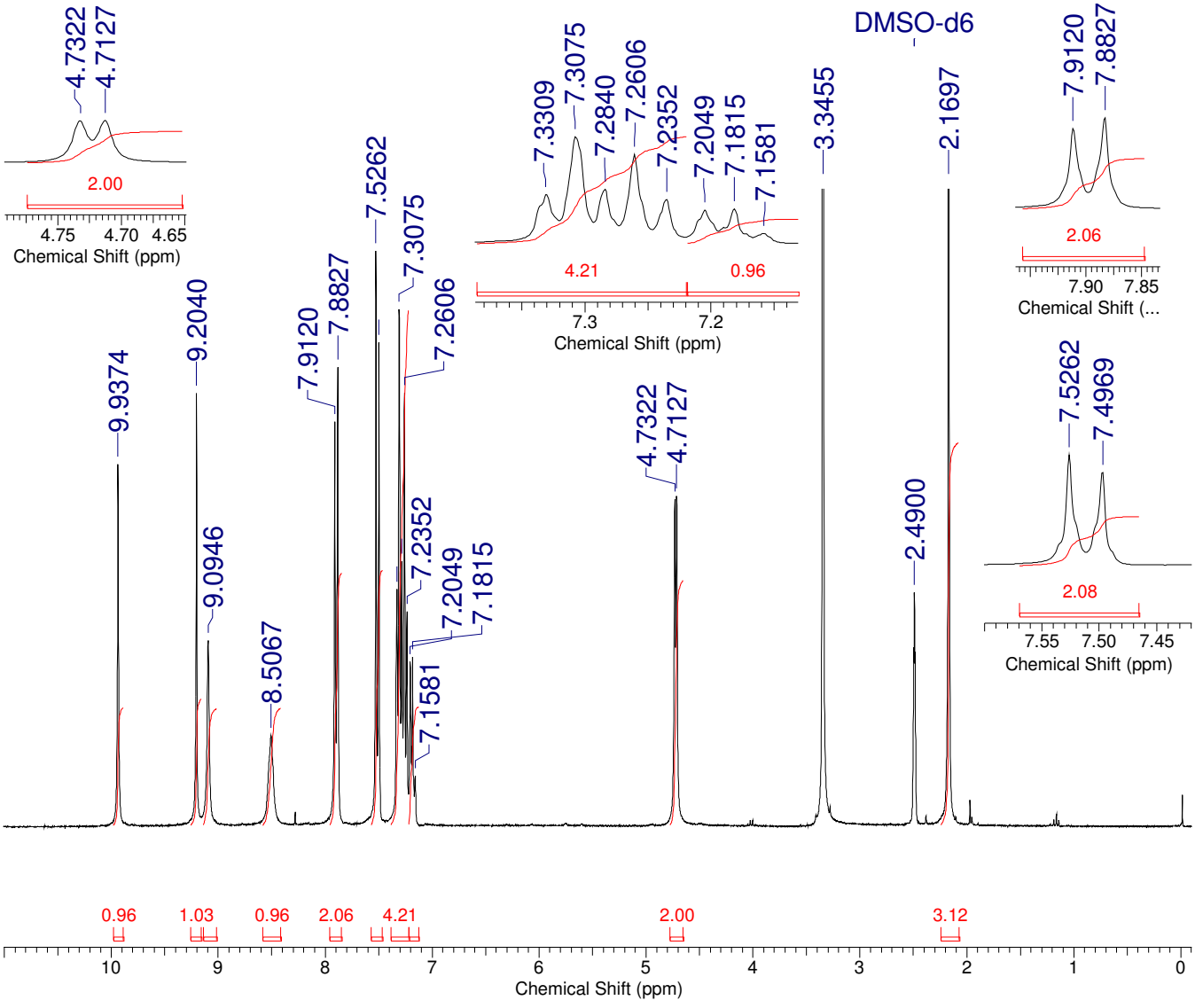


Espectro 51: Espectro Infravermelho do composto 6b

8.15. Composto **6c**

4 Feb 2015

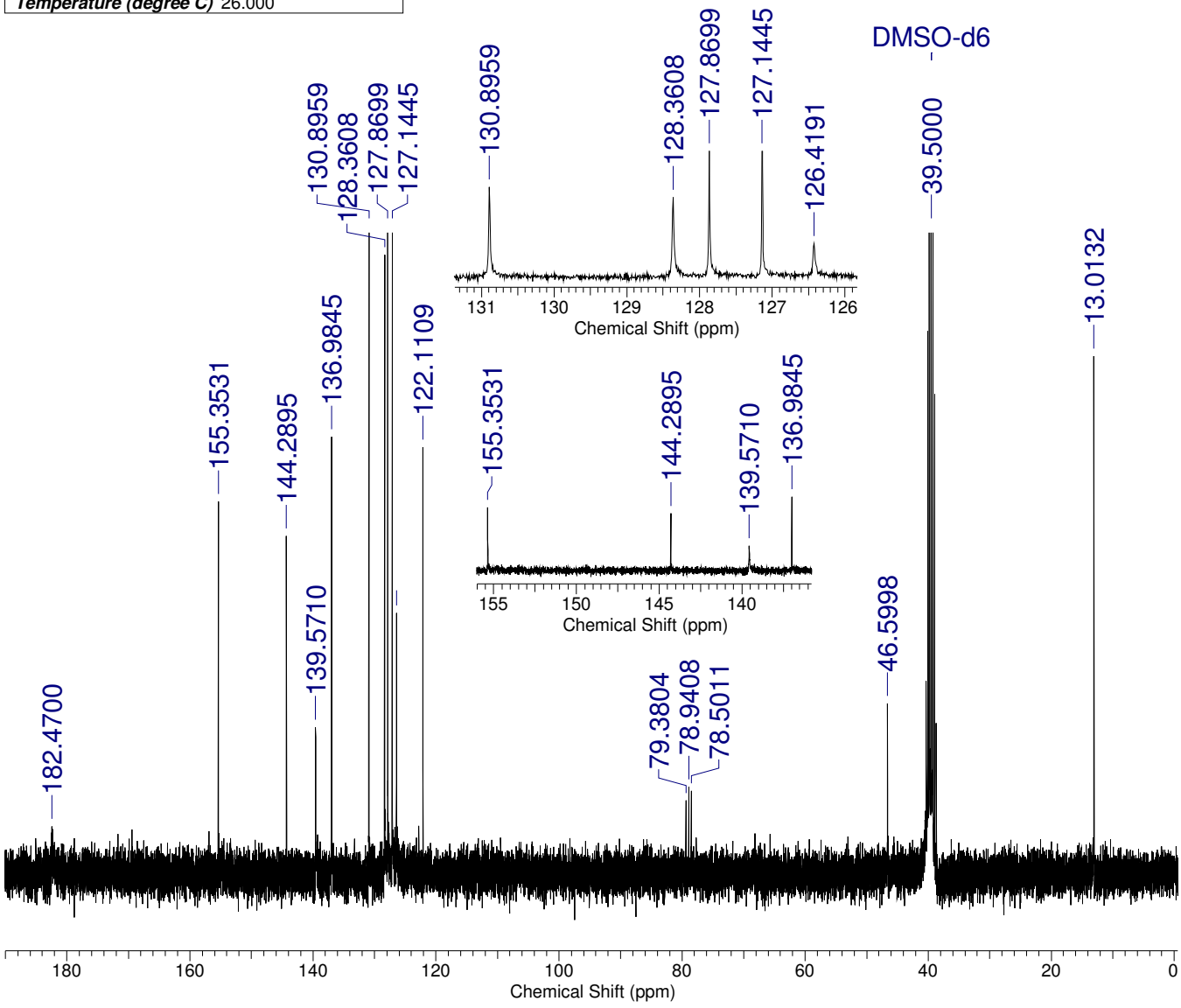
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM76-4BrBnS-H1
Date	Aug 12 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\rm76\RM76-4BrBnS-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



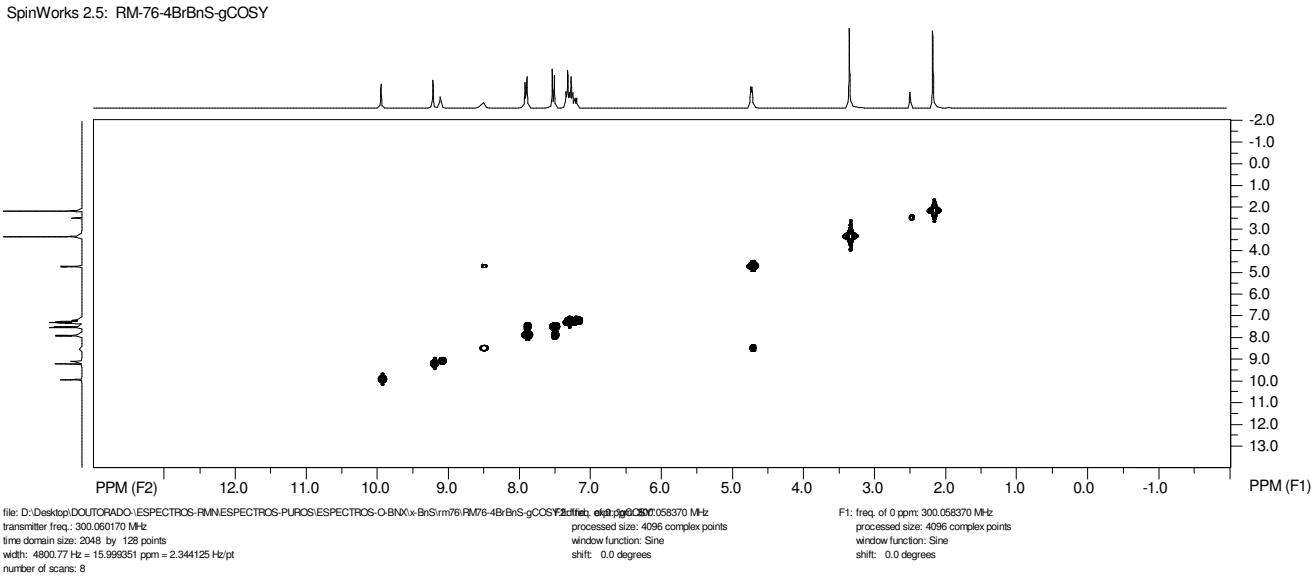
Espectro 52: RMN de ^{1}H do composto 6c em DMSO

5 Feb 2015

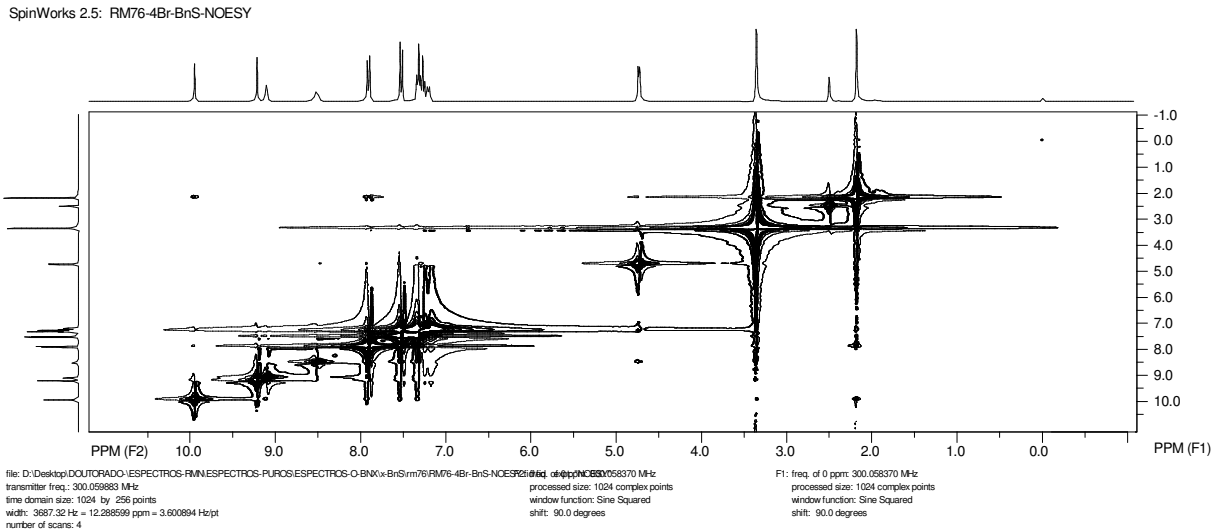
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM-76-4BrBnS-C13
Date	Sep 11 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\rm76\RM76-4BrBnS-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



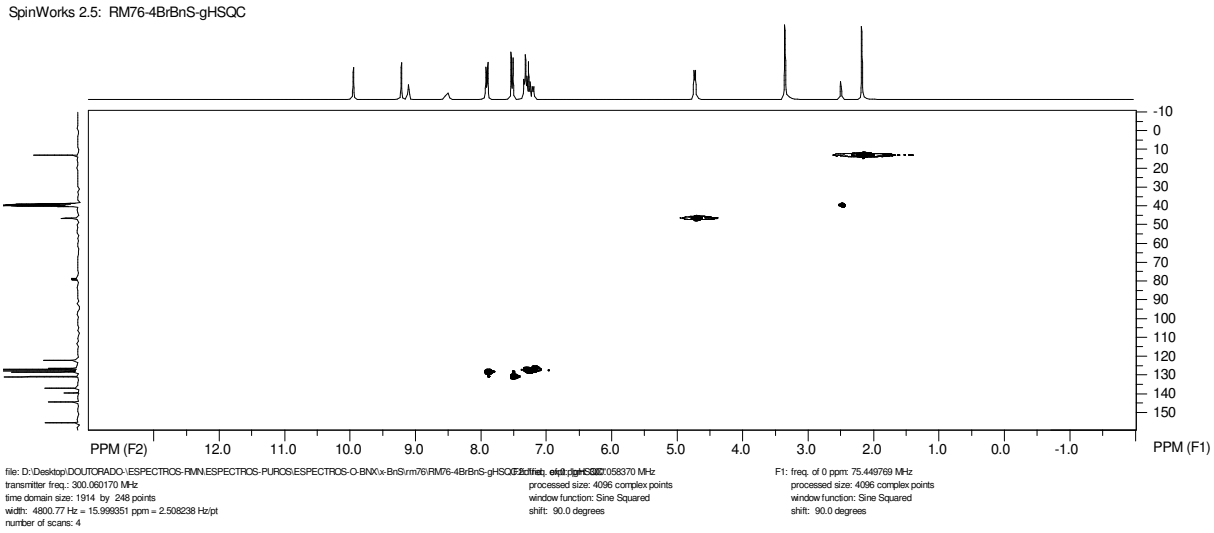
Espectro 53: RMN de ^{13}C do composto 6c em DMSO



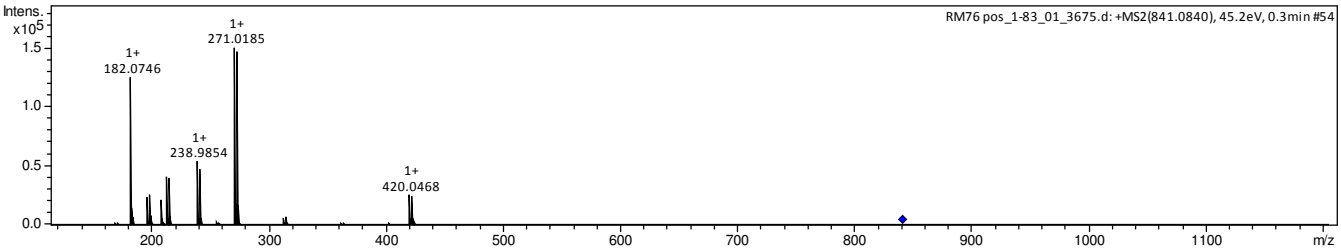
Espectro 54: COSY do composto 6c em DMSO



Espectro 55: NOESY do composto 6c em DMSO



Espectro 56: HSQC do composto 6c em DMSO

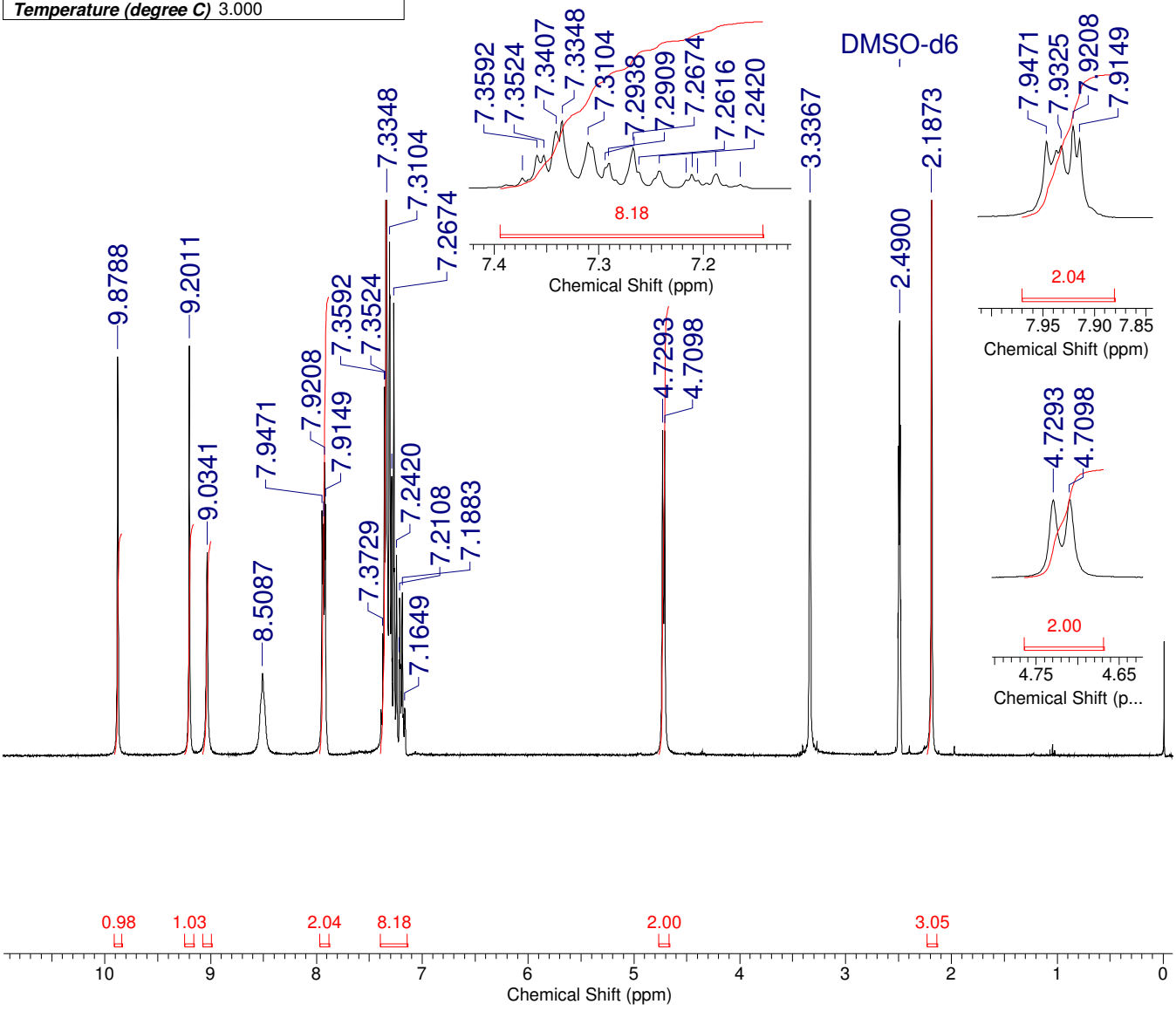


Espectro 57: Espectro de Massas do composto 6c

8.16. Composto **6d**

5 Feb 2015

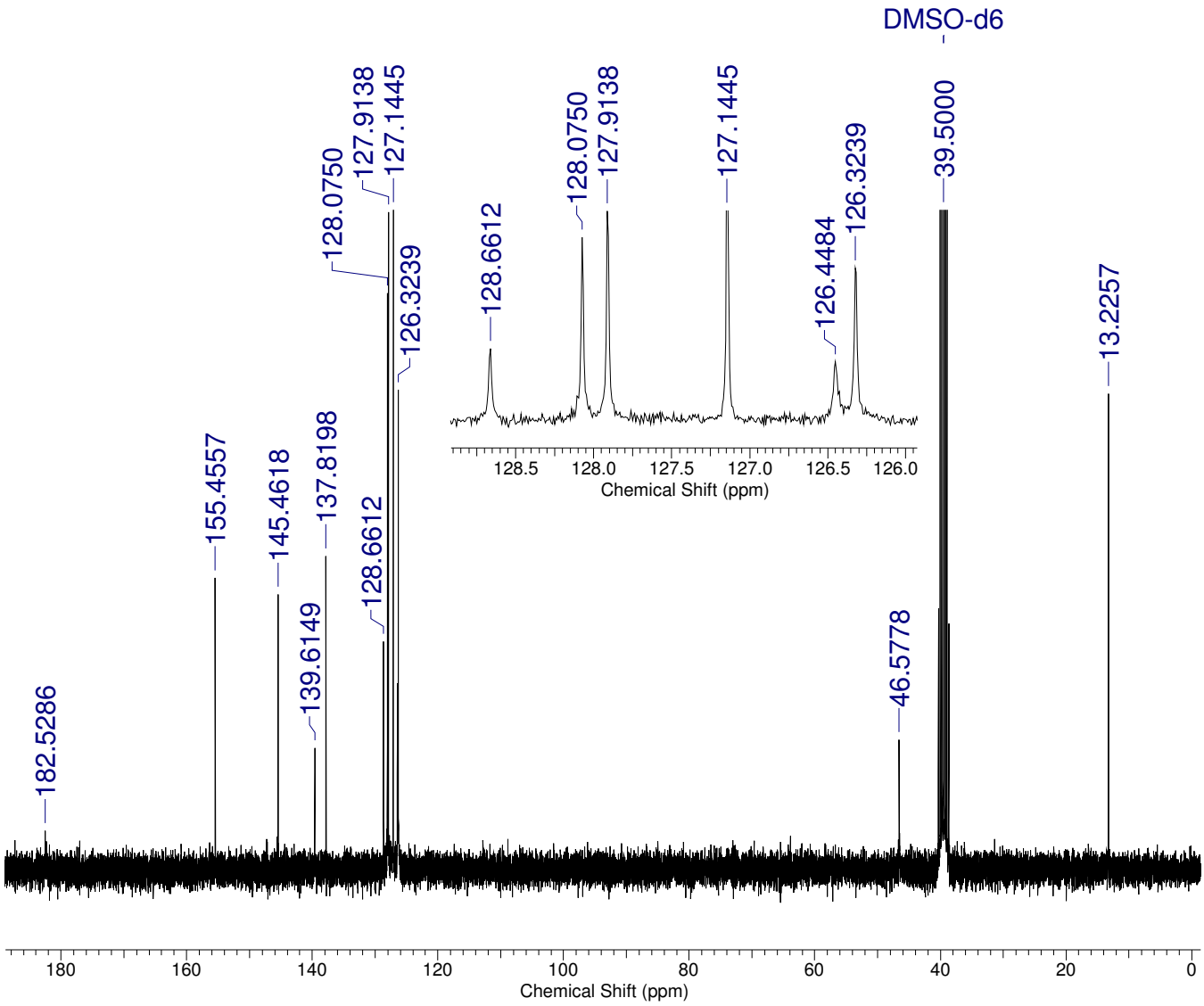
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM12-acetofenona-H1
Date	Jan 15 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\rm12-acetofenona\RM12-acetofenona-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	3.000		



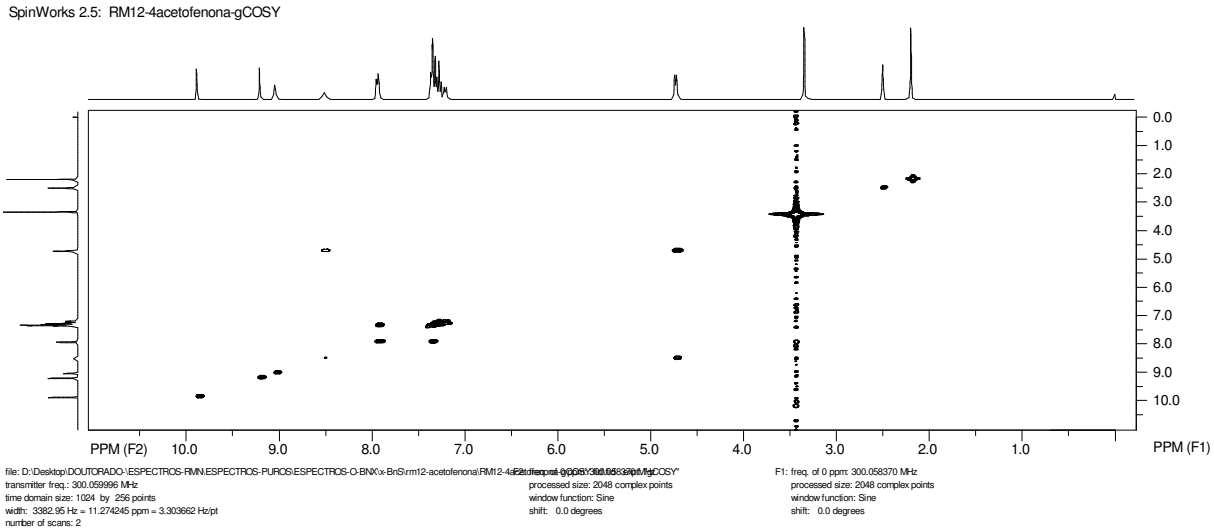
Espectro 58: RMN de ^{1}H do composto 6d em DMSO

5 Feb 2015

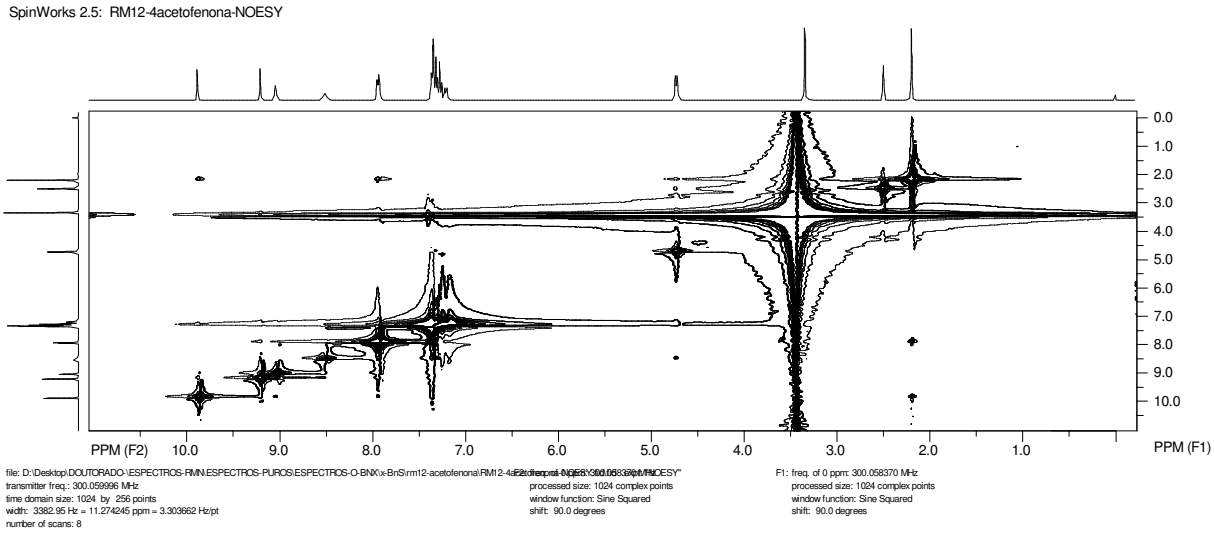
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM12-acetofenona-C13
Date	Jan 28 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\rm12-acetofenona\RM12-acetofenona-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	4096	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	3.000		



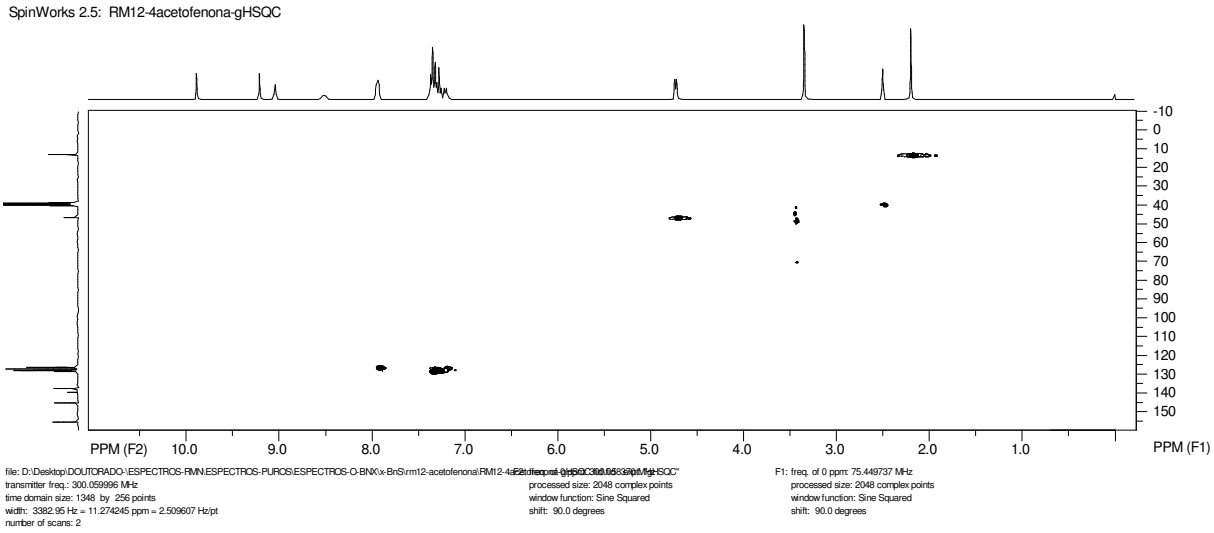
Espectro 59: RMN de ^{13}C do composto 6d em DMSO



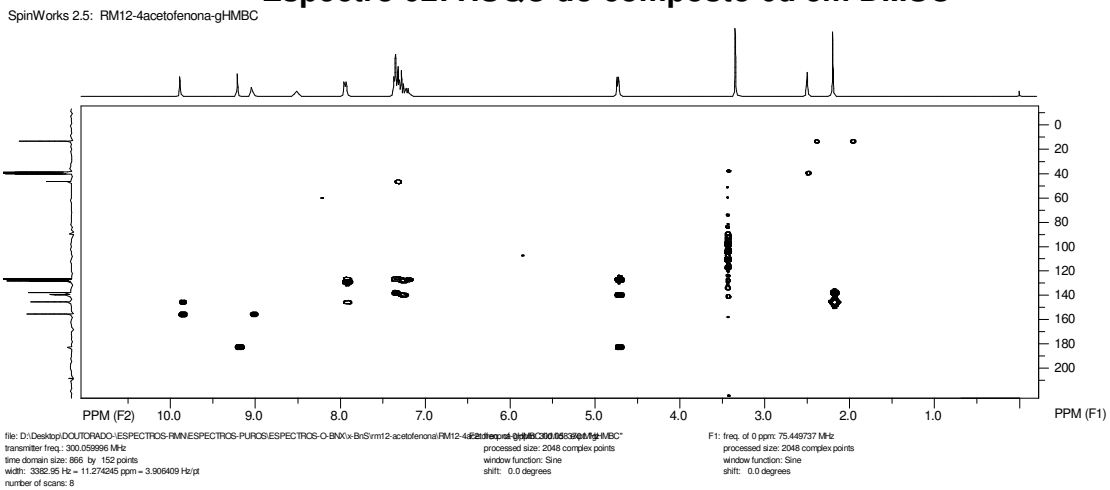
Espectro 60: COSY do composto 6d em DMSO



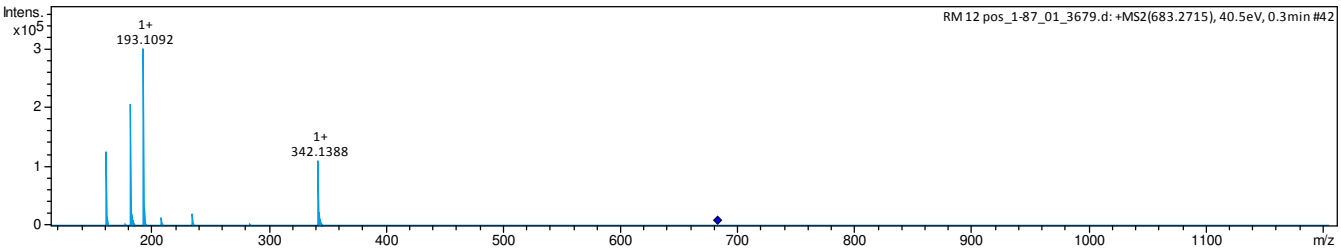
Espectro 61: NOESY do composto 6d em DMSO



Espectro 62: HSQC do composto 6d em DMSO



Espectro 63: HMBC do composto 6d em DMSO

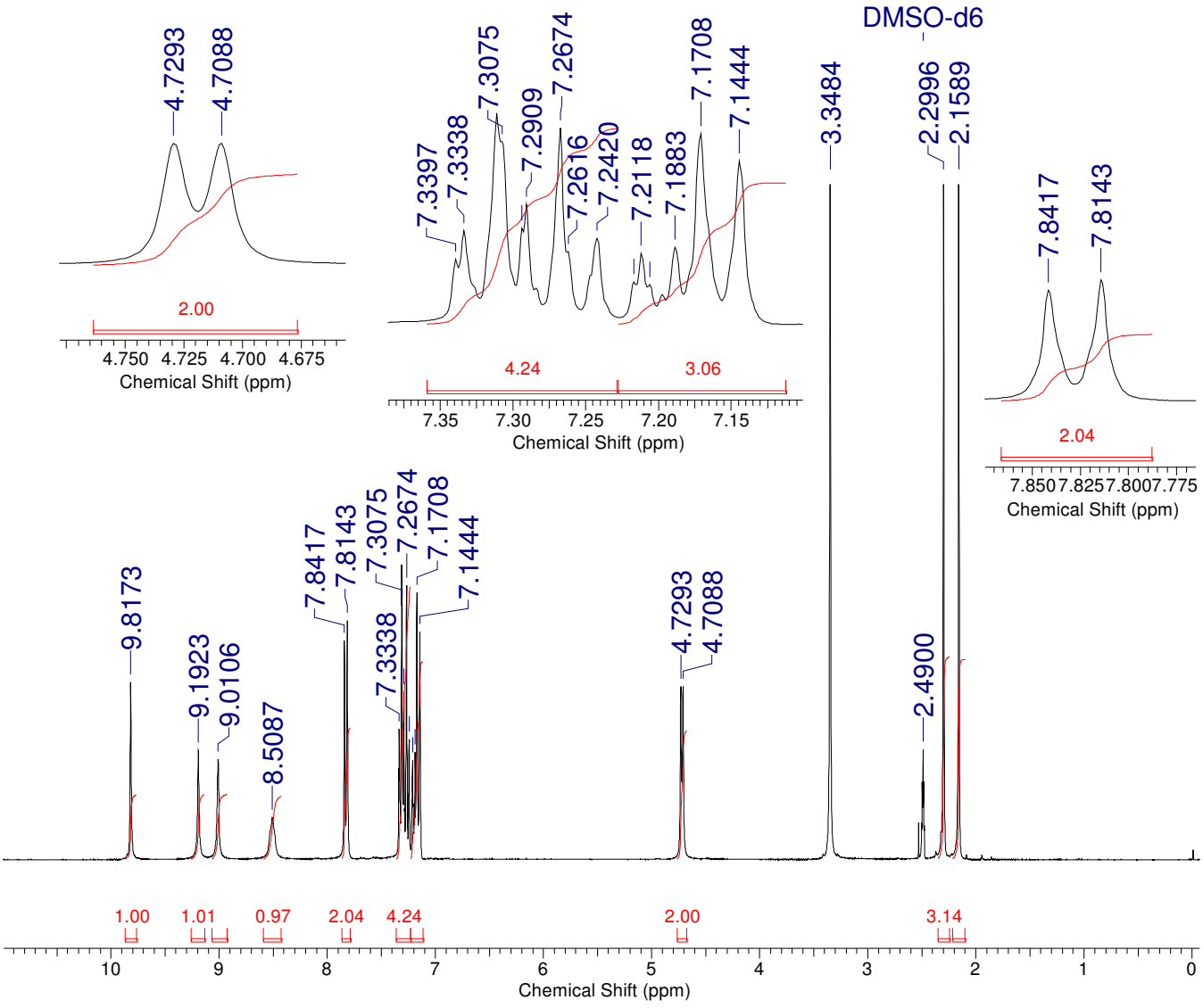


Espectro 64: Espectro de Massas do composto 6d

8.17. Composto **6e**

5 Feb 2015

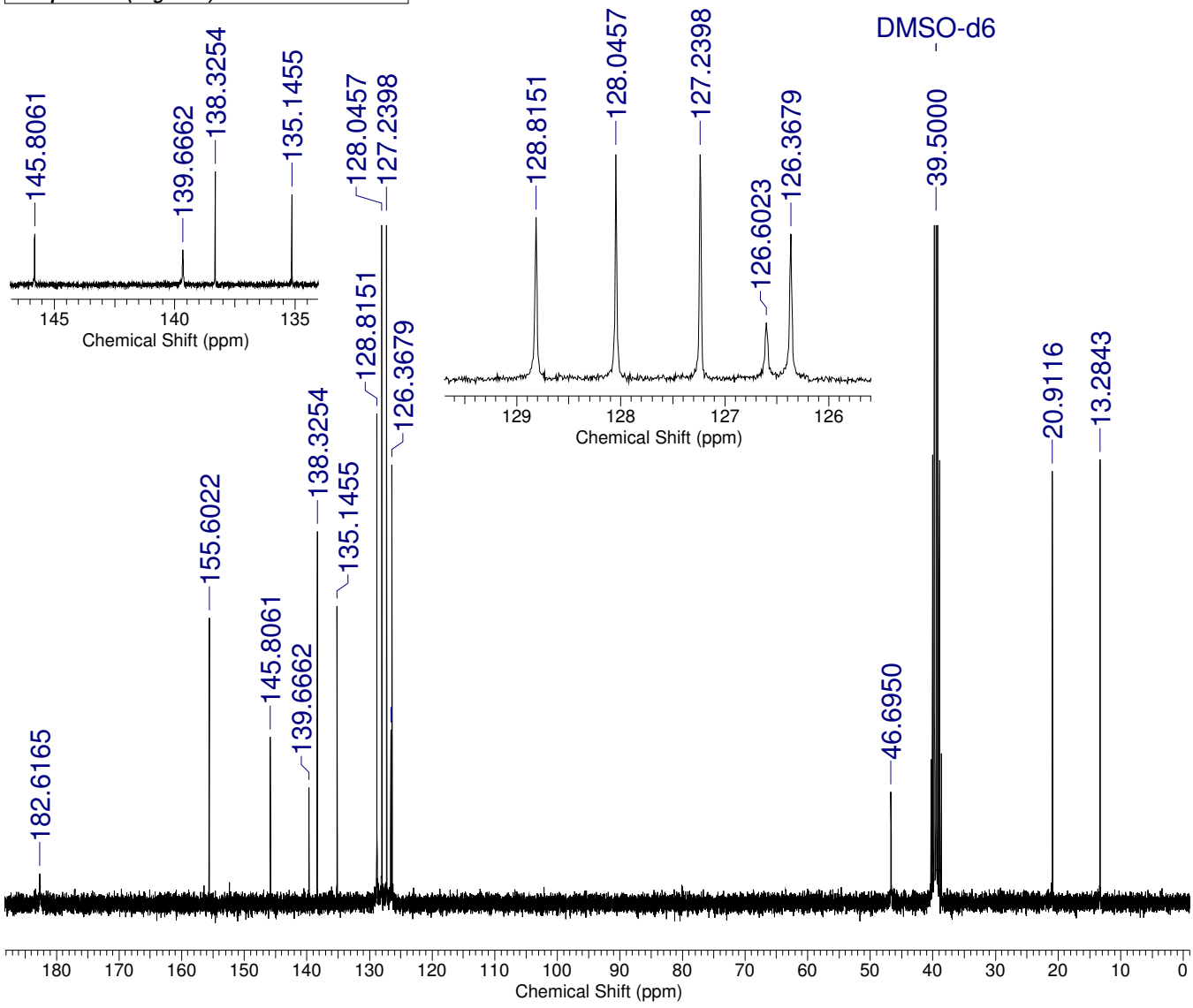
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM11-4CH3-H1
Date	Feb 4 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\RM11-4-CH3\RM11-4CH3-H1.fid\RM11-4CH3-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	3.000		



