

**Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de
Novos Derivados 6-nitro-benzodioxola-*N*-
acilidrazônicos, Desenhados como Candidatos a
Protótipos de Fármacos Analgésicos e
Antiinflamatórios, Sintetizados a partir do Safrol**

Heleno José Costa Bezerra Netto

**Faculdade de Farmácia
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ
Mestrado em Ciências Farmacêuticas**

**Prof. Dr. Eliezer J. Barreiro
Prof. Dr. Carlos Alberto Manssour Fraga**

**Rio de Janeiro
2004**

**Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos
Derivados 6-nitro-benzodioxola-*N*-acilidrazônicos, Desenhados como
Candidatos a Protótipos de Fármacos Analgésicos e
Antiinflamatórios, Sintetizados a partir do Safrol**

Heleno José Costa Bezerra Netto

**Dissertação submetida ao corpo docente da Faculdade de Farmácia
da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos
requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.**

Aprovado por:

Prof. Dr. Eliezer J. Barreiro (FF/ UFRJ)

Prof. Dr. Carlos Alberto Manssour Fraga (FF/ UFRJ)

Prof. Dra. Ana Luísa Palhares de Miranda (FF/ UFRJ)

Prof. Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa (NPPN/ UFRJ)

Prof. Dra. Valéria de Oliveira (FF/ UFG)

Prof. Dr. Hélio de Mattos Alves (Suplente) (FF/UFRJ)

Prof. Dra. Magna Suzana A. Moreira (Suplente) (IMPPG/ UFRJ)

**Rio de Janeiro
Fevereiro de 2004**

Bezerra Netto, Heleno José Costa.

Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Derivados 6-nitro-benzodioxola-*N*-acilidrazônicos, Desenhados como Candidatos a Protótipos de Fármacos Analgésicos e Antiinflamatórios, Sintetizados a partir do Safrol/ Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Farmácia, 2004.

xxxvi, 340 folhas.; il.

(Dissertação) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, 2004. Orientadores: Eliezer J. Barreiro e Carlos Alberto Manssour Fraga.

1. Química Medicinal. 2. Dor Inflamatória. 3. Analgésicos. 4. Antiinflamatórios. 5. Nitro-acilidrazonas. 6. Safrol 7. Tese. (Mestrado – UFRJ/ Faculdade de Farmácia). 8. Orientador.

I. Título.

*A minha avó, Maria Nilza Barros Costa, e às Irmãs
Clarissas do Mosteiro de Santa Clara em Anápolis-GO,
pelo incentivo, dedicação e toda ajuda a mim prestada.*

Da terra, o Senhor criou os remédios, e o homem de bom senso não os despreza. Não foi para manifestar o poder do Senhor que as águas foram adoçadas com um pedaço de madeira? O

Senhor deu aos homens a Ciência para que pudessem glorificá-lo por causa das maravilhas dele. Com elas, o médico cura e elimina a dor, e o farmacêutico prepara as fórmulas.

Dessa maneira, as obras de Deus não têm fim, e dele vem o bem-estar para a terra.

ECL. 38: 4-8.

Agradecimentos

- A Deus, sem o qual nada disso teria sentido.
- A minha família, especialmente minha mãe, Maria Elizabeth Costa Bezerra e minha avó, Maria Nilza Barros Costa, que me apoiaram em um momento decisivo da minha vida.
- Ao Professor Eliezer J. Barreiro, pela oportunidade de ingresso no LASSBio, orientação, acolhida em seu laboratório e pela dedicação ao meu desenvolvimento científico.
- Ao Professor Carlos Alberto Manssour Fraga, pela orientação, dedicação ao meu desenvolvimento científico e pelo apoio a mim dado em momentos difíceis.
- À Professora Ana Luísa Palhares de Miranda, pelo aceite do convite para participar da minha banca de acompanhamento e da banca examinadora, pelas contribuições na discussão dos resultados farmacológicos, pela colaboração com os ensaios farmacológicos e pelo apoio a mim dado em momentos difíceis.
- Ao Professor Hélio de Mattos Alves, pela realização da análise cromatográfica, pelo aceite em participar da minha banca de acompanhamento e pelo aceite em participar da banca examinadora.
- À Professora Lídia Moreira Lima, pelas inúmeras contribuições à realização deste trabalho.
- Ao Professor Maurício, pelas inúmeras contribuições aos estudos de Modelagem Molecular.
- À Professora Magna Suzana Alexandre Moreira, pelas contribuições a este trabalho e pelo aceite em participar da banca examinadora.
- Ao Daniel Ignachitti Lacerda, pela realização dos “inúmeros” ensaios farmacológicos, que tornaram possível este trabalho.
- Aos meus amigos do LASSBio, que tornaram meus dias alegres e, que sem dúvida alguma contribuíram para a realização deste trabalho: Alcides, Aline, André, Arthur, Carol, Cíntia, Danilo, Débora, Fátima, Mariana, Ricardo, Valter, Vagner e Renata (pessoal da Síntese); Daniel Lacerda, Daniel Schulz, Fernanda

Brito, Jorge, Josiane, Marina e Suzana (pessoal da Farmacologia) e; Ana, Gilberto, Fernanda Guedes e Monique (pessoal da Modelagem).

- Aos amigos da turma de mestrado (2002), especialmente Andréa Minto, a qual foi a primeira amiga que fiz no Rio de Janeiro e que muito me ajudou.
- Ao pessoal que conheci e que saiu do LASSBio, especialmente, Fúlvia, Márcia, Luís, Lis Helena e Patrícia.
- Ao pessoal do Laboratório de Controle de Qualidade (LCQ – FF/UFRJ) que me “socorreram”, permitindo que eu usasse e, me ensinassem a usar, o aparelho de infravermelho. Agradeço especialmente à Farmacêutica Laís.
- À Professora Gisela Ortiz, pela gentileza em ceder o espectrofotômetro.
- A todos os professores da CPPFar pela amizade e contribuição ao meu desenvolvimento científico.
- A Dulce pelo auxílio a mim prestado para os preparativos da defesa.
- A Letícia, que pelo tempo que passou no laboratório, tornou-se uma verdadeira amiga.
- Aos meus amigos do Rio, “extra-universidade”, especialmente Júnior e Luciana.
- Aos meus amigos em Goiás.
- Aos Professores Valéria de Oliveira, Clévia Ferreira Duarte Garrote e José Realino de Paula que “plantaram” em mim a “semente” do conhecimento científico. Especialmente, Profa. Valéria, por aceitar o convite para participar da banca examinadora e pela contribuição a mim prestada para a minha vinda ao Rio.
- Ao Professor Paulo pelo aceite em participar da banca examinadora e pelos “breves” momentos de conversa.
- Às Irmãs Clarissas, sem as quais nada disso teria acontecido.
- Às Centrais Analíticas do IQ/ UFRJ e NPPN/ UFRJ.
- Aos órgãos financiadores, CAPES e CNPq.
- À Cidade Maravilhosa, que em momentos difíceis, me mostrou que valia à pena.
- E a todos, que devido a minha memória, deixei de mencionar, mas que contribuíram nessa etapa da minha vida.

Resumo

Bezerra Netto, Heleno José Costa. **Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Derivados 6-nitro-benzodioxola-*N*-acilidrazônicos, Desenhados como Candidatos a Protótipos de Fármacos Analgésicos e Antiinflamatórios, Sintetizados a partir do Safrol.** Orientadores: Eliezer J. Barreiro & Carlos Alberto Manssour Fraga. Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Farmácia, 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas).

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa à síntese de novos candidatos a fármacos analgésicos e antiinflamatórios, inibidores de enzimas da cascata do ácido araquidônico, descrevemos neste trabalho a síntese e a avaliação farmacológica de nova série de derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos funcionalizados, sintetizados a partir do safrol, produto natural brasileiro. A introdução do grupo nitro em C-6 no anel benzodioxola teve como objetivo avaliar seu efeito “catalisador interno” na formação de radicais sobre a unidade acilidrazônica, de forma a potencializar a propriedade redox desses compostos, visando otimizar suas atividades farmacológicas, analgésica e antiinflamatória, através do mecanismo “capturador de radicais livres” (*radical scavenger*). A análise dos dados obtidos por RMN, evidenciou a presença de mistura diastereoisomérica de hidrazonas *E* e *Z* na relação média de 3:1, respectivamente, que foi confirmada por CLAE. Os resultados farmacológicos, no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético, permitiram inferir que a introdução do grupo nitro incrementou a atividade analgésica, porém os resultados farmacológicos, no ensaio de edema de pata em ratos induzido por carragenina, mostraram que o grupo nitro não tem relevância para a atividade antiinflamatória. Esses resultados indicam que os compostos, de maneira geral, agem por mecanismos distintos para produzirem seus efeitos analgésicos e antiinflamatórios evidenciados.

Abstract

Bezerra Netto, Heleno José Costa. **Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Derivados 6-nitro-benzodioxola-*N*-acilidrazônicos, Desenhados como Candidatos a Protótipos de Fármacos Analgésicos e Antiinflamatórios, Sintetizados a partir do Safrol.** Orientadores: Eliezer J. Barreiro & Carlos Alberto Manssour Fraga. Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Farmácia, 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas).

In the scope of a research program aiming at the design of new candidates to analgesic and antiinflammatory drugs, acting at the arachidonic acid cascade level, this work describes the synthesis and pharmacological evaluation of novel series functionalized 2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)oxi]acetohydrazides derivatives, synthesized exploring the safrole, a Brazilian natural product. The introduction of the nitro moiety in the C6 in the benzodioxole ring was made aiming to evaluate its “intrinsic catalyst” effect in the formation of radicals on the acylhydrazone moiety, potencializing the redox property for these compounds, in order to optimize these pharmacological activities, analgesic and antiinflammatory, by a radical scavenger mechanism. The analysis of the NMR spectra evidenced the presence of a mixture of *E* and *Z* hydrazone diastereomers at imine double bond level, in the average proportion 3:1, respectively, which were confirmed by HPLC. The antinociceptive activity, evaluated by the test of abdominal contortions induced by acetic acid in mice, allowed us to presume that the introduction the nitro moiety contributed to increase the analgesic activity, but the pharmacological data from the rat paw oedema assay induced by carrageen, showed that the nitro moiety is not relevant to the antiinflammatory profile. These data point out that the compounds, anyway, act by different mechanisms to produce its analgesic and antiinflammatory effects.

Lista de Abreviaturas

5-HT – 5-Hidroxitriptamina

AINE – Antiinflamatório não-esteroidal

AM1 – Austin model 1

AMCPB – ácido *meta*-cloroperbenzóico

APT – Teste dos hidrogênios ligados

ATP – Trifosfato de adenosina

BHT – di-*terc*-butilfenol

CCF – Cromatografia em camada fina

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

CGPR – Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

cLog P – Log P calculado

cm⁻¹ – Centímetro recíproco

COSY – Espectroscopia de correlação

COX-1 – Cicloxigenase 1

COX-2 – Cicloxigenase-2

COX-3 – Cicloxigenase 3

cpKa – pKa calculado

D - Debye

DEPT – Intensificação do sinal sem distorção por transferência de polarização

DMF - Dimetilformamida

DMSO d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado

DPPH – 1,1-difenil-2-picrato de hidrazila

EMBRAPA – Empresa brasileira de pesquisa agropecuária

Equiv. - equivalente

EtOH – Etanol

HETE – Ácido hidroxieicosatetraenóico

i.p. – Intraperitoneal

I.V. – Infravermelho

IBAMA – Instituto brasileiro de meio-ambiente

IC₅₀ – Concentração inibitória média

IL-1 β – Interleucina-1 β

J – Constantes de acoplamento

K_i – Constante de inibição

LASSBio – Laboratório de avaliação e síntese de substâncias bioativas

MeOH – Metanol

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

NA - Noradrenalina

nAChRs – Receptores colinérgicos do tipo nicotínico

NADPH – Fosfato dinucleotídeo de nicotinamida-adenina reduzido

NADP – Fosfato dinucleotídeo de nicotinamida-adenina

NOESY – Espectroscopia de *overhouser* e troca nuclear

P.F – Ponto de fusão

PEA – Palmitiletanolamida

PGD₂ – Prostaglandina D₂

PGE₂ – Prostaglandina E₂

PGF_{2α} – Prostaglandina F_{2α}

PGH₂ – Prostaglandina H₂

PGI₂ – Prostaglandina I₂

PLA₂ – Fosfolipase A₂

PLC – Fosfolipase C

ppm – Parte por milhão

Rf – Fator referencial

RFX – Resiniferatoxina

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono

RP – Fase reversa

SAR – Relação estrutura-atividade

Ser - Serina

SNC – Sistema Nervoso Central

SP – Substância P

THC – Tetrahydrocannabinol

TMS – tetrametilsilano

TNF-α – Fator de necrose tumoral α

TxA₂ – tromboxana A₂

UV/VIS – Ultravioleta/ Visível

v.o. – Via oral

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Modulação fisiológica da dor	4
1.2 A dor inflamatória	10
1.2.1 Outros mediadores da dor	13
1.2.1.1 Substância P	13
1.2.1.2 Trifosfato de adenosina (ATP)	14
1.2.1.3 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina	14
1.2.1.4 Cininas	15
1.2.1.5 Histamina	16
1.3 Sinalizadores lipídicos no controle da dor: a participação da cicloxigenase (COX)	16
1.3.1 Prostaglandinas e suas ações nociceptivas	21
1.4 A terapia da dor	22
1.4.1 Os analgésicos opióides	22

1.4.2 Os canabinóides	27
1.4.3 Os vanilóides	29
1.4.4 Agonistas do receptor de acetilcolina (AChR)	32
1.4.5 Agonistas do receptor α_2 - adrenérgico	33
1.4.6 Antagonistas de receptores de peptídeos	34
1.4.6.1 Substância P	34
1.4.6.2 Bradicinina	35
1.4.6 Antagonistas do receptor P2X ₃	38
1.4.8 Antiinflamatórios não esteroidais - inibidores da COX	39
2 OBJETIVOS	50
2.1 Planejamento estrutural	50
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
3.1 Síntese dos derivados nitro-acilidrazônicos (91a-j)	54

3.2 Síntese dos derivados (93a-e) e (95a-e) , planejados por simplificação molecular	80
3.3 Síntese do derivado acilidrazônico não nitrado (94)	96
3.4 Avaliação farmacológica	98
3.4.1 Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético	98
3.4.2 Ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina	116
3.4.3 Ensaio de atividade seqüestrante de radicais livres (atividade antioxidante)	125
4 CONCLUSÃO	133
5 MATERIAIS E MÉTODOS	135
5.1 Generalidades	135
5.2 Resultados experimentais	138
5.2.1 3,4-metilenodioxifenol (97) (sesamol)	138
5.2.1.1 Procedimento com solvente	138

5.2.1.2 Procedimento sem solvente	139
5.2.1.3 Procedimento usando peróxido de hidrogênio e ácido fórmico	140
5.2.2 Etil-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)acetato (101)	142
5.2.3 Etil-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]acetato (98)	144
5.2.3.1 Procedimento sem solvente	143
5.2.3.2 Procedimento com solvente	144
5.2.3.3 Procedimento usando “ <i>claycop</i> ”	146
5.2.4 2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona	148
5.2.5 Metodologia geral de obtenção das 2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]- <i>N'</i> -acetoidrazonas (91)	150
5.2.6 <i>N'</i> -{(1 <i>E</i> , <i>Z</i>)-[4-(metilsulfonil)fenil]metileno}-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91c)	159
5.2.7 <i>N'</i> -{(1 <i>E</i> , <i>Z</i>)-[4-(metilsulfinil)fenil]metileno}-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91g)	161
5.2.8 Metodologia geral para obtenção dos álcoois benzílicos (103a-b)	163

5.2.9 Metodologia geral para obtenção dos brometos benzílicos (102a-b)	165
5.2.10 Metodologia geral para obtenção dos aril-éteres (95b, 95c e 95e)	166
5.2.11 5-{[4-(metilsulfonil)benzil]oxi}-1,3-benzodioxola (95a)	170
5.2.12 5-{[4-(metilsulfinil)benzil]oxi}-1,3-benzodioxola (95d)	172
5.2.13 Metodologia geral para obtenção dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolas (93c, 93c e 93e)	174
5.2.14 5-{[4-(metilsulfonil)benzil]oxi}-6-nitro-1,3-benzodioxola (93a)	177
5.2.15 5-{[4-(metilsulfinil)benzil]oxi}-6-nitro-1,3-benzodioxola (93d)	179
5.2.16 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-acetoidrazida (104)	181
5.2.17 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)- <i>N'</i> -[(1 <i>E, Z</i>)-fenilmetileno]- acetoidrazida (94)	182
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	184

Índice de Figuras

1. A) capsaicina B) esquema simplificado do receptor vanilóide	6
2. A) <i>Epipedobates tricolor</i> , fonte do alcalóide epibatidina; B) <i>Nicotiana sp.</i> (tabaco), fonte do alcalóide nicotina; C) visão geral dos receptores nicotínicos, apresentando disposição pentamérica constituída de diferentes combinações de subunidades, que geram uma diversidade de subtipos; D) estrutura da nicotina (4) e epibatidina (5)	8
3. Visão geral dos mecanismos da dor	9
4. Interleucina-1 β , estrutura tridimensional	11
5. Estrutura tridimensional da substância P	13
6. Derivados da prostaglandina H ₂	18
7. Estrutura tridimensional da COX-1 e da COX-2 e suas diferenças estruturais	19
8. <i>Papaver somniferum</i> L. (fonte de extração do ópio). A) visão geral da flor; B) visão geral da flor e cápsulas imaturas; C) cápsula imatura	23
9. Exemplo de analgésicos opióides usados na clínica	24
10. Novos agonistas opióides seletivos	26

11. <i>Cannabis sativum</i> L., fonte natural do canabinóide tetrahydrocannabinol (THC) A) visão geral; B) detalhe da folha	27
12. Agonistas canabinóides	28
13. Agonistas de receptores vanilóides	31
14. Novos agonistas de receptores NACHR com atividade analgésica	33
15. Agonistas α_2-adrenérgicos com atividade antinociceptiva	34
16. Inibidores das ações nociceptivas de SP	35
17. Antagonistas do receptor de bradicinina	37
18. Antagonistas purinérgicos	38
19. Ácido acetilsalicílico (22), indometacina (78), ibuprofeno (79), diclofenaco (80), sulindaco (81), piroxicam (82) e ácido meclofenâmico (83), fenilbutazona (84) e flurbiprofeno (85), AINE's de 1ª geração	40
20. Nimesulido e análogos	41
21. AINE's de 2ª geração	42
22. Inibidores seletivos da COX-2 são capazes se ligar a características estruturais ausentes na COX-1	42

23. Requisitos estruturais mínimos para inibidores seletivos COX-2	43
24. Histórico do desenvolvimento das <i>N</i> -acilidrazonas no LASSBio	48
25. Proposta de mecanismo de inibição da COX pelos derivados hidrazônicos	49
26. Os derivados 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-propanoídrazônicos (90) e as séries de derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j) , <i>para</i> -substituídos 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos (93a-e) , 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)- <i>N</i> -[(1 <i>E,Z</i>)-fenilmetileno]-acetoidrazônicos (94) e <i>para</i> -substituídos 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos (95a-e) , sintetizados a partir do safrol (92)	52
27. Plantação de <i>Piper hispidinervum</i>	53
28. Análise retrossintética para obtenção dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j)	55
29. A) (91e) , diastereoisômero <i>E</i> , Hf = -33,753 kcal/mol; B) (91e) , diastereoisômero <i>Z</i> , Hf = -31,272 kcal/mol	71
30. Cromatograma do composto (91e) , tempo de retenção do primeiro pico de 22,5 minutos e do segundo, 25 minutos	73

- 31.** Mecanismo proposto para oxidação de sulfetos com oxone® e alumina **74**
- 32.** Análise retrossintética para obtenção dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**93a-e**) e dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**95a-e**) **80**

Índice de Tabelas

1. Síntese dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)** **64**
2. Dados de RMN-¹H (200MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)**, exceto **(91c e 91g)** **66**
3. Dados de RMN-¹³C (50MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)**, exceto **(91c e g)** **67**
4. Dados de infravermelho (KBr) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)**, exceto **(91c e 91g)** **68**
5. Relação *E/Z* dos derivados acilidrazônicos**(91a-j)** **72**
6. Dados físico-químicos e rendimento dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91c e 91g)** **75**
7. Dados de RMN-¹H (200MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91c e 91g)** **77**
8. Dados de RMN-¹³C (50MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91c e 91g)** **78**

9. Dados de infravermelho (KBr) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91c e 91g)** **78**
10. Síntese dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95b, 95c e 95e)** **82**
11. Dados de RMN-¹H (200MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95b, 95c e 95e)** **84**
12. Dados de RMN-¹³C (50MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95b, 95c e 95e)** **85**
13. Dados físico-químicos e rendimento dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a e 95d)** **86**
14. Dados de RMN-¹H (200MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a e 95d)** **87**
15. Dados de RMN-¹³C (50MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a e 95d)** **89**
16. Dados físico-químicos e rendimento dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93b, 93c e 93e)** **90**

17. Dados físico-químicos dos compostos (93a e 93d)	92
18. Dados de RMN-¹H (200MHz, DMSO-d₆) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos <i>para</i>-substituídos (93a-e)	94
19. Dados de RMN-¹³C (50MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos <i>para</i>-substituídos (93a-e)	95
20. Atividade analgésica dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j)	101
21. Comparação da atividade analgésica do derivado 91e e seu análogo não-nitrado (94)	103
22. Atividade analgésica dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos <i>para</i>-substituídos (93a-e)	105
23. Atividade analgésica dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos <i>para</i>-substituídos (95a-e)	107
24. Validação do método de cálculo de pKa pelo programa Pallas 3.0	111

25. Relação da atividade analgésica do derivado acilidrazônico não-nitrado **(94)** e dos derivados nitro-acilidrazônicos **(91a-j)** com seu pKa calculado (cpKa) **112**
26. Relação da atividade analgésica do derivado acilidrazônico não-nitrado **(94)** e dos derivados nitro-acilidrazônicos **(91a-j)** com seu Log P calculado (cLog P) **114**
27. Relação da atividade analgésica dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)** e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a-e)** e cLog P **115**
28. Atividade antiinflamatória dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)** **118**
29. Atividade antiinflamatória dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)** **120**
30. Comparação da atividade antiinflamatória do derivado **(91e)** e seu análogo não-nitrado **(94)** **121**
31. Atividade analgésica dos derivados *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos **(95a-e)** **122**
32. Comparação da atividade antiinflamatória de **(91e)** administrado por diferentes vias **124**

33. Atividade antioxidante dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazidas **(91a-j)** **128**

34. Atividade antioxidante dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)** e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a-e)** **130**

Índice de Gráficos

1. Atividade dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (**91a-j**), do paracetamol (**20**), da dipirona (**21**), do nimesulido (**70**) e dos carbanálogos (**90a-b e 90e**) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos **102**
2. Comparação do perfil de atividade analgésica do derivado (**91e**) e seu análogo não-nitrado (**94**) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos **104**
3. Atividade dos derivados *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos (**93a-e**), do paracetamol (**20**), da dipirona (**21**) e do nimesulido (**70**) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos **106**
4. Atividade dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos (**95a-e**) *para*-substituídos, do paracetamol (**20**), da dipirona (**21**) e do nimesulido (**70**) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos **108**
5. Relação atividade analgésica com o cpK_a . α = coeficiente angular (índice de tendência) **112**
6. Relação atividade analgésica e cLog P . α = coeficiente angular (índice de tendência) **114**

7. Relação analgésica e $c\text{Log } P$. α = coeficiente angular (índice de tendência) **116**
8. Atividade dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (**91a-j**) e do nimesulido (**70**) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina **119**
9. Atividade dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**93a-e**) e do nimesulido (**70**) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina **120**
10. Comparação do perfil de atividade antiinflamatória do derivado (**91e**) e seu análogo não-nitrado (**94**) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina **122**
11. Atividade dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**95a-e**) e do nimesulido (**70**) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina **123**
12. Comparação da atividade antiinflamatória de (85e) administrado por via oral e via intraperitoneal **125**

13. Atividade antioxidante dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)**, do análogo acilidrazônico não nitrado **(94)**, do BHT **(105)**, do paracetamol **(20)** e do nimesulido **(70)** no ensaio de atividade seqüestrante de radicais livres (atividade antioxidante) com DPPH **(106)**

129

14. Atividade antioxidante dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)** e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a-e)**, do BHT **(105)**, do paracetamol **(20)** e do nimesulido **(70)** no ensaio de atividade seqüestrante de radicais livres (atividade antioxidante) com DPPH **(106)**

131

Índice de Espectros

1.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (97) .	200
1.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (97) .	201
1.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (97) .	202
1.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (97) .	203
2.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (101) .	204
2.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (101) .	205
2.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (101) .	206
2.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (101) .	207
3.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (98) .	208
3.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (98) .	209
3.3 APT de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (98) .	210
3.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (98) .	211
4.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (99) .	212
4.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (99) .	213
4.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (98) .	214
4.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (98) .	215
5.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (91a).	216
5.1.1 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (91a) .	217
5.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (91a) .	218
5.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (91a) .	219
5.2.1 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (91a) .	220

5.2.2 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a) .	221
5.2.3 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a) .	222
5.3 APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a) .	223
5.3.1 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a) .	224
5.3.2 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a) .	225
5.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91a) .	226
6.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	227
6.1.1 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	228
6.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	229
6.1.3 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	230
6.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	231
6.2.1 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	232
6.2.2 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	233
6.2.3 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	234
6.3 APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	235

6.3.1 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	236
6.3.2 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b) .	237
6.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91b) .	238
7.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91d) .	239
7.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91d) .	240
7.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91d) .	241
7.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91d) .	242
8.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91e) .	243
8.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91e) .	244
8.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91e) .	245
8.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91e) .	246
9.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91f) .	247
9.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91f) .	248
9.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91f) .	249
9.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91f) .	250
10.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91h) .	251
10.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91h) .	252
10.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91h) .	253
10.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91h) .	254
11.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91i) .	255
11.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91i) .	256
11.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91i) .	257
11.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91i) .	258

11.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91i) .	259
11.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91i) .	260
12.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91j) .	261
12.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91j) .	262
12.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91j) .	263
12.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91j) .	264
13.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91c) .	265
13.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91c) .	266
13.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91c) .	267
13.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91c) .	268
14.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91g) .	269
14.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91g) .	270
14.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91g) .	271
14.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91g) .	272
15.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (103a) .	273
15.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103a) .	274
15.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103a) .	275
15.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (103a) .	276
16.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (103b) .	277
16.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103b) .	278
16.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103b) .	277
16.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (103b) .	279
17.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95b) .	280
17.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95b) .	281

17.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95b) .	282
17.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95b) .	283
18.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95c) .	284
18.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95c) .	285
18.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95c) .	286
18.3 APT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95c) .	287
18.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95c) .	288
19.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95e) .	289
19.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95e) .	290
19.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95e) .	291
19.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95e) .	292
20.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95a) .	293
20.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95a) .	294
20.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95a) .	295
20.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95a) .	296
21.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95d) .	297
21.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95d) .	298
21.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95d) .	299
21.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95d) .	300
22.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (93b) .	301
22.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (93b) .	302
22.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO } d_6$ do derivado (93b) .	303
22.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93b) .	304

23.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93c) .	305
23.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93c) .	306
23.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93c) .	307
23.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93c) .	308
24.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93e) .	309
24.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93e) .	310
24.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93e) .	311
24.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93e) .	312
25.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	313
25.1.1 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	314
25.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	315
25.1.3 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	316
25.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	317
25.2.1 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	318
25.2.2 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	319
25.2.3 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	319
25.2.4 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	320

25.3 APT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	321
25.3.1 Expansão do APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a) .	322
25.3.2 Expansão do APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).	323
25.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93a) .	324
26.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93d) .	325
26.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93d) .	326
26.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93d) .	327
26.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93d) .	328
27.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (104) .	329
27.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (104) .	330
27.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (104) .	331
27.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (104) .	332
28.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (94) .	333
28.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (94) .	334
28.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (94) .	335
28.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (94) .	336
29.1 NOESY (DMSO d_6 ; 200 MHz) do derivado (91f) .	337
29.2 COSY (DMSO d_6 ; 200 MHz) do derivado (91f) .	338
30.1 NOESY (DMSO d_6 ; 200 MHz) do derivado (91i) .	339
30.2 COSY (DMSO d_6 ; 200 MHz) do derivado (91i) .	340

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados de Caudill e colaboradores, estima-se que mais de 75 milhões de pessoas recorram anualmente a cuidados médicos apresentando alguma forma de dor recorrente ou persistente (CAUDILL, 1996). A dor é uma sensação desagradável e subjetiva resultante de um estímulo sensorial nocivo que alerta o corpo sobre um dano corrente ou potencial aos seus órgãos e tecidos (RUOFF, 2003). Essa sensação desagradável deflagra um conjunto de reações que se caracteriza, na esfera emocional, pela reação de fuga ao estímulo doloroso (OLIVEIRA, 1979). As conseqüências da dor variam desde o leve desconforto até a debilitação. A dor é eliminada de forma mais eficaz pela remoção da causa subjacente, porém o estímulo capaz de causá-la nem sempre é definido com facilidade, ou então não pode ser removido com rapidez. Por conseguinte, os profissionais da saúde freqüentemente se defrontam com a necessidade de tratar a sintomatologia da dor.

A sensação dolorosa pode ser classificada como crônica e aguda. A dor crônica pode ser verificada longo tempo após a cura do processo mórbido, como no caso da dor do membro fantasma, não necessitando estar relacionada a nenhuma patologia física. Por outro lado, a dor aguda encontra-se diretamente relacionada com o estímulo nocivo e pode ser desmembrada nos seus componentes fásico e tônico.

A dor fásica é produzida pela presença do estímulo nocivo que ameaça lesionar o tecido. Essa dor superficial quase sempre compromete a pele e produz, em geral, uma sensação aguda e intensa. O início da dor envolve,

provavelmente, a interação de substâncias endógenas, como a bradicinina e prostaglandinas, com seus receptores situados em terminações nervosas livres. Essa dor rápida e precisa é transmitida pelas fibras A- δ , levemente mielinizadas, condutoras rápidas, que penetram a medula espinhal pelo corno dorsal. A principal via ascendente para a dor fásica consiste no trato espinotalâmico lateral bem mielinizado e condutor rápido (CRAIG, 1997).

A dor tônica é evocada pela lesão tecidual na pele ou nas vísceras. Esse tipo de dor tem início mais gradual do que a dor fásica e é descrita como uma dor surda, pulsátil e de pequena intensidade. A dor tônica é, em geral, conduzida por fibras C, desmielinizadas e de condução lenta, as quais também penetram na medula espinhal através do corno dorsal. Os tratos espino-reticular e paleoespinotalâmico ficam localizados mais medialmente no cordão ventral e levam a informação da dor tônica com maior lentidão, freqüentemente formando sinapses com muitos locais ao longo de todo o neuroeixo desde a medula espinhal até o tálamo (CRAIG, *op.cit.*, p.02).

Quando se faz necessária a atenção médica em casos de dor aguda, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's), analgésicos opióides, ou anestésicos locais podem adequadamente controlá-la. Quase todos os analgésicos correntemente utilizados foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento da dor aguda (WANG & WANG, 2003).

A percepção de dor aguda seria classificada em duas medidas subjetivas qualitativamente diferentes, um componente sensorial/ discriminativo e um afetivo/ motivacional. O componente sensorial discriminativo da dor reflete a percepção da informação sensorial nociva. Por outro lado, o componente afetivo/

motivacional da dor reflete os aspectos cognitivos e emocionais da dor. Esta faceta, que envolve um constituinte psíquico de quem sofre a dor, varia muito de um indivíduo a outro e depende de fatores individuais como idiosincrasia, experiência dolorosa anterior e conhecimento de seu significado (CRAIG, *op.cit*, p.02).

A dor crônica difere da dor aguda em vários aspectos, incluindo sua duração e principalmente quanto aos mecanismos envolvidos em sua gênese. A dor crônica pode não decorrer de uma injúria ou processo inflamatório facilmente identificável, e freqüentemente responde pobremente ao uso de AINE's e analgésicos opióides. O melhor tratamento da dor crônica requer clara compreensão de quais mecanismos levam a esta dor persistente, de forma a determinar a terapia farmacológica mais adequada (WANG & WANG, *op.cit.*, p.02).

A dor neuropática e a dor devida a neoplasias são dois bons exemplos de dor crônica difíceis de se tratar. A dor neuropática se refere à dor resultante de um dano (devido à injúria ou doenças) ao sistema nervoso incluindo nervos, medula espinhal e certas regiões do sistema nervoso central (SNC). Pacientes com dor neuropática freqüentemente sofrem de dor espontânea, alodinia (dor em resposta a estímulo normalmente inócuo), e hiperalgesia (percepção acentuada de dor em resposta a um estímulo nocivo). Já no caso do câncer, a dor é um sintoma comum, afetando 30 – 50% dos pacientes acometidos pela doença, podendo chegar a afetar 70-90% dos pacientes durante a fase terminal. Nestes pacientes a dor torna-se o maior problema, afetando diretamente sua qualidade de vida. As causas da dor no câncer são variadas, indo desde a compressão de

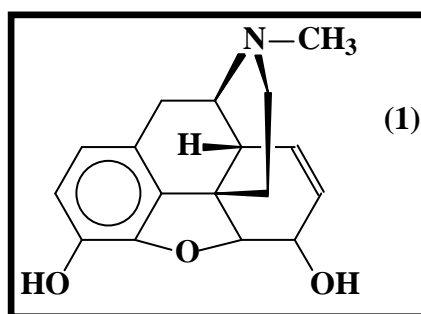
nervos devido à infiltração do tumor, imunorreatividade, substâncias pró-nociceptivas liberadas pelo tumor, até os efeitos colaterais dos tratamentos utilizados (quimioterapia, radiação ou cirurgias). Devido a estas características o tratamento da dor em pacientes cancerosos não é simples de ser adequadamente realizado (WANG & WANG, *op. cit.* p. 02).

1.1 MODULAÇÃO FISIOLÓGICA DA DOR

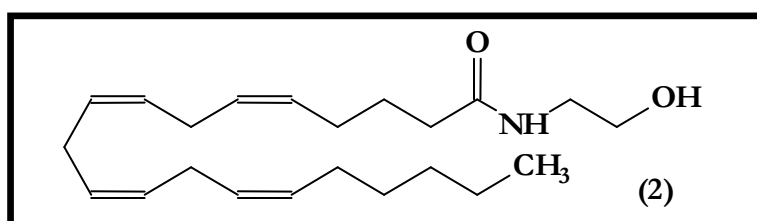
A informação dolorosa é constantemente modulada em diferentes níveis por diferentes sistemas de controle (BESSON, 1987). Para tentar explicar de que maneira fenômenos de ordem psicológica e neurofisiológica, mediados por outras vias que não as classicamente envolvidas na percepção da dor, podem influenciar a experiência dolorosa, Melzack & Wall (1965) desenvolveram a teoria do controle do portão, *i.e.* “*Gate Control Theory*” (MELZACK, 1990). Segundo esta teoria, a interação de diversos estímulos sensoriais, conduzidos por diferentes fibras nervosas, regularia o influxo nociceptivo (HANG & DALE, 1993). A teoria do controle do portão representa um sistema inibitório aliado a processos facilitadores que operam em todos os níveis do SNC e que determinam como e quando a atividade de sistemas nociceptivos originará a dor.

Vários outros mecanismos estão implicados na modulação da nocicepção. A descoberta de opióides endógenos e dos receptores opiáceos no cérebro geraram um grande interesse quanto à compreensão do seu papel no controle endógeno da dor (STEIN, 1993). Ao que parece, os opióides endógenos estão amplamente distribuídos no SNC, bem como no organismo em geral,

incluindo áreas não propriamente relacionadas à dor. Os mecanismos mediados por opióides endógenos estão envolvidos numa grande variedade de processos neurais, incluindo aqueles especificamente ligados à dor. A morfina **(1)** foi o primeiro opióide utilizado na terapêutica (RANG, 1991).



Outro mecanismo de controle da dor que vem ganhando destaque é aquele que envolve a participação de canabinóides endógenos e seus correspondentes receptores. Estes estão presentes em áreas de processamento de dor na medula espinhal e cérebro (principalmente receptores CB1), indicando que canabinóides endógenos tais como a anandamida **(2)** podem contribuir para o controle da transmissão de dor no SNC (RICHARDSON, 1998). Além disso, receptores CB2, presentes em nervos periféricos também parecem contribuir para o controle da dor (CONSROE, 1998).



A capsaicina **(3)**, princípio pungente de pimentas vermelhas, ativa uma distinta subpopulação de neurônios sensoriais. Estes neurônios transmitem informação nociceptiva para o SNC (função aferente) embora suas terminações

periféricas sejam sítios de liberação de uma variedade de neuropeptídeos pró-inflamatórios (função eferente) tais como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGPR) ou a taquinina substância P (SP). Baseado em evidências indiretas, descobriu-se que a capsaicina **(3)** possui um sítio receptor do tipo ionotrópico de reconhecimento específico nas membranas celulares (Figura 1B) (SZALLASI & BLUMBERG, 1996). Estes receptores foram denominados vanilóides, agrupando uma família com propriedades farmacológicas e estruturais em comum. Para esses receptores não se conhecem agonistas endógenos até o momento, entretanto fortes evidências sustentam a hipótese que estes receptores são sensíveis ao pH, sendo provavelmente ativados por íons H^+ (SZALLASI & BLUMBERG, *Id.*).

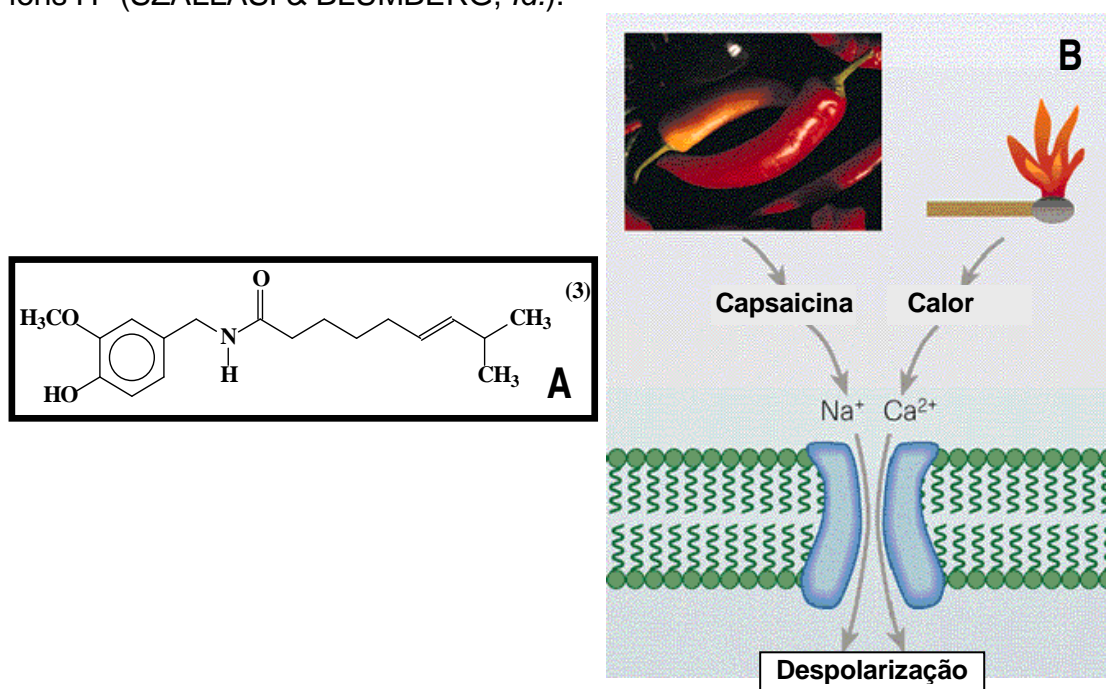


Figura 1: A) Capsaicina B) Esquema simplificado do receptor vanilóide.

Ao longo das duas últimas décadas, um acúmulo constante de evidências tem indicado que a nicotina **(4)** (Figura 2D) e outros agentes colinérgicos nicotínicos possuem atividade antinociceptiva de amplo espectro, evidenciada

em modelos animais, tanto de dor neuropática quanto de dor inflamatória (GILBERT, 2001). A importância fisiológica desse sistema na modulação da dor ainda está sendo estudada, mas recebeu um forte impulso devido às promissoras descobertas de substâncias, como a epibatidina **(5)** (Figura 2D), capazes de inibir a dor com uma potência cem vezes superior àquela da morfina **(1)** (BADIO & DALY, 1994).

Existem fortes evidências de que a atividade antinociceptiva da nicotina **(4)** possa ocorrer via ativação de receptores colinérgicos do tipo nicotínicos (nAChRs) expressos em várias regiões do SNC, incluindo certas áreas do mesencéfalo, o tálamo e o núcleo tegumental pedunculopontino, o núcleo magno da rafe e a medula espinhal (DAMAJ, 2000).

Os subtipos de receptores aos quais os agonistas nicotínicos exercem suas ações antinociceptivas têm recebido moderada atenção. A antinocicepção nicotina-induzida parece ser um fenômeno complexo que envolve múltiplos subtipos de receptores nicotínicos dependendo do tipo de dor e os locais de ação (WEI, 2003). Baseado em vários dados farmacológicos, entretanto, foi evidenciado que os nAChRs estão envolvidos; especialmente, os subtipos neuronais $\alpha_4\beta_2$ têm sido implicados nos testes de dor aguda térmica, tais como o teste da placa quente (*“hot-plate”*) (MARUBIO, 1999). Outros testes indicam haver a participação de outros subtipos de receptores nicotínicos não- $\alpha_4\beta_2$, entretanto o papel destes receptores na analgesia ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se que o subtipo α_7 , que está envolvido na modulação da dor em roedores, é um forte candidato a participar no controle da analgesia em humanos, devido a sua extensa distribuição no SNC (DAMAJ, *op.cit.*, p. 07).

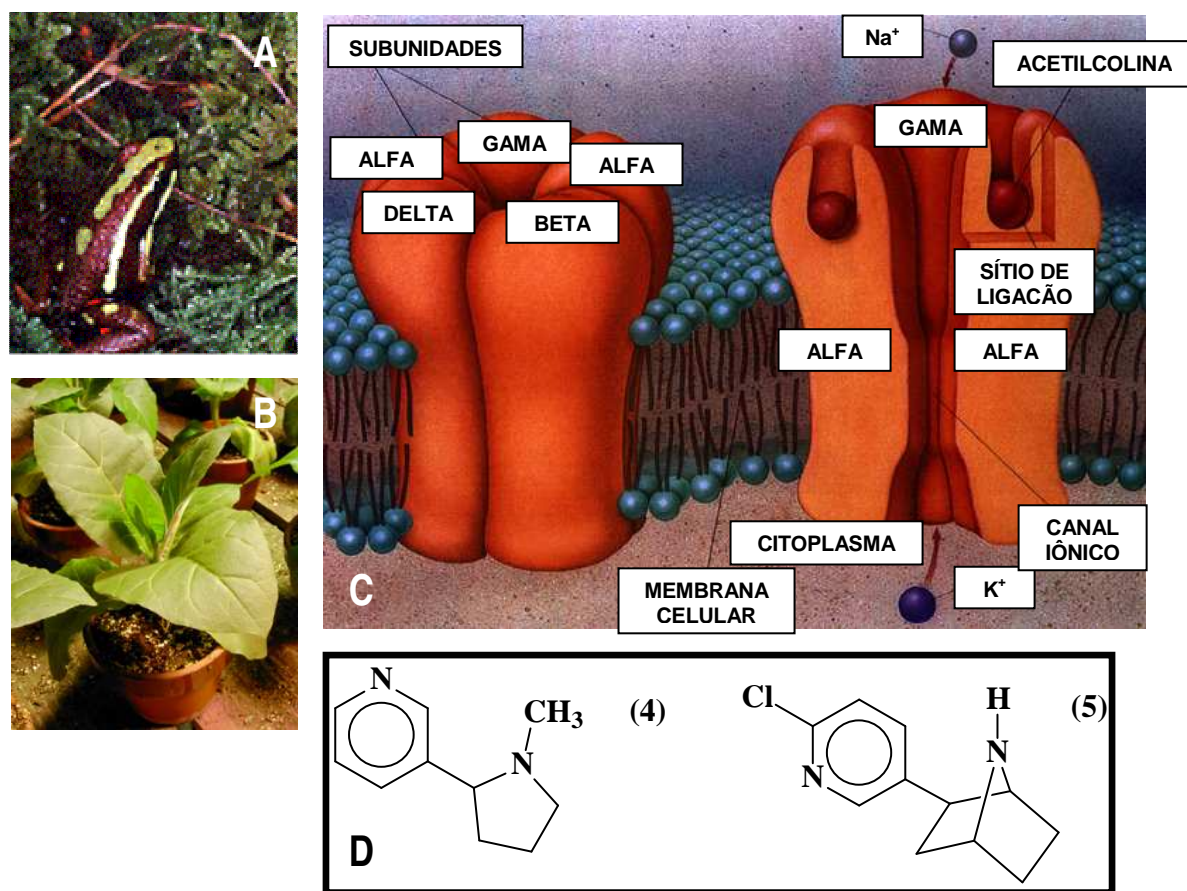


Figura 2: A) *Epipedobates tricolor*, fonte do alcalóide epibatidina; B) *Nicotiana sp.* (tabaco), fonte do alcalóide nicotina; C) Visão geral dos receptores nicotínicos, apresentando disposição pentamérica constituída de diferentes combinações de subunidades, que geram uma diversidade de subtipos; D) Estrutura da nicotina (4) e epibatidina (5).

Além de todos os mecanismos anteriormente descritos que modulam a dor, há ainda a participação de receptores adrenérgicos. Estudos com a ioimbina (6) (GONZALES, 1989), demonstraram que o receptor envolvido na resposta algésica é o adrenoceptor α_2 , sendo descartada a participação de adrenoceptores α_1 e adrenoceptores β . Vários trabalhos têm demonstrado que os nociceptores podem tornar-se responsivos à noradrenalina (NA) (7), sendo que esta atua via terminais simpáticos, para produzir hiperalgesia indiretamente

(GONZALES, *Id.*). Existem evidências que sugerem que células pós-sinápticas do sistema nervoso simpático liberam prostaglandinas quando estimuladas (GONZALES, 1991). Estas evidências são suportadas por trabalhos com inibidores da cicloxigenase que mostram inibição da hiperalgesia induzida por NA (7) (GONZALES, *op cit.*, p.08).

Uma visão geral dos mecanismos da dor está ilustrada na Figura 3.

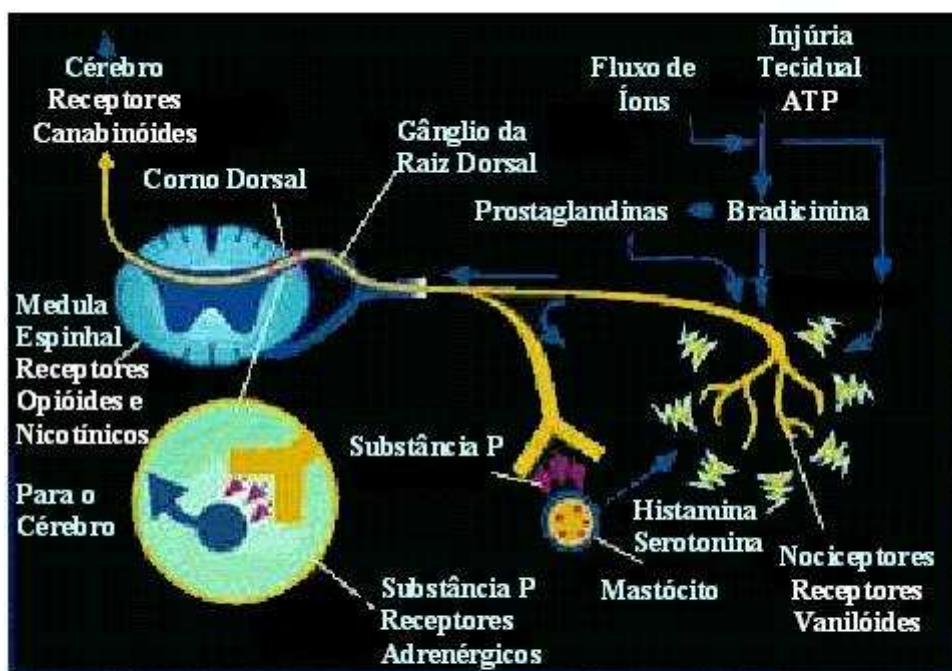
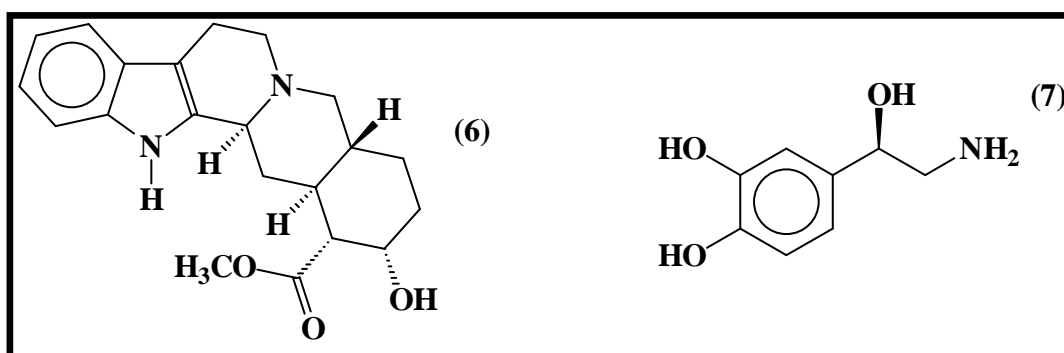


Figura 3: Visão geral dos mecanismos da dor (Adaptado de www.painchemistry.net).

1.2 A DOR INFLAMATÓRIA

Quando um tecido é injuriado, freqüentemente ocorre, em resposta, a gênese da inflamação, resultando nos aspectos gerais da enfermidade –tais como os sintomas febre, letargia, anorexia e dor generalizada em músculos e em articulações – e numa acentuada hipersensibilidade à dor, nas proximidades do local lesionado.

Samad e colaboradores (2001) sugeriram, em seus trabalhos, que os impulsos nervosos não estão envolvidos, e que os aspectos gerais de enfermidade resultam de uma produção de sinais inflamatórios no cérebro (BARTFAI, 2001). Todos os membros do corpo são providos com terminações nervosas sensoriais que podem detectar toque, calor e dor aguda – sensações que são rapidamente transmitidas ao cérebro pelos nervos aferentes. Substâncias que silenciam a função dos nervos sensoriais aliviam a dor aguda; entretanto, quando existe inflamação local, o bloqueio de impulsos nervosos reduz a eficácia do alívio da dor (BARTFAI, *Id*). Os estudos de Samad e colaboradores (2001) levaram à conclusão que a inflamação em qualquer parte do organismo causa um rápido, extenso e duradouro aumento nos níveis do mediador inflamatório Interleucina-1 β (IL-1 β) (Figura 4) no fluido cerebrospinal, e que o bloqueio do receptor de IL-1 β nas células do cérebro resulta em forte inibição da hipersensibilidade à dor (SAMAD, *op. cit.*, p. 10).

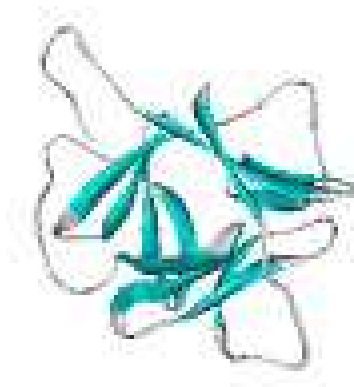
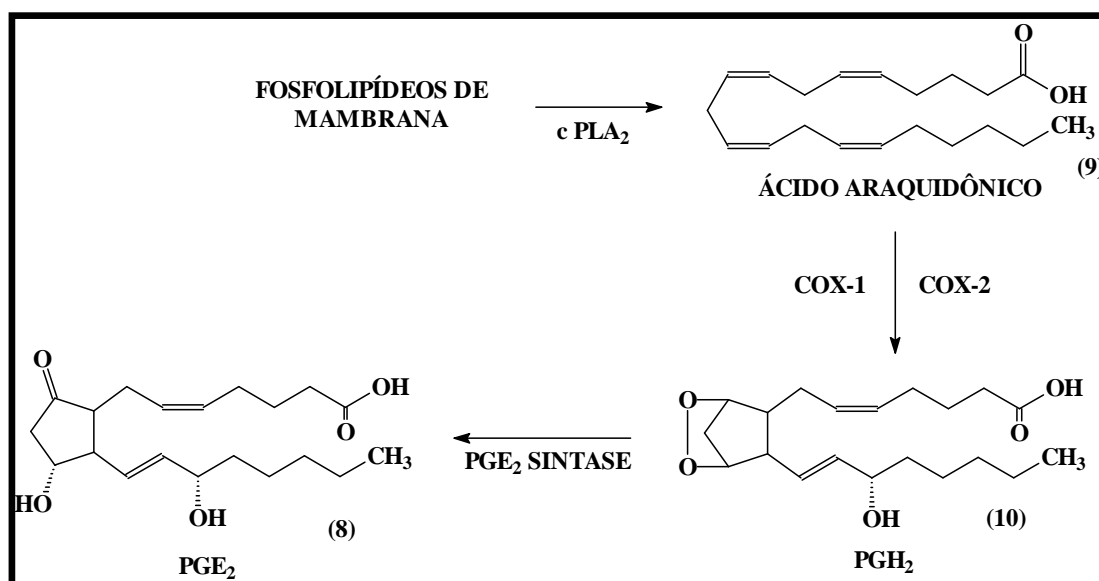


Figura 4: Interleucina-1 β , estrutura tridimensional

Sabe-se que IL-1 β é produzida localmente no tecido inflamado podendo ser liberada para a corrente sangüínea, sem contudo, alcançar o cérebro devido ao bloqueio da barreira hematoencefálica. Fica assim uma questão: como e quais sinais do sítio inflamatório ativam a produção de IL-1 β no fluido cerebroespinal? Os trabalhos de Ek *et al.* (2001) ajudaram a responder esta questão. As células que fazem parte da barreira hematoencefálica possuem em sua superfície receptores que especificamente reconhecem IL-1 β . Estas células quando estimuladas por IL-1 β expressam duas enzimas, cicloxigenase-2 (COX-2) e prostaglandina E₂ sintase. Isto significa dizer, que as células da barreira hematoencefálica têm expressos os três tipos de enzimas necessários para transformar fosfolípidios de sua membrana em um potente mediador lipídico pró-inflamatório, a prostaglandina E₂ **(8)**. A primeira enzima necessária é a fosfolipase A₂, que está presente em praticamente todos os tipos celulares e libera o ácido araquidônico **(9)** a partir de fosfolípidios de membrana.

Em seguida, a COX-2 converte o ácido araquidônico **(9)** em prostaglandina H₂ **(10)**. E finalmente, prostaglandina E sintase que converte prostaglandina H₂ **(10)** em prostaglandina E₂ **(8)** (Esquema 1), a qual é um forte

sinizador de inflamação, febre e dor. A prostaglandina E₂ (**8**) pode ativar seus receptores (EP) presentes em neurônios e células da microglia (células imunes do cérebro), dessa forma, “exportando” a inflamação de um tecido injuriado para o cérebro. Quando a prostaglandina E₂ (**8**) se liga aos receptores de prostaglandina EP1 e EP3, presente nos neurônios, ocorre um aumento da excitabilidade neuronal, alterando o processo de informação sensorial, de tal forma que um estímulo normalmente inócuo, torna-se doloroso (BARTFAI, *op.cit.*, p.10.). A prostaglandina E₂ (**8**) também ativa a síntese de interleucina-1 β pela microglia, explicando como ela pode ser encontrada no fluido cerebrospinal. Por sua vez, IL-1 β acarreta na produção de COX-2 pelos neurônios cerebrais e medulares (Samad, *op. cit.* , p.10), com conseqüente aumento da biossíntese de prostaglandina E₂ (**8**), no cérebro.



Esquema 1

1.2.1 OUTROS MEDIADORES DA DOR

1.2.1.1 SUBSTÂNCIA P

A substância P (SP) (Figura 5) é considerada um dos neuropeptídeos mais importantes nos processos nociceptivos, faz parte do grupo das taquininas (HENRY, 1987) e é liberada por neurônios na medula espinhal (especialmente na substância gelatinosa) sob vários tipos de estímulos nocivos. Acredita-se que a SP exerça sua ação através de modulação específica dos receptores NK1 (SNIJDELAAR, 2000).

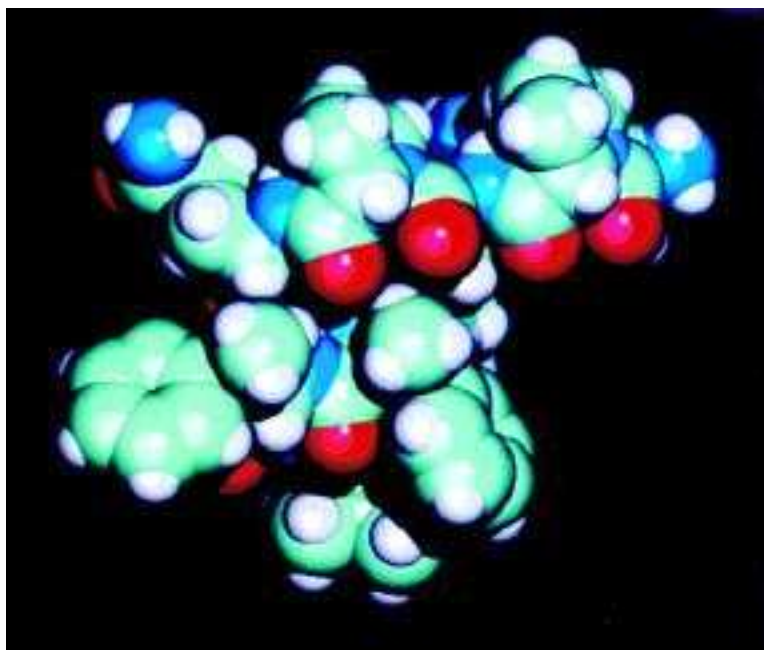
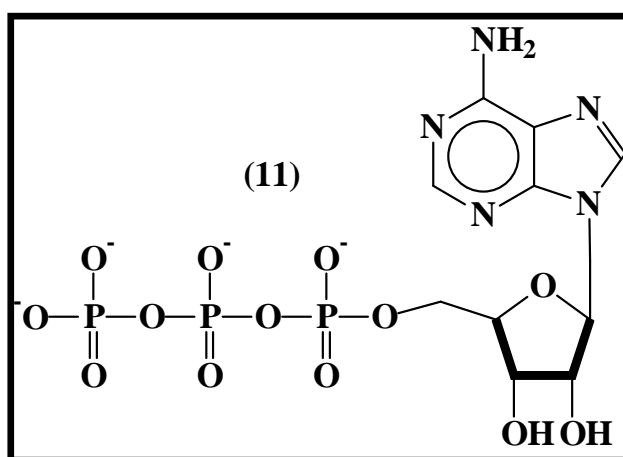


Figura 5: Estrutura tridimensional da Substância P.

A substância P interage com outros componentes da transmissão da nocicepção, podendo aumentar as respostas excitatórias dos aminoácidos aspartato e glutamato no corno dorsal da medula espinhal e ainda regular sua liberação, e vice-versa. Este conceito foi denominado por Urban e Nagy de carrossel nociceptivo (1998).

1.2.1.2 TRIFOSFATO DE ADENOSINA (ATP)

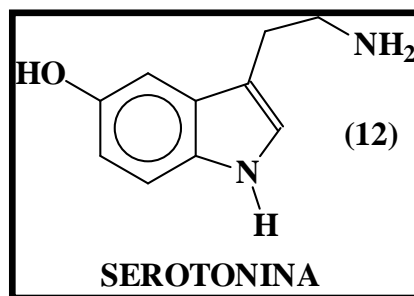
O ATP **(11)** é um componente celular presente normalmente em concentração milimolar. Todavia, em presença de uma lesão tecidual, grandes quantidades de ATP **(11)** são liberadas na vizinhança de terminações nervosas, ativando-as e aumentando a sua permeabilidade a cátions, contribuindo para o surgimento de dor transiente (BEAN, 1990).



O receptor que reconhece o ATP **(11)** é conhecido como receptor purinérgico do subtipo P2X₃, sendo de natureza ionotrópico. A ligação do ATP **(11)** aos receptores P2X₃ altera a concentração iônica no interior dos neurônios (COOK & McCLESKEY, 2000).

