



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ALDO SENA DE OLIVEIRA

**“SÍNTESE DE NOVAS POLIAMINAS
NAFTOQUINÔNICAS DERIVADAS DA LAUSONA:
APLICAÇÃO COMO INIBIDOR DE CORROSÃO E
COMO POTENCIAL AGENTE ANTINEOPLÁSICO”**

Vitória- ES

2010

ALDO SENA DE OLIVEIRA

**“SÍNTESE DE NOVAS POLIAMINAS
NAFTOQUINÔNICAS DERIVADAS DA LAUSONA:
APLICAÇÃO COMO INIBIDOR DE CORROSÃO E
COMO POTENCIAL AGENTE ANTINEOPLÁSICO”**

**Dissertação de mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Química,
da Universidade Federal do Espírito Santo,
como parte dos requisitos para a obtenção do
título de Mestre em Química. Área de
concentração: Química e os Recursos
Naturais.**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Sandro José Greco

Vitória- ES 2010

ALDO SENA DE OLIVEIRA

**“SÍNTESE DE NOVAS POLIAMINAS
NAFTOQUINÔNICAS DERIVADAS DA LAUSONA:
APLICAÇÃO COMO INIBIDOR DE CORROSÃO E
COMO AGENTE ANTINEOPLÁSICO”**

**Esta dissertação foi julgada adequada para
a obtenção do título de Mestre em Química e
aprovada em sua forma final pelo Orientador
e pela Banca Examinadora.**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sandro José Greco

(DQUI- CCE-UFES- Orientador- Membro Titular Interno)

Prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior

(DQUI- CCE-UFES- Membro Titular Interno)

Prof. Dr. Fernando de Carvalho da Silva

(GQO- IQ-CEG-UFF- Membro Titular Externo)

Vitória, Agosto de 2010.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos e à minha irmãzinha Sarah que são as pessoas mais importantes da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por minha vida e por me permitir tantas conquistas.

Gostaria também de prestar meus sinceros agradecimentos a várias pessoas importantes em minha vida, tais como:

Agradecer ao meu orientador, o prof. Dr. Sandro José Greco não só pela orientação e sua contribuição para minha formação profissional, mas também pela amizade e pelas vitórias que obtivemos juntos.

Agradecer aos meus pais, José Sena de Oliveira e Rosângela Teodoro dos Santos Oliveira, pela educação que recebi, pelos princípios compartilhados e por me acompanharem em todos os momentos da minha vida.

Agradecer aos meus irmãos Jonathan, Samuel e Sarah pelo carinho e por serem tão especiais para mim.

Agradecer ao prof. Dr. Fernando de Carvalho da Silva e ao prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior por aceitar participar da banca examinadora.

Agradecer aos professores do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Espírito Santo, em especial: prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior, prof. Dr. Reginaldo Bezerra dos Santos, prof. Dr. Marcos Benedito José Geraldo Freitas, prof. Dr. Eloi Alves da Silva Filho, prof. Dr. Eustáquio Vinícius Ribeiro de Castro, profa. Dr. Mária de Fátima Fontes Lelis, profa. Dr. Edna Medeiros e prof. Elias Meira da Silva, por terem sido meus professores e terem contribuído imensamente na solidificação dos conhecimentos por mim adquiridos.

Aos meus eternos amigos do Laboratório de Pesquisa em Química Orgânica: Artur, Andressa, Manoela, Mariana, Luna, André, Laila, Rodrigo Oliveira, Rodrigo Guzzo, Flora, Thales, João, Débora e ao mais novo membro Rodolfo, por estarem comigo durante estes 18 meses, convivendo e dividindo muitas alegrias e aprendizados. Aprendi muito com todos vocês.

A minha eterna amiga, Roberta não só pelo auxílio com as análises de RMN, mas por me apoiar incondicionalmente e me presentear com sua amizade, mais que especial.

Ao meu grande amigo e irmão Renzo, pelas inúmeras análises realizadas e principalmente por ter estado presente na minha vida durante este período que estive em Vitória.

A os amigos do Grupo de Eletroquímica aplicada: Thieres, Nickson, Gabriela, Marcio, Marcos Vinícius e principalmente à Patrícia Gon Corradini, que passou meses comigo desenvolvendo análises, realizando ensaios e que me ensinou muitas coisas. Sou eternamente grato!

Ao Labpetro pelo apoio financeiro, pelas análises e pelo fornecimento dos EPI's.

Aos meus amigos e colegas do Programa de Pós-Graduação em Química da UFES, pelo convívio e pelos momentos de aprendizado que tivemos.

A Dirce Loureiro Fraga, por me apoiar sempre e me incentivar a entrar no programa quando ainda residia em Minas Gerais.

Ao professor Dr. Eloi Alves da Silva Filho, por compartilhar o projeto e por estar sempre pronto para auxiliar-me nos diversos momentos desta jornada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química e à FAPES pelo auxílio financeiro. Aos Institutos de Química da UFF e da USP- Ribeirão Preto- SP pelas análises de RMN.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente com o desenvolvimento deste trabalho.

Há sem dúvida quem ame o infinito,
Há sem dúvida quem deseje o impossível,
Há sem dúvida quem não queira nada –
Três tipos de idealistas, e eu nenhum deles:
Porque que amo infinitamente o finito,
Porque eu desejo impossivelmente o possível,
Porque quero tudo, ou um pouco mais, se puder ser.
Ou até se não puder ser...
Fernando Pessoa.

SUMÁRIO

CAPÍTULO	IDENTIFICAÇÃO	PÁGINA
1	Câncer	1
	1.1 Câncer	1
	1.2 O ciclo celular	5
	1.3 Quimioterapia	9
	1.4 Atividade farmacológica via ciclo redox	19
	1.5 Poliaminas e Câncer	26
2	Eletroquímica	32
	2.1 Mecanismos de transporte e condutância eletrolítica	33
	2.2 Eletroquímica em Química medicinal	35
	2.3 Corrosão metálica	36
3	Síntese de poliaminas	51
4	Objetivos e justificativas	56
5	Metodologia	57
6	Discussão dos Resultados- Parte I	59
	6.1 Síntese e caracterização das bases de Mannich a partir da Lausona com diferentes aldeídos aromáticos e aminas aromáticas e não aromáticas	61
	6.2 Caracterização eletroquímica dos adutos obtidos	91
	6.3 Caracterização das poliaminas naftoquinônicas derivadas da etilenodiamina e da 2- picolilamina	124
7	Resultados e Discussão- Parte II	149
	7.1 Curvas de Polarização	149
	7.2 Espectroscopia de Impedância Eletroquímica	149
	7.3 Racionalização da caracterização espectroscópica eletroquímica	153
8	Conclusão	170
9	Referências Bibliográficas	171
10	Perspectivas futuras	179
11	Parte Experimental	180
12	Espectros	227
13	Produção Bibliográfica	270

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Metástase e a invasão celular	3
Figura 2	Pontos de controle do ciclo celular	8
Figura 3	Progressão do ciclo celular	9
Figura 4	Papel funcional da topoisomerase I durante a replicação celular	10
Figura 5	Esboço das alterações nas ações das topoisomerases	18
Figura 6	Algumas quinonas de distribuição natural	20
Figura 7	Atuação de quinonas na geração de espécies oxidantes reativas e destoxificação, pelo emprego das enzimas superóxido dsimutase (S.O.D) e catalase	20
Figura 8	Complexo doxorubicina-férrico	22
Figura 9	Naftoquinonas com atividade antitumoral	24
Figura 10	Poliaminas de ocorrência natural	26
Figura 11	Reações de interconversão e transporte de Poliaminas	27
Figura 12	Biossíntese de algumas poliaminas em mamíferos	28
Figura 13	Eletrodo de vidro e eletrodo de referência	33
Figura 14	Interação entre Cl^- e NH_3^+ sobre a superfície metálica proposta por Luo	47
Figura 15	Interação entre enxofre e ferro proposta por Donnelly e colaboradores	50
Figura 16	Espectro de I.V do composto 38	63
Figura 17	Espectro de I.V do composto 40	64
Figura 18	Espectro de I.V. do composto 42	65
Figura 19	Espectro de I.V. do composto 44	68
Figura 20	Espectro de I.V do composto 46	70
Figura 21	Espectro de I.V. do composto 47	72
Figura 22	Espectro de I.V. do composto 48	73
Figura 23	Espectro de I.V. do composto 49	75
Figura 24	Espectro de I.V. do composto 50	77
Figura 25	Espectro de I.V. do composto 52	79
Figura 26	Espectro de I.V. do composto 53	81
Figura 26.1	Espectro de I.V. do composto 53.1	82
Figura 27	Espectro de I.V. do composto 54	84
Figura 28	Espectro de I.V. do composto 56	86
Figura 29	Espectro de I.V. do composto 57	88
Figura 30	Espectro de I.V do composto 58	90
Figura 31	Voltamograma cíclico para um sistema reversível, com destaque para os parâmetros mais importantes	92
Figura 32	VC do aduto de Mannich 38 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs $\text{Ag/AgCl/Cl}^- (0,1 \text{ mol.L}^{-1})$	93
Figura 33	VC do aduto de Mannich 38 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/	

Figura 34	TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹) VC do aduto de Mannich 40 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	94 94
Figura 35	VC do aduto de Mannich 40 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	94 95
Figura 36	VC do aduto de Mannich 42 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	95 95
Figura 37	VC do aduto de Mannich 42 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	95 96
Figura 38	VC do aduto de Mannich 44 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	96 96
Figura 39	VC do aduto de Mannich 44 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	96 97
Figura 40	VC do aduto de Mannich 46 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	97 97
Figura 41	VC do aduto de Mannich 46 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	97 98
Figura 42	VC do aduto de Mannich 47 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V=100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	98 98
Figura 43	VC do aduto de Mannich 47 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	98 99
Figura 44	VC do aduto de Mannich 48 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	99 99
Figura 45	VC do aduto de Mannich 48 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	99 100
Figura 46	VC do aduto de Mannih 49 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	100 100
Figura 47	VC do aduto de Mannich 49 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	100 101
Figura 48	VC do aduto de Mannich 50 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	101 101
Figura 49	VC do aduto de Mannich 50 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	101 102

Figura 50	VC do aduto de Mannich 52 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	102
Figura 51	VC do aduto de Mannich 52 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50,$ $70, 100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	103
Figura 52	VC do aduto de Mannich 53 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	103
Figura 53	VC do aduto de Mannich 53 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50,$ $70, 100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	104
Figura 54	VC do aduto de Mannich 54 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	104
Figura 55	VC do composto M 19 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50, 70,$ $100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	105
Figura 56	VC do aduto de Mannich 56 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	105
Figura 57	VC do aduto de Mannich 56 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50,$ $70, 100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	106
Figura 58	VC do aduto de Mannich 57 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	106
Figura 59	VC do aduto de Mannich 57 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50,$ $70, 100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	107
Figura 60	VC do aduto de Mannich 58 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	107
Figura 61	VC do aduto de Mannich 58 . $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50,$ $70, 100, 130, 150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	108
Figura 62	VC da Lausona (35). $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1$ mol.L^{-1})	108
Figura 63	VC da Lausona (35). $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1$ mol.L^{-1})	109
Figura 64	VC do branco. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1$ mol.L^{-1})	109
Figura 65	VC do branco. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50, 70, 100, 130,$ $150, 170 \text{ e } 200 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1$ mol.L^{-1} . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)	110
Figura 66	Efeito do grupo R ₂ e do par de elétrons do nitrogênio no núcleo	

Figura 83	Espectro de I.V do composto 60	125
Figura 84	Espectro de I.V do composto 61	126
Figura 85	Espectro de I.V do composto 62	126
Figura 86	Espectro de I.V do composto 63	127
Figura 87	Espectro de I.V do composto 64	127
Figura 88	Espectro de I.V do composto 65	128
Figura 89	Espectro de I.V do composto 66	128
Figura 90	Espectro de I.V do composto 67	129
Figura 91	Espectro de I.V do composto 68	129
Figura 92	Espectro de I.V do composto 69	130
Figura 93	Espectro de I.V do composto 70	130
Figura 94	Espectro de I.V do composto 71	131
Figura 95	Espectro de I.V do composto 72	131
Figura 96	Espectro de I.V do composto 73	132
Figura 97	Espectro de I.V do composto 74	132
Figura 98	Espectro de I.V do composto 76	133
Figura 99	Espectro de I.V do composto 77	133
Figura 100	Espectro de I.V do composto 78	134
Figura 101	Espectro de I.V do composto 79	134
Figura 102	Espectro de I.V do composto 80	135
Figura 103	Espectro de I.V do composto 81	135
Figura 104	Espectro de I.V do composto 82	136
Figura 105	Espectro de I.V do composto 83	136
Figura 106	Espectro de I.V do composto 84	137
Figura 107	Espectro de I.V do composto 85	137
Figura 108	Espectro de I.V do composto 86	138
Figura 109	Espectro de I.V do composto 87	138
Figura 110	Espectro de I.V do composto 88	139
Figura 111	Espectro de I.V do composto 89	139
Figura 112	Espectro de I.V do composto 90	140
Figura 113	VC do aduto 38 e suas poliaminas derivadas 60 e 76 . $C= 1 \times 10^{-3}$ mol.L ⁻¹ . $V= 100$ mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	141
Figura 114	VC do aduto 40 e suas poliaminas derivadas 61 e 77 . $C= 1 \times 10^{-3}$ mol.L ⁻¹ . $V= 100$ mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	142
Figura 115	VC do aduto 42 e suas poliaminas derivadas 62 e 78 . $C= 1 \times 10^{-3}$ mol.L ⁻¹ . $V= 100$ mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	142
Figura 116	VC do aduto 44 e suas poliaminas derivadas 63 e 79 . $C= 1 \times 10^{-3}$ mol.L ⁻¹ . $V= 100$ mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	143
Figura 117	VC do aduto 46 e suas poliaminas derivadas 64 e 80 . $C= 1 \times 10^{-3}$ mol.L ⁻¹ . $V= 100$ mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	143
Figura 118	VC do aduto 47 e suas poliaminas derivadas 65 e 81 . $C= 1 \times 10^{-3}$ mol.L ⁻¹ . $V= 100$ mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	144
Figura 119	VC do aduto 48 e suas poliaminas derivadas 66 e 82 . $C= 1 \times 10^{-3}$	144

	mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	
Figura 120	VC do aduto 49 e suas poliaminas derivadas 67 e 83 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	145
Figura 121	VC do aduto 50 e suas poliaminas derivadas 68 e 84 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	145
Figura 122	VC do aduto 52 e suas poliaminas derivadas 69 e 85 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	146
Figura 123	VC do aduto 53 e suas poliaminas derivadas 70 e 86 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	146
Figura 124	VC do aduto 54 e suas poliaminas derivadas 71 e 87 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	147
Figura 125	VC do aduto 56 e suas poliaminas derivadas 72 e 88 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	147
Figura 126	VC do aduto 57 e suas poliaminas derivadas 73 e 89 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	148
Figura 127	VC do aduto 38 e suas poliaminas derivadas 60 e 76 . C= 1x10 ⁻³ mol.L ⁻¹ . V= 100 mV.s ⁻¹ . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP 0,1 mol.L ⁻¹ . E (V) vs Ag/AgCl/Cl ⁻ (0,1 mol.L ⁻¹)	148
Figura 128	Diagrama de Nyquist e seu circuito equivalente com efeito da impedância difusional	152
Figura 129	Diagrama de Bode representando a impedância de um sistema eletroquímico de corrosão (em função da frequência angular)	153
Figura 130	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 60-64	154
Figura 131	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 64,65 e 66	156
Figura 132	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 61, 67 e 68	157
Figura 133	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 60, 63 e 68	158
Figura 134	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 69, 70 e 71	159
Figura 135	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 72, 73 e 74	160
Figura 136	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 60, 63 e 74	161
Figura 137	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 49, 52 e 57	162
Figura 138	Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos 83, 85 e 89	163
Figura 139	Circuito representativo para os compostos 52, 72 e 83	163
Figura 140	Circuito representativo para os demais compostos	163
Figura 141	Curvas de Tafel para as poliaminas derivadas da etilenodiamina	167
Figura 142	Curvas de Tafel para os inibidores comerciais	168

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Ciclo de replicação celular esquemático para a célula em mitose	5
Esquema 2	Classificação de agentes antineoplásicos	11
Esquema 3	Correlação da atividade dos agentes antineoplásicos com a fase do ciclo celular	12
Esquema 4	Inibidores da topoisomerase I	17
Esquema 5	Inibidores da topoisomerase II	17
Esquema 6	Estruturas químicas de diferentes inibidores catalíticos da DNA topoisomerase II	19
Esquema 7	Mecanismo de transferência de elétron para a avaria do DNA pela antraciclina	21
Esquema 8	Mecanismos de geração de radical hidroxil (HO [•])	22
Esquema 9	Mecanismo de redução das antraciclinas via dois elétrons	23
Esquema 10	Ciclo redox induzido por quinonas	25
Esquema 11	Estratégia para a síntese das poliaminas 60-90	57
Esquema 12	Estratégia para a síntese dos adutos 38-58	58
Esquema 13	Reação de Mannich genérica	59
Esquema 14	Formação da base de Mannich	59
Esquema 15	Formação geral de bases de Mannich derivadas da Lausona	60
Esquema 16	Mecanismo de formação de bases de Mannich derivadas da lausona	61
Esquema 17	Redução do grupamento nitro	113
Esquema 18	Formação das espécies reduzidas das quinonas	141

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estimativas para o ano 2010 de número de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária	2
Tabela 2	Principais classes de agentes antineoplásicos	12
Tabela 3	Análise de RMN ¹ H para o composto 42	66
Tabela 4	Análise de RMN ¹ H para o composto 44	68
Tabela 5	Análise de RMN ¹ H para o composto 46	70
Tabela 6	Análise de RMN ¹ H para o composto 48	73
Tabela 7	Análise de RMN ¹ H para o composto 49	75
Tabela 8	Análise de RMN ¹ H para o composto 50	77
Tabela 9	Análise de RMN ¹ H para o composto 52	79
Tabela 10	Análise de RMN ¹ H para o composto 53.1	82
Tabela 11	Análise de RMN ¹ H para o composto 54	84
Tabela 12	Análise de RMN ¹ H para o composto 56	86
Tabela 13	Análise de RMN ¹ H para o composto 57	88
Tabela 14	Análise de RMN ¹ H para o composto 58	90
Tabela 15	Potenciais de oxirredução para os compostos sintetizados	111
Tabela 16	Valores de condutividade e pH para os compostos sintetizados	111
Tabela 17	Valores de condutividade e pH para os adutos de Mannich	124
Tabela 18	Valores de resistência observados para os compostos 72 , 52 e 83	163
Tabela 19	Valores de resistência para as poliaminas derivadas da etilenodiamina	164
Tabela 20	Valores de resistência para os adutos 49 e 57 e para as poliaminas derivadas de 2-picolilamina 85 e 89	164
Tabela 21	Valores de resistência para os inibidores comerciais	165
Tabela 22	Porcentagem de inibição para as poliaminas derivadas da etilenodiamina obtida pela eq. 1	165
Tabela 23	Porcentagem de inibição para os adutos de Mannich obtida pela eq. 1	166
Tabela 24	Porcentagem de inibição para as poliaminas derivadas da 2-picolilamina obtida pela eq. 1	166
Tabela 25	Porcentagem de inibição para os inibidores comerciais	166
Tabela 26	Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição obtidas pela eq. 2 para as poliaminas derivadas da etilenodiamina	167
Tabela 27	Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição para os adutos de Mannich	168
Tabela 28	Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição para as poliaminas derivadas da 2-picolilamina	168
Tabela 29	Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição para os inibidores comerciais	168

LISTA DE ABREVIACÕES

INCA: Instituto Nacional do Câncer

SUS: Sistema Único de Saúde

DNA: *Deoxy Ribonucleic Acid* -Ácido desoxirribonucleico

RNA: *Ribonucleic Acid*- Ácido Ribonucleico

EC: *Enzyme Commission*- Comissão enzimática

TOPO: Topoisomerase

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

Put: Putrescina

Sd: Espermidina

Spm: Espermina

ODC: Ornitina Descarboxilase

LUMO: *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* -Orbital Molecular Desocupado de
Mais Baixa Energia

HOMO: *Highest Occupied Molecular Orbital*- Orbital Molecular Ocupado de Mais alta
Energia

DMFO: Difluoro metil ornitina

IV: Espectroscopia de Infra-vermelho

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

VC: Voltametria cíclica

DMSO: Dimetil sulfóxido

TBAP: *Tetra Butyl Ammonium Perchlorate*- Perclorato de Tetra Butil Amônio

EIS: *Electrochemical Impedance Spectroscopy*- Espectroscopia de Impedância
Eletroquímica.

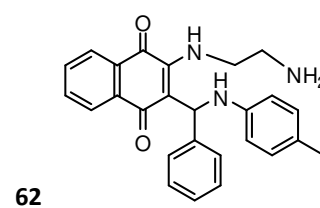
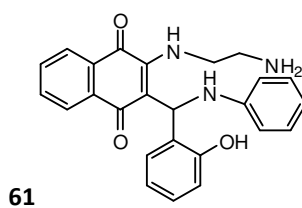
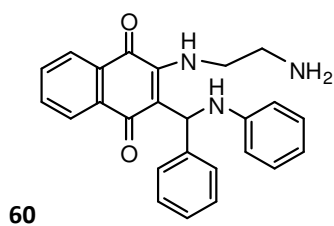
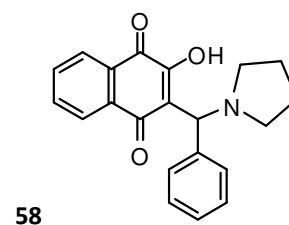
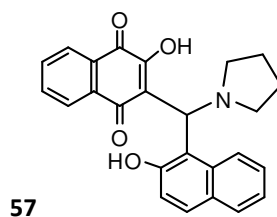
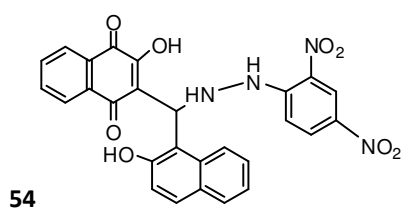
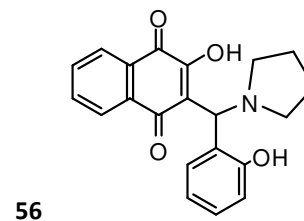
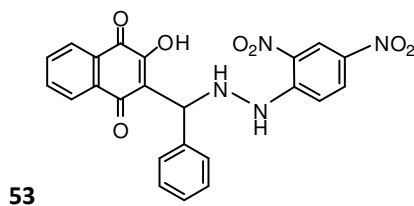
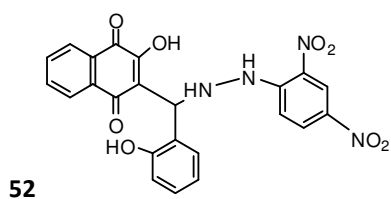
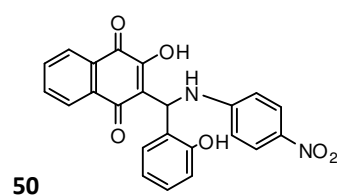
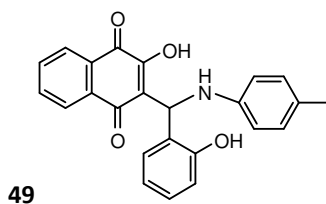
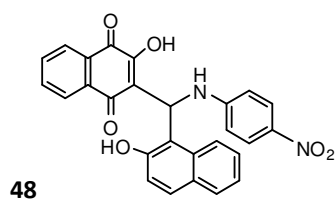
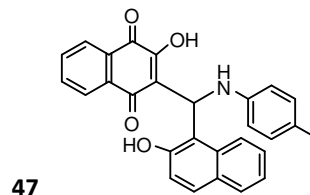
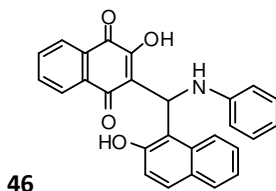
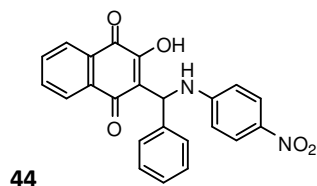
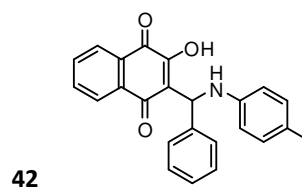
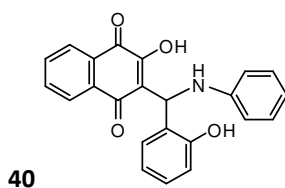
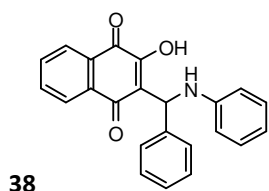
RESUMO

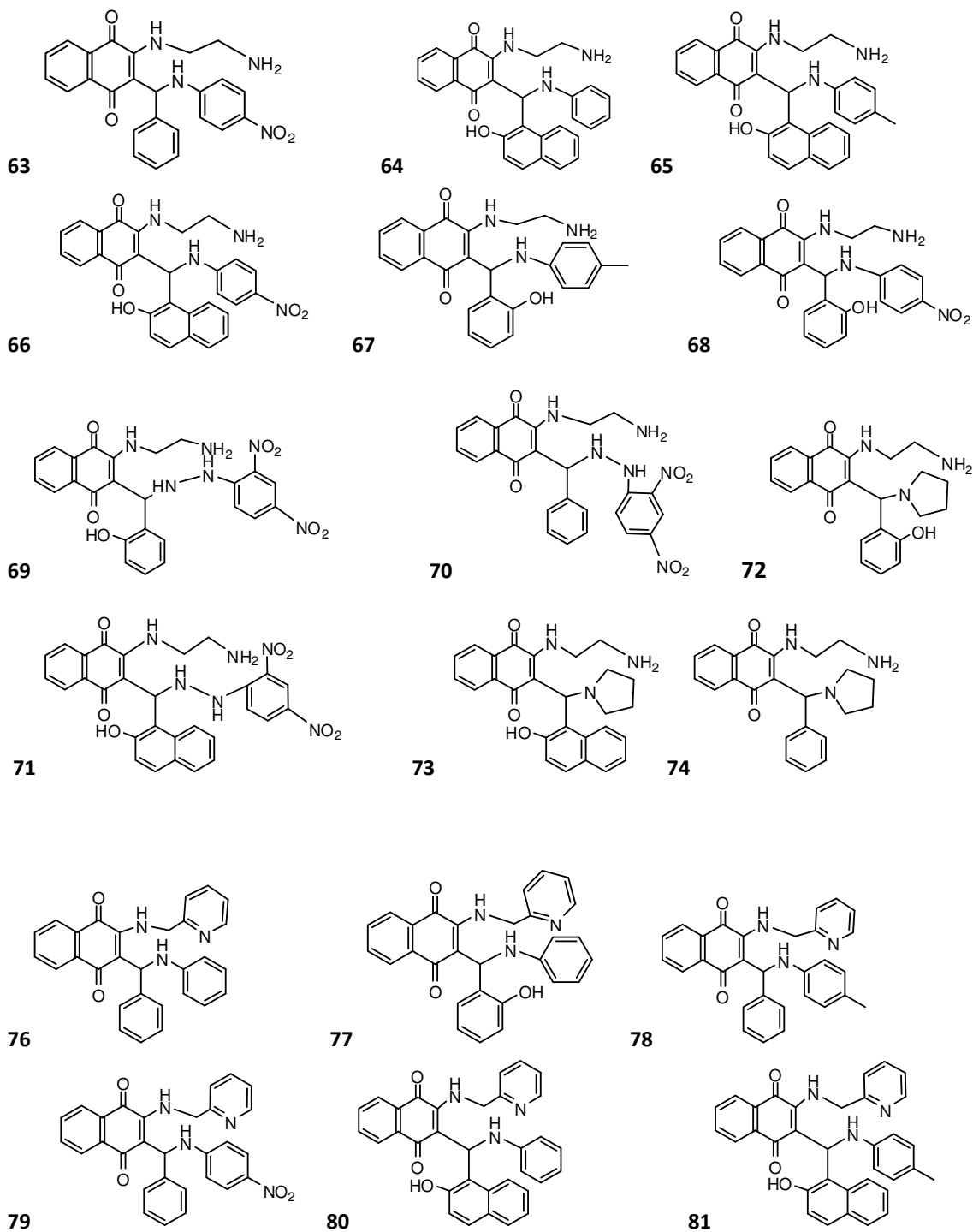
Neste trabalho foram desenvolvidas rotas sintéticas curtas e eficientes para o acesso a novas poliaminas naftoquinônicas **60-90** derivadas da lausona. Para tal, inicialmente foi feita uma reação de Mannich entre a lausona, os aldeídos benzóico, 2-hidroxibenzoico e o 2-hidroxinaftaldeído e diversas aminas primárias e secundárias, e ainda com a 2,4-dinitrofenilhidrazina, para obter os adutos de Mannich **38-58** em bons rendimentos. Posteriormente esses adutos foram submetidos a uma reação de substituição nucleofílica utilizando como nucleófilos a etilenodiamina e a 2-picolilamina. Os adutos de Mannich foram submetidos a um estudo de voltametria cíclica em meio aprótico e prótico iniciando a varredura em -0,170 V, primeiro vértice em 1,5 V e segundo vértice em -2,0 V. As velocidades escolhidas para os adutos foram: 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s⁻¹. O eletrólito de suporte utilizado foi o perclorato de tetrabutilamônio (TBAP). Em seguida nos adutos de Mannich **49**, **52** e **57** e nas poliaminas **60-74** derivadas da etilenodiamina, **83**, **85** e **89** derivadas da 2-picolilamina foram feitos os testes de inibição de corrosão utilizando-se uma cela eletroquímica de três eletrodos, com o eletrodo de referência de Ag/AgCl, o eletrodo auxiliar de platina e os eletrodos de trabalho do aço AISI 1045, de área de 1,327 cm². As medidas eletroquímicas foram realizadas em soluções contendo 150.000 ppm de íons cloreto e 5 ppm de íons sulfeto. Para cada molécula foram realizadas medidas de potencial de circuito aberto, por 3600 segundos, para determinar o potencial de corrosão (E_{corr}); medidas de varredura linear de potencial, ± 200 mV do E_{corr} , com velocidade de varredura de 1 mV s⁻¹, para determinar a taxa de corrosão em cada meio. Medidas de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE), com frequência de 10 kHz a 5 mHz e amplitude de 10 mV da condição de estabilização dos eletrodos, foram realizadas para complementar a caracterização do sistema em condições estacionárias. Os parâmetros do circuito equivalente foram obtidos pelo ajuste com o *software* FRA da AUTOLAB. Todas as poliaminas testadas, exceto a **74** e **83**, apresentaram taxas de inibição de corrosão superiores aos inibidores de corrosão comerciais testados (DSS, ETA e TEA). Todos os compostos sintetizados foram submetidos à avaliação antineoplásica, utilizando a técnica de viabilidade mitocondrial MTT, em células de câncer de ovário e leucemia humanos.

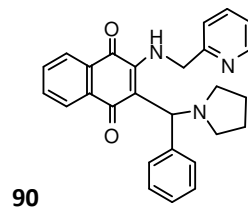
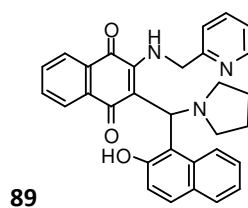
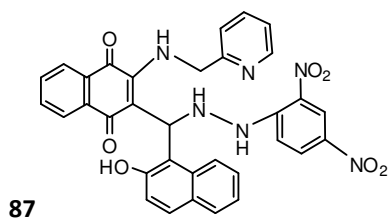
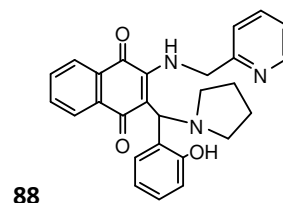
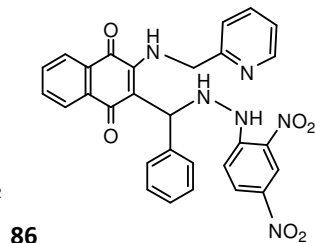
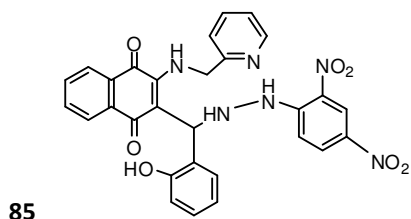
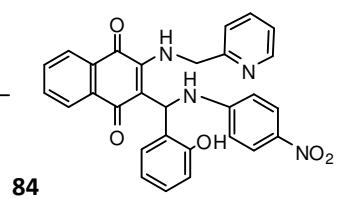
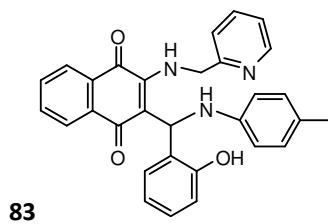
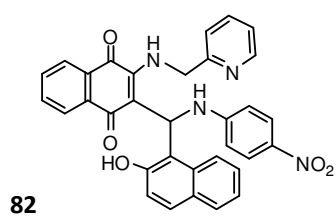
ABSTRACT

In this work we developed short and efficient synthetic routes for access to new polyamines naphthoquinone derivatives lawsone **60-90**. To this end, initially was made a Mannich reaction between lawsone, benzoic aldehydes, 2-hydroxybenzoic and 2-hydroxy-1-naphthaldheyde and various primary and secondary amines and also with 2,4-dinitrophenylhydrazine to get the Mannich adducts **38-58** in good yields. Later, these adducts were subjected to a nucleophilic substitution reaction using as the nucleophiles ethylenediamine and 2-picolilamine. The Mannich adducts were subjected to a study by cyclic voltammetry in aprotic and protic starting scanning -0.170 V, first vertex in V 1.5 and second vertex -2.0 V. The speeds chosen for the adducts were 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 and 200 mV.s⁻¹. The supporting electrolyte used was tetrabutylammonium perchlorate (TBAP). Then in the Mannich adducts **49, 52, 57** and **60-74** polyamines derived from ethylenediamine, **83, 85** and **89** derived from 2-picolilamine were made the tests of inhibition corrosion using a three electrode electrochemical cell with the reference electrode Ag / AgCl, auxiliary electrode platinum electrodes and working steel AISI 1045, area of 1.327 cm². The electrochemical measurements were performed in solutions containing 150 000 ppm of chloride ions and 5 ppm of sulfide ions. For each molecule was measured the open circuit potential, by $3600 / 2$, to determine the corrosion potential (E_{corr}) measures linear sweep of potential, ± 200 mV E_{corr} , with a scan rate of 1 mV s⁻¹, to determine the corrosion rate in each medium. Measurements of electrochemical impedance spectroscopy (EIS) with a frequency of 10 kHz to 5 mHz and amplitude of 10 mV of the condition of stabilization of the electrodes, were performed to further characterize the system in stationary conditions. The equivalent circuit parameters were obtained by fitting with the Autolab FRA software. All polyamines tested, except 74 and 83, showed higher corrosion inhibition than tested commercial corrosion inhibitors (DSS, ETA and TEA). All synthesized compounds were evaluated for antineoplastic tests, using the MTT mitochondrial viability in ovarian cancer cells and human leukemia.

LISTA DE COMPOSTOS







CAPÍTULO 1

I NTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

O câncer é certamente uma das mais temidas doenças pela sociedade. Aliados ao estigma de dor estão os alarmantes índices de mortalidade, que denotam a necessidade de recursos e esforços que viabilizem estratégias de prevenção e controle da doença. Uma vez elaboradas medidas preventivas baseadas no conhecimento acerca da distribuição espacial da doença, formulações de hipóteses causais e formação de um sistema estruturado de vigilância, esperam-se progressos que possam contribuir significativamente com a diminuição do número de óbitos decorrentes desta doença e assim, contribuir significativamente com a humanidade.

Para se ter uma idéia no ano 2008, a Agência Internacional de Pesquisas do Câncer (*IARC-INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER*) e a Organização Mundial de Saúde (*WHO - World Health Organization*) estimaram que ocorreriam 12,4 milhões de casos novos e 7,6 milhões de óbitos por câncer no mundo. Destes, os mais incidentes foram o câncer de pulmão (1,52 milhões de casos novos), mama (1,29 milhões) e cólon e reto (1,15 milhões). Devido ao mau prognóstico, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte (1,31 milhões), seguido pelo câncer de estômago (780 mil óbitos) e pelo câncer de fígado (699 mil óbitos)¹.

Segundo o INCA no Brasil, as estimativas, para o ano de 2010, válidas também para o ano de 2011, apontam para a ocorrência de 489.270 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina. Em 2010, são esperados 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de

próstata (52 mil), mama feminina (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil) (**Tabela 1**)¹.

Tabela 1: Estimativas para o ano 2010 de número de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária. (<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/>).

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa de Casos Novos		
	Masculino	Feminino	Total
Próstata	52.350	-	52.350
Mama Feminina	-	49.240	49.240
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.800	9.830	27.630
Cólon e Reto	13.310	14.800	28.110
Estômago	13.820	7.680	21.500
Colo do Útero	-	18.430	18.430
Cavidade Oral	10.330	3.790	14.120
Esôfago	7.890	2.740	10.630
Leucemias	5.240	4.340	9.580
Pele Melanoma	2.960	2.970	5.930
Outras Localizações	59.130	78.770	137.900
Subtotal	182.830	192.590	375.420
Pele não Melanoma	53.410	60.440	113.850
Todas as Neoplasias	236.240	253.030	489.270

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10
Fonte: Instituto Nacional de Câncer - INCA/MS

A palavra câncer tem origem latina (*cancer*) que significa carangueijo, alusão à forma como desenvolvem e se fixam os tumores, que são de difícil remoção assim como o crustáceo quando encontrado na areia. O termo *câncer* é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças, incluindo tumores malignos de diferentes localizações¹.

Os fatores de risco para a doença incluem agentes químicos (Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, hormônios, metais entre outros), físicos tais como: Raios ultravioleta (UV), radiação ionizante (Raios X, gama, outras partículas), biológicos (Vírus do papiloma, vírus de Epstein-Barr), fatores ambientais como o ambiente de trabalho em condições insalubres, os hábitos e estilos de vida e consumo de medicamentos, alimentos e bebidas. Em vinte por cento dos casos, há grande influência genética na formação dos tumores malignos.

O tumor se desenvolve a partir de uma única célula que sofre mutação, multiplica-se por mitoses e suas descendentes foram acumulando outras mutações até darem origem a uma célula cancerosa². Portanto a incidência destes tumores se caracteriza pela proliferação celular anormal, cuja denominação correta é neoplasia.

Uma vez alteradas as células, essas iniciam um crescimento descontrolado e uma multiplicação desordenada³. Esse aumento na quantidade de células implica na necessidade da nutrição destas células formadas (fenômeno denominado angiogênese). O acúmulo de massa destas células forma os tumores malignos. As células podem desprender-se dos tumores e encontrar prontamente um vaso linfático ou sanguíneo e assim, distribuir-se ao longo do corpo e dar origem a tumores em locais diferentes daqueles de origem (fenômeno denominado metástase)⁴ (**Figura 1**).

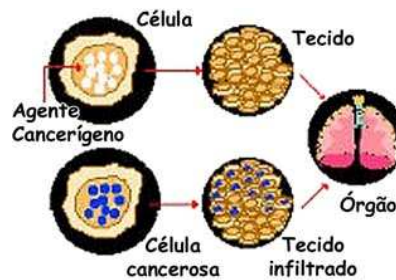


Figura 1: Metástase e a invasão celular¹.

Os tecidos invadidos podem perder suas funções, uma vez que as células cancerosas são em geral menos especializadas que as células normais. Como exemplos pode ser citada a comum alteração respiratória decorrente da invasão neoplásica no pulmão que pode acarretar em falência do órgão ou, em casos mais graves, a morte do paciente.

O processo de carcinogênese em geral se dá lentamente em um período que pode chegar a anos, até que uma célula dê origem a um tumor que possa ser detectado. Esse processo pode ser resumido em três etapas ou estágios.

- Estágio de iniciação: primeiro estágio desenvolvido. Os fatores de estresse acima mencionados alteram de modo irreversível a composição ou estrutura básica do componente nuclear do DNA. A doença não pode ser detectada clinicamente.
- Estágio de promoção: neste estágio ocorre a alteração da expressão do gene, a expansão clonal seletiva e a proliferação das células que sofreram iniciação. A progressão é caracterizada por alterações moleculares adicionais, um aumento da massa tumoral primária, desprendimento de células dessa massa entre outras ocorrências. A célula é tornada em maligna de forma lenta e gradual.
- Estágio de propagação: neste último estágio, marcado pela irreversibilidade, ocorre a multiplicação descontrolada das células e a doença é detectada clinicamente.

A denominação do tipo de câncer decorre do local de origem do tumor e não diretamente do local onde se encontra, devido à metástase. Praticamente todos os tipos de câncer se incluem nas denominações abaixo, na qual o prefixo oma tem o significado literal de tumor ⁴.

1) Carcinomas: Os tipos mais comuns de câncer, originandos de células de revestimento, incluindo a pele (ectodermas) e uma série de revestimentos internos (endodermas), como os da boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, intestino, bexiga, útero e ovários, e os revestimentos dos dutos mamários, próstata e pâncreas. Há também os carcinosarcomas, tumores geralmente de alta malignidade, derivados de dois tipos de tecidos embrionários e os teratomas, derivados de três tipos de tecidos embrionários¹.

2) Sarcomas: Tumores do osso, cartilagem, gordura, músculo, vasos sanguíneos, ou de tecidos moles. O termo advém do termo grego que significa "crescimento carnoso". Os tumores ósseos também são chamados de sarcomas embora estejam noutra categoria devido às suas características clínicas, microscópicas e por terem um tipo de tratamento diferente.

3) Linfomas: São doenças malignas que surgem de células linfocitárias. Estas células estão localizadas principalmente nos linfonodos (gânglios). A definição de linfoma abrange um grupo heterogêneo de doenças que apesar do grande número de aspectos comuns, têm diferenças quanto à epidemiologia, histologia e prognóstico. Dependendo da histologia, dividem-se dois grupos: os linfomas Hodgkin (LH) e os linfomas não-Hodgkin (LNH).

4) Leucemia: cânceres dos leucócitos, os glóbulos brancos que estão nos gânglios linfáticos e na corrente sanguínea. As leucemias caracterizam-se, portanto, por uma proliferação anormal e desordenada de glóbulos brancos que provoca grandes alterações na contagem das células do sangue.

5) Mielomas: Malignidades nas células plasmáticas da medula óssea que produzem os anticorpos.

6) Tumores das células germinativas: Desenvolvem-se no interior de células responsáveis pela produção de espermatozoides e óvulos (testículos e ovários).

7) Melanomas: Tumor maligno da pele de pior prognóstico, podendo apresentar repercussão intra-oral. Apresenta alto potencial de produzir metástases enviando células tumorais para outros órgãos, onde se desenvolvem e multiplicam apresentando

como células precursoras os “melanócitos”, responsáveis pela produção do pigmento que dá a cor da pele. Pode se originar da pele saudável ou de lesões pigmentadas pré-existentes ⁶.

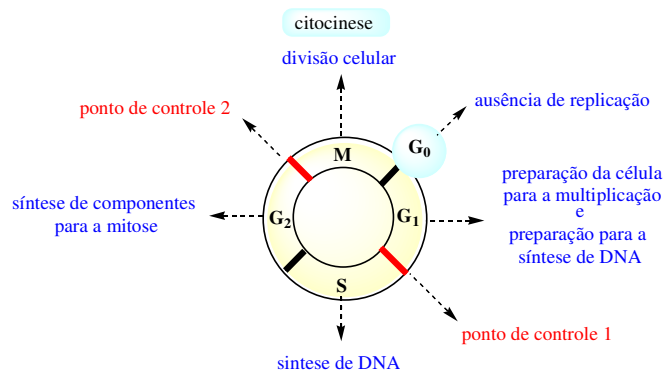
8) Gliomas: Originam-se a partir de células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal. Raramente ocorre metástase.

9) Neuroblastomas: tumor que se desenvolve a partir de um tecido neural embrionário (fetal). É um **tumor** pediátrico (8 milhões de crianças até 15 anos de idade por ano; 80% dos casos com até 4 anos de idade) derivado de células malignas embrionárias advindas de células neuronais primordiais, desde gânglios simpáticos até medula adrenal e outros pontos.

I.2 – O CICLO CELULAR

Conhecer os processos básicos da proliferação celular é fundamental para compreender os mecanismos de ação dos agentes utilizados no tratamento do câncer. As células de um tecido normalmente encontram-se em uma das seguintes fases: Divisão ativa (ciclagem), diferenciação (morte) e latenciação (podem se dividir ativamente, desde que as condições ambientais assim permitam). As células em proliferação sofrem vários eventos que constituem o ciclo celular, durante o qual a célula multiplica todos os seus componentes e, a seguir, divide-se em duas células-filhas idênticas.

O ciclo celular (**Esquema 1**) consiste na intérfase e na fase mitótica, que inclui a mitose e a divisão celular (citocinese).



Esquema 1: Ciclo de replicação celular esquemático para a célula em mitose.

A vida de uma célula começa no momento em que a divisão celular que a originou acaba e o momento em que ela mesma se divide ou morre (toda a atividade celular cessa).

A intérfase (ou interfase) é o período do ciclo celular em que a célula aumenta o seu volume e duplica o seus cromossomos. É erroneamente considerado como o "descanso" da célula. Divide-se em três fases: **G₁**(produção de RNA mensageiro), **S**(duplicação do DNA) e **G₂** (síntese proteica).

- *Fase G₁*

Nesta fase sintetizam-se muitas proteínas, enzimas e RNA. Verifica-se também a formação de organitos celulares e, conseqüentemente, observa-se um crescimento celular.

- *Fase S*

É nesta fase que ocorre a auto-replicação das moléculas de DNA (diz-se no plural porque para cada cromossomo existe uma molécula de DNA)

A partir deste momento os cromossomos passam a possuir dois cromátídeos ligados por um centrômero.

- *Fase G₂*

Neste período dá-se a síntese de moléculas necessárias à divisão celular (como os centríolos).

Vale ressaltar que as fases G e S possuem estas denominações em decorrência de abreviações do inglês - G para *gap* (intervalo) e S para *synthesis* (síntese).

Nesse período de intérfase, todas as outras atividades celulares estão ocorrendo. Nas células jovens, que se dividem com maior freqüência, a intérfase é mais curta. Nas células adultas, diferenciadas e com menor capacidade de divisão, a intérfase é mais longa. Porém a interfase não é apenas uma simples fase, ela é uma das mais importantes fases para que ocorra a mitose. Após a intérfase a célula entra em divisão celular (mitose).

1.2.1 Fase mitótica

A fase mitótica divide-se em duas fases: a Mitose (ou cariocinese) e a Citocinese.

Na mitose ocorre a divisão nuclear (nas células eucarióticas). É um processo contínuo e onde se observa a distinção de quatro fases:

- **Prófase**

É a etapa mais longa da mitose;

Os filamentos de cromatina enrolam-se, tornando-se cada vez mais curtos, possibilitando assim a sua visualização no Microscópico óptico;

Os dois pares de centríolos afastam-se em sentidos opostos, entre eles forma-se o fuso acromático (sistema de microtúbulos proteicos que se agrupam e formam fibrilas);

Quando os centríolos alcançam os pólos da célula o Invólucro nuclear quebra e os nucléolos desaparecem.

- **Metáfase**

Os Cromossomos atingem a máxima condensação;

O fuso acromático completa o desenvolvimento e algumas fibrilas ligam-se aos centrómeros (as outras ligam os dois centríolos);

Os Cromossomos encontram-se alinhados no plano equatorial (plano equidistante dos dois pólos da células) constituindo a Placa equatorial.

- **Anáfase**

A anáfase começa pela duplicação dos centrómeros, libertando as cromátides-irmãs que passam a ser chamadas de cromossomos-filhos. A anáfase é uma fase rápida, caracterizada pela migração dos cromossomos para os pólos do fuso.

As fibrilas encurtam-se e começam a afastar-se;

Dá-se a clivagem dos centrómeros. Os cromatídios que antes pertenciam ao mesmo cromossoma, agora separados, constituem dois cromossomas independentes.

- **Telófase**

A membrana nuclear forma-se à volta dos cromossomas de cada pólo da célula, passando a existir assim dois núcleos com informação genética igual;

Os nucléolos reaparecem;

O fuso mitótico dissolve-se;

Os Cromossomos descondensam e tornam-se menos visíveis;

A citocinese corresponde à divisão celular e, conseqüentemente, à individualização das duas células-filhas; A citocinese difere se a célula for animal ou vegetal.

Na célula animal a citocinese consiste no estrangulamento do citoplasma. No fim da mitose formam-se, na zona do plano equatorial, um anel contráctil de filamentos proteicos que, na citocinese, contraem-se e levam a membrana plasmática para dentro até que as duas células-filhas se separam.

Na célula vegetal a parede celular não permite o estrangulamento do citoplasma; Ao invés disso é formada na região equatorial uma nova parede celular. Para isso vesículas provenientes do complexo de Golgi alinham-se no plano equatorial e formam uma estrutura que é a membrana plasmática das células filhas. Mais tarde, por deposição de fibrilas de celulose forma-se nessa região a parede celular.

1.2.2 Regulação do ciclo celular

A cada divisão celular, estamos expostos a sofrer o efeito dos inúmeros carcinógenos ambientais. No entanto, o aparecimento e desenvolvimento de um clone de células tumorais é um evento relativamente raro. Isto ocorre porque a célula necessita romper uma série de barreiras fisiológicas para se tornar cancerígena. As barreiras mais primárias são os próprios pontos de controle do próprio ciclo celular. Na **figura 2**, esquematizam-se alguns destes pontos de controle.

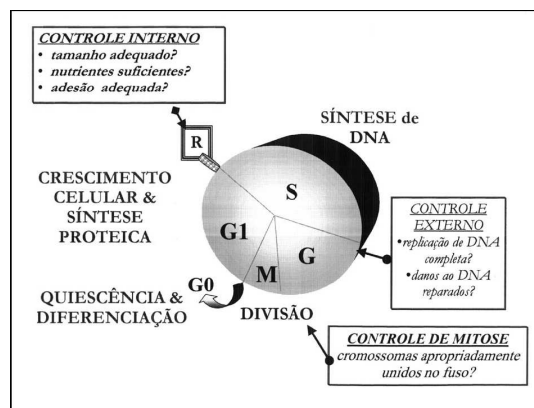


Figura 2: Pontos de controle do ciclo celular.

A divisão celular normal é positivamente regulada ou estimulada através de vias sinalizadoras.

Estas vias respondem a fatores extracelulares, os quais agem através de uma seqüência de proteínas – por exemplo: receptores → proteína G → proteíno-quinases → fatores de transcrição. A progressão pelo ciclo celular a seguir é, em parte, controlada, por uma série de proteínas chamadas “quinases dependentes de ciclinas” (CDKs), particularmente nas transições de fases, tanto de G1 para S quanto de G2 para M⁷. Os níveis de ciclinas oscilam durante as fases do ciclo, determinando o momento apropriado de sua ligação com CDKs. Este grupo de enzimas, por sua vez, fosforila uma

série de substratos-chave que permitirão a progressão de uma fase a outra do ciclo celular, como exemplificamos através de esquema na **figura 3**.

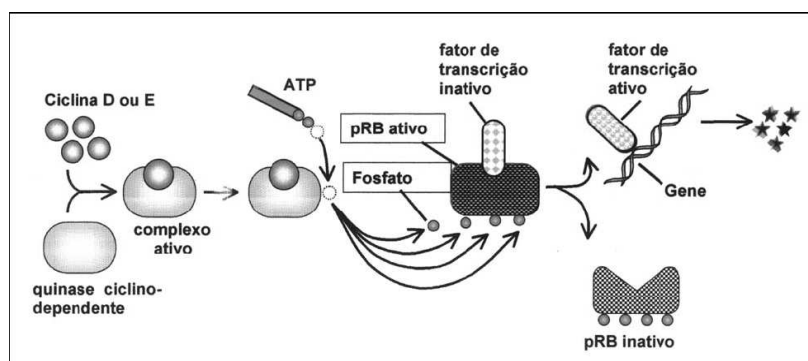


Figura 3: Progressão do ciclo celular.

Por outro lado, um grupo de inibidores do ciclo atuam impedindo ou regulando negativamente as vias sinalizadoras de tal progressão no ciclo de divisão celular. À semelhança dos fatores estimuladores que levam à produção de ciclinas/CDKs, os reguladores negativos ativarão inibidores dos CDKs: os CDKIs. Podemos distinguir duas famílias de CDKIs, de acordo com seu mecanismo de ação, homologia e CDK alvo: 1) o grupo do p21, p27 e p57) o grupo do p16, p15, p18 e p19. Anormalidades tanto nos genes estimuladores de divisão celular (chamados de oncogenes), como nos protetores ou bloqueadores do ciclo celular (chamados de genes supressores tumorais), podem conferir a uma célula vantagens de crescimento e desenvolvimento sobre as células normais. Cada uma das proteínas envolvidas no ciclo celular é codificada por um gene. Mutações nestes genes podem levar à desregulação do ciclo celular.

I.3 – QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das

observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas¹.

Erlich no início do século introduziu o termo quimioterapia, para descrever o uso de substâncias químicas sintéticas capazes de destruir agentes infecciosos. Em uma abordagem contemporânea, a definição do termo é ampliada para incorporar os antibióticos e a quimioterapia do câncer, no qual são utilizadas substâncias denominadas antineoplásicos. Estes agentes quimioterápicos são utilizados para uma variedade de propósitos, cuja administração da droga pode estar relacionada com a cura de um câncer específico, na sensibilização de tumores à terapia de radiação, na redução do tamanho do tumor para posterior cirurgia ou para destruir metástases microscópicas após a remoção do tumor.

Os agentes utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares¹. Os citotóxicos não são letais às células neoplásicas de modo seletivo. As diferenças existentes entre o crescimento das células malignas e os das células normais e as pequenas diferenças bioquímicas verificadas entre elas provavelmente se combinam para produzir seus efeitos específicos. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia e o uso clínico desses fármacos exige que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade, na procura de um índice terapêutico favorável.

No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, ao contrário das células anaplásicas, é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação da medula óssea e da mucosa do tubo digestivo. Por este motivo, a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos¹.

Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática da droga. A toxicidade é variável para os diversos tecidos e depende da droga utilizada. Nem todos os quimioterápicos ocasionam

efeitos indesejáveis tais como mielodepressão, alopecia e alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia).

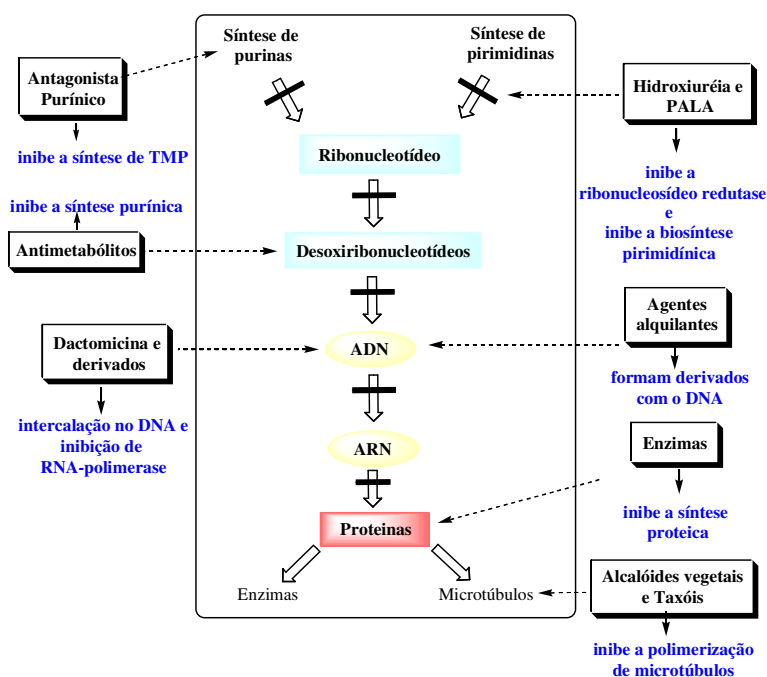
As doses para pessoas idosas e debilitadas devem ser menores, inicialmente, até que se determine o grau de toxicidade e de reversibilidade dos sintomas indesejáveis.

O quadro abaixo mostra exemplos de efeitos tóxicos dos quimioterápicos, conforme a época em que se manifestam após a aplicação.

Cotidianamente são pesquisados novos medicamentos em busca da redução de toxicidade de alguns quimioterápicos, visando a manutenção da quimioterapia.

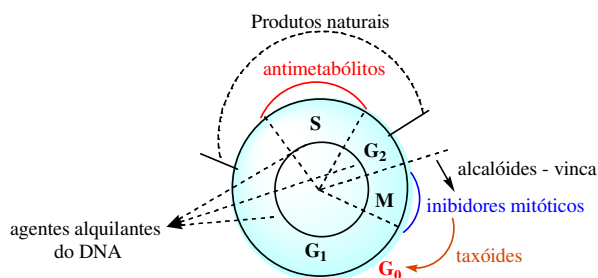
Vale ressaltar, porém, que a maioria desses medicamentos e métodos tem se mostrado inacessível à maioria dos pacientes, mais por seus custos do que por sua disponibilidade (comercial, institucional ou de doadores de órgãos); além do que eles também podem desencadear efeitos tardios ainda não totalmente conhecidos nem bem controlados.

É preciso salientar que uma alternativa interessante é a realização de um estudo que permita a elaboração de agentes antineoplásicos, considerando-se as estruturas e grupos funcionais de moléculas contidas nestes medicamentos. Sabe-se, contudo, que o volume imenso de agentes utilizados atualmente torna a classificação indireta, que realiza-se mediante à ação do medicamento nas diversas etapas da síntese do DNA (**Esquema2**).



Esquema 2: Classificação de agentes antineoplásicos.⁴

Uma correlação simplificada pode ser estabelecida do ciclo celular com os tipos de agentes quimioterápicos antineoplásicos mais comuns, como mostra o **esquema 3**.



Esquema 3: Correlação da atividade dos agentes antineoplásicos com a fase do ciclo celular.

Muitos fármacos eficazes contra o câncer exercem a sua ação sobre as células que se encontram no ciclo celular e são denominados fármacos ciclo-celular específicos (CCS – *cell cycle-specific*). Um segundo grupo de agentes, denominados fármacos ciclo-celular não específicos (CCNS – *cell cycle-nonspecific*), tem a capacidade de exterminar as células tumorais independentemente de estarem atravessando o ciclo ou de estarem em repouso no compartimento G₀.

Tabela 2: Principais classes de agentes antineoplásicos.

Agentes Ciclo- Celulares Específicos	Agentes Ciclo-Celulares Não Específicos
1. Agentes antimetabólicos	2. Produtos Naturais
1.1 Análogo do ácido fólico	1.1 Antibióticos naturais
1.2 Antagonistas das pirimidinas	2. Complexos de coordenação da platina
1.3 Análogos das purinas	2.1 Cisplatina
2. Agentes hormonais	2.2 Carboplatina
2.1 Adrenocorticosteróides	3. Agentes alquilantes diversos
2.2 Progestinas	3.1 Mostardas nitrogenadas
2.3 Estrogênios	3.2 Triazenos
3. Alcalóides	
4. Enzimas	

Diversos fármacos antitumorais muito utilizados clinicamente são substâncias que apresentam mecanismo de ação ciclo-celular não específico e relacionado ao DNA. Dentro dessa subclasse é possível fazer uma subclassificação desses agentes em relação ao mecanismo de ação no DNA: a) inibidores da síntese de nucleotídeos, através do uso dos análogos das bases nitrogenadas; b) os agentes alquilantes, que tem efeito direto no DNA; c) ligantes que interagem na fenda menor do DNA; d) substâncias que alteram as propriedades de pareamento das bases, chamadas de intercaladores; e) inibidores da DNA-girase.

1.3.1 Alquilantes

Os agentes alquilantes são capazes de substituir um átomo de hidrogênio por um grupo alquil. Estes compostos se ligam ao DNA e impedem a separação dos dois filamentos do DNA, o que é indispensável à replicação. Eles afetam as células em todas as fases do ciclo celular inespecificamente.

Apesar de efetivos como agentes isolados para inúmeras formas de câncer, eles raramente produzem efeito clínico ótimo sem a combinação com outros agentes fase-específicos do ciclo celular. As principais drogas empregadas dessa categoria incluem a mostarda nitrogenada, a mostarda fenil-alanina, a ciclofosfamida, o bussulfam, as nitrosuréias, a cisplatina e o seu análogo carboplatina, e a ifosfamida.

1.3.2 Antimetabólitos

Os antimetabólitos afetam as células por inibição da biossíntese dos componentes essenciais ao DNA e ao RNA. Deste modo, impedem a multiplicação e o funcionamento normal da célula. Esta inibição da biossíntese pode ser dirigida às purinas (como é a ação dos quimioterápicos 6-mercaptopurina e 6-tioguanina), à produção de ácido timidílico (5-fluoruracil e metotrexato) e a outras etapas da síntese de ácidos nucleicos (citosina-arabinosídeo C). Os antimetabólitos são particularmente ativos contra células que se encontram na fase de síntese do ciclo celular (fase S). A duração da vida das células tumorais suscetíveis determina a média de destruição destas células, as quais são impedidas de entrar em mitose pela ação dos agentes metabólicos que atuam na fase S. Como pode ser deduzido, as diferenças entre a cinética celular de cada tipo de tumor pode ter considerável efeito na clínica, tanto na indicação quanto no esquema de administração desses agentes.

1.3.3 Antibióticos

Pertencem a um grupo de substâncias de estrutura química variada que não atuam especificamente sobre uma determinada fase do ciclo celular, ainda que interajam com o DNA e inibam a síntese de proteínas. De forma geral, apresentam anéis insaturados que permitem a incorporação do excesso de elétrons e a conseqüente produção de radicais livres. Podem apresentar outro grupo funcional que lhes acrescenta novos mecanismos de ação, como alquilação (mitomicina C), inibição enzimática (actinomicina D e mitramicina) ou inibição da função do DNA por intercalação (bleomicina, daunorrubicina, actinomicina D e adriamicina e seus análogos mitroxantona e epirubicina). Como todos os quimioterápicos, os antibióticos atuam tanto sobre as células normais como sobre as malignas. Por isso, também apresentam efeitos colaterais indesejáveis.

1.3.4 Inibidores mitóticos

Estes compostos atuam sobre a proteína tubulina, que forma os microtúbulos que constituem o fuso espiralar (pelo qual migram os cromossomos), o que acarreta na paralisação da mitose na metáfase. Deste modo, os cromossomos ficam impedidos de migrar, ocorrendo a interrupção da divisão celular. Esta função tem sido útil na "sincronização" das células quando os inibidores mitóticos são combinados com agentes específicos da fase S do ciclo. Devido ao seu modo de ação específico, os inibidores mitóticos devem ser associados a outros agentes para maior efetividade da quimioterapia. Neste grupo de drogas estão incluídos os alcalóides da vinca rósea (vincristina, vimblastina e vindesina) e os derivados da podofilotoxina (o VP-16, etoposídeo; e o VM-26, teniposídeo).

1.3.5 – Inibidores das topoisomerases I e II

As topoisomerases são proteínas expressas por todas as células e podem associar-se ao DNA genômico, mitocondrial e cloroplástico. Uma característica comum é o seu mecanismo de ação: após efetuarem um corte temporário na molécula-alvo de DNA, promovem a passagem da cadeia complementar ou de uma molécula vizinha pelo espaço criado. O corte é mantido pela ligação da tirosina do centro catalítico da topoisomerase à extremidade da cadeia clivada, através de uma ligação fosfodiéster.

Após diminuir o *stress* torsional ou resolver a complexidade topológica que desencadeou o seu recrutamento, a topoisomerase que formava o complexo de clivagem com o DNA clivado, religa as extremidades livres, libertando-se. De acordo com o tipo de corte que executam na molécula de DNA, as topoisomerases celulares dividem-se em duas famílias: topoisomerases de tipo I (EC 5.99.1.2) que efetuam o corte de uma única cadeia e as topoisomerases de tipo II (EC 5.99.1.3) que clivam as duas cadeias do DNA-alvo. Esta diferença catalítica resulta em diferentes competências no interior da célula; enquanto as topoisomerases de tipo I relaxam super-enrolamentos positivos e negativos, as topoisomerases de tipo II resolvem, adicionalmente, catenanos e laços.

Desta forma, as topoisomerases de tipo II podem substituir as topoisomerase de tipo I, não se verificando o inverso.

As isomerase TOPO I e/ou TOPO II são necessárias para a replicação do DNA e transcrição do RNA. A TOPO II é necessária para a finalização da mitose, e exerce um papel crucial na estrutura terciária da cromatina. Duas isoformas de isomerase II foram isoladas: a TOPO II α é estritamente regulada pelo ciclo celular (aumenta na fase S e mais ainda na fase M) e largamente localizada nas células em multiplicação e tecidos, já a TOPO II β é predominantemente localizada no cérebro, principalmente no cerebelo e parece agir como um tipo de *back-up* da II α para a célula, e está mais associada à diferenciação celular do que à proliferação. De maneira semelhante à TOPO II α , a TOPO I está em elevada concentração em células neoplásicas, independentemente de um aumento da proliferação.

A classe topoisomerase I resolve o problema da tensão causada durante o enrolamento e desenrolamento do DNA. Essa enzima se enrola em torno do DNA e faz um corte na fita única. Com esse ponto danificado, a enzima permite que a hélice possa girar. Uma vez o DNA relaxado, a topoisomerase reconecta a fita quebrada, restaurando a dupla hélice do DNA.

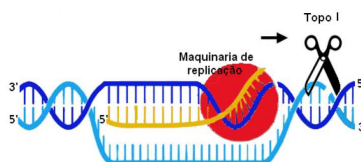
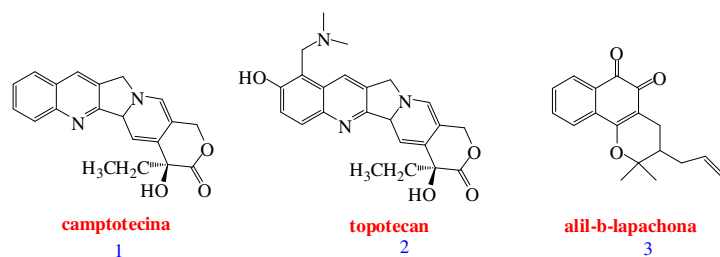


Figura 4: Papel funcional da topoisomerase I durante a replicação celular.

A topoisomerase classe II é uma enzima especializada em desenrolar o DNA dentro do núcleo. No momento da divisão celular, é necessário que ocorra a separação das duas cópias de cada cromossomo. Neste processo, as duas cópias podem se emaranhar e a TOPO II auxilia o processo de separação.

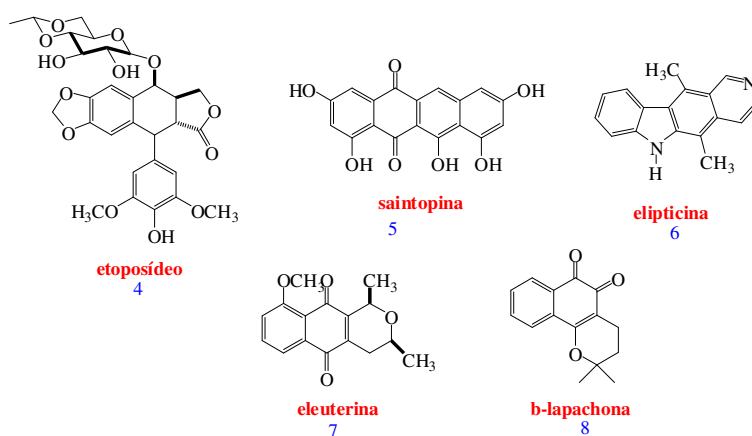
Naturalmente, essas enzimas se assentam na estrutura do DNA, realizando cortes localizados permitindo que funções de transcrição, reparação, replicação e estruturação do cromossomo ocorram normalmente. Após essa abertura, as células se dividem seguindo apuradas etapas. Na primeira etapa, conhecida como G₁ (ou Gap 1) a célula copia o DNA para seus cromossomos num estágio chamado síntese (ou S). Em seguida, numa segunda etapa chamada G₂, a célula se divide e um segundo conjunto idêntico de cromossomos vai para a célula filha. Durante esses estágios, a célula possui um mecanismo conhecido como ponto de checagem, quando há a conferência se o novo conjunto de cromossomos é idêntico ao antigo. Quando essa checagem não confere, o processo de divisão é interrompido à espera de reparo. Se o dano no cromossomo for muito grande, sem possibilidade de reparo, a célula interrompe seu ciclo vital cometendo suicídio, fenômeno conhecido como apoptose. As células cancerosas não possuem os pontos de checagem G₁ e G₂, logo não há indução de apoptose, e conseqüentemente ocorre um acúmulo de danos genéticos. Nessas condições, qualquer agente (ou inibidor) que afete nas neoplasias o complexo topoisomerase-DNA poderia induzir esse processo letal.

As substâncias que atuam nas topoisomerases podem ser divididas em duas classes, de acordo com o seu mecanismo de ação: as substâncias estabilizadoras do complexo topoisomerase-DNA e os fármacos inibidores catalíticos da topoisomerase. Os inibidores das topoisomerases, pelo mecanismo de estabilização do complexo topoisomerase-DNA, são mais numerosos. Dentre os vários inibidores já existentes, pode-se destacar a camptotecina e seus análogos sintéticos, e a alil- β -lapachona), que atuam inibindo a ação da topoisomerase I (**Esquema 4**). Esses inibidores estabilizam o complexo enzima-DNA após o estágio do corte e antes do DNA ser recomposto. Portanto, o DNA e a enzima não podem prosseguir com suas funções normais.



Esquema 4: Inibidores da topoisomerase I.

Ainda atuando pelo mecanismo de estabilização transitória do complexo enzima-DNA, chamado complexos cliváveis, estão as drogas que atuam na topoisomerase II, cujo mecanismo de ação consiste na formação de um complexo ternário droga-DNA-topoisomerase II reversível não-produtivo, ou seja, não-clivável. Uma racionalização para a ação dessas substâncias, consiste na colisão do complexo ternário com o complexo de transcrição e replicação. Nessa colisão, o complexo ternário pode perder a sua reversibilidade e promover a quebra letal das duas tiras do DNA. Várias substâncias estão relatadas na literatura como tendo atividade inibidora da topoisomerase II: a b-lapachona, a elipticina e diversos derivados, e as quinonas saintopina e eleuterina, mostradas no **esquema 5**⁵.



Esquema 5: Inibidores da topoisomerase II.

A inibição da topoisomerase II é a mais desafiadora, pois foge um pouco do modelo clássico no qual um ligante interage com um receptor. A **figura 5** mostra a formação dos complexos topoisomerases I e II com o DNA, seguida da interação com um inibidor que congela o complexo DNA-topoisomerase levando à sua fragmentação e, conseqüentemente, à morte celular. Os inibidores não agem na formação do

complexo topoisomerase-DNA, ao contrário, eles não deixam as topoisomerases reconectarem-se ao DNA e desfazerem o complexo, mantendo a topoisomerase ligada ao DNA. Outros fatores celulares percebem o dano e sinalizam a deflagração da apoptose⁵.

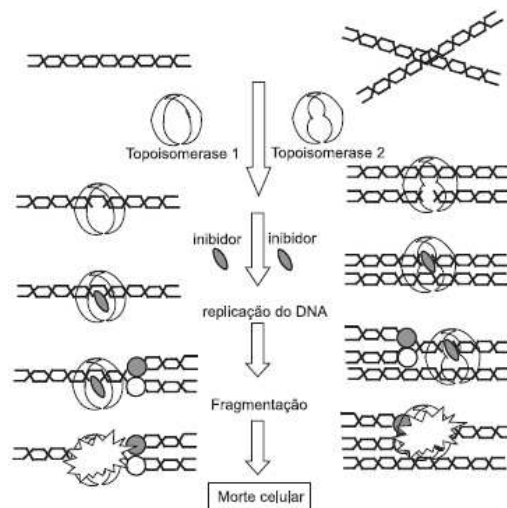
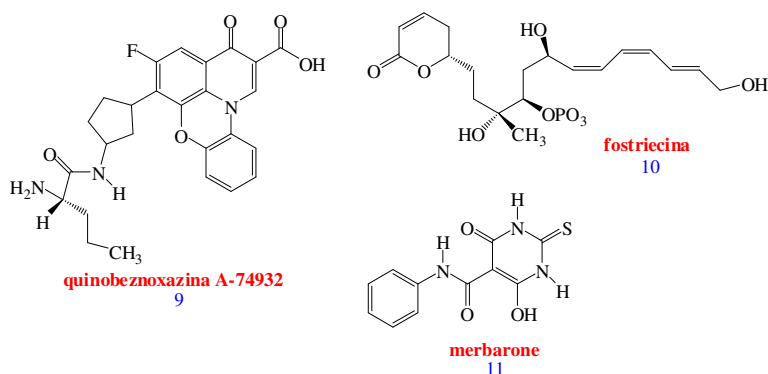
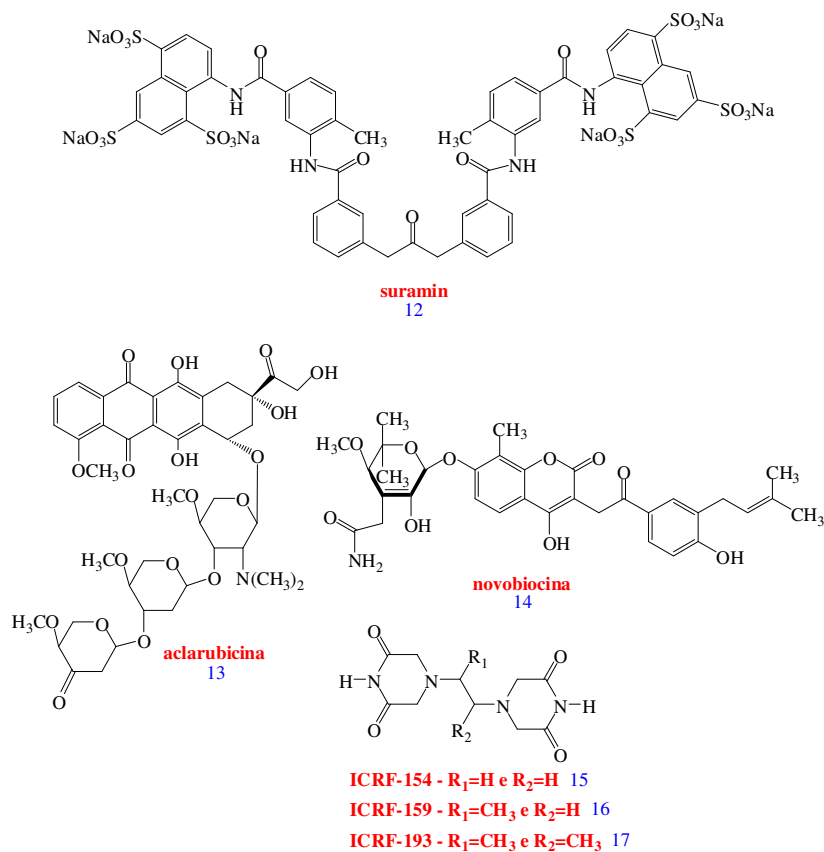


Figura 5: Esboço das alterações nas ações das topoisomerases⁵.

Uma segunda classe não menos importante, de inibidores da topoisomerase corresponde aos inibidores catalíticos. São assim denominados, um grupo quimicamente heterogêneo de compostos (**Esquema 6**), que agem em qualquer etapa do ciclo catalítico da topoisomerase II. Essas substâncias podem interferir na ligação entre o DNA e a topoisomerase II (aclarrubicina e o sumarin), inibindo a atividade ATPase da enzima (merbarone, ICRF-187 e compostos estruturalmente relacionados aos derivados bis-dioxopiperazinas) ou inibindo o sítio ligante da enzima ATP (novobiocina)⁵.





Esquema 6: Estruturas químicas de diferentes inibidores catalíticos da DNA topoisomerase II.

I.4 – Atividade farmacológica via ciclo redox

Dentre as classes de compostos mais estudados com potencial atividade antineoplásica encontra-se as quinonas em especial as antraciclina e naftoquinonas que além de funcionarem como intercaladores no DNA, também agem através da geração de radicais livres. Uma quinona pode ser definida como um composto oxigenado, formado a partir da oxidação de fenóis, que tem como característica a presença de duas carbonilas formando um sistema conjugado. Em função dos núcleos que as formam, pode ser dividida em:

- Benzoquinonas : Encontradas nos artrópodes e raramente nos vegetais superiores
- Naftoquinonas (são geralmente encontradas em plantas da

família bignoniáceas, gênero *Tabebuia Avellandae*, porém em quantidades pouco expressivas e esporadicamente em Angiospermas)

- Antraquinonas (antranóides derivados antracênicos ou derivados hidróxiantracênicos, abundantes na natureza e encontradas liquens, fungos e Angiospermas com destaque para as Rubiáceas, Fabáceas, Polygonáceas, Rhamnáceas, Liliáceas e Escrofulariáceas).

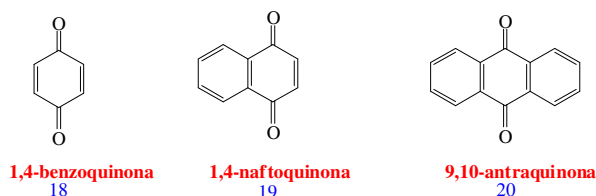


Figura 6: Algumas quinonas de distribuição natural.

As quinonas podem ser enzimaticamente reduzidas por um ou dois elétrons formando as espécies semiquinona e hidroquinona respectivamente. A semiquinona poderá reagir com o oxigênio molecular formando o superóxido (**Figura 7**). Caso haja um mecanismo eficiente para conversão da quinona à semiquinona (na presença do oxigênio) haverá a formação de um ciclo redox (que desencadeia o estresse oxidativo e a apoptose celular).

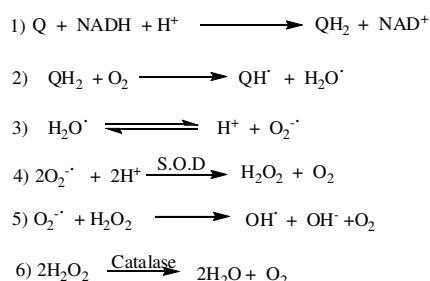


Figura 7: Atuação de quinonas na geração de espécies oxidantes reativas e destoxificação, pelo emprego das enzimas superóxido dsimutase (S.O.D) e catalase.

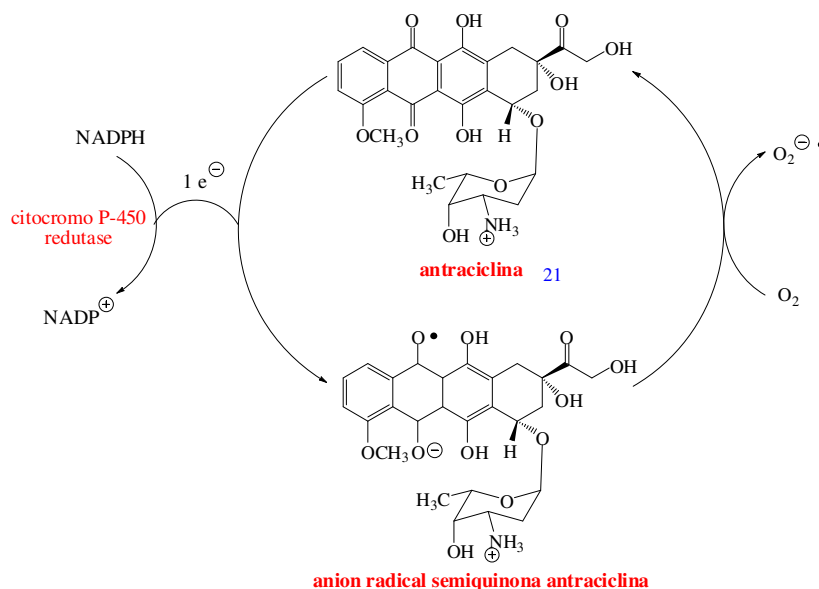
Sob condições anaeróbicas, o mecanismo de ativação envolve uma redução por dois elétrons da função quinona, que pode ser seguida pela sua desativação através da glucuronidação e/ou sulfação ou pela conversão da hidroquinona em um intermediário alquilante⁵.

As antraciclinas representam uma classe de quinonas antibióticas proveniente de culturas de fungos *Streptomyces*. Dois dos representantes mais conhecidos desta classe

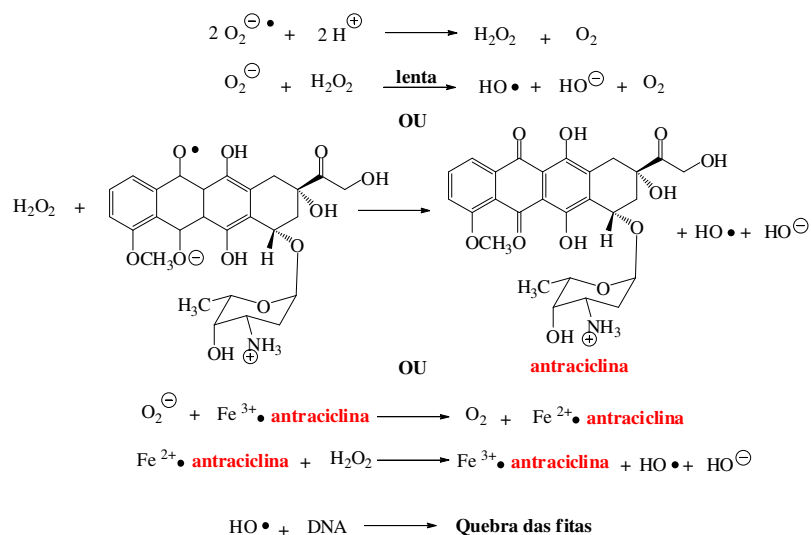
são a daunorubicina e a adriamicina isoladas de *S. peuceoticus* e *S. coeruleorubidus*, respectivamente. A daunorubicina também possui efeito terapêutico contra a leucemia humana ⁸. Vale ressaltar que a doxorubicina (pertencente ao grupo das antraciclinas) destaca-se não apenas por ser uma das primeiras antraciclinas a ser descoberta, mas, principalmente, por apresentar o mais amplo espectro de atividade antitumoral.

Considerando a diversidade de compostos que atuam como inibidores das enzimas topoisomerases I (topo I) e II (topo II), pode-se afirmar que as antraciclinas são a família de compostos com o maior número de representantes em uso clínico. Não apenas a quantidade de drogas disponíveis, mas, principalmente, a sua importância dentro da terapêutica do câncer, justifica o amplo estudo destes compostos, no que se refere às suas mais diversas funções biológicas ⁹.

A redução por elétron de uma antraciclina, provavelmente catalisada por uma flavoenzima como a *NADPH-citocromo P-450 redutase*, produz um radical antraciclina semiquinona (**Esquema 7**) que pode transferir um elétron para o oxigênio para gerar a antraciclina e produzir um superóxido ($O_2^{\ominus \bullet}$). Tanto o superóxido quanto o anion radical semiquinona antraciclina podem gerar um radical hidroxil ($HO\bullet$) que causa a quebra das fitas do DNA (**Esquema 8**).



Esquema 7: Mecanismo de transferência de elétron para a avaria do DNA pela antraciclina.



Esquema 8: Mecanismos de geração de radical hidroxil (HO[•]).

Uma terceira possibilidade para o mecanismo de avaria do DNA pela antraciclina é a formação de um complexo férrico, que se liga ao DNA por um mecanismo diferente da intercalação. Esse complexo férrico deve reagir com o superóxido para formar oxigênio e o correspondente complexo ferroso (**Figura 8**). A reação do íon ferroso com o peróxido de hidrogênio é conhecida como reação de Fenton, que é uma metodologia padrão para gerar radicais hidroxil.

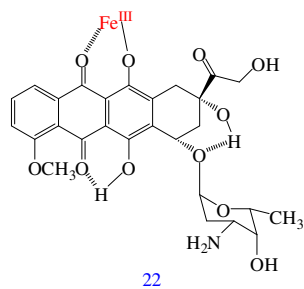
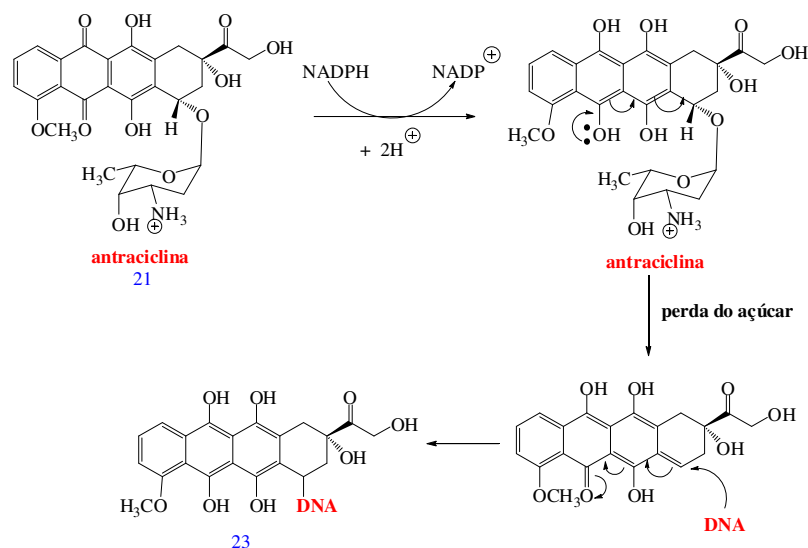


Figura 8: Complexo doxorubicina-férrico.

Um quarto mecanismo proposto para a ação das antraciclina envolve uma redução via dois elétrons, que deve causar uma eliminação espontânea do açúcar. Essa eliminação deve gerar um aceptor de Michael que alquila o DNA (**Esquema 9**). Provavelmente, a eliminação do açúcar da antraciclina ocorre no estado semiquinônico.



Esquema 9: Mecanismo de redução das antraciclina via dois elétrons.

1.4.1 Naftoquinonas

Os primeiros relatos sobre a utilização pelo homem de extratos de plantas que possuem naftoquinonas são do antigo Egito (cerca de 4000 anos). O extrato da folha de *Lawsonia inermis* que contém a lausona era empregado como “cosmético” (utilizado na pintura de cabelos, pele e unhas). Alguns anos depois, o extrato também passou a ser aproveitado no tratamento de micoses e feridas. Nos anos V e IV a.C., na Grécia, utilizava-se o extrato obtido a partir da raiz de *Alkania tinctoria*, rico em chiconina no tratamento de úlceras, feridas, ferimentos de guerra e picadas de cobra. De certa forma, a partir do século XIX, estes compostos adquiriram importância para a indústria, sendo empregados como corantes de alimentos, indicadores de pH e, posteriormente, como produto de partida para síntese de cristais líquidos⁹.

As naftoquinonas são amplamente distribuídas na natureza, sendo encontradas em bactérias, fungos, animais e principalmente em vegetais e participam de diversos processos biológicos. São constituintes da membrana plasmática nas eubactérias e possuem elevada importância na cadeia de transporte de elétrons.

Quando presentes em fungos, podem realizar funções diferenciadas como gerar espécies reativas de oxigênio no meio extracelular para auxiliar na degradação de lignina. Nos vegetais estão envolvidas na fotossíntese além de serem produzidas para defesa de agentes infecciosos⁹.

O mecanismo de ação das naftoquinonas, embora bem investigados nas últimas décadas, ainda não foi totalmente elucidado. A citotoxicidade encontrada em muitos

casos pode ser explicada pela habilidade destas substâncias de produzirem espécies reativas de oxigênio (ERO) como superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e o radicalhidroxila (OH^{\bullet}); e reagirem com componentes eletrofílicos das células como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos⁵.

O processo de formação de ERO pelas naftoquinonas nas células é possível porque estes compostos são reduzidos enzimaticamente formando uma semiquinona pelo ganho de um elétron. A semiquinona formada apresenta a capacidade de autooxidar-se e de reagir com o oxigênio para oxidar a quinona. Este processo normalmente é promovido pelo citocromo P-450 redutase. Por outro lado, as naftoquinonas também podem ser reduzidas pela DT-diaforase ou NAD(P)H:quinona oxireductase (EC1.6.99.2). Neste caso, ocorre a transferência de dois elétrons, formando uma hidroxiquinona, que é menos reativa, sendo esta uma das formas de eliminação destes compostos⁵.

Vale salientar que a capacidade destes compostos produzirem ERO está associada a várias propriedades da molécula, tais como: o seu potencial de redução, os substituintes presentes, bem como a posição em que se encontram.

Dentre as naftoquinonas naturais destaca-se o lapachol [2-hidroxi-3(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona] extraído do cerne do tronco de plantas da família das Bignoniáceas, em particular do gênero *Tabebuia*, e especialmente os seus derivados isoméricos α e β -lapachona, também possuem atividade antitumoral (**Figura 9**).

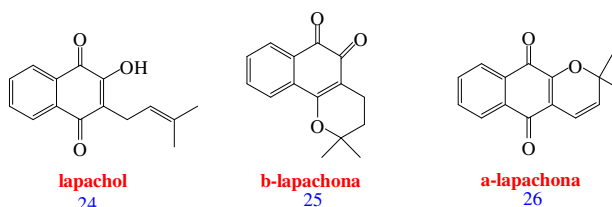
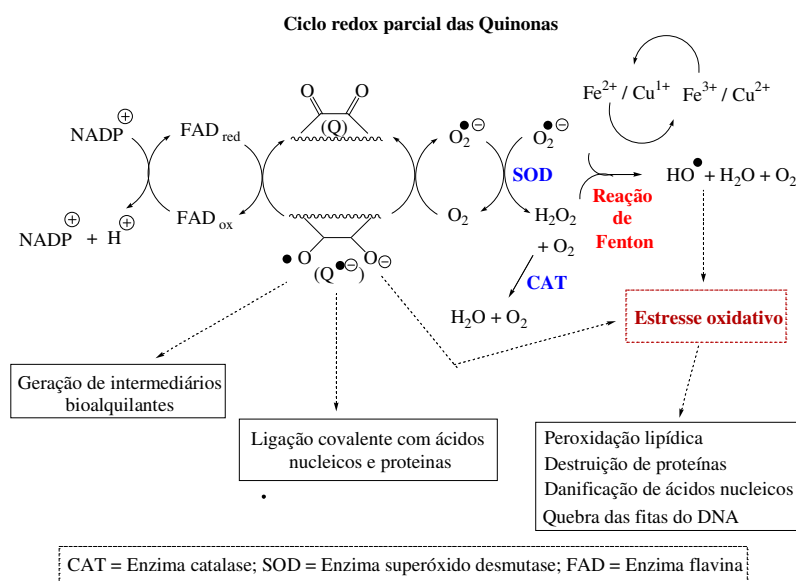


Figura 9: Naftoquinonas com atividade antitumoral.

O lapachol e seus derivados têm sido extensivamente estudados principalmente por sua capacidade de induzir o estresse oxidativo através da formação intracelular de espécies reativas do oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ânion-radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e o radical hidroxil (HO^{\bullet}). Estas espécies podem danificar alguns componentes celulares importantes, tanto de células normais como de malignas. A

alteração da normalidade pode induzir a apoptose como alternativa caso não se consiga eliminar por completo o estresse oxidativo.

Pelo exposto, uma série de processos de importância crucial para as células, como a indução da apoptose e os danos provocados pelo estresse oxidativo estão entre os principais efeitos que as quinonas provocam em sistemas biológicos. Os indícios apontam demonstram que as espécies ($O_2^{\bullet-}$) e (H_2O_2) estão sendo consideradas como dois importantes reguladores de condições intracelulares. Acredita-se que o aumento de suas concentrações (condições mais oxidantes) favoreça a apoptose (**Esquema 10**)⁵.



Esquema 10: Ciclo redox induzido por quinonas.

O lapachol foi avaliado clinicamente nos tratamentos de carcinoma de Walker-256 e do sarcoma de Yoshida. Embora promova a regressão definitiva de neoplasias em aproximadamente 30% dos portadores destas patologias, além de agir como analgésico, os ensaios clínicos o desaprovam em decorrência de efeitos colaterais que, em muito, agravam o quadro clínico de pacientes com câncer: anemia, aumento do tempo de coagulação e problemas gastrintestinais.¹⁰ Já a β -lapachona exibe, *in vitro*, atividade contra diferentes linhagens de células, principalmente células malignas humanas dos cânceres de pulmão, mama, colo-retal, próstata, do melanoma e da leucemia. Acredita-se que ela, assim como o lapachol, induza o estresse oxidativo e ainda atue como inibidora da topoisomerase II⁵.