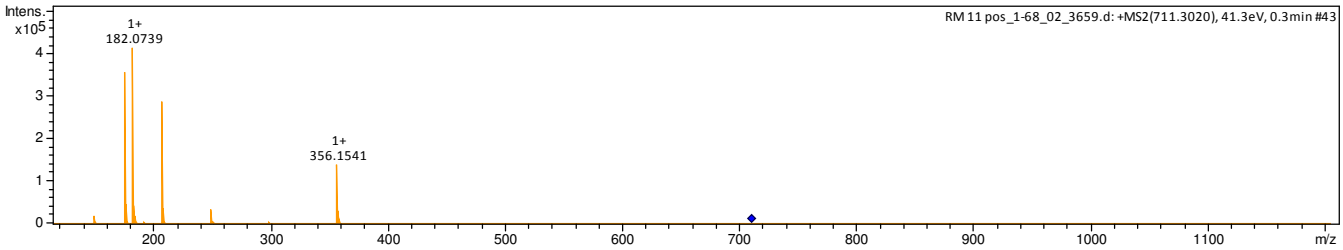
Espectro 65: RMN de ^{1}H do composto 6e em DMSO

5 Feb 2015

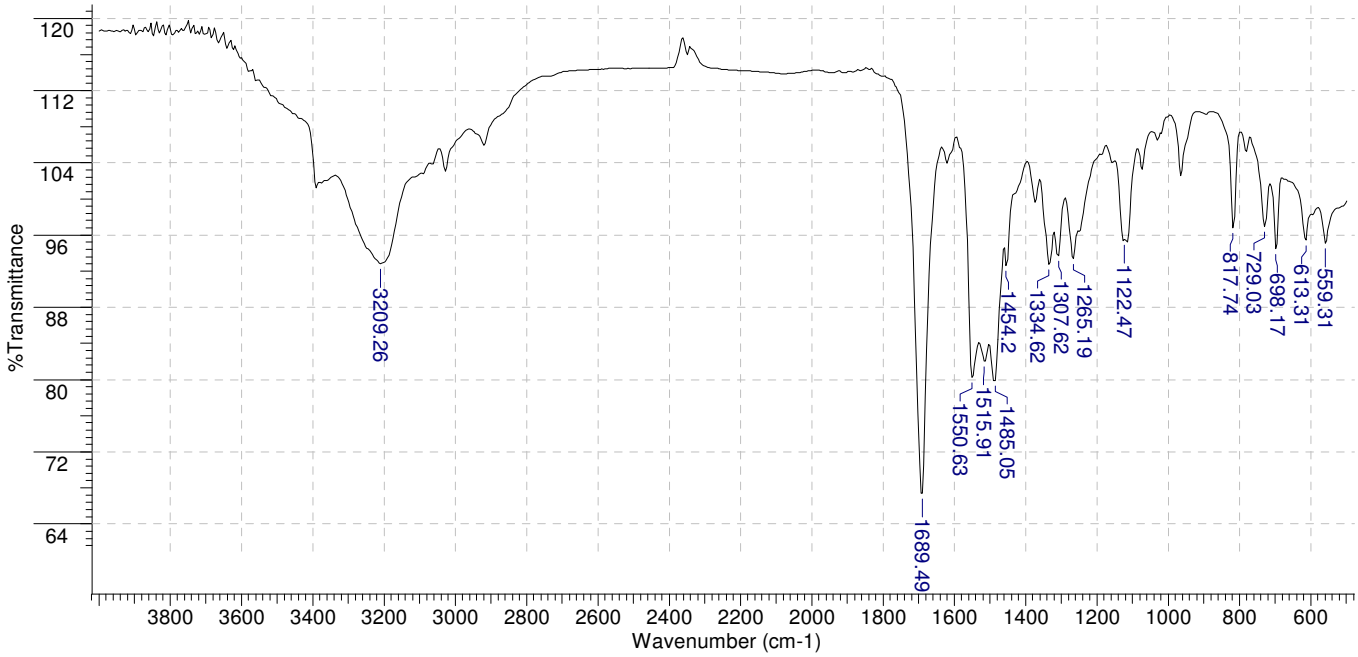
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM11-4CH3-C13
Date	Mar 6 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\RM11-4-CH3\RM11-4CH3-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	6000	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	3.000		



Espectro 66: RMN de ^{13}C do composto 6e em DMSO



Espectro 67: Espectro de Massas do composto 6e

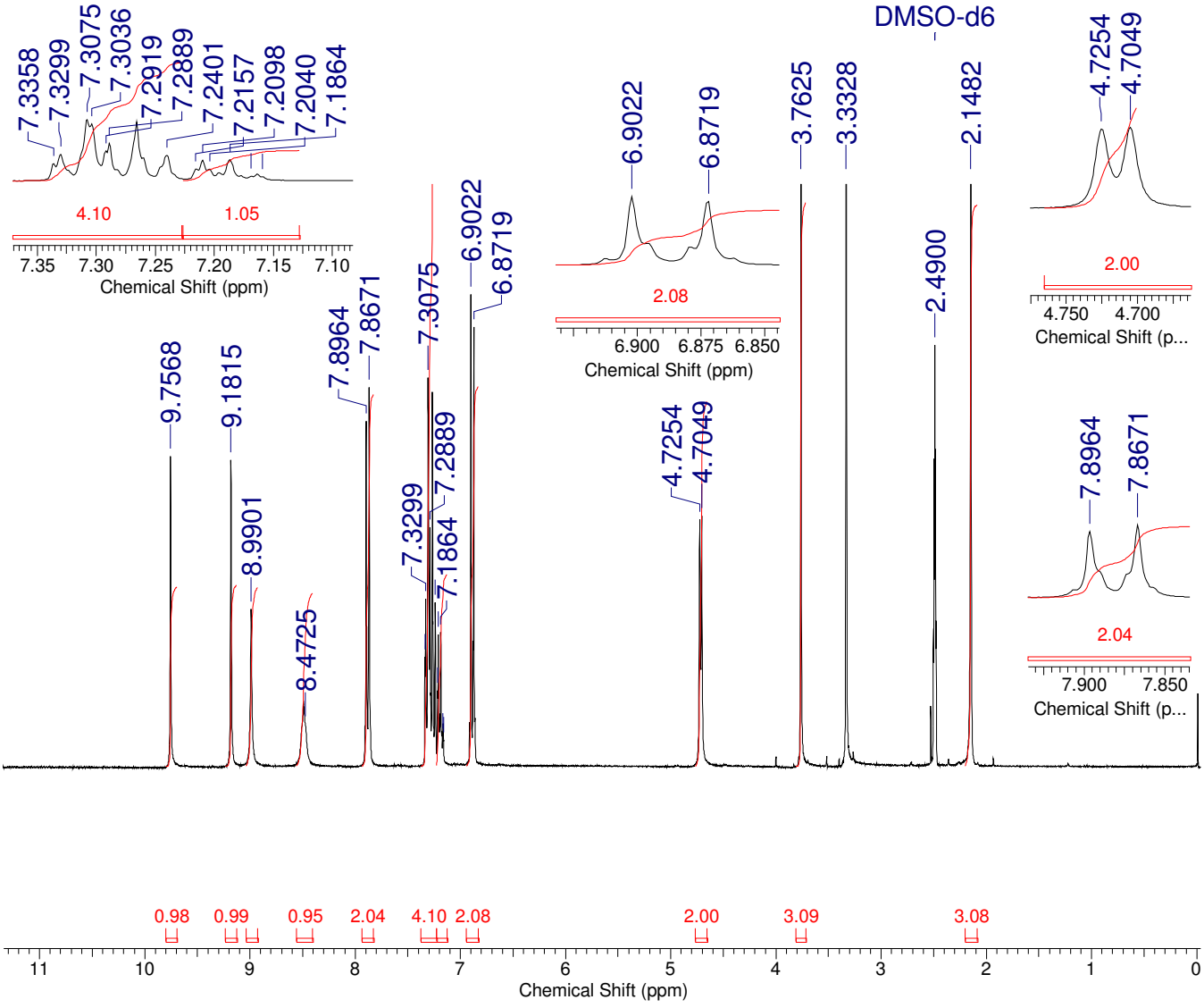


Espectro 68: Espectro Infravermelho do composto 6e

8.18. Composto **6f**

5 Feb 2015

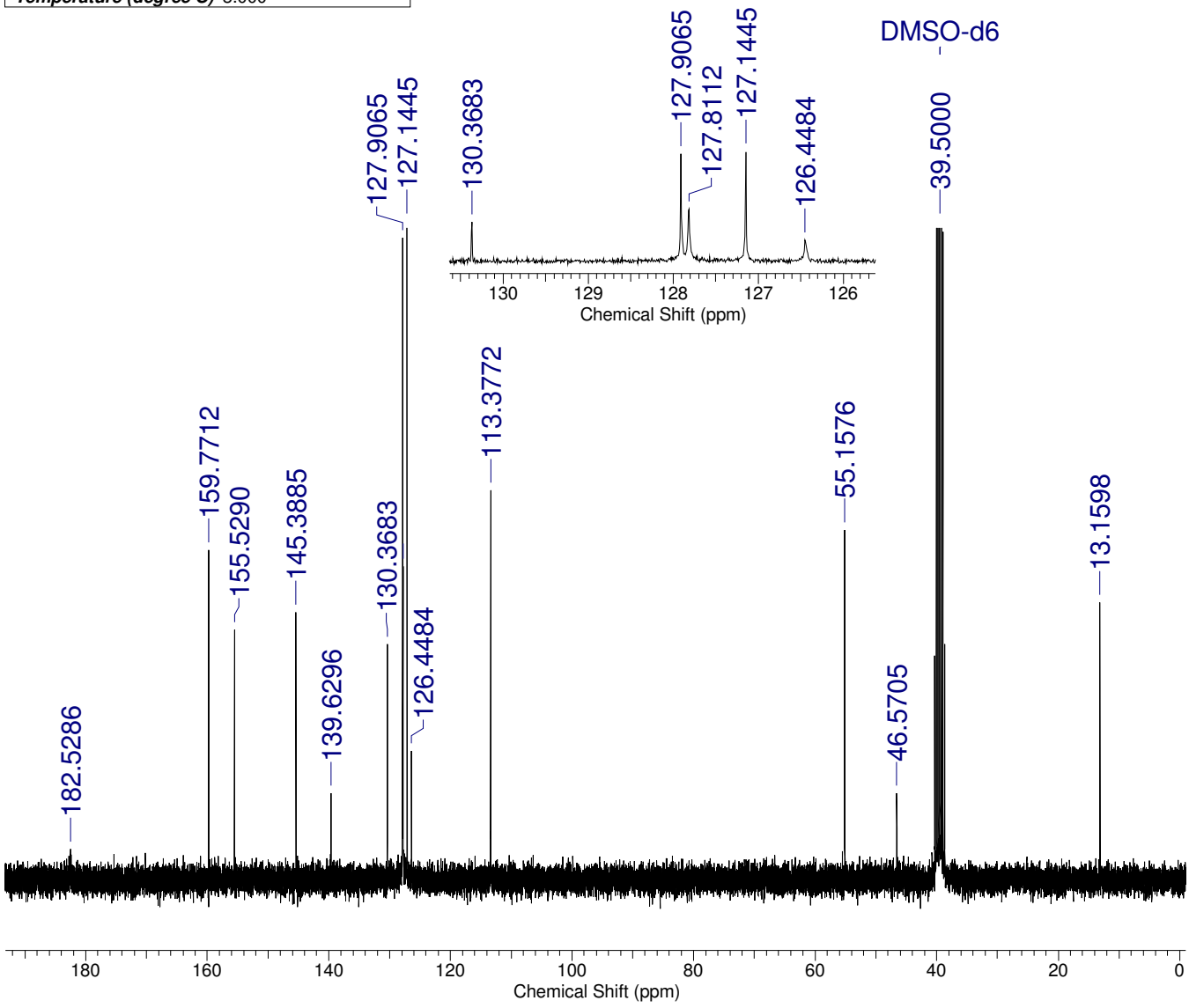
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM14-4OCH3-H1
Date	Jan 15 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\RM14-4-4-OCH3\RM14-4OCH3-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	3.000		



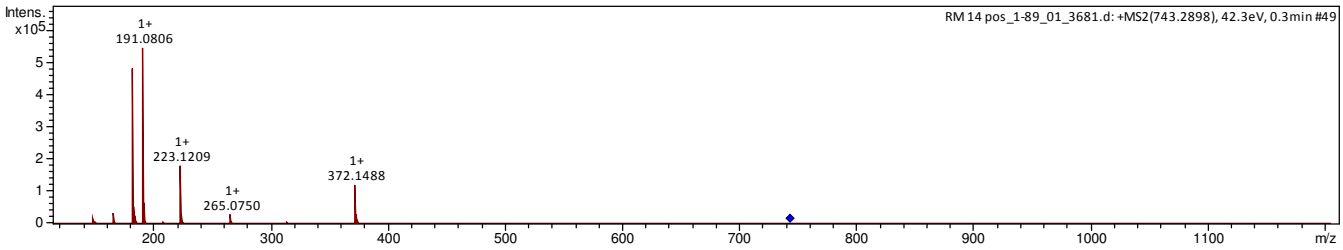
Espectro 69: RMN de ^{1}H do composto 6f em DMSO

5 Feb 2015

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM14-4OCH3-C13
Date	Jan 29 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\RM14-4-4-OCH3\RM14-4OCH3-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	4096	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	3.000		



Espectro 70: RMN de ^{13}C do composto 6f em DMSO

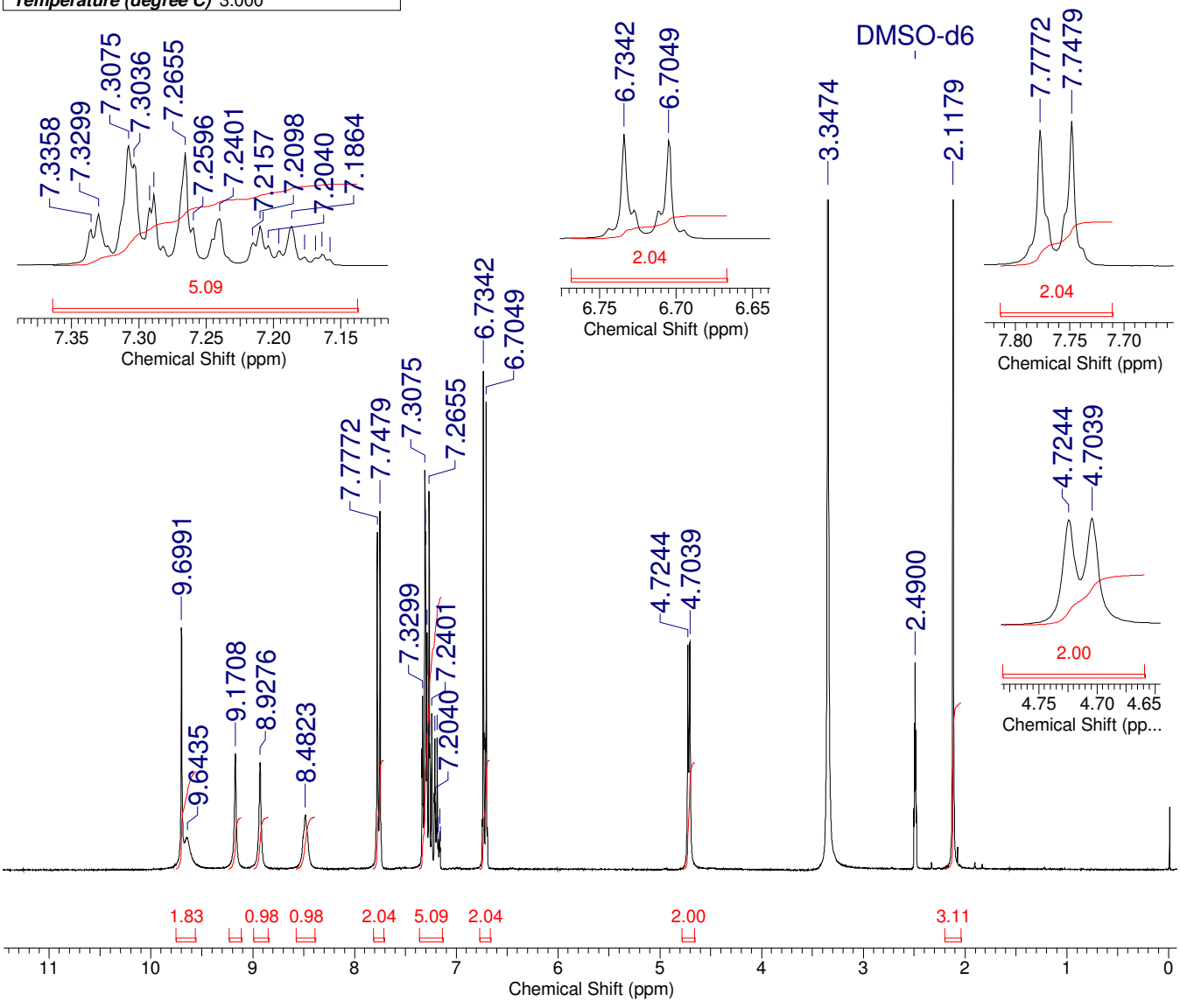


Espectro 71: Espectro de Massas do composto 6f

8.19. Composto **6g**

5 Feb 2015

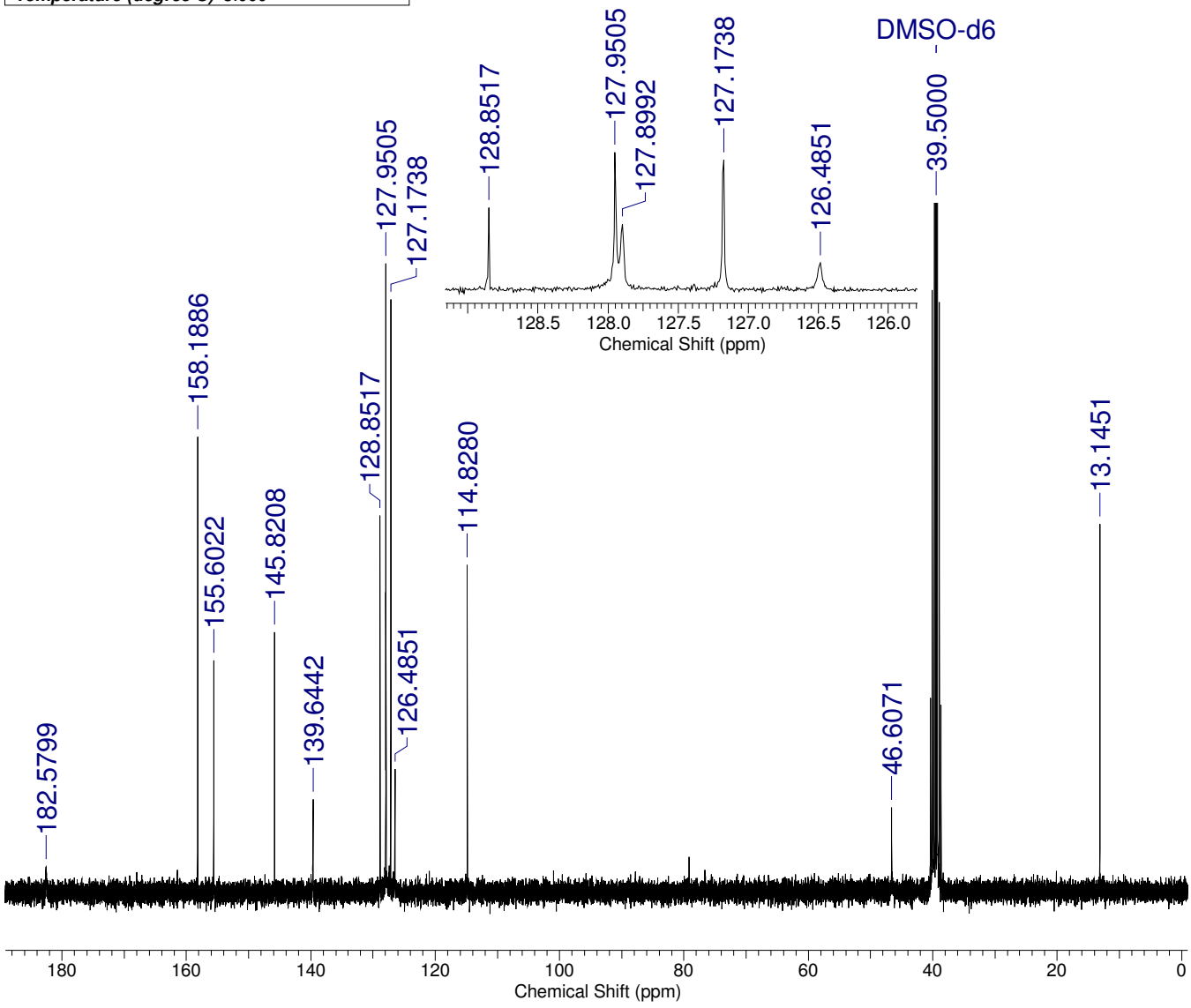
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	RM10-4-OH-H1
Date	Feb 4 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\rm10\RM-10-4-OH\RM10-4-OH-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	3.000		



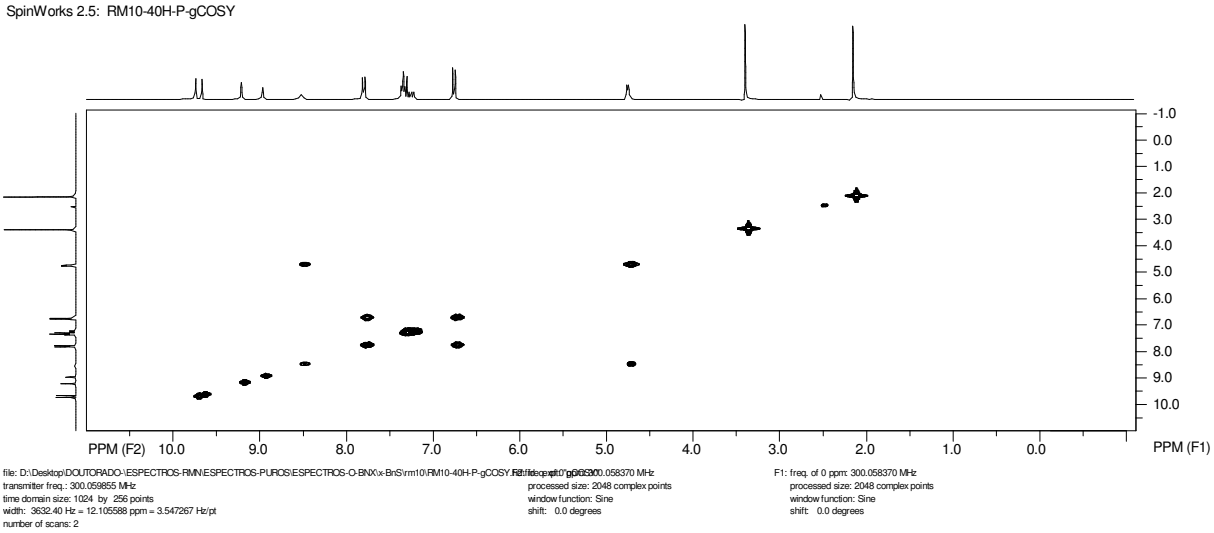
Espectro 72: RMN de ^{1}H do composto 6g em DMSO

5 Feb 2015

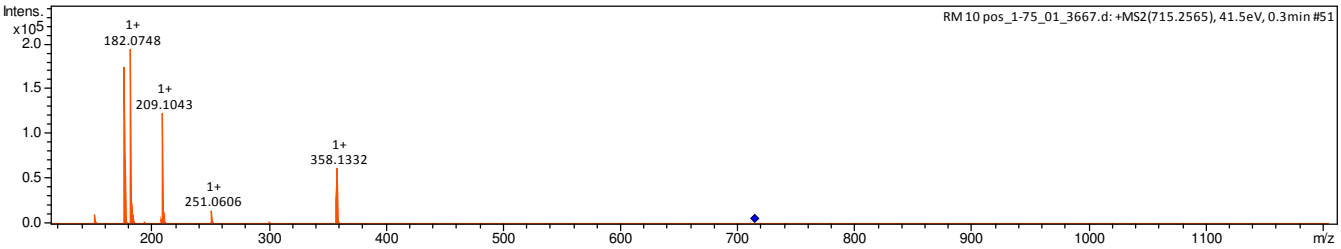
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	RM10-4-OH-C13
Date	Mar 5 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\rm10\RM-10-4-OH\RM10-4-OH-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	6000	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	3.000		



Espectro 73: RMN de ^{13}C do composto 6g em DMSO



Espectro 74: COSY do composto 6g em DMSO

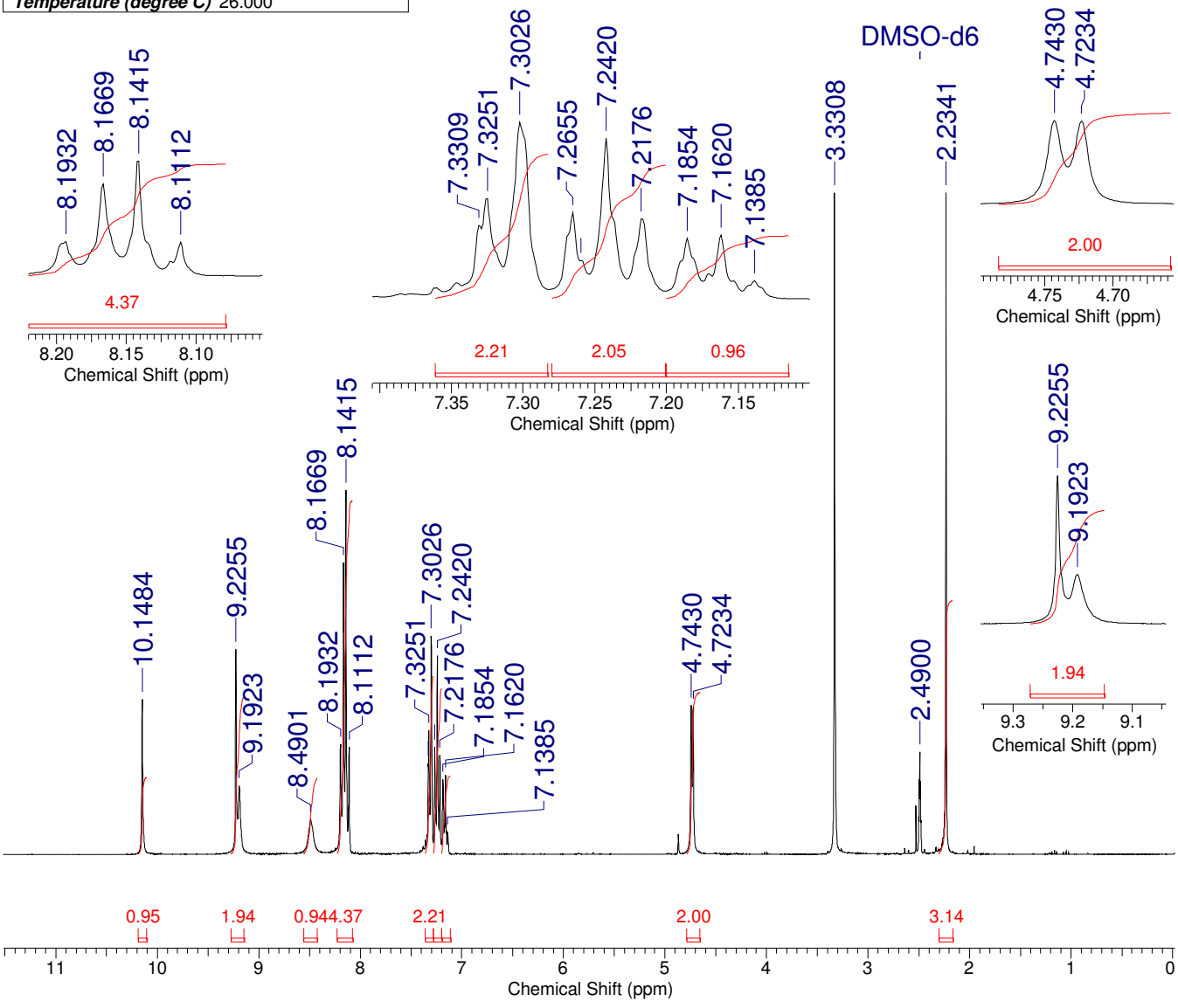


Espectro 75: Espectro de Massas do composto 6g

8.20. Composto **6h**

5 Feb 2015

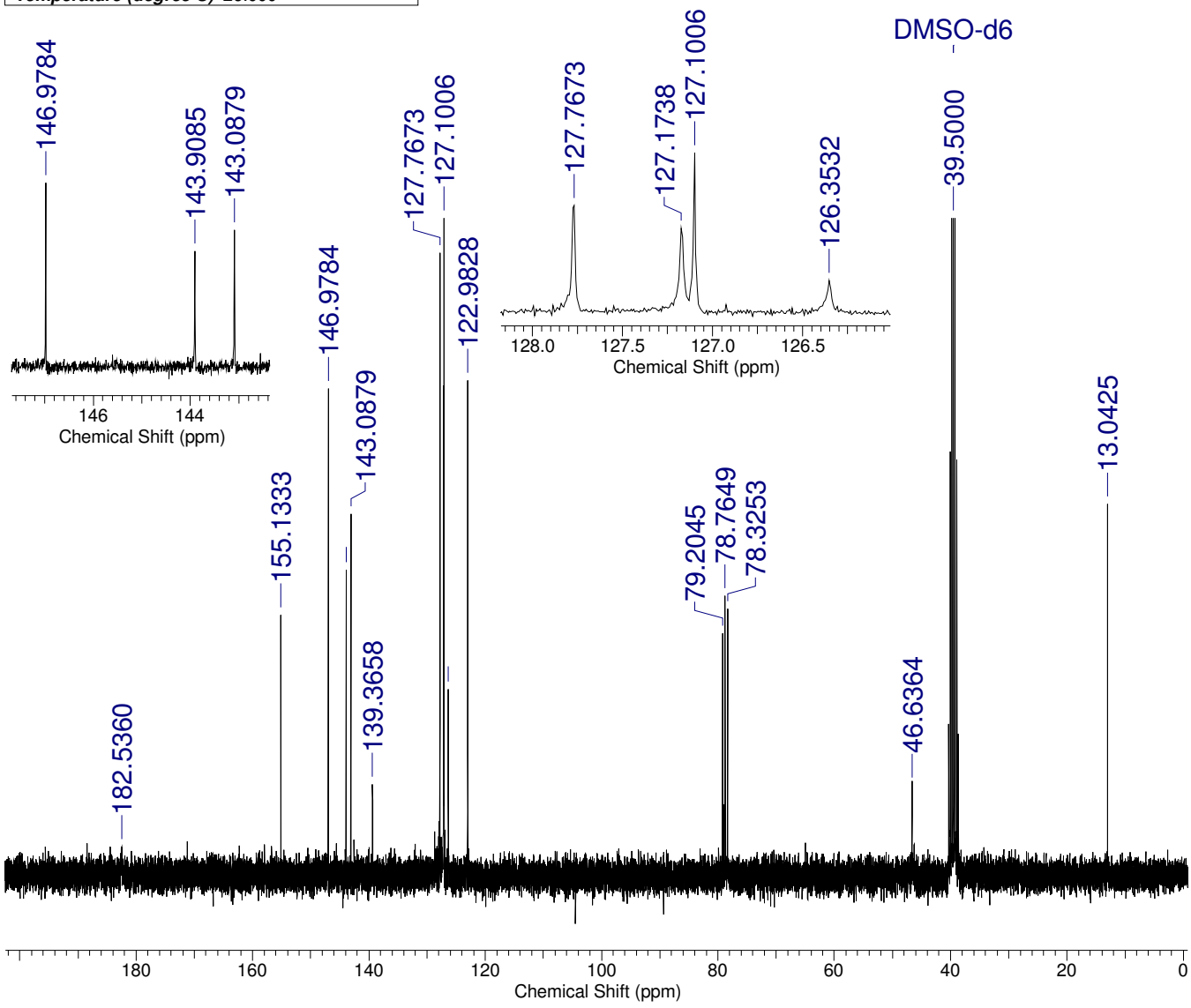
Acquisition Time (sec)	3.3328	***Comment***	4-NO2-BenzilRM17-P-H1
Date	Jul 12 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\4-NO2-BENZILRM17-P\4-NO2-BenzilRM17-P-H1		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	16000
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4800.77
Temperature (degree C)	26.000		



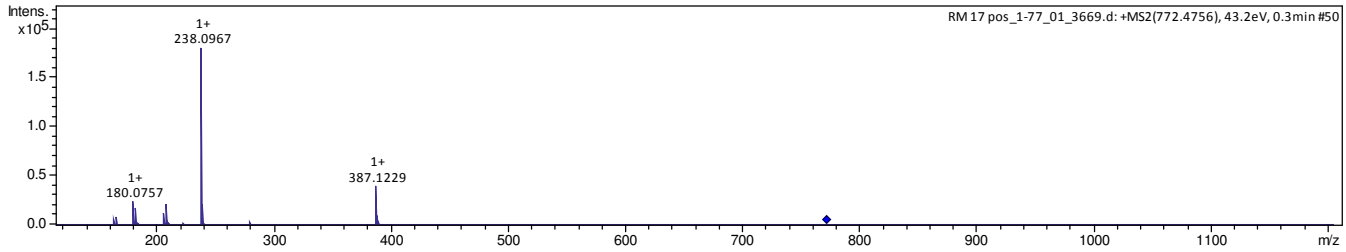
Espectro 76: RMN de ^{1}H do composto 6h em DMSO

5 Feb 2015

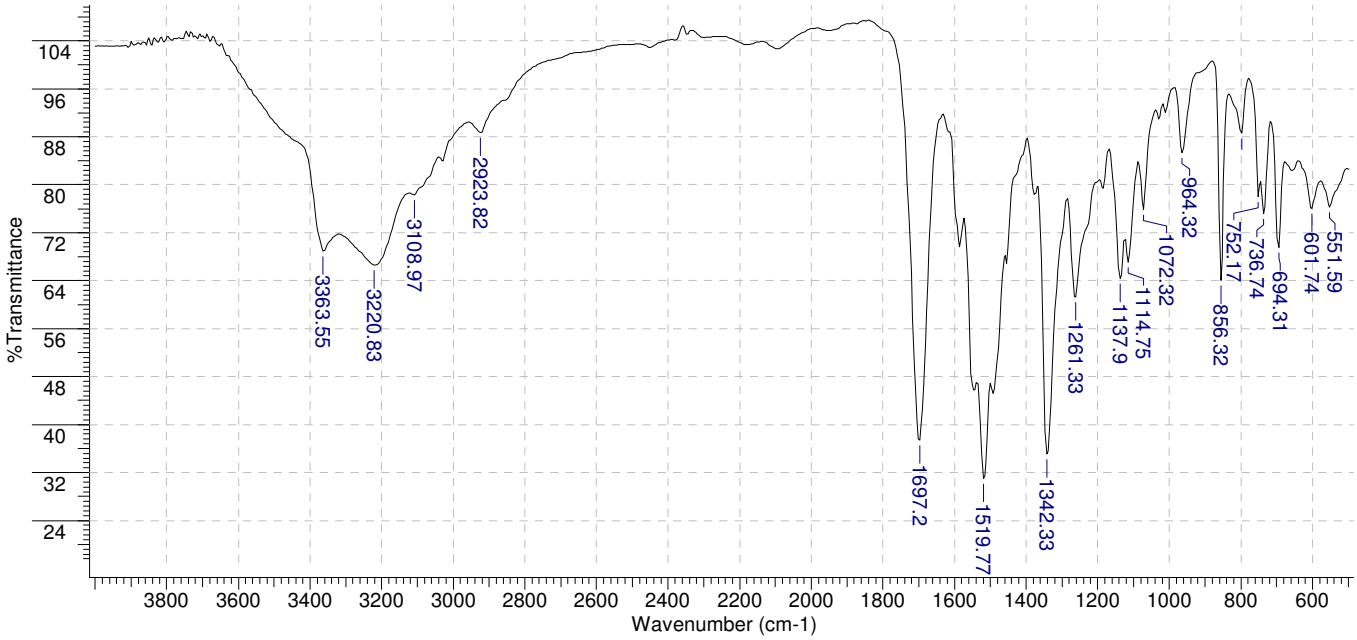
Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	4-NO2-Benzill-RM17-P-C13
Date	Jul 19 2013		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-O-BNX\x-BnS\4-NO2-BENZILRM17-P\4-NO2-Benzill-RM17-P-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 77: RMN de ^{13}C do composto 6h em DMSO



Espectro 78: Espectro de Massas do composto 6h

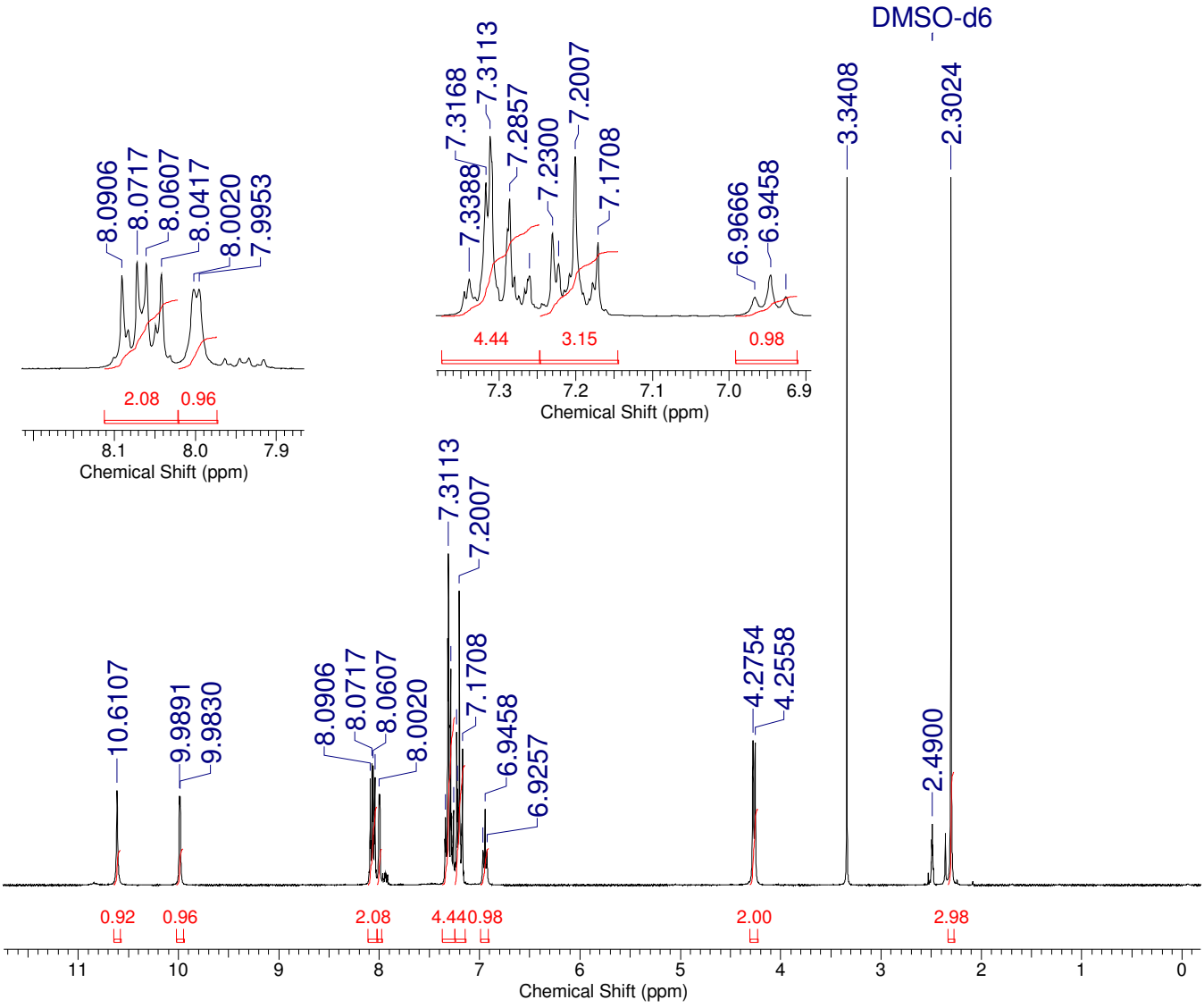


Espectro 79: Espectro Infravermelho do composto 6h

8.21. Composto **5a**

20 Jul 2016

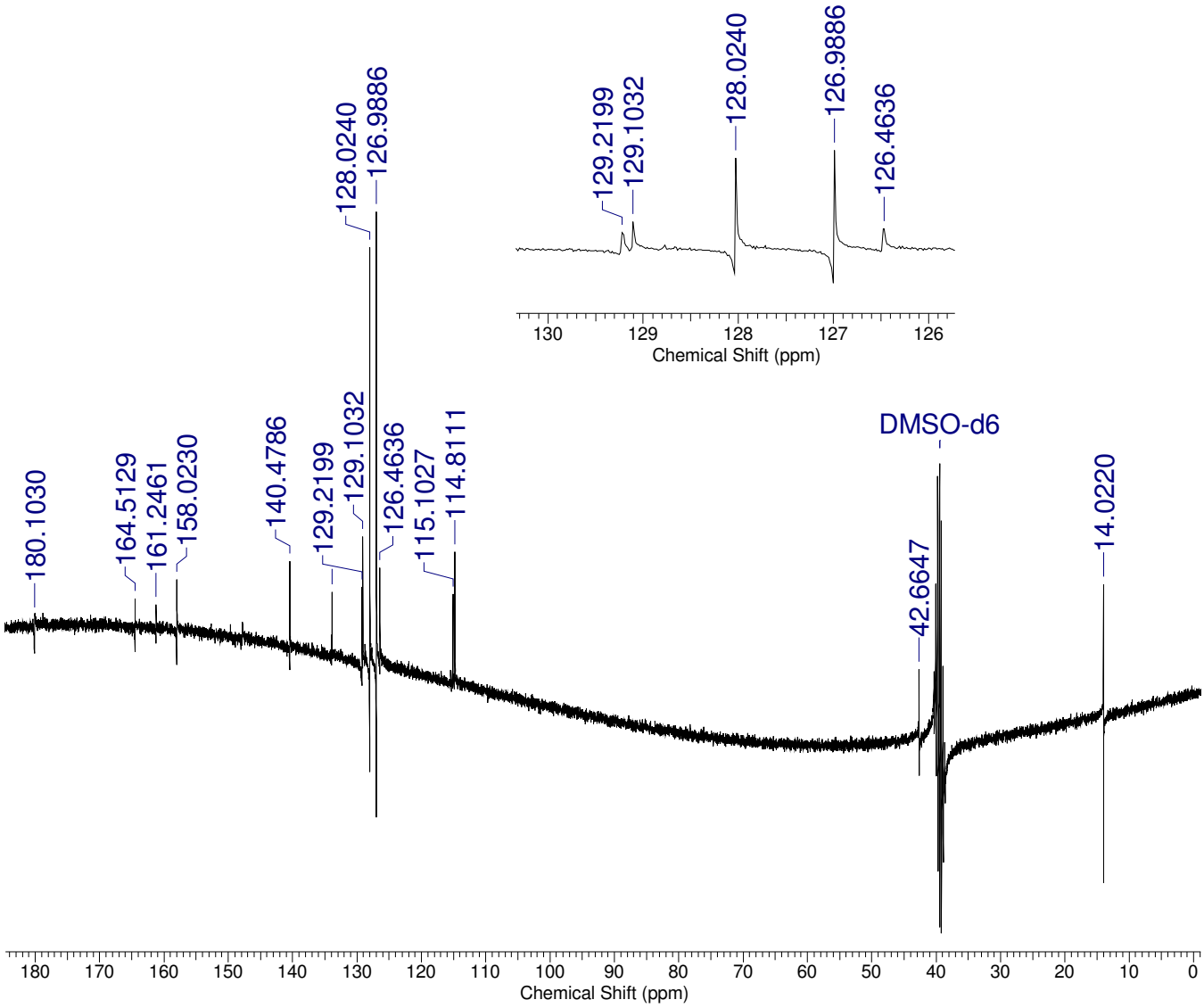
Acquisition Time (sec)	5.4526	***Comment***	RC38 1H
Date	20 Oct 2014 10:27:12		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4F(S)+BnNCO-RC38\RC38\RC38_001000fid		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	6009.62
Temperature (degree C)	25.165		