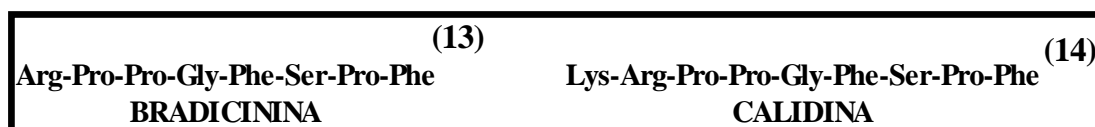
1.2.1.3 5-HIDROXITRIPTAMINA (5-HT) ou SEROTONINA

A 5-HT **(12)** liberada de plaquetas sanguíneas e mastócitos durante uma injúria tecidual pode promover a sensibilização ou ativação direta dos nociceptores. A dor provocada por esse mediador é descrita como suave e transiente (RANG, *op. cit.*, p.05).



1.2.1.4 CININAS

As cininas, incluindo bradicinina **(13)** e calidina **(14)**, são peptídeos produzidos em regiões de tecido inflamado ou injuriado. Nestes locais, induzem uma variedade de efeitos via ativação de receptores específicos B₁ e B₂. Em outros, suas ações incluem vasodilatação, incremento da permeabilidade vascular e a estimulação de células do sistema imunológico e neurônios sensoriais de modo a induzir dor (WALKER, 1995).



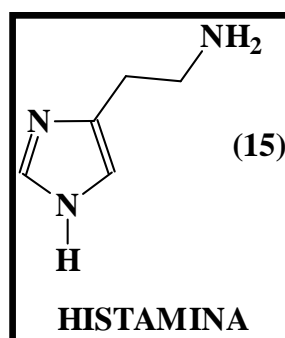
A bradicinina **(13)** é um dos mais importantes produtos de uma série de processos patofisiológicos que ocorrem em seguida a um processo de injúria tecidual, sendo de longa data conhecida como um dos mais potentes agentes algésicos endógenos e pró-inflamatórios estudados (WALKER, *op.cit.*, p.15).

A ativação direta de nociceptores pela bradicinina **(13)** ocorre nos receptores B₂ levando à ativação de fosfolipase C e estimulação da proteína cinase C, aumentando a condutância da membrana celular a íons sódio e despolarizando as fibras sensoriais. Além disso, a bradicinina também estimula a fosfolipase A₂ aumentando a concentração do ácido araquidônico **(9)**, precursor

dos prostanóides (WALKER, *op. cit.*, p.15). A bradicinina **(13)** também estimula a liberação de IL-1 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) pelos macrófagos, poderosos estimuladores e amplificadores da resposta imune (WALKER, *Id.*).

1.2.1.5 HISTAMINA

A histamina **(15)** pode ser liberada em consequência da degranulação de mastócitos por um grande número de mediadores inflamatórios, incluindo SP, bradicinina **(13)** e IL-1. Após sua liberação, a histamina **(13)** atua nos neurônios sensoriais produzindo prurido em baixas concentrações e dor em concentrações mais elevadas. A superfície dos neurônios sensoriais expressa receptores histamínicos do tipo H₁, que quando ativados levam a um aumento da permeabilidade de membrana a íons cálcio. Estes efeitos resultam na liberação de neuropeptídeos sensoriais, além das prostaglandinas e ácidos hidroxi-eicosatetraenóicos (HETEs) de células endoteliais, levando à indução de hiperalgesia e outros efeitos pró-inflamatórios (DRAY, 1995).



1.3 SINALIZADORES LIPÍDICOS NO CONTROLE DA DOR: A PARTICIPAÇÃO DA CICLOXIGENASE (COX)

As membranas de nossas células são autênticas caixas de Pandora de lipídeos mensageiros, muitos dos quais possuem poderosos efeitos – alguns bons, outros ruins – sobre o organismo (BAZAN & FLOWER, 2002).

Enzimas como a fosfolipase A_2 possuem o papel de Pandora, uma vez que liberam esses mensageiros lipídicos dos fosfolipídios, os constituintes predominantes da membrana celular. A fosfolipase A_2 , por exemplo, libera ácido araquidônico **(9)** dos fosfolipídios; o ácido araquidônico **(9)** por sua vez é o substrato da cicloxigenase, que gera um intermediário de curta duração, a prostaglandina H_2 **(10)**. Este lipídeo é o precursor de uma variedade de derivados, dentre os quais os mais conhecidos, prostaglandina D_2 (PGD_2) **(16)**, PGE_2 **(8)**, prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) **(17)**, tromboxana A_2 (TxA_2) **(18)** e prostaglandina I_2 (PGI_2) **(19)** (Figura 6). Por exemplo, alguns desses derivados como PGE_2 **(8)** e PGI_2 **(19)** (prostaciclina) tornam as terminações nervosas hipersensitivas e promovem a resposta inflamatória e a febre além de ajudarem a proteger a superfície estomacal. A TxA_2 **(18)** (tromboxana A_2) ativa plaquetas, contribuindo para o processo de coagulação sanguínea (BAZAN & FLOWER, *op.cit.*, p.17).

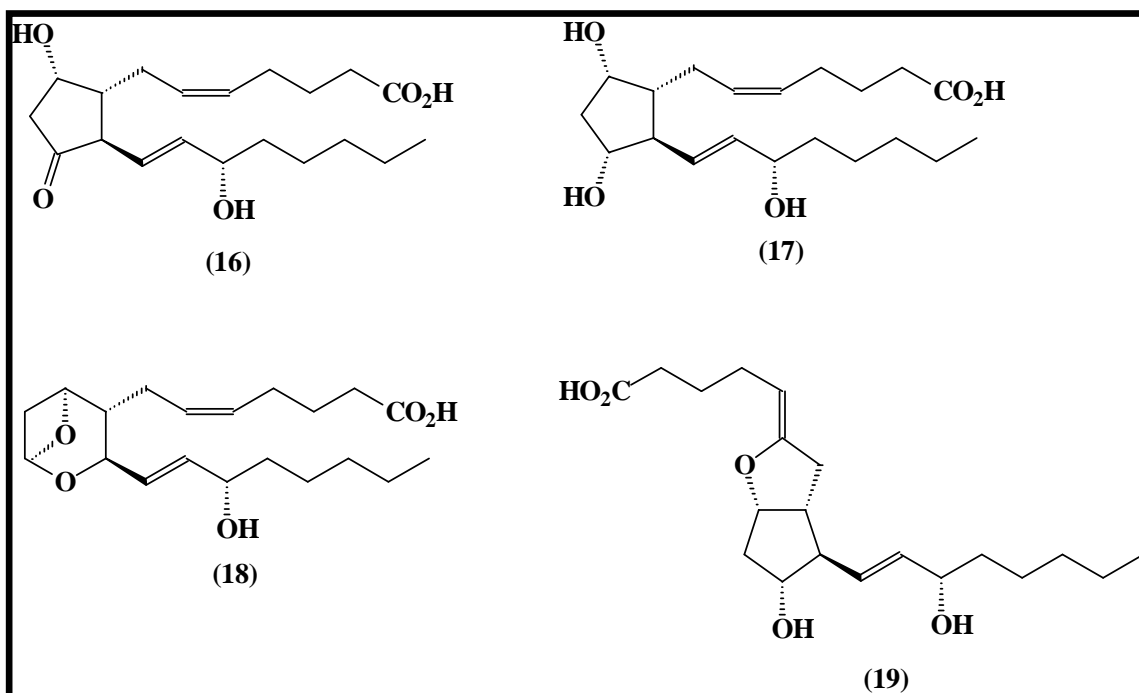


Figura 6: Derivados da prostaglandina H₂.

A concentração de ácido araquidônico (**9**) livre é normalmente baixa, e a biossíntese de eicosanóides depende primariamente de sua liberação dos fosfolipídios de membrana pela ação de várias acil-hidrolases, como a já citada fosfolipase A₂. Essas enzimas podem ser ativadas por diversos estímulos químicos, e.g. bradicinina (**13**), angiotensina II e noradrenalina (**7**), bem como por estimulação imunológica, mecânica ou elétrica.

Até 1971, somente uma cicloxigenase era conhecida e Vane descobriu que era inibida pelos AINE's (antiinflamatórios não esteroidais) (VANE, 1971). Este achado unificou uma explicação para a capacidade dos AINE's aliviarem a dor, reduzirem a febre e serem antiinflamatórios, além do fato destes fármacos terem efeitos colaterais qualitativamente similares, promovendo irritação no trato gastrointestinal. Estes resultados também estabeleceram de forma inequívoca que as prostaglandinas são mediadores da inflamação (VANE, *Id.*).

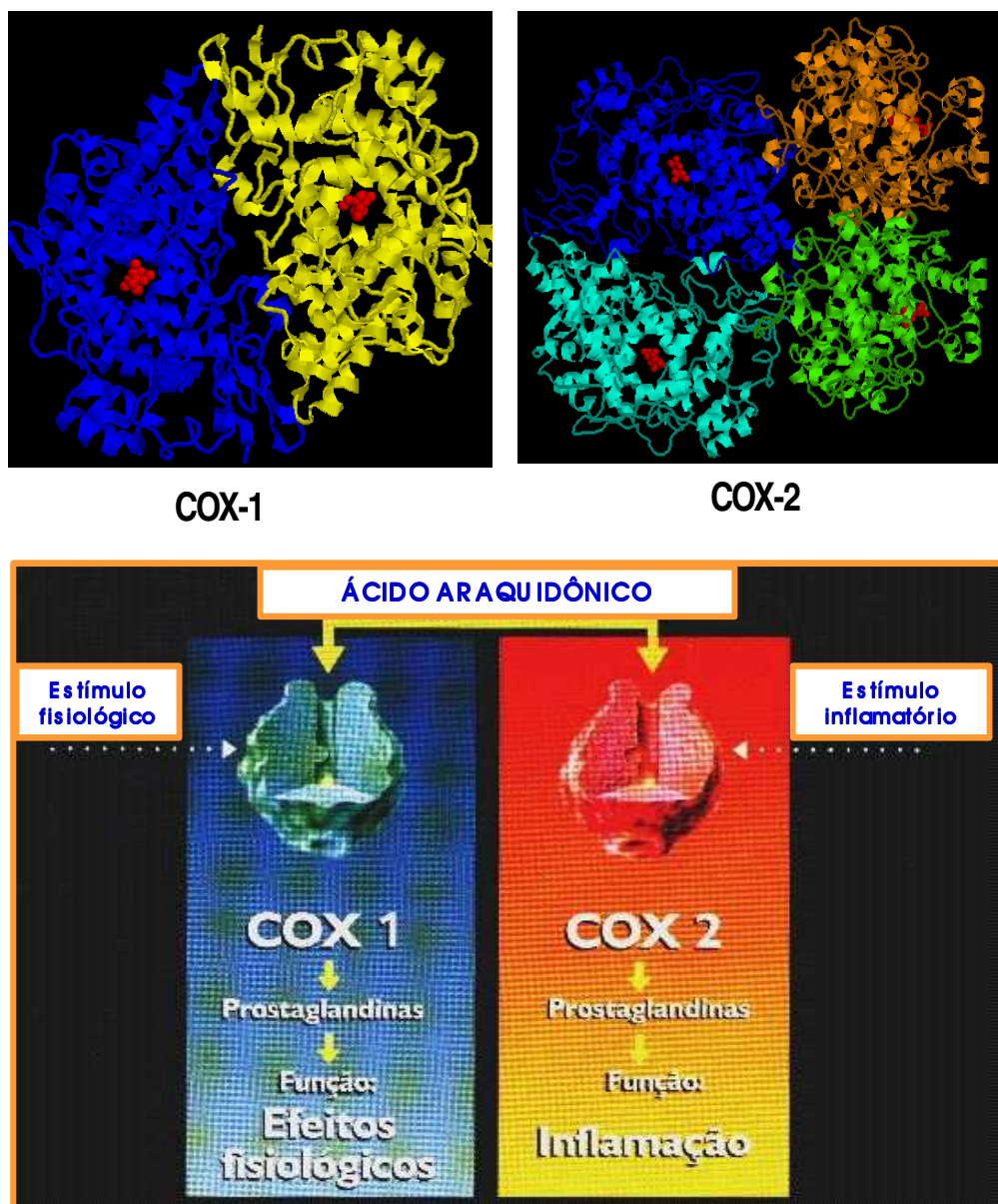


Figura 7: Estrutura tridimensional da COX-1 e da COX-2 e suas diferenças estruturais

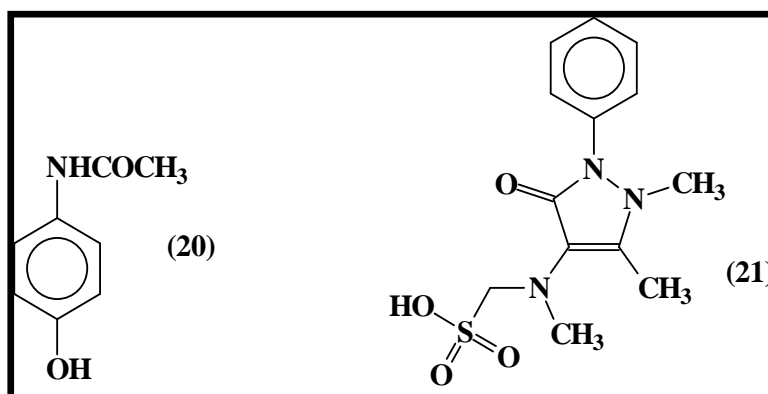
Entretanto, a descoberta de Vane não pôde explicar por que diferentes AINE's, em doses similares, têm ações terapêuticas e efeitos colaterais quantitativamente diferentes. Este aparente mistério permaneceu dormente até o início da década de 90, quando pesquisadores descobriram uma segunda

isoforma da cicloxigenase, a COX-2 (Figura 7) (XIE, 1991). A enzima original foi denominada COX-1, sendo expressa constitutivamente em diversos tecidos, incluindo plaquetas e estômago. A COX-2, geralmente é expressa sob circunstâncias específicas, principalmente como resultado de inflamação, ou seja, é a isoforma induzida por citocinas associadas com a resposta inflamatória (MARCHESELLI & BAZAN, 1996). Entretanto, no cérebro, rins e alguns outros tecidos, a COX-2 é expressa constitutivamente.

Cerca de uma década depois da descoberta da COX-2, Simmons *et al.* descobriram uma terceira isoforma da cicloxigenase, chamada de COX-3. Diferente da COX-2, a isoforma COX-3 deriva do mesmo gene da COX-1 por um “rearranjo alternativo” do RNA mensageiro. Para fazer a tradução do RNA mensageiro que codifica a proteína COX-1, as células removem o íntron 1. Para fazer a tradução do RNA mensageiro da COX-3, o íntron 1 é incluído. A COX-3 possui a mesma seqüência (exceto o íntron 1) da COX-1, e ambas estão ligadas à membrana celular. A retenção do íntron 1 pode mudar a estrutura terciária da enzima, ou a conformação de seu sítio ativo (CHANDRASERKHARAN, 2002).

A COX-3, em humanos, é mais abundante no coração e córtex cerebral, onde está presente em cerca de 5% da concentração de COX-1. *In vitro*, a COX-3 é mais sensível que COX-1 e COX-2 à inibição pelo paracetamol **(20)** (CHANDRASEKHARAN, *Id.*). O mecanismo de ação de paracetamol **(20)** e dipirona **(21)** sempre foram razão de intriga para os farmacologistas, visto que estes fármacos, em concentrações terapêuticas usuais, inibem fracamente tanto COX-1 quanto COX-2. Entretanto, o paracetamol **(20)**, um fármaco quase tão venerável na história da Medicina e da Farmácia quanto o ácido acetilsalicílico

(22) e, a dipirona (21) um dos fármacos mais utilizados no Brasil, possuem uma grande capacidade de reduzir a dor e a febre. Devido a isto, parece plausível, que os efeitos de alívio de dor proporcionados por estes fármacos sejam mediados principalmente pela COX-3 localizada no SNC (SCHWAB, 2003).



1.3.1 PROSTAGLANDINAS E SUAS AÇÕES NOCICEPTIVAS

As prostaglandinas são autacóides produzidos no estágio inicial da lesão inflamatória, cuja ação leva à vasodilatação e à potencialização do efeito edematoso de outros mediadores, levando ao desenvolvimento de rubor, calor e edema no tecido inflamado (SCHAIBLE, 1988). Em especial, as prostaglandinas E₂ (8) e I₂ (19) contribuem para o desenvolvimento do quarto sintoma clássico da inflamação, *i.e.* a indução de hiperalgesia (RANG, *op. cit.*, p.05)

As PGs agem via interação com um grande número de receptores de superfície, acoplados a segundos mensageiros (COLEMAN, 1994), no entanto os receptores EP e IP, que respondem à PGE₂ (8) e PGI₂ (19), respectivamente, são os que produzem efeitos importantes nos neurônios sensoriais. Além disso, os prostanóides aumentam a sensibilidade dos nociceptores à ação de outros mediadores, *e.g.* bradicinina (13), presentes em exsudatos inflamatórios.

Adicionalmente, sabe-se que a PGE₂ **(8)** promove a liberação de SP nas terminações nervosas sensoriais sensibilizando-as, e reduzindo o limiar de ativação dessas fibras, com conseqüente aumento da resposta a outros estímulos (DRAY, 1994).

1.4 A TERAPIA DA DOR

1.4.1 OS ANALGÉSICOS OPIÓIDES

Os analgésicos opióides conseguem aliviar todo o espectro da dor, enquanto os analgésicos não-opióides somente têm capacidade de minorar a dor leve a moderada. Infelizmente, a administração dos analgésicos opióides provoca dependência.

A morfina **(1)**, o primeiro analgésico narcótico utilizado na terapêutica, provém das cápsulas das sementes imaturas da papoula, *Papaver somniferum* L. (Figura 8). O ópio contém duas séries de alcalóides cujas propriedades farmacológicas diferem amplamente. A morfina **(1)** e um segundo analgésico narcótico, codeína **(23)**, derivam da série fenantrênica.

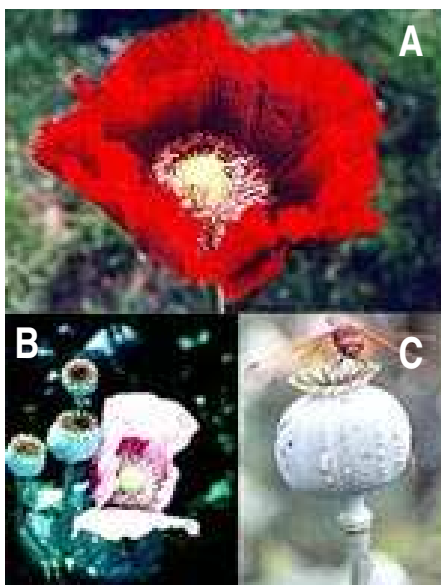


Figura 8: *Papaver somniferum* L. (Fonte de extração do ópio). A) Visão geral da flor; B) Visão geral da flor e cápsulas imaturas; C) Cápsula imatura.

O aperfeiçoamento dos opióides oferece a esperança de dissociar as ações analgésicas de suas propriedades de produzirem dependência.

As estruturas dos principais analgésicos opióides, usados na clínica, são mostrados na Figura 9. Os derivados semi-sintéticos da morfina **(1)** foram produzidos por pequena modificação na estrutura básica da molécula da morfina **(1)**, mantendo o núcleo de cinco anéis. A remoção do anel furano origina um análogo sintético de quatro anéis bastante potente, o levorfanol **(24)**. Além disso, vários grupos de analgésicos narcóticos, planejados através da estratégia de simplificação molecular, mantêm apenas dois dos cinco anéis originais da estrutura da morfina **(1)**. Os derivados fenilpiperidínicos, como a meperidina **(25)** e o fentanil **(26)**, fazem parte desse grupo; além da metadona **(27)** e seus congêneres e do tramadol **(28)**, outro importante opióide de uso na clínica.

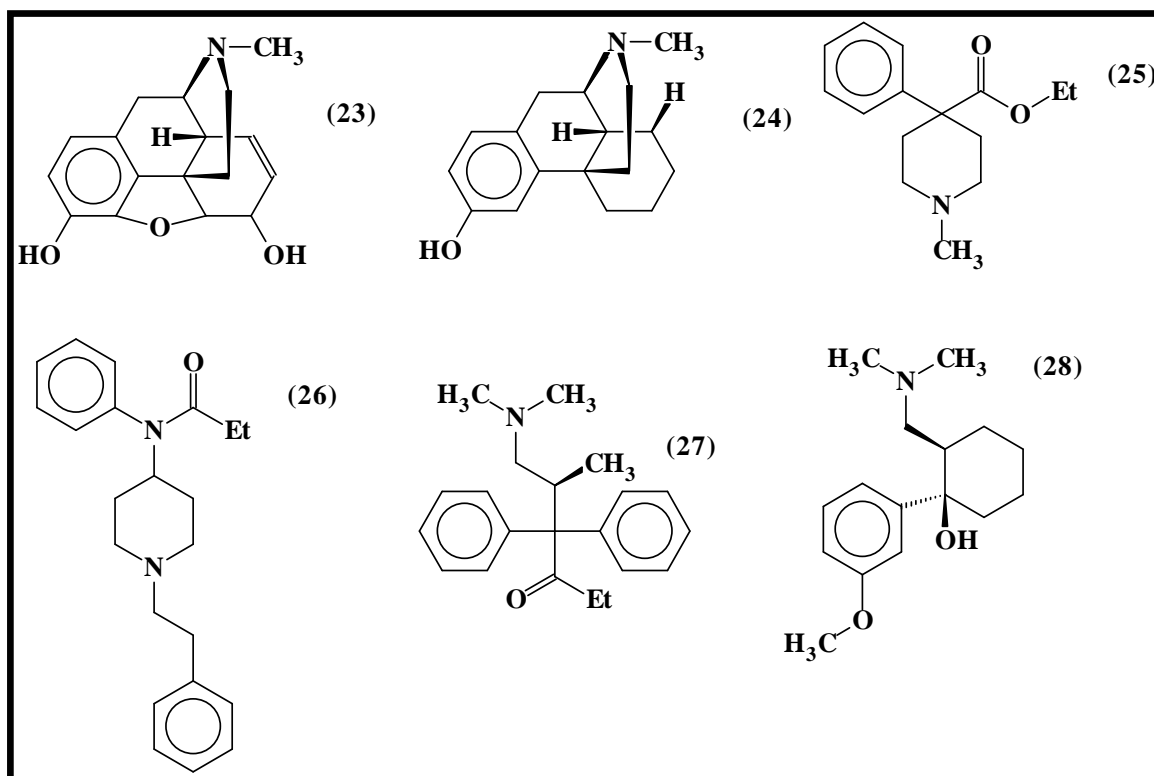


Figura 9: Exemplo de analgésicos opióides usados na clínica.

Acredita-se que os opióides exerçam sua atividade analgésica por estimulação de receptores opióides endógenos. Já foram identificados e caracterizados uma variedade de receptores endógenos específicos para opióides, sendo as três principais classes presentes no SNC designadas como mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) (SCHUG, 2003).

A morfina (**1**), seus congêneres e os peptídeos opióides endógenos produzem analgesia supramedular por ação sobre os receptores μ . Na medula espinhal, entretanto, os opióides endógenos e sintéticos exercem ação pelos receptores δ e κ e a morfina e congêneres pelos receptores μ .

Dois efeitos colaterais importantes dos opióides são a depressão respiratória e a constipação, ambos mediados pelo subtipo receptor μ_2 . O uso prolongado de opióides também acarreta dependência e a suspensão abrupta de seu uso acarreta em síndrome de abstinência (STEIN, 2000).

Os maiores avanços na pesquisa recente de novos opióides têm objetivado o aumento da razão entre a sua eficácia e seus efeitos colaterais indesejados. Muitos esforços têm sido feitos no sentido de aumentar a seletividade entre os diferentes tipos de receptores, com o intuito de determinar quais receptores estão envolvidos com a ação farmacológica pretendida e os efeitos colaterais. Uma outra estratégia tem sido a busca de analgésicos opióides atuando em receptores opióides encontrados fora do SNC, com a intenção de impedir os efeitos colaterais centralmente mediados (STEIN, *op.cit.*, p. 24).

Para exemplificar fármacos que representam estes avanços, podem ser citados: EMD 61753 (asimadilina, **29**) e ICI-204449 (**30**), antagonistas periféricamente ativos como agonistas de receptor κ ; RP 60180 (apadolina, **31**), SB-205588 (**32**), DuP 747 (**33**), e dinorfina A (**34**), outros ligantes de receptores opióides em desenvolvimento. BW373-U86 (**35**), é um novo agonista de receptor δ -opióide TRK-820 (**36**) é um agonista κ com atividade antagonista sobre receptores μ , e SB-235863 (**37**), um agonista seletivo do receptor opióide δ (Figura 10) (WILLIAMS, 1999).

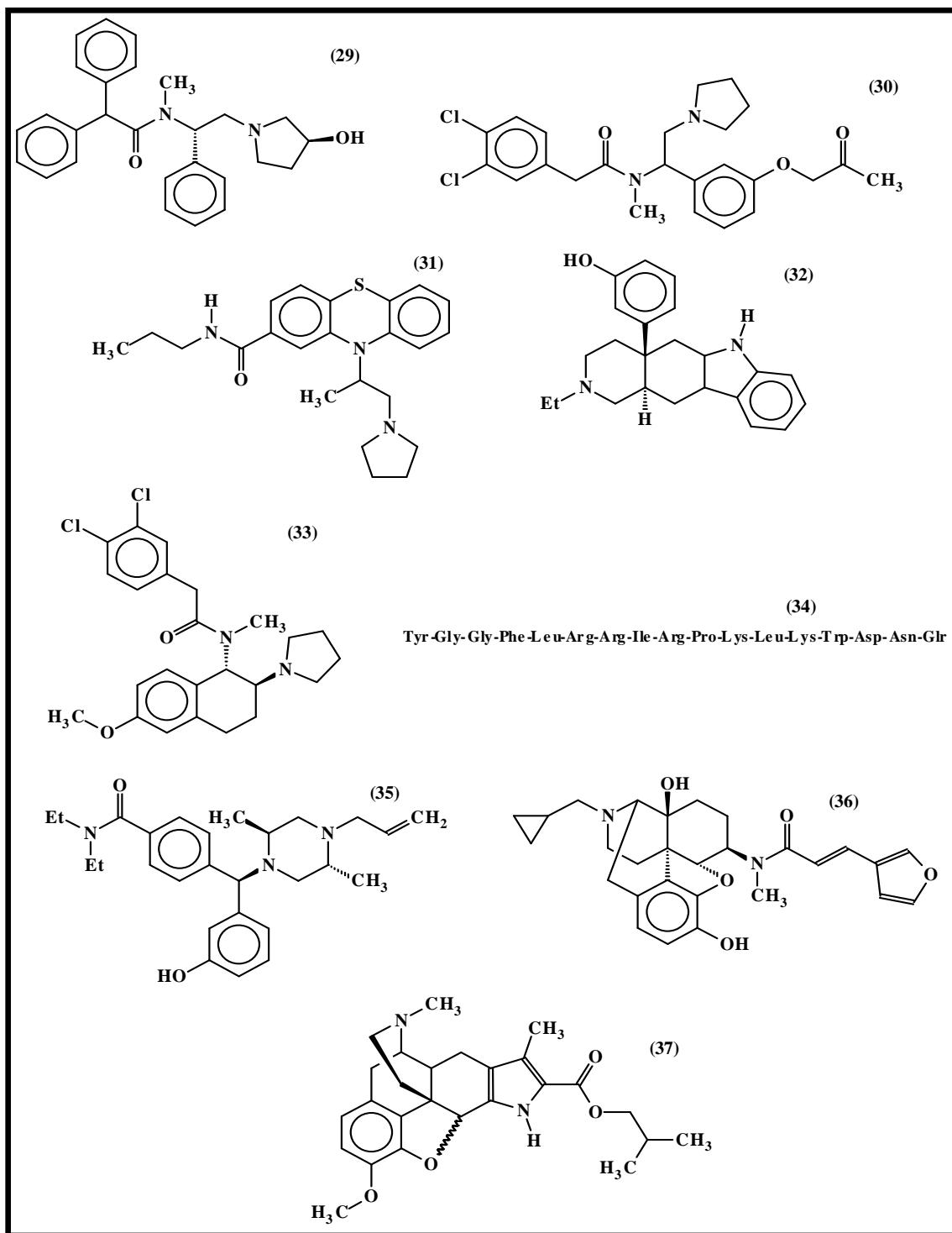


Figura 10: Novos agonistas opióides seletivos.

1.4.2 OS CANABINÓIDES

Os significativos desenvolvimentos na pesquisa de canabinóides nos últimos dez anos têm centrado nos aspectos terapêuticos. A dor severa e crônica tem sido cogitada como um possível alvo para essa nova terapia (CONSROE, *op. cit.*, p.05).

Um dos moduladores canabinóides endógenos mais estudados, a anandamida (**2**) atenua a dor produzida por dano químico ao tecido cutâneo por interagir com receptores canabinóides do tipo CB1 localizados fora do SNC. Palmitiletanolamida (PEA) (**38**) (Figura 11), que é liberada junto com a anandamida a partir de um precursor fosfolipídico comum, exerce um efeito similar por ativar receptores canabinóides do tipo CB2 de distribuição periférica (CALIGNANO, 1998). PEA (**38**) é um autacóide que limita as respostas inflamatórias locais.

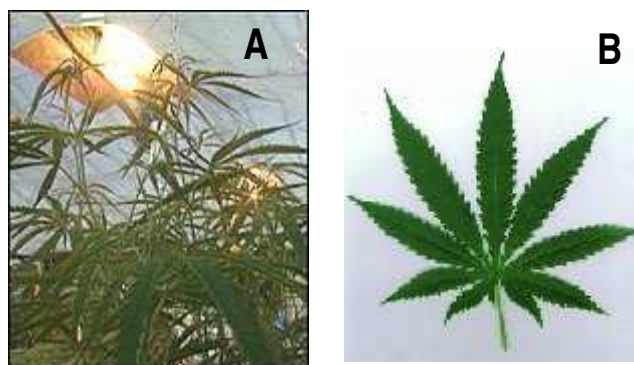


Figura 11: *Cannabis sativum* L., fonte natural do canabinóide tetrahydrocannabinol (THC) A) Visão geral; B) Detalhe da folha.

Enquanto o tetrahydrocannabinol (THC, princípio ativo da maconha) (**39**), mostrado na Figura 12, provoca euforia (Figura 11), o canabidiol (**40**) (Figura 12) é um poderoso analgésico periférico atuando via receptores CB1 e CB2. Outros

analgésicos que atuam através da modulação do sistema canabinoide são mostrados na Figura 12 e, atualmente se encontram em fase de pesquisas clínicas: WIN-55212-2 (41), CP-55.940 (42), HU-210 (43) e O-823 (44), todos produzindo atividade analgésica via ativação seletiva do receptor CB-1 (WILLIAMS, *op.cit.*, p. 25).

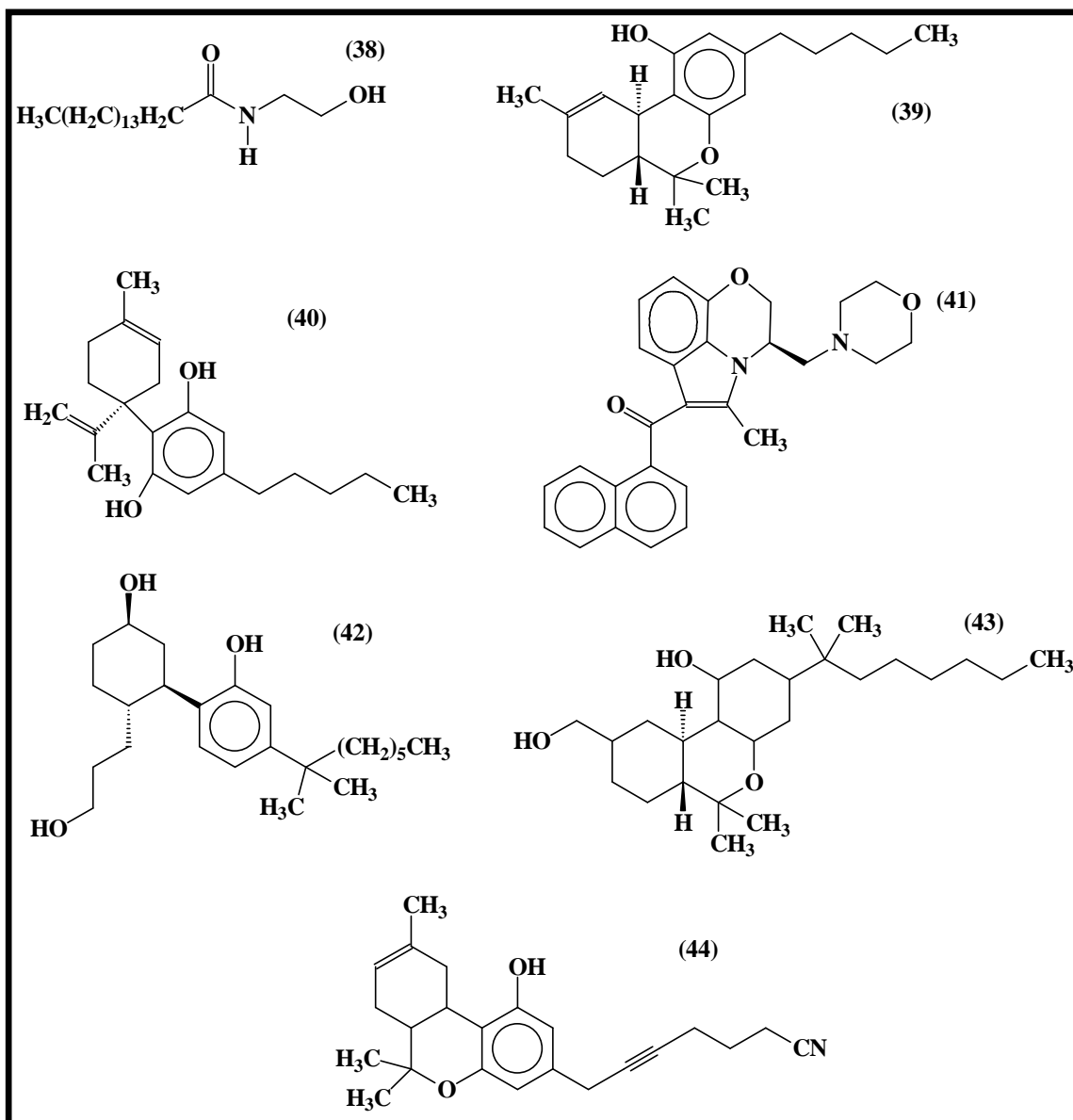


Figura 12: Agonistas canabinoídes.

1.4.3 OS VANILÓIDES

Como dito anteriormente, a capsaicina **(3)**, isolada de pimentas vermelhas, provoca uma intensa sensação de ardência via ativação de neurônios sensoriais envolvidos com a nocicepção térmica. O creme de capsaicina **(3)** é usado no tratamento de estados de dor neuropática, dessensibilizando a nocicepção por hiperexcitação. A capsaicina **(3)** produz seus efeitos via um receptor vanilóide específico, recentemente clonado e denominado receptor VR-1. Este receptor contém é um canal de cálcio não-seletivo, que responde ao aumento de temperatura aumentando o influxo de cálcio para o interior da célula (SZALLASI & BLUMBERG, *op.cit.*, p.6).

A capsaicina **(3)** tem sido usada por décadas como uma ferramenta farmacológica para identificar neurônios sensoriais e para explorar a função desta classe de neurônios em organismos saudáveis ou suas contribuições em estados doentis. Em princípio todos os três efeitos característicos da capsaicina **(3)** (excitação/ dessensibilização/ neurotoxicidade) podem ser usados terapêuticamente, mas a dessensibilização produzida pela capsaicina **(3)** é de interesse particular como uma nova alternativa para mitigar a dor neuropática, insensível a tratamentos analgésicos tradicionais, tais como os opióides (SZALLASI & BLUMBERG, *op.cit.*, p.6).

A capsaicina **(3)**, entretanto, não correspondeu às grandes expectativas de emprego terapêutico que os pesquisadores esperavam, devido às seguintes razões:

(1) Irritação inicial, é difícil liberar doses tópicas suficientes para a dessensibilização, embora, pelo menos teoricamente, a co-aplicação de

anestésicos locais possam ajudar a resolver este problema (SZALLASI & BLUMBERG, *op.cit.*, p.6).

(2) A extrapolação de dados obtidos em modelos animais para respostas em humanos não é simples e algumas vezes escondem diferenças estruturais entre os receptores e o mecanismo de tradução do sinal, que podem mediar diferentes respostas biológicas. (SZALLASI & BLUMBERG, *op.cit.*, p.6)

Contudo a capsaicina **(3)** é usada para o tratamento de certas enfermidades como rinite não-alérgica, incontinência urinária e neuralgia parastética, dentre outras (SZALLASI & BLUMBERG, *op.cit.*, p.6). Há condições patológicas onde a capsaicina não é suficientemente ativa, sendo necessário o desenvolvimento de análogos mais potentes que atuem pelo mesmo mecanismo, por exemplo, para o tratamento da dor neuropática relacionada ao diabetes, da dor polineuropática crônica distal, da síndrome da dor pós-mastectomia e da síndrome de Guillain-Barré (SZALLASI & BLUMBERG, *Id.*).

Um análogo da capsaicina **(2)** de ocorrência natural é a resiniferatoxina (RFX) **(45)** (Figura 13) (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25), a qual comparada à capsaicina apresenta pelo menos três vantagens:

(A) devido a sua ultrapotência pode ser usada em menores concentrações (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25);

(B) RFX **(45)** favorece a dessensibilização (taquifilaxia) para a irritação, que é o principal fator limitante do uso terapêutico da capsaicina **(3)** (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25);

(C) RFX (**45**) tem uma janela terapêutica mais larga. Contudo, o uso terapêutico de RFX (**45**) permanece ainda a ser aprovado pelas agências reguladoras (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25).

A capsazepina (**46**) (Figura 13) é um antagonista do receptor de capsaicina (**3**) que carece de atividade analgésica sugerindo que um efeito agonístico inicial é um requerimento absoluto para a inativação do receptor. Nuvanil (NE-21610) (**47**) (Figura 13) (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25) é um análogo estável da capsaicina (**3**) que apresenta atividade antinociceptiva em doses elevadas, mas com pouca atividade agonística quando comparado à capsaicina. Contudo este composto apresenta marcantes efeitos colaterais, causando hipotermia. SDZ-249482 (**48**) (Figura 13) (WILLIAMS, *Id.*) é um agonista do receptor de capsaicina oralmente e topicamente efetivo que é mais potente que muitos opióides e antiinflamatórios não-esteroidais (AINE's) em modelos animais de dor (WILLIAMS, *Id.*).

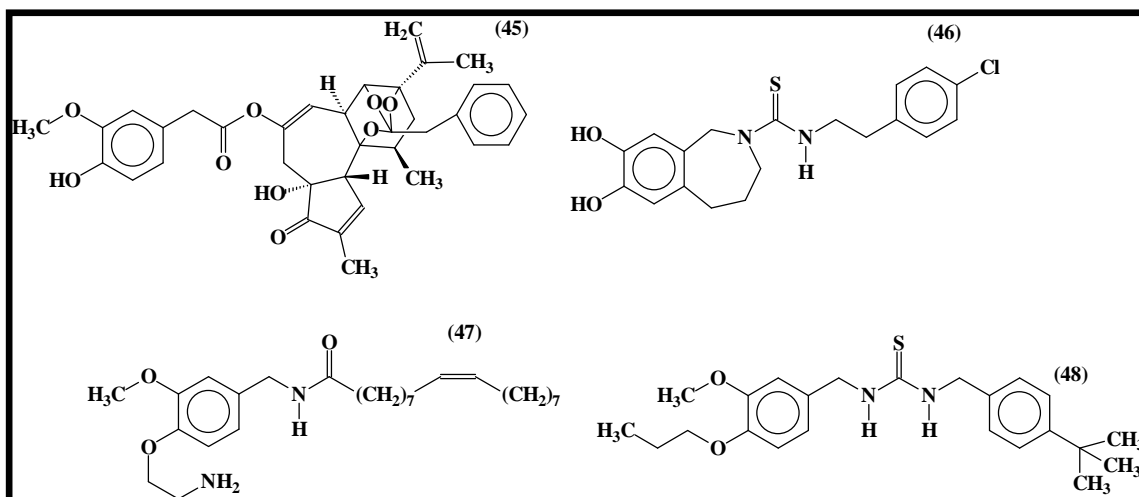


Figura 13: Agonistas de receptores vanilóides.

1.4.4 AGONISTAS DO RECEPTOR DE ACETILCOLINA (AChR)

A nicotina **(4)** apresenta uma fraca atividade analgésica, conhecida há mais de 60 anos, quando apresentou atividade antinociceptiva em um modelo de dor visceral em gatos (GILBERT, *op. cit.*, p. 07). A mesma produz seus efeitos via ativação de receptores colinérgicos nicotínicos centrais (nAChRs), uma extensa família de receptores ionotrópicos pentaméricos. Entretanto, o baixo índice terapêutico da nicotina **(3)** e substâncias congêneres tem, até agora, obstruído seus desenvolvimentos como analgésicos para uso humano (GILBERT, *Id.*).

A descoberta do alcalóide analgésico, epibatidina **(5)** por Daly (BADIO & DALY, *op.cit.*, p.07) forneceu um potente ligante do receptor nAChR ($K_i = 35 - 100$ pM) o qual permitiu caracterizar mais precisamente o papel dos moduladores e receptores nicotínicos na nocicepção, além disso, revitalizando o interesse neste alvo terapêutico como alternativa para o tratamento da dor. A epibatidina **(5)** é 100-200 vezes mais potente que a morfina **(1)** como analgésico, sendo seus efeitos não antagonizados por antagonistas do receptor de opióides, mas por antagonistas do receptor de nAChR. A epibatidina **(5)**, entretanto não é muito seletiva quanto aos subtipos de receptores nAChR , o que ocasiona em uma estreita janela terapêutica que limita seu uso na clínica (WILLIAMS, *op. cit.*, p. 25).

O ABT-594 **(49)**, mostrado na Figura 14, é um bioisómero azetidínico da nicotina **(3)** que retém as atividades analgésicas da epibatidina **(4)** com reduzidos efeitos colaterais (BANNON, 1998). É aproximadamente 100 vezes mais potente que a morfina em uma variedade de modelos animais, e

diferentemente da morfina **(1)** não apresenta os indesejáveis efeitos colaterais de dependência, tolerância, constipação e depressão respiratória que os opióides apresentam (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25).

Os mais novos agonistas de nAChR em estudos clínicos existentes são o DBO-83 **(50)** e AG-4 **(51)** (Figura 14) (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25).

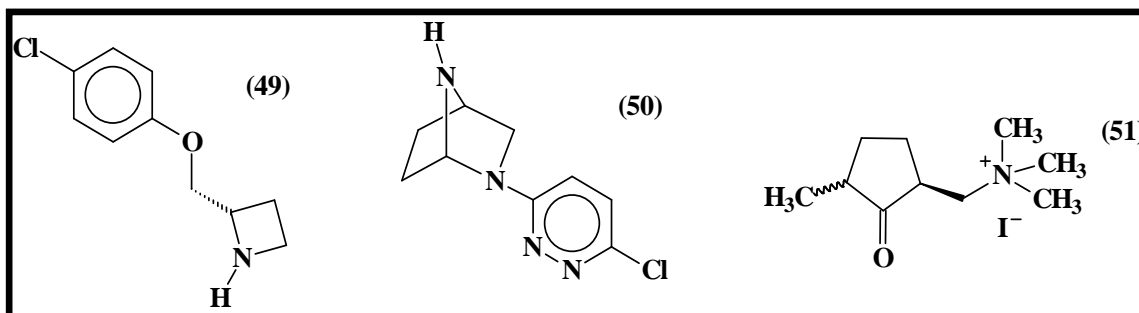


Figura 14: Novos agonistas de receptores nAChR com atividade analgésica.

1.4.5 AGONISTAS DO RECEPTOR α_2 - ADRENÉRGICO

O corno dorsal da medula espinhal é o principal local em que agonistas do receptor α_2 -adrenérgico tais como a clonidina **(52)** (Figura 15), modulam a nocicepção (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25). A clonidina **(52)** e a dexmedetomidina **(53)** manifestam efeitos analgésicos acessórios, principalmente em quadros de pós-operatório, mas com eficácia limitada pela rota de administração empregada. Quando administrados por via intravenosa, os agonistas α_2 adrenérgicos são fracos analgésicos, manifestando seus principais efeitos sedativos e hipotensores. Quando a via de administração é a epidural, a clonidina **(52)** é útil no tratamento de dor neuropática e visceral, sendo usada isoladamente ou em combinação com outros anestésicos/ analgésicos incluindo fentanil **(25)** e morfina **(1)** (WILLIAMS, *Id.*). Estudos recentes revelaram que o

subtipo de receptores adrenérgicos α_2A é o responsável pelas ações analgésicas deste fármaco e da oximetazolina **(54)** (Figura 15). Outros agonistas α_2 adrenérgicos que ainda estão em estudos são AGN 190837**(55)** e S-18616 **(56)**, podendo ser visualizados na Figura 15 (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25).

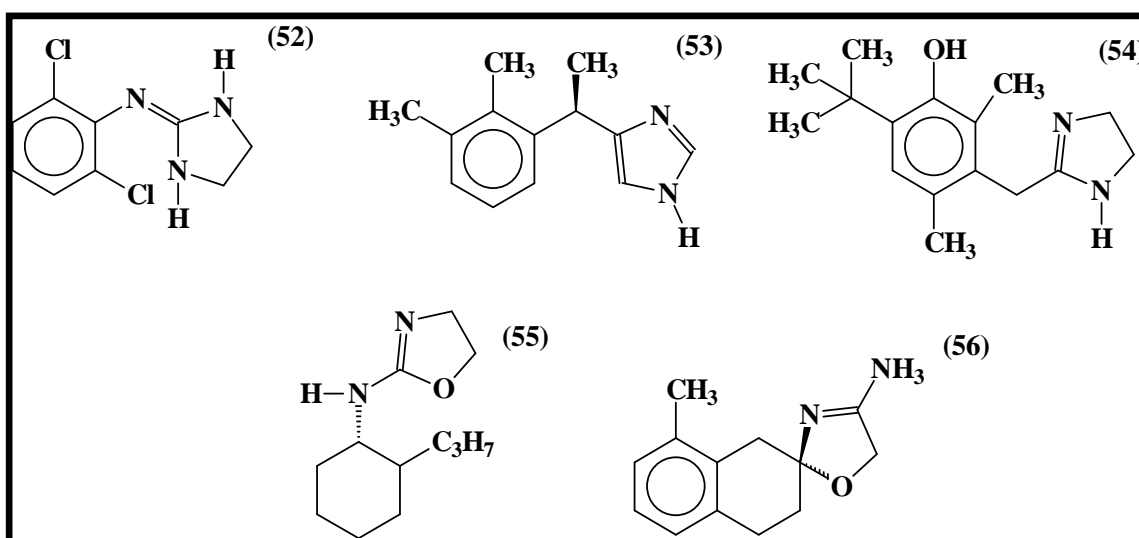


Figura 15: Agonistas α_2 -adrenérgicos com atividade antinociceptiva.

1.4.6 ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE PEPTÍDEOS

1.4.6.1 SUBSTÂNCIA P

Nos últimos anos o reconhecimento do papel fisiopatológico da substância P na gênese de síndromes tais como a doença inflamatória do intestino, cistite intersticial, fibromialgia e doenças com aspectos de dor inflamatória e crônica em geral, tem sido mais esclarecidos (SNIJDELAAR, *op. cit.*, p.12).

A adenosina **(57)** e seus análogos já foram descritos na literatura como capazes de reduzir a dor pós-operatória e a hiperalgesia secundária da inflamação cutânea mediadas pelo receptor A1 inibidor da liberação de SP (SNIJDELAAR, *op. cit.*, p.12).

Sabe-se que o receptor NK-1 da substância P, pertence à família dos receptores das taquininas (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25). Um grande número de antagonistas de NK-1 têm sido desenvolvidos, incluindo: lanepitanto **(58)**, CP 122.721 **(59)**, GR-203040 **(60)**, RPR 100893 **(61)** e SDZ NKT 343 **(62)** (WILLIAMS, *Id.*). Todos estes, ilustrados na Figura 16, foram eficientes em estudos pré-clínicos e apresentaram bons perfis farmacocinéticos em humanos, falhando, contudo, nos estudos clínicos de Fase II. A razão para a ineficácia de se tratar a dor em humanos usando antagonistas de NK1 permanece obscura e pode ser devida à internalização do receptor NK1 após sua interação com SP ou à complexidade da cascata nociceptiva onde SP atua (WILLIAMS, *Id.*).

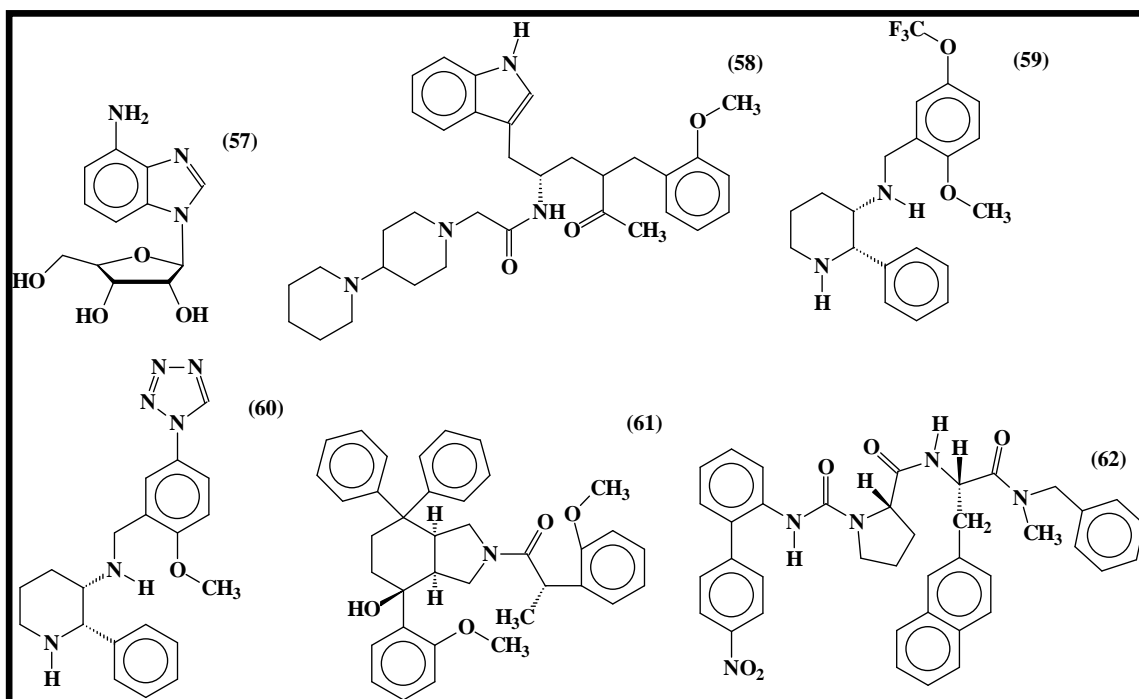


Figura 16: Inibidores das ações nociceptivas de SP.

1.4.6.2 BRADICININA

Como já foi mencionado anteriormente, a bradicinina (**13**) é um mediador duplamente pró-inflamatório e algogênico. Antagonistas do receptor de bradicinina (**13**), tais como o peptídeo Hoe 140 (**63**), atenuam a dor induzida pela bradicinina (WILLIAMS, *op. cit.*, p.25). Outros antagonistas planejados com a mesma finalidade são icatibanto (**64**) e NPC 17731 (**65**) (Figura 17) (WILLIAMS, *Id.*).

Atualmente novos antagonistas dos receptores de bradicinina (**13**) foram identificados por Wood *et al.* (WOOD, 2003). Tratam-se de derivados benzodiazepinos, antagonistas seletivos do receptor B₁. Um dos compostos mais ativos desta família, o derivado (**66**), (Figura 17) apresenta $K_i = 0,59$ nM e $IC_{50} = 2,80$ nM, com potência comparável à morfina (**1**) sem, contudo, apresentar os efeitos colaterais classicamente vinculados ao uso de opióides (WOOD, *op.cit.*, p.36).

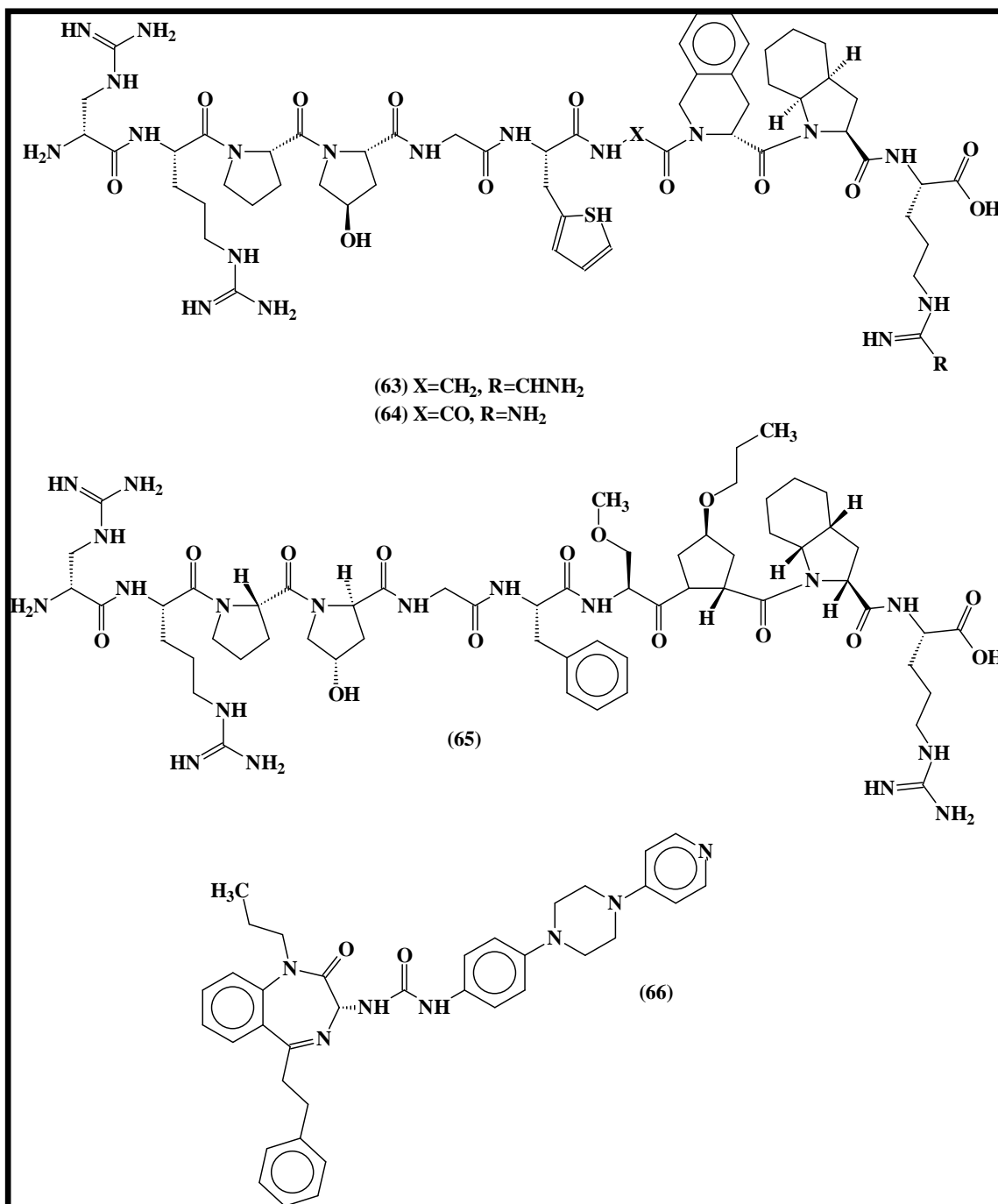


Figura 17: Antagonistas do receptor de bradicinina.

1.4.7 ANTAGONISTAS DO RECEPTOR P2X₃

Antagonistas do receptor P2X₃ podem ser considerados para aliviar a dor resultante de disfunções orgânicas de órgãos como bexiga e o trato gastrointestinal (COOK & McCLESKEY, *op. cit.* p.14). Contudo, muitas peças do verdadeiro quebra-cabeça, que são os receptores P2X₃, ainda estão faltando. Pouco se sabe sobre como o ATP (**11**) é liberado, por exemplo, ou qual a sua meia-vida depois do evento que cause sua liberação. O ATP (**11**) pode contribuir temporariamente para a dor causada por dano ao tecido, pois é rapidamente degradado quando fora da célula, e os canais ligados ao receptor P2X₃ dessensibilizam em menos de um segundo.

Além do receptor P2X₃, existem os receptores P1 e P2, cujos agonistas endógenos são, respectivamente, a adenosina (**57**) e o ATP (**11**) que modulam processos nociceptivos. Existem compostos que atuam como antagonistas nos receptores P1 e P2, apresentando atividade antinociceptiva, são eles, GP-3269 (**67**), antagonista de P1 e; suramina (**68**) e PPADS (**69**), antagonistas de P2 (Figura 18) (WILLIAMS *op. cit.*, p.25).

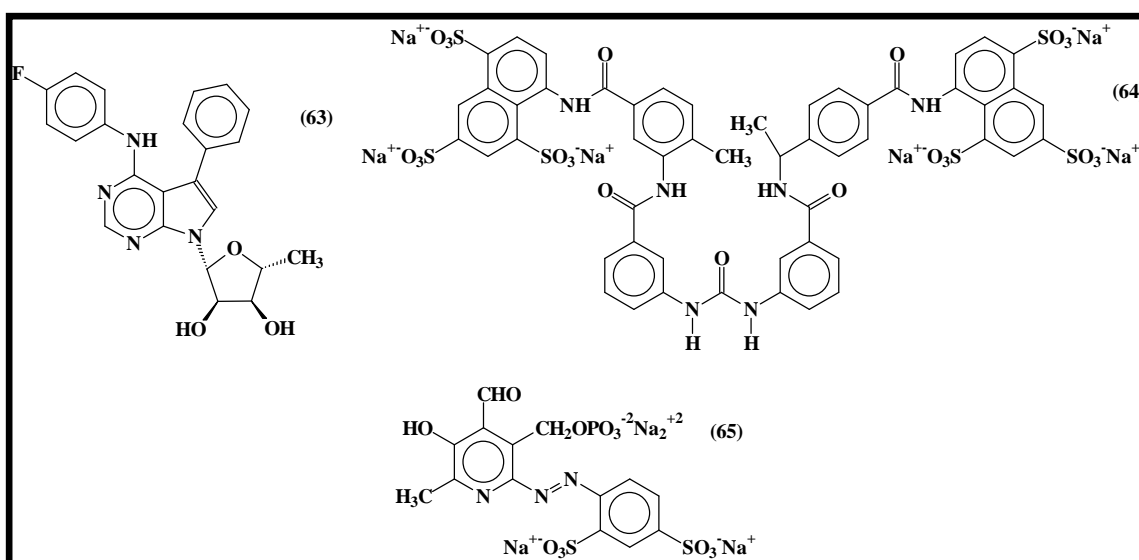


Figura 18: Antagonistas purinérgicos.

1.4.8 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS - INIBIDORES DA COX

A capacidade dos antiinflamatórios não esteroidais (AINE's) em modular a dor, a inflamação e a febre, os tornou uma das classes terapêuticas mais usadas em todo mundo (SCHUG, *op. cit.*, p.24).

Desde 1970, é sabido que a ação terapêutica dos AINE's é devida à inibição da enzima cicloxigenase (COX) que catalisa o passo inicial na conversão do ácido araquidônico (**9**) a vários eicosanóides, incluindo prostaglandinas (PG) e tromboxanas (VANE, *op. cit.*, p.18). Vane deu um importante passo na pesquisa dos AINE's ao descobrir que o ácido acetilsalicílico (**21**) devia suas ações farmacológicas à inibição da COX pela acetilação do resíduo Ser⁵³⁰ do sítio ativo desta enzima, impedindo a ligação do substrato natural, o ácido araquidônico (**9**) (VANE, *Id.*).

Esta enzima tratava-se na verdade de uma das isoformas da COX, sendo chamada de COX-1, uma isoforma constitutiva envolvida em importantes funções fisiológicas. A Figura 19 ilustra alguns importantes AINE's de 1ª geração. A inibição da COX-1, constitutivamente expressa, por exemplo, no estômago, resulta no bloqueio da bioformação de importantes prostaglandinas, PGE₂ (**8**) e PGI₂ (**19**), envolvidas na citoproteção gástrica, o que explica um dos principais efeitos colaterais dos AINE's.