1.5 Poliaminas

O imenso número de artigos publicados e décadas de pesquisa sobre a atividade biológica das poliaminas demonstram a importância destas nos processos vitais. Deste modo, vários têm sido os estudos multidisciplinares que mostram que concentrações intracelulares de poliaminas são altamente reguladoras em muitas etapas do metabolismo: biossíntese, catabolismo e transportes¹⁰. Em uma visão mais específica podem ser destacados os trabalhos que correlacionam a concentração das poliaminas com o desenvolvimento e proliferação de células tumorais (estudos desenvolvidos desde o século XX quando se observaram grandes concentrações de poliaminas na medula óssea de pacientes acometidos de leucemia)¹¹.

As poliaminas são compostos ubíquos alifáticos de baixo peso molecular. Estão envolvidas em vários processos celulares incluindo o funcionamento dos canais iônicos, envelhecimento de ácidos nucleicos, a replicação do DNA, apoptose, transcrição e tradução¹². São cátions polivalentes que podem atuar como pontes eletrostáticas entre o fosfatos energéticos de DNA e RNA, bem como uma variedade de outras altamente carregada cadeias lineares (por exemplo, os filamentos de actina e microtúbulos)¹³. Vale salientar que as poliaminas putrescina (27) (Put), espermidina (28) (Spd), espermina (29) (Spm) e cadaverina (30), são compostos que estão presentes em todas as células vivas (**Figura 10**).

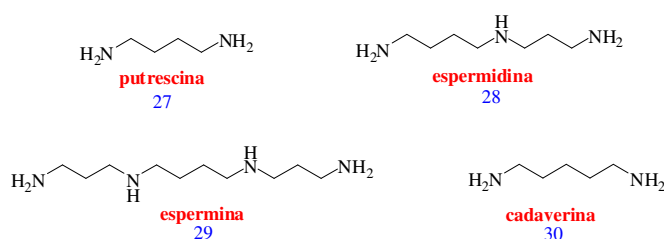


Figura 10: Poliaminas de ocorrência natural.

1.5.1 Poliaminas e seus processos metabólicos

As enzimas (de ruminantes) catabólicas *diamine oxidase* (DAO) e *serum amine oxidase* (SAO) foram as primeiras descobertas associadas a poliaminas. Há algum tempo descobriu-se a reversibilidade da formação da poliamina espermina (Spm) através da espermidina (Spd) e de espermidina através da putrescina (Put). Sugeriu-se então, que a acetilação e a degradação oxidativa da N1-acetilespermidina (N1acSpm)

era feita por uma oxidase de poliamina (PAO- polyamine oxidase) dependente da flavina-adenina-dinucleotídeo (FAD), sendo que esta etapa catalizava a conversão de Spm a Spd e da Spd a Put.

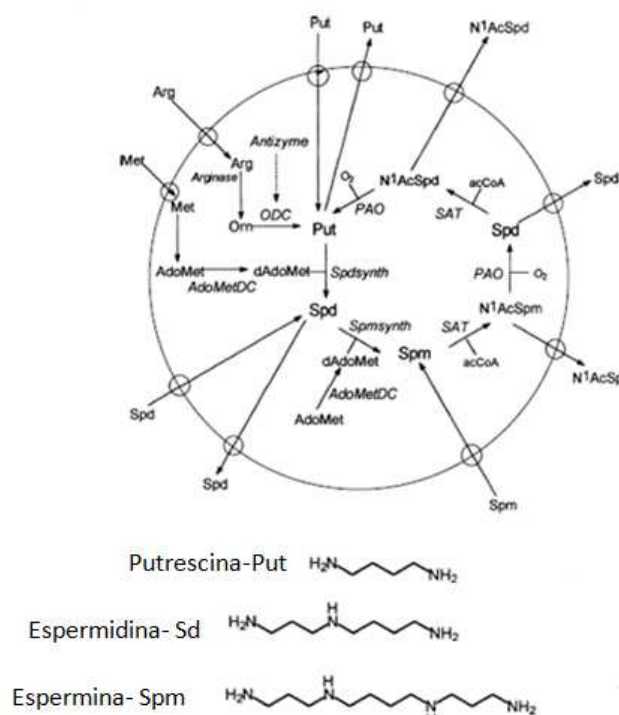


Figura 11: Reações de interconversão e transporte de Poliaminas¹¹.

O ciclo apresentado demonstra o trânsito de poliaminas através da membrana celular que é controlada concomitantemente a homeostasia intracelular de poliaminas. Vale destacar a reciclagem da Put e da Spd, formadas a partir da degradação da Spd e Spm, respectivamente. O grau com o qual ocorre esta (re)formação da Spd e Spm depende da disponibilidade de S-adenosilmetionina (AdoMet). Deste modo, o fluxo de poliaminas no ciclo é limitado pela ação da S-adenosilmetionina descarboxilase (AdoMetDC) e da espermina/espermidina N1-acetiltransferase (SAT). A ODC controla o fornecimento de Put, regulando o fornecimento de Put, o que regula a sua atividade consoante a libertação simultânea irreversível das unidades diaminobutano por excreção ou deaminações oxidativas¹².

1.5.2 Biossíntese das Poliaminas

Foram observados vários ciclos para o metabolismo e a biossíntese das poliaminas em microorganismos, animais, plantas e leveduras. De um modo geral, a formação resulta da descarboxilação enzimática de precursores aminoácidos livres⁶. Nos mamíferos, as poliaminas derivam dos aminoácidos L-ornitina e L-metionina (**Figura 12**).

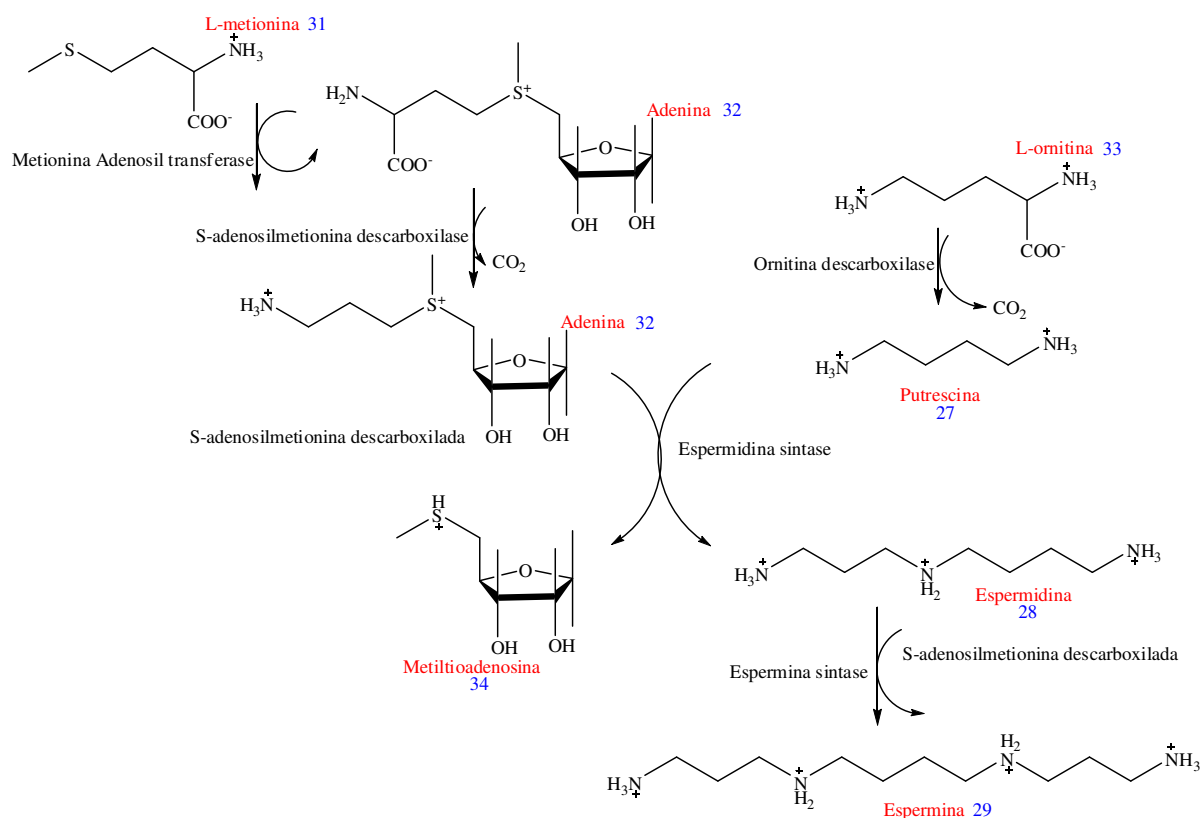


Figura 12: Biossíntese de algumas poliaminas em mamíferos.

A putrescina é originada a partir da descarboxilação da L-ornitina (precursor da espermidina e espermina) ou em alguns casos, a partir da descarboxilação da L-arginina.

1.5.3 Poliaminas e Câncer

Há algum tempo se discute a relação entre os compostos aminados em algumas das maiores patologias humanas, incluindo carcinomas, doenças imunológicas, desordens neurológicas (Parkinson, Alzheimer, depressão e anorexia)¹⁵

Evidências tais como a acumulação de poliaminas em tecidos submetidos a um rápido crescimento e a estimulação do crescimento bacteriano (Bachrach e Weinstein, 1970) reforçaram as buscas pelos cientistas à procura de poliaminas nos tecidos neoplásicos. Para se ter uma idéia, no ano de 1942 Hämäläinen já sabia que, mesmo através de métodos gravimétricos primitivos, a medula óssea de pacientes acometidos de leucemia era rica em poliaminas. Alguns anos depois Tabor e Rosenthal (1956) demonstraram que o sangue de camundongos com carcinoma, hepatoma e linfoma de tecidos eram ricos em poliaminas. Onze anos mais tarde Bachrach e colaboradores utilizaram métodos enzimáticos para estimar poliaminas em células. No ano de 1972 Williams-Ashman e seus colaboradores demonstraram uma relação entre a putrescina a taxa de crescimento do hepatoma do rato. Estes resultados foram confirmados por Russell e Durie (1978), que demonstraram putrescina acumulado em rápido hepatomas crescente, e que a espermidina espermina rários dependia da taxa de crescimento ¹¹.

As poliaminas são aparentemente essenciais para o crescimento do tumor, assim espera-se que a inibição da biossíntese da poliamina possa curar ou prevenir o câncer. Estudos com animais demonstraram que DFMO (difluorometilornitina) pode inibir a produção do tumor, por inibição da biossíntese de poliaminas. No entanto, devido à toxicidade a prevenção do câncer em seres humanos foi prejudicada, mesmo que não tenham sido observados efeitos colaterais graves e toxicidade alta em animais. Estudam-se pois, estratégias sintéticas para a utilização de compostos similares ao DFMO (derivados estruturais por exemplo), que atuem no sentido de manter a atividade apresentada com diminuição significativa dos efeitos colaterais ¹⁴.

As células otimizaram mecanismos para uma regulamentação mais precisa dos níveis de poliaminas no meio intracelular. Concentrações muito baixas e insuficientes podem resultar em redução do crescimento e, em alguns casos, a morte celular incluindo a apoptose. Altos níveis de poliaminas podem levar a transformação celular e uma concentração extremamente alta é tóxica para as células e pode desencadear a apoptose ¹¹. Sabe-se que as poliaminas são necessárias ao desenvolvimento de vasos sanguíneos (angiogênese) que ocorre em resposta ao dano aos tecidos normais ou crescimento do tumor ¹⁴.

Vale ressaltar que apesar de as poliaminas estarem associadas a numerosos processos celulares, os mecanismos específicos subjacentes aos seus modos de ação – incluindo-as em células cancerosas - não foram completamente definidos.

1.5.4 Poliaminas como uma ferramenta de diagnóstico

Russell (1971)¹⁶ descobriu que as poliaminas estão presentes na urina de 70-90% dos pacientes de câncer¹⁷. Como apenas 80% dos pacientes possuem elevado nível de poliaminas urinárias, o método envolvendo análise da urina não pode ser utilizado para rastreamento do câncer (já que 20% dos casos apresentariam erro no diagnóstico). Além disto, o nível de poliaminas é elevado em mulheres grávidas (Acetil putrescina e diacetil espermidina ao fim da gravidez). Com isso, passaram a serem estudados os fluídos corporais¹⁸.

As poliaminas também podem ser detectadas no sangue e fluidos cérebro-espinhais. Takami e colaboradores concluíram que as poliaminas podem ser utilizadas como marcadores tumorais¹⁹. Eles descobriram que mais de 90% do total de poliaminas no sangue estão associados com hemácias, plasma ou soro. Moulinoux²⁰ em seus estudos aprofundados sobre poliaminas em eritrócitos humanos concluiu que os níveis de espermina e espermidina erocitrárias podiam servir como índice para progressão do tumor. Em 40% dos pacientes com câncer recorrente, o aumento da níveis de poliaminas foi observado de 1 a 6 meses antes da aparecimento dos primeiros sinais clínicos e radiológicos do tumor cerebral.

Apesar do pouco apoio à concessão de estudos, a determinação de poliaminas em fluidos biológicos pode ser uma ferramenta útil para avaliação da quimioterapia do câncer e detecção de tumores levando a melhoria do tratamento de pacientes com câncer.

1.5.5 A inibição da biossíntese de poliaminas e a quimioprevenção

A indústria farmacêutica tornou-se interessada em poliaminas e assim, inibidores da biossíntese de várias poliaminas foram produzidos. De todos os inibidores o difluoromethylornithine (DFMO), um inibidor irreversível de ornitina descarboxilase (ODC), parecia ser mais promissor. Infelizmente verificou-se que esta droga não curava o câncer, principalmente por causa da amplificação do gene da ODC e salvamento das células pelo aumento das taxas de captação de poliaminas. Mesmo sem o sucesso inicial, estas pesquisas possibilitam a busca por novos agentes e contribui diretamente para o tratamento do câncer.

1.5.6 Quimioprevenção do câncer e testes de solubilidade *in vitro*

Uma vez que as poliaminas são aparentemente essenciais para o crescimento do tumor, seria razoável considerar que a inibição da biossíntese de poliaminas pudesse curar ou prevenir o câncer. Estudos com animais demonstraram que DFMO pode inibir a produção do tumor de pele por inibição da biossíntese de poliaminas²¹.

Apesar do DFMO poder ser utilizado como um agente preventivo do câncer, testes realizados com humanos apontaram para uma alta toxicidade não encontrada em animais²². Assim, seguem-se as pesquisas para definição de uma dose ótima ou substitutos que apresentem o mesmo efeito sem exibir efeitos colaterais graves. Nas últimas décadas tem-se tentado determinar a sensibilidade *in vitro* das células tumorais para as drogas anticâncer. Embora vários testes tenham falhado, o teste da quimioseletividade *in vitro*, com base no desaparecimento de Ornitina Descarboxilase tem sido proposto, monitorando-se as drogas pela determinação da atividade enzimática ou pela detecção de métodos imunohistoquímicos, abrindo caminhos para melhorias no tratamento do câncer.

CAPÍTULO 2

I

NTRODUÇÃO

2. ELETROQUÍMICA

Um dos objetivos fundamentais da eletroquímica é estudar os sistemas capazes de produzir trabalho útil elétrico a partir de reações de oxirredução (células galvânicas) ou de sistemas cujos processos de oxirredução são desenvolvidos a partir do recebimento de um trabalho elétrico (eletrólise).

No ano de 1786 foram realizados os primeiros estudos eletroquímicos por Galvani, que observou que uma perna de rã mova-se quando a ela se aplicava uma diferença de potencial elétrico. Fixou-se um dos pólos de descarga elétrica no nervo e o outro no músculo. Galvani acreditava que o sistema formava um capacitor, descarregando sua eletricidade na perna²³.

Alguns anos depois, Volta verificou que o tecido da perna permitia a passagem da eletricidade o que justificava a ocorrência do fenômeno. Naquela ocasião já eram conhecidos os condutores metálicos e, o novo condutor foi reconhecido como sendo eletrolítico. Volta contribuiu significativamente com a eletroquímica a partir da elaboração de sua pilha voltaica em 1796 (elaborada a partir de chumbo e prata imersos em um eletrólito).

Posteriormente descobriu-se a eletrólise da água, a proposta do mecanismo de salto protônico para condução de eletricidade em soluções ácidas e, finalmente em 1835 surgiram as leis de Faraday (válidas até hoje haja vista a sua estreita relação com a estrutura fundamental da matéria). Faraday introduziu conceitos fundamentais tais como: íon, cátion, eletrodo, eletrólitos entre outros.

Uma vez que a condução de eletricidade é uma característica intrínseca dos materiais participantes do processo, é apropriado considerar um sistema eletroquímico como composto minimamente por dois condutores eletroquímicos (conhecidos como eletrodos) separados por um condutor eletrolítico (**Figura 13**).

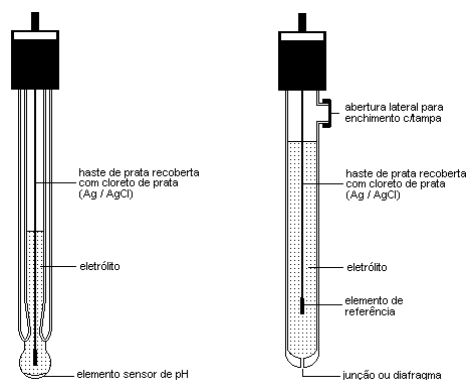


Figura 13: Eletrodo de vidro e eletrodo de referência

É importante observar que ao circular uma corrente elétrica pelo sistema, os componentes dele podem ou não estar sofrendo alterações químicas irreversíveis como, por exemplo, nos processos de corrosão metálica. Nestas circunstâncias, os estudos mencionados devem levar em conta se o sistema está ou no estado de equilíbrio. Pode-se aplicar estes conceitos tanto a sistemas espontâneos (uma fonte de eletricidade induz a ocorrência de um par de reações eletroquímicas que resultam no aparecimento de corrente elétrica) quanto a não espontâneos (imposição de corrente que resulta em um par de reações).

A passagem de corrente elétrica por um sistema através de uma célula eletroquímica provoca um desequilíbrio no sistema, que pode ser simplificada caracterizando-se os seguintes fenômenos²³:

- Necessariamente ocorre um par de reações nos eletrodos (transferência de carga).
- Verifica-se a movimentação de espécies na solução eletrolítica (condução iônica).

Ocorre o deslocamento dos potenciais dos eletrodos (polarização eletroquímica) como consequência dos dois anteriores.

2.1 Mecanismos de transporte e condutância eletrolítica

Existem três formas nas quais ocorrem os movimentos de íons ou moléculas neutras em uma solução: difusão, convecção e migração.

- Difusão: consiste no movimento de íons ou espécies neutras devido à existência de gradientes de potencial químico ou gradientes de concentração. Os potenciais de difusão podem aparecer como consequência da reação eletroquímica. Como esta

reação pode ocorrer apenas na interface eletrodo/solução consumindo o reagente nesta região, a concentração torna-se menor quando comparada com aquela do interior da solução. Quanto maior for o valor da corrente, maior será o decréscimo da concentração, até que no limite, para uma corrente muito elevada, a concentração superficial tenderá a zero. Neste aspecto, o fenômeno difusional que é consequência dos gradientes de concentração controla o processo.

- Convecção: movimento de espécies iônicas ou neutras resultante da agitação da solução. O fenômeno convectivo também pode ser provocado por agitação externa como, no caso do eletrodo de disco rotatório.
- Migração: Movimento de espécies iônicas devido a ação de campos elétricos ou gradientes de potencial elétrico. É responsável pela condução da eletricidade nos eletrólitos.

Os condutores metálicos são caracterizados por uma grandeza elétrica denominada resistência específica ou resistividade. Uma porção de eletrólito com comprimento l e área A terá uma resistência elétrica que pode ser expressa pela relação:

$$R = \rho l/A,$$

Onde as unidades mais adotadas são cm para l , cm^2 para A e Ωcm para ρ .

Para soluções eletrolíticas é comum utilizar-se outra magnitude: a condutância específica ou condutividade do eletrólito k , que é igual ao inverso da resistência específica. Esta magnitude é normalizada através da divisão pela concentração normal do eletrólito c , resultando na condutividade equivalente do eletrólito Λ .

$$K = 1/\rho \quad \text{e} \quad \Lambda = k/c$$

Sendo as unidades expressas por:

$$\Lambda [\Omega^{-1}\text{cm}^{-1}\text{eq}^{-1}] \Rightarrow c [\text{eq cm}^{-3}]; k [\Omega^{-1}\text{cm}^{-1}] \text{ ou}$$

$$\Lambda [\Omega^{-1}\text{m}^{-1}\text{eq}^{-1}] \Rightarrow c [\text{eq m}^{-3}]; k [\Omega^{-1}\text{m}^{-1}]$$

2.1.1 Eletrodos polarizados e não-polarizados

De forma generalizada, o termo eletrodo é utilizado para designar indistintamente a matéria que compõe o condutor elétrico (como exemplo o eletrodo de prata) ou o componente mais o material principal da solução eletrolítica como Ag/Ag^+ , indicando um eletrodo de prata imerso em uma solução que contém íons prata.

Uma carga elétrica no interior de um eletrodo através de uma fonte externa pode propiciar duas situações extremas:

- Acumulação de carga na interface eletrodo/solução. A diferença de potencial através da interface depende da carga injetada, o que ilustra a forma de controlar externamente essa diferença. Nesta situação o eletrodo encontra-se polarizado.
- A carga atravessa a interface sendo transferida a alguma das espécies em solução. Assumindo que a transferência seja infinitamente rápida, observa-se que a diferença de potencial através da interface permanece inalterada. Nesta situação específica o eletrodo se diz não-polarizado. Os eletrodos de referência mais indicados para serem utilizados são aqueles que mantêm o potencial inalterado através do escoamento rápido de cargas injetadas no sistema.

2.2 Eletroquímica em Química Medicinal

Estudos envolvendo a transferência de elétrons são úteis à compreensão de vários processos que podem acontecer no meio biológico, o que possibilita o desenvolvimento das áreas farmacêutica, toxicológica, bioquímica e biomédica ²⁴.

Existe uma gama de similaridades entre as reações e eletroquímicas, no que tange aos processos de transferência de elétrons: a natureza heterogênea (interface eletrodo-solução; enzima-solução); os processos podem acontecer tanto em meio prótico (para simular as regiões e condições hidrofílicas como citoplasma e interstícios) quanto aprótico (na tentativa de simular as regiões lipofílicas tais como membranas, retículos endoplasmáticos e sítios ativos enzimáticos).

Os mais importantes processos que ocorrem fisiologicamente são governados e estimulados por cadeias oxidorreduativas como a cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias e o processo de neurotransmissão. As enzimas redox que catalisam os processos de oxidação e redução são onipresentes nos organismos vivos. O ambiente redox é mantido por um complexo número de proteínas, peptídeos e genes e é baseado numa série de transformações redox e não redox, catalisadas ou não por enzimas, sendo que qualquer alteração neste equilíbrio pode causar alteração na homeostase celular e em outros ambientes ^{24,25}.

A eletroquímica é o método padrão para o estudo das reações redox o que é amplamente explicitado pela literatura. Neste sentido, os potenciais de redução ou oxidação de determinadas substâncias podem fornecer informações sobre a viabilidade de processos de transferência de elétrons (TE) *in vivo* ou *in vitro*.

Na tentativa de simular as condições celulares devem ser considerados o conteúdo de oxigênio na célula e sua participação em rotas metabólicas alternativas e laterais, o valor do pH e a temperatura na qual se desenvolve o experimento ²⁶.

Obviamente os comportamentos eletroquímicos são diversificados mesmo para uma determinada classe de substâncias, uma vez que mudanças estruturais afetam as curvas voltamétricas de diferentes maneiras. As alterações podem causar deslocamento dos potenciais de oxirredução, mudanças no sentido eletródico, a reversibilidade química e a cinética reacional. Em termos qualitativos, a presença de substituintes eletrodoadores dificulta o processo de redução e grupos eletroretiradores facilitam este processo. Os substituintes eletroretiradores diminuem a energia do LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital- Orbital Molecular Desocupado de Mais Baixa Energia) facilitando assim a transferência de elétrons do eletrodo para a substância eletroativa, por um processo de redução. Os substituintes eletrodoadores aumentam a energia do LUMO, dificultando a transferência para esse orbital.

A oxidação envolve o HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital- Orbital Molecular Ocupado de Mais alta Energia), os substituintes influenciam a reação eletródica na direção oposta, uma vez que os substituintes eletrodoadores facilitam o processo de oxidação por aumentar a densidade eletrônica no orbital, enquanto os eletroretiradores a dificultam ²⁷.

Entre os mais importantes aspectos eletroquímicos (associados aos potenciais biomédicos a serem estudados) estão transferência de elétrons-extresse oxidativo (TE-EO), produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas de nitrogênio (ERN) e alquilação biorredutiva.

2.3 Corrosão metálica

A corrosão metálica pode ser definida como um processo espontâneo que ocorre frequentemente na natureza por ação de muitos fatores. O termo corrosão tem origem no latim “*corrodere*” que significa destruir gradativamente. O fenômeno da corrosão pode ser entendido como uma deterioração do material, devido às reações químicas e/ou

eletroquímicas com o meio em que interage. A corrosão está relacionada com a oxidação de um metal para a formação de um composto mais estável termodinamicamente nas condições a que está submetido. De modo mais específico, o fenômeno corrosivo representa uma situação em que duas ou mais reações eletroquímicas diferentes ocorrem simultaneamente e de forma espontânea, sendo pelo menos uma de natureza **anódica** e outra **catódica**. A reação anódica de dissolução do metal fornece elétrons à reação catódica de redução. Para que a reação de dissolução do metal tenha prosseguimento é necessário que os elétrons produzidos sejam removidos, caso contrário ocorre equilíbrio eletroquímico.

Vale destacar os processos de desgaste por atrito, por erosão ou por outros fatores mecânicos. No caso específico desta dissertação, merecem destaque os fenômenos cuja origem são os processos de oxidação de elementos metálicos.

Um sistema de análise do processo corrosivo é composto de quatro elementos básicos:

- Anodo: eletrodo no qual ocorre a oxidação (corrosão) e de onde a corrente (na forma de íons metálicos positivos) entra no eletrólito.
- Eletrólito: meio condutor (geralmente líquido) que contém os íons que transportam a corrente até o catodo.
- Catodo: eletrodo onde ocorre a redução e o local onde a corrente sai do eletrólito.
- Circuito metálico: elo de ligação entre anodo e catodo e por onde migram os elétrons (no sentido anodo-catodo).

Uma característica importante dos processos de corrosão é que os eventos acontecem espontaneamente, ou seja, a reação eletroquímica global que descreve o processo é espontânea. Portanto, se considerados os aspectos termodinâmicos observa-se que a variação da energia livre (ΔG) é menor que zero ²³. Para se quantificar a velocidade do processo mencionado considera-se os aspectos cinéticos:

Se a concentração do agente corrosivo for pequena, é possível que o processo seja controlado por transporte de massa, ou seja, pela velocidade com que a espécie agressiva chega aos sítios de ataque.

Se o ambiente ao qual o metal está exposto é um condutor pobre, o transporte de íons para compensar as cargas geradas no processo corrosivo pode ser lento e constituir um fator determinante no processo corrosivo.

Se o meio contém elevadas concentrações do agente agressivo e de íons, a velocidade pode ser controlada pela cinética de uma ou outra reação de transferência de carga.

Exemplificando o caso no qual a velocidade do processo é controlada pela cinética da reação, pode-se empregar a equação de Tafel para estabelecer a correlação corrente-potencial para cada um dos eletrodos.

2.3.1 Parâmetros que afetam a velocidade de corrosão

A velocidade do processo corrosivo pode ser expressa em termos da corrente de corrosão. É possível identificar e analisar os efeitos dos parâmetros que afetam analogamente ao procedimento para eletrocatalise e utilização de diagramas de Evans. Vale ressaltar : quanto menor for a corrente de intercâmbio, menor será a magnitude da corrente de corrosão. Quanto menor a corrente de intercâmbio da reação catódica, menor será também a magnitude da corrente de corrosão. Valores elevados do coeficiente de Tafel para a reação catódica levam a uma menor corrente de corrosão.

Outros fatores importantes que têm influência sobre a velocidade de corrosão são a concentração do agente corrosivo e a condutividade do meio ao qual o metal está exposto. Quando a concentração do agente corrosivo é pequena, a curva catódica atinge o limite difusional e a velocidade de corrosão passa a ser controlada pelo transporte do reagente ao centro de ataque no metal, sendo a corrente de corrosão tanto menor quanto menor for a concentração. Um exemplo bem conhecido onde este efeito acelera os processos de corrosão é observado em ambientes localizados perto do litoral pois, devido à alta umidade e à alta concentração iônica da atmosfera marítima, há uma maior corrosão dos metais.

2.3.2 Corrosão e indústria do petróleo

A corrosão se faz presente na indústria do petróleo ocasionando danos à superfície metálica dos tanques, tubulação, linhas de dutos e outros equipamentos. Problemas relacionados à corrosão podem decorrer do petróleo contendo água e gás sulfúrico, água de formação com alta salinidade, problemas na extração do óleo e gás, durante o transporte, em operações de refino e na estocagem dos produtos finais. Vale salientar que no que se refere à etapa de extração, há que se destacar a operação de acidificação (de matriz) que deve promover a estimulação dos poços de petróleo

(necessária como consequência do depósito de substâncias sólidas que obstruem os espaços porosos e canais da matriz rochosa, diminuindo a capacidade de produção do poço).

Na acidificação de matriz, uma solução ácida é usada para dissolver parcialmente os minerais presentes na formação rochosa, recuperando ou aumentando a permeabilidade da estrutura. O ácido clorídrico entre 15 e 28% p/v é usualmente empregado quando da presença de rochas carbonáticas, sendo mistura ácido clorídrico 12% p/v e fluorídrico 3% p/v empregada em rochas contendo silicatos²⁸.

Ambientalmente o rompimento de qualquer oleoduto é capaz de gerar impactos ambientais sérios. Além disto, os custos causados por danos em estruturas metálicas em todo o mundo, pela indústria petrolífera, são facilmente convertidos em bilhões de dólares, o que denota a necessidade de utilização de metodologias para a proteção de uma estrutura metálicas.

Sabe-se que o meio aquoso que passa nas linhas de dutos contém alta concentração de cloreto e uma quantidade considerável de ânions sulfatados. Para inibir a reação da corrosão, a injeção de inibidores de corrosão através de diferentes locais do duto tem sido muito importante²⁹.

Várias alternativas vêm sendo estudadas e aplicadas no combate à corrosão em campos de petróleo, dentre elas as proteções catódicas, revestimentos, inibidores de corrosão etc. Os inibidores químicos são amplamente usados no controle de corrosão em tanques de armazenamento, linhas de fluxo, tubulações, etc, podendo ser inibidores inorgânicos e orgânicos³⁰.

2.3.3 Proteção à corrosão

Várias são as formas de proteção ou minimização dos efeitos decorrente dos processos corrosivos:

- Recobrimento do material metálico com tintas ou várias tintas ou vários tipos de filmes de outros metais mais nobres, aplicados por eletrodeposição ou outros métodos.
- Passivação.
- Proteção anódica/catódica
- Adição de inibidores de corrosão ao meio eletrolítico.

Como neste trabalho foram analisados inibidores de corrosão ao meio eletrolítico, segue uma pequena explicitação destes.

2.3.3.1 Inibidores de corrosão

Segundo a definição proposta por SHREIR, inibidores de corrosão são substâncias que, quando adicionadas em pequenas quantidades a um ambiente potencialmente corrosivo para um metal ou liga, efetivamente reduzem a velocidade de corrosão, diminuindo a tendência da reação do metal ou da liga com o meio. A diminuição na velocidade de corrosão está geralmente relacionada, à formação de um filme sobre a superfície metálica que impede a realização da reação anódica e/ou catódica³¹.

Os inibidores podem ser classificados, dentre várias outras, conforme seu comportamento em inibidores anódicos, catódicos, mistos ou de adsorção.

Os inibidores anódicos têm sua eficiência baseada na polarização das regiões anódicas do metal, devido à formação de um filme aderente, contínuo, insolúvel e de alta resistividade elétrica sobre a superfície metálica, que eleva o potencial do metal para valores mais nobres. São divididos em duas classes: os agentes oxidantes que promovem a passivação do metal, como, por exemplo, os cromatos, nitratos, molibdatos e sais férricos, e os formadores de camada, que precipitam uma camada insolúvel sobre a região anódica, como por exemplo, os hidróxidos, fosfatos, silicatos e benzoatos³². A utilização dos inibidores anódicos deve ser feita com cautela, pois sua concentração na solução não pode ser inferior a concentração crítica (concentração mínima necessária para ocorrer inibição), o que levaria à formação de um filme não contínuo sobre o substrato metálico. A formação deste filme descontínuo acarretaria uma elevada corrente nas regiões anódicas não protegidas, acelerando a corrosão nestes pontos.

Os inibidores catódicos atuam polarizando as regiões catódicas do metal, reduzindo o fluxo de elétrons nestas regiões, deslocando o potencial para valores mais negativos³². Em soluções neutras, estes inibidores propiciam a formação de um filme insolúvel sobre a região catódica, como resultado da reação entre a hidroxila e íons metálicos provenientes do inibidor, ou pela precipitação de compostos insolúveis no ambiente alcalino do catodo, o que impede ou restringe a redução do oxigênio nestas regiões. Como exemplo, temos os sulfetos de zinco, magnésio e níquel, polifosfatos, fosfonatos e sais de cálcio, entre outros. Já em soluções ácidas, os inibidores catódicos

atuam retardando a difusão dos íons hidrogênio ou aumentando a sobretensão de hidrogênio. Como exemplos destacam-se os óxidos e sais de antimônio, arsênio e bismuto, que se depositam sobre as regiões catódicas.

Os inibidores mistos são formados por misturas de inibidores anódicos e catódicos, acarretando um efeito sinérgico com a formação de filme protetor tanto nas regiões catódicas quanto anódicas da superfície metálica³³.

Nos inibidores de adsorção ocorre a formação de um filme protetor sobre as regiões catódicas e anódicas da superfície metálica devido ao processo de adsorção entre o inibidor e o metal. Por tratar-se de um processo de adsorção, fatores como a concentração do inibidor, a temperatura, a velocidade e composição do fluido do sistema, a natureza da superfície metálica e o tempo de contato entre o inibidor e o metal, são fatores que determinam a eficiência do inibidor, que está diretamente ligada a sua capacidade de formar e manter um filme estável sobre a superfície metálica. Os inibidores de adsorção são compostos orgânicos possuidores de insaturações e/ou grupamentos fortemente polares contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, cuja estrutura geralmente possui partes hidrofóbicas e hidrofílicas ionizáveis. Devem ser solúveis ou facilmente dispersáveis no meio que envolve o metal. São exemplo as aminas, aldeídos, mercaptanas, compostos heterocíclicos nitrogenados, compostos contendo enxofre e compostos acetilênicos.

Dentre os inibidores de corrosão, têm se destacado o uso dos inibidores orgânicos. Os inibidores orgânicos atuam formando um filme protetor na interface metal-meio corrosivo, cuja eficiência depende da qualidade do filme formado, o que torna, de fundamental importância o conhecimento de propriedades físicas e químicas, como também, o mecanismo de ação dos inibidores e a natureza do meio e do metal a ser protegido³⁴.

Os mecanismos de atuação dos inibidores de corrosão estão altamente relacionados com a formação de uma barreira ou filme na superfície do material, que impede ou retarda as reações de corrosão, e na alteração do meio corrosivo, tornando-o menos agressivo. Podem ser classificados em: anódicos, catódicos, formadores de filme orgânico, neutralizantes, fase vapor, sequestrantes de oxigênio dissolvido, etc.

Os inibidores indicados para proteger os materiais metálicos em meios ácidos são os inibidores de adsorção, que se adsorvem sobre as regiões catódicas e/ou anódicas do metal, protegendo-o. Os inibidores de adsorção são normalmente compostos

orgânicos contendo insaturações e/ou grupamentos fortemente polares contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Devem ser solúveis ou facilmente dispersáveis no meio que envolve o metal. Como exemplo temos as aminas, aldeídos, mercaptanas, compostos heterocíclicos nitrogenados, compostos contendo enxofre e compostos acetilênicos³⁵.

O processo de adsorção pode ser físico ou químico, havendo nos dois casos a formação de um filme protetor. A adsorção física (fisiossorção) ocorre através de interações eletrostáticas ou forças de Van der Waals, portanto resulta de interações rápidas, fracas e inespecíficas. Já no processo de adsorção química (quimiossorção), há a formação de ligações covalentes, ocorrendo em maiores temperaturas e possuindo pequena reversibilidade³⁶.

O processo de adsorção pode ser de duas naturezas: física ou química. No processo físico (fisiossorção), a adsorção ocorre através de interações eletrostáticas ou forças de Van der Waals, atuando em toda a superfície metálica, sendo a interação entre adsorbato e adsorvente rápida e fraca. A entalpia de adsorção física possui valores acima de -25 KJ/mol, não sendo forte o bastante para romper as ligações químicas das moléculas adsorvidas, que permanecem íntegras. São processos reversíveis. Já o processo químico (quimiossorção) envolve a formação de ligações covalentes, ocorrendo lentamente e a temperaturas mais elevadas, com alto calor de adsorção.

É possível aumentar a eficiência dos inibidores de adsorção por combinação de dois ou mais inibidores ou ainda, pela adição de íons haletos à mistura. A seleção do inibidor a ser utilizado em meio ácido é dependente do tipo do ácido, da concentração, temperatura, velocidade de fluxo da presença de substâncias orgânicas e/ou inorgânicas, e da natureza do metal³⁷.

A relação eficiência/concentração é um critério muito importante na verificação da eficiência de um inibidor. São desejáveis altas taxas de proteção com o mínimo de concentração, pela vantagem econômica e pela facilidade em se manter a concentração do inibidor apropriada, evitando quantidade insuficiente para inibição.

2.3.3.2. Inibidores de corrosão em meio ácido

Os inibidores indicados para proteger peças metálicas em meio ácido são os inibidores de adsorção. Estes inibidores são adsorvidos sobre a superfície metálica,

muito embora alguns autores considerem ser esta somente a primeira etapa do processo de proteção, sendo necessário caracterizar o tipo de interação envolvida através da análise da cinética de adsorção, do calor de adsorção ou da reversibilidade e do tipo de ligação formada³⁸.

O processo de adsorção pode ser de duas naturezas: física ou química. No processo físico, a adsorção ocorre através de interações eletrostáticas ou forças de Van der Waals, atuando em toda a superfície metálica, sendo a interação entre o adsorbato e o adsorvente rápida e fraca. A entalpia de adsorção física possui valores acima de -25 KJ/mol, não sendo forte o bastante para romper as ligações químicas das moléculas adsorvidas, que permanecem íntegras, sendo, portanto, processos reversíveis. Já o processo químico envolve a formação de ligações covalentes, ocorrendo lentamente e a temperaturas mais elevadas, com alto calor de adsorção. A entalpia de adsorção química possui valores abaixo de -40 KJ/mol, com as moléculas do adsorbato podendo sofrer decomposição, sendo considerados processos irreversíveis³⁹.

Segundo a proposta de TRABANELLI e CARASSITI na adsorção química são formadas ligações covalentes entre ácidos e bases de Lewis, com o inibidor doando elétrons e o metal atuando como receptor⁴⁰. Desta forma, os inibidores mais eficientes são os adsorvidos quimicamente, estando à interação metal/inibidor relacionada à estrutura do último, o que torna possível correlacionar características estruturais com propriedades inibidoras. Conforme a teoria proposta por HACKERMAN e colaboradores, quanto maior a densidade eletrônica de átomos presentes em grupos funcionais na molécula do inibidor, mais intensas são as ligações entre inibidor/metal⁴¹. A polarizabilidade do grupo funcional e as características do metal também influenciam na força de quimissorção.

A seleção do inibidor a ser usado em meio ácido depende do tipo de ácido, sua concentração, temperatura e velocidade de fluxo, da presença de substâncias orgânicas e/ou inorgânicas, e da natureza do metal⁴². A relação eficiência/concentração é o critério mais importante para verificar a eficiência de um inibidor. Alta proteção com baixa concentração de inibidor é recomendada pela vantagem econômica e pela facilidade em se manter a concentração do inibidor apropriada, evitando quantidade insuficiente para inibição.

Os inibidores comerciais para meio ácido são formados a partir de um conjunto de, em alguns casos, mais de 30 substâncias, combinadas nos chamados "pacote de

inibidores". Estes pacotes podem possuir, além da(s) substância(s) inibidora(s) ativa(s), um solvente e se necessário um co-solvente, e compostos cuja função é ativar a superfície metálica, como agentes umidificante, detergente e espumante.

2.3.3.3. Inibidores de corrosão contendo átomo de nitrogênio - aminas

KOBAYASHI e ISHII estudaram a n-dodecilamina e N-dimetil-dodecilamina como potenciais inibidores de penetração de hidrogênio e corrosão, para o ferro em presença de ácido clorídrico 2 N a 28°C⁴³. Foram realizados ensaios de perda de massa, curvas de polarização catódica e ensaios de permeação de hidrogênio. Os resultados mostraram que a n-dodecilamina é eficiente tanto na inibição da corrosão quanto na penetração de hidrogênio. Já a N-dimetil-dodecilamina mostrou-se eficiente somente como inibidor de corrosão, não atuando na diminuição da penetração de hidrogênio. Os autores argumentam que as aminas primárias se adsorvem melhor sobre a superfície metálica em solução não aquosa do que as aminas terciárias. Este comportamento é explicado pelo fato de existirem dois tipos de sítios ativos na superfície metálica, um aceptor e outro doador de elétrons, com as aminas primárias adsorvendo-se em ambos por possuírem par de elétrons livres e hidrogênio ativo no grupo polar. As aminas terciárias somente se adsorvem através de seus pares de elétrons livres por não possuírem hidrogênio ativo. Assim, as aminas primárias são intensamente adsorvidas, formando um filme compacto e denso, impedindo a corrosão e penetração de hidrogênio. A análise das curvas de polarização catódica revela que a n-dodecilamina é inibidora em todas as concentrações testadas (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} e 10^{-3} mol/L), apresentando redução da corrente em relação ao ensaio em branco. A N-dimetil-dodecilamina é eficiente somente em concentração igual ou superior a 10^{-5} mol/L. Para os autores, este comportamento deve-se ao fato das aminas formarem o cátion amônio em meio ácido, que se adsorve fisicamente no catodo. Na N-dimetil-dodecilamina esta adsorção física é dificultada pelo impedimento estérico dos grupamentos metila. Desta forma, com a n-dodecilamina ocorre simultaneamente, no catodo, a adsorção química pelo hidrogênio ativo e a adsorção física pelo cátion amônio, dificultando a ocorrência da reação catódica e minimizando o processo corrosivo. No que se refere à permeação de hidrogênio, o cátion amônio formado pode se descarregar no catodo produzindo amina neutra e hidrogênio atômico, formando moléculas de hidrogênio ou penetrando no metal. Nas aminas primárias, a camada de cátion amônio e aminas neutras sobre a

região catódica é densa, dificultando a descarga dos cátions hidrogênio da solução, o que não se observa com a N-dimetil-dodecilamina. A n-dodecilamina inibe quase que totalmente a penetração de hidrogênio em concentração maior ou igual a 10^{-4} mol/L, já a N-dimetil-dodecilamina acelera o processo de penetração em todas as concentrações testadas.

LI e colaboradores investigaram a correlação entre estrutura e desempenho da ciclohexilamina, piridina, quinolina, trietilamina e etilenodietilamina como inibidores de corrosão para o aço carbono em ácido sulfúrico (0,5 mol/L) a 25°C^{44} . Os resultados mostraram que todas as aminas estudadas apresentam boa eficiência, inibindo a reação tanto nas regiões anódicas quanto nas catódicas do metal. Os autores sugerem dois tipos de interação entre inibidor e o metal, sendo que na primeira ocorre adsorção química com formação da ligação entre átomos de nitrogênio das aminas e átomos de ferro do metal, e na segunda ocorre ligação entre o hidrogênio de grupamentos NH e átomos de oxigênios da superfície metálica. Dados de espectroscopia de infravermelho confirmam a presença destas ligações químicas.

Os autores concluem que nas aminas de baixo peso molecular os fatores de maior influência nas regiões ativas são o peso molecular, o pKa e o número de átomos de nitrogênio, sendo que nas regiões passivas o número de ligações NH torna-se um fator adicional. Desta forma, uma amina tende a ser inibidora se tiver um alto peso molecular (contudo mantendo-se solúvel em água), contiver um grande número de átomos de nitrogênio e ligações NH, assim como um alto valor de pKa.

DAMBORENEA e colaboradores investigaram a eficiência da hexilamina (HXM), octilamina (OTM), decilamina (DCM) e dodecilamina (DDM), como inibidoras de corrosão do aço carbono em ácido clorídrico 2,0 mol/L, usando técnicas gravimétricas e de polarização. Os ensaios foram realizados variando a concentração dos inibidores entre 10^{-1} e 10^{-6} mol/L, e utilizando as temperaturas de 278, 288, 298 e 308 K^{45} . As quatro aminas mostraram-se altamente eficientes em concentração elevada. Em soluções diluídas, o aumento na cadeia orgânica torna mais eficiente os inibidores de maior peso molecular. Os valores de resistência a polarização indicaram que a eficiência diminui com o aumento da temperatura, com a variação da eficiência ocorrendo mais intensamente em baixas concentrações de inibidor. O mecanismo de inibição das aminas primárias pode ser interpretado como proveniente da interação entre

o nitrogênio da amina e o metal exposto, formando uma camada que age como barreira para a solução e aumentando a proteção da superfície metálica.

KHALED e HACKERMAN verificaram a atividade de alguns orto-derivados da anilina, o 2-cloro-anilina, 2-fluor-anilina, o-metoxianilina, 2-etoxianilina, 2-etilanilina e 2-metilanilina, como inibidores de corrosão do ferro na presença de HCl (1mol/L) a 25 °C⁴⁶. Foram realizados ensaios de polarização anódica e catódica, impedância eletroquímica, e a determinação da isoterma do processo de adsorção, com variação da concentração dos compostos orgânicos (1×10^{-3} , 5×10^{-3} , 9×10^{-3} , e 10^{-2} mol/L). Os resultados de polarização indicaram que as reações anódicas e catódicas são inibidas mediante aumento da concentração dos compostos, indicando tanto a redução da dissolução anódica quanto da reação de evolução do hidrogênio. A partir dos valores de densidade de corrente (i_{corr}) os autores calcularam a eficiência dos compostos, verificando que a 2-cloro-anilina na concentração de 10^{-2} mol/L é o composto que apresenta a maior eficiência. A presença dos orto-derivados levou a pequena variação no potencial de corrosão (variação máxima de 10 mV), não sendo observada correlação entre aumento de concentração com a diminuição ou com o aumento do potencial, sugerindo um comportamento de inibidores mistos para os mesmos. Não houve mudança na inclinação das retas de Tafel, indicando que os inibidores são primeiramente adsorvidos sobre a superfície metálica, bloqueando posteriormente as reações anódicas e catódicas. Os parâmetros obtidos a partir dos gráficos de impedância indicam que mediante o aumento na concentração dos compostos, ocorre aumento de eficiência com diminuição nos valores da capacitância da dupla camada elétrica. Os autores argumentam que a diminuição na capacitância pode ser o resultado de um decréscimo local da constante dielétrica, e/ou um aumento na espessura na dupla camada, significando que estes compostos atuam por adsorção na interface da solução. Os ensaios de polarização e impedância indicam que a eficiência diminui na sequência: 2-cloro-anilina, 2-fluor-anilina, o-metoxianilina, 2-etoxianilina, 2-etilanilina e 2-metilanilina.

A isoterma de Langmuir foi traçada visando descrever o processo de adsorção das aminas, com o grau de recobrimento sendo calculado a partir dos valores de capacitância da dupla camada elétrica. Os autores argumentam que as aminas orto-substituídas podem se adsorver como moléculas neutras, a partir de um mecanismo de adsorção química envolvendo partilha de elétron entre N e Fe, através da interação dos

elétrons π - π do anel aromático e a superfície metálica, ou a partir da forma catiônica na qual a parte carregada positivamente (NH_3^+) é orientada no sentido das cargas negativas da superfície metálica. Os íons cloretos, adsorvidos sobre a superfície metálica, tornam possível a adsorção da forma catiônica dos compostos testados.

LUO e colaboradores estudaram a corrosão do aço carbono em soluções ácidas da dodecilamina e da anilina e sais de aminas hidroclorídricas na presença de sulfato de sódio e cloreto de sódio, utilizando ensaios potenciostáticos, microscopia eletrônica de varredura (SEM), espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e microscopia de força atômica (AFM)⁴⁷. O pH foi ajustado com uso de ácido sulfúrico. Os autores comentam que o ânion cloreto em pH ácido possui um significativo efeito inibidor na dissolução do ferro devido a sua adsorção na superfície metálica. Estudos revelam que a presença de cátions orgânicos (proveniente da protonação em meio ácido de inibidores), em conjunto com íons haleto, acarreta um grande aumento na proteção do Fe. Uma explicação para este fato está na possibilidade do inibidor protonado (cátion) se adsorver eletrostaticamente sobre a superfície metálica recoberta por haleto, a partir de seus íons hidrogênio. A adsorção do Cl^- forma dipolos orientados na superfície metálica, facilitando a adsorção dos compostos orgânicos (Figura 14).

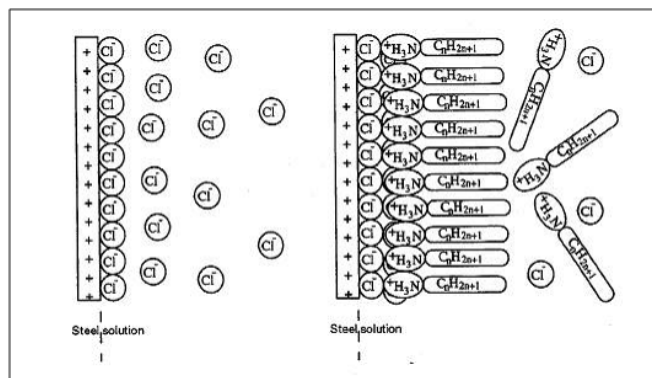


Figura 14. Interação entre Cl^- e NH_3^+ sobre a superfície metálica proposta por Luo.

Os autores confirmaram estas premissas, concluindo que os compostos orgânicos são mais eficientes na proteção do Fe quando da presença de cloreto, com redução nos valores das correntes anódicas e catódicas. O E_{corr} do aço carbono torna-se mais positivo quando comparado com o valor em branco. As aminas protonadas não se adsorvem rapidamente sobre a superfície metálica, contudo, formam um filme protetor a partir das interações com o Cl^- adsorvido sobre a superfície positivamente carregada do

metal (**Figura 14**). A eficiência dos compostos orgânicos diminui conforme o pH aumenta, devido à diminuição da densidade de carga positiva da superfície metálica. A presença de Cl^- na superfície metálica foi confirmada a partir de análise semiquantitativa realizada com o SEM.

2.3.3.4. Inibidores contendo átomos de enxofre – derivados da tiouréia

Compostos contendo enxofre como, por exemplo, a tiouréia, tioéter, sulfóxidos e mercaptanas, são frequentemente encontrados na composição de inibidores comerciais para corrosão em ácido clorídrico. Embora sejam eficientes na inibição de processos corrosivos, sua decomposição promove a formação de ácido sulfídrico, fragilizando o metal mediante a penetração de hidrogênio⁴⁸. A fim de evitar esta fragilização, adiciona-se formaldeído à solução ácida, promovendo sua redução pelo hidrogênio, levando a produção de metanol.

CHENG e colaboradores estudaram o comportamento da tiouréia e feniltiouréia como inibidores de corrosão para aço inoxidável ferrítico (Cr17) e austenítico (1Cr18Ni9Ti), em presença de ácido sulfúrico $0,5 \text{ mol/dm}^3$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Foram realizados ensaios de polarização e impedância em branco, e com $2 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ e $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ de inibidor⁴⁹. Os resultados de polarização mostraram que com concentração de $2 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ocorre um aumento na corrente anódica e catódica, em relação ao ensaio em branco, nos dois aços analisados. Quando a concentração aumenta para $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$, a corrente anódica e catódica decrescem, com a feniltiouréia apresentando valores menores de corrente. No aço ferrítico, a corrente anódica e catódica, para a feniltiouréia $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ em potenciais baixos, é menor que as correntes observadas para o ensaio em branco.

Já no aço austenítico a corrente anódica e catódica, nas mesmas condições é sempre maior que as correntes observadas para o ensaio em branco, mesmo para concentrações de feniltiouréia acima de $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$. Os autores sugerem que este aumento na corrente pode ser proveniente de reações de decomposição da tiouréia e seus derivados, originando $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ e ácido sulfídrico (muito embora esta reação não seja de fácil ocorrência). Desta forma, os compostos orgânicos contendo enxofre podem exercer papéis opostos no processo corrosivo do ferro e aços, sendo eficientes em isolar o metal do meio corrosivo ao se adsorverem quimicamente sobre a superfície

metálica, e podem sofrer decomposição formando ácido sulfídrico que acelera a dissolução anódica. Contudo, seus experimentos mostraram não existir influência evidente entre a decomposição destes compostos e o aumento das correntes anódicas e catódicas. Ensaio de impedância revelaram que a resistência à polarização e o potencial de corrosão diminuem, em relação ao branco, com 2×10^{-5} mol/L de inibidor e aumentam gradualmente conforme a concentração dos mesmos sobe até 1×10^{-3} mol/L.

DONNELLY e colaboradores analisaram a polarização do aço carbono em ácido clorídrico 0,1 e 1,0 mol/L na presença de tiouréia e derivados em diferentes concentrações e a 20 °C⁵⁰. A eficiência destes compostos é descrita em função de suas propriedades físicas, sendo que as mudanças na eficiência da série estudada são provenientes da estrutura eletrônica do grupo funcional e da estrutura do filme adsorvido, sendo o fator mais importante a diferença de solubilidade entre a tiouréia e seus derivados. As curvas de polarização catódica indicam que em solução de HCl 1,0 mol/L os compostos contendo oxigênio não são efetivos como inibidores, estimulando a corrosão. Contudo, em solução de HCl 0,1 mol/L, estes compostos tornam-se levemente inibidores. Todos os compostos contendo enxofre mostraram-se eficientes nas duas concentrações de HCl, com pequena diminuição de eficiência quando a concentração do ácido aumenta por um fator de 10. O enxofre é considerado o centro ativo no processo de adsorção, mesmo na presença de nitrogênio, sendo a adsorção entre inibidor/metal considerada do tipo ácido/base duro e mole.

O átomo de Fe no estado de oxidação zero é um ácido mole, e o composto contendo enxofre uma base mole. Desta forma, a interação eletrostática entre o Ferro e o enxofre é mais favorável que a interação entre o Ferro e o Nitrogênio (base dura). Sendo o oxigênio uma base dura, também possui interação com o Ferro menos favorecida, explicando a menor eficiência observada nos compostos contendo oxigênio, em comparação com os compostos contendo enxofre. No processo de adsorção, o inibidor introduz carga negativa no metal que, segundo o princípio da eletroneutralidade, tenderá a manter seu estado de oxidação próximo de zero, através de dois processos: retrodoação de elétrons para o átomo de enxofre, ou redistribuição da carga para outras regiões do metal, como por exemplo, as regiões catódicas. No caso do enxofre, a retrodoação é favorecida visto que este elemento possui orbitais d compatíveis com os orbitais d do metal, formando uma ligação $d\pi-d\pi$, reduzindo a carga residual positiva no enxofre e a carga residual negativa no ferro (**Figura 15**).

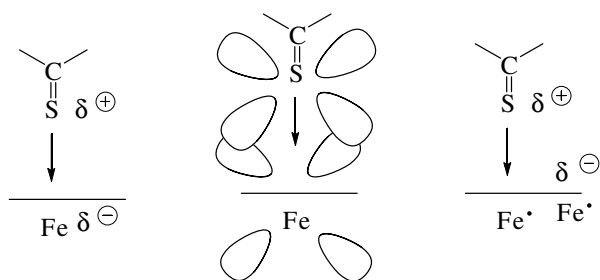


Figura 15: Interação entre enxofre e ferro proposta por Donnelly e colaboradores.

Já no caso de compostos contendo oxigênio e nitrogênio, estes elementos não possuem orbitais d compatíveis com os do metal, impedindo a retrodoação e a formação da ligação π . A redistribuição da carga residual negativa só será possível através de sua concentração nas regiões catódicas, aumentando a velocidade de redução do hidrogênio e conseqüentemente a taxa de corrosão. Assim, nos compostos contendo enxofre, além de ligações mais fortes entre inibidor/metal existe carga residual negativa menor no catodo, diminuindo a velocidade de redução do hidrogênio e a taxa de corrosão.

Os autores observaram que a tiouréia, seus derivados e a tiocarbazida, apresentam um decréscimo natural de eficiência, atribuída à presença de ácido sulfídrico na solução, devido à reação de redução destes compostos. Os íons HS^- e S^{2-} são bases fracas como o átomo de enxofre, competindo com este pelos sítios ativos da superfície metálica, comprometendo o filme de adsorção formado e aumentando a velocidade de corrosão.

CAPÍTULO 3

SÍNTESE DE POLIAMINAS

As poliaminas se encontram largamente distribuídas na natureza, tanto como unidades independentes como constituindo parte da estrutura de numerosos produtos naturais. Para estudar suas funções biológicas, surgiu a necessidade de se desenvolver estratégias e rotas de síntese eficazes para a preparação destes compostos.

A partir da década de 70, observou-se um grande número de estudos e investigações no campo da química das poliaminas, o que pode ser comprovado a partir de um grande número de publicações sobre métodos de síntese de poliaminas naturais e dos seus derivados.

As estratégias sintéticas para o trabalho com poliaminas devem seguir parâmetros simples: a introdução de um ou mais grupos funcionais ou a transformação por processos de substituição, redução ou oxidação com obtenção de rendimentos apreciáveis para possibilitar o estudo aprofundado de suas características nos meios biológicos. Estas estratégias seguidas na preparação de poliaminas baseiam-se, fundamentalmente, na síntese total a partir de unidades precursoras apropriadas, contendo grupos funcionais que, após serem submetidos a reações adequadas, se interconvertam na função amina constituinte da cadeia poliamínica⁵¹.

Assim, os derivados das poliaminas tanto podem ser preparados através de uma síntese convergente, envolvendo as poliaminas e outros produtos naturais ou de síntese, como através da síntese total a partir de unidades estruturais adequadas para a obtenção dos compostos requeridos.

Os métodos de síntese total de poliaminas podem dividir-se, essencialmente, em dois grupos: o método de alquilação e os métodos de redução⁵¹.

3.1 - Síntese total de poliaminas utilizando reações de alquilação

As cadeias com porção poliamínica podem se formadas através da alquilação de tosilaminas ou de aminas primárias com halogenetos de alquilo que contenham um grupo amino protegido.

3.1.1 - Alquilação de N-tosilaminas

A síntese de poliaminas utilizando este método é realizada através da alquilação do grupo amino N-tosilado de N-Y-N'-tosilalcanodiaminas (Y: grupo de N--proteção diferente do grupo tosila) ou dos dois grupos amino de N, N'--bis (tosil) alcanodiaminas com halogenetos de alquila contendo uma função amina protegida. Os grupos tritilo, ftaloílo, acilo e do tipo uretano são os mais frequentemente utilizados na proteção da função amina contida no agente alquilante^{51, 52}

Este método tem sido usado na síntese de alcalóides derivados da Espermidina⁵³ e de derivados da Espermidina contendo três grupos diferentes de N-proteção, de derivados da Espermidina e da Espermina usados em estudos de espectrometria de massa⁵⁴, de poliaminas macro-cíclicas⁵⁵ entre outros.

Iwata⁵⁶ e colaboradores desenvolveram um método geral de síntese, baseado na alquilação de N-tosilaminas, aplicável à preparação de poliaminas acíclicas e cíclicas, durante os trabalhos de investigação que realizaram sobre as funções das poliaminas macro-cíclicas como receptores de íons ou de moléculas. Uma vez que essas funções são altamente dependentes da estrutura molecular dos macro-ciclos, foi necessário desenvolver uma estratégia de síntese que permitisse a introdução de segmentos constituídos por grupos propila e butila, separados por átomos de nitrogênio, como o que se verifica na estrutura das poliaminas naturais como a Espermidina e a Espermina. Assim, cada poliamina cíclica preparada por este grupo de investigação (num total de 12) continha, na sua estrutura, uma ou mais moléculas daquelas poliaminas naturais.

Iwata⁵⁶ e seu grupo estudando as condições reacionais de alquilação aperfeiçoaram as condições reacionais: temperatura inferior a 80°C e hidrólise com solução aquosa de HCl 2M para obtenção em geral de sólidos cristalinos.

Um exemplo de alquilação de poliaminas é a formação de um composto tri protegido derivado da Espermidina e que foi obtido pela primeira vez por Eugster e colaboradores⁵⁷.

As carbodiimidas solúveis em água, tais como a N-etil-N'-[3-(dimetilamino)-propil] carbodiimida, são responsáveis pela autocatálise e a condensação de resíduos de nucleotídeos, desempenhando assim o papel da ligase ATP / DNA. Esta catálise é devida à formação de um "complexo misto" entre a carbodiimida e os oligonucleotídeos utilizados nessa condensação. Na tentativa de aumentar a velocidade de autocatálise, provocando uma maior estabilidade relativa do complexo misto, Dorwald e colaboradores⁵⁸ sintetizaram carbodiimidas ligadas a poliaminas naturais, uma vez que estas estabilizam a cadeia dupla do DNA. Assim, o derivado tetrametilado da Espermina -H₂N(CH₂)₃NMe(CH₂)₄NMe(CH₂)₃NMe₂ - foi escolhido como precursor das carbodiimidas em estudo.

Hesse e colaboradores⁵⁹, interessados na síntese de precursores de alcalóides contendo a poliamina natural Espermina, obtiveram derivados seletivamente protegidos da Espermidina e da Espermina. A triamina totalmente protegida, Ni-Boc-NS-Pht-NTos--Espermidina, foi obtida por alquilação da N-Boc-N'-Tos-propanodiamina com N-(4-bromobutil) ftalimida. Por sua vez, a tetraamina substituída, NBoc-NS-Bzl-N--Pht-N-Tos-espermina foi preparada utilizando um método de síntese convergente de modo a reduzir-se o número de perdas que geralmente ocorrem durante as sínteses que envolvem um elevado número de passos.

3.1.2 - Alquilação de aminas primárias

A alquilação de grupos amino primários é geralmente efetuada com halogenetos de N-ftaloilaminoalquilo ou com alcanos dialogenados.

A aplicação deste método por Samejima e colaboradores⁴⁹, em 1984, na preparação de poliaminas marcadas com ¹⁵N (entre outras, as poliaminas Espermidina e Espermina), permitiu uma melhor compreensão do significado fisiológico das poliaminas através da possibilidade de aplicação das técnicas de espectrometria de ressonância magnética nuclear e de massa. Os procedimentos descritos por estes autores, para a síntese da Espermidina e da Espermina, baseiam-se na alquilação, em meio neutro e na presença de KF-Celite, da N-benziloxycarbonilputrescina ou da

benzilamina com N-(3--bromopropil) ftalimida (como doador do grupo aminopropilo) e com N-(4-bromo-butil) ftalimida (método B). Desenvolveram-se, deste modo, dois processos para a síntese da Espermidina marcada com ^{15}N .

Um dos processos envolveu a alquilação da N-benziloxicarbonilputrescina com N-(3-bromopropil) ftalimida seguida da remoção dos grupos de N-proteção com HC 16M à ebulição durante cerca de 20 horas e, por fim, a purificação da Espermidina por cromatografia de permuta catiônica. O fato da preparação da N-benziloxicarbonilputrescina ser realizada com um rendimento baixo (aproximadamente 40%) constitui uma desvantagem na utilização deste procedimento, uma vez que é necessário adicionar esta diamina numa quantidade superior à da N-(3-bromopropil)ftalimida, de modo a reduzir a formação do composto secundário N,N-bis-alquilado. O outro processo consistiu na sucessiva alquilação da benzilamina com N-(3-bromopropil) ftalimida e N-(4-bromobutil) ftalimida, na presença de KF-Celite, seguida da remoção do grupo ftaloílo por hidrazinólise e do grupo benzila por hidrogenação catalítica. Ambos os processos permitiram a síntese de outras triaminas naturais, nomeadamente a *sym--*norespermidina, a *sym*-homoespermidina, a aminopropilcadaverina, etc.

Alguns anos mais tarde, Niitsu e colaboradores⁶⁰ aplicaram a metodologia referida anteriormente à síntese de tetraaminas terciárias e de pentaaminas quaternárias, contendo grupos aminopropilo e / ou aminobutila, usadas na confirmação da estrutura de poliaminas naturais ramificadas.

É interessante salientar que Volkmann e colaboradores⁶¹, baseados no método de alquilação de aminas, confirmaram as estruturas de duas acilpoliaminas presentes no veneno segregado pela aranha *Agelenopsis aperta*. A porção poliamínica deste composto foi preparada através de repetidas alquilações, na presença de KF-Celite, alternadas pela proteção (introduzida por reação com Boc_2O) dos grupos amino inseridos por alquilação.

3.2 - Síntese total de poliaminas utilizando reações de redução

Compostos orgânicos tais como: nitrilas, amidas, iminas e azidas podem ser convertidos em aminas através de processos de redução adequados⁶². Isto implica na

possibilidade de serem preparadas poliaminas por adição de unidades, que introduzam esses grupos em compostos que contenha uma ou mais funções amina, seguida de redução em condições apropriadas.

CAPÍTULO 4

OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

O câncer é a segunda maior causa de mortes no Brasil (em primeiro aparecem as doenças cardiovasculares). Segundo estatísticas do INCA, se detectados precocemente e convenientemente tratados, 90% dos tumores podem ser curados, o que reforça a necessidade pesquisas como esta que possam contribuir diretamente ou indiretamente com a redução dos alarmantes índices de mortalidade.

Além do exposto acima, objetiva-se a síntese de compostos com atividade inibitória de processos corrosivos envolvendo diferentes etapas no processo de refino, estocagem e distribuição dos produtos finais da indústria petrolífera, que certamente são altamente onerosos para esta indústria e que causam impactos ambientais seríssimos. Pela primeira vez estão sendo utilizadas naftoquinonas em processos de inibição de corrosão.

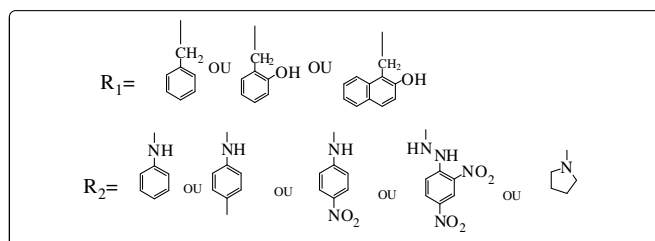
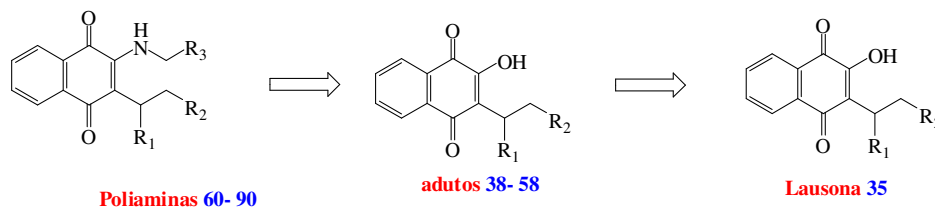
Os objetivos propostos para o desenvolvimento desta trabalho são:

1. Preparar bases de Mannich **inéditas** a partir da Lausona e diferentes aldeídos aromáticos e aminas primárias e secundárias de modo a obter variedade estrutural para estudo de efeitos biológicos e atividades de inibição.
2. Preparar poliaminas naftoquinônicas **inéditas** derivadas da etilenodiamina e da 2-picolilamina e investigar o efeito da substituição nucleofílica na atividade biológica dos compostos e verificar se houve algum aumento significativo na capacidade inibitória dos adutos.
3. Estudar o efeito dos diferentes grupos presentes na estrutura dos compostos no deslocamento dos potenciais redox.
4. Estudar as taxas de inibição de corrosão no aço 1045 em meio ácido para os compostos sintetizados e compará-las com os inibidores comerciais.

CAPÍTULO 5

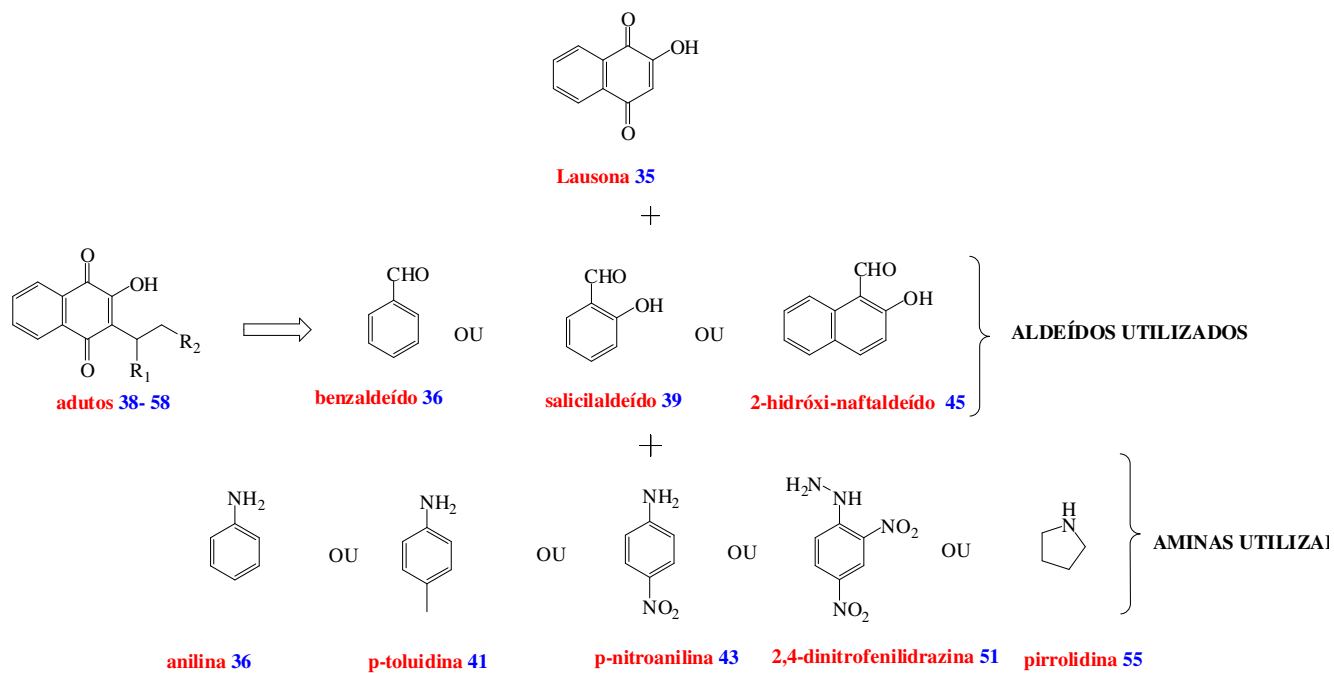
METODOLOGIA

As poliaminas **60** a **90** foram ser obtidas a partir de uma reação de substituição nucleofílica entre os adutos de Mannich (**38-58**) e as aminas: etilenodiamina ou 2-picolilamina. Para as reações de substituição foram utilizados metanol e etanol como solventes (**Esquema 11**).



Esquema 11: Estratégia para a síntese das poliaminas **60-90**.

Os adutos (**38-58**) forma obtidos a partir de reações de Mannich entre a lausona, aldeídos aromáticos (benzaldeído, salicilaldeído e 2-hidróxi-1-naftaldeído) e as aminas: anilina, p-toluidina, p-nitroanilina, 2,4-dinitrofenilidrazina e pirrolidina conforme **Esquema 12**:



Esquema 12: Estratégia para a síntese dos adutos **38-58**.

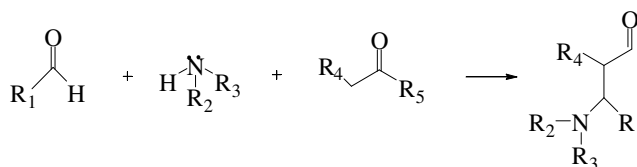
CAPÍTULO 6

R

ESULTADOS E DISCUSSÃO- PARTE I

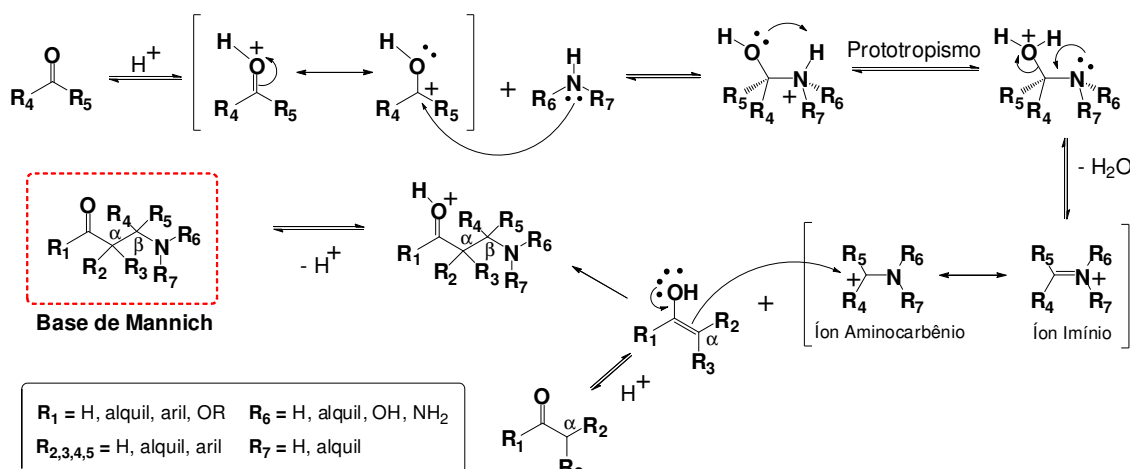
Síntese e caracterização dos adutos de Mannich e de suas poliaminas conjugadas

A reação de Mannich, de um modo geral, envolve a condensação entre um aldeído não enolizável, uma amina primária ou secundária e compostos carbonílicos enolizáveis, fornecendo produtos aminoalquilados (**Esquema 13**).



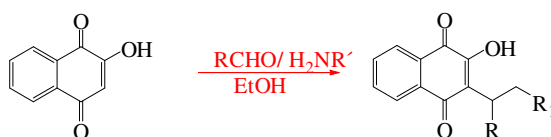
Esquema 13: Reação de Mannich.

O mecanismo proposto para essas reações envolve, inicialmente, o ataque nucleofílico da amina ao carbono da carbonila, seguido de troca de próton intermolecular, eliminação de uma molécula de H₂O e formação da espécie íon imínio. O íon imínio é então atacado pela espécie enolato, formando o composto aminoalquilado.



Esquema 14: Formação da base de Mannich

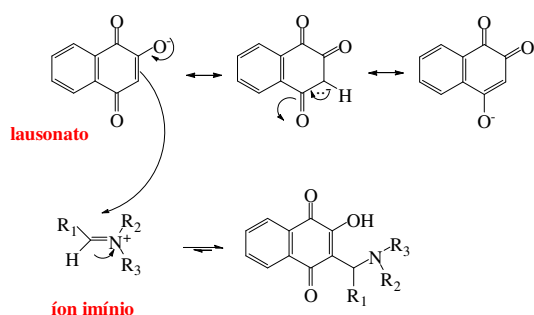
As reações de Mannich, utilizando lausona, foram testadas pela primeira vez em 1948 por Leffler ⁶³ e colaboradores, em decorrência das observações de que certos compostos do tipo 2-hidróxi-3-alkil-1,4-naftoquinona possuíam atividade antimalarial. A partir daí, inúmeros compostos foram sintetizados e suas atividades antimalarial e anti-câncer estudadas. Estes compostos, conhecidos como *bases de Mannich*, formam-se a partir da reação entre a lausona, uma amina primária ou secundária e um aldeído, em EtOH (**Esquema 15**).



Esquema 15: Formação geral de bases de Mannich derivadas da Lausona.

Estes compostos são sólidos à temperatura ambiente e estáveis ao ar e à luz, no estado sólido. São altamente coloridos (de laranja a vermelho escuro), apresentam caráter anfótero e são indicadores ácido-base em solução. As *bases de Mannich* de baixa massa molar, em contato com solução diluída de ácido clorídrico, dão origem aos seus respectivos hidrocloreto solúveis, de coloração amarela. As de alta massa molar, em solução ácida, também formam seus respectivos hidrocloreto de cor amarela, porém, insolúveis. Em solução alcalina, são desprotonadas e se tornam solúveis em água, originando soluções de cor vermelha escuro. Em geral, são facilmente recristalizadas em EtOH ou MeOH a quente. No estado sólido, ocorre decomposição em altas temperaturas, seguida de fusão.

As reações de Mannich da lausona em que se utilizam outros aldeídos, que não o formaldeído, provavelmente seguem o mecanismo da reação de Mannich genérica descrito no esquema a seguir primeiramente formar-se-ia o íon imínio, através da reação entre o aldeído e a amina, e em seguida, o lausonato, análogo ao enolato formado na etapa 2 deste mecanismo, atacaria o íon imínio, resultando nas respectivas *bases de Mannich* (**Esquema 16**).



Esquema 16: Mecanismo de formação de bases de Mannich derivadas da lausona.

6.1 Síntese e caracterização das bases de Mannich a partir da Lausona com diferentes aldeídos aromáticos e aminas aromáticas e não aromáticas.

Na tentativa de se obterem compostos que precipitassem no meio reacional, realizou-se um estudo sistemático da reação de Mannich da lausona, em que se variaram as aminas e os aldeídos, assim como as condições reacionais. As reações foram realizadas em temperatura ambiente. Segundo Neves ⁶⁴ (2007), a concentração dos reagentes tem influência no rendimento da reação, já que quanto menor a solubilidade em etanol ou metanol do produto, maior é o rendimento. As condições ideais de concentração dos reagentes, temperatura e tempo de reação foram estabelecidas e obteve-se uma variedade de produtos estáveis, puros e em bons rendimentos, como descrito a seguir.

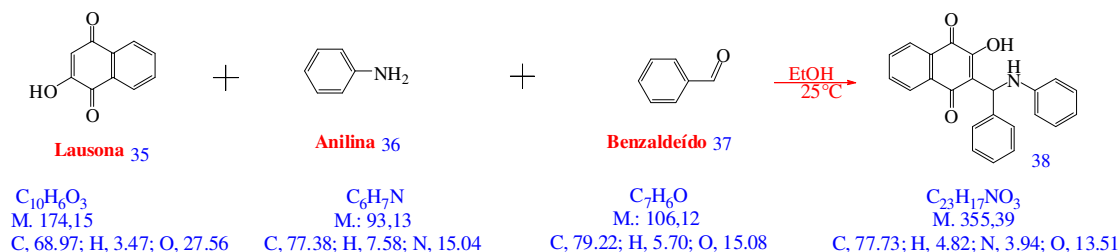
Segundo Dalglish ⁶⁵ e Leffer ⁶⁶ (que tratam de reações similares mas não estas) os melhores rendimentos foram obtidos quando se usou excesso de 10% da amina e 20% do aldeído, em relação à lausona, possivelmente porque o excesso da amina mantém a lausona na forma de lausonato, favorecendo o ataque ao íon imínio, cuja formação, por sua vez, é favorecida pelo excesso do aldeído. Concentrações da ordem de 2,87 mmol da lausona em 20 mL de EtOH foram empregadas. As reações foram realizadas à temperatura ambiente e sem a incidência de luz, pois naftoquinonas, em geral, são fotosensíveis.

Os sólidos formados apresentam pontos de fusão variáveis. Os produtos **inéditos** foram caracterizados pelo ponto de fusão (observado também por DSC), espectroscopia no IV, por RMN de ¹H de ¹³C e por voltametria cíclica (meios próticos e aprótico). Os valores apresentados para os pontos de fusão foram determinados a partir de medidas de

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e portanto são apresentados como valores pontuais e não faixas como o de costume.

1) Reação de Mannich entre lausona, anilina e benzaldeído. Síntese do composto

38 : 2-hidróxi-3-(fenil)(fenilamino)metil)naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 98% de rendimento. O sólido fundiu a 129° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3437 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H envolvida em ligação de hidrogênio, provavelmente com o oxigênio da carbonila. Uma absorção forte em 1671 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona. Frequentemente os espectros de 1,4-quinonas exibem duas bandas de ν_{CO} , na região de 1700 a 1630 cm^{-1} , sendo geralmente a absorção em frequência mais alta a mais intensa. Entretanto, isto varia de acordo com o(s) substituinte(s) no anel quinônico. Geralmente, as ν_{CO} são deslocadas para valores menores nos casos de quinonas substituídas por grupos doadores de elétron (alquil, aril, amino), e para valores maiores, nas quinonas contendo grupos retiradores de elétrons (halogênios, CN e NO_2). Como as duas absorções não são deslocadas na mesma proporção, algumas vezes, podem coalescer em uma mesma absorção. Em 3060 cm^{-1} aparece uma banda pouco pronunciada de deformação axial N-H. Em 1583 cm^{-1} observa-se a deformação angular de amina secundária. A deformação axial da ligação C-N ocorre em 1347 cm^{-1} . O espectro apresenta ainda, uma banda em 1251 cm^{-1} caracterizando a deformação da ligação C-H e a vibração de deformação angular fora do plano do anel benzênico em 694,8 cm^{-1} .

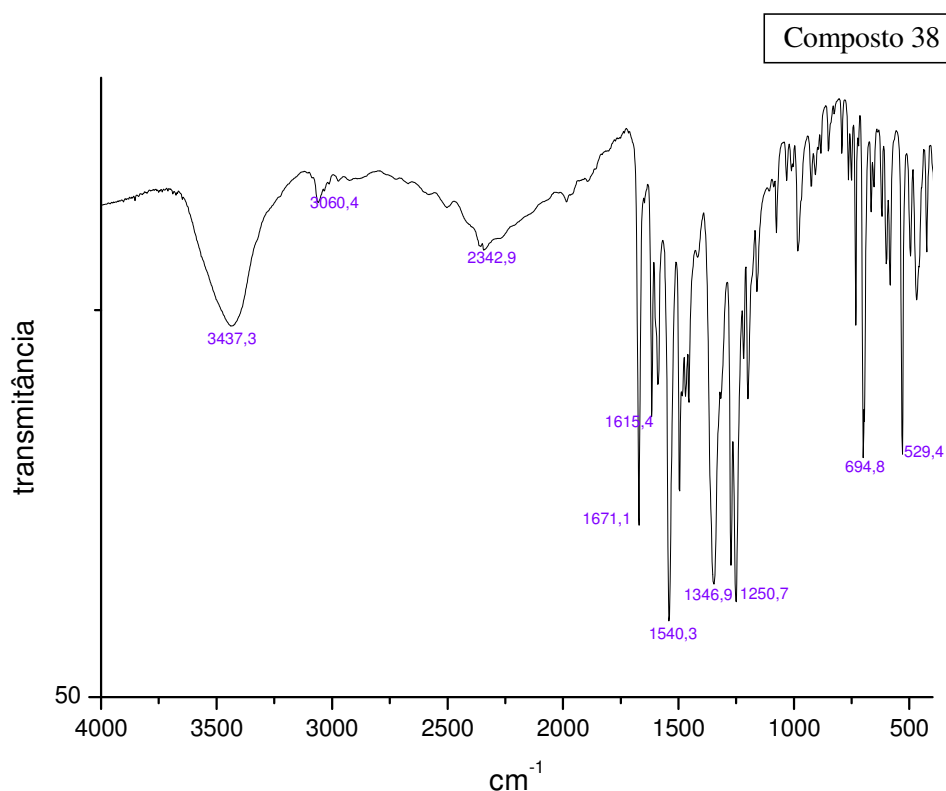
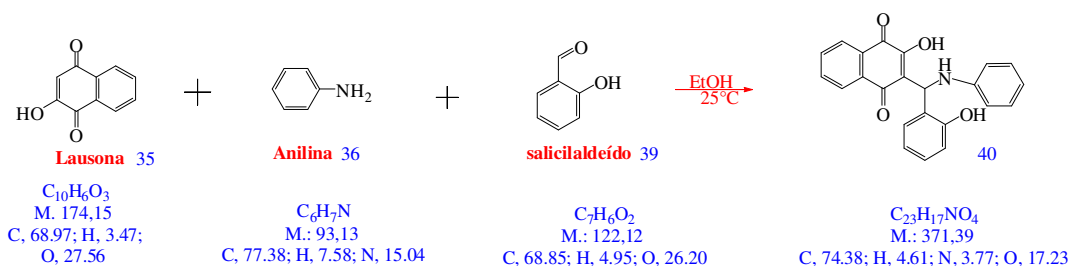


Figura 16: Espectro de I.V do **composto 38**.

2) Reação de Mannich entre lausona, anilina e salicilaldeído. Síntese do **composto 40**
40 :2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)(fenilamino)metil)naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 84% de rendimento. O sólido fundiu a 153° C. O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3448 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H envolvida em ligação de hidrogênio, provavelmente com o oxigênio da carbonila. Uma absorção forte em 16445 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona.

Freqüentemente os espectros de 1,4-quinonas exibem duas bandas de ν_{CO} , na região de 1700 a 1630 cm^{-1} , sendo geralmente a absorção em frequência mais alta a mais intensa. Em 3068 cm^{-1} aparece uma banda pouco pronunciada de deformação axial N-H. O estiramento de C-H aparece em 1369 cm^{-1} . O espectro apresenta ainda, uma banda em 1264 cm^{-1} caracterizando a deformação axial da ligação C-N e a vibração de deformação angular fora do plano do anel benzênico em 730 cm^{-1} .

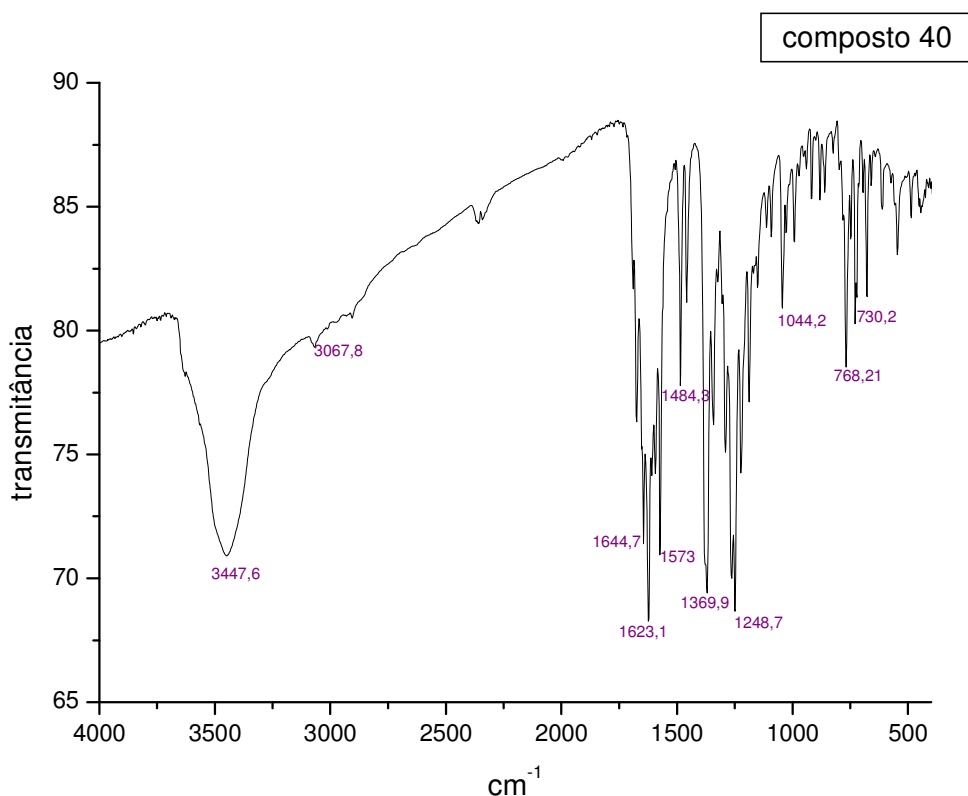
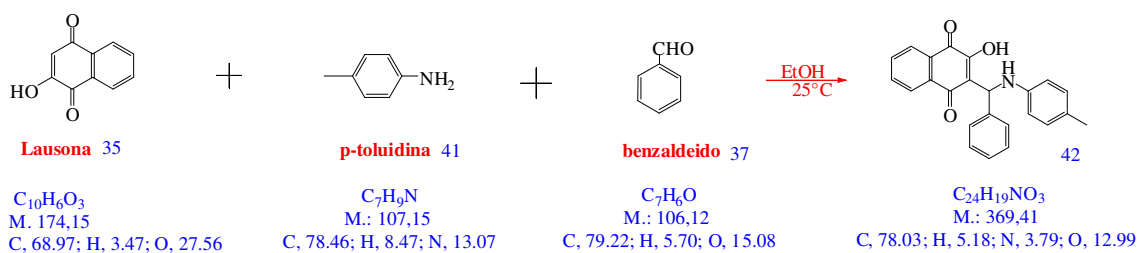


Figura 17: Espectro de I.V do **composto 40**.

3) Reação de Mannich entre lausona, p-toluidina e benzaldeído. Síntese do composto 42 : 2-hidróxi-3-(fenil(p-toluilamino)metil)naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 52% de rendimento. O sólido fundiu a 119,5° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3431 cm⁻¹, característica de deformação axial da ligação O-H. Uma absorção forte em 1673 cm⁻¹ foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona.. Em 3062 cm⁻¹ aparece uma banda pouco pronunciada de deformação axial N-H. Aparecem também: a elongação axial da ligação C-N em 1542 cm⁻¹; a deformação axial da ligação C-N em 1274 cm⁻¹ e a deformação angular fora do plano do anel benzênico em 699 cm⁻¹.

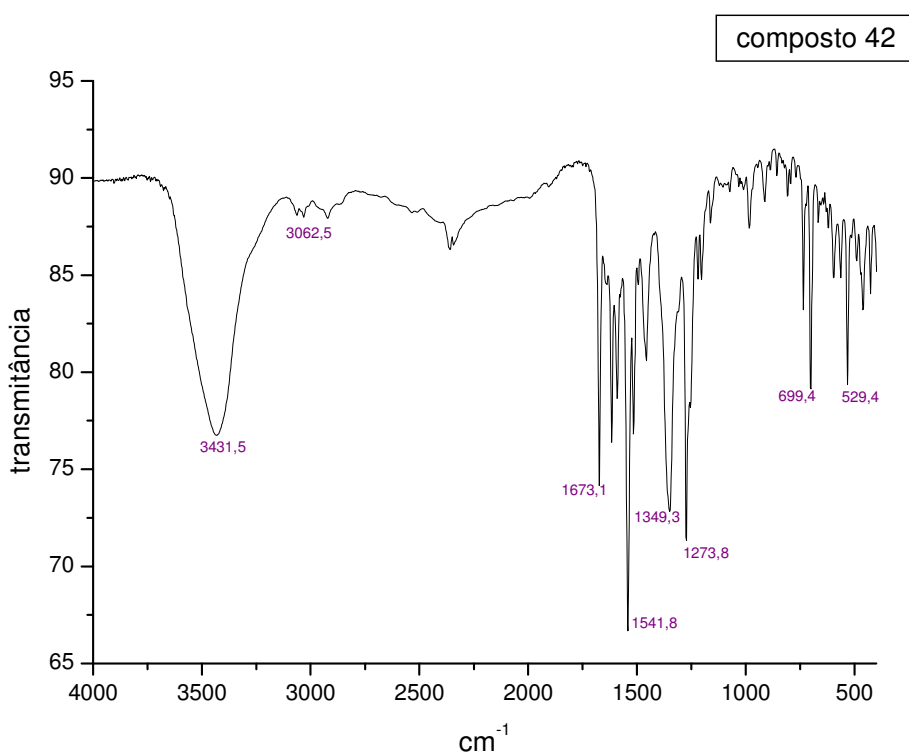


Figura 18: Espectro de I.V. do **composto 42**.

O composto foi caracterizado por RMN de ¹H, a partir do qual se obtiveram os sinais esperados para o composto.