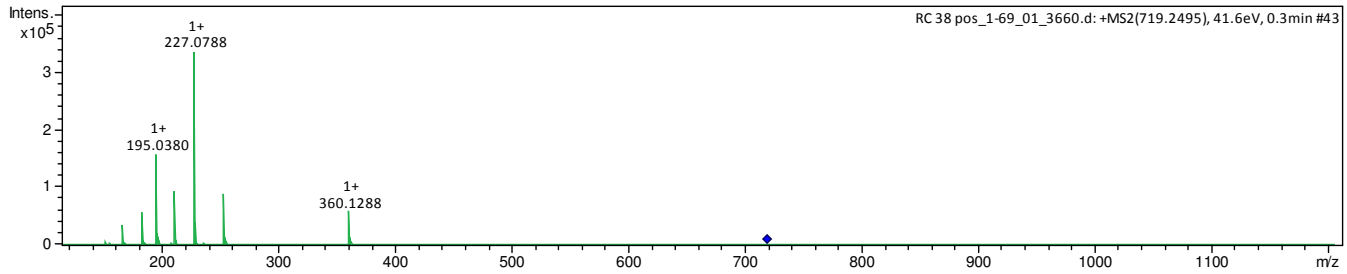
Espectro 80: RMN de ^{1}H do composto 5a em DMSO

20 Jul 2016

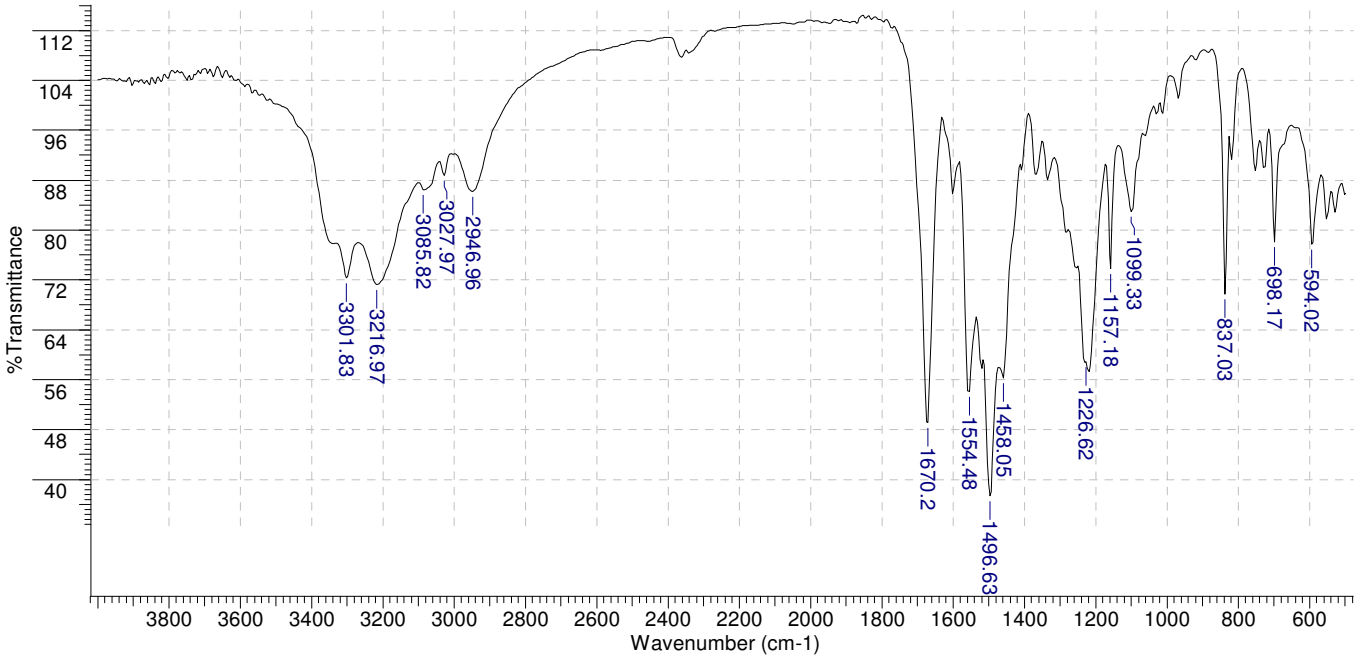
Acquisition Time (sec)	0.9088	***Comment***	RC38 13C
Date	20 Oct 2014 10:44:16		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4F(S)+BnNCO-RC38\RC38\RC38_002000fid		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	723	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18028.85
Temperature (degree C)	25.136		



Espectro 81: RMN de ^{13}C do composto 5a em DMSO



Espectro 82: Espectro de Massas do composto 5a

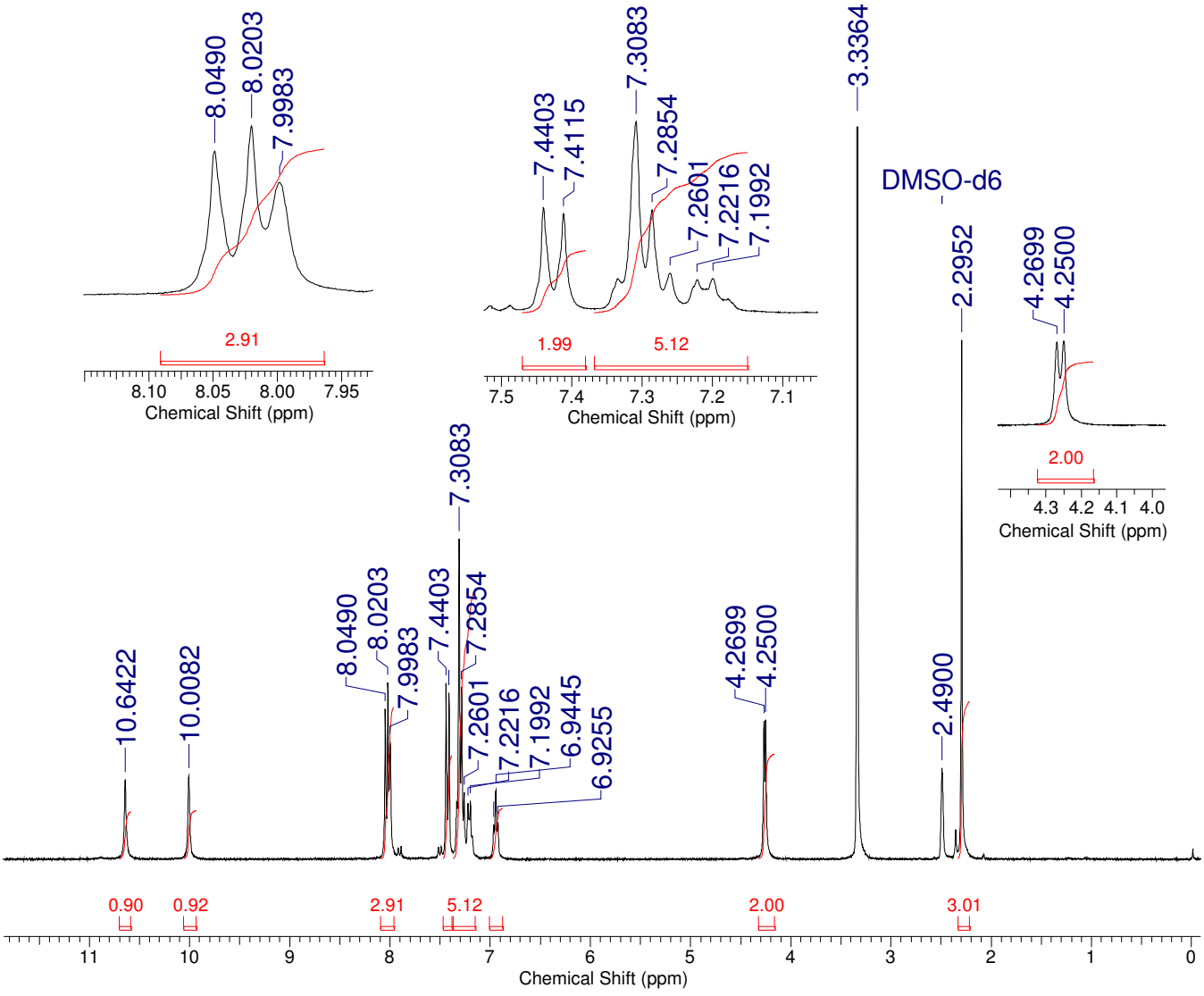


Espectro 83: Espectro Infravermelho do composto 5a

8.22. Composto **5b**

20 Jul 2016

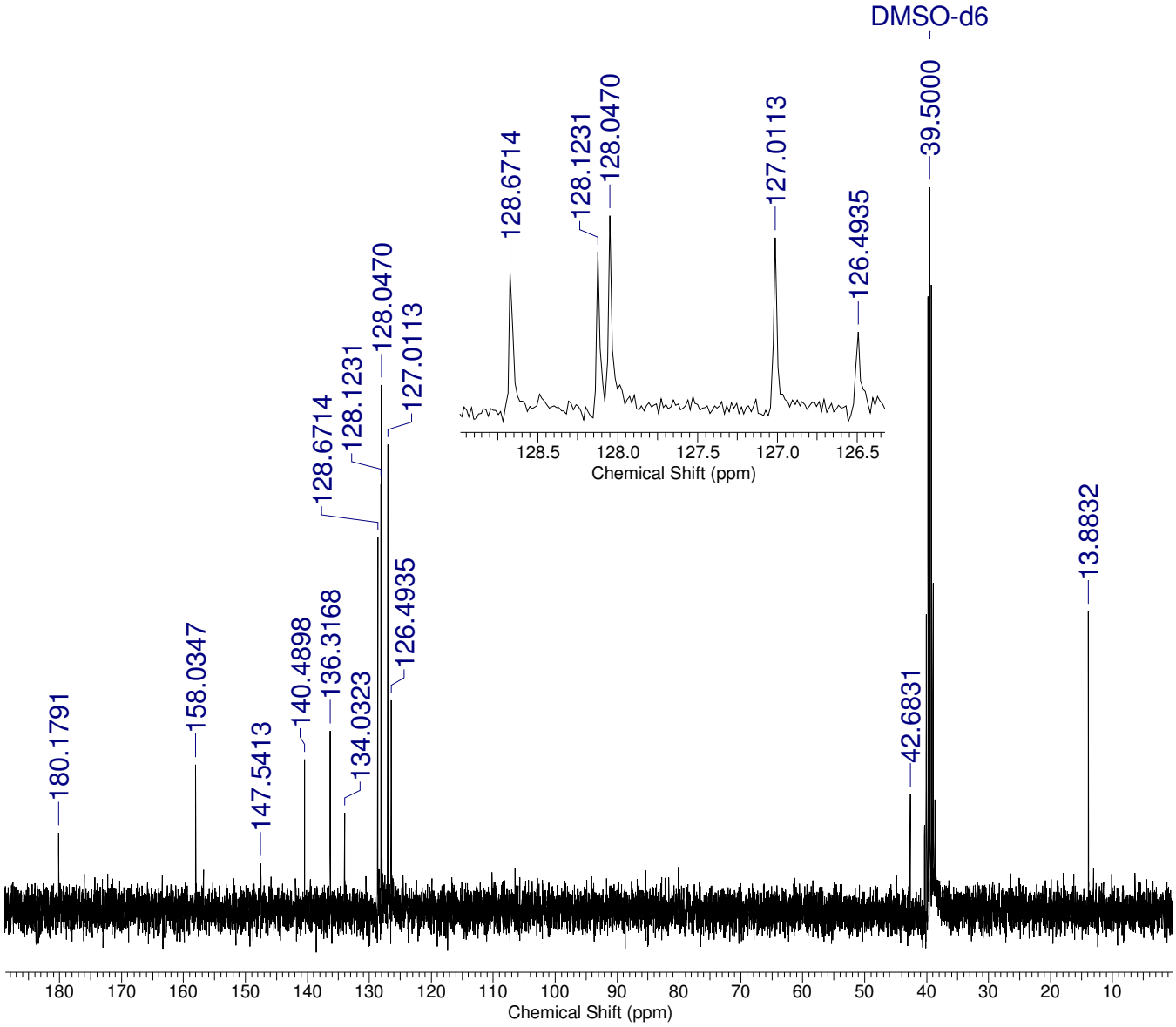
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - RC-48 - DPL - Camila Suniga		
Date	16 Dec 2015 18:05:52				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\espectros-incluir\RC-48-so-cl\RC-48-so-cl_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



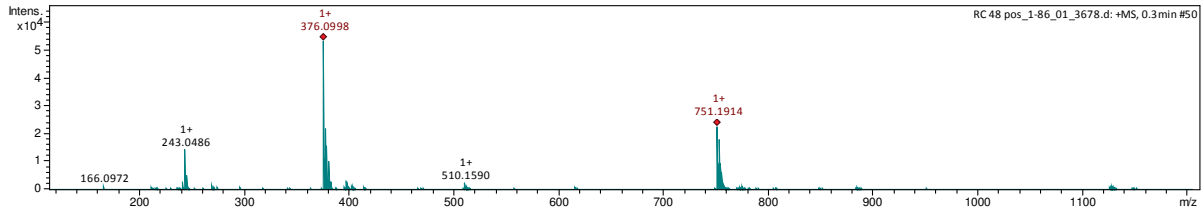
Espectro 84: RMN de ^{1}H do composto 5b em DMSO

20 Jul 2016

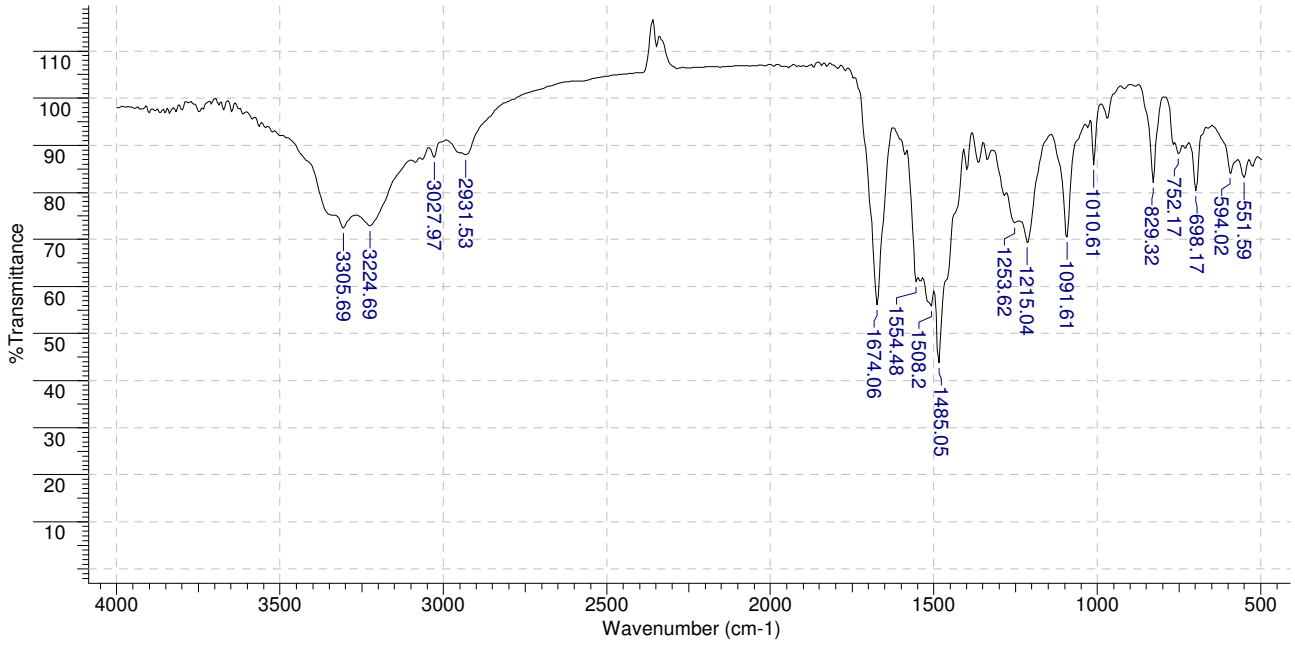
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Comment***	13C - DMSO - RC-48 - DPL - Camila Suniga		
Date	22 Dec 2015 13:00:48				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\espectros-incluir\RC-48\RC-48_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	426
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 85: RMN de ^{13}C do composto 5b em DMSO



Espectro 86: Espectro de Massas do composto 5b

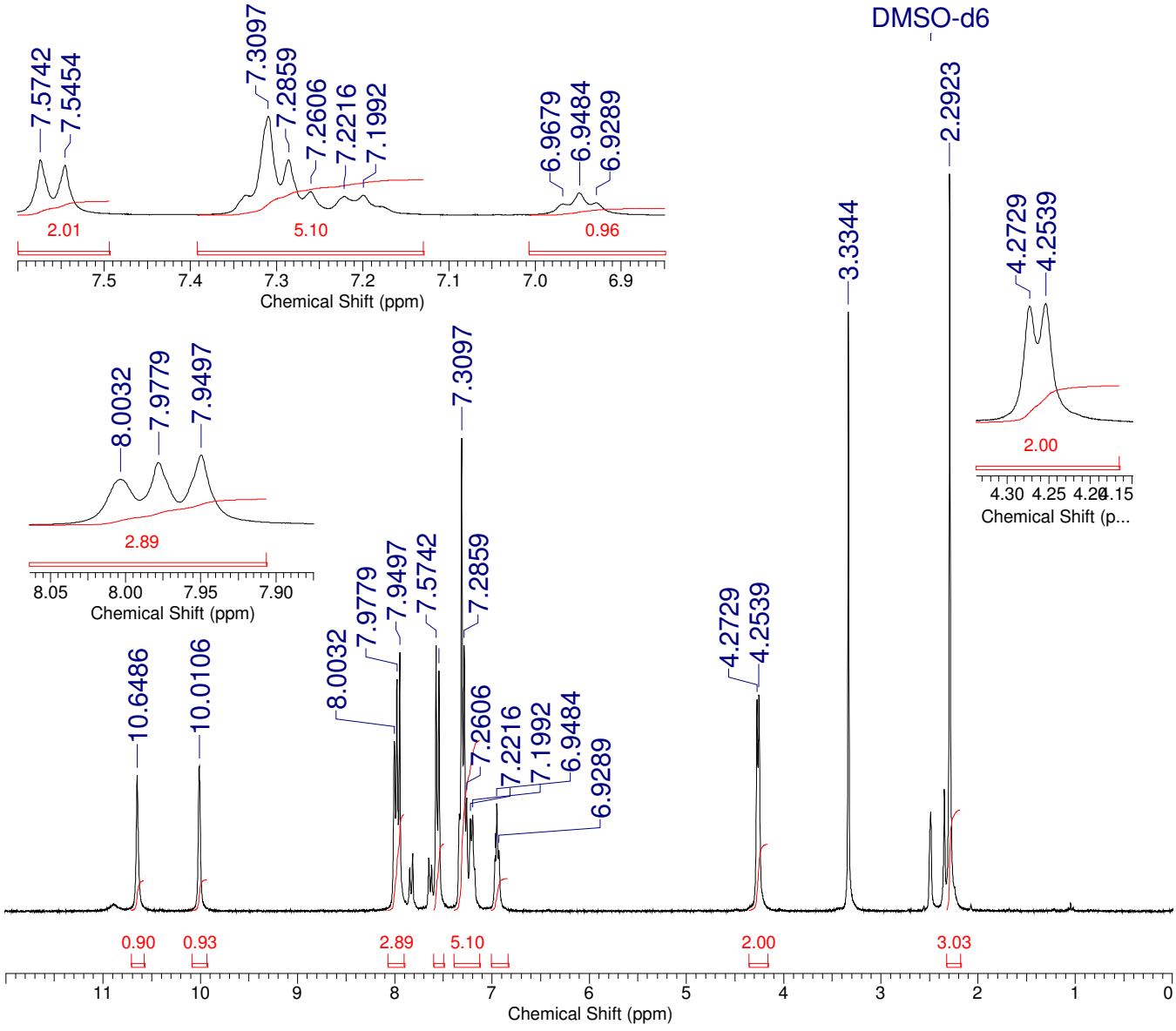


Espectro 87: Espectro Infravermelho do composto 5b

8.23. Composto **5c**

20 Jul 2016

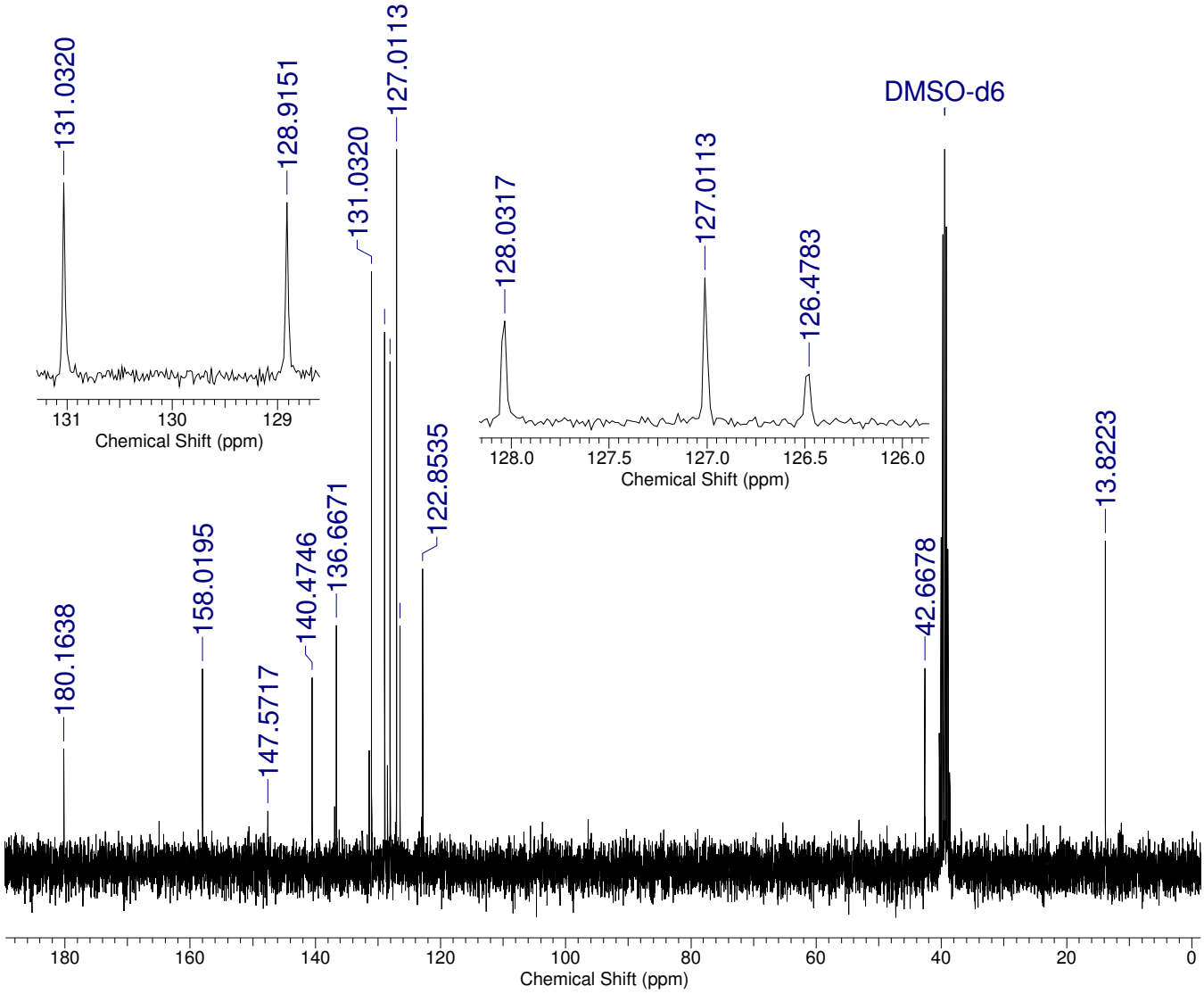
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - RC-51 - DPL - Camila Suniga		
Date	16 Dec 2015 17:59:28				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\espectros-incluir\RC-51-sobr\RC-51-sobr_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



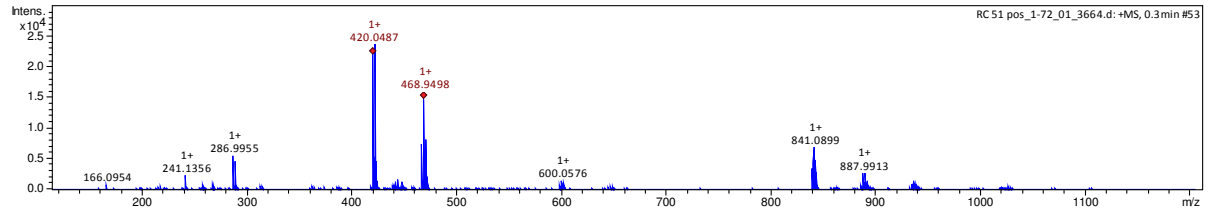
Espectro 88: RMN de ^{1}H do composto 5c em DMSO

20 Jul 2016

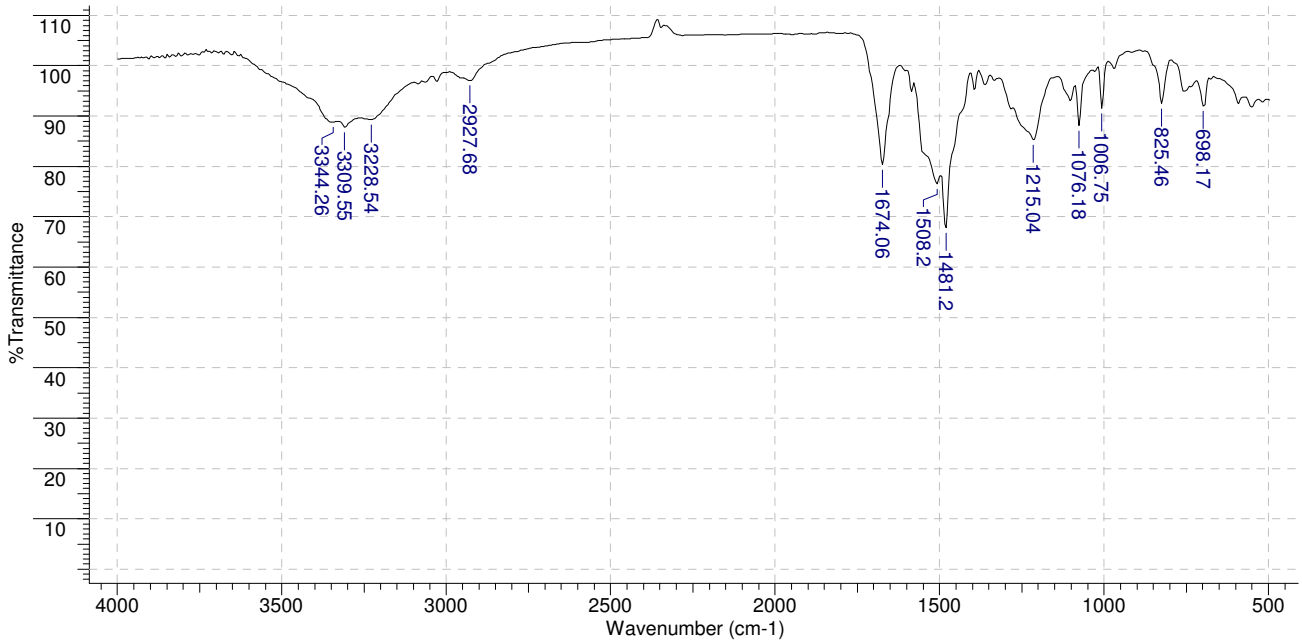
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Comment***	13C - DMSO - RC-51 - DPL - Camila Suniga		
Date	22 Dec 2015 13:20:00				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\espectros-incluir\RC-51\RC-51_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	329
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 89: RMN de ^{13}C do composto 5c em DMSO



Espectro 90: Espectro de Massas do composto 5c

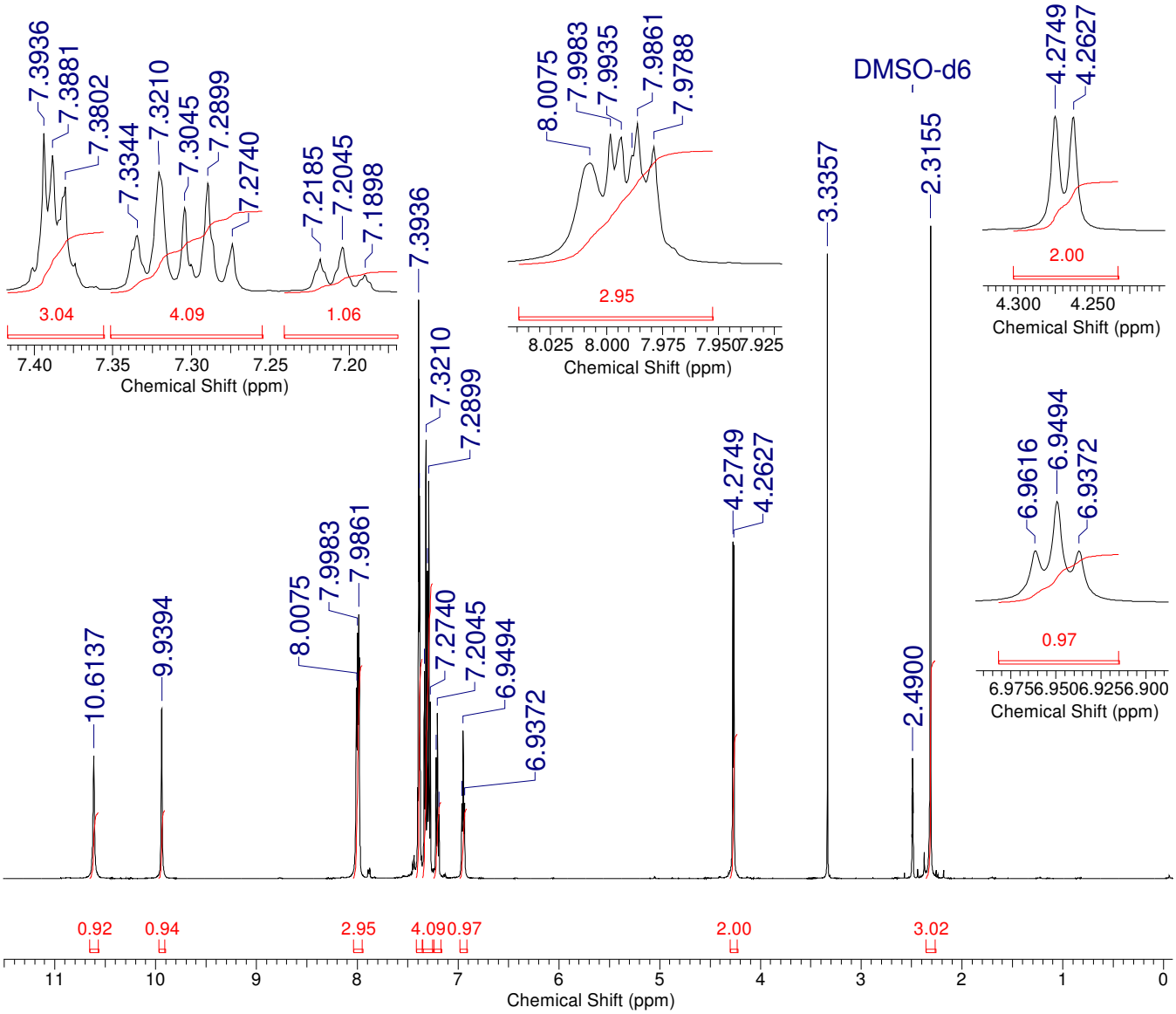


Espectro 91: Espectro Infravermelho do composto 5c

8.24. Composto **5d**

5 Feb 2015

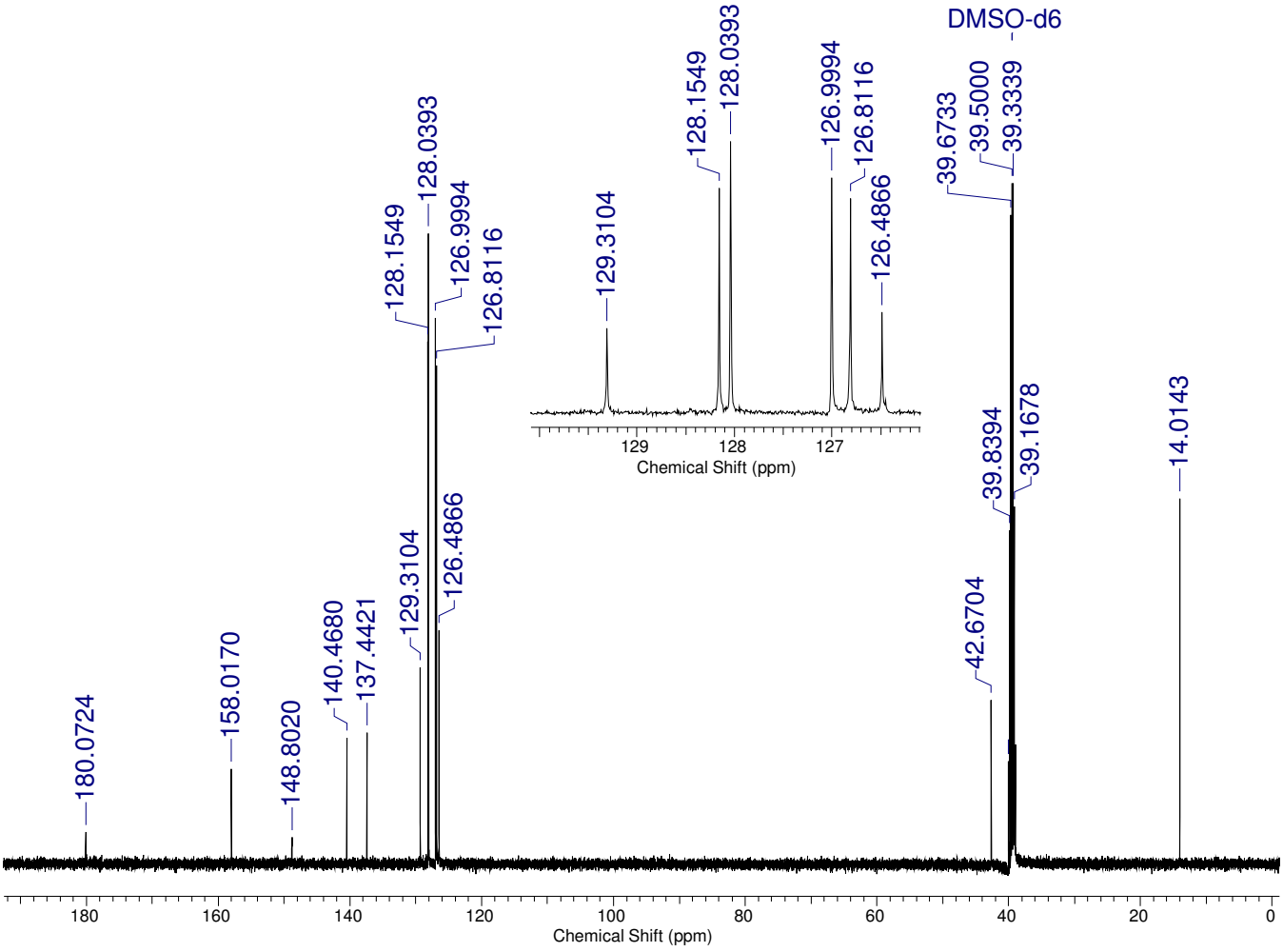
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	RC-49 - 1H
Date	30 Oct 2014 17:14:40		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4H(S)+BnNCO-RC39\RC-39\RC-39_001000fid		
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00
Temperature (degree C)	25.158		



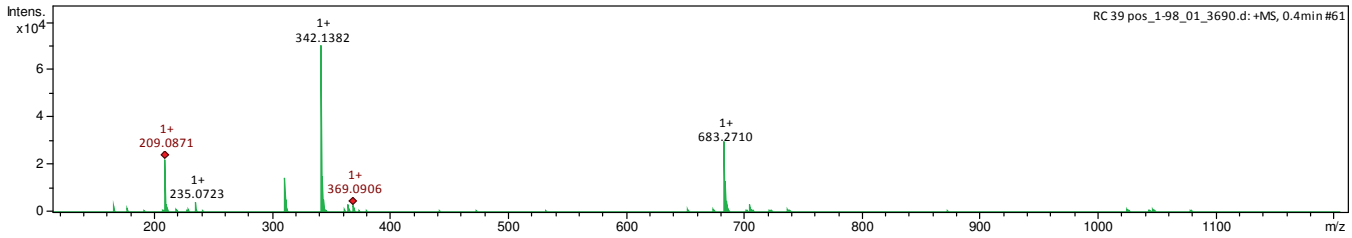
Espectro 92: RMN de ^{1}H do composto 5d em DMSO