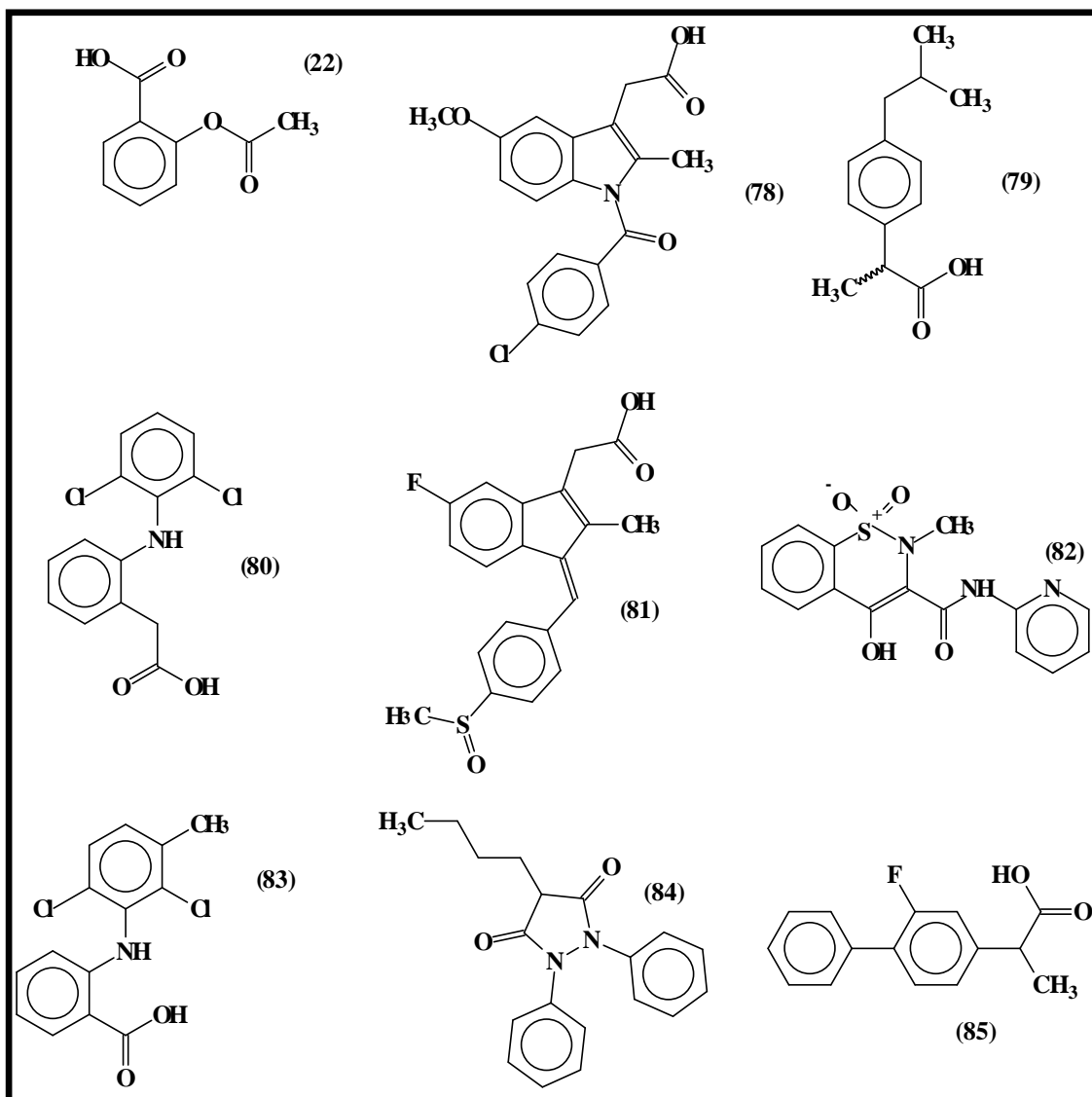


Figura 19: Ácido acetilsalicílico (22), indometacina (78), ibuprofeno (79), diclofenaco (80), sulindaco (81), piroxicam (82) e ácido meclofenâmico (83), fenilbutazona (84) e flurbiprofeno (85), AINE's de 1ª geração.

A descoberta em 1992 da segunda isoforma da COX, a COX-2, isoforma induzida da enzima bioformadora de prostaglandinas expressa em locais inflamados, contribuiu para o surgimento de uma nova classe de AINE's. Com base em estudos farmacológicos, muitos AINES, até então usados, mostraram inibir ambas as isoformas, isto é, eram inibidores duais da COX-1 e COX-2. Os inibidores mais seletivos para a COX-2 mostraram não ter efeitos colaterais no

trato gastrointestinal e, dessa forma, foi dado o maior passo no tratamento da inflamação – uma nova classe de AINE´s que aliviavam a dor e reduziam outros sinais clássicos da inflamação (febre, rubor e edema) apresentando reduzidos efeitos colaterais. Assim, surgiu uma nova geração de fármacos antiinflamatórios que são os inibidores seletivos da COX-2 (WILLOUGHBY, 2000).

Na fase inicial de desenvolvimento de AINE's inibidores seletivos de COX-2, dentre os compostos que surgiram como mais potentes estão os sulídeos, e.g. nimesulido **(70)** (RABASEDA, 1996), flosulido **(71)** (KLEIN, 1994) e NS-398 **(72)** (FUTAKI, 1993) (VANE & BOTTING, 1995) (Figura 20).

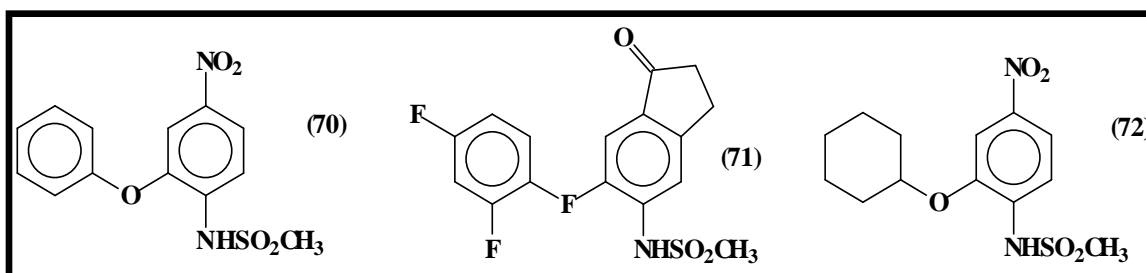


Figura 20: Nimesulido e análogos.

Atualmente os mais recentes inibidores da COX-2 disponíveis na terapêutica são: celecoxib **(73)** (PENNING, 1997), rofecoxib **(74)** (PRASIT, 1999), etoricoxib **(75)** (RIENDEAU, 2001), valdecoxib **(76)** (TALLEY, 2000a) e parecoxib **(77)** (TALLEY, 2000b) (Figura 21).

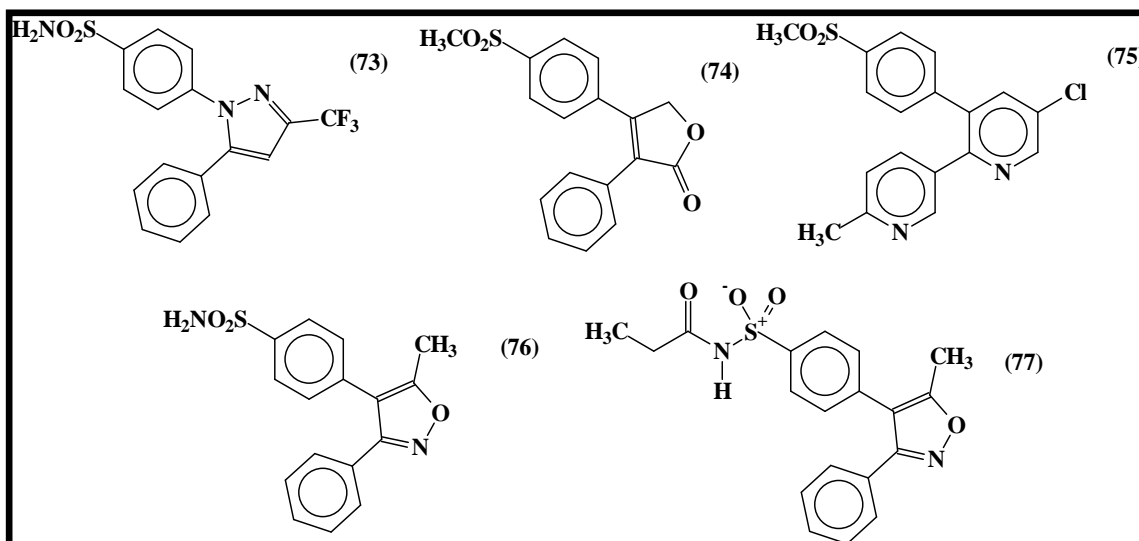


Figura 21: AINE's de 2ª geração.

Análises comparativas das estruturas 3-D e da seqüência de aminoácidos mostram algumas pequenas diferenças entre a COX-1 e a COX-2 (HAWKEY, 1999). Na isoforma 1, a posição 523 é ocupada por uma isoleucina enquanto que na COX-2 a mesma posição é ocupada por um resíduo homólogo inferior valina. Esta pequena diferença produz na COX-2 uma abertura na parede do canal da COX, dando acesso a uma bolsa lateral, que se acredita ser o sítio de ligação de muitos AINES seletivos para a COX-2 (Figura 22) (CANNON, 1999).

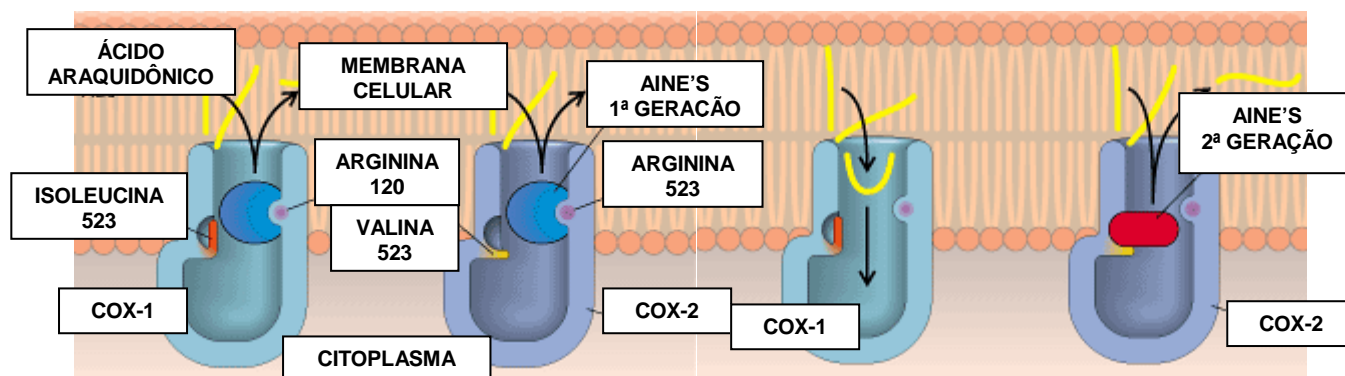
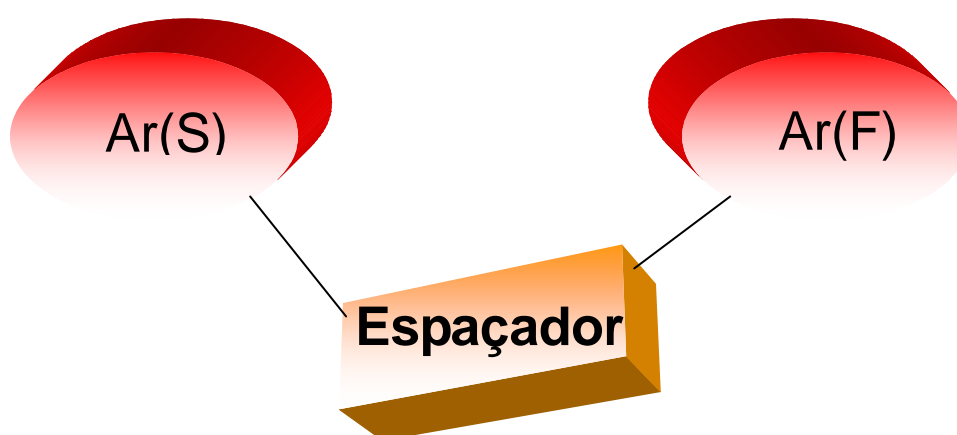


Figura 22: Inibidores seletivos da COX-2 são capazes se ligar a características estruturais ausentes na COX-1.

AINE's clássicos tem uma unidade ácido carboxílico em uma posição favorável para interagir com o grupo guanidina da Arg¹²⁰ presentes em ambas as

isoformas da COX (MANCINI, 1995). Entretanto, inibidores seletivos da COX-2 têm este grupo substituído por um grupo metilsulfona, sulfonamida ou sulfonilamina. Outra característica estrutural dos inibidores seletivos da COX-2 é a presença de dois anéis aromáticos separados por um heteroátomo, como no caso do nimesulido (**70**) e do flosulido (**71**) ou um anel central (heterocíclico, carbocíclico ou aromático), como no caso do celecoxib (**73**), rofecoxib (**74**), etoricoxib (**75**) e valdecoxib (**76**) (Figura 23) (KAUFFMAN, 2001).



Ar (S) = anel aromático substituído (ou não)

Ar (F) = anel aromático funcionalizado (metilsulfona ou sulfonamida)

Espaçador = heteroátomo ou anel (heterocíclico, aromático ou carbocíclico)

Figura 23: Requisitos estruturais mínimos para inibidores seletivos COX-2.

O nimesulido (**70**) foi um AINE inovador, quimicamente diferente em sua classe, devido à presença da unidade sulfonilamina e da ausência do grupamento COOH. Seu uso terapêutico foi iniciado em 1985, muito antes da descoberta da COX-2, sendo que seus efeitos antiinflamatórios foram inicialmente atribuídos às suas propriedades antioxidantes, o que explica a presença, em sua estrutura, da unidade *para*-nitrofenila, necessária às propriedades redox da substância (BARREIRO & FRAGA, 2001). Este composto foi posteriormente analisado quanto a sua seletividade frente às isoformas da

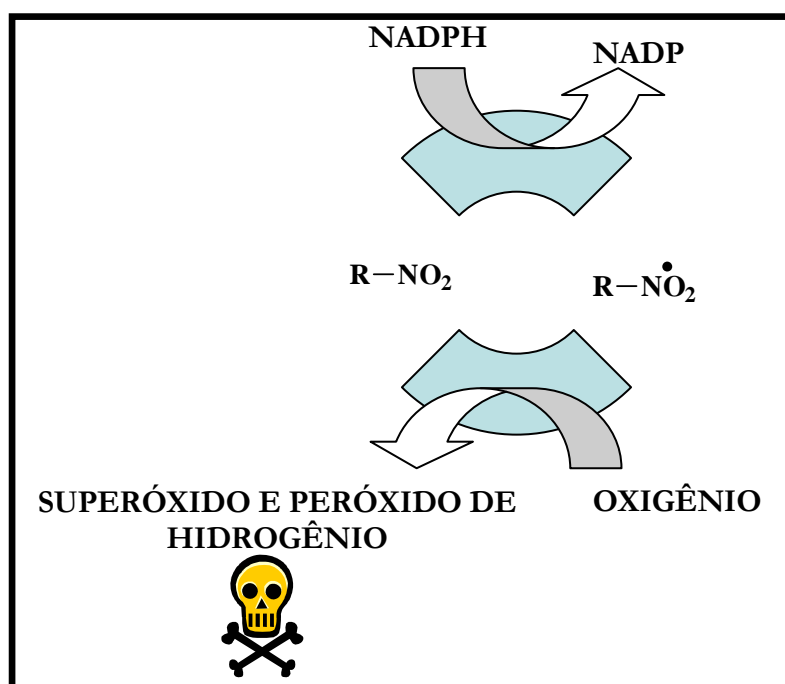
COX, mostrando ser 1.400 vezes mais seletivo para a COX-2 (KULKARNI, 2002). A identificação do nimesulido **(70)** como sendo um inibidor seletivo da COX-2, levou a extensivos esforços para o desenvolvimento de análogos tais como NS-398 **(72)** e o flosulido **(71)**.

A arilsulfonilamina NS-398 **(72)** (FUTAKI, *op.cit.*, p.41) mostrou ser um inibidor seletivo para a COX-2 com uma boa atividade antiinflamatória nos modelos animais e com uma tolerabilidade gastrointestinal superior aos AINES clássicos tais como a indometacina **(78)**. Posteriormente, o análogo flosulido **(71)** foi preparado, fazendo-se modificações estruturais pela troca do grupo nitro por uma unidade carbonílica isostérica, inserida num anel indanônico, que podia interagir com o receptor via ligação de hidrogênio. Por sua vez, a unidade sulfonilamina mostrou-se ser essencial para a manutenção da atividade antiinflamatória, não podendo ser modificada (KLEIN, *op.cit.*, p.41).

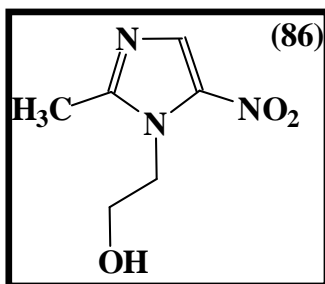
O nimesulido **(70)** é usado atualmente para tratar uma variedade de condições inflamatórias e dolorosas em mais de 50 países, incluindo o Brasil, por mais de 15 anos, sendo o quinto entre os AINE's mais vendidos no mundo. Estudos farmacoepidemiológicos sugerem que o nimesulido **(70)** é um AINE efetivo e com relativa segurança para tratar uma série de condições crônicas. Entretanto, seu uso tem sido amplamente questionado devido a sua controversa hepatotoxicidade. Seu uso foi suspenso temporariamente em países como Finlândia, Espanha e Turquia, sendo até hoje discutida a relação risco/ benefício de seu uso como fármaco (KULKARNI, *op.cit.*, p.44).

A hepatotoxicidade do nimesulido **(70)** está relacionada à presença do grupo nitro aromático (BARREIRO & FRAGA, *op.cit.*, p.43). Nos anos recentes,

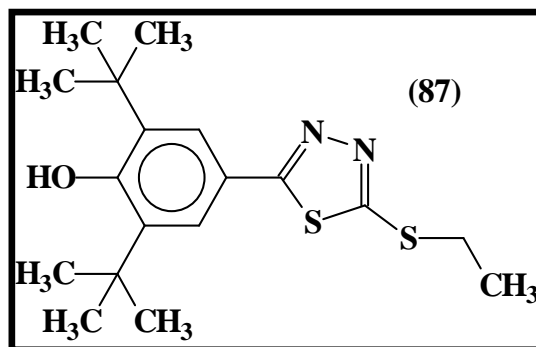
tem-se renovado o interesse na biotransformação de compostos nitro-aromáticos às aminas correspondentes envolvendo intermediários reativos. Por exemplo, o metronidazola **(86)**, um 5-nitro-imidazol com propriedades antifúngicas (BARREIRO & FRAGA, *op. cit.*, p.43), é reduzido pela NADPH-citocromo P-450 redutase para um nitro ânion radical que gera superóxido na presença de oxigênio (ROSEN, 1984). Estes resultados evidenciaram que a formação de superóxido e peróxido de hidrogênio são responsáveis pela toxicidade exibida por muitos xenobióticos nitro-aromáticos (Esquema 2).



Esquema 2



Song e colaboradores (1999), realizando estudos de SAR com derivados 2,6-di-*tert*-butilfenóis, identificaram, recentemente, uma nova classe de inibidores seletivos da COX-2. Entretanto, apesar desta atividade ser sensível a sutis mudanças nos substituintes da unidade 2,6-di-*tert*-butilfenol, representa uma perspectiva para a descoberta de novos AINE's mais seguros e seletivos (SONG, 1999). O composto **(87)** foi identificado como sendo o mais ativo da família, com uma IC₅₀ de 0,14 µM no ensaio de inibição das enzimas isoladas COX-1 e COX-2, sendo 700 vezes mais seletivo para a isoforma COX-2 (SONG, *Id.*).



Os compostos BW 755C **(88)** e CBS 1108 **(89)** foram descritos como inibidores duais de cicloxigenase e 5-lipoxigenase, apresentando atividade antiinflamatória e analgésica, contudo devido a sua atividade hemolítica a perspectiva de emprego clínica foi abolida (RANDALL, 1994). Contudo a análise estrutural destes compostos permitiu identificar a função hidrazona como um

grupo comum para essas atividades farmacológicas (Figura 24). Considerando essas observações, foram sintetizados no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) diversos derivados *N*-acilidrazônicos, apresentando importante perfil analgésico, antiinflamatório a anti-trombótico (BARREIRO, 2002).

Finalmente em 2000, Lima e colaboradores (2000) trabalhando com acilidrazonas derivadas do safrol, chegaram a uma família de compostos com atraente atividade analgésica estabelecendo um novo padrão para compostos analgésicos. Um dos compostos mais ativos dessa família é aquele que sofreu C-homologação (**90**), sendo $W=N(CH_3)_2$, apresentando 67% de inibição de contorções abdominais no modelo induzido por ácido acético (0,6%, *i.p.*) em camundongos, porcentagem superior à inibição mostrada pelos padrões dipirona (**21**) e indometacina (**78**), 36% e 56%, respectivamente (LIMA, 2000).

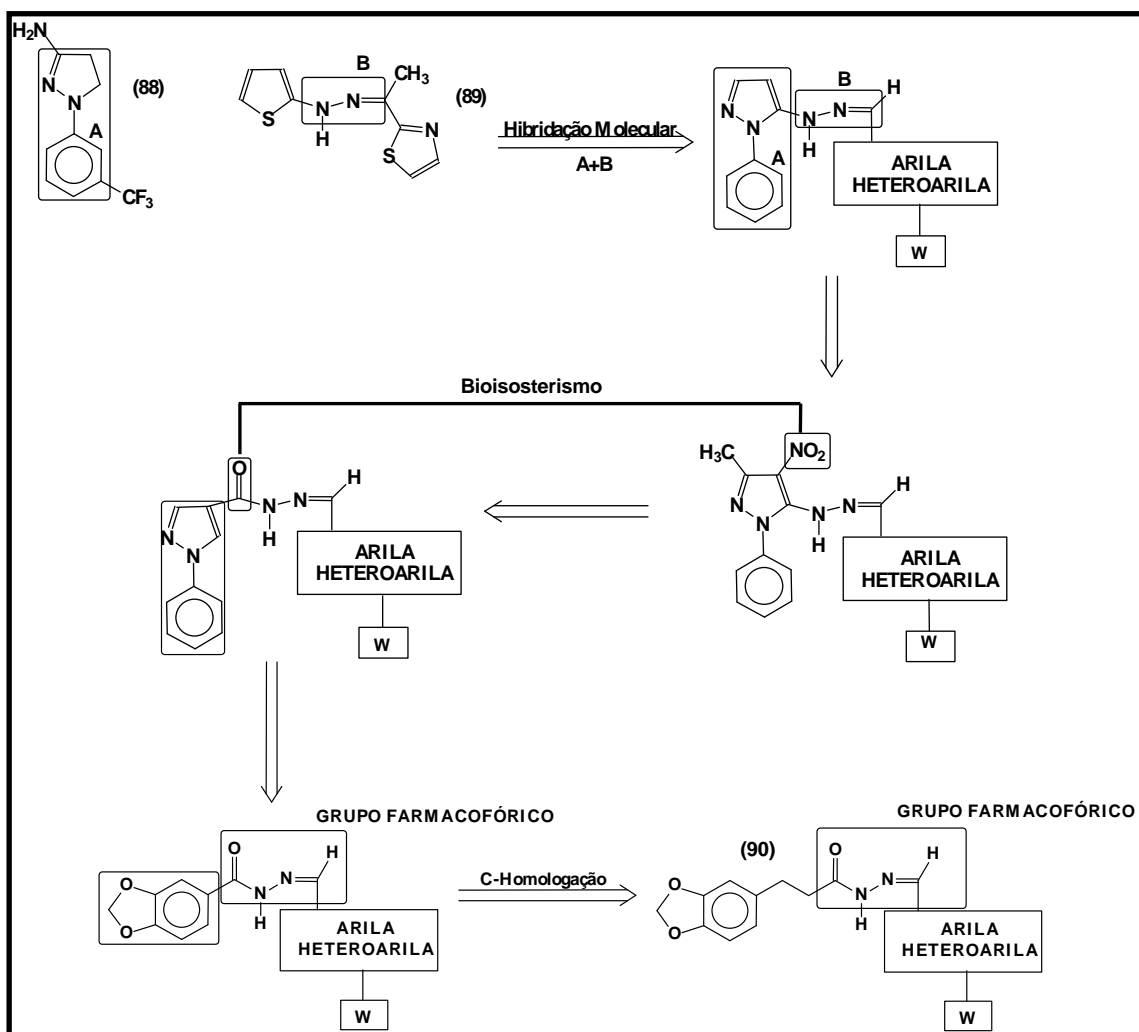


Figura 24: Histórico do desenvolvimento das *N*-acilidrazonas no LASSBio.

(W representa grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica do anel, substituídos na posição *para*).

Uma proposta para o mecanismo de inibição da COX por derivados hidrazônicos foi descrito no trabalho de Mahy e colaboradores (MAHY, 1993), onde a relação isostérica entre o grupamento NH-benzoalílico das aril hidrazonas e o metileno bis-alílico do araquidonato é caracterizado como a razão primária do reconhecimento molecular pela enzima-alvo. A COX atua sobre o derivado hidrazônico promovendo o desencadeamento de reações radiculares,

que levam à formação do radical fenila como produto final, o qual se complexa com o grupamento Fe (II) da enzima, inativando-a (MAHY, *op.cit.*, p.48).

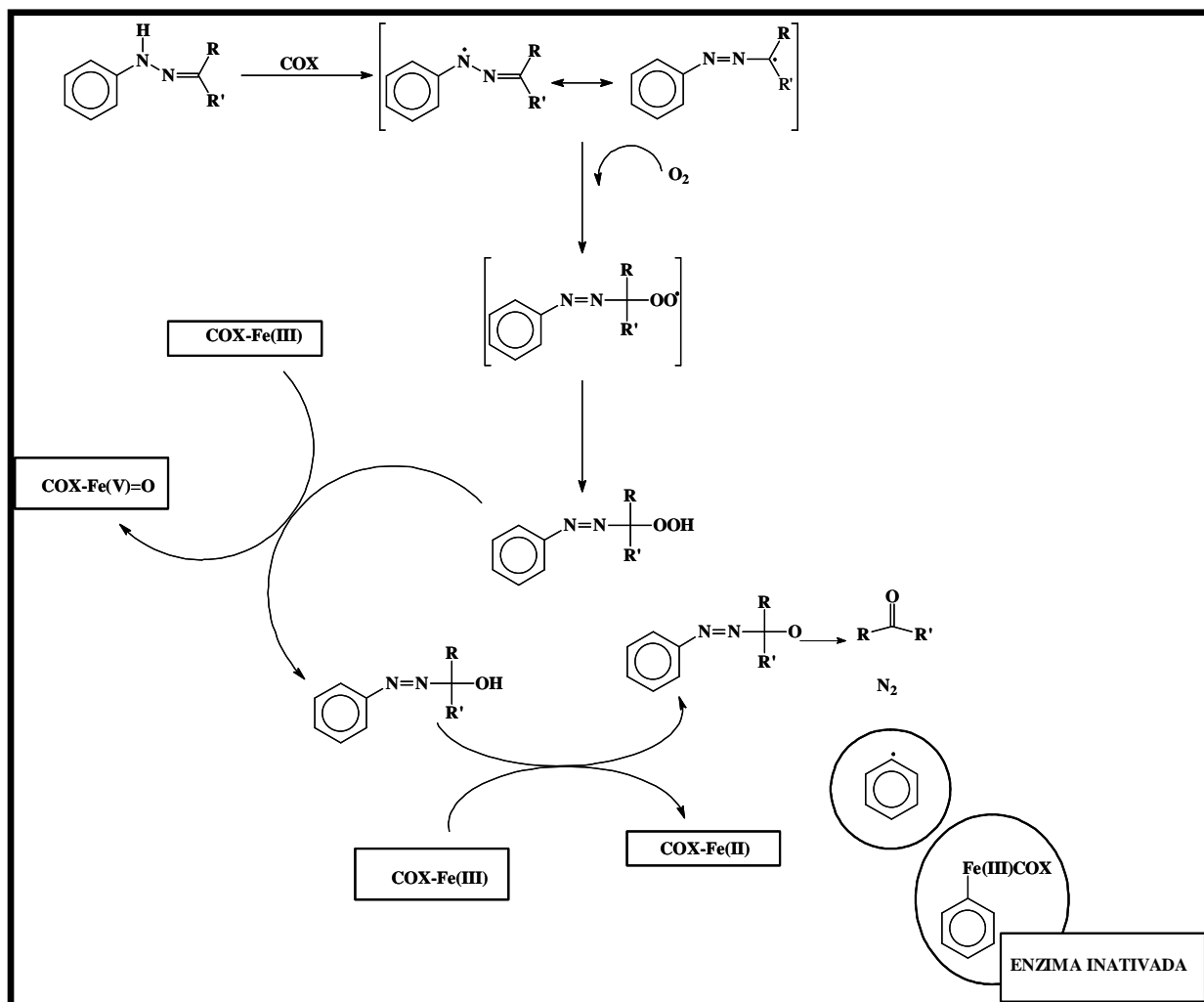
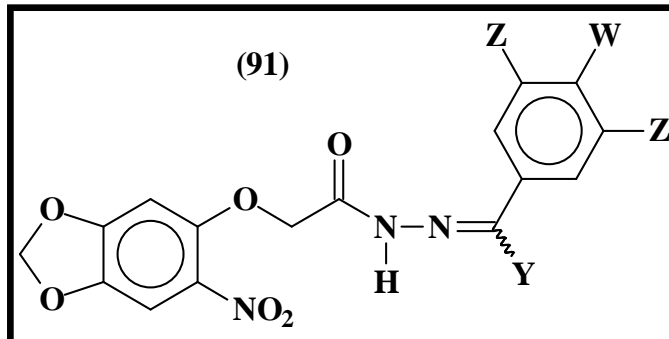


Figura 25: Proposta de Mecanismo de inibição da COX pelos derivados hidrazônicos.

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o planejamento, a síntese e avaliação farmacológica de novos candidatos a fármacos analgésicos e antiinflamatórios, inibidores de enzimas da cascata do ácido araquidônico e considerando a importância do grupamento acilidrazônico nestas atividades, assim como, a do grupo nitro do nimesulido (**70**) como antiinflamatório, face as suas características redox, objetivamos neste trabalho a síntese e a avaliação farmacológica de nova série de derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos funcionalizados (**91**), sintetizados a partir do safrol (**92**), produto natural brasileiro.



2.1 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

A série de 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazonas (**91**) foi proposta através da troca isostérica aos derivados 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-propanoidrazônicos (**90**) estudados por Lima *et. al.* (LIMA, *op.cit.*, p.47), por um átomo de oxigênio, ademais, introduziu-se o grupo nitro em C-6 no anel

benzodioxola a fim de avaliar-se seu efeito “catalisador interno” na formação de radicais sobre a unidade acilidrazônica, buscando potencializar a propriedade redox desses compostos (BARREIRO & FRAGA, *op.cit.*, p.43) visando otimizar suas atividades farmacológicas através do mecanismo “capturador de radicais livres” (*radical scavenger*) (MAHY, *op.cit.*, p.48). Esta última modificação molecular foi planejada de modo a proteger estericamente o acesso enzimático ao grupo nitro, sendo introduzido em posição *orto* nesta classe de compostos, evitando-se as indesejáveis características toxicofóricas desse grupo quando presente em posições estericamente livres em sistemas aromáticos (ROSEN, *op.cit.*, p.45).

Para se estudar e validar o caráter farmacofórico do grupamento acilidrazona nos novos compostos propostos **(91)**, promovemos sua simplificação molecular, originando os derivados *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos **(93)** (Figura 26). Retirando-se o grupamento acilidrazona e mantendo-se no desenho molecular planejado, os requisitos estruturais mínimos para a atividade inibidora da COX-2 (Figura 23).

Finalmente, para reunir dados que permitissem a completa avaliação da contribuição do grupo nitro na eventual atividade farmacológica, foram também planejados os derivados 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-acetoidrazônicos **(94)** e os derivados *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos **(95)**, nos quais a presença desse grupo foi eliminada.

O substituinte *para-W* da subunidade fenila foi racionalmente planejado de modo a se obterem informações sobre a influência de parâmetros eletrônicos e físico-químicos na atividade farmacológica, se observada.

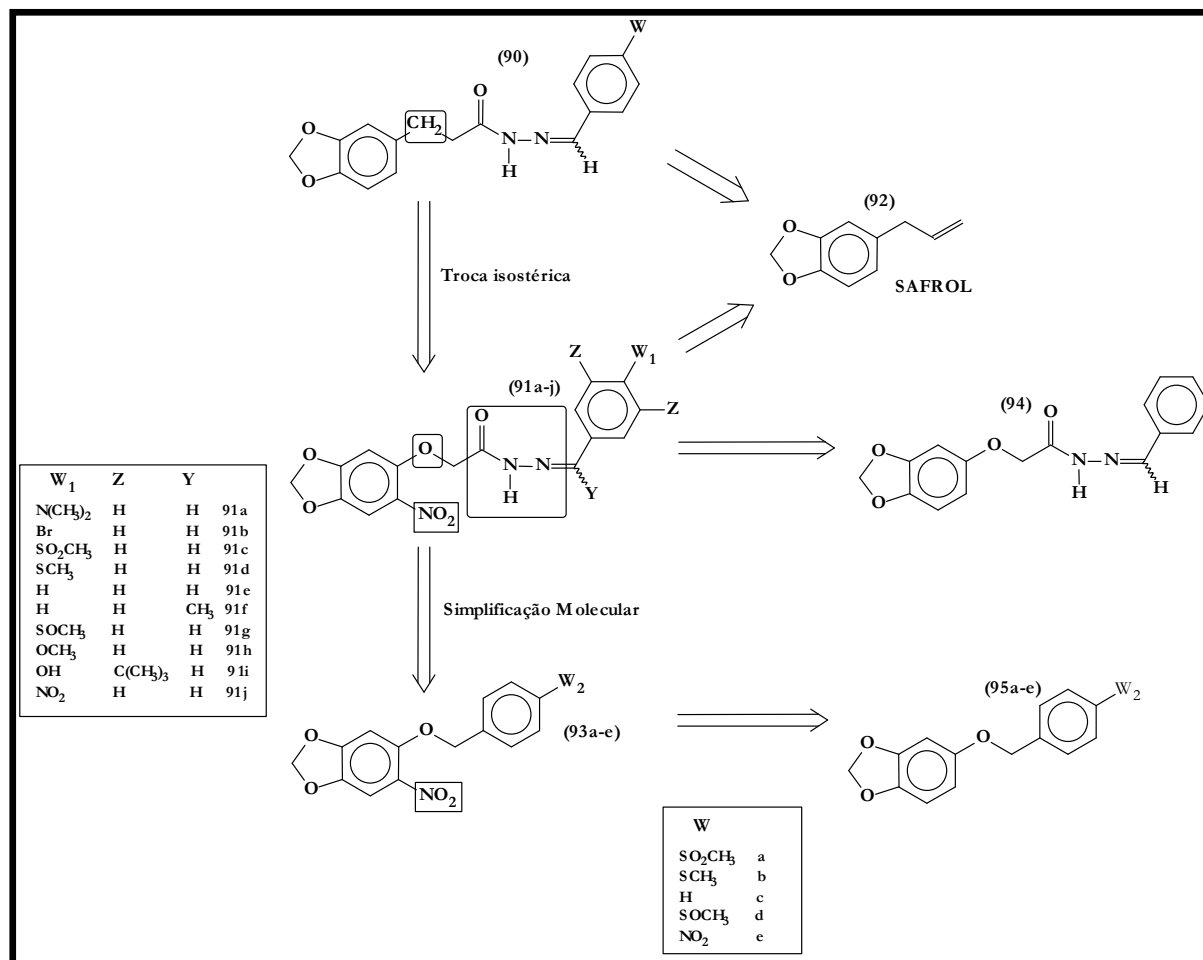


Figura 26: Os derivados 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-propanoídrazônicos (90) e as séries de derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j), *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos (93a-e), 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N*[(1*E,Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazônicos (94) e *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos (95a-e), sintetizados a partir do safrol (92).

Finalmente, explorou-se neste trabalho o safrol (92) como matéria-prima, um produto natural abundante na flora brasileira. Este produto natural é um derivado fenilpropanóide e originalmente obtido no Brasil, em quantidades apreciáveis, do óleo da canela sassafrás, *Ocotea preciosa* (Nees) Mezz. Porém,

devido a sua extração predatória, o IBAMA (Instituto Brasileiro de Meio Ambiente), proibiu, em 1992, sua extração, fazendo o Brasil cair do patamar de um dos maiores exportadores de safrol do mundo para um dos maiores importadores desse material (www.embrapa.br/pimentalonga/projeto.htm). Todavia, pesquisas da EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) identificaram no norte do país, espécies de pimentas (especialmente *Piper hispidinervum*, Pimenta Longa) (Figura 27) que possuem na constituição de seu óleo essencial cerca de 80% de safrol, tornando viável sua exploração sustentável. Atualmente os maiores exportadores de safrol do mundo são a China e o Vietnã, podendo o Brasil recuperar sua antiga posição combatendo atitudes predatórias como àquelas relatadas anteriormente (www.embrapa.br/pimentalonga/projeto.htm).



Figura 27: Plantação de *Piper hispidinervum*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS NITRO-ACILIDRAZÔNICOS (91a-j)

A metodologia eleita para a síntese dos derivados **(91a-j)** fundamentou-se na análise retrossintética mostrada na Figura 28.

A desconexão da ligação C = N (etapa a) permitiu identificar o derivado nitro-aromático **(99)** como intermediário-chave na obtenção dos derivados acilidrazônicos **(91a-j)**, explorando a condensação catalisada por ácido com aldeídos aromáticos funcionalizados. Por sua vez a desconexão da ligação C – N de **(99)** (etapa b) através de substituição nucleofílica à carbonila com hidrazina permitiram identificar o composto **(98)** como seu precursor, a desconexão das ligações C – O e C – N do derivado **(98)** (etapas c e d) permitiram identificar o composto sesamol **(97)** como precursor de **(98)**, explorando reações de substituição nucleofílica S_N2 e substituição eletrofílica aromática (nitração).

Finalmente, identificou-se o piperonal **(96)** como precursor do sesamol **(97)**, através de interconversão de grupo funcional. O piperonal **(96)** é obtido a partir do safrol **(92)** por isomerização e cisão oxidativa (BARREIRO & LIMA, 1992).

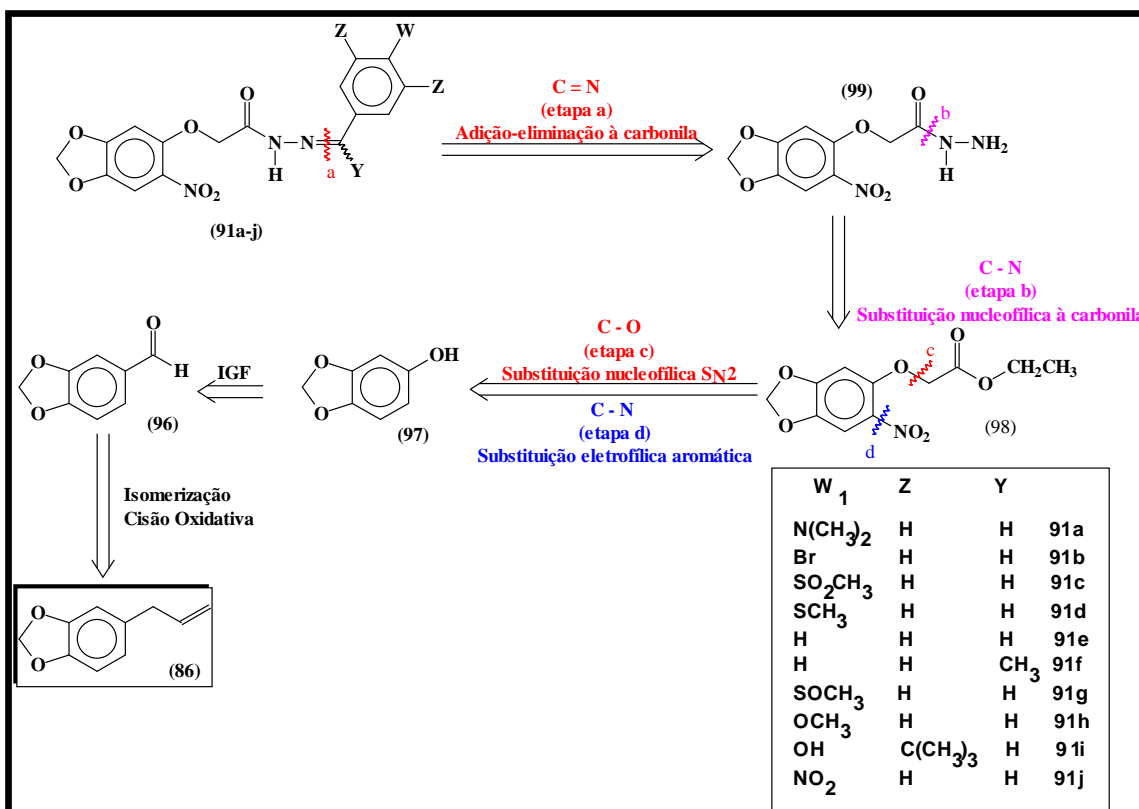
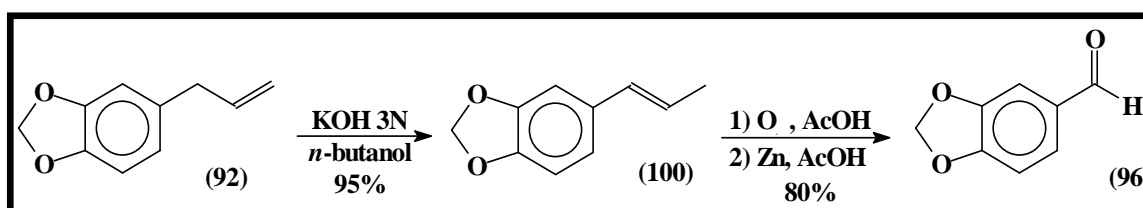


Figura 28: Análise retrossintética para obtenção dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j).

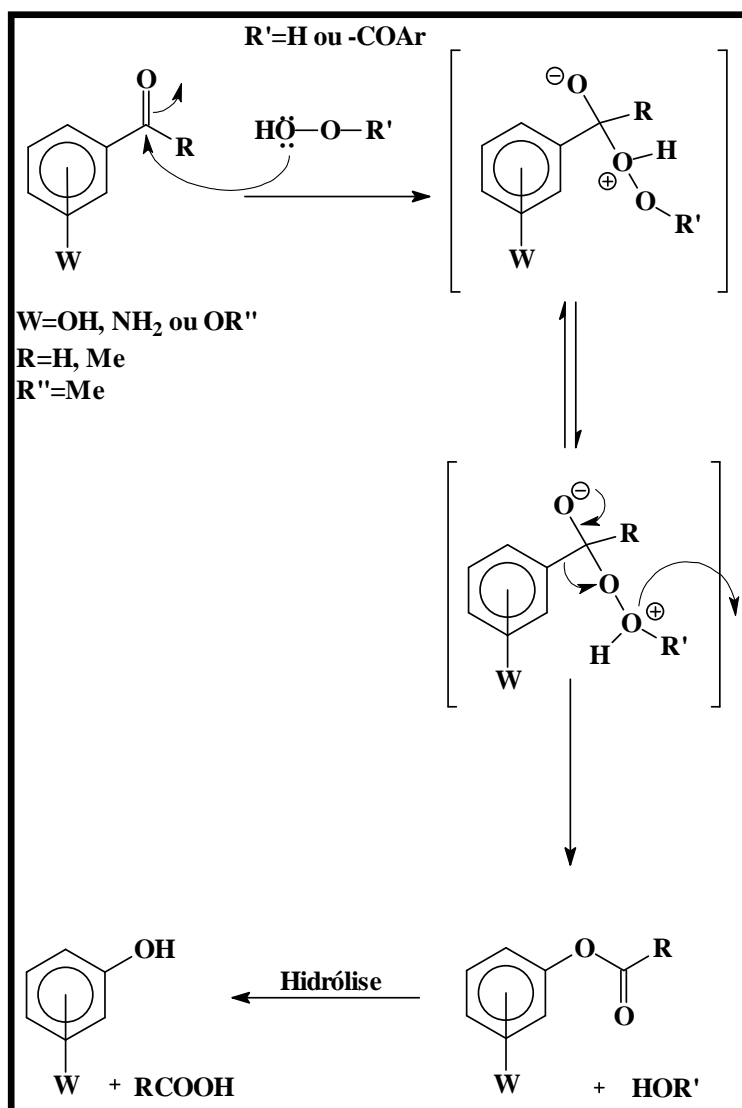
A obtenção do piperonal (96), a partir do safrol (92) pôde ser feita em 80% de rendimento global (duas etapas) explorando metodologia clássica utilizada no LASSBio (BARREIRO & LIMA, *op cit.*, p.54) (Esquema 3).



Esquema 3

Para a obtenção do sesamol (97) utilizou-se como estratégia a oxidação de *Bayer-Villiger*. Esta etapa foi realizada com peroxiácidos aromáticos e.g. AMCPB; (CAMPS, 1981; GODFREY, 1974) e ácido perfórmico (PANSEGRAU, 1998) e, subsequente hidrólise do intermediário éster formado (SILVA, 2000).

O mecanismo geral proposto para esta reação é ilustrado no Esquema 4 (HOCKING, 1982). Envolve inicialmente o ataque nucleofílico do perácido à carbonila, seguido de migração do grupamento (alquila ou arila) α -carbonila. Finalmente o éster-fenol-formiato formado é hidrolizado para liberar o fenol correspondente.

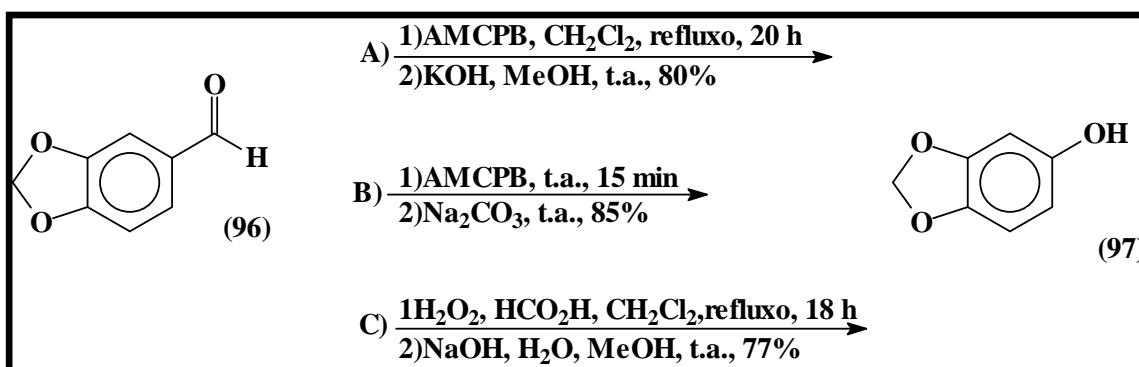


Esquema 4

Várias metodologias mais baratas têm sido pesquisadas com objetivo de tornar a reação de *Bayer-Villiger* mais econômica e limpa, do ponto de vista ambiental (PANSEGRAU, *op.cit.*, p.56). Uma dessas metodologias é aquela que

emprega o ácido perfórmico como agente oxidante (PANSEGRAU, *Id.*). O ácido perfórmico é conhecido por ser um excelente agente oxidante de uma grande variedade de grupos funcionais comuns na Química Orgânica (PANSEGRAU, *Id.*). Entretanto, o ácido perfórmico não é comercialmente disponível, e conseqüentemente deve ser gerado a partir da oxidação do ácido fórmico com um forte agente oxidante. O ácido perfórmico assim gerado deve ser usado imediatamente ou se decompõe (PANSEGRAU, *Id.*).

Na metodologia empregada nesse trabalho, o ácido perfórmico foi obtido a partir da reação do ácido fórmico com peróxido de hidrogênio, utilizando uma mistura de solventes imiscíveis, composta por diclorometano e água (PANSEGRAU, *op.cit.*, p.56).



Esquema 5

Foram empregadas três metodologias para a obtenção do sesamol (97) a partir do piperonal (96), empregando-se variações na reação de *Bayer-Villiger*, (Esquema 5). A metodologia **A** empregou ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) como agente oxidante em diclorometano a refluxo (GODFREY, *op.cit.*, p.56) levando à obtenção do formiato correspondente em 90% de rendimento, após 20 horas de reação. Este derivado foi em seguida hidrolisado ao sesamol

(97) em 80% de rendimento, utilizando uma solução de hidróxido de potássio a 10% em metanol.

Por sua vez, a metodologia **B** utilizou também o ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) como agente oxidante, entretanto sem uso de solvente. Misturaram-se os sólidos, o derivado carbonilado e o AMCPB, por 15 minutos à temperatura ambiente, levando à obtenção do formiato em 95% de rendimento, o qual foi hidrolisado ao sesamol **(97)** em 85% de rendimento empregando solução de carbonato de sódio saturada.

Finalmente a metodologia **C** utilizando como agente oxidante o ácido perfórmico gerado *in situ*, em refluxo de diclorometano, levou à formação do formiato em 97% de rendimento, após 18 horas. O derivado formiato foi hidrolisado ao sesamol **(97)** em 77% de rendimento pelo tratamento com solução hidróxido de sódio a 1,5N.

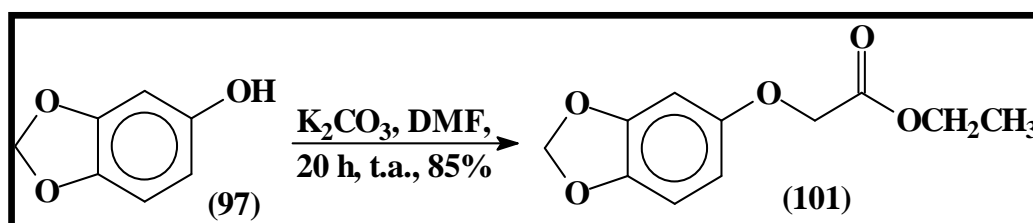
As três metodologias atenderam aos seus propósitos, ficando clara a superioridade da metodologia **B** sobre a metodologia **A**, devido principalmente à ausência de solvente e diminuição do tempo reacional, que passa de 20 horas de reação, na Metodologia **A**, para, apenas, 15 minutos, na metodologia **B**.

Entretanto a metodologia **C** foi superior a todas, devido ao fato de dispensar o uso do AMCPB, reagente de custo elevado. Adicionalmente, esta metodologia permite o emprego de uma melhor técnica de purificação do sesamol **(97)**, *i.e.* a destilação “bola a bola” de uso restrito em outras metodologias devido ao emprego de AMCPB. O emprego desta técnica explica o menor rendimento dessa metodologia, já que as perdas nesse processo de purificação são maiores, porém o produto obtido apresenta uma pureza muito

superior, somado ao fato de evitar o uso de técnicas cromatográficas que tornam a síntese em larga escala proibitiva.

A análise do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do sesamol (**97**) obtido mostrou a presença de dois dubletes centrados a δ 6,65 ppm (1H; $^3J = 8,31$ Hz) e δ 6,43 ppm (1H; $^4J = 2,52$ Hz), juntamente com um duplo dublete centrado a δ 6,26 ppm (1H; $^4J = 2,52$ e $^3J = 8,30$ Hz) e um singlete a δ 5,91 ppm (2H), atribuídos aos hidrogênios aromáticos e aos hidrogênios metilênicos da ponte metilenodioxila, respectivamente. No infravermelho o grupamento OH do derivado (**97**) foi caracterizado pela presença de um sinal largo a ν 3.222 cm^{-1} , corroborando a transformação efetuada. Os dados espectroscópicos obtidos para o sesamol (**97**) estão de acordo com os descritos na literatura (ORPHANOS & TAURINS, 1966).

Uma vez obtido o sesamol (**97**), este foi então convertido ao aril-éter (**101**) em 85% de rendimento, utilizando bromoacetato de etila, numa reação de substituição nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$, utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente e carbonato de potássio como base para a formação do fenolato intermediário (UNANGST, 1996) (Esquema 6).

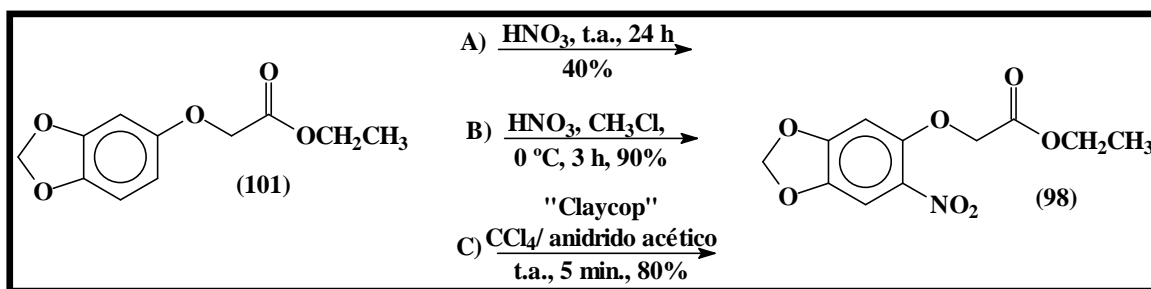


Esquema 6

O composto (**101**) foi caracterizado espectroscopicamente através da presença, em seu espectro de RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz), um sinal singlete característico da ponte metilenodioxila em δ 5,92 ppm (2H) e também a presença

de dois dubletes centrados a δ 6,70 ppm (1H, $^3J = 8,46$ Hz) e δ 6,54 ppm (1H, $^4J = 2,52$ Hz) e um duplo dublete centrado a δ 6,32 ppm (1H, $^4J = 2,54$ Hz e $^3J = 8,46$ Hz), relativos aos hidrogênios do anel aromático. Adicionalmente, foi evidenciada a presença de um singlete a δ 4,54 ppm (2H) relativo à unidade metilênica ligada ao oxigênio etéreo, um quarteto centrado a δ 4,27 ppm (2H) relativo à unidade metilênica α -carbonila e um triplete centrado a δ 1,30 ppm (3H) relativo aos hidrogênios da metila. O espectro de infravermelho mostrou a presença de um sinal a γ 1.754 cm^{-1} relativo ao estiramento axial de carbonila de éster.

Com o derivado éter **(101)** em mãos, este foi submetido à reação de nitração, explorando a reatividade da posição 6 do anel benzodioxola frente a reações de substituição eletrofílicas (BARREIRO & FRAGA, 1999). O composto **(101)** foi nitrado de acordo com três metodologias **A**, **B** e **C**, mostradas no Esquema 7. A diferença entre estas metodologias está no fato das mesmas apresentarem diferenças na velocidade de liberação do íon nitrônio, o agente nitrante em questão, sendo a metodologia A a de liberação mais rápida desse íon, seguida pelas metodologias B e C, respectivamente.



Esquema 7

Na metodologia **A**, o derivado aril-éter (**101**) empregou-se o tratamento direto com ácido nítrico concentrado (67%), sem o emprego de solvente, durante 24 horas, à temperatura ambiente, gerando o derivado nitro-aromático (**98**) em 40% de rendimento.

Empregando a metodologia **B**, o composto (**101**) foi nitrado em 90% de rendimento após tratamento com ácido nítrico (67%) em clorofórmio a 0 °C por 3 horas (BARREIRO & FRAGA, *op.cit.*, p.60).

A fim de otimizar o tempo reacional, na metodologia **C** a nitração foi realizada sob condições de *Menke*, *i.e.*, na presença de anidrido acético, na qual a espécie nitrante é o nitrato de acetila (GIGANTE, 1995). As suas vantagens em relação às outras metodologias residem no fato de sua alta seletividade, menor tempo reacional e pelo fato de eliminar a possibilidade de contaminações com produtos de oxidação, o que ocorre em condições de nitração clássicas, empregando-se o ácido nítrico. Além dessas vantagens, o isolamento do produto é facilitado, requerendo simplesmente uma filtração para remover o reagente "claycop" (nitrato cúprico adsorvido em Montmorilonita®) (GIGANTE, *Id*).

Usando a metodologia **C**, o composto (**98**) foi obtido em 80% de rendimento após tratamento com nitrato cúprico anidro adsorvido em argila ácida

de Montmorilonita® e anidrido acético em tetracloreto de carbono (CCl₄) à temperatura ambiente.

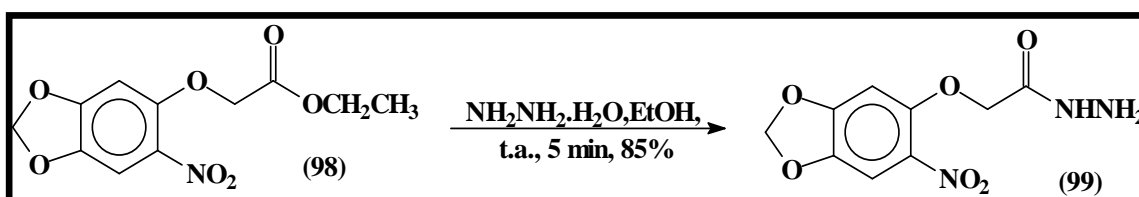
Apesar do bom êxito da metodologia **C**, elegeu-se a metodologia **B**, como a mais eficiente para a obtenção do composto **(98)**, face sua simplicidade experimental e bom rendimento obtido.

O composto **(98)** apresentou em seu espectro de RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) um padrão AB típico de sistema aromático tetrassubstituído a δ 7,42 ppm (1H) e δ 6,60 ppm (1H), caracterizado por dois singletes. Além disso, o espectro evidenciou a presença do sinal referente aos hidrogênios da ponte metilenodioxila a δ 6,08 ppm (2H), um singlete do grupo metileno adjacente à carbonila a δ 4,72 ppm (2H), um dublete centrado a δ 4,26 ppm (2H) referente ao grupo metileno adjacente ao oxigênio do grupo éster e um singlete a δ 1,29 ppm (3H) referente à metila. A análise do espectro de infravermelho de **(98)** permitiu confirmar a presença do grupo nitro através da absorção em γ 1.693 cm⁻¹, referente à deformação axial assimétrica de (N=O₂) e outra a γ 1.278 cm⁻¹.

O passo seguinte da rota sintética eleita foi a obtenção do derivado nitrohidrazida **(99)**. O que foi obtido em 85% de rendimento (Esquema 8), através de reação de substituição nucleofílica do éster **(98)** pelo tratamento com 10 equiv. de NH₂NH₂.H₂O a 80% à temperatura ambiente, em etanol (DIAS, 1994).

A análise do espectro de RMN ¹H (DMSO d₆; 200 MHz) de **(99)** mostrou a presença de dois singletes a δ 7,01 ppm (1H) e δ 7,55 ppm (1H) característico do padrão AB de aromáticos tetrassubstituídos, um singlete a δ 6,17 ppm (2H) relativos aos hidrogênios da ponte metilenodioxila, um singlete a δ 4,66 ppm (2H) relativo ao metileno α -carbonila e, dois singletes a δ 4,38 ppm (2H) e δ 9,06 ppm

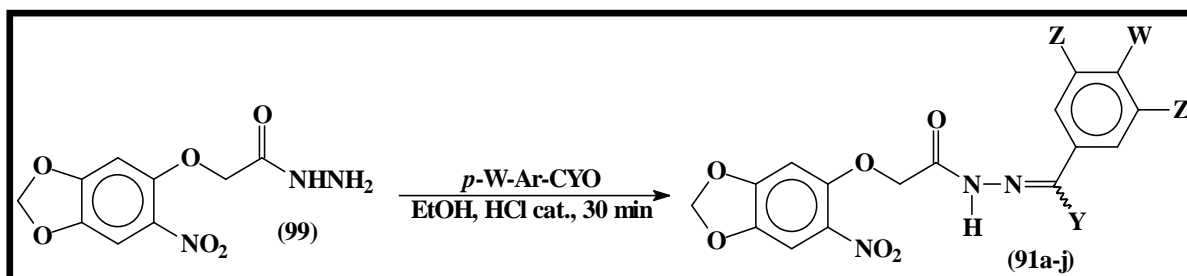
(1H) relativos aos hidrogênios da unidade hidrazina. No infravermelho, evidenciou-se a presença de duas absorções a γ 3.415 cm^{-1} e a γ 3.383 cm^{-1} , referentes a deformação axial assimétrica e simétrica de (-NH₂), respectivamente; e mais duas absorções a γ 3.340 cm^{-1} e a γ 3.126 cm^{-1} , referentes a deformações axiais assimétrica e simétrica do grupo (C=ONH), respectivamente; juntamente com o sinal da carbonila do grupo acilidrazida a γ 1.667 cm^{-1} .



Esquema 8

A partir do intermediário-chave **(99)** os derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)** (exceto 91b e 91g) foram obtidos explorando a clássica condensação catalisada por ácido com os respectivos aldeídos benzóicos *para*-substituídos, à temperatura ambiente, em etanol (Tabela 1) (DIAS, *op.cit.*, p.62).

TABELA 1: Síntese dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j).