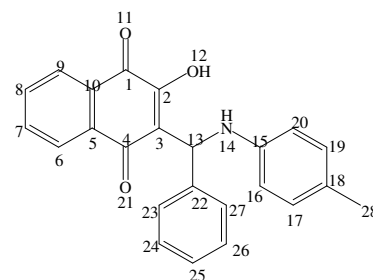


Tabela 3: Análise de RMN ^1H para o composto 42.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H 9	7,95	$J_{9-8} = 7,6$	d
H8	7,94	$J_{8-7} = 4,1$ $J_{8-9} = 7,6$	dd
H7	7,93	$J_{7-8} = 4,1$ $J_{7-6} = 7,4$	dd
H6	7,89	$J_{6-7} = 7,4$	d
H23	7,79	$J_{23-24} = 7,4$	d
H27	7,77	$J_{27-26} = 7,4$	d
H24	7,74	$J_{24-23} = J_{24-25} = 7,4$	t
H25	7,72	$J_{25-26} = J_{25-24} = 7,4$	t
H26	7,68	$J_{26-27} = J_{26-25} = 7,4$	t
H 19	7,15	$J_{19-20} = 5,1$	d
H17	7,11	$J_{17-16} = 6,4$	d
H 16	6,96	$J_{16-17} = 6,4$	d
H 20	6,93	$J_{20-19} = 5,1$	d
H13	6,45	-	s
H28	2,48	-	s

Ao longo da discussão, será possível observar um padrão de atribuição dos sinais de RMN para os compostos analisados. Para evitar repetições indevidas, será feita a discussão acerca da atribuição para o **composto 42** que é similar aos demais.

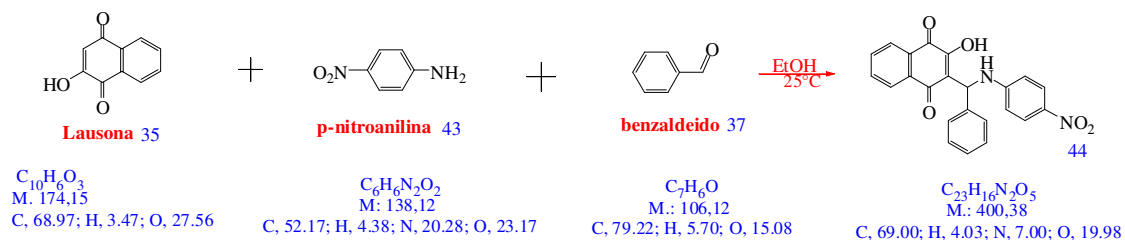
Analisando a tabela acima é possível observar os sinais observados e esperados para os hidrogênios 9 e 8 em regiões de maior deslocamento químico: um dubleto e um duplo dubleto respectivamente. Caso houvesse a utilização de um campo magnético com campo superior ao utilizado (300 MHz) e se fossem feitas modificações nas etapas de aquisição dos sinais, talvez fossem possíveis de serem visualizados os acoplamentos vicinais ^3J e a longa distância ^4J , que tem menores constantes de acoplamento. Estes acoplamentos são amplamente discutidos na literatura em função dos fenômenos anisotrópicos e acoplamentos em sistemas W⁶⁷ que contribuem para a compreensão de diversos tipos de acoplamento nos mais variados sistemas.

O sinal obido para o hidrogênio 13, apareceu na região esperada (6,45 ppm) em função de sua ligação com o anel aromático e também por estar ligado a um átomo de considerável eletronegatividade, o átomo de nitrogênio. Este sinal característico praticamente confirmar a síntese do aduto de Mannich. Em alguns compostos ao longo desta dissertação, será possível observar o acoplamento deste hidrogênio com o hidrogênio ligado ao nitrogênio adjacente formando um dubleto e em outros não se

observará o acoplamento, tendo como resultado um singlete para o hidrogênio em questão.

A presença de substituintes eletroretiradores no anel irá deslocar as frequências para valores maiores, como poderá ser observado ao longo deste capítulo.

4) Reação de Mannich entre lausona, p-nitroanilina e benzaldeído. Preparação do composto 44: 2-hidróxi-3-((4-nitrofenilamino)(fenil)metil)naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 92% de rendimento. O sólido fundiu a 142 °C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3340 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Uma absorção em 1642 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona. Em 3067 cm^{-1} aparece uma banda pouco pronunciada de deformação axial N-H. Em 1599 cm^{-1} observa-se assimétrica da ligação N-O. Em 1325 cm^{-1} aparece um pico de deformação axial da ligação C-N.

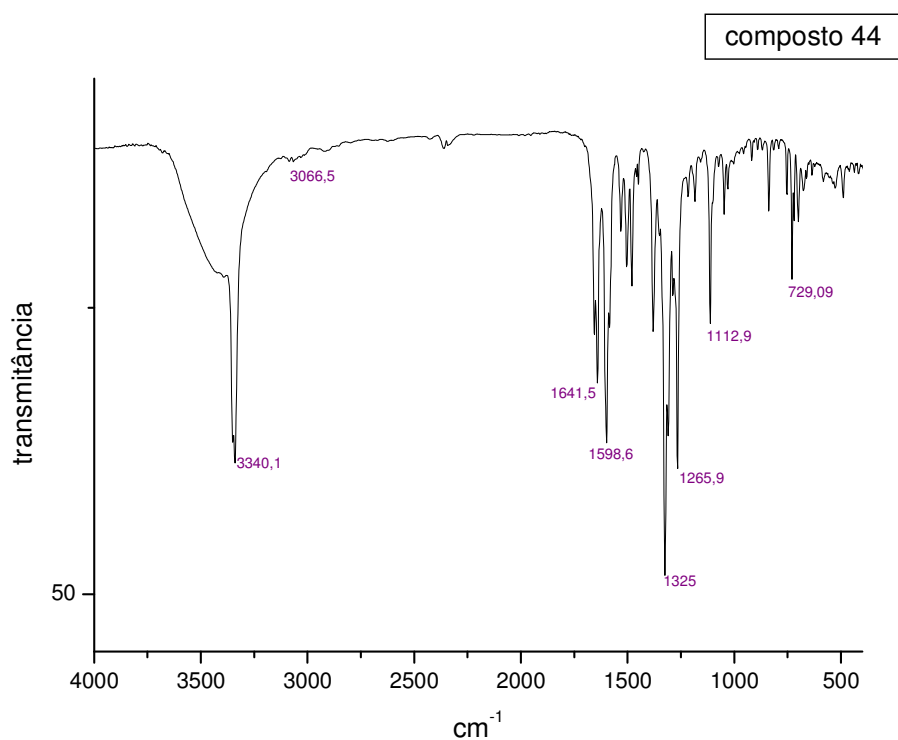


Figura 19: Espectro de I.V. do **composto 44**.

O composto foi caracterizado por RMN de ^1H , a partir do qual obtiveram-se os sinais esperados para o composto.

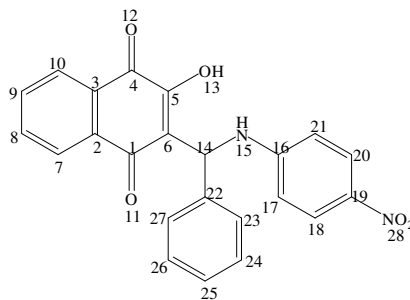
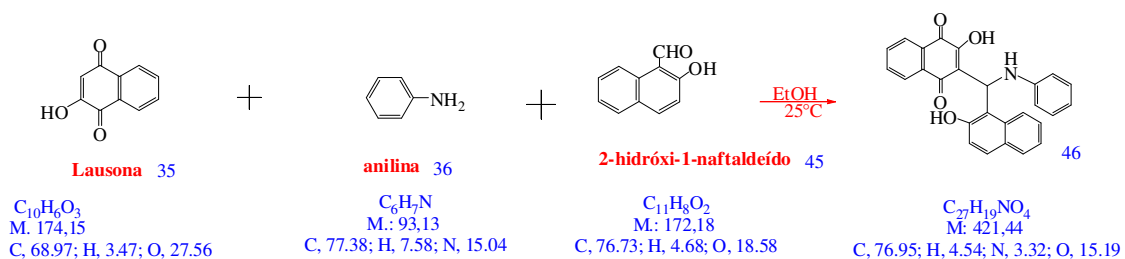


Tabela 4: Análise de RMN ^1H para o **composto 44**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H18	8,13	$J_{18-17} = 7,5$	d
H20	8,13	$J_{20-21} = 7,5$	d
H10	8,06	$J_{10-9} = 9,1$	d
H7	8,05	$J_{7-8} = 9,1$	d

H 24	7,82	J ₂₄₋₂₃ = 6,6 J ₂₄₋₂₅ = 7,5	dd
H25	7,74	J ₂₅₋₂₆ = 6,6 J ₂₅₋₂₄ = 7,5	dd
H23	7,37	J ₂₃₋₂₄ = 6,6	d
H26	7,33	J ₂₆₋₂₅ = 6,6	d
H9	6,69	J ₉₋₁₀ = 9,1	d
H8	6,69	J ₈₋₇ = 9,1	d
H27	6,27	-	s
H6	6,22	-	s

5) Reação de Mannich entre lausona, 2-hidróxi-1-naftaldeído e anilina. Síntese composto 46: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(fenilamino)metil) naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 93% de rendimento. O sólido fundiu a 102,5° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3436 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H envolvida em ligação de hidrogênio. Uma absorção em 1644 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona. Aparecem ainda: uma banda pouco pronunciada de deformação C-H em 2926 cm^{-1} , banda de deformação axial N-H em 1625 cm^{-1} e deformação C=C aromática em 1594 cm^{-1} .

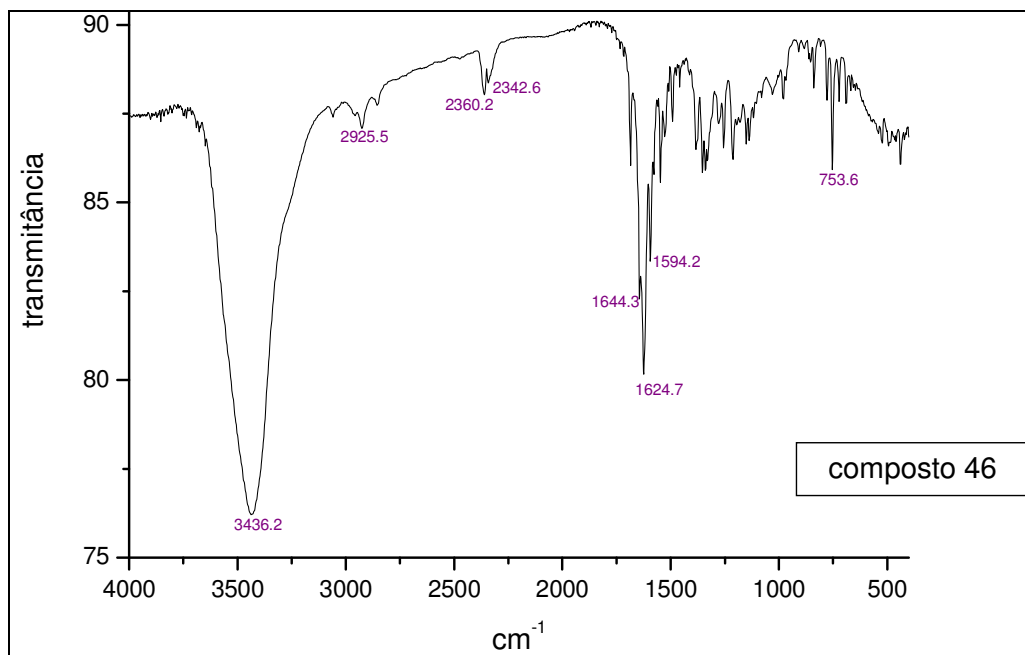


Figura 20: Espectro de I.V do **composto 46**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

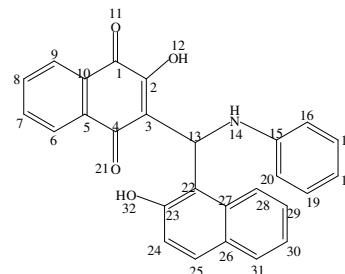
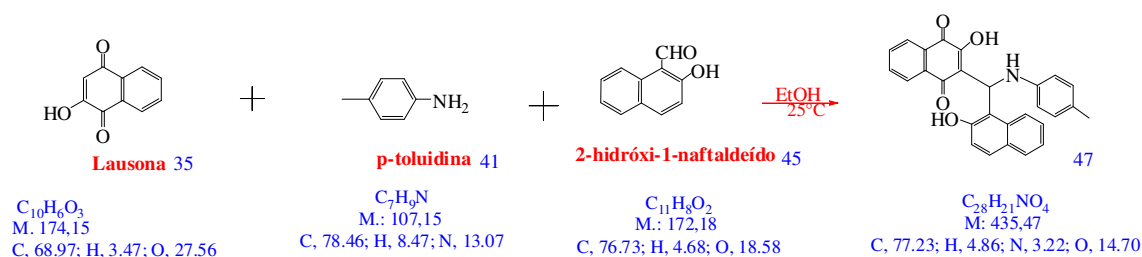


Tabela 5: Análise de RMN ^1H para o **composto 46**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H12 H32	9,29	-	s
H9	8,08	$J_{9-8}=8,5$	d
H6	8,08	$J_{6-7}=8,5$	d
H8	7,79	-	m
H7	7,79	-	m
H28	7,53	$J_{28-29}=7,2$	d
H 24	7,50	$J_{24-25}=7,2$	d
H 25	7,48	$J_{25-24}=7,2$	d
H 31	7,44	$J_{31-30}=7,2$	d
H 30	7,39	$J_{30-31}=J_{30-29}=7,2$	t
H 29	7,36	$J_{29-28}J_{29-30}=7,2$	t

H 17	7,34	$J_{17-16}=9,2$ $J_{17-18}=7,6$	dd
H 19	7,34	$J_{19-20}=9,2$ $J_{19-18}=7,6$	dd
H 18	7,30	$J_{18-19}=J_{18-17}=7,6$	t
H 16	7,07	$J_{16-17}=9,2$	d
H 20	7,07	$J_{20-19}=9,2$	d
H13	6,37	-	s

6. Reação de Mannich entre lausona, 2-hidróxi-1-naftaldeído e p-toluidina. Síntese composto 47: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(p-toluilamino)metil) naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresenta-se na forma de cristais amarelos. A reação envolvida apresentou um percentual de 69% de rendimento. O sólido fundiu a 122° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3432 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H envolvida em ligação de hidrogênio, provavelmente com o oxigênio da carbonila. Em 1619 cm^{-1} aparece uma banda acentuado, indicando a deformação axial da ligação N-H. A deformação axial d ligação C-N aparece em 1328 cm^{-1} . Aparece ainda a deformação axial C=CH₂ em 742 cm^{-1} .

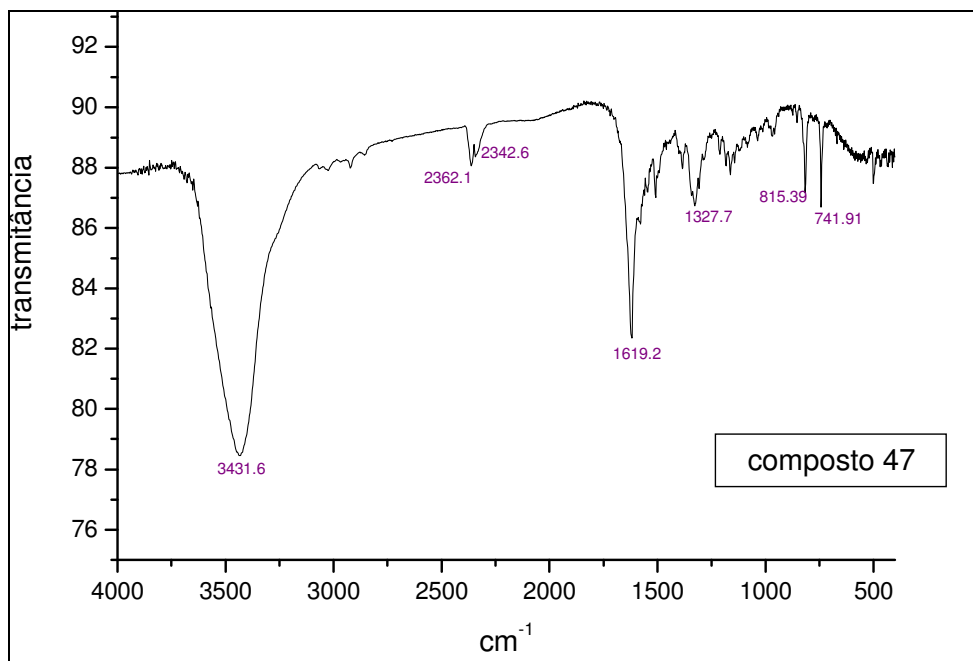
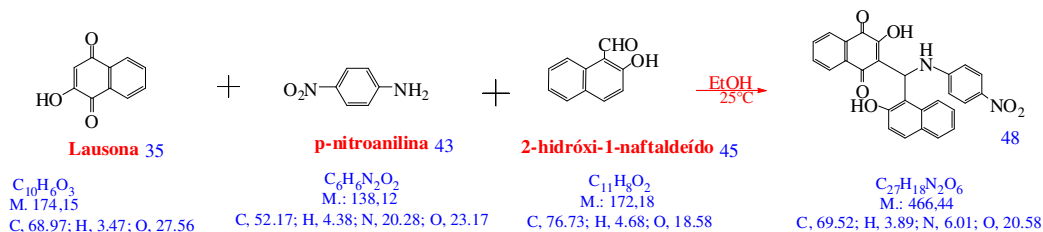


Figura 21: Espectro de I.V. do **composto 47**.

7) Reação de Mannich entre lausona, 2-hidróxi-1-naftaldeído e p-nitroanilina. Síntese composto 48: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il) (4nitrofenilamino) metil) naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 76% de rendimento. O sólido fundiu a 146° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3432 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Em 1588 cm^{-1} observa-se a deformação angular de amina secundária. Em 1334 cm^{-1} aparece uma banda de deformação axial da ligação C-N. Aparece ainda uma banda em 1619 cm^{-1} típico da deformação axial da ligação N-H e de deformação axial C=CH₂ em 748 cm^{-1} .

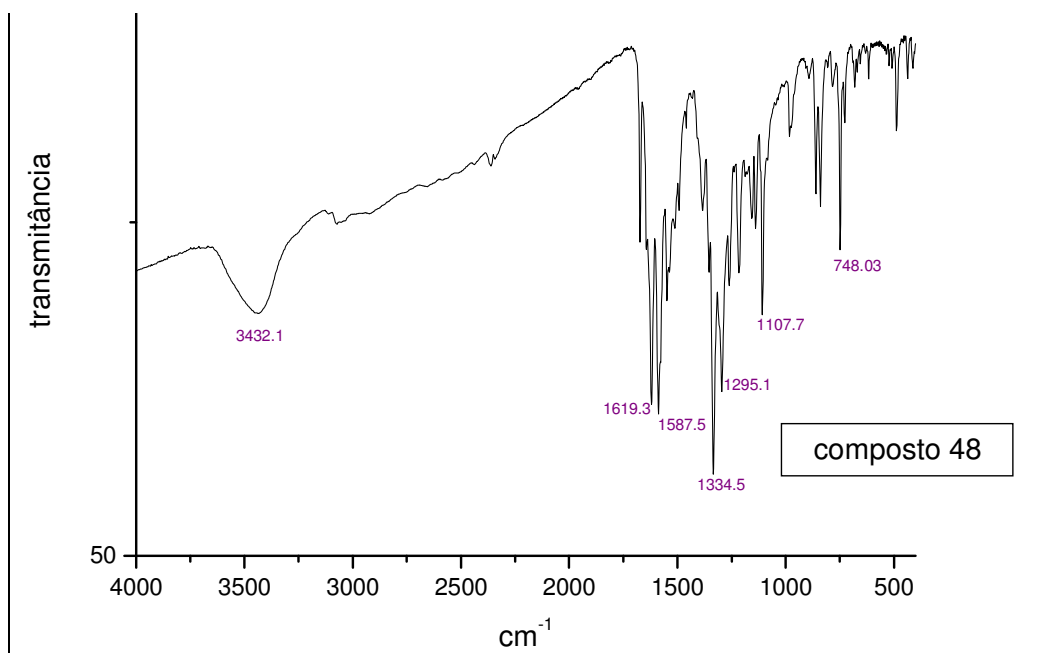


Figura 22: Espectro de I.V. do **composto 48**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

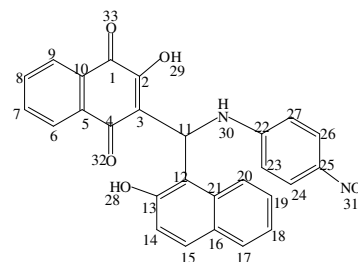
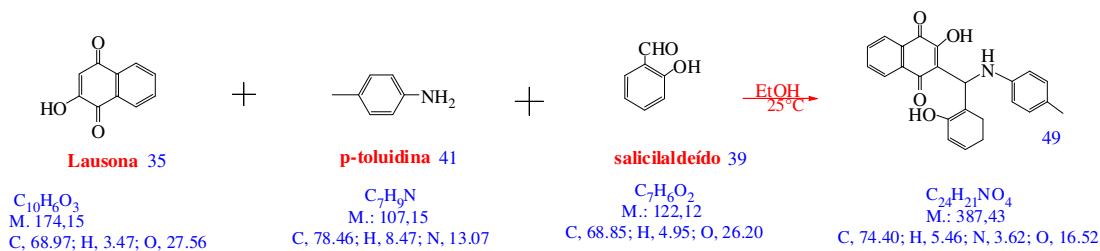


Tabela 6: Análise de RMN ^1H para o **composto 48**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H29, H28	9,66	-	s
H 26	8,52	$J_{26-27} = 8,5$	d
H24	8,31	$J_{24-23} = 8,9$	d
H 27	8,21	$J_{27-26} = 8,5$	d
H6- H9	8,12	$J_{6-7} = 3,4$ $J_{9-8} = 4,7$	d
H8	8,06	$J_{8-9} = 4,7$	d
H14	8,05	$J_{14-15} = 3,4$	d
H30	7,95	$J_{30-31} = 9,2$	d
H15	7,93	$J_{15-14} = 3,4$	d
H23	7,85	$J_{23-24} = 8,9$	d
H20	7,78	$J_{20-19} = 7,5$	d
H17	7,53	$J_{17-18} = J_{17-19} = 7,5$	t
H7	7,50	$J_{7-6} = 3,4$	d

H18	7,44	$J_{18-19}=J_{18-17}= 7,5$	t
H19	7,37	$J_{19-18}=J_{19-20}= 7,5$	t
H11	6,98	$J_{11-30}= 9,2$	d

8) Reação de Mannich entre lausona, salicilaldeído e p-toluidina. Síntese do **composto 49** : 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)(p-toluilamino)metil)naftalen-1,diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 87,4% de rendimento. O sólido fundiu a 118° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3453 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Uma absorção mediana em 1641 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona.. Em 3063 cm^{-1} aparece uma banda pouco pronunciada de deformação axial N-H. Aparecem também: a elongação axial da ligação C-N em 1572 cm^{-1} ; a deformação axial da ligação C-N em 1246 cm^{-1} e a deformação angular fora do plano do anel benzênico em 699 cm^{-1} .

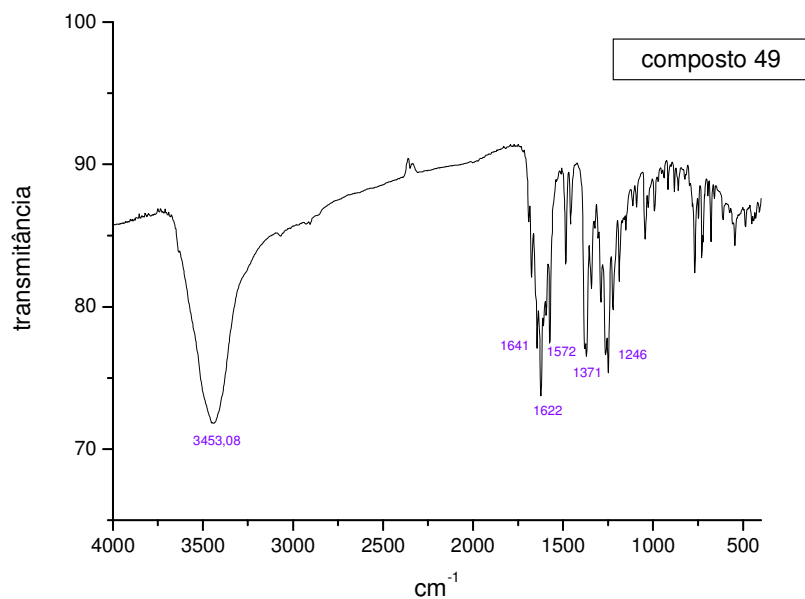


Figura 23: Espectro de I.V. do **composto 49**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

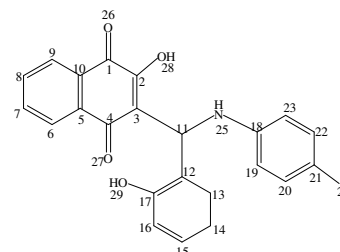
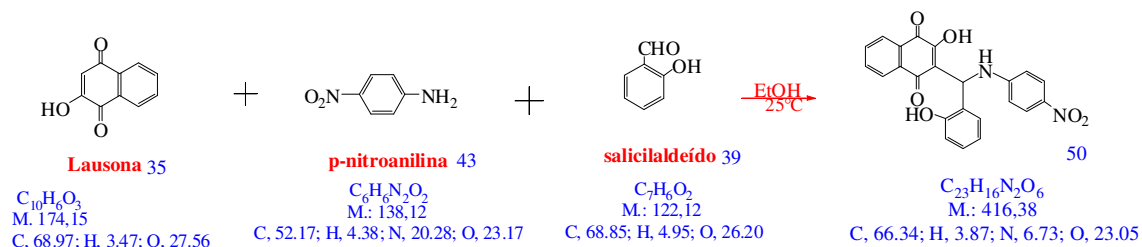


Tabela 7: Análise de RMN ^1H para o **composto 49**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H9	8,18	$J_{9-8} = 7,0$	d
H6	7,97	$J_{6-7} = 7,0$	d
H7	7,93	$J_{7-6} = J_{7-8} = 7,0$	t
H8	7,88	$J_{8-7} = J_{8-9} = 7,0$	t
H13	7,76	$J_{13-14} = 7,0$	d
H14	7,69	$J_{14-13} = J_{14-15} = 7,0$	t
H15	7,37	$J_{15-14} = 7,0$ $J_{15-16} = 5,5$	dd
H16	7,29	$J_{16-15} = 5,5$	d
H20	7,14	$J_{20-19} = 8$	d
H22	7,14	$J_{22-23} = 8$	d

H19	6,99	$J_{19-20}=8$	d
H 23	6,94	$J_{23-22}= 8$	d
H 11	5,6	-	s

9) Reação de Mannich entre lausona, 2-hidróxibenzaldeído e p-nitroanilina. Síntese do **composto 50**: 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)(4-nitrofenilamino)metil) naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 57% de rendimento. O sólido fundiu a 154° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3437 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Em 1593 cm^{-1} observa-se a deformação angular de amina secundária. Em 1321 cm^{-1} aparece uma banda de deformação axial da ligação C-N. Aparece ainda uma banda em 1637 cm^{-1} aparece a deformação axial C=O da naftoquinona. Em 3056, 9 cm^{-1} observa-se uma banda pouco pronunciada característica da deformação axial da ligação N-H e em 1242 cm^{-1} observa-se a deformação da ligação C-H.

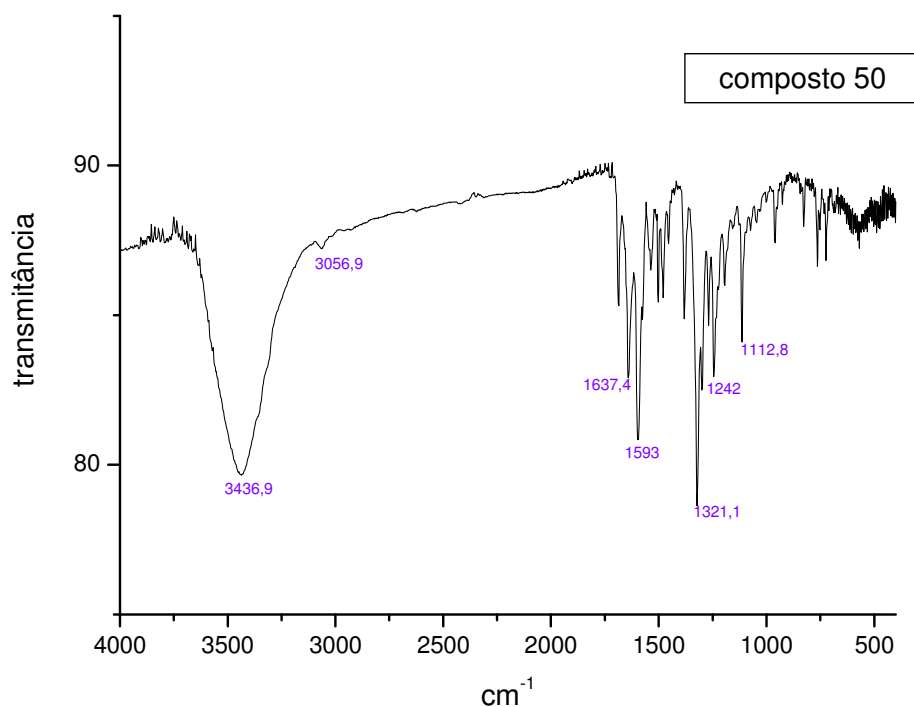


Figura 24: Espectro de I.V. do **composto 50**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

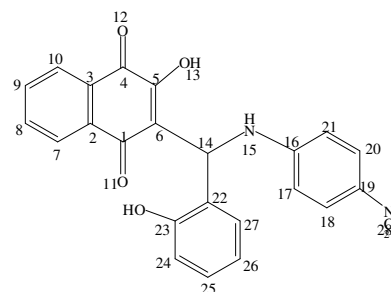
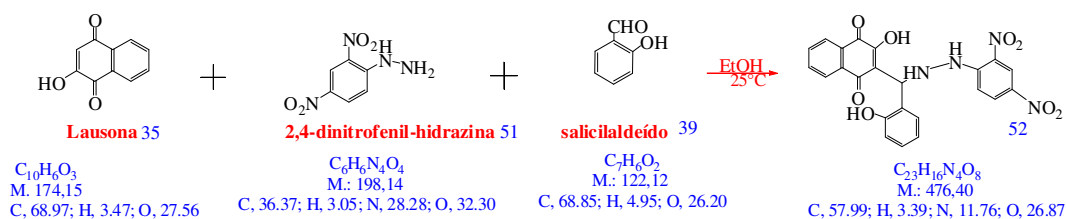


Tabela 8: Análise de RMN ^1H para o **composto 50**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H 10	8,11	$J_{10-9} = 5,6$	d
H18	8,03	$J_{18-17} = 7,0$	d
H20	8,03	$J_{20-21} = 7,0$	d
H7	7,99	$J_{7-8} = 5,6$	d
H9	7,89	$J_{9-8} = J_{9-10} = 5,6$	t
H8	7,87	$J_{8-9} = J_{8-7} = 5,6$	t
H15	7,67	$J_{15-14} = 9,4$	d
H27	7,49	$J_{27-26} = 5,6$	d
H26	7,43	$J_{26-27} = J_{26-25} = 5,6$	t

H25	7,43	$J_{25-24} = J_{25-26} = 5,6$	t
H 24	7,26	$J_{24-25} = 5,6$	d
H 21	7,00	$J_{21-20} = 7,0$	d
H 17	7,00	$J_{17-18} = 7,0$	d
H 14	6,23	$J_{14-15} = 9,4$	d

10) Reação de Mannich entre lausona, 2-hidróxibenzaldeído e 2,4-dinitrofenilidrazina:
 Preparação do **composto 52**: 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxifenil) metil)-3-hidróxinaftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 73% de rendimento. O sólido fundiu a 210° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3406 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Em 1331 cm^{-1} aparece uma banda de deformação axial simétrica do grupo NO_2 . Aparece ainda uma banda em 1618 cm^{-1} aparece a deformação axial C=O da naftoquinona. Em 1515 cm^{-1} aparece uma banda típica da deformação axial da ligação N-H na presença de anéis aromáticos. Observa-se ainda uma banda de pequena intensidade na região de 3269 cm^{-1} , típica da ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e grupamentos carbonila ou nitro. Por fim, há de se considerar a banda em 1140 cm^{-1} de C-N alifático.

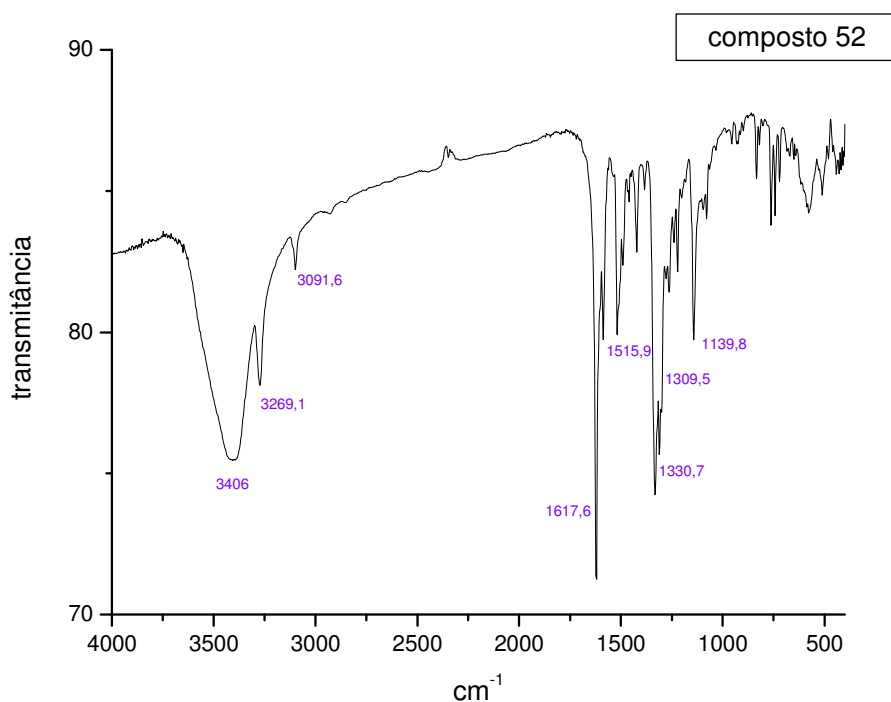


Figura 25: Espectro de I.V. do **composto 52**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

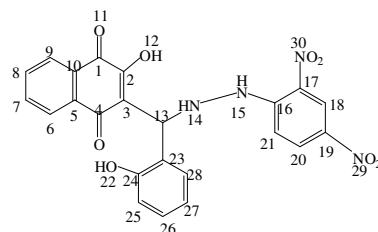
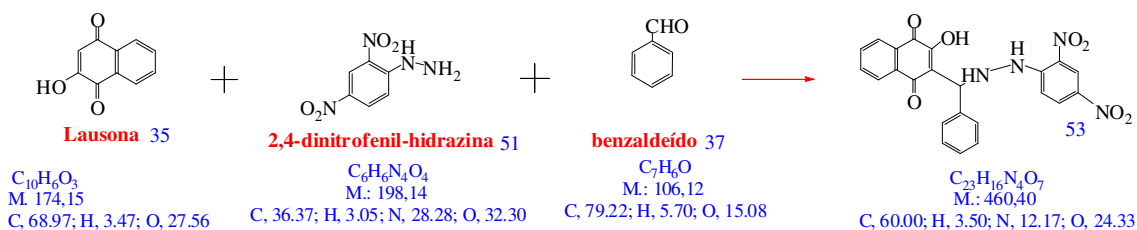


Tabela 9: Análise de RMN ^1H para o **composto 52**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H12 ou H15 ou H22	11,54	-	s
H18	9,96	-	s
H9	8,92	$J_{8-9} = 9,6$	d
H20	8,76	-	s
H6	8,25	$J_{6-7} = 9,6$	d
H8	7,88	$J_{8-7} = J_{8-9} = 9,6$	t
H7	7,88	$J_{7-6} = J_{7-8} = 9,6$	t
H14	7,81	-	s
H28	7,64	$J_{28-27} = 7,0$	d
H27	7,19	$J_{27-28} = J_{27-26} = 7,0$	t

H21	6.87	$J_{21-20} = 8,3$	d
H26	6,85	$J_{26-25} = J_{26-24} = 7,0$	t
H25	6,83	$J_{25-26} = 7,0$	d
H 13	6,79	-	s

11) Reação de Mannich entre a lausona, benzaldeído e 2,4-dinitrofenilidrazina.
 Preparação do **composto 53**: 2-((2-(2,4-dinitrofenil) hidrazinil)(fenil)metil)-3-hidróxinaftalen-1,4-diona



Os compostos obtidos apresentaram-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou os percentuais de 74% (para o aduto de Mannich) e 14 % (para segundo composto formado). Os sólidos isolados fundiram a 178-179 e 197- 198° C.

O espectros de IV foram obtidos em pastilha de KBr e apresentaram bandas em 3297 cm^{-1} e 3266 cm^{-1} , características de deformação axial da ligação N-H. Em 1331 cm^{-1} e 1326 cm^{-1} aparece uma banda de deformação axial simétrica do grupo NO_2 . Aparece ainda uma banda em 1620 cm^{-1} e 1640 cm^{-1} conjugada com uma 1610 cm^{-1} típicas da deformação axial C=O da naftoquinona. Em 1511 cm^{-1} e 1513 cm^{-1} aparece uma banda típica da deformação axial da ligação N-H na presença de anéis aromáticos. Observa-se ainda uma banda de pequena intensidade na região de 3104 cm^{-1} , típica da ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e grupamentos carbonila ou nitro. Por fim, há de se considerar a banda em 1138 cm^{-1} e 1139 cm^{-1} de C-N alifático.

Além do produto esperado, observou-se a formação de um segundo produto. Para o segundo composto não observou-se no espectro de RMN ^1H o sinal característico do carbono alifático resultante da reação de Mannich (sinal próximo a 6,2 ppm) e no espectro de ^{13}C observou-se a presença de 16 carbonos apenas. Estes resultados levam a crer que o segundo composto formado é resultado de uma reação de substituição nucleofílica entre a lausona e a hidrazina, uma vez que foram encontradas evidencias destes dois materiais de partida. Provavelmente a diferença de nucleofilicidade da

hidrazina quando comparada com as demais aminas utilizadas, contribui de forma a não formação integral do íon imínio que reagiria com o lausonato para formar o aduto de Mannich em questão.

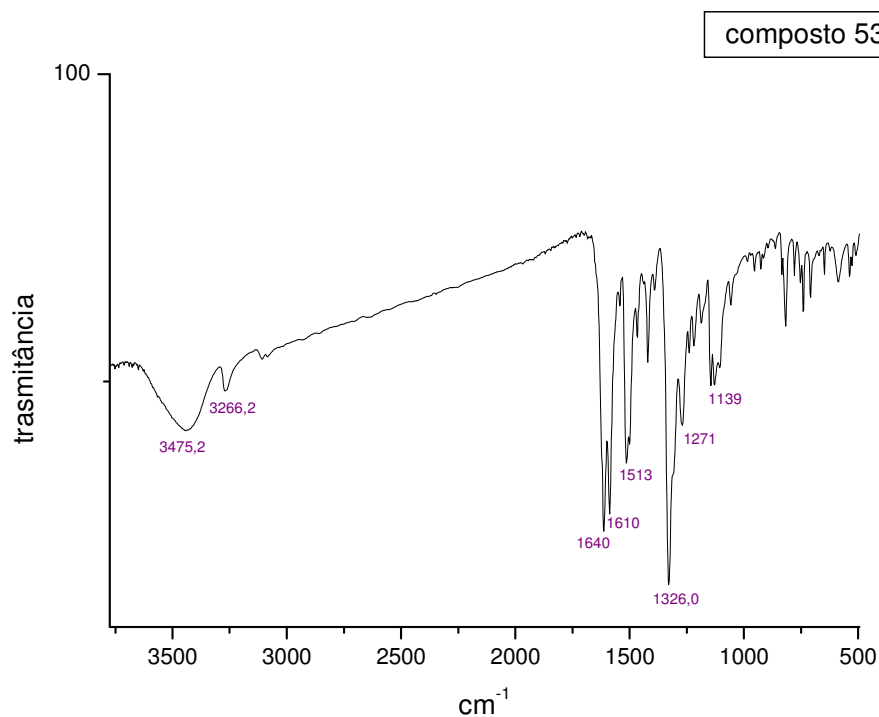
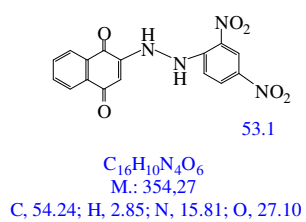


Figura 26.: Espectro de I.V. do **composto 53**.

O provável segundo composto formado (**53.1**) deve apresentar, portanto, a estrutura:



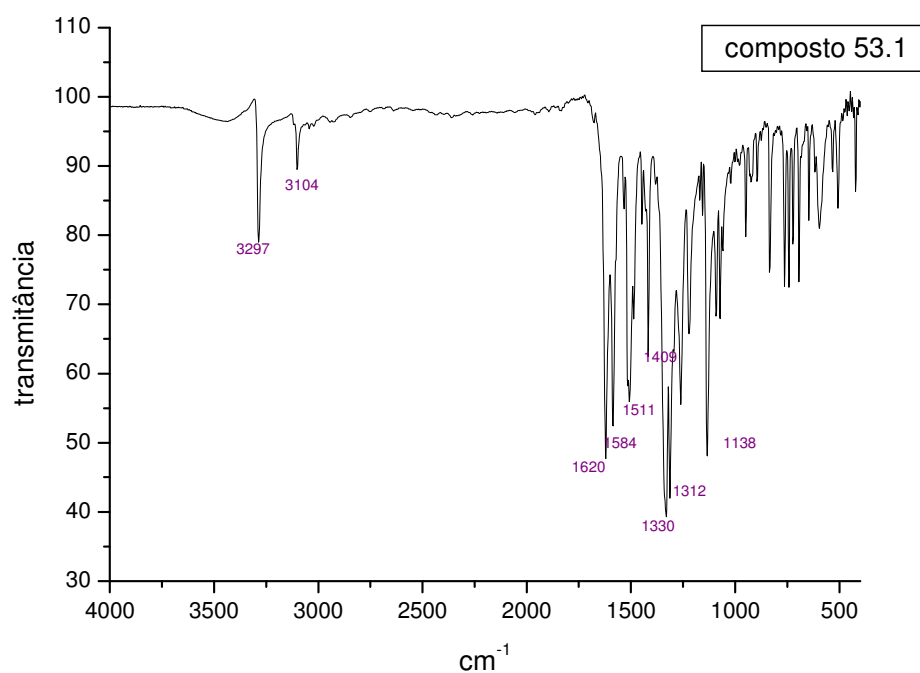


Figura 26.1: Espectro de I.V. do **composto 53.1**.

O composto em questão foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos.

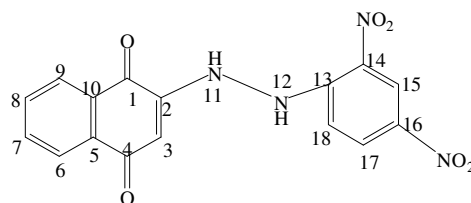
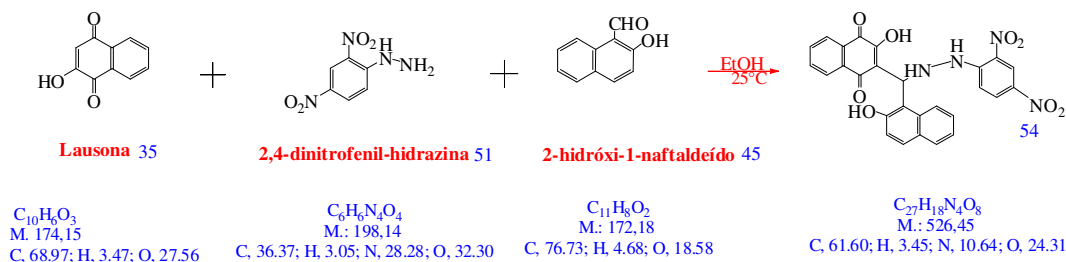


Tabela 10: Análise de RMN ^1H para o **composto 53.1**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H 15	8,86	-	s
H17	8,70	-	m
H6	8,38	J= 9,5	d
H18	8,3	-	m
H9	8,10	J=9,6	d
H7	7,80	-	m
H8	7,80	-	m
H3	7,48	-	s

12) Reação de Mannich entre a lausona, 2-hidróxi-1-naftaldeído e 2,4-dinitrofenilhidrazina. Preparação do composto 54: 2-((2-(2,4-dinitrofenil) hidrazinil)(2-hidróxinaftalen-1-il)metil)-3-hidróxinaftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 73% de rendimento. O sólido fundiu a 228° C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3437 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Em 1326 cm^{-1} aparece uma banda de deformação axial simétrica do grupo NO_2 . Aparece ainda uma banda em 1612 cm^{-1} aparece a deformação axial C=O da naftoquinona. Em 1512 cm^{-1} aparece uma banda típica da deformação axial da ligação N-H na presença de anéis aromáticos. Observa-se ainda uma banda de pequena intensidade na região de 3264 cm^{-1} , típica da ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e grupamentos carbonila ou nitro. Por fim, há de se considerar a banda em 1587 cm^{-1} a deformação axial simétrica do grupo NO_2 .

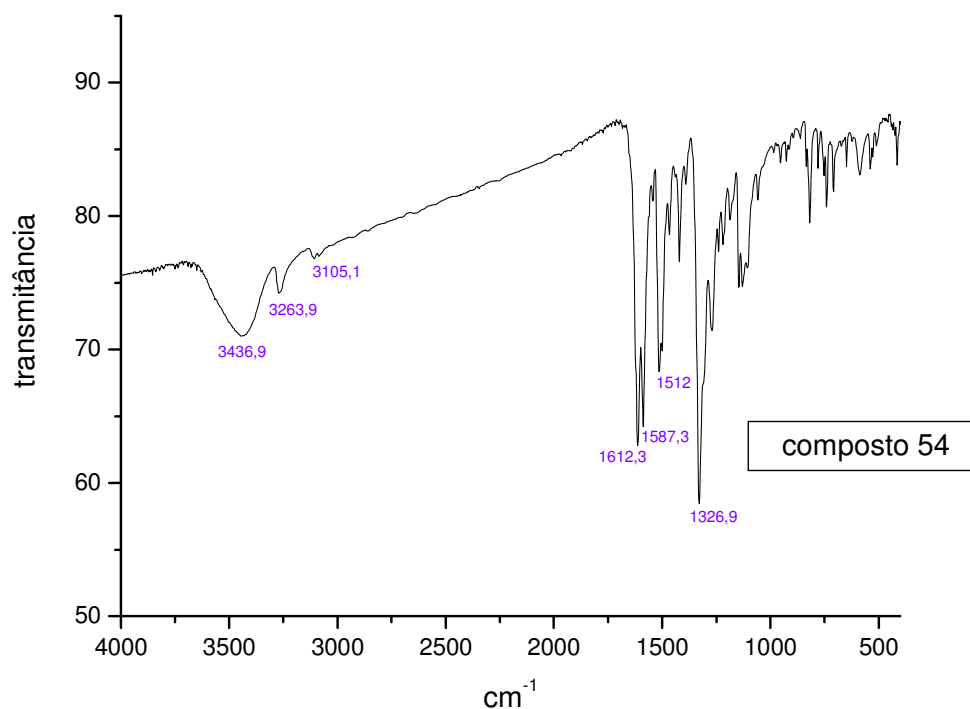


Figura 27: Espectro de I.V. do **composto 54**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

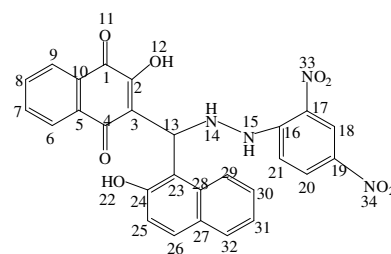


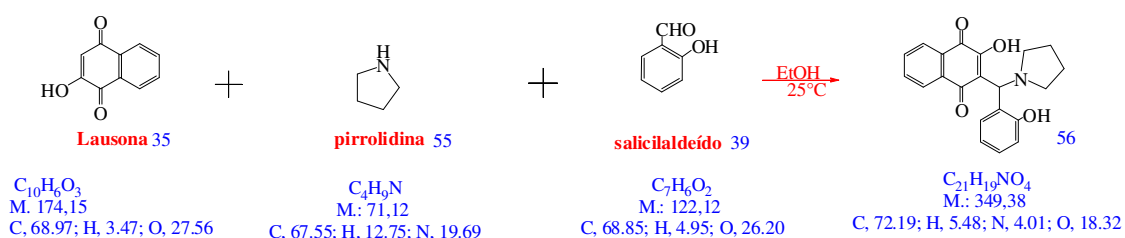
Tabela 11: Análise de RMN ^1H para o **composto 54**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H12*	11,78	-	s
H22*	11,08	-	s
H15 ou H14	9,56	-	s
H18	8,87	-	s
H 20	8,79	$J_{20-21} = 8,6$	d
H6	8,44	$J_{6-7} = 9,2$	d
H21	7,99	$J_{21-20} = 8,6$	d
H9	7,93	$J_{9-8} = 8,6$	d
H7	7,90	$J_{7-8} = 8,6$ $J_{7-6} = 9,2$	dd

H8	7,88	J ₈₋₉ = 8,6 J ₈₋₇ = 8,6	t
H26	7,87	J ₂₆₋₂₅ = 9,1	d
H32	7,81	J ₃₂₋₃₁ = 7,3	d
H30	7,63	J ₃₀₋₃₁ = 7,3	d
H31	7,63	J ₃₁₋₃₀ = J ₃₁₋₃₂ = 7,3	t
H 29	7,41	J ₂₉₋₃₀ = 7,3	d
H25	7,24	J ₂₅₋₂₆ = 9,1	d
H 13	6,15	-	s

*podem estar trocados

13) Reação de Mannich entre a lausona, 2-hidróxibenzaldeído e pirrolidina. Preparação do composto 56: 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)pirrolidin-1-il)metil)naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais alaranjados. A reação envolvida apresentou um percentual de 44% de rendimento. O sólido fundiu a 136°C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3445 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Uma absorção em 1670 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona. Aparecem também: a alongação axial da ligação C-N em 1541 cm^{-1} ; a deformação axial da ligação C-N em 1243,9 cm^{-1} e deformação C-O aromática em 1354 cm^{-1} .

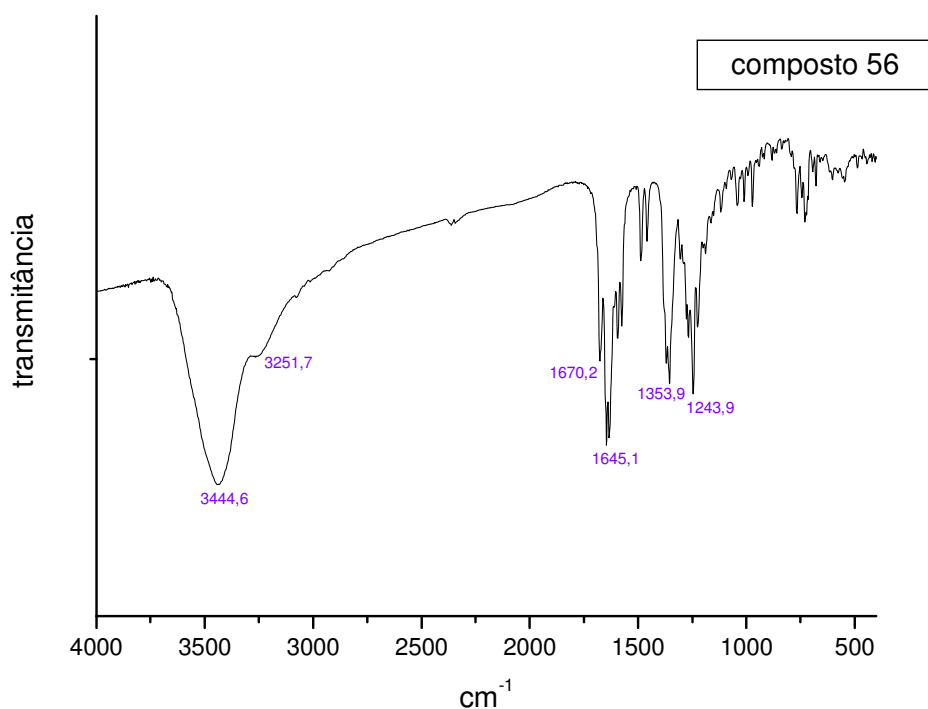


Figura 28: Espectro de I.V. do **composto 56**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ¹H, a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

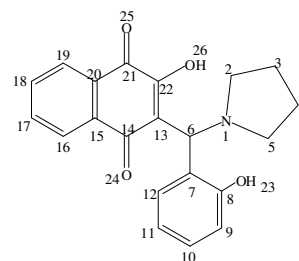


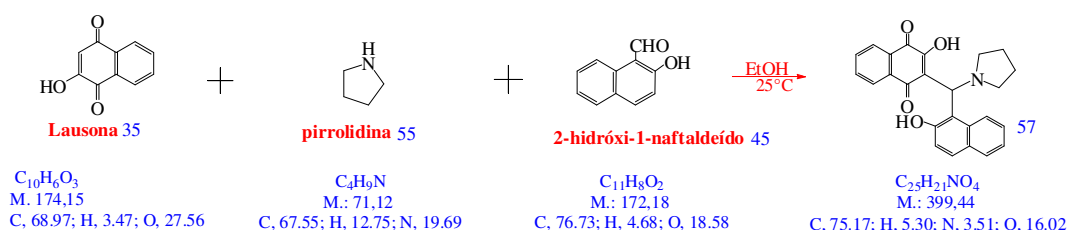
Tabela 12: Análise de RMN ¹H para o **composto 56**.

Hidrogênio	δ (¹ H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H26 e H23	8,7	-	s
H19	7,93	$J_{19-18}=7,6$	d
H16	7,85	$J_{16-17}=7,6$	d
H18	7,72	$J_{18-17}=J_{18-19}=7,6$	t
H17	7,72	$J_{17-16}=J_{17-15}=7,6$	t
H10	7,65	$J_{10-11}=J_{10-9}=7,6$	t
H11	7,62	$J_{11-10}=J_{11-12}=7,6$	t
H9	7,04	$J_{9-10}=7,6$	d
H12	6,57	$J_{12-11}=7,6$	d

H6	6,52	-	s
H3α	3,06	-	m
H4α	3,06	-	m
H3β	2,48	-	m
H4β	2,48	-	m
H5α e H5β	1,81	-	m
H2α e H2β	1,81	-	m

14) Reação de Mannich entre a lausona, 2-hidróxi-1-naftaldeído e pirrolidina.

Preparação do **composto 57**: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(pirrolidin-1-il) metil) naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais laranja avermelhados. A reação envolvida apresentou um percentual de 40% de rendimento. O sólido fundiu a 143°C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3425 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Uma absorção em 1676 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona. Aparecem também: a elongação axial da ligação C-N em 1594 cm^{-1} ; a deformação axial da ligação C-N em 1232 cm^{-1} e deformação C-O aromática em 1354 cm^{-1} . A presença da deformação CH=CH fora do plano também foi observada em 721 cm^{-1} .

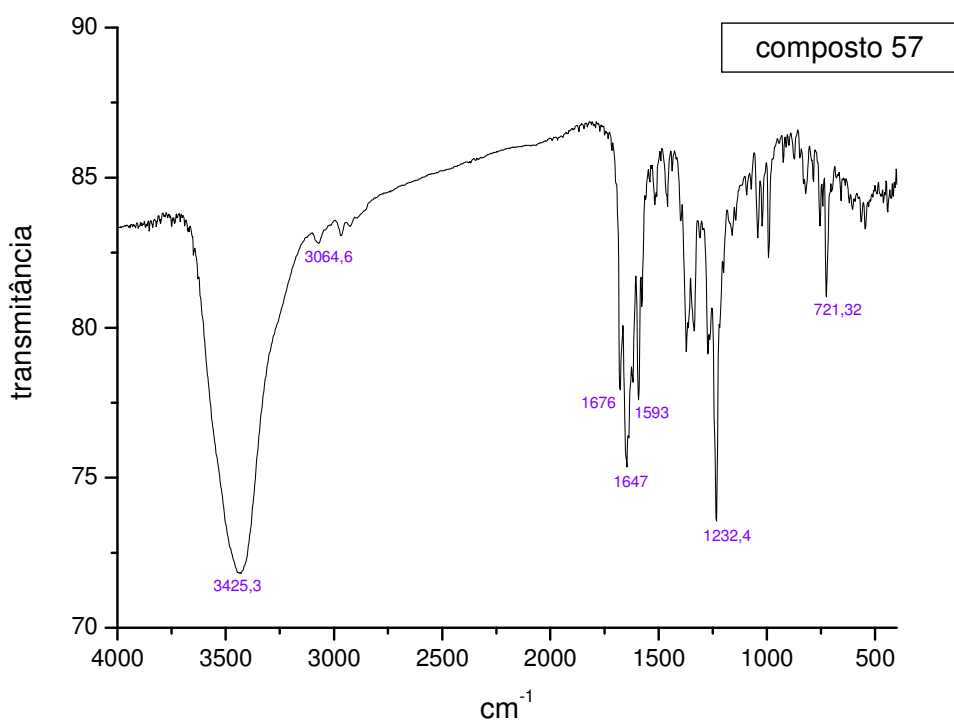


Figura 29: Espectro de I.V. do **composto 57**

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

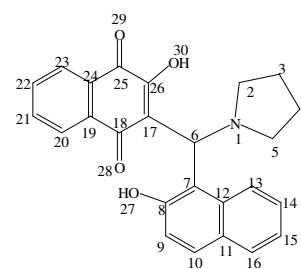
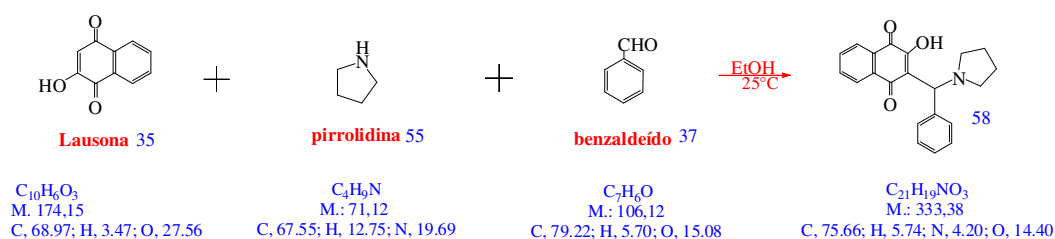


Tabela 13: Análise de RMN ^1H para o **composto 57**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H 23	8,04	$J_{23-22} = 7,5$	d
H20	7,96	$J_{20-21} = 7,5$	d
H13	7,75	$J_{13-14} = 7,2$	d
H14	7,72	$J_{14-13} = J_{14-15} = 7,2$	t
H 22	7,63	$J_{22-21} = J_{22-23} = 7,5$	t
H21	7,52	$J_{21-20} = J_{21-22} = 7,5$	t
H16	7,32	$J_{16-15} = 7,2$	d

H15	7,32	$J_{15-14}=J_{15-16}=7,2$	t
H10	7,28	$J_{10-9}=7,2$	d
H9	7,28	$J_{9-10}=7,2$	d
H6	5,52	-	s
H2e H5	3,71	-	m
H2*	3,20	-	m
H5*	2,88	-	m
H3α e β	2,11	-	m
H4α e β	2,11	-	m

15) Reação de Mannich entre a lausona, benzaldeído e pirrolidina. Preparação do composto 58: 2-hidróxi-3-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)naftalen-1,4-diona



O composto obtido apresentou-se na forma de cristais laranja avermelhados. A reação envolvida apresentou um percentual de 40% de rendimento. O sólido fundiu a 129°C.

O espectro de IV foi obtido em pastilha de KBr e apresentou uma banda alargada em 3439 cm^{-1} , característica de deformação axial da ligação O-H. Uma absorção em 1682 cm^{-1} foi atribuída à deformação axial das ligações C=O da naftoquinona. Aparecem também: a elongação axial da ligação C-N em 1587 cm^{-1} ; a deformação axial da ligação C-N em 1273 cm^{-1} e deformação C-O aromática em 1354 cm^{-1} e deformação angular N-H na presença de aromáticos em 1532 cm^{-1} .

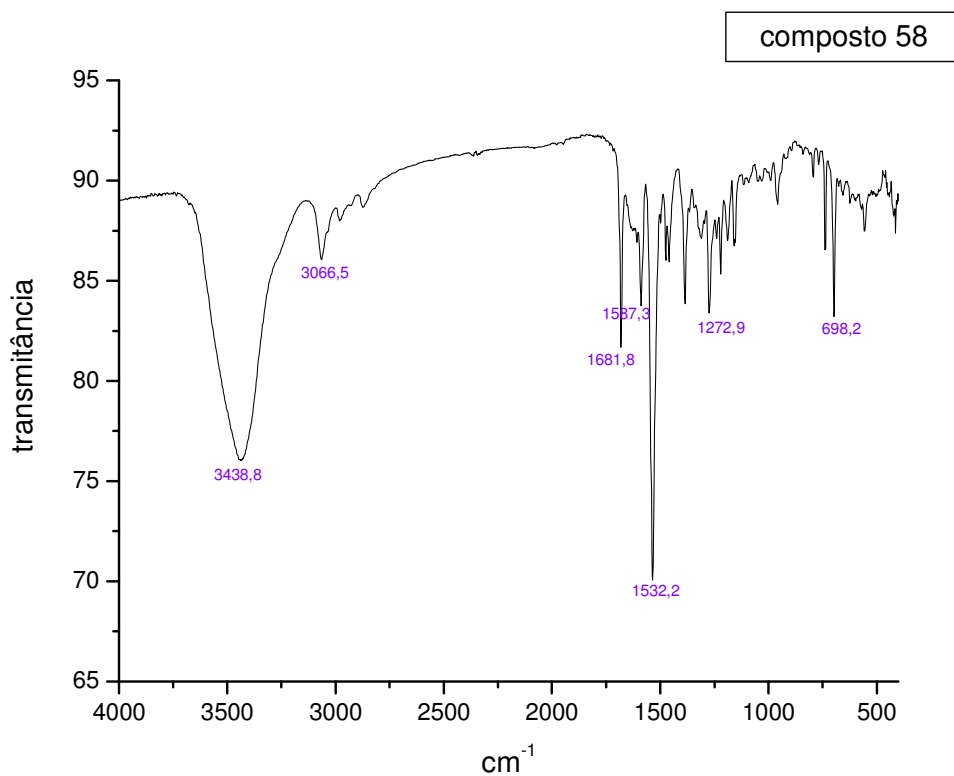


Figura 30: Espectro de I.V do **composto 58**.

O composto foi caracterizado utilizando a espectroscopia de RMN de ^1H , a partir da qual observou os sinais característicos deste tipo de composto.

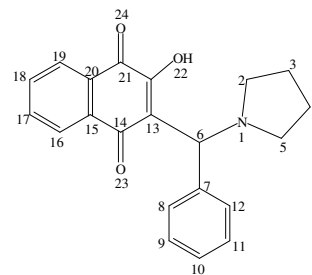


Tabela 14: Análise de RMN ^1H para o **composto 58**.

Hidrogênio	δ (^1H) ppm	Constante de Acoplamento (Hz)	Multiplicidade
H 19	8,04	$J_{19-20} = 7,5$	d
H 16	7,96	$J_{16-17} = 7,5$	d
H 12	7,76	$J_{12-11} = 7,6$	d
H8	7,72	$J_{8-9} = 6,9$	d
H 18	7,64	$J_{18-19} = J_{18-17} = 7,5$	t
H 17	7,60	$J_{17-16} = J_{17-18} = 7,5$	t
H9	7,30	$J_{9-8} = 6,9$	dd

		$J_{9-10}=7,5$	
H 10	7,29	$J_{10-9}=7,5$	dd
		$J_{10-11}=7,5$	
H 11	7,27	$J_{11-12}=7,6$	dd
		$J_{11-10}=7,5$	
H6	5,52	-	s
H3 α	3,71	-	m
H4 α	3,71	-	m
H3 β	3,23	-	m
H4β	2,92	-	m
H2α	2,10	$J_{2\alpha-2\beta}= J_{2\alpha-5\alpha}= 7$	t
H2β	2,10	$J_{2\beta-2\alpha}= J_{2\beta-5\alpha}= 7$	t
H5α	2,10	$J_{5\alpha-5\beta}= J_{5\alpha-2\alpha}= 7$	t
H5β	2,10	$J_{5\beta-5\alpha}= J_{5\beta-2\beta}= 7$	t

6.2 Caracterização eletroquímica dos adutos obtidos

Para a caracterização eletroquímica dos 15 adutos de Mannich acima mencionados, utilizou-se a técnica de voltametria cíclica. Das diversas técnicas eletroquímicas existentes, a voltametria cíclica é uma das mais utilizadas nesse tipo de caracterização, permite obter rapidamente uma quantidade extraordinária de informações sobre as reações de transferência eletrônica, investigar a reatividade química das espécies eletrogeradas e identificar espécies presentes em solução, com a obtenção de dados cinéticos e auxilia na elucidação do mecanismo eletródico em questão³⁴.

A voltametria cíclica compreende um grupo de métodos eletroanalíticos nos quais as informações sobre o comportamento do analito são derivadas a partir das medidas de corrente em função do potencial aplicado sob condições de completa polarização do eletrodo de trabalho, através do uso de microeletrodos.

A instrumentação necessária é um potenciostato com gerador de programa de potencial, computador para registrar os gráficos de corrente em função do potencial, célula convencional de três eletrodos e uma solução contendo o analito e eletrólito suporte.

A voltametria cíclica é uma modificação da técnica de varredura rápida em que se inverte a direção de varredura, segundo a redução de interesse. Como resposta a essa perturbação, um par de picos, catódico e anódico para sistemas reversíveis (**Figura 31**).

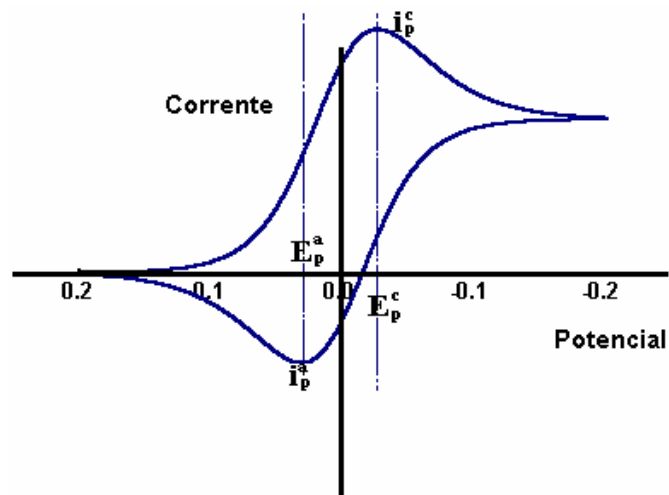


Figura 31: Voltamograma cíclico para um sistema reversível, com destaque para os parâmetros mais importantes (Adaptado de GREEF et al., 1985).

Os parâmetros eletroquímicos mais importantes são os potenciais de pico catódico e anódico (E_{pc} e E_{pa}), as correntes de pico catódica e anódica (I_{pc} e I_{pa}) e os potenciais de meia onda ($E_{1/2}$). A análise da dependência do potencial e da corrente de pico com a variação da velocidade de varredura, com a concentração da substância eletroativa e a partir da adição de eletrófilos, nucleófilos ou prótons, com base em testes diagnósticos, permite obter informações importantes, como reversibilidade e irreversibilidade do processo de transferência eletrônica, a verificação da presença de reações químicas acopladas, de adsorção e de fenômenos catalíticos, além de se poder caracterizar o fenômeno que controla a corrente de pico, ou seja, difusão, migração ou convecção.

Todos os estudos eletroquímicos foram realizados utilizando-se um sistema de três eletrodos (eletrodos de trabalho, auxiliar e referência). De acordo com o procedimento experimental, um dos eletrodos de trabalho a seguir foram escolhidos: carbono vítreo (BAS, área 0.102 mm^2). Como eletrodo de referência utilizou-se $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{Cl}^-$ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) (em um tubo com capilar de Luggin com vycor na extremidade) e como eletrodo auxiliar utilizou-se platina.

6.2.1 Caracterização voltamétrica utilizando meio aprótico

As evidências para ocorrência do estresse oxidativo (mecanismo com o qual podem atuar as quinonas e na formação de espécies deletérias endógenas bioalquilantes

derivadas do oxigênio) podem ser obtidas por medidas realizadas em meio aprótico, na presença de oxigênio. Os solventes apróticos simulam as condições das membranas, em sua porção lipofílica, local onde ocorre a peroxidação lipídica e também por propiciar condições de maior estabilidade para as espécies oxigenadas reativas (instáveis em água e outros solventes próticos)³⁵.

Os compostos em questão foram submetidos à voltametria cíclica iniciando a varredura em -0,170 V, primeiro vértice em 1,5 V e segundo vértice em -2,0 V. As velocidades escolhidas para os adutos foram: 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170 e 200 mV.s⁻¹. Os compostos apresentaram condutividades semelhantes (como o esperado já que se utilizou um eletrólito de suporte) com valores próximos a 1 600 $\mu\text{s}/\text{cm}$ e pH próximo a 6. O eletrólito de suporte utilizado foi o perclorato de tetrabutilamônio (TBAP).

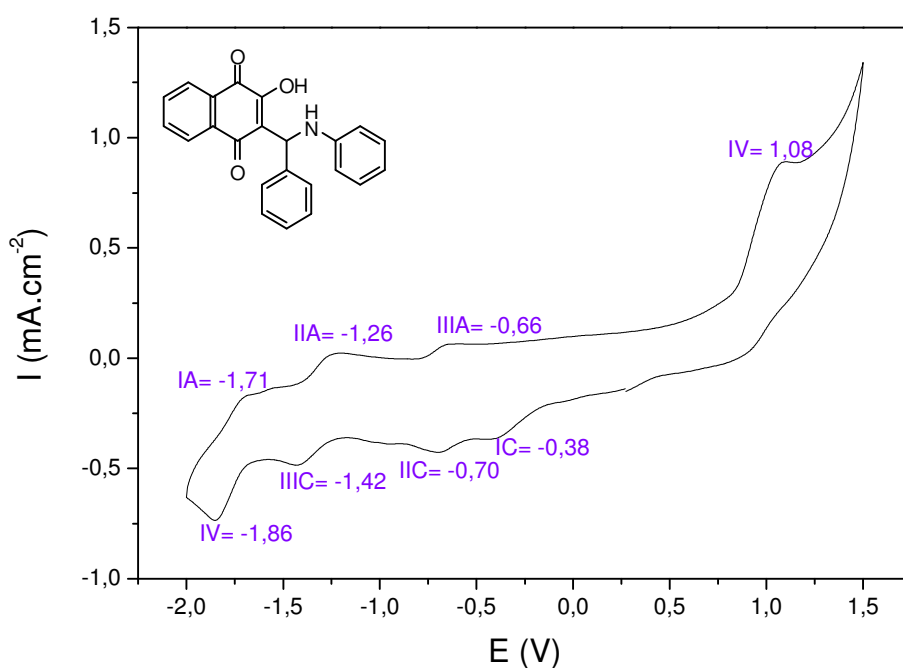


Figura 32: VC do aduto de Mannich **38**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)

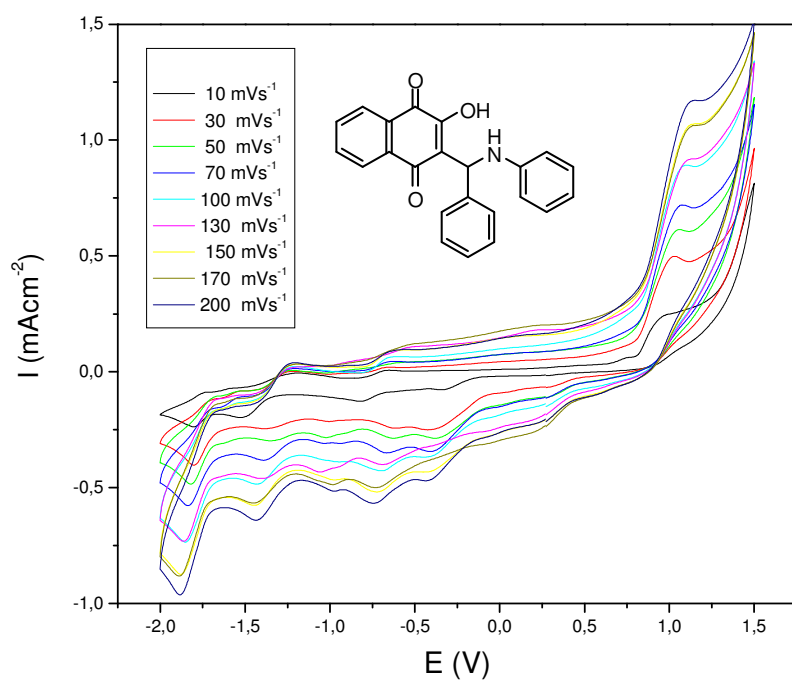


Figura 33: VC do aduto de Mannich **38**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

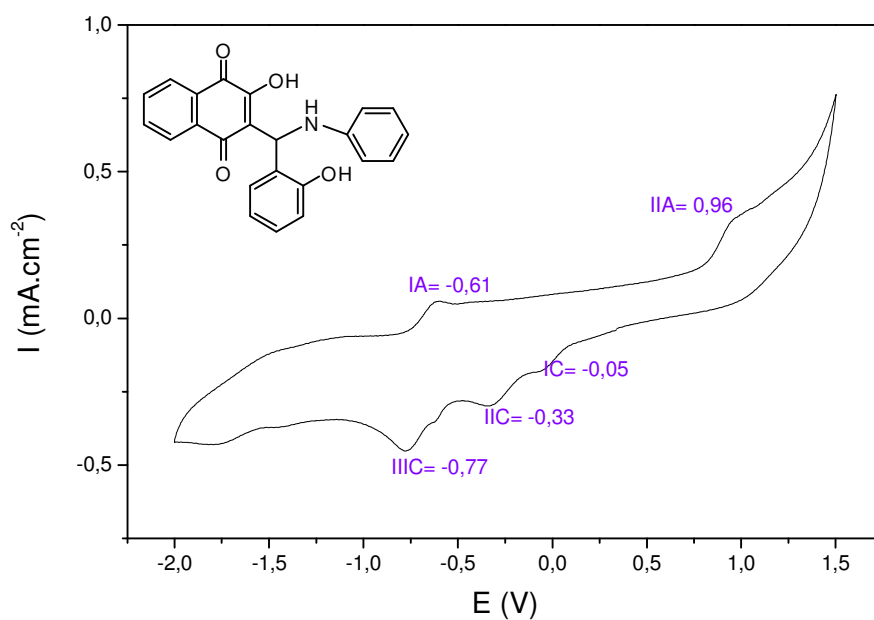


Figura 34: VC do aduto de Mannich **40**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)

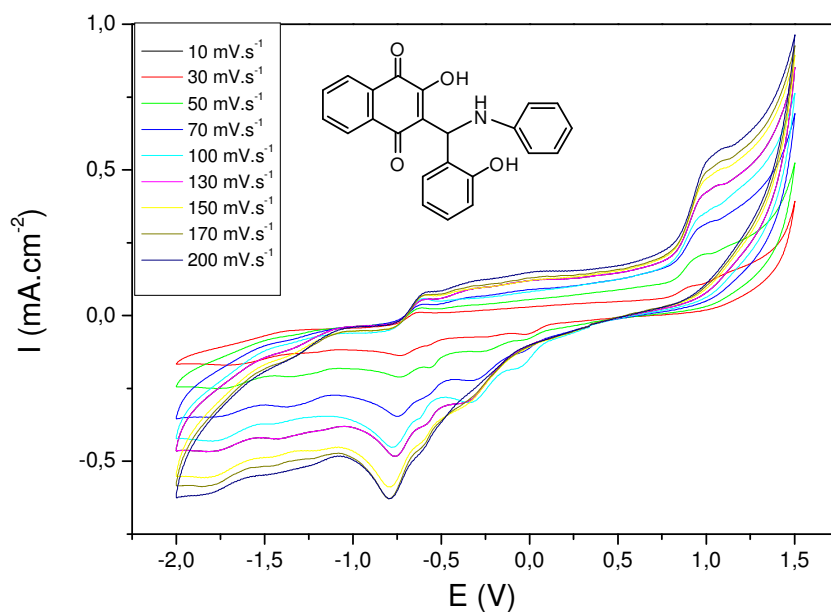


Figura 35: VC do aduto de Mannich **40**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

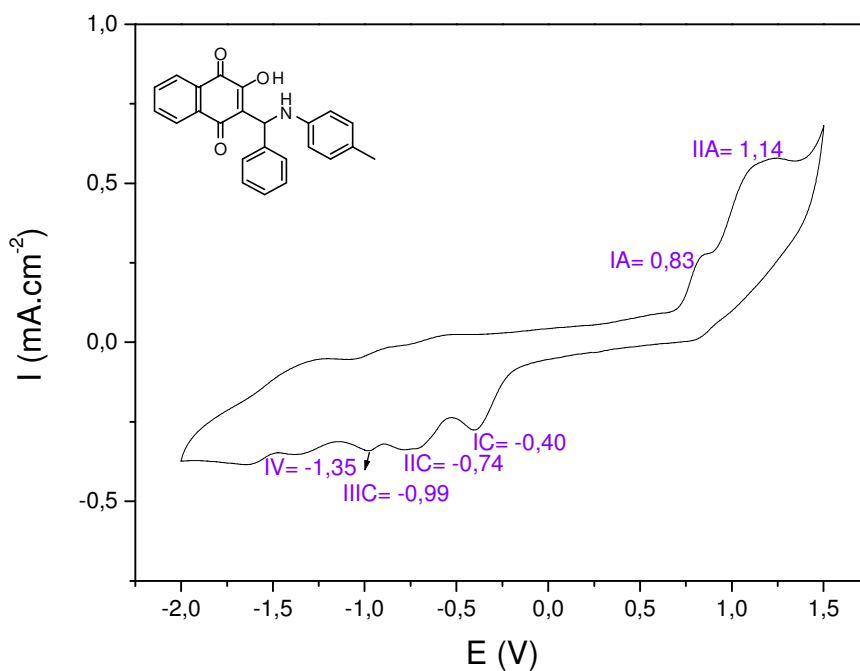


Figura 36: VC do aduto de Mannich **42**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

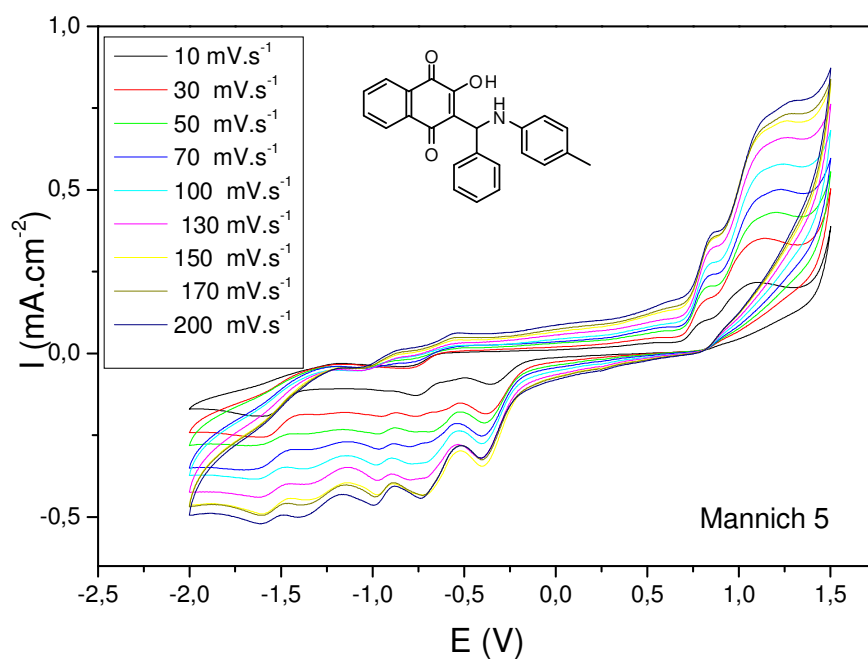


Figura 37: VC do aduto de Mannich **42**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

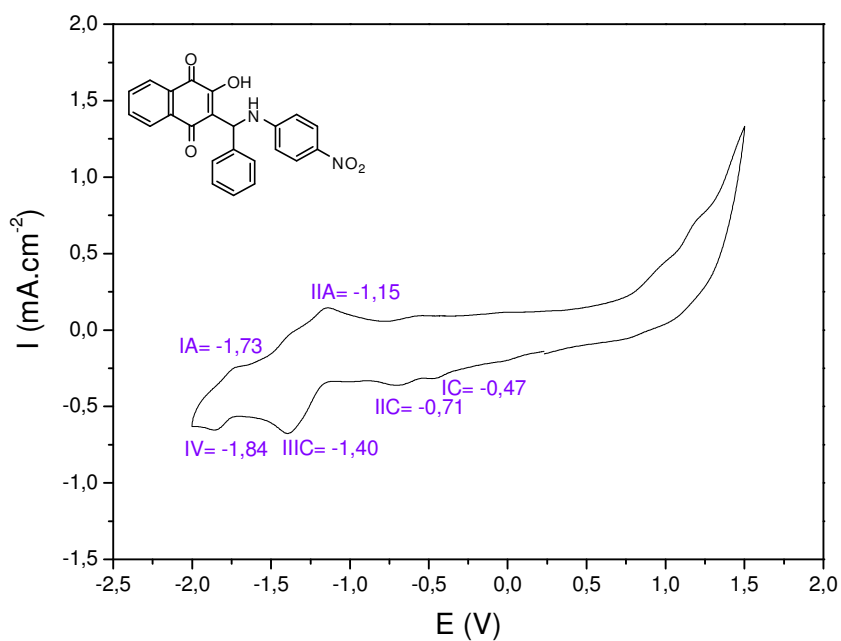


Figura 38: VC do aduto de Mannich **44**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

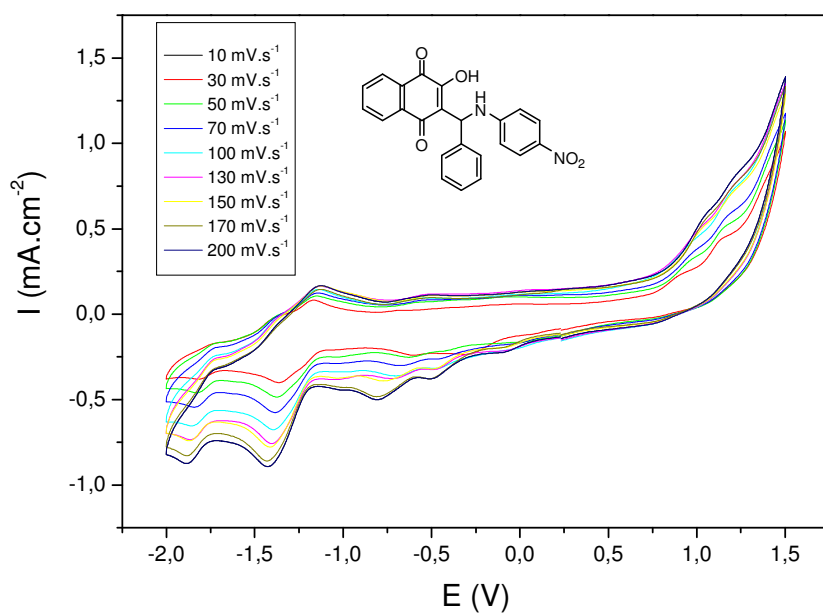


Figura 39: VC do aduto de Mannich **44**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

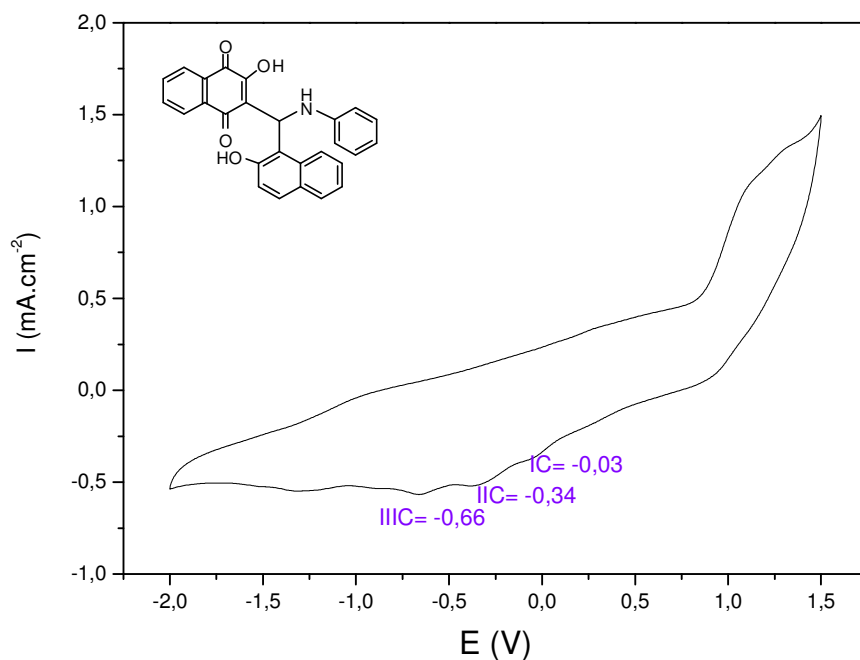


Figura 40: VC do aduto de Mannich **46**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

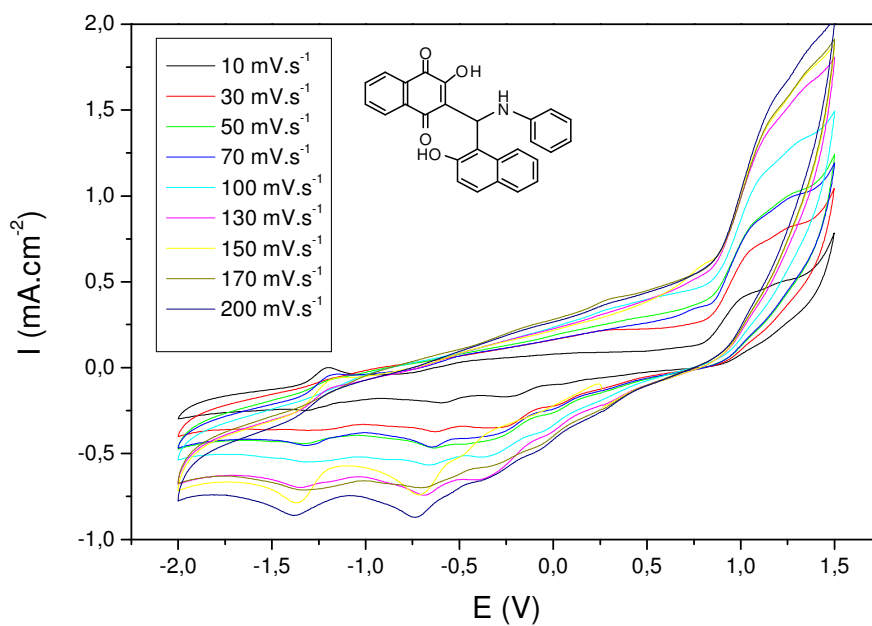


Figura 41: VC do aduto de Mannich **46**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/ Cl^- ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

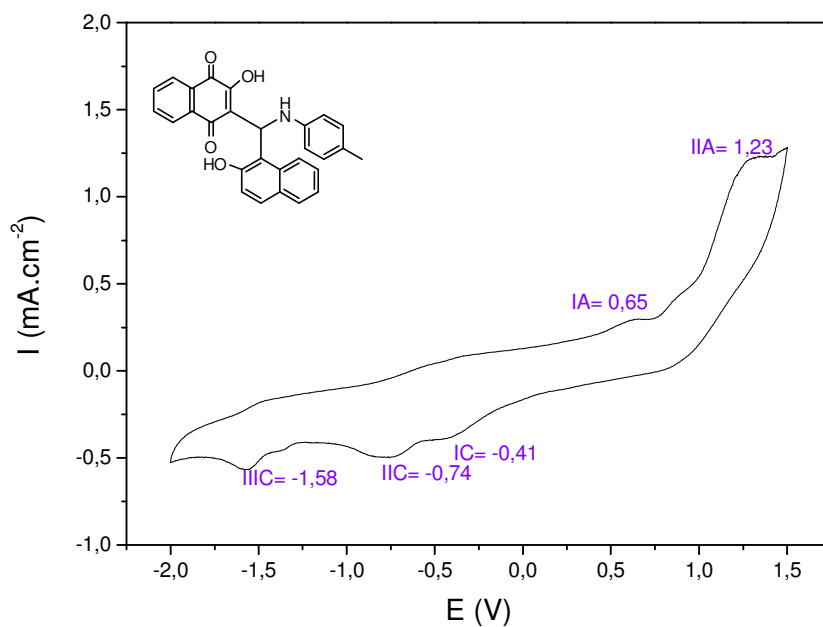


Figura 42: VC do aduto de Mannich **47**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/ Cl^- ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

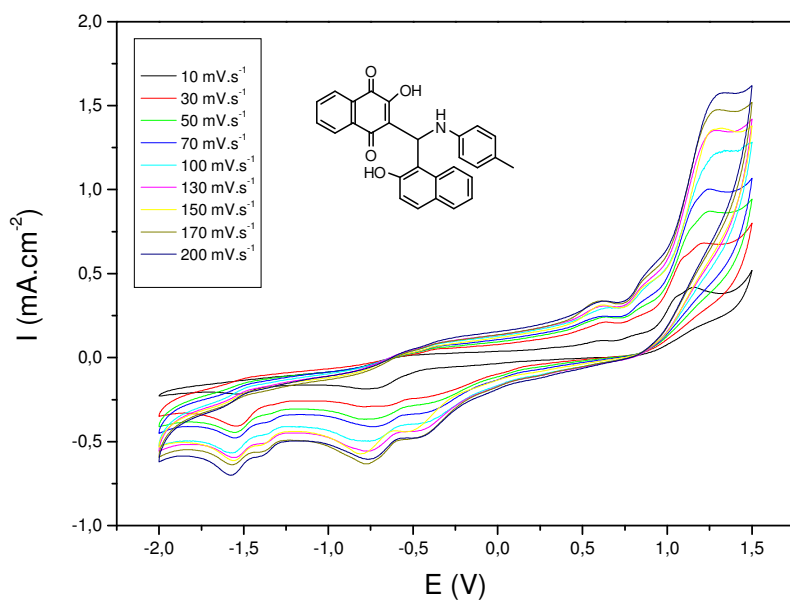


Figura 43: VC do aduto de Mannich **47**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

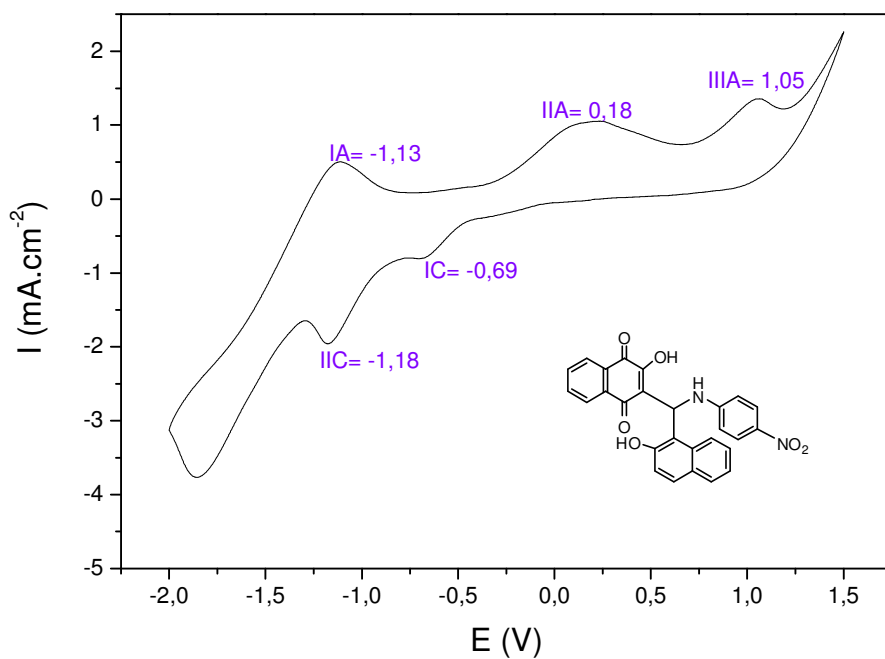


Figura 44: VC do aduto de Mannich **48**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