5 Feb 2015

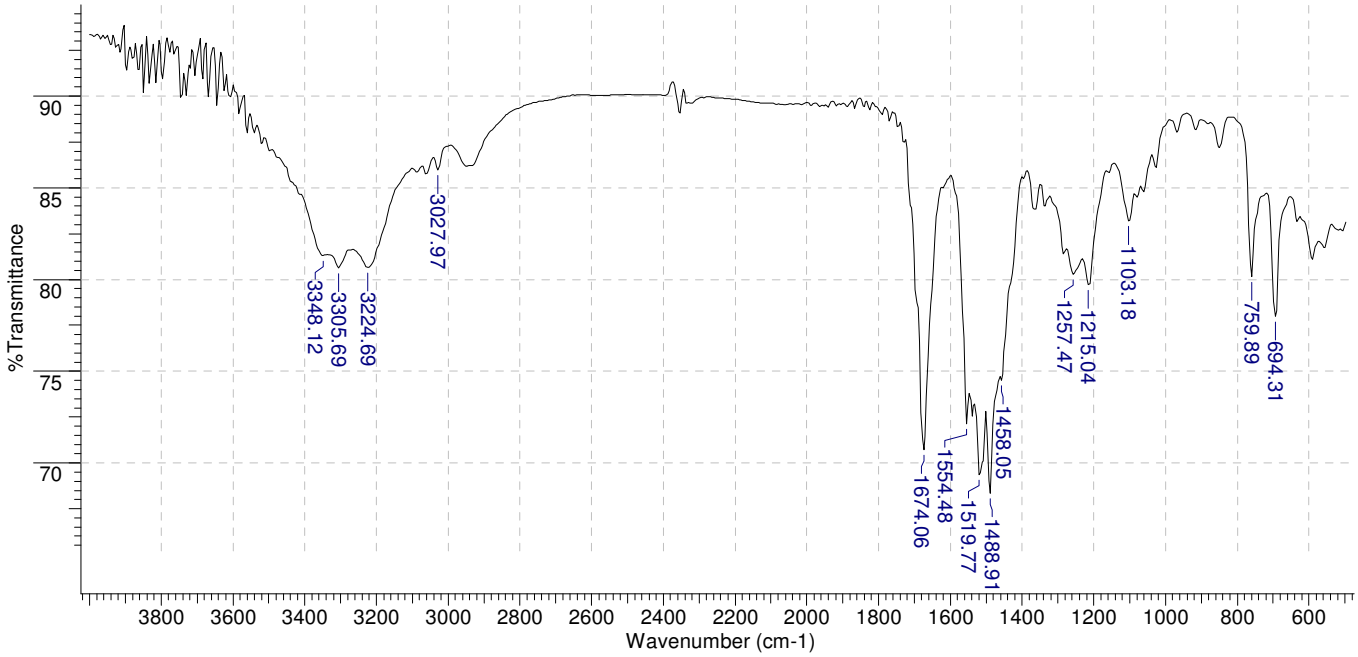
Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	RC-49 - 13C
Date	30 Oct 2014 17:27:28		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4H(S)+BnNCO-RC39\RC-39\RC-39_002000fid		
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C
Number of Transients	532	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90
Temperature (degree C)	25.163		



Espectro 93: RMN de ^{13}C do composto 5d em DMSO



Espectro 94: Espectro de Massas do composto 5d

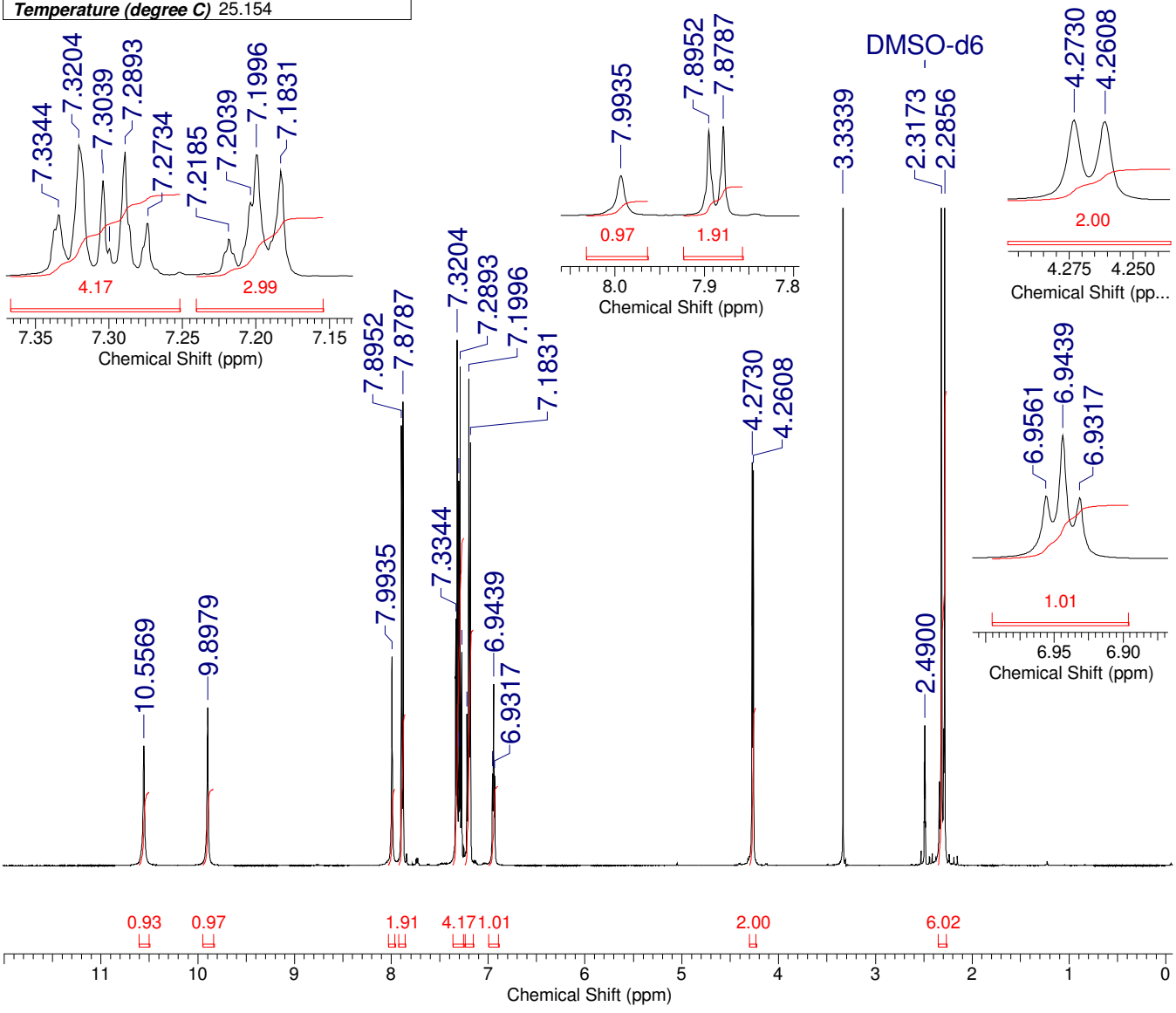


Espectro 95: Espectro Infravermelho do composto 5d

8.25. Composto **5e**

5 Feb 2015

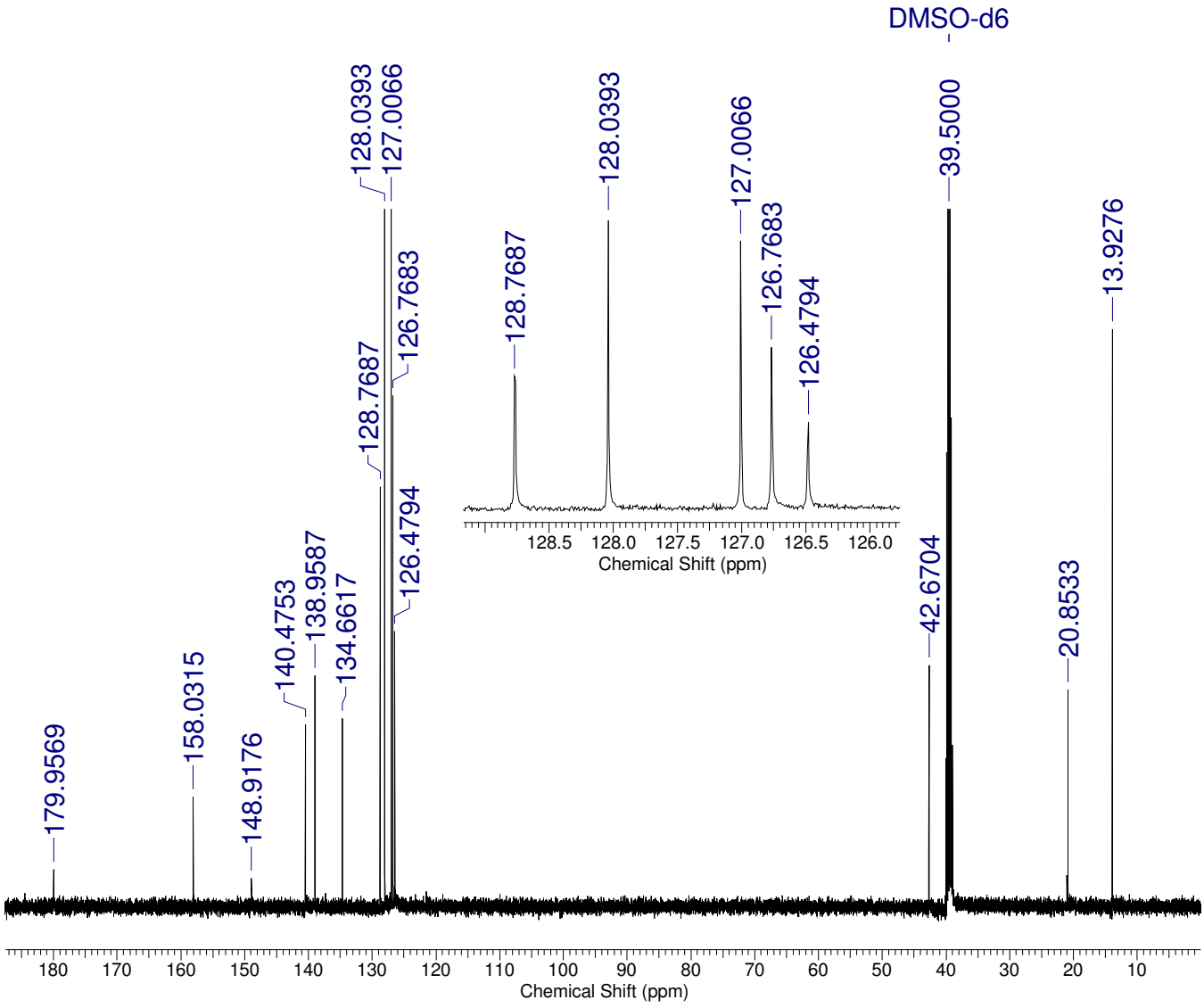
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	4CH3-5-RC40 - 1H
Date	28 Aug 2014 11:12:00		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4CH3(S)+BnNCO-RC40\4CH3-5-RC40\4CH3-5-RC40_001000fid		
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00
Temperature (degree C)	25.154		



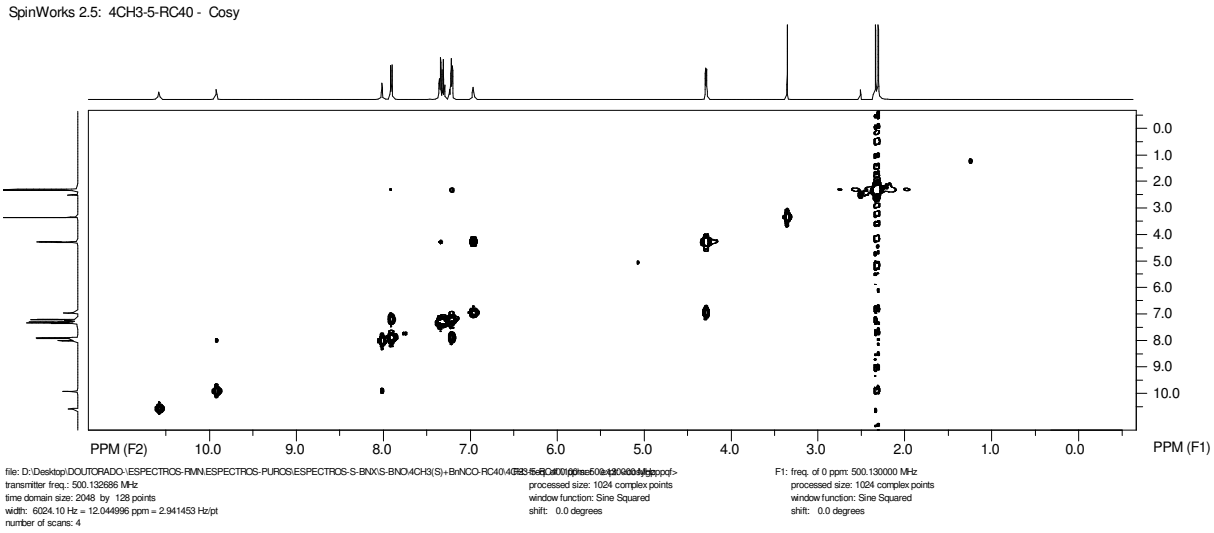
Espectro 96: RMN de ^{1}H do composto 5e em DMSO

5 Feb 2015

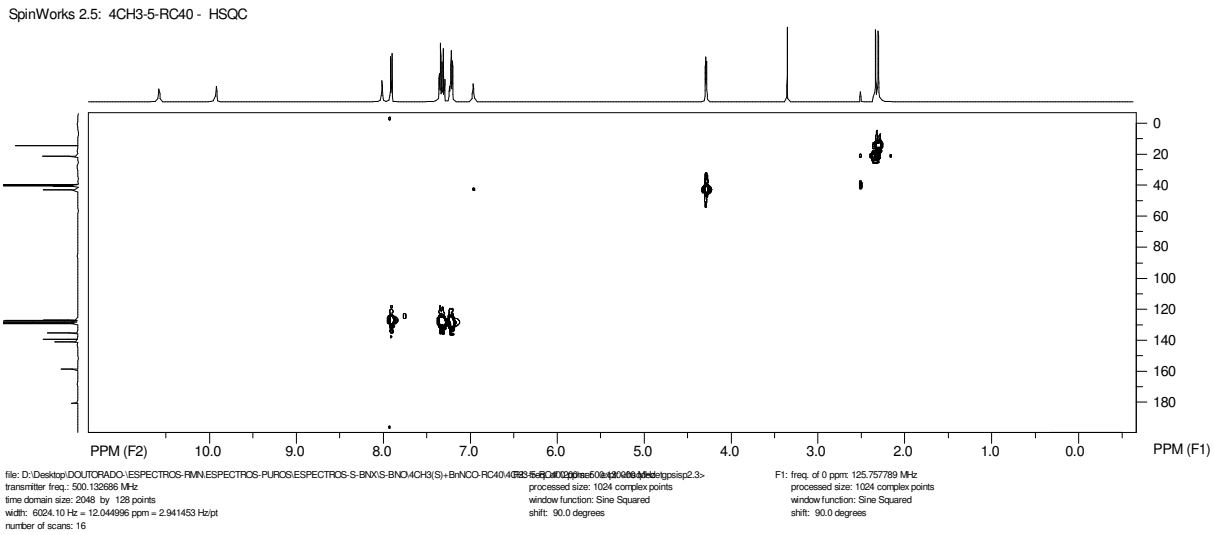
Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	4CH3-5-RC40 - 13C
Date	28 Aug 2014 11:16:16		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4CH3(S)+BnNCO-RC40\4CH3-5-RC40\4CH3-5-RC40_002000fid		
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C
Number of Transients	569	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90
Temperature (degree C)	25.301		



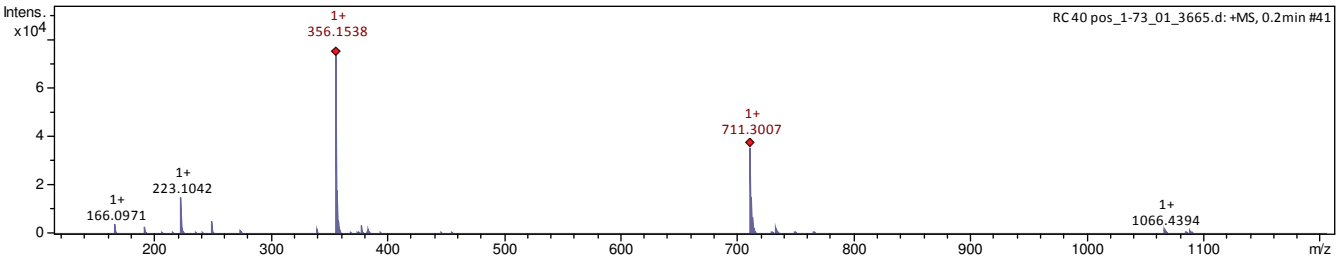
Espectro 97: RMN de ^{13}C do composto 5e em DMSO



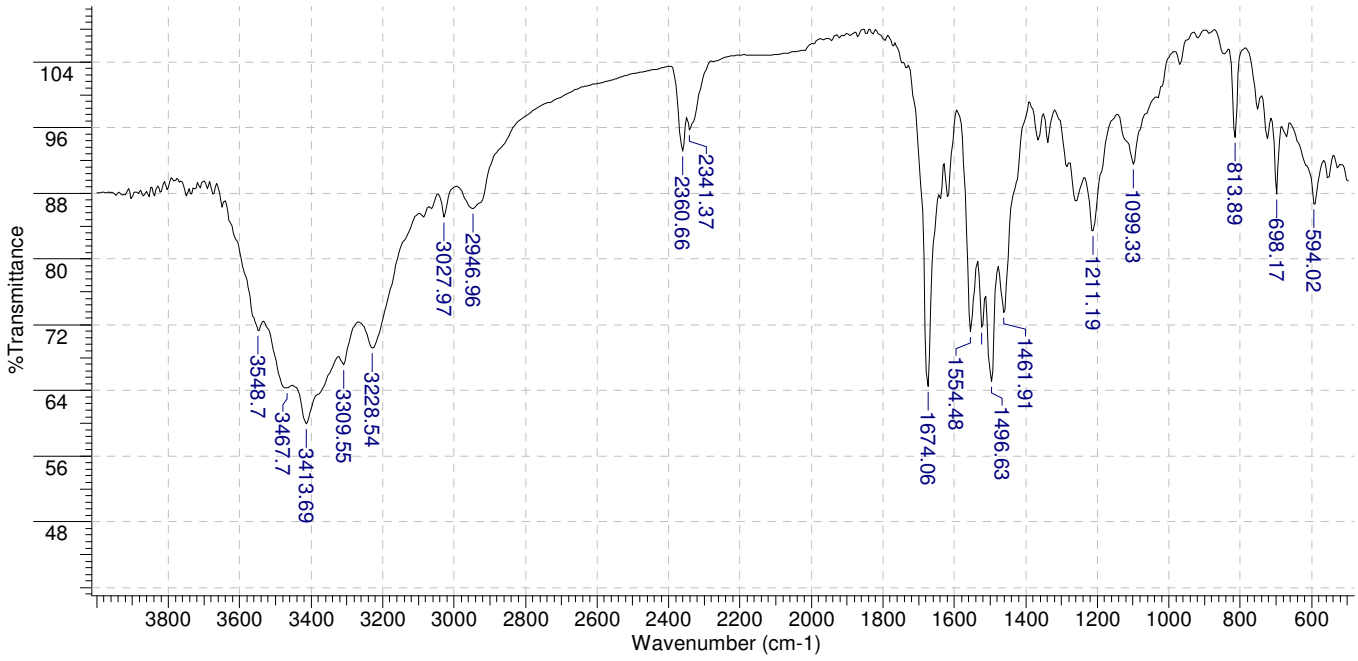
Espectro 98: COSY do composto 5e em DMSO



Espectro 99: HSQC do composto 5e em DMSO



Espectro 100: Espectro de Massas do composto 5e

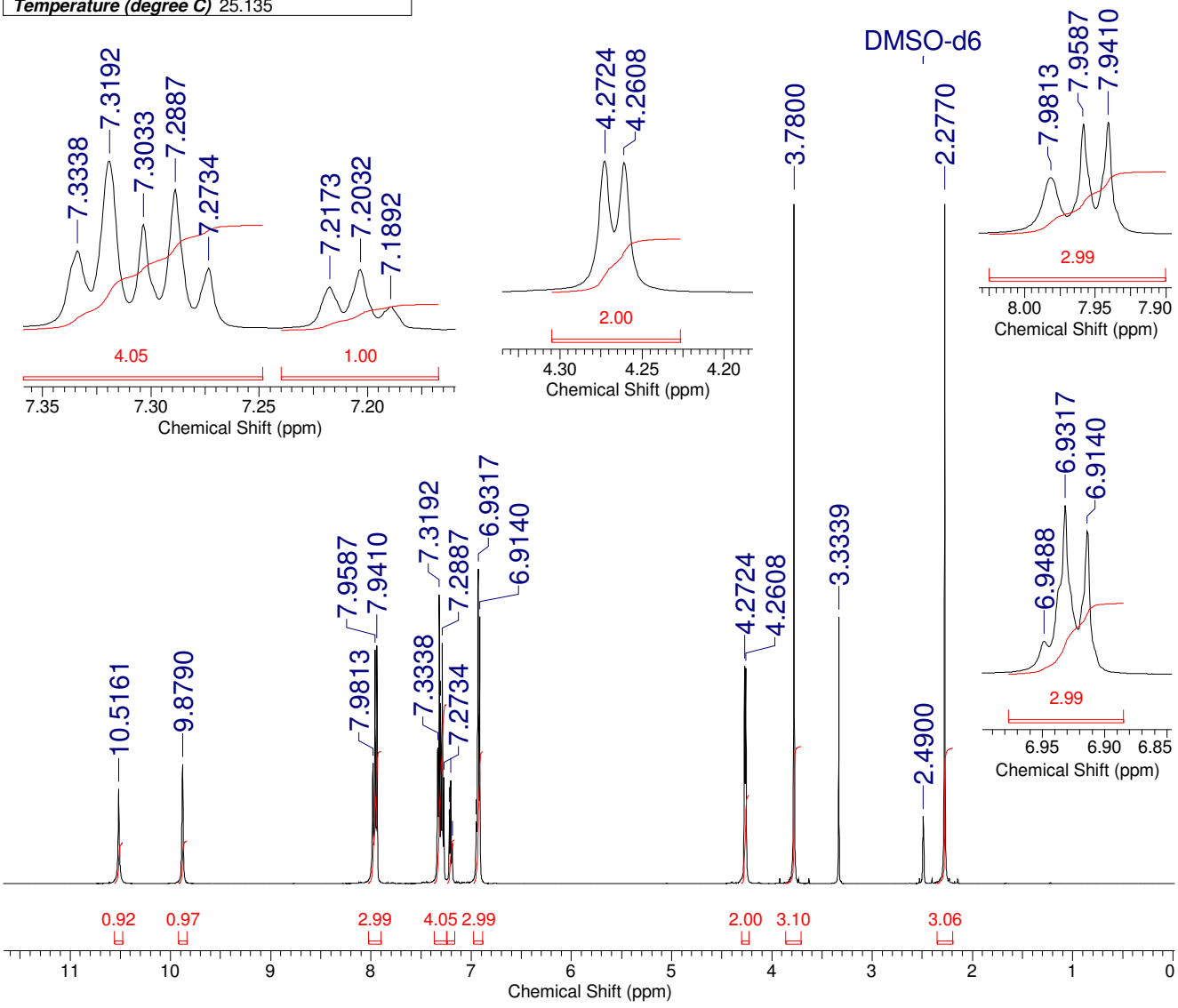


Espectro 101: Espectro Infravermelho do composto 5e

8.26. Composto **5f**

5 Feb 2015

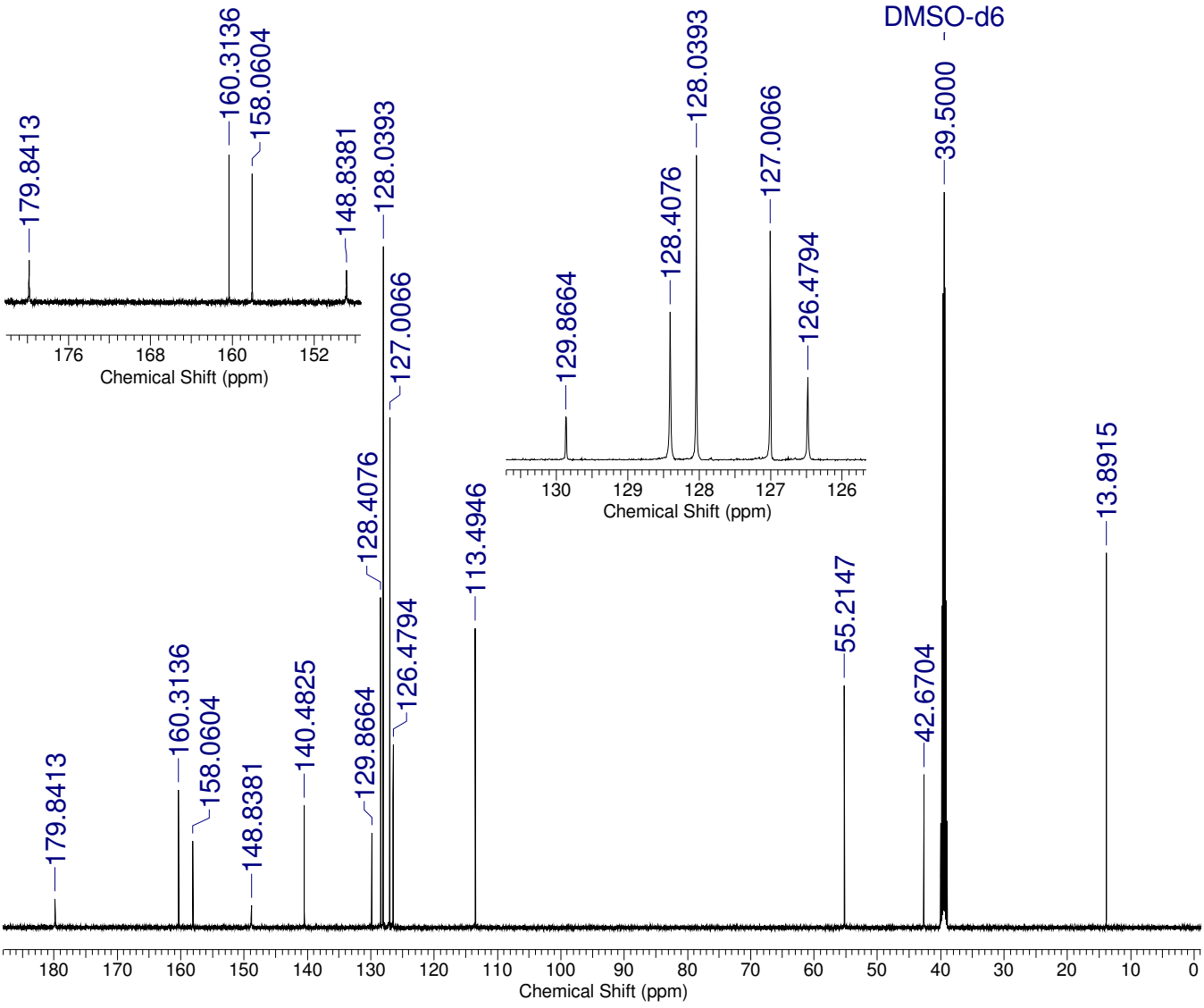
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	4OCH3-RC43 - 1H
Date	27 Aug 2014 20:03:12		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4OCH3(S)+BnNCO-RC43\4OCH3-RC43\4OCH3-RC43_001000fid		
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00
Temperature (degree C)	25.135		



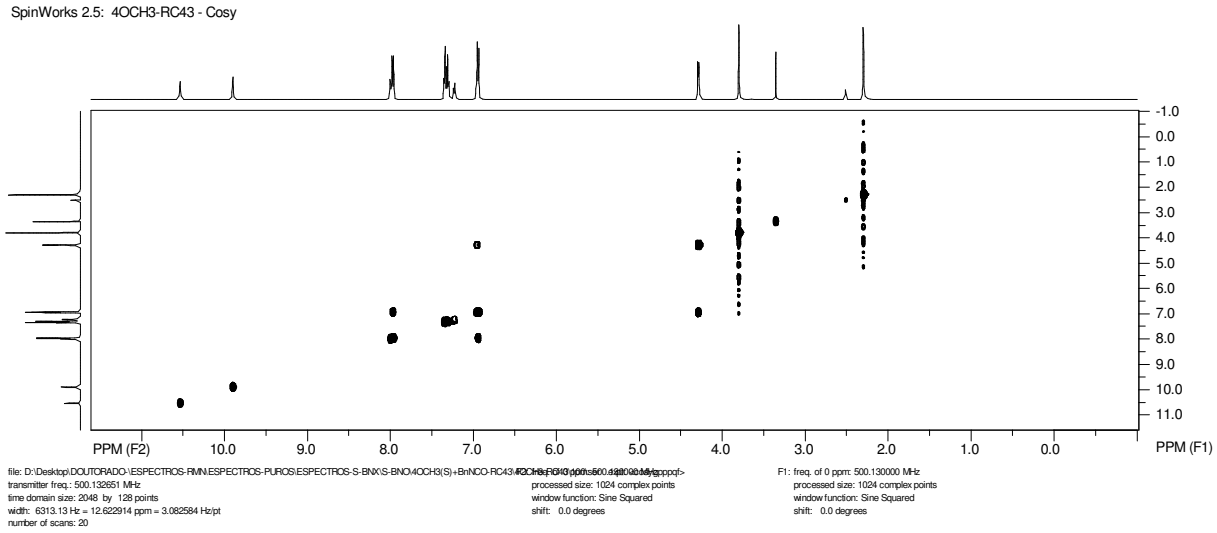
Espectro 102: RMN de ^{1}H do composto 5f em DMSO

5 Feb 2015

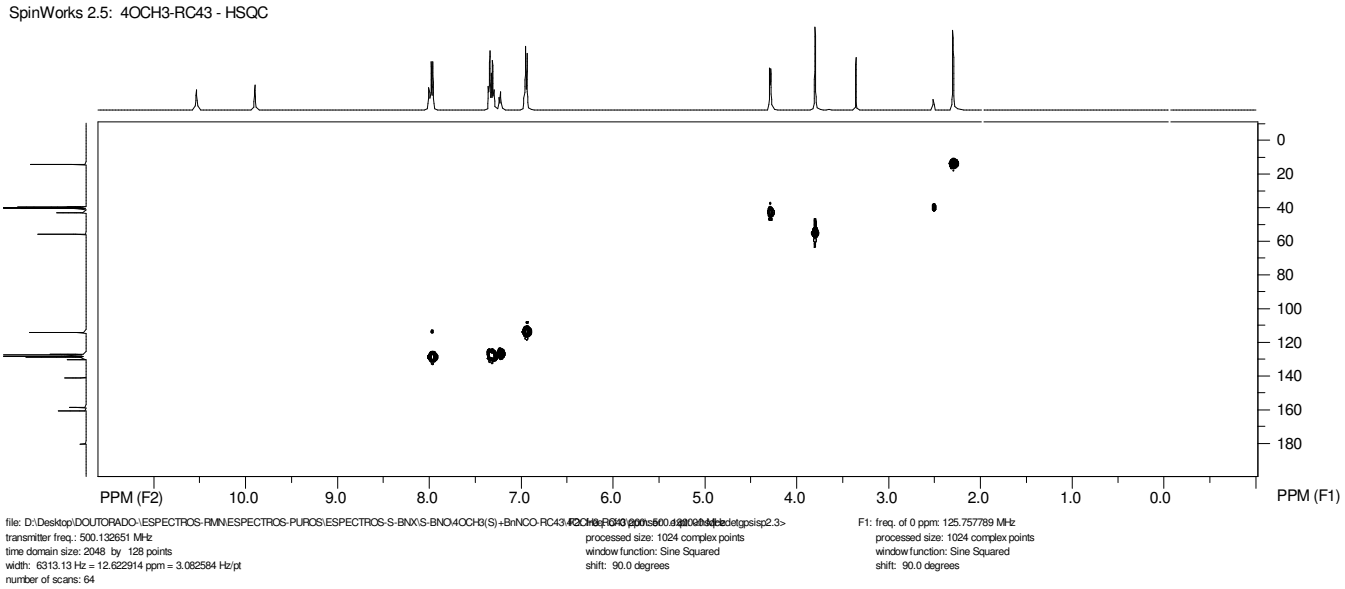
Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	4OCH3-RC43 - 13C
Date	27 Aug 2014 20:07:28		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4OCH3(S)+BnNCO-RC43\4OCH3-RC43\4OCH3-RC43_002000fid		
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C
Number of Transients	5120	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90
Temperature (degree C)	25.151		



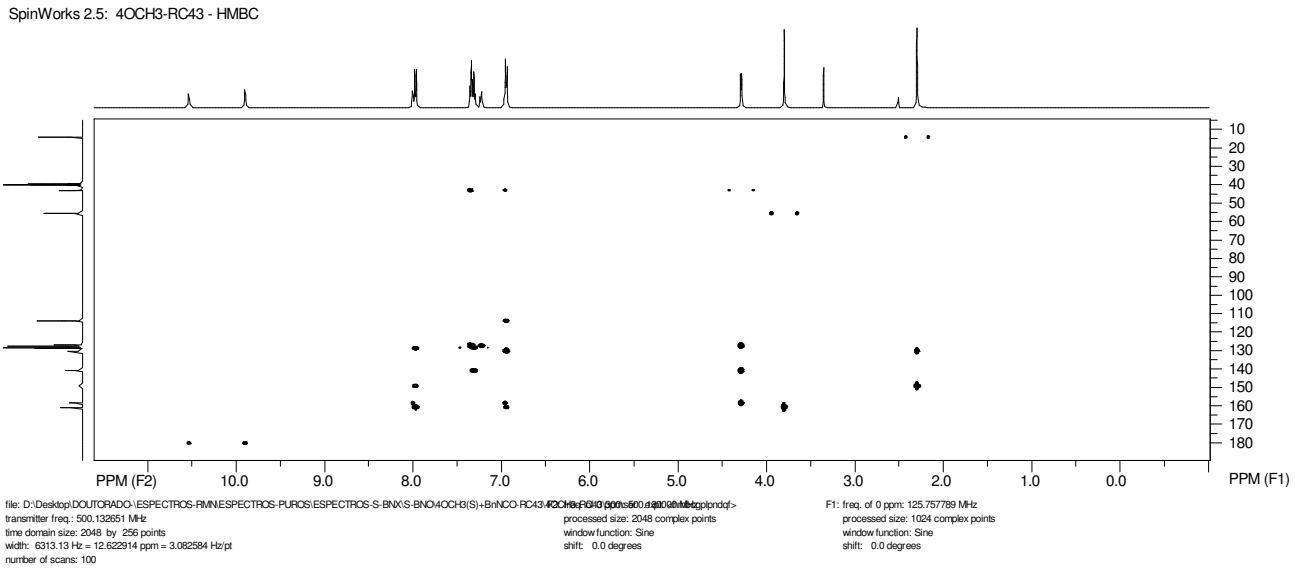
Espectro 103: RMN de ^{13}C do composto 5f em DMSO



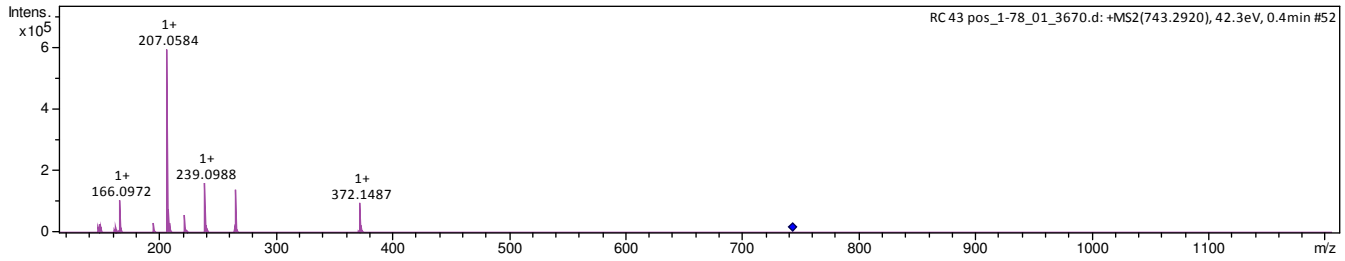
Espectro 104: COSY do composto 5f em DMSO



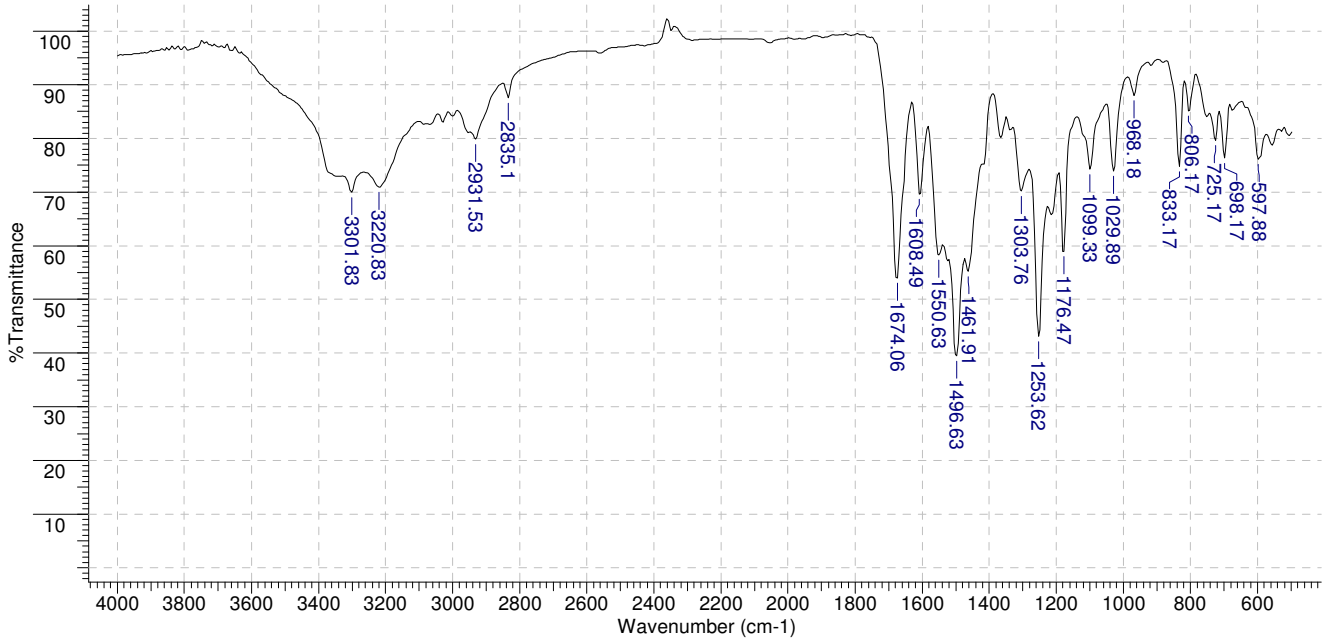
Espectro 105: HSQC do composto 5f em DMSO