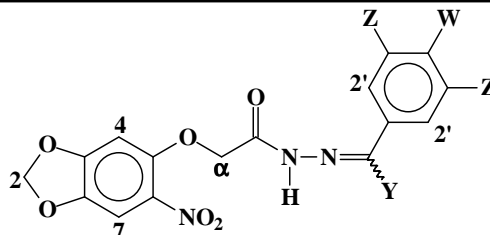
Derivado	W	Y	Z	Rendimento	P.F. (°C)	Aspecto físico
91a	N(CH₃)₂	H	H	98%	222-224	Sólido laranja claro
91b	Br	H	H	95%	238-240	Sólido amarelo claro
91d	SCH₃	H	H	92%	210-212	Sólido amarelo escuro
91e	H	H	H	98%	220-222	Sólido amarelo claro
91f	H	CH₃	H	62%	198-200	Sólido laranja claro
91h	OCH₃	H	H	98%	238-240	Sólido amarelo claro
91i	OH	H	C(CH₃)₃	98%	248-250	Sólido amarelo claro
91j	NO₂	H	H	75%	242-244	Sólido amarelo escuro

A análise dos espectros de RMN-¹H e ¹³C dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (**91a-j**) (exceto 91c e 91g) (Tabelas 2 e 3) permitiu evidenciar a presença de mistura diastereoisomérica de hidrazonas *E* e *Z*, devido à presença de dois singletes, um variando entre δ 7,86 ppm e δ 7,97 ppm e, o outro, entre δ 8,09 ppm e δ 8,23 ppm, referentes ao hidrogênio imínico (CH=N) (Tabela 2).

Particularmente, a análise do espectro de RMN 1H (DMSO d₆; 200 MHz) de (**91e**) mostrou a presença de um singlete a δ 7,07 ppm (1H) referente a um hidrogênio do anel aromático benzodioxola de cada diastereoisômero, um

multiplete entre δ 7,21 ppm e δ 7,89 ppm (6H) referentes aos hidrogênios aromáticos da fenila substituinte e de um hidrogênio do anel benzodioxola de cada diastereoisômero, dois singletes a δ 6,14 ppm e δ 6,17 ppm (2H), relativos aos hidrogênios da ponte metilenodioxila, dois singletes a δ 5,34 ppm e δ 4,84 ppm (2H) relativos aos metilenos δ -carbonila, dois singletes a δ 8,00 ppm e δ 8,25 ppm (1H) relativos aos hidrogênios imínicos dos diastereoisômeros das hidrazonas e, dois singletes a δ 11,63 ppm e δ 11,47 ppm (1H) relativos aos hidrogênios do grupo (N=CH) de cada diastereoisômero presente. No infravermelho, evidenciou-se a presença de uma absorção a γ 3.449 cm^{-1} , referente à deformação axial do grupo (-NH-) e uma absorção a γ 1.622 cm^{-1} referente à deformação axial do grupo (C=N); juntamente com o sinal da carbonila do grupo acilidrazida a γ 1.684 cm^{-1} .

TABELA 2: Dados de RMN-¹H (200MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j), exceto (91c e 91g).



Derivado	O-CH ₂ -O (2)*	H4*	H7*	H2''*	Z*	CH ₂ α*	-NH-*	N=C \underline{Y} -*	W*
91a	A = 6,16 (s) B = 6,19 (s)	A = 7,04 (s) B = 7,07 (s)	6,70-7,59 (m)			A = 5,30 (s) B = 4,80 (s)	A = 11,37 (s) B = 11,14 (s)	H/ A = 7,86 (s) B = 8,09 (s)	N(CH ₃) ₂ 2,96 (s)
91b	A = 6,16 (s) B = 6,19 (s)	7,09 (s)	7,54-7,70 (m)			A = 5,35 (s) B = 4,85 (s)	A = 11,71 (s) B = 11,54 (s)	H/ A = 7,97 (s) B = 8,23 (s)	-
91d	A = 6,15 (s) B = 6,18 (s)	7,06 (s)	7,27-7,65 (m)			A = 5,33 (s) B = 4,83 (s)	A = 11,59 (s) B = 11,40 (s)	H/ A = 7,95 (s) B = 8,19 (s)	SCH ₃ 2,5 (s)
91e	A = 6,15 (s) B = 6,18 (s)	7,07 (s)	7,21-7,89 (m)			A = 5,34 (s) B = 4,84 (s)	A = 11,63 (s) B = 11,47 (s)	H/ A = 8,00 B = 8,25	H 7,21- 7,89 (m)
91f	A = 6,15 (s) B = 6,19 (s)	A = 7,04 (s) B = 7,13 (s)	7,40-7,83 (m)			A = 5,37 (s) B = 4,92 (s)	A = 10,89 (s) B = 10,35 (s)	CH ₃ / A = 2,25(s) B = 2,33 (s)	H 7,40- 7,83 (m)
91h	A = 6,14 (s) B = 6,17 (s)	6,96-7,66 (m)				A = 5,30 (s) B = 4,81 (s)	11,46 (s)	H/ A = 7,94 (s) B = 8,18 (s)	OCH ₃ 3,79 (s)
91i	A = 6,15 (s) B = 6,18 (s)	A = 7,02 (s) B = 7,08 (s)	7,43-7,59 (m)		C(CH ₃) ₃ 1,39 (s)	A = 5,30 (s) B = 4,82 (s)	A = 11,47 (s) B = 11,19 (s)	H/ A = 7,90 (s) B = 8,16 (s)	-
91j	A = 6,15 (s) B = 6,18 (s)	A = 7,08 (s) B = 7,10 (s)	A = 7,52 (s) B = 7,58 (s)	8,26 (d) ⁴ J = 8,63	7,97 (d) ⁴ J = 8,63	A = 5,39 (s) B = 4,88 (s)	A = 11,91 (s) B = 11,6 (s)	H/ A = 8,09 (s) B = 8,36 (s)	-

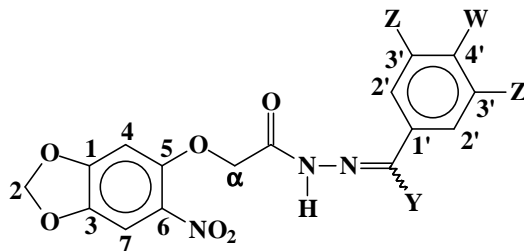
*δ = ppm

J = Hz

A = Sinal de maior integração

B = Sinal de menor integração

TABELA 3: Dados de RMN-¹³C (50MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j), exceto (91c e g).



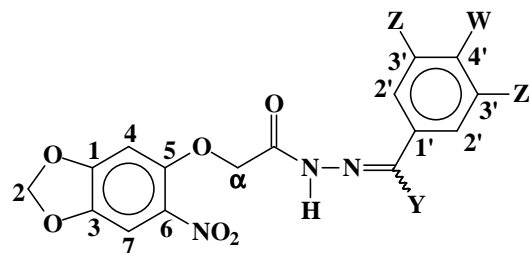
Derivado	C1*	C2*	C3*	C4*	C5*	C6*	C7*	C1'*	C2'*
91a [N(CH ₃) ₂]	A = 151,40 B = 151,61	A = 103,07 B = 103,30	A = 150,41 B = 149,83	A = 97,25 B = 97,45	A = 152,48 B = 152,79	A = 140,70 B = 141,23	A = 104,71 B = 104,96	A = 121,23 B = 121,06	A = 128,26 B = 128,55
91b (Br)	A = 150,21 B = 149,68	A = 104,70 B = 104,93	142,73	A = 97,31 B = 97,53	152,45	A = 140,75 B = 141,28	A = 104,70 B = 104,93	133,21	A = 128,03 B = 129,03
91d (SCH ₃)	A = 150,35 B = 150,90	A = 103,68 B = 103,90	148,23	A = 97,93 B = 98,17	A = 153,08 B = 153,37	A = 141,47 B = 141,91	A = 105,31 B = 105,53	126,19	A = 128,00 B = 128,21
91e (H)	150,87	103,68	-#	97,96	153,08	141,40	105,31	134,52	129,36
91f (H)	A = 150,39 B = 150,87	A = 103,57 B = 103,85	149,08	A = 97,79 B = 97,62	152,97	A = 141,71 B = 141,23	A = 105,20 B = 105,51	138,42	128,83
91h (OCH ₃)	150,82	103,57	150,27	97,80	A = 152,98 B = 153,27	141,26	A = 105,21 B = 105,43	A = 129,08 B = 129,35	A = 126,93 B = 127,00
91i (OH)	150,87	A = 103,56 B = 103,78	A = 149,89 B = 150,29	A = 98,04 B = 97,65	A = 152,97 B = 153,27	A = 141,20 B = 141,78	A = 105,43 B = 105,22	132,65	A = 125,69 B = 125,73
91j (NO ₂)	150,67	103,60	142,11	97,84	152,99	132,82	105,22	140,73	A = 128,43 B = 128,64

* δ = ppm

#Sinal não observável no espectro, possivelmente devido à sobreposição de sinais.

A = Sinal de maior integração

B = Sinal de menor integração



<i>Derivado</i>	C3''*	C4''*	Cα*	Y*	Z*	C=O*	N=C_Y-*	W*
91a [N(CH ₃) ₂]	111,70	132,18	A = 66,70 B = 68,26	-	-	A = 167,60 B = 162,57	148,70	39,74
91b (Br)	A = 131,72 B = 131,82	A = 123,19 B = 123,51	A = 66,75 B = 68,17	-	-	A = 168,33 B = 163,41	146,70	-
91d (SCH ₃)	-#	130,97	A = 67,40 B = 68,88	-	-	A = 168,73 B = 163,80	144,27	14,87
91e (H)	127,80	130,61	67,42	-	-	168,87	144,64	-
91f (H)	A = 129,68 B = 129,99	A = 132,15 B = 132,78	A = 67,74 B = 68,56	(CH₃) 14,05	-	A = 169,60 B = 163,81	A = 153,51 B = 153,64	-
91h (OCH ₃)	A = 114,74 B = 114,83	A = 161,25 B = 161,50	67,28	-	-	A = 168,49 B = 163,55	144,45	55,79
91i (OH)	A = 124,18 B = 124,55	A = 156,48 B = 156,80	A = 68,76 B = 68,24	-	-C(CH₃)₃ 30,64 -C(CH₃)₃ 34,98	A = 168,37 B = 163,37	145,68	-
91j (NO ₂)	124,43	141,32	67,32	-	-	169,20	148,29	-

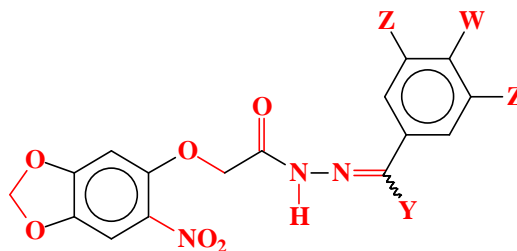
* δ = ppm

#Sinal não observável no espectro, possivelmente devido à sobreposição de sinais.

A = Sinal de maior integração

B = Sinal de menor integração

TABELA 4: Dados de infravermelho (KBr) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j), exceto (91c e 91g).



Derivado	W	PRINCIPAIS ABSORÇÕES NO I.V. (cm ⁻¹)							
		N-H	C=O	C=N	NO ₂	C-O	W	Y	Z
91a	N(CH ₃) ₂	3301	1684	1601	1507/ 1324	1266/ 1033	1367 N(CH ₃) ₂	-	-
91b	Br	3318	1682	1622	1523/ 1329	1259/ 1036	-	-	-
91d	SCH ₃	3301	1716	1594	1498/ 1324	1263/ 1028	1428 SCH ₃	-	-
91e	H	3449	1684	1622	1519/ 1328	1267/ 1035	-	-	-
91f	H	3354	1709	1621	1510/ 1325	1266/ 1024	-	1418 CH ₃	-
91h	OCH ₃	3444	1682	1607	1505/ 1329	1255/ 1034	1425 OCH ₃	-	-
91i	OH	3355	1705	1622	1515/ 1322	1269/ 1037	1620 OH	-	1421 CH ₃
91j	NO ₂	3298	1705	1624	1508/ 1326	1265/ 1035	1508/ 1326 NO ₂	-	-

Entretanto apenas através dos dados de espectrometria até então mostrados, RMN e IV, não seria possível a determinação da configuração de cada diastereoisômero. Estudos empregando NOESY (Espectros 29.1, pág. 337 e 30.1, pág 339) e COSY (Espectros 29.2, pág. 338 e 30.2, pág. 340), técnicas de ^1H RMN bidimensional, não lograram sucesso, provavelmente devido à liberdade conformacional da ligação C-NH.

Karabatsos e colaboradores demonstraram, em trabalhos descrevendo reações de condensação nucleofílicas nitrogenadas à carbonila (KARABATSOS, 1967), que a proporção dos diastereoisômeros formados em tais reações é dependente da estabilidade relativa dos produtos formados, *i.e.* da estabilidade dos diastereoisômeros *E* e *Z*, não dependendo da estabilidade dos intermediários reacionais (KARABATSOS, *Id.*), portanto, o mecanismo para a formação dos derivados nitro-acilidrazônicos (**91a-j**) é um processo termodinâmico.

Adicionalmente, trabalhos descritos na literatura (PALLA, 1982; PALLA, 1986) afirmam, com base em estudos de ^1H RMN e de ^{13}C de derivados hidrazônicos, que o diastereoisômero *E* é preferencialmente formado em relação ao diastereoisômero *Z*.

Para determinar-se a configuração da ligação C=N nos derivados acilidrazônicos (**91a-j**), foi realizado um breve estudo de modelagem molecular usando método semi-empírico AM1, no programa Spartan Pro 1.5.0, usando-se o derivado não-substituído (**91e**). Realizou-se a análise conformacional sistemática a fim de se determinar o valor do calor de formação dos confômeros mais estáveis de ambos os diastereoisômeros. Para o derivado (**91e**) obteve-se o valor de calor de formação do confômero mais estável referente ao

diastereoisômero *E* de -33,753 Kcal/mol, enquanto que para o diastereoisômero *Z* o valor do calor de formação calculado foi de -31,272 Kcal/mol. Embora a diferença evidenciada seja insuficiente para que possamos concluir qual diastereoisômero predomina, estes estudos determinaram que o diastereoisômero *E*, com menor calor de formação, pode ser o predominantemente formado.

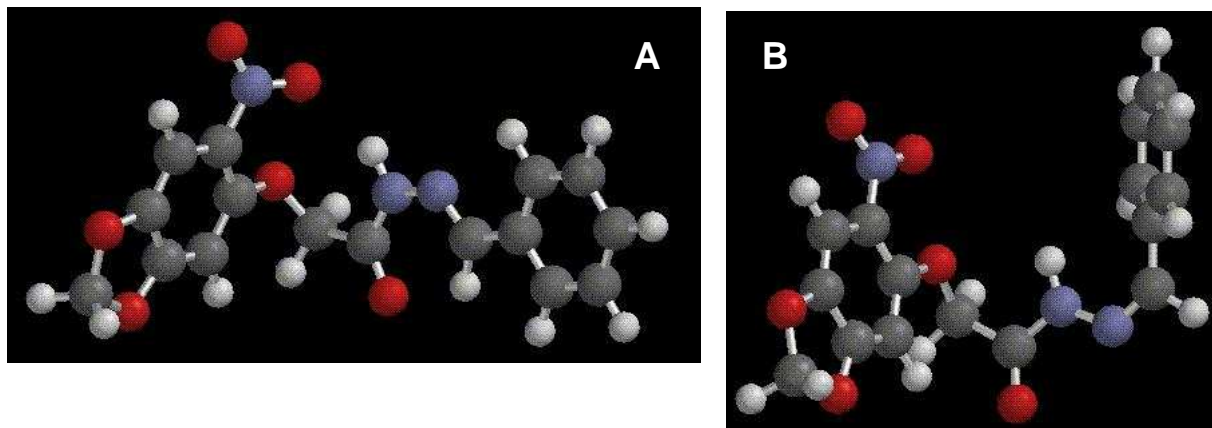
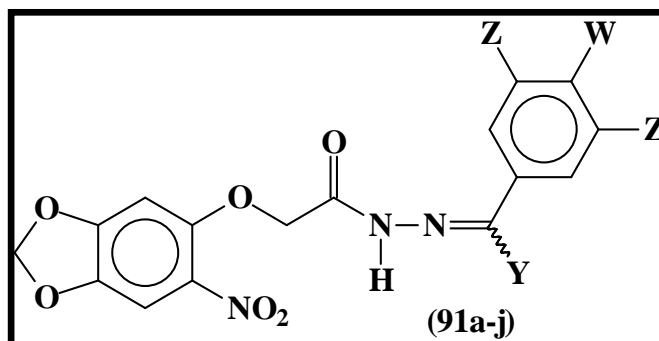


Figura 29: A) (91e), diastereoisômero *E*, $H_f = -33,753$ Kcal/mol; B) (91e), diastereoisômero *Z*, $H_f = -31,272$ Kcal/mol.

A partir desta hipótese, calculou-se, com os dados dos espectros de ^1H RMN, a relação dos diastereoisômeros, evidenciando-se que o diastereoisômero *E* é o principal. Considerou-se como sinal de referência para este cálculo o sinal da imina $\text{N} = \text{CH}$ nos espectros de ^1H RMN. Os dados obtidos estão determinados na Tabela 5.

TABELA 5: Relação *E/Z* dos derivados acilidrazônicos(91a-j).

COMPOSTO	ABUNDÂNCIA DE E	ABUNDÂNCIA DE Z
91a (W=N(CH ₃) ₂)	64,39%	35,61%
91b (W=Br)	55,5%	44,5%
91c (W=SO ₂ CH ₃)	- ¹	- ¹
91d (W=SCH ₃)	68,10%	31,90%
91e (W=H)	74%	26%
91f (W=H, Y=CH ₃)*	64,46%	35,54%
91g (W=SOCH ₃)*	67,24%	32,76%
91h (W=OCH ₃)	69,60%	30,40%
91i (W=OH, Z= C(CH ₃) ₃)	63,54%	36,46%
91j (W=NO ₂)*	69,14%	30,86%

* Para estes compostos, a relação *E/Z* teve que ser determinada por outro sinal do espectro, nesse caso o sinal da ponte metilênica adjacente à carbonila.

¹ Não foi possível determinar a relação *E/Z*.

Os resultados obtidos a partir dos espectros de ¹H RMN foram confirmados por cromatografia líquida de alta eficiência¹ (CLAE), de modo a se verificar a relação diastereoisomérica, através da análise das áreas sob os picos. O composto analisado foi o derivado (**91e**) e o cromatograma obtido está mostrado na Figura 30. O mesmo foi realizado utilizando-se como fase estacionária uma coluna de fase reversa C-18, fase móvel gradiente acetonitrila:água e detecção por absorção no ultravioleta a 250 e 270 nm.

¹ Cromatograma realizado pelo Prof. Dr. Hélio de Mattos Alves (FF-UFRJ).

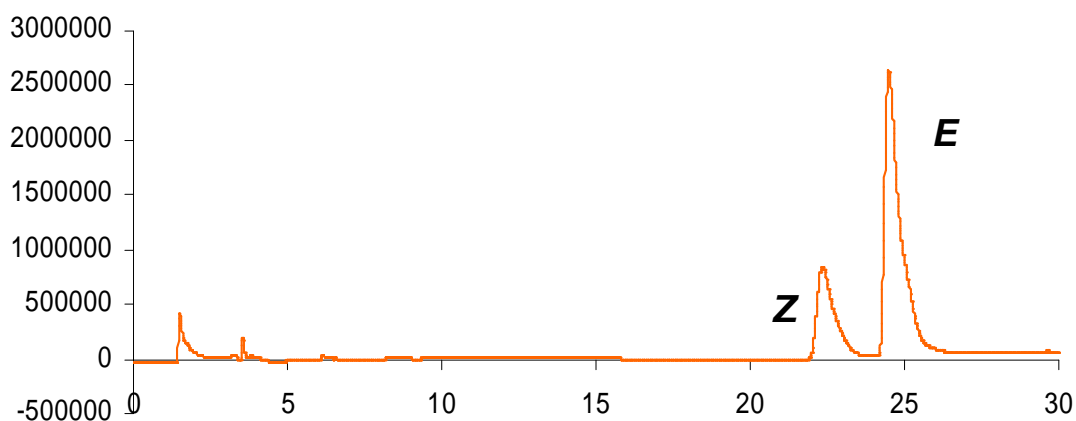
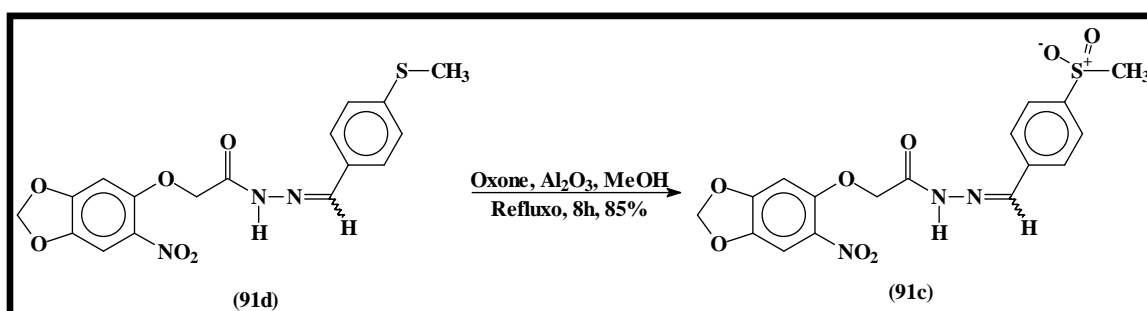


Figura 30: Cromatograma do composto (91e), Tempo de retenção do primeiro pico de 22,5 minutos e do segundo, 25 minutos.

A análise dos resultados obtidos pela CLAE permitiu evidenciar-se a relação diastereoisomérica de 3:1 entre os diastereoisômeros *E/Z*, confirmando àquela por RMN.

A fim de poder explicar a diferença de polaridade dos diastereoisômeros *E* e *Z* de **(91e)**, calculou-se o momento de dipolo (μ) dos confôrmeros de mínimo de energia de cada diastereoisômero usando o método *ab initio*, Hartree-Fock, no programa Spartan Pro 1.5.0 e, correlacionou-se esse resultado com a ordem de eluição dos mesmos. Para o diastereoisômero *E* o valor encontrado para $\mu = 6,913$ D e, para o diastereoisômero *Z* $\mu = 7,223$ D, corroborando a ordem de eluição, evidenciada no cromatograma da Figura 30.

Uma vez obtido o derivado nitro-acilidrazônico contendo o grupo metilsulfeto (**91d**), procedemos a sua oxidação (GREENHALG, 1992) empregando oxone®, que consiste em uma mistura de sais inorgânicos de potássio, persulfato ácido de potássio ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$). Esta reação foi realizada usando alumina como suporte sólido e metanol como solvente, sob refluxo por 8h (GREENHALG, *Id.*) (Esquema 9).



Esquema 9

A alumina ativa o agente oxidante através de ligações de hidrogênio, conforme mostrado na Figura 31 (TROST, 1981).

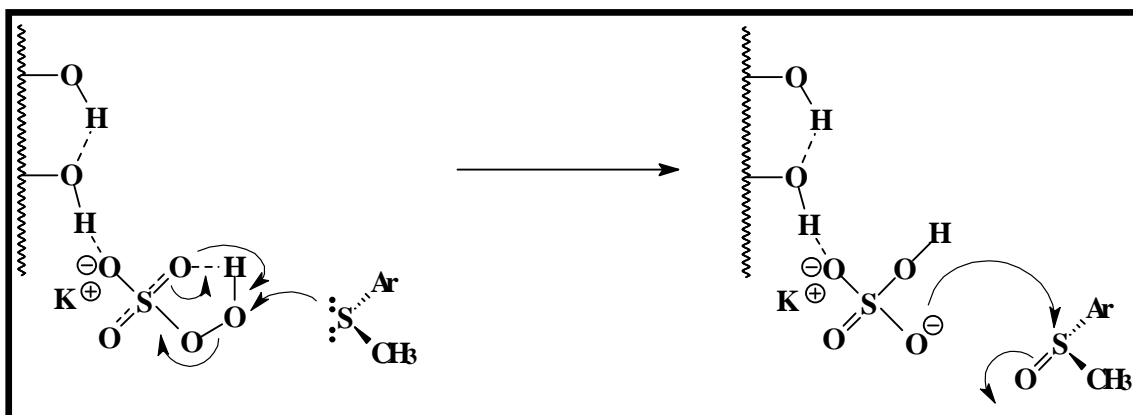
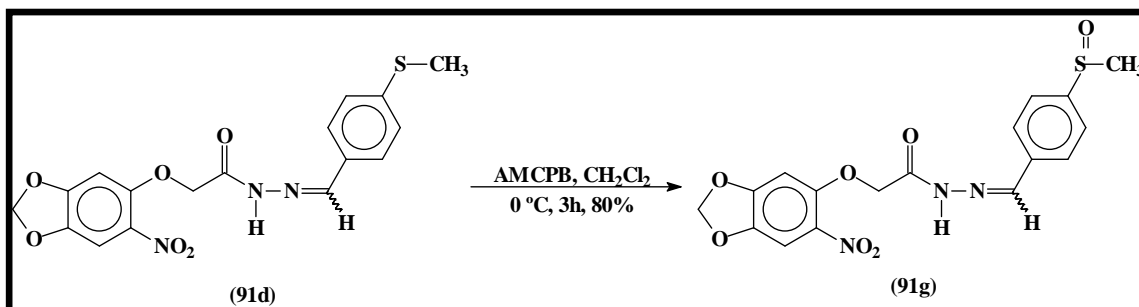


Figura 31: Mecanismo proposto para oxidação de sulfetos com oxone® e alumina.

Partindo do mesmo derivado metilsulfeto (**91d**), foi possível obter-se o derivado metilsulfóxido (**91g**) correspondente e empregando-se condições mais

brandas de oxidação como o uso de AMCPB em diclorometano a 0 °C por 3 horas (JANUSZ, 1998) (Esquema 10).



Esquema 10

Os dados físico-químicos e rendimento dos compostos **(91c e 91g)** estão descritos na Tabela 6.

TABELA 6: Dados físico-químicos e rendimento dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91c e 91g).

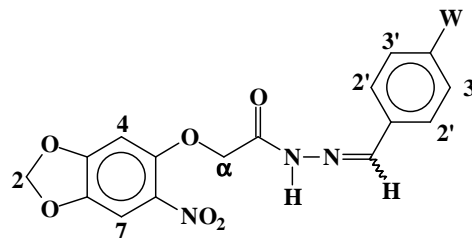
<i>Derivado</i>	<i>Rendimento</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Aspecto físico</i>
91c	85%	184-186	Sólido amarelo escuro
91g	80%	230-232	Sólido amarelo

A análise dos espectros de RMN-¹H e ¹³C dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91c e 91g)** (Tabelas 7 e 8) permitiu evidenciar também a presença da mistura dos diastereoisômeros *E* e *Z*.

Particularmente, a análise do espectro de RMN ¹H (DMSO d₆; 200 MHz) de **(91c)** mostrou a presença de dois singletes a δ 7,57 ppm e δ 7,51 (1H), e a δ 7,20 ppm e δ 7,07 (1H), referentes aos dois hidrogênios do anel aromático benzodioxola tetrassubstituído de cada diastereoisômero; um multiplete entre δ 7,61 ppm e δ 7,99 ppm (5H) referentes aos hidrogênios aromáticos da fenila

substituinte de cada diastereoisômero e ao hidrogênio imínico; dois singletes a δ 6,35 ppm e 6,15 ppm (2H), relativos aos hidrogênios da ponte metilenodioxila; dois singletes a δ 5,35 ppm e δ 4,85 ppm (2H) relativos aos metilenos α -carbonila; e, um singlete a δ 11,68 ppm (1H) relativo ao hidrogênio do grupo (N=CH). No infravermelho, evidenciou-se a presença de uma absorção a γ 3.299 cm^{-1} , referente à deformação axial do grupo (-NH-) e uma absorção a γ 1.623 cm^{-1} referente à deformação axial do grupo (C=N); juntamente com o sinal da carbonila do grupo acilidrazida a γ 1.676 cm^{-1} . O grupo SO_2 foi caracterizado por duas absorções, uma a γ 1.311 cm^{-1} e outra, a γ 1.147 cm^{-1} , referentes à deformação axial desse grupo.

TABELA 7: Dados de RMN-¹H (200MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91c e 91g).



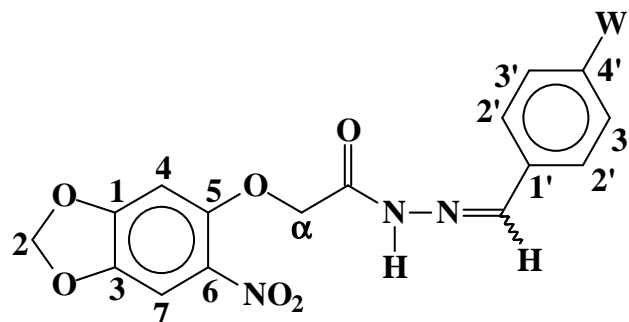
<i>Derivado</i>	<i>O-CH₂-O (2)*</i>	<i>H4*</i>	<i>H7*</i>	<i>H2'*</i>	<i>H3'*</i>	<i>CH₂α*</i>	<i>-NH-*</i>	<i>N=CH-*</i>	<i>W*</i>
91c	A = 6,35 (s) B = 6,15 (s)	A = 7,20 (s) B = 7,07 (s)	A = 7,57 (s) B = 7,51 (s)	7,61-7,95 (m)		A = 5,35 (s) B = 4,85 (s)	11,68 (s)	7,61-7,95 (m)	SO ₂ CH ₃ A = 3,21 (s) B = 3,23 (s)
91g	A = 6,15 (s) B = 6,18 (s)	7,08 (s)	A = 7,52 (s) B = 7,57 (s)	7,70-8,31 (m)		A = 5,36 (s) B = 4,86 (s)	A = 11,84 (s) B = 11,74 (s)	7,70-8,31 (m)	SOCH ₃ 2,76 (s)

* δ = ppm

A = Sinal de maior integração

B = Sinal de menor integração

TABELA 8: Dados de RMN-¹³C (50MHz, DMSO-d₆) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91c e 91g).



<i>Derivado</i>	<i>C1*</i>	<i>C2*</i>	<i>C3*</i>	<i>C4*</i>	<i>C5*</i>	<i>C6*</i>	<i>C7*</i>	<i>C1''*</i>	<i>C2''*</i>
91c	149,34	104,85	141,56	103,59	153,36	132,87	106,42	139,13	A = 128,15 B = 128,41
91g	148,35	A = 103,69 B = 103,90	139,34	A = 97,94 B = 98,21	150,83	132,81	A = 105,32 B = 105,53	136,81	A = 128,23 B = 128,40

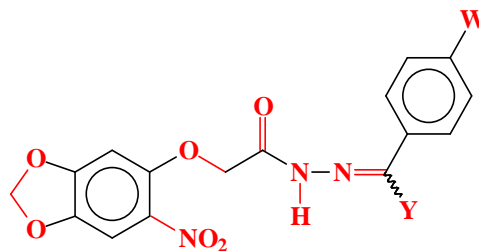
<i>Derivado</i>	<i>C3''*</i>	<i>C4''*</i>	<i>Cα'*</i>	<i>C=O*</i>	<i>N=Cγ'*</i>	<i>W*</i>
91c	A = 125,22 B = 124,65	141,00	A = 61,40 B = 60,76	A = 173,89 B = 165,01	141,94	43,95
91g	124,63	153,09	A = 67,44 B = 68,90	A = 169,05 B = 169,22	A = 141,42 B = 141,93	A = 43,68 B = 44,03

* δ = ppm

A = Sinal de maior integração

B = Sinal de menor integração

TABELA 9: Dados de infravermelho (KBr) dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91c e 91g).



<i>Derivado</i>	<i>W</i>	<i>PRINCIPAIS ABSORÇÕES NO I.V. (cm⁻¹)</i>					
		N-H	C=O	C=N	NO₂	C-O	W
91c	SO₂CH₃	3299	1676	1623	1509/ 1323	1266/ 1028	1311/ 1147 SO₂ 1384 CH₃
91g	SOCH₃	3299	1708	1624	1509/ 1323	1268	1032 SO 1389 CH₃

3.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS (93a-e) e (95a-e), PLANEJADOS POR SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR

A metodologia sintética empregada para se obter os derivados fenoxibenziléteres funcionalizados (93a-e) e (95a-e), baseou-se na retróssíntese descrita na Figura 32.

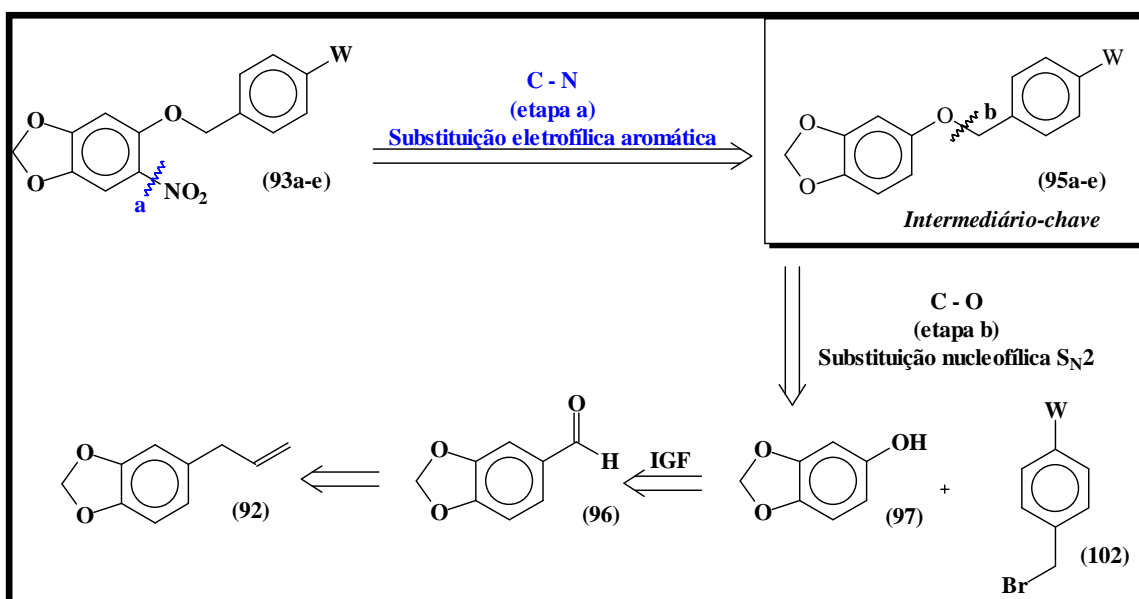


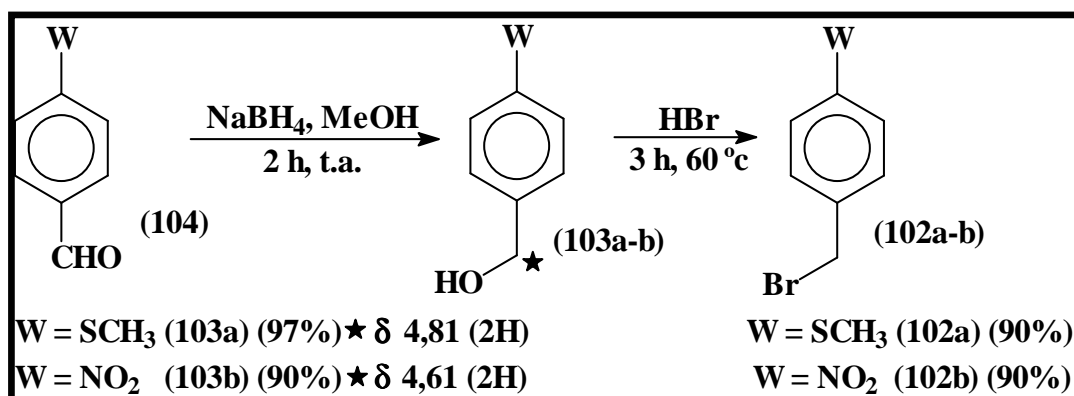
Figura 32: Análise retróssintética para obtenção dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e) e dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a-e).

A análise do esquema retróssintético, ilustrada na Figura 32, permitiu evidenciar que pela desconexão da ligação C – N (etapa a) pode-se identificar o derivado (95) como precursor, explorando a reatividade da posição 6 do anel 3,4-benzodioxola para reações de substituição eletrofílica aromática.

Por sua vez, a desconexão da ligação C – O (etapa b) dos derivados aril-benzil-éteres (95) permitiram identificar como precursores o fenol dioxigenado sesamol (97), além de haletos benzílicos devidamente funcionalizados (102).

Os haletos de benzila (**102a-b**), quando não disponíveis comercialmente, foram preparados partindo-se dos aldeídos correspondentes, explorando inicialmente sua redução ao álcool benzílico pelo tratamento com borohidreto de sódio em metanol à temperatura ambiente (KHANA, 1997). Os álcoois benzílicos correspondentes (**103a-b**) foram tratados com ácido bromídrico (RORIG, 1970), para fornecerem os brometos benzílicos desejados (Esquema 11). Os brometos benzílicos, após caracterização, foram submetidos às reações posteriores, sem purificação, por serem intensamente lacrimogêneos.

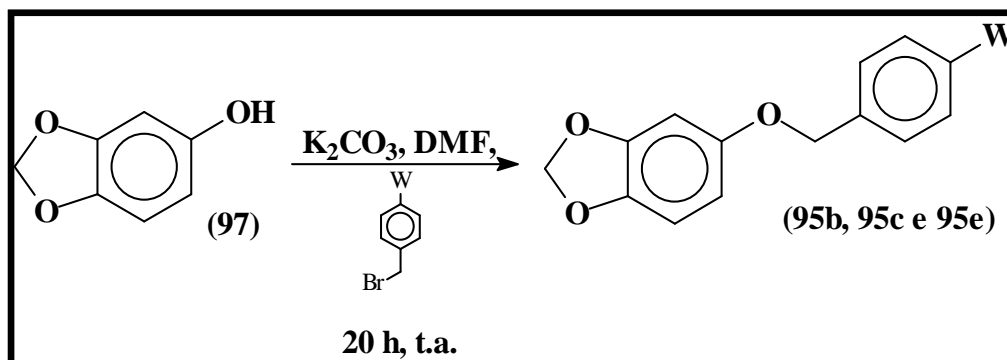
O Esquema 11 ilustra a síntese dos brometos (**102a-b**), com os sinais característicos do metileno benzílico dos álcoois (**103a-b**) assinalados após análise dos espectros de RMN ^1H .



Esquema 11

Após a obtenção dos haletos benzílicos desejados (**102a-b**; Esquema 11), estes foram empregados na alquilação do sesamol (**97**), gerando os aril-benzil-éteres desejados (**95b**, **95c** e **95e**) em rendimentos que variaram de 81-95% (Tabela 10), utilizando dimetilformamida como solvente e carbonato de sódio como base, metodologia empregada na literatura para alquilação de fenolatos (UNANGST, *op.cit.*, 58).

TABELA 10: Síntese dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95b, 95c e 95e)



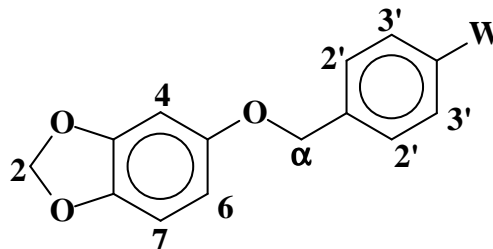
<i>Derivado</i>	<i>W</i>	<i>Rendimento</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Aspecto físico</i>
95b	SCH ₃	81%	90-92	Sólido bege
95c	H	95%	52-54	Sólido bege
95e	NO ₂	81%	118-120	Sólido bege escuro

Os dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos (**95b**, **95c** e **95e**) estão ilustrados nas Tabelas 11 e 12.

O composto (**95c**) foi caracterizado espectroscopicamente através da presença, em seu espectro de RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz), de um sinal singlete característico da ponte metilenodioxila em δ 5,89 ppm (2H) e também da presença de dois dubletes centrados a δ 6,69 ppm (1H, ³J = 8,48 Hz) e δ 6,56 ppm (1H, ⁴J = 2,52 Hz) e de um duplo dublete centrado a δ 6,39 ppm (1H, ⁴J = 2,52 Hz e ³J = 8,48 Hz), relativos aos hidrogênios do anel aromático. Adicionalmente, foi evidenciada a presença de um singlete a δ 4,98 ppm (2H)

relativo à unidade metilênica ligada ao oxigênio etéreo e um multiplete δ 7,30 ppm e δ 7,45 ppm (5H), relativo aos hidrogênios do substituinte fenila.

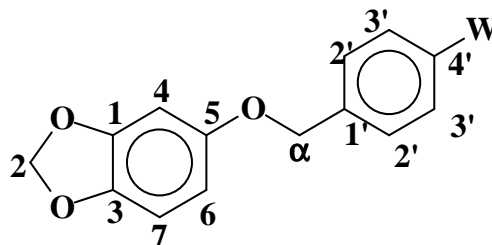
TABELA 11: Dados de RMN-¹H (200MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95b, 95c e 95e)



<i>Derivado</i>	<i>O-CH₂-O (2)*</i>	<i>H4*</i>	<i>H6*</i>	<i>H7*</i>	<i>H2''*</i>	<i>H3''*</i>	<i>CH₂α*</i>	<i>W*</i>
95b (SCH ₃)	5,92 (s)	6,56 (d) ⁴ J = 2,44	6,40 (dd) ⁴ J = 2,44 ³ J = 8,43	6,71 (d) ³ J = 8,43	7,25-7,36 (m)		4,94 (s)	2,47 (s)
95c (H)	5,89 (s)	6,56 (d) ⁴ J = 2,52	6,39 (dd) ⁴ J = 2,52 ³ J = 8,48	6,69 (d) ³ J = 8,48	7,30-7,45 (m)		4,98 (s)	7,30-7,45 (m)
95e (NO ₂)	5,94 (s)	6,56 (d) ⁴ J = 2,02	6,38 (dd) ⁴ J = 2,02 ³ J = 8,40	6,71 (d) ³ J = 8,40	7,59 (d) ³ J = 8,41	8,24 (d) ³ J = 8,41	5,11 (s)	-

* δ = ppm
J = Hz

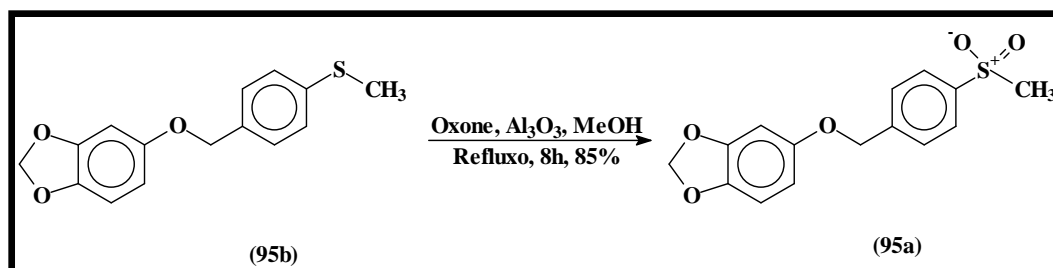
TABELA 12: Dados de RMN-¹³C (50MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95b, 95c e 95e).



Derivado	C1*	C2*	C3*	C4*	C5*	C6*	C7*	C1''*	C2''*	C3''*	C4''*	C α *	W*
95b (SCH ₃)	148,31	101,20	141,90	98,55	154,25	106,22	107,98	133,92	128,16	126,78	138,33	70,67	15,91
95c (H)	148,10	100,95	141,66	98,32	154,14	106,00	107,75	136,93	127,28	128,36	127,75	70,81	-
95e (NO ₂)	148,49	101,60	141,83	98,74	154,25	106,87	108,61	134,30	129,02	126,49	138,30	70,20	15,30

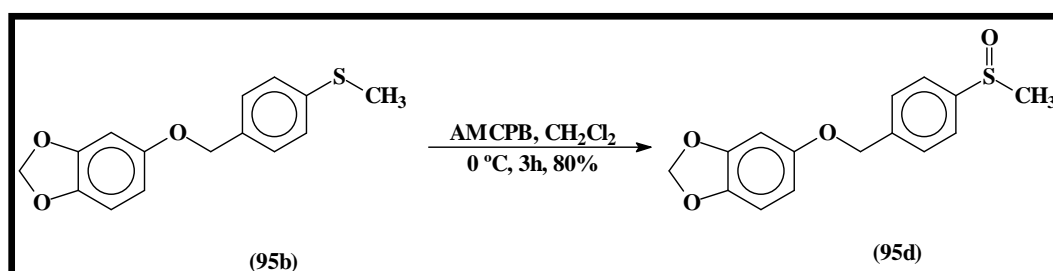
* δ = ppm

Uma vez obtido o derivado metilsulfeto (**95b**), submeteu-se o mesmo foi submetido à reação de oxidação (GREENHALG, *op.cit.*, p.74) empregando-se o oxone®, na presença de alumina, como suporte, e metanol sob refluxo por 8h (Esquema 12).



Esquema 12

A partir do mesmo derivado metilsulfeto (**95b**), obteve-se o derivado metilsulfóxido (**95d**), através da oxidação com AMCPB em diclorometano a 0 °C por 4 horas (JANUSZ, *op.cit.*, p.75) (Esquema 13).



Esquema 13

Os dados físico-químicos e rendimentos dos compostos (**95a e 95d**) estão descritos na Tabela 13.

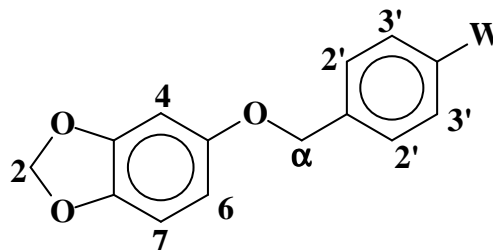
TABELA 13: Dados físico-químicos e rendimento dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a e 95d)

<i>Derivado</i>	<i>Rendimento</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Aspecto físico</i>
95a	85%	120-122	Sólido bege
95d	80%	102-104	Sólido bege claro

Os dados espectroscópicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **(95a e 95d)** estão ilustrados nas Tabelas 14 e 15.

O composto **(95a)** foi caracterizado espectroscopicamente através da presença, em seu espectro de RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz), de um sinal singlete característico da ponte metilenodioxila em δ 5,92 ppm (2H) e também da presença de dois dubletes centrados a δ 6,70 ppm (1H, $^3J = 8,45$ Hz) e δ 6,54 ppm (1H, $^4J = 2,52$ Hz) e de um duplo dublete centrado a δ 6,37 ppm (1H, $^4J = 2,52$ Hz e $^3J = 8,45$ Hz), relativos aos hidrogênios do anel aromático benzodioxola. Adicionalmente, foi evidenciada a presença de um singlete a δ 5,08 ppm (2H) relativo à unidade metilênica ligada oxigênio etéreo, dois dubletes centrados a δ 7,95 ppm (2H, $^3J = 8,26$ Hz) e δ 7,61 ppm (2H, $^3J = 8,26$ Hz), relativo aos hidrogênios do substituinte fenila e, um singlete a δ 3,06 ppm, relativo aos hidrogênios da metila do grupo ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$).

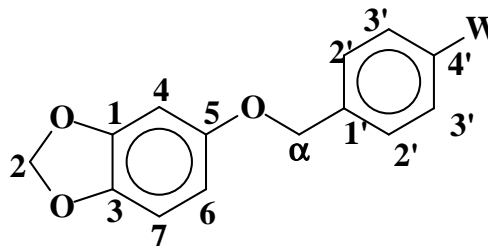
TABELA 14: Dados de RMN-¹H (200MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a e 95d).



<i>Derivado</i>	<i>O-CH₂-O (2)*</i>	<i>H4*</i>	<i>H6*</i>	<i>H7*</i>	<i>H2'*</i>	<i>H3'*</i>	<i>CH₂α*</i>	<i>W*</i>
95a (SO ₂ CH ₃)	5,92 (s)	6,54 (d) ⁴ J = 2,52	6,37 (dd) ⁴ J = 2,52 ³ J = 8,45	6,70 (d) ³ J = 8,45	7,61 (d) ³ J = 8,26	7,95 (d) ³ J = 8,26	5,08 (s)	3,06 (s)
95d (SOCH ₃)	5,92 (s)	6,55 (d) ⁴ J = 2,10	6,38 (dd) ⁴ J = 2,10 ³ J = 8,42	6,70 (d) ³ J = 8,42	7,66 (d) ³ J = 8,16	7,57 (d) ³ J = 8,16	5,04 (s)	2,73 (s)

* δ = ppm
J = Hz

TABELA 15: Dados de RMN-¹³C (50MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a e 95d).

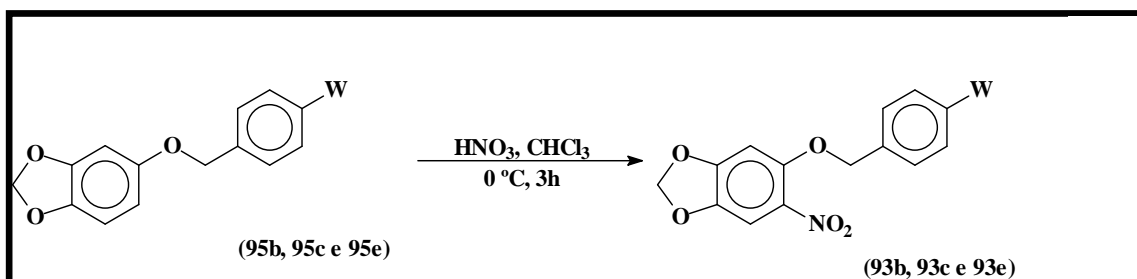


<i>Derivado</i>	<i>C1*</i>	<i>C2*</i>	<i>C3*</i>	<i>C4*</i>	<i>C5*</i>	<i>C6*</i>	<i>C7*</i>	<i>C1'*</i>	<i>C2'*</i>	<i>C3'*</i>	<i>C4'*</i>	<i>Cα*</i>	<i>W*</i>
95a (SO ₂ CH ₃)	148,45	101,34	143,59	98,46	153,70	106,12	108,05	142,28	127,83	127,73	140,00	69,86	44,57
95d (SOCH ₃)	145,37	101,28	142,13	98,48	153,92	106,13	108,02	140,52	128,19	123,86	148,39	70,22	44,03

* δ = ppm

Uma vez obtidos os derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**95b**, **95c** e **95e**), estes foram submetidos à reação de nitração empregando metodologia descrita anteriormente (BARREIRO & FRAGA, *op.cit.*, p.60). Os compostos (**95b**, **95c** e **95e**) foram nitrados com ácido nítrico (67%) em clorofórmio a 0 °C por 3 horas levando à obtenção dos derivados (**93b**, **93c** e **93e**) em rendimentos de 80%, 75% e 60%, respectivamente (Tabela 16).

TABELA 16: Dados físico-químicos e rendimento dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93b**, **93c** e **93e**).**



<i>Derivado</i>	<i>W</i>	<i>Rendimento</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Aspecto físico</i>
93b	SCH ₃	80%	136-138	Sólido bege
93c	H	75%	108-110	Sólido bege
93e	NO ₂	60%	206-208	Sólido bege

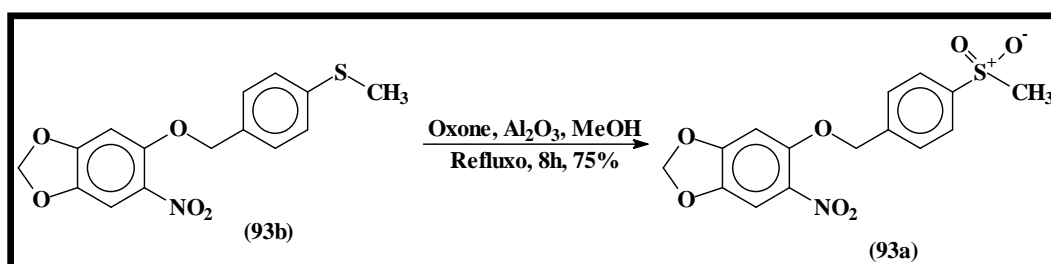
Os dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos (**93b**, **93c** e **93e**) estão ilustrados nas Tabelas 18 e 19.

O composto (**93c**) apresentou em seu espectro de RMN ¹H (DMSO d₆; 200 MHz) um padrão AB típico de sistema aromático tetrassubstituído a δ 7,57 ppm (1H) e δ 7,20 ppm (1H), caracterizado por dois singletes. Além disso, o espectro evidenciou a presença do sinal referente aos hidrogênios da ponte metilenodioxila a δ 6,17 ppm (2H), um singlete do grupo metileno adjacente à

carbonila a δ 5,34 ppm (2H) e um multiplete entre δ 7,48 ppm e δ 7,30 ppm (5H) referente aos hidrogênios do substituinte fenila.

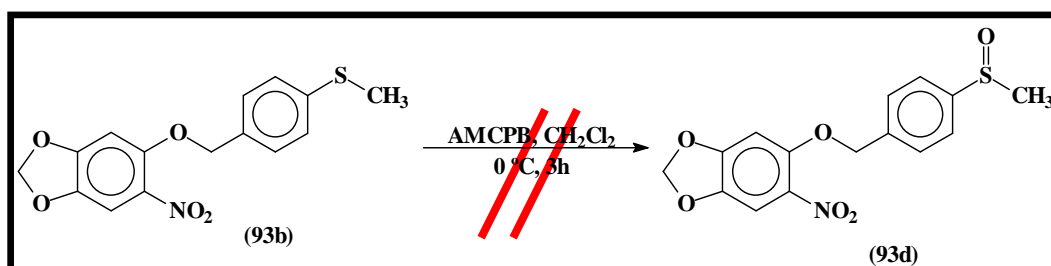
Tentou-se utilizar a mesma metodologia para a nitração dos compostos **(95a e 95d)**, porém não logramos sucesso, uma vez que, nestas condições ocorre clivagem dos compostos, com formação do álcool 4-tiometilbenzílico **(103a)**.

Face deste insucesso, tentamos a simples inversão na ordem das reações, isto é, preparando-se primeiro o derivado nitrado **(93b)** para, em seguida, realizar-se as oxidações, visando obterem-se os compostos desejados **(93a e 93d)**. Aplicando esta estratégia obtivemos o derivado metilsulfona **(93a)** (Esquema 14) (GREENHALG, *op.cit.*, p.74).



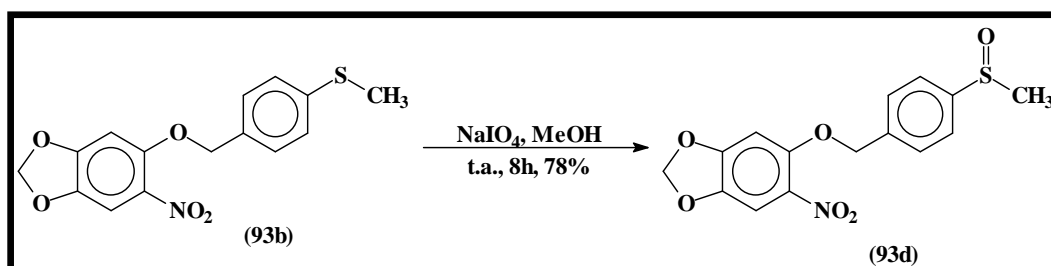
Esquema 14

Contudo a obtenção do derivado metilsulfóxido **(93d)** através da oxidação de **(93b)** com AMCPB não logrou sucesso (Esquema 15) (JANUSZ, *op.cit.*, p.75), obtendo-se como produto o composto **(93a)**. Este resultado indicou que outras metodologias de oxidação mais brandas deveriam ser exploradas.



Esquema 15

Desta forma, optou-se pelo emprego de periodato de iodo como agente oxidante em metanol, por 8 horas à temperatura ambiente (LIMA, 1989), a qual resultou na obtenção do derivado desejado **(93d)** em 78% de rendimento (Esquema 16).



Esquema 16

Os principais dados físico-químicos dos compostos **(93a e 93d)** estão ilustrados na Tabela 17.

Tabela 17: Dados físico-químicos dos compostos (93a e 93d).

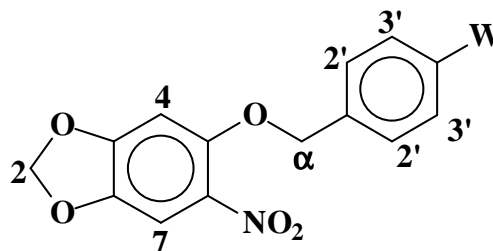
<i>Derivado</i>	<i>P.F. (°C)</i>	<i>Aspecto físico</i>
93a	164-166	Sólido amarelo escuro
93d	148-150	Sólido amarelo

Os dados espectroscópicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C relativo ao compostos **(93a e 93d)** também estão ilustrados nas Tabelas 18 e 19.

O composto **(93d)** apresentou em seu espectro de RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) um padrão AB típico de sistema aromático tetrassubstituído a δ 7,46 ppm (1H) e δ 6,64 ppm (1H), caracterizado por dois singletes. Além disso, o espectro evidenciou a presença do sinal referente aos hidrogênios da ponte metilenodioxila a δ 6,06 ppm (2H), um singlete do grupo metileno adjacente à

carbonila a δ 5,20 ppm (2H), um singlete a δ 7,65 ppm (4H) referente aos hidrogênios do substituinte fenila e outro singlete a δ 2,72 ppm (3H) referente aos hidrogênios do grupo (SOCH₃).

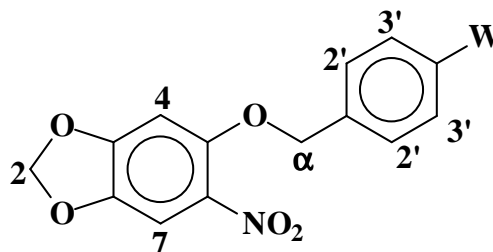
TABELA 18: Dados de RMN-¹H (200MHz, DMSO-d₆) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos para-substituídos (93a-e).



<i>Derivado</i>	<i>O-CH₂-O (2)*</i>	<i>H₄*</i>	<i>H₇*</i>	<i>H₂'*</i>	<i>H₃'*</i>	<i>CH₂α*</i>	<i>W*</i>
93a (SO ₂ CH ₃)	6,18 (s)	7,21 (s)	7,59 (s)	8,00 ³ J = 8,40	7,74 (d) ³ J = 8,40	5,41 (s)	3,25 (s)
93b (SCH ₃)	6,17 (s)	7,20 (s)	7,57 (s)	7,65 (d) ³ J = 8,26	7,73 (d) ³ J = 8,26	5,34 (s)	2,75 (s)
93c (H)	6,15 (s)	7,18 (s)	7,54 (s)	7,30-7,48 (m)		4,98 (s)	7,30-7,48 (m)
93d (SOCH ₃) CDCl ₃	6,06 (s)	6,64 (s)	7,46 (s)	7,65 (s)		5,20 (s)	2,72 (s)
93e (NO ₂)	6,15 (s)	7,16 (s)	7,55 (s)	7,71 (d) ³ J = 8,39	8,25 (d) ³ J = 8,39	5,40 (s)	-

* δ = ppm
J = Hz

TABELA 19: Dados de RMN-¹³C (50MHz, CDCl₃) dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e).



Derivado	C1*	C2*	C3*	C4*	C5*	C6*	C7*	C1''*	C2''*	C3''*	C4''*	Cα*	W*
93a (SO ₂ CH ₃)	149,84	103,31	140,34	97,28	152,95	127,80	105,09	142,05	126,87	132,06	127,90	70,39	43,53
93b (SCH ₃)	150,35	103,71	141,40	97,85	153,33	132,67	105,49	146,55	124,37	128,49	139,35	71,23	43,65
93c (H)	150,51	103,64	141,24	97,86	153,26	132,69	105,41	136,51	127,87	128,97	128,52	71,84	-
93d (SOCH ₃) CDCl ₃	145,81	103,04	141,62	97,25	150,31	-#	105,96	138,87	124,02	127,94	152,98	71,67	44,00
93e (NO ₂)	150,16	103,76	144,32	97,81	153,39	132,6	105,53	141,54	128,42	124,15	147,63	70,67	-

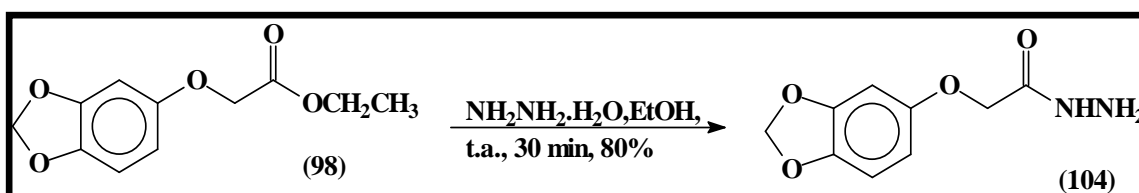
* δ = ppm

#Sinal não observável no espectro, possivelmente devido à sobreposição de sinais.

3.3 SÍNTESE DO DERIVADO ACILIDRAZÔNICO NÃO NITRADO (94)

Mediante os resultados farmacológicos obtidos, que indicaram um relevante perfil farmacológico dos derivados nitro-acilidrazônicos (**91**), e com o intuito de se avaliar as benesses oriundas da presença do grupo nitro na atividade farmacológica dos compostos (**91a-j**), planejou-se a síntese do composto 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N*-[(1*E,Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazona (**95**), no qual a presença do grupo nitro foi suprimida.