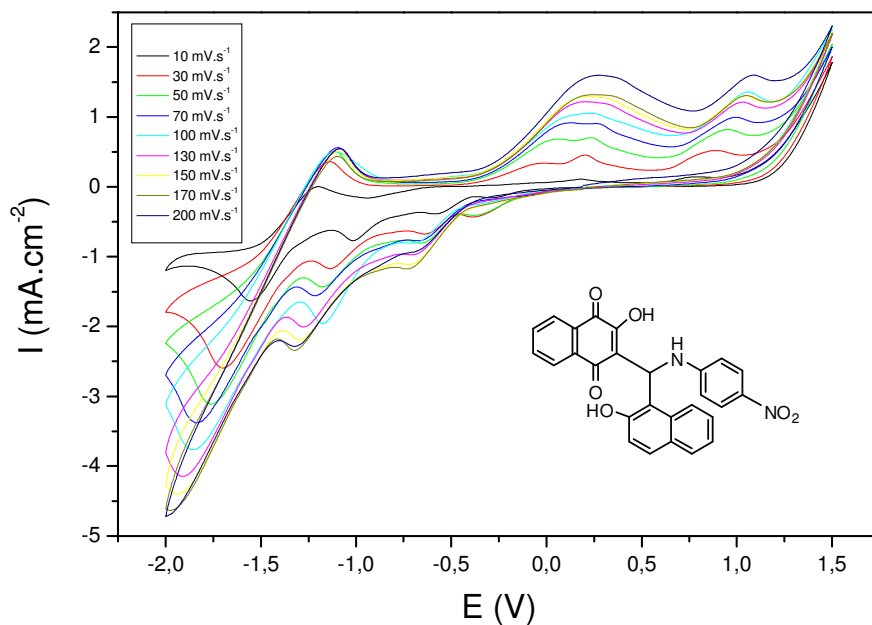


Figura 45: VC do aduto de Mannich **48**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

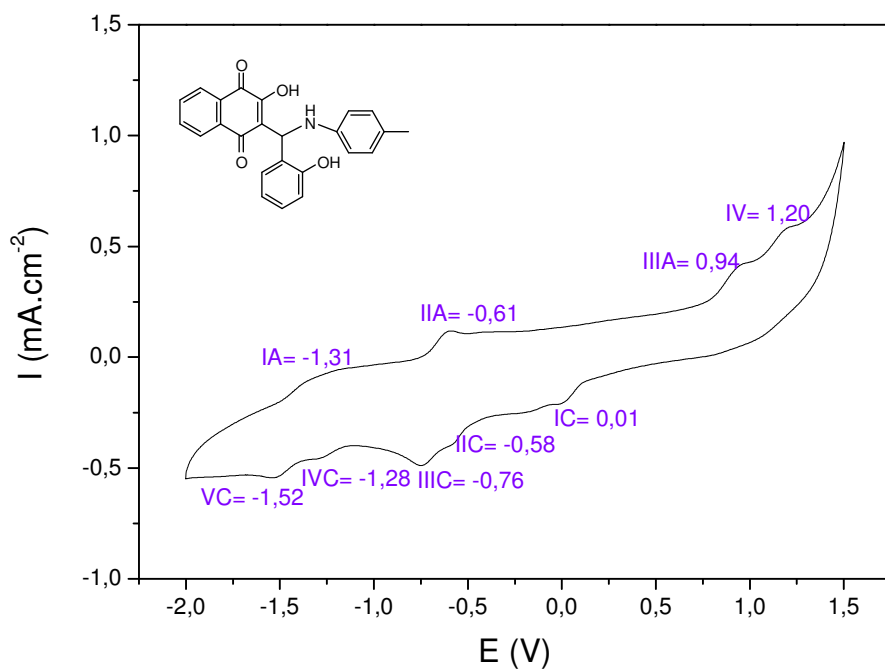


Figura 46: VC do aduto de Mannih **49**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

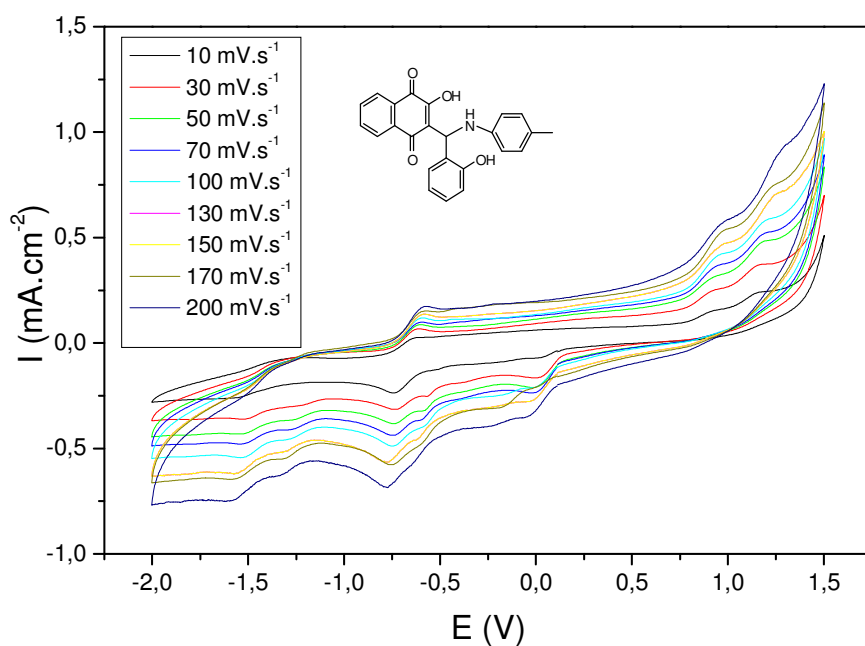


Figura 47: VC do aduto de Mannich **49**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

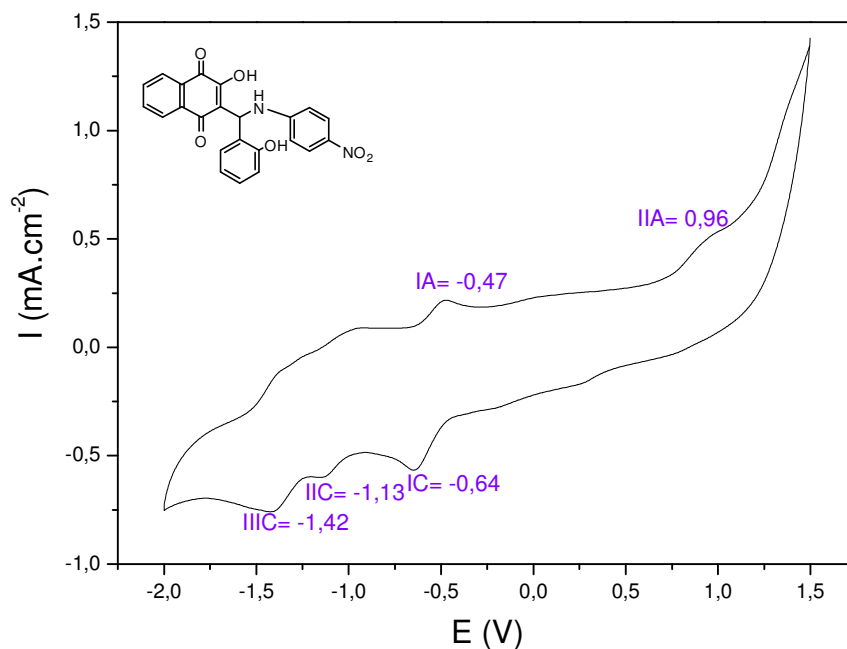


Figura 48: VC do aduto de Mannich **50**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

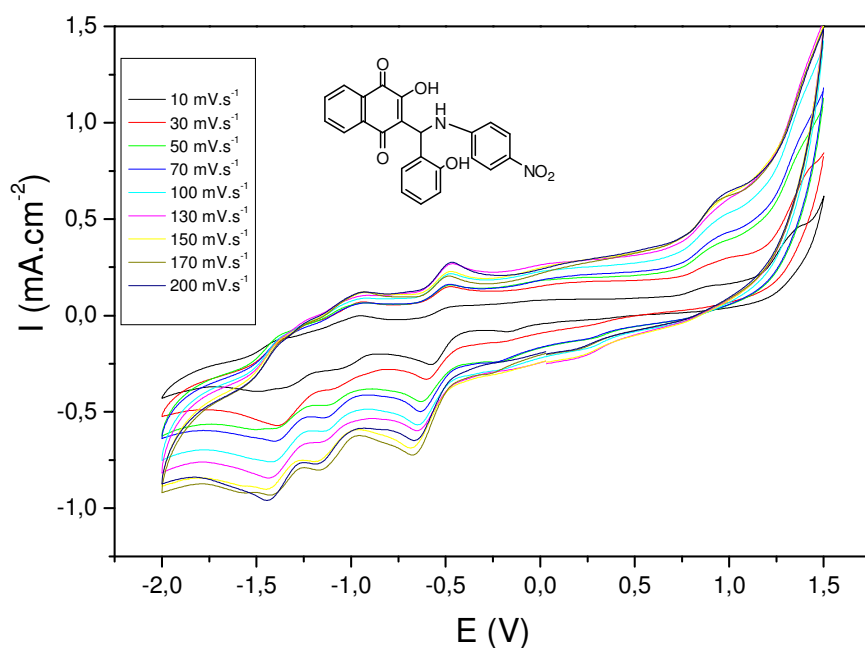


Figura 49: VC do aduto de Mannich **50**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

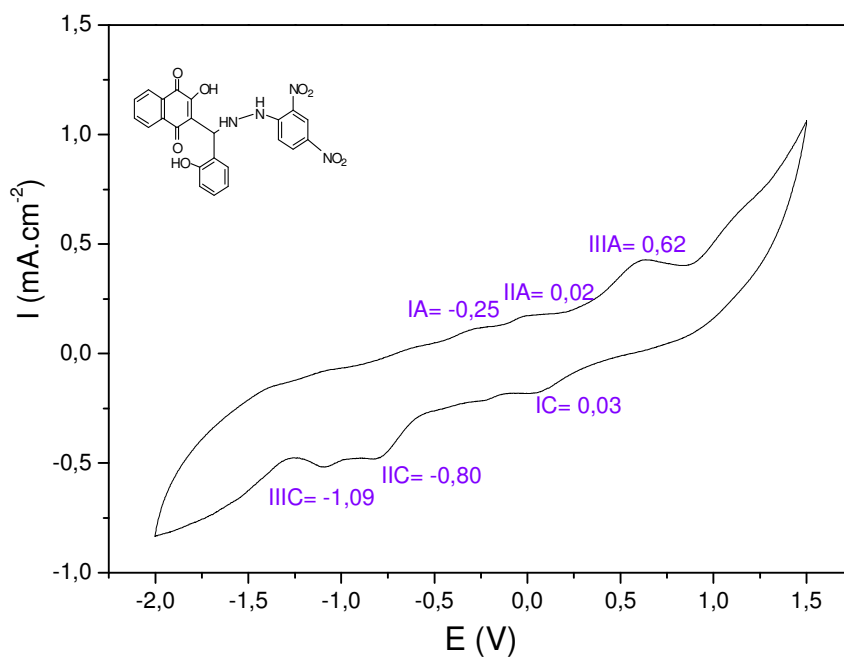


Figura 50: VC do aduto de Mannich **52**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

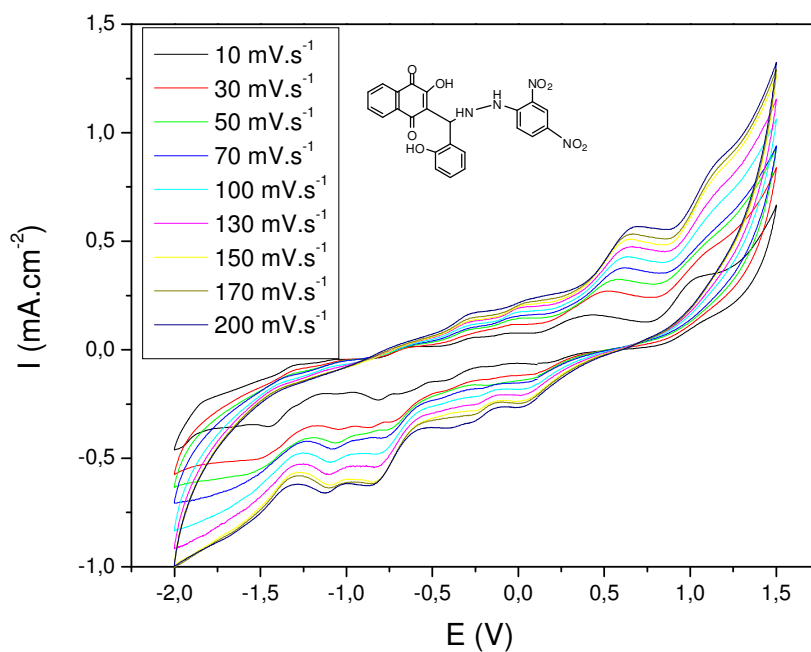


Figura 51: VC do aduto de Mannich **52**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e $200 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/ Cl^- ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

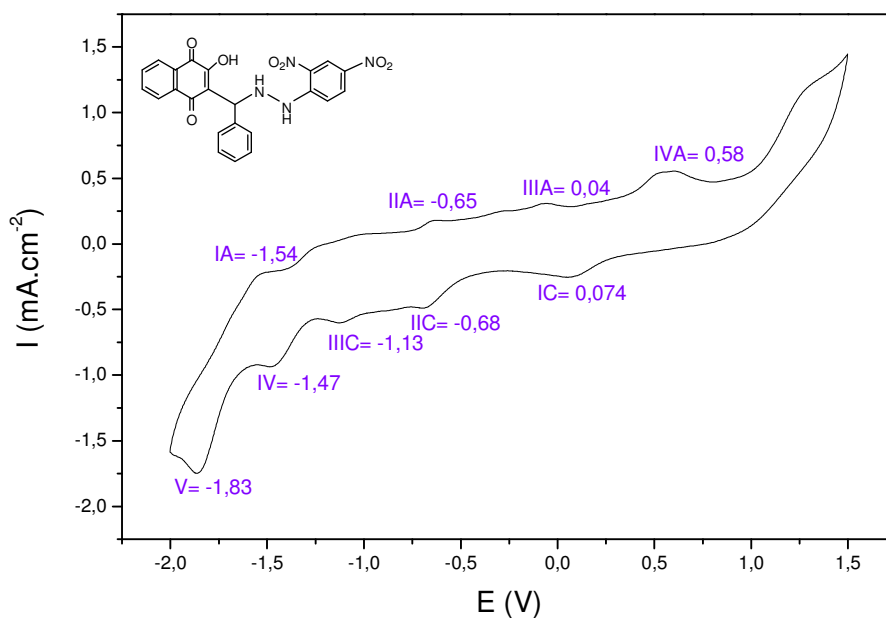


Figura 52: VC do aduto de Mannich **53**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/ Cl^- ($0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

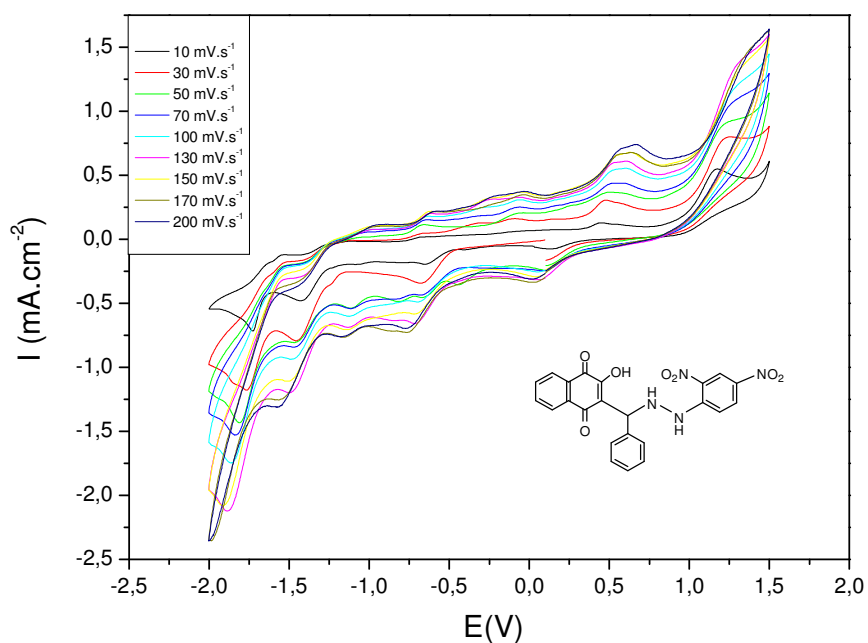


Figura 53: VC do aduto de Mannich **53**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

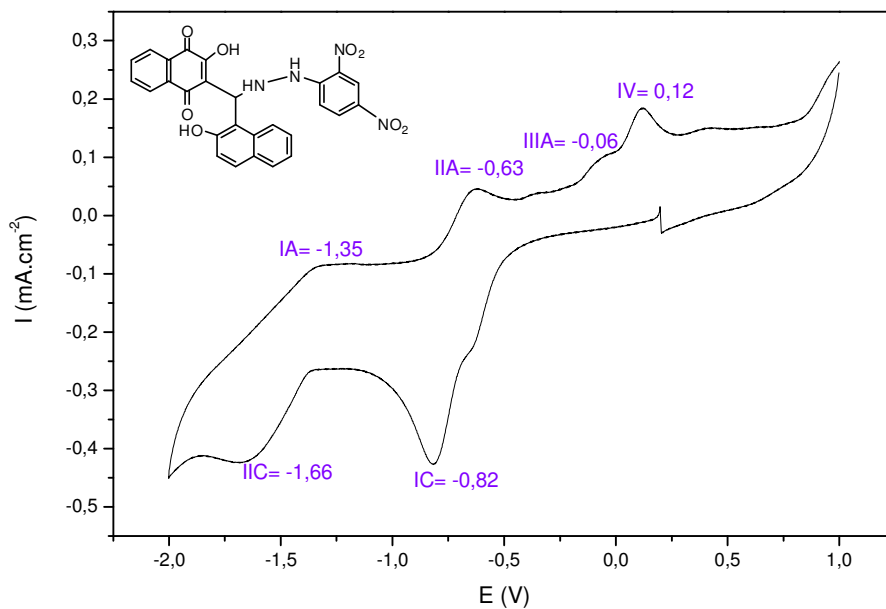


Figura 54: VC do aduto de Mannich **54**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

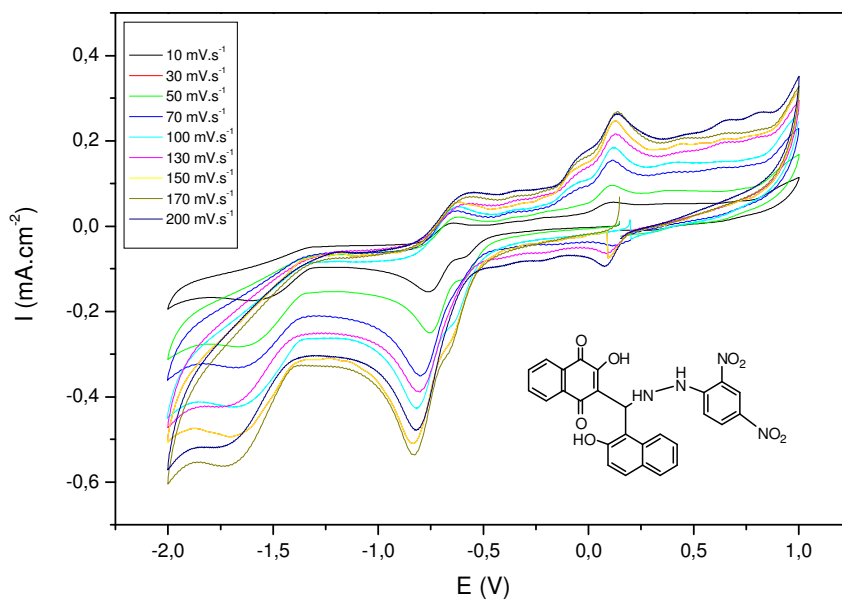


Figura 55: VC do composto **54**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)

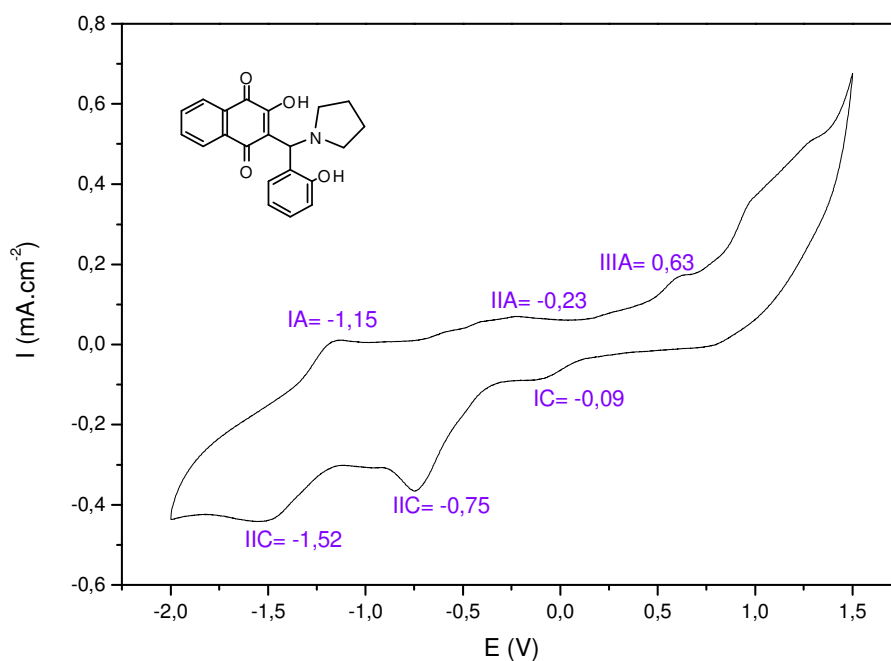


Figura 56: VC do aduto de Mannich **56**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

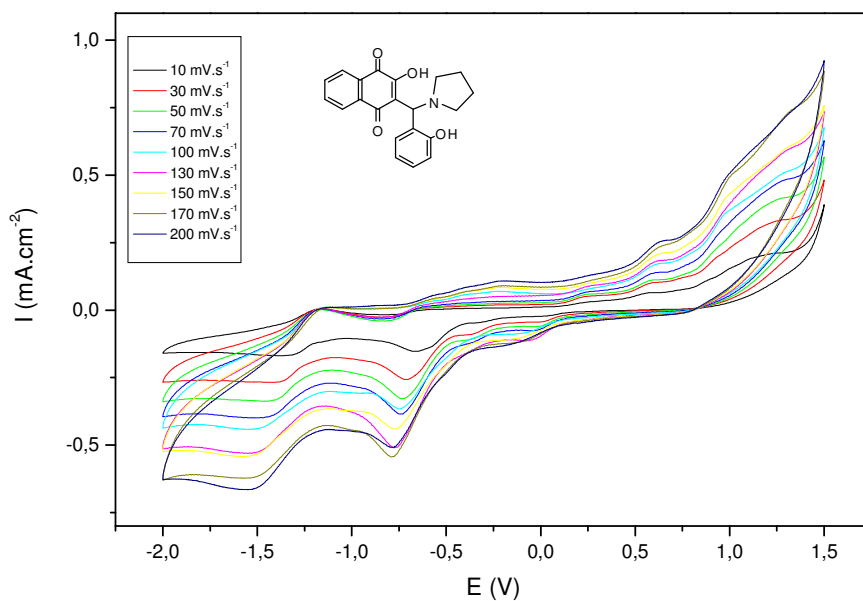


Figura 57: VC do aduto de Mannich **56**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

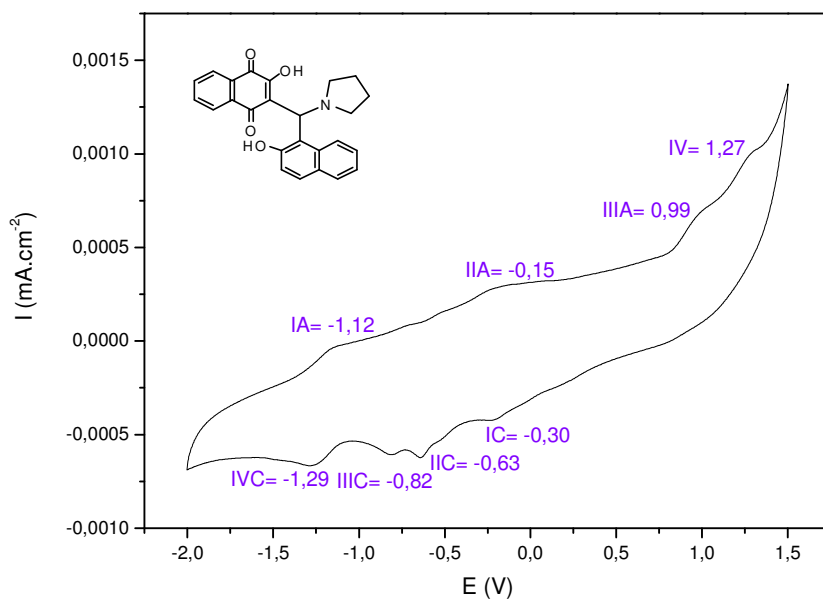


Figura 58: VC do aduto de Mannich **57**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

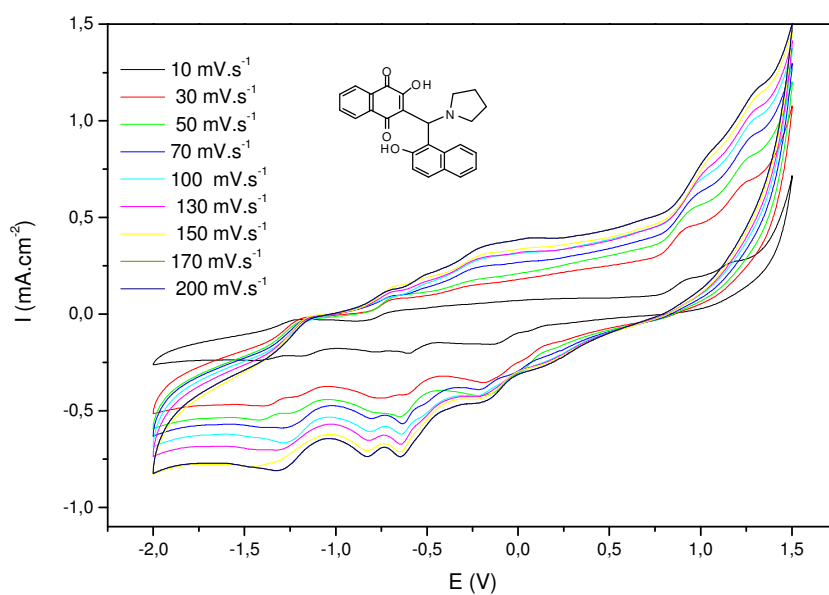


Figura 59: VC do aduto de Mannich **57**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

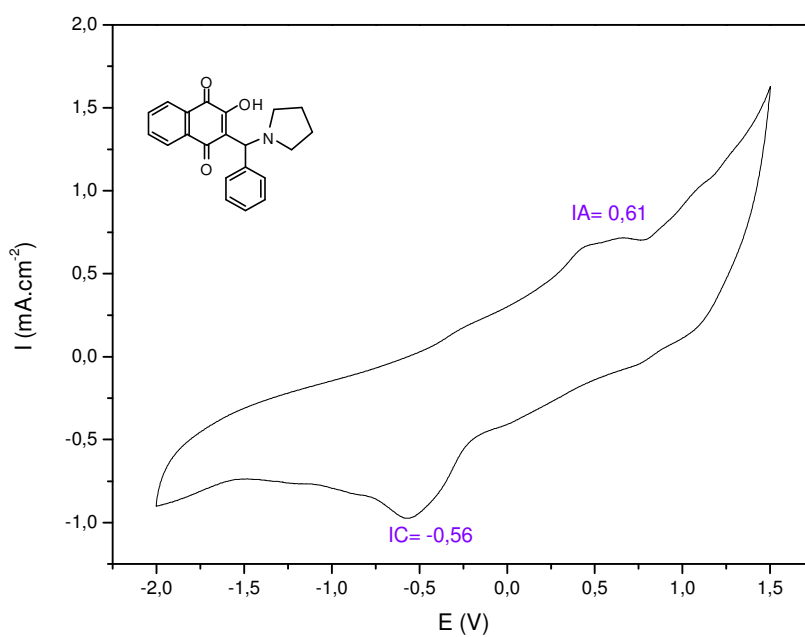


Figura 60: VC do aduto de Mannich **58**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

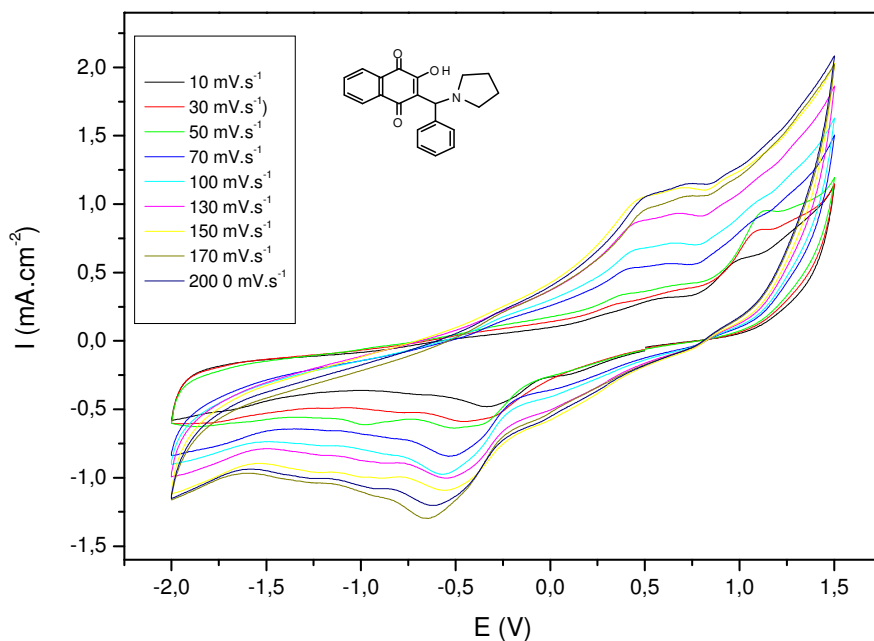


Figura 61: VC do aduto de Mannich **58**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

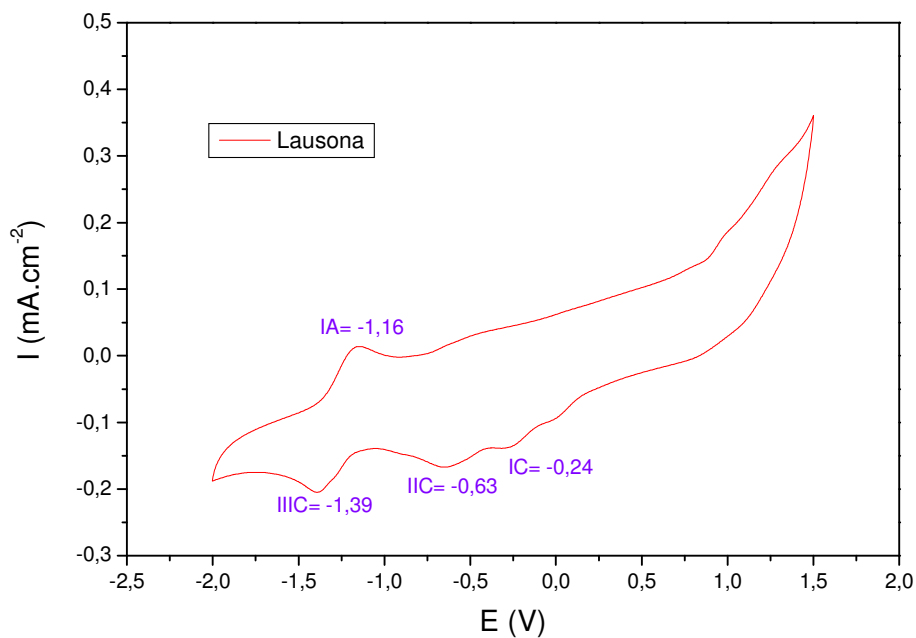


Figura 62: VC da Lausona (**35**). $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

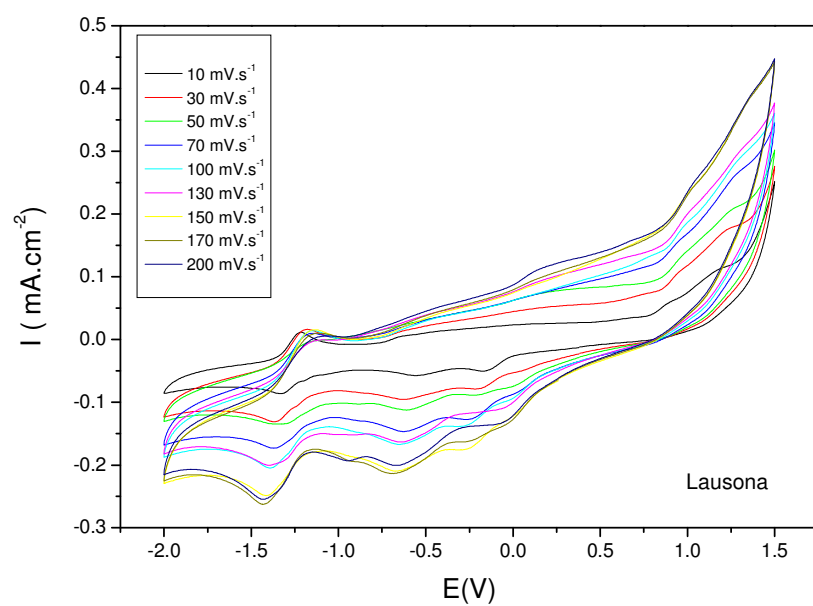


Figura 63: VC da Lausona. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

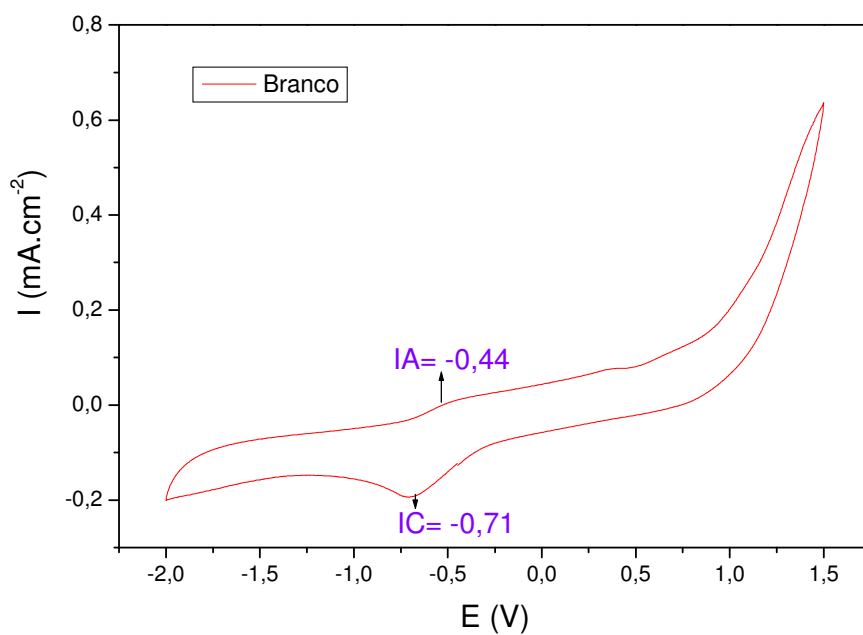


Figura 64: VC do branco. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

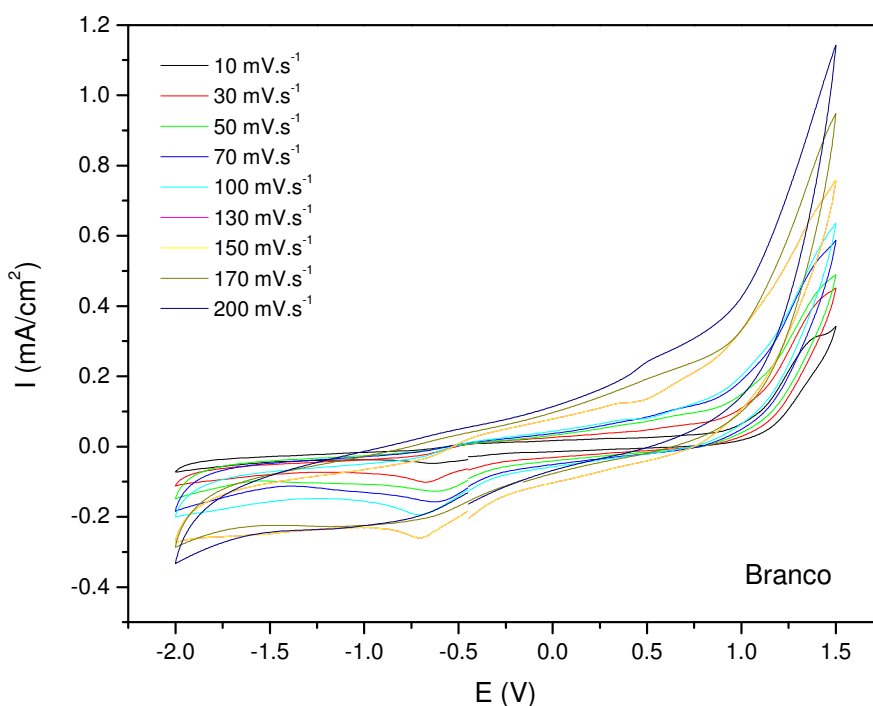


Figura 65: VC do branco. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 10, 30, 50, 70, 100, 130, 150, 170$ e 200 mV.s^{-1} . Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

Os compostos analisados apresentaram comportamento redox típico de quinonas heterocíclicas, no qual podem ser observados, de maneira geral, a existência de duas ondas de redução. Estas ondas de redução ficam evidenciadas para a lausona e seus derivados naftoquinônicos, basicamente com a presença de um pico em $-0,63$ e outro em $-1,39 \text{ V}$ (geralmente de grande intensidade). A primeira região de redução refere-se à formação da semi-quinona em um processo *quasi-reversível*, uma vez que semiquinonas são formadas pela redução de um elétron (no meio aprótico). Vale ressaltar que a espécie semiquinona não é suficientemente básica para ser protonada e desta forma, o diânion radical formado na segunda etapa de redução deverá ter caráter mais básico e apresentar maior reatividade quando comparado à semiquinona, pois torna-se passível de sofrer reações de desproporcionamento ou reações do tipo ácido-base.

Tabela 15: Potenciais de oxirredução para os compostos sintetizados

Composto	Picos catódicos (V)	Picos anódicos (V)
Branco	-0,71	-0,44
Lausona	-0,24; -0,63; -1,39	-1,16
Aduto 38	-0,38; -0,70; -1,42; -1,86	-1,71; -1,26; -0,66; 1,08
Aduto 40	-0,05; -0,33; -0,77	-0,61; 0,96
Aduto 42	-0,40; -0,74; -0,99; -1,35	0,83; 1,14
Aduto 44	-0,47; -0,71; -1,40; -1,84	-1,73; -1,15
Aduto 46	-0,03; -0,34; -0,66	-
Aduto 47	-0,41; -0,74; -1,58	0,65; 1,23
Aduto 48	-0,69; -1,18	-1,13; 0,18; 1,05
Aduto 49	0,01; -0,58; -0,76; -1,28, -1,52	-1,31; -0,61; 0,94; 1,20
Aduto 50	-0,64; -1,13; -1,42	-0,47; 0,96
Aduto 52	0,03; -0,80; -1,09	-0,25; 0,02; 0,62
Aduto 53	0,07; -0,68; -1,13; -1,47; -1,83	-1,42; -0,65; 0,04; 0,58
Aduto 54	-0,82; -1,66	-1,35; -0,63; -0,06; 0,12
Aduto 56	-0,09; -0,75; -1,52	-1,15; -0,23; 0,63
Aduto 57	-0,30; -0,63; -0,82; -1,29	-1,12; -0,15; 0,99; 1,27
Aduto 58	-0,56	0,61

Tabela 16: Valores de condutividade e pH para os compostos sintetizados

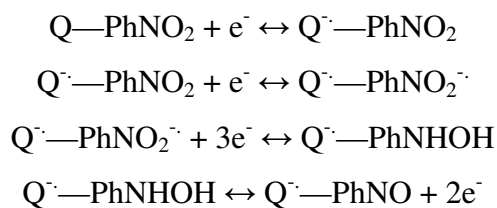
	Cond.(μ S.cm-1)	pH
Branco	917	4,02
Lausona	998,9	5,25
Aduto 38	890	5,92
Aduto 40	837,7	4,4
Aduto 42	829,5	4,45
Aduto 44	871,3	5,81
Aduto 46	1039	5,74
Aduto 47	863,8	6,31
Aduto 48	812,1	5,46
Aduto 49	857,2	5,48
Aduto 50	844,1	5,83
Aduto 52	838,6	5,66
Aduto 53	905,9	6,45
Aduto 54	1216	5,90
Aduto 56	846,8	5,80
Aduto 57	1040	5,36
Aduto 58	1186	7,01
76	768,8	5,21
77	740,3	4,86
78	1082	4,43
79	1099	4,60
80	1085	4,61

81	1095	5,18
82	1010	4,34
83	1085	4,54
84	1479	5,23
85	1645	4,74
86	1640	5,24
87	1711	5,30
88	1670	6,61
89	1065	7,70
90	1620	6,70
60	1112	6,97
61	1892	4,69
62	1646	6,93
63	1073	7,11
64	1131	4,45
65	1626	5,17
66	1629	5,30
67	1627	5,66
68	1845	4,29
69	1858	4,20
70	1714	5,62
71	1656	5,90
72	1924	5,48
73	1641	9,81
74	1670	6,90

Analisando os valores encontrados para os adutos, percebe-se que as modificações sintéticas realizadas para a síntese dos adutos, de uma forma geral desloca os potenciais redox quando inseridos grupos doadores ou retiradores de elétrons. A heterogeneidade e a complexidade mecanística em termos redox, traduz-se no aparecimento de uma série de regiões redox.

Com o intuito de facilitar a compreensão da discussão dos voltamogramas, optou-se por analisar conjuntamente os adutos com similaridade estrutural, tanto em função do aldeído quanto da amina utilizados na reação de Mannich.

Iniciando pelos compostos (adutos: **44**, **48**, **50**, **52**, **53** e **54**; poliaminas derivadas da etilenodiamina: **63**, **66**, **68**, **69**, **70** e **71** e poliaminas derivadas da 2-picolilamina: **79**, **82**, **84**, **85**, **86** e **87**) que apresentam o grupo nitro ligado ao anel benzênico, observa-se uma região de redução próxima a 0,5 V, característica da redução do grupo nitro presentes em quinonas em análises em meio aprótico, conforme esquema abaixo:



Esquema 17: Redução do grupamento nitro.

Uma forma de estudar o mecanismo eletródico para avaliar a influência da transferência de carga intramolecular na redução do potencial e a influência de efeitos estruturais em reações eletroquímicas, é possível utilizar relações livre de energia, nas quais é possível utilizar a equação descrita por Hammett-Zuman, $\Delta E_{1/2} = \rho_p \alpha$, utilizando a constante de Hammett α_p . Há de se ressaltar que, caso a sensibilidade estimada para os primeiros estágios ou potenciais de redução seja pequena (0,04 V por exemplo), a correlação perde um pouco do sentido físico e não deverá ser utilizada para avaliação da condutividade eletrônica na escolha na avaliação de um determinado grupo.

De uma forma geral é possível analisar a influência de grupos em R_2 não distantemente ligados ao centro reativo da naftoquinona (**Figura 66**):

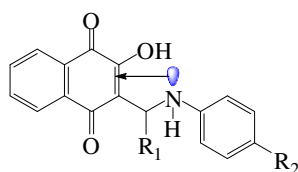


Figura 66: Efeito do grupo R_2 e do par de elétrons do nitrogênio no núcleo ativo da naftoquinona.

Observando os valores acima mencionados, é possível corroborar com a prerrogativa da literatura consultada que afirma que a sensibilidade eletrônica para os primeiros estágios de redução é pequena, o que implica em valores próximos para os picos de redução e oxidação, mesmo considerando-se os efeitos doador e elétron retirador.

De qualquer forma, a diferença no padrão de redução e oxidação apresentada na **tabela 4** demonstra a influência do substituinte que pode aumentar ou diminuir a densidade eletrônica no átomo de hidrogênio derivado das aminas utilizadas (anilina, p-toluidina, p-nitroanilina). Deverão ser, portanto, consideradas duas possibilidades para

explicar esta hipótese: efeitos eletrônicos ao longo das ligações α ou por transferência de carga espacialmente. Se houver maior distanciamento entre os grupos e a naftoquinona ou se os efeitos forem auto compensatórios a influência dos grupos em R2 é praticamente desprezível e não se observa modificação significativa nos valores de potenciais de oxirredução.

Analisando os compostos derivados da p-toluidina (42,47e 49) observa-se um pico catódico em -0,74 para os dois primeiros e em -0,76 para o terceiro demonstrando o efeito elétron-doador da metila ligada ao anel aromático deslocando o potencial de redução da lausona (naftoquinona de origem) em aproximadamente - 0,11V. Vale ressaltar que este valor de potencial só foi encontrado para os três adutos, sugerindo exclusividade mecanística na redução do aduto.

Para uma boa elucidação mecanística dos compostos em análise deverão ser considerados dois efeitos opostos e que podem ocorrer simultaneamente: o efeito do resíduo aril da amina que facilita a redução de parte da quinona e o efeito de interação espacial, que dificulta o processo de eletrorredução da quinona. Em alguns casos, as quinonas eliminam o efeito dos substituintes por um rearranjo na superfície do eletrodo, sem qualquer interação espacial condizendo o comportamento eletroquímico de quinonas substituídas, como pode ser observado para os compostos **46**, **57** e **58** para os quais se observam um número reduzido de processos de oxidação e redução.

Prosseguindo na análise comparou-se os valores obtidos para o pico anódico da lausona e adutos em questão. Observou-se que de uma forma geral há um deslocamento considerável, exceto para os compostos **44**, **48**, **56** e **14** para os quais observou-se variação irrisória de apenas 0,02 V. Estruturalmente estes compostos apresentam em sua estrutura a p-nitroanilina (**44** e **48**) ou a pirrolidina (**56** e **57**) sugerindo os efeitos auto compensatórios acima mencionados.

Além dos fatores explicitados, devem ser considerados a densidade eletrônica e a possível protonação do átomo de nitrogênio no resíduo da amina.

6.2.2 Caracterização voltamétrica utilizando meio prótico

Na tentativa de se obterem melhores resultados, aumento de condutividade do sistema e solubilidade dos adutos em solventes próticos, realizou-se quatro metodologias de análise.

- 1) Utilização de sistema tamponado com fostato pH=7,0 para simulação das condições nas quais se encontra o plasma sanguíneo e viabilização, se for o caso, de um fármaco com possível administração endovenosa. Diluiu-se 6,8 g de KH_2PO_4 em água destilada e corrigiu-se o pH da solução utilizando soluções 0,1 M de NaOH e HCl. Os resultados obtidos não foram satisfatórios por baixa solubilidade dos adutos e condutividade do sistema.
- 2) Utilização de um sistema tamponado com fostato monobásico de sódio e fosfato dibásico de sódio para pH=7 pelas mesmas razões acima explicitadas. Não foram observados pares redox para os compostos analisados.
- 3) Utilização de eletrólito de suporte o sistema tamponado de acetato pH= 4,5. Preparou-se as soluções estoque AcONa 1 molL^{-1} (7,2 mL), AcOH 1 molL^{-1} (12,5 mL). Avolumou-se para 100 mL para obtenção do sistema tamponado com as características desejadas. Obteve-se um grande aumento de condutividade utilizando esta metodologia, mas os compostos ainda estavam parcialmente solúveis.
- 4) Utilização do sistema tamponado com acetato pH= 4,5 conforme acima mencionado, mas solubilizando o aduto em álcool etílico P.A e depois adicionando a solução tampão na proporção de 1:1. Isto permitiu solubilização dos compostos e aumento na condutividade do sistema.

Mesmo após o estudo realizado e adequação metodológica, os voltamogramas obtidos não apresentam informações relevantes. Isto pode ser justificado pela possibilidade de degradação destas espécies nas condições utilizadas e ainda, sabe-se que a concentração de oxigênio é inúmeras vezes menor neste meio, o que dificulta uma série de reações eletródicas e diminui sensivelmente o número de picos de oxirredução.

Pelo exposto, não foram realizadas medidas em meio prático para todos os compostos sintetizados, apenas para os adutos .

Os voltamogramas são apresentados abaixo de forma ilustrativa:

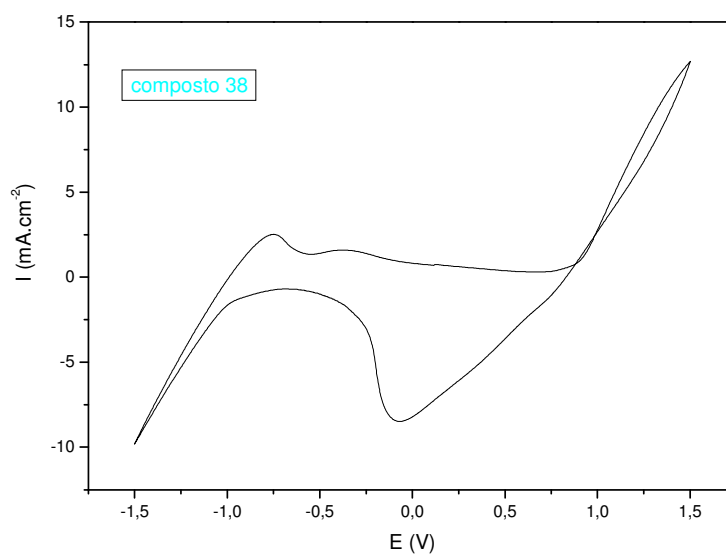


Figura 67: VC do aduto de Mannich **38**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

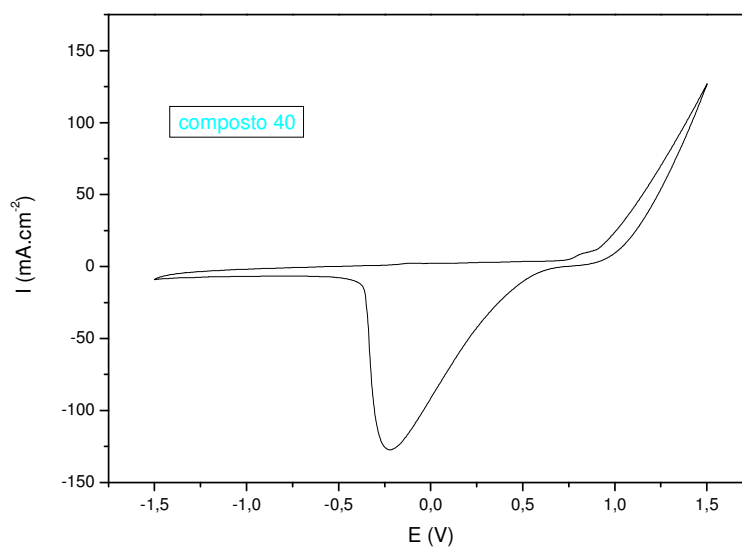


Figura 68: VC do aduto de Mannich **40**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

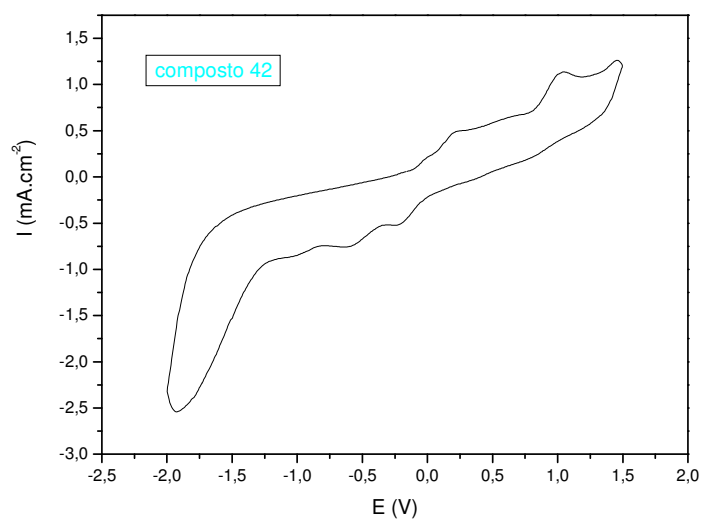


Figura 69: VC do aduto de Mannich **40**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

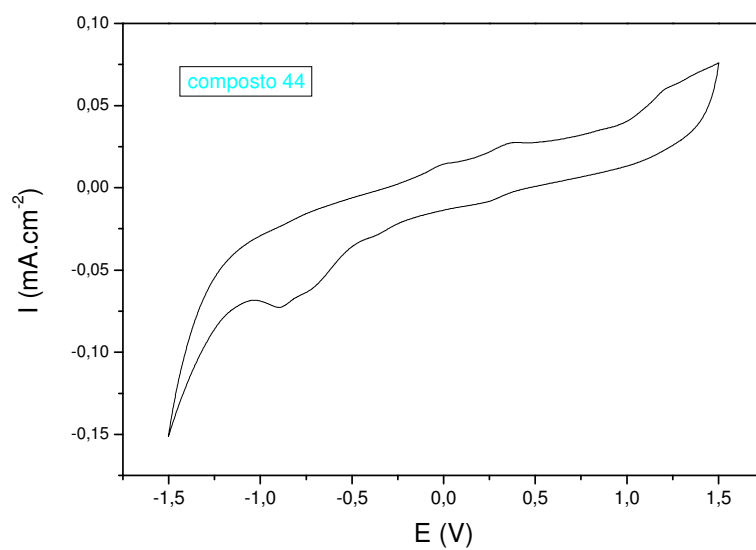


Figura 70: VC do aduto de Mannich **44**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

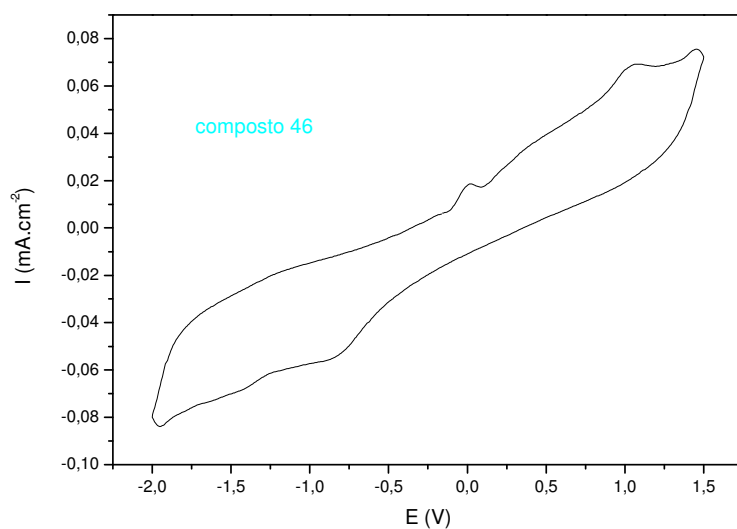


Figura 71: VC do aduto de Mannich **46**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

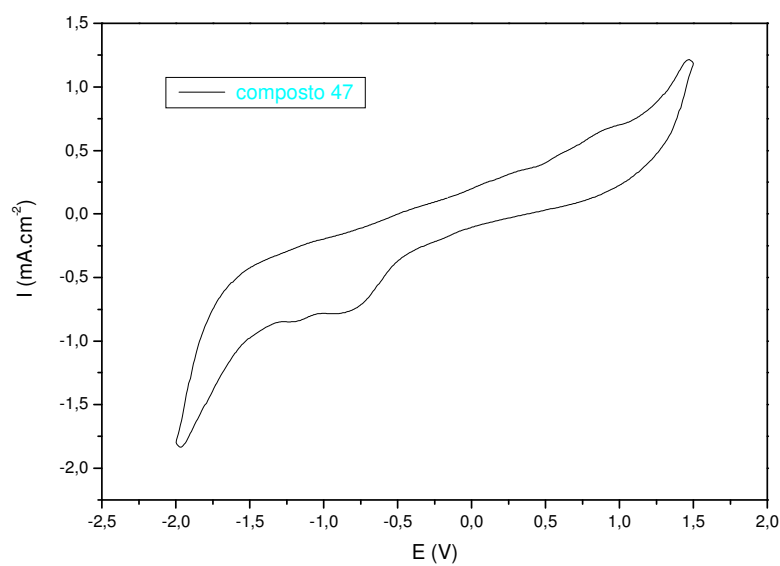


Figura 72: VC do aduto de Mannich **47**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

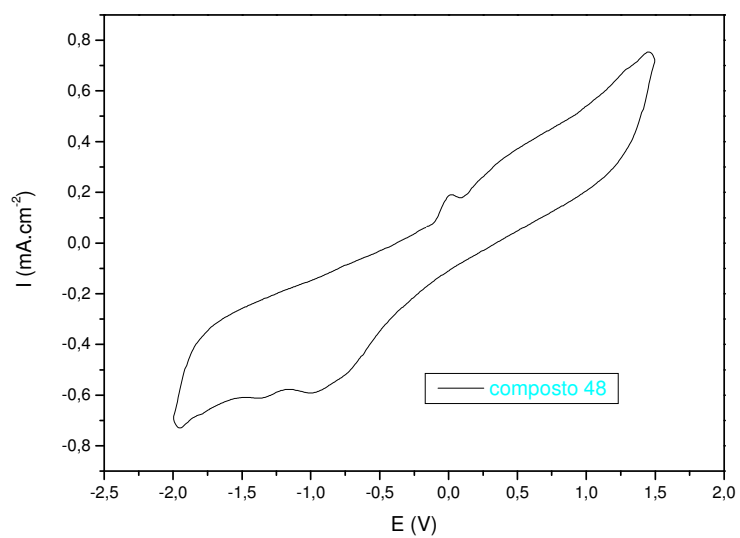


Figura 73: VC do aduto de Mannich **48**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

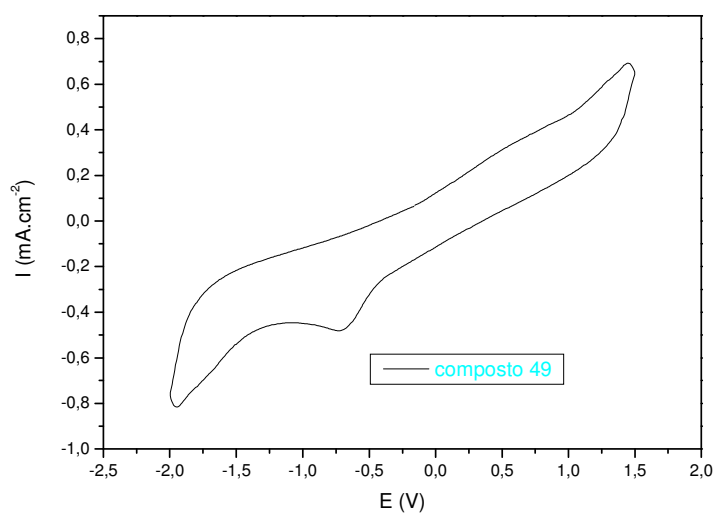


Figura 74: VC do aduto de Mannich **49**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

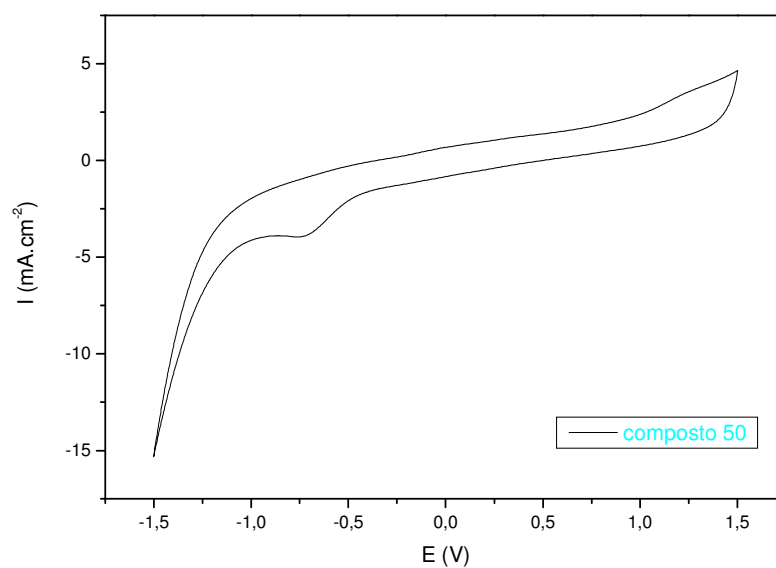


Figura 75: VC do aduto de Mannich **50**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

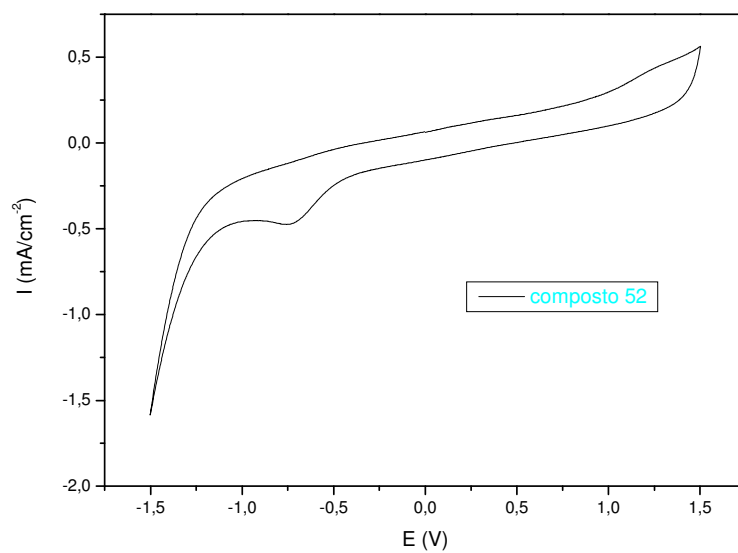


Figura 76: VC do aduto de Mannich **52**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

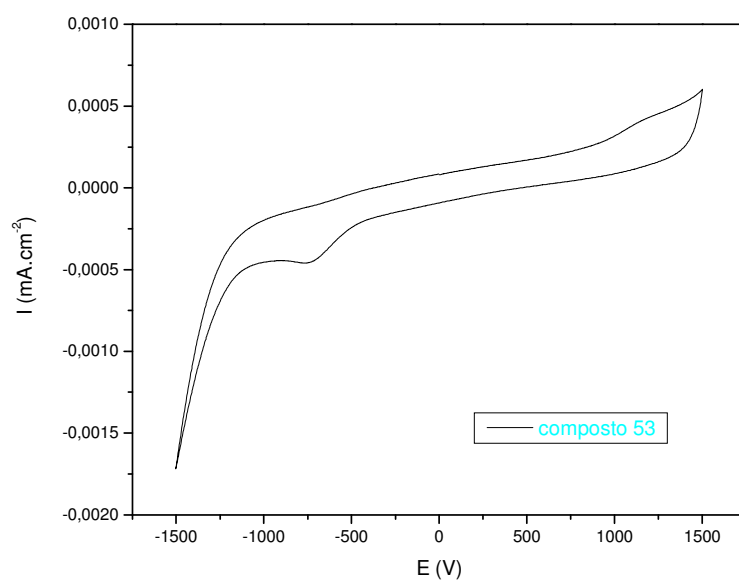


Figura 77: VC do aduto de Mannich **53**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

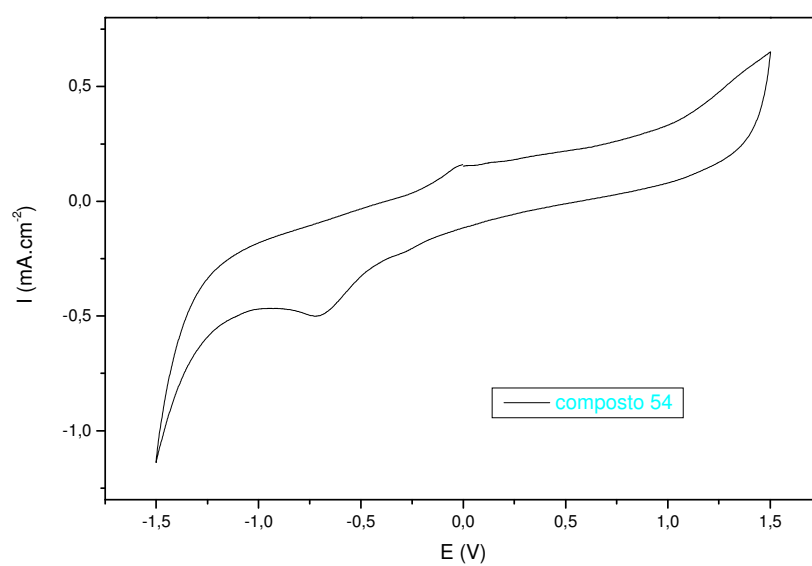


Figura 78: VC do aduto de Mannich **54**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

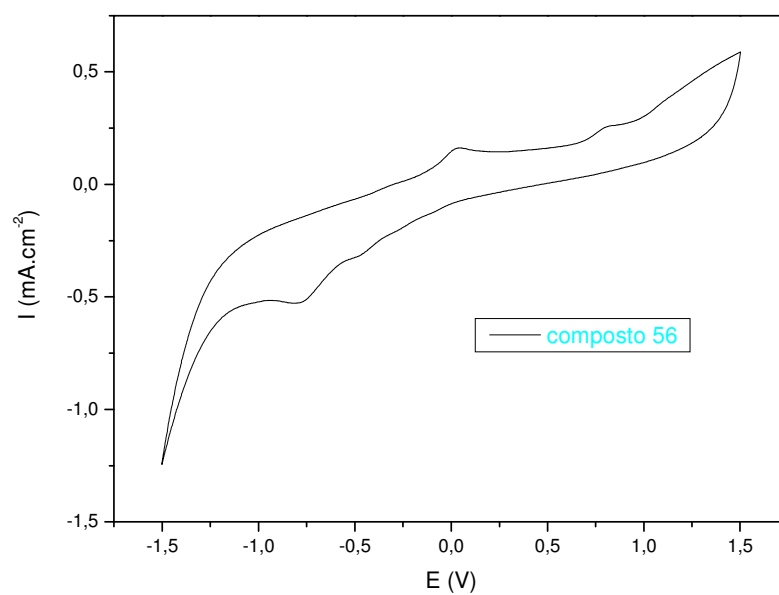


Figura 79: VC do aduto de Mannich **56**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

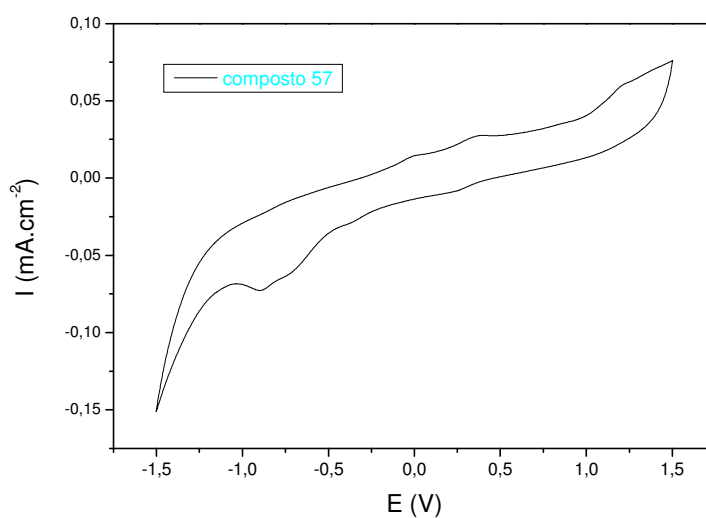


Figura 80: VC do aduto de Mannich **57**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

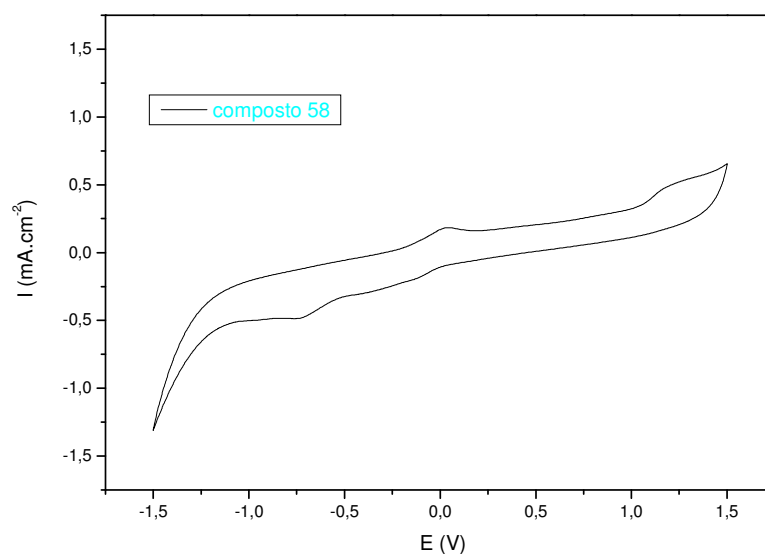


Figura 81: VC do aduto de Mannich **58**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

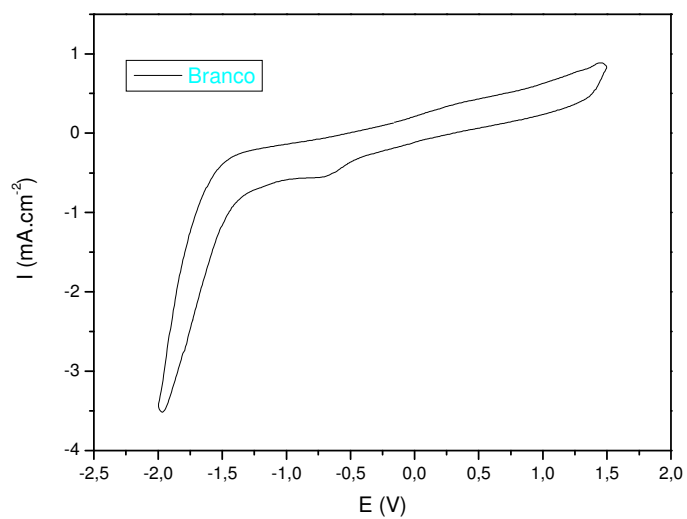


Figura 82: VC do Branco. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: Tampão acetato-ácido acético $0,75 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

A **Tabela 17** apresenta os valores de condutividade para os adutos de Mannich em meio aprótico. Comparativamente, os valores são inferiores aos valores obtidos em meio aprótico.

Tabela 17: Valores de condutividade e pH para os adutos de Mannich (meio prótico).

	Cond.($\mu\text{S.cm}^{-1}$)	pH
Branco	945	4,5
Lausona	1003	4,5
Aduto 38	1166	4,5
Aduto 40	1230	4,5
Aduto 42	981,9	4,5
Aduto 44	1006	4,5
Aduto 46	1009	4,5
Aduto 47	1395	4,5
Aduto 48	1299	4,5
Aduto 49	1183	4,5
Aduto 50	1154	4,5
Aduto 52	1130	4,5
Aduto 53	1135	4,5
Aduto 54	1739	4,5
Aduto 56	988,5	4,5
Aduto 57	1151	4,5

6.3 Caracterização das poliaminas naftoquinônicas derivadas da etilenodiamina e da 2-picolilamina.

De uma forma geral a caracterização das poliaminas naftoquinônicas pôde ser feita de seguinte maneira:

- 1) Para caracterização por espectroscopia de infra-vermelho observou-se o aparecimento de sinal característico da ligação da deformação axial da Ligação NH₂ em amins primárias livres (próximo a 3500), diminuição da intensidade da banda de deformação O-H e o aparecimento de bandas provenientes da deformação de C-H alifático. É importante salientar que a análise do sinal da hidroxila foi dificultada pela presença de outras hidroxilas presentes na estrutura e em parte pelo grau de hidratação do KBr que, mesmo em estufa a 200°C por várias horas ainda apresentou (no espectro do branco) as ligações O-H da água.
- 2) Para a caracterização por RMN observou-se o aumento de sinais oriundos da incorporação da etilenodiamina na estrutura. Para os derivados da etilenodiamina observou-se o aparecimento de quatro hidrogênios não

aromáticos e 2 hidrogênios não aromáticos para as poliaminas derivadas da 2-picolilamina.

- 3) Para a caracterização por Voltametria cíclica utilizou-se uma análise comparativa cujos elementos de partida foram os adutos utilizados na reação de substituição. Para reduzir o número de voltamogramas e propiciar uma comparação mais efetiva, nesta etapa plotou-se também os voltamogramas dos compostos derivados da 2-picolilamina. Foi possível analisar o deslocamento do potencial de oxirredução e ainda, o aparecimento de outros picos oriundos dos efeitos eletrônicos propiciados pelo nitrogênio que passou a estar conjugado com o núcleo reativo da naftoquinona.

Espectros de infravermelho:

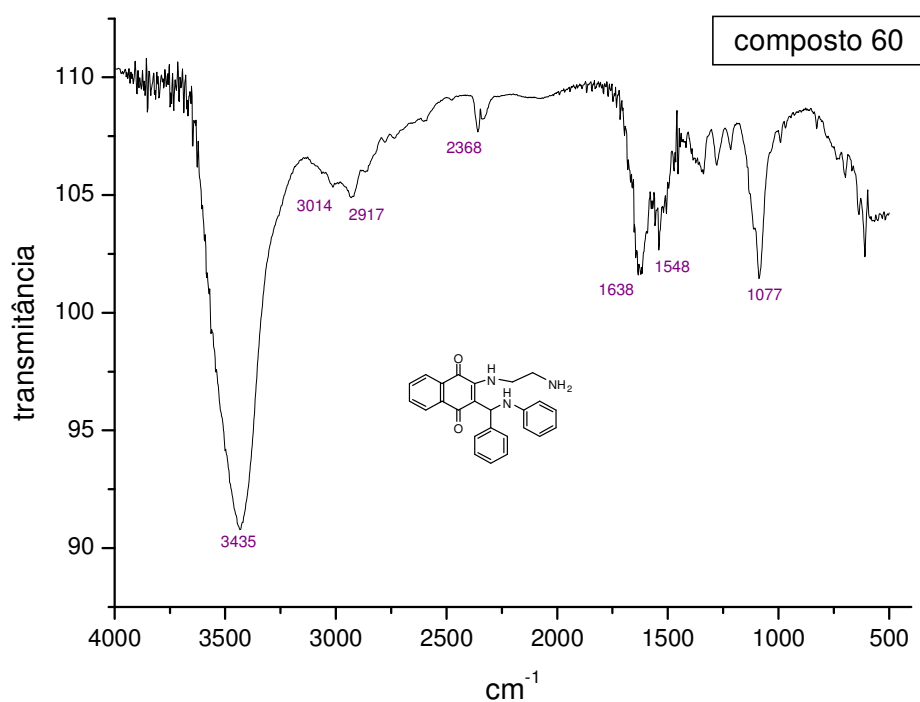


Figura 83: Espectro de I.V do **composto 60**.

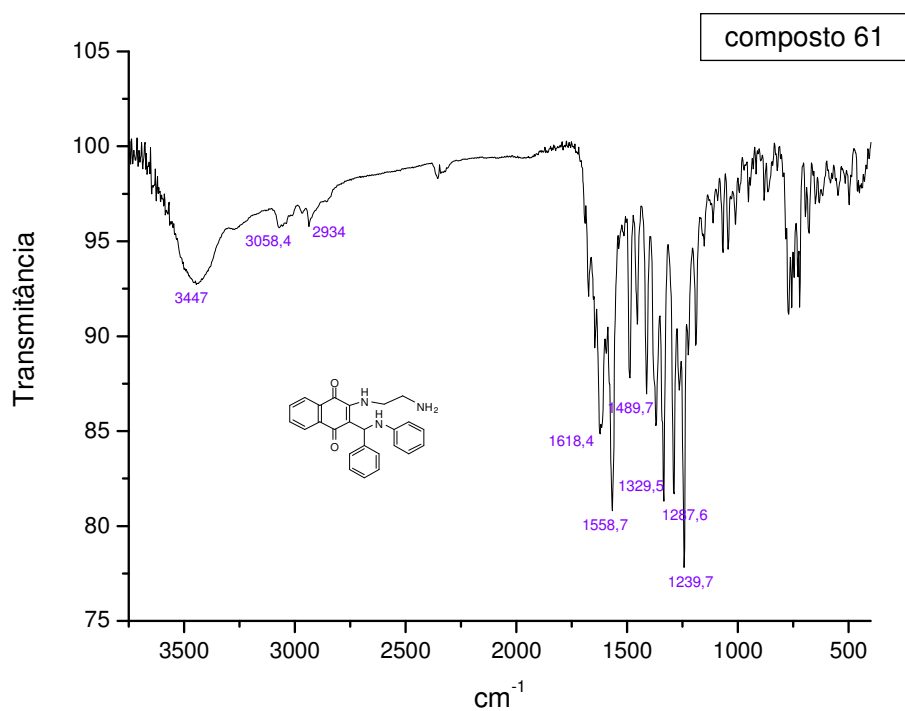


Figura 84: Espectro de I.V do **composto 61**.

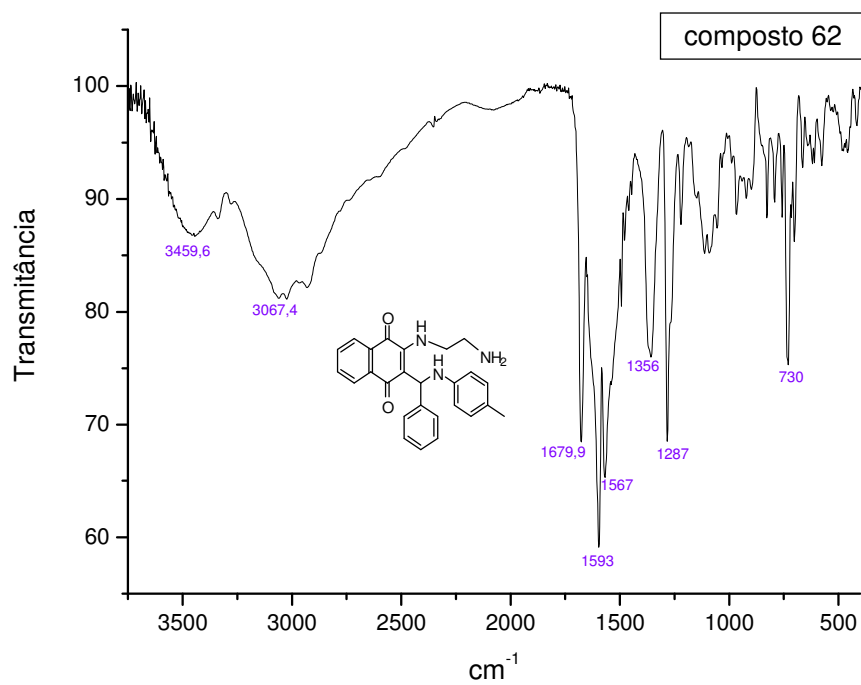


Figura 85: Espectro de I.V do **composto 62**.

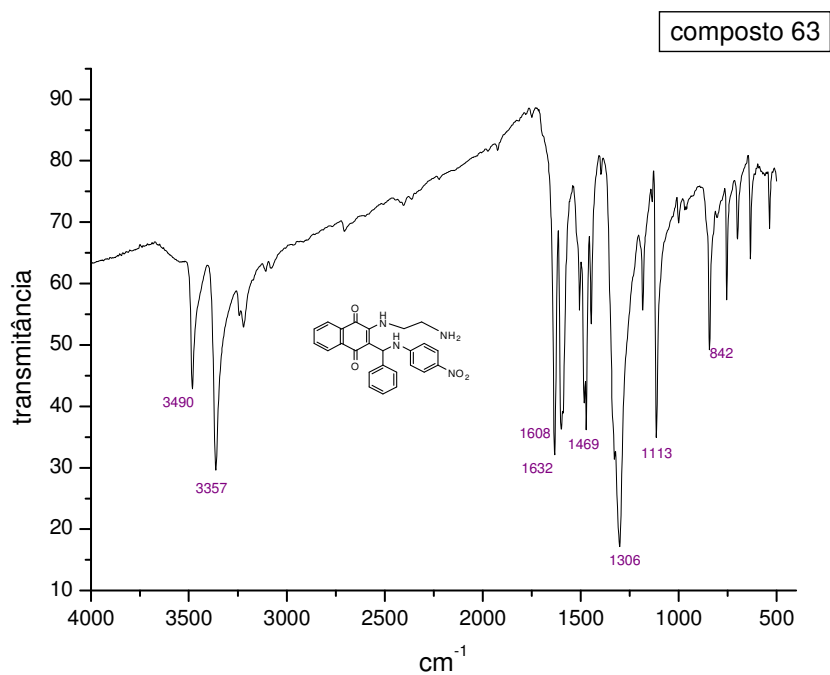


Figura 86: Espectro de I.V do **composto 63**.

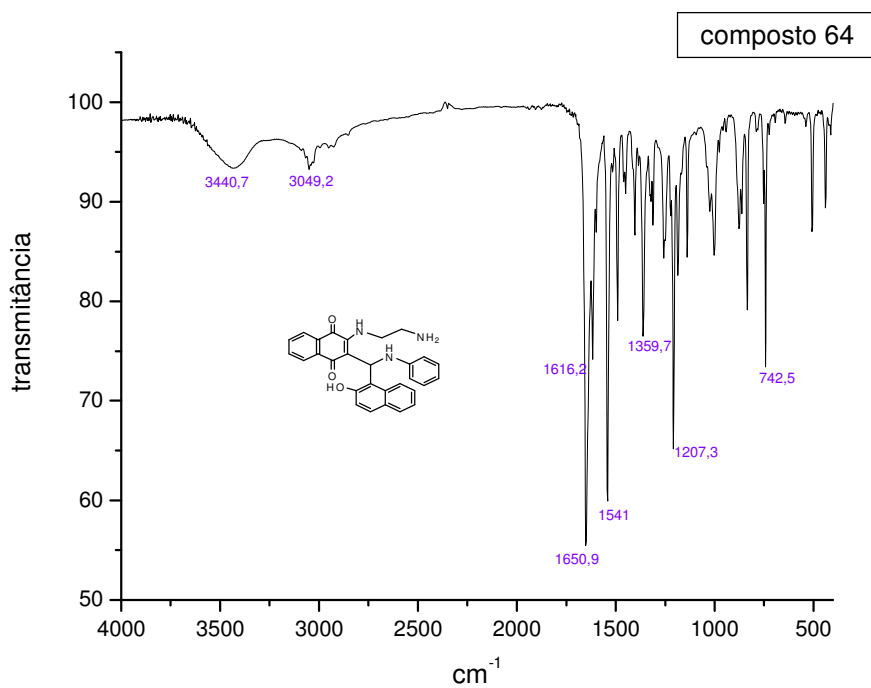


Figura 87: Espectro de I.V do **composto 64**.

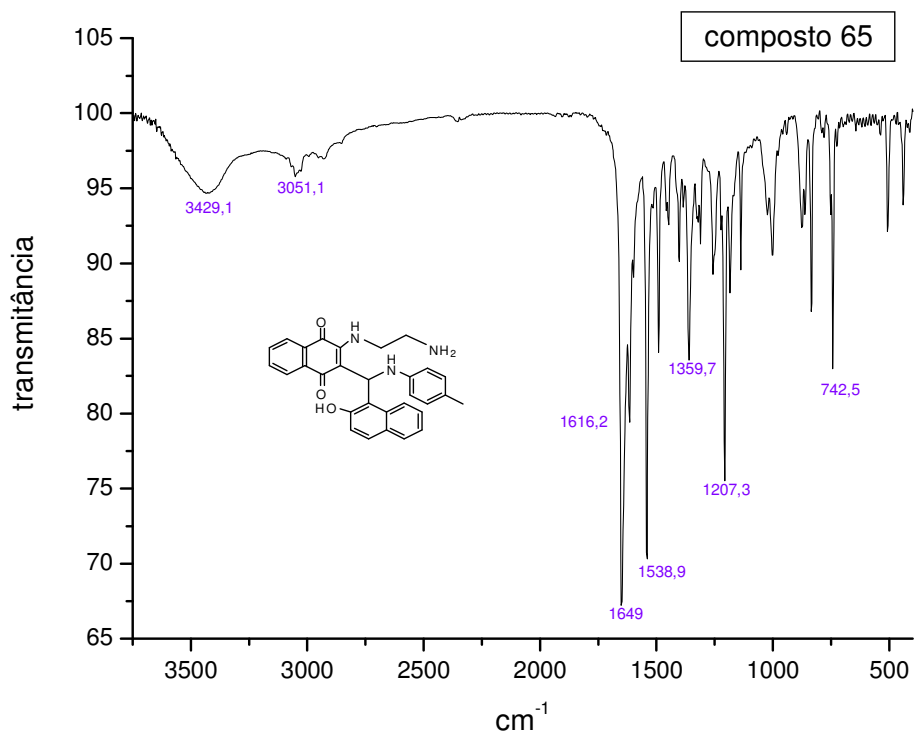


Figura 88: Espectro de I.V do composto 65.

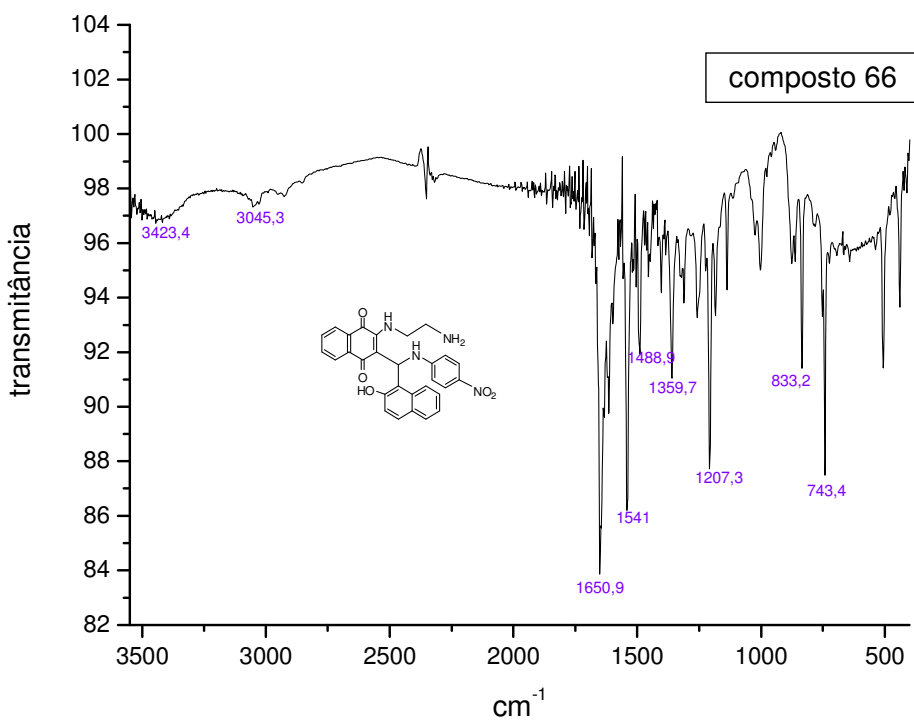


Figura 89: Espectro de I.V do composto 66.

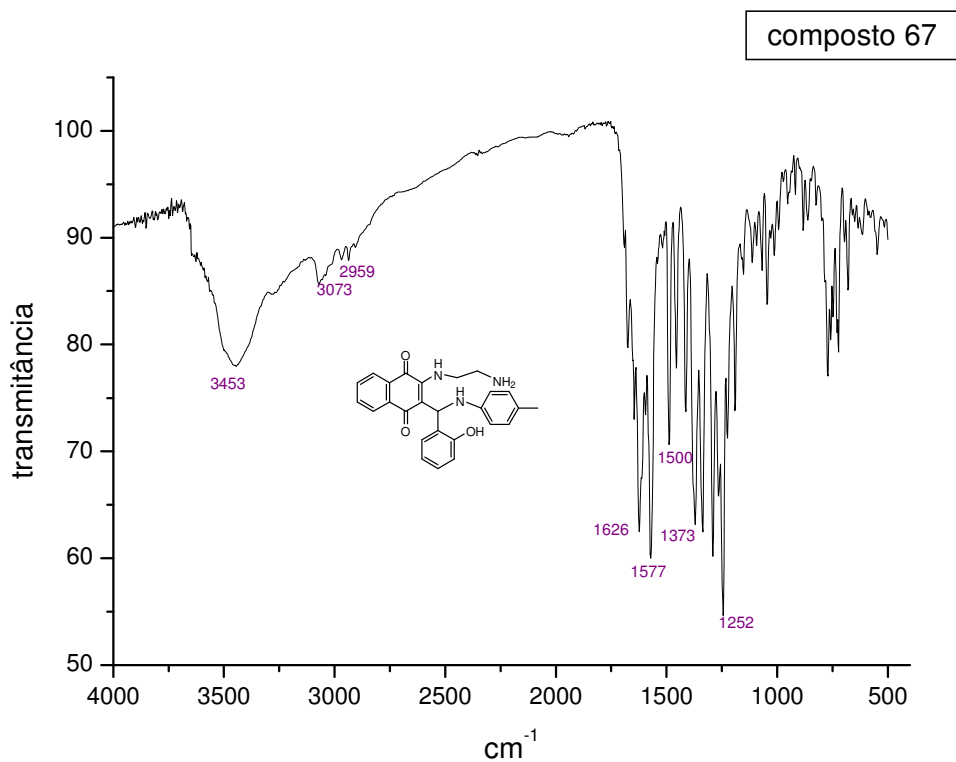


Figura 90: Espectro de I.V do **composto 67**.

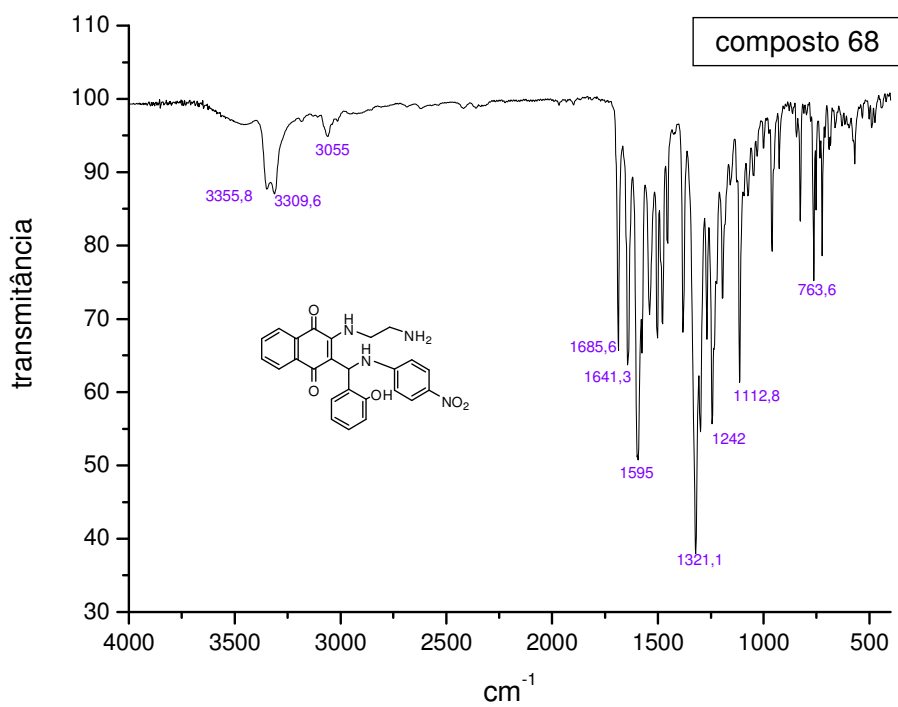


Figura 91: Espectro de I.V do **composto 68**.

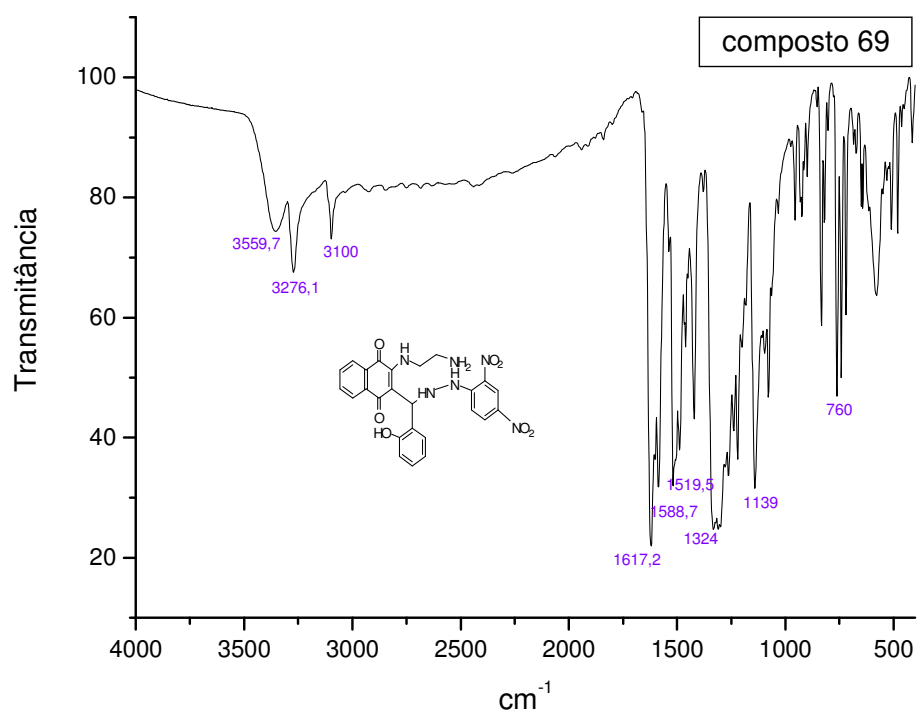


Figura 92: Espectro de I.V do **composto 69**.