Espectro 106: HMBC do composto 5f em DMSO



Espectro 107: Espectro de Massas do composto 5f

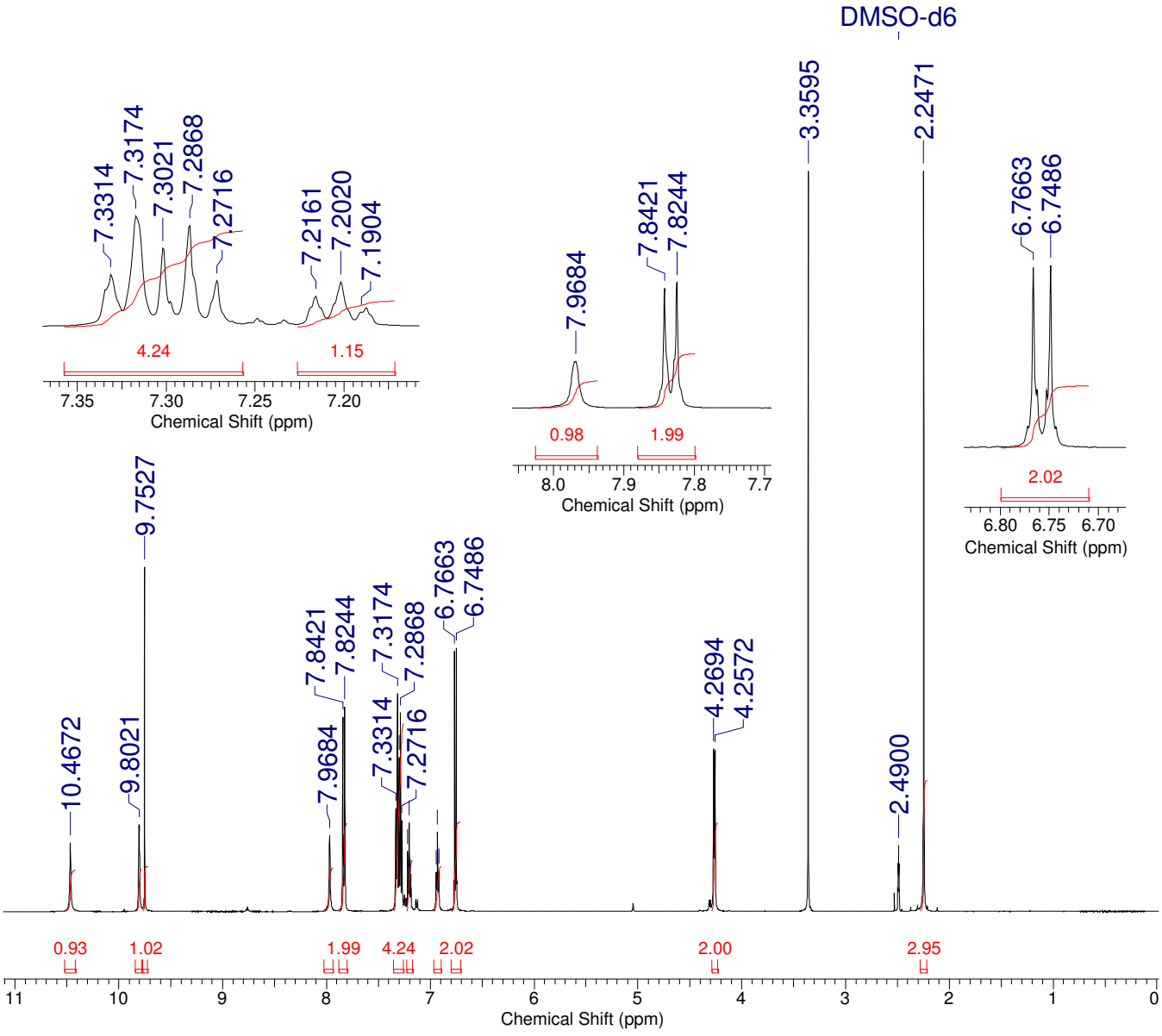


Espectro 108: Espectro Infravermelho do composto 5f

8.27. Composto **5g**

20 Jul 2016

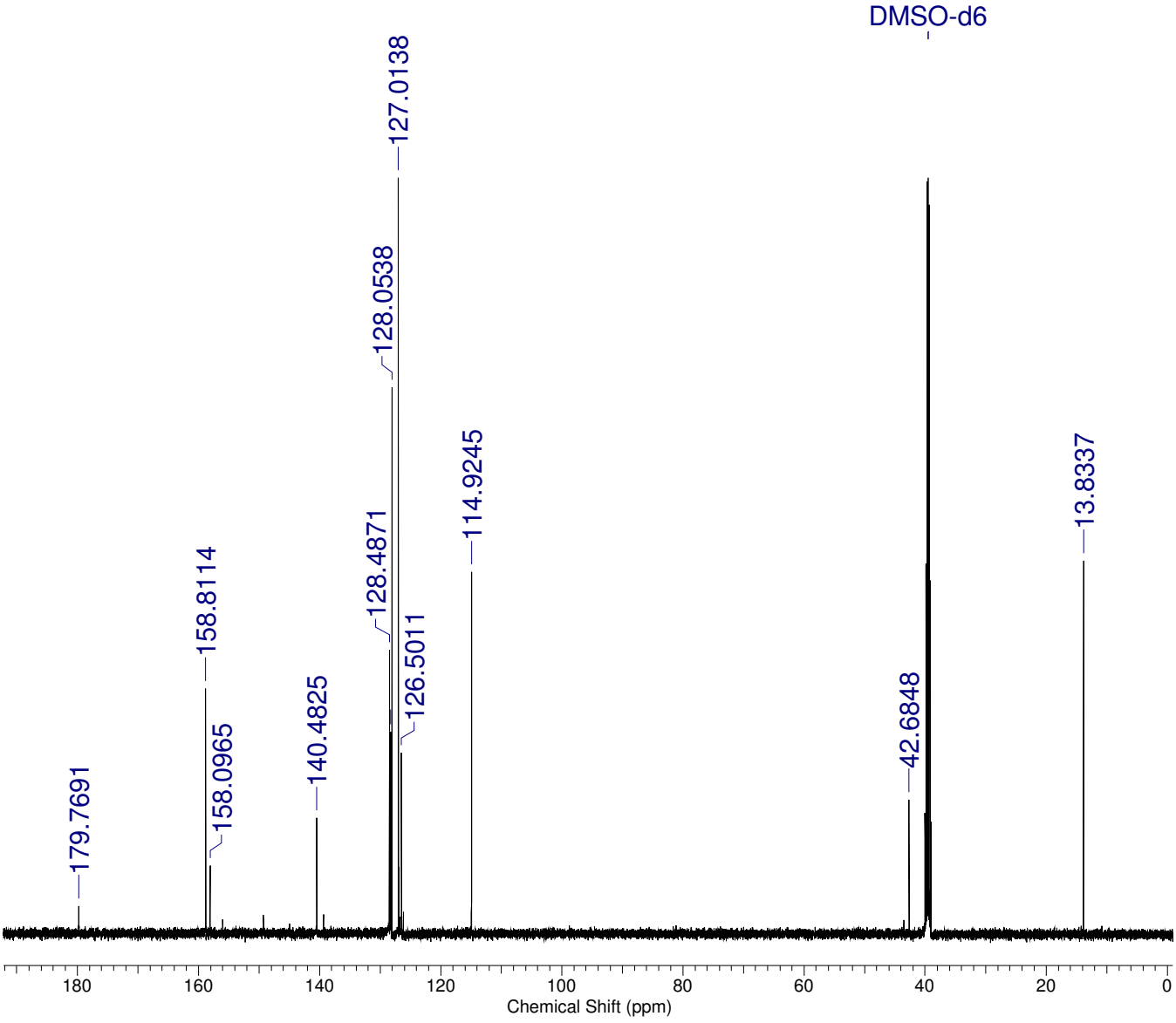
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	RC-52 - 1H	***Date***	30 Sep 2014 12:26:40
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\4OH(S)+BnNCO-RC52-5b\RC-52\RC-52_001000fid				
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	32
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00	***Temperature (degree C)***	25.156



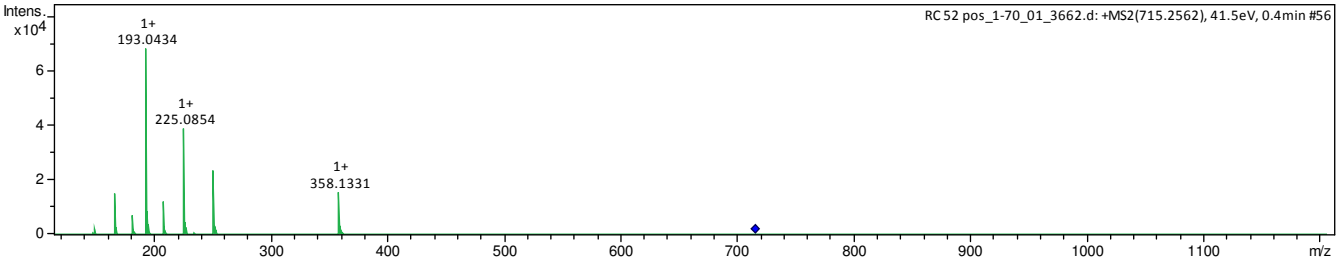
Espectro 109: RMN de ^{1}H do composto 5g em DMSO

20 Jul 2016

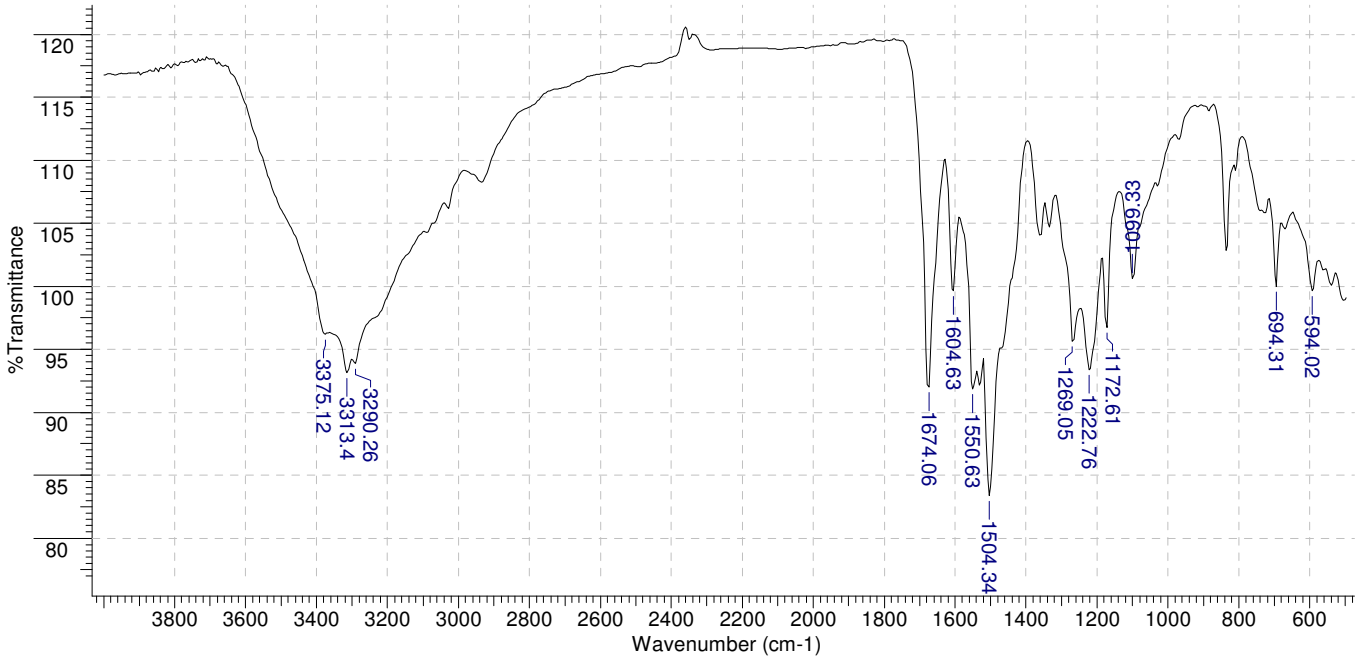
Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	RC-52 - 13C	***Date***	30 Sep 2014 12:35:12
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\4OH(S)+BnNCO-RC52-5b\RC-52\RC-52_002000fid				
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	684
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90	***Temperature (degree C)***	25.133



Espectro 110: RMN de ^{13}C do composto 5g em DMSO



Espectro 111: Espectro de Massas do composto 5g

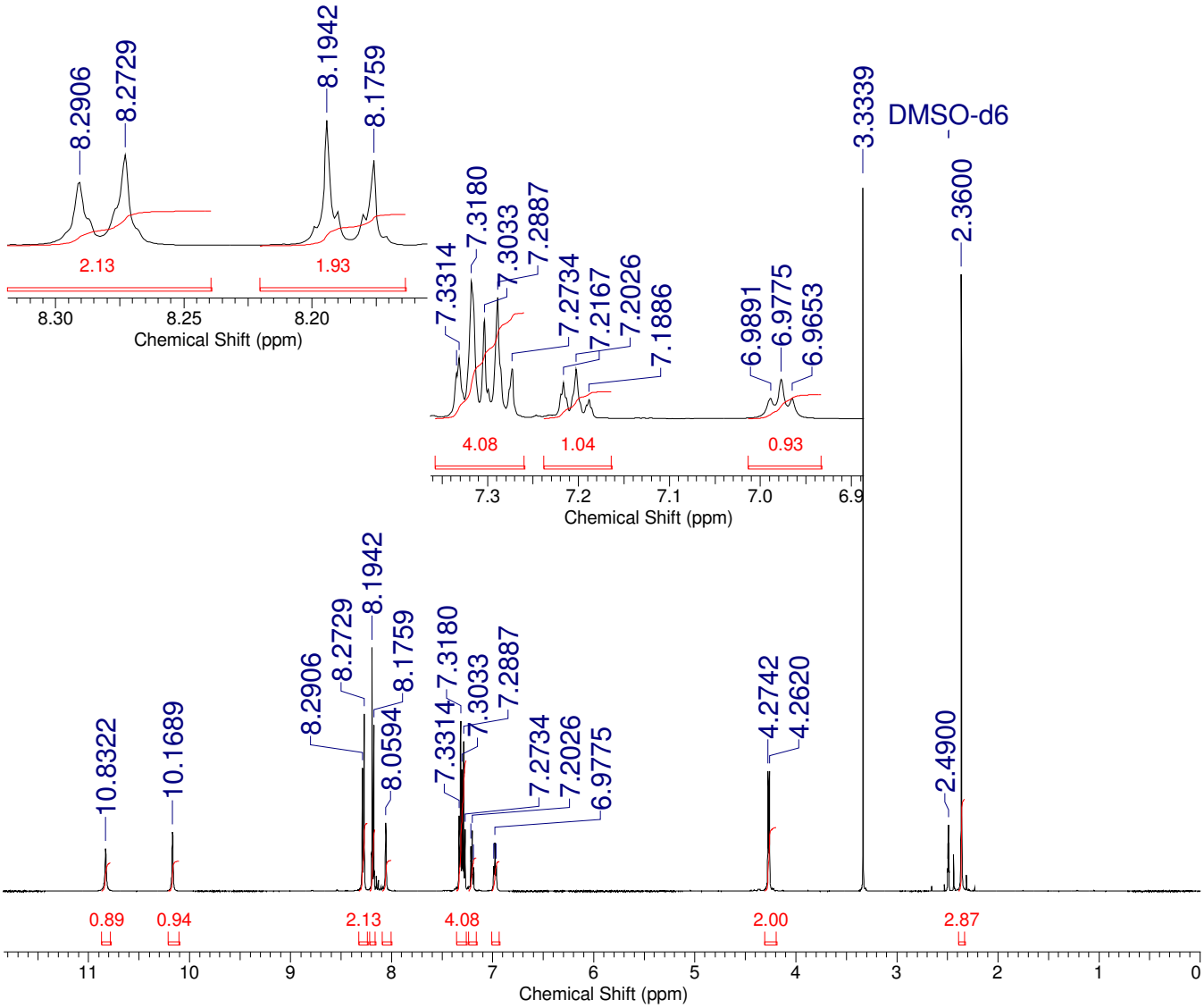


Espectro 112: Espectro Infravermelho do composto 5g

8.28. Composto **5h**

20 Jul 2016

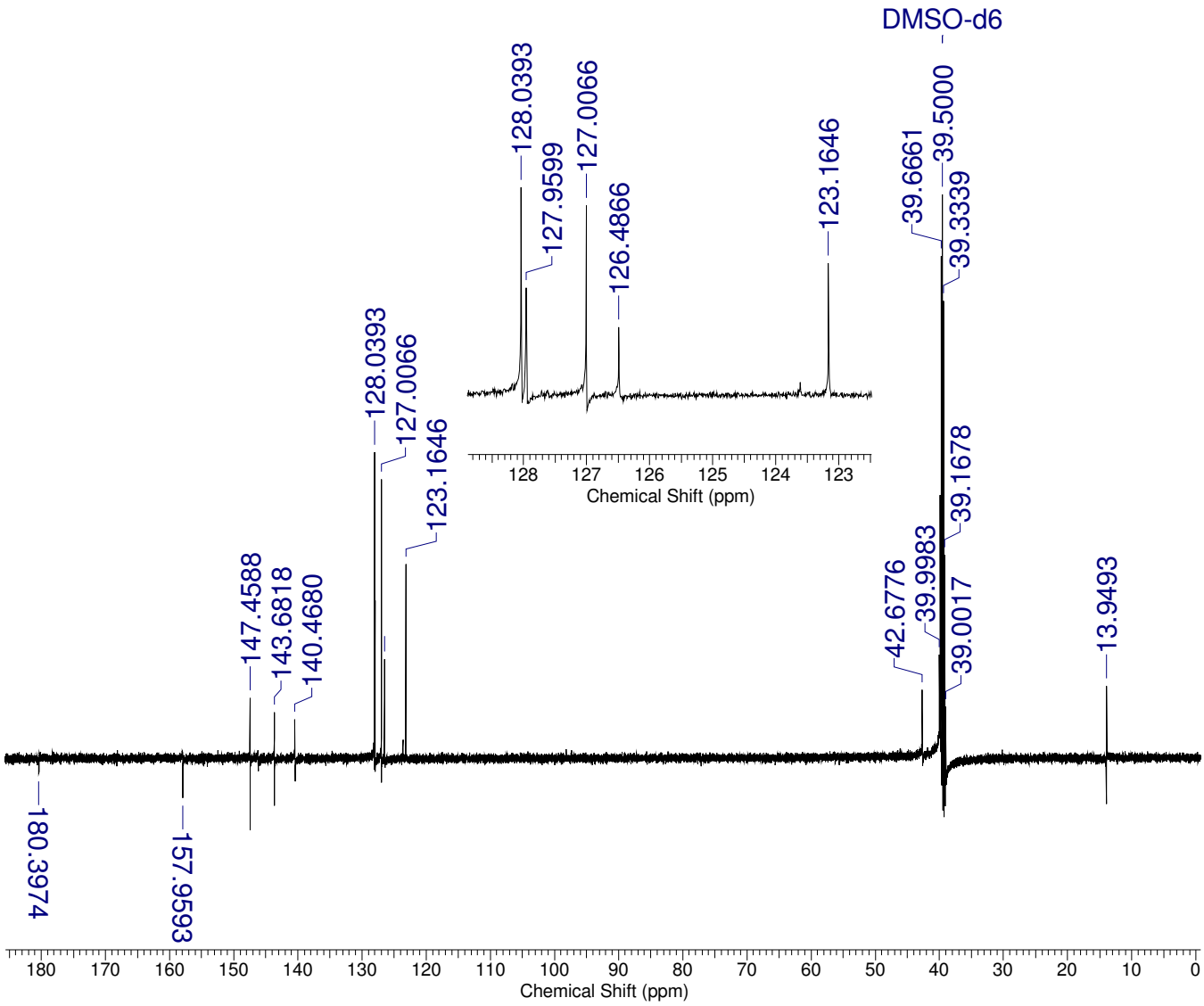
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	RC-49 - 1H
Date	30 Oct 2014 16:53:20		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4F-NO2(S)+BnNCO-RC49\RC-49\RC-49_001000fid		
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00
Temperature (degree C)	25.138		



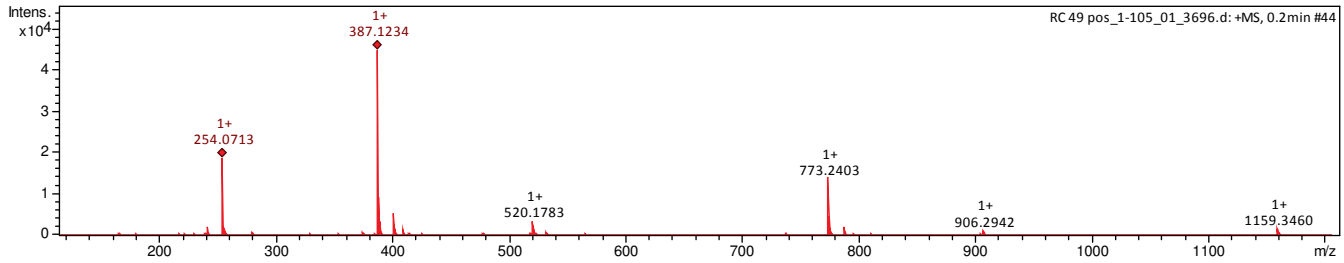
Espectro 113: RMN de ^{1}H do composto 5h em DMSO

20 Jul 2016

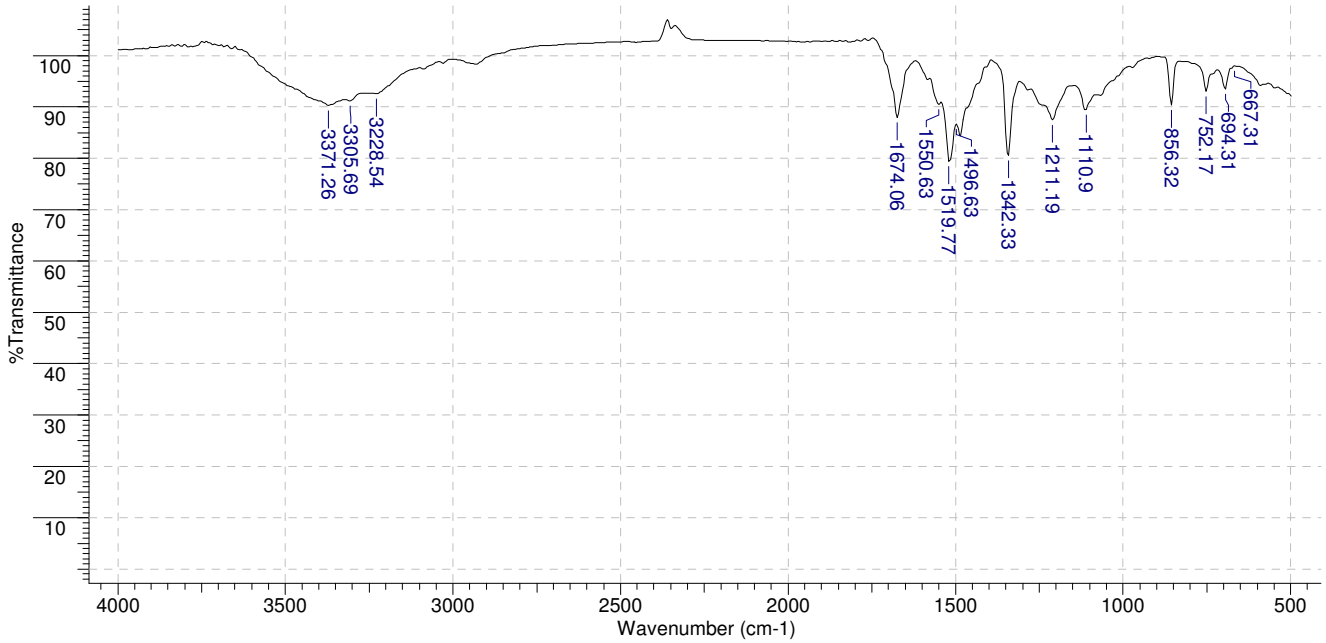
Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	RC-49 - 13C
Date	30 Oct 2014 16:59:44		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNO\4F-NO2(S)+BnNCO-RC49\RC-49\RC-49_002000fid		
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C
Number of Transients	369	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90
Temperature (degree C)	25.131		



Espectro 114: RMN de ^{13}C do composto 5h em DMSO



Espectro 115: Espectro de Massas do composto 5h

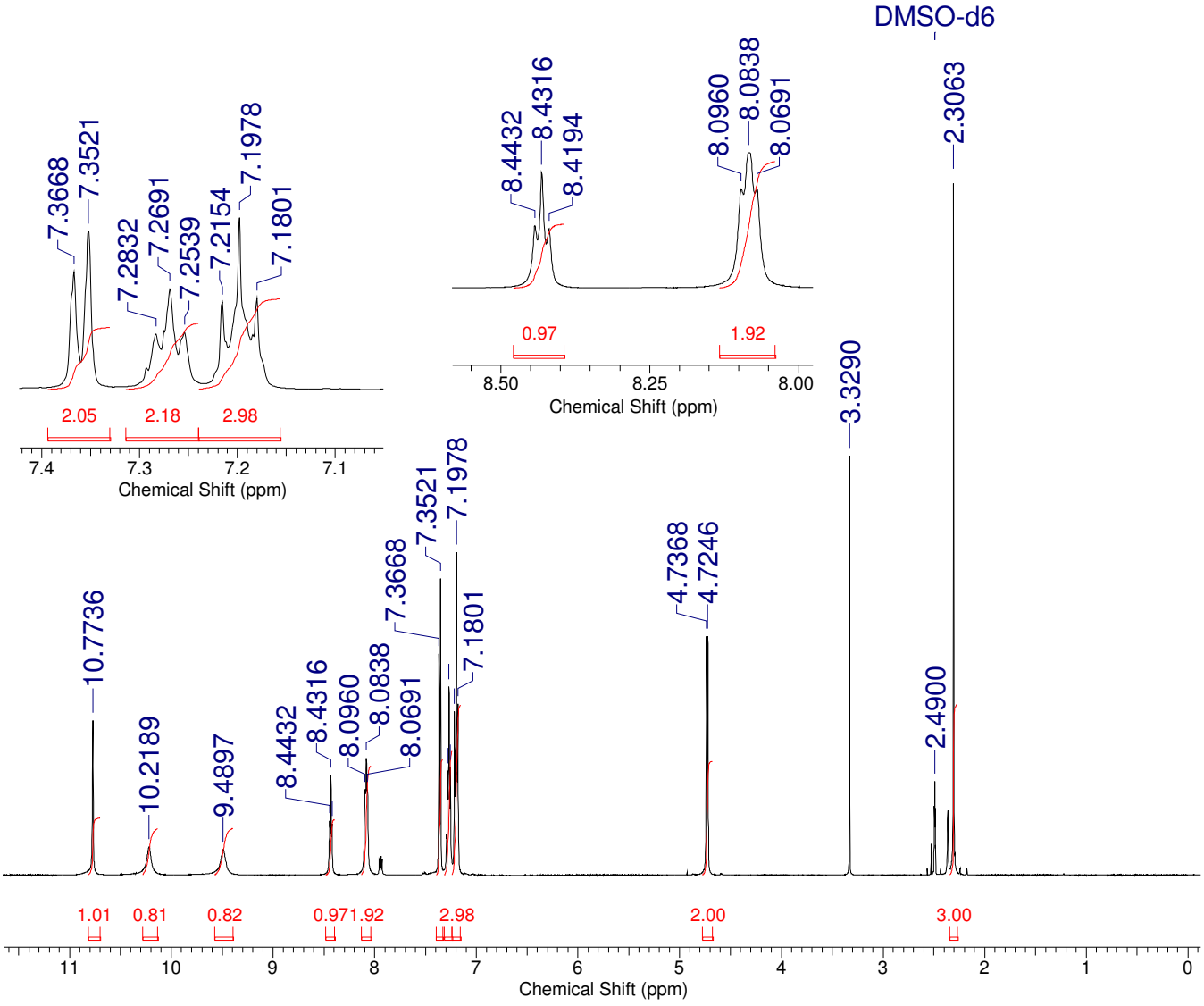


Espectro 116: Espectro Infravermelho do composto 5h

8.29. Composto **7a**

20 Jul 2016

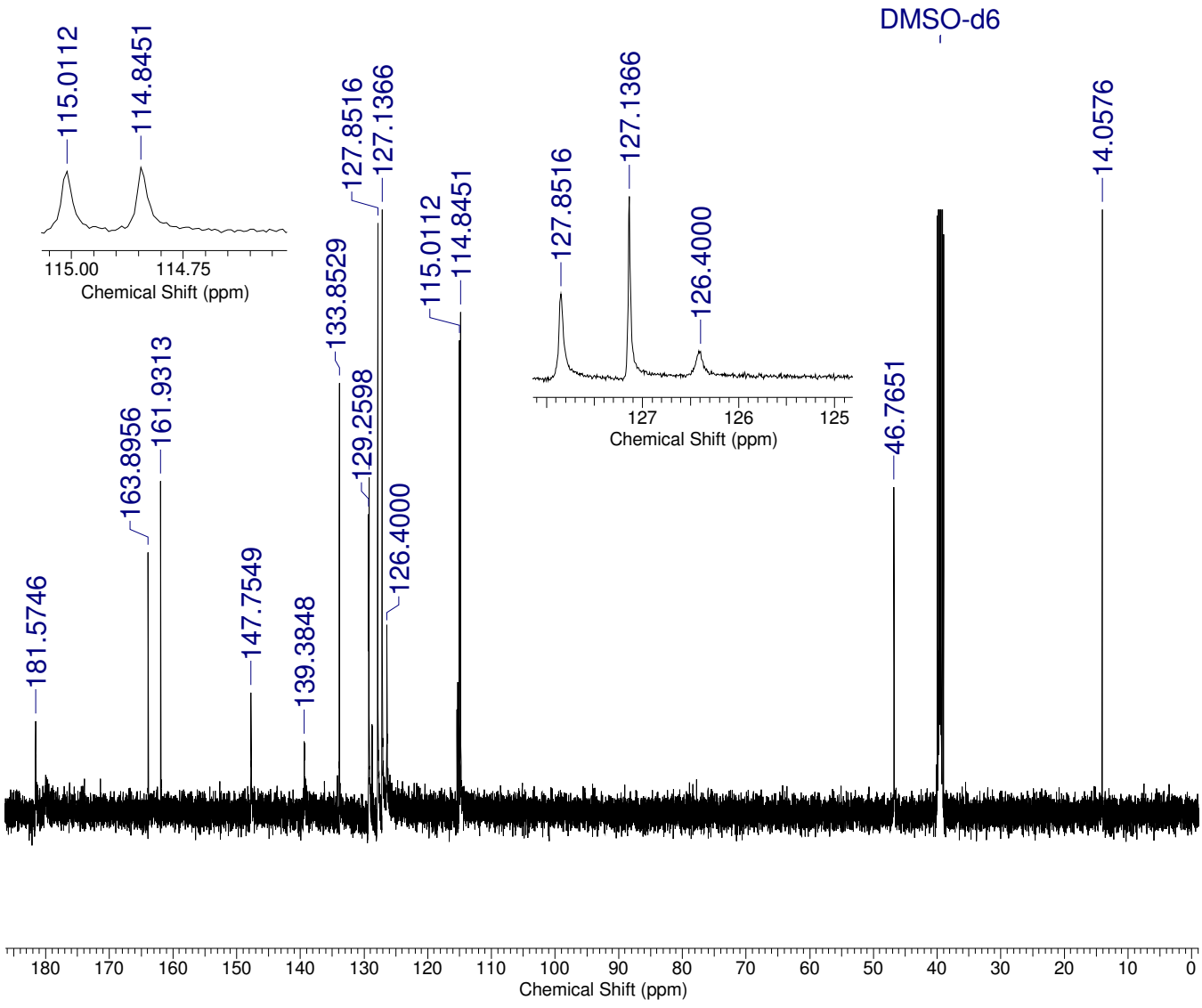
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	4F-5-RC35 - 1H
Date	27 Aug 2014 19:09:52		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4F(S)+BnNCS-RC35\4F-5-RC35\4F-5-RC35_001000fid		
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00
Temperature (degree C)	25.158		



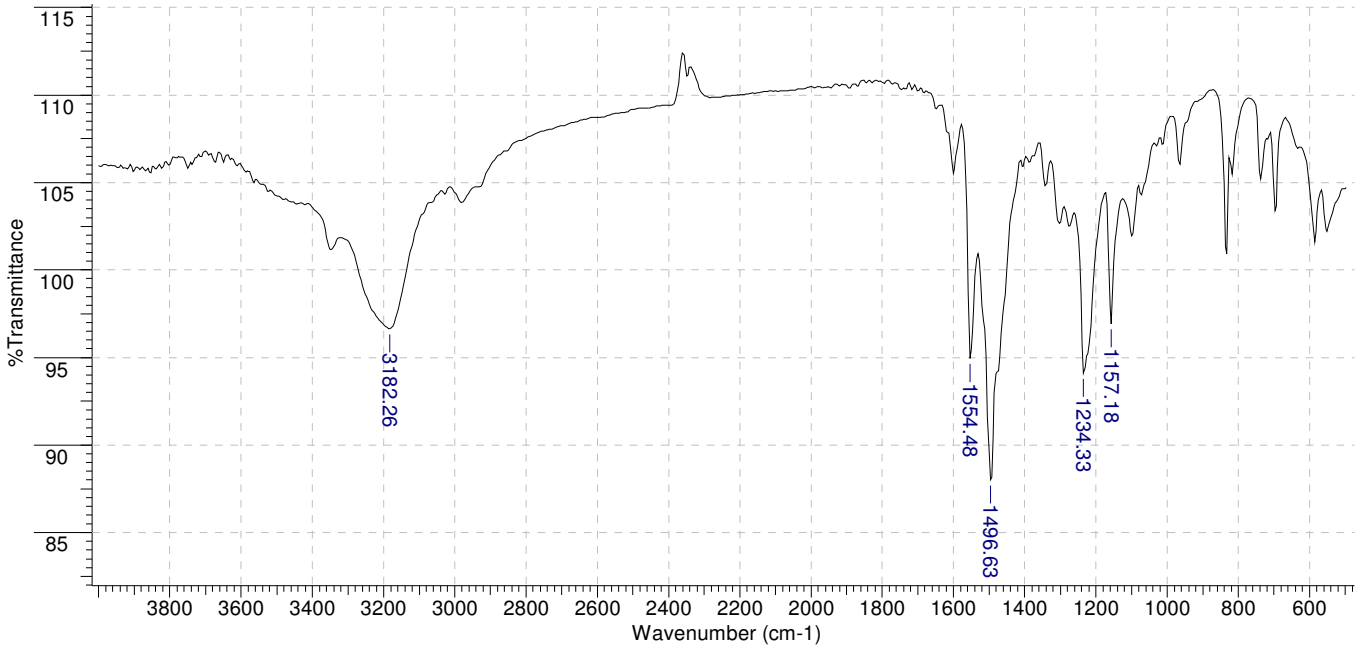
Espectro 117: RMN de ^{1}H do composto 7a em DMSO

21 Jul 2016

Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	4F-5-RC35 - 13C
Date	27 Aug 2014 19:12:00		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4F(S)+BnNCS-RC35\4F-5-RC35\4F-5-RC35_002000fid		
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1475	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90
Temperature (degree C)	25.168		



Espectro 118: RMN de ^{13}C do composto 7a em DMSO

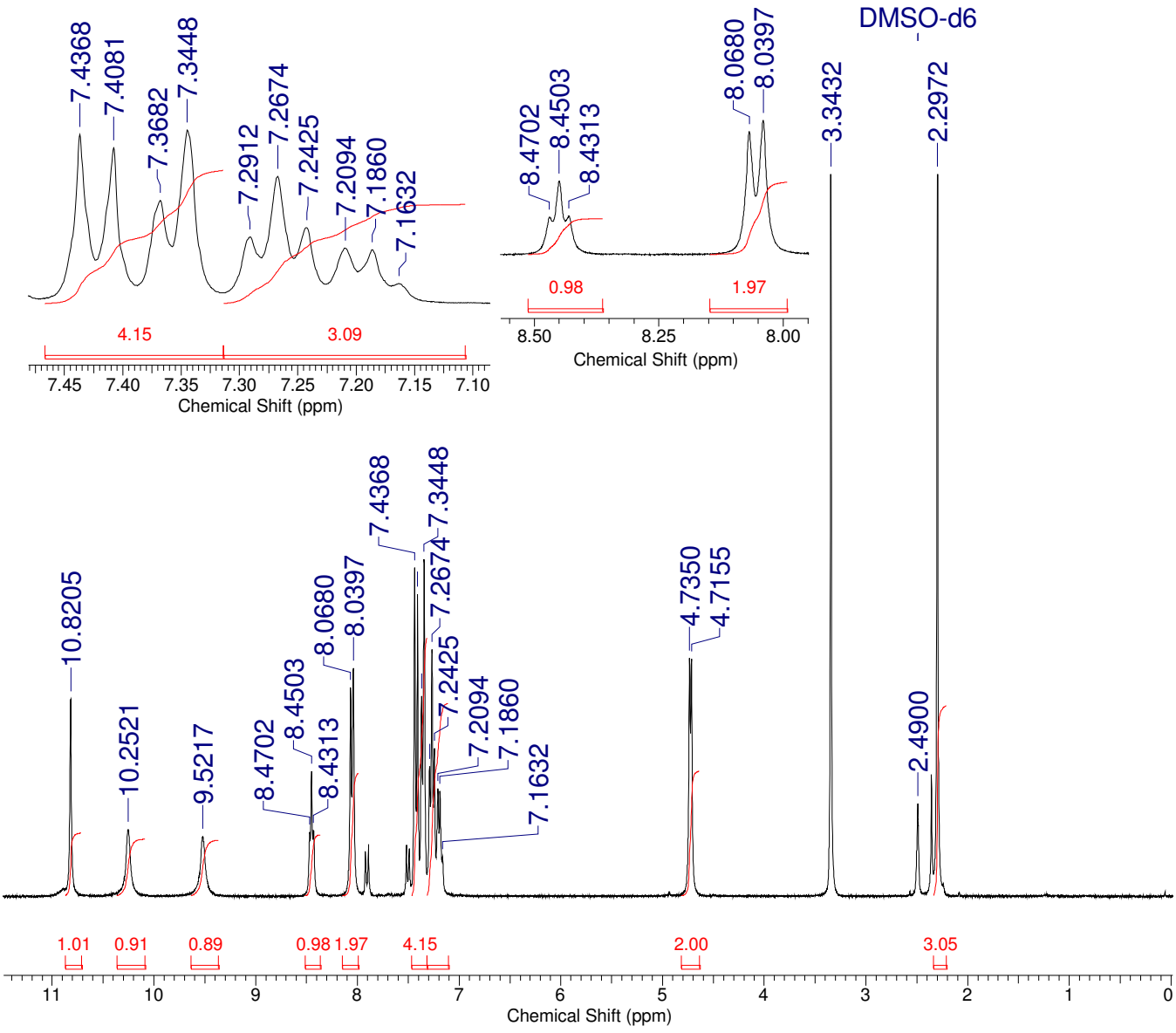


Espectro 119: Espectro Infravermelho do composto 7a

8.30. Composto **7b**

21 Jul 2016

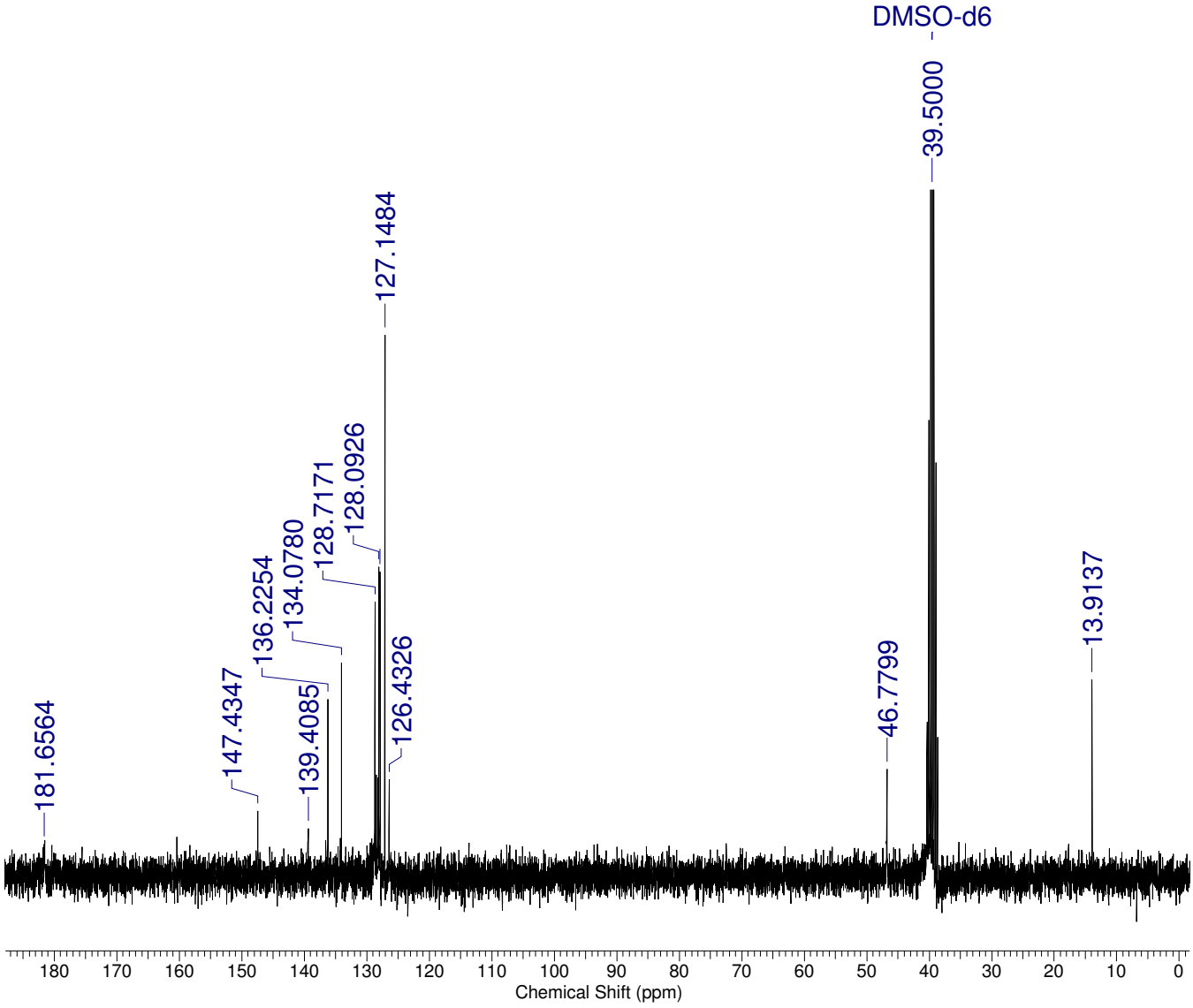
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - CS-RC34- DPL - Camila Suniga		
Date	08 Jul 2015 17:33:52				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\espectros-incluir\CS-RC34-cl-s-s\CS-RC34-cl-s-s_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