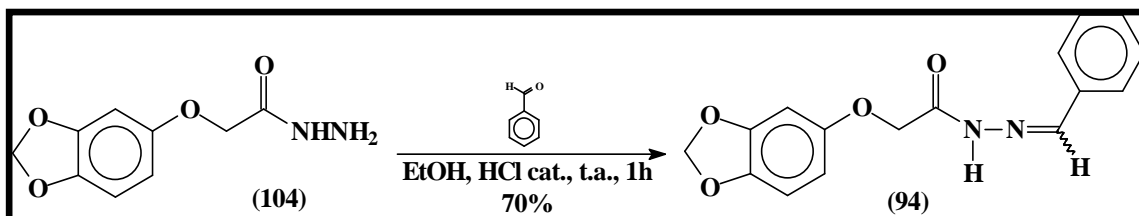
A etapa inicial para a síntese do derivado acilidrazona (**94**) constituiu na substituição nucleofílica do éster (**98**), descrito anteriormente, com hidrazina hidratada a 80%, a qual resultou na obtenção da hidrazida (**104**) em 80% de rendimento.



Esquema 17

A análise do espectro de RMN ^1H de (**104**) permitiu evidenciar os hidrogênios da ponte metilenodioxila em 5,95 ppm como um singlete e também mostrou a presença de dois dubletes centrados a δ 6,80 ppm (1H, $^3J = 8,47\text{Hz}$) e δ 6,66 ppm (1H, $^4J = 2,34\text{Hz}$) e um duplo dublete centrado a δ 6,38 ppm (1H, $^3J = 2,41\text{ Hz}$ e $^3J = 8,47\text{ Hz}$), relativos ao anel aromático do safrol. Finalmente, foi ainda possível identificar um singlete a δ 4,39 ppm (2H) relativo à unidade metilênica α -carbonila e, dois singletes a δ 4,32 ppm (2H) e δ 9,28 ppm (1H) relativos aos hidrogênios da unidade hidrazina.

A partir do intermediário-chave **(104)** o composto 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N*-[(1*E*,*Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazona **(94)** foi obtido em 70% de rendimento, explorando a clássica condensação catalisada por ácido com aldeído benzóico à temperatura ambiente, em etanol.



Esquema 18

A análise dos espectros de RMN ^1H permitiu evidenciar que o composto **(94)** tratava-se de uma mistura diastereoisomérica, evidenciando sinal característico da ponte metilendioxila em δ 5,95 ppm e δ 5,97 ppm (2H) como dois singletes, em seu espectro de RMN ^1H . Adicionalmente, este espectro também mostrou a presença de um multiplete entre a δ 6,77 ppm e δ 6,85 ppm (1H), um dublete centrado a δ 6,39 ppm ($^4J = 2,37$ Hz) (1H) e um duplo dublete centrado a δ 6,68 ppm (1H, $^4J = 2,37$ Hz e $^3J = 11,15$ Hz) (1H), relativos ao anel aromático do safrol, dois singletes a δ 5,05 ppm e δ 4,59 ppm (2H) relativos à unidade metilênica α -carbonila, dois singletes a δ 8,01 ppm e δ 8,36 ppm (1H) relativos aos hidrogênios imínicos dos diastereoisômeros das hidrazonas e, finalmente, dois multipletes entre δ 7,42 ppm e δ 7,43 ppm (3H) e, entre δ 7,67 ppm e δ 7,71 ppm (2H) dos hidrogênios das unidades fenila dos dois diastereoisômeros presentes.

3.4 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

Os novos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)**, 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)**, 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N*-[(1*E,Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazona **(94)** e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(95a-e)** foram avaliados farmacologicamente quanto à atividade analgésica², antiinflamatória² e antioxidante em ensaios preliminares.

O ensaio de atividade antioxidante com DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila) permite verificar possível atividade capturadora de radicais livres (“*radical scavenger*”) de diversos compostos (WANG & ZHAN, 2003).

Os antiinflamatórios analgésicos são capazes de bloquear a síntese de prostaglandinas de forma a impedir a hiperalgesia provocada por essas substâncias endógenas produzidas após o estímulo inflamatório, o que pode ser observado pela redução no número de contorções abdominais induzidas por ácido acético e pela redução no volume da pata edematosa induzida por carragenina.

3.4.1 ENSAIO DE CONTORÇÕES ABDOMINAIS INDUZIDAS POR ÁCIDO ACÉTICO

O teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético é um dos ensaios mais utilizados como método de triagem (*screening*) para agentes

² Esses ensaios foram realizados pelo aluno de aperfeiçoamento Daniel Ignachiti Lacerda, sob a orientação da Prof. Dra. Ana Luísa P. Miranda (LASSBio-UFRJ).

analgésicos não-narcóticos, vastamente utilizado na avaliação de novos AINE's (OTTERNESS, 1985).

A atividade analgésica dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (**91a-j**), 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**93a-e**), 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N*-[(1*E,Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazona (**94**) e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (**95a-e**) foi determinada empregando-se o teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,6% (0,1 mL/10 g de peso do animal) em camundongos albinos, de ambos os sexos, pesando entre 18-25 g. A solução de ácido acético foi injetada intraperitonealmente e, após 10 minutos, o número de contorções foi registrado durante 20 minutos (COLLIER, 1968).

Os compostos avaliados foram administrados por via oral na dose de 100 µmol/Kg veiculados em goma arábica 5% (0,1 mL/20 g de peso do animal), uma hora antes da injeção do ácido acético. O paracetamol (**20**), a dipirona (**21**), o nimesulido (**70**), os carbanálogos (**90a-b e 90e**) e o veículo (goma arábica) (grupo controle) tiveram seus efeitos avaliados nas mesmas condições. O número de contorções, obtido para cada derivado testado, foi comparado com o controle (veículo) e a atividade expressa em porcentagem de inibição. O veículo não interferiu no número de contorções do controle (resultado não lustrado).

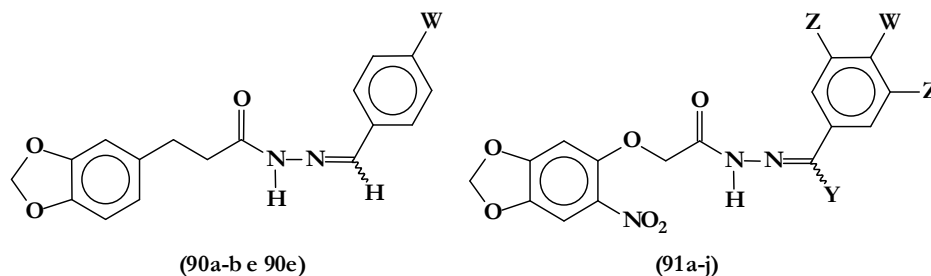
O paracetamol (**20**) e a dipirona (**21**) foram escolhidos como padrão por se tratarem de fármacos plenamente utilizados na clínica como analgésicos e por terem, recentemente, seu mecanismo de ação farmacológico, outrora obscuro, relacionado a uma possível atividade sobre a enzima COX-3 (CHANDRASEKHARAN, *op.cit.*, p.20).

Por sua vez o nimesulido (**70**) foi selecionado como padrão por ser um dos fármacos que inspiraram o planejamento das séries propostas, pela translocação do grupamento nitro em sua estrutura para a estrutura dos compostos em estudo.

Os carbanálogos (**90a-b e 90e**), descritos em trabalhos anteriores do laboratório (LIMA, *op.cit.*, p.47), são mostrados para comparar e relacionar a atividade farmacológica dos novos compostos planejados, caracterizando a contribuição de novos aspectos estruturais introduzidos.

Os resultados obtidos para os derivados (**91a-j**) encontram-se determinados na Tabela 20 e representados no Gráfico 1.

TABELA 20: Atividade analgésica dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-



Composto	Dose (100µmol/Kg)	W	Z	Y^o	N^a	N^o contorções	% inibição^b
Controle	-				10	66,2 ± 1,2	-
Paracetamol (20)	100				10	38,7 ± 1,6	41,5*
Dipirona (21)	100				09		35,9*
Nimesulido (70)	100				10	25,3 ± 1,04	58,2*
Carbanálogo 90a	100	N(CH ₃) ₂			10		67,1*
91a	100	N(CH ₃) ₂			08	26,6 ± 1,7	59,8*
Carbanálogo 90b	100	Br			11		-10,7 n.s. ^c
91b	100	Br	H	H	08	37,25 ± 2,3	43,7*
91c	100	SO ₂ CH ₃	H	H	08	44 ± 2,2	33,5*
91d	100	SCH ₃	H	H	08	45,8 ± 2,8	30,8*
Carbanálogo 90e	100	H			11		25,9*
91e	100	H	H	H	08	27,9 ± 2,6	57,8*
91f	100	H	H	CH ₃	08	36,5 ± 2,7	36,5*
91g	100	SOCH ₃	H	H	08	38,5 ± 1,2	38,5*
91h	100	OCH ₃	H	H	08	48,25 ± 1,4	27,1*
91i	100	OH	CH ₃	H	08	41,37 ± 2,5	37,5*
91j	100	NO ₂	H	H	08	54 ± 2,5	18,4n.s. ^c

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%); ^cn.s. = não significativo. * p<0.05 (teste t-Student). Resultados expressos em média ± EPM (erro padrão da média).

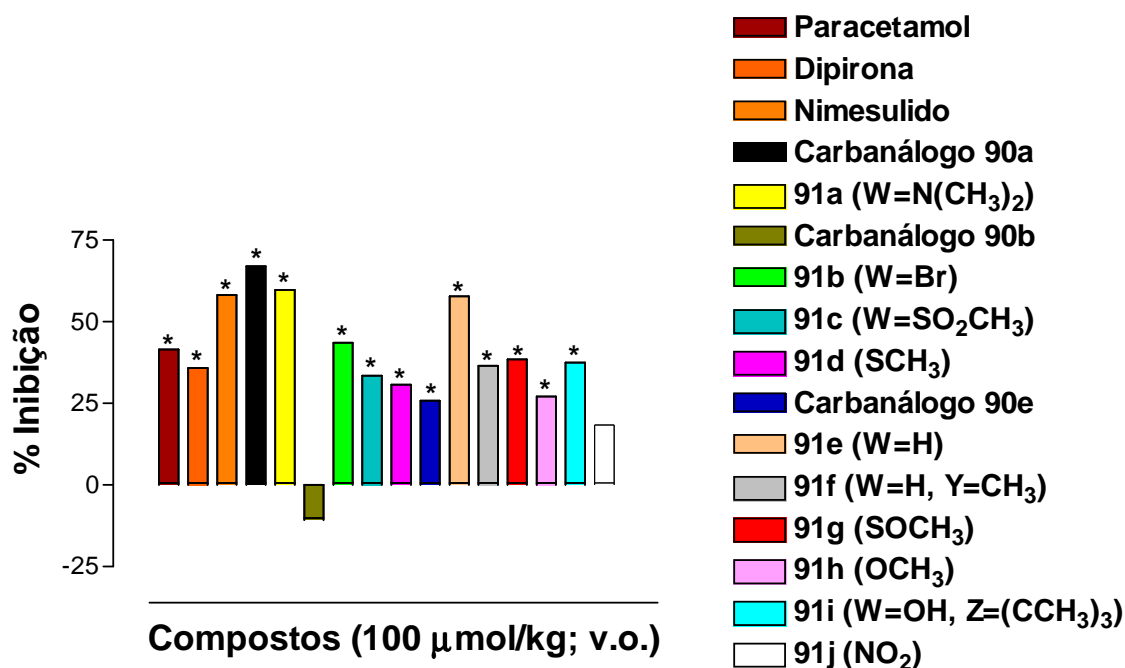


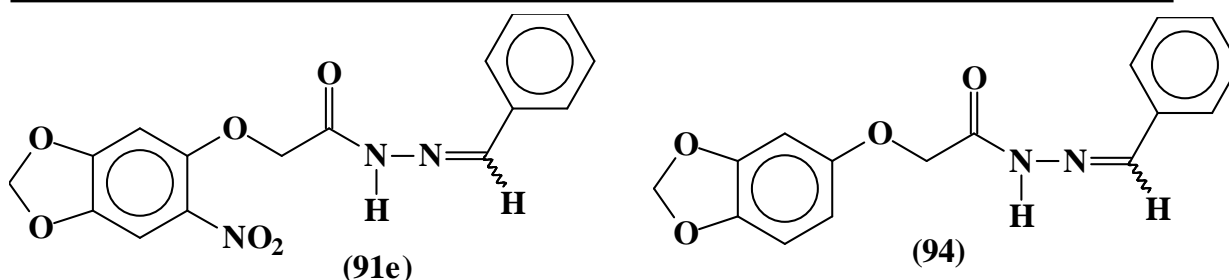
Gráfico 1: Atividade dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j), do paracetamol (20), da dipirona (21), do nimesulido (70) e dos carbanálogos (90a-b e 90e) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

Analisando-se os resultados obtidos para a série 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazona (**91a-j**) (Tabela 20 e Gráfico 1) pode-se identificar os derivados (**91a**, W=N(CH₃)₂) e (**91e**, W=H) como os mais ativos desta série. Este resultado confirma os resultados observados em outras séries de derivados acilidrazônicos anteriores (LIMA, *op.cit.*, p.47). Comparando-se os compostos (**91a**) e seu carbanálogo não nitrado (**90a**) não podemos observar diferença significativa na atividade farmacológica, entretanto quando se compara os compostos (**91b**) e seu carbanálogo (**90b**), e os compostos (**91e**) e seu carbanálogo (**90e**), podemos notar uma grande diferença no perfil farmacológico desses compostos. Estas características permitem inferir que a introdução do

grupo nitro e o isosterismo feito no grupamento espaçador desses compostos beneficiou o perfil analgésico analisado.

Todavia uma comparação direta entre os compostos **(90)** e **(91)** não leva em conta os efeitos da modificação feita no grupamento espaçador, no qual um grupo CH₂ foi substituído por um átomo de oxigênio, respectivamente. Dessa forma, não responde qual modificação estrutural é responsável pelo incremento na atividade farmacológica. A fim de averiguar esse fato, o composto **(94)**, análogo estrutural do composto **(91e)**, foi ensaiado e os resultados obtidos são mostrados na Tabela 21 e representados no Gráfico 2.

TABELA 21: Comparação da atividade analgésica do derivado 91e e seu análogo não-nitrado 94



Composto	Dose (100 μmol/Kg)	W	N^a	N^o contorções	% inibição^b
Controle Veículo	-		10	66,2 ± 1,2	-
91e	100	H	08	27,9 ± 2,6	57,8*
94	100	H	08	57,63 ± 3,6	12,9 n.s. ^c

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%); ^cn.s. = não significativo. * p<0.05 (teste t-Student). Resultados expressos em média ± EPM (erro padrão da média).

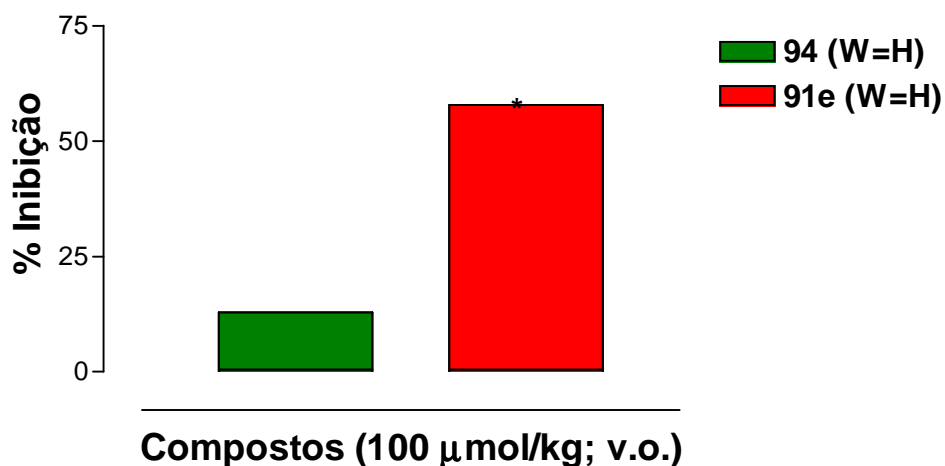
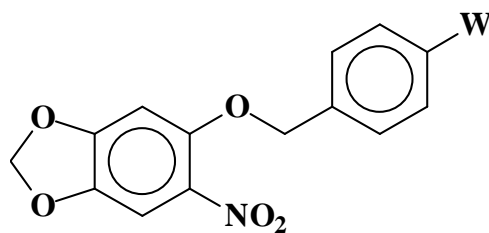


Gráfico 2: Comparação do perfil de atividade analgésica do derivado (91e) e seu análogo não-nitrado (94) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

Analisando-se esses resultados podemos perceber claramente, que a retirada do grupo nitro no composto (94) resultou em perda da atividade farmacológica comparado ao compostos (91e). Dessa forma, confirmamos que o grupo nitro incrementa esta atividade farmacológica analisada, provavelmente devido a sua capacidade “catalisadora interna” de formação de radical livre, que será melhor discutida adiante.

Os resultados obtidos para os compostos (93a-e) são mostrados na Tabela 22 e representados no Gráfico 3.

TABELA 22: Atividade analgésica dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e).



(93a-e)

Composto	Dose (100 μ mol/Kg)	W	N ^a	N ^o contorções	% inibição ^b
Controle Veículo	-		10	66,2 \pm 1,2	-
Paracetamol (20)	100		10	38,7 \pm 1.6	41,5*
Dipirona (21)	100		09		35,9*
Nimesulido (70)	100		10	25,3 \pm 1,04	58,2*
93a	100	SO ₂ CH ₃	08	46,4 \pm 1,7	29,9*
93b	100	SCH ₃	08	51,4 \pm 1,8	22,3 *
93c	100	H	08	42,6 \pm 2,6	35,6*
93d	100	SOCH ₃	08	54 \pm 2,4	18,5 n.s. ^c
93e	100	NO ₂	08	56,4 \pm 3,1	14,8 n.s. ^c

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%); ^cn.s. = não significativo. * p<0.05 (teste t-Student). Resultados expressos em média \pm EPM (erro padrão da média).

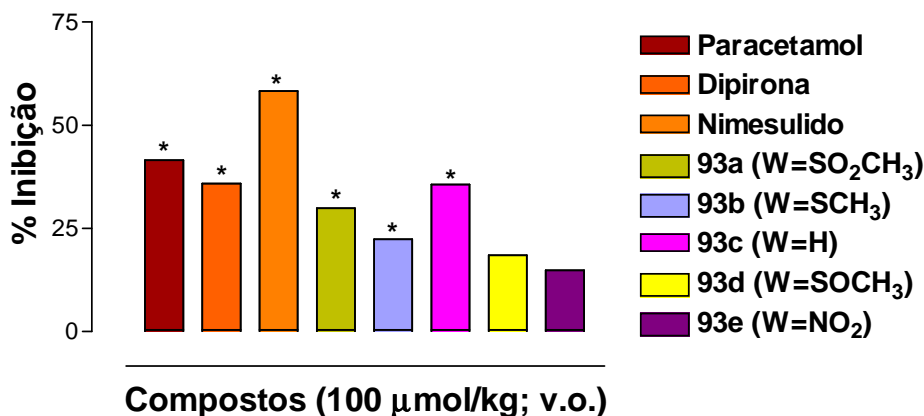


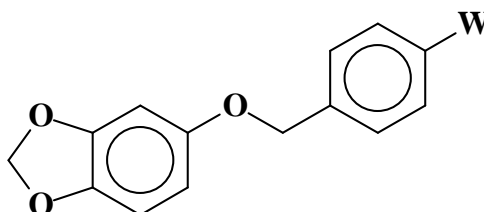
Gráfico 3: Atividade dos derivados *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos (93a-e), do paracetamol (20), da dipirona (21) e do nimesulido (70) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

Podemos identificar, neste caso, que o derivado (**93c**, W=H) é o mais ativo da série. Isto parece sugerir que a retirada do grupamento acilidrazônico não abole por completo a atividade analgésica, mas ocasiona sua diminuição quando compararmos o composto (**93c**) ao seu análogo estrutural (**91e**).

Por sua vez se compararmos os compostos (**93a**, W=SO₂CH₃) e o composto (**93b**, W=SCH₃) aos seus análogos acilidrazônicos (**91c**) e (**91d**), respectivamente, observamos que não há diferenças significativas na atividade analgésica, o que poderia ser explicado pelo eventual caráter farmacofórico dos grupos substituintes na posição *para* contribuindo para a atividade analgésica. Nesse caso, parece não haver incremento de atividade analgésica nos compostos (**91c**) e (**91d**) pelo fato de apresentarem dois grupamentos farmacofóricos para a inibição da biossíntese de PG's. Já o composto (**93d**), assim como observado no composto (**93c**), teve sua atividade analgésica diminuída quando comparado ao seu análogo (**91g**).

Os resultados obtidos para os compostos (95a-e) são mostrados na Tabela 23 e representados no Gráfico 4.

TABELA 23: Atividade analgésica dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a-e)



(95a-e)

Composto	Dose (100µmol/Kg)	W	N^a	N^o contorções	% inibição^b
Controle Veículo	-		10	66,2 ± 1,2	-
Paracetamol (20)	100		10	38.7±1.6	41.5*
Dipirona (21)	100		09		35,9*
Nimesulido (70)	100		10	25,3 ± 1,04	58,2*
95a	100	SO ₂ CH ₃	08	42,1 ± 2,8	36,4*
95b	100	SCH ₃	08	50,12 ± 1,8	24,3 *
95c	100	H	08	50,40 ± 1,2	13,2n.s.
95d	100	SOCH ₃	08	38,5 ± 2,4	41,8*
95e	100	NO ₂	08	44,25 ± 2,9	33,1*

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%); ^cn.s. = não significativo. * p<0.05 (teste t-Student). Resultados expressos em média ± EPM (erro padrão da média).

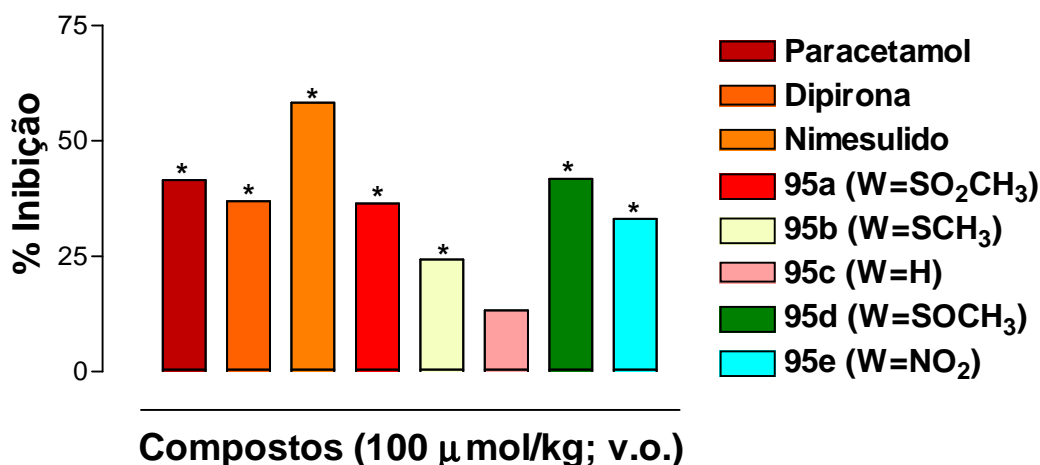


Gráfico 4: Atividade dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos (95a-e) *para*-substituídos, do paracetamol (20), da dipirona (21) e do nimesulido (70) no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos.

Podemos identificar, neste caso, que o derivado (95d, W=SOCH₃) é o mais ativo da série. Nesse caso podemos observar que quando o grupamento nitro e o grupamento acilidrazônico são retirados ocorre um aumento na atividade analgésica desse composto quando comparamos aos seus análogos (93d) e (91g), respectivamente. Já para os compostos (93a e 93b) não observamos diferenças significativas na atividade analgésica quando os comparamos aos seus análogos acilidrazônicos (91c e 91d) e nitrados (93a e b), respectivamente. Esse resultado reforça a contribuição farmacofórica dos substituintes em posição *para* na atividade farmacológica observada.

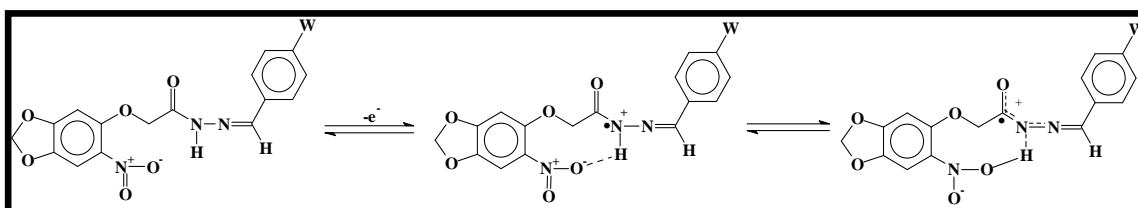
Todavia, o composto (95e) tem sua atividade analgésica incrementada quando comparado aos seus análogos acilidrazônico (91j) e nitrado (93e). Esse fato nos permite supor que o grupamento nitro na posição *para* nesse sistema

está se comportando como bioisómero dos grupamentos farmacofóricos SO_2CH_3 , SCH_3 e SOCH_3 e, que pela análise das atividades farmacológicas observadas, este se comporta de modo similar ao grupamento SOCH_3 .

A perda de atividade quando conjugamos o grupo nitro e as substituições SOCH_3 e NO_2 na mesma molécula, como nos compostos **(91g e 93d)** e **(91j e 91e)** poderiam advir de propriedades redox nessas moléculas desfavoráveis para a atividade analgésica analisada, contribuindo para a perda ou redução de atividade analgésica.

Lemanska e colaboradores trabalhando com flavonóides mostraram haver uma correlação entre a atividade antioxidante de diversos flavonóides e o valor de pKa do grupo OH presente nos mesmos (LEMANSKA, 2001). Eles concluíram que o provável mecanismo para essa atividade antioxidante provavelmente passaria pela facilidade de doação de elétron do grupo OH e não da doação de átomo de hidrogênio, isto foi suportado pelo fato de que diversos flavonóides exibiam aumento da atividade antioxidante à medida que havia incremento do pH do meio, ou seja, maior número de espécies desprotonadas. Para dar suporte a estas conclusões, através de cálculos quânticos, propuseram um mecanismo de formação de espécie radicalar para estes flavonóides, o qual foi adaptado no presente trabalho para os compostos nitro-acilidrazonas no Esquema 19. A formação do radical se inicia pela abstração de um elétron da molécula neutra, isso gera um cátion radical que é estabilizado por uma ligação de hidrogênio, como mostrado no Esquema 19, que ilustra a transferência de próton do grupo $-\text{NH}$ para o grupo NO_2 , estabilizando a forma tautomérica desse radical. Logo, conclui-se que quanto mais fácil essa transferência de próton, ou

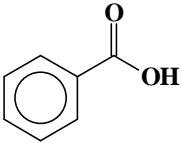
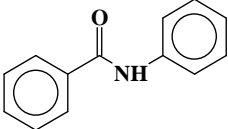

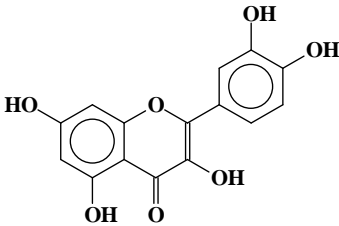
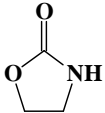

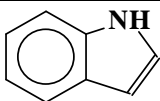
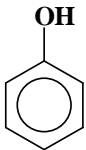
seja, menor pKa, mais facilmente a molécula em questão atingirá sua forma tautomérica mais estável. O grupo nitro tem uma especial participação nesse processo, visto que, por ter um átomo de oxigênio negativamente carregado, pode melhor participar da transferência do próton. Além disso, quando ocorre essa transferência de próton, o grupo nitro pode estabilizar todo o radical devido a sua carga negativa remanescente no átomo de oxigênio.



Esquema 19

Como citado anteriormente, acredita-se que a atividade analgésica e antiinflamatória dos compostos acilidrazônicos seja devida à inibição da enzima COX através da formação de radical acilidrazônico (MAHY, *op.cit.*, p.48). De modo a melhor compreender os resultados farmacológicos obtidos e relacioná-los ao efeito de campo proporcionados pela introdução do grupo nitro nos compostos (**91a-j**) calculou-se o pKa dos mesmos através do programa Pallas 3.0. Validou-se esses cálculos através do cálculo do pKa de compostos-teste correlacionado-os com os valores da literatura (www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable), como mostrado na Tabela 24, obtendo-se um valor de correlação $r = 0,9537$, sendo considerado válido o método.

TABELA 24: Validação do método de cálculo de pKa pelo programa Pallas 3.0

COMPOSTO	pKa predito^a	pKa experimental^b
	4,2	4,2
	18,4	18,8
	17	23
	8,9	7,03
	15,92	20,8
	14,55	18,6
	16,8	21
	9,92	9,9

^a programa Pallas 3.0; ^b www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable. $r = 0,9537$.

Feito isso, calculou-se, também, o pKa do composto análogo acilidrazônico não-nitrado (**94**). Os valores de pKa obtidos foram correlacionados com os valores de atividade analgésica, como ilustra o Gráfico 5, onde a reta evidencia a tendência do comportamento da atividade analgésica frente aos valores de pKa. Os valores de pKa calculados estão mostrados na Tabela 25.

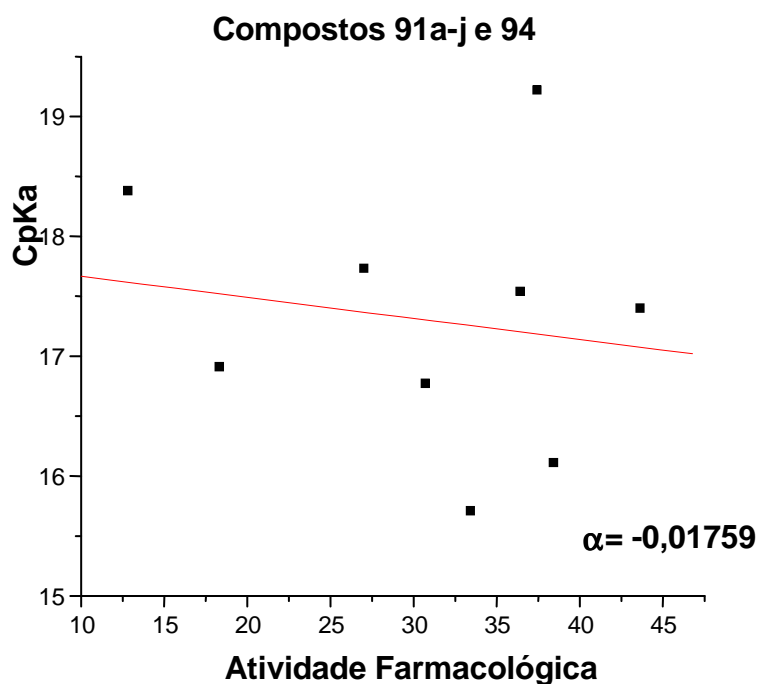


Gráfico 5: Relação atividade analgésica com o cpKa. α = coeficiente angular (índice de tendência).

TABELA 25: Relação da atividade analgésica do derivado acilidrazônico não-nitrado (94) e dos derivados nitro-acilidrazônicos (91a-j) com seu pKa calculado (cpKa)

COMPOSTO	% INIBIÇÃO^b	cpKa^c
94 (W=H)	12,9n.s.	18,37
91j (W=NO₂)	18,4n.s.	16,90
91h (W=OCH₃)	27,1*	17,72
91d (W=SCH₃)	30,8*	16,76
91c (W=SO₂CH₃)	33,5*	15,70
91f (W=H, Y=CH₃)	36,5*	17,53
91i (W=OH, Z= C(CH₃)₃)	37,5*	19,21
91g (W=SOCH₃)	38,5*	16,10
91b (W=Br)	43,7*	17,39
91e (W=H)	57,8*	17,53
91a (W=N(CH₃)₂)	59,8*	17,37

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%). * p<0.05 (teste t-Student). Resultados expressos em média \pm EPM (erro padrão da média). ^c Calculado com o programa Pallas 3.0.

Analisando os dados mostrados na Tabela 25 e no Gráfico 5 observa-se que a atividade farmacológica tende a ser inversamente proporcional ao valor de pK_a , ou seja, a atividade farmacológica é aumentada à medida que o pK_a teórico dos compostos diminui. Isso confirma os resultados esperados para o aumento da acidez desses compostos pela introdução do grupo nitro.

Calculou-se também o Log P desses compostos (**91a-j e 94**), através do programa Pallas 3.0, relacionando-os ao seu perfil analgésico. Os resultados são mostrados na Tabela 26 e representados no Gráfico 6. Sabe-se que o Log P, coeficiente de partição, é um importante parâmetro relacionado intimamente à atividade farmacológica, sendo parte de um conjunto de regras denominadas “Regras de Lipinski” (VEBER, 2002). Esse pesquisador mostrou em seus trabalhos que compostos candidatos a fármaco deveriam apresentar um valor do Log P numa estreita faixa variando entre 1,8 e 4,3, ou seja, compostos cujo Log P fossem menores que 1,8 seriam demasiadamente polares para serem absorvidos e compostos cujo Log P fossem maiores que 4,3 seriam demasiadamente apolares, ficando retidos nas membranas lipídicas, de qualquer modo, impedidos de atingir os sítios alvos com os quais as suas interações resultam nas atividade farmacológicas observadas (VEBER, *Id.*).

TABELA 26: Relação da atividade analgésica do derivado acilidrazônico não-nitrado (94) e dos derivados nitro-acilidrazônicos (91a-i) com seu Log P calculado (cLog P)

COMPOSTO	% INIBIÇÃO ^b	cLog P ^c
94 (W=H)	12,9n.s.	2,39
91j (W=NO ₂)	18,4n.s.	2,40
91h (W=OCH ₃)	27,1*	2,65
91d (W=SCH ₃)	30,8*	3,07
91c (W=SO ₂ CH ₃)	33,5*	1,13
91f (W=H, Y=CH ₃)	36,5*	2,74
91i (W=OH, Z= C(CH ₃) ₃)	37,5*	5,44
91g (W=SOCH ₃)	38,5*	1,28
91b (W=Br)	43,7*	3,52
91e (W=H)	57,8*	2,57
91a (W=N(CH ₃) ₂)	59,8*	2,66

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%). * $p < 0.05$ (teste t-Student). Resultados expressos em média \pm EPM (erro padrão da média). ^c Calculado com o programa Pallas 3.0.

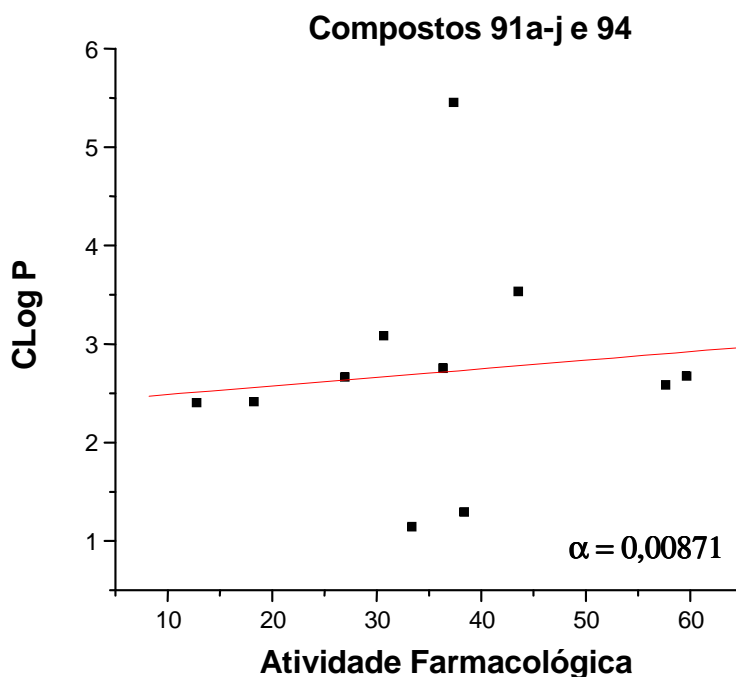


Gráfico 6: Relação atividade analgésica e cLog P . α = coeficiente angular (índice de tendência).

Analisando estes resultados podemos observar que a atividade analgésica desses compostos não varia em relação ao cLog P. Ademais o valor de α dessa relação corresponde à metade do valor de α da relação atividade farmacológica e cpKa, indicando que a atividade farmacológica desses compostos são mais sensíveis a alterações no valor de pKa do que nos valores de log P.

Fez-se, também a correlação entre cLog P e atividade analgésica para os compostos (93a-e e 95a-e) e é mostrada na Tabela 27 e representada no Gráfico 7. A correlação entre cpKa e atividade analgésica para os compostos (93a-e e 95a-e) se mostrou desnecessária, uma vez que estes compostos não apresentam em suas estruturas a unidade acilidrazona.

TABELA 27: Relação da atividade analgésica dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e) e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a-e) e cLog P.

COMPOSTO	% INIBIÇÃO ^b	cLog P ^c
95c (W=H)		0
93e (W=NO ₂)	14,8n.s.	3,55
93d (W=SOCH ₃)	18,5n.s.	2,22
93b (W=SCH ₃)	22,3*	4,01
95b (W=SCH ₃)	24,3*	3,83
93a (W=SO ₂ CH ₃)	29,9*	2,29
95e (W=NO ₂)	33,1*	3,38
93c (W=H)	35,6*	3,63
95a (W=SO ₂ CH ₃)	36,4*	2,11
95d (W=SOCH ₃)	41,8*	2,04

^a N = número de animais; ^b % de inibição obtido pela comparação com o grupo controle veículo (goma arábica 5%). * p<0.05 (teste t-Student). Resultados expressos em média \pm EPM (erro padrão da média). ^c Calculado com o programa Pallas 3.0.

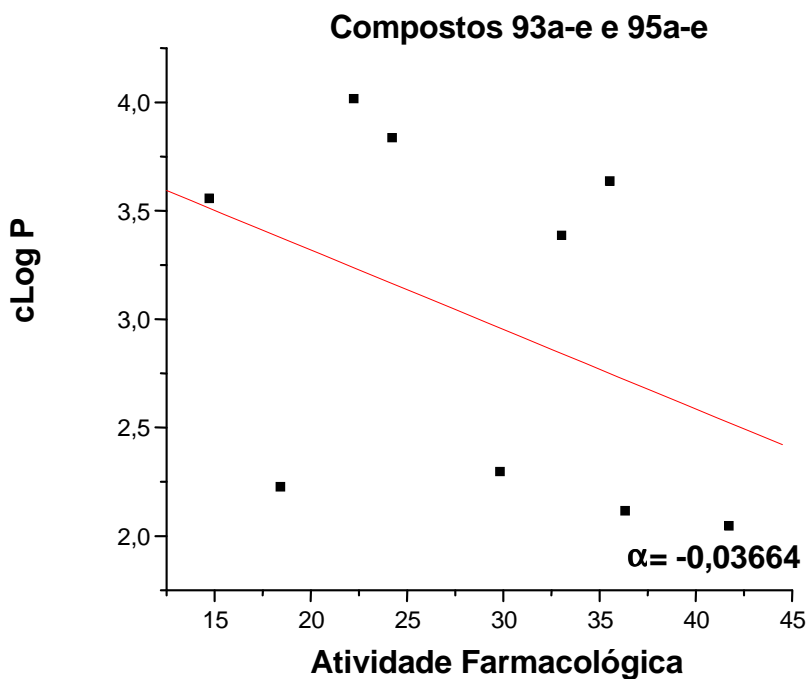


Gráfico 7: Relação analgésica e cLog P. α = coeficiente angular (índice de tendência).

Através desses resultados podemos ver que a atividade analgésica é inversamente proporcional ao cLog P.

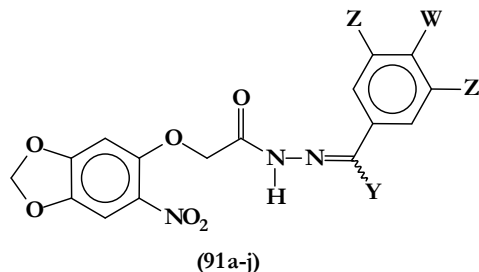
3.4.2 ENSAIO DE EDEMA DE PATA DE RATO INDUZIDO POR CARRAGENINA

O ensaio de edema de pata de rato induzida por carragenina é modelo bastante utilizado para averiguar atividade antiinflamatória em compostos submetidos à triagem, sendo um indicativo de participação da enzima COX na atividade farmacológica dos compostos analisados (FERREIRA, 1972).

A atividade antiinflamatória dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos **(91a-j)**, 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)**, 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N*-[(1*E,Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazona **(94)** e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos **(93a-e)** foi determinada empregando-se o ensaio de edema de pata induzido por carragenina 1% (p/v) (100µg/pata) em ratos albinos, de ambos os sexos, pesando entre 150-200g. A solução de carragenina foi administrada na região subplantar de uma das patas posteriores; a outra pata posterior (contralateral) recebeu o mesmo volume de salina estéril. O edema foi medido, através de um pletismógrafo acoplado a uma bomba peristáltica, 3 horas após a administração subplantar de carragenina (FERREIRA, *op.cit*, p.116). O edema foi considerado como a variação de volume entre a pata tratada com carragenina e salina. Os compostos, o veículo e o padrão nimesulido **(70)** foram administrados via intraperitonealmente (*i.p.*) na dose de 300µmol/Kg meia hora antes da indução do edema. O veículo utilizado foi goma arábica 5% (0,1 mL/20g de peso animal). A atividade foi expressa em porcentagem de inibição da formação do edema.

Os resultados obtidos para os derivados **(91a-j)** encontram-se determinados na Tabela 28 e representados no Gráfico 8.

TABELA 28: Atividade antiinflamatória dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j).



Composto	Dose (300μmol/Kg)	W	Z	Y	N^a	Varição de volume (μL)	% inibição^b
Controle	-				10	474,7 \pm 14,5	-
Nimesulido (70)	300				5	280,7 \pm 19,7	40,8*
91a	300	N(CH ₃) ₂			05	348,4 \pm 15,94	27,1*
91b	300	Br	H	H	05	462,4 \pm 10,69	3,1 n.s.
91c	300	SO ₂ CH ₃	H	H	05	424,0 \pm 8,32	11,1 n.s.
91d	300	SCH ₃	H	H	05	338,7 \pm 14,74	29,1*
91e	300	H	H	H	05	273,7 \pm 9,5	42,8*
91f	300	H	H	CH ₃	05	351,1 \pm 13,37	26,5*
91g	300	SOCH ₃	H	H	05	364,6 \pm 18,77	23,7*
91h	300	OCH ₃	H	H	05	434,3 \pm 10,60	9,0 n.s.
91i	300	OH	CH ₃	H	05	448,7 \pm 17,07	5,9 n.s.
91j	300	NO ₂	H	H	05	338,5 \pm 21,5	28,7*

Compostos testados por via intraperitoneal; n = n° de animais por grupo; *p<0.05 (Anova One Way) seguido do teste de Bonferroni; n.s. = não significativo.

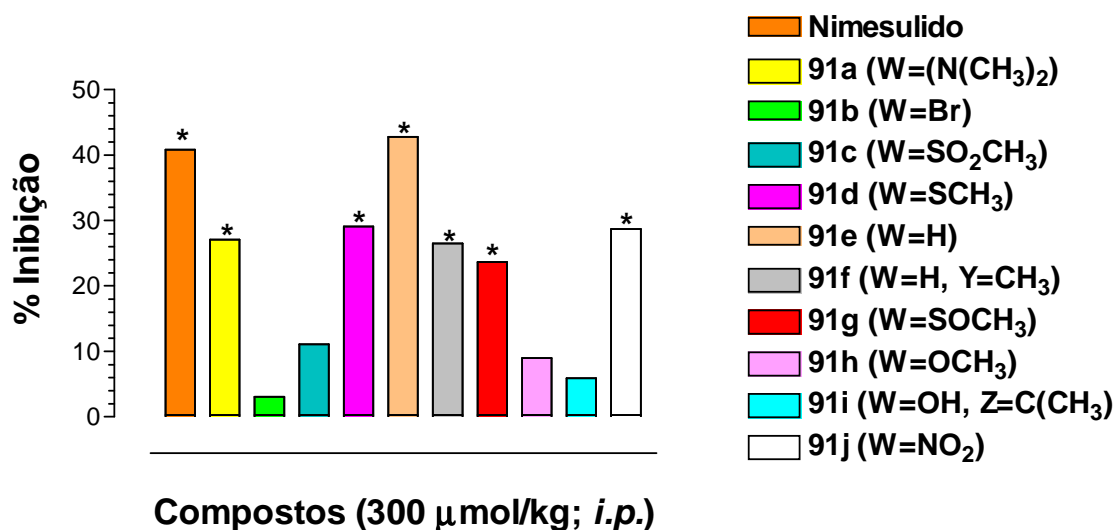
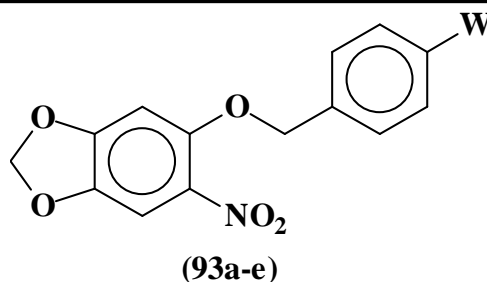


Gráfico 8: Atividade dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j) e do nimesulido (70) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina.

Analisando-se os resultados obtidos para a série 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazona (**91a-j**) pode-se identificar o composto não-substituído (**91e**, W=H) como o mais ativo da série, sugerindo que nesta série o substituinte *para* não contribui para a atividade antiinflamatória.

Os resultados obtidos para os derivados (**93a-e**) encontram-se determinados na Tabela 29 e representados no Gráfico 9.

TABELA 29: Atividade antiinflamatória dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e).



Composto	Dose (300μmol/Kg)	W	N^o	Varição de volume (μL)	% inibição^b
Controle Veículo	-		10	474,7 \pm 14,5	-
Nimesulido (70)	300		05	280,7 \pm 19,7	40,8*
93a	300	SO ₂ CH ₃	05	374,4 \pm 19,55	21,6*
93b	300	SCH ₃	05	429,8 \pm 14,1	9,4 ns.
93c	300	H	05	485,3 \pm 22,9	2,26 ns.
93d	300	SOCH ₃	05		13,2 n.s. ^c
93e	300	NO ₂	05	480,9 \pm 19,6	1,3 ns.

Compostos testados por via intraperitoneal; n = n^o de animais por grupo; *p<0.05 (Anova One Way) seguido do teste de Bonferroni; n.s. = não significativo.

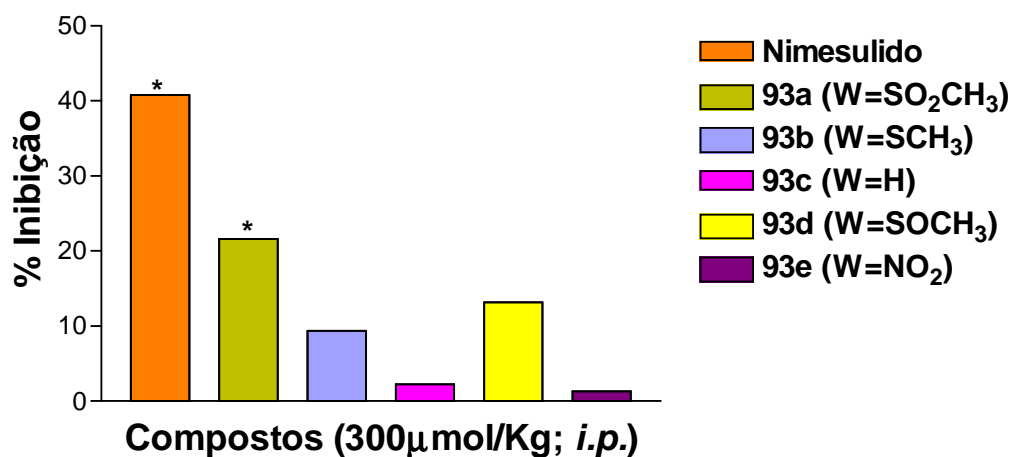
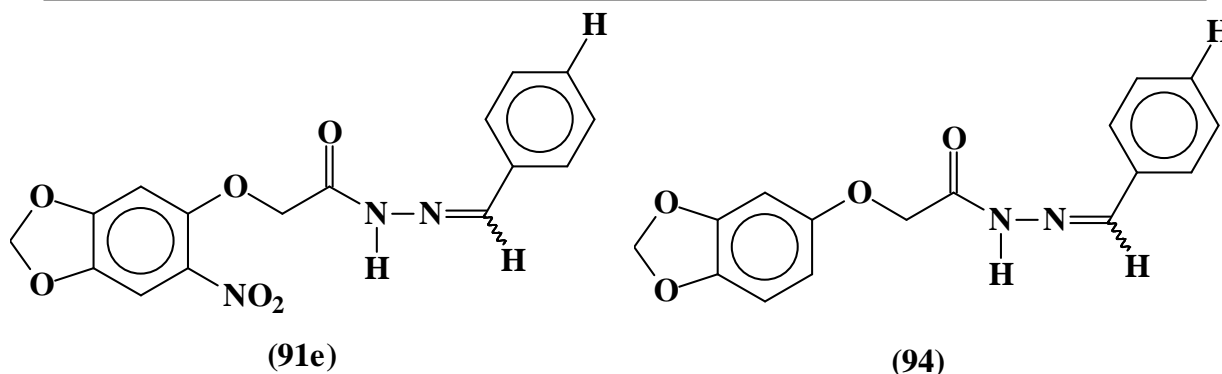


Gráfico 9: Atividade dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e) e do nimesulido (70) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina.

Analisando-se estes resultados para os compostos (**93a-e**) pode-se identificar que o único composto ativo desta série é (**93a**, W=SO₂CH₃), indicando que a unidade acilidrazônica presente nos compostos (**91**) é imprescindível para a atividade antiinflamatória investigada. Provavelmente o composto (**93a**, W=SO₂CH₃) apresenta atividade antiinflamatória devido ao caráter farmacofórico para esta atividade do substituinte W (KAUFFMAN, *op. cit.*, p.43).

A fim de averiguar a relevância do grupo nitro para o perfil antiinflamatório evidenciada pelos compostos nitro-acilidrazônicos (**91**), o composto (**94**), análogo estrutural do composto (**91e**) foi ensaiado e os resultados obtidos são mostrados na Tabela 30 e representados no Gráfico 10.

TABELA 30: Comparação da atividade antiinflamatória do derivado 91e e seu análogo não-nitrado 94



Composto	Dose (300µmol/Kg)	W	N^o	Varição de volume (µL)	% inibição^b
Controle Veículo	-		10	474,7 ± 14,5	-
91e	300	H	05	273,7 ± 9,5	42,8*
94	300	H	05	256,6 ± 21,94	54*

Compostos testados por via intraperitoneal; n = n^o de animais por grupo; *p<0.05 (Anova One Way) seguido do teste de Bonferroni; n.s. = não significativo.

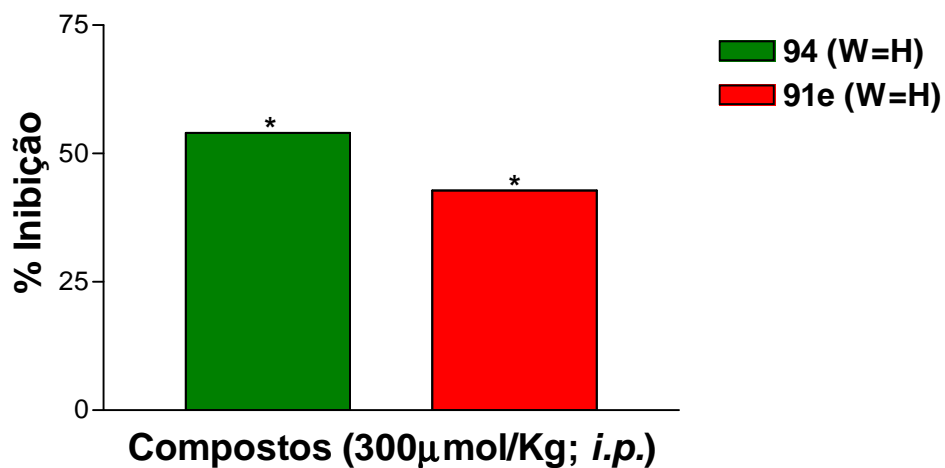
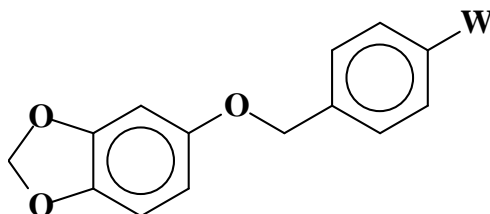


Gráfico 10: Comparação do perfil de atividade antiinflamatória do derivado 91e e seu análogo não-nitrado 94 no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina.

Analisando-se estes resultados pode-se inferir que a presença do grupo nitro não parece não interferir na atividade antiinflamatória dos derivados acilidrazônicos (**91**).

Os resultados obtidos para os derivados (**95a-e**) encontram-se determinados na Tabela 31 e representados no Gráfico 11.

TABELA 31: Atividade analgésica dos derivados *para*-substituídos 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos (95a-e).



(95a-e)

Composto	Dose (300 μ mol/Kg)	W	N ^o	Varição de volume (μ L)	% inibição ^b
Controle Veículo	-		10	474,7 \pm 14,5	-
Nimesulido (70)	300		05	280,7 \pm 19,7	40,8*
95a	300	SO ₂ CH ₃	05	373,1 \pm 10,5	21,4*
95b	300	SCH ₃	05	540,0 \pm 15,55	-13,2 n.s.
95c	300	H	05	394,4 \pm 15,83	16,08n.s.
95d	300	SOCH ₃	05	395,1 \pm 11,9	16,8*
95e	300	NO ₂	05	453,3 \pm 10,25	5,0 n.s.

Compostos testados por via intraperitoneal; n = n^o de animais por grupo; *p<0.05 (Anova One Way) seguido do teste de Bonferroni; n.s. = não significativo.

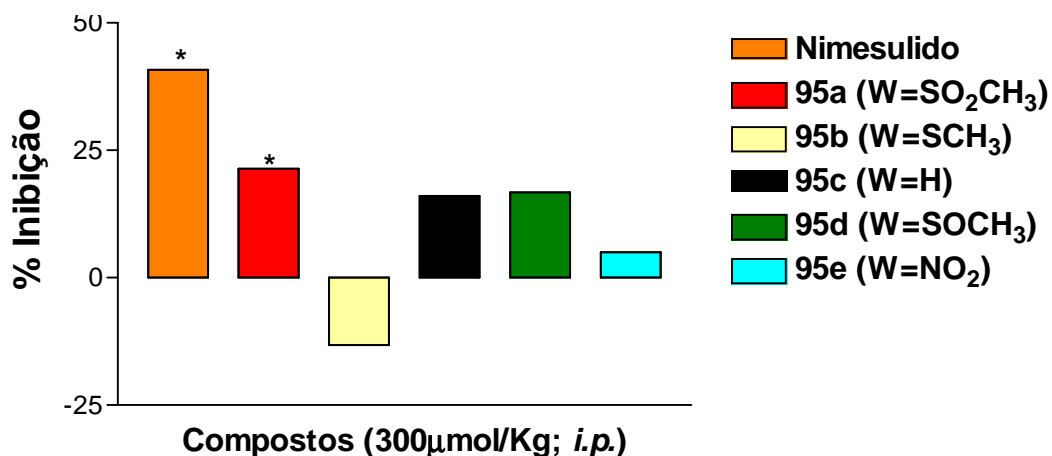


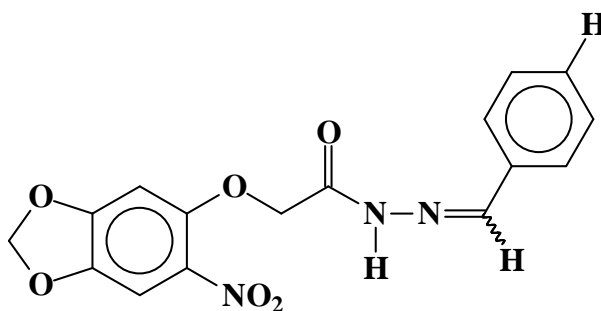
Gráfico 11: Atividade dos derivados 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a-e) e do nimesulido (70) no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina.

Analisando-se estes resultados pode-se verificar que a exemplo dos compostos (**93a-e**), novamente o único composto ativo é (**95a**, W=SO₂CH₃), que apesar de não apresentar o grupo nitro manteve a atividade antiinflamatória, confirmando os resultados anteriores que indicavam o caráter farmacofórico de W para a atividade antiinflamatória em detrimento da relevância do grupo nitro.

Devido aos resultados farmacológicos não sustentarem a hipótese de que o grupo nitro aumentaria a atividade antiinflamatória dos compostos planejados não houve motivos para relacionar essa atividade a parâmetros físico-químicos, como realizado anteriormente.

A fim de se verificar a influência de fatores farmacocinéticos na atividade antiinflamatória dos compostos estudados, repetiu-se ensaio com (**91e**), usando-se, alternativamente, a via oral como rota de administração. Os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 32 e representados no Gráfico 12.

TABELA 32: Comparação da atividade antiinflamatória de (91e) administrado por diferentes vias.



(91e)

Composto	Dose (100µmol/Kg)	W	N^a	Varição de volume (µL)	% inibição^b
Controle Veículo	-		10	474,7 ± 14,5	-
91e (v.o.)	300	H	05	375,3 ± 20,1	20,9*
91e (i.p.)	300	H	05	279,0 ± 2,6	57,8*

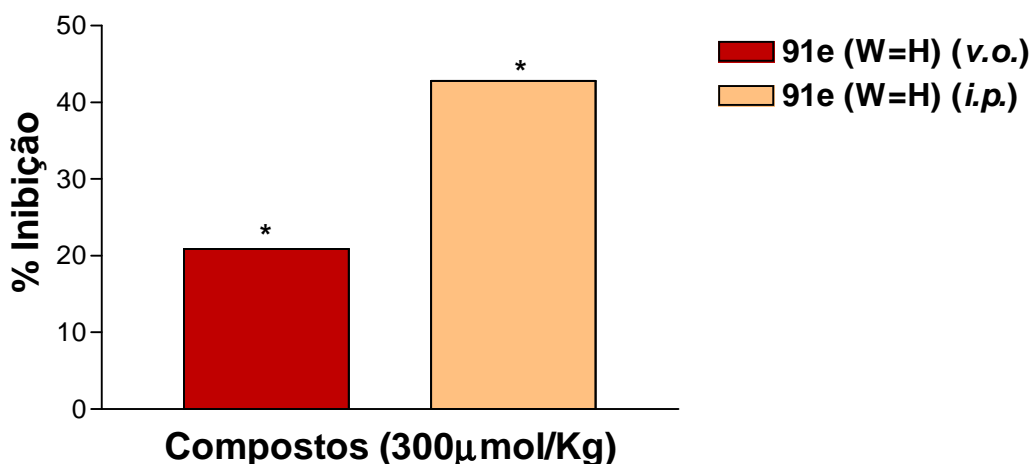


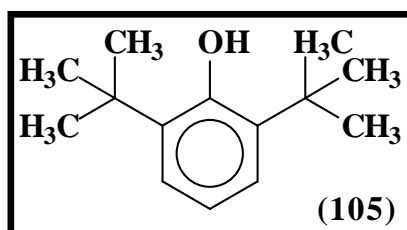
Gráfico 12: Comparação da atividade antiinflamatória de (91e) administrado por via oral e via intraperitoneal.

Analisando-se este resultado observa-se que o composto **(91e)** teve sua atividade antiinflamatória praticamente reduzida à metade quando administrado por via oral, 1 hora antes da administração subplantar de carragenina, sendo o edema avaliado 3 horas após a injeção de carragenina. Este resultado indica que os compostos nitro-acilidrazônicos **(91a-j)** sofrem os efeitos farmacocinéticos comuns para a via oral que poderiam diminuir sua biodisponibilidade, como absorção precária e rápida metabolização (efeito de primeira passagem).

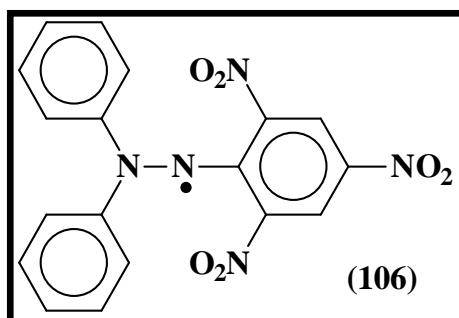
3.4.3 ENSAIO DE ATIVIDADE SEQÜESTRANTE DE RADICAIS LIVRES (ATIVIDADE ANTIOXIDANTE)

As substâncias teste foram preparadas, inicialmente, em etanol na concentração de 10^{-3} M, sendo diluídas progressivamente para 10^{-4} M, 10^{-5} M e 10^{-6} M.