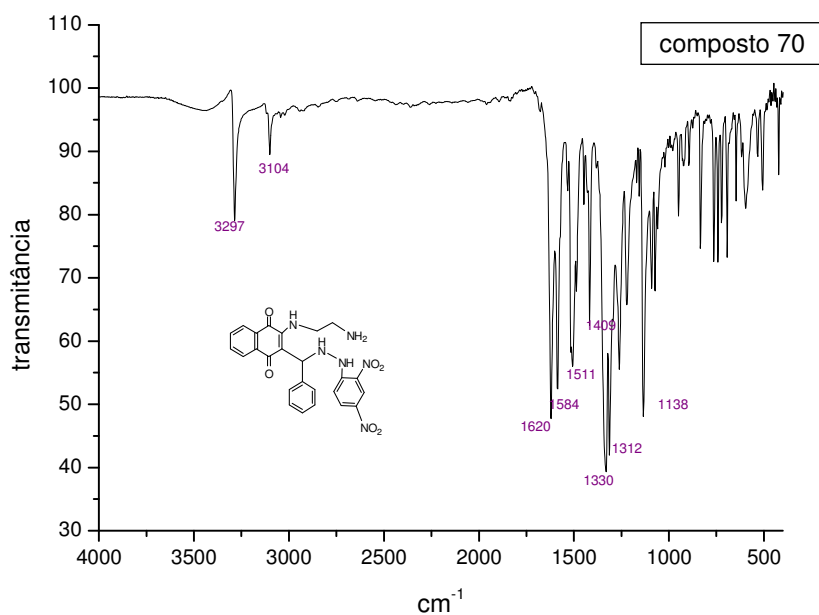


Figura 93: Espectro de I.V do **composto 70**.

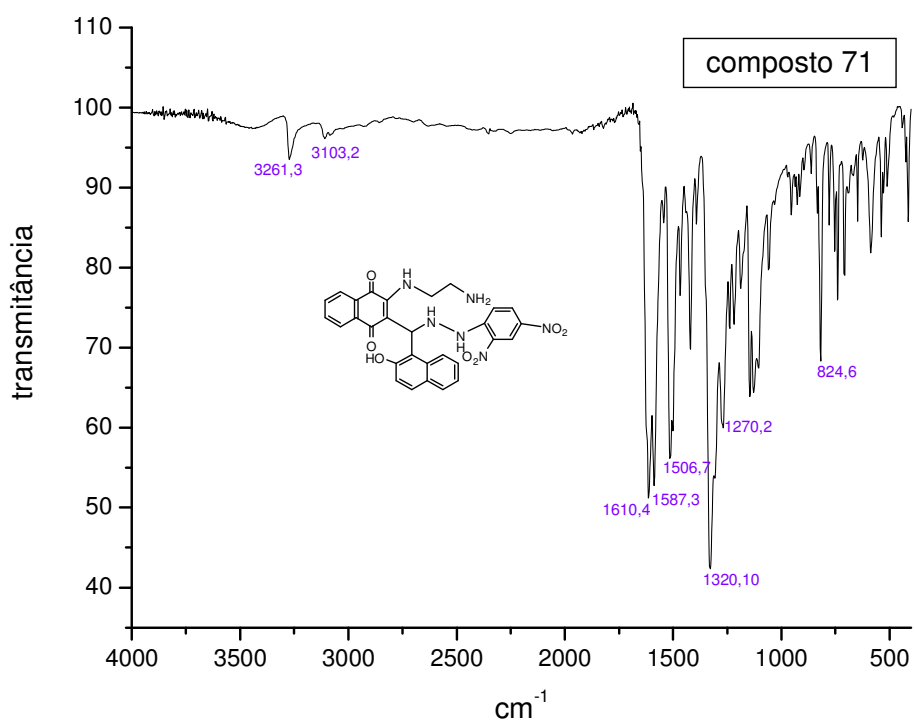


Figura 94: Espectro de I.V do **composto 71**.

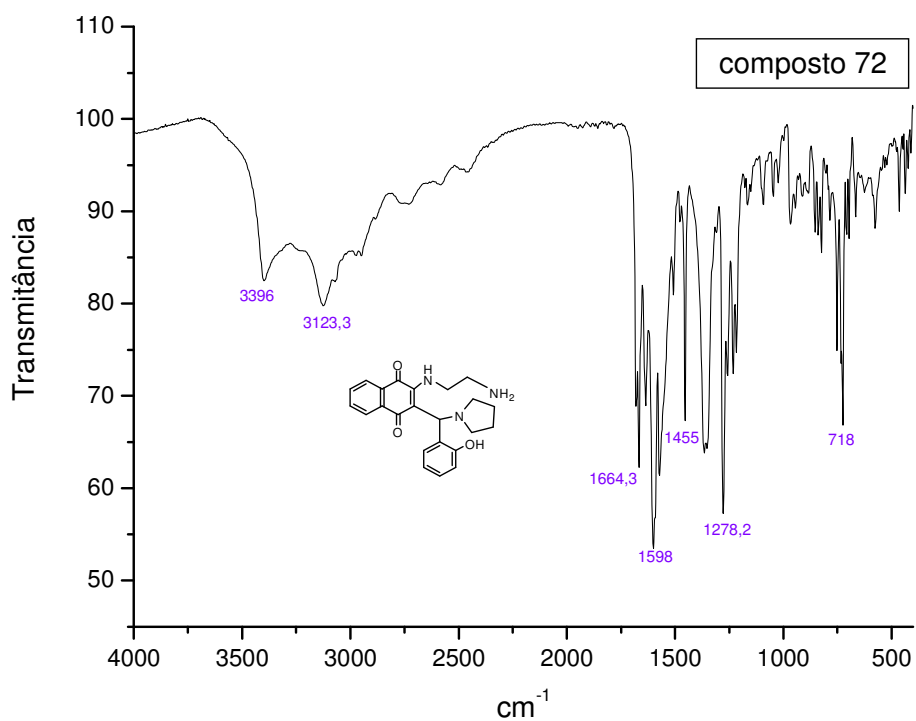


Figura 95: Espectro de I.V do **composto 72**.

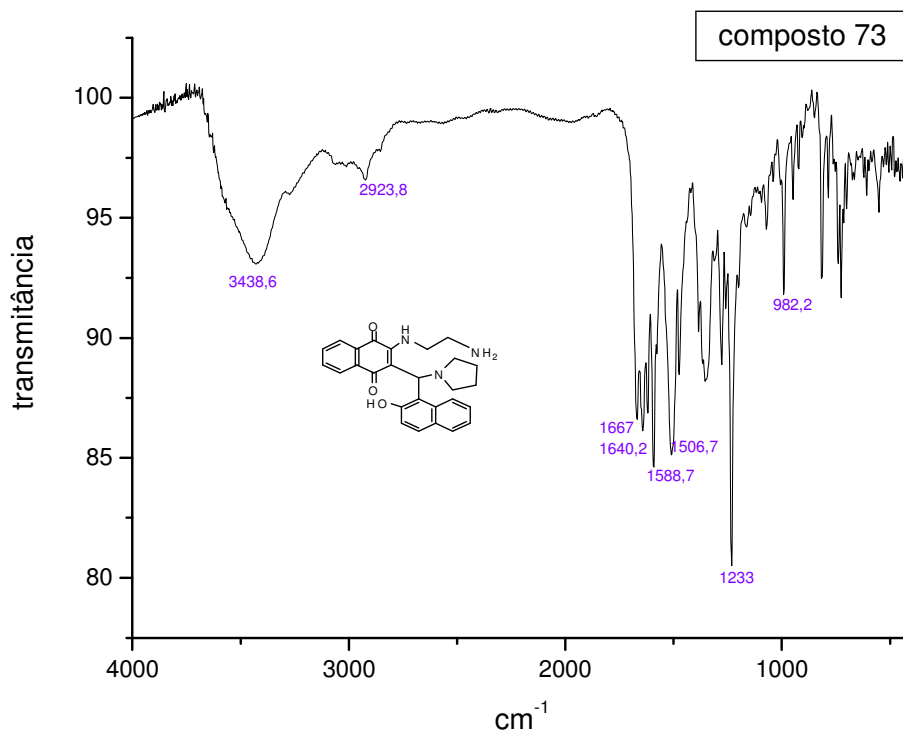


Figura 96: Espectro de I.V do **composto 73**.

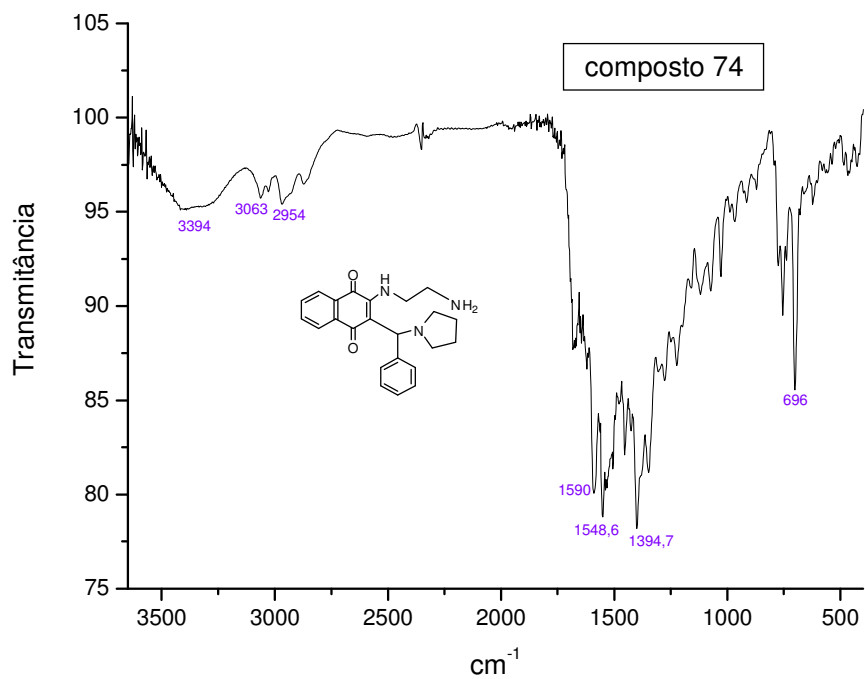


Figura 97: Espectro de I.V do **composto 74**.

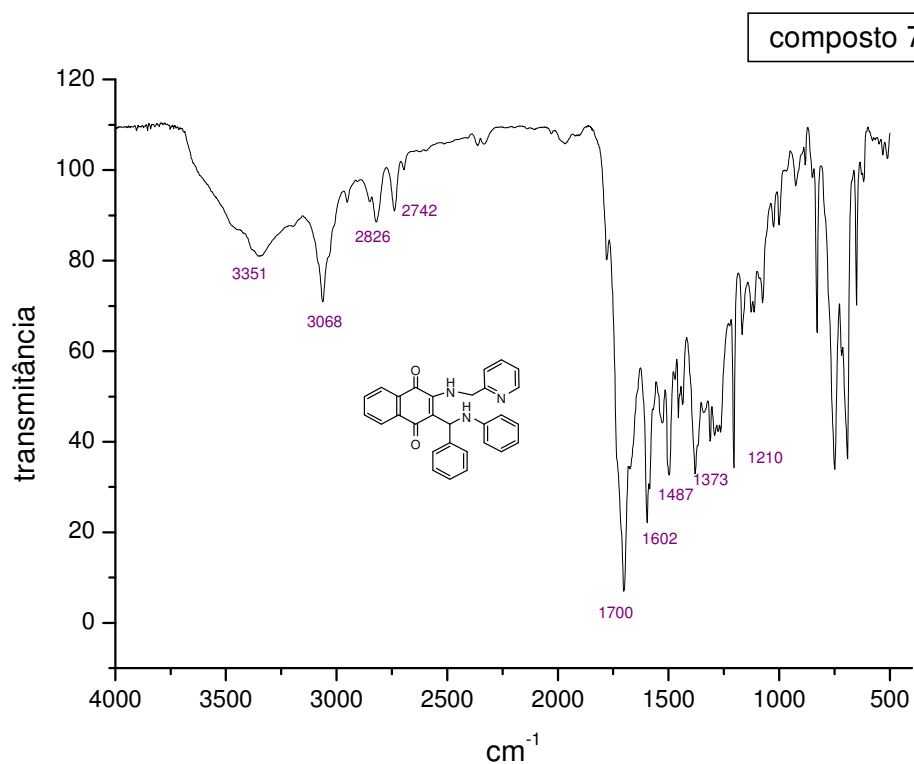


Figura 98: Espectro de I.V do **composto 76**.

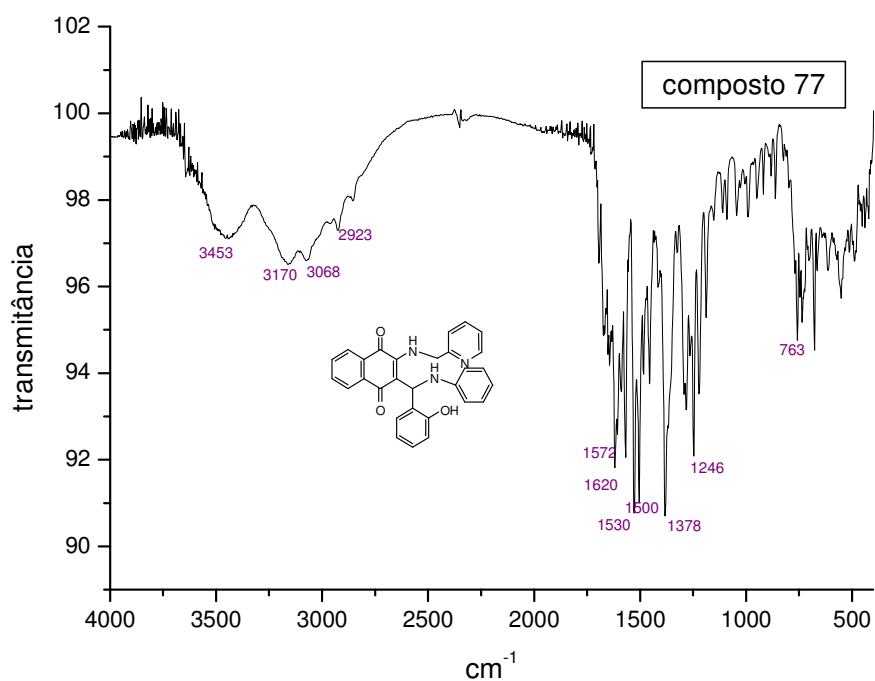


Figura 99: Espectro de I.V do **composto 77**.

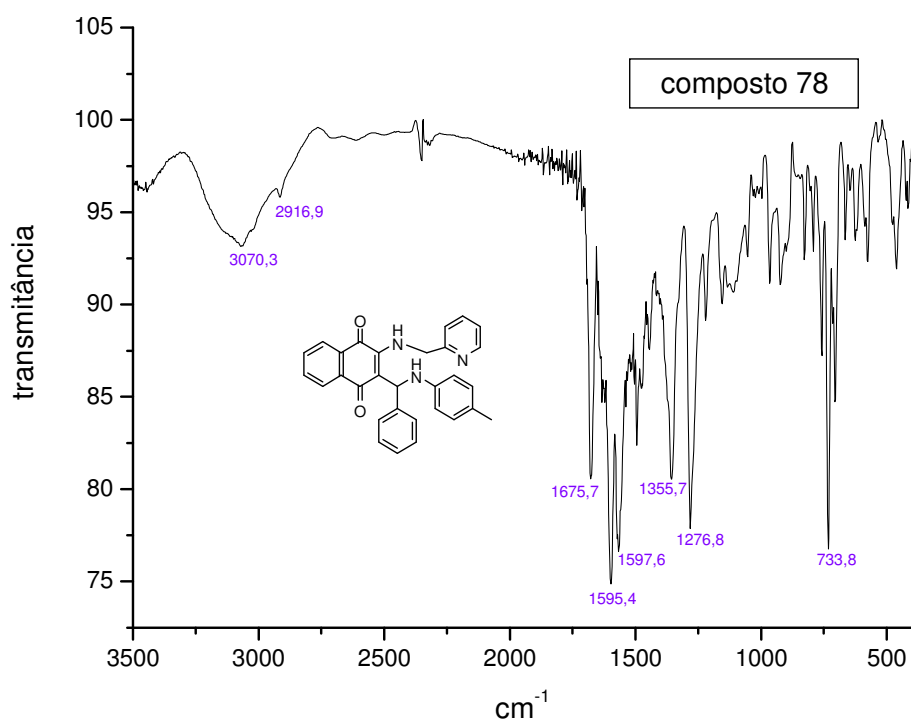


Figura 100: Espectro de I.V do composto 78.

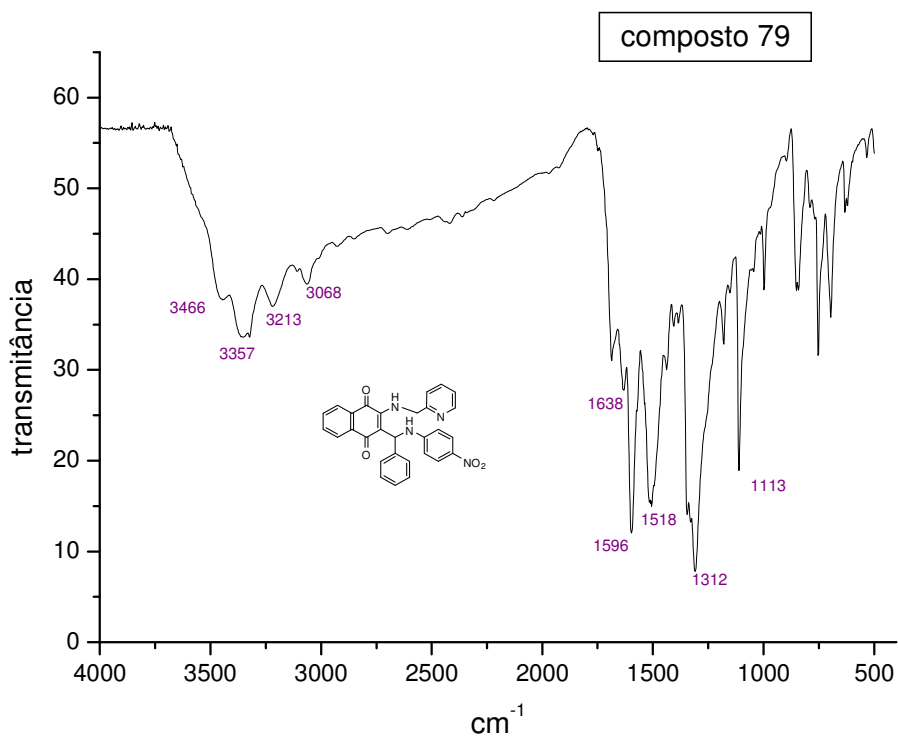


Figura 101: Espectro de I.V do composto 79.

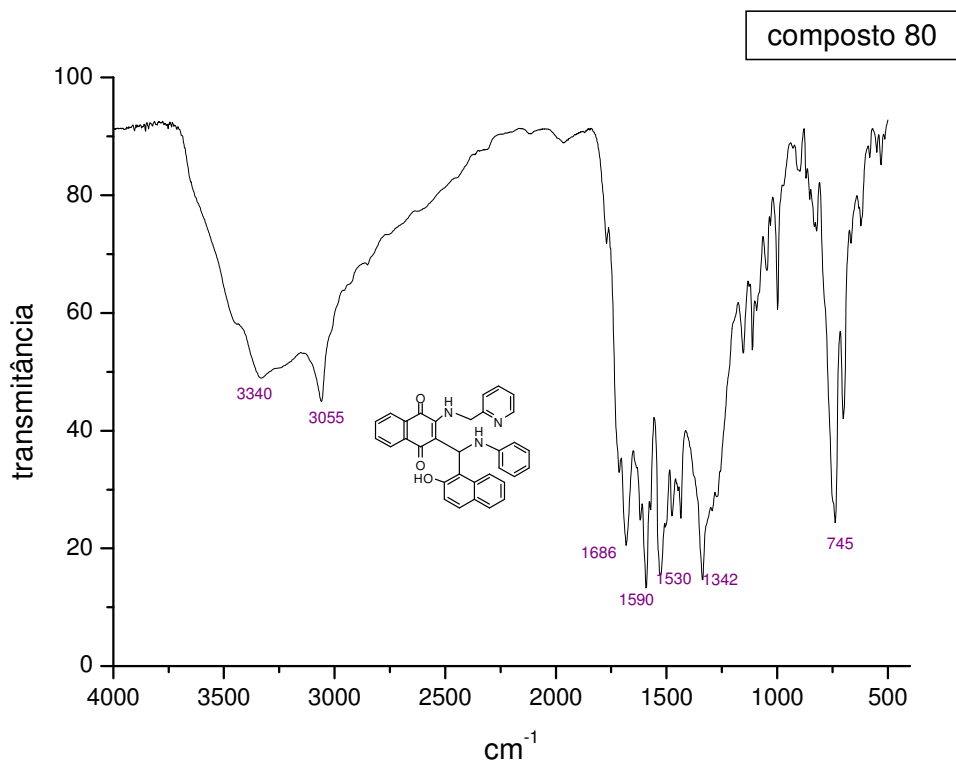


Figura 102: Espectro de I.V do **composto 80**.

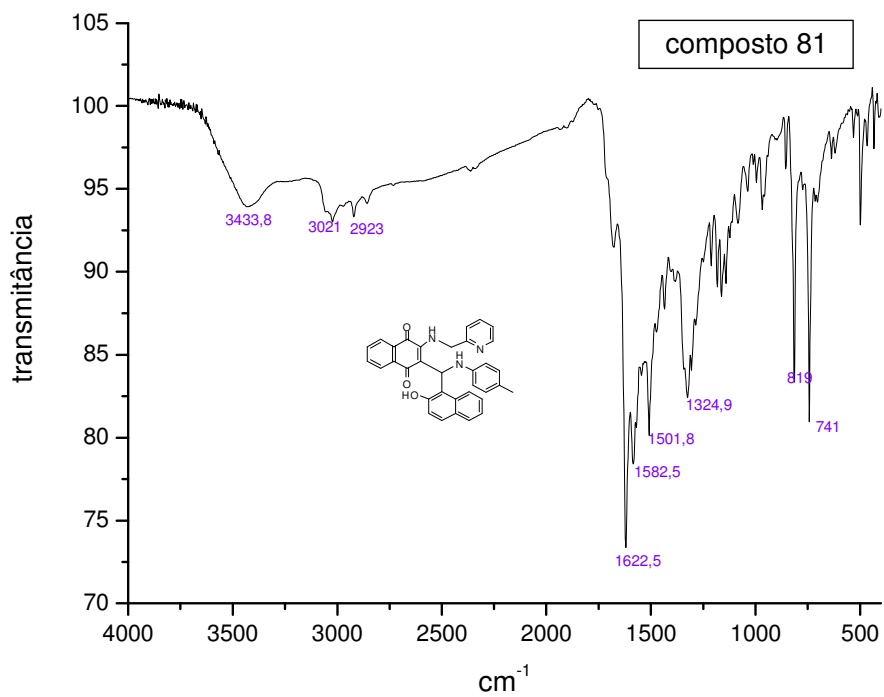


Figura 103: Espectro de I.V do **composto 81**.

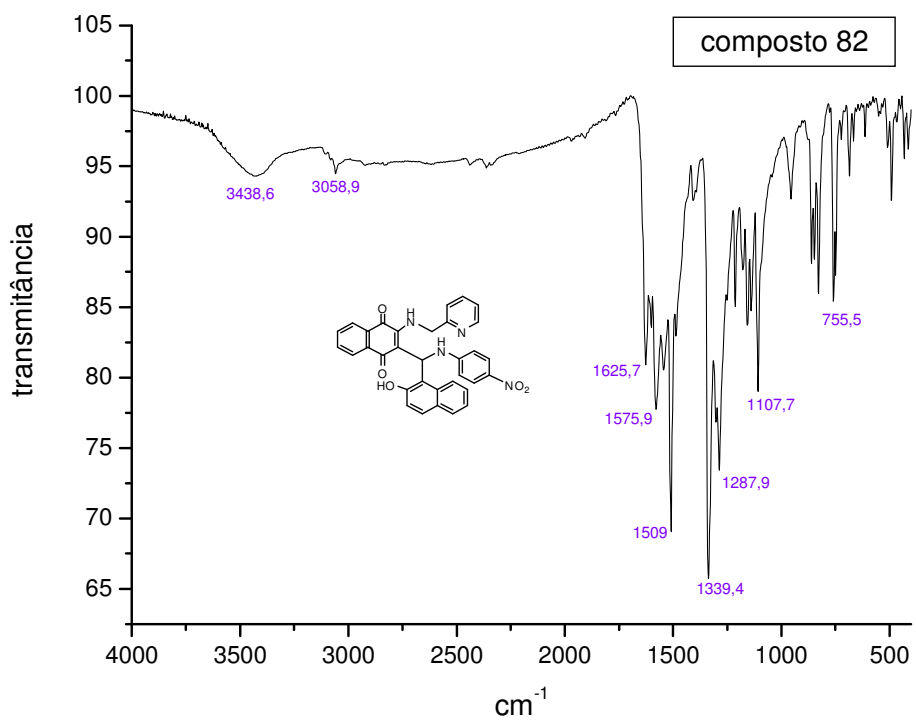


Figura 104: Espectro de I.V do composto 82.

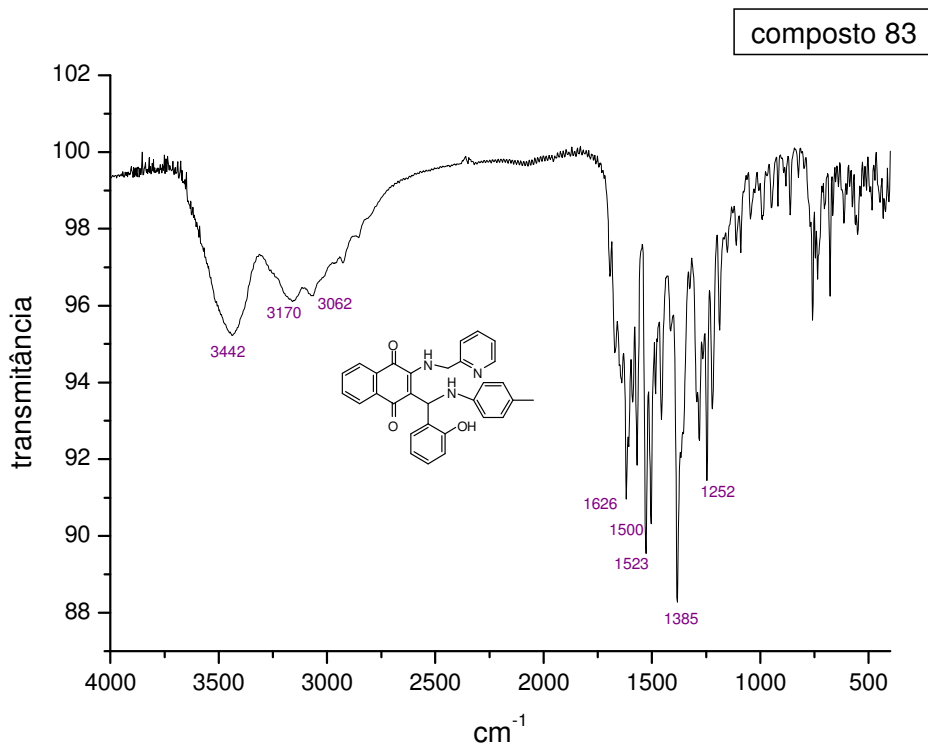


Figura 105: Espectro de I.V do composto 83.

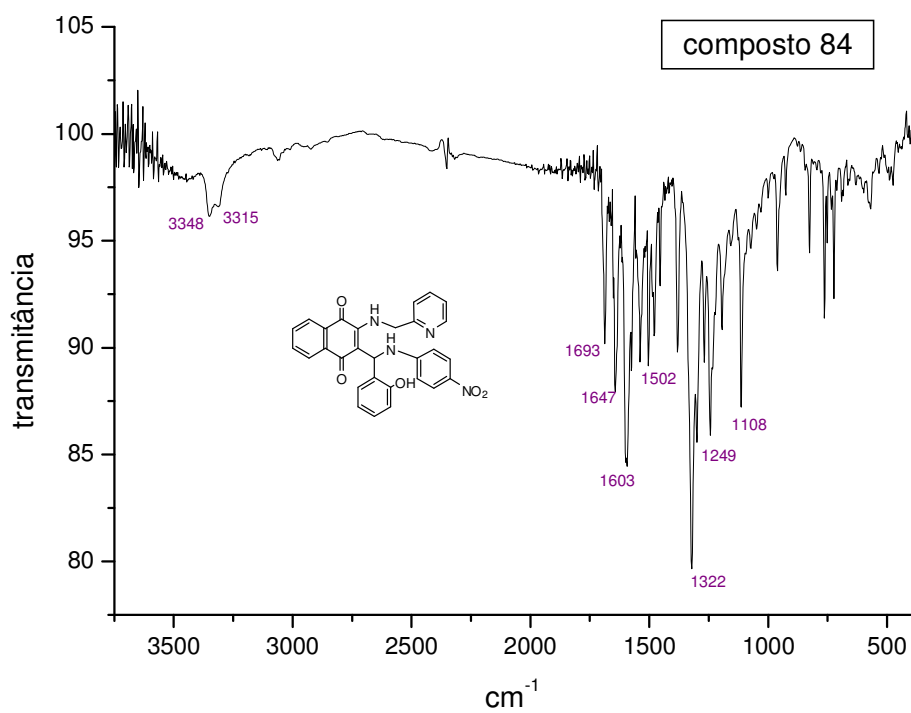


Figura 106: Espectro de I.V do **composto 84**.

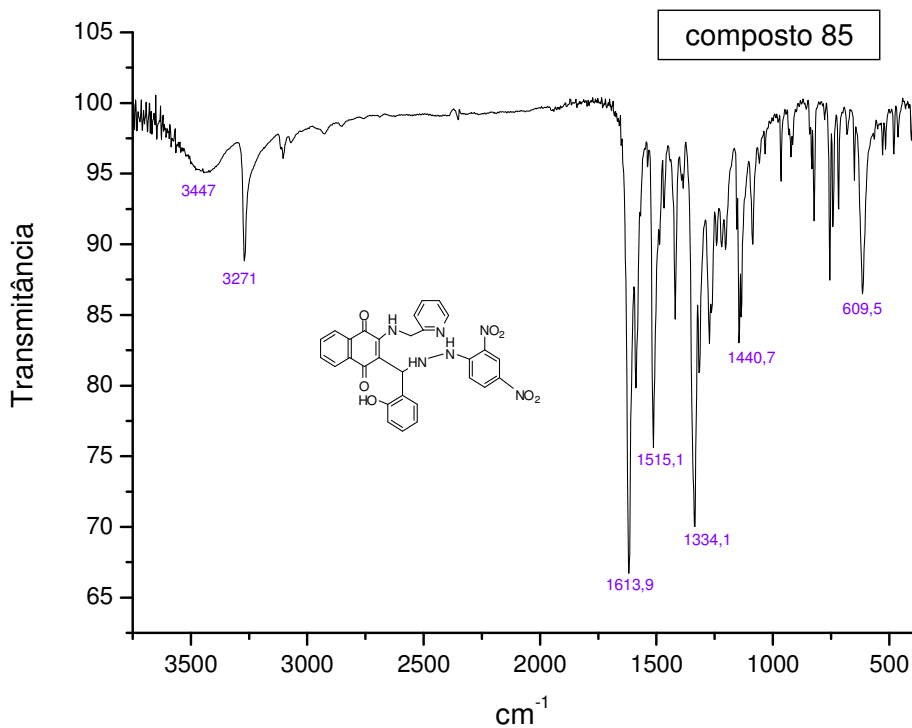


Figura 107: Espectro de I.V do **composto 85**.

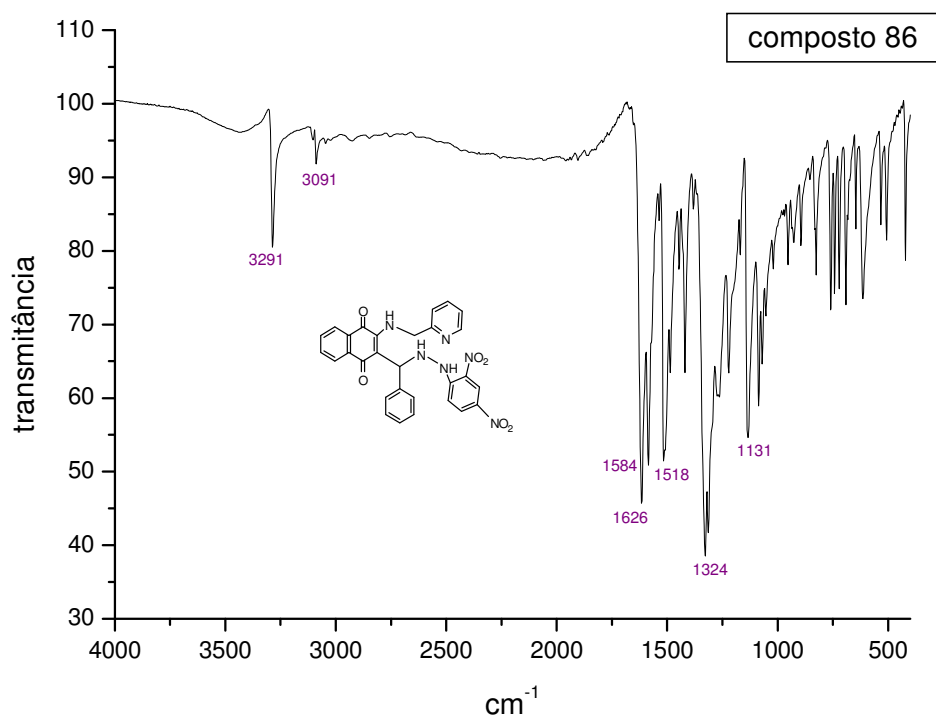


Figura 108: Espectro de I.V do composto 86.

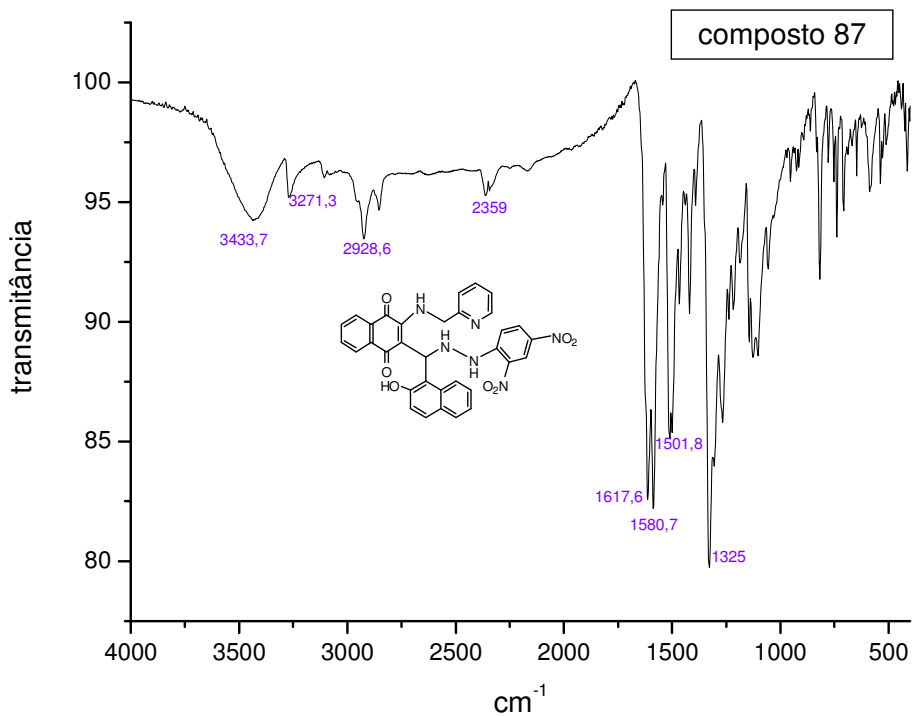


Figura 109: Espectro de I.V do composto 87.

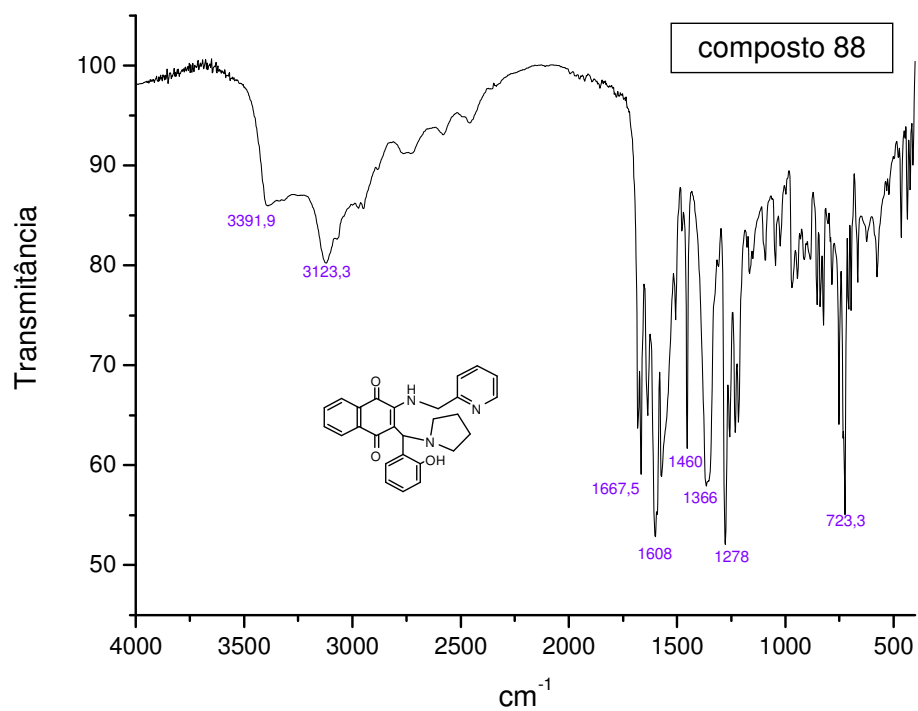


Figura 110: Espectro de I.V do **composto 88**.

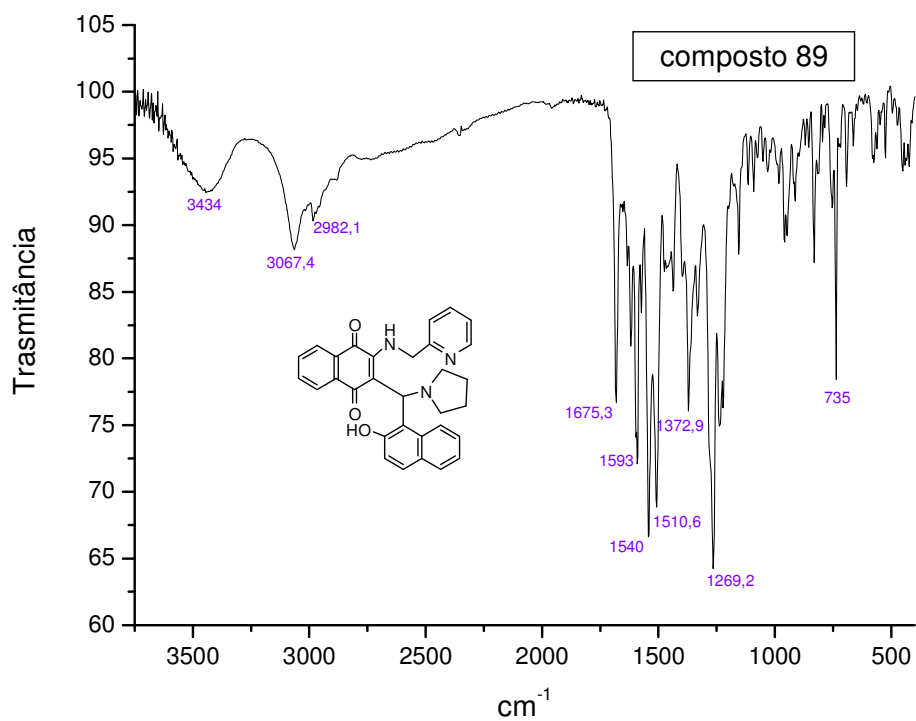


Figura 111: Espectro de I.V do **composto 89**.

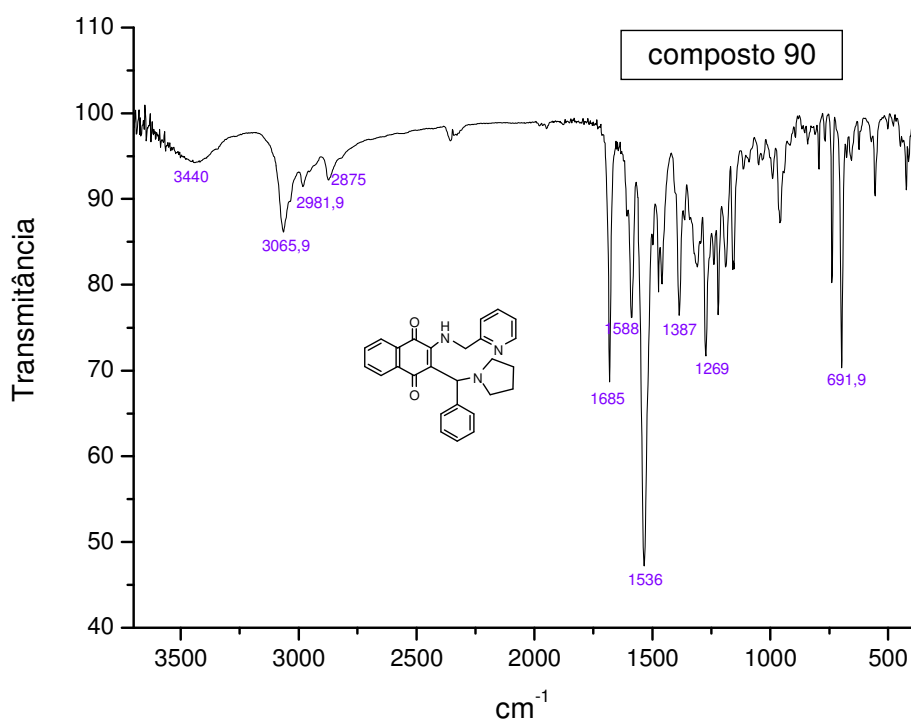
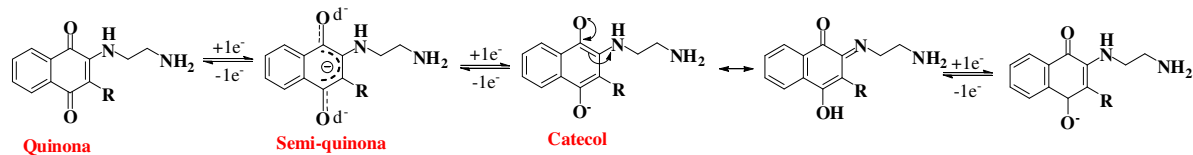


Figura 112: Espectro de I.V do **composto 90**.

6.3.1 Caracterização eletroquímica das poliaminas derivadas da substituição dos adutos utilizando etilenodiamina e 2-picolilamina.

De uma forma geral, quando compara-se os voltamogramas das poliaminas com os adutos de Mannich sintetizados, observa-se além do deslocamento dos potenciais de oxirredução um aumento no número de processos redox. Para as poliaminas derivadas da etilenodiamina (compostos de **60** a **74** representados em verde) são observados mais processos quando comparados ao adutos (compostos de **38** a **58** representados em preto) e número muito próximo ao das poliaminas derivadas da 2-picolilamina (compostos de **76** a **90** representados em vermelho).

Este aumento no número de processos pode ser explicado pelos processos de redução (e sua oxidação análoga) presentes nas poliaminas que representam a etapa de redução do grupamento nitrogenado insaturado formado em uma das etapas do mecanismo de transição eletrônica conforme **Esquema 18** a seguir:



Esquema 18: Formação das espécies reduzidas das quinonas.

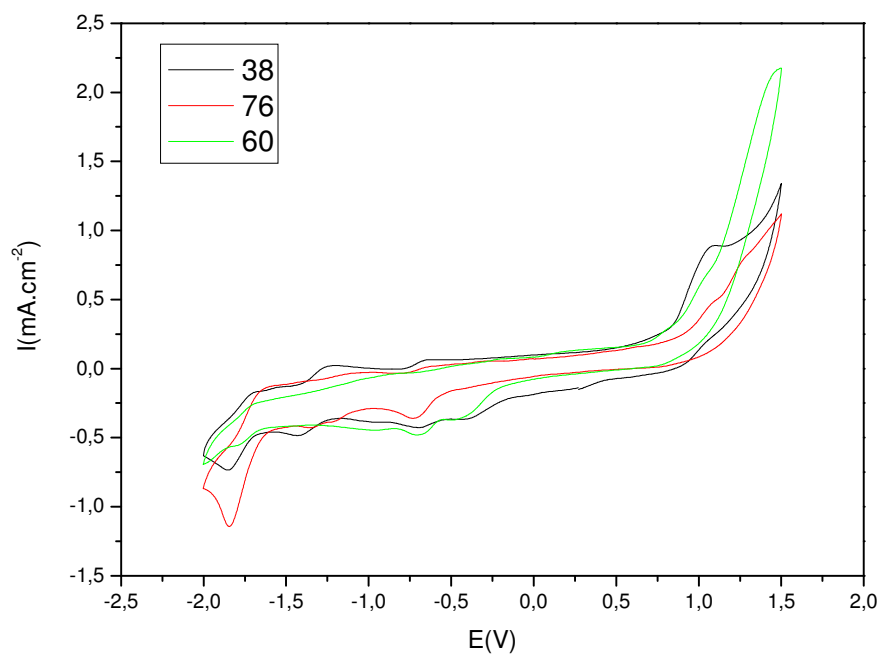


Figura 113: VC do aduto **38** e suas poliaminas derivadas **60** e **76**. $C = 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$)

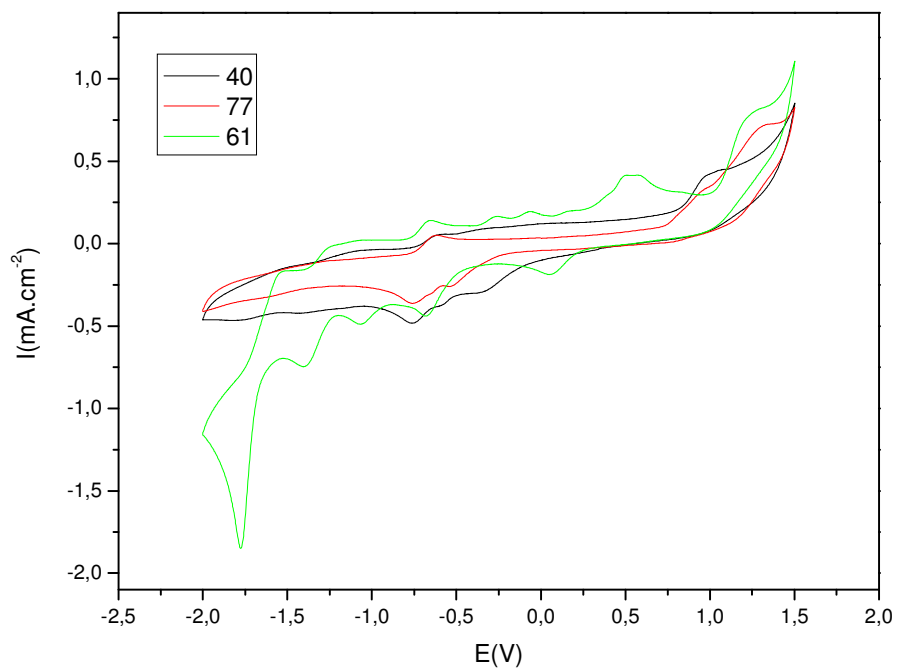


Figura 114: VC do aduto 40 e suas poliaminas derivadas **61** e **77**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

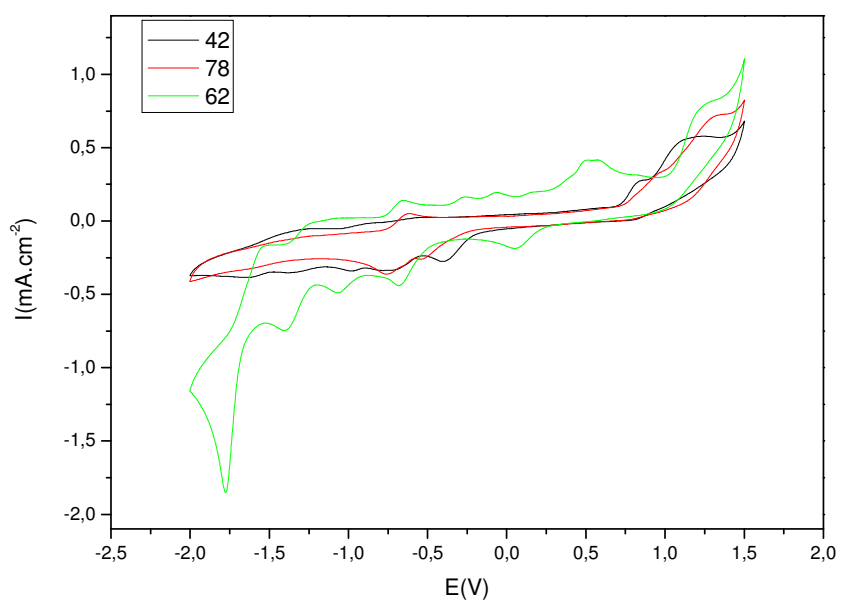


Figura 115: VC do aduto 42 e suas poliaminas derivadas **62** e **78**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

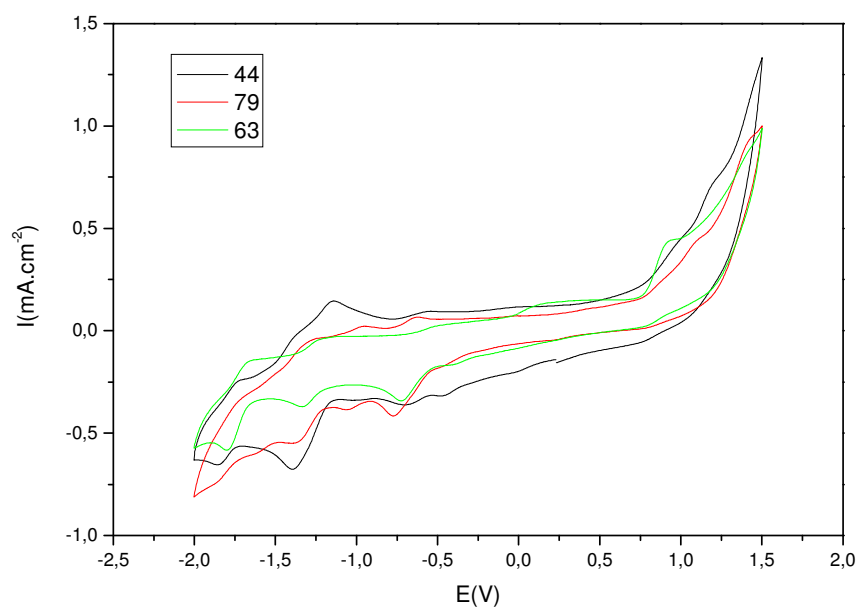


Figura 116: VC do aduto 44 e suas poliaminas derivadas **63** e **79**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

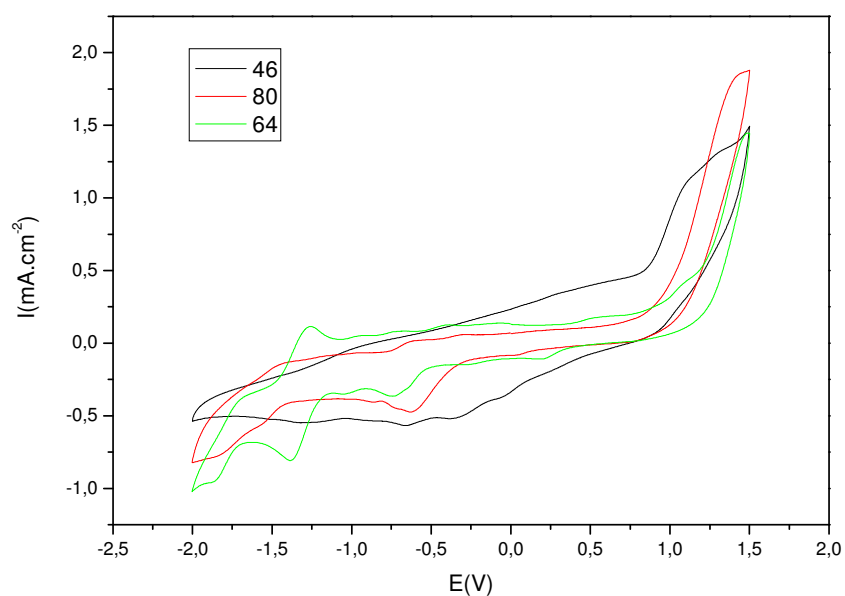


Figura 117: VC do aduto 46 e suas poliaminas derivadas **64** e **80**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

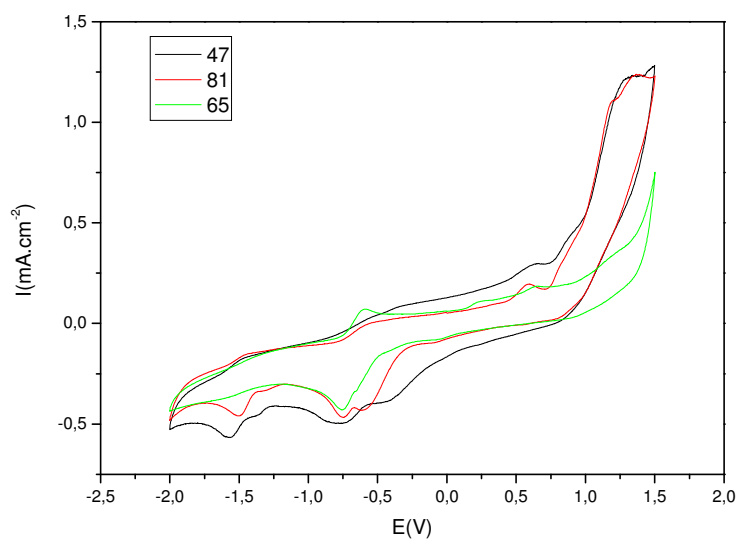


Figura 118: VC do aduto **47** e suas poliaminas derivadas **65** e **81**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

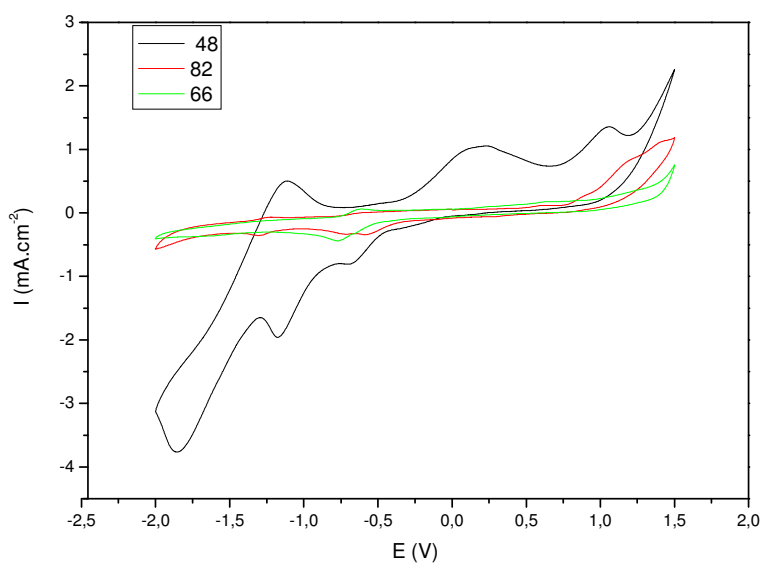


Figura 119: VC do aduto **48** e suas poliaminas derivadas **66** e **82**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

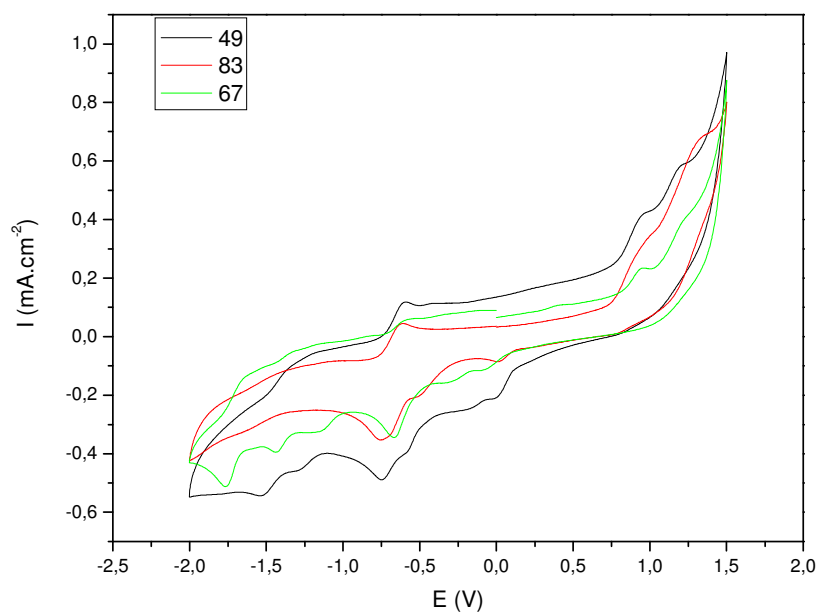


Figura 120: VC do aduto **49** e suas poliaminas derivadas **67** e **83**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

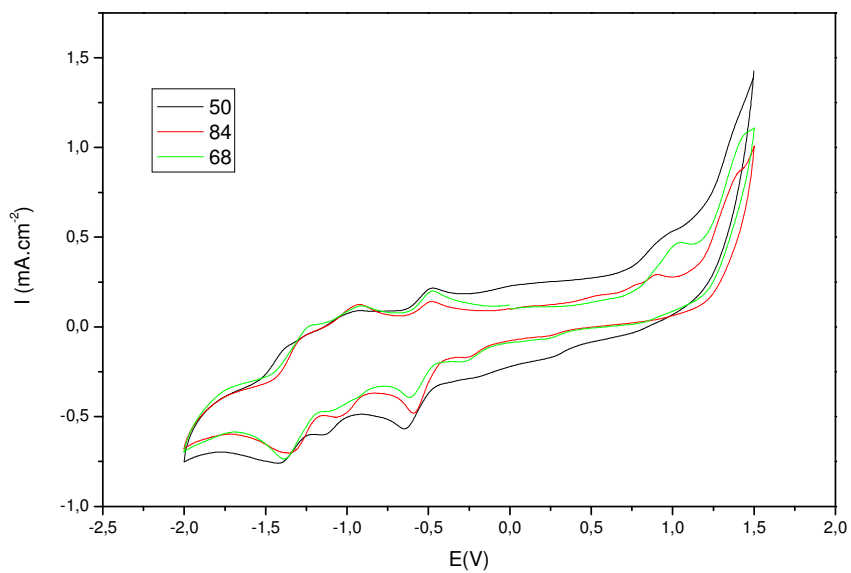


Figura 121: VC do aduto **50** e suas poliaminas derivadas **68** e **84**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

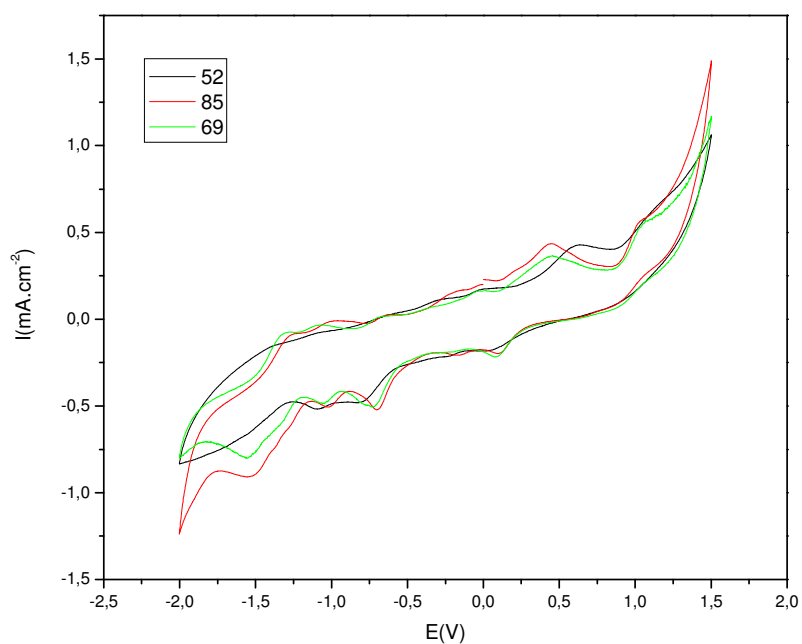


Figura 122: VC do aduto **52** e suas poliaminas derivadas **69** e **85**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

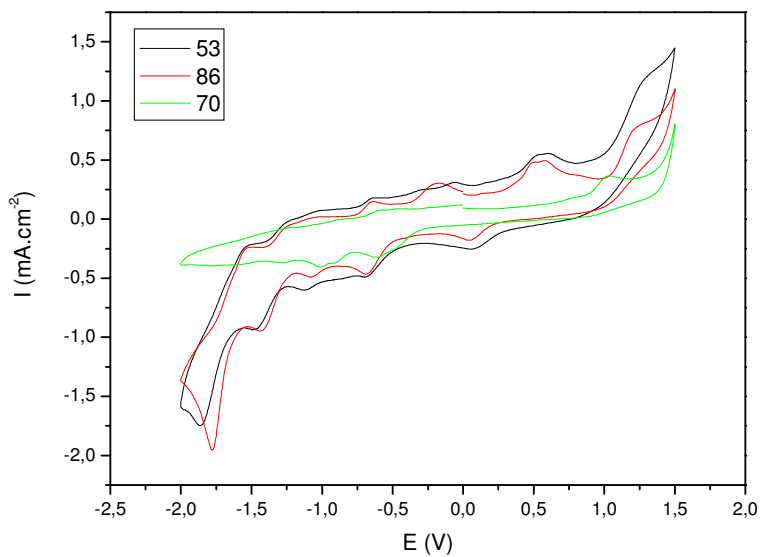


Figura 123: VC do aduto **53** e suas poliaminas derivadas **70** e **86**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

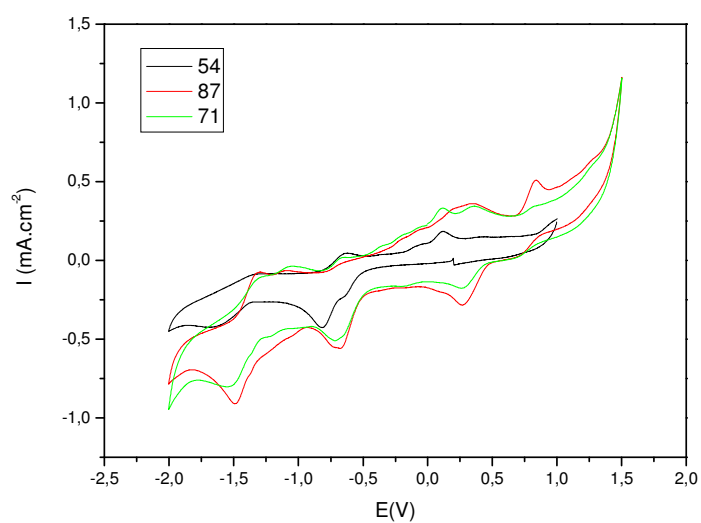


Figura 124: VC do aduto **54** e suas poliaminas derivadas **71** e **87**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

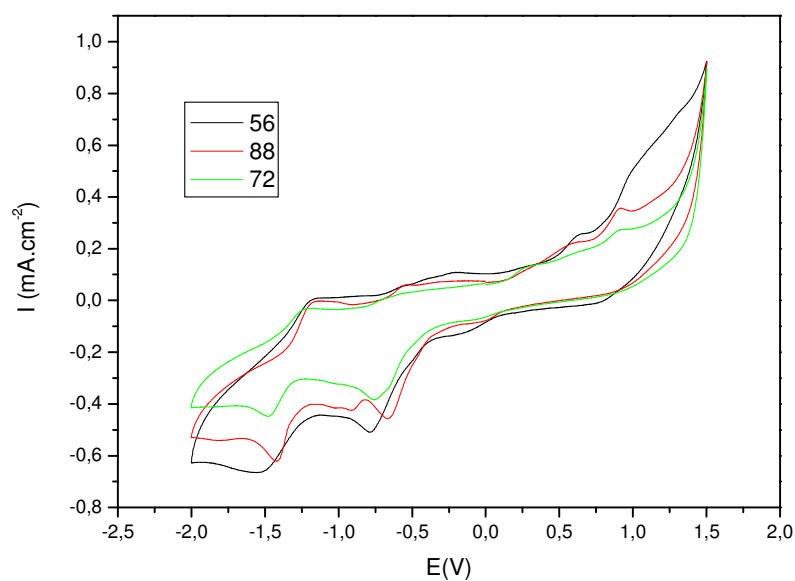


Figura 125: VC do aduto **56** e suas poliaminas derivadas **72** e **88**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

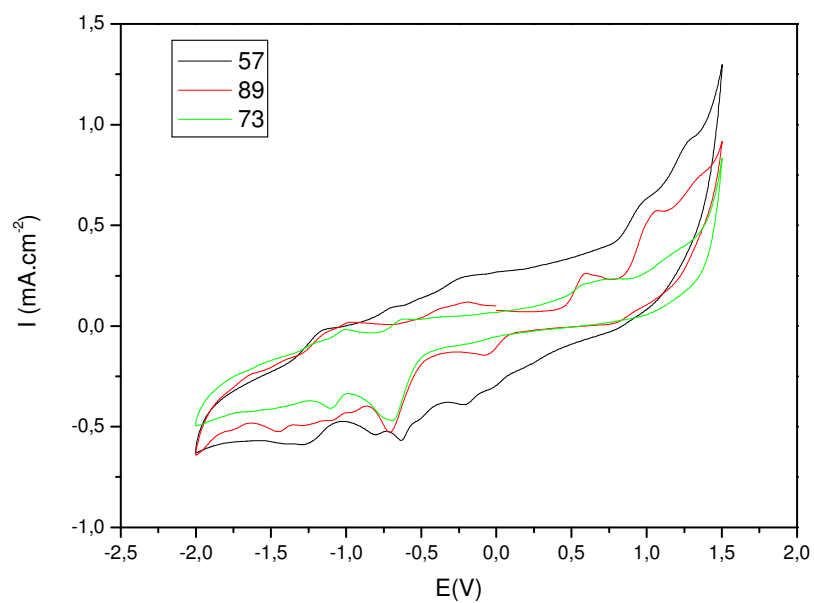


Figura 126: VC do aduto **57** e suas poliaminas derivadas **73** e **89**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

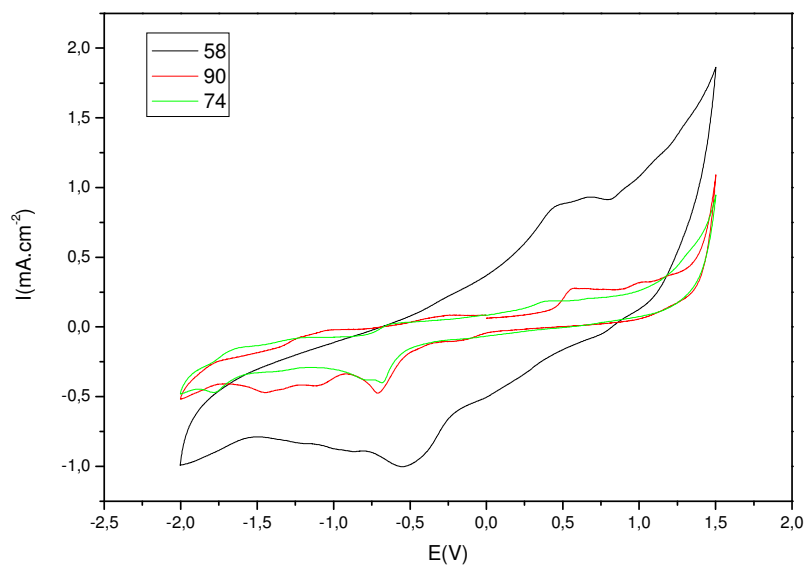


Figura 127: VC do aduto **38** e suas poliaminas derivadas **60** e **76**. $C= 1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. $V= 100 \text{ mV.s}^{-1}$. Eletrólito suporte: DMSO/ TBAP $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. E (V) vs Ag/AgCl/Cl⁻ ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$).

CAPÍTULO 7

R

ESULTADOS E DISCUSSÃO- PARTE II

INIBIÇÃO DE CORROSÃO

Para as análises de atividade inibitória dos compostos, foram utilizadas medidas de polarização e impedância eletroquímica. Anteriormente a uma análise aprofundada dos resultados obtidos, segue uma pequena apresentação das técnicas utilizadas a fim de facilitar a compreensão.

7.1 Curvas de Polarização

O princípio da técnica de curvas de polarização é a aplicação de sobrepotenciais em relação ao potencial de circuito aberto (E_{corr}), tanto no sentido anódico como no sentido catódico, exercendo assim uma polarização no metal.

As curvas de polarização possibilitam análises preliminares confiáveis sobre o tipo de processo corrosivo em andamento, uma vez que, as curvas permitem a observação da magnitude dos valores numéricos medidos e das formas que descrevem⁶⁸.

As curvas de polarização possibilitam informações sobre: morfologia do ataque (localizada ou generalizada), efeito dos inibidores, películas e filmes superficiais na armadura, informações de dados cinéticos (densidade de corrente) e termodinâmicos (potencial de corrosão).

7.2 Espectroscopia de Impedância Eletroquímica

A espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS, sigla em inglês) é uma técnica poderosa para a caracterização de uma grande variedade de sistemas eletroquímicos e para a determinação da contribuição de processos individuais de eletrodo ou eletrólito nestes sistemas. Pode ser usada para investigar a dinâmica de cargas ligadas ou móveis nas regiões de volume ou de interface de qualquer tipo de material líquido ou sólido⁶⁹.

Qualquer propriedade intrínseca ou estímulo externo que influencie a condutividade de um sistema/material pode ser estudada por espectroscopia de impedância. Os parâmetros provenientes de um espectro de impedância resumem-se geralmente em duas categorias ⁶⁹:

- aqueles pertinentes ao próprio material, tais como condutividade, constante dielétrica, mobilidade de cargas, concentrações de equilíbrio das espécies carregadas, velocidade de geração/recombinação das mesmas;
- aqueles pertinentes a uma interface eletrodo/material, tais como: constantes de velocidade de reação de adsorção, capacitância de região de interface, e coeficientes de difusão de espécies neutras no próprio eletrodo.

A impedância de um circuito elétrico representa o nível de dificuldade pelo qual um sinal elétrico (potencial ou corrente) enviado a esse circuito encontra ao percorrê-lo. É uma combinação de elementos passivos de um circuito elétrico: resistência, capacitância e indutância ⁷⁰.

O princípio desta técnica consiste em aplicar um sinal alternado de pequena amplitude (5 a 20 mV) a um eletrodo inserido num eletrólito. Compara-se, então a perturbação inicial (aplicada) com a resposta do eletrodo, pela medida da mudança de fase dos componentes de corrente e voltagem e pela medida de suas amplitudes. Isto pode ser feito nos domínios de tempo ou nos domínios de frequência, utilizando-se um analisador de espectro ou um analisador de resposta de frequência, respectivamente. É importante salientar que a perturbação inicial é uma perturbação de potencial (DE), do tipo senoidal, que deve ser imposta no estado estacionário do sistema e a resposta do eletrodo é uma corrente (DI), também senoidal, porém com uma diferença de fase f em relação ao sinal aplicado. Portanto, a impedância, que se representa por Z , mede a relação entre DE e DI. Quando uma corrente alternada é aplicada a estes elementos passivos do sistema, a corrente resultante é obtida usando a lei de Ohm.

As principais vantagens desta técnica são fornecer informações sobre: a cinética do processo, pela velocidade de corrosão; mecanismo de controle eletroquímico, indicando se o processo corrosivo ocorre por ativação, concentração ou difusão; caracteriza o estado do aço e a morfologia da corrosão e permite o acompanhamento da evolução do estado passivo ou ativo ao longo do tempo. A técnica é precisa e reprodutiva, apropriada para ambientes de alta resistividade, além de ser não-destrutiva e não-

perturbativa, uma vez que sinais aplicados são de pequena amplitude, de forma que o potencial de corrosão não é alterado.

7.2.1 Interpretação dos Dados

A interpretação das medidas de EIS geralmente é feita pela correlação dos dados de impedância com um circuito elétrico equivalente que representa os processos físicos que estão ocorrendo no sistema em investigação ou por meio de gráficos. O gráfico $Z = Z' + jZ''$, parte real e parte imaginária, respectivamente, medido a diferentes frequências é chamado de “Nyquist”, diagrama de impedância ou espectro de impedância. A outra representação é chamada de “Bode”, que apresenta o logaritmo do módulo da impedância ($\log|Z|$) e o deslocamento de fase como função do logaritmo da frequência.

7.2.2 Apresentação dos resultados

Os resultados de medições por EIS podem ser apresentados de diversas maneiras sendo os mais usuais na forma de diagramas de Nyquist e Bode.

7.2.2.1 Diagrama de Nyquist

O diagrama de Nyquist consiste de uma série de pontos, cada um representando a grandeza e a direção do vetor de impedância para uma frequência particular. O diagrama é um plano complexo (real imaginário) de coordenadas cartesianas, onde se tem nas abscissas a parte real (termos resistivos) e nas ordenadas a parte imaginária (termos capacitivos ou indutivos). Os dados de impedância representados no plano cartesiano sob uma larga variação de frequência (100kHz a 10 mHz; em geral 10kHz a 10^{-4} Hz), gera configurações típicas, de acordo com o mecanismo eletroquímico predominante. A **Figura 128**, mostra um diagrama de Nyquist típico, acompanhado se seu circuito equivalente.

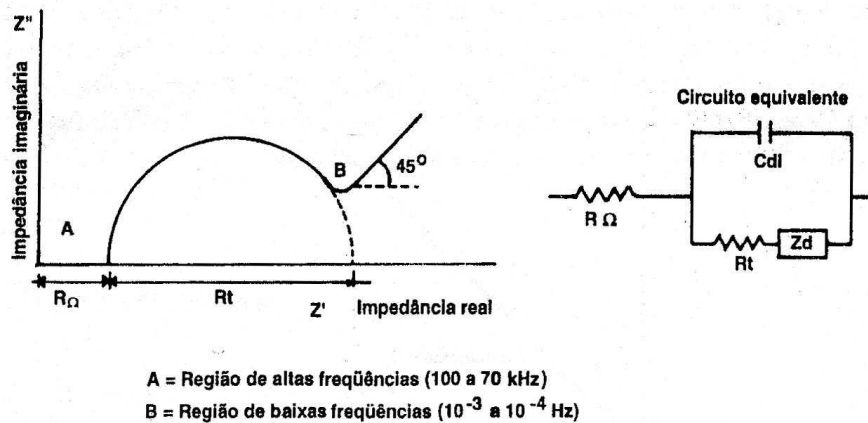


Figura 128: Diagrama de Nyquist e seu circuito equivalente com efeito da impedância difusional.

Desprezando a presença do componente de impedância Warburg (W) e considerando altas frequências ($>10\text{kHz}$), o capacitor permite facilmente a passagem de corrente e efetivamente, põe R_t em “curto”, restando no diagrama apenas o efeito da componente ôhmica (R_W), devida ao filme interfacial (interseção da parte esquerda do semicírculo com eixo horizontal). Quando a frequência decresce, o capacitor conduz cada vez menos e, como resposta, tem-se semi-círculos conhecido como arco capacitivo. A baixas frequências (próxima de zero), o capacitor cessa de conduzir corrente e a impedância torna-se a soma de R_W e R_t , sendo R_t a resistência de transferência de carga (interseção da parte direita do semi-círculo com o eixo horizontal, vista com linhas tracejadas).

Raramente na prática ocorre a situação acima (desprezando W), onde a taxa de corrosão é controlada puramente por ativação, e complicações devidas a efeitos de concentração (difusão) são frequentes. Para tanto é necessário incluir impedância Warburg (impedância difusional, Z_d), em série com R_t .

No diagrama, a impedância W (ou Z_d) é representada por uma linha reta a 45° de ambos os eixos, na região de baixas frequências. A altas frequências o termo $1/\sqrt{t}$ é pequeno, uma vez que a impedância Warburg descreve um processo de transferência de massa envolvendo difusão iônica; conseqüentemente, só se observa esse tipo de impedância a baixas frequências.

Uma vez construído o diagrama de Nyquist, faz-se a extrapolação da parte direita dos semicírculos até encontrar o eixo horizontal. O diâmetro do semicírculo é a resistência transferência de carga R_t , equivalente à resistência de polarização (R_{pl})

conforme a equação de Stern-Geary. Então, utilizando-se esta equação com substituição de R_p por R_t , obtém-se a taxa de corrosão esperada.

7.2.2.2 Diagrama de Bode

O diagrama de Bode consiste de um plano de eixos ortogonais, nos quais se tem no eixo das ordenadas, duas grandezas: o logaritmo da impedância ($\log|Z|$) em Ohms (Ω) e o ângulo de fase (ϕ) em graus; e no eixo das abscissas, tem-se o logaritmo da frequência angular ($\log \omega$), com ω em radianos por segundo (rad/s). Pode-se também representar as abscissas pelo logaritmo da frequência ($\log f$), com f em Hertz. Com a configuração $\log \omega$ versus $|Z|$ pode-se determinar R_W e R_t ; e por meio de $\log \omega$ versus ângulo da fase, é possível a determinação da capacitância da dupla camada elétrica C_{dl} .

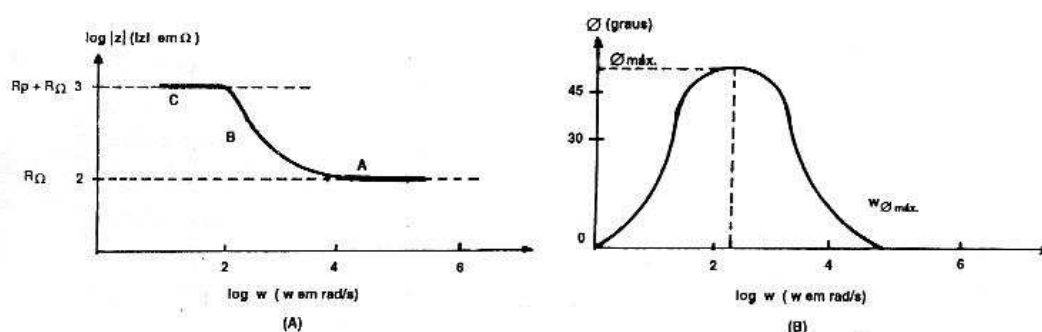


Figura 129. Diagrama de Bode representando a impedância de um sistema eletroquímico de corrosão (em função da frequência angular).

No diagrama de Bode distingue-se claramente a região de alta frequência (A), caracterizada pela presença de películas de passivação e outros tipos de revestimento sobre o material, a região de frequência média (B), que reflete a mudança de condutividade elétrica do revestimento durante exposição em meio corrosivo e, finalmente, a região de baixa frequência (C), onde a reação de corrosão na interface metal/revestimento pode ser estudada.

7.3 Racionalização da caracterização espectroscópica eletroquímica.

Realizou-se medidas de potencial de circuito aberto para todos os compostos sintetizados (adutos **38-58** e poliaminas **60-90**), para E_{corr} em solução de 150000 ppm de cloreto de sódio e 5 ppm de sulfeto; realizou-se também medidas de varredura linear de potencial, ± 200 mV do E_{corr} , com velocidade de varredura de 1 mV s^{-1} , para determinar

a taxa de corrosão no meio; e por fim, medidas de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE), com frequência de 10 kHz a 5 mHz e amplitude de 10 mV da condição de estabilização dos eletrodos, foram realizadas para complementar a caracterização do sistema em condições estacionárias.

Para os compostos em questão, os melhores resultados foram obtidos para as poliaminas de **60-74** (compostos derivados da substituição com a etilenodiamina). Como alguns adutos de Mannich e algumas poliaminas não apresentaram o efeito desejado, foram escolhidos aqueles com melhores resultados para entretecer a discussão.

Para efeito de racionalização, a análise realizada foi comparativa de forma a observar as modificações no sistema decorrentes das modificações sintéticas realizadas. Para isto, foram selecionados os compostos em função do material de partida, mantendo-se a amina ou o aldeído para diminuição do número de variáveis e otimização dos resultados.

Iniciou-se a análise pelos compostos de **60** a **64**, observando-se o comportamento do sistema frente à modificação estrutural proposta:

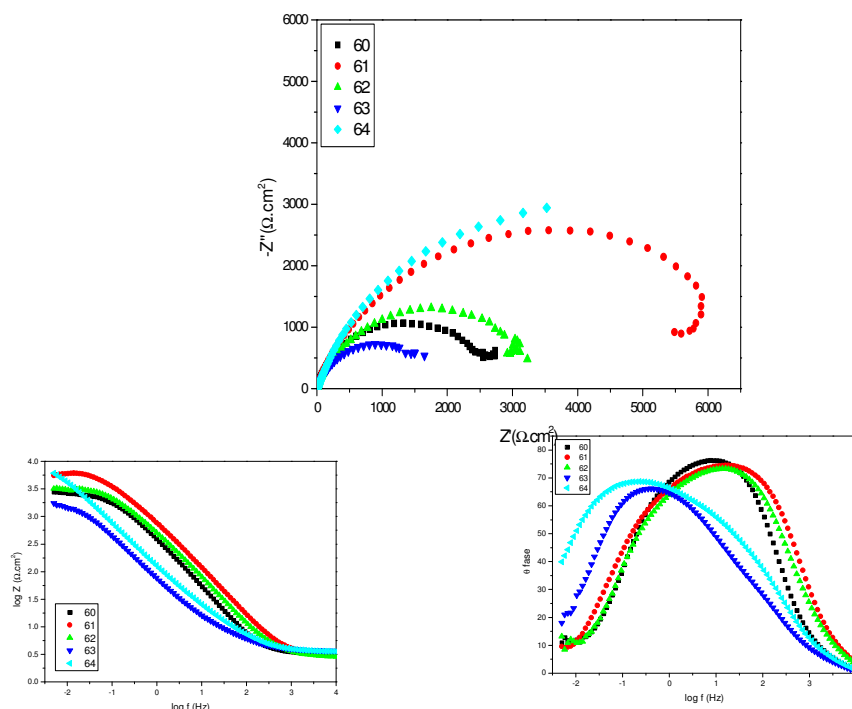


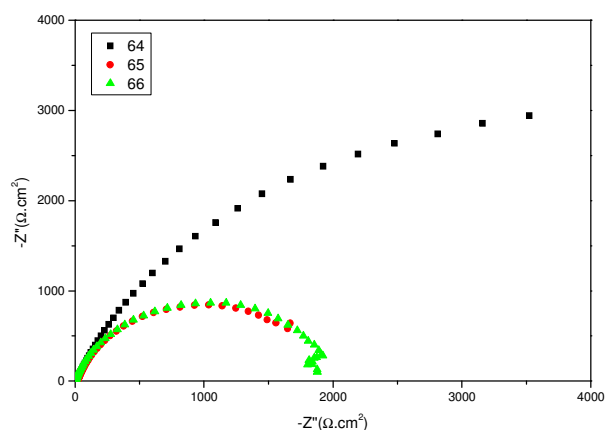
Figura 130: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **60-64**.

O circuito equivalente proposto para os compostos **60** a **64** foi $R_s(R_1Q)(R_2CW)$, conforme ilustrado na **figura 139**. Neste circuito, R_s representa a resistência da solução, R_1 a resistência do filme, Q a capacitância não-ideal da interface solução/filme, C a capacitância da interface filme/aço, e R_2 a resistência de polarização do sistema e W a difusão de íons ferro a solução. Os valores obtidos pelo *fitting* estão listados na **Tabela 19**.

Os diagramas acima e os valores obtidos (**Tabela 19**) sugerem que a inclusão do grupo (-CH₃) aumentou pouco a proteção do aço; o grupamento (-OH) colabora mais com a inibição que o grupo (CH₃), além de alterar o comportamento difusional da interface, visto que são observados melhores valores para os compostos contendo a hidroxila fenólica, **64** e **61**. O grupamento nitro foi o único que reduziu o R_2 e alterou o comportamento difusional. O aumento do comportamento difusional segue a sequência -OH < NO₂ < CH₃.

Pela comparação entre os compostos **61** e **68** é possível perceber que adição de um anel aromático não aumentou R_2 , mas aumentou significativamente R_1 e o comportamento difusional do sistema. Essa observação comprova que a adição do anel aromático aumenta a resistência do filme adsorvido ao metal, entretanto, esse aumento não colabora com aumento da resistência de polarização do sistema e nem impede a difusão de íons ferro à solução.

Para analisar o efeito do substituinte, comparou-se os resultados obtidos para os compostos **64**, **65** e **66** nos quais se mantém a estrutura básica derivada da lausona e do 2-hidróxi-1-naftaldeído e varia-se a porção aminada (derivados da anilina, p-toluidina e p-nitroanilina):



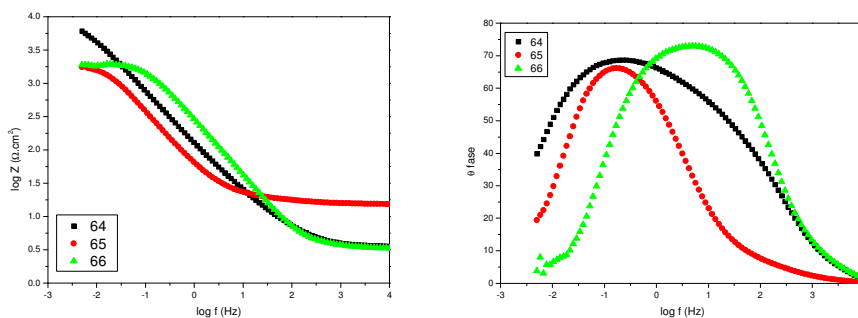
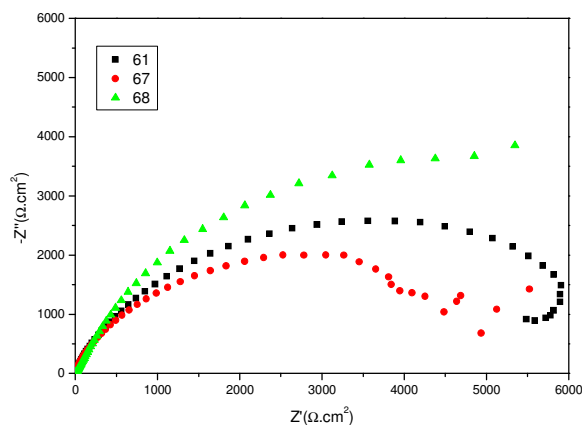


Figura 131: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **64,65** e **66**.

Os diagramas demonstram que os compostos **65** e **66** não apresentam diferenças significativas entre si. Admitindo o circuito $R_s (R_1Q) (R_2CW)$ com os valores obtidos listados na Tabela 8, observa-se que a presença de do grupo (CH_3) e do grupo (NO_2) não altera o mecanismo de proteção. Os dados anteriores já haviam mostrado que o grupamento (NO_2) contribui negativamente para a inibição e que a (CH_3) não contribui de significativamente com o processo de adsorção. Evidenciou-se, portanto, que a adição de outros grupamentos, de natureza doadora ou retiradora de elétrons, prejudica o caráter inibidor, comprovado com a diminuição de R_1 e R_2 .

Ainda para avaliação do efeito substituinte (doador ou retirador de elétrons) presente na estrutura, comparou-se os compostos derivados do salicilaldeído, **61**, **67** e **68**.



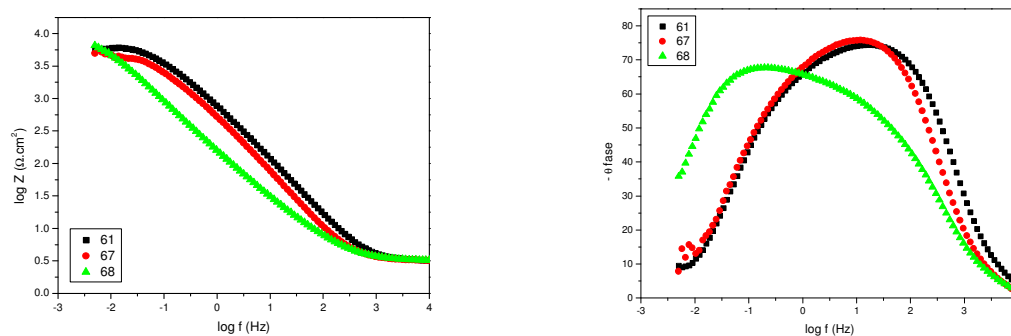


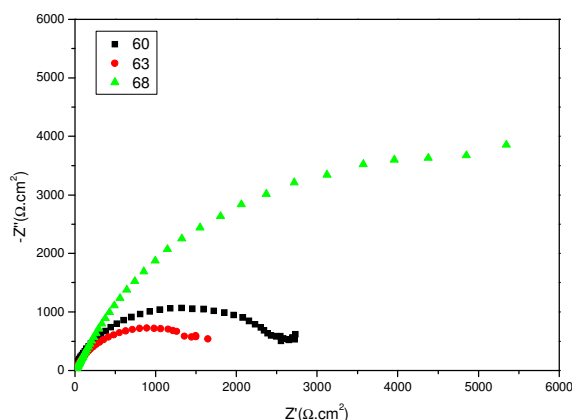
Figura 132: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **61**, **67** e **68**.

Observando os diagramas acima, observa-se que a presença de um grupamento (NO_2) ou um grupo (CH_3) não aumenta R_2 .

Ao analisar os valores para o circuito proposto $R_s (R_1Q) (R_2CW)$, percebe-se que a presença do grupamento (NO_2) altera a interface filme/aço, aumentando imensamente o valor de R_2 . Entretanto é conveniente salientar que há aumento do comportamento difusional para 68, o que indica aumento de migração de íons ferro à solução.

O grupo (CH_3) também é capaz de aumentar a resistência do filme, R_1 , e alterar o comportamento difusional, mas de forma menos pronunciada quando comparado ao grupo nitro (NO_2).

Para avaliar os efeitos do grupo (NO_2) na presença da hidroxila fenólica analisou-se os compostos **60**, **63** e **68**:



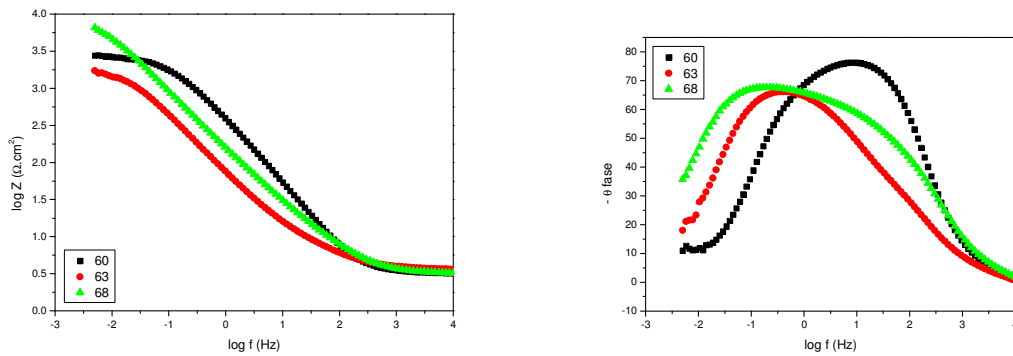
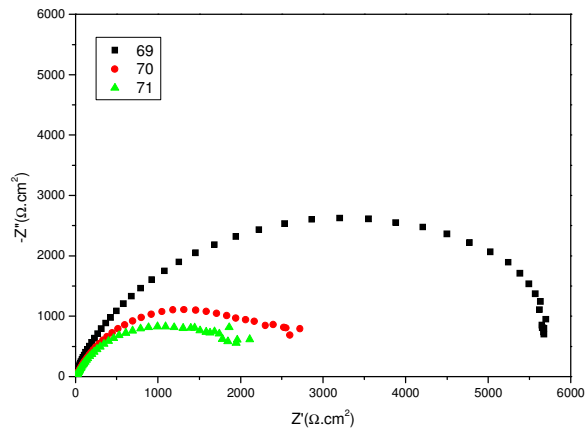


Figura 133: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **60**, **63** e **68**.