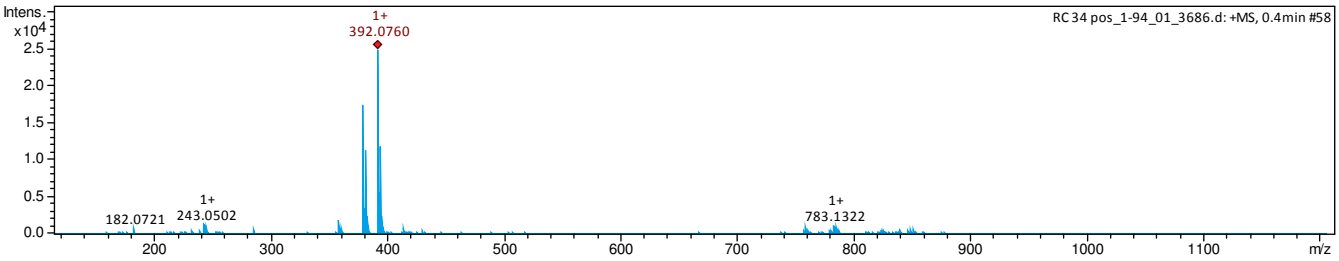
Espectro 120: RMN de ^{1}H do composto 7b em DMSO

21 Jul 2016

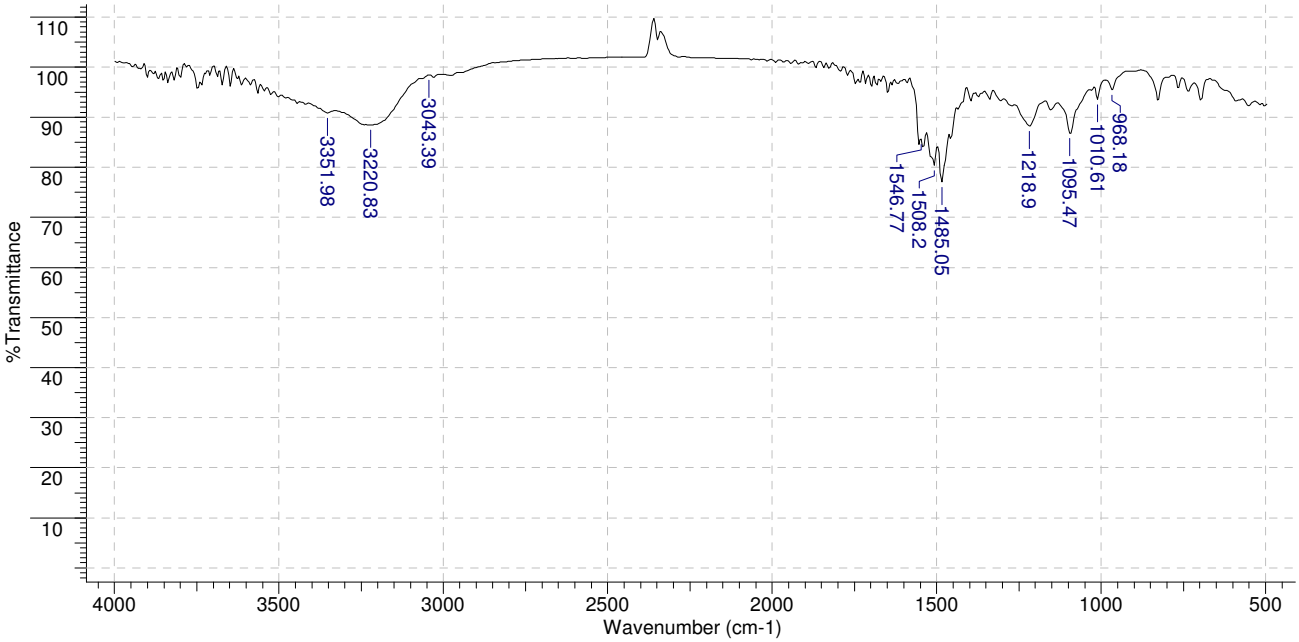
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Comment***	13C - DMSO - CS-RC34- DPL - Camila Suniga
Date	08 Jul 2015 17:42:24		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\espectros-incluir\CS-RC34-cl-s-s\CS-RC34-cl-s-s_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Number of Transients	733	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 121: RMN de ^{13}C do composto 7b em DMSO



Espectro 122: Espectro de Massas do composto 7b

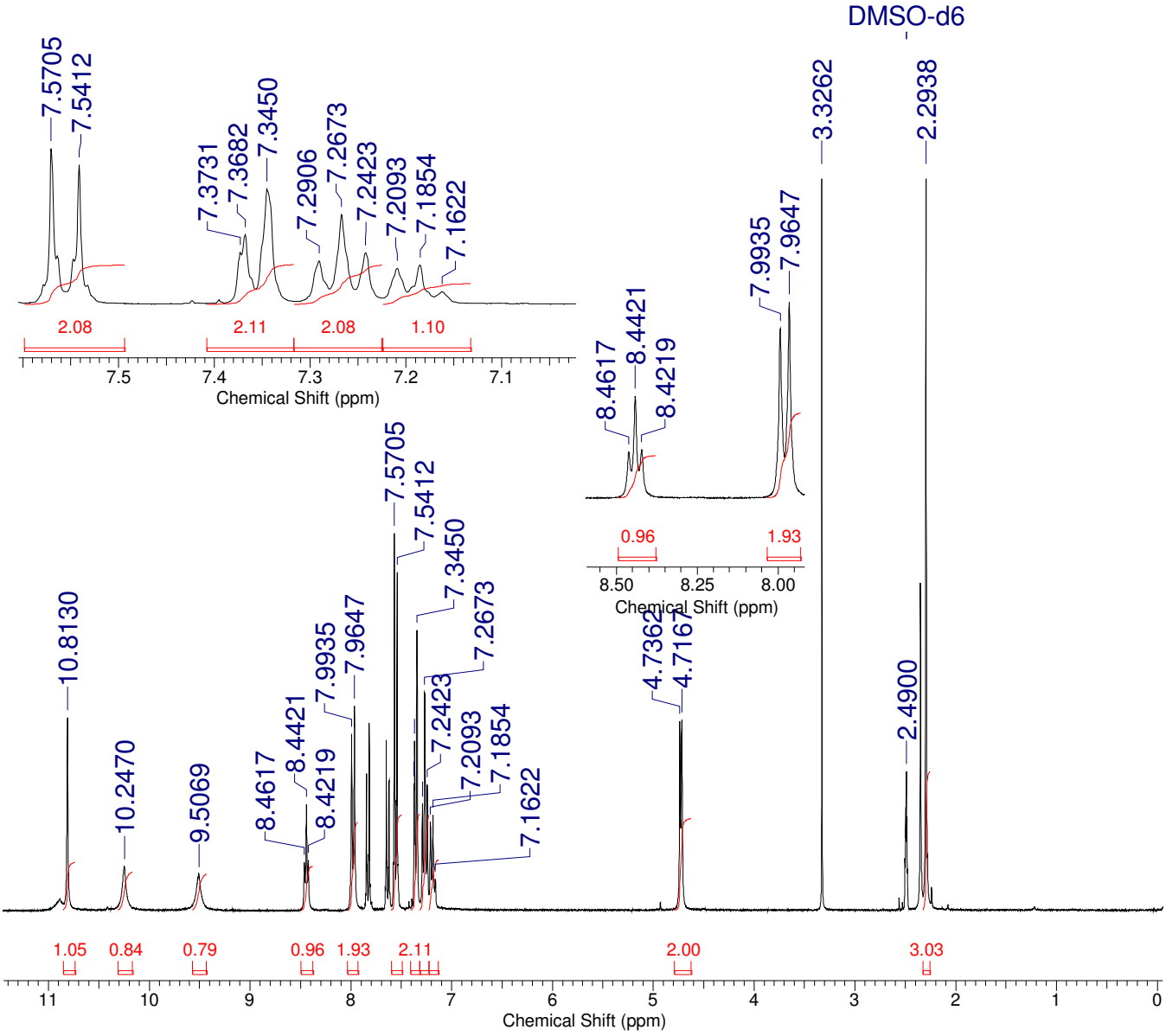


Espectro 123: Espectro Infravermelho do composto 7b

8.31. Composto **7c**

21 Jul 2016

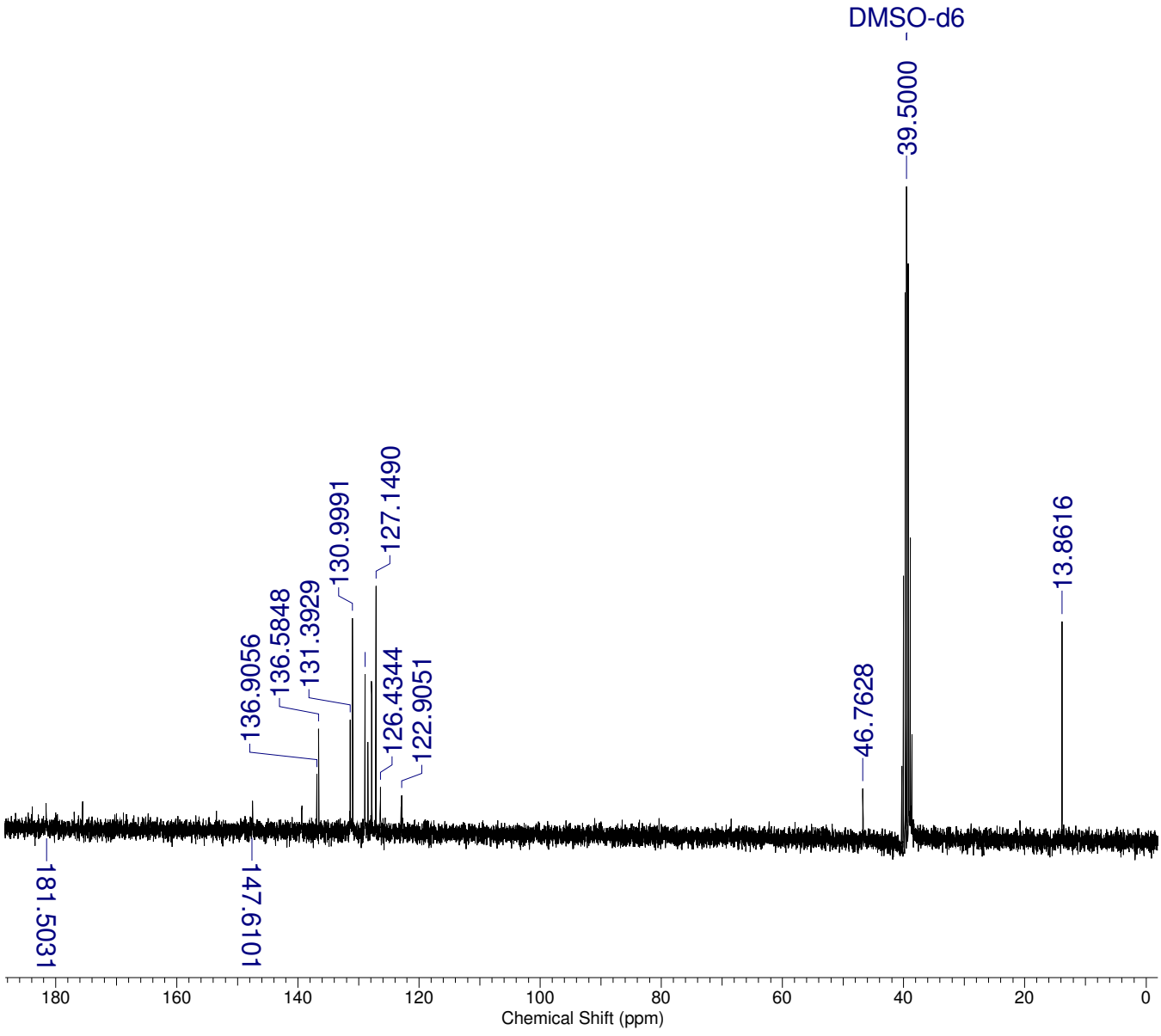
Acquisition Time (sec)	5.4526	***Comment***	RC50 1H	***Date***	30 Sep 2014 11:41:52
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\4BR(S)+BnNCS-RC50\RC50\RC50_001000fid				
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	16
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	6009.62	***Temperature (degree C)***	25.133



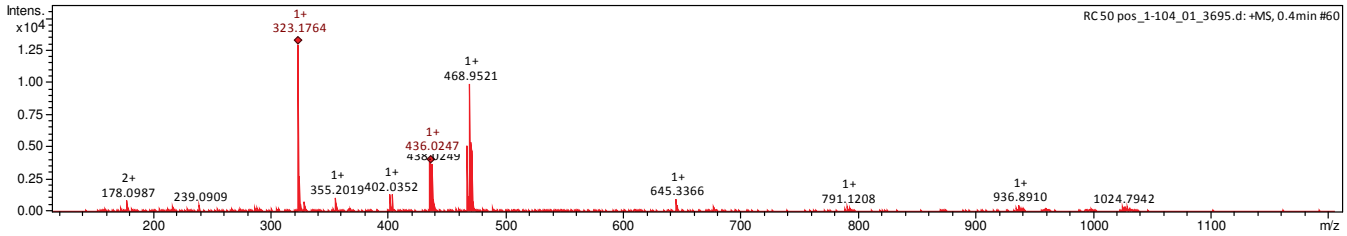
Espectro 124: RMN de ^{1}H do composto 7c em DMSO

21 Jul 2016

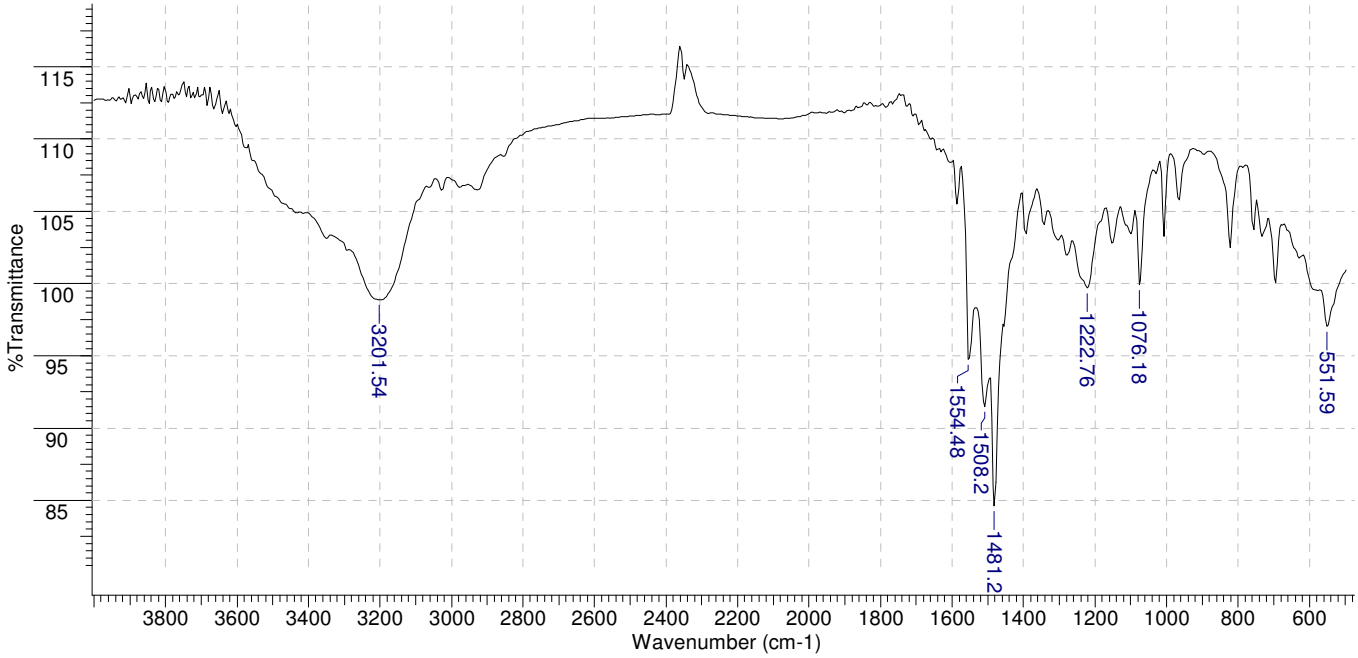
Acquisition Time (sec)	0.9088	***Comment***	RC50 13C	***Date***	30 Sep 2014 11:48:16
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\4BR(S)+BnNCS-RC50\RC50\RC50_002000fid				
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	562
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18028.85	***Temperature (degree C)***	25.151



Espectro 125: RMN de ^{13}C do composto 7c em DMSO



Espectro 126: Espectro de Massas do composto 7c

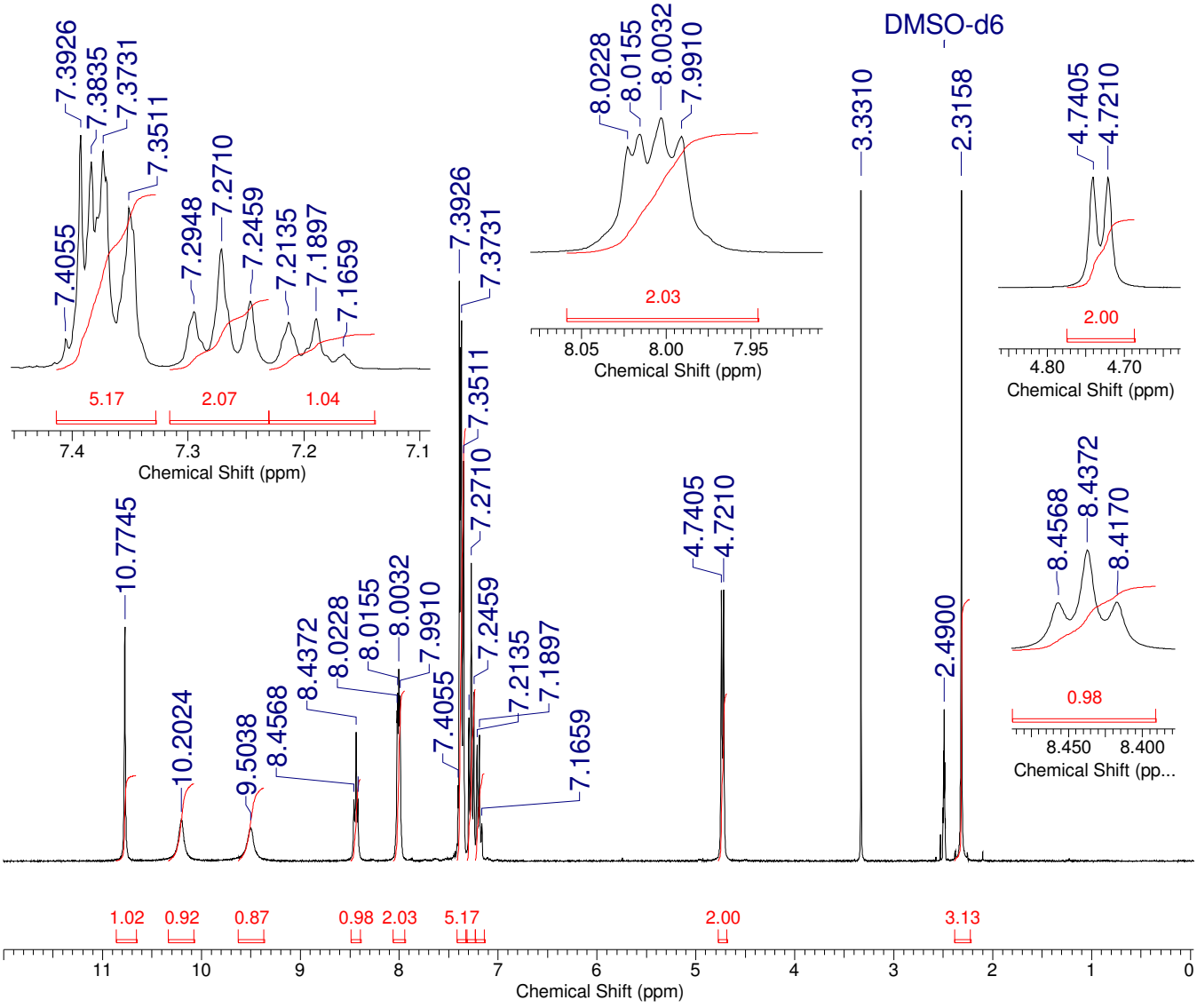


Espectro 127: Espectro Infravermelho do composto 7c

8.32. Composto **7d**

5 Feb 2015

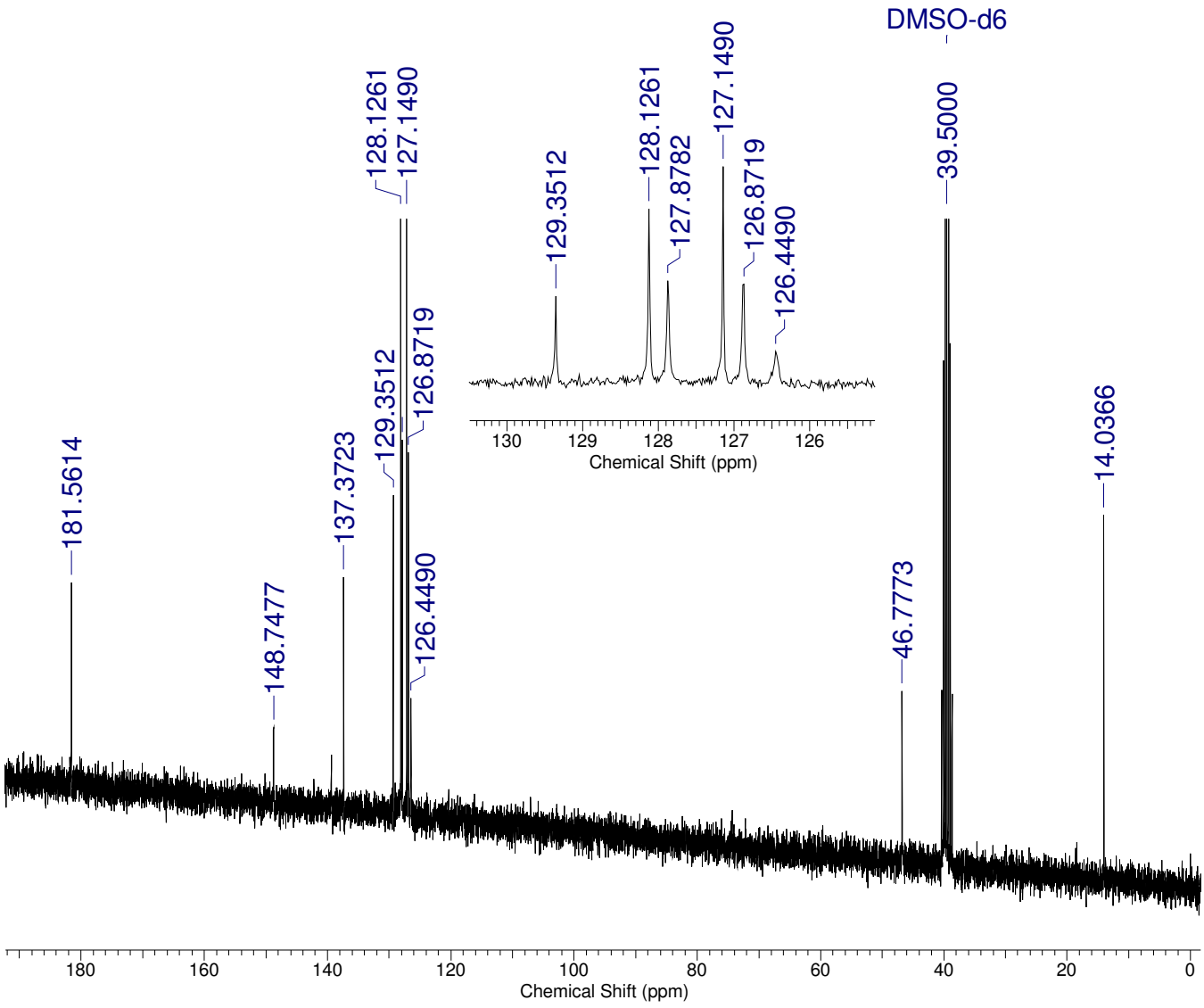
Acquisition Time (sec)	5.4526	***Comment***	4H-S-BnNCSRC37 1H
Date	07 Aug 2014 11:31:12		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4H(S)+BnNCS-RC37\4H-S-BnNCSRC37\4H-S-BnNCSRC37_001000fid		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	6009.62
Temperature (degree C)	25.158		



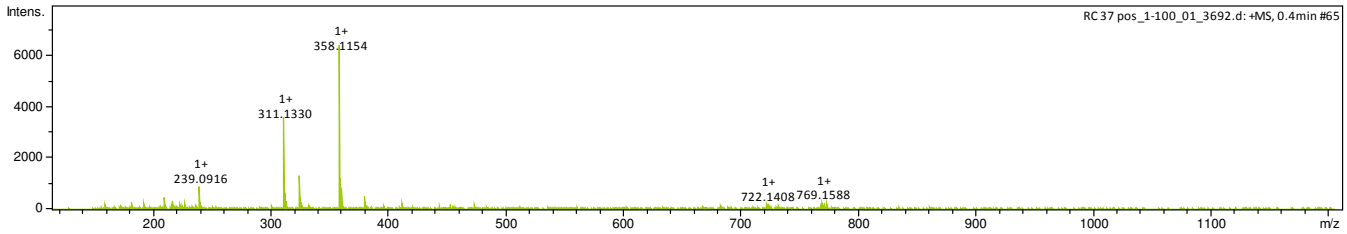
Espectro 128: RMN de ^{1}H do composto 7d em DMSO

11 Mar 2015

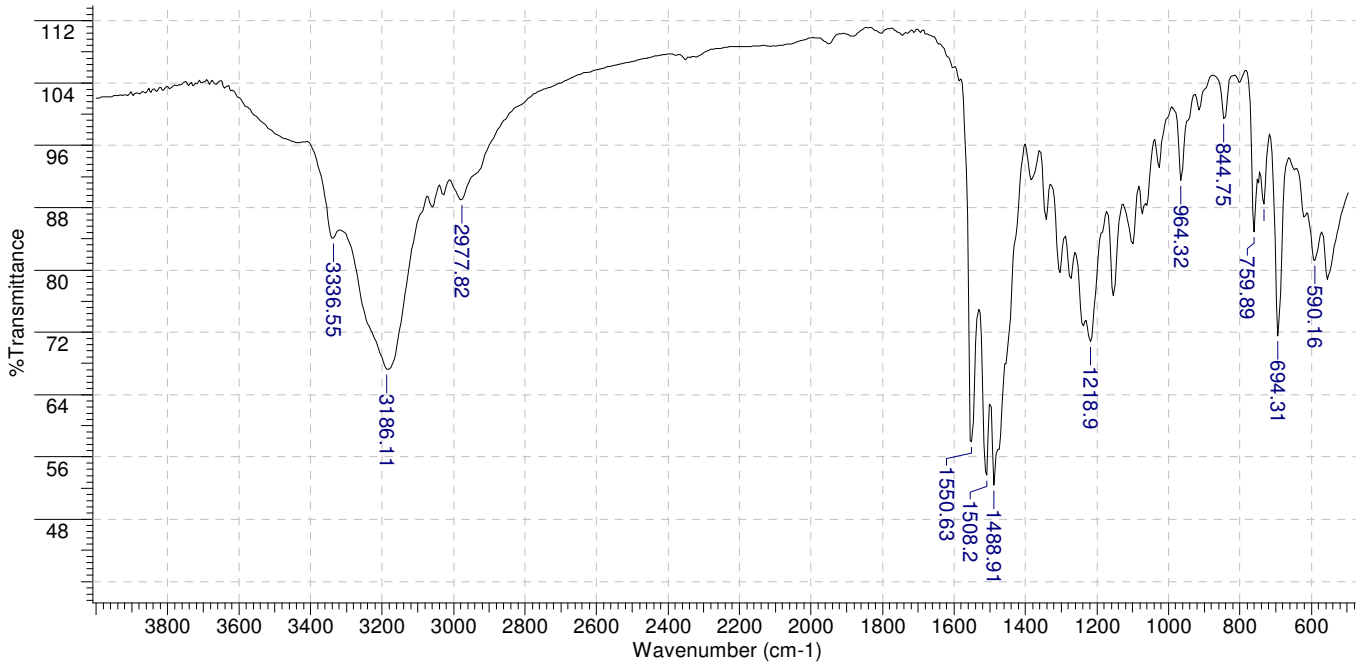
Acquisition Time (sec)	0.9088	***Comment***	4H-S-BnNCSRC37 13C
Date	07 Aug 2014 11:33:20		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4H(S)+BnNCS-RC37\4H-S-BnNCSRC37-\4H-S-BnNCSRC37-_002000fid		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	669	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18028.85
Temperature (degree C)	25.194		



Espectro 129: RMN de ^{13}C do composto 7d em DMSO



Espectro 130: Espectro de Massas do composto 7d

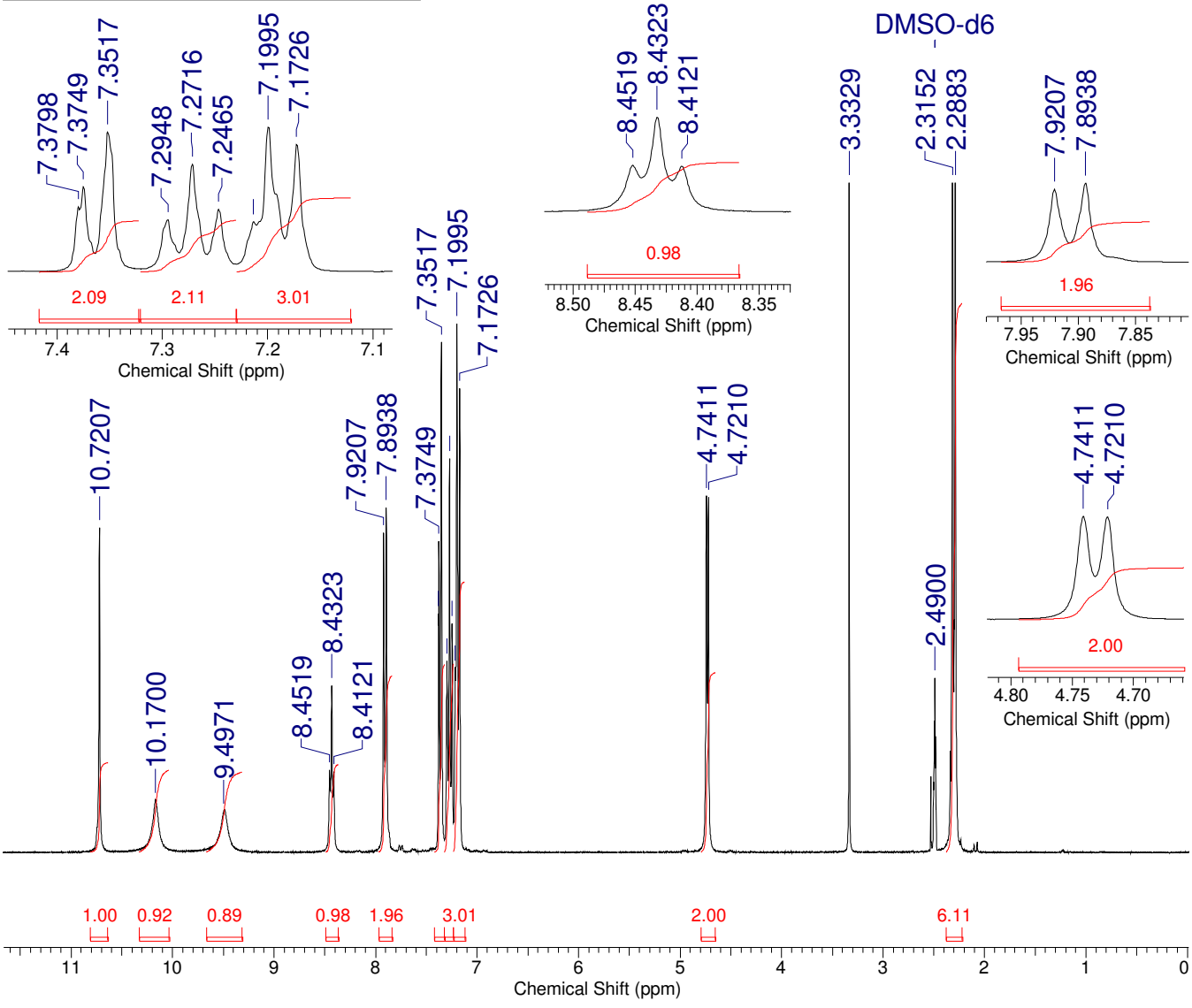


Espectro 131: Espectro Infravermelho do composto 7d

8.33. Composto **7e**

5 Feb 2015

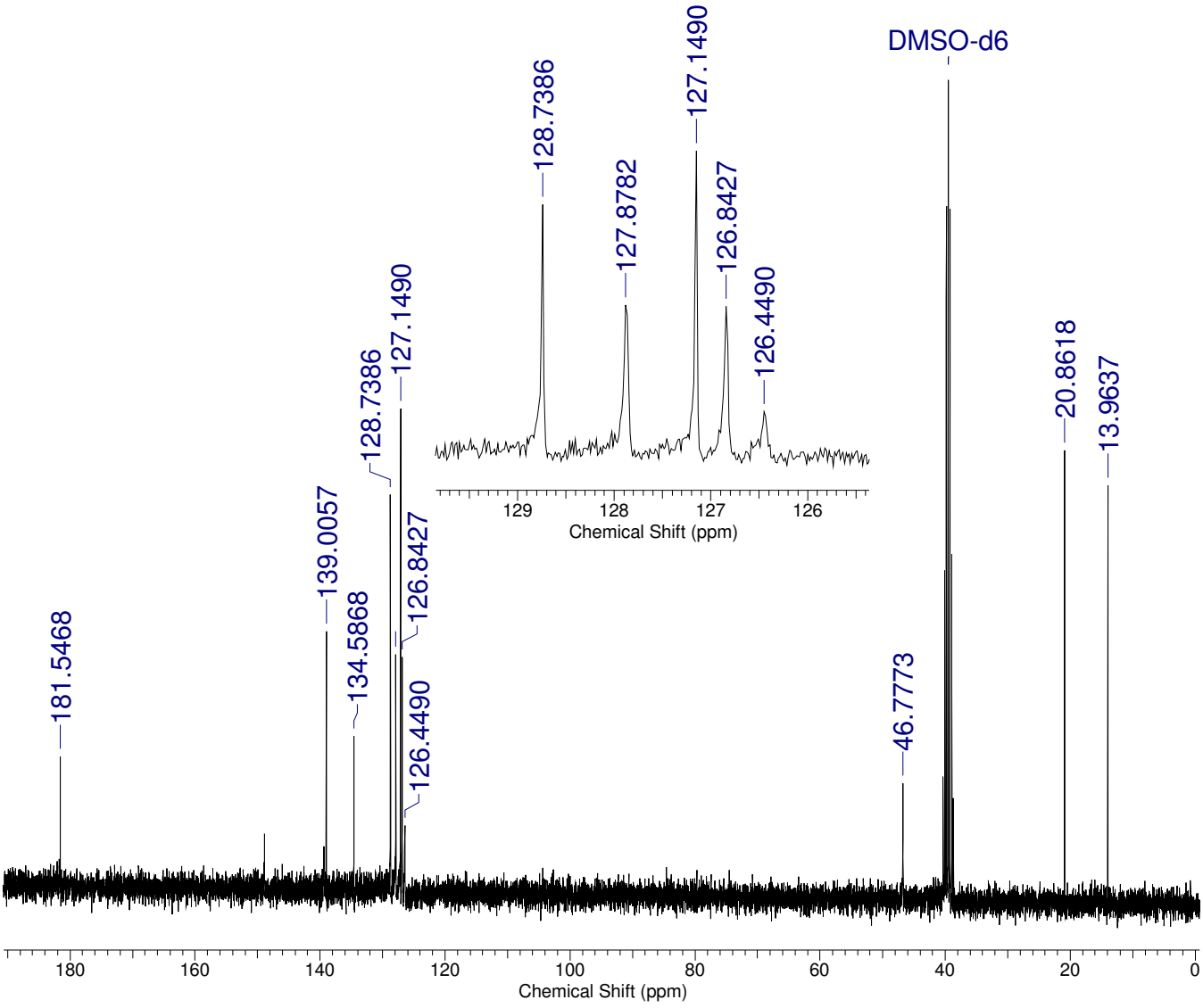
Acquisition Time (sec)	5.4526	***Comment***	4CH3-S-BnNCSRC36 1H
Date	07 Aug 2014 12:01:04		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4CH 3(S)+BnNCS-RC36\4CH3-S-BnNCSRC36\4CH3-S-BnNCSRC36_001000fid		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	6009.62
Temperature (degree C)	25.157		



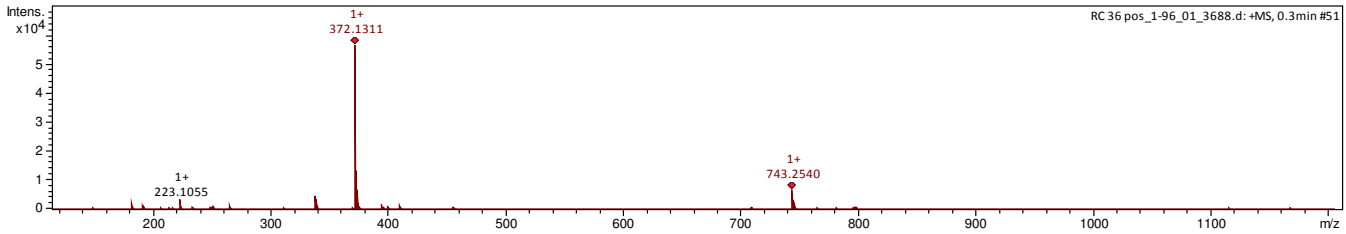
Espectro 132: RMN de ^{1}H do composto 7e em DMSO

11 Mar 2015

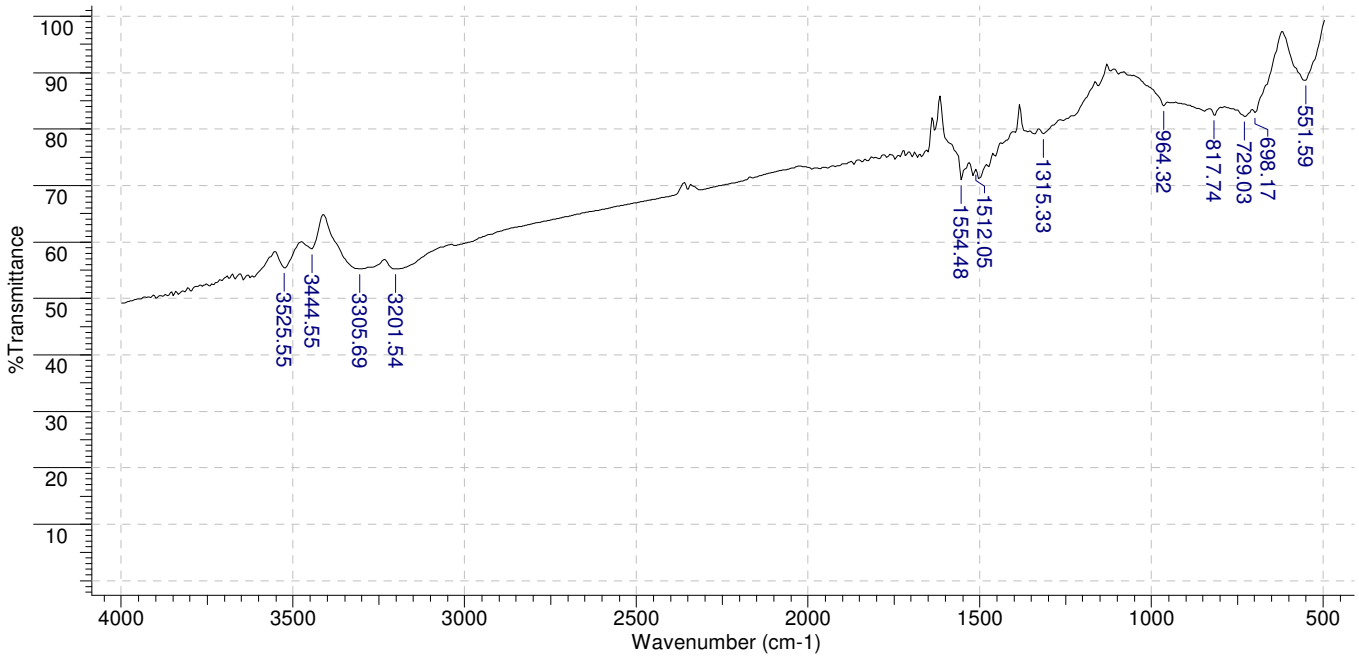
Acquisition Time (sec)	0.9088	***Comment***	4CH3-S-BnNCSRC36 13C
Date	07 Aug 2014 12:05:20		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4CH3(S)+BnNCS-RC36\4CH3-S-BnNCSRC36\4CH3-S-BnNCSRC36_002000fid		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	378	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18028.85
Temperature (degree C)	25.156		