O composto di-*tert*-butilfenol (BHT) (**105**) é conhecido por sua capacidade de seqüestrar radicais livres, sendo, portanto escolhido como referência neste ensaio (WANG & ZHAN, *op. cit.*, p.98). Dessa forma, também foram preparadas soluções desse composto nas concentrações de 10^{-4} M, 10^{-5} M e 10^{-6} M.



O composto 1,1-difenil-2-picrato de hidrazina DPPH (**106**) é um radical estável usado neste ensaio para se medir a atividade antioxidante de vários compostos, principalmente aqueles que contenham em sua estrutura grupamentos hidroxila, amina e tiol (WANG & ZHAN, *op. cit.*, p.98). Todavia alguns compostos que não apresentam tais grupos funcionais em sua estrutura podem mostrar atividade neste ensaio, não indicando, contudo que a ausência de atividade no modelo implique necessariamente que a substância teste não tenha atividade antioxidante (WANG & ZHAN, *Id.*). O DPPH (**106**) é usado nessa metodologia por ser um radical possível de se trabalhar sem cuidados adicionais, visto que é relativamente estável às condições normais de trabalho em um laboratório. O princípio dessa metodologia baseia-se no fato de que o DPPH (**106**), de coloração roxa intensa quando na forma de radical, torna-se amarelo na sua forma não radicalar, e essa mudança de coloração é facilmente mensurável por espectrofotometria no visível. O DPPH (**106**) foi usado no ensaio na forma de uma solução de 10^{-4} M em etanol.



Depois de preparadas as soluções, fez-se as amostras:

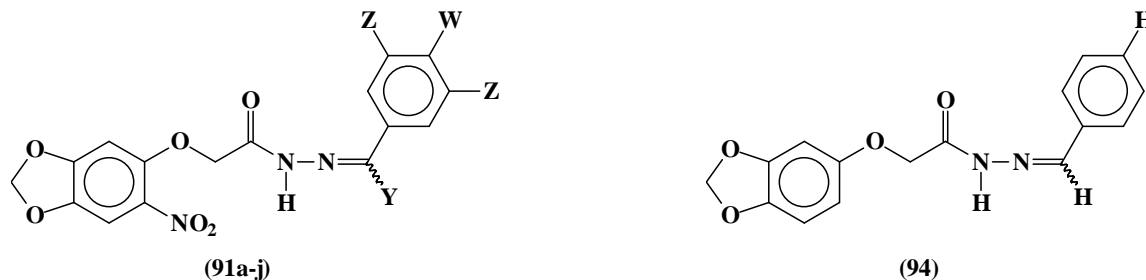
- BHT + DPPH – controle positivo;
- Etanol + DPPH – valor controle;
- Substâncias em análise + DPPH - Amostras

As amostras foram, então, incubadas durante um período de 1 hora. Seguido a esse período de incubação, foi realizada a leitura no espectrofotômetro, no comprimento de onda de 515 nm.

BHT **(105)** foi usado como referência nesse ensaio e, o paracetamol **(20)** e o nimesulido **(70)** foram usados como referência para o padrão estrutural dos compostos analisados.

Os resultados obtidos neste ensaio são mostrados nas Tabelas 33 e 34 e nos Gráficos 13 e 14.

TABELA 33: Atividade antioxidante dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazidas (91a-j) e do análogo não-nitrado (94).



Compostos	W	Z	Y	% de atividade antioxidante em relação ao branco $10^{-4}M^1$	% de atividade antioxidante em relação ao branco $10^{-5}M^1$	% de atividade antioxidante em relação ao branco $10^{-6}M^1$
BHT				87,1*	46*	28,41*
Nimesulido				-14,92 n.s.	0,54 n.s.	-3,56n.s.
Paracetamol				80,79*	35,81*	8,54 n.s.
91a	N(CH₃)₂	H	H	3,15 n.s.	-5,01 n.s.	-2,27 n.s.
91b	Br	H	H	-3,33 n.s.	-1,12 n.s.	-8,57 n.s.
91c	SO₂CH₃	H	H	5,7 n.s.	1,38 n.s.	-4,18 n.s.
91d	SCH₃	H	H	-1,66 n.s.	-1,64 n.s.	-1,07 n.s.
91e	H	H	CH₃	0,39 n.s.	-1,59 n.s.	-3,62 n.s.
91f	H	H	H	-5,03 n.s.	14,01 n.s.	13 n.s.
91g	SOCH₃	H	H	-13,37 n.s.	-3,64 n.s.	-3,64 n.s.
91h	OCH₃	CH₃	H	-6,58 n.s.	10,6 n.s.	17,2 n.s.
91i	OH	CH₃	CH₃	84,42 *	28,35*	15,74 n.s.
91j	NO₂	H	H	-12,09 n.s.	-2,06 n.s.	6,32 n.s.
94				15,73 n.s.	5,61 n.s.	8,85 n.s.

¹Todos os experimentos foram realizados em triplicata, sendo o valor apresentado uma média, n.s. não significativo.

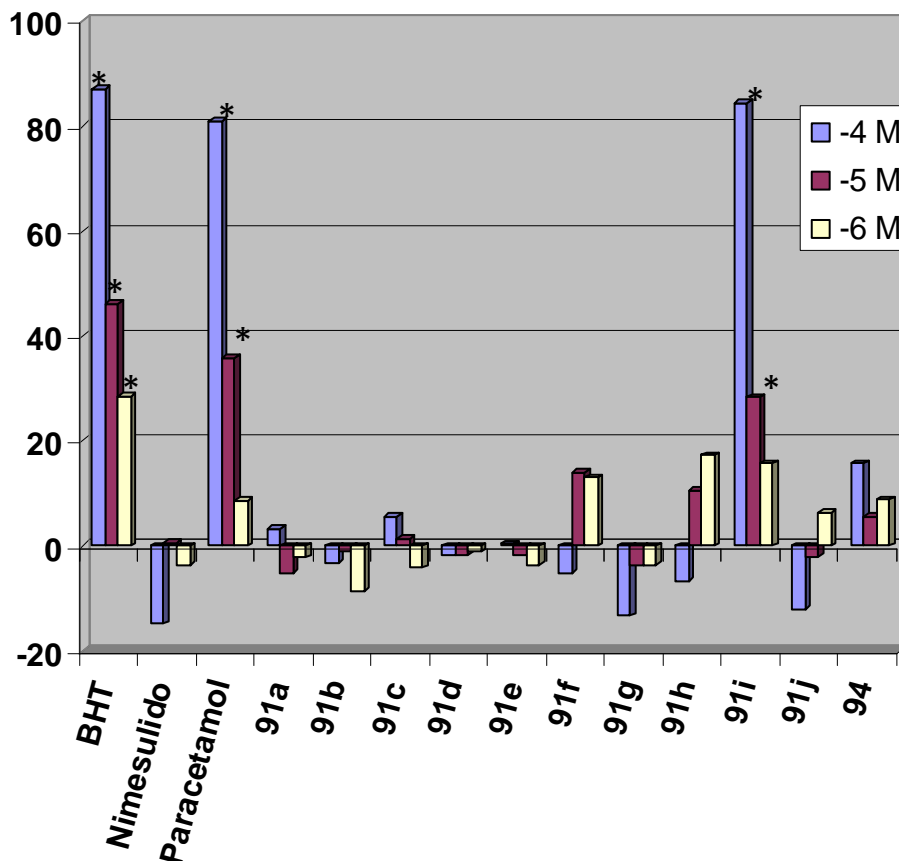
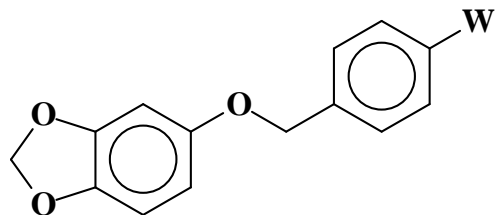
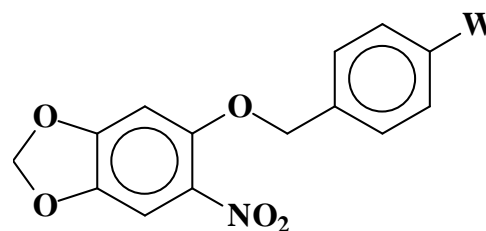


Gráfico 13: Atividade antioxidante dos derivados 2-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi-acetoidrazônicos (91a-j), do análogo acilidrazônico não nitrado (94), do BHT (105), do paracetamol (20) e do nimesulido (70) no ensaio de atividade seqüestrante de radicais livres (atividade antioxidante) com DPPH (106).

TABELA 34: Atividade antioxidante dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e) e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a-e).



(95a-e)



(93a-e)

Compostos	W	% de atividade antioxidante em relação ao branco $10^{-4}M^1$	% de atividade antioxidante em relação ao branco $10^{-5}M^1$	% de atividade antioxidante em relação ao branco $10^{-6}M^1$
BHT		87,1*	46*	28,41*
Nimesulido		-14,92 n.s.	0,54 n.s.	-3,56n.s.
Paracetamol		80,79*	35,81*	8,54 n.s.
93a	SO ₂ CH ₃	4,85 n.s.	14,99 n.s.	15,76 n.s.
93b	SCH ₃	6,4 n.s.	-2,85 n.s.	3,16 n.s.
93c	H	14,39 n.s.	5,77 n.s.	6,72 n.s.
93d	SOCH ₃	19,92 n.s.	-2,29 n.s.	3,79 n.s.
93e	NO ₂	-25,77 n.s.	-6,64 n.s.	7,98 n.s.
95a	SO ₂ CH ₃	4,82 n.s.	-1,9 n.s.	5,22 n.s.
85b	SCH ₃	14,91 n.s.	14,78 n.s.	14,59 n.s.
85c	H	5,4 n.s.	3,52 n.s.	4,68 n.s.
95d	SOCH ₃	15,57 n.s.	-3,32 n.s.	6,01 n.s.
95e	NO ₂	15,06 n.s.	15,5 n.s.	14,73 n.s.

¹ Todos os experimentos foram realizados em triplicata, sendo o valor apresentado uma média, n.s. não significativo.

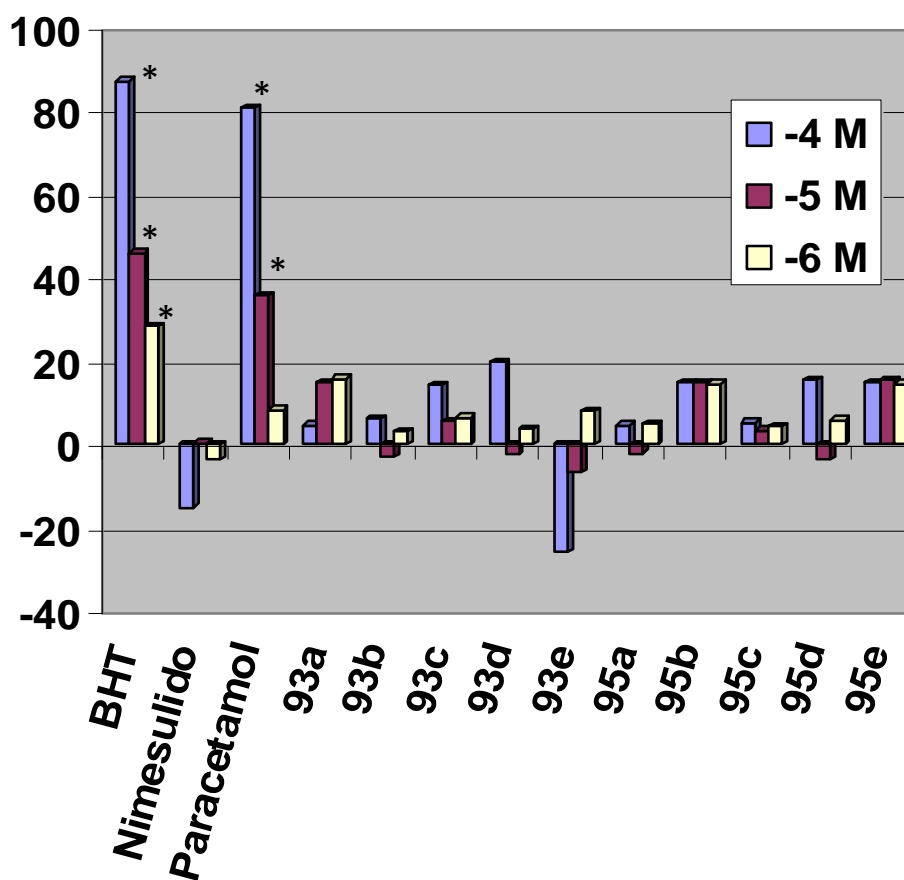


Gráfico 14: Atividade antioxidante dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (93a-e) e 5-(benzilóxi)-1,3-benzodioxolânicos *para*-substituídos (95a-e), do BHT (105), do paracetamol (20) e do nimesulido (70) no ensaio de atividade seqüestrante de radicais livres (atividade antioxidante) com DPPH (106).

Analisando todos os resultados obtidos percebe-se que o único composto ativo foi o derivado (91i, W=OH, Z=C(CH₃)₃) até a diluição de 10⁻⁵ M, este fato é esperado, visto que é o único derivado que apresenta um grupamento hidroxila, sensível ao ensaio com DPPH (106). Os resultados negativos para os demais compostos não excluem a possibilidade dos mesmos poderem ser antioxidantes, uma vez que o iniciador radicalar, o DPPH (106), não mostra grande

sensibilidade a radicais formados em outros grupos químicos como iminas, presentes na unidade acilidrazônica.

O próprio nimesulido **(70)** relatado na literatura com tendo atividade antioxidante (ZHENG, 2000) não mostra atividade no ensaio com DPPH. Já o paracetamol **(20)**, um fenol, mostrou-se ativo neste ensaio.

4. CONCLUSÃO

4 CONCLUSÃO

A estratégia de síntese das nitro-acilidrazonas (**91a-j**), derivadas do safrol (**92**) aplicando metodologias clássicas, mostrou-se satisfatória, permitindo a obtenção das moléculas-alvo em rendimentos globais que variaram entre 26% e 41%. Por sua vez, a metodologia sintética para obtenção dos análogos nitro-fenoxibenziléteres funcionalizados (**93a-e**) planejados por simplificação molecular de (**91**), também se mostrou reprodutível com rendimentos globais de 39% a 71%.

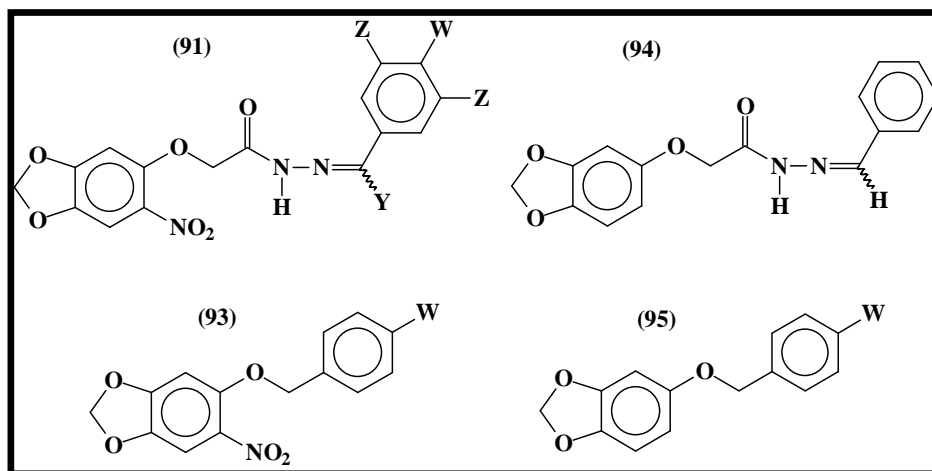
Através da análise dos dados obtidos por RMN dos compostos (**91a-j**) evidenciou-se a presença de mistura diastereoisomérica de hidrazonas *E* e *Z* na relação média de 3:1, respectivamente, que por foi confirmada por CLAE.

Os resultados dos ensaios farmacológicos, no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético, permitiram-nos inferir que a introdução do grupo nitro nos derivados (**91a-j**) incrementou a atividade analgésica, quando comparamos os resultados farmacológicos obtidos para derivados (**91a-j**) aos obtidos para os derivados carbanálogos (**84**) (LIMA, *op.cit.*, p.47) e para o derivado acilidrazônico não nitrado (**94**). Além disso, a análise dos dados obtidos no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético dos derivados (**93a-e**), permitiram-nos concluir que a retirada do grupamento acilidrazônico não abole a atividade analgésica, mas ocasiona uma significativa redução da mesma. Finalmente a correlação dos resultados da atividade analgésica aos valores de pK_a dos derivados (**91a-j**) e (**94**) evidenciou haver uma relação inversamente proporcional, sugerindo que o grupo nitro agindo como “catalisador

interno” e facilitando a formação de espécie radicalar desses compostos pelo aumento da acidez do hidrogênio hidrazônico, estaria desta forma contribuindo para a atividade analgésica observada.

Por sua vez, os resultados dos ensaios farmacológicos, no ensaio de edema de pata em ratos induzido por carragenina, permitiram-nos concluir que o grupo acilidrazônico é imprescindível para a atividade antiinflamatória, quando comparamos os resultados farmacológicos obtidos para os compostos **(91a-j)** aos obtidos para os derivados **(93a-e)**. A comparação dos resultados obtidos, nesse mesmo ensaio, dos derivados não-substituídos **(91e; W=H)** e **(94)** permitem-nos concluir que o grupo nitro, por sua vez, não parece ter relevância para a atividade antiinflamatória.

Os resultados farmacológicos, em conjunto, levam-nos a crer que os compostos, de maneira geral, agem por mecanismos distintos para produzirem seus efeitos analgésicos e antiinflamatórios.



5. MATERIAIS E MÉTODOS

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 GENERALIDADES

Os espectros de ressonância magnética nuclear de (RMN) unidimensionais e bidimensionais foram registrados em aparelhos Bruker DPX-200 (IQ-UFRJ) e Varian Gemini XI-200 (NPPN-UFRJ) operando a 200 MHz para hidrogênio (^1H RMN) e 50 MHz para carbono (^{13}C RMN). As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados, DMSO d_6 e CDCl_3 , de acordo com a sua melhor solubilização, e utilizando o tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os valores de deslocamento químico são referidos em unidades (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo:

s-singlete	t-triplete	m-multiplete
d-dublete	q-quarteto	dd-duplo dublete

Os espectros de infravermelho (I.V.) foram registrados em aparelhos Shimadzu FTR 8300 (LCQ/ FF – UFRJ) e Nicolet-Magna 760 (Departamento de Química Orgânica – IQ – UFRJ).

Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho Quimis Modelo Q34023 (LASSBio) e os valores obtidos não foram corrigidos.

As análises utilizando espectrofotometria UV/VIS (atividade oxidante) foram realizadas em aparelho Cintra 5 (Departamento de Fármacos – FF – UFRJ).

Na cromatografia de líquida e alta eficiência (CLAE) foi utilizado o cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu, modelo LC10 AD, com detector de fotodiodo (SPD-M10A), “loop” de 10 μ L e coluna Shimadzu RP-C18 (250x4mm).

Nas cromatografias em placa fina (CCF) foram utilizadas cromatofolhas de alumínio KieselGel 60 F254, 0,2 mm de espessura (Merck-Darmsadt®) utilizando-se como fase móvel as seguintes misturas eluentes:

- Mistura A- *n*-hexano: acetato de etila 30%
- Mistura B- diclorometano: álcool metílico 2%
- Mistura C- diclorometano: álcool metílico 5%

A visualização de substâncias cromatografadas analiticamente foi realizada em lâmpada ultravioleta (254-365 nm) ou por revelação com solução metanólica de 2,4-dinitro-fenilhidrazina e ácido sulfúrico, ou com solução etanólica de 4-dimetilaminobenzaldeído e ácido sulfúrico ou ainda, com solução etanólica de cloreto férrico.

A remoção dos solventes foi feita à pressão reduzida em evaporador rotatório Büchi e/ou Fisatom modelo 802 D, com banho-maria sob temperatura controlada, sempre inferior a 50 °C. Quando necessário foi utilizado um sistema de alto vácuo para remoção completa dos solventes, com pressão variando entre 10 e 0,1 mmHg.

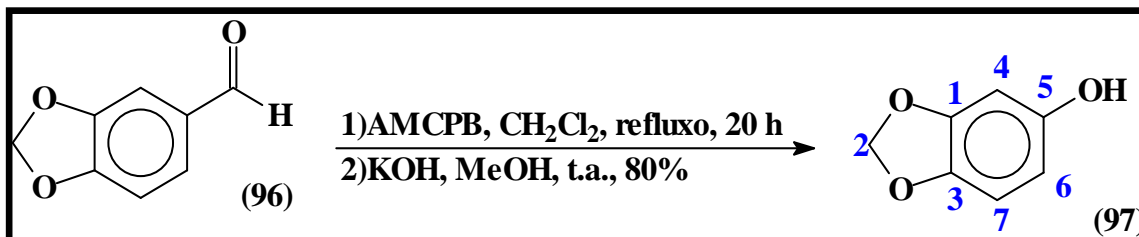
Os solventes e reagentes utilizados foram redestilados e tratados:

- Dimetilformamida (DMF) foi destilado sob pressão reduzida, recolhido em peneira molecular e utilizada em seguida.
- Bromoacetato de etila foi destilado à pressão reduzida e utilizado em seguida.

5.2 RESULTADOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 3,4-metilenodioxifenol (**97**) (sesamol)

5.2.1.1 Condição A (com solvente) (GODFREY, *op.cit.*, p.56).



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 0,5 g (3,33 mmol) de piperonal (**96**) e 1,23 g (1,5 equiv.) de AMCPB a 70% e submetidos a reagir em CH_2Cl_2 a refluxo por 20 horas. Uma vez constatado o consumo do material de partida por CCF, o meio reacional foi submetido à rotaevaporação para se obter um resíduo. Este foi dissolvido em acetato de etila e lavado com solução de NaHCO_3 a 10% até cessar a efervescência e, logo após, com solução de NaCl saturada (3 X 20 mL). A fase orgânica foi evaporada para fornecer um sólido marrom, este foi submetido à reação de hidrólise com solução de KOH a 20% (20 mL) em metanol (10 mL) sob agitação à temperatura ambiente por trinta minutos. Após esse tempo adicionou-se ao meio um pouco de água (5 mL) e acetato de etila (20 mL). A fase orgânica foi extraída por duas vezes e eliminada. Acidificou-se a fase aquosa e dela se extraiu com diclorometano (3 X 20 mL). Secagem da fase orgânica, com sulfato de sódio, posterior rotaevaporação e purificação em coluna *flash* forneceram 0,346 g de (**97**) como um óleo amarelado que posteriormente se cristalizou (80%). P.F. 60-62

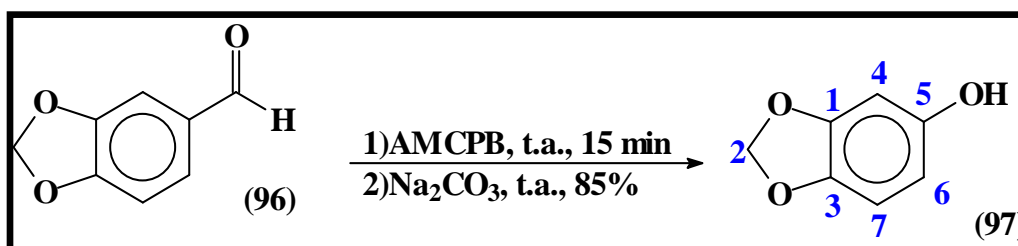
°C (lit.: 64-65 °C; ORPHANOS & TAURINS, *op.cit.*, p.59). (Rf hexano:acetato de etila 30% = 0,0,53).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 6,65 (d, H_7 , $^3J = 8,31$ Hz); 6,43 (d, H_4 , $^4J = 2,52$ Hz); 6,26 (dd, H_6 , $^3J = 8,31$ Hz, $^4J = 2,52$ Hz); 5,91 (s, H_2). (Espectro 1.1, pág. 200).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 150,78 (C_5); 148,43 (C_1); 141,73 (C_3); 108,34 (C_7); 106,89 (C_6); 101,33 (C_2); 98,50 (C_4). (Espectro 1.2, pág. 201).

I.V.máx. (KBr) γ -cm-1: 3.222 (ν OH); 3.053, 3.002 (ν C-H arom.); 2.909 (ν C-H); 2.786 (ν_s C-H); 1.501, 1.472, 1.405 (ν C=C); 1.325 (δ OH); 1.176 (ν C-O); 792 (δ C-H arom.); 607 (δ C=C). (Espectro 1.4, pág. 203).

5.2.1.2 Condição B (sem solvente) (TODA, 1995).



Em um almofariz, foram triturados 1 g (6,66 mmol) do composto **(96)** juntamente com 2,46 g de AMCPB a 70% (2 mmol; 1,5 equiv.) por 15 minutos, quando CCF evidenciou consumo total do material de partida. Dissolveu-se a massa resultante com solução saturada de carbonato de sódio (75 mL). Posteriormente, extraiu-se com éter etílico (3 X 100 mL), lavou-se a fase orgânica com HCl 10% (2 X 100 mL) e NaCl saturado (1 X 100 mL). Secou-se a

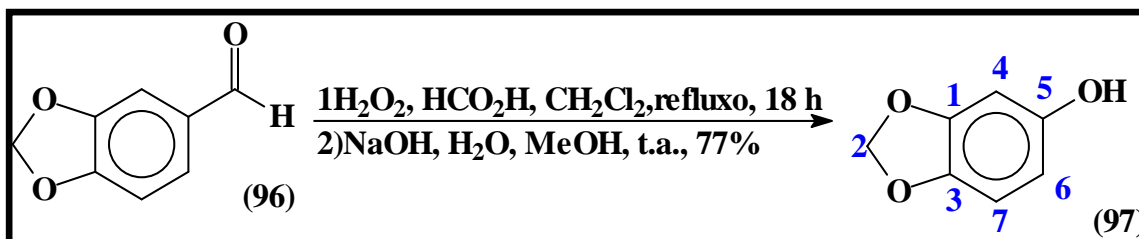
fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Sua rotaevaporação forneceu 0,837 g de um óleo acastanhado que, após purificação em coluna *flash* forneceu 0,781g de **(97)** (85%) de um óleo amarelado que, posteriormente cristalizou. P.F.: 60-62 °C (lit.: 64-65 °C; ORPHANOS & TAURINS, *op.cit.*p.59).

¹H RMN (200 MHz) CDCl₃/ TMS (δ-ppm): já descrito. (Espectro 1.1, pág. 200).

¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃/ TMS (δ-ppm): já descrito. (Espectro 1.2, pág. 201).

I.V.máx. (KBr) γ-cm⁻¹: já descrito. (Espectro 1.4, pág. 203).

5.2.1.3 Condição C (procedimento usando peróxido de hidrogênio e ácido fórmico) (PANSEGRAU, *op.cit.*, p.56)



Em um frasco de 1L colocou-se 10 g de piperonal **(96)** (66,61 mmol) e 330 mL de diclorometano. Esta mistura foi agitada em agitador magnético. A essa solução homogênea adicionou-se 18 mL de H₂O₂ 30% (0,166 mmol, 2,5 equiv.) e 14 mL de ácido fórmico (4,0 equiv.). O frasco foi colocado para refluxo por 18 horas. Depois de resfriado, 350 mL de solução de NaOH 1,5 N (7,9 equiv.) foram adicionados. Agitou-se por 15 minutos. A fase orgânica foi separada e concentrada usando um rotaevaporador. O resíduo foi combinado

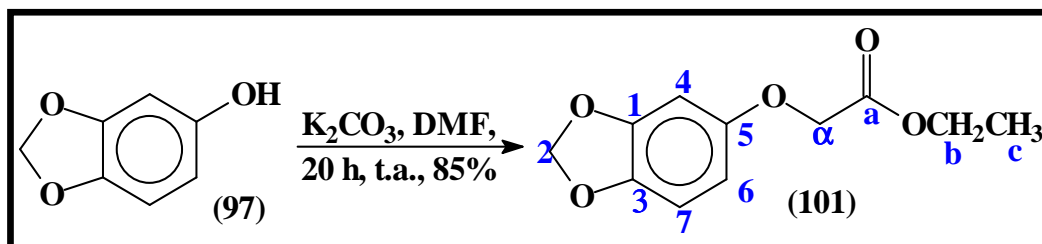
à fração aquosa. Os compostos neutros da solução aquosa foram removidos por extração com diclorometano (4 X 200 mL). A solução restante teve seu pH ajustado para 1 a 2 com HCl concentrado. O sesamol foi extraído com 5 porções de 200 mL de diclorometano. Esta foi seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada, sendo concentrada em rotaevaporador, fornecendo 8,64 g de um sólido rosado. Este foi submetido à destilação “bola a bola” para fornecer 7,08 g (**77%**) de um sólido cristalino amarelado. P.F. 64-66 °C (lit.: 64-65 °C; ORPHANOS & TAURINS, *op.cit.*, p.59).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): já descrito. (Espectro 1.1, pág. 200).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): já descrito. (Espectro 1.2, pág. 201).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: já descrito. (Espectro 1.4, pág. 203).

5.2.2 Etil-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)acetato (101) (UNANGST, *op.cit.*, p.58)



Em um balão de 125 mL, 3,34 g de **(97)** (24,19 mmol) foram dissolvidos em 40 mL de DMF destilado e sobre este foram adicionados 10,03 g de K_2CO_3 (3,0 equiv.). Agitou-se por 30 minutos e adicionou-se 3,25 mL de bromoacetato de etila (1 equiv.) destilado, à temperatura ambiente. A mistura foi deixada agitar por 20 horas quando o CCF evidenciou o consumo do material de partida. Em função disso a reação foi finalizada, vertendo-se o conteúdo do balão em água e gelo picado. O precipitado foi filtrado a vácuo fornecendo 4,61 g de um sólido cristalino bege (85%). P.F. 60-62 °C. (Rf hexano:acetato de etila 30% = 0,72).

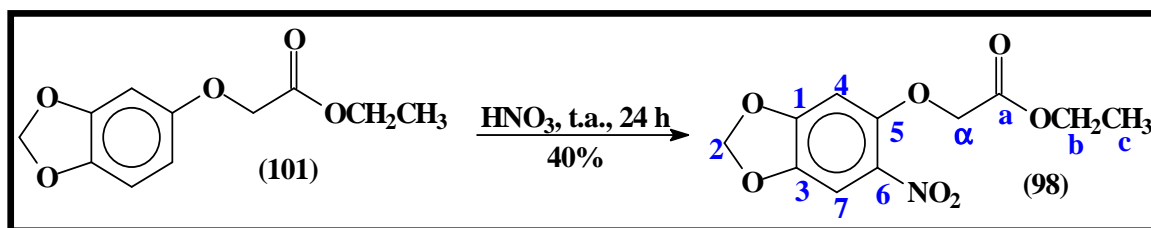
1H RMN (200 MHz) $CDCl_3$ / TMS (δ -ppm): 6,70 (d, H_7 , $^3J = 8,46$ Hz); 6,54 (d, H_4 , $^4J = 2,52$ Hz); 6,32 (dd, H_6 , $^3J = 8,46$ Hz, $^4J = 2,52$ Hz); 5,92 (s, H_2); 4,54 (s, H_α); 4,27 (q, H_b); 1,30 (t, H_c) (Espectro 2.1, pág. 204).

^{13}C RMN (50 MHz) $CDCl_3$ / TMS (δ -ppm): 169,15 (C_a); 153,55 (C_5); 148,51 (C_1); 142,65 (C_3); 108,05 (C_7); 106,20 (C_6); 101,47 (C_2); 98,77 (C_4); 66,70 (C_α); 61,49 (C_b); 14,33 (C_c). (Espectro 2.2, pág. 205).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.048, 3.002 (ν C-H arom.); 2.974, 2.940, 2.900 (ν_{as} C-H); 2.789 (ν_s C-H); 1.754 (ν C=O); 1.732 (δ_s CH₃); 1.504, 1.495 (ν C=C); 1.460 (δ_s CH₂); 1.437 (δ_{as} CH₃); 1.194 (ν C-O); 789 (δ C-H arom.); 612 (δ C=C). (Espectro 2.4, pág. 207).

5.2.3 Etil-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]acetato (**98**).

5.2.3.1 Condição A (sem solvente).



Em um balão de 100 mL contendo 200 mg (0,89 mmol) do composto **(101)** adicionou-se HNO_3 concentrado suficiente para sua solubilização, fechou-se o balão com septo e deixou-se agitando à temperatura ambiente por 24 horas, em que o CCF evidenciou o término da reação. Adicionou-se água gelada, e o sólido precipitado foi purificado por recristalização em hexano/acetato de etila dando 0,095 g do produto **(98)**, um sólido amarelo amorfo (40%). P.F.: 85-87 °C. (Rf hexano:acetato de etila 30% = 0,62).

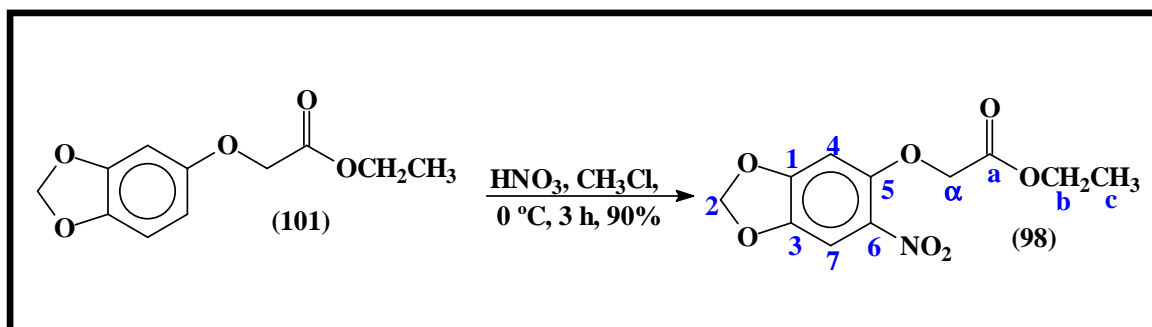
^1H RMN (400 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 7,42 (s, H_7); 6,60 (s, H_4); 6,08 (s, H_2); 4,72 (s, H_α); 4,26 (d, H_b ;); 1,29 (s, H_c) (Espectro 3.1, pág. 208).

^{13}C RMN (100 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 167,61 (C_a); 152,45 (C_5); 149,57 (C_1); 141,88 (C_3); 133,35 (C_6); 102,87 (C_2); 105,23 (C_7); 97,78 (C_4); 67,61 (C_α); 61,34 (C_b); 13,73 (C_c). (Espectro 3.2, pág. 209).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.072, 2.997 (v C-H arom.); 2.912 (ν_{as} C-H); 1.726 (v C=O); 1.622 (ν_{as} N-O₂); 1.514, 1.485 (v C=C); 1.460 (δ_{s} CH₂); 1.427 (δ_{as} CH₃);

1.193 (ν C-O); 858 (ν C-N); 813 (δ C-H arom.); 612 (δ C=C). (Espectro 3.4, pág. 211).

5.2.3.2 Procedimento com solvente (BARREIRO & FRAGA, *op.cit.*, p.60).



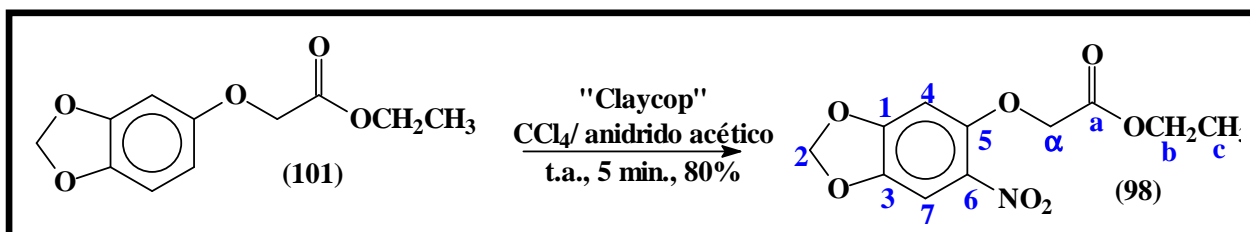
A uma solução a $0\text{ }^\circ\text{C}$ do derivado **(101)** (500 mg; 2,23 mmol) em ca. de 30 mL de CHCl_3 gotejou-se 2,85 mL de HNO_3 concentrado (20 equiv.). Após 3 horas, detectou-se o fim da reação por CCF e, assim, adicionou-se ao meio reacional quantidade suficiente de Na_2CO_3 saturada (15 mL). Retirou-se a fase orgânica por meio de rotavapor. O resíduo obtido foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água gelada para fornecer 540 mg de **(98)**, um sólido amarelo esverdeado (90%). P.F. $85\text{-}87\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): já descrito. (Espectro 3.1, pág. 208).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): já descrito. (Espectro 3.2, pág. 209).

I.V.máx. (KBr) γ -cm $^{-1}$: já descrito. (Espectro 3.4, pág. 211).

5.2.3.3 Procedimento usando “claycop” (GIGANTE, *op.cit.*, p.61).



Preparação do “claycop”

Em um balão de 500 mL, adicionaram-se 13 g de nitrato cúprico trihidratado juntamente com 200 mL de acetona, sendo a mistura vigorosamente agitada por *ca.* de 5 minutos. Então, adicionou-se 15 g de argila K10 (Montmorilonita®), e continuou-se a agitação por mais 5 minutos. O solvente foi evaporado em rotaevaporador em banho-maria a 50 °C. O sólido azulado restante tratava-se do “claycop”, o qual foi seco sob alto vácuo por 30 minutos.

Nitração do composto (101)

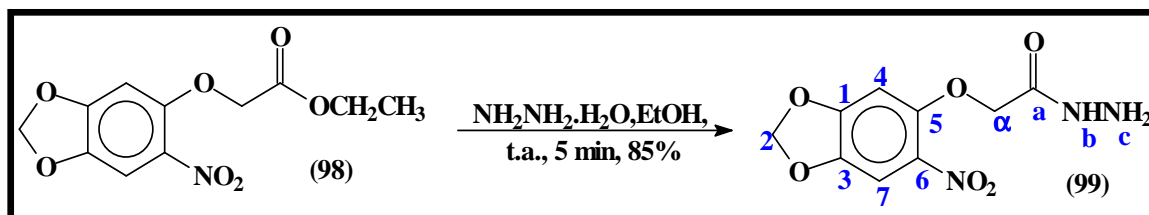
0,448 mg (2 mmol) do substrato (101) foi adicionado a uma suspensão de “claycop” (720 mg) em CCl₄ (4 mL) e anidrido acético (2 mL). A mistura foi agitada vigorosamente por 5 minutos, quando o CCF indicou o término da reação. A mistura foi filtrada, lavando-se o sólido remanescente com diclorometano. Lavou-se o filtrado com solução de NaCl saturada (3 X 40 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em etanol/ água fornecendo 0,43 g de (98), um sólido cristalino castanho-amarelado (80%). P.F.: 85-87 °C.

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): já descrito. (Espectro 3.1, pág. 208).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): já descrito. (Espectro 3.2, pág. 209).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: já descrito. (Espectro 3.4, pág. 211).

5.2.4 2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (DIAS, op.cit., p.62).



Em um balão colocou-se 200 mg de **(98)** (0,74 mmol), uma quantidade de etanol quente suficiente para solubilizá-lo (20 mL) e 10 equiv. de hidrato de hidrazina 80% (2,96 mL) por 5 minutos à temperatura ambiente, em que se observou turvação da solução. A mesma foi vertida sobre uma mistura de gelo picado e água, levando à precipitação, sendo posteriormente filtrado. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em etanol/ água fornecendo 160 mg do composto amarelo claro amorfo **(99)**. P.F.: 198-200 °C. (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,12).

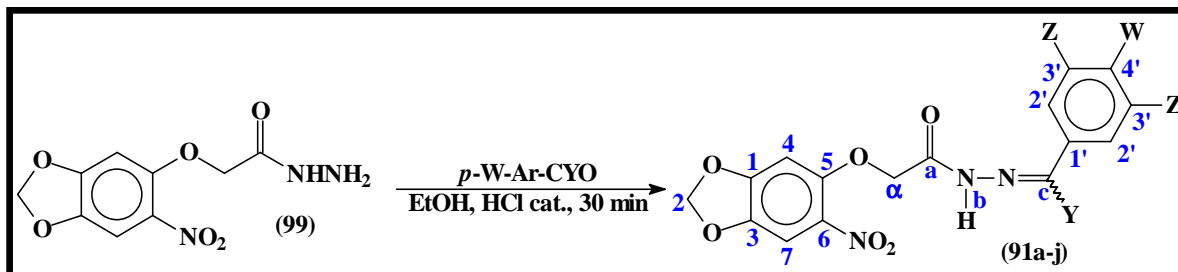
^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 9,06 (s, $-\text{NH}_b^-$); 7,55 (s, H_7); 7,01 (s, H_4); 6,17 (s, H_2); 4,66 (s, H_α); 4,38 (s, $-\text{NH}_{2c}$). (Espectro 4.1, pág. 212).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 166,35 (C_a); 153,24 (C_5); 150,23 (C_1); 141,64 (C_3); 141,64 (C_6); 105,41 (C_7); 103,75 (C_2); 97,81 (C_4); 68,59 (C_α). (Espectro 4.2, pág. 213).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.415 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$); 3.383 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$); 3.340 ($\nu_{\text{as}} \text{C=ONH}$); 3.126 ($\nu_{\text{s}} \text{C=ONH}$); 3.083 ($\nu \text{C-H arom.}$); 2.919 ($\nu_{\text{as}} \text{C-H}$); 1.667 ($\nu \text{C=O}$); 1.625 ($\nu_{\text{as}} \text{N-}$

O₂); 1.515, 1.493 (v C=C); 1.441 (δ_s CH₂); 1.195 (v C-O); 858 (v C-N); 818 (δ C-H arom.); 608 (δ C=C). (Espectro 4.4, pág. 215).

5.2.5 Metodologia geral de obtenção das 2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-*N'*-acetoidrazonas (DIAS, *op.cit.*, p.62).



Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 300 mg (1,18 mmol) da nitro-acilidrazida **(99)** em ca. de 35 mL de etanol quente. Então, foram adicionados 1,24 mmol (1,05 equiv.) do respectivo aldeído, previamente dissolvido em ca. de 5 mL de etanol, seguido de 4 gotas de HCl a 37%. Imediatamente iniciou-se a precipitação do produto, a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos., em que a CCF do decantado indicava o consumo total do produto de partida.

O meio reacional foi vertido sobre água gelada e o produto foi filtrado a vácuo e seco em dessecador.

N'-{[(1*E,Z*)-[4(dimetilamino)fenil]metileno]-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (**91a**).

Este derivado foi obtido em 98% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com 4-dimetilaminobenzaldeído, como um sólido laranja claro, de P.F. 222-224 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,17).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,37/ 11,14 (s, $-\text{NH}_b-$); 8,09/ 7,86 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 6,70-7,59 (m, H_7); 6,70-7,59 (m, H_2); 6,70-7,59 (m, H_3); 7,07/ 7,04 (s, H_4); 6,19/ 6,16 (s, H_2); 5,30/ 4,80 (s, H_α); 2,96 (s, $(-\text{NCH}_3)_2$) (Espectro 5.1, pág. 216).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 167,60/ 162,57 (C_a); 152,79/ 152,48 (C_5); 151,61/ 151,40 (C_1); 150,41/ 149,83 (C_3); 148,70 (C_c); 141,23/ 140,70 (C_6); 121,23/ 121,06 ($\text{C}_{1'}$); 132,18 (C_4); 128,55/ 128,26 (C_2); 111,70 (C_3); 104,96/ 104,71 (C_7); 103,30/ 103,07 (C_2); 97,45/ 97,25 (C_4); 68,26/ 66,70 (C_α); 39,74 ($-\text{NCH}_3$). (Espectro 5.2, pág. 219).

I.V.máx. (KBr) γ -cm $^{-1}$: 3.331 ($\nu_{\text{as}} -\text{NH}-$); 3.146 ($\nu_{\text{s}} -\text{NH}-$); 3.079 (ν C-H arom.); 2.927 (ν_{as} C-H); 1.684 (ν C=O); 1.601 (ν C=N); 1.507, 1.324 (ν_{as} N-O $_2$); 1.507, 1.479 (ν C=C); 1.445 (δ_{s} CH $_2$); 1.367 (ν CH $_3$); 1.266, 1.033 (ν C-O); 858 (ν C-N); 818 (δ C-H arom.); 708 (δ C=C). (Espectro 5.4, pág. 226).

***N'*–[(1*E,Z*)-(4-bromofenil)metileno]-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91b).**

Este derivado foi obtido em 95% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com 4-bromobenzaldeído, como um sólido amarelo claro, de P.F. 238-240 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,29).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,71/ 11,54 (s, $-\text{NH}_b$ -); 8,23/ 7,97 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 7,54-7,70 (m, H_7); 7,54-7,70 (m, H_2); 7,54-7,70 (m, H_3); 7,09 (s, H_4); 6,19/ 6,16 (s, H_2); 5,35/ 4,85 (s, H_α) (Espectro 6.1, pág. 227).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 168,33/ 163,41 (C_a); 152,45 (C_5); 150,21/ 149,68 (C_1); 142,73 (C_3); 141,28/ 140,75 (C_6); 146,70 (C_c); 133,21 (C_1); 123,51/ 123,19 (C_4); 129,03/ 128,03 (C_2); 131,82/ 131,72 (C_3); 104,93/ 104,70 (C_7); 104,93/ 104,70 (C_2); 97,53/ 97,31 (C_4); 68,17/ 66,75 (C_α). (Espectro 6.2, pág. 231).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.318 ($\nu_{\text{as}} -\text{NH}-$); 3.186 ($\nu_{\text{s}} -\text{NH}_2$); 3.070 (ν C-H arom.); 2.910 (ν_{as} C-H); 1.682 (ν C=O); 1.622 (ν C=N); 1.523, 1.329 (ν_{as} N-O₂); 1.505, 1.483 (ν C=C); 1.401 (δ_{s} CH₂); 1.259, 1.036 (ν C-O); 870 (ν C-N); 823 (δ C-H arom.); 717 (δ C=C); 690 (δ C=C). (Espectro 6.4, pág. 238).

***N'*-{(1*E*,*Z*)-[4-(metiltio)fenil]metileno]-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91d).**

Este derivado foi obtido em 92% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com 4-bromobenzaldeído, como um sólido amarelo escuro, de P.F. 210-212 °C (R_f diclorometano:metanol 2% = 0,21).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,59/ 11,40 (s, $-\text{NH}_b$ -); 8,19/ 7,95 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 7,27-7,65 (m, H_7); 7,27-7,65 (m, H_2); 7,27-7,65 (m, H_3); 7,06 (s, H_4); 6,18/ 6,15 (s, H_2); 5,33/ 4,83 (s, H_α); 2,5 (s, $-\text{SCH}_3$). (Espectro 7.1, pág. 239).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 168,73/ 163,80 (C_a); 153,37/ 153,08 (C_5); 150,90/ 150,35 (C_1); 148,23 (C_3); 141,91/ 141,47 (C_6); 144,27 (C_c); 126,19 ($\text{C}_{1'}$); 130,97 (C_4); 128,21/ 128,00 (C_2); 105,53/ 105,31 (C_7); 103,90/ 103,68 (C_2); 98,17/ 97,93 (C_4); 68,88/ 67,40 (C_α); 14,87 ($-\text{SCH}_3$). (Espectro 7.2, pág. 240).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.301 ($\nu_{\text{as}} -\text{NH}-$); 3.123 ($\nu_{\text{s}} -\text{NH}_2$); 3.079 (ν C-H arom.); 2.920 (ν_{as} C-H); 1.716 (ν C=O); 1.594 (ν C=N); 1.498, 1.324 (ν_{as} N-O₂); 1.506, 1.439 (ν C=C); 1.428 (ν SCH₃); 1.404 (δ_{s} CH₂); 1.263, 1.028 (ν C-O); 868 (ν C-N); 819 (δ C-H arom.); 715 (δ C=C). (Espectro 7.4, pág. 242).

2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-*N'*-[(1*E*, *Z*)-fenilmetileno]-acetoidrazona (91e).

Este derivado foi obtido em 98% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com benzaldeído, como um sólido amarelo claro, de P.F. 220-222 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,26).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,63/ 11,47 (s, $-\text{NH}_b$ -); 8,25/ 8,00 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 7,21-7,89 (m, H_7); 7,21-7,89 (m, H_2); 7,21-7,89 (m, H_3); 7,21-7,89

(m, H_{4'}); 7,07 (s, H₄); 6,18/ 6,15 (s, H₂); 5,34/ 4,84 (s, H_α). (Espectro 8.1, pág. 243).

¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ-ppm): 168,87 (C_a); 153,08 (C₅); 150,87 (C₁); 141,40 (C₆); 144,64 (C_c); 134,52 (C_{1'}); 130,61 (C_{4'}); 129,36 (C_{2'}); 127,80 (C_{3'}); 105,31 (C₇); 103,68 (C₂); 97,96(C₄); 67,42 (C_α). (Espectro 8.2, pág. 244).

I.V.máx. (KBr) γ-cm⁻¹: 3.449 (ν_{as} -NH-); 3.186 (ν_s -NH₂); 3.077 (ν C-H arom.); 2.918 (ν_{as} C-H); 1.684 (ν C=O); 1.622 (ν C=N); 1.519, 1.328 (ν_{as} N-O₂); 1.505, 1.482 (ν C=C); 1.446 (δ_s CH₂); 1.143, 1.035 (ν C-O); 866 (ν C-N); 814 (δ C-H arom.); 684 (δ C=C). (Espectro 8.4, pág. 246).

2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-N'-[(1E, Z)-feniletilideno]-acetoidrazona (91f).

Este derivado foi obtido em 62% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com benzaldeído, como um sólido amarelo claro, de P.F. 198-200 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,19).

¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ-ppm): 10,89/ 10,35 (s, -NH_b-); 7,40-7,83 (m, H₇); 7,21-7,89 (m, H_{2'}); 7,21-7,89 (m, H_{3'}); 7,21-7,89 (m, H_{4'}); 7,13/ 7,04 (s, H₄); 6,19/ 6,15 (s, H₂); 5,37/ 4,92 (s, H_α); 2,33/ 2,25 (s, -CH_{3c}). (Espectro 9.1, pág.247).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 169,60/ 163,81 (C_a); 153,64/ 153,51 (C_c); 152,97 (C_5); 150,87/ 150,39 (C_1); 141,71/ 141,23 (C_6); 138,42 ($\text{C}_{1'}$); 132,78/ 132,15 (C_4); 128,83 (C_2); 129,99/ 129,68 (C_3); 105,51/ 105,20 (C_7); 103,85/ 103,57 (C_2); 97,79/ 97,62 (C_4); 68,56/ 67,74 (C_α); 14,05 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$). (Espectro 9.2, pág. 248).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.354 ($\nu_{\text{as}} \text{-NH-}$); 3.125 ($\nu_{\text{s}} \text{-NH}_2$); 3.065 ($\nu \text{ C-H arom.}$); 2.912 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-H}$); 1.709 ($\nu \text{ C=O}$); 1.621 ($\nu \text{ C=N}$); 1.510, 1.325 ($\nu_{\text{as}} \text{ N-O}_2$); 1.510, 1.485 ($\nu \text{ C=C}$); 1.418 ($\nu \text{ CH}_3$); 1.266, 1.024 ($\nu \text{ C-O}$); 866 ($\nu \text{ C-N}$); 816 ($\delta \text{ C-H arom.}$); 694 ($\delta \text{ C=C}$). (Espectro 9.4, pág. 250).

***N'*–[(1*E,Z*)-(4-(metóxi)fenil)metileno]-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91h).**

Este derivado foi obtido em 98% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com 4-metóxi-benzaldeído, como um sólido amarelo claro, de P.F. 238-240 °C (R_f diclorometano:metanol 2% = 0,24).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,46 (s, $-\text{NH}_b-$); 8,18/ 7,94 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 6,96-7,66 (m, H_7); 6,96-7,66 (m, H_2); 6,96-7,66 (m, H_3); 6,96-7,66 (m, H_4); 6,17/ 6,14 (s, H_2); 5,30/ 4,81 (s, H_α); 3,79 (s, $-\text{OCH}_3$). (Espectro 10.1, pág. 251).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 168,49/ 163,55 (C_a); 161,50/ 161,25 (C_4); 153,27/ 152,98 (C_5); 150,82 (C_1); 150,27 (C_3); 141,26 (C_6); 144,45 (C_c); 129,35/ 129,08 ($\text{C}_{1'}$); 127,00/ 126,93 ($\text{C}_{2'}$); 105,43/ 105,21 (C_7); 103,57 (C_2); 97,80 (C_4); 67,28 (C_α); 55,79 ($-\text{OCH}_3$). (Espectro 10.2, pág. 252).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.444 ($\nu_{\text{as}} -\text{NH}-$); 3.188 ($\nu_{\text{s}} -\text{NH}_2$); 3.072 (ν C-H arom.); 2.910 (ν_{as} C-H); 1.682 (ν C=O); 1.607 (ν C=N); 1.505, 1.329 (ν_{as} N-O₂); 1.505, 1.444 (ν C=C); 1.425 (ν OCH₃); 1.374 (δ_{s} CH₂); 1.255, 1.034 (ν C-O); 867 (ν C-N); 831 (δ C-H arom.); 708 (δ C=C). (Espectro 10.4, pág. 254).

***N'*-[(1*E,Z*)-(4-(hidróxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)metileno)-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91i).**

Este derivado foi obtido em 98% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com 4-hidróxi-3,5-di-*terc*-butil-benzaldeído, como um sólido amarelo claro, de P.F. 248-250 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,30).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,47/ 11,19 (s, $-\text{NH}_b-$); 8,16/ 7,90 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 7,43-7,59 (m, H_7); 7,43-7,59 (m, H_2); 7,08/7,02 (s, H_4); 6,18/ 6,15 (s, H_2); 5,30/ 4,82 (s, H_α); 1,39 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). (Espectro 11.1, pág. 255).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 168,37/ 163,37 (C_a); 156,80/ 156,48 (C_4); 153,27/ 152,97 (C_5); 150,87 (C_1); 150,29/ 149,89 (C_3); 145,68 (C_c); 141,78/ 141,20 (C_6); 132,65 ($\text{C}_{1'}$); 125,73/ 125,69 ($\text{C}_{2'}$); 105,43/ 105,22 (C_7); 103,78/

103,56 (C₂); 98,04/ 97,65 (C₄); 68,76/ 68,24 (C_α); 34,98 (-C(CH₃)₃); 30,64 (-C(CH₃)₃). (Espectro 11.2, pág. 256).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.355 (v_{as} -NH-); 3.129 (v_s -NH₂); 3.072 (v C-H arom.); 2.922 (v_{as} C-H); 1.705 (v C=O); 1.622 (v C=N); 1.620 (v OH); 1.515, 1.322 (v_{as} N-O₂); 1.485, 1.441 (v C=C); 1.421 (v CH₃); 1.386 (δ _s CH₂); 1.269, 1.037 (v C-O); 867 (v C-N); 843 (δ C-H arom.); 717 (δ C=C). (Espectro 11.4, pág. 258).

2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-N'-[(1E,Z)-(4-nitrofenil)metileno]-acetoidrazona (91j).

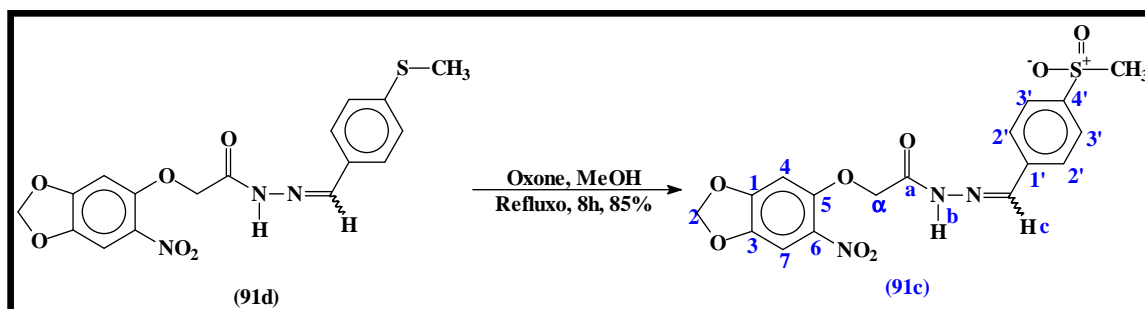
Este derivado foi obtido em 75% de rendimento, após 30 minutos. Pela condensação de **(99)** com 4-nitrobenzaldeído, como um sólido amarelo escuro, de P.F. 242-244 °C (R_f diclorometano:metanol 2% = 0,17).

¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ -ppm): 11,91/ 11,60 (s, -NH_b-); 8,36/ 8,09 (s, -N=CH_c); 8,26 (d, ⁴J=8,26 Hz, H_{2'}); 7,97 (d, ⁴J=8,26 Hz, H_{3'}); 7,58/ 7,52 (s, H₇); 7,10/7,08 (s, H₄); 6,18/ 6,15 (s, H₂); 5,39/ 4,88 (s, H_α). (Espectro 12.1, pág. 259).

¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ -ppm): 169,20 (C_a); 152,99 (C₅); 150,67 (C₁); 148,29 (C_c); 142,11 (C₃); 141,32 (C₄); 140,73 (C_{1'}); 132,82 (C₆); 128,64/ 128,43 (C₂); 105,22 (C₇); 103,60 (C₂); 97,84 (C₄); 67,32 (C_α). (Espectro 12.2, pág. 260).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.298 (ν_{as} -NH-); 3.066 (ν C-H arom.); 2.925 (ν_{as} C-H); 1.705 (ν C=O); 1.624 (ν C=N); 1.508, 1.342 (ν_{as} N-O₂); 1.481, 1.431 (ν C=C); 1.265, 1.035 (ν C-O); 858 (ν C-N); 835 (δ C-H arom.); 790 (δ C=C). (Espectro 12.4, pág. 262).

5.2.6 N'-{(1 E, Z)-[4-(metilsulfonil)fenil]metileno}-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (91c) (GREENHALG, *op.cit*, p.74).



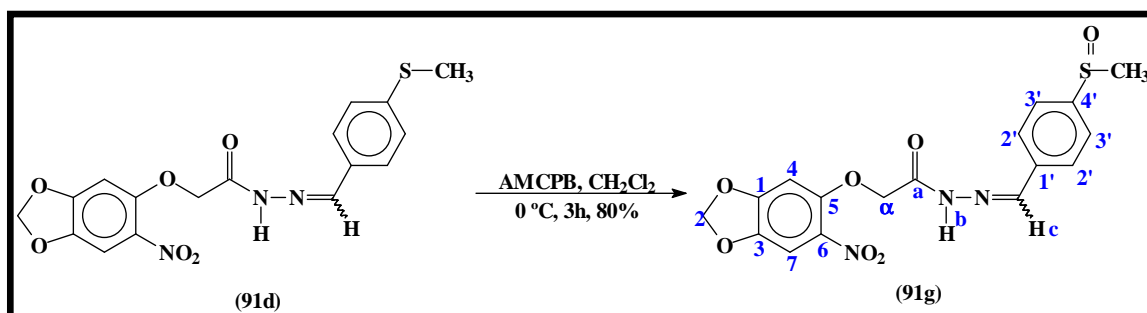
Em um balão de 50 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 300 mg (0,77 mmol) de **(91d)** numa suspensão de 0,841 g de alumina e 1,659 g (3,5 equiv.) de oxone em 30 mL de metanol, por 8 horas. Uma vez constatado o consumo do material de partida por CCF e formação da esperada sulfona, o meio reacional foi concentrado e rotaevaporado. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia “*flash*” em coluna gel de sílica para se obter o produto **(91c)** esperado, em 85% de rendimento. P.F.: 184-186 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,17).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 11,68 (s, $-\text{NH}_b^-$); 7,61-7,95 (m, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 7,57/ 7,51 (s, H_7); 7,61-7,95 (m, H_2); 7,61-7,95 (m, H_3); 7,20/ 7,07 (s, H_4); 6,35/ 6,15 (s, H_2); 5,35/ 4,85 (s, H_α); 3,23/ 3,21 (s, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$). (Espectro 13.1, pág. 263).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 173,89/ 165,01 (C_a); 153,36 (C_5); 149,34 (C_1); 141,94 (C_c); 141,56 (C_3); 141,00 (C_4); 139,13 (C_1'); 132,87 (C_6); 128,41/ 128,15 (C_2); 106,42 (C_7); 104,85 (C_2); 103,59 (C_4); 61,40/ 60,76 (C_α); 43,95 ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$). (Espectro 13.2, pág. 264).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.299 ($\nu_{\text{as}} \text{-NH-}$); 3.026 ($\nu \text{ C-H arom.}$); 2.924 ($\nu_{\text{as}} \text{ C-H}$); 1.676 ($\nu \text{ C=O}$); 1.623 ($\nu \text{ C=N}$); 1.509, 1.323 ($\nu_{\text{as}} \text{ N-O}_2$); 1.509, 1.445 ($\nu \text{ C=C}$); 1.384 ($\nu \text{ SO}_2\text{CH}_3$); 1.311, 1.147 ($\nu \text{ SO}_2\text{CH}_3$); 1.266, 1.028 ($\nu \text{ C-O}$); 839 ($\nu \text{ C-N}$); 770 ($\delta \text{ C-H arom.}$); 715 ($\delta \text{ C=C}$). (Espectro 13.4, pág. 266).