Ao analisar os valores obtidos pelo circuito $R_s(R_1Q)(R_2CW)$ na **Tabela 19** é possível perceber que a presença do grupo nitro concomitantemente à hidroxila fenólica causa um aumento significativo de R_2 . Contudo, observa-se uma diminuição de R_1 e um aumento de W . Observa-se que o efeito sinérgico da hidroxila com o grupo (NO_2) promove aumento da resistência de polarização do sistema, mas não impede a difusão de íons ferro.

Seguiu-se analisando os compostos derivados da 2,4-dinitrofenilidrazina (**69,70** e **71**):



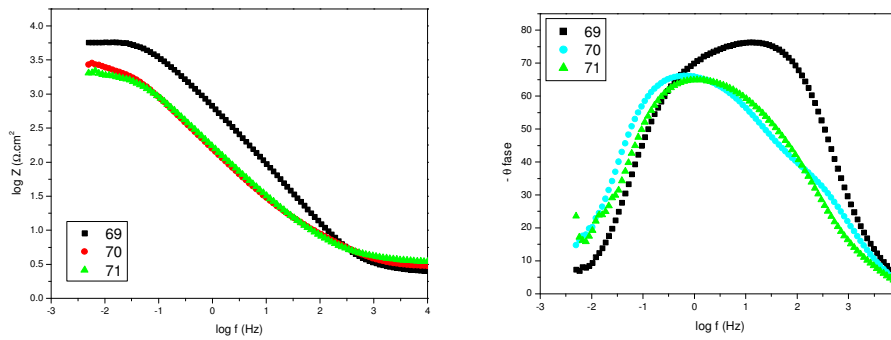
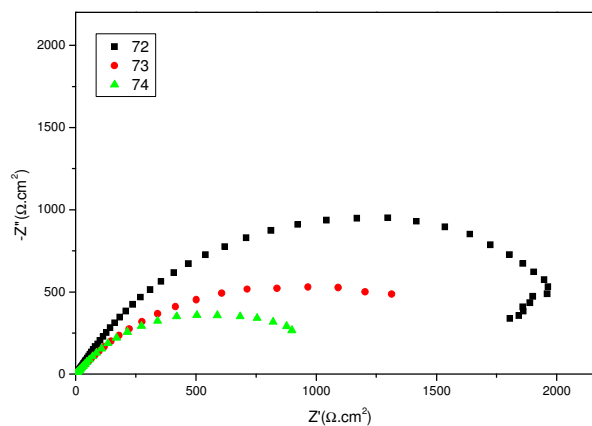


Figura 134: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **69**, **70** e **71**.

Novamente é possível observar que, para os valores obtidos com o circuito mencionado, os compostos derivados do salicilaldeído apresentam melhores taxas de inibição. A presença de uma hidroxila aumenta R_2 e reduz comportamento difusional (**Tabela 19**). No caso da hidroxila fenólica, observa-se que o melhor resultado foi aquele obtido para o núcleo benzênico quando comparado ao naftalênico. Se por um lado pode ocorrer aumento na estabilidade da espécie, por outra há uma diminuição da interação hidroxila-aço de forma a minimizar o processo de adsorção desejado.

Posteriormente foram analisados os derivados da pirrolidina (**72,73 e 74**):



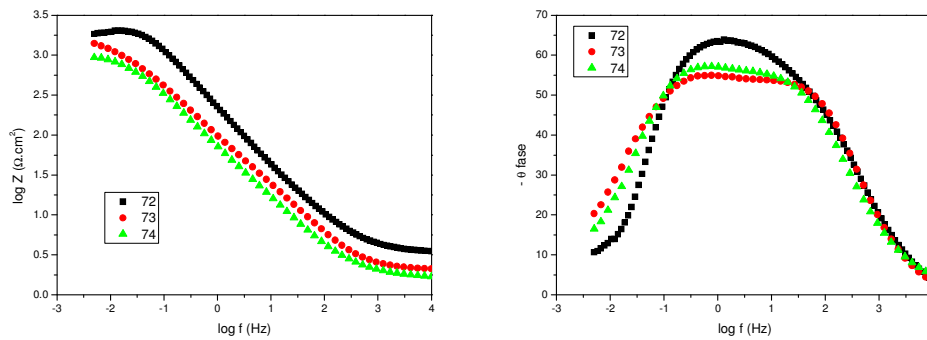
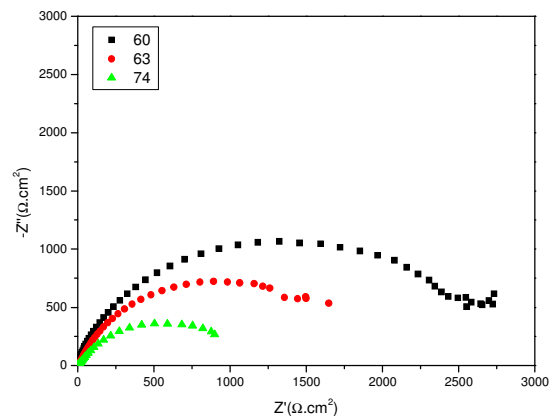


Figura 135: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **72**, **73** e **74**.

Corroborando com as análises anteriores, percebe-se que a adição de OH aumentou a inibição (quando comparados os valores de R_2 de **72** e **74**). O circuito equivalente proposto para os compostos **73** e **74** foi $R_s(R_1Q)(R_2CW)$. Entretanto, observa-se que para o composto **72** o circuito equivalente não apresenta um comportamento difusional, sendo equivalente ao circuito $R_s(R_1Q)(R_2C)$. Isto a denota que a adição de um anel benzênico contribui pouco para o aumento da resistência de polarização do aço, R_2 , mas significativamente para a redução da resistência do filme, R_1 .

Para a verificação da influência da presença da aromaticidade da amina, comparou-se os compostos **60**, **63** e **74**:



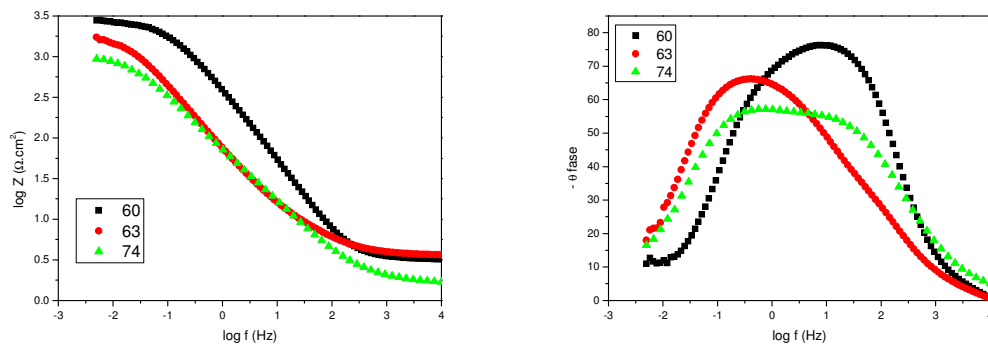
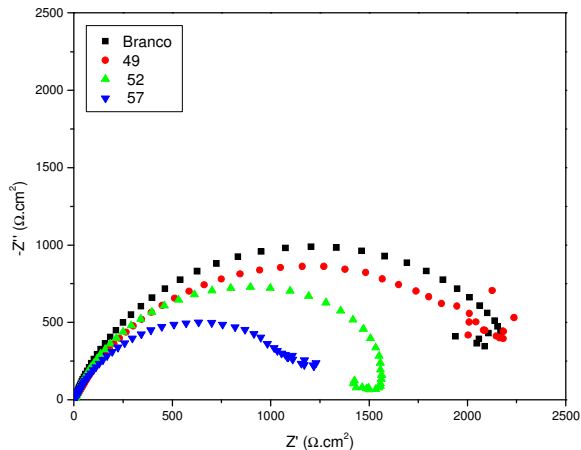


Figura 136: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **60**, **63** e **74**.

Os diagramas acima juntamente com os dados da **Tabela 19** demonstram melhores valores de R_2 para o composto **60** quando comparados aos outros dois. Isto sugere que tanto a presença do grupamento nitro como a da amina não aromática contribui negativamente para o processo de inibição.

Por último segue a análise dos adutos de Mannich e compostos derivados da 2-picolilamina:



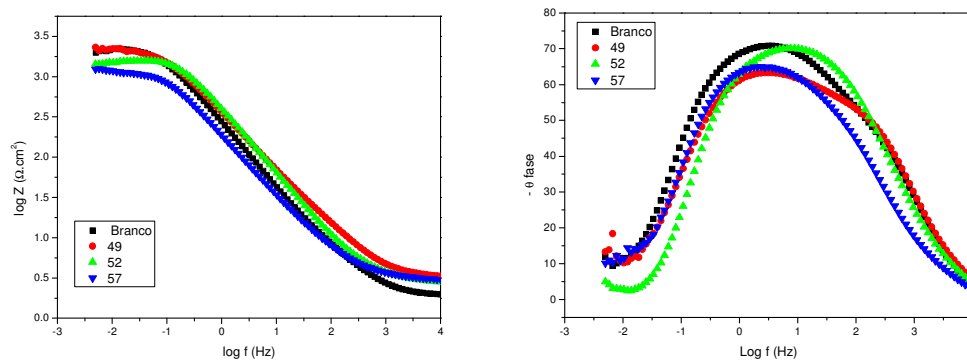
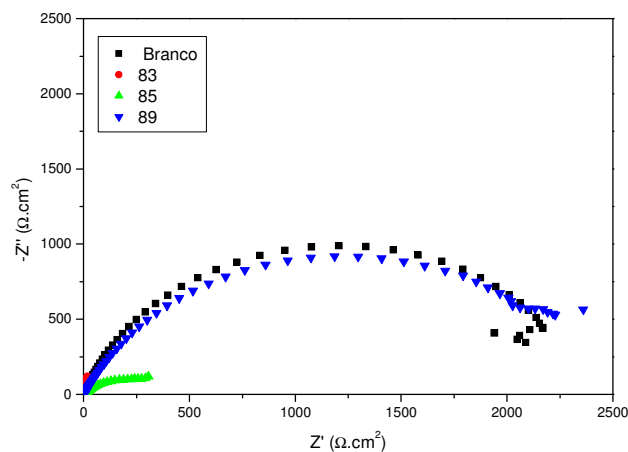


Figura 137: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **49**, **52** e **57**.

Os diagramas acima e os valores da **Tabela 19** e **20** demonstram o que havia sido dito anteriormente. Os adutos de Mannich não apresentaram efeito inibitório. Isso de certa forma é coerente com o fato do aduto conter uma hidroxila ligada ao centro reativo da naftoquinona (hidroxila da lausona) que apresenta alto potencial de oxidação.

Por fim, apresenta-se os diagramas de Nyquist e de Bode para os derivados da 2-picolilamina:



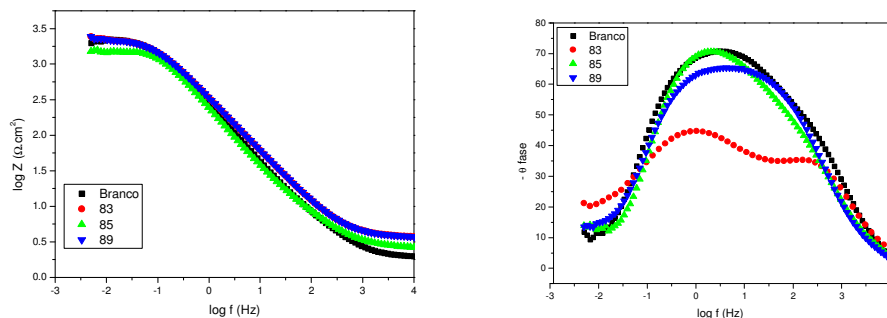


Figura 138: Diagramas de Nyquist e Bode para os compostos **83, 85 e 89**.

A seguir, seguem os circuitos resultantes e as porcentagens de inibição para os poliaminas derivadas da etilenodiamina (melhores resultados encontrados e análises finalizadas até o momento):

Os circuitos elaborados para a interpretação dos resultados foram:

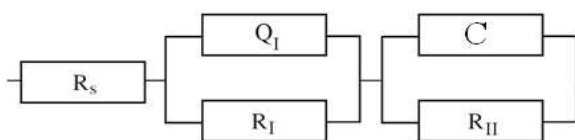


Figura 139: Circuito representativos para os compostos **52, 72 e 83**.

Tabela 18: Valores de resistência observados para os compostos **72, 52 e 83**.

	R_s ($\Omega.cm^2$)	R_1 ($\Omega.cm^2$)	Q_1 Y_0 ($s^n/\Omega cm^2$)	N	$C_{equivalente}$ (mF/cm^2)	C (mF/cm^2)	R_2 ($\Omega.cm^2$)
Branco	1.856	1241	0.001732	0.69833	0.122	1.26	1271
72	3.51	146.3	0.000860	0.7587	0.445	0.140	2167
Aduto 52	2.936	874	0.002233	0.6781	3.07	0.481	942
83	2.413	216.4	0.001274	0.8175	3.82	0.462	368.6

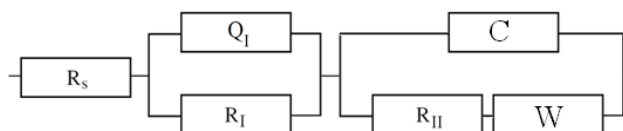


Figura 140: Circuito representativo para os demais compostos.

Tabela 19: Valores de resistência para as poliaminas derivadas da etilenodiamina

	R_s ($\Omega.cm^2$)	R_1 ($\Omega.cm^2$)	Q		$C_{equivalente}$ (mF/cm ²)	C (mF/cm ²)	R_2 ($\Omega.cm^2$)	W (1/ $\Omega.cm^2$)
			Y_0 (s ⁿ / Ωcm^2)	n				
60	3.24	461	0.000847	0.8597	0.726	0.755	2993	2.41E-04
61	3.118	1189	0.000355	0.8363	0.300	0.457	6120	9.36E-05
62	2.883	662	0.000570	0.8234	0.463	0.689	2233	9.17E-03
63	3.46	820	0.009144	0.569	0.421	4.04	2037	8.35E-04
64	2.55	3940	0.004919	0.6432	0.255	4.61	5357	5.58E-04
65	15.3	275.9	0.014770	0.498	0.609	4.21	1948	5.72E-04
66	3.38	331	0.001519	0.7903	1.27	0.892	1603	3.64E-05
67	3.23	3041	0.000720	0.8506	0.826	0.369	2975	8.24E-04
68	3.23	155	0.001628	0.830	1.23	0.144	9530	9.63E-03
69	2.529	598	0.000632	0.819	0.510	0.360	5660	5.51E-05
70	2.593	1073	0.004413	0.5594	15.0	1.75	2327	4.07E-04
71	3.3	81.5	0.003721	0.6163	1.77	0.980	2562	5.94E-04
73	1.993	48	0.002731	0.6906	1.65	1.10	2205	1.88E-03
74	1.618	64.6	0.005040	0.65	3.11	2.75	1187	1.76E-03

Tabela 20: Valores de resistência para os adutos **49** e **57** e para as poliaminas derivadas de 2-picolilamina **85** e **89**.

	R_s ($\Omega.cm^2$)	R_1 ($\Omega.cm^2$)	Q		$C_{equivalente}$ (mF/cm ²)	C (mF/cm ²)	R_2 ($\Omega.cm^2$)	W (1/ $\Omega.cm^2$)
			Y_0 (s ⁿ / Ωcm^2)	n				
Aduto 49	3.034	86.3	0.001235	0.672	0.378	0.382	2494	3.29E-04
Aduto 57	2.897	79.9	0.003472	0.6329	0.873	1.65	1282	4.97E-04
85	2.695	72.8	0.002055	0.694	0.579	0.889	1994	4.73E-04
89	1.35	7.7	0.00221	0.699	1.64	0.382	351	8.39E-03

Através dos valores de R_2 e das curvas de Tafel foi possível calcular a porcentagem de inibição para cada um dos compostos. Para uma discussão mais detalhada e para fins de comparação, os inibidores de corrosão comerciais: dodecil sulfato de sódio (DSS), etanolamina (ETA) e trietanolamina (TEA) foram analisados nas mesmas condições.

Tabela 21: Valores de resistência para os inibidores comerciais.

	R_s ($\Omega.cm^2$)	R_1 ($\Omega.cm^2$)	Q			C (mF/cm ²)	R_2 ($\Omega.cm^2$)	W (1/ $\Omega.cm^2$)
			Y_0 ($s^n/\Omega cm^2$)	n	$C_{equivalente}$ (mF/cm ²)			
DSS	2.051	3.24	0.002537	0.6888	0.313	0.290	1162	2.26E-03
ETA	2.646	1.161	0.003685	0.7362	0.271	0.522	730	3.21E-03
TEA	2.265	710	0.004067	0.58017	0.910	0.876	1453	1.10E-03

As porcentagens de inibição obtidas por EIS foram calculadas pela Equação 1, que considera a diferença entre a resistência de polarização do branco (R_{2B}) com a resistência de polarização com o inibidor (R_{2In}). Para os compostos sintetizados, os R_2 obtidos foram muito superiores aos encontrados para os inibidores comerciais, o que demonstra a eficiência do processo de adsorção dos compostos. Com exceção ao composto **74**, todas as poliaminas derivadas da etilenodiamina podem ser utilizadas como substitutos para os inibidores comerciais nas condições em estudo

$$\% \text{ Inibição EIS} = \frac{R_{2In} - R_{2B}}{R_{2B}} \times 100 \quad \text{Eq. 1}$$

Tabela 22: Porcentagem de inibição para as poliaminas derivadas da etilenodiamina obtida pela eq. 1.

Inibição	
60	135%
61	382%
62	76%
63	60%
64	321%
65	53%
66	26%
67	134%
68	650%
69	345%
70	83%
71	102%
72	70%
73	73%
74	-7%

Tabela 23: Porcentagem de inibição para os adutos de Mannich obtida pela eq. 1

Inibição	
Aduto 49	47%
Aduto 52	-26%
Aduto 57	1%

Tabela 24: Porcentagem de inibição para as poliaminas derivadas da 2-picolilamina obtida pela eq. 1

Inibição	
83	-72%
85	57%
89	31%

Tabela 25: Porcentagem de inibição para os inibidores comerciais

Inibição	
DSS	-9%
ETA	-43%
TEA	14%

A porcentagem de inibição também foi calculada a partir das curvas de Tafel, pela equação 2e a exemplo dos valores obtidos a partir de R_2 , um grande número das poliaminas derivadas da etilenodiamina tiveram porcentagem superior aos inibidores comerciais DSS e ETA, conforme figuras e tabelas abaixo representadas.

$$\% \text{ Inibição Tafel} = \frac{\text{Taxa corr}_B - \text{Taxa corr}_N}{\text{Taxa corr}_B} \times 100 \quad \text{Eq. 2}$$

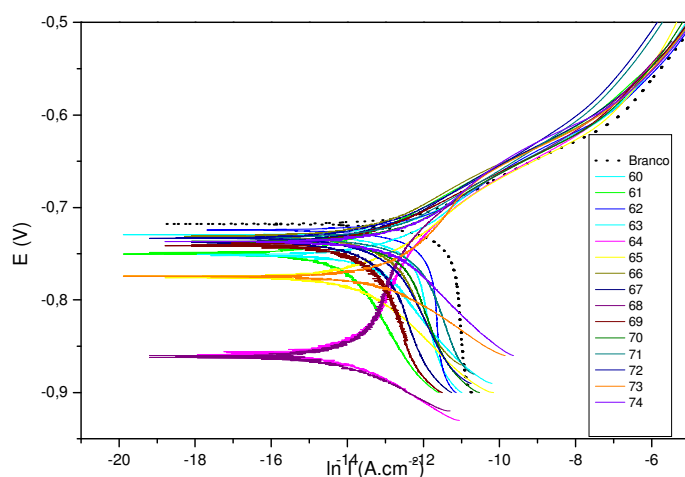


Figura 141: Curvas de Tafel para as poliaminas derivadas da etilenodiamina.

Tabela 26: Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição obtidas pela eq. 2 para as poliaminas derivadas da etilenodiamina.

Meio	i corrosão (A/cm ²)	B catódico (V/dec)	B anódico (V/dec)	Resistência (Ω .cm ²)	E corrosão observada (V)	Taxa de corrosão (mm/ano)	Inibição
Branco	9.24E-06	0.2782	0.0642	2.45E+03	-0.716	1.07E-01	
60	5.48E-06	0.5667	0.0699	4.94E+03	-0.729	6.37E-02	41%
61	9.85E-07	0.2354	0.0581	2.05E+04	-0.749	1.15E-02	89%
62	8.14E-06	0.9671	0.075	3.71E+03	-0.724	9.46E-02	12%
63	4.03E-06	0.3656	0.0861	7.51E+03	-0.751	4.68E-02	56%
64	1.74E-06	0.0842	0.3149	1.66E+04	-0.858	2.02E-02	81%
65	1.28E-06	0.0924	0.0653	1.30E+04	-0.775	1.49E-02	86%
66	2.23E-06	0.1709	0.0639	9.07E+03	-0.731	2.59E-02	76%
67	3.27E-06	3.1226	0.075	9.73E+03	-0.736	3.80E-02	65%
68	1.58E-06	0.0758	0.3012	1.66E+04	-0.86	1.84E-02	83%
69	1.92E-06	0.4584	0.0569	1.15E+04	-0.738	2.23E-02	79%
70	3.05E-06	0.2162	0.0621	6.87E+03	-0.737	3.54E-02	67%
71	3.57E-06	0.1487	0.0661	5.57E+03	-0.732	4.14E-02	61%
72	1.95E-06	0.1552	0.0564	9.21E+03	-0.733	2.27E-02	79%
73	3.74E-06	0.092	0.1294	6.25E+03	-0.774	4.34E-02	60%
74	8.20E-06	0.3752	0.1172	4.73E+03	-0.737	9.53E-02	11%

Tabela 27: Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição para os adutos de Mannich.

Meio	i corrosão (A/cm ²)	B catódico (V/dec)	B anódico (V/dec)	Resistência (Ω.cm ²)	E corrosão observada (V)	Taxa de corrosão (mm/ano)	Inibição
Branco	9.24E-06	0.2782	0.0642	2.45E+03	-0.716	1.07E-01	
49	8.85E-06	0.5697	0.0873	3.72E+03	-0.735	1.03E-01	4%
52	7.39E-05	0.3496	0.0685	5.01E+02	-0.638	8.59E-01	-700%
57	2.71E-06	0.1602	0.0603	7.01E+03	-0.734	3.15E-02	71%

Tabela 28: Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição para as poliaminas derivadas da 2-picolilamina.

Meio	i corrosão (A/cm ²)	B catódico (V/dec)	B anódico (V/dec)	Resistência (Ω.cm ²)	E corrosão observada (V)	Taxa de corrosão (mm/ano)	Inibição
Branco	9.24E-06	0.2782	0.0642	2.45E+03	-0.716	1.07E-01	
83	1.59E-05	0.1383	0.113	1.70E+03	-0.746	1.85E-01	-72%
85	4.92E-06	0.0562	0.0786	2.49E+03	-0.724	5.72E-02	47%
89	2.56E-06	0.1357	0.0697	7.82E+03	-0.759	2.97E-02	72%

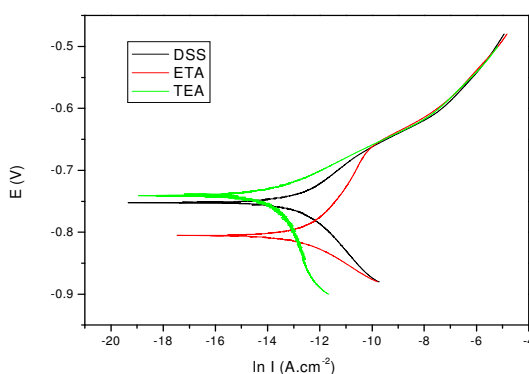


Figura 142: Curvas de Tafel para os inibidores comerciais.

Tabela 29: Parâmetros eletroquímicos e porcentagem de inibição para os inibidores comerciais.

Analisando os valores é possível perceber que os melhores resultados obtidos

Meio	i corrosão (A/cm ²)	B catódico (V/dec)	B anódico (V/dec)	Resistência (Ω.cm ²)	E corrosão observada (V)	Taxa de corrosão (mm/ano)	Inibição
DSS	5.34E-06	0.1376	0.1046	4.84E+03	-0.751	6.20E-02	42%
ETA	7.27E-06	0.1109	0.0849	2.87E+03	-0.741	8.45E-02	21%
TEA	2.70E-06	-0.7622	0.0649	1.14E+04	-0.738	3.14E-02	71%

para a taxa de inibição tanto com base na resistência de polarização quanto a partir da curva de Tafel são as poliaminas que apresentam em sua estrutura o salicilaldeído e em alguns casos o 2-hidróxi-1-naftaldeído. A presença do resíduo do salicilaldeído na estrutura da poliamina foi determinante na determinação das altas taxas de inibição para os compostos em questão. Os compostos derivados do 2-hidróxi-1-naftaldeído que apresentaram melhores resultados são derivados das aminas p-toluidina e anilina, o que corrobora com a discussão anterior evidenciando que pode haver compensação do efeito inibidor com a inclusão de uma amina aromática não substituída por grupo eletroretirador. A presença do grupo nitro (eletroretirador) não diminui a eficiência inibitória das poliaminas derivadas do salicilaldeído o mais uma vez demonstra a importância da hidroxila fenólica no mecanismo de adsorção.

Os dados obtidos apresentam informações importantes do tipo: a presença de grupos polares nitrogenados e oxigenados não é garantia de atividade inibitória. A princípio, poderia se esperar que os melhores resultados encontrados estivessem relacionados com as poliaminas derivadas da hidrazina (**69**, **70** e **71**) por conter mais nitrogênios com pares de elétrons disponíveis para a complexação. Observa-se que estes compostos apresentaram um bom potencial de inibição, mas não superam por exemplo as poliaminas **61**, com base na curva de Tafel e **68**, com base na R_2 (**Tabela 19**), derivadas do salicilaldeído e das aminas anilina e p-nitroanilina respectivamente.

Estes resultados são extremamente importantes no sentido de orientar novas estratégias sintéticas na busca de inibidores cada vez melhores, com simplificação estrutural, mas com a atividade inibitória maximizada.

CAPÍTULO 8

C ONCLUSÃO

Os adutos de Mannich foram obtidos em excelentes rendimentos, o que demonstra a eficiência desta reação nas condições nas quais foi realizada. Apesar da pouca solubilidade da lausona, no solvente utilizado, o lausonato formado é solúvel e facilita a reação com o íon íminio (produto da reação entre o aldeído e a amina). Quanto mais insolúvel é o produto em etanol, melhor é o rendimento desta reação.

A diferença de reatividade entre os aldeído e aminas utilizadas, explica os diferentes tempos reacionais para formação dos produtos, que de modo geral, ocorre com um período máximo de 24 horas. Os produtos obtidos puderam ser purificados utilizando técnicas simples como extração ácido-base e recristalização a quente.

Tanto os adutos quanto as poliaminas estão sendo testados por colaboradores do grupo de pesquisa do Departamento de Farmácia sobre a responsabilidade da prof. Dra Letícia Batista Azevedo Rangel.

A análise voltamétrica demonstrou que as substituições realizadas, como inserção de grupos elétrico doadores ou elétrico retiradores, altera significativamente o padrão de oxirredução. Foi possível uma análise quantitativa a respeito do deslocamento dos potenciais para as medidas realizadas em meio aprótico, o que é interessante por fornecer indícios dos processos que poderão ocorrer quando estes compostos, se veiculados adequadamente, entrarem em contato com o meio celular (regiões lipofílicas).

Os testes de inibição de corrosão indicaram que os compostos sintetizados exibem grande potencial de adsorção, sendo convenientes para a utilização em meio ácido. As porcentagens de inibição encontradas superiores aos inibidores comerciais, de certa forma apresenta o sucesso do procedimento de síntese e do planejamento realizado neste trabalho.

CAPÍTULO 9

R EFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA : 2009 Estimativa 2010. <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/> (Acesso em **05-01-2010** as 9:53).
2. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. “Biologia celular e molecular”. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7^a ed. **2000**. 339 p.
3. ROBBINS, S. L. et al. “Pathologic basis of disease”. 5^a ed. Philadelphia, W Saunders Co., **1994**, p. 260.
4. ALMEIDA, V. L. et al.; “Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que Interagem com o DNA: uma Introdução”. *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 1, **2005**, 118-129.
5. FOYE, W. O.; SENGUPTA, S. K. “Principles of Medicinal Chemistry”; *Baltimore*, **1996**, p. 822-845.
6. <http://www.textolivre.com.br/artigos/8771-melanomas?format=pdf> (Acesso em **10-01-2010** as 13:00).
7. PAULOVICH, A. G, TOCZYSKI D. P, Hartwell L. H. “When checkpoints fail”. *Cell* **1997**; 83:315-21.
8. ACTON, E. M.; TONG, G. L.; Masher, C. W.; Smith, T. H.; Henry, D. W.; *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 922.

9. RUBIN, E. H., HAIT, W. N. Anthracyclines and DNA intercalators/ epipodophylotoxins/ DNA topoisomerases. In: BAST, JR. R.C., KUFEL, D.W., POLLOCK, R.E., WEICHSELBAUM R.R., HOLLAND, J.F., FREI II, E. (Eds.). *Cancer Med.*. Hamilton: B. C. Decker Inc., **2000**, p.283-297.
10. BRUMS, M. R, CARLSON, C. Lance et.al. "Amino Acid/Spermine Conjugates: Polyamine Amides as Potent Spermidine Uptake Inhibitors." *J. Med. Chem.*, **2001**, 44: 3632-3644.
11. BACHARACH, U. "Polyamines and Cancer: Minireview article". *Amino. Acids.* **2004** 26: 307-309.
12. RUAN, H., Hill, J. R., FATEMIE-NAINIE S. and MORRIS, D. R. "Cell-specific translational regulation of S-adenosylmethionine decarboxylase mRNA. Influence of the structure of the 5' transcript leader on regulation by the upstream open reading frame". *J. Bio. Chem.*. **1994**. 269: 17905–17910.
13. TANG, J. X., WONG, S., TRAN P. T. and JANMEY, P. A. "Counterion induced bundle formation of rodlike polyelectrolytes. Ber. Bunsenges". *Chem. Phys.* **1996**, 100: 796–806.
14. GERNER, E. W, MEYSKENS, F. L. "Polyamines and cancer: old molecules, new understanding". *Nature reviews.* **2004**, 4: 781-792.
15. MEDINA, M. A.; URDINALES, J.L.; et al. "Biogenic Amines and Polyamines: Similar Biochemistry for Different Physiological Missions and Biomedical Applications". *Critical Reviews in Biochem. and Mol. Biol.*, **2003**, 38: 23-59.
16. Russell, D H. "Increased polyamine concentrations in the urine of human cancer patients". *Nature* 233, **1971**, 144–145.

17. BACHRACH, U. "Polyamines as indicators of disease activity and response to therapy in cancer patients". In: Bachrach U, Heimer YM (eds) *The physiology of polyamines*, vol 2. CRC Press, Boca Raton, **1989**, 235–250.
18. RUSSELL, D H, DURIE, B G M. "Polyamines as biochemical markers of normal and malignant growth". *Raven Press*, New York, **1978**.
19. TAKAMI, H; ROMSDAHL, M; NAISHIOKA, K. "Polyamines in blood-cells as a cancer marker". *Lancet* 2, **1979**: 919.
20. MOULINOX, J P; QUEMENER, V; KHAN N A. "Biological significance of circulating polyamines in oncology". *Cellular and Molecular Biology* 37, **1991**, 773–783.
21. TAKIGAWA, M; VERMA, A K; SIMSIMAN, R C; BOUTWELL R K. "Inhibition of mouse skin tumor promotion and of promoter-stimulated epidermal polyamine biosynthesis by alpha-difluoromethylornithine". *Cancer Research* 43, **1983**: 3732–3738.
22. MEYSKENS, F L Jr; GERNER E.W. "Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent". *Clinical Cancer Research* 5, **1999**: 945–951.
23. BRETT, A. M. O. ; BRETT, C. M. A. "Electroquímica: princípios, métodos e aplicações". *Coimbra: Almedina*, **1996.**, 471 p.
24. MOURA, M. A. B. F. de. "Atividade antitumoral de nitroquinona derivada da Nor- β -Lapachona: contribuição da farmacoeletoquímica na pesquisa do mecanismo de ação de novos fármacos". Tese de doutorado. Universidade Federal de Alagoas: Instituto de Química, Maceió. **2008**.
25. PAULA, F. S. de. "Estudo bioeletroquímico de compostos bioeletroativos: relação estrutura-eletroatividade e utilização de biossensor de DNA no estudo de agentes

intercalantes e alquilantes de DNA”. Tese de doutorado. Universidade Federal de Alagoas: Instituto de Química, Maceió **2006**.

26. HILLARD, E A. et al. “Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinines and related compounds”. *Chem. Commun*, **2008**.

27. ZUMAN, P.; “Substituent Effects in Organic Polarography”; *Plenum Press*. New York, pp 46-48, 273. **1967**.

28. CARDOSO, S. P. et al. “Avaliação de indicadores de uso diverso como inibidores de corrosão”. *Quím. Nova*. **2005**, vol.28, n.5, pp. 756-760.

29. EL-ETRE AY, Abdallah M. “Natural honey as corrosion inhibitor for metals and alloys. II C-steel in high saline water”. *Corros. Sc.*; 42, 731-738.

31. SHREIR, L. L., “Corrosion”. Vol. 2, New York, John Wiley & Sons, **1963**.

32. GENTIL, V. Corrosão. 3a ed. Rio de Janeiro, LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A.; **1996**.

33. SILVA, P.,F. “Introdução à corrosão e proteção das superfícies metálica”. Imprensa Universitária da UFMG, Belo Horizonte **1981**.

34. NETO, A. de O. W. et al. “Novo inibidor de corrosão para aplicação em oleodutos”. In 3º Congresso Brasileiro de P&D em Petróleo e Gás. Salvador, **2005**.

35. CARDOSO, S. “Avaliação Experimental e Teórica de Potenciais Inibidores de Corrosão para Aços em Ácido Clorídrico”. Tese de doutorado (Rio de Janeiro) XVI, COPPE/UFRJ, **2005**.

36. RAMOS, A. L. de Q. B. “Busca de descritores na modelagem quimiométrica de inibidores de corrosão”. Niterói [s.n.], **2005**.

37. SCHMITT, G., "Inhibition in acid media" In: *A working party report on corrosion inhibitors*, European Federation of Corrosion Publications no 11, chapter 5, Published for The European Federation of Corrosion by The Institute of Materials.
38. WEST, J.M. "Electrodeposition and Corrosion Processes", The *Camelot Press LTD*, **1965**.
39. a) ATKINS, P.W., "Físico-Química" Vol. 3, 6^a ed., Rio de Janeiro, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., **1999**; b) THOMAS, J.G.H. "Some New Aspects in Corrosion Inhibition". In: 5th European Symposium on Corrosion Inhibitors v.2, Ferrara, pp. 453-470, **1980**.
40. TRABANELLI, G., CARASSITI, V. "Mechanism and Phenomenology of Organic Inhibitors" In: Fontana, G.M., Ataehe, W.R. "Advances in Corrosion Science and Technology" v.1, *Plenum Press*, New York, **1970**.
41. HACKERMAN, N. et al. "The Basis for an Adsorption Theory on Organic Inhibitors". *J. Electrochem. Soc.*, **1965**.
42. SCHMITT, G., "Inhibition in acid media" In: *A working party report on corrosion inhibitors*, European Federation of Corrosion Publications n° 11, chapter 5, Published for The European Federation of Corrosion by The Institute of Materials.
43. KOBAYASHI, K., ISHII, K. "Inhibition Effect of Amines on Hydrogen Penetration of Iron in 2N Hydrochloric Acid". In: 5th European Symposium on Corrosion Inhibitors v.2, Ferrara, pp. 489-500, **1980**.
44. LI, P., TAN, T.C., LEE, J.Y. "Grey Relational Analysis of Amine Inhibition of Mild Steel Corrosion in Acids". *Corrosion* v. 53, n. 3, **1997**, pp. 186-194.

45. DAMBORENEA, J., de, BASTIDAS, J.M.; VÁZQUEZ, A.J. “Adsorption and inhibitive properties of four primary aliphatic amines on mild steel in 2M hydrochloric acid”. *Electrochim Acta* v.42, n, 3, **1997**, pp. 455-459.
46. KHALED, K. F . “Investigation of the inhibitive effect of ortho-substituted anilines on corrosion of iron in 1 M HCl solutions”. *Electrochim Acta* v. 48, **2003**, pp. 2715-2723.
47. LUO, H., GUAN, Y. C., HAN, K. N. “Corrosion inhibition of mild steel by aniline and alkylamines in acid solutions”. *Corrosion* v. 54, n. 9, **1998**, pp. 721-731.
48. SCHMITT, G., “Inhibition in acid media”. Corrosion Inhibitors, n^o 5, Europe Federation of Corrosion by The Institute of Materials, **1994**.
49. CHENG, X.L., MA, H.Y. CHEN, S.H., YU, R., CHEN, X., Yao, Z.M. “Corrosion of Stainless Steels in Acid Solutions with Organic Sulfur-containing Compound”. *Corrosion Science*. v. 41, **1999**, pp. 321-333.
50. DONNELLY, B., DOWNIE, T.C. GRZESKOWIAK, R. ‘A Study of the Properties of some Derivatives of Thiourea’, *Corrosion Science* v. 14, **1974**, p. 597-606.
51. FIEDLER, W. J., Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1511
52. KRAKOWIAK K. E. , HUSZTHY P. J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 21.
53. GUGGISBERG, A., BROEK,P. Van den.,*Helv. Chim Acta*, **1976**, 59, 3013
54. GUGGISBERG et al. *Helv. Chinu Acta*, **1977**, 60, 112.
55. DIETRICH, B.; LEHN, J.-M., *Tetrahedron Lett.*,**1989**, 30, 4125.

56. IWATA, M., KUZUNHARA H., *Bull. Chem Soc Jpn*, **1989**, 62, 198.
57. WALCHLI-SCHAER, E., EUGSTER, C. H., *Helv. Chim Acta*, **1978**, 61, 928.
58. KIEDROWSKI, G. von; DORWALD, F. Z., *Liebigs Ann. Chem*, **1988**, 787.
59. FIEDLER, W. J.; HESSE, M., *Helv. Chim Acta*, **1993**, 76, 1511.
60. NIITSU, M., SANO, H.; SAMEJINA, K. *Chem Pharm Bull*, **1992**, 40, 2958.
61. JASYS, V. J., et al. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1814.
62. FESSENDEN, R. J., FESSENDEN, J. S. "Organic Chemistry". Willard Grant Press, Boston, 2nd ed., **1982**, p. 714.
63. LEFFER, M. T.; HATHAWAY, R. J. "Naphthoquinone antimalarials. XIII. 2-hydroxy-3-substituted-aminomethyl derivatives by Mannich reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3222.
64. NEVES, A. P. "Síntese, Caracterização e Estudo da Atividade Farmacológica de Novas 2-Hidroxi-3-Alquilaminonaftoquinonas e seus Complexos Metálicos". Dissertação de mestrado. Universidade Federal Fluminense: Instituto de Química. 2007.
65. DALGLIESH, C.; E. "Naphthoquinone antimalarials. Mannich bases derived from lawsone" *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1697.
66. SILVEIRA, J. C.; GOTTLIEB, O. R.; OLIVEIRA, G. G; *Phytochemistry* **1975**, 14, 1829.
67. SILVERSTEIN, Robert Milton; WEBSTER, Francis X. "Identificação espectrométrica de compostos orgânicos". 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2001**. 460p.

68. ANDRADE, C.; FELIU, S. “Fundamentos teóricos de la corrosión”. *In: Corrosión y Protección Metálicas*,Coord.. Carmen Andrade; Sebastián Feliu. Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, **1991**, p. 3-25.

69. MACDONALD, J. Ross. “Impedance Spectroscopy: Emphasizing solid materials and systems. New York,U.S.A: John Wiley & Sons, **1987**.

70. MONTEMOR, M. F.; SIMÕES, A.M.P.; FERREIRA, M.G.S. Chloride-induced corrosion on reinforcingsteel: from the fundamentals to the monitoring techniques. *Cement & Concrete Composites*. v. 25 1-12, **2003**.

CAPÍTULO 10

Perspectivas Futuras

- ▶ Testar os compostos frente a várias linhagens de células tumorais.
- ▶ Estudar o mecanismo de adsorção dos inibidores sintetizados e formas recobrimento da superfície metálica.
- ▶ Variar a concentração do inibidor para obtenção de novos parâmetros resistivos.
- ▶ Elaborar estratégias sintéticas para novos inibidores, observando os melhores resultados obtidos em função da variação estrutural.
- ▶ Sintetizar sistemas conjugados.

CAPÍTULO 11

PARTE EXPERIMENTAL

10.1 Materiais e métodos

Foram utilizados os reagentes comerciais sem tratamento prévio: A 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (SIGMA ALDRICH), 2-picolilamina (99% Aldrich), p-toluidina (99%-VETEC), 2-hidróxi-1-naftaldeído (Aldrich 99,9%), p-nitroanilina (Carlo Erba Reagents, RPE, 99%), 2-hidróxibenzaldeído (Aldrich, 98%), 2,4-dinitrofenilidrazina P.A (VETEC, 99%), pirrolidina (Aldrich, 99%), etilenodiamina P. S (VETEC, 99%), tert-buticarbamato (Fluka, 98%), tetrabutylbrometo (VETEC, 99%), fosfato de potássio monobásico (Merck, 99%), fosfato de sódio dibásico (ACS, Reagente Analítico, 99%), fosfato de potássio dibásico (ACS, 99%), cloreto de sódio P.A-ACS (Impex, 99%), sulfeto de sódio P.A (Impex, 98%), hidróxido de sódio P.A em micropérolas (CRQ Ltda), sulfato de sódio anidro P.A (Cromoline, Química Fina, 99%), acetato de sódio P.A, ACS (Reagen Quimibrás Indústria Química S.A, 99,09%).

Foram utilizados os solventes: acetato de etila (Grau Técnico, VETEC, 99%), hexano P.A (VETEC, 95%), diclorometano (ICK, destilado), álcool metílico P.A. ACS (VETEC; 99,8%), álcool etílico absoluto P.A (VETEC, 99,9%), acetona pura (VETEC, 99%), éter etílico P.A ACS (VETEC, 99,5%), dimetilsulfóxido P.A ACS (VETEC, 99,9%) além dos ácidos: perclórico (Nuclear, PA, 70%, Casa da Química Ind. e Com. Ltda), ácido clorídrico P.A (Isofar, 99%), ácido acético glacial (Proquímicos; 99,8 %) e ácido trifluoroacético P.A (99,5%, VETEC).

O benzaldeído foi previamente purificado. Para a purificação, utilizou-se 5 mL do benzaldeído e transferiu-se para um funil de separação de 125 mL. O conteúdo do funil foi lavado três com álcool etílico e com 20 mL de solução saturada de NaHCO₃. As fases orgânica de interesse foi recolhida. A fase orgânica foi transferida para um Erlenmeyer de 50 mL ao qual foi adicionado sulfato de sódio (Na₂SO₄) anidro. Seguiu-se filtrando com algodão e transferindo-se o conteúdo para um balão de fundo redondo, que foi lavado com um pouco de éter e posteriormente submetido ao evaporador

rotatório sob vácuo. As análises em cromatografia em camada fina (c.c.f.) foram realizadas utilizando cromato folhas de alumínio recobertas com sílica gel Baker-Flex.

Os pontos de fusão para determinação de pureza e identificação das substâncias foram determinados em aparelho BÜCHI 510 Melting Point.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (I.V.) foram registrados em espectrofotômetro BOMEM FTLA 16 Scans na faixa espectral de 4000 a 400 cm utilizando pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN) e carbono (^{13}C -RMN) foram registrados em um espectrometro Varian-Unityplus 300 na central analítica do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense e em um DRX Avance 300 e 500 MHz do Departamento de Química da Faculdade de USP-Ribierão Preto. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno utilizando os solventes: CDCl_3 , $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ e DMSO.

Os espectros de I.V. foram editados utilizando o programa Microcal Origin versão 6.0 e os espectros de RMN no programa ACD Labs.

As análises de DSC foram realizadas em um aparelho modelo MDSCQ200 da TA Instruments.

Para as análises eletroquímicas utilizou-se o condutivímetro Tecnoyon, versão 6.2, modelo mCA-150; o medidor de pH Tecnoyon, modelo mpA 210, versão 7.0 e o potenciostato/ galvanostato modelo AUTOLAB (Metrohm) PGSTAT 302 N.

10.2 Procedimentos

Para os testes de inibição de corrosão utilizou-se uma cela eletroquímica de três eletrodos, com o eletrodo de referência de Ag/AgCl, o eletrodo auxiliar de platina e os eletrodos de trabalho do aço AISI 1045, de área de $1,327\text{ cm}^2$. A superfície das peças de aço foi tratada com lixas 120, 400 e 600, álcool etílico, acetona, água e seca com ar comprimido. As medidas eletroquímicas foram realizadas em soluções contendo 150.000 ppm de íons cloreto e 5 ppm de íons sulfeto.

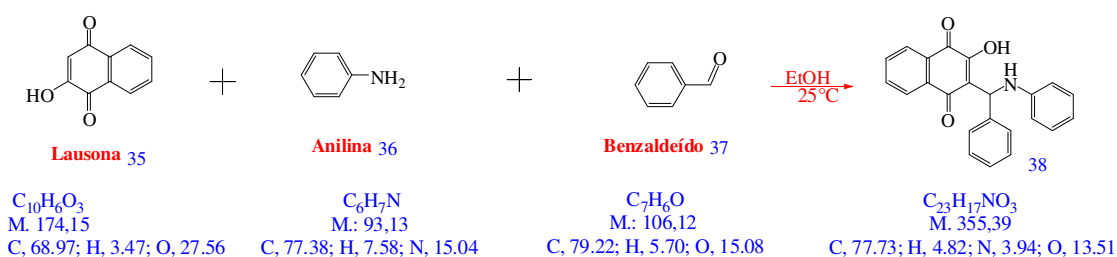
Para cada molécula foram realizadas medidas de potencial de circuito aberto, por 3600 segundos, para determinar o potencial de corrosão (E_{corr}); medidas de varredura linear de potencial, $\pm 200\text{ mV}$ do E_{corr} , com velocidade de varredura de 1 mV s^{-1} , para determinar a taxa de corrosão em cada meio. Medidas de espectroscopia de impedância

eletroquímica (EIE), com frequência de 10 kHz a 5 mHz e amplitude de 10 mV da condição de estabilização dos eletrodos, foram realizadas para complementar a caracterização do sistema em condições estacionárias. Os parâmetros do circuito equivalente foram obtidos pelo ajuste com o *software* FRA da AUTOLAB.

Todas as medidas foram realizadas sem agitação e à temperatura ambiente.

4.2. PROCEDIMENTOS

Preparação do aduto de Mannich 38: 2-hidróxi-3-(fenil)(fenilamino)metilnaftalen-1,4-diona

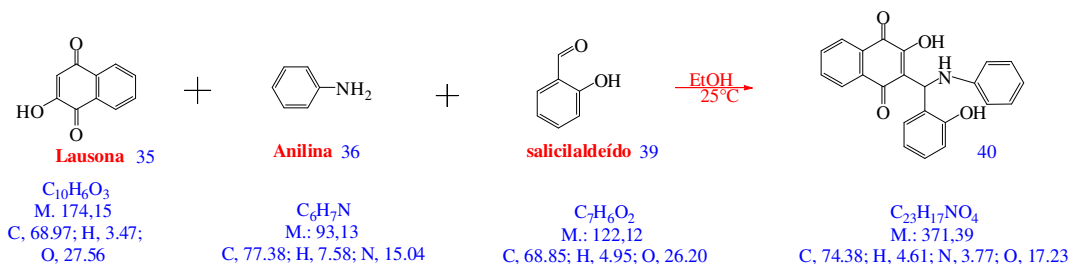


Reagiu-se 2,87 mmol de anilina (0,29 mL considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de benzaldeído (0,33mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto puro com alto rendimento (98%; 0,999 g).

Ponto de Fusão: 128-129°C

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3437,3; 1671,1; 3060,4; 1583,3; 1346,9; 1250,7; 694,8.

Preparação do aduto de Mannich 40: 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)(fenilamino)metil)naftalen-1,4-diona

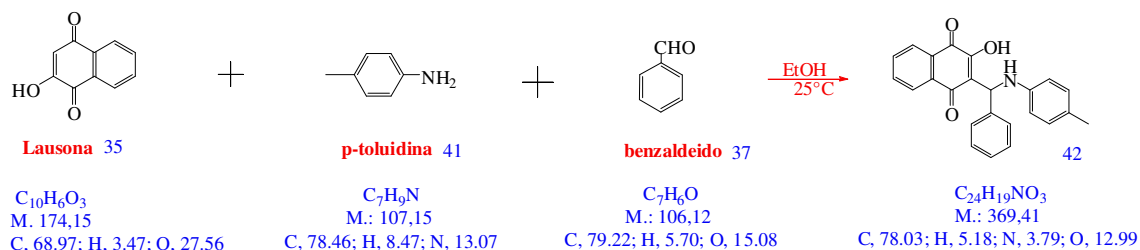


Reagiu-se 2,87 mmol de anilina (0,29 mL considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-benzaldeído (0,36 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto impuro que foi recristalizado a quente em metanol com alto rendimento (84%; 0,895 g).

Ponto de Fusão: 152-153°C

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3447,6; 1644,7; 3067,8; 1369; 1263,8; 730,2.

Preparação do aduto de Mannich 42: 2-hidróxi-3-(fenil(p-toluilamino)metil)naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2.87 mmol de p-toluidina (0,34 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de benzaldeído (0,33 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2.87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja avermelhado. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. A cromatografia revelou a presença de material de partida e por isso, submeteu-se o produto a uma recristalização a quente em metanol. O rendimento para esta reação foi moderado (52%; 0,551 g).

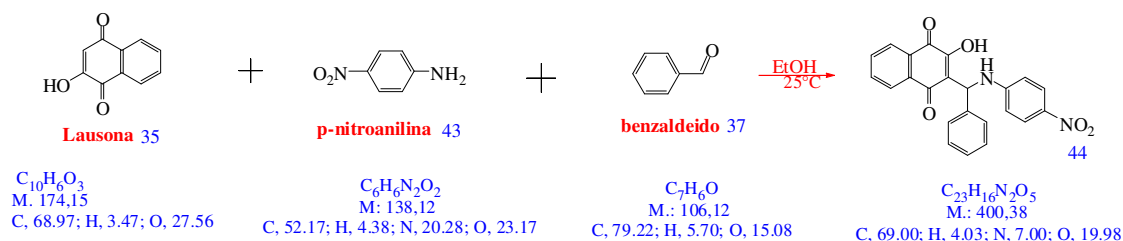
Ponto de fusão: 119-119,5°C.

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3431,5; 1673,1; 3062,5; 1541,8; 1273,8; 699,4.

RMN de 1H : (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) : 7,95 (d, J= 7,6; H9); 7,94 (dd, J= 4,1 e J= 7,6, H7); 7,93 (dd, J = 4,1 J= 7,4; H7); 7,89 (d, J= 7,4; H6); 7,79 (d, J= 7,4, H23); 7,77 (d, J= 7,4; H27); 7,74 (t, J= 7,4, H24); 7,72 (t, J= 7,4, H25); 7,68 (t, J= 7,4; H26); 7,15 (d, J=5,1; H19); 7,11 (d, J=6,4; H17); 6,96 (d, J= 6,4; H16); 6,93 (d, J= 5,1; H20); 6,45 (s, H13); 2,48 (s, Metila 28).

RMN de ^{13}C : (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 183,3; 162,2; 141,7; 135, 4; 134,6; 133,4; 132,8; 131,0; 130,3; 128,1; 127,7; 126,3; 125,7; 120,3; 20,8.

Preparação do aduto de Mannich 44: 2-hidróxi-3-((4-nitrofenilamino) (fenil)metil) naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2,87 mmol de p-nitroanilina (0,44 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de benzaldeído (0,33 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto puro em alto rendimento (92%; 1,057 g).

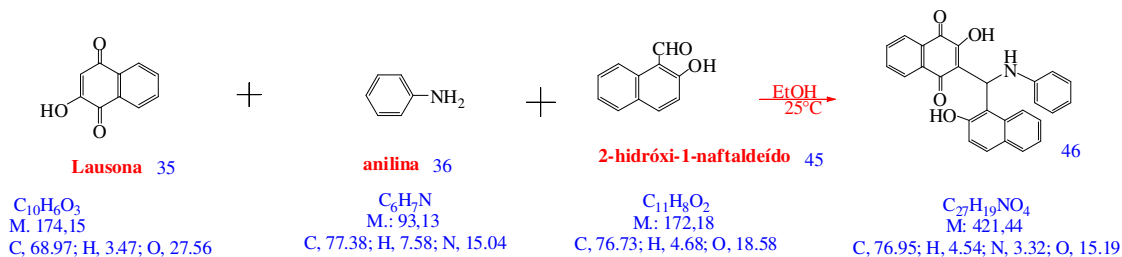
Ponto de fusão: 141-142° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3340,1; 1641,5; 3066,5; 1598,6; 1325.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 8,13 (d, $J=7,5$; H18); 8,13 (d, $J=7,5$; H20); 8,06 (d, $J=9,1$; H10); 8,05 (d, $J=9,1$; H7); 7,82 (dd, $J=6,6$ e $J=7,5$; H24); 7,74 (dd, $J=6,6$ e $J=7,5$; H25); 7,37 (d, $J=6,6$; H23); 7,33 (d, $J=6,6$; H26); 6,69 (d, $J=9,1$; H9); 6,69 (d, $J=9,1$; H8); 6,27 (s, H27); 6,22 (s, H6).

RMN de ^{13}C : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm) : 183,9; 181,5; 157,0; 154,1; 140,2; 136,7; 135,3; 133,9; 132,2; 130,5; 128,7; 127,5; 127,2; 126,6; 126,4; 126,3; 121,6; 112,8; 51,5.

Preparação do aduto de Mannich 46: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(fenilamino)metil) naftalen-1,4-diona



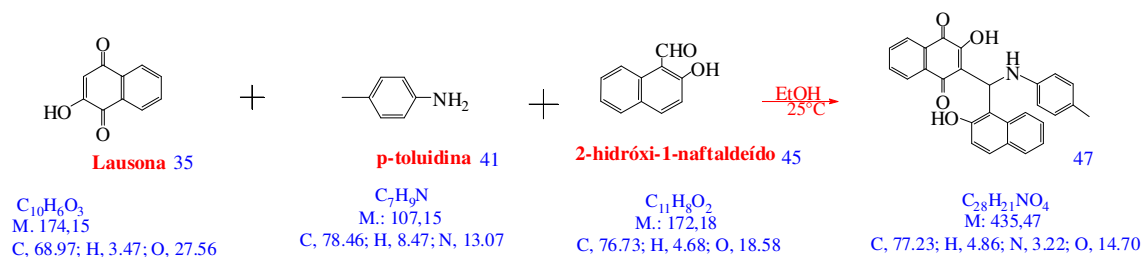
Reagiu-se 2,87 mmol de anilina (0,29mL considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-naftaldeído (0,59 g considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em alto rendimento (93%; 1,125 g).

Ponto de fusão: 102-102,5°C.

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3436,2; 1644,3; 2925,5; 1624,7; 1594,2.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 8,08 (d, J= 8,5; H9); 8,08 (d, J= 8,5; H6); 7,79 (m, H8); 7,79 (m, H7); 7,53 (d, J= 7,2; H28); 7,50 (d, J= 7,2; H24); 7,48 (d, J= 7,2; H25); 7,44 (d, J= 7,2; H31); 7,39 (t, J= 7,2; H30); 7,36 (t, J= 7,2; H29); 7,34 (dd, J= 9,2 e J= 7,6; H17); 7,34 (dd, J= 9,2 e J= 7,6; H19); 7,30 (t, J= 7,6; H18); 7,07 (d, J= 9,2; H16); 7,07 (d, J= 7,07; H20); 6,37 (s, H13).

Preparação do aduto de Mannich 47: 2-hidrói-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(*p*-toluilamino) metil) naftalen-1,4-diona



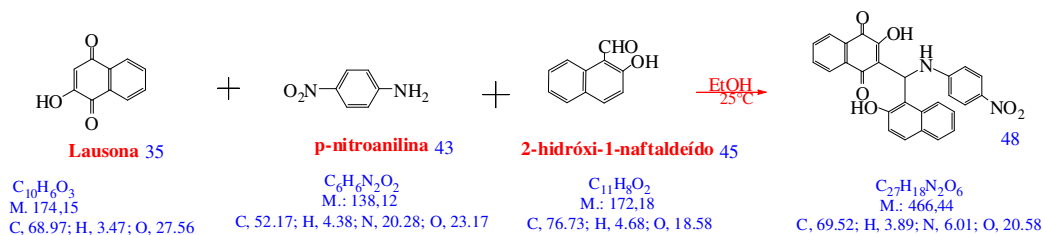
Reagiu-se 2,87 mmol de *p*-toluidina (0,34g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-naftaldeído (0,59 g considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado amarelo nos primeiros minutos após adicionada a lausona. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a tem

peratura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em alto rendimento (69%; 0,862 g).

Ponto de fusão: 121-122° C.

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3431,6; 1619,2; 1327,7; 741,9.

Preparação do aduto de Mannich 48: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)-(4nitrofenilamino) metil) naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2,87 mmol de p-nitroanilina (0,44 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-naftaldeído (0,59 g considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja na primeira hora reacional. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em bom rendimento (76%; 1,017 g).

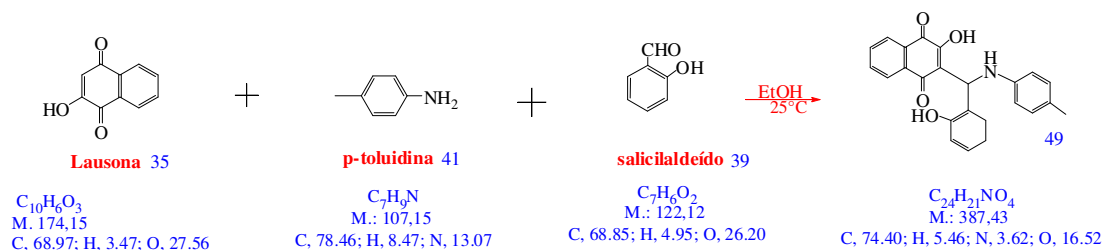
Ponto de fusão: 145-146° C.

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3432,1; 1587,5; 1334,5; 1619,3; 748,0.

RMN de ^1H : (500 MHz, DMSO); δ (ppm): 9,66 (d, J= 4,7; H9); 8,52 (d, J= 8,5; H26); 8,31 (d, J= 8,9; H24); 8,21 (d, J= 8,5; H27); 8,12 (d, J= 3,4; H6); 8,06 (d, J=4,7; H8); 8,05 (d, J= 3,4; H14); 7,95 (d, J= 9,2; H30); 7,93 (d, J= 3,4; H15); 7,85 (d, J= 8,9; H23); 7,78 (d, J= 7,5; H20); 7,53 (t, J= 7,5; H17); 7,50 (d, J= 3,4; H7); 7,44 (t, J= 7,5; H18); 7,37 (t, J= 7,5; H19); 6,98 (d, J= 9,2; H11).

RMN de ^{13}C : (500 MHz, DMSO); δ (ppm): 183,7; 178,9; 172,8; 164,8; 157,4; 156,6; 150,7; 148,8; 145,7; 139,2; 135,6; 135,5; 134,6; 133,9; 130,0; 129,3; 127,8; 127,2; 126,8; 126,1; 124,9; 123,1; 122,1; 121,6; 119,6; 113,6; 110,1.

Preparação do aduto de Mannich 49: 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)(*p*-toluilaмино) metil) naftalen-1,diona



Reagiu-se 2.87 mmol de *p*-toluidina (0,34 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-benzaldeído (0,36 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2.87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado avermelhado. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em alto rendimento (87,4%; 0,972 g).

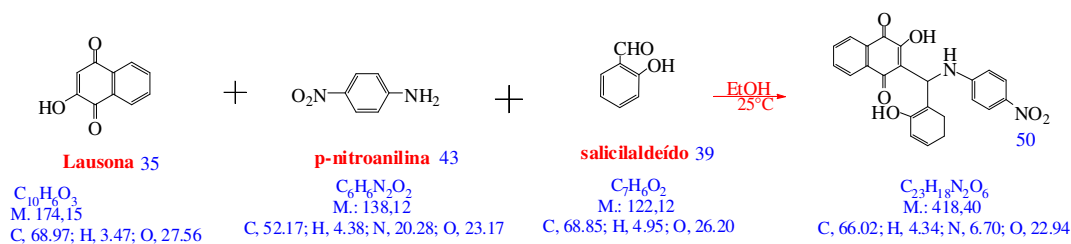
Ponto de fusão: 117- 118^o C.

I.V. (KBr)(cm⁻¹): 3453,1; 1641; 3062,5; 1572; 1246; 699,4.

RMN de ¹H: (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 8,18 (d, J= 7,0; H9); 7,97 (d, J= 7,0; H6); 7,93 (t, J= 7,0; H7); 7,88 (t, J=7,0; H8); 7,76 (d, J=7,0; H13); 7,69 (t, J= 7,0; H14); 7,37 (dd, J= 7,0 e J=5,5; H15); 7,29 (d, J= 5,5; H16); 7,14 (d, J=8; H22); 6,99 (d, J= 8; H19); 6,94 (d, J= 8; H23); 5,6 (s, H11).

RMN de ¹³C: (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 183,6; 181,7; 178,2; 177,9; 158,24; 156,0; 149,4; 135,7; 135,2; 133,7; 132,1; 131,8; 130,9; 130,5; 130,4; 130,0; 129,2; 126,5; 124,8; 122,8; 117,0; 113,4.

Preparação do aduto de Mannich 50: 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)(4-nitrofenilamino)metil)naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2,87 mmol de p-nitroanilina (0,44 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-benzaldeído (0,36 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em rendimento moderado (57%; 0,684 g).

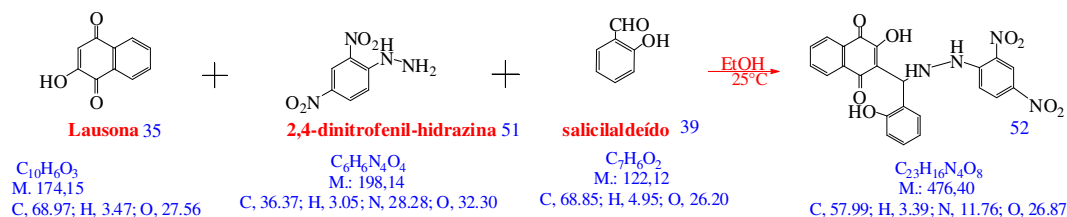
Ponto de fusão: 153-154°C.

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3436,9; 1593; 1321,1; 1637; 3056,9; 1242.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 8,11 (d, J= 5,6; H10); 8,03 (d, J= 7,0; H18); 8,03 (d, J=7,0; H20); 7,99 (d, J= 5,6; H7); 7,89 (t, J= 5,6; H9); 7,87 (t, J= 5,6; H8); 7,67 (d, J= 9,4; H15); 7,49 (d, J= 5,6; H27); 7,43 (t, J= 5,6; H25); 7,26 (d, J= 5,6; H24); 7,00 (d, J= 7,0; H21); 7,00 (d, J= 7,00; H17); 6,23 (d, J= 9,4; H14).

RMN de ^{13}C : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 183,4; 178,5; 152,9; 151,4; 149,2; 136,8; 135,4; 134,7; 131,8; 130,9; 130,2; 129,6; 126,7; 126,4; 122,4; 118,9; 117,7; 112,8; 112,1; 79,6; 56,5.

Preparação do aduto de Mannich 52: 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxifenil)metil)-3-hidróxinaftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2,87mmol de 2,4-dinitrofenilidrazina (0,636 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-benzaldeído (0,36 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Passados poucos minutos, a imina formada precipita e forma uma suspensão vermelho-tijolo. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado marrom avermelhado. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em alto rendimento (73%; 0,998 g).

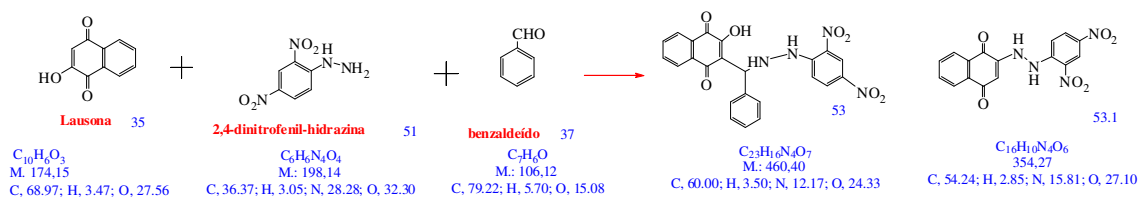
Ponto de fusão: 209- 210^o C.

I.V. (KBr)(cm⁻¹): 3406; 1330,7; 1617,6; 1515; 3269,1; 1139,8.

RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 11,54 (s, H12 ou H15 ou H22); 9,96 (s, H18); 8,92 (d, J= 9,6; H9); 8,76 (s, H20); 8,25 (d, J= 9,6; H6); 7,88 (t, J= 9,6; H8); 7,88 (t, J= 9,6; H7); 7,81 (s, H14); 7,64 (d, J= 7,0; H28); 7,19 (t, J= 7,0; H27); 6,87 (d, J= 8,3; H21); 6,85 (t, J= 7,0; H26); 6,83 (d, J= 7,0; H25); 6,79 (s, H13).

RMN de ¹³C: (300 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 157,4; 148,6; 144,6; 137,5; 132,1; 129,9; 129,4; 128,2; 123,4; 119,8; 129,5; 116,6.

Preparação dos compostos 53 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(fenil)metil)-3-hidróxinaftalen-1,4-diona e 53.1 composto 53.1: 2-((2-(2,4-dinitrofenil) hidrazinil) naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2,87 mmol de 2,4-dinitrofenilhidrazina (0,636 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de benzaldeído (0,33 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Passados poucos minutos, a imina formada precipita e forma uma suspensão vermelho-tijolo. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Observou-se a formação de dois produtos que foram recristalizados para obtenção de dois produtos puros (74%; 0,978 g e 14%; 0,162g).

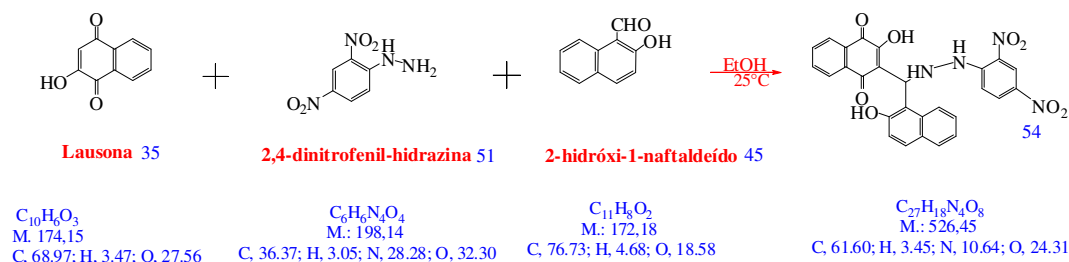
Ponto de fusão : 197- 198° C (13) e 178-179° C (13.1).

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3297; 1330,7; 1620; 1511; 3104; 1138.

RMN de 1H - (13.1): (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 8,86 (s, H15); 8,70 (m, H17); 8,38 (d, J= 9,5; H6); 8,30 (m, H18); 8,10 (d, J= 9,6; H9); 7,80 (m, H7 e H8); 7,48 (s, H3).

RMN de ^{13}C (13.1): (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 149,9(C4); 144,9(C1); 137,5(C13); 134,9 (C2); 134,3 (C16); 133,7 (C7); 132,3 (C4); 131,1 (C17); 130,3 (C8); 129,9 (C5); 129,5 (C14); 127,8 (C9); 126,4 (C15); 125,9 (C6); 123,5 (C18); 117,3 (C3).

Preparação do aduto de Mannich 54: 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxinaftalen-1-il)metil)-3-hidróxinaftalen-1,4-diona



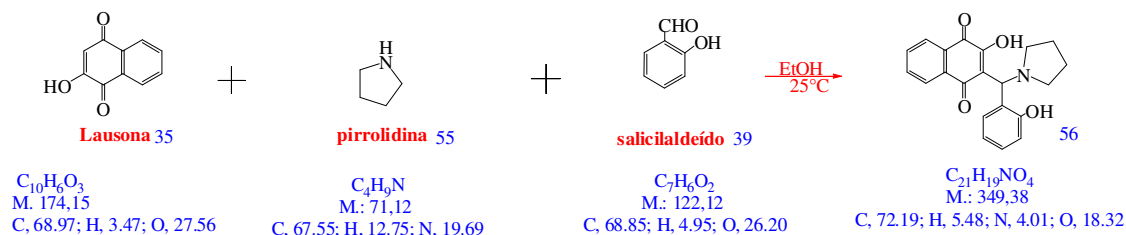
Reagiu-se 2,87 mmol de 2,4-dinitrofenilidrazina (0,636 g considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-naftaldeído (0,59 g considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Passados poucos minutos, a imina formada precipita e forma uma suspensão vermelho-tijolo. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado marrom avermelhado. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto recristalizado puro em alto rendimento (78%; 1,179 g).

Ponto de fusão: 227- 228° C.

I.V. (KBr)(cm^{-1}): 3463,9; 1326; 1612; 1512; 3263,9; 1587,3.

RMN de 1H : (300 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) : 11,78 (s, H12*); 11,08 (s, H22*); 9,56 (s, H15 ou H14*); 8,87 (s, H18); 8,79 (d, J= 8,6; H 20); 8,44 (d, J= 9,2; H6); 7,99 (d, J= 8,6; H21); 7,93 (d, J= 8,6; H9); 7,90 (dd, J= 8,6 e J= 9,2; H7); 7,88 (t, J= 8,6 e J= 8,6; H8); 7,87 (d, J= 9,1; H26); 7,81 (d, J= 7,3; H32); 7,63 (t, J= 7,3 e J= 7,3; H31); 7,41 (d, J= 7,3; H 29); 7,24 (d, J= 9,1; H25); 6,15 (s, H13).

Preparação do aduto de Mannich 56: 2-hidróxi-3-((2-hidróxifenil)pirrolidin-1-il) metil) naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2.87 mmol de pirrolidina (0,18 mL considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-benzaldeído (0,36 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2.87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja . Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto puro em rendimento moderado (44%,0, 441g).

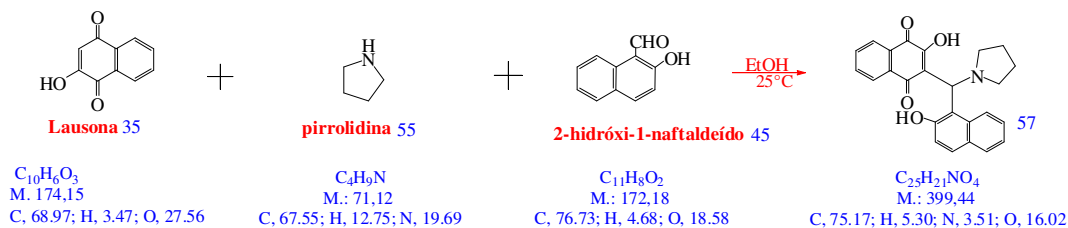
Ponto de fusão: 135- 136° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3444,6; 1670,2; 1541,8; 1243,9; 1353,9.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm) : 8,7 (s, $J= 7,6$; H26-H24); 7,93 (d, $J= 7,6$; H19); 7,85 (d, $J= 7,6$; H16); 7,72 (t, $J= 7,6$; H18); 7,72 (t, $J= 7,6$; H17); 7,65 (t, $J= 7,6$; H10); 7,62 (t, $J= 7,6$; H11); 7,04 (d, $J= 7,6$; H9); 6,57 (d, $J= 7,6$; H12); 6,52 (s, H6); 3,06 (m, H3 α); 3,06 (m, H4 α); 2,48 (m, H3 β); 2,48 (m, H4 β); 1,81 (m, H5 α e H5 β); 1,81 (m, H2 α e H2 β).

RMN de ^{13}C : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 184,9 (C21); 178,2 (C14); 170,6 (C22 e C8); 139,1 (C20 e C15); 135,1 (C18); 134,2 (C17); 131,9 (C16); 131,3 (C19); 128,8 (C9); 128,4 (C10); 125,7 (C12, C11); 125,6 (C7); 113,6 (C13); 67,7 (C6); 53,9 (C2 e C5); 23,7 (C3 e C4).

Preparação do aduto de Mannich 57: 2-hidróxi-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(pirrolidin-1-il)metil)naftalen-1,4-diona



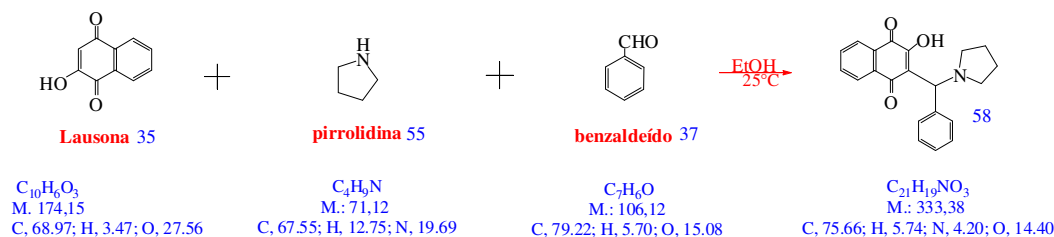
Reagiu-se 2,87 mmol de pirrolidina (0,18 mL considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de 2-hidróxi-naftaldeído (0,59 g considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2,87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. Observou-se a formação de um precipitado laranja avermelhado. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto puro em rendimento moderado (40%; 0,459 g).

Ponto de fusão: 142-143° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3425,3; 1676; 1593,8; 1232,4; 1353,9; 721,3.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 8,04 (d, J= 7,5; H23); 7,96 (d, J= 7,5; 7,96); 7,75 (d, J= 7,2; H13); 7,72 (t, J= 7,2; H14); 7,63 (t, J= 7,5; H22); 7,52 (t, J= 7,5; H21); 7,32 (d, J=7,2; H16); 7,32 (t, J= 7,2; H15); 7,28 (d, J= 7,2; H10); 7,28 (d, J= 7,2; H9); 5,52 (s, H6); 3,71 (m, H2 e H5); 3,20 (m, H2); 2,88 (m, H5); 2,11 (m, H3 α e H3 β); 2, 11 (m, H4 α e H4 β).

Preparação do aduto de Mannich 58: 2-hidróxi-3-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)naftalen-1,4-diona



Reagiu-se 2.87 mmol de pirrolidina (0,18 mL considerando-se o excesso de 10%) com 2,87 mmol de benzaldeído (0,33 mL considerando-se o excesso de 20%) em 5 mL de etanol durante 30 minutos. Logo após, adicionou-se a lausona (2.87 mmol; 0,5 g) em 15 mL de etanol. A reação turvou e horas depois observou-se a formação de um precipitado vermelho. Vale ressaltar que a reação foi realizada na ausência de luz e a temperatura ambiente, já que as naftoquinonas são fotossensíveis em sua maioria. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 24 horas, o sólido formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de etanol e éter respectivamente. Obteve-se o produto puro em rendimento moderado (44%, 0,421 g).

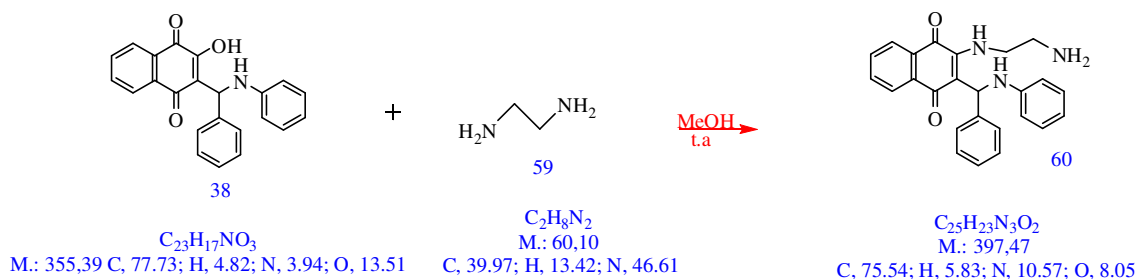
Ponto de fusão: 128,5- 129° C .

I.V. (KBr): 3438,8; 1681,8; 1587,3; 1272,9; 1353,9; 1532,2.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm) : 8,04 (d, J= 7,5; H19); 7,96 (d, J= 7,5; H16); 7,76 (d, J= 7,6; H12); 7,72 (d, J= 6,9; H8); 7,64 (t, J= 7,5; H18); 7,60 (t, J= 7,5; H17); 7,30 (dd, J= 6,9 e J= 7,5; H9); 7,29 (dd, J= 7,5 e J= 7,5; H10); 7,27 (dd, J= 7,6 e J= 7,5; H11); 5,52 (s, H6); 3,71 (m, H3 α); 3,71 (m, H4 α); 3,23 (m, H3 β); 2,92 (m, H4 β); 2,10 (t, J=7; H2 α); 2,10 (t, j= 7; H2 β); 2,10 (t, J= 7; H5 α); 2,10 (t, J= 7; H5 β).

RMN de ^{13}C : (300 MHz, CDCl_3); δ (ppm) : 184,9 (C21); 178,2 (C14); 170,6 (C22); 139,1 (C7); 135,1 (C15); 134,2 (C20); 131,9 (C18); 131,3 (C17); 128,8 (C10); 128,4 (C11, C9); 125,8 (C12, C8); 125,6 (C19, C16); 113,6 (C13); 67,7 (C6); 53,9 (C2 e C5); 23,7 (C3 e C4).

Preparação do composto 60: 2-(2-aminoetilamino)-3-(fenil(fenilamino)metil)naftalen-1,4-diona



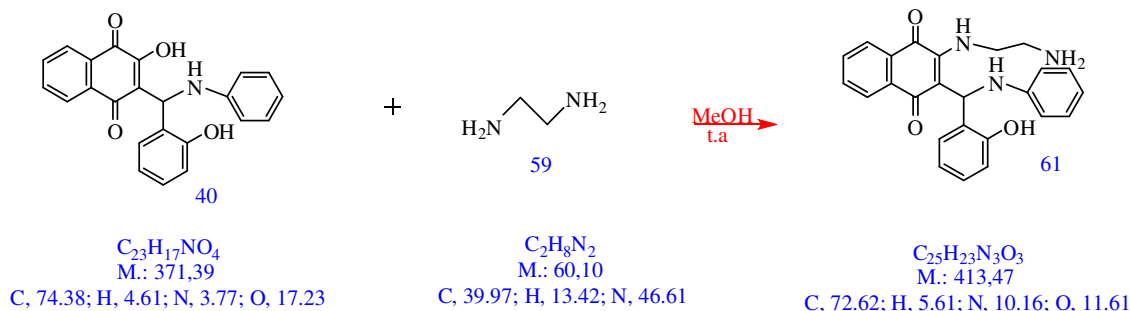
O aduto de Mannich 38 (0,2 g; 0,56 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,037 mL; 0,56 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho e após decorridas as primeiras horas reacionais, a solução ficou com coloração escura. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto sólido puro vermelho tijolo e com 70% de rendimento (0,156 g).

Ponto de fusão: 231-232° C

I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3435; 3014; 2917; 2368; 1638; 1548; 1077.

RMN de ¹H: (500 MHz, CD₃COOD); δ (ppm): Aromáticos (7,10; 7,18, 7,23; 7,32; 7,42; 7,54; 7,67; 7,76; 7,92; 8,06); H ligados a N (8,32; 9,97); CH₂ (3,54) e CH (6,24).

Preparação do composto 61: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxifenil)(fenilamino)metil)naftalen-1,4-diona



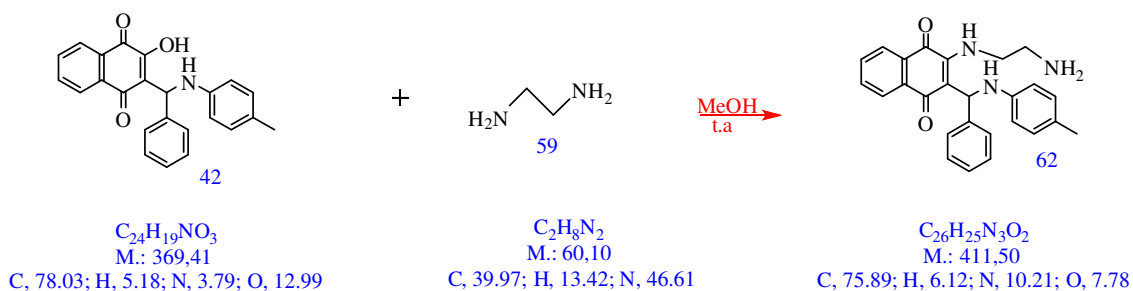
O aduto de Mannich 40 (0,2 g; 0,54 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,036 mL; 0,54 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de um único produto. Filtrou-se o produto á vacou e obteve-se um sólido marrom avermelhado com 72% de rendimento (0,161 g).

Ponto de fusão: 217-218°C

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3447; 3058,4; 2934; 1618,4; 1558,7; 1489,7; 1329,5; 1287,6; 1239,7.

RMN de 1H : (500 MHz, CD_3COOD); δ (ppm): Aromáticos (7,11; 7,15; 7,28; 7,33; 7,37; 7,43; 7,66; 7,68; 7,75; 7,68; 7,93; 7,96 e 8,09); H ligados a N (9,17; 9,15 e 8,78); CH_2 (3,55); CH (6,64).

Preparação do composto 62: 2-(2-aminoetilamino)-3-(fenil(*p*-toluilamino)metil)naftlaen-1,4-diona



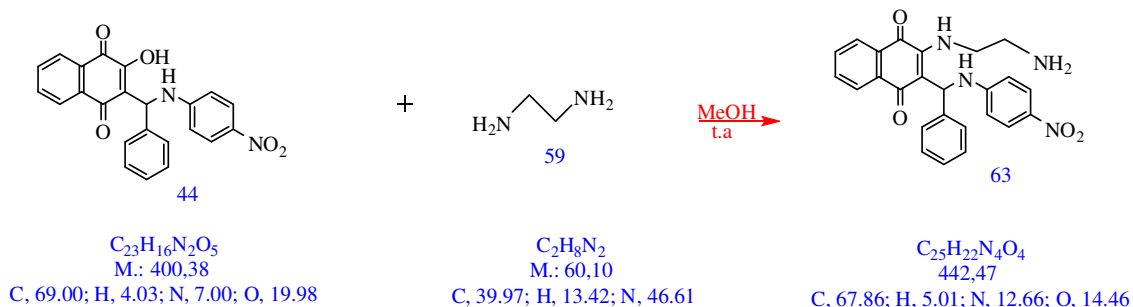
O aduto de Mannich 42 (0,2 g; 0,54 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,036 mL; 0,54 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para lilás. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de um único produto. Filtrou-se o produto á vacou e obteve-se um sólido lilás com 78% de rendimento (0,173 g).

Ponto de fusão: 298-289° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3459,6; 3067,4; 1679,9; 1593; 1567; 1356; 1287; 730.

1H -RMN: (300 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (7,23; 7,26; 7,32; 7,34; 7,71; 7,74; 7,75; 7,76; 8,06; 8,09); CH em 6,25; 3,53 e metila em 1,97.

Preparação do composto 63: 2-(2-aminoetilamino)-3-((4-nitrofenilamino)(fenil)metil)naftlaen-1,4-diona



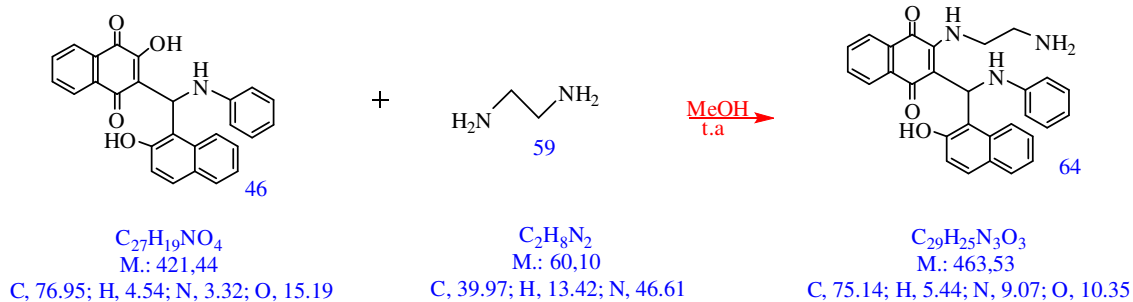
O aduto de Mannich 44 (0,2 g; 0,499 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,033 mL; 0,499 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o preto. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto sólido puro marrom com 68% de rendimento (0,150 g).

Ponto de fusão: 243-243,5° C

I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3490; 3357; 1608; 1632; 1469; 1306; 1113; 842.

RMN de ¹H: (500 MHz, CD₃COOD); δ (ppm): Aromáticos (7,54; 7,56; 7,57; 7,67; 7,68; 7,92; 7,93; 7,99); H ligados a N (8,01; 8,33; 9,97); CH₂ (3,5); CH (6,67).

Preparação do composto 64: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(fenilamino) metil) naftalen-1,4-diona

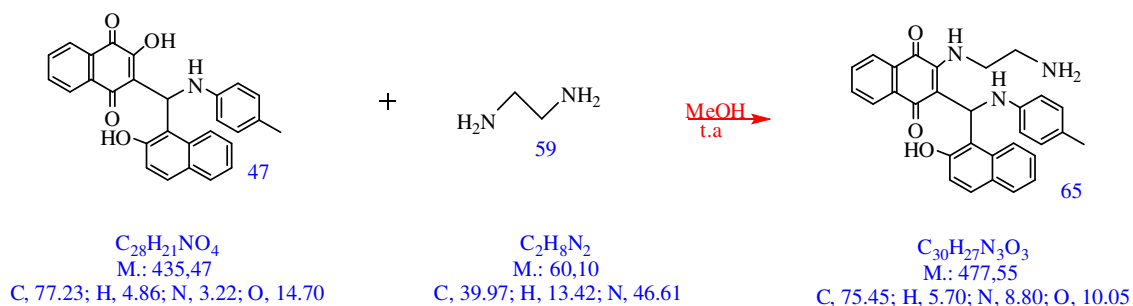


O aduto de Mannich 46 (0,2 g; 0,47 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,032 mL; 0,47 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido laranja recristalizado a quente em etanol com 69% de rendimento (0, 152 g).

Ponto de fusão: 325-326°C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3440,7; 3049,2; 1616,2; 1650,9; 1541; 1359,7; 1207,3; 742,5.

Preparação do composto 65: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(*p*-toluilamino) metil)naftalen-1,4-diona

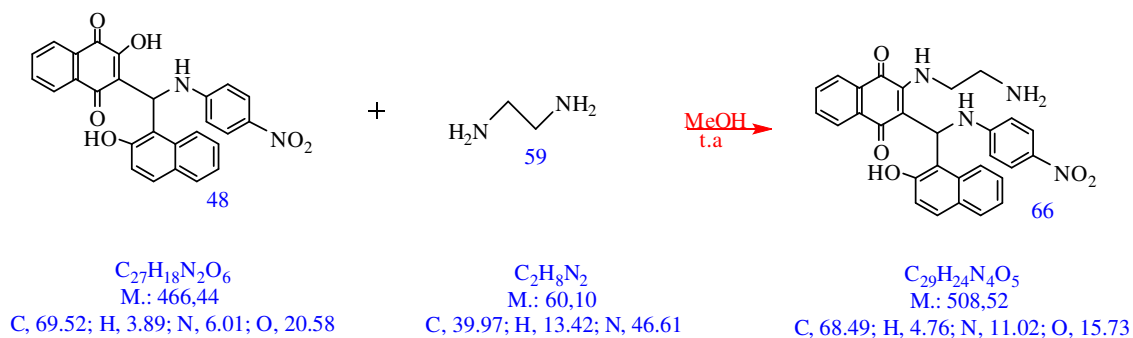


O aduto de Mannich 47 (0,2 g; 0,46 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,031 mL; 0,46 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de amarelo claro para amarelo alaranjado. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de um único produto. Filtrou-se o produto á vacou e obteve-se um sólido amarelo com 53% de rendimento (0,116 g).

Ponto de fusão: 328-329° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3429,1; 3051,1; 1649; 1616,2; 1538,9; 1359,7; 1207,3; 742,5.

Preparação do composto 66: 2-(2-aminoetilamino)3-((2-hidróxinaftalen-1-il)(4-nitrofenilamino) metil)naftalen-1,4-diona

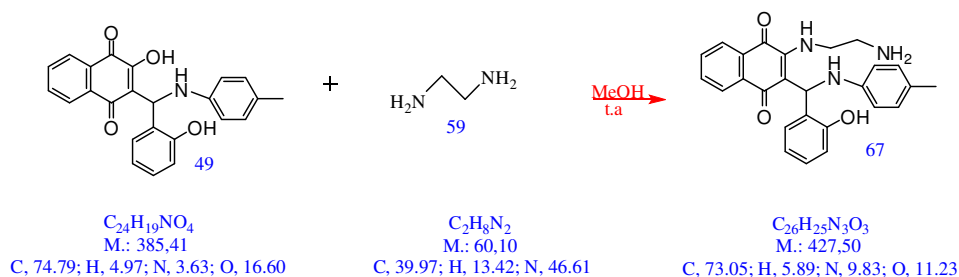


O aduto de Mannich 48 (0,2 g; 0,43 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,029 mL; 0,43 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o vermelho logo após a adição da etilenodiamina. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto à vacuo e obteve-se um sólido amarelo com 83% de rendimento (0,181 g).

Ponto de fusão: 316,5-317° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3423,4; 3045,3; 1650,9; 1541; 1488,9; 1359,7; 1207,3; 833,2; 743,4.

Preparação do **67**: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxifenil)(*p*-toluilamino) metil) naftalen-1,4-diona

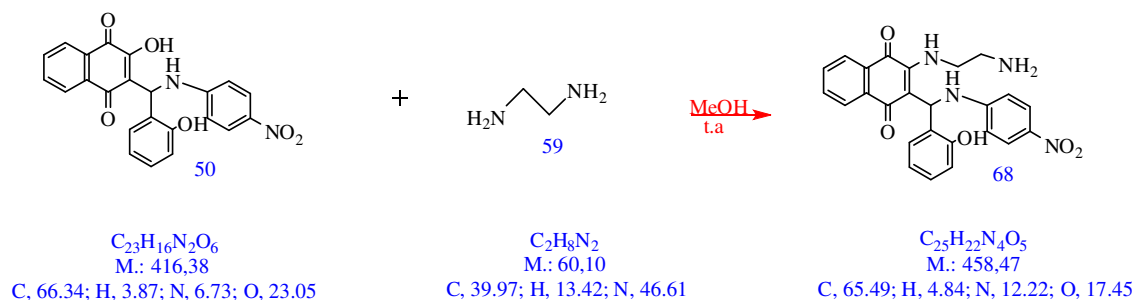


O aduto de Mannich **49** (0,2 g; 0,52 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,034 mL; 0,52 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da reação. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de um único produto. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido laranja com 67% de rendimento (0,148 g).

Ponto de fusão: 219,5- 220°C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3453; 3073; 2959; 1626; 1577; 1500; 1373; 1252.

Preparação do composto 68: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxifenil)(4-nitrofenilamino)metil)naftalen-1,4-diona.

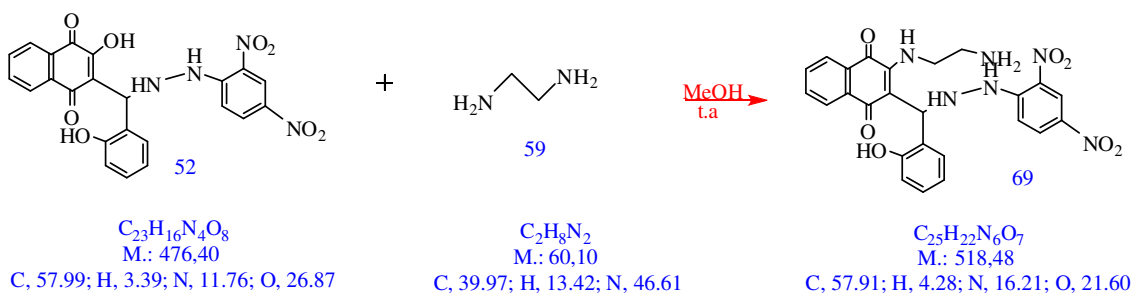


O aduto de Mannich 50 (0,2 g; 0,48 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,029 mL; 0,48 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de dois produtos. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido laranja que foi recristalizado a quente em etanol com 91% de rendimento (0, 200 g).