Espectro 133: RMN de ^{13}C do composto 7e em DMSO



Espectro 134: Espectro de Massas do composto 7e

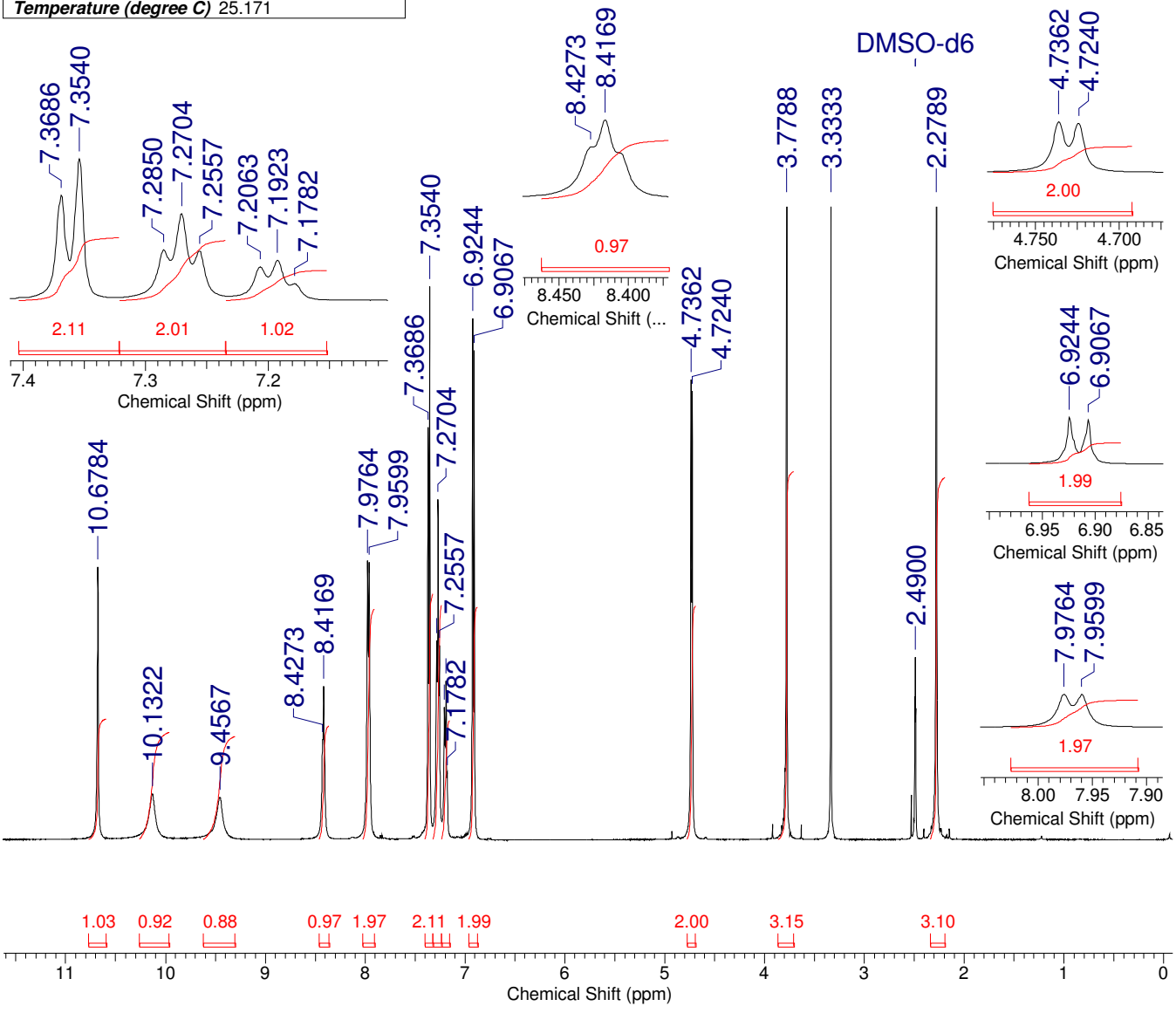


Espectro 135: Espectro Infravermelho do composto 7e

8.34. Composto **7f**

5 Feb 2015

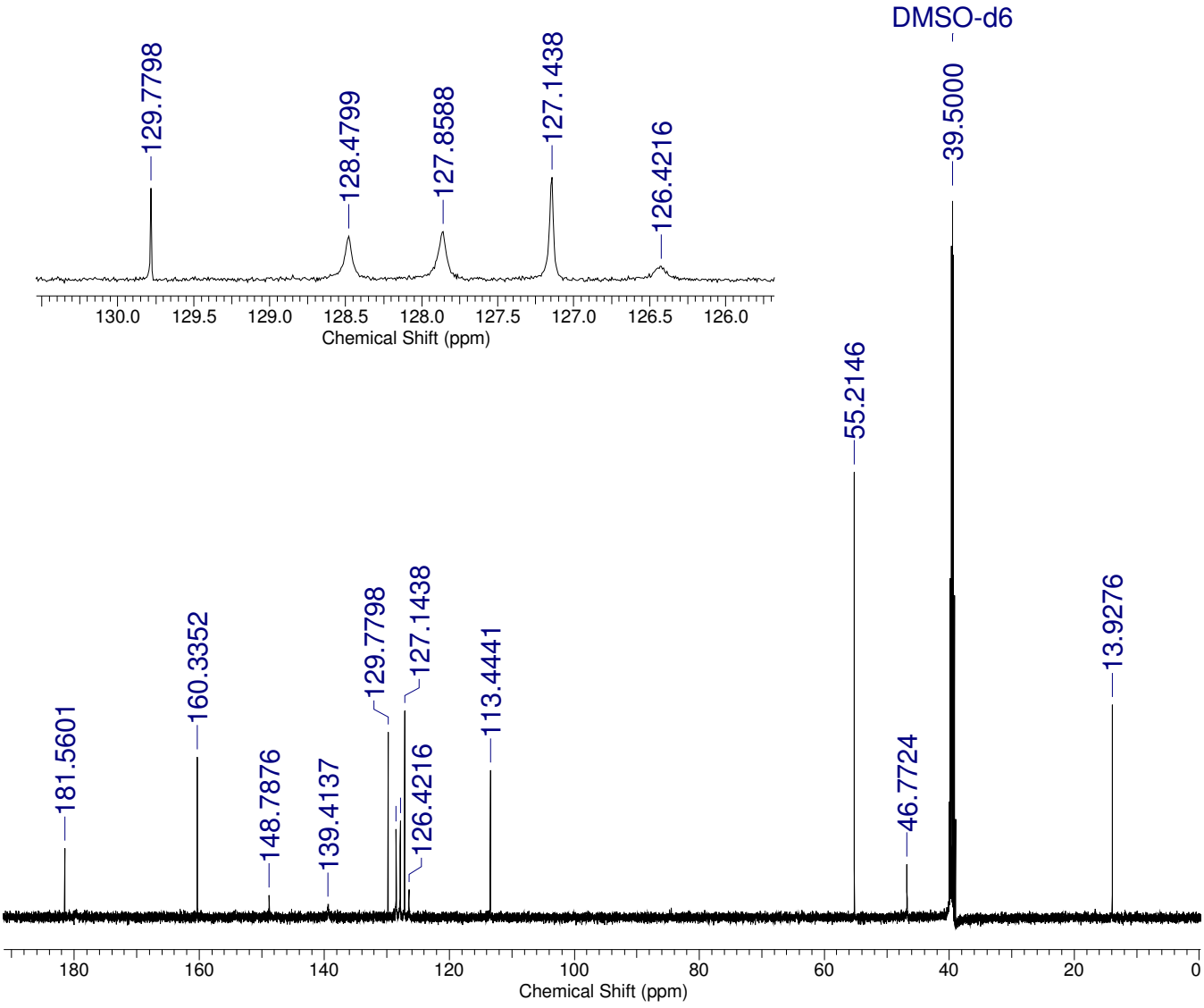
Acquisition Time (sec)	3.2768	***Comment***	RC-42 - 1H
Date	30 Oct 2014 16:23:28		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4OCH3(S)+BnNCS-RC42\RC-42\RC-42_001000fid		
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	10000.00
Temperature (degree C)	25.171		



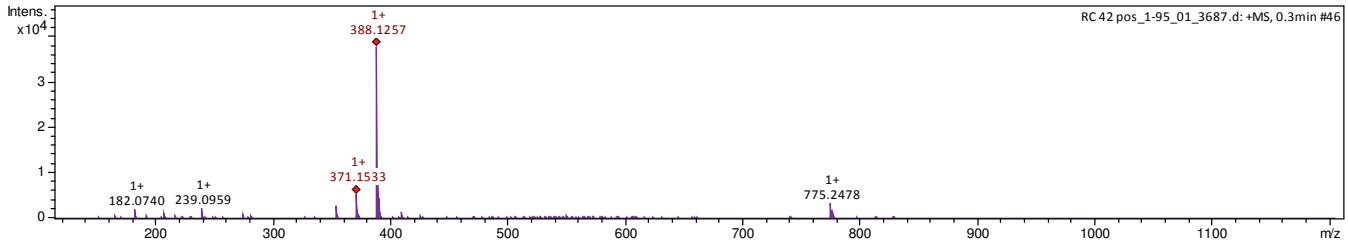
Espectro 136: RMN de ^{1}H do composto 7f em DMSO

5 Feb 2015

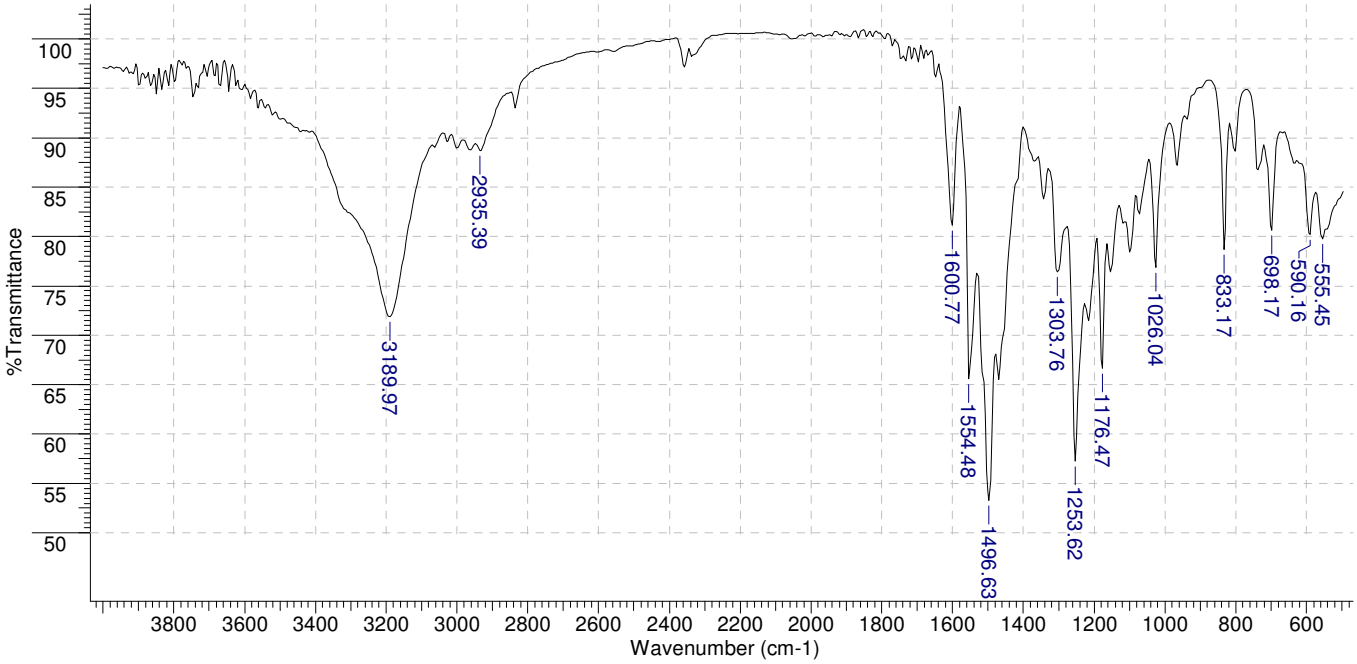
Acquisition Time (sec)	1.1010	***Comment***	RC-42 - 13C
Date	30 Oct 2014 16:27:44		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4OCH3(S)+BnNCS-RC42\RC-42\RC-42_002000fid		
Frequency (MHz)	125.77	***Nucleus***	13C
Number of Transients	692	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	29761.90
Temperature (degree C)	25.326		



Espectro 137: RMN de ^{13}C do composto 7f em DMSO



Espectro 138: Espectro de Massas do composto 7f

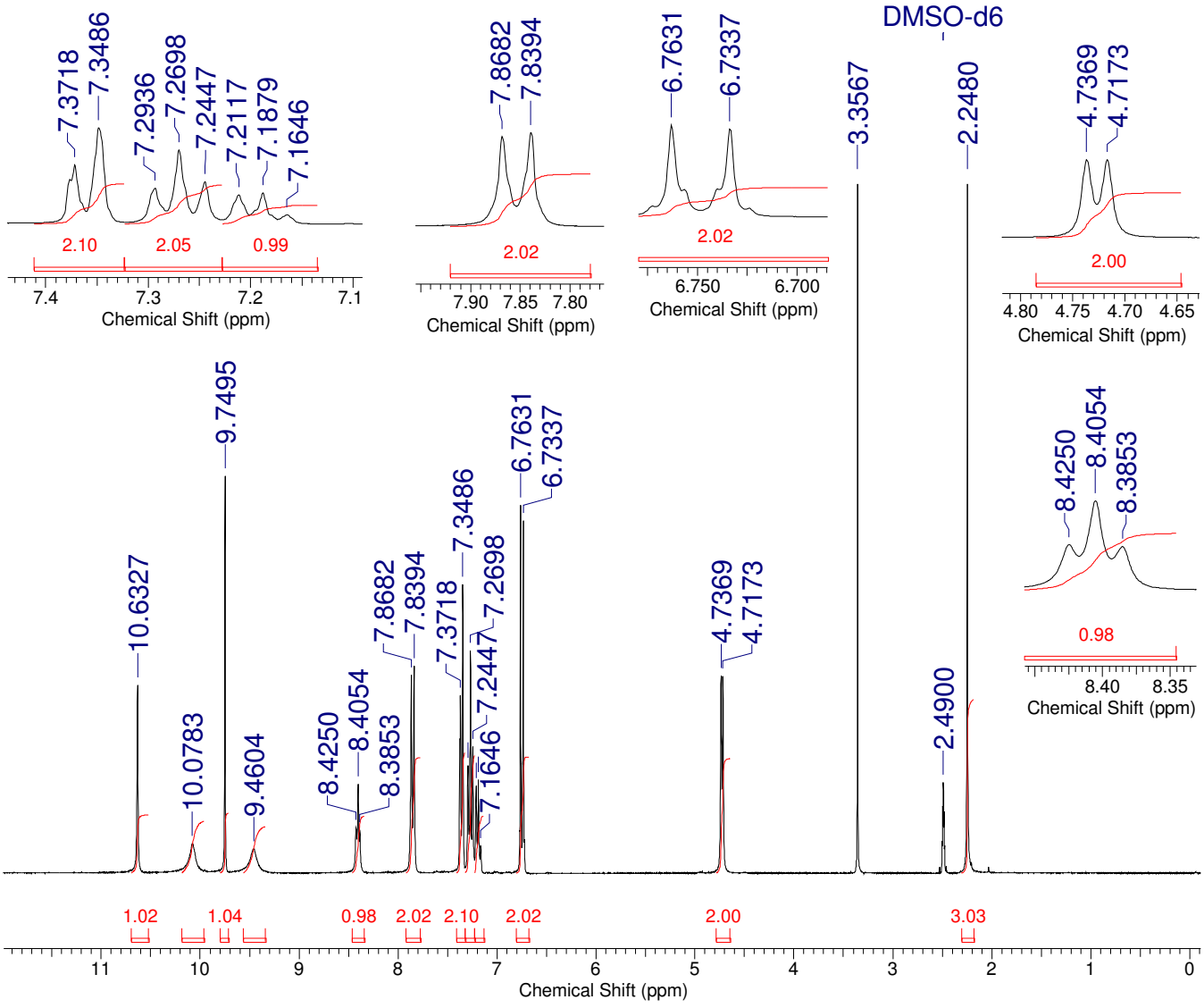


Espectro 139: Espectro Infravermelho do composto 7f

8.35. Composto **7g**

5 Feb 2015

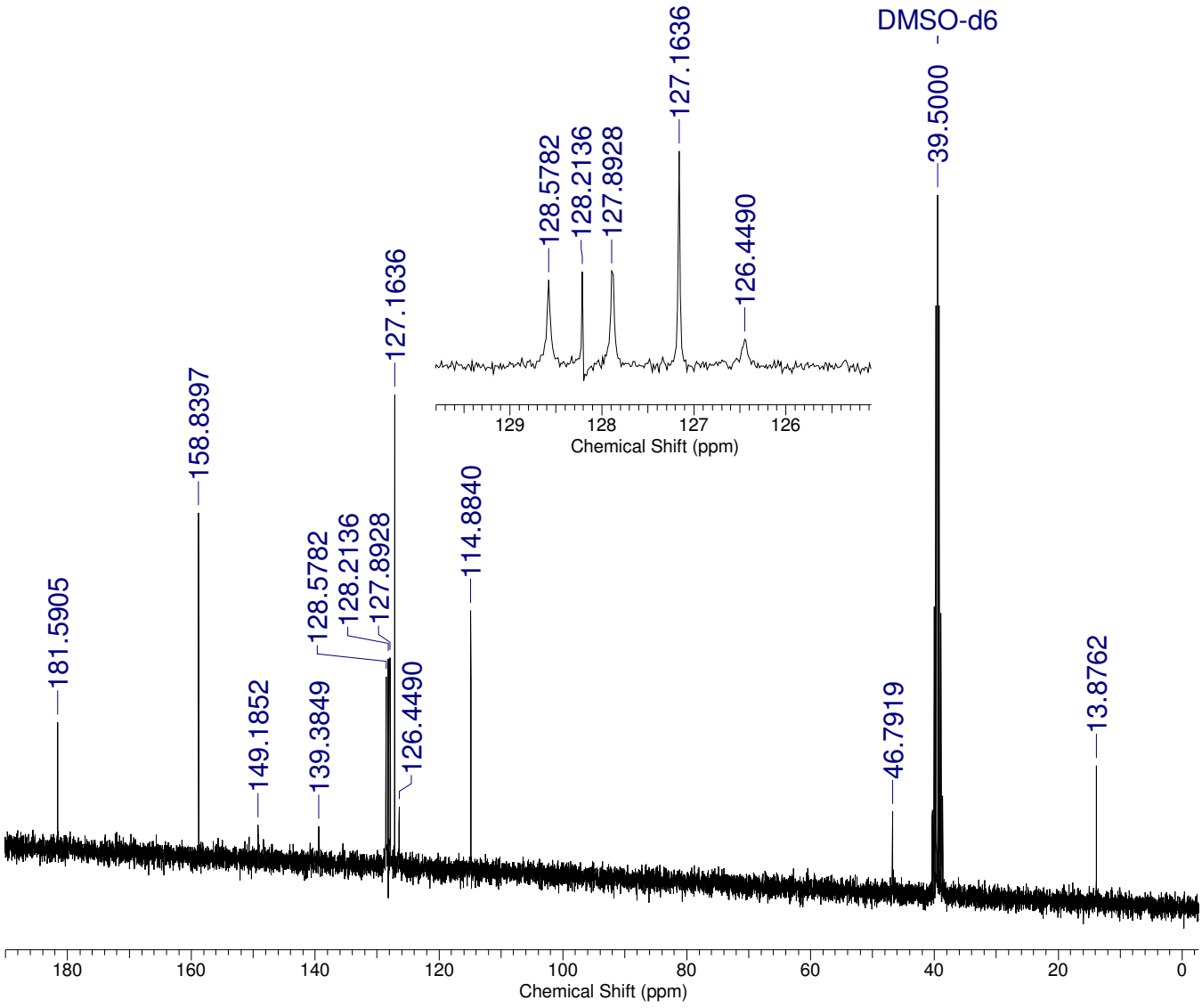
Acquisition Time (sec)	5.4526	***Comment***	4OH-S-BnNCSRC46 1H
Date	07 Aug 2014 12:24:32		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4OH (S)+BnNCS-RC46\4OH-S-BnNCSRC46\4OH-S-BnNCSRC46_001000fid		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	32	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	6009.62
Temperature (degree C)	25.129		



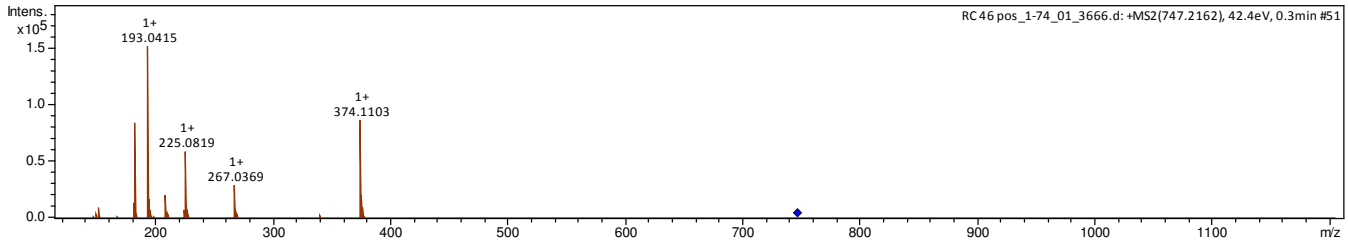
Espectro 140: RMN de ^{1}H do composto 7g em DMSO

11 Mar 2015

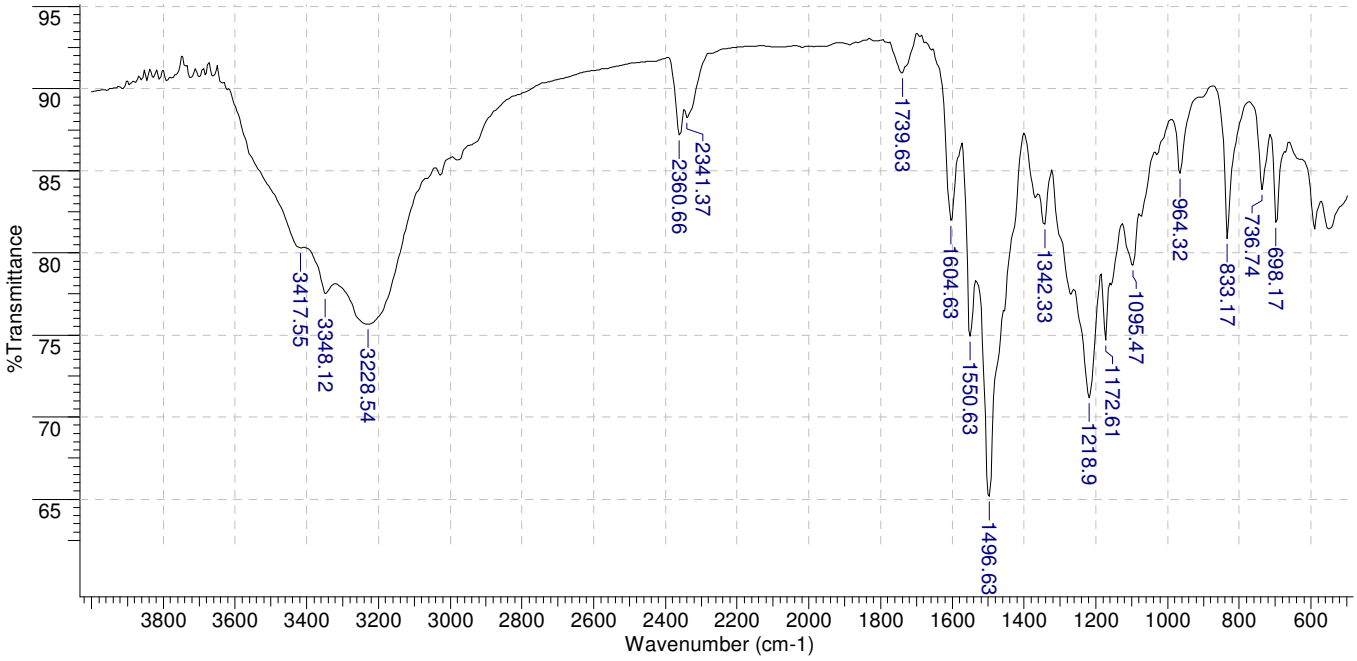
Acquisition Time (sec)	0.9088	***Comment***	4OH-S-BnNCSRC46 13C
Date	07 Aug 2014 12:30:56		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4OH (S)+BnNCS-RC46\4OH-S-BnNCSRC46\4OH-S-BnNCSRC46_002000fid		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	410	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18028.85
Temperature (degree C)	25.145		



Espectro 141: RMN de ^{13}C do composto 7g em DMSO



Espectro 142: Espectro de Massas do composto 7g

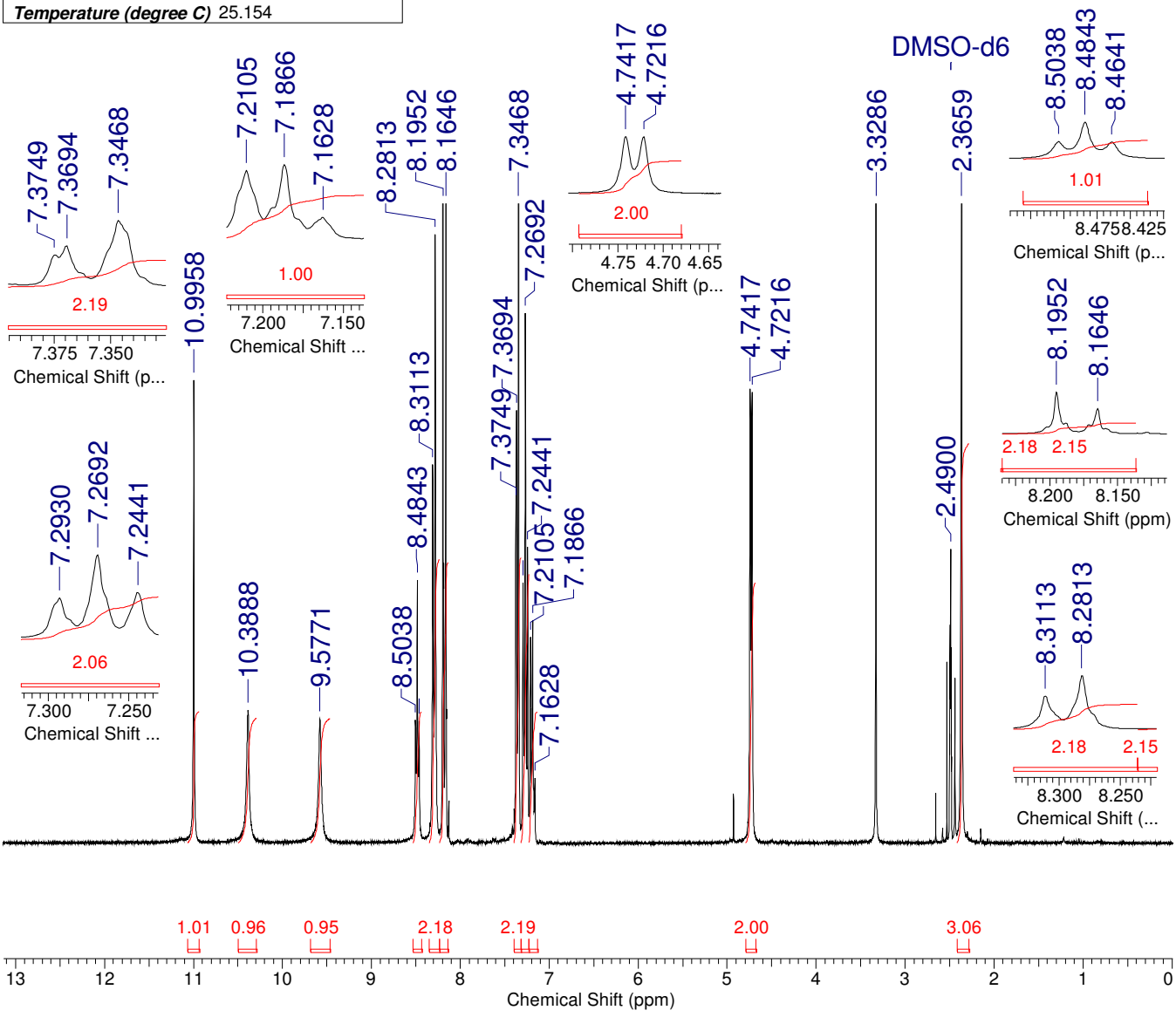


Espectro 143: Espectro Infravermelho do composto 7g

8.36. Composto **7h**

5 Feb 2015

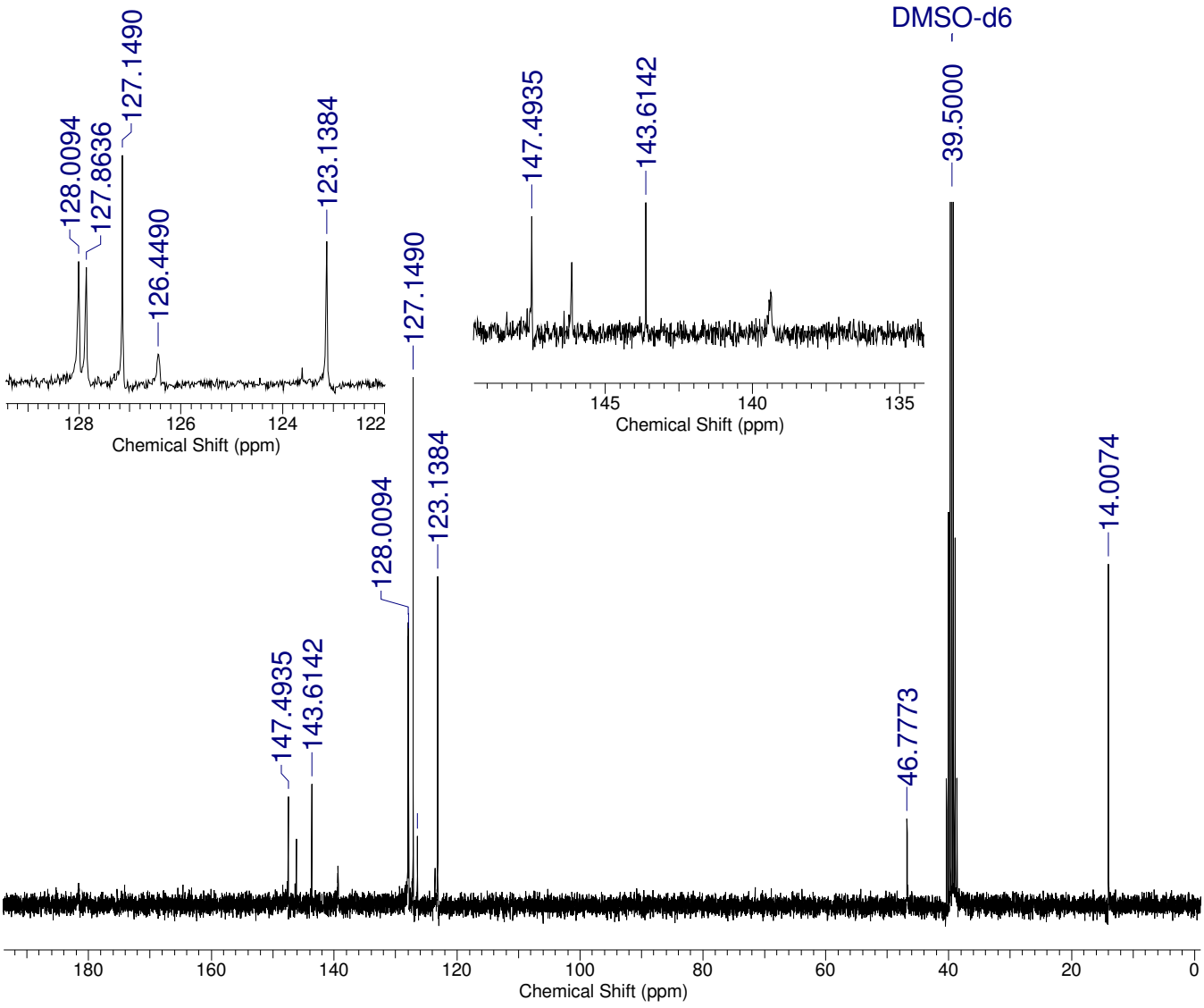
Acquisition Time (sec)	5.4526	***Comment***	RC47 1H
Date	30 Sep 2014 12:30:56		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4NO2(S)+BnNCS-RC47\RC47\RC47_001000fid		
Frequency (MHz)	300.06	***Nucleus***	1H
Number of Transients	16	***Original Points Count***	32768
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	6009.62
Temperature (degree C)	25.154		



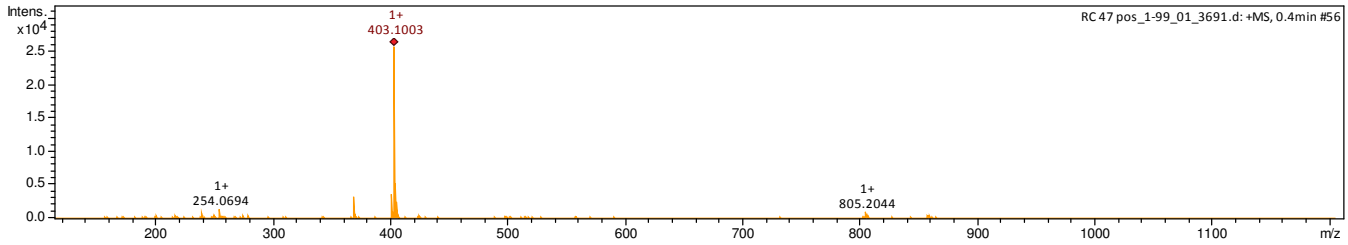
Espectro 144: RMN de ^{1}H do composto 7h em DMSO

11 Mar 2015

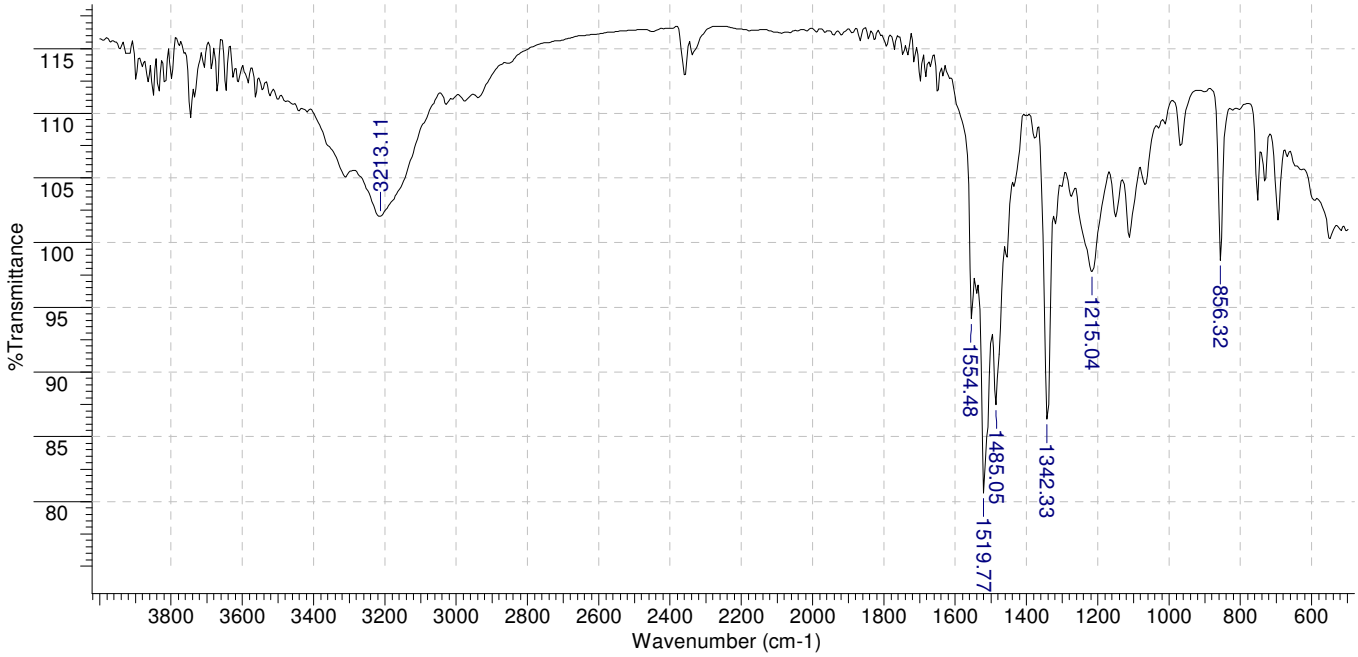
Acquisition Time (sec)	0.9088	***Comment***	RC47 13C
Date	30 Sep 2014 12:54:24		
File Name	C:\Users\Camila\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\ESPECTROS-S-BNX\S-BNS\4NO2(S)+BnNCS-RC47\RC47\RC47_002000fid		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18028.85
Temperature (degree C)	25.152		