5.2.7 *N'*-{(1 *E*, *Z*)-[4-(metilsulfinil)fenil]metileno}-2-[(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-il)oxi]-acetoidrazona (**91g**) (JANUSZ, *op.cit.*, p.75).



Em um balão de 50 mL contendo 300 mg (0,77 mmol) do derivado (**91d**) dissolvido em 8 mL de diclorometano foi adicionado cuidadosamente 0,96 mmol de AMCPB (1,25 equiv.). A mistura foi submetida à agitação sob 0 °C por 4 horas. Posteriormente, uma porção de solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionado à mistura e esta extraída com diclorometano (3x50 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi submetido à coluna “flash” para se obter o produto (**91g**) esperado, como um sólido amarelo, em 80% de rendimento. P.F.: 230-232 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,16).

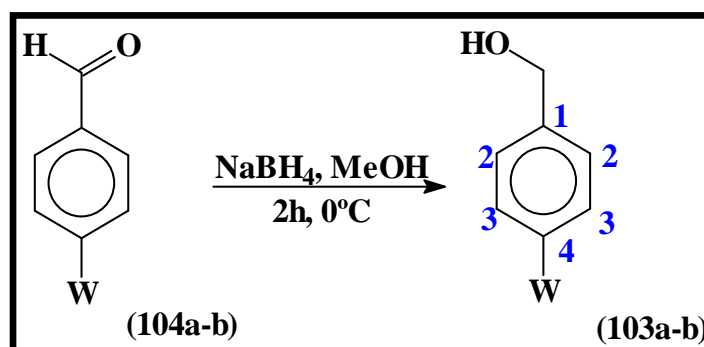
¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ-ppm): 11,84/ 11,74 (s, -NH_b-); 7,70-8,31 (m, -N=CH_c); 7,57/ 7,52 (s, H₇); 7,70-8,31 (m, H₂); 7,70-8,31 (m, H₃); 7,08 (s, H₄); 6,18/ 6,15 (s, H₂); 5,36/ 4,86 (s, H_α); 2,76 (s, -SO₂CH₃). (Espectro 14.1, pág. 268).

¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ-ppm): 169,22/ 169,05 (C_a); 153,09 (C_{4'}); 150,83 (C₅); 148,35 (C₁); 141,93/ 141,42 (C_c); 139,34 (C₃); 136,81 (C_{1'}); 132,81

(C₆); 128,40/ 128,23 (C_{2'}); 105,53/ 105,32 (C₇); 103,90/ 103,69 (C₂); 98,21/ 97,94 (C₄); 68,90/ 67,44 (C_α); 44,03/ 43,68 (-SO₂CH₃). (Espectro 14.2, pág. 268).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.299 (v_{as} -NH-); 3.078 (v C-H arom.); 2.918 (v_{as} C-H); 1.708 (v C=O); 1.624 (v C=N); 1.509, 1.323 (v_{as} N-O₂); 1.485 (v C=C); 1.389 (v SO₂CH₃); 1.032(v SO₂CH₃); 1.268 (v C-O); 838 (v C-N); 773 (δ C-H arom.); 714 (δ C=C). (Espectro 14.4, pág. 270).

5.2.8 Metodologia geral para obtenção dos álcoois benzílicos (103a-b)
(KHANA, *op.cit.*, p.81).



32,85 mmol do aldeído **(104a-b)**, foram colocados em um balão de 500 mL e dissolvidos em 90 mL de metanol. Esta solução foi mantida a 0 °C e, a ela foram adicionados em pequenas porções 3,729 g (3 equiv.) de borohidreto de sódio. Essa solução foi mantida sob agitação durante 2 horas, até que a CCF indicou o total consumo do material de partida. Então, levou-se o pH da solução ao pH 6 usando-se fosfato de sódio monobásico e extraída com diclorometano (3x150 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se em rotaevaporador.

Álcool 4-tiometilbenzílico (103a).

Este derivado foi obtido em 97% de rendimento, pela redução do 4-tiometilbenzaldeído, como um sólido cristalino bege, de P.F. 42-44 °C (Rf hexano:acetato de etila 30% = 0,45).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 7,25 (s, H_2 e H_3) ; 4,61 (s, $-\text{CH}_2-$); 2,48 (s, $-\text{SCH}_3$). (Espectro 15.1, pág. 271).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 137,84 (C_1); 137,77 (C_4); 127,67 (C_2); 126,86 (C_3); 64,88 ($-\text{CH}_2-$); 16,01 ($-\text{SCH}_3$). (Espectro 15.2, pág. 272).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.330 (ν OH); 2.920 (ν_{as} C-H); 1.494 (ν C=C); 1.404 (ν SCH_3); 1.334 (ν SCH_3); 1.209 (ν C-O); 798 (δ C-H arom.). (Espectro 15.4, pág. 274).

Álcool 4-nitrobenzílico (103b).

Este derivado foi obtido em 90% de rendimento, pela redução do 4-nitrobenzaldeído, como um sólido amarelo escuro, de P.F. 90-92 °C (Rf hexano:acetato de etila 30% = 0,42).

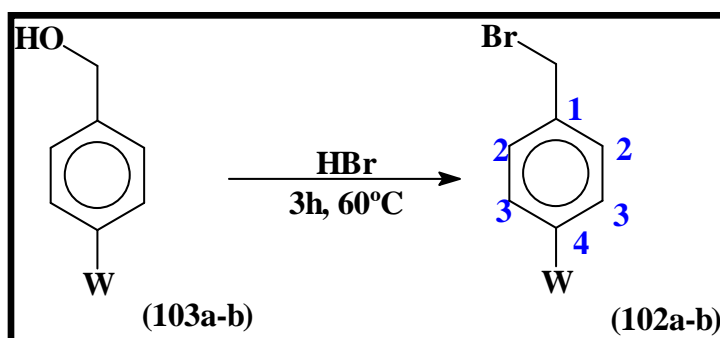
^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 8,18 (d, $^3J = 8,7$, H_3) ; 7,51 (d, $^3J = 8,7$, H_2); 4,81 (s, $-\text{CH}_2-$). (Espectro 16.1, pág. 275).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 148,35 (C_4); 127,04 (C_2); 123,74 (C_3); 63,98 ($-\text{CH}_2-$). (Espectro 16.2, pág. 276).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.519 (ν OH); 1.508, 1.338 (ν_{as} N-O₂); 1.458 (ν C=C); 1.197 (ν C-O); 790 (δ C-H arom.); 680 (δ C=C). (Espectro 16.4, pág. 278).

5.2.9 Metodologia geral para obtenção dos brometos benzílicos (102a-b)

(RORIG, *op.cit.*, p.81).



Em um balão de 50 mL, 12,97 mmol do álcool benzílico **(103a-b)** foram submetidos a reagir com 5,83 mL (2,5 equiv.) de HBr a 45%, sob agitação e aquecimento a 60 °C por 3 horas, quando CCF evidenciou consumo do material de partida. Logo se adicionou diclorometano e água ao meio e realizou-se uma extração (3x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada, para fornecer os brometos desejados **(102a-b)**. Estes foram submetidos a reações posteriores sem purificação, em razão de serem bastante lacrimogêneos.

1-(bromometil)-4-(metiltio)benzeno (102a).

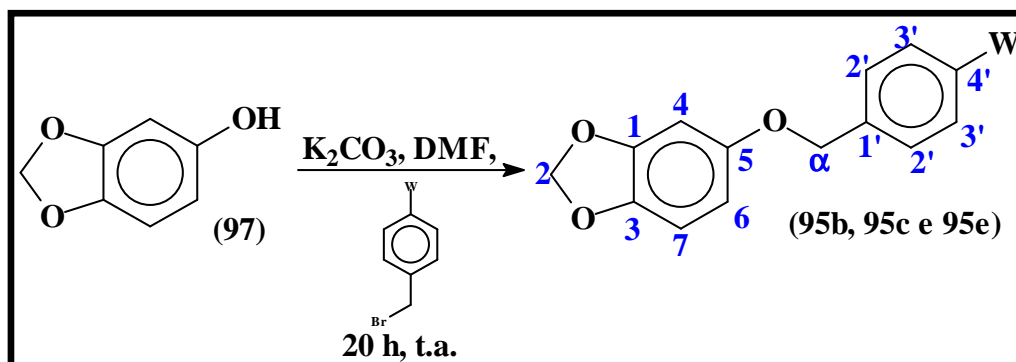
Este derivado foi obtido em 90% de rendimento, como um sólido salmão de aspecto oleoso.

1-(bromometil)-4-nitrobenzeno (102b).

Este derivado foi obtido em 90% de rendimento, como um sólido amarelo de aspecto oleoso.

5.2.10 Metodologia geral para obtenção dos aril-éteres (95b, 95c e 95e)

(UNANGAST, *op.cit.*, p.62).



Em um balão de 125 mL, 3,34 g de (97) (24,19 mmol) foram dissolvidos em 40 mL de DMF destilado e sobre este foram adicionados 10,03 g de K₂CO₃ (3,0 equiv.) . Agitou-se por 30 minutos e adicionou-se 1 equiv. do brometo benzílico desejado (**102a-b** ou **brometo benzílico**), à temperatura ambiente. A mistura foi deixada agitar por 20 horas quando o CCF evidenciou o consumo do material de partida. Em função disso a reação foi finalizada, vertendo-se o conteúdo do balão em água e gelo picado. O precipitado foi filtrado a vácuo fornecendo o produto desejado.

5-[[4-(metiltio)benzil]oxi]-1,3-benzodioxola (95b).

Este derivado foi obtido em 81% de rendimento, pela substituição com o brometo benzílico (**102a**), como um sólido bege, de P.F. = 90-92 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,82).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 7,25-7,36 (m, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{3'}$); 6,71 (d, H_7 , $^3J = 8,43$ Hz); 6,56 (d, H_4 , $^4J = 2,44$ Hz); 6,40 (dd, H_6 , $^3J = 8,43$ Hz, $^4J = 2,44$ Hz); 5,92 (s, H_2); 4,94 (s, H_α) (Espectro 17.1, pág. 279).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 154,25 (C_5); 148,31 (C_1); 141,90 (C_3); 138,33 (C_4); 133,92 ($\text{C}_{1'}$); 128,16 (C_2); 126,78 (C_3); 107,98 (C_7); 106,22 (C_6); 101,20 (C_2); 98,55 (C_4); 70,67 (C_α); 15,91 ($-\text{SCH}_3$). (Espectro 17.2, pág. 280).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.048, 3.002 (ν C-H arom.); 3.028, 2.984, 2.919 (ν_{as} C-H); 2.772 (ν_{s} C-H); 1.734 (δ_{s} $-\text{SCH}_3$); 1.502, 1.487 (ν C=C); 1.468 (δ_{as} $-\text{SCH}_3$); 1.404 (ν SCH_3); 1.183 (ν C-O); 815 (δ C-H arom.); 617 (δ C=C). (Espectro 17.4, pág. 282).

5-(benziloxi)-1,3-benzodioxola (95c).

Este derivado foi obtido em 95% de rendimento, pela substituição com o brometo de benzila, como um sólido bege, de P.F. = 52-54 °C (Rf hexano:acetato de etila 30% = 0,75).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 7,30-7,45 (m, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{4'}$); 6,69 (d, H_7 , $^3J = 8,48$ Hz); 6,56 (d, H_4 , $^4J = 2,52$ Hz); 6,39 (dd, H_6 , $^3J = 8,48$ Hz, $^4J = 2,52$ Hz); 5,89 (s, H_2); 4,98 (s, H_α) (Espectro 18.1, pág. 283).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 154,14 (C_5); 148,10 (C_1); 141,66 (C_3); 127,75 (C_4); 136,93 (C_1); 127,28 (C_2); 128,36 (C_3); 107,75 (C_7); 106,00 (C_6); 101,95 (C_2); 98,32 (C_4); 70,81 (C_α). (Espectro 18.2, pág. 285).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.088 (ν C-H arom.); 3.031 (ν_{as} C-H); 2.889 (ν_{s} C-H); 1.502, 1.487 (ν C=C); 1.467 (δ_{s} CH_2); 1.183 (ν C-O); 815 (δ C-H arom.); 696 (δ C=C). (Espectro 18.4, pág. 287).

5-[(4-nitrobenzil)oxi]-1,3-benzodioxola (95e).

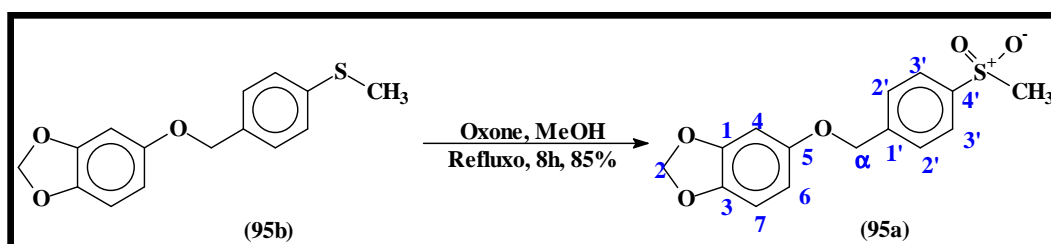
Este derivado foi obtido em 81% de rendimento, pela substituição com o brometo benzílico (**102b**), como um sólido bege escuro, de P.F. = 118-120 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,65).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 8,24 (d, $^3J = 8,41$, H_3); 7,59 (d, $^3J = 8,41$, H_2); 6,71 (d, H_7 , $^3J = 8,40$ Hz); 6,56 (d, H_4 , $^4J = 2,02$ Hz); 6,38 (dd, H_6 , $^3J = 8,41$ Hz, $^4J = 2,02$ Hz); 5,94 (s, H_2); 5,11 (s, H_α) (Espectro 19.1, pág. 288).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 154,25 (C_5); 148,49 (C_1); 141,83 (C_3); 138,30 (C_4); 134,30 (C_1); 129,02 (C_2); 126,49 (C_3); 108,61 (C_7); 106,87 (C_6); 101,60 (C_2); 98,74 (C_4); 70,20 (C_α). (Espectro 19.2, pág. 289).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 2.908 (ν_{as} C-H); 2.850 (ν_{s} C-H); 1.506, 1.352 (ν_{as} N-O₂);
1.506, (ν C=C); 1.460 (δ_{s} CH₂); 1.191 (ν C-O); 821 (δ C-H arom.); 680 (δ C=C).
(Espectro 19.4, pág. 291).

5.2.11 5-[[4-(metilsulfonil)benzil]oxi]-1,3-benzodioxola (95a) (GREENHALG, *op.cit.*, p.74).



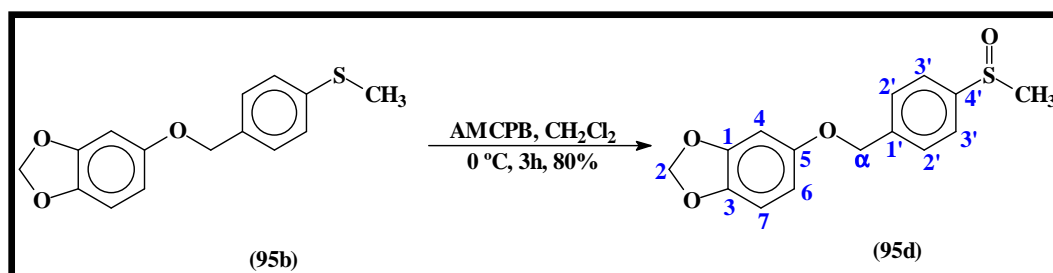
Em um balão de 50 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 500 mg (1,57 mmol) de **(95b)** numa suspensão de 1,71 g de alumina e 3,37 g (3,5 equiv.) de oxone em 50 mL de metanol, por 8 horas. Uma vez constatado o consumo do material de partida por CCF e formação da esperada sulfona, o meio reacional foi concentrado e rotaevaporado. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia “flash” em coluna gel de sílica para se obter o produto **(95a)** esperado, em 85% de rendimento. P.F.: 120-122 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,50).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 7,95 (d, $^3J = 8,26$, H_3); 7,61 (d, $^3J = 8,26$, H_2); 6,70 (d, H_7 , $^3J = 8,45$ Hz); 6,54 (d, H_4 , $^4J = 2,52$ Hz); 6,37 (dd, H_6 , $^3J = 8,26$ Hz, $^4J = 2,52$ Hz); 5,92 (s, H_2); 5,08 (s, H_α); 3,06 ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) (Espectro 20.1, pág. 292).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 153,70 (C_5); 148,45 (C_1); 143,59 (C_3); 140,00 (C_4); 142,28 ($\text{C}_{1'}$); 127,83 (C_2); 127,73 (C_3); 108,05 (C_7); 106,12 (C_6); 101,34 (C_2); 98,46 (C_4); 69,86 (C_α); 44,57 ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$). (Espectro 20.2, pág. 293).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.070, 3.006 (ν C-H arom.); 2.924, 2.902 (ν_{as} C-H); 2.788 (ν_s C-H); 1.385 (δ_s -SO₂CH₃); 1.505, 1.491 (ν C=C); 1.312, 1.150 (ν -SO₂CH₃); 1.190 (ν C-O); 813 (δ C-H arom.); 616 (δ C=C). (Espectro 20.4, pág. 295).

5.2.12 5-[[4-(metilsulfinil)benzil]oxi]-1,3-benzodioxola (95d) (JANUSZ, *op.cit.*, p.75).



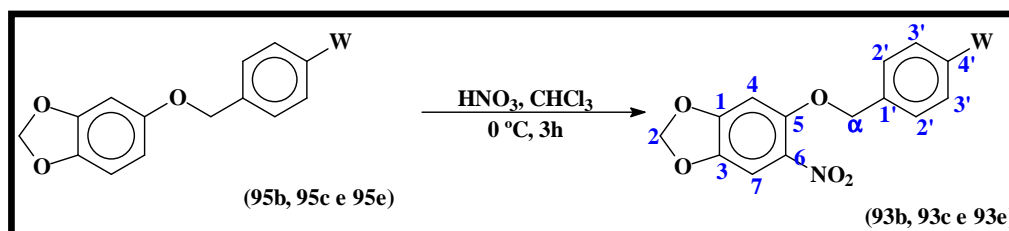
Em um balão de 50 mL contendo 225 mg (0,77 mmol) do derivado (95b) dissolvido em 8 mL de diclorometano foi adicionado cuidadosamente 0,96 mmol de AMCPB (1,25 equiv.). A mistura foi submetida à agitação sob 0 °C por 4 horas. Posteriormente, uma porção de solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionado à mistura e esta extraída com diclorometano (3x50 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi submetido à coluna “flash” para se obter o produto (95d) esperado, como um sólido amarelo, em 80% de rendimento. P.F.: 102-104 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,54).

^1H RMN (200 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 7,66 (d, $^3J = 8,16$, H_2); 7,57 (d, $^3J = 8,16$, H_3); 6,70 (d, H_7 , $^3J = 8,42$ Hz); 6,55 (d, H_4 , $^4J = 2,10$ Hz); 6,38 (dd, H_6 , $^3J = 8,16$ Hz, $^4J = 2,10$ Hz); 5,92 (s, H_2); 5,04 (s, H_α); 2,73 (-SOCH $_3$) (Espectro 21.1, pág. 296).

^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3/TMS (δ -ppm): 153,92 (C_5); 148,39 (C_4); 145,37 (C_1); 142,13 (C_3); 140,52 ($\text{C}_{1'}$); 128,19 (C_2); 123,86 ($\text{C}_{3'}$); 108,02 (C_7); 106,13 (C_6); 101,28 (C_2); 98,48 (C_4); 70,22 (C_α); 44,03 (-SOCH $_3$). (Espectro 21.2, pág. 297).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.082, 2,987 (ν C-H arom.); 2.943, 2.908 (ν_{as} C-H); 2.789 (ν_s C-H); 1.390 (δ_s -SOCH₃); 1.505, 1.489 (ν C=C); 1.040 (ν -SOCH₃); 1.187 (ν C-O); 811 (δ C-H arom.); 615 (δ C=C). (Espectro 21.4, pág. 299).

5.2.13 Metodologia geral para obtenção dos derivados 5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxolas (93c, 93c e 93e) (BARREIRO & FRAGA, *op.cit.*, p.60).



A uma solução a 0 °C de 2,23 mmol de derivado (**95b, 95c ou 95e**) em ca. de 30 mL de CHCl_3 gotejou-se 2,85 mL de HNO_3 concentrado (20 equiv.). Após 3 horas, detectou-se o fim da reação por CCF e, assim, adicionou-se ao meio reacional quantidade suficiente de Na_2CO_3 saturada (15 mL). Retirou-se a fase orgânica por meio de rotavapor. O resíduo obtido foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água gelada para fornecer o produto esperado.

5-[[4-(metiltio)benzil]oxi]-6-nitro-1,3-benzodioxola (93b).

Este derivado foi obtido em 80% de rendimento, como um sólido bege, de P.F.: 136-138 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,12).

^1H RMN (200 MHz) $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ (δ -ppm): 7,73 (d, $^3J = 8,26$, H_3); 7,65 (d, $^3J = 8,26$, H_2); 7,57 (s, H_7); 7,20 (s, H_4); 6,17 (s, H_2); 4,98 (s, H_α); 2,75 ($-\text{SCH}_3$) (Espectro 22.1, pág. 300).

^{13}C RMN (50 MHz) $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ (δ -ppm): 153,33 (C_5); 150,35 (C_1); 146,55 (C_1); 141,40 (C_3); 139,35 (C_4); 132,67 (C_6); 128,49 (C_3); 124,37 (C_2); 105,49

(C₇); 103,71 (C₂); 97,85 (C₄); 71,23 (C_α); 43,65 (-SCH₃). (Espectro 22.2, pág. 301).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.093, 3.017 (ν C-H arom.); 2.914 (ν_{as} C-H); 2.836 (ν_s C-H); 1.409 (δ_s -SCH₃); 1.510, 1.328 (ν_{as} N-O₂); 1.449 (ν -SCH₃); 1.195 (ν C-O); 808 (δ C-H arom.); 607 (δ C=C). (Espectro 22.4, pág. 303).

5-(benzilóxi)-6-nitro-1,3-benzodioxola (93c).

Este derivado foi obtido em 75% de rendimento, como um sólido bege, de P.F.: 108-110 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,81).

¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ -ppm): 7,54 (s, H₇); 7,30-7,48 (m, H₂, H₃ e H₄); 7,18 (s, H₄); 6,15 (s, H₂); 4,98 (s, H_α) (Espectro 23.1, pág. 304).

¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆/ TMS (δ -ppm): 153,26 (C₅); 150,51 (C₁); 141,24 (C₃); 136,51 (C_{1'}); 132,69 (C₆); 128,97 (C_{3'}); 128,52 (C_{4'}); 127,87(C_{2'}); 105,41 (C₇); 103,64 (C₂); 97,86 (C₄); 71,84(C_α). (Espectro 23.2, pág. 305).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.074, 3.027 (ν C-H arom.); 2.916 (ν_{as} C-H); 2.825 (ν_s C-H); 1.507, 1.331 (ν_{as} N-O₂); 1.479 (ν C=C); 1.452 (δ_s CH₂); 1.194 (ν C-O); 810 (δ C-H arom.); 595 (δ C=C). (Espectro 23.4, pág. 307).

5-nitro-6-[(4-nitrobenzil)oxi]-1,3-benzodioxola (93e).

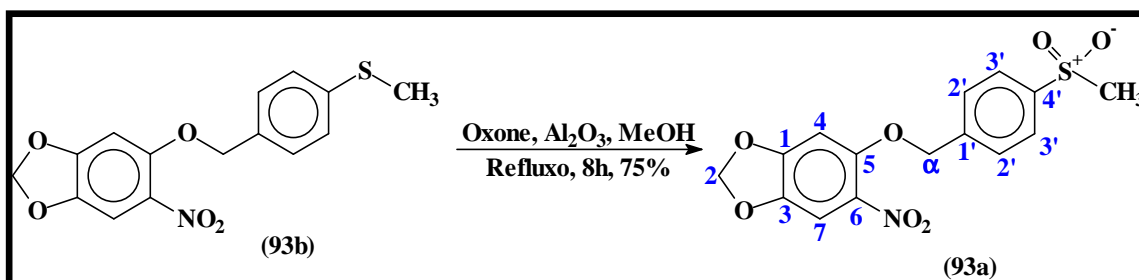
Este derivado foi obtido em 60% de rendimento, como um sólido bege, de P.F.: 206-208 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,15).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 8,25 (d, $^3J = 8,39$, H_3); 7,71 (d, $^3J = 8,39$, H_3); 7,55 (s, H_7); 7,16 (s, H_4); 6,15 (s, H_2); 5,40 (s, H_α) (Espectro 24.1, pág. 308).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 153,39 (C_5); 150,16 (C_1); 147,63 (C_4); 144,32 (C_3); 141,54 (C_1); 132,60 (C_6); 128,42 (C_2); 124,15 (C_3); 105,53 (C_7); 103,76 (C_2); 97,81 (C_4); 70,67 (C_α). (Espectro 24.2, pág. 309).

I.V.máx. (KBr) γ -cm $^{-1}$: 3.071, 3.016 (ν C-H arom.); 2.923 (ν_{as} C-H); 2.849 (ν_{s} C-H); 1.521, 1.345 (ν_{as} N-O $_2$); 1.491 (ν C=C); 1.461 (δ_{s} CH $_2$); 1.198 (ν C-O); 814 (δ C-H arom.); 608 (δ C=C). (Espectro 24.4, pág. 311).

5.2.14 5-[[4-(metilsulfonil)benzil]oxi]-6-nitro-1,3-benzodioxola (93a)

(GREENHALG, *op.cit.*, p.74).

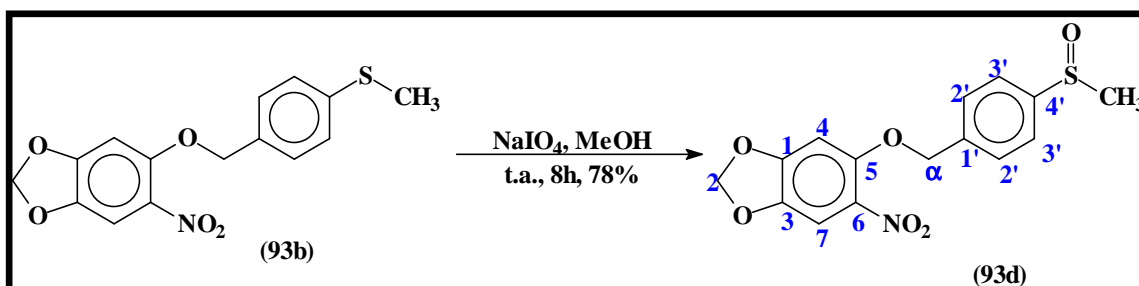
Em um balão de 50 mL conectado a um condensador de refluxo, foram adicionados 500 mg (1,57 mmol) de **(93b)** numa suspensão de 1,71 g de alumina e 3,37 g (3,5 equiv.) de oxone em 50 mL de metanol, por 8 horas. Uma vez constatado o consumo do material de partida por CCF e formação da esperada sulfona, o meio reacional foi concentrado e rotaevaporado. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia “*flash*” em coluna gel de sílica para se obter o produto **(93a)** esperado, em 75% de rendimento. P.F.: 148-150 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,13).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 8,00 (d, $^3J = 8,40$, H₂); 7,74 (d, $^3J = 8,40$, H₃); 7,59 (s, H₇); 7,21 (s, H₄); 6,18 (s, H₂); 5,41 (s, H _{α}); 3,25 (-SO₂CH₃) (Espectro 25.1, pág. 312).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 152,95 (C₅); 149,84 (C₁); 142,05 (C_{1'}); 140,34 (C₃); 132,06 (C_{3'}); 127,90 (C_{4'}); 127,80 (C₆); 126,87 (C₂); 105,09 (C₇); 103,31 (C₂); 97,28 (C₄); 70,39 (C _{α}); 43,53 (-SO₂CH₃). (Espectro 25.2, pág. 316).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.071, 3.005 (ν C-H arom.); 2.922 (ν_{as} C-H); 2.852 (ν_s C-H); 1.386 (δ_s -SO₂CH₃); 1.509, 1.328 (ν_{as} N-O₂); 1.312, 1.142 (ν -SO₂CH₃); 1.196 (ν C-O); 762 (δ C-H arom.); 534 (δ C=C). (Espectro 25.4, pág. 324).

5.2.15 5-[[4-(metilsulfinil)benzil]oxi]-6-nitro-1,3-benzodioxola (93d) (LIMA, *op.cit.*, p.91).



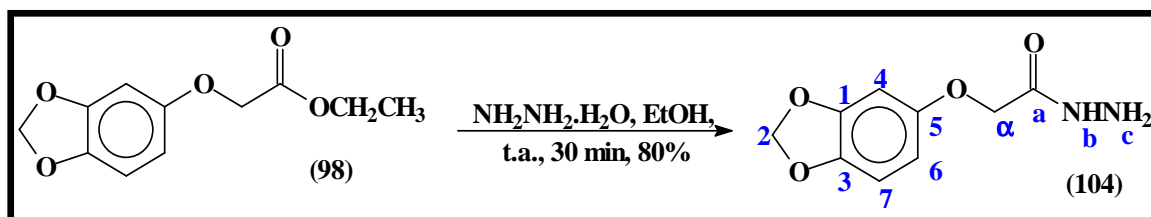
Em um balão de 100 mL equipado com agitador magnético, adicionou-se 500 mg do derivado **(93b)** (1,82 mmol) em 50 mL de metanol. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 1,56g de NaIO₄ (4 equiv.), previamente dissolvido em 10 mL de água. Após 8 horas, quando CCF indicou o consumo do material de partida, adicionou-se 30 mL de água e fez-se uma extração com diclorometano (3x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada em rotaevaporador, para fornecer um sólido amarelo, o produto esperado **(93d)** em 78% de rendimento. P.F.: 164-166 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,14).

¹H RMN (200 MHz) CDCl₃/ TMS (δ-ppm): 7,65 (s, H_{2'} e H_{3'}); 7,46 (s, H₇); 6,64 (s, H₄); 6,06 (s, H₂); 5,20 (s, H_α); 2,72 (-SOCH₃) (Espectro 26.1, pág. 325).

¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃/ TMS (δ-ppm): 152,98 (C_{4'}); 150,31 (C₅); 145,81 (C₁); 141,62 (C₃); 138,87 (C_{1'}); 127,94(C_{3'}); 124,02 (C_{2'}); 105,96 (C₇); 103,04 (C₂); 97,25 (C₄); 71,67 (C_α); 44,00 (-SOCH₃). (Espectro 26.1, pág. 326).

I.V.máx. (KBr) γ -cm⁻¹: 3.062, 3.008 (ν C-H arom.); 2.914 (ν_{as} C-H); 1.510, 1.262 (ν_{as} N-O₂); 1.386 (δ_s -SOCH₃); 1.036 (ν -SOCH₃); 1.195 (ν C-O); 811 (δ C-H arom.); 759 (δ C=C). (Espectro 26.4, pág. 328).

5.2.16 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-acetoidrazida (**104**) (DIAS, *op.cit.*, p.62).



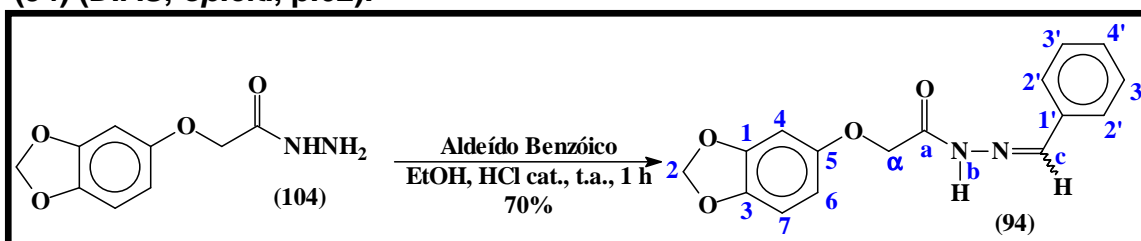
Em um balão colocou-se 200 mg de (**98**) (0,74 mmol), uma quantidade de etanol quente suficiente para solubilizá-lo (20 mL) e 10 equiv. de hidrato de hidrazina 80% (2,96 mL) por 30 minutos à temperatura ambiente, em que se observou turvação da solução. A mesma foi vertida sobre uma mistura de gelo picado e água, levando à precipitação, sendo posteriormente filtrado. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em etanol/ água fornecendo 124 mg do composto branco (**104**). P.F.: 198-200 °C (Rf diclorometanol:metanol 2% = 0,17).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 9,28 (s, $-\text{NH}_b$ -); 6,80 (d, $^3J = 8,47$, H_4); 6,66 (d, $^4J = 2,41$, H_4); 6,38 (dd, $^3J = 8,47$, $^4J = 2,41$, H_6); 5,95 (s, H_2); 4,39 (s, H_α); 4,32 (s, $-\text{NH}_{2c}$). (Espectro 27.1, pág. 329).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 167,144 (C_a); 153,68 (C_5); 148,30 (C_1); 142,05 (C_3); 108,41 (C_6); 106,50 (C_7); 101,56 (C_2); 98,61 (C_4); 67,66 (C_α). (Espectro 27.2, pág. 330).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.320 ($\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$); 3.240 ($\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$); 3.212 ($\nu_{\text{as}} \text{C=ONH}$); 3.062 ($\nu_{\text{s}} \text{C=ONH}$); 3.044 ($\nu \text{C-H arom.}$); 2.911 ($\nu_{\text{as}} \text{C-H}$); 1.678 ($\nu \text{C=O}$); 1.504, 1.494 ($\nu \text{C=C}$); 1.437 ($\delta_{\text{s}} \text{CH}_2$); 1.195 ($\nu \text{C-O}$); 867 ($\nu \text{C-N}$); 780 ($\delta \text{C-H arom.}$); 597 ($\delta \text{C=C}$). (Espectro 27.4, pág. 332).

5.2.17 2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-*N'*-[(1 *E*, *Z*)-fenilmetileno]- acetoidrazida (94) (DIAS, *op.cit.*, p.62).



Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 300 mg (1,43 mmol) da acilidrazida (**104**) em ca. de 35 mL de etanol quente. Então, foram adicionados 1,50 mmol (1,05 equiv.) de aldeído benzóico, previamente dissolvido em ca. de 5 mL de etanol, seguido de 4 gotas de HCl a 37%. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora, em que a CCF do decantado indicava o consumo total do produto de partida.

O meio reacional foi vertido sobre água gelada e o produto foi filtrado a vácuo e seco em dessecador, para fornecer (**94**), um sólido bege claro, em 70% de rendimento. P.F.173-174 °C (Rf diclorometano:metanol 2% = 0,30).

^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 8,36/ 8,01 (s, $-\text{N}=\text{CH}_c$); 6,77-6,85 (m, H_7); 6,68 (d, H_6 , $^4J = 2,37\text{Hz}$ e $^3J = 11,15\text{ Hz}$); 6,39 (d, H_4 , $^4J = 2,37\text{ Hz}$); 7,67-7,71 (m, H_2); 7,42-7,43 (m, H_3' e H_4'); 5,97/ 5,95 (s, H_2); 5,05/ 4,59 (s, H_α). (Espectro 28.1, pág. 333).

^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 / TMS (δ -ppm): 169,61/ 164,82 (C_a); 154,16/ 153,62 (C_5); 148,50 (C_c); 148,40 (C_1); 148,35 (C_3); 142,21/ 141,81 (C_1'); 134,60/ 134,46 (C_4'); 129,29 (C_2'); 127,63/ 127,41 (C_3'); 108,50/ 108,43 (C_7); 106,57/ 106,35 (C_6);

101,65/ 101,53 (C_2); 98,68/ 98,50 (C_4); 67,91/ 66,07 (C_α). (Espectro 28.2, pág. 334).

I.V.máx. (KBr) $\gamma\text{-cm}^{-1}$: 3.093 ($\nu_s \text{-NH}_2$); 2.869 ($\nu_{as} \text{C-H}$); 1.681 ($\nu \text{C=O}$); 1.624 ($\nu \text{C=N}$); 1.500, 1.485 ($\nu \text{C=C}$); 1.450 ($\delta_s \text{CH}_2$); 1.141, 1.035 ($\nu \text{C-O}$); 862 ($\nu \text{C-N}$); 837 ($\delta \text{C-H arom.}$); 688 ($\delta \text{C=C}$). (Espectro 28.4, pág. 336).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADIO, B. & DALY, J.W. Epibatidine, a potent analgesic and nicotinic agonist. **Molecular Pharmacology**, 45, 1994, p. 563-569.

BANNON, A.W.; DECKER, M.W.; HOLLADAY, M.W. *et al.* Broad spectrum, nonopioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **Science**, 279, 1998, p. 77-80.

BARREIRO, E.J. & LIMA, M.E.F. The synthesis and antiinflammatory properties of a new sulindac analog synthesized from natural safrole. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 81, 1992, p. 1219-1222.

_____ & FRAGA, C.A.M. A utilização do safrol, principal constituinte químico do óleo de sassafrás, na síntese de compostos ativos na cascata do ácido araquidônico: Antiinflamatórios, analgésicos e antitrombóticos. **Química Nova**, 22, 1999, p. 744-759.

_____ **Química Medicinal: as Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**, 1ª edição, Ed. Artmed, Porto Alegre, 2001, 243p.

_____; MIRANDA, A.L.P. *et al.* A química medicinal de N-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos

analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. **Química Nova**, 25, 2002, p. 129-148.

BARTFAI, T. Telling the brain about pain. **Nature**, 410, 2001, p. 425-427.

BAZAN, N.G. & FLOWER, R.J. Lipid signals in pain control. **Nature**, 420, 2002, p. 135-138.

BEAN, B.P. ATP-activated channels in rat and bullfrog sensory neurons: concentration dependence and kinetics. **Journal of Neuroscience**, 10, 1990, p. 1-10.

BESSON, J.M. & CHAOUCH, A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. **Physiological Reviews**, 67, 1987, p. 67-150.

CALIGNANO, A.; La RANA, G.; GIUFFRIDA, A. *et al.* Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. **Nature**, 394, 1998, p. 277-281.

CAMPS, F.; COLL, J.; MESSEGUER, M. *et al.* Improved oxidation procedure with aromatic peroxyacids. **Tetrahedron Letters**, 22, 1981, p. 3895-3896.

CANNON, G.W. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors. **Drugs of Today**, 35, 1999, p. 487-496.

CAUDILL, M.A.; HOLMAN, G.H. & TURK, D. Effective ways to manage chronic pain. **Patient Care**, 1996, p. 154-172.

CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L.T. *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceedings National Academy Sciences USA**, 99, 2002, p. 13926-13931.

COLEMAN, R.A.; SMITH, W.L. & NARUMUYA, S. Classification of prostanoid receptors properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. **Pharmacology Reviews**, 46, 1994, p. 205-229.

CONSROE, P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. **Neurobiology of Disease**, 5, 1998, p. 534-551.

COOK, S.P. & McCLESKEY, E.W. ATP, pain and a full bladder. **Nature**, 407, 2000, p.951-952.

COOLIER, H.O.; DINNEEN, L.C. & SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its supression by analgesic drugs in the mouse. **Brazilian Journal of Pharmacology Chemistry**, 32, 1968, p. 285-310.

CRAIG, C.R. & STITZEL, R.E. **Farmacologia Moderna**, 4^a edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1997, p. 389-448.

DAMAJ, M.I.; MEYER, E.M. & MARTIN, B.R. The antinociceptive effects of $\alpha 7$ nicotinic agonists in an acute pain model. **Neuropharmacology**, 39, 2000, p. 2785-2791.

DIAS, L.R.S.; ALVIM, M.J.F.; FREITAS, A.C.C. *et al.* Synthesis and analgesic properties of 5-acyl-arylhydrazone 1-H pyrazolo [3,4-b] pyridine derivatives. **Pharmacology Acta Helvetiae**, 69, 1994, p. 163-169.

DRAY, A. Tasting the inflammatory soup: role of peripheral neurons. **Pain Reviews**, 1, 1994, p.153-171.

DRAY, A. Inflammatory mediators of pain. **Brazilian Journal Anaesthesiology**, 75, 1995, p. 125-131.

EK, M.; ENGBLOM, D.; SAHA, S. *et al.* Inflammatory response – Pathway across the blood-brain barrier. **Nature**, 410, 2001, p. 430-431.

FERREIRA, S.H. Prostaglandins aspirin-like drugs and analgesia. **Nature New Biology**, 240, 1972, p. 200-203.

FUTAKI, N.; ARAI, I. & HAMASAKLA, Y. *et al.* Selective inhibition of NS-398 on prostanoid production in inflamed tissue in rat carragenan-air-ouch inflammation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 45, 1993, p. 753-755.

GIGANTE, B.; PRAZERES, A.O. & MARCELO-CURTO, M.J. Mild and selective nitration by "claycop". **Journal of Organic Chemistry**, 60, 1995, p. 3445-3447.

GILBERT, S.D.; CLARK, T.M. & FLORES C.M. Antihyperalgesic activity of epibatidine in the formalin model of facial pain. **Pain**, 89, 2001, p. 159-165.

GODFREY, I.M. & SARGENT, M. V. Preparation of Methoxyphenols by Bayer-Villiger Oxidation of Methoxybenzaldehydes, **Journal Chemical Society Perkins Transactions I**, 1974, p. 1353-1354.

GONZALES, R.; GOLDYNE, M.E.; TAIWO, Y.O. *et al.* Production of hyperalgesic prostaglandins by sympathetic postganglionic neurons. **Journal of Neurochemistry**, 53, 1989, p. 1595-1598.

_____; SHERBOURNE, C.D.; GOLDYNE, M.E. & LEVINE, J.D. Noradrenalin-induced prostaglandin production by sympathetic postganglionic neurons is mediated by α_2 -adrenergic receptors. **Journal of Neurochemistry**, 57, 1991, p. 1145-1150.

GREENHALG, R.P. Selective oxidation of phenyl sulphides to sulphoxides or sulphones using Oxone® and wet alumina. **Synlett**, 1992, 235-236.

HANG, H.P. & DALE, M.M. *Farmacologia*, 2ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1993, 432p.

HAWKEY, C.J. COX-2 inhibitors. **The Lancet**, 353, 1999, p. 1440.

HENRY, J.L. Discussion of nomenclature for tachykinins and tachykinin receptors. In: HENRY, J.L.; COUTURE, R.; CUELLO, A.C. *et al.* **Substance P and Neurokinins**. Ed. Springer-Verlag, Nova Iorque, 1987, p.17-18.

HOCKING, M. B.; BHANDARI, K.; SHELL, B. *et al.* Steric and pH effects on the rate of Dakin oxidation of acylphenols. **Journal Organic Chemistry**, 47, 1982, p. 4208-4215.

JANUSZ, J.M.; YOUNG, P.; RIDGEWAY, M.W. *et al.* New cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitors 1. 7-*tert*-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran derivatives as gastrointestinal safe antiinflammatory and analgesic agents: discovery and variation of the 5-keto substituent. **Journal of Medicinal Chemistry**, 41, 1998, p. 1112-1123.

KARABATSOS, G.J. & ALTHUIS, T.H. Asymmetric induction. II. On the extent of bond breaking and making in the transition states of some additions to carbonyls. **Tetrahedron Letters**, 49, 1967, p. 4911-4914.

KAUFFMAN, G.W. & JURIS, P.C. QSAR and k-nearest neighbor classification analysis of selective cyclooxygenase-2 inhibitors using topologically-based numerical descriptors. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, 46, 2001, p. 1553-1560.

KHANA, I.K.; WEIER, R.M.; YU, Y. *et al.* 1,2-diarylpyrroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **Journal of Medicinal Chemistry**, 40, 1997, p. 1619-1633.

KLEIN, T.; NUSING, R. M.; PFEILSCHIFTER, J. & ULRICH, V. Selective-inhibition of cyclooxygenase-2. **Biochemical Pharmacology**, 48, 1994, p. 1605-1610.

KULKARNI, S.K. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. **Current Science**, 83, 2002, p. 1442-1443.

LEMANSKA, K.; SZYMUSIAK, H.; TYRAKOWSKA, B. *et al.* **Free Radical Biology & Medicine**, 31, 2001, p. 869-881.

LIMA, M.E.F. Síntese e avaliação farmacológica de novos análogos do sulindac. **Dissertação (Mestrado em Química Orgânica)**, IQ-UFRJ/ LASSBio-Faculdade de Farmácia-UFRJ, Rio de Janeiro, 1989.

LIMA, P.C., LIMA, L.M.; SILVA, K.C.M. *et al.* Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 35, 2000, p. 187-203.

MAHY, J.P.; GASPARD, S. & MANSUY, D. Phenylhydrazones as new good substrates for the dioxygenase and peroxidase reactions of prostaglandin synthase: formation of iron (III)- σ -phenyl complexes. **Biochemistry**, 32, 1993, p. 4014-4021.

MANCINI, J.A.; RIENDEAU, D.; FALGUEYRET, J.P. *et al.* Arginine-120 of prostaglandin G/H synthase-1 required for the inhibition by nonsteroidal antiinflammatory drugs containing a carboxylic-acid moiety. **Journal of Biological Chemistry**, 270, 1995, p. 29372-29377.

MARCHESELLI, V.L. & BAZAN, N.G. Sustained induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 by seizures in hippocampus - Inhibition by a platelet-activating factor antagonist. **Journal of Biological Chemistry**, 271, 1996, p. 24794-24799.

MARUBIO, L.M.; PAULY, J.R.; GROSS, S.D. *et al.* Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. **Nature**, 398, 1999, p. 805-810.

MELZACK, R. The tragedy of needless pain. **Scientific American**, 262, 1990, p. 27-33.

OLIVEIRA, L.F. Dor: Fisiopatologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 28, 1979, p. 227-246.

ORPHANOS, D.G. & TAURINS, A. Preparation of 3,4-methylenedioxy- and 3,4-dimethoxy-6-aminopheno. **Canadian Journal of Chemistry**, 44, 1966, p. 1875-1966.

OTTERNESS, I.G. & BLIVEN, M.L. Laboratory models for testing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: LOMBARDONO, J.G. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs**. Department of Immunology and Infections Disease; Central Research Division; Pfizer Inc. Ed. Willey, 1985.

PALLA, G.; PREDIERE, G. & VIGNALI, C. Conformational study on *N*-acylhydrazones of aromatic aldehydes by NMR spectroscopy. **Gazette Chimine Italic**, 112, 1982, p. 339-341.

_____ & DOMIANO, P. Conformational behavior and *E/Z* isomerization of *N*-acyl and *N*-arylhydrazones. **Tetrahedron**, 42, 1986, p. 3649-3654.

PANSEGRAU, P. D. & MUNSON, B. P., Method for the Production of Alkoxy- and Aryloxy-Phenols, **PATENTE N° 5,840,997**, 1998.

PENNING, T.D.; TALLEY, J.J.; BERTENSHAW, S.R. *et al.* Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). **Journal of Medicinal Chemistry**, 40, 1997, p. 1347-1365.

PRASIT, P.; WANG, Z.; BRIDEAU, C.; CHAN, C.C. *et al.* The discovery of Rofecoxib, [MK 966, VIOXX®, 4-(4'-Metyhylsulfonylphenyl)-3-Phenyl-2(5*H*)-Furanone], and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 9, 1999, p. 1773-1778.

RABASSEDA, X. Nimesulide: a selective cyclooxygenase 2 inhibitor anti-inflammatory drug. **Drugs Today**, 32, 1996, p. 1-10.

RANDALL, R.W.; EAKINS, K.E.; HIGGS, G.A. *et al.* Inhibition of arachidonic acid cyclooxygenase and lipooxygenase activities of leucocytes by indomethacin and compound BW 775c. **Agents and Actions**, 43, 1994, p. 176-178.

RANG, H.P.; BEVAN, S. & DRAY, A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurons. **Brazilian Medical Bulletin**, 47, 1991, p. 534-548.

RIENDEAU, D.; PERCIVAL M.D.; BRIDEAU, C.; *et al.* (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 296, 2001, p. 558-556.

RICHARDSON, J.D.; AANONSEN, I. & HARGREAVES, K.M. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. **Journal of Neuroscience**, 18, 1998, p. 451-457.

ROSEN, G.M.; DEMOS, H.A. & RAUCKMAN, E.J. Not all aromatic nitro compounds form free radicals. **Toxicology Letters**, 22, 1984, p. 145-152.

RORIG, K.; JHONSTON, J.D.; HAMILTON, R.W. *et al.* **p-Methoxyphenyllacetonitrile in Organic Synthesis**, vol. IV, 576p.

RUOFF, G. & LEMA, M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. **Journal of Pain and Symptom Management**, 25, 2003, p. S21-S30.

SAMAD, T.A.; MOORE, K.A.; SAPIRSTEIN, A. *et al.* Interleukin-1 β -mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. **Nature**, 410, 2001, p. 471-475.

SCHWAB, J.M.; SCHLUESENER, H.J.; MEYERMANN R.; *et al.* COX-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics? **Prostaglandins Leukotrienes And Essential Fatty Acids**, 69, 2003, p. 339-343.

SCHAIBLE, H.G. & SCHMIDT, R.F. Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E₂, **Journal of Physiology**, 403, 1988, p. 91-104.

SCHUG, S.A.; GARRET, W.R. & GILLESPIE, G. Opioid and non-opioid analgesics. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, 1, 2003, p. 99-110.

SILVA, E.T., Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos candidatos a agentes antiinflamatórios não-esteroidais de segunda geração, derivados do safrol. **Dissertação (Mestrado em Química Orgânica)**, IQ-UFRJ/LASSBio-Faculdade de Farmácia-UFRJ, Rio de Janeiro, 2000.

SNIJDELAAR, D.G.; DIRKSEN, R.; SLAPPENDEL, R. *et al.* Substance P. **European Journal of Pain**, 4, 2000, p. 121-135.

SONG, Y.; CONNOR, D.T.; SERCEL, A.D. *et al.* Synthesis, structure-activity relationships, and *in vivo* evaluations of substituted di-*tert*-butylphenols as a novel class of potent, selective, and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors.2. 1,3,4-

and 1,2,4-thiadiazole series. **Journal Medicinal Chemistry**, 42, 1999, p. 1161-1169.

STEIN, C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. **Anesthesia Analgesia**, 76, 1993, p. 182-191.

STEIN, C.; SCHAFER, M. & MACHELSKA, H. Why is morphine not the ultimate analgesic and what can be done to improve it? **Journal of Pain**, 1, 2000, p. 51-56.

SZALLASI, A. & BLUMBERG, P.M. Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target. **Pain**, 68, 1996, p. 195-208.

TALLEY, J.J.; BROWN, D.L.; CARTER, J.S. *et al.* 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. **Journal of Medicinal Chemistry**, 43, 2000a, p. 775-777.

_____, BERTENSHAW, S.R.; BROWN, D.L. *et al.* N-[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl]sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: a potent and selective inhibitor of COX- 2 for parenteral administration. **Journal of Medicinal Chemistry**, 43, 2000b, p. 1661-1663.

TODA, F. Solid state organic chemistry: efficient reactions, remarkable yields, and stereoselectivity. **Account Chemical Research**, 28, 1995, p. 480-486.

TROST, B.M. & CURRAN, D.P. Chemoselective oxidation of sulphide to sulphones with potassium hydrogen persulfate. **Tetrahedron Letters**, 22, 1981, p. 1287-1290.

UNANGST, P. C.; CONNOR, D. T. & MILLER, S. R. Synthesis of Novel 3-Alkoxythioindole and -benzofuran-2-carboxamides. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 33, 1996, p. 2025-2030.

URBAN L. & NAGY, J. Is there a nociceptive carousel? **TIPS**, 18, 1998, p. 223-224.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, **Nature New Biology**, 231, 1971, p. 232-235.

_____ & BOTTING, R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**, 44, 1995, p.1-10.

VEBER, D.F.; JOHNSON, S.R.; CHENG, H.Y. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal Medicinal Chemistry**, 45, 2002, p. 2615-2623.

WALKER, K.; PERKINS, M. & DRAY, A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. **Neurochemistry International**, 26, 1995, p. 1-16.

WANG, L.X. & WANG, Z.J. Animal and cellular of chronic pain. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 55, 2003, p. 949-965.

WANG, L.F. & ZHAN, H.Y. A theoretical investigation on DPPH radical-scavenging mechanism of edaravone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 13, 2003, p. 3789-3792.

WEI, Z.L.; PETUKHOV, P.A.; XIAO, Y. *et al.* Synthesis, nicotinic acetylcholine receptor binding affinities, and molecular modeling of constrained epibatidine analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 2003, p. 921-924.

WILLOUGHBY, D.A.; MOORE, A.R. & COLVILLE-NASH, P. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **The Lancet**, 355, 2000, p. 646-648.

WILLIAMS, M.; KOWALUK, E.A. & ARNERIC, S.P. Emerging molecular approaches to pain therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, 42, 1999, p. 1481-1500.

WOOD, M.R.; KIM, J.J.; HAN, W. *et al.* Benzodiazepines as potent and selective bradykinin B₁ antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 2003, p. 1803-1806.

XIE, W.L.; CHIPMAN, J.G.; ROBERTSON, D.L. *et al.* Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. **Proceedings National Academy Science USA**, 88, 1991, p. 2692-2696.

ZHENG, S. X.; MOUITHYS-MICKALAD, A.; DEBY-DUPONT, G. P.; *et al.* *In vitro* study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes, **Osteoarthritis and Cartilage**, 8, 2000, p. 419-425.

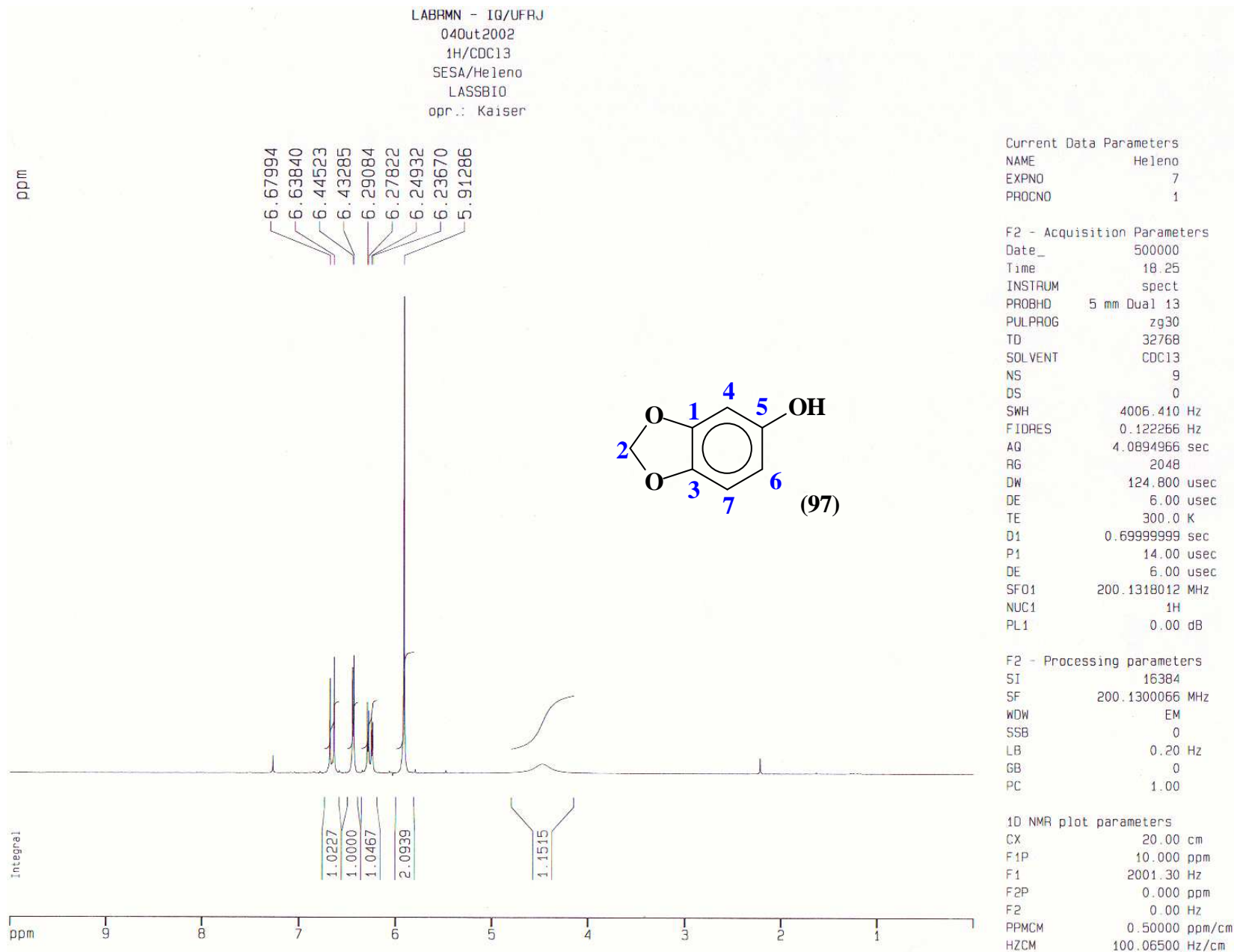
www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable (Acessado em 15 de janeiro de 2004).

www.embrapa.br/pimentalonga/projeto.htm (Acessado em 23 de junho de 2002).

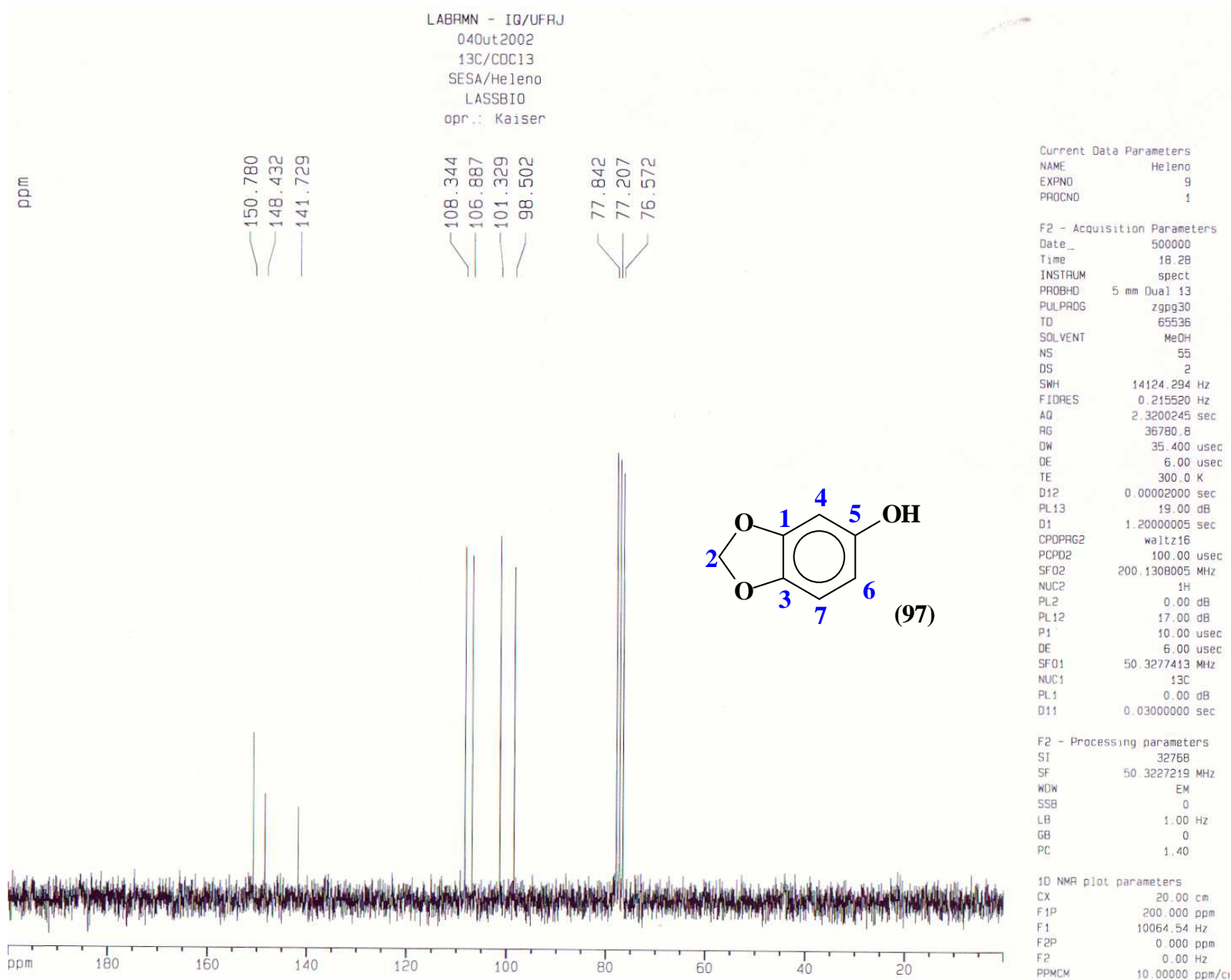
www.painchemistry.net (Acessado em 20 de novembro de 2003).