Ponto de fusão: 256-257° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3355,8; 3309,6; 3055; 1685,6; 1641,3; 1595; 1321,1; 1242; 1112,8; 763,6.

Preparação do composto 69: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxifenil)metil)naftalen-1,4-diona



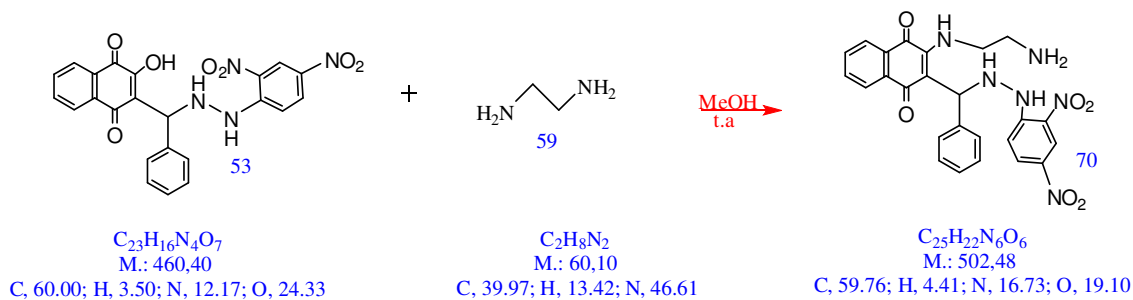
O aduto de Mannich 52 (0,2 g; 0,42 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,028 mL; 0,42 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que havia a formação de um produto impuro. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o produto a quente para obtenção de sólido laranja com 68% de rendimento (0,148 g).

Ponto de fusão: 259-260 °C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3559,7; 3276,1; 3100; 1617,2; 1588,7; 1519,5; 1324; 1139; 760.

RMN de 1H : (300 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (7,06; 7,41; 7,94; 7,97; 8,13; 8,46; 8,49; 8,98; 9,06; 10,28); H-N ou hidroxila em 11,80 e CH em 7,04; CH_2 em 2,61.

Preparação do composto 70: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(fenil)metil) naftalen-1,4-diona

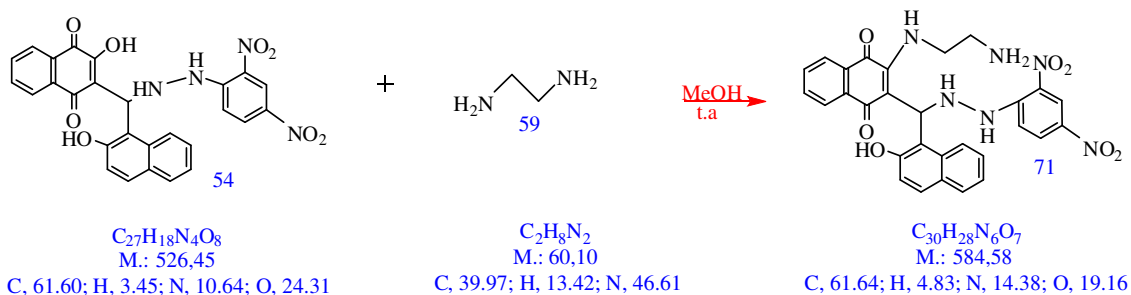


O aduto de Mannich 53 (0,2 g; 0,43 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,029 mL; 0,43 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução laranja. A cromatografia realizada após 19 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto à vácuo e recristalizou-se o sólido em refluxo contendo etanol durante 3 horas. Obteve-se um sólido laranja com 83% de rendimento (0,181 g).

Ponto de fusão: 241,5- 242°C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3297, 3104, 1620, 1584, 1511, 1409, 1330, 1312, 1138.

Preparação do composto 71: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxinaftalen-1-il)metil)naftalen-1,4-diona

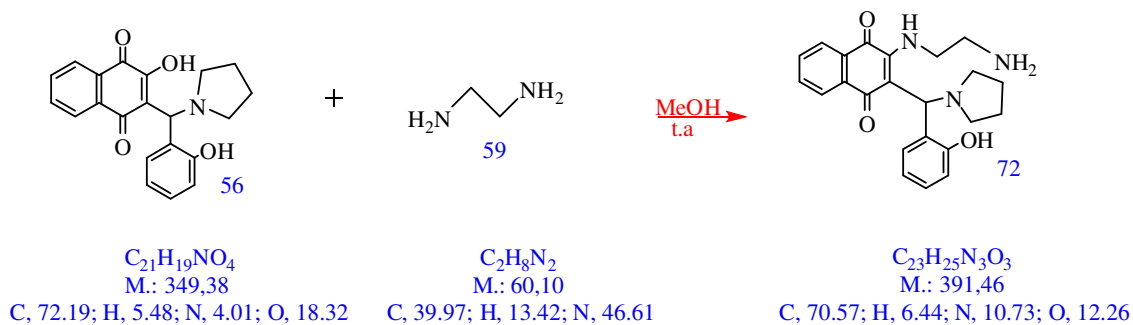


O aduto de Mannich 54 (0,2 g; 0,38 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,025 mL; 0,38 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução avermelhada para um lilás mais intenso. A cromatografia realizada após 9 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o sólido em refluxo contendo etanol durante 3 horas. Obteve-se um sólido lilás com 87% de rendimento (0,193 g).

Ponto de fusão: 260-261° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3261,3; 3103,2; 1610,4; 1587,3; 1506,7; 1320,1; 1270,2; 824,6.

Preparação do composto 72: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxifenil)pirrolidin-1-il)metil naftalen-1,4-diona



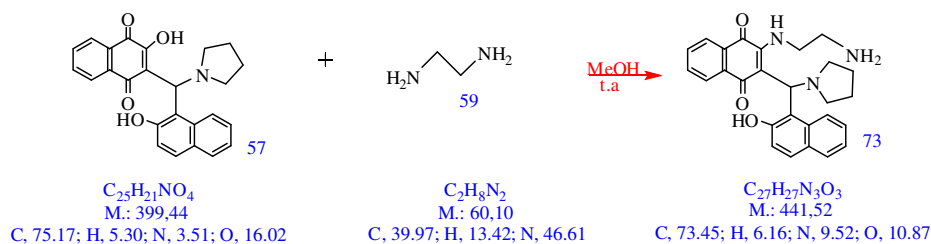
O aduto de Mannich 56 (0,2 g; 0,58 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,038 mL; 0,58 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução laranja. A cromatografia realizada após 21 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto à vácuo e recristalizou-se o sólido a quente em etanol durante. Obteve-se um sólido marrom claro com 90% de rendimento (0,202 g).

Ponto de fusão: 229,5-230° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3396; 3123,3; 1664,3; 1598; 1455; 1278,2; 718.

RMN de 1H : (300 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (7,27; 7,30; 7,33; 7,54; 7,68; 7,7; 7,83; 7,86; 8,21); CH_2 em 2,11; e CH em 5,78.

Preparação do composto 73: 2-(2-aminoetilamino)-3-((2-hidróxinaftalen-1-il)pirrolidin-1-il) metilnaftalen-1,4-diona



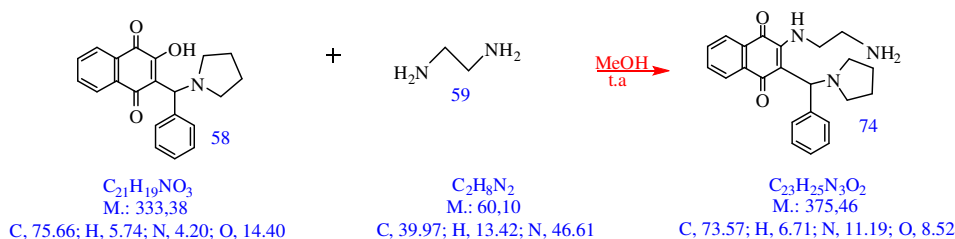
O aduto de Mannich 57 (0,2 g; 0,50 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,033 mL; 0,50 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução laranja e formação de um precipitado acizentado. A cromatografia realizada após 19 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o sólido em refluxo contendo etanol durante 3 horas. Obteve-se um sólido laranja com 90% de rendimento (0,198 g).

Ponto de fusão: 203-204° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3438,6; 2923,8; 1667; 1640,2; 1588,7; 1506,7; 1233; 982,2.

RMN de 1H : (300 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (8,39; 7,99; 7,87; 7,83; 7,81; 7,78; 7,69; 7,51; 7,38; 7,35); CH em 6,22 e CH_2 em 2,48.

Preparação do composto 74: 2-(2-aminoetilamino)-3-(fenil(pirrolidin-1-il) metil) naftalen-1,4-diona



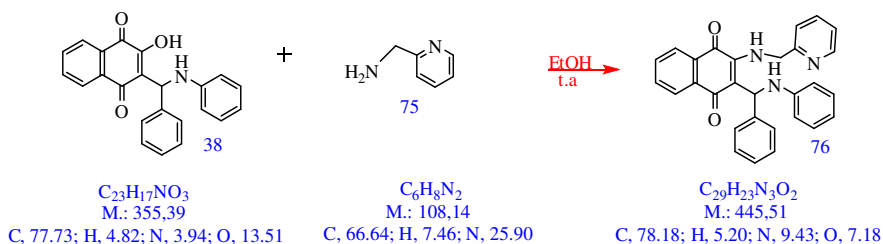
O aduto de Mannich 58 (0,2 g; 0,599 mmol) foi solubilizado em 10 mL de metanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,037 mL; 0,599 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho e após decorridas as primeiras horas reacionais, a solução ficou com coloração escura. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto puro com aspecto com formação de cristais escuros brilhantes escuro e com 79% de rendimento (0,178 g).

Ponto de fusão: 201-201,5° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3394; 3063; 2959; 1590; 1548,6; 1394,7; 696.

RMN de 1H : (300 MHz, HAc); δ (ppm): Aromáticos (7,26; 7,33; 7,46; 7,49; 7,60. 7,64; 7,84; 7,87; 7,90); CH em 6,43 e CH_2 em 3,47.

Preparação do composto 76: 2-(fenil(fenilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino) naftalen-1,4-diona

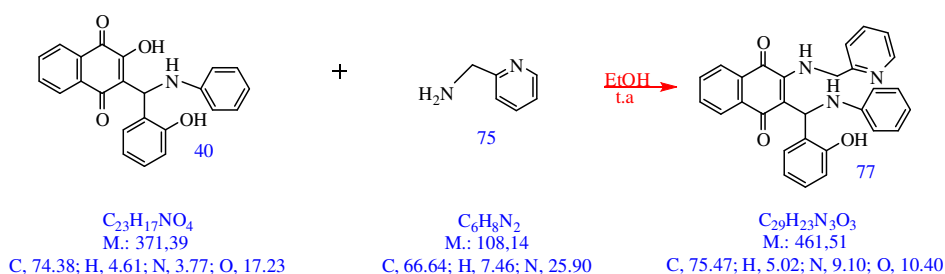


O aduto de Mannich 38 (0,2 g; 0,56 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,057 mL; 0,56 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o preto. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto puro com aspecto oleoso escuro e com 74% de rendimento (0,184 g).

I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3351; 3068; 2826; 2742; 1700; 1602; 1487; 1373; 1210.

RMN de ¹H: (500 MHz, CD₃COOD); δ (ppm): Aromáticos (7,48; 7,54; 7,56; 7,58; 7,66; 7,67; 7,69; 7,84; 7,85; 7,92; 7,93; 7,96; 7,97). H ligados a N (9,98); CH₂ (3,42; 3,88); CH (5,41).

Preparação do composto 77: 2-((2-hidróxifenil)(fenilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetil amino)naftalen-1,4-diona



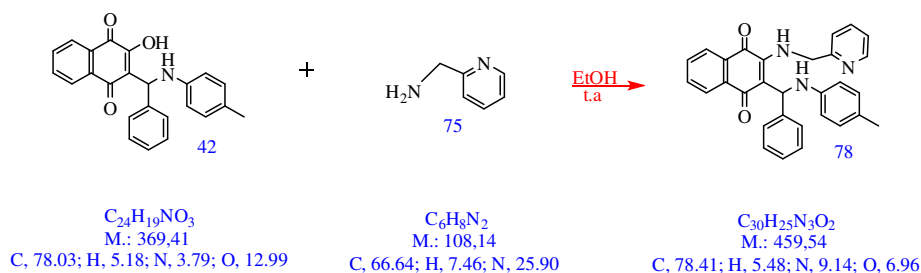
O aduto de Mannich 40 (0,2 g; 0,54 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,055 mL; 0,54 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho escuro. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de um único produto. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido avermelhado com 87% de rendimento (0, 216 g).

Ponto de fusão: 244-245° C

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3453; 3170; 3068; 2923; 1572; 1620; 1530; 1500; 1378; 1246; 763.

RMN de 1H : (500 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (7,14; 7,15; 7,28; 7,30; 7,32; 7,34; 7,68; 7,75; 7,84; 7,85; 7,87; 8,01; 8,02; 8,09; 8,11); H ligado a N (8,23); CH_2 (3,71); CH (5,79).

Preparação do composto 78: 2-(fenil(*p*-toluilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino) naftalen-1,4-diona

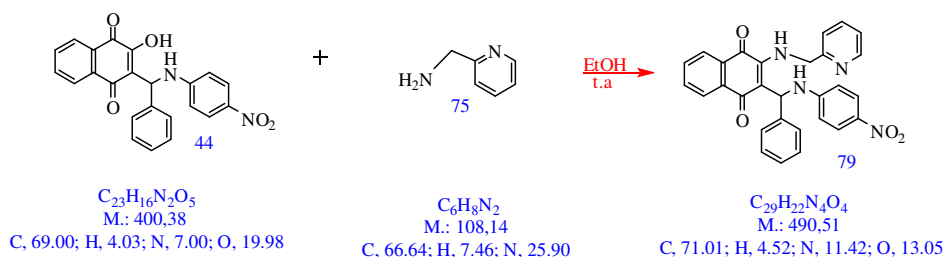


O aduto de Mannich 42 (0,2 g; 0,54 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,055 mL; 0,54 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o preto. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto puro com aspecto oleoso escuro e com 68% de rendimento (0,168 g).

I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3070,3; 2916,9; 1675,7; 1595,4; 1597,6; 1355,7; 1276,8; 733,8.

RMN de ¹H: (300 MHz, CD₃CO₂D); δ (ppm): Aromáticos (7,09; 7,14; 7,17; 7,19; 7,25; 7,28; 7,43; 7,57; 7,60; 7,64; 7,67; 7,70; 7,71; 7,90; 7,99; 8,02 e 8,54); CH em 6,18; CH₂ em 4,42 e metila em 1,96.

Preparação do composto 79: 2-((4-nitrofenilamino)(fenil)metil)-3-(piridin-2-ilmetil amino) naftalen-1,4-diona

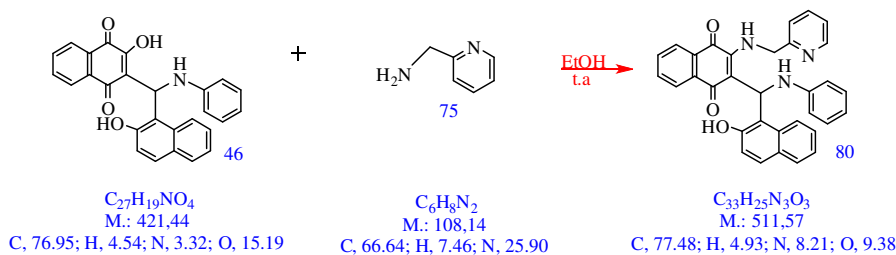


O aduto de Mannich 44 (0,2 g; 0,499 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,052 mL; 0,499 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o preto. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto puro com aspecto oleoso escuro e com 69% de rendimento (0,169 g).

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3466; 3357; 3213; 3068; 1638; 1596; 1518; 1312; 1113.

RMN de 1H : (500 MHz, CD_3COOD); δ (ppm): Aromáticos (7,46; 7,58; 7,97; 8,01; 8,04; 8,08; 8,10; 8,21; 8,28; 8,33; 8,34); H ligados a N (9,98; 8,69); CH_2 (5,41); CH (6,66).

Preparação do composto 80: 2-((2-hidróxinaftalen-1-il)(fenilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona



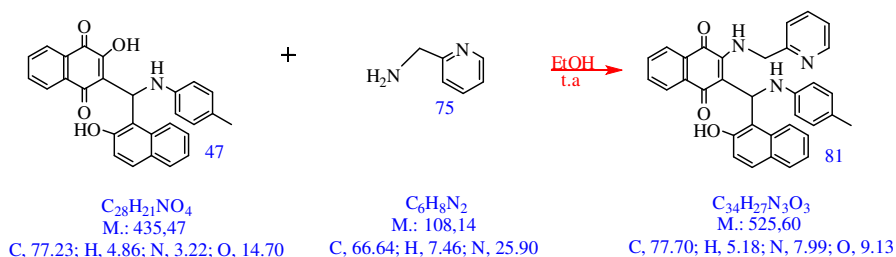
O aduto de Mannich 46 (0,2 g; 0,47 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,049 mL; 0,47 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido preto recristalizado a quente em etanol com 84% de rendimento (0, 202 g).

Ponto de fusão: 289-289,5° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3340; 3055; 1686; 1590; 1530; 1342; 745.

RMN de 1H : (500 MHz, CD_3COOD); δ (ppm): Aromáticos (região com sobreposição de sinais); CH_2 (5,41); CH (6,81).

Preparação do composto 81: 2-((2-hidróxinaftalen-1-il)(*p*-toluilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona

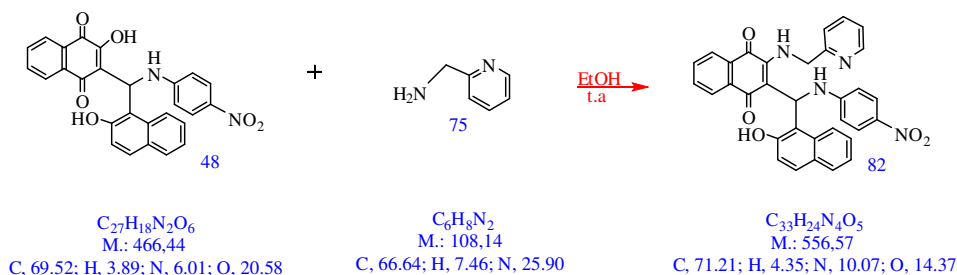


O aduto de Mannich 47 (0,2 g; 0,46 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,048 mL; 0,46 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de amarelo claro para amarelo alaranjado. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de um único produto. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido amarelo com 73% de rendimento (0, 176 g).

Ponto de fusão: 255-256° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3433,8; 3021; 2923; 1622,5; 1582,5; 1501,8; 1324,9; 819; 741.

Preparação do composto 82: 2-((2-hidróxinaftalen-1-il)(4-nitrofenilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona

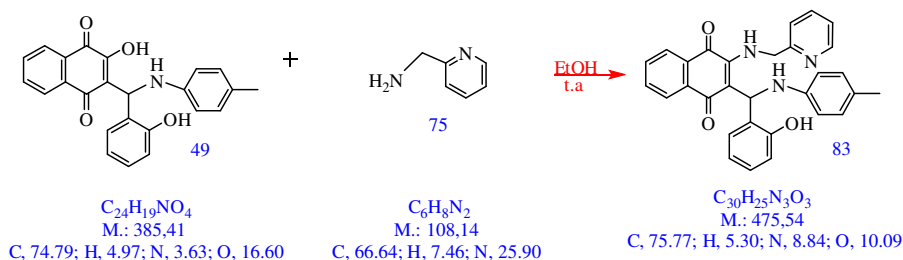


O aduto de Mannich 48 (0,2 g; 0,43 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,045 mL; 0,43 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para o vermelho logo após a adição da etilenodiamina. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto à vácuo e obteve-se um sólido vermelho alaranjado com 83% de rendimento (0,198 g).

Ponto de fusão: 277-277,5° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3438,6; 3058,9; 1625,7; 1575,9; 1509; 1339,4; 1287,9; 1107,7; 755,5.

Preparação do composto 83: 2-((2-hidróxifenil)(*p*-toluilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona

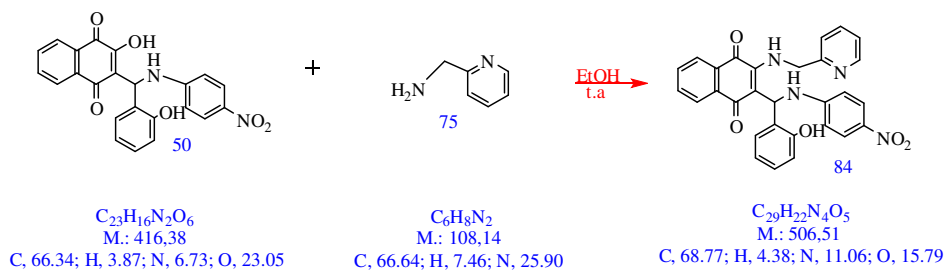


O aduto de Mannich 49 (0,2 g; 0,52 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,054 mL; 0,52 mmol). A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto puro com aspecto oleoso escuro e com 78% de rendimento (0,192 g).

I.V. (KBr) (cm⁻¹): 3442; 3170; 3062; 1626; 1500; 1523; 1385; 1252.

RMN de ¹H: (300 MHz, CD₃CO₂D); δ (ppm): Aromáticos (7,11; 7,14; 7,34; 7,63; 7,66; 7,68; 7,88; 8,01; 8,05; 8,10; 8,12; 8,21; 8,24); CH em 5,79; CH₂ em 3,70 e metila em 1,82.

Preparação do composto 84: 2-((2-hidróxifenil)(4-nitrofenilamino)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona



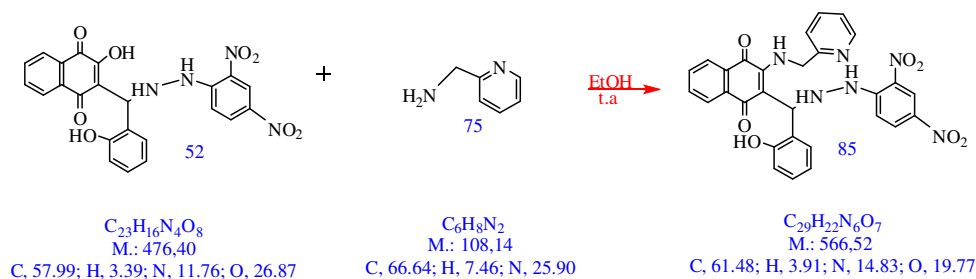
O aduto de Mannich 50 (0,2 g; 0,48 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,050 mL; 0,48 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida e a formação de dois produtos. Filtrou-se o produto á vacuo e obteve-se um sólido laranja que foi recristalizado a quente em etanol com 92% de rendimento (0, 224 g).

Ponto de fusão: 271-271° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3348; 3315; 1693; 1647; 1603; 1502; 1322; 1249; 1108.

RMN de 1H : (300 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (7,38; 7,40; 7,43; 7,50; 7,58; 7,63; 7,65; 7,76; 8,00; 8,02; 8,03; 8,13; 8,23); CH em 6,25 e CH_2 em 3,41.

Preparação do composto 85: 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxifenil)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona

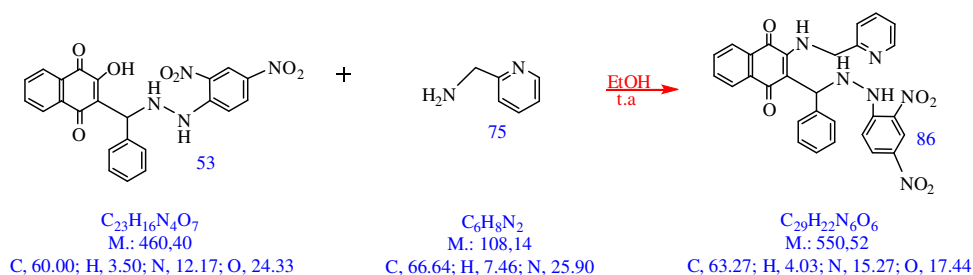


O aduto de Mannich 52 (0,2 g; 0,42 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,044 mL; 0,42 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que havia a formação de um produto impuro. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o produto a quente para obtenção de sólido vermelho com 69% de rendimento (0, 164 g).

Ponto de fusão: 301-302° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3447; 3271; 1613,9; 1515,1; 1334,1; 1440,7; 609,5.

Preparação do composto 86: 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(fenil)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona



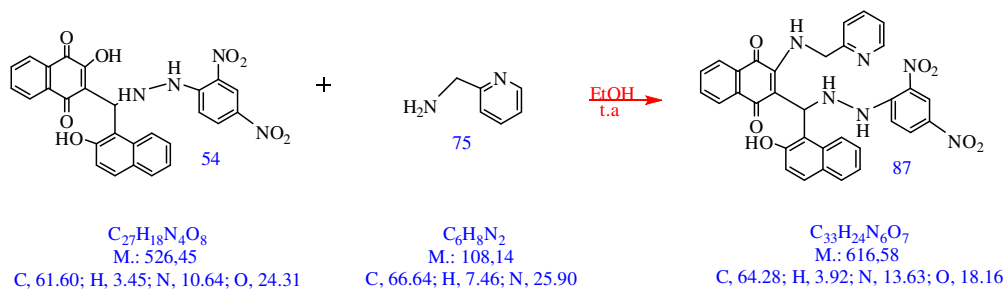
O aduto de Mannich 53 (0,2 g; 0,43 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,045 mL; 0,43 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução laranja. A cromatografia realizada após 19 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto à vácuo e recristalizou-se o sólido em refluxo contendo etanol durante 3 horas. Obteve-se um sólido laranja com 85% de rendimento (0,201 g).

Ponto de fusão: 287-288° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3291; 3091; 1584; 1626; 1518; 1324; 1131.

RMN de 1H : (300 MHz, CD_3CO_2D); δ (ppm): Aromáticos (7,60; 7,62; 7,91; 7,93; 8,21; 8,24; 8,48; 8,50; 8,51; 8,52; 8,82; 8,89); NH em 11,74 e CH_2 em 2,63.

Preparação do composto 87: 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinil)(2-hidróxinaftalen-1-il)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona

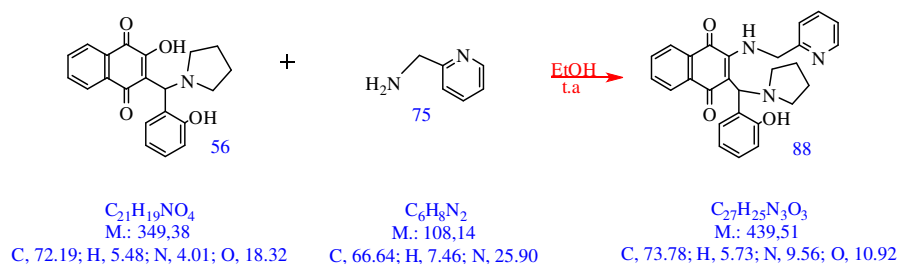


O aduto de Mannich 54 (0,2 g; 0,38 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,039 mL; 0,38 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução avermelhada para um lilás mais intenso. A cromatografia realizada após 9 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o sólido em refluxo contendo etanol durante 3 horas. Obteve-se um sólido lilás com 93% de rendimento (0, 218 g).

Ponto de fusão: 317-318° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3433,7; 3271,3; 2928,6; 2359; 1617,6; 1580,7; 1501,8; 1325.

Preparação do composto 88: 2-((2-hidróxifenil)(pirrolidin-1-il)metil)-3-(piridin-1-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona



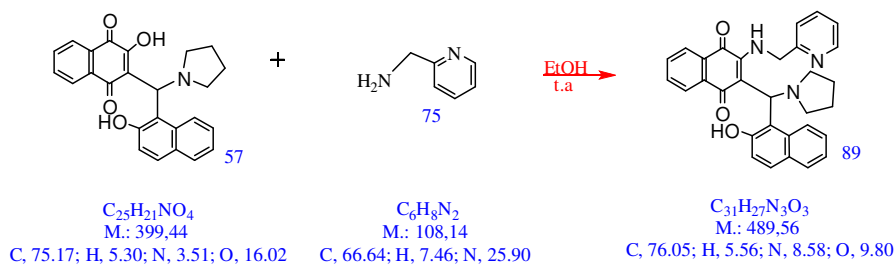
O aduto de Mannich 56 (0,2 g; 0,58 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a etilenodiamina (0,060 mL; 0,58 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução laranja. A cromatografia realizada após 21 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o sólido a quente em etanol durante. Obteve-se um sólido preto com 90% de rendimento (0, 206 g).

Ponto de fusão: 269-269,5° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3391,9; 3123,3; 1667,5; 1608; 1460; 1366; 1278; 723,3.

RMN de ^1H : (500 MHz, CD_3COOD); δ (ppm): Aromáticos (7,23; 7,45; 7,58; 7,65; 7,78; 7,96; 7,99; 8,22; 8,41; 8,44; 8,64; 8,74); H ligado a N ou O (10,20); CH_2 (4,40; 4,99 5,05; 5,43); CH (5,64).

Preparação do composto 89: 2-((2-hidróxinaftalen-1-il)pirrolidin-1-il)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino)naftalen-1,4-diona

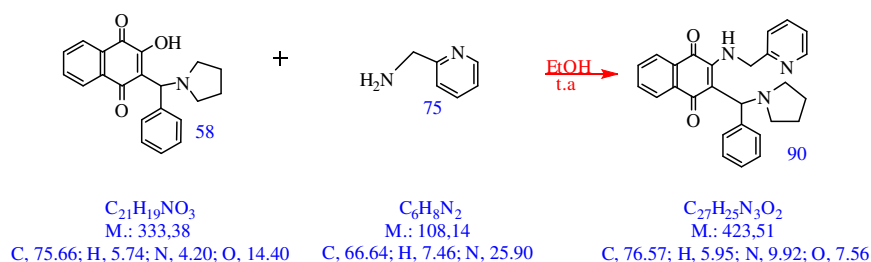


O aduto de Mannich 57 (0,2 g; 0,50 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,052 mL; 0,50 mmol). Observou-se o escurecimento da coloração da solução laranja e formação de um precipitado acizentado. A cromatografia realizada após 19 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida. Filtrou-se o produto á vacuo e recristalizou-se o sólido em refluxo contendo etanol durante 3 horas. Obteve-se um sólido laranja com 90% de rendimento (0, 220 g).

Ponto de fusão: 288-285° C.

I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3434; 3067,4; 2982,1; 1675,3; 1593; 1540; 1510,6; 1372,9; 1269,2; 735.

Preparação do composto 90: 2-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)-3-(piridin-2-ilmetilamino) naftalen-1,4-diona



O aduto de Mannich 58 (0,2 g; 0,599 mmol) foi solubilizado em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se a 2-picolilamina (0,0362 mL; 0,599 mmol). Observou-se a mudança de coloração da solução de laranja para vermelho e após decorridas as primeiras horas reacionais, a solução ficou com coloração escura. A cromatografia realizada após 24 horas do início da reação demonstrou que não havia mais material de partida, mas observou-se a formação de dois compostos. Realizou-se uma extração ácido-base ressolubilizando-se o produto em diclorometano (aproximadamente 60 mL). Foram realizadas três extrações sucessivas contendo 20 mL de ácido clorídrico 6 M. A fase aquosa foi neutralizada utilizando-se uma solução 6 M de hidróxido de sódio e extraída mais 2 vezes com diclorometano. Adicionou-se NaCl até a saturação e secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro. A filtração e evaporação do solvente forneceu o produto puro com formação de cristais vermelhos com 81% de rendimento (0, 205g).

Ponto de fusão: 273-273,5° C.

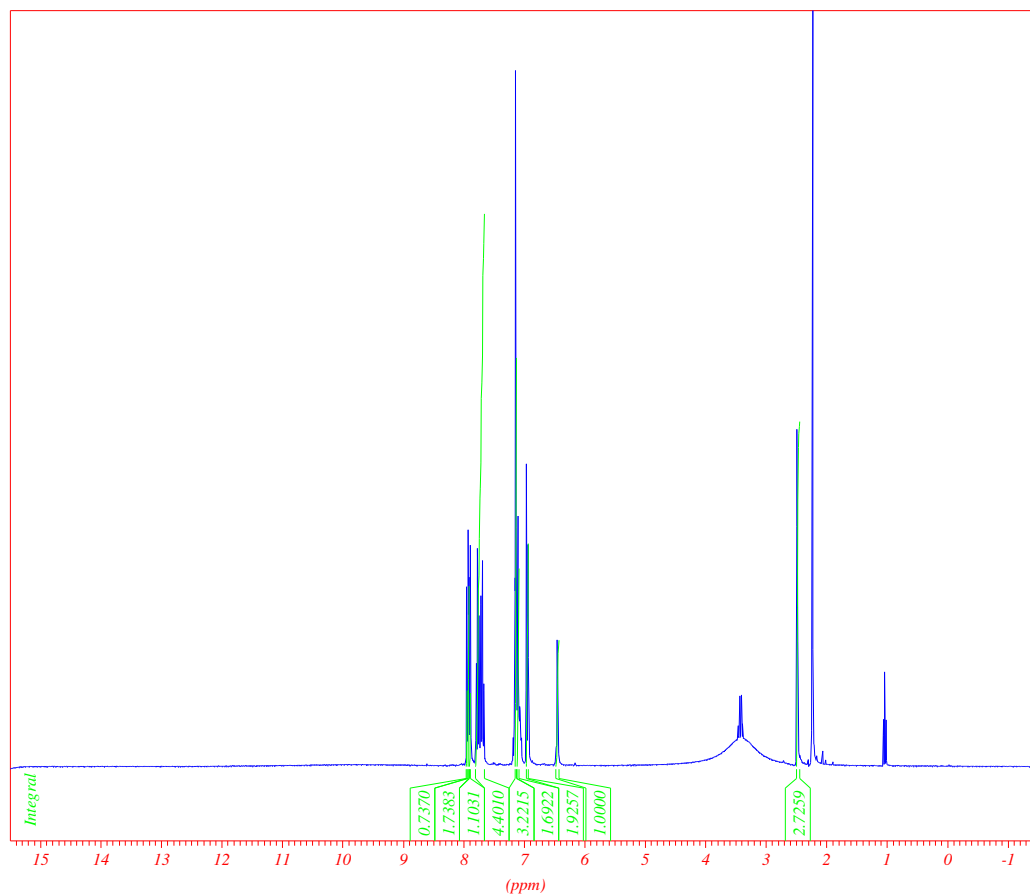
I.V. (KBr) (cm^{-1}): 3440; 3065,9; 2875; 1685; 1588; 1536; 1387; 1269; 691,9.

CAPÍTULO 12

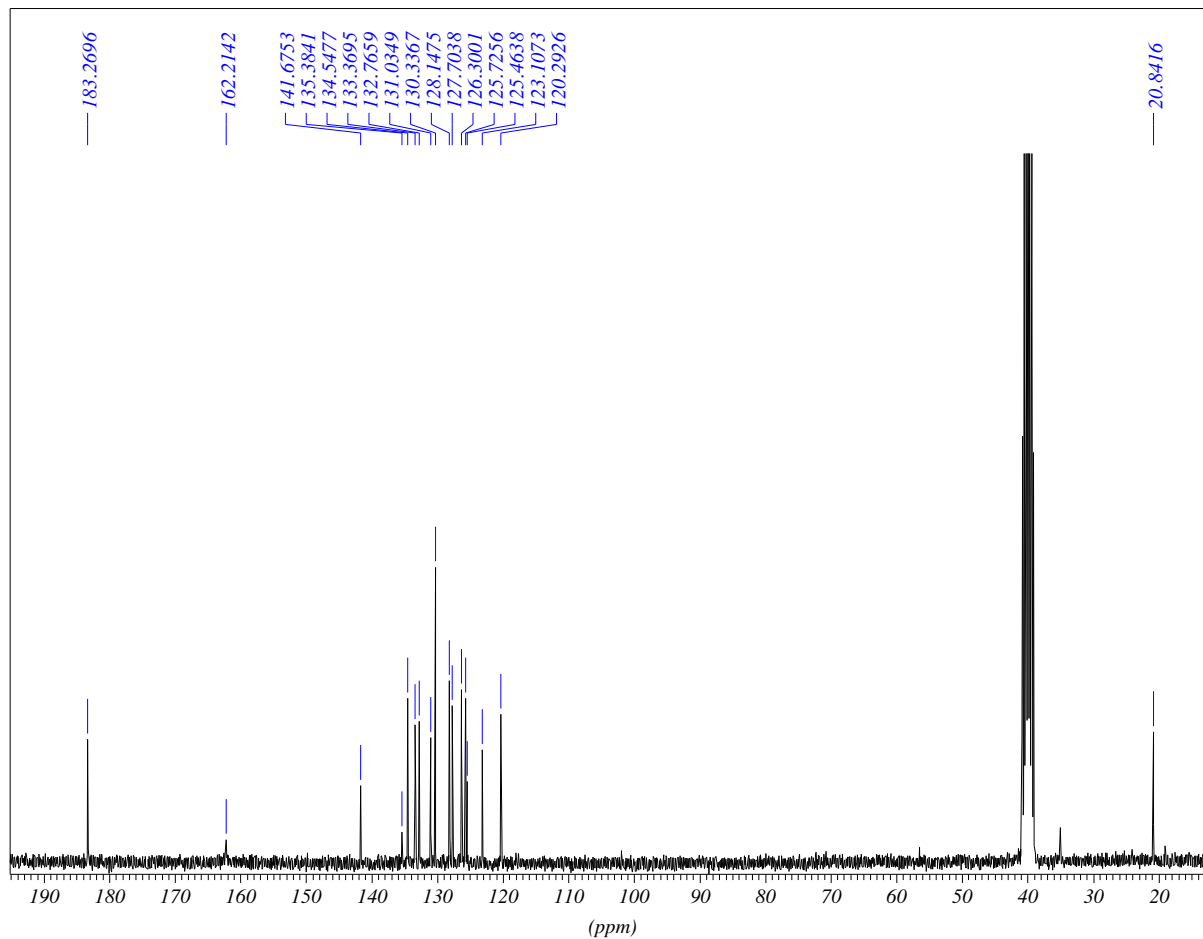
E SPECTROS

Serão listados a seguir os espectros e suas respectivas expansões analisados ao longo desta dissertação.

1. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o **composto 42**:



```
*** Current Data Parameters ***
NAME      :   rcs_m5
EXPNO     :   1
PROCNO    :   1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   :   off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   :   -5
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    :   -62.92 cm
Width     :   20.80 cm
XOffset   :   1.00 cm
YOffset   :   79.10 cm
Start     :   15.50 ppm
Stop      :   -1.54 ppm
Offset    :   0.30 %
YScale    :   100.00 %
SR        :   5.54 Hz
vay       :   404904448.00
vby       :   -1208441.00
vay_p     :   10000.00
vby_p     :   0.00
ppm_cm    :   0.82
Hz_cm     :   245.79
YVal_cm   :   -6454432.50
xstart    :   0
xstop     :   32768
xstart_p  :   0
xstop_p   :   0
NC_proc   :   -5
BaseInt   :   2131706165
NormInt   :   1.000
DecoFct   :   10000
Rec       :   F1
MPSF      :   1.0000000
AQ_time   :   6.4094210 sec
NUCLEUS   :   off
```

*** Current Data Parameters ***

NAME : rcs_m5
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

NUCLEUS : off

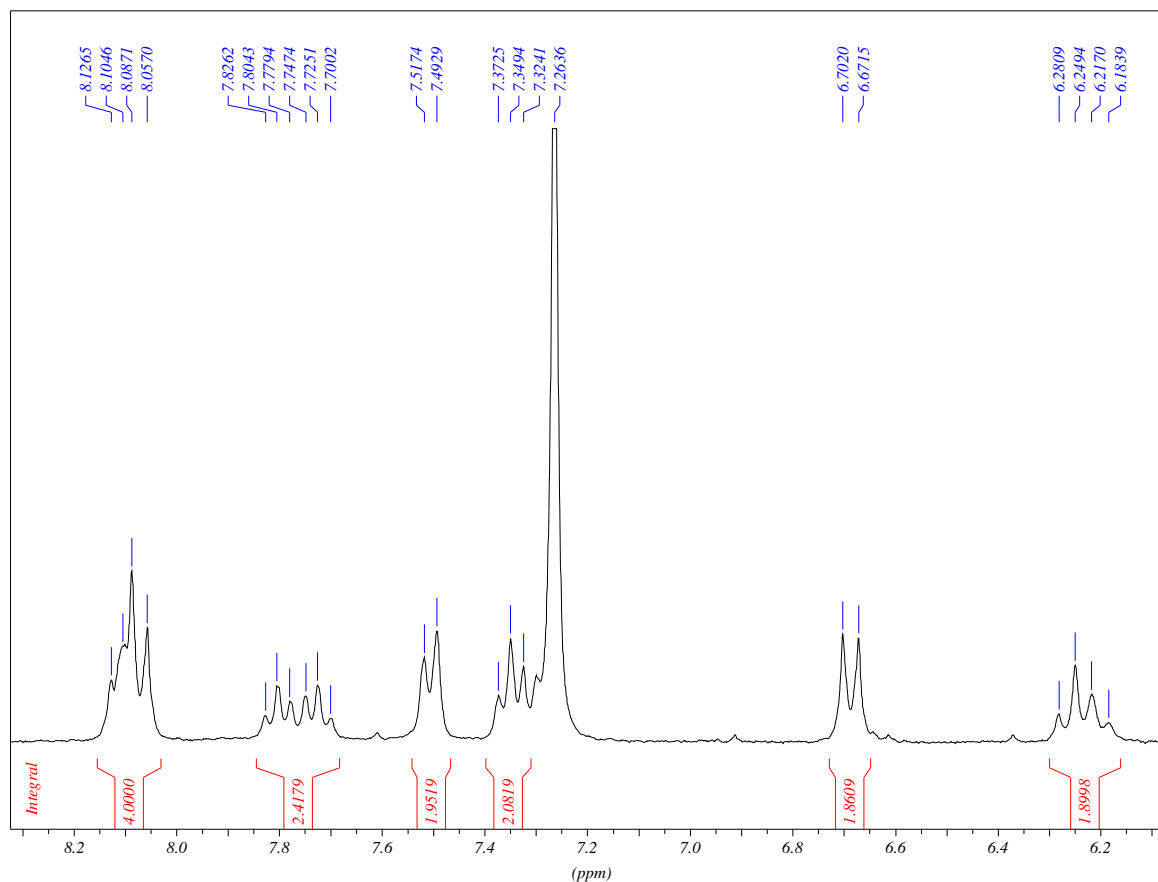
*** Processing Parameters ***

NC_proc : 6

*** 1D NMR Plot Parameters ***

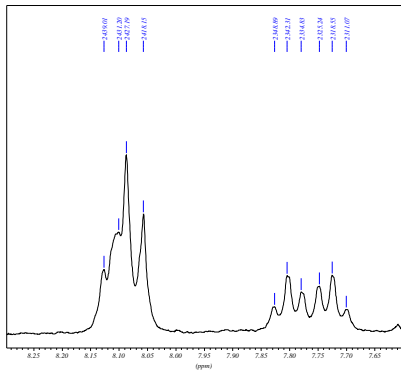
Height : -6.72 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 24.40 cm
 Start : 195.20 ppm
 Stop : 11.39 ppm
 Offset : 2.54 %
 YScale : 24.72 %
 SR : 0.00 Hz
 vay : 123475704.00
 vby : -3224154.50
 vay_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 8.84
 Hz_cm : 666.89
 YVal_cm : -18854146.00
 xstart : 3294
 xstop : 28566
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 6
 BaseInt : 100
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPSF : 1.000000
 AQ_time : 1.8219010 sec
 NUCLEUS : off

2. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o **composto 44**:



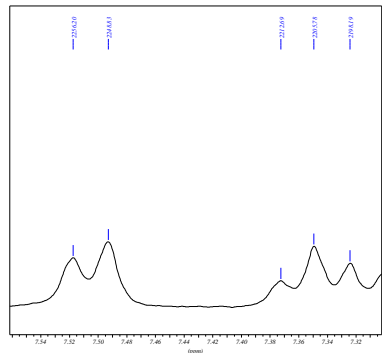
```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : vlj-m6
EXPNO     : 1
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod    : dqd
BF1       : 300.130000 MHz
D[1]      : 3.0000000 sec
D[33]     : 0.0000000 sec
DATE_1    : 11:26:16
DATE_d    : Mar 02 2010
NS        : 16
OI        : 1188.82 Hz
P[1]      : 12.0 usec
P[33]     : 0.0 usec
PROBHD    : 5 mm Multinuclear inverse z3488/
PULPROG   : zg30
RG        : 406.3999939
SOLVENT   : CDCl3
SW        : 12.1779 ppm
SW_h      : 3654.971 Hz
TD        : 65536
TE        : 296.4 K
*** Processing Parameters ***
GB        : 0.0000000
LB        : 1.00 Hz
SI        : 32768
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    : -58.22 cm
Width     : 20.20 cm
ppm_cm    : 0.11
Hz_cm     : 33.65
AQ_time   : 8.9653250 sec
    
```



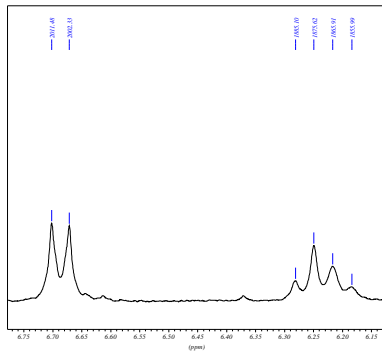
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 1946
EXPNO : 1
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_msd : dqt
RF1 : 300.130000 MHz
RG1 : 0.000000 sec
SI1F1 : 0.000000 sec
DATE_1 : 11.26.16
DATE_2 : Mar 02 2016
NS : 16
AQ : 1188.82 sec
F1F1 : 12.0 sec
F1F2 : 0.0 sec
PROBHD : 15 mm Multichannel Inverse (5H)
PULPROG : zgpg
RG : 406.299979
SOLVENT : CMC10
SW : 12.1770 ppm
SW_H : 864.972 Hz
TD : 65536
TE : 296.4 K
CB : 0.000000
LR : 1.00 Hz
SI : 32768
*** Processing Parameters ***
*** 2D NMR Plan Parameters ***
Height : -56.72 cm
Width : 20.20 cm
ppm_min : 0.00
ppm_max : 10.00
AQ_min : 8.9615250 sec
  
```



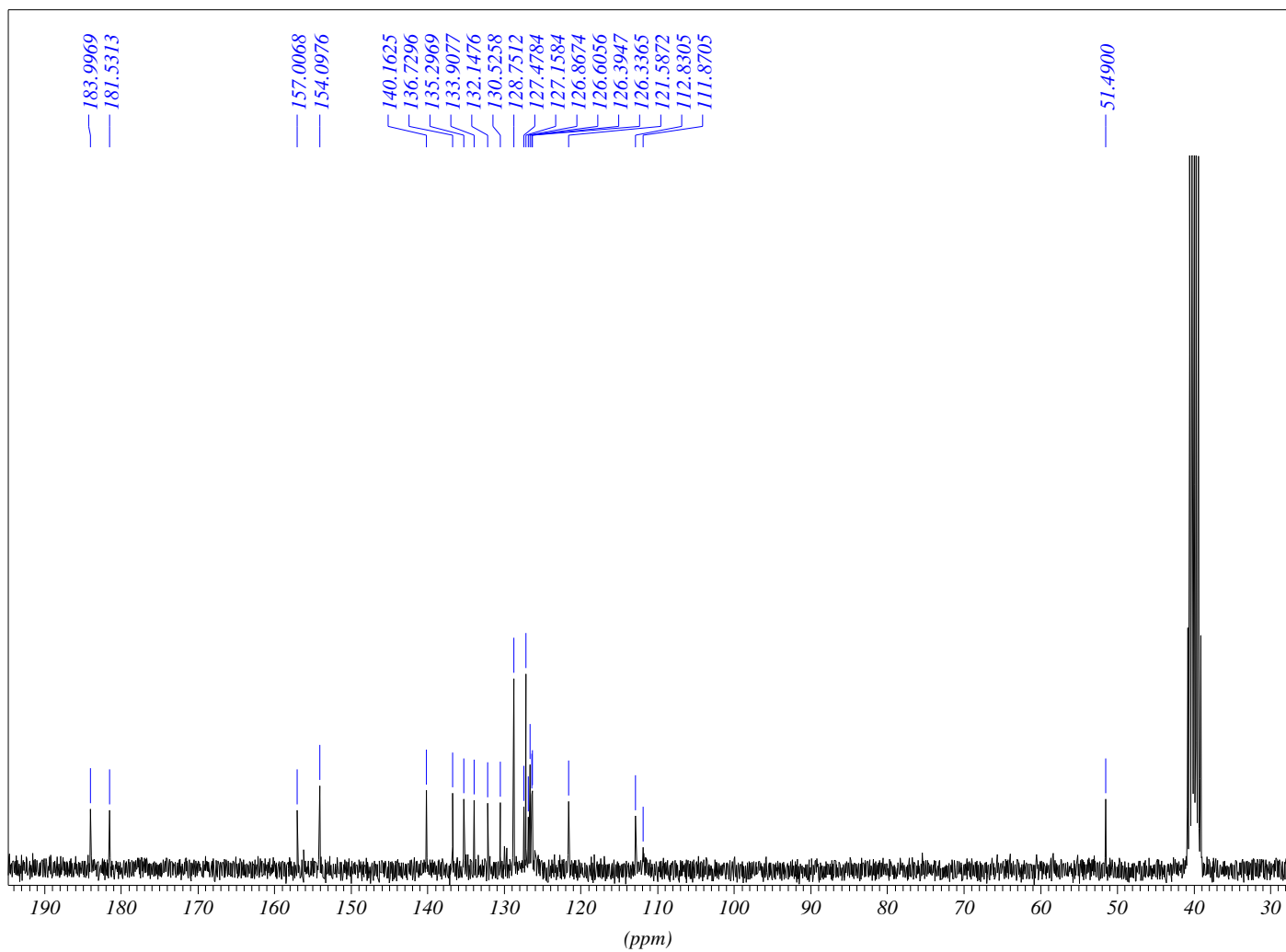
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 1946
EXPNO : 1
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_msd : dqt
RF1 : 300.130000 MHz
RG1 : 0.000000 sec
SI1F1 : 0.000000 sec
DATE_1 : 11.26.16
DATE_2 : Mar 02 2016
NS : 16
AQ : 1188.82 sec
F1F1 : 12.0 sec
F1F2 : 0.0 sec
PROBHD : 15 mm Multichannel Inverse (5H)
PULPROG : zgpg
RG : 406.299979
SOLVENT : CMC10
SW : 12.1770 ppm
SW_H : 864.972 Hz
TD : 65536
TE : 296.4 K
CB : 0.000000
LR : 1.00 Hz
SI : 32768
*** Processing Parameters ***
*** 2D NMR Plan Parameters ***
Height : -56.72 cm
Width : 20.20 cm
ppm_min : 0.00
ppm_max : 10.00
AQ_min : 8.9615250 sec
  
```



```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 1946
EXPNO : 1
PROCNO : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_msd : dqt
RF1 : 300.130000 MHz
RG1 : 0.000000 sec
SI1F1 : 0.000000 sec
DATE_1 : 11.26.16
DATE_2 : Mar 02 2016
NS : 16
AQ : 1188.82 sec
F1F1 : 12.0 sec
F1F2 : 0.0 sec
PROBHD : 15 mm Multichannel Inverse (5H)
PULPROG : zgpg
RG : 406.299979
SOLVENT : CMC10
SW : 12.1770 ppm
SW_H : 864.972 Hz
TD : 65536
TE : 296.4 K
CB : 0.000000
LR : 1.00 Hz
SI : 32768
*** Processing Parameters ***
*** 2D NMR Plan Parameters ***
Height : -56.72 cm
Width : 20.20 cm
ppm_min : 0.00
ppm_max : 10.00
AQ_min : 8.9615250 sec
  
```



*** Current Data Parameters ***

NAME : rcs_m6
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

NUCLEUS : off

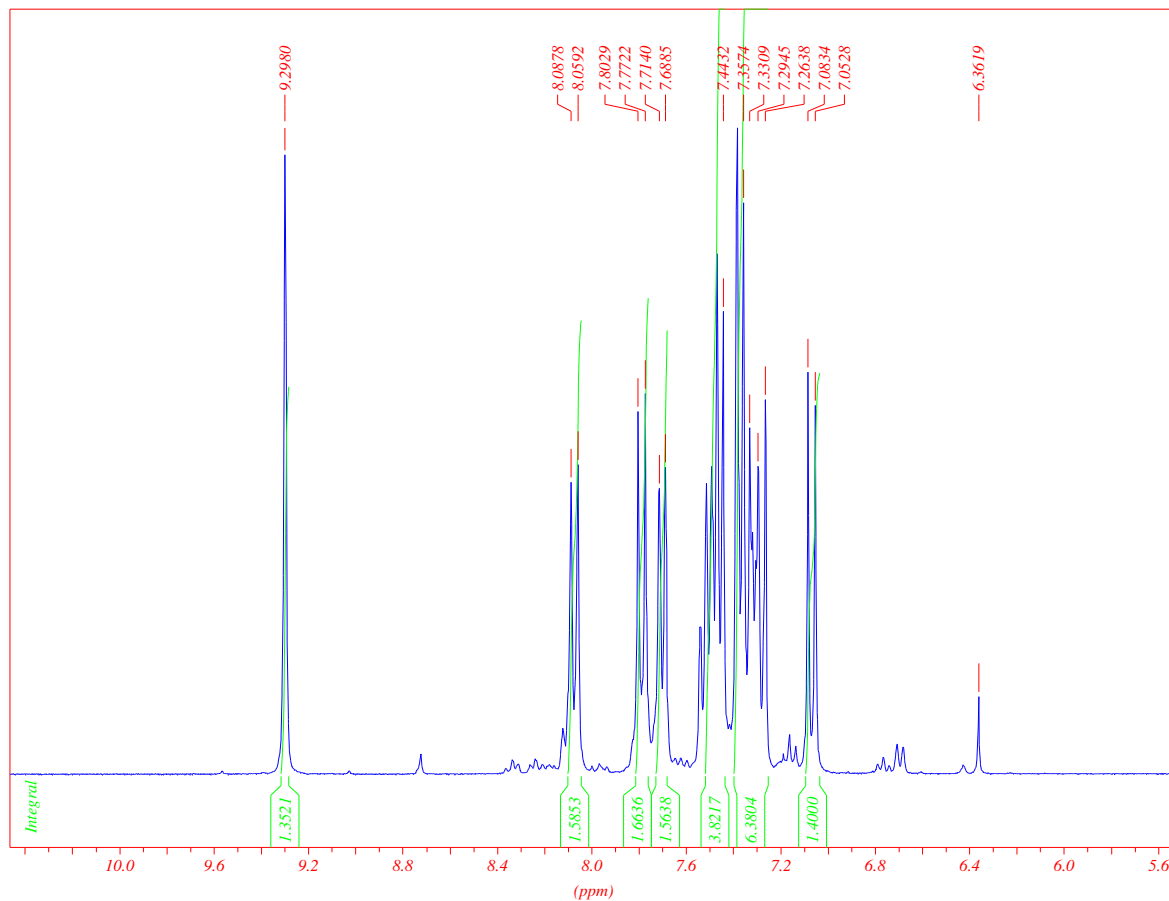
*** Processing Parameters ***

NC_proc : 4

*** 1D NMR Plot Parameters ***

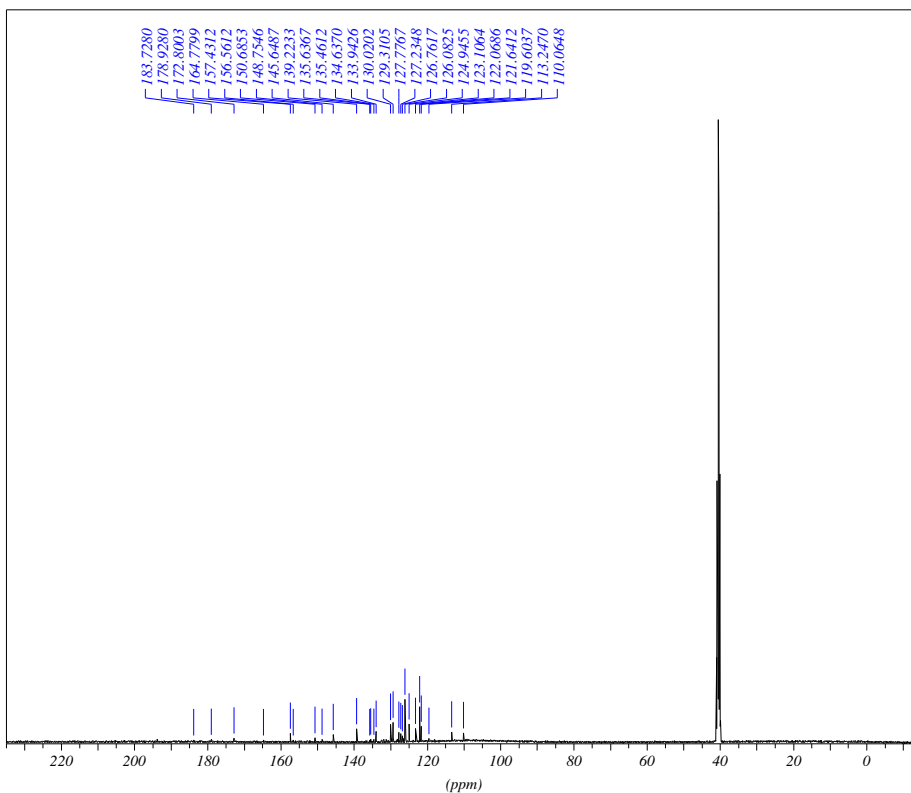
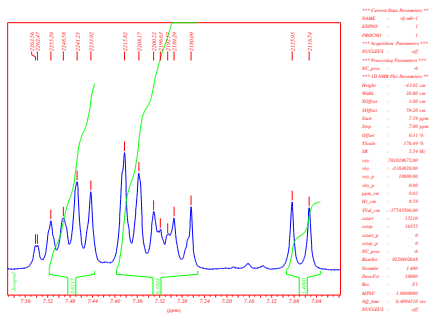
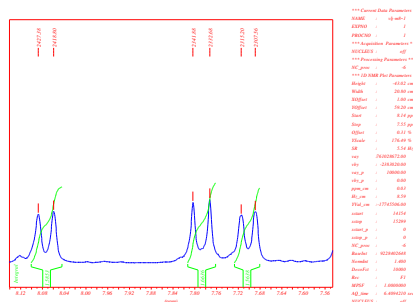
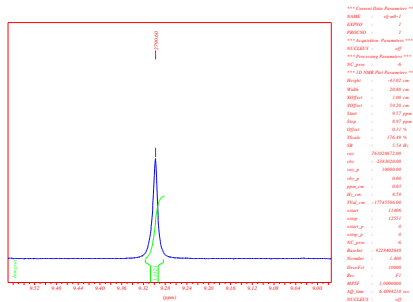
Height : -6.72 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 24.40 cm
 Start : 194.78 ppm
 Stop : 27.71 ppm
 Offset : 2.82 %
 YScale : 42.65 %
 SR : 0.00 Hz
 vay : 126360368.00
 vby : -3667241.50
 vay_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 8.03
 Hz_cm : 606.17
 YVal_cm : -19349346.00
 xstart : 3351
 xstop : 26322
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 4
 BaseInt : 37886545
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPSF : 1.0000000
 AQ_time : 1.8219010 sec
 NUCLEUS : off

3. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o **composto 46**:



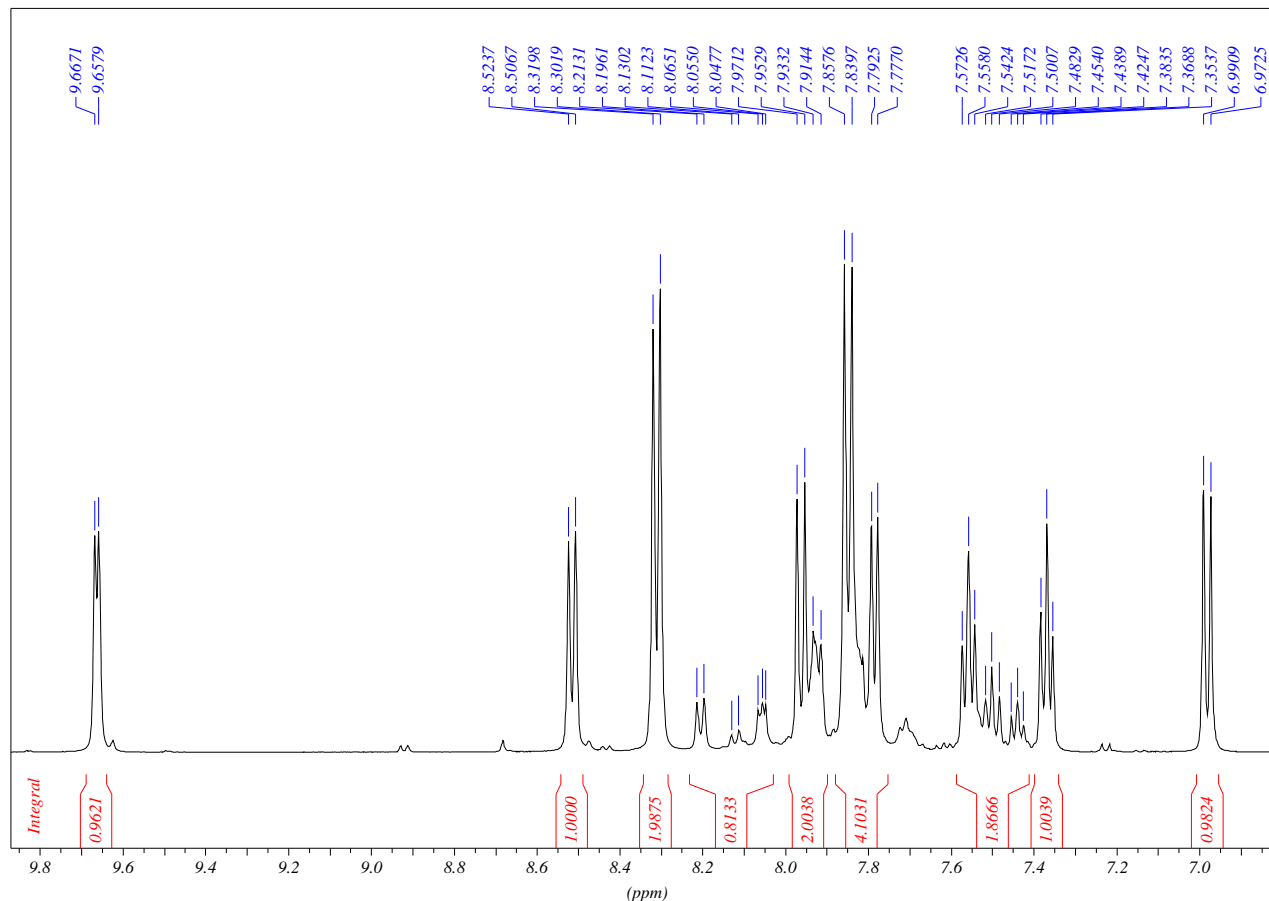
```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : vlj-m8-1
EXPNO     : 1
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   : off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   : -6
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    : -43.02 cm
Width     : 20.80 cm
XOffset   : 1.00 cm
YOffset   : 59.20 cm
Start     : 10.47 ppm
Stop      : 5.52 ppm
Offset    : 0.30 %
YScale    : 93.38 %
SR        : 5.54 Hz
vay       : 402698944.00
vby       : -1191510.50
vay_p     : 10000.00
vby_p     : 0.00
ppm_cm    : 0.24
Hz_cm     : 71.35
YVal_cm   : -9388435.00
xstart    : 9683
xstop     : 19195
xstart_p  : 0
xstop_p   : 0
NC_proc   : -6
BaseInt   : 9228402648
NormInt   : 1.400
DecoFct   : 10000
Rec       : F1
MPSF      : 1.0000000
AQ_time   : 6.4094210 sec
NUCLEUS   : off
    
```



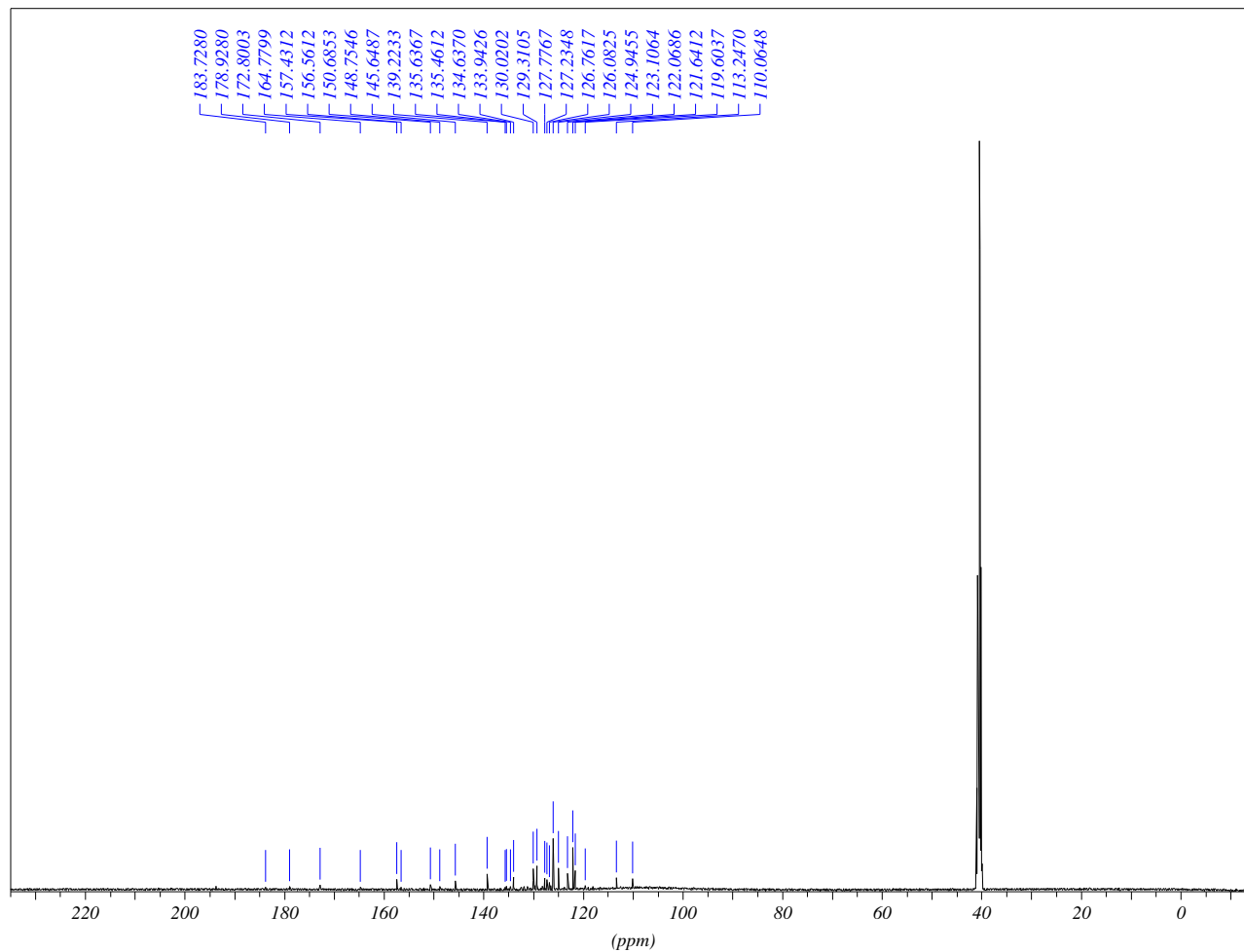
*** Current Data Parameters ***
 NAME : vj-m11
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 NUCLEUS : off
 *** Processing Parameters ***
 NC_proc : 7
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 Height : 14.18 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 3.50 cm
 Start : 235.02 ppm
 Stop : -15.03 ppm
 Offset : 0.29 %
 YScale : 100.00 %
 SR : -0.00 Hz
 way : 329099936.00
 vby : -967068.00
 way_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 12.02
 Hz_cm : 1511.85
 YVal_cm : 23276940.00
 xstart : 0
 xstop : 32768
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 7
 BaseInt : 37886545
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPFS : 1.0000000
 AQ_time : 1.0420220 sec
 vj-m11

4. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 48:



```

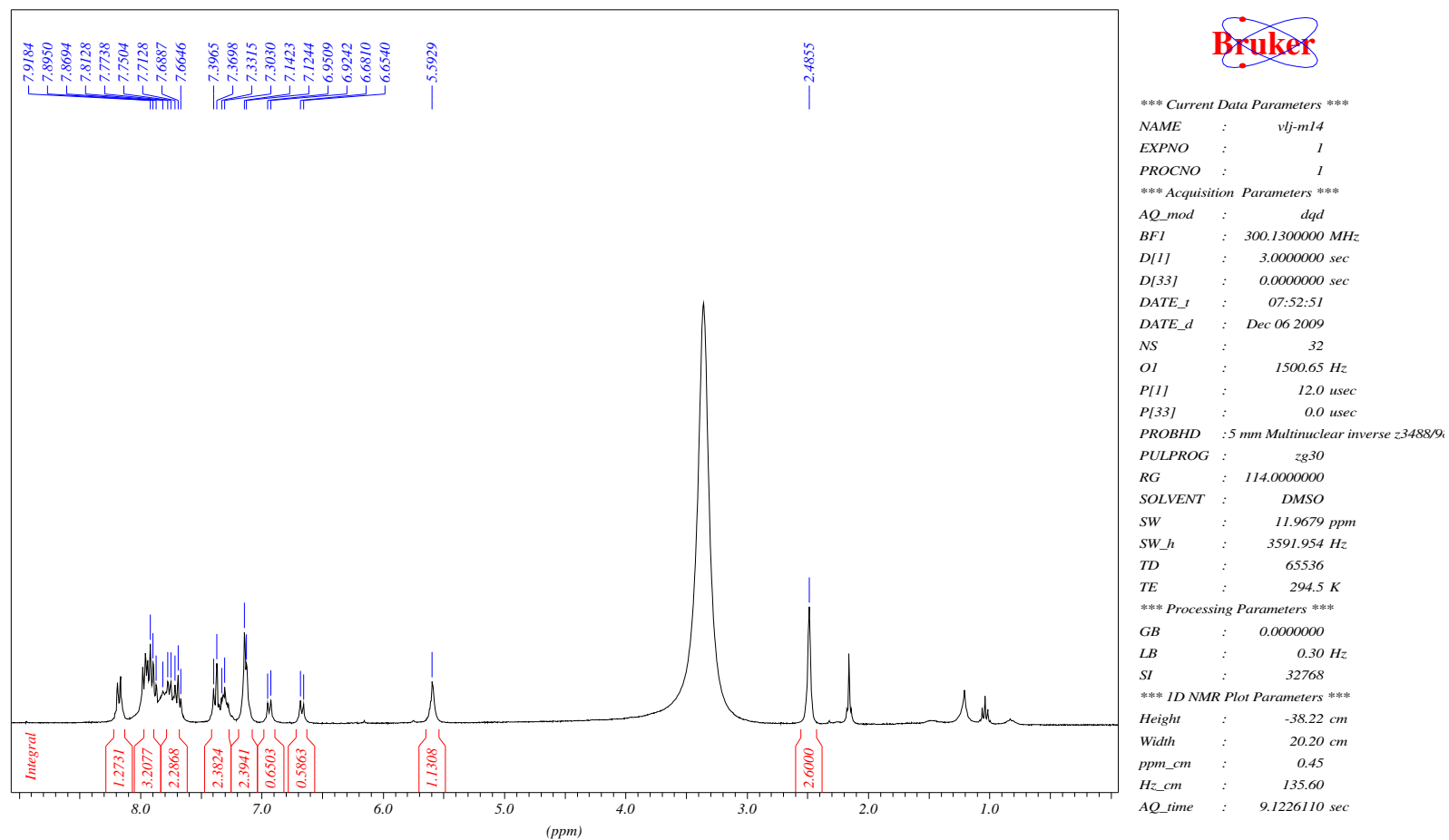
*** Current Data Parameters ***
NAME      : vlj-m11
EXPNO     : 1
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod    : dqd
BF1       : 500.1300000 MHz
D[1]      : 1.0000000 sec
DATE_1    : 02:18:19
DATE_d    : Dec 06 2009
NS        : 32
OI        : 3000.78 Hz
P[1]      : 8.3 usec
PROBHD    : 5 mm BBI 1H-BB-D Z-GRD Z8107/170
PULPROG   : zg30
RG        : 256.0000000
SOLVENT   : DMSO
SW        : 15.0110 ppm
SW_h      : 7507.508 Hz
TD        : 65536
TE        : 300.0 K
*** Processing Parameters ***
GB        : 0.0000000
LB        : 1.00 Hz
SI        : 32768
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    : 13.08 cm
Width     : 20.20 cm
ppm_cm    : 0.15
Hz_cm     : 76.08
AQ_time   : 4.3646980 sec
    
```

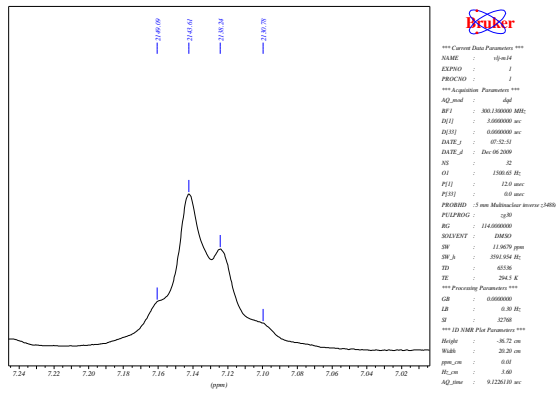
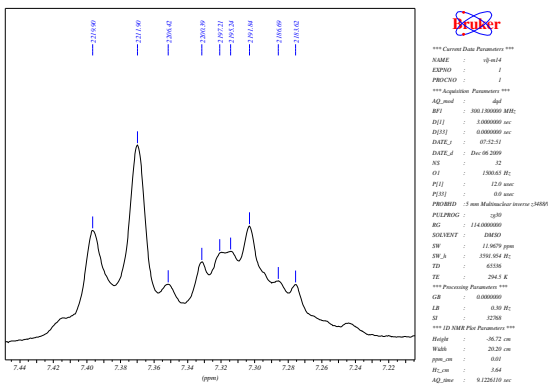
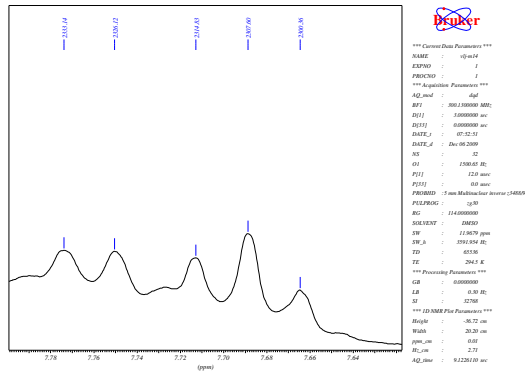
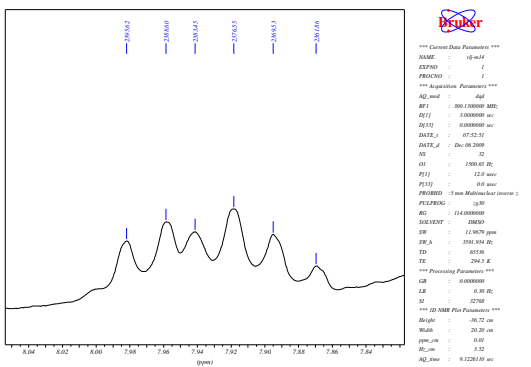
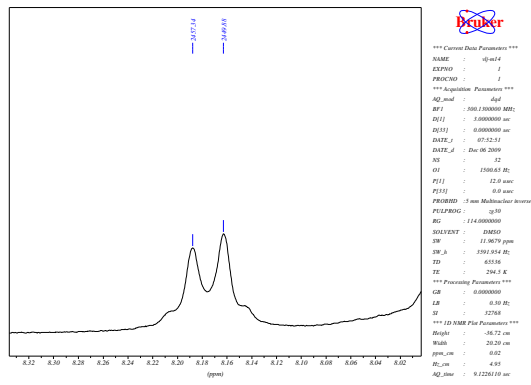
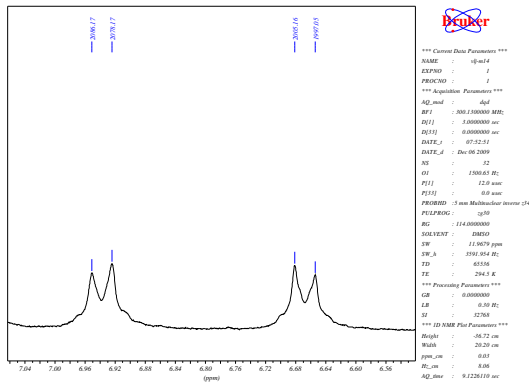



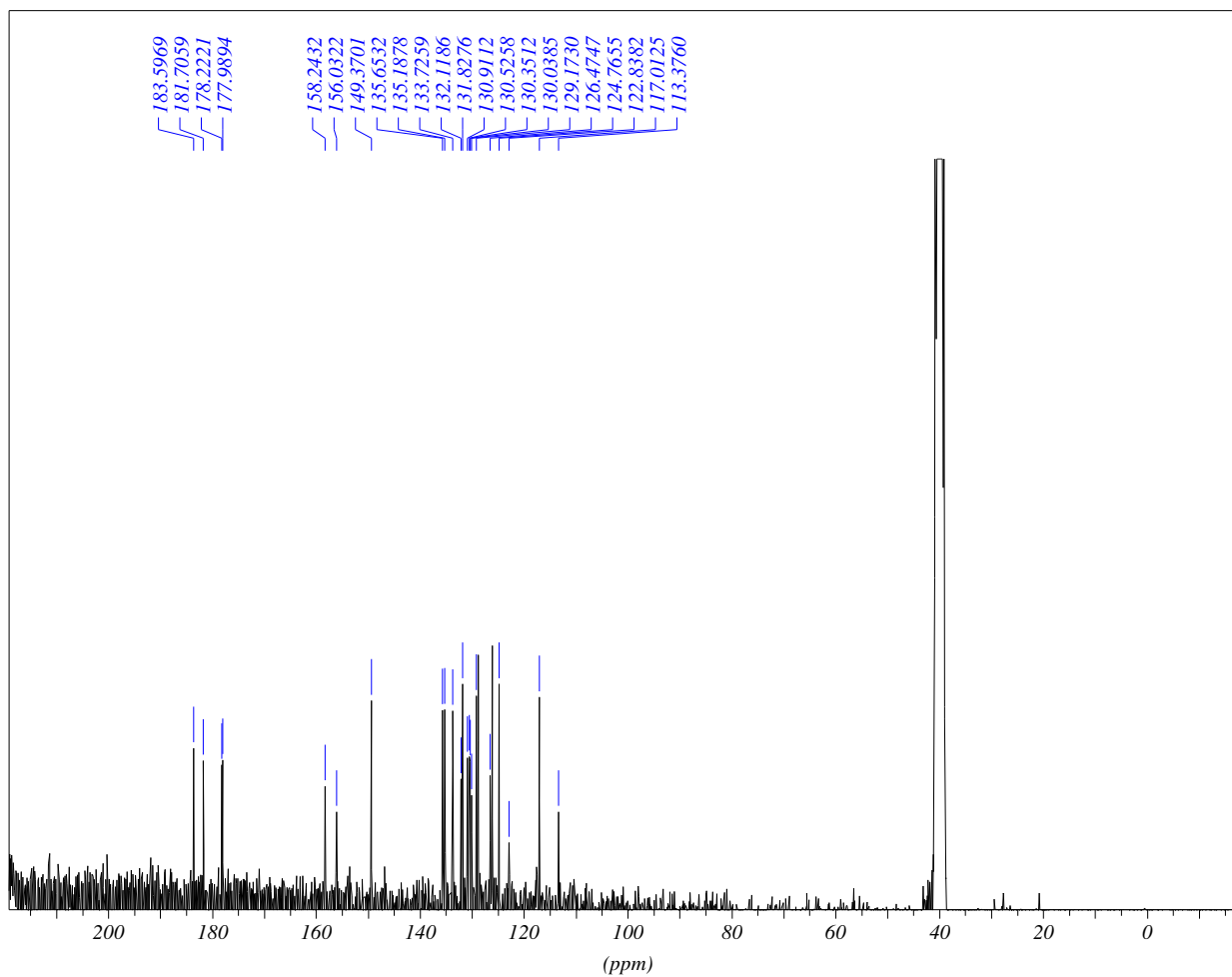
```

*** Current Data Parameters ***
NAME      :    vlj-m11
EXPNO     :         15
PROCNO    :         1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   :         off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   :         7
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    :        14.18 cm
Width     :        20.80 cm
XOffset   :         1.00 cm
YOffset   :         3.50 cm
Start     :       235.02 ppm
Stop      :       -15.03 ppm
Offset    :         0.29 %
YScale    :       100.00 %
SR        :        -0.00 Hz
vay       :    329099936.00
vby       :    -967068.00
vay_p     :     10000.00
vby_p     :         0.00
ppm_cm    :         12.02
Hz_cm     :        1511.85
YVal_cm   :    23276940.00
xstart    :         0
xstop     :        32768
xstart_p  :         0
xstop_p   :         0
NC_proc   :         7
BaseInt   :    37886545
NormInt   :         1.000
DecoFct   :    10000
Rec        :         F1
MPSF      :    1.0000000
AQ_time   :    1.0420220 sec
  
```

5. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 49:







*** Current Data Parameters ***

NAME : vlj-m14
 EXPNO : 150
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

NUCLEUS : off

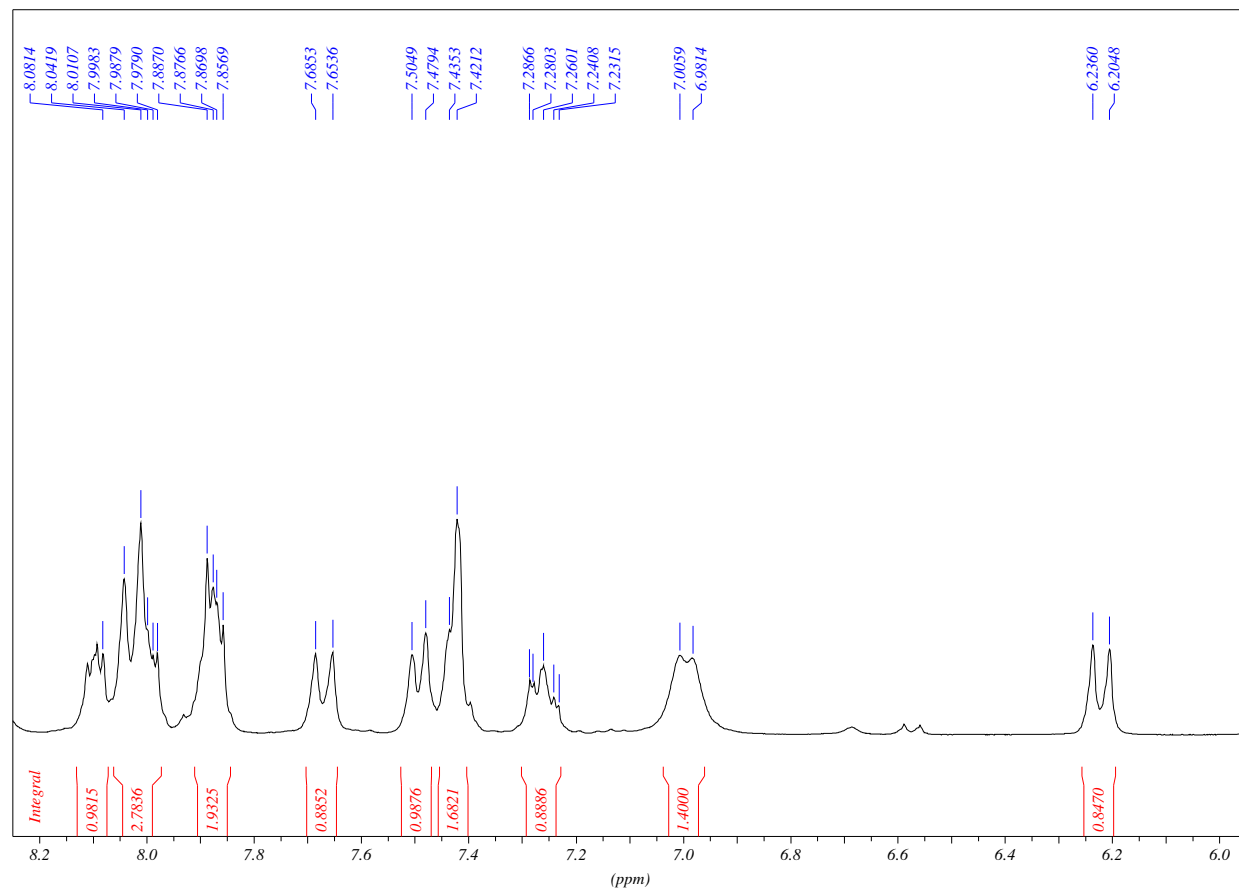
*** Processing Parameters ***

NC_proc : 8

*** ID NMR Plot Parameters ***

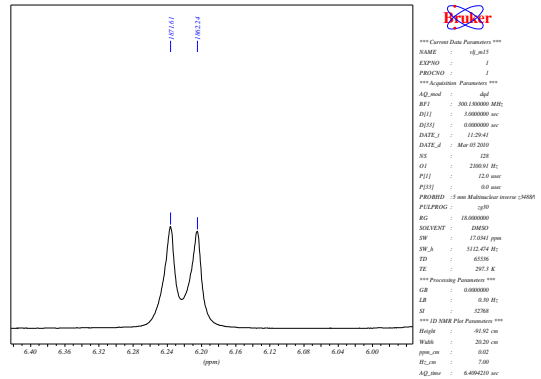
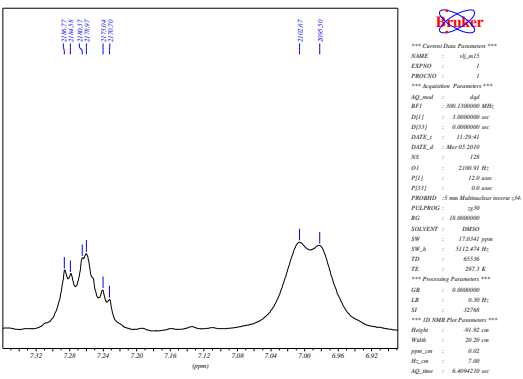
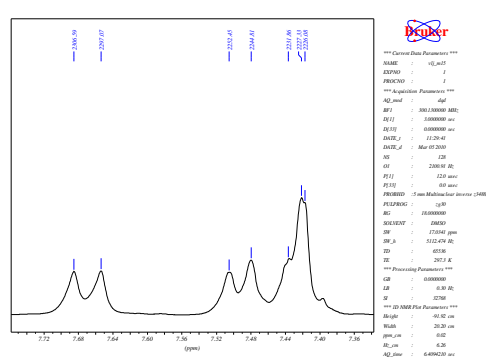
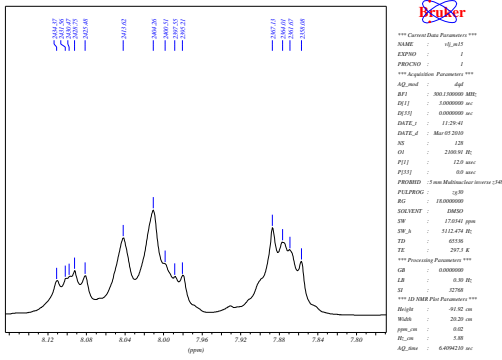
Height : -6.72 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 24.40 cm
 Start : 219.15 ppm
 Stop : -19.17 ppm
 Offset : 0.40 %
 YScale : 3.13 %
 SR : 0.00 Hz
 vay : 12296485.00
 vby : -49559.56
 vay_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 11.46
 Hz_cm : 864.69
 YVal_cm : -1837209.00
 xstart : 0
 xstop : 32768
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 8
 BaseInt : 37886545
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPSF : 1.000000
 AQ_time : 1.8219010 sec
 NUCLEUS : off

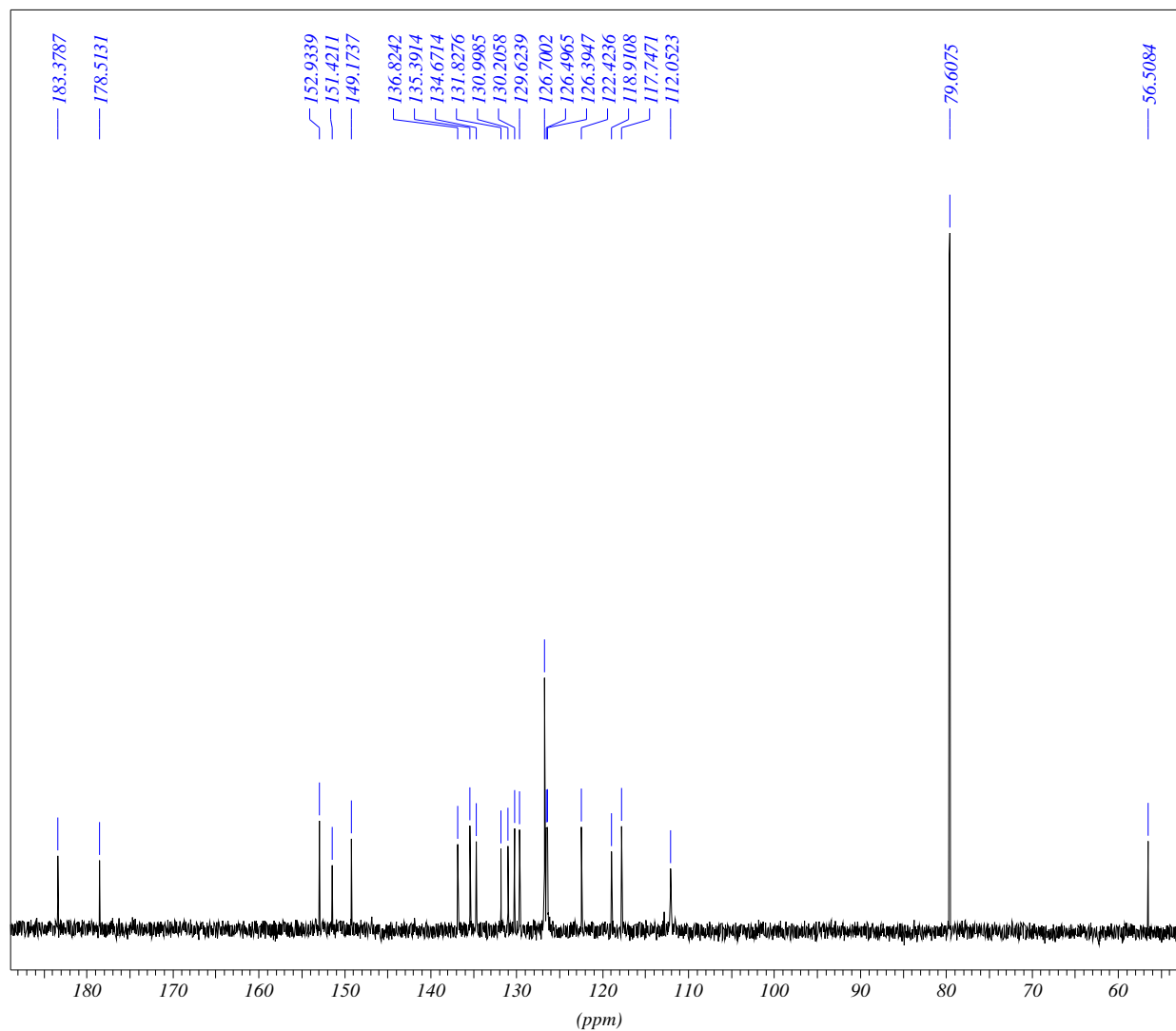
6. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o **composto 50**:



```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : vlj_m15
EXPNO     : 1
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod    : dgd
BF1       : 300.1300000 MHz
D[1]      : 3.0000000 sec
D[33]     : 0.0000000 sec
DATE_1    : 11:29:41
DATE_d    : Mar 05 2010
NS        : 128
OI        : 2100.91 Hz
P[1]      : 12.0 usec
P[33]     : 0.0 usec
PROBHD    : 5 mm Multinuclear inverse z348
PULPROG   : zg30
RG        : 18.0000000
SOLVENT   : DMSO
SW        : 17.0341 ppm
SW_h      : 5112.474 Hz
TD        : 65536
TE        : 297.3 K
*** Processing Parameters ***
GB        : 0.0000000
LB        : 0.30 Hz
SI        : 32768
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    : -93.42 cm
Width     : 20.20 cm
ppm_cm    : 0.11
Hz_cm     : 34.24
AQ_time   : 6.4094210 sec
    
```