Espectro 145: RMN de ^{13}C do composto 7h em DMSO



Espectro 146: Espectro de Massas do composto 7h

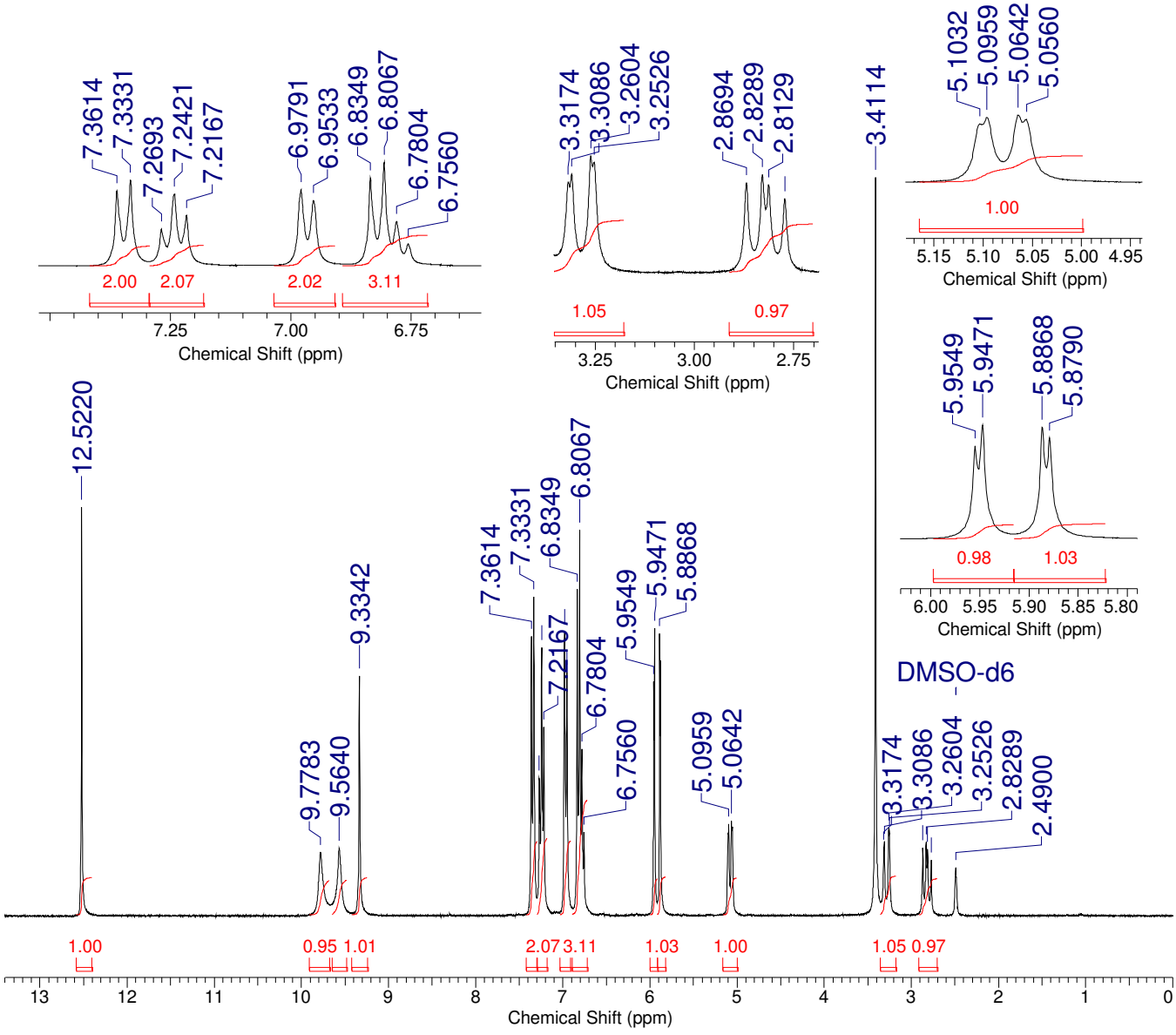


Espectro 147: Espectro Infravermelho do composto 7h

8.37. Composto **21a**

21 Jul 2016

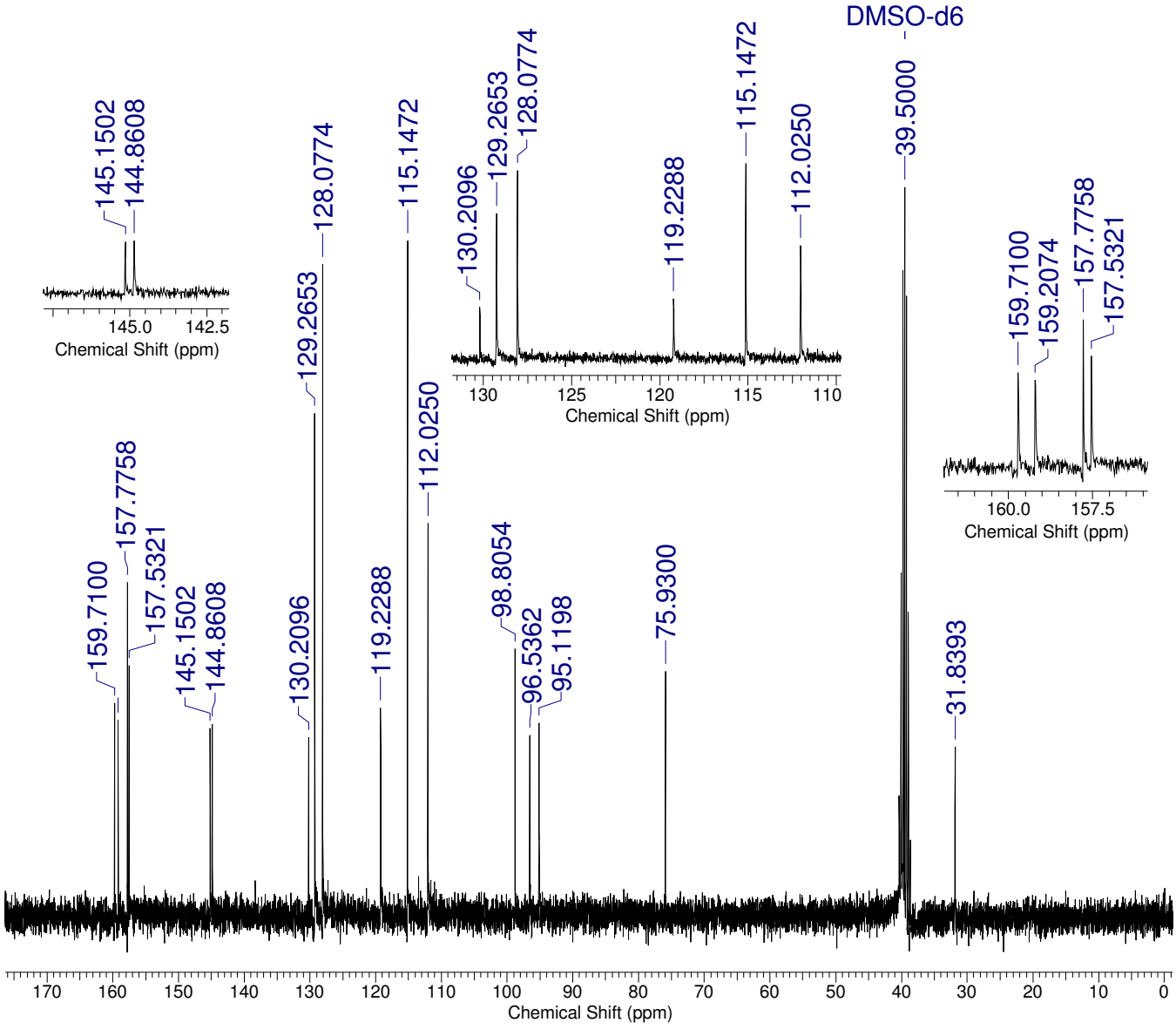
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - Da-02-PURO- DPL - Camila		
Date	06 Jan 2016 20:33:04				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\Da-02-PURO\Da-02-PURO_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



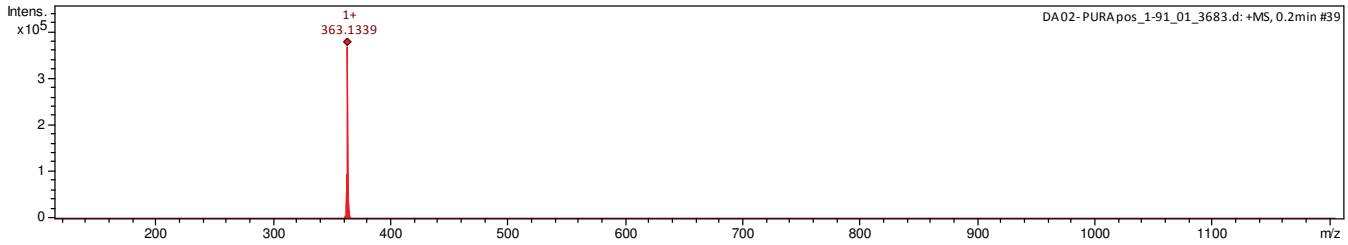
Espectro 148: RMN de ^{1}H do composto 21a em DMSO

21 Jul 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Comment***	13C - DMSO - Da-02-PURO- DPL - Camila		
Date	06 Jan 2016 20:43:44				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\Da-02-PURO\Da-02-PURO_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	611
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 149: RMN de ^{13}C do composto 21a em DMSO

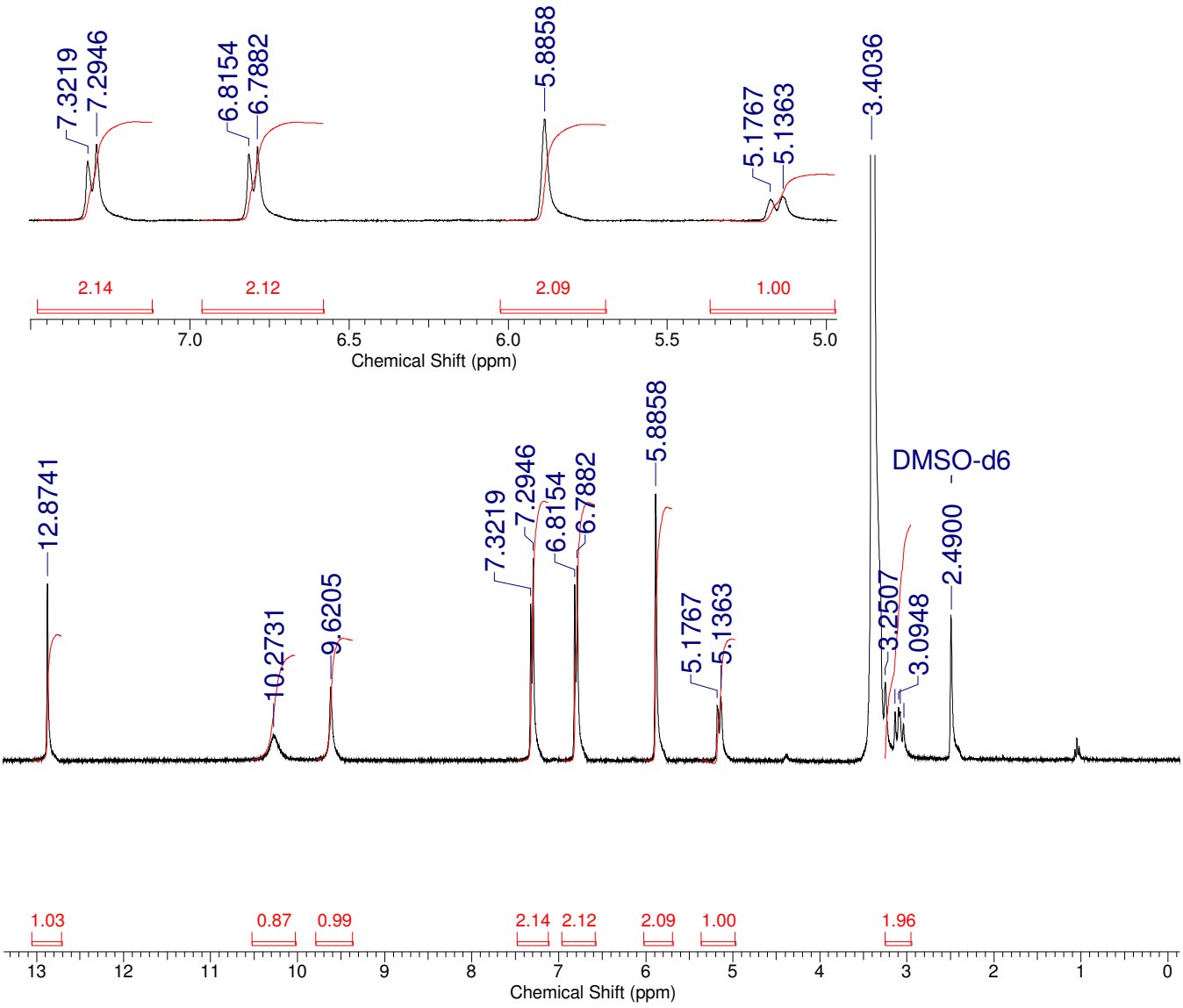


Espectro 150: Espectro de Massas do composto 21a

8.38. Composto **21b**

21 Jul 2016

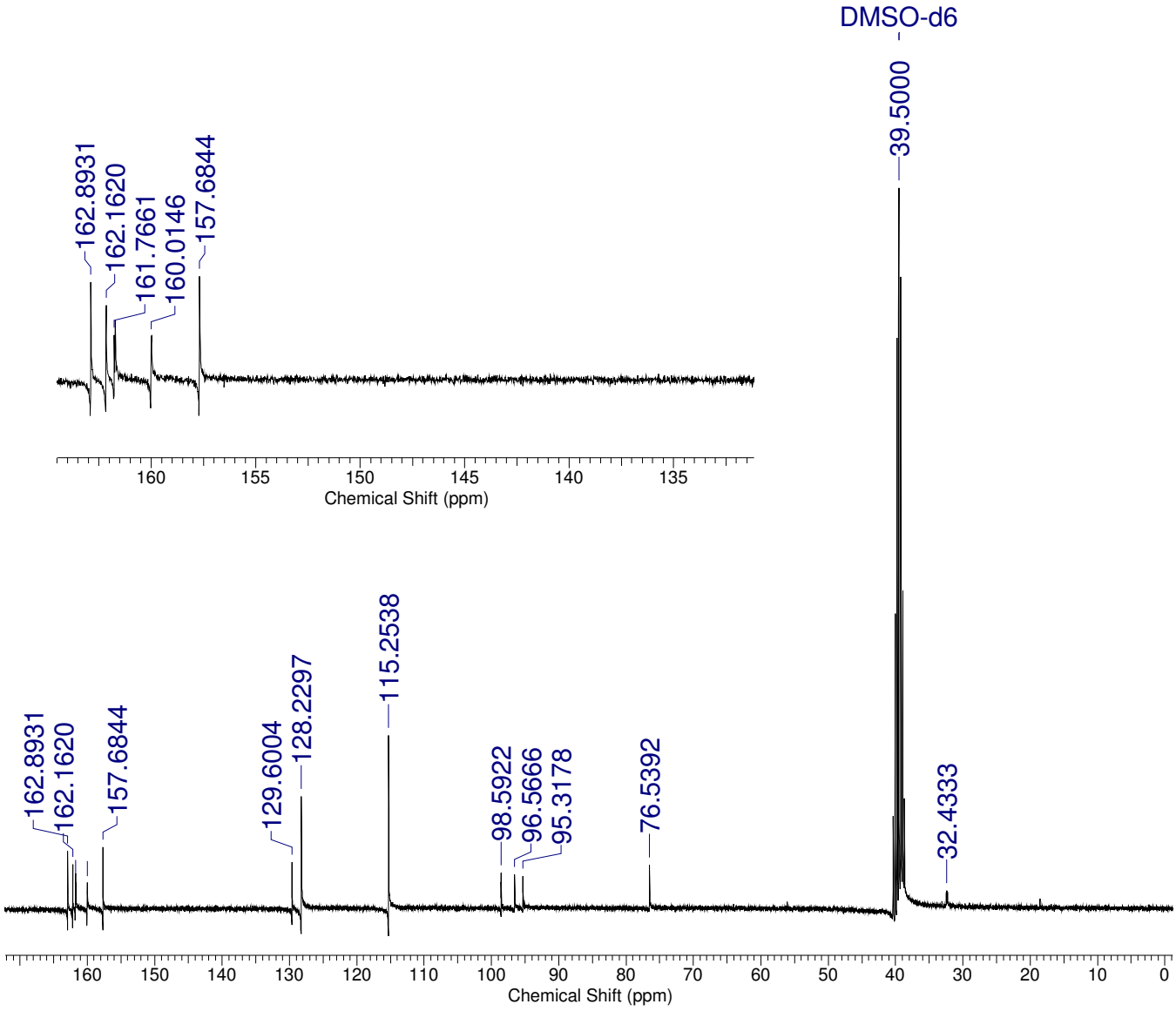
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - RC-hidrana - DPL - Camila Suniga		
Date	13 Jan 2016 18:27:12				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\RC-hidrana\RC-hidrana_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



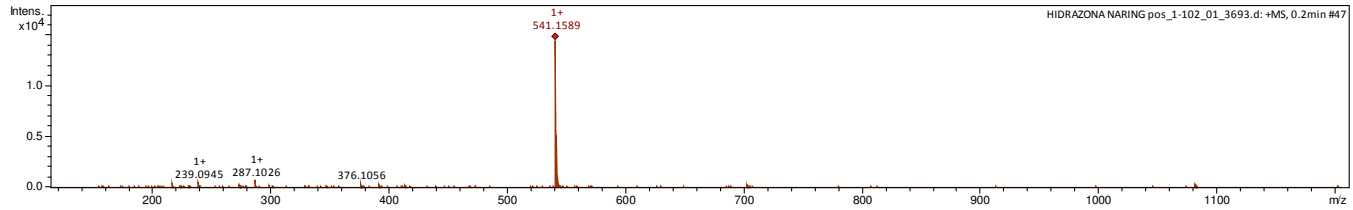
Espectro 151: RMN de ^{1}H do composto 21b em DMSO

21 Jul 2016

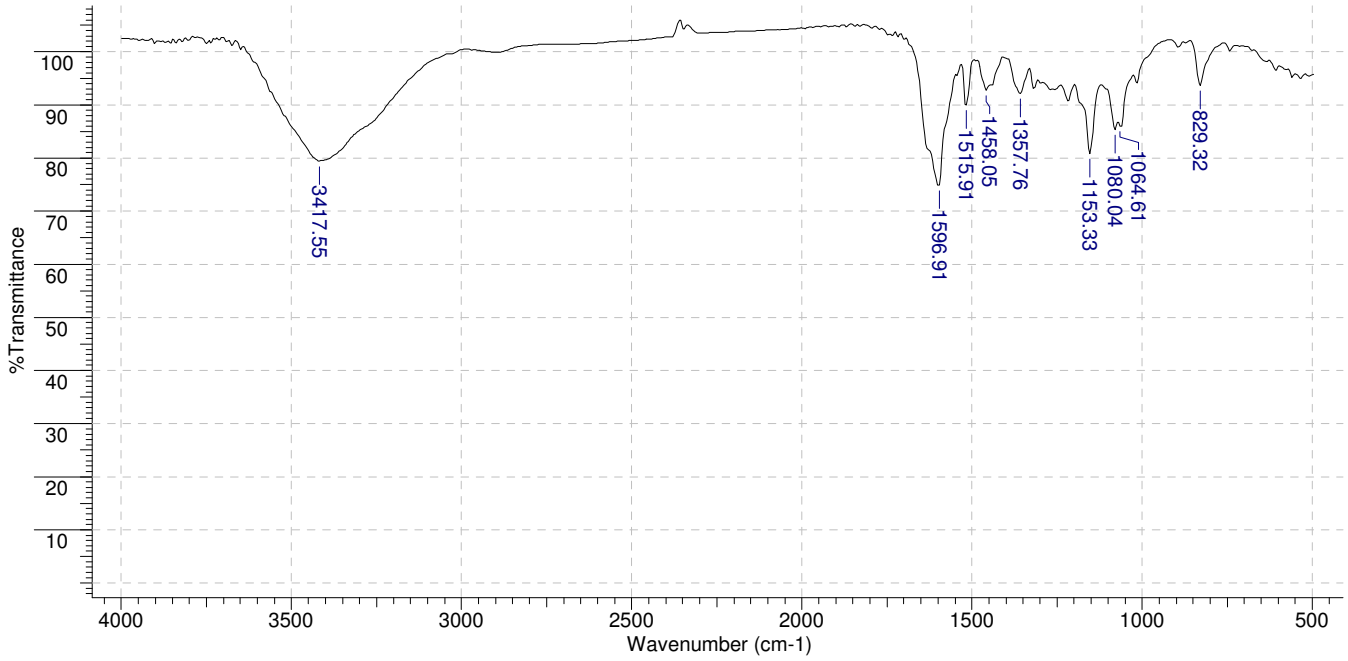
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Comment***	13C - DMSO - RC-hidrana - DPL - Camila Suniga
Date	28 Jan 2016 12:03:12		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\RC-hidrana\RC-hidrana_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384
Pulse Sequence	zgpg30	***Solvent***	DMSO-D6
Sweep Width (Hz)	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 152: RMN de ^{13}C do composto 21b em DMSO



Espectro 153: Espectro de Massas do composto 21b

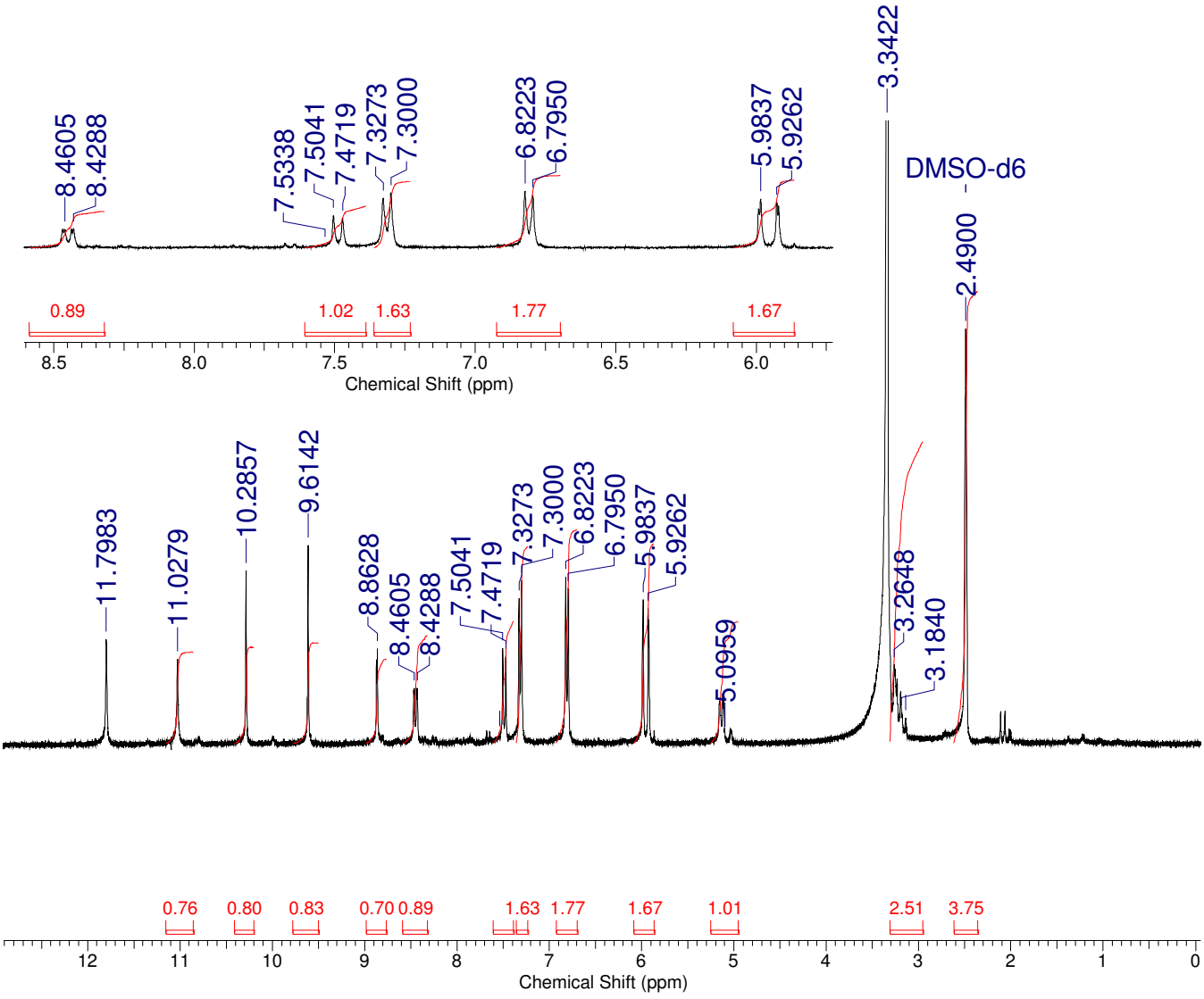


Espectro 154: Espectro Infravermelho do composto 21b

8.39. Composto **21c**

21 Jul 2016

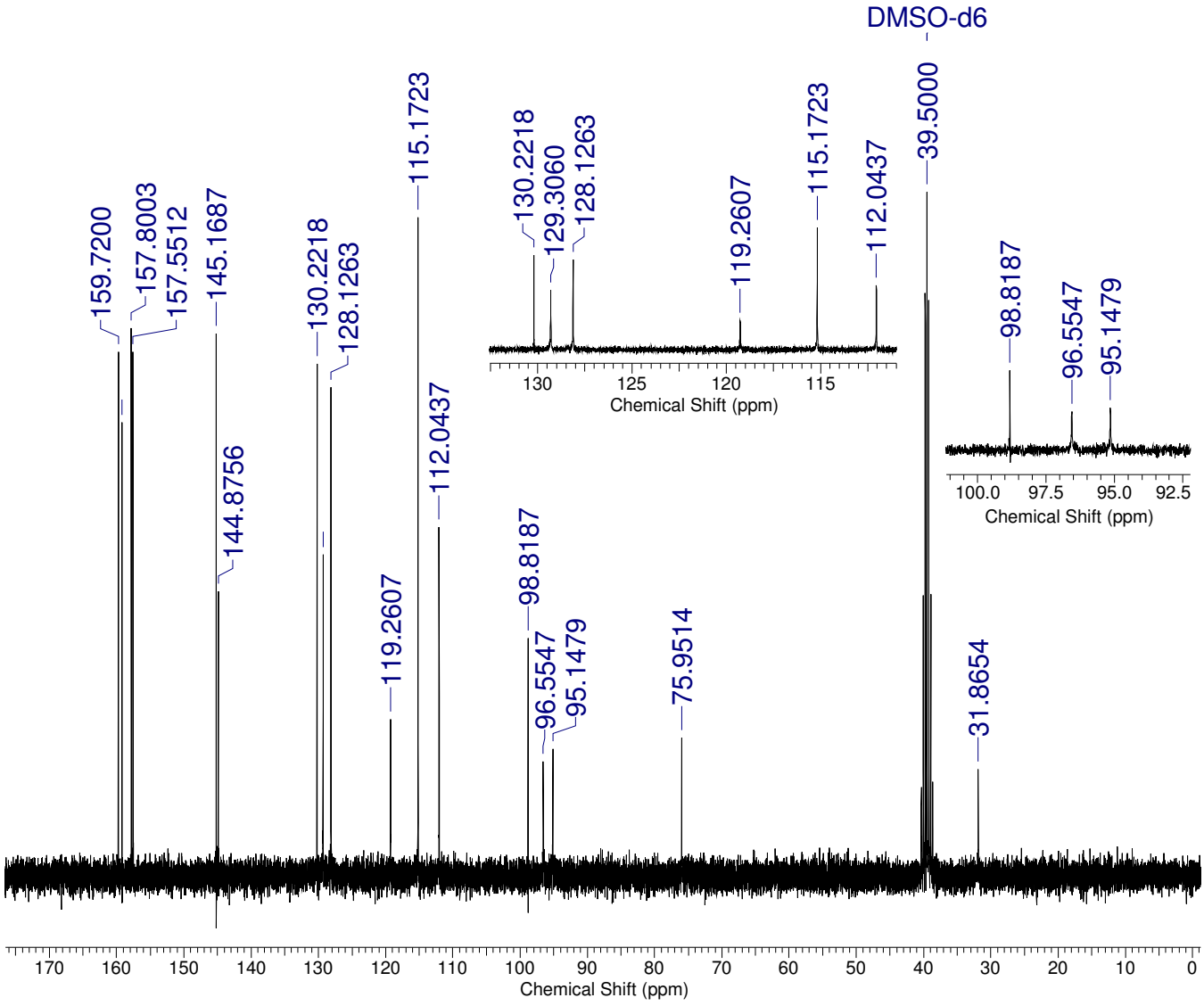
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - RC-2,4dinit - DPL - Camila Suniga		
Date	13 Jan 2016 18:46:24				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\RC-2,4dinit\RC-2,4dinit_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



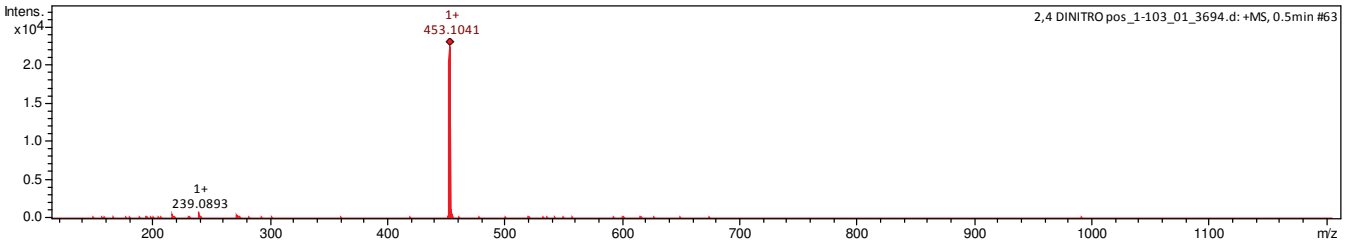
Espectro 155: RMN de ^{1}H do composto 21c em DMSO

21 Jul 2016

Acquisition Time (sec)	1.3005	***Comment***	nitropura-P-Da29-11-13-C13
Date	Dec 11 2013		
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\ESPECTROS-RMN\ESPECTROS-PUROS\NARINGENINA\NITRO\nitropura-P-Da29-11-13-C13		
Frequency (MHz)	75.46	***Nucleus***	13C
Number of Transients	1024	***Original Points Count***	23560
Points Count	32768	***Pulse Sequence***	s2pul
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18115.94
Temperature (degree C)	26.000		



Espectro 156: RMN de ^{13}C do composto 21c em DMSO

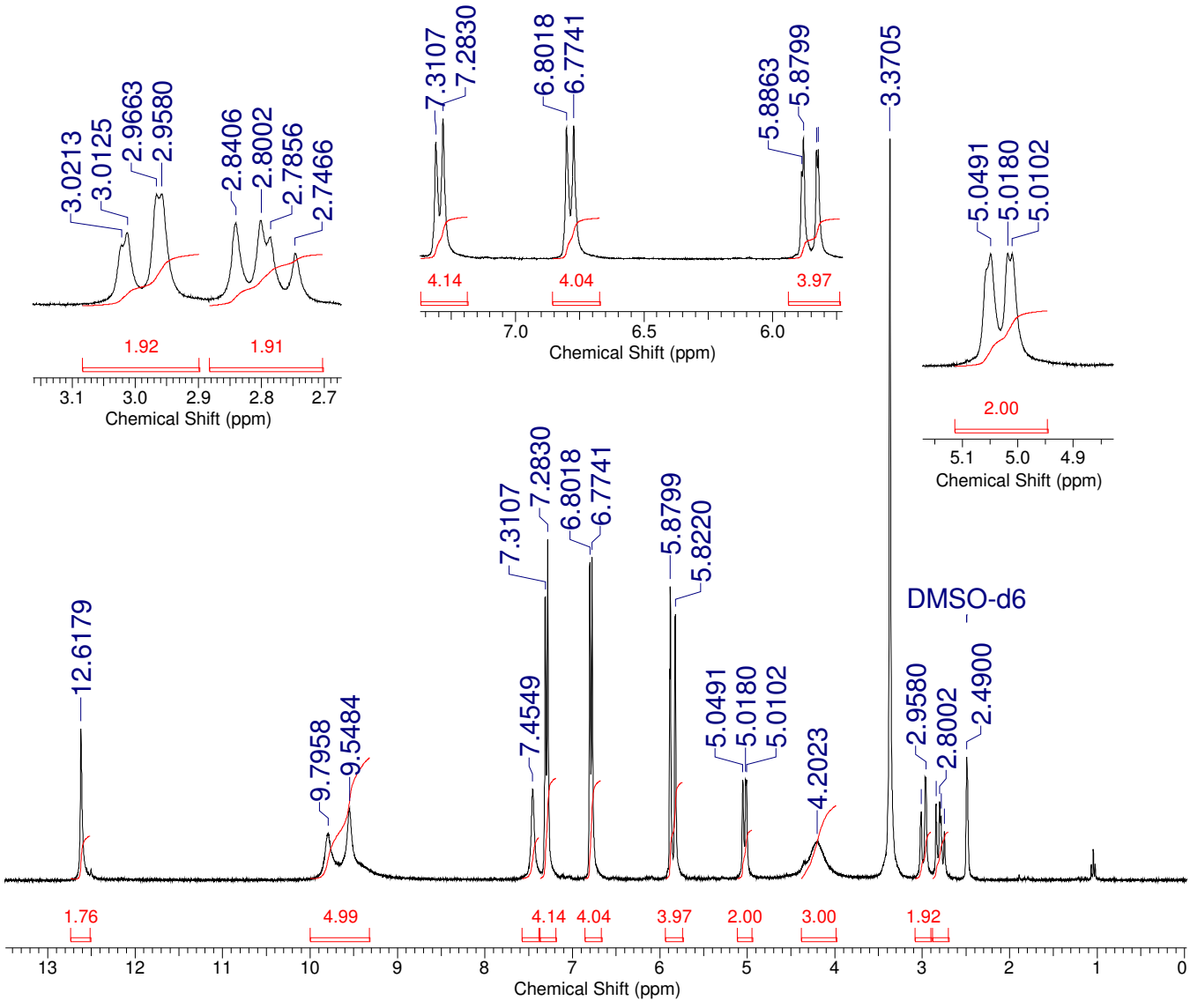


Espectro 157: Espectro de Massas do composto 21c

8.40. Composto **22**

21 Jul 2016

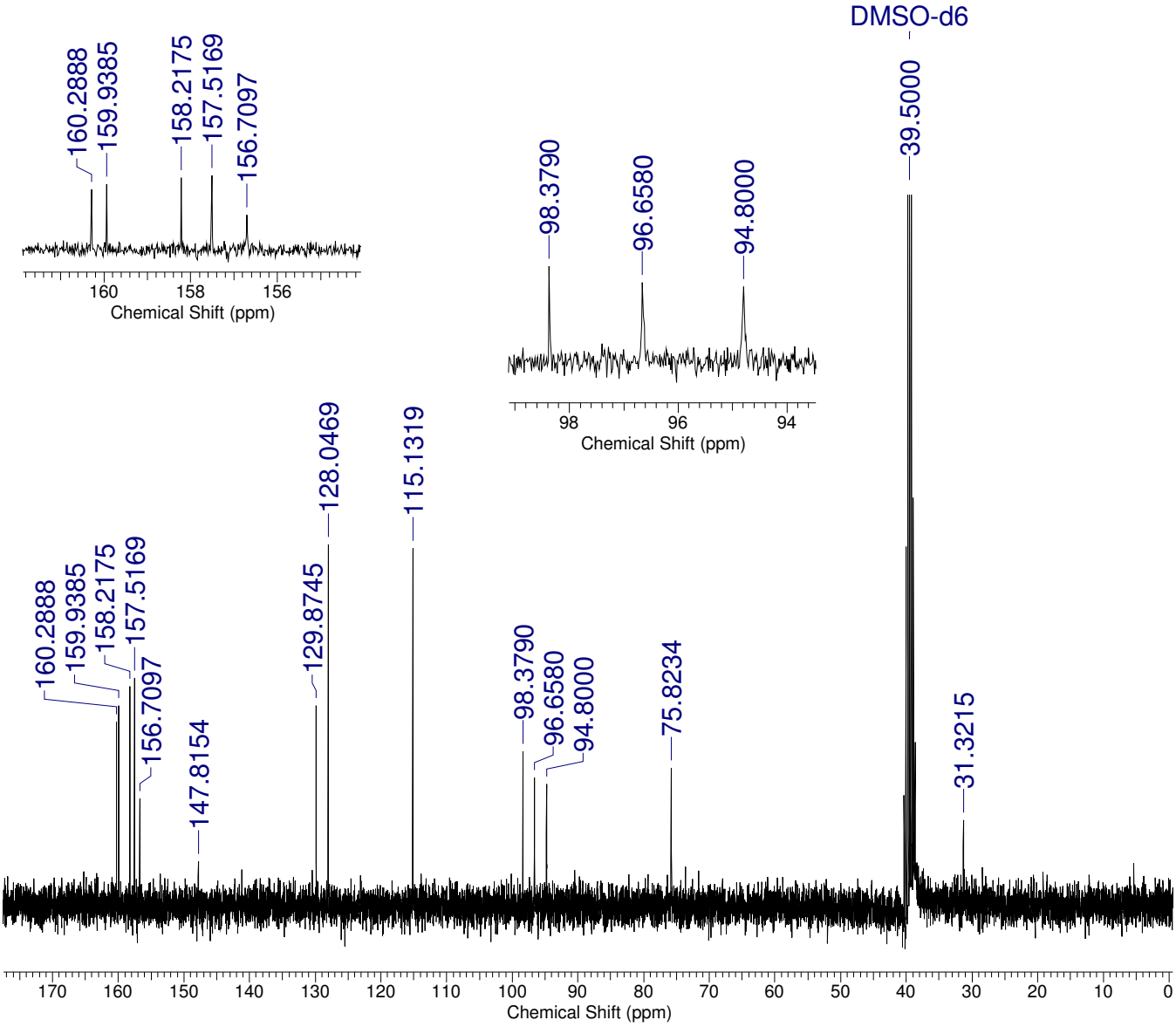
Acquisition Time (sec)	6.8420	***Comment***	1H - DMSO - NaCarbo- DPL - Camila		
Date	05 Jan 2016 19:03:28				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\NaCarbo\NaCarbo_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	4789.27	***Temperature (degree C)***	27.000



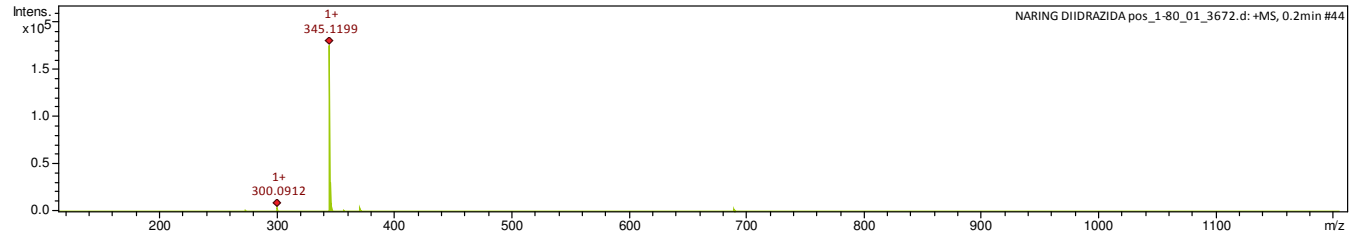
Espectro 158: RMN de ^{1}H do composto 22 em DMSO

21 Jul 2016

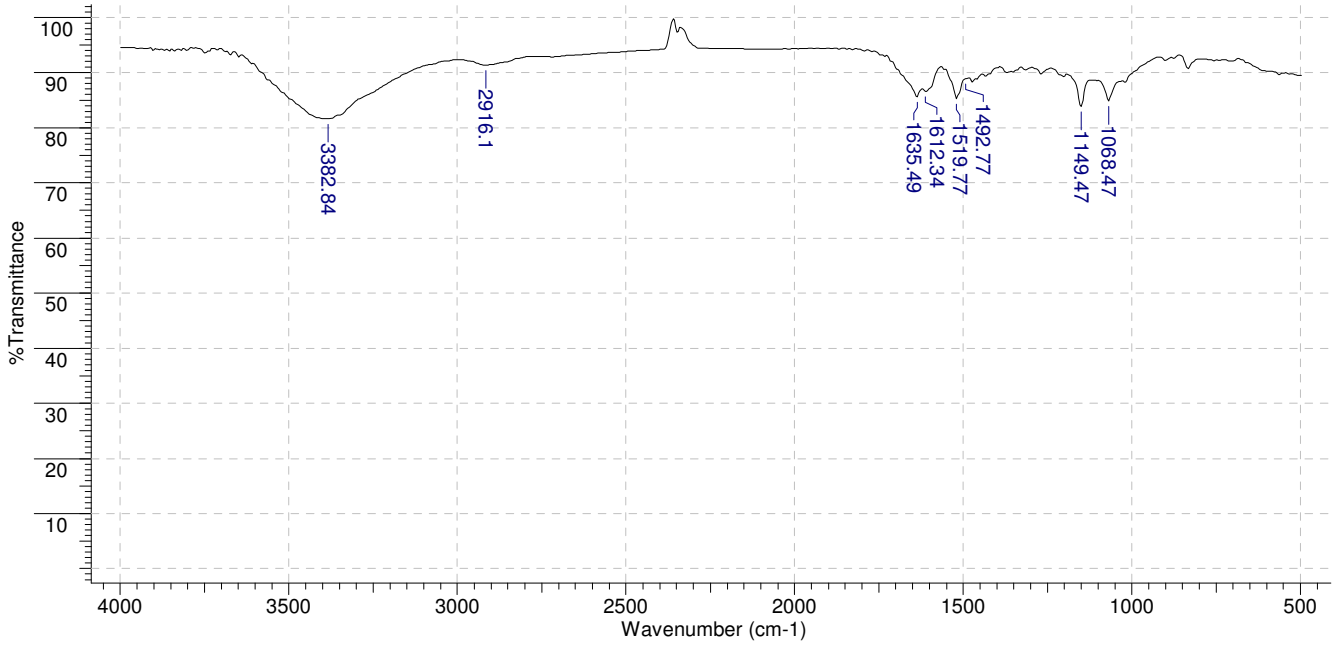
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Comment***	13C - DMSO - NaCarbo- DPL - Camila		
Date	05 Jan 2016 19:09:52				
File Name	D:\Desktop\DOUTORADO-\tese--\incluir-10-01\NaCarbo\NaCarbo_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	480
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	DMSO-D6	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 159: RMN de ^{13}C do composto 22 em DMSO



Espectro 160: Espectro de Massas do composto 22



Espectro 161: Espectro Infravermelho do composto 22