7. ESPECTROS

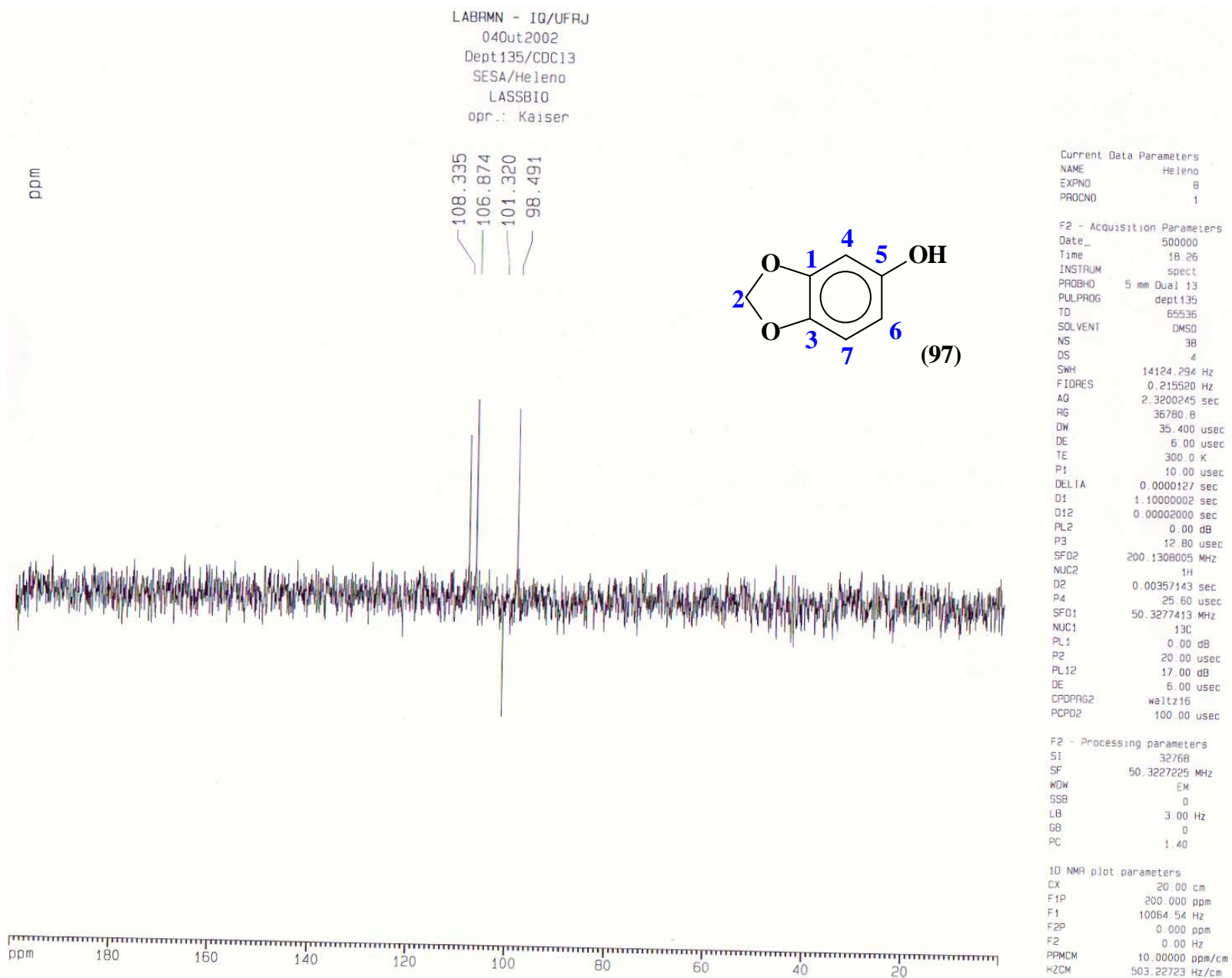
1.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (97).



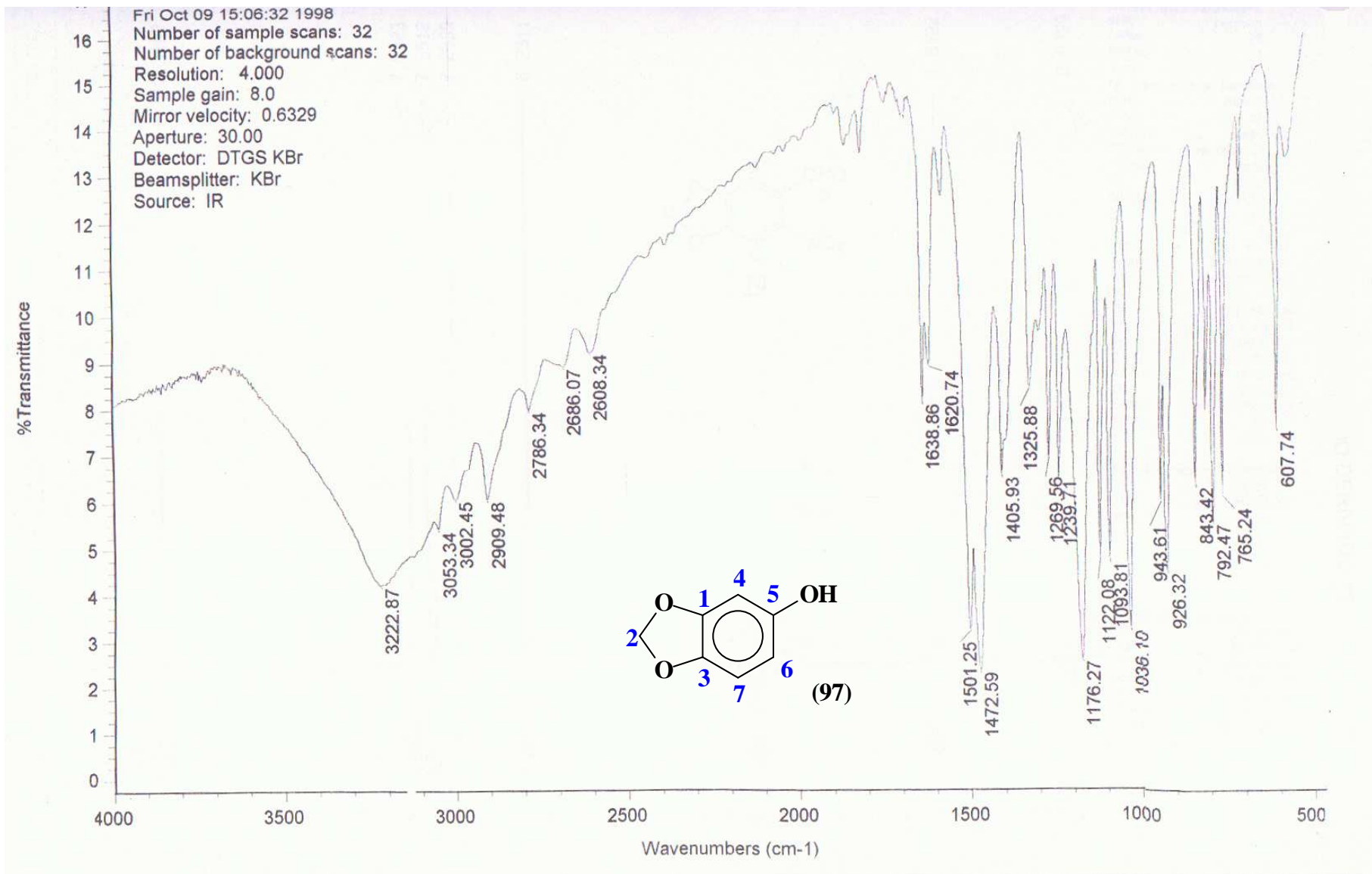
1.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (97).



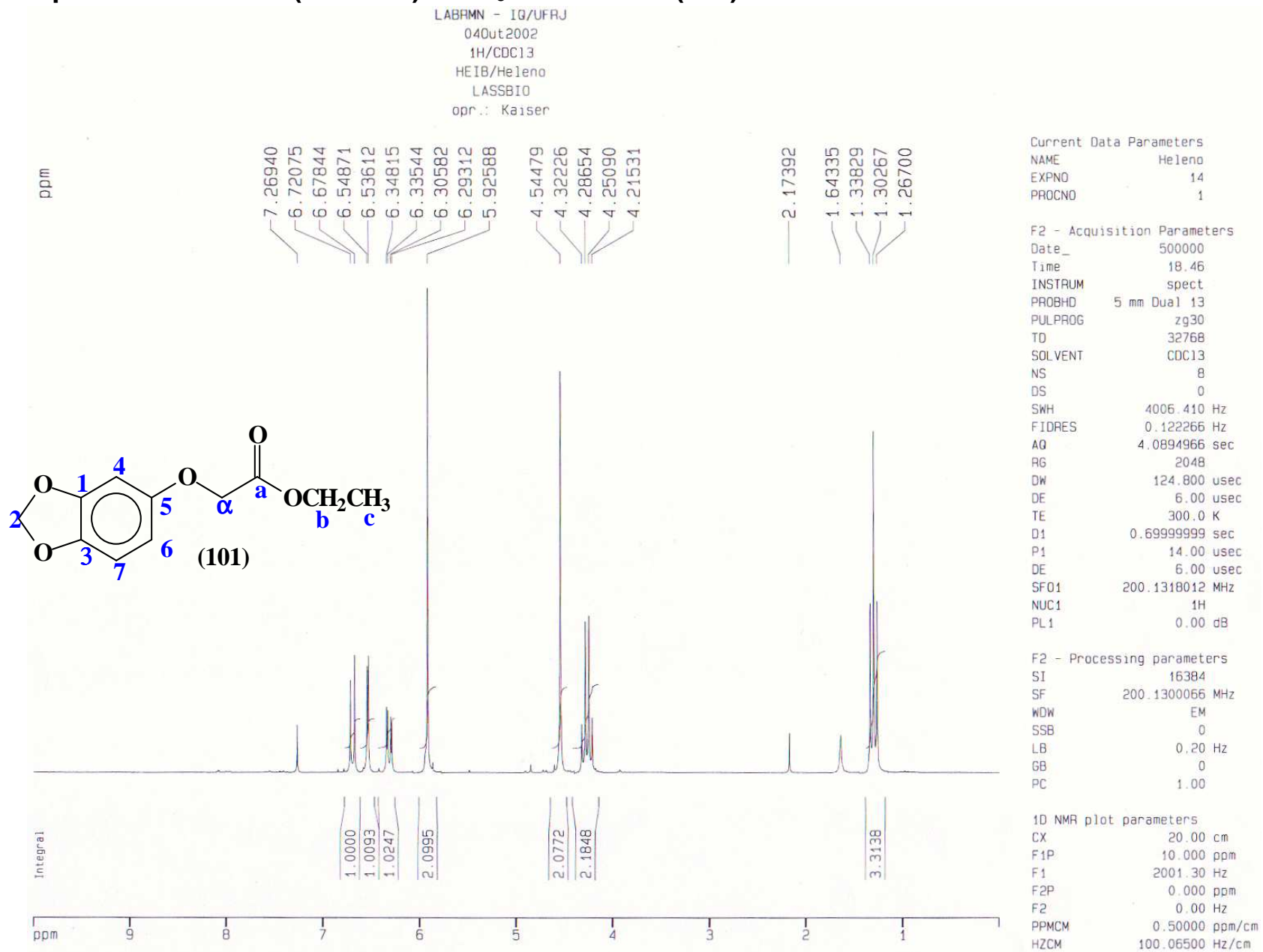
1.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (97).



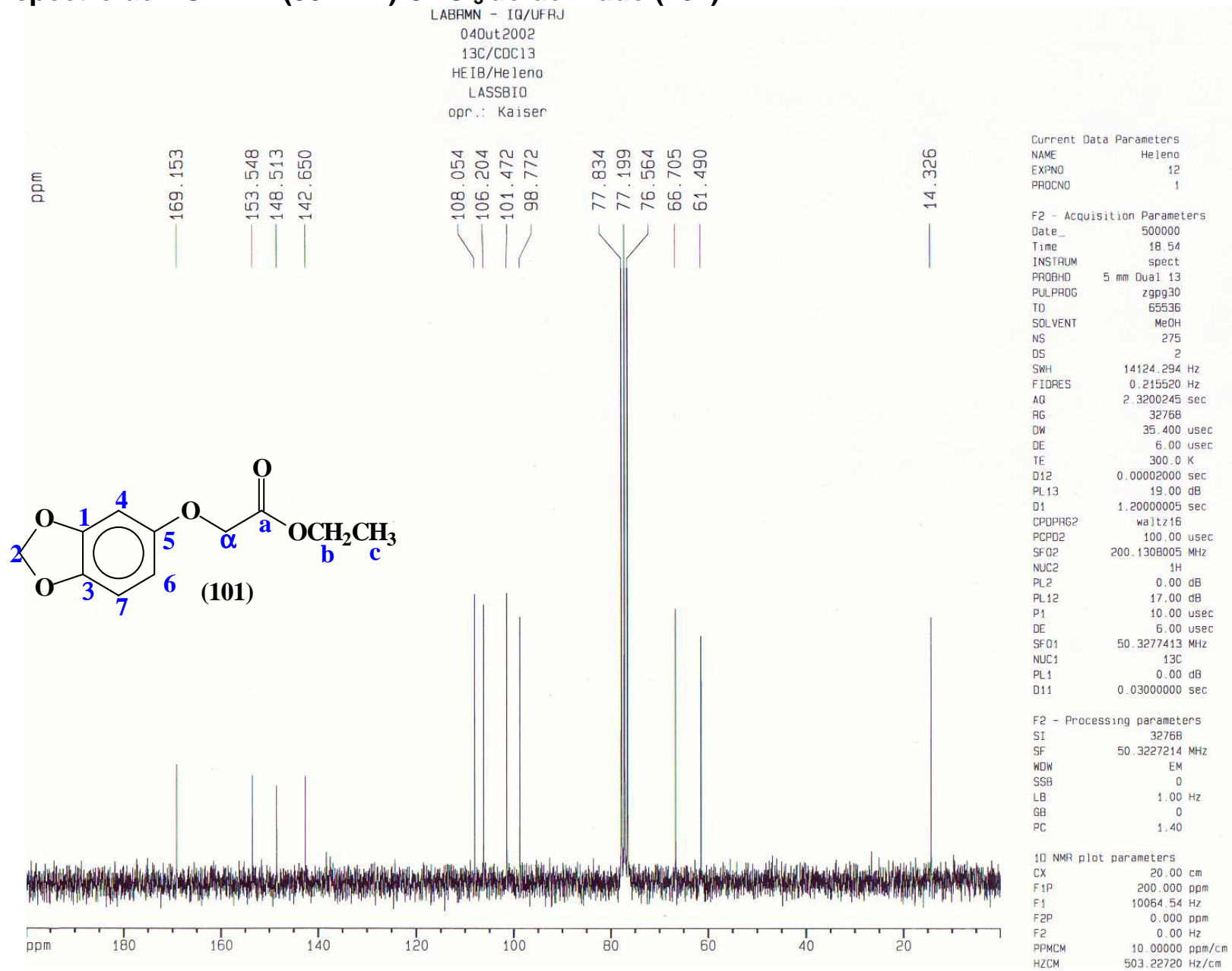
1.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (97).



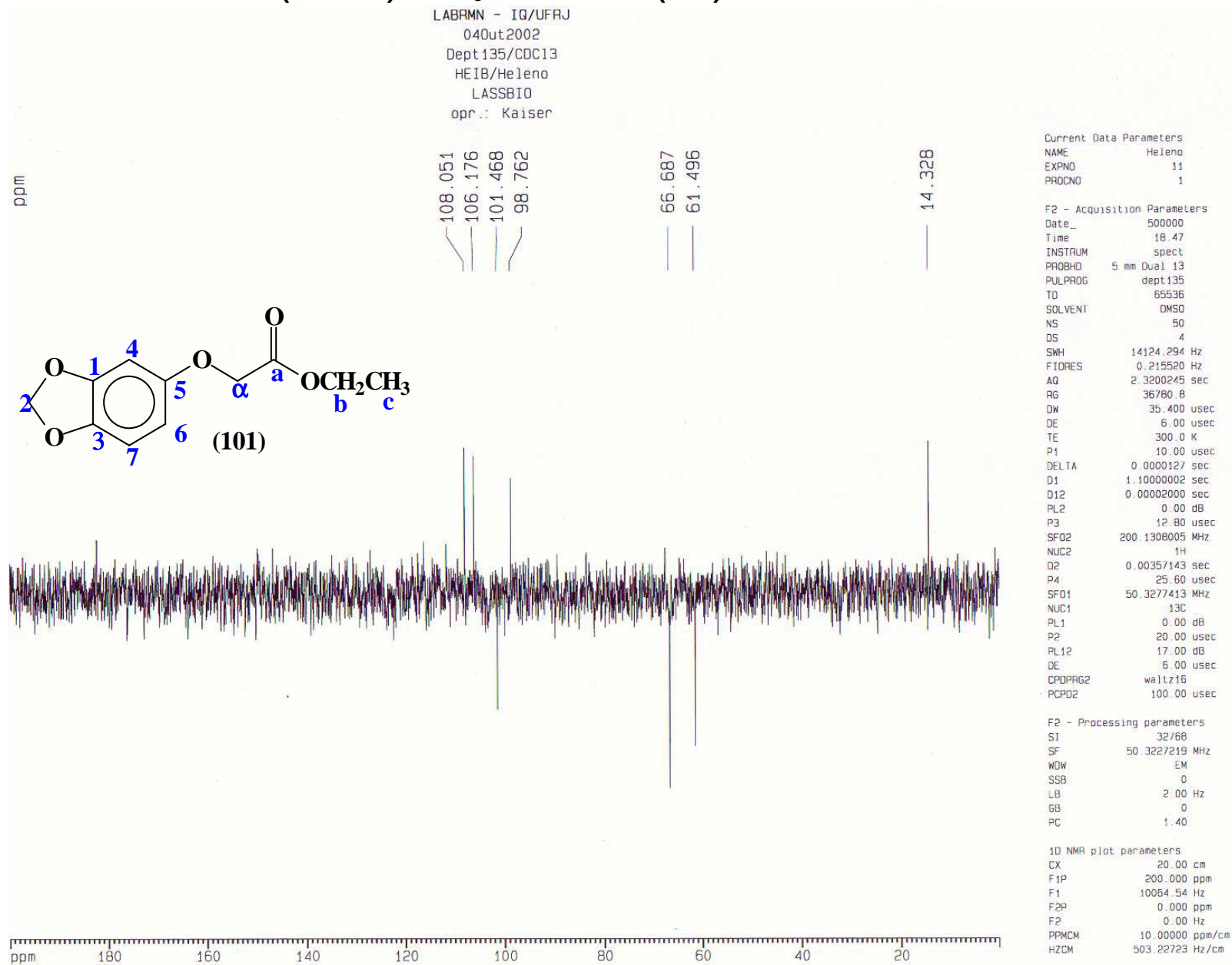
2.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (101).



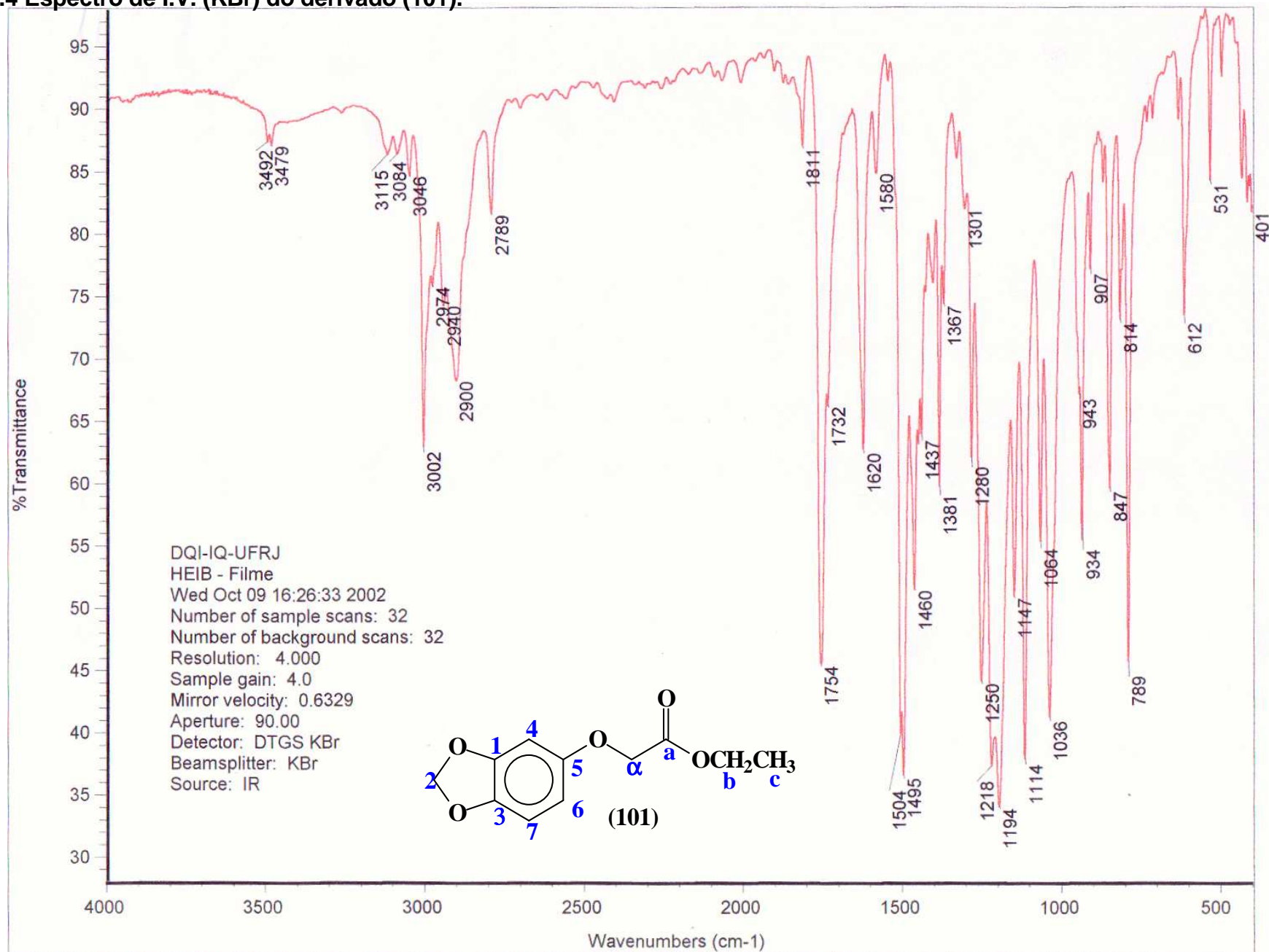
2.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (101).



2.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (101).



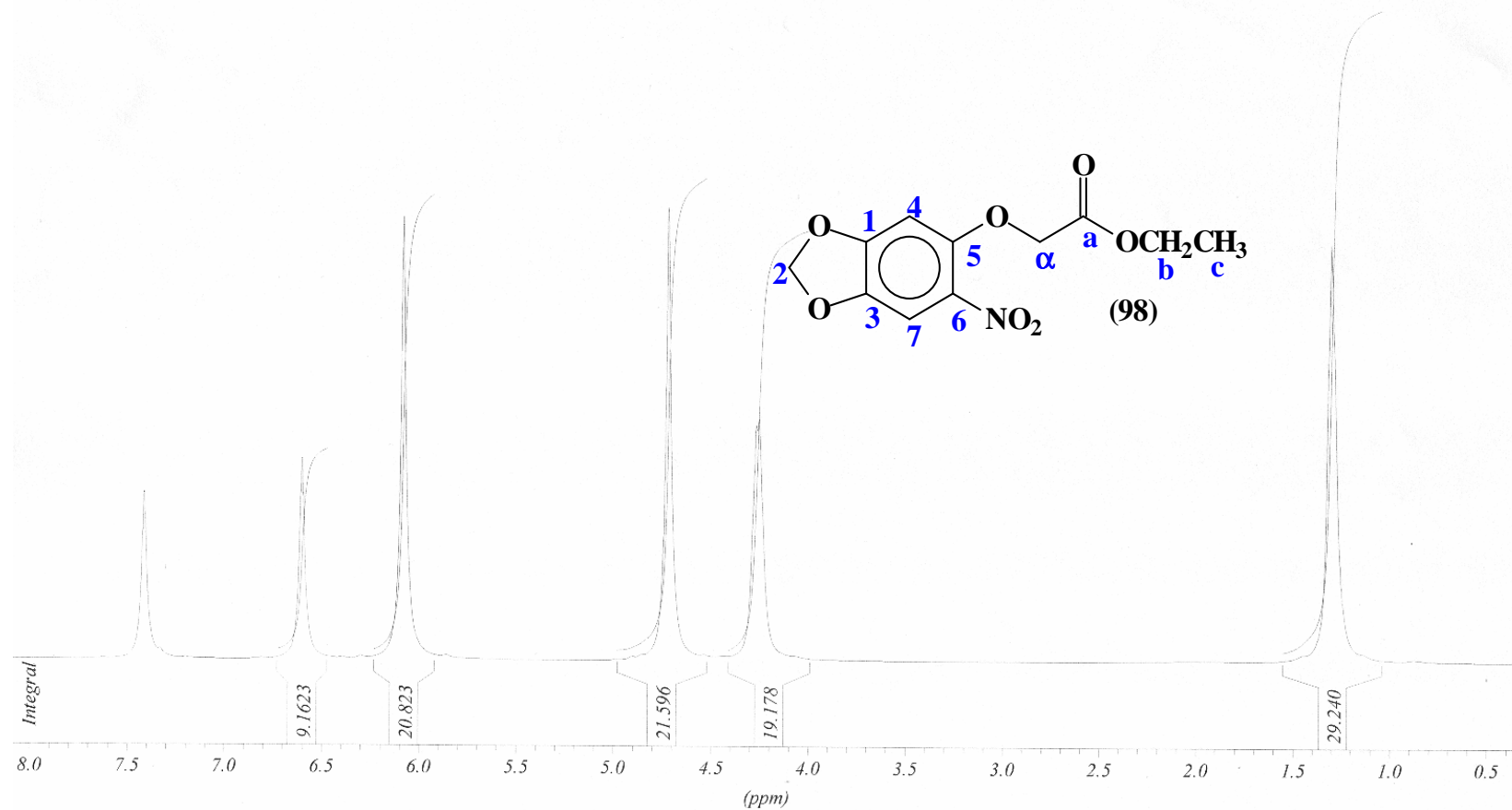
2.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (101).



3.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (98).

HELENO JOSE C. B. NETTO
OPER.: FRANCISCO SANTOS

*** C1
NAME
EXPNO
PROC



3.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (98).

HEIBNO

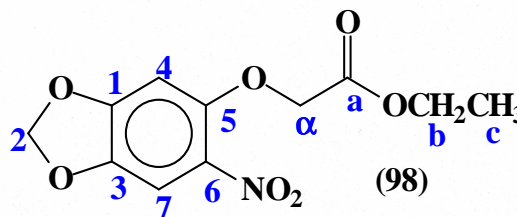
HELENO JOSE C. B. NETTO

OPER.: FRANCISCO SANTOS

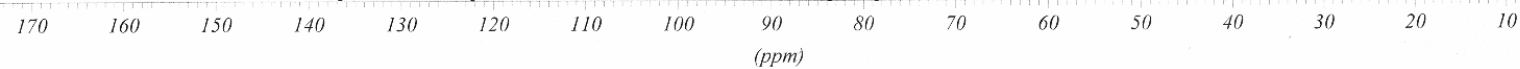
CARBONO 13

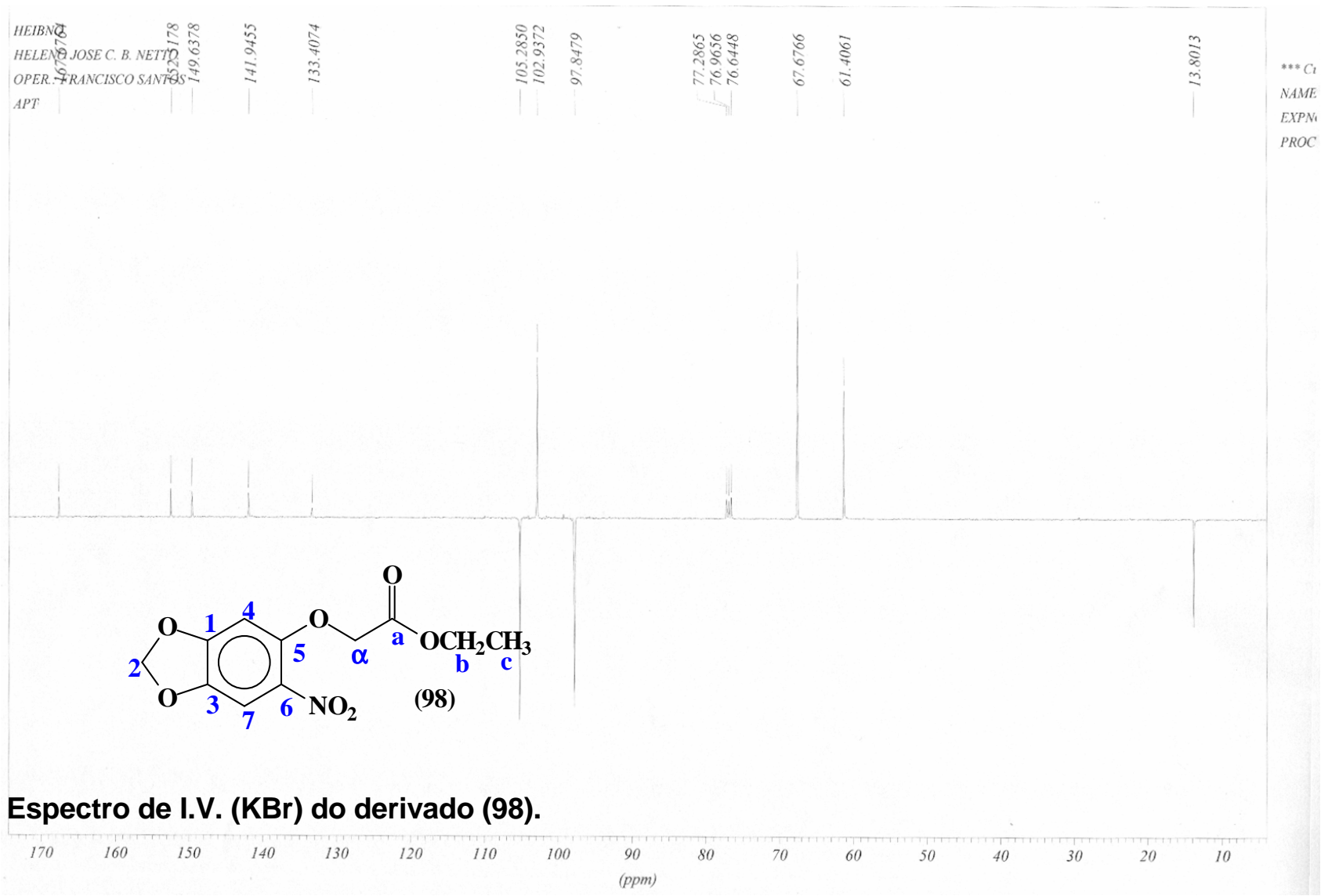


*** C1
NAME
EXPN
PROC

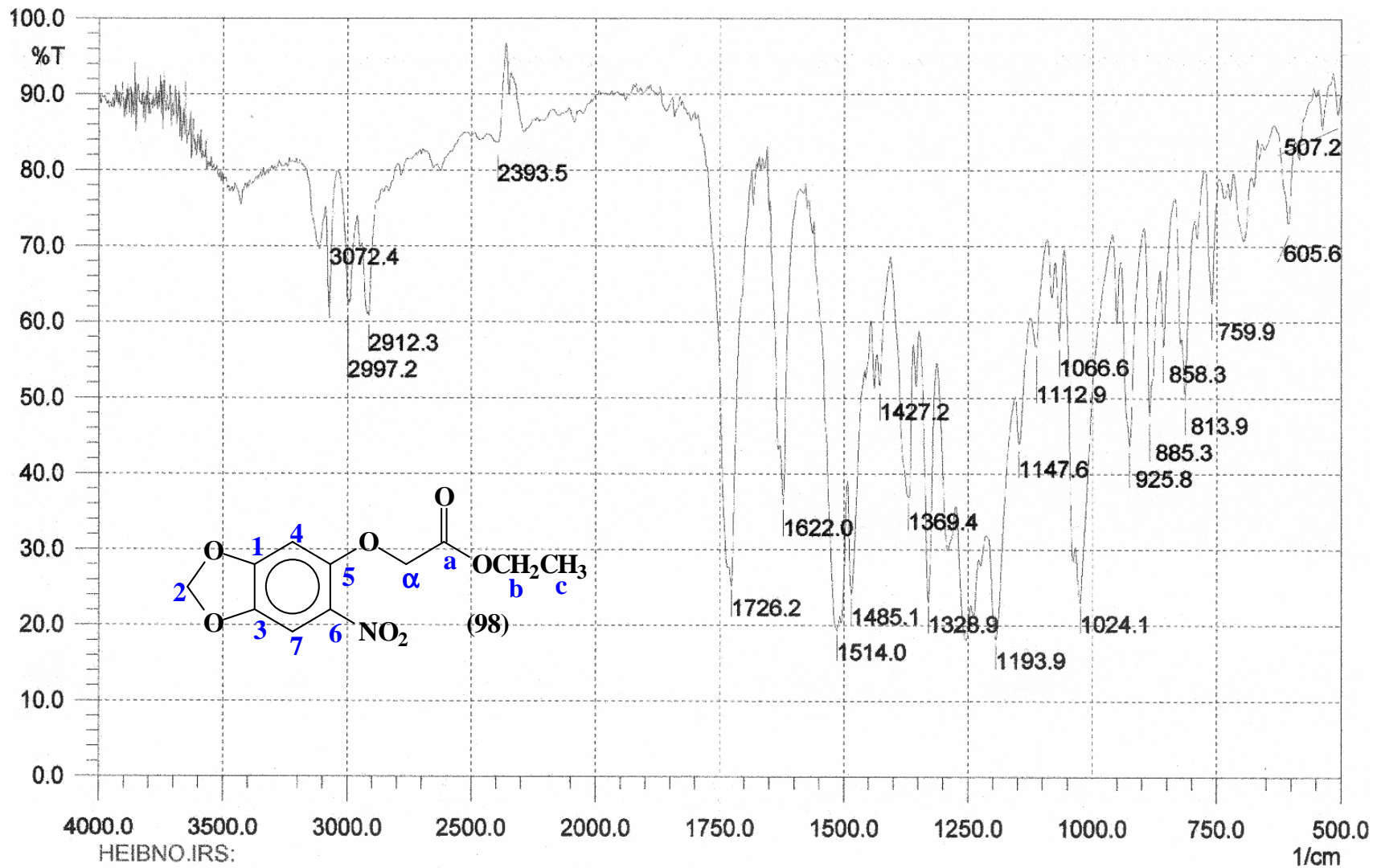


3.3 APT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (98).





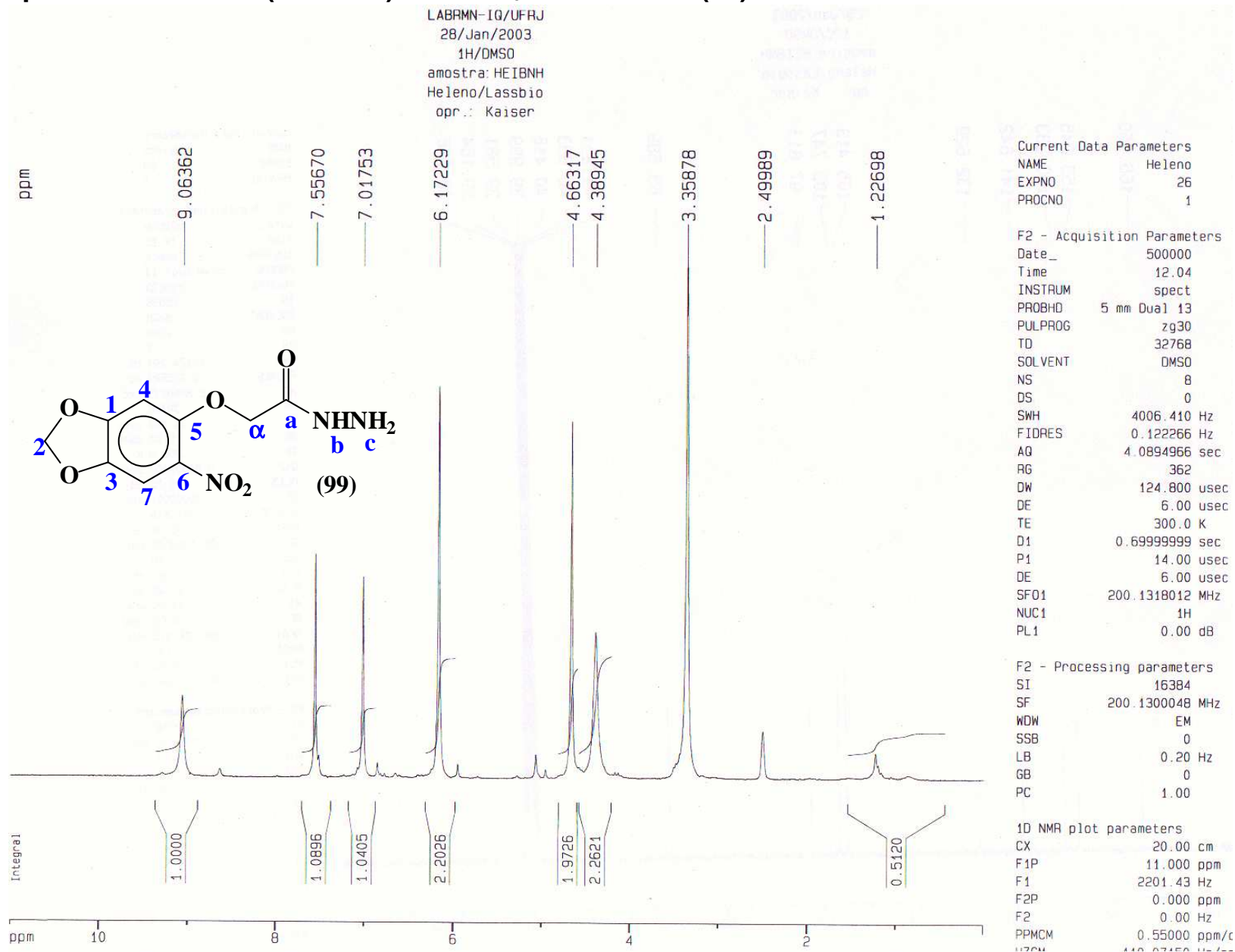
3.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (98).



HEIBNO.IRS:

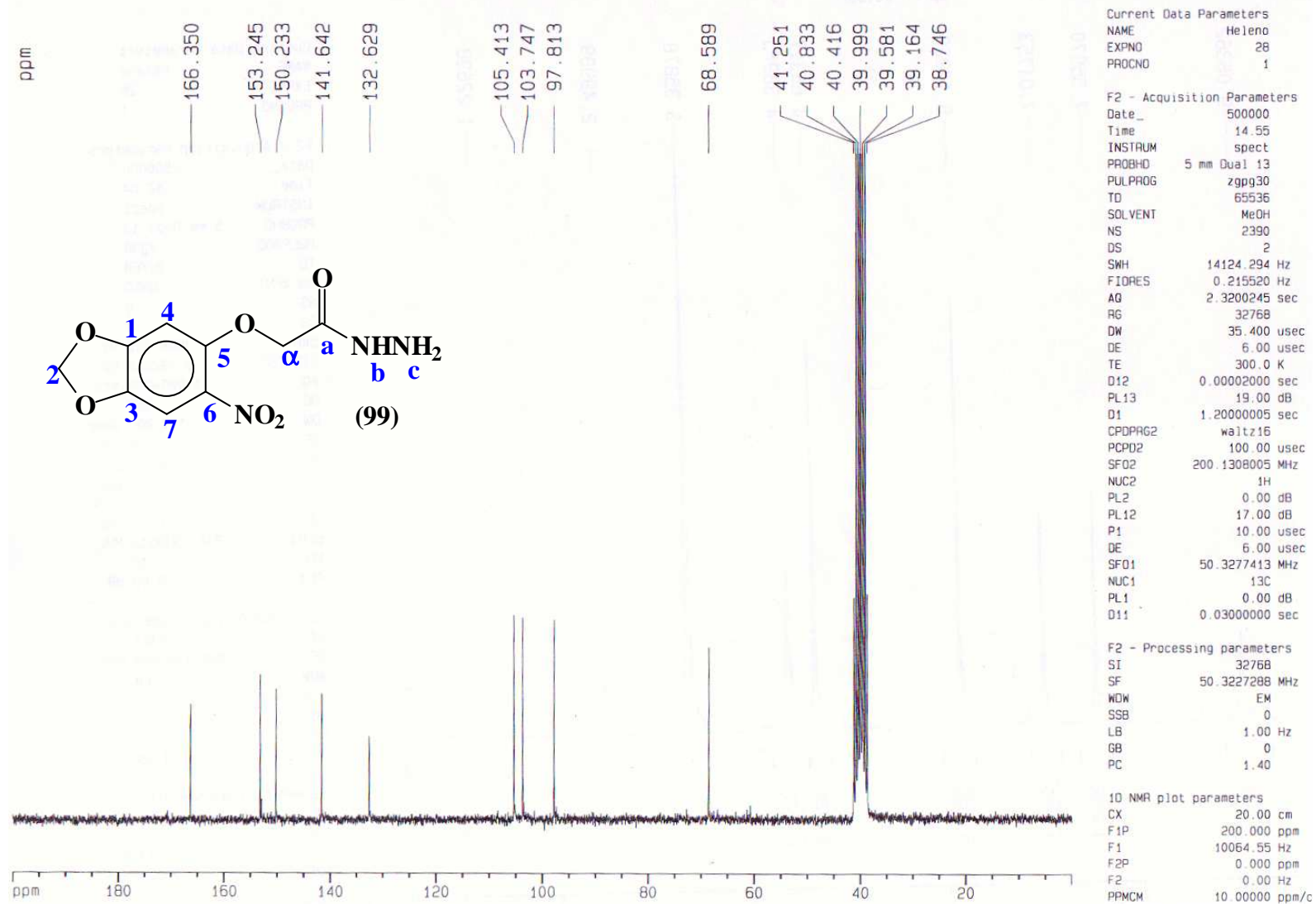
Date:	16/01/04	Time:	11:31:10	NScans:	32
Type:	HYPER IR	User:	SHIMADZU	Detector:	standard
Abscissa:	1/cm	Ordinate:	%T	Apodization:	Happ
Min:	501.46	Max:	3998.16	Range:	1/cm
Ndp:	1814	Data Interval:	1.92868	Resolution:	4.0
Gain:	1	Aperture:	auto	Mirror Speed:	2.8(low)

4.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (99).



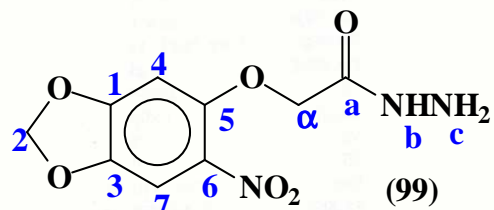
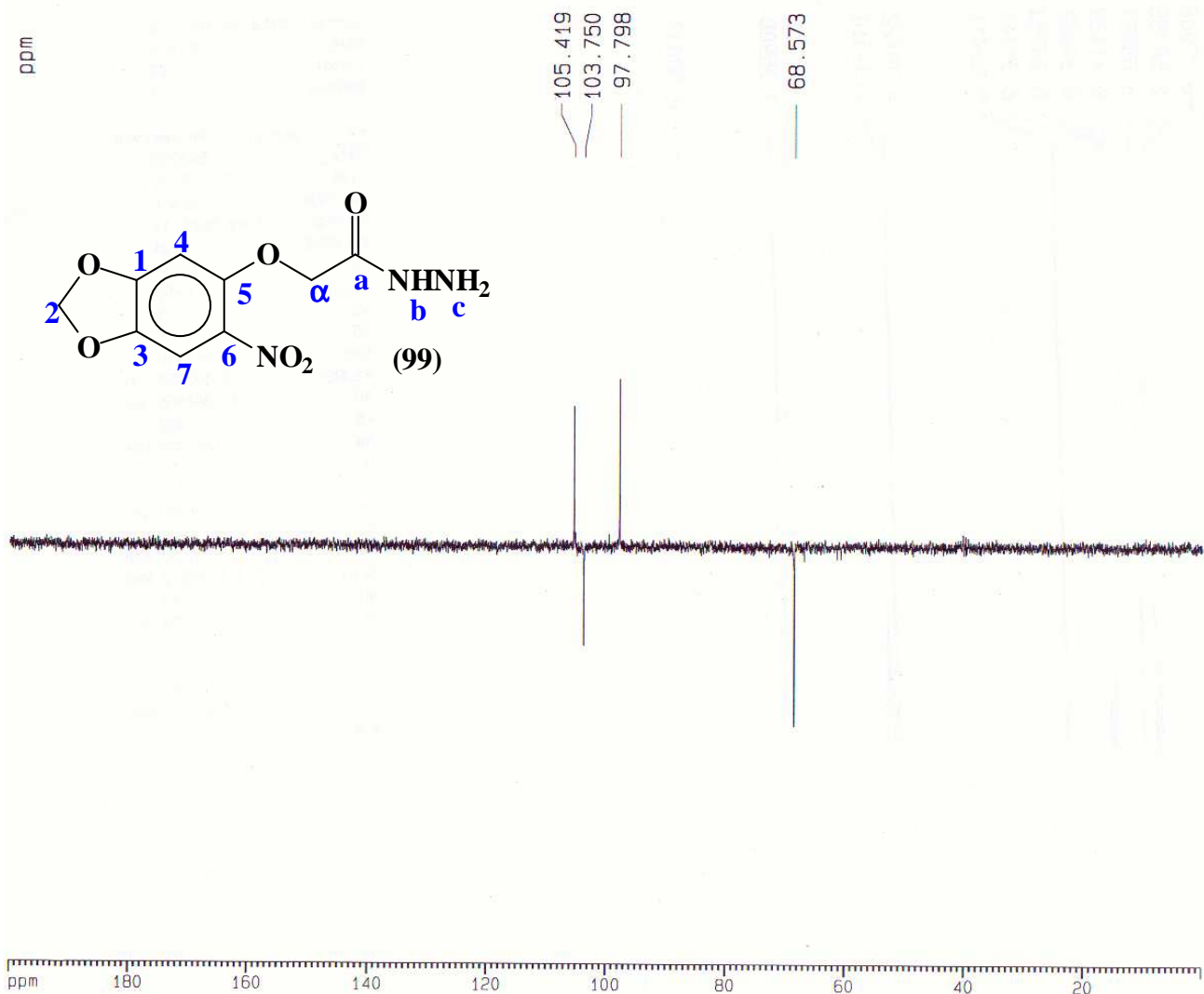
4.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (99).

LABRMN-IG/UFRJ
28/Jan/2003
13C/DMSO
amostra: HEIBNH
Heleno/Lassbio
opr.: Kaiser



4.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (98).

LABRMN-IQ/UFRJ
28/Jan/2003
Dept135/DMSO
amostra: HEIBNH
Heleno/Lassbio
opr.: Kaiser



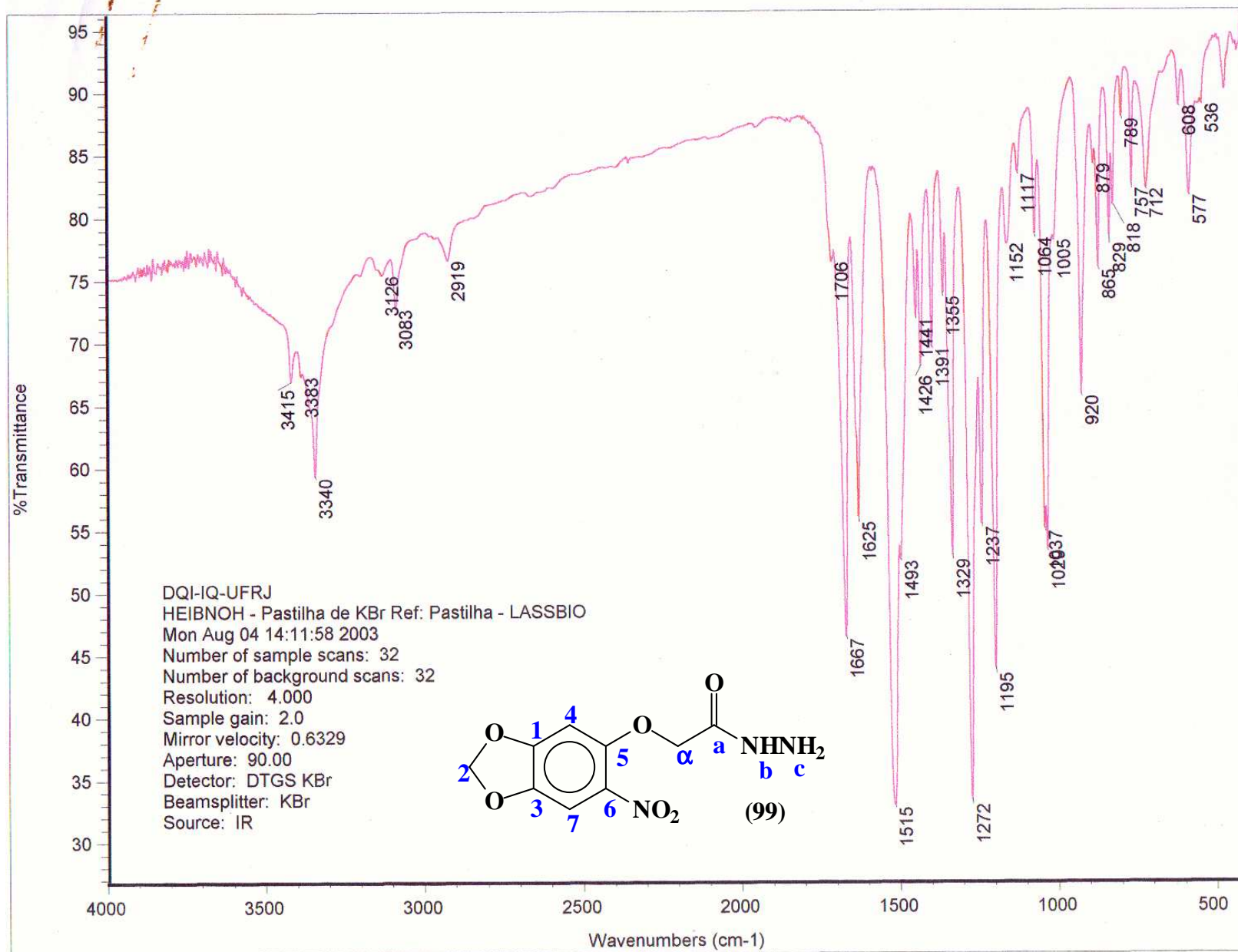
Current Data Parameters
NAME Heleno
EXPNO 27
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 12.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG dept135
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 512
DS 4
SWH 14124.294 Hz
FIDRES 0.215520 Hz
AQ 2.3200245 sec
RG 32768
DW 35.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
P1 10.00 usec
DELTA 0.0000127 sec
D1 1.1000002 sec
D12 0.00002000 sec
PL2 0.00 dB
P3 12.80 usec
SF02 200.1308005 MHz
NUC2 1H
D2 0.00357143 sec
P4 25.60 usec
SF01 50.3277413 MHz
NUC1 13C
PL1 0.00 dB
P2 20.00 usec
PL12 17.00 dB
DE 6.00 usec
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227288 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 200.000 ppm
F1 10064.55 Hz
F2P 0.000 ppm
F2 0.00 Hz
PPMCM 10.00000 ppm/cm
HZCM 503.22726 Hz/cm

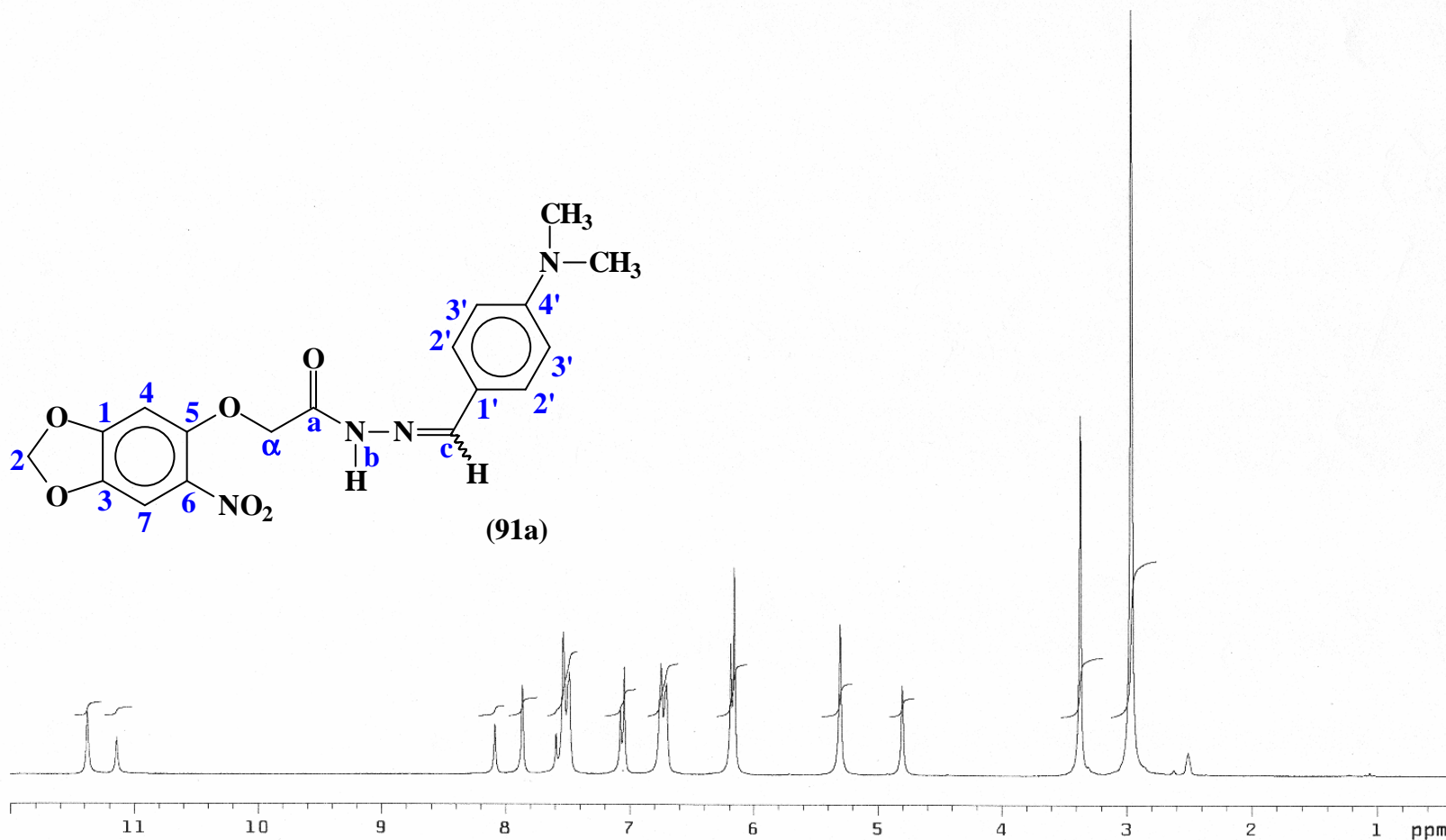
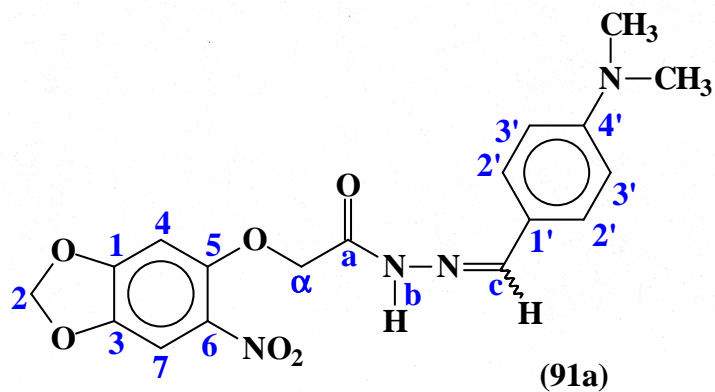
4.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (98).



5.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

FWJ

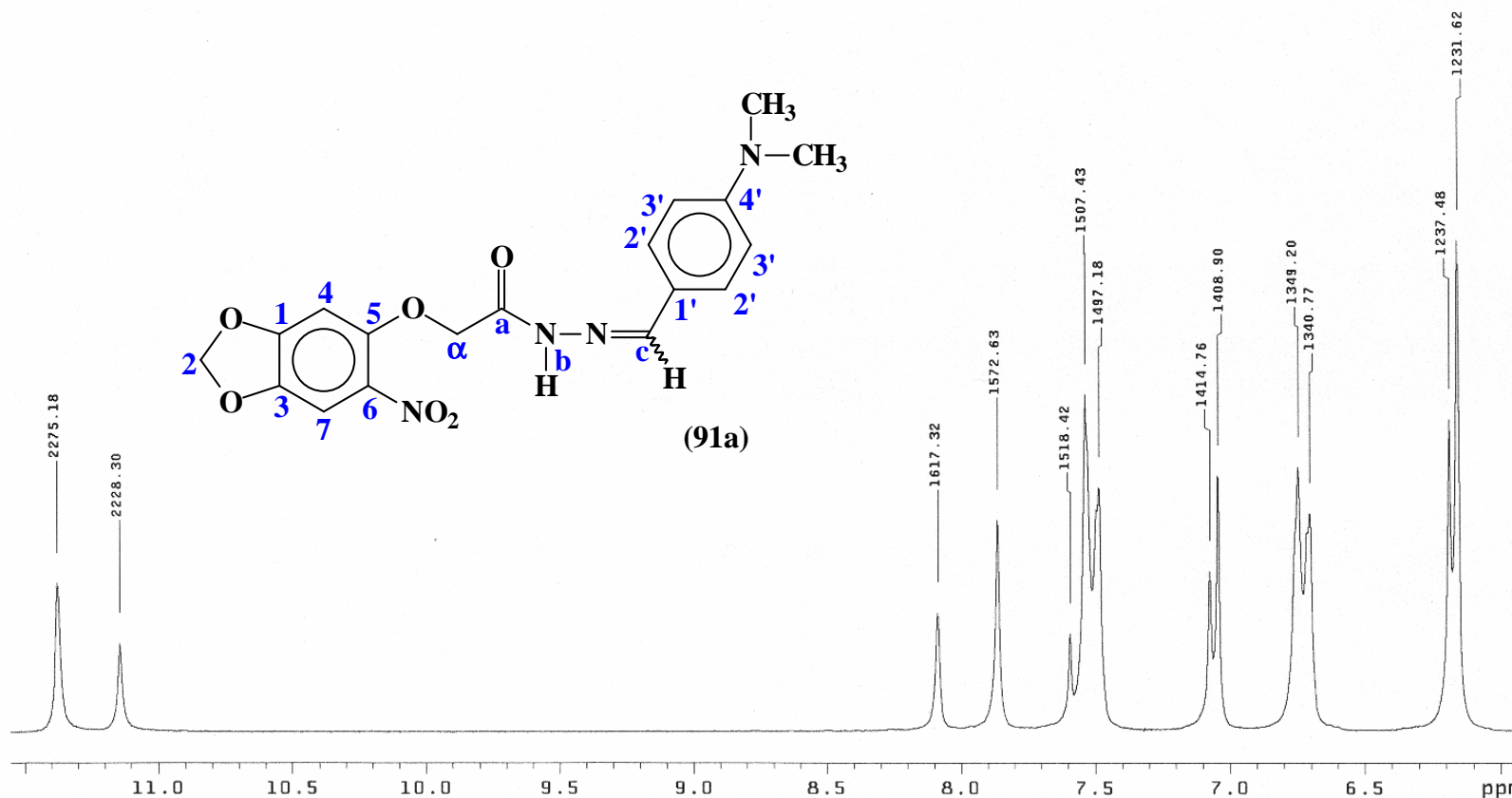


PULSE SEQUENCE Pulse 82.7 degrees Acq. time 2.665 sec Width 3000.3 Hz 48 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739659	DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 2 minutes	MDA ALCIDES J.M. DA SILVA RMN 711-03 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: dmsc Ambient temperature File: m GEMINI-200 "nppn"
--	-------------------------	--	---

5.1.1 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Handwritten signature