*** Current Data Parameters ***

NAME : vlj_m15
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : qsim
 BF1 : 75.4677490 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 D[33] : 0.0000000 sec
 DATE_t : 02:58:38
 DATE_d : Mar 06 2010
 NS : 14336
 O1 : 7546.30 Hz
 P[1] : 12.5 usec
 P[33] : 0.0 usec
 PROBHD : 5 mm Multinuclear inverse z3488/98
 PULPROG : zgpg30
 RG : 32768.0000000
 SOLVENT : DMSO
 SW : 238.2980 ppm
 SW_h : 17985.612 Hz
 TD : 65536
 TE : 294.8 K

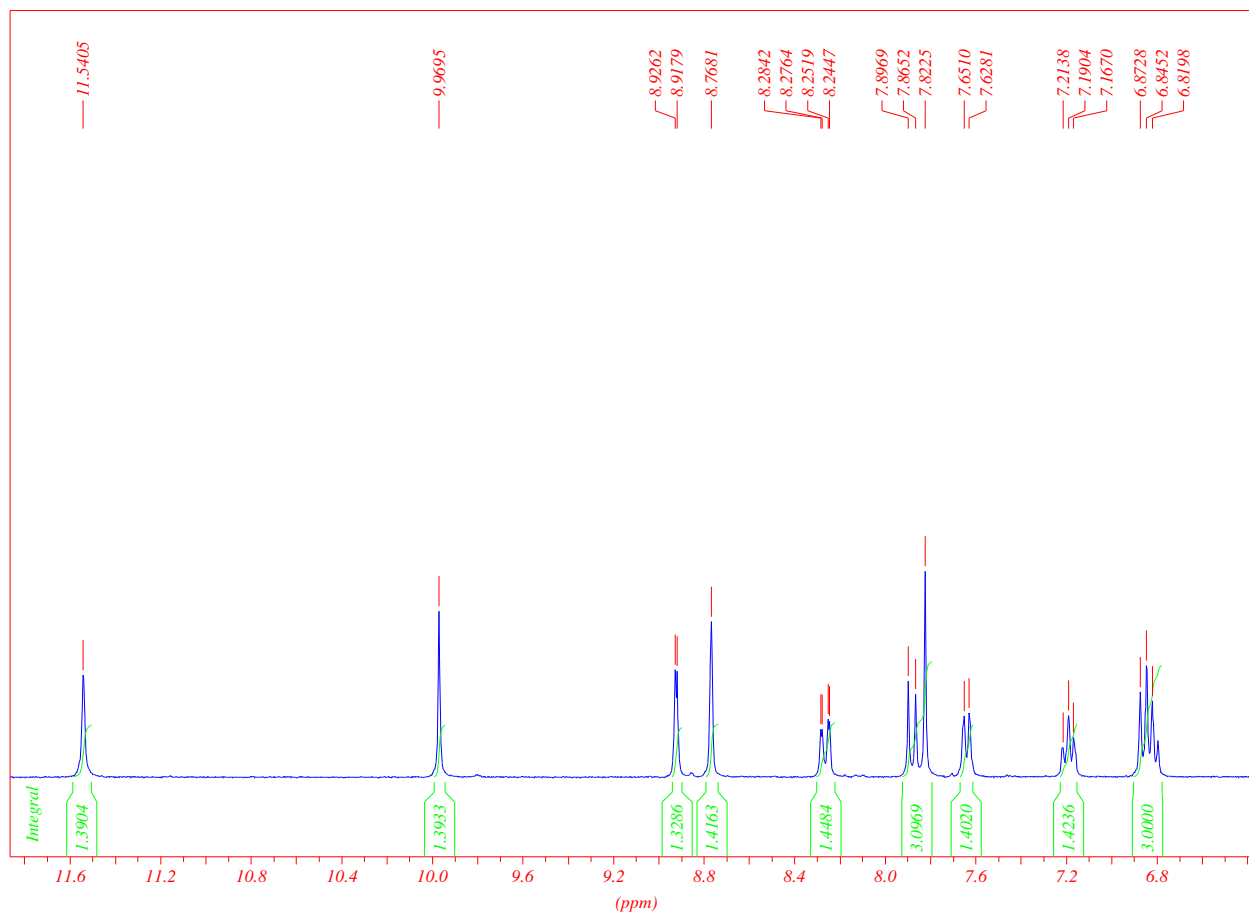
*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

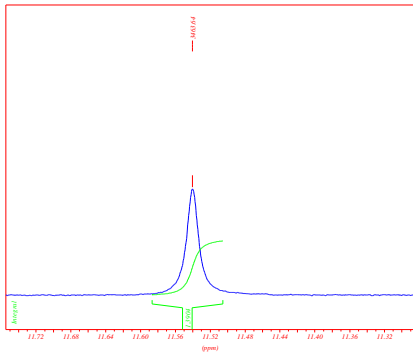
Height : -6.32 cm
 Width : 20.20 cm
 ppm_cm : 6.79
 Hz_cm : 512.06
 AQ_time : 1.8219010 sec

7. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 52:



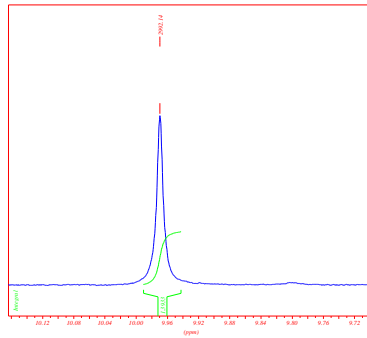
```

*** Current Data Parameters ***
NAME      :   vlj-m17
EXPNO     :       1
PROCNO    :       1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   :     off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   :      -3
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    :   -95.42 cm
Width     :   20.80 cm
XOffset   :     1.00 cm
YOffset   :   111.60 cm
Start     :    11.86 ppm
Stop      :     6.33 ppm
Offset    :     0.77 %
YScale    :     6.93 %
SR        :     7.44 Hz
vay       :  37550984.00
vby       :  -290238.00
vay_p     :   10000.00
vby_p     :     0.00
ppm_cm    :     0.27
Hz_cm     :    79.85
YVal_cm   :  -396575.38
xstart    :     6978
xstop     :    17623
xstart_p  :     0
xstop_p   :     0
NC_proc   :      -3
BaseInt   :  489165903
NormInt   :     3.000
DecoFct   :   10000
Rec       :     F1
MPSF     :  1.0000000
AQ_time   :   6.4094210 sec
NUCLEUS   :     off
    
```



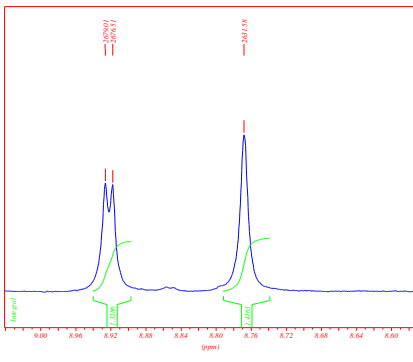
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 11.75 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



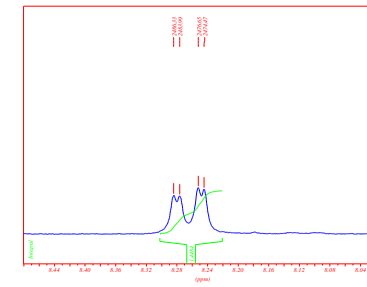
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 6.99 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



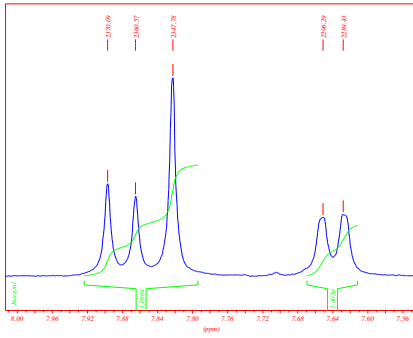
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 8.57 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



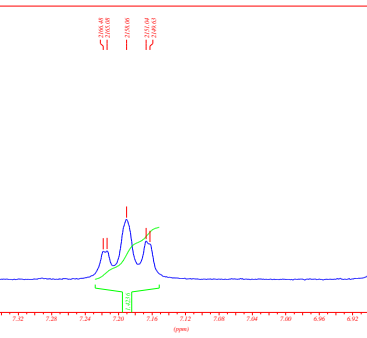
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 8.00 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



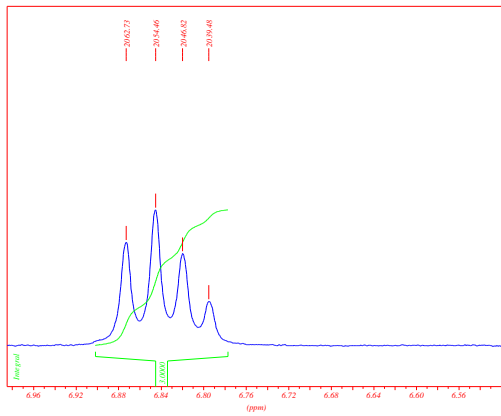
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 8.01 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



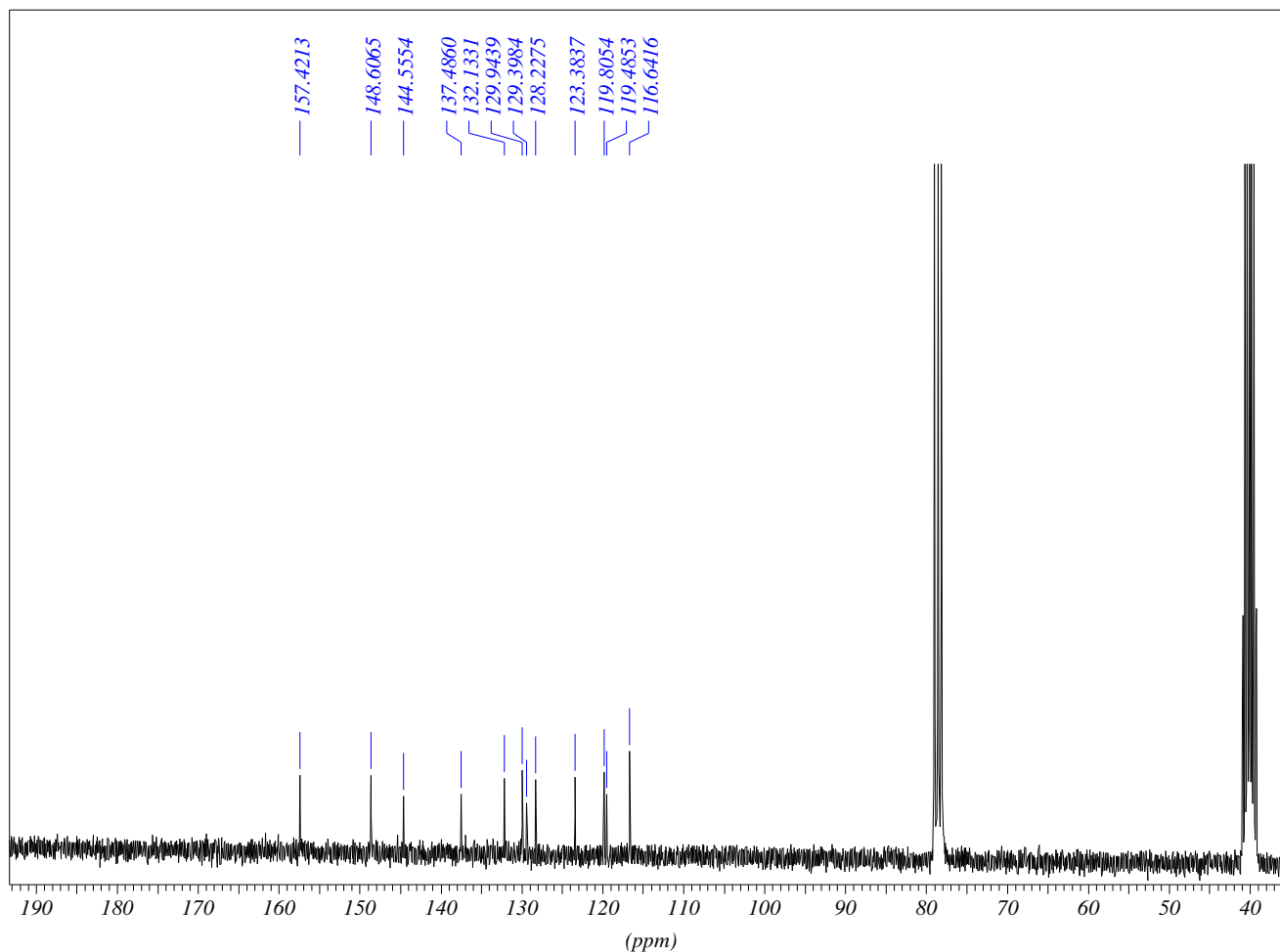
```

*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 7.00 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



```

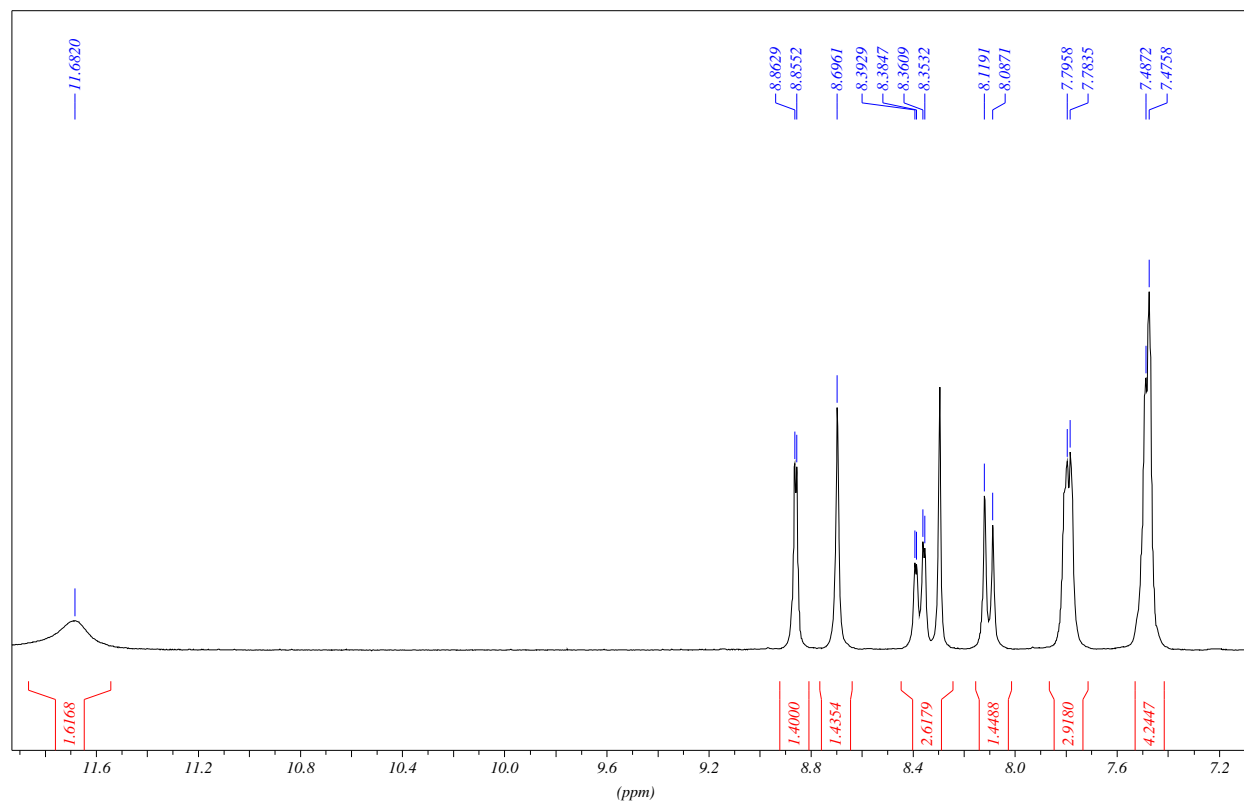
*** Current Data Parameters ***
NAME : 10-ml-7
EXPNO : 1
PROCNO : 1
NUCLEUS : 1
ACQUISITION PARAMETERS ***
Processing Parameters ***
NC_prc : 0
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height : 95.42 cm
Width : 20.80 cm
XOffset : 1.00 cm
Start : 111.80 cm
Stop : 6.99 ppm
Offset : 2.10 %
FScale : 2.53 %
SR : 7.44 Hz
vcv : 11521762.00
vbr : -290237.50
vbr_p : 10000.00
vbr_fm : 0.00
ppm_fm : 0.02
Hz_fm : 6.78
F1st_fm : -144791.66
start : 17269
comp : 8094
xstart_p : 0
xcomp_p : 0
NC_prc : 0
Number : 489165903
DenoFr : 10000
Ref : F1
MPSF : 1.0000000
AQ_time : 6.4094210 sec
NUCLEUS : 1
  
```



*** Current Data Parameters ***

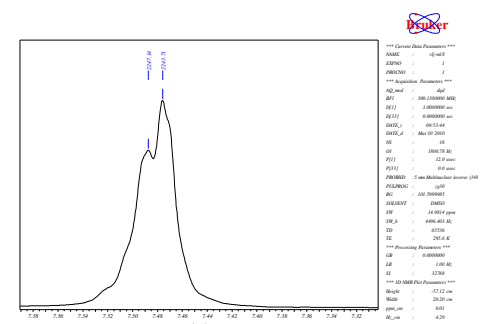
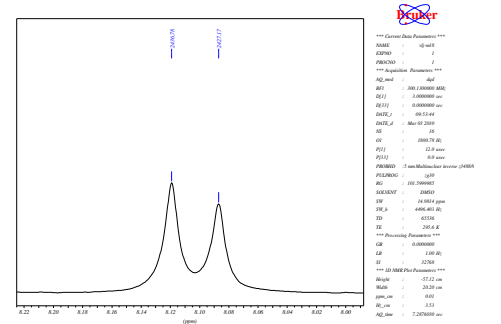
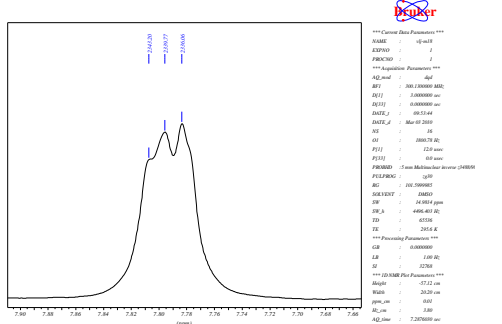
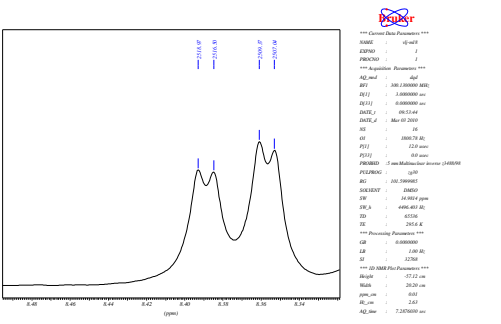
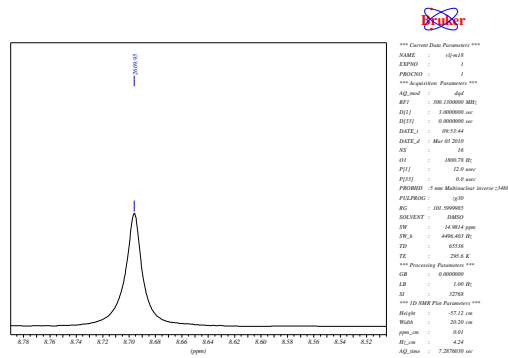
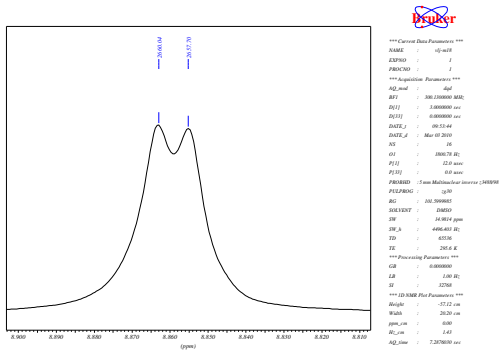
NAME : vlj-m17
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 NUCLEUS : off
 *** Processing Parameters ***
 NC_proc : 5
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 Height : -6.72 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 24.40 cm
 Start : 193.34 ppm
 Stop : 34.73 ppm
 Offset : 4.56 %
 YScale : 35.38 %
 SR : 0.00 Hz
 vay : 155716640.00
 vby : -7443091.50
 vay_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 7.63
 Hz_cm : 575.48
 YVal_cm : -24279722.00
 xstart : 3549
 xstop : 25357
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 5
 BaseInt : 37886545
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPSF : 1.0000000
 AQ_time : 1.8219010 sec
 NUCLEUS : off

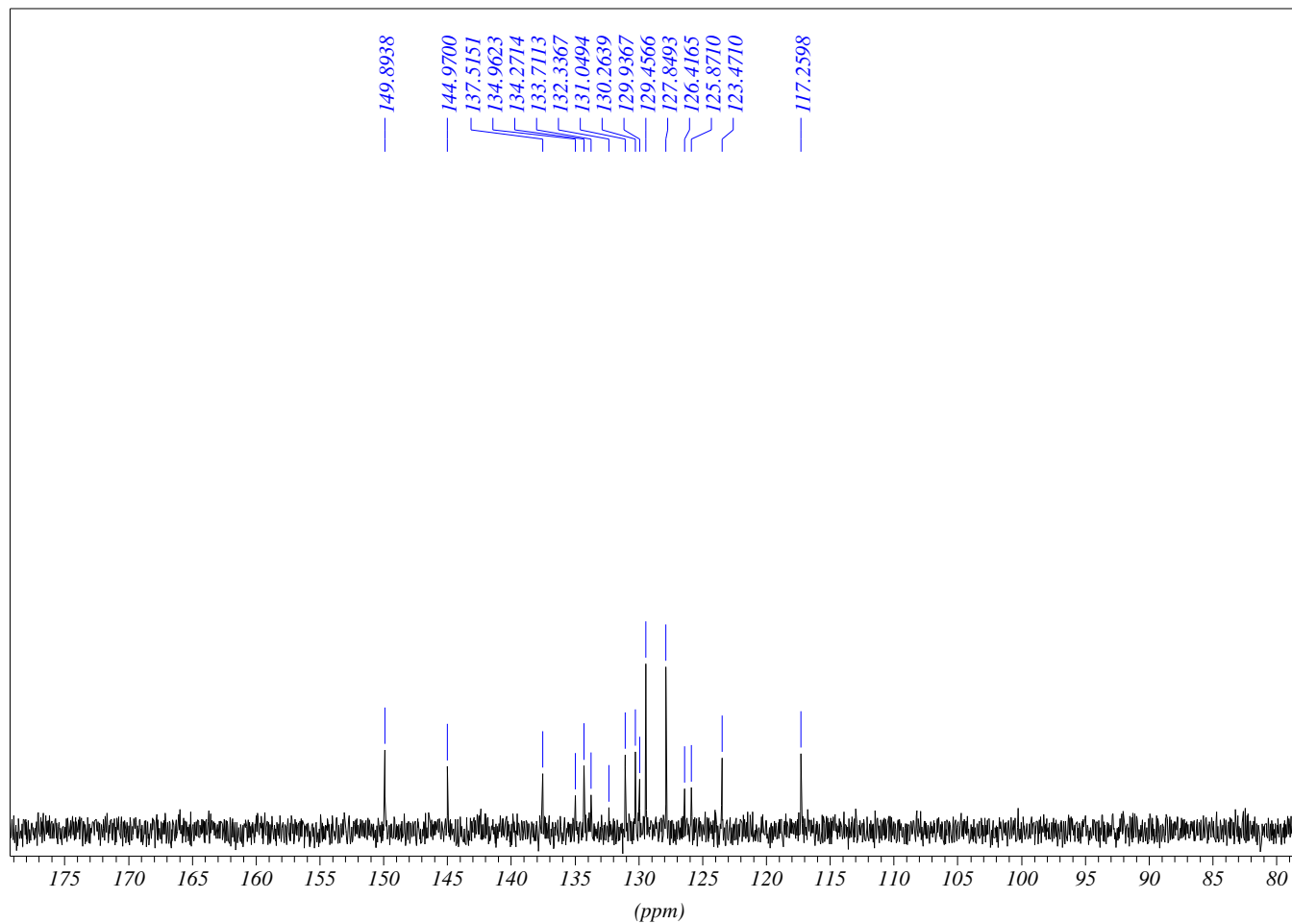
8. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o **composto 53**:



```

*** Current Data Parameters ***
NAME       : vlj-m18
EXPNO     : 1
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
AQ_mod    : dqd
BF1       : 300.1300000 MHz
D[1]      : 3.0000000 sec
D[33]     : 0.0000000 sec
DATE_1    : 09:53:44
DATE_d    : Mar 03 2010
NS        : 16
OI        : 1800.78 Hz
P[1]      : 12.0 usec
P[33]     : 0.0 usec
PROBHD    : 5 mm Multinuclear inverse z348
PULPROG   : zg30
RG        : 101.5999985
SOLVENT   : DMSO
SW        : 14.9814 ppm
SW_h      : 4496.403 Hz
TD        : 65536
TE        : 295.6 K
*** Processing Parameters ***
GB        : 0.0000000
LB        : 1.00 Hz
SI        : 32768
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    : -58.62 cm
Width     : 20.20 cm
ppm_cm    : 0.24
Hz_cm     : 72.71
AQ_time   : 7.2876030 sec
    
```





*** Current Data Parameters ***

NAME : rcs_m18
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

NUCLEUS : off

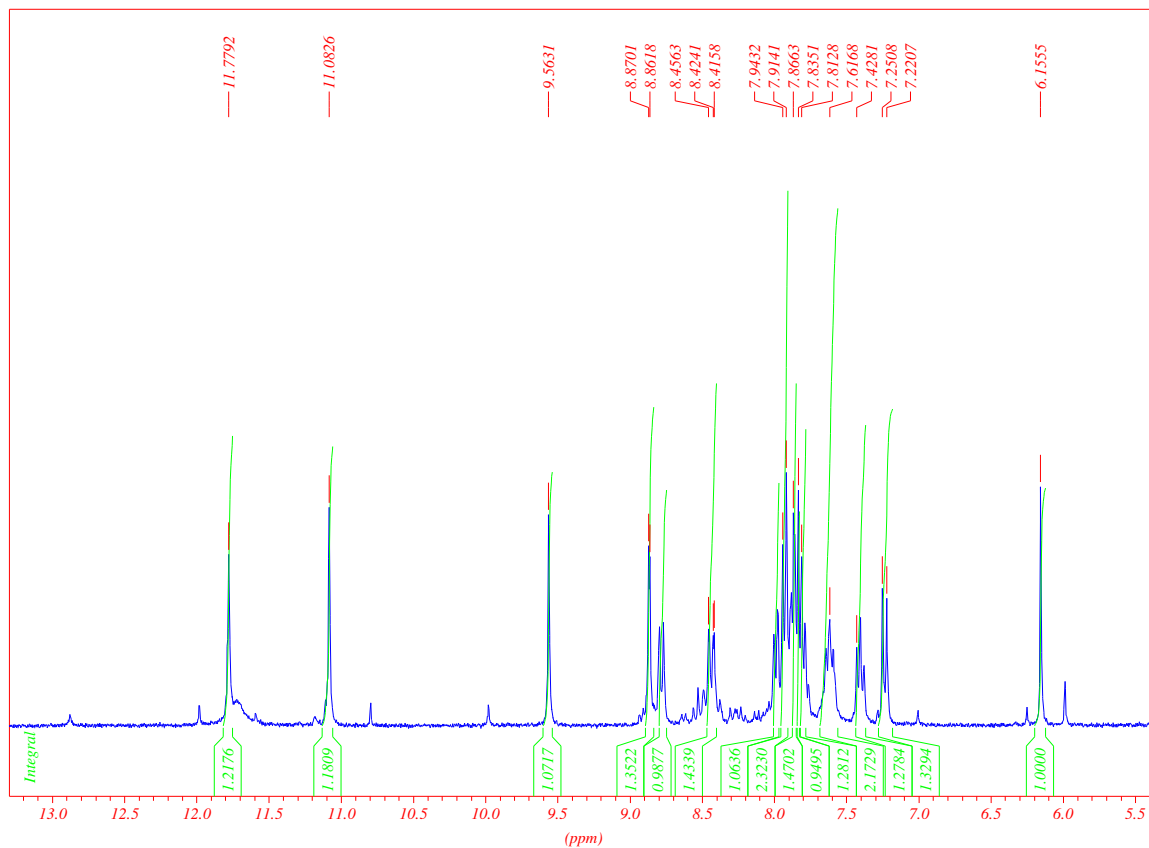
*** Processing Parameters ***

NC_proc : 4

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : -6.72 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 24.40 cm
 Start : 179.30 ppm
 Stop : 77.48 ppm
 Offset : 3.19 %
 YScale : 30.69 %
 SR : 0.00 Hz
 vay : 96121552.00
 vby : -3172108.50
 vay_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 4.89
 Hz_cm : 369.41
 YVal_cm : -14775842.00
 xstart : 5480
 xstop : 19479
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 4
 BaseInt : 100
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPSF : 1.000000
 AQ_time : 1.8219010 sec
 NUCLEUS : off

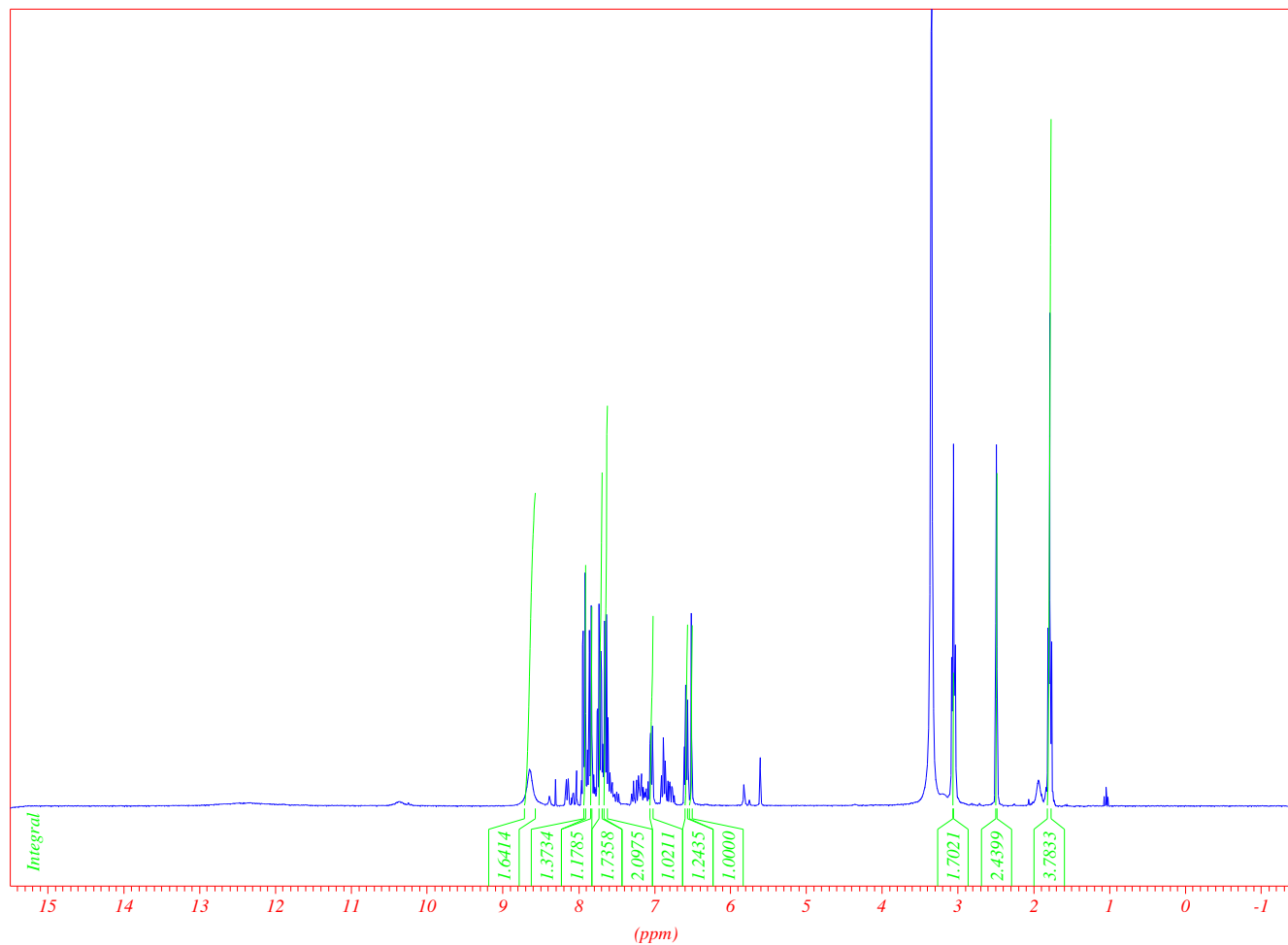
9. Espectro de RMN de ^1H para o **composto 54**:



```

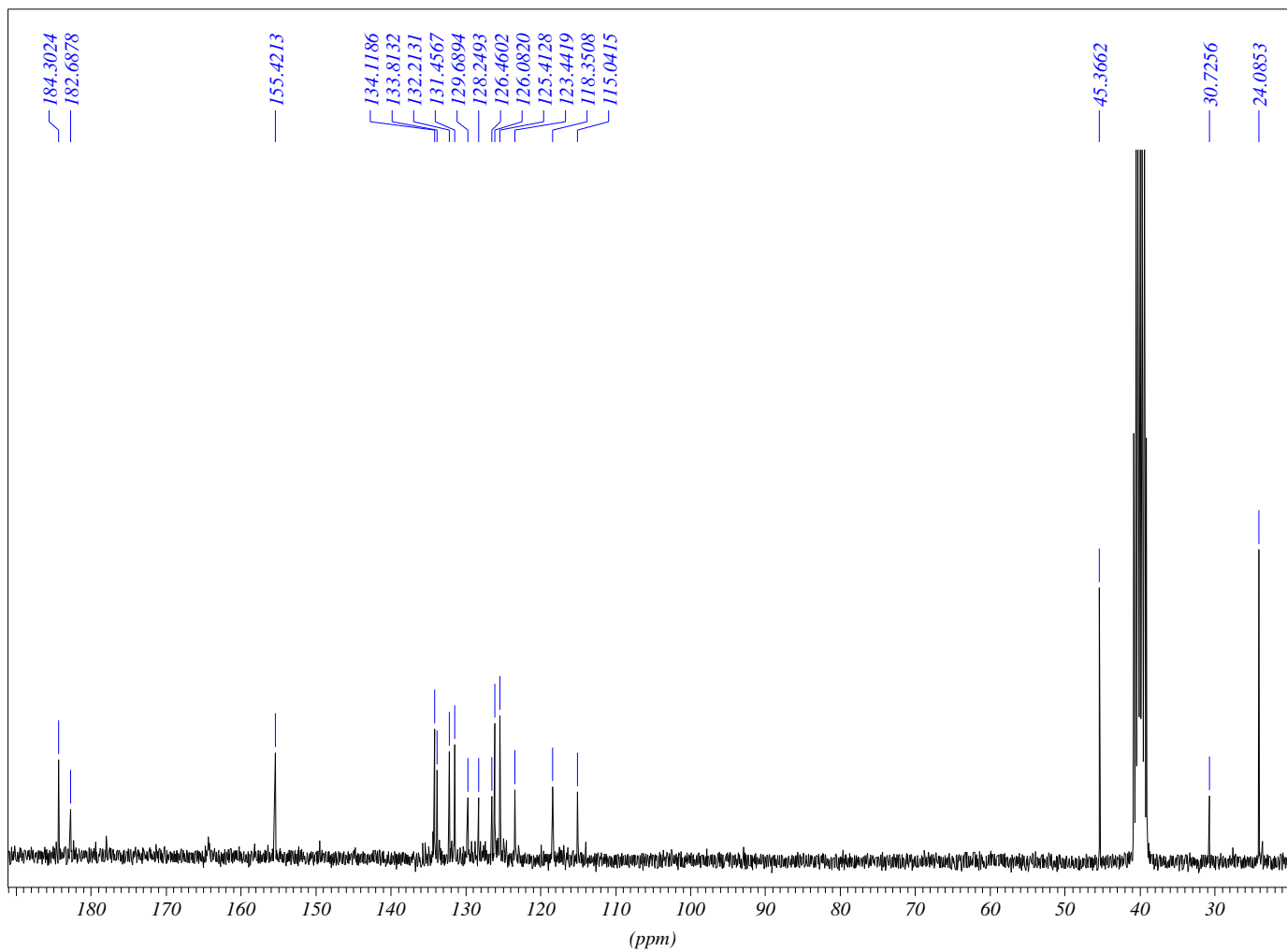
*** Current Data Parameters ***
NAME      : rcs_m19
EXPNO     : 1
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   : off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   : -4
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    : -70.22 cm
Width     : 20.80 cm
XOffset   : 1.00 cm
YOffset   : 86.40 cm
Start     : 13.30 ppm
Stop      : 5.34 ppm
Offset    : 0.26 %
YScale    : 6.12 %
SR        : 5.54 Hz
vay       : 18878600.00
vby       : -49787.63
vay_p     : 10000.00
vby_p     : 0.00
ppm_cm    : 0.38
Hz_cm     : 114.80
YVal_cm   : -269558.34
xstart    : 4231
xstop     : 19536
xstart_p  : 0
xstop_p   : 0
NC_proc   : -4
Baselnt   : 180956842
NormInt   : 1.000
DecoFct   : 10000
Rec        : F1
MPSF      : 1.0000000
AQ_time   : 6.4094210 sec
NUCLEUS   : off
    
```


10. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **56**:



```

*** Current Data Parameters ***
NAME      :   rcs_m20
EXPNO     :       1
PROCNO    :       1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   :     off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   :      -5
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    :   -62.52 cm
Width     :    20.80 cm
XOffset   :     1.00 cm
YOffset   :    78.70 cm
Start     :    15.50 ppm
Stop      :    -1.54 ppm
Offset    :     0.36 %
YScale    :   100.00 %
SR        :     5.54 Hz
vay       :  389029568.00
vby       : -1391669.00
vay_p     :   10000.00
vby_p     :     0.00
ppm_cm    :     0.82
Hz_cm     :    245.79
YVal_cm   : -6244741.50
xstart    :     0
xstop     :    32768
xstart_p  :     0
xstop_p   :     0
NC_proc   :      -5
BaseInt   :  1748265907
NormInt   :     1.000
DecoFct   :   10000
Rec       :     F1
MPSF      :   1.0000000
AQ_time   :   6.4094210 sec
NUCLEUS   :     off
    
```

*** Current Data Parameters ***

NAME : rcs_m20
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

NUCLEUS : off

*** Processing Parameters ***

NC_proc : 6

*** ID NMR Plot Parameters ***

Height : -6.72 cm

Width : 20.80 cm

XOffset : 1.00 cm

YOffset : 24.40 cm

Start : 191.12 ppm

Stop : 18.92 ppm

Offset : 4.66 %

YScale : 24.40 %

SR : 0.00 Hz

vay : 105220120.00

vby : -5144757.00

vay_p : 10000.00

vby_p : 0.00

ppm_cm : 8.28

Hz_cm : 624.77

YVal_cm : -16423345.00

xstart : 3855

xstop : 27531

xstart_p : 0

xstop_p : 0

NC_proc : 6

BaseInt : 37886545

NormInt : 1.000

DecoFct : 10000

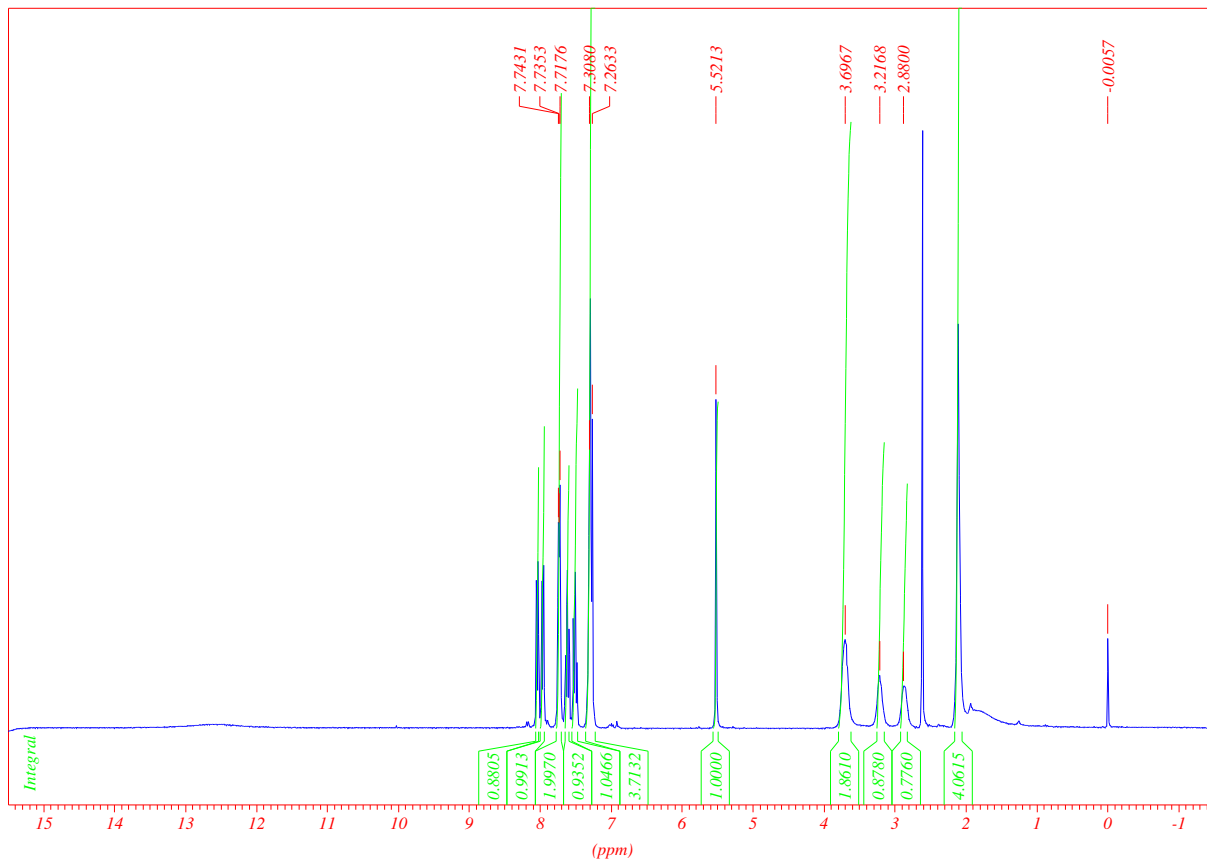
Rec : F1

MPSF : 1.0000000

AQ_time : 1.8219010 sec

NUCLEUS : off

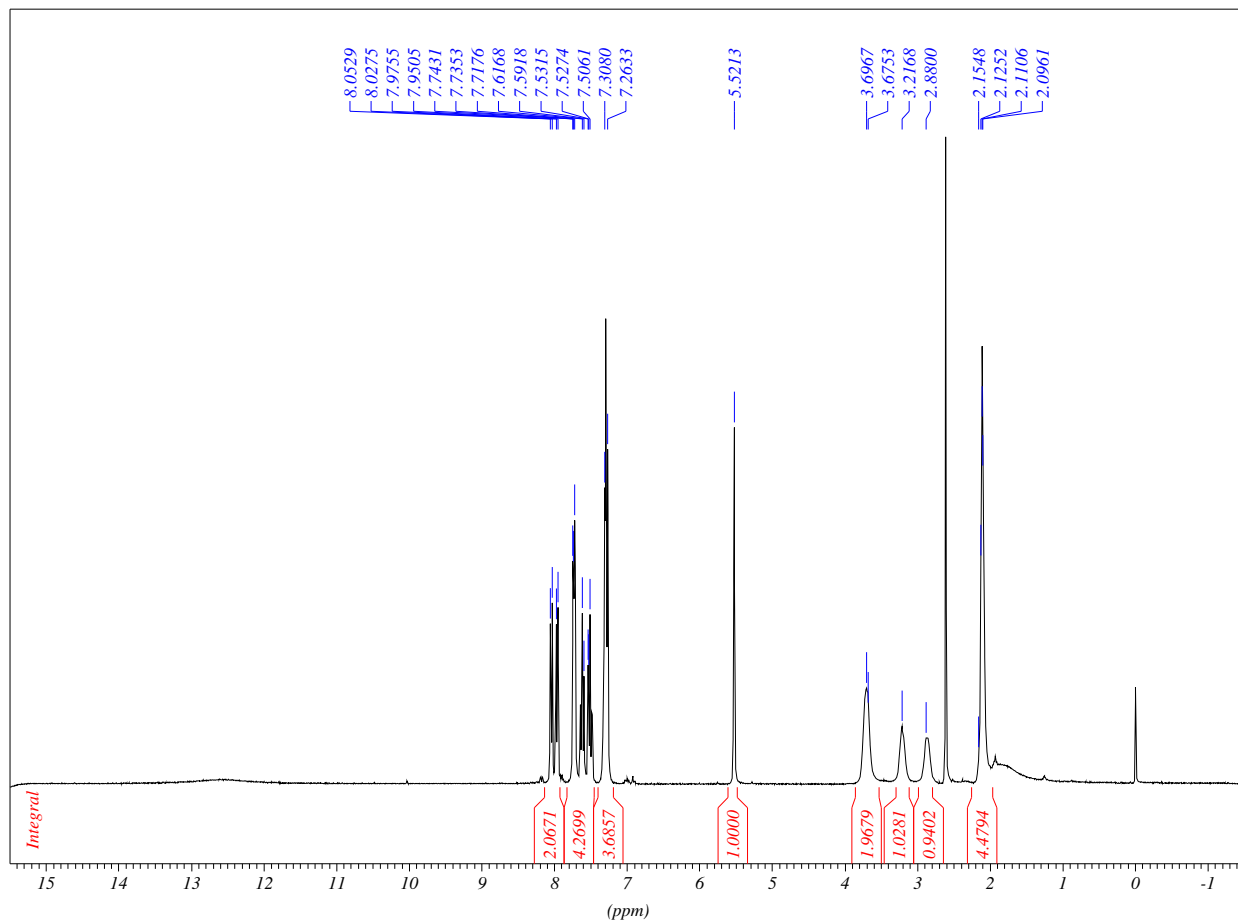
11. Espectro de RMN de ^1H para o composto 57:



```

*** Current Data Parameters ***
NAME      :   vlj-m2-1
EXPNO     :       1
PROCNO    :       1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS   :      off
*** Processing Parameters ***
NC_proc   :      -6
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height    :    -43.02 cm
Width     :     20.80 cm
XOffset   :      1.00 cm
YOffset   :     59.20 cm
Start     :     15.50 ppm
Stop      :     -1.54 ppm
Offset    :      0.48 %
YScale    :    100.00 %
SR        :      5.54 Hz
vay       :   410120128.00
vby       :  -1996020.00
vay_p     :   10000.00
vby_p     :      0.00
ppm_cm    :      0.82
Hz_cm     :     245.79
YVal_cm   :  -9579641.00
xstart    :      0
xstop     :    32768
xstart_p  :      0
xstop_p   :      0
NC_proc   :      -6
BaseInt   :  5829406558
NormInt   :      1.000
DecoFct   :    10000
Rec       :      F1
MPSF     :   1.0000000
AQ_time   :   6.4094210 sec
NUCLEUS   :      off
    
```


12. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C para o **composto 58**:



*** Current Data Parameters ***

NAME : vlj-m2-1
 EXPNO : 1
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

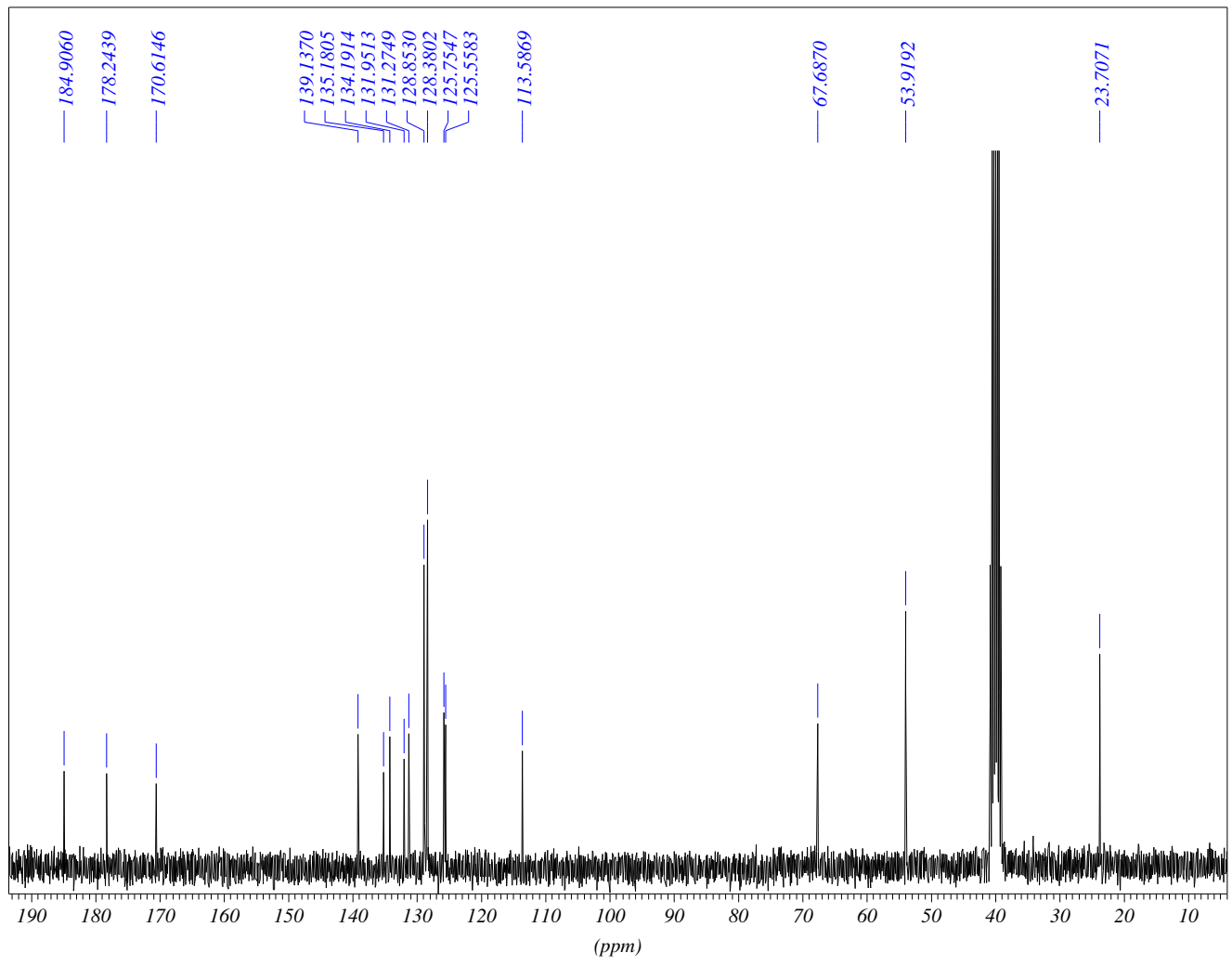
AQ_mod : dgd
 BF1 : 300.1300000 MHz
 D[1] : 3.0000000 sec
 D[33] : 0.0000000 sec
 DATE_t : 09:12:54
 DATE_d : Mar 30 2010
 NS : 16
 O1 : 2100.91 Hz
 P[1] : 12.0 usec
 P[33] : 0.0 usec
 PROBHD : 5 mm Multinuclear inverse z3488/
 PULPROG : zg30
 RG : 114.0000000
 SOLVENT : CDCl3
 SW : 17.0341 ppm
 SW_h : 5112.474 Hz
 TD : 65536
 TE : 297.8 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
 LB : 0.30 Hz
 SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : -42.62 cm
 Width : 20.20 cm
 ppm_cm : 0.84
 Hz_cm : 253.09
 AQ_time : 6.4094210 sec



*** Current Data Parameters ***

NAME : rcs_m22
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

NUCLEUS : off

*** Processing Parameters ***

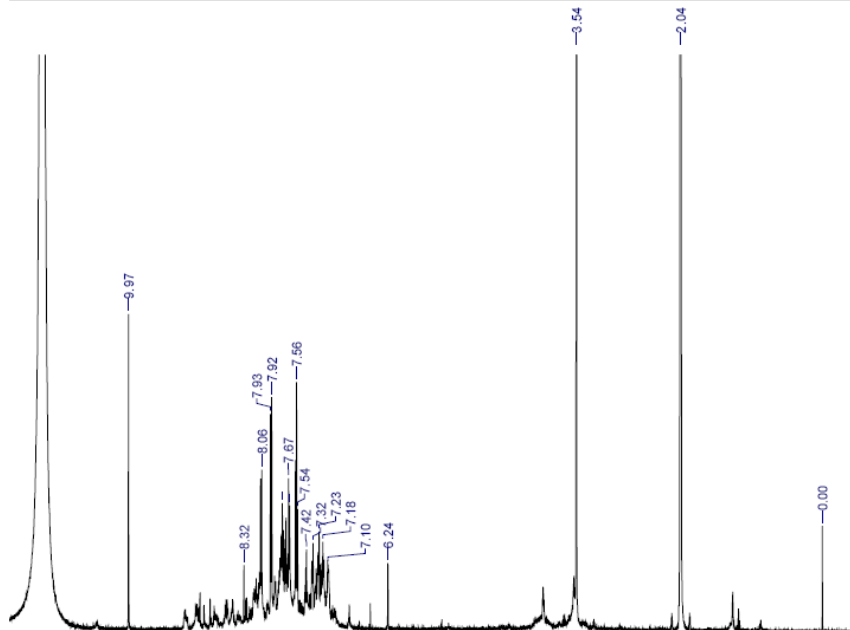
NC_proc : 3

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : -6.72 cm
 Width : 20.80 cm
 XOffset : 1.00 cm
 YOffset : 24.40 cm
 Start : 193.55 ppm
 Stop : 3.96 ppm
 Offset : 4.50 %
 YScale : 34.41 %
 SR : 0.00 Hz
 vay : 130034240.00
 vby : -6131512.50
 vay_p : 10000.00
 vby_p : 0.00
 ppm_cm : 9.11
 Hz_cm : 687.86
 YVal_cm : -20262760.00
 xstart : 3521
 xstop : 29588
 xstart_p : 0
 xstop_p : 0
 NC_proc : 3
 BaseInt : 37886545
 NormInt : 1.000
 DecoFct : 10000
 Rec : F1
 MPSF : 1.0000000
 AQ_time : 1.8219010 sec
 NUCLEUS : off

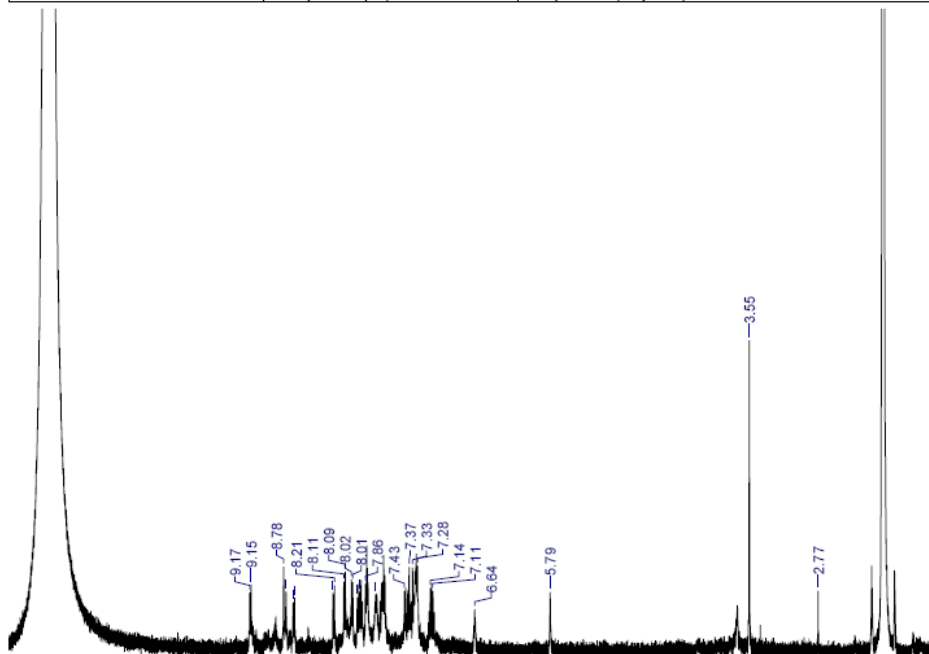
13. Espectro de RMN de ^1H para o **composto 60**:

Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco	
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDO\FIDS\FID's\23	
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	1H	Number of Transients
Original Points Count	36233	Points Count	65536	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97	Temperature (degree C)
				27.000



14. Espectro de RMN de ^1H para o **composto 61**:

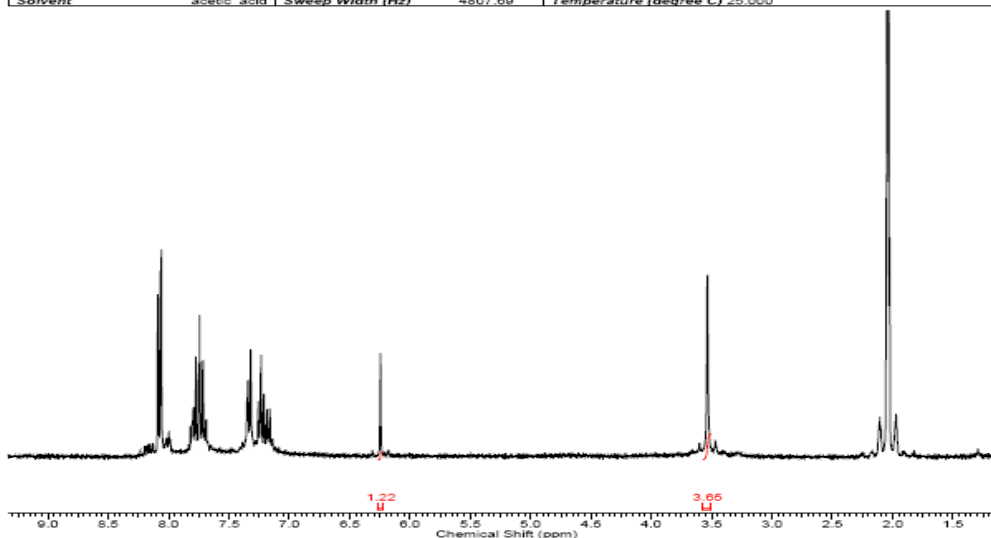
Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco	
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDO\FIDS\FID's\23	
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	1H	Number of Transients
Original Points Count	36233	Points Count	65536	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97	Temperature (degree C)
				27.000



15. Espectro de RMN de ^1H para o composto 62:

21 Jul 2010

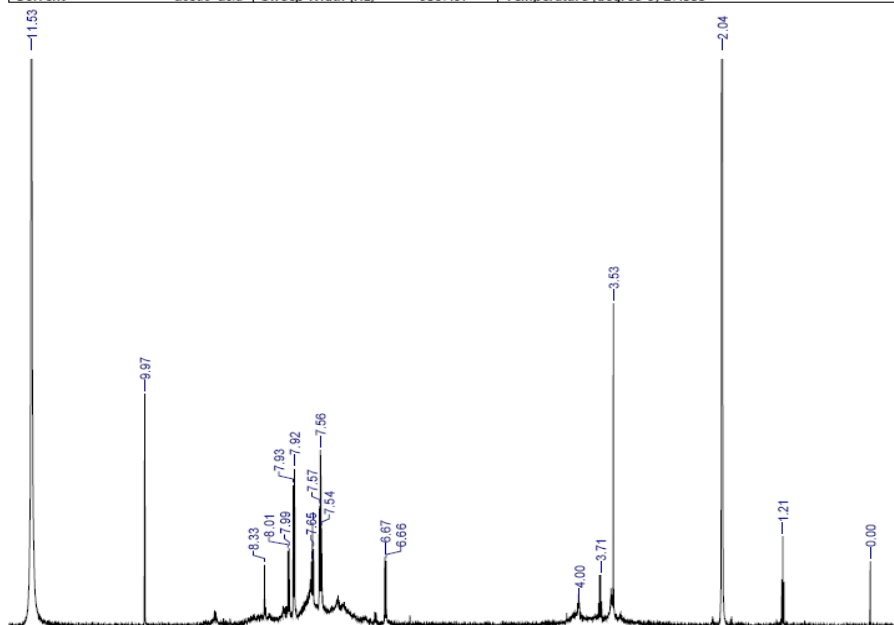
Acquisition Time (sec)	4.0000	Comment	Emanuely/Vitor	
Date	May 7 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\espectros\22	
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	19231	Points Count	32768	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	4807.69	Temperature (degree C)
			25.000	



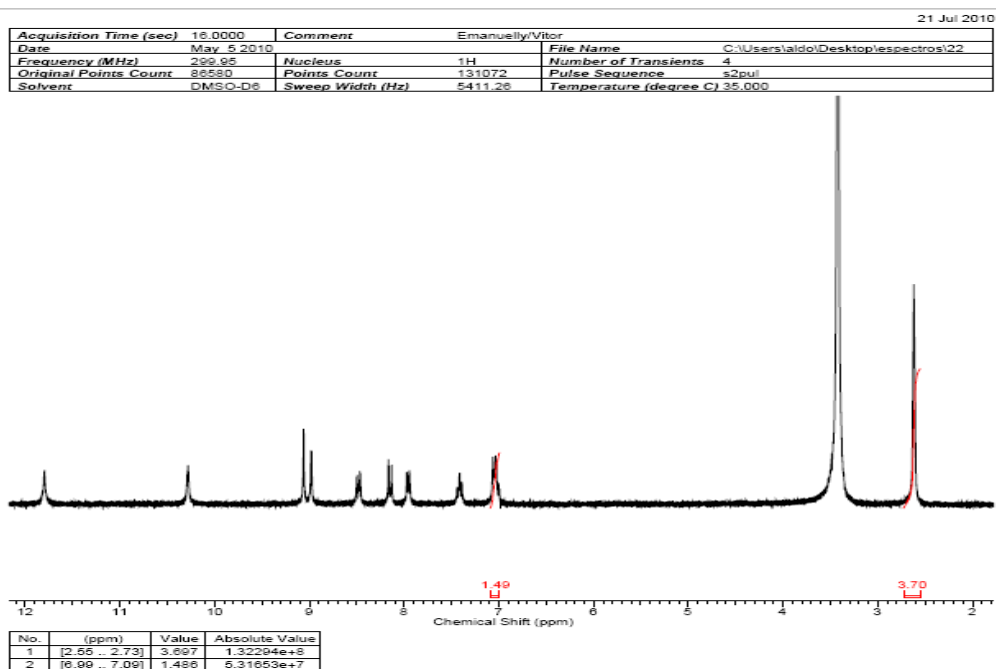
No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[3.50 .. 3.57]	3.647	9.06382e+7
2	[6.23 .. 6.26]	1.222	3.03676e+7

16. Espectro de RMN de ^1H para o composto 63:

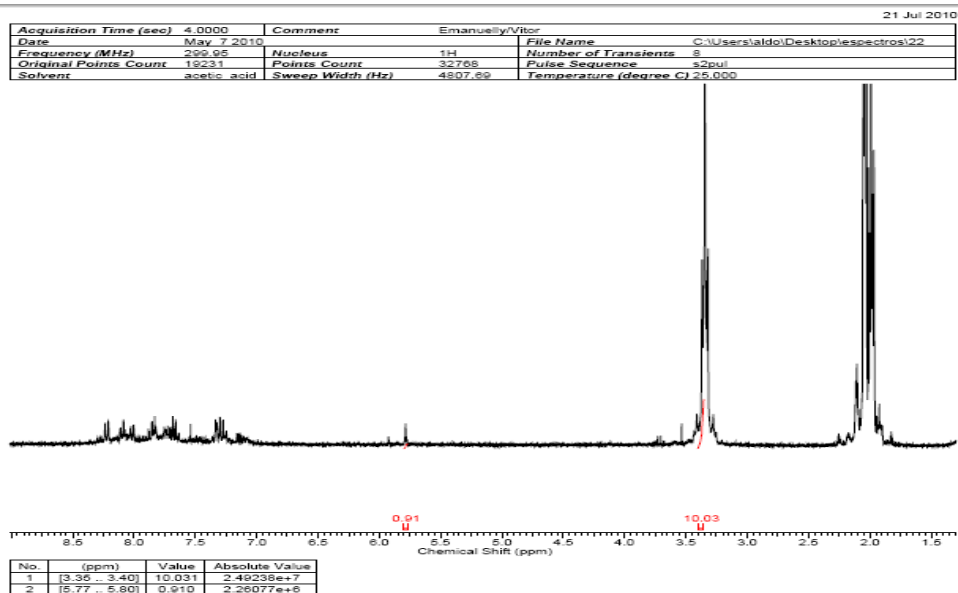
Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco	
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDO\FIDS\FID's\23	
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	36233	Points Count	65536	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97	Temperature (degree C)
			27.000	



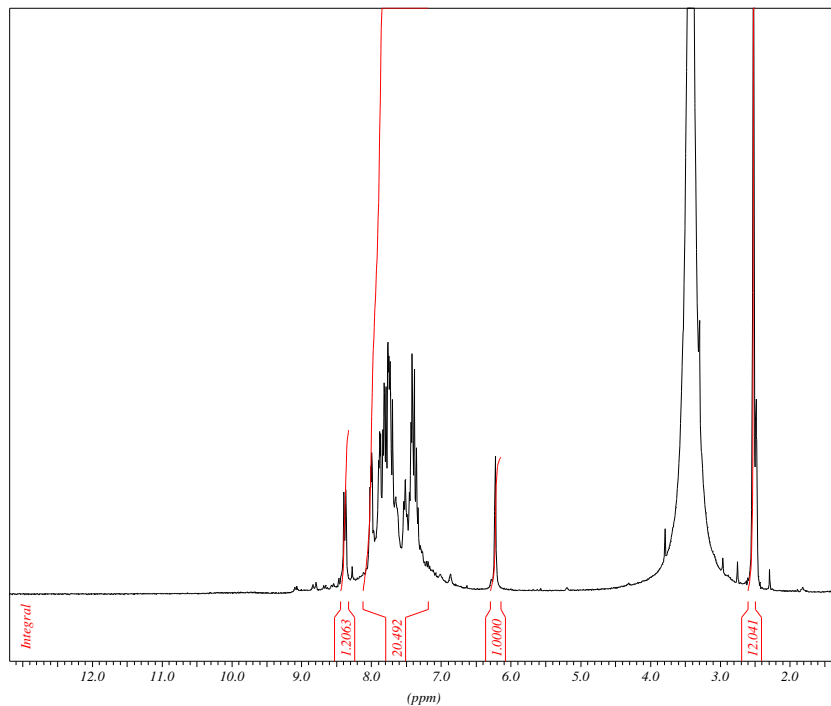
17. Espectro de RMN de ^1H para o **composto 69**:



18. Espectro de RMN de ^1H para o **composto 72**:



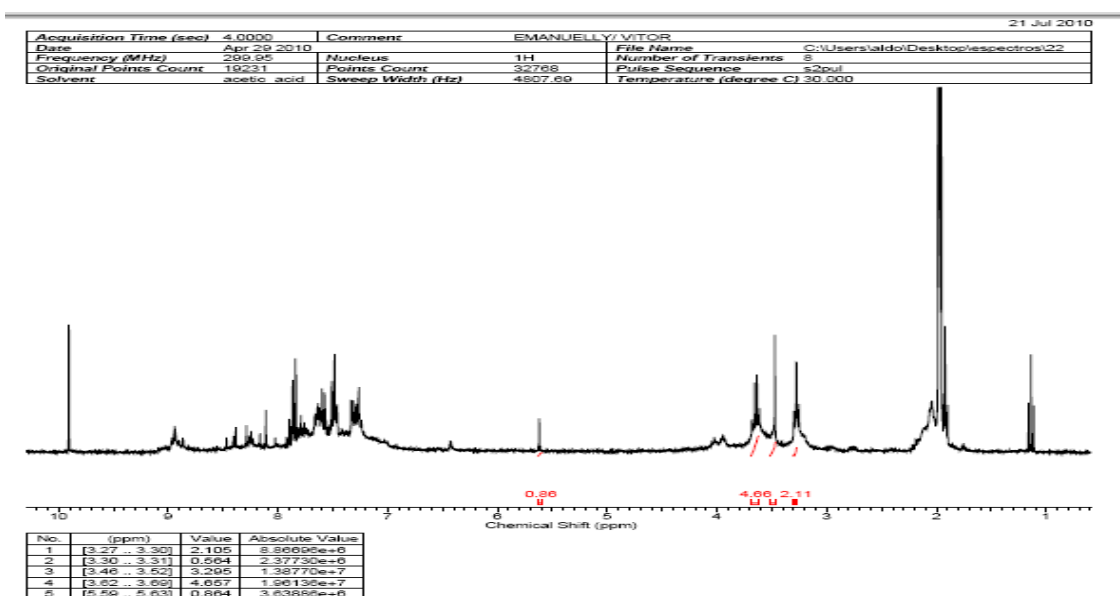
19. Espectro de RMN de ^1H para o composto 73:



```

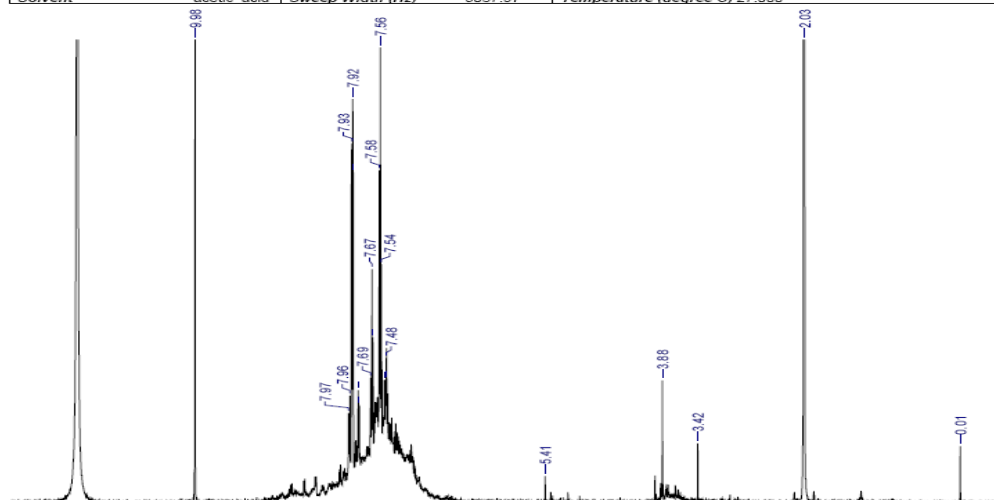
*** Current Data Parameters ***
NAME      : vlf-p21
EXPNO    : 1
PROCNO   : 1
*** Acquisition Parameters ***
NUCLEUS  : off
*** Processing Parameters ***
NC_proc  : -4
*** 1D NMR Plot Parameters ***
Height   : -92.12 cm
Width    : 20.80 cm
XOffset  : 1.00 cm
YOffset  : 108.30 cm
Start    : 13.19 ppm
Stop     : 1.29 ppm
Offset   : 1.71 %
YScale   : 13.25 %
SR       : 7.44 Hz
vay      : 43079540.00
vby      : -748811.50
vay_p    : 10000.00
vby_p    : 0.00
ppm_cm   : 0.57
Hz_cm    : 171.67
YVal_cm  : -475774.56
xstart   : 4430
xstop    : 27316
xstart_p : 0
xstop_p  : 0
NC_proc  : -4
Baselin  : 594070284
NormInt  : 1.000
DecoFct  : 10000
Rec      : F1
MPSF     : 1.0000000
AQ_time  : 6.4094210 sec
NUCLEUS  : off
    
```

20. Espectro de RMN de ^1H para o composto 74:



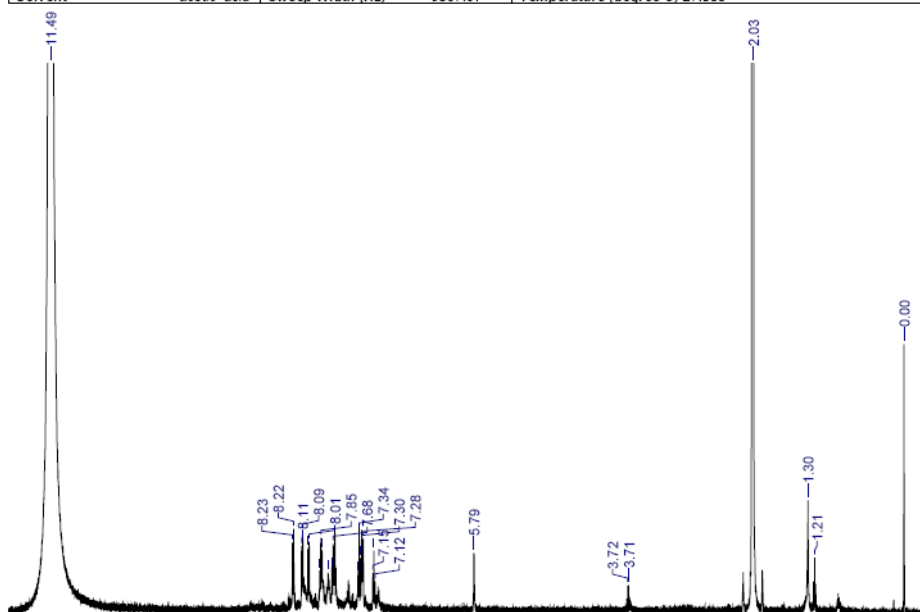
21. Espectro de RMN de ^1H para o composto 76:

Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDO\FID\SFID's\23
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	^1H
Original Points Count	36233	Points Count	65536
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97
		Temperature (degree C)	27.000



22. Espectro de RMN de ^1H para o composto 77:

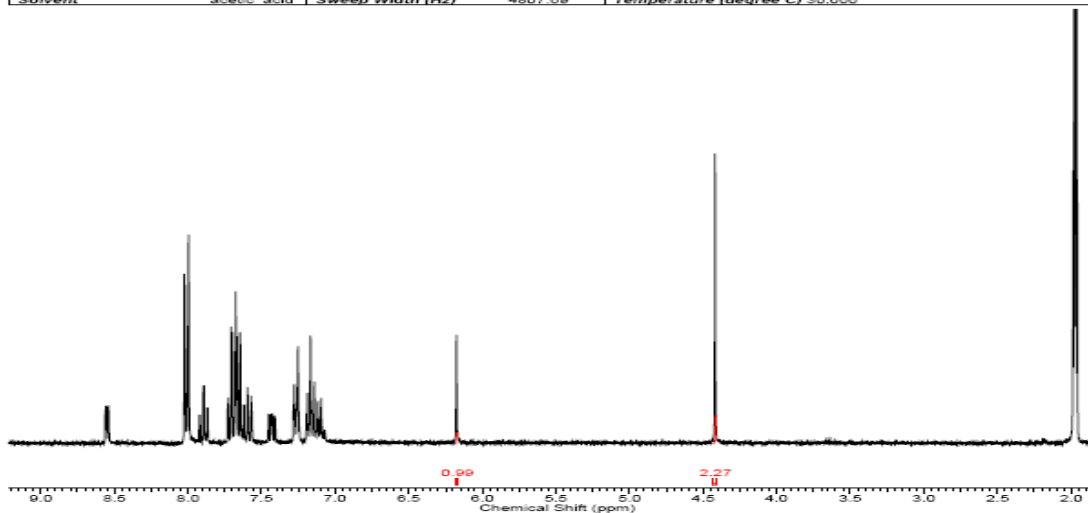
Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDO\FID\SFID's\23
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	^1H
Original Points Count	36233	Points Count	65536
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97
		Temperature (degree C)	27.000



23. Espectro de RMN de ^1H para o composto 78:

21 Jul 2010

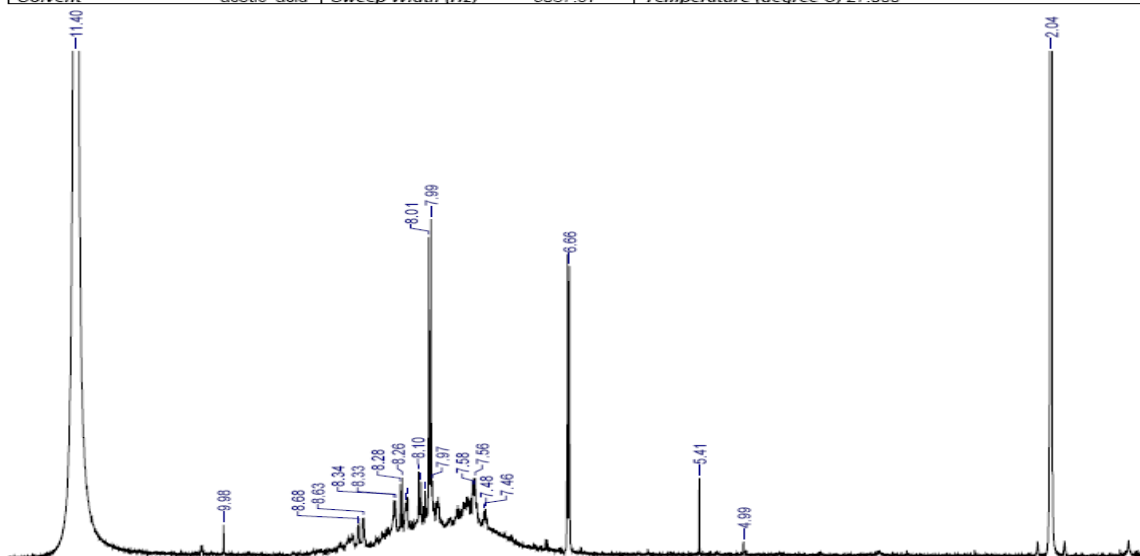
Acquisition Time (sec)	4.0000	Comment	EMANUELLY/ VITOR	
Date	Apr 29 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\spectros\22	
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	19231	Points Count	32768	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	4807.69	Temperature (degree C)
				30.000



No	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[4.41 .. 4.43]	2.274	3.44214e+6
2	[6.17 .. 6.18]	0.987	1.49476e+6

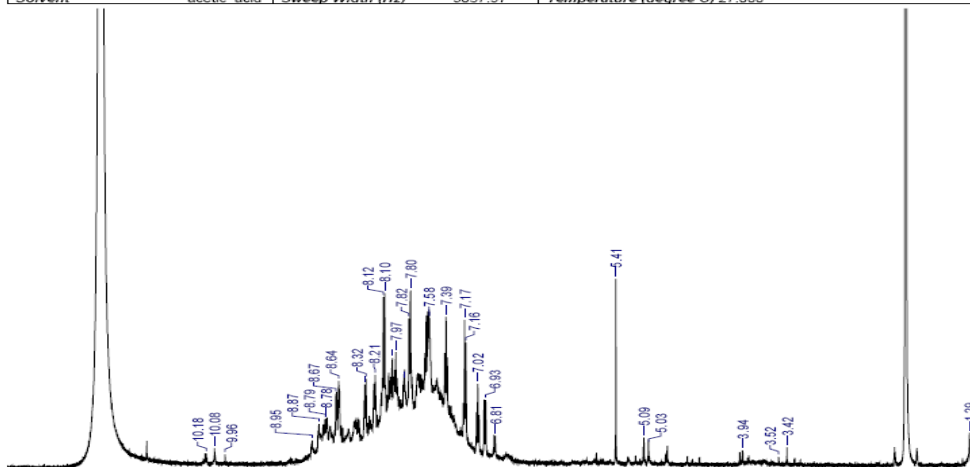
24: Espectro de RMN de ^1H para o composto 79:

Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco	
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDO\FIDS\FID's\23	
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	36233	Points Count	65536	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97	Temperature (degree C)
				27.000



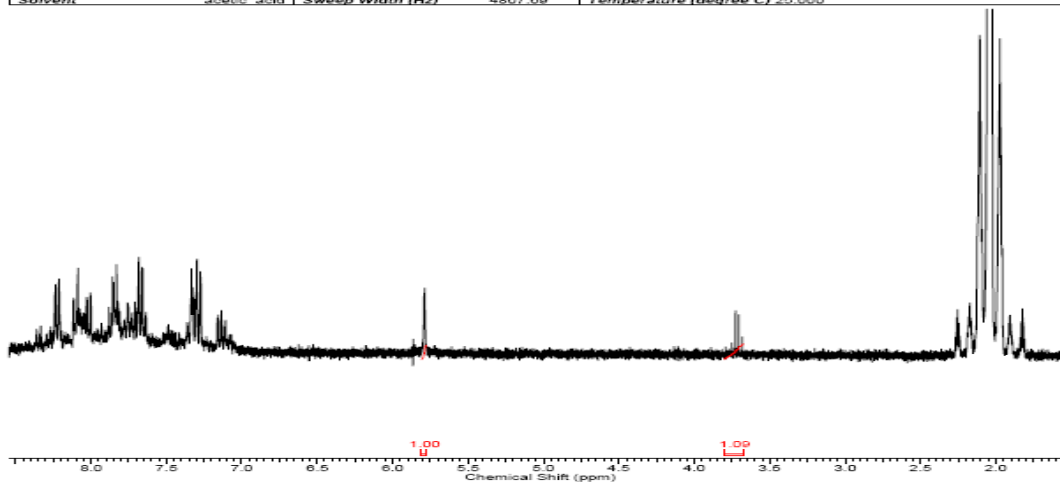
25. Espectro de RMN de ^1H para o composto 80:

Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandra Greco	
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\FIDS\FID's123	
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	36233	Points Count	65536	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97	Temperature (degree C)
				27.000



26. Espectro de RMN de ^1H para o composto 83:

Acquisition Time (sec)	4.0000	Comment	EmanuelyVrpor	
Date	May 7 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\espectros\22	
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	19231	Points Count	32768	Pulse Sequence
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	4807.60	Temperature (degree C)
				25.000

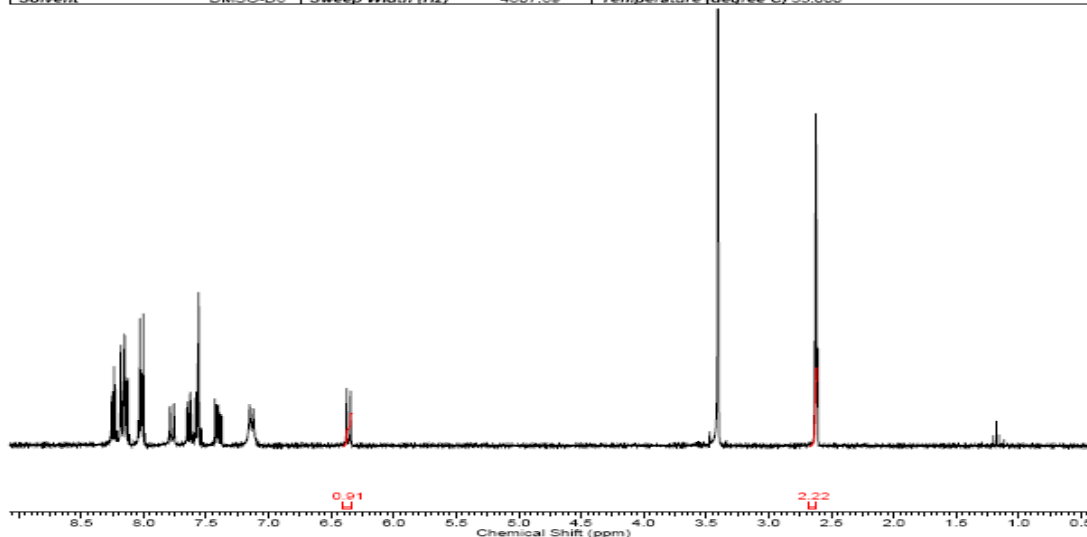


No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[3.67 - 3.80]	1.089	9.99903e+6
2	[5.78 - 5.81]	1.001	9.16612e+6

27. Espectro de RMN de ^1H para o composto 84:

21 Jul 2010

Acquisition Time (sec)	8.0001	Comment	Emanuely/Vitor	
Date	May 5 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\espectros\22	
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	39492	Points Count	65536	Pulse Sequence
Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	4807.69	Temperature (degree C)
				35.000

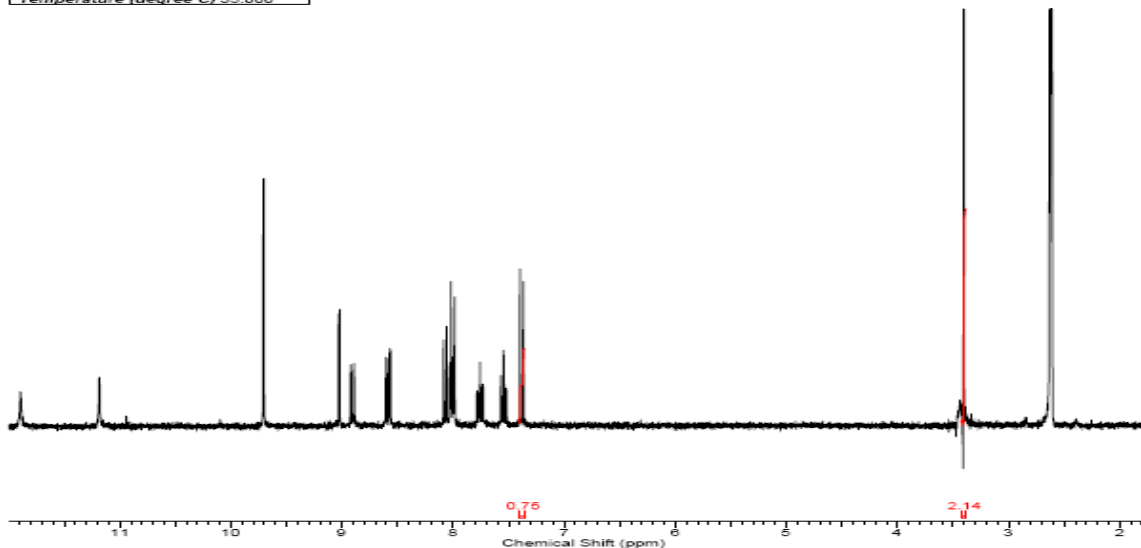


No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[2.62 .. 2.67]	2.216	1.82895e+8
2	[6.33 .. 6.40]	0.907	7.48882e+7

28. Espectro de RMN de ^1H para o composto 86:

21 Jul 2010

Acquisition Time (sec)	1.9978	Comment	Emanuely/Vitor	
Date	May 5 2010	File Name	G:\An\Esas Sandro\22	
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	^1H	Number of Transients
Original Points Count	9905	Points Count	16384	Pulse Sequence
Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	4807.69	Temperature (degree C)
				35.000

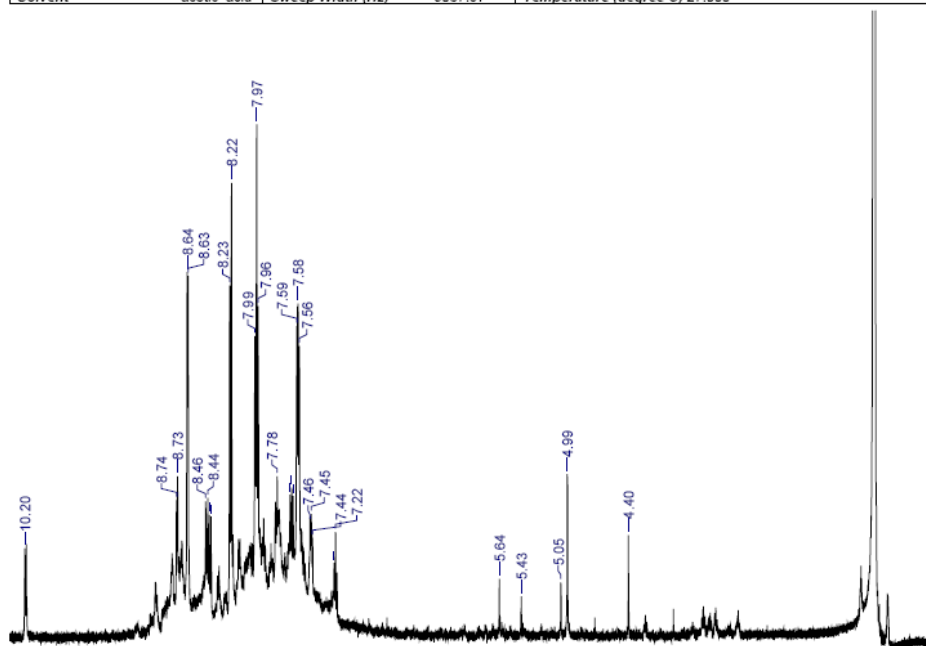


No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[3.38 .. 3.42]	2.137	3.52711e+7
2	[7.35 .. 7.40]	0.746	1.23179e+7

29. Espectro de RMN de ^1H para o composto **88**:

1 Oct 2010

Acquisition Time (sec)	4.0001	Comment	Sandro Greco
Date	Jul 23 2010	File Name	C:\Users\aldo\Desktop\TUDOFIDS\FID\sl23
Frequency (MHz)	499.85	Nucleus	^1H
Original Points Count	36233	Points Count	65536
Solvent	acetic acid	Sweep Width (Hz)	9057.97
		Number of Transients	8
		Pulse Sequence	s2pul
		Temperature (degree C)	27.000



CAPÍTULO 13

P

rodução Bibliográfica

1. OLIVEIRA, A. S., Greco, Sandro J., LACERDA JUNIOR, V., Santos, R.B., CASTRO, E. V. R. Síntese de uma nova poliamina naftoquinônica e avaliação de sua atividade inibidora de corrosão em água de produção simulada In: 33 Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia. Sociedade Brasileira de Química., 2010.
2. OLIVEIRA, A. S., Greco, Sandro J., Santos, R.B., LACERDA JUNIOR, V., CASTRO, E. V. R. Análise da toxicidade aguda de Novas Arilaminonaftoquinonas em camundongos através do teste de Dose Letal Média (DL50). In: 33 Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia. Sociedade Brasileira de Química. , 2010.
3. OLIVEIRA, A. S., Greco, Sandro J., LACERDA JUNIOR, V., Santos, R.B., CASTRO, E. V. R. Síntese e caracterização eletroquímica de arilaminonaftoquinonas derivadas da lausona com potencial atividade antitumoral In: 33 Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. , 2010.
4. OLIVEIRA, A. S., Greco, Sandro J., Santos, R.B., LACERDA JUNIOR, V., CASTRO, E. V. R. Síntese de novas alquilaminonaftoquinonas derivadas da lausona suportadas em quitosana com potencial atividade anticâncer. In: 32a Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. Sociedade Brasileira de Química. , 2009.
5. KOCK, F. V. C., Filho, Eloi Alves da Silva, OLIVEIRA, A. S., CASTRO, E. V. R. OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO BIOPOLÍMERO β -(1-4)-D-GLUCOSAMINA, 2009.

6. OLIVEIRA, A. S., Santos, R.B., CASTRO, E. V. R., Greco, Sandro J Síntese de novas alquilaminonaftoquinonas derivadas da lausona suportadas em quitosana com potencial atividade anticâncer, 2009In: II Encontro Capixaba de Química, 2009. (Trabalho premiado)
7. OLIVEIRA, A. S., Greco, Sandro J., Santos, R.B., LACERDA JUNIOR, V., CASTRO, E. V. R. Síntese de novas poliaminas naftoquinônicas derivadas da lausona com potencial atividade antitumoral. In: II Encontro Capixaba de Química, 2009.
8. OLIVEIRA, A. S., Greco, Sandro J., LACERDA JUNIOR, V., Santos, R.B., CASTRO, E. V. R. Synthesis of novel polyamine-nafthoquinone with potential antitumoral activity, In: BMOS 2009
9. Greco, Sandro J, OLIVEIRA, A. S., LACERDA JUNIOR, V., Santos, R.B., CASTRO, E. V. R. SYNTHESIS AND ELECTROCHEMICAL STUDY OF NOVEL POLYAMINE-NAPHTHOQUINONE CONJUGATES WITH POTENTIAL ANTITUMORAL ACTIVITY” In: Segundo Simposio Iberoamericano de Química Orgánica (SIBEAQO-II) 2010 (Trabalho aceito para apresentação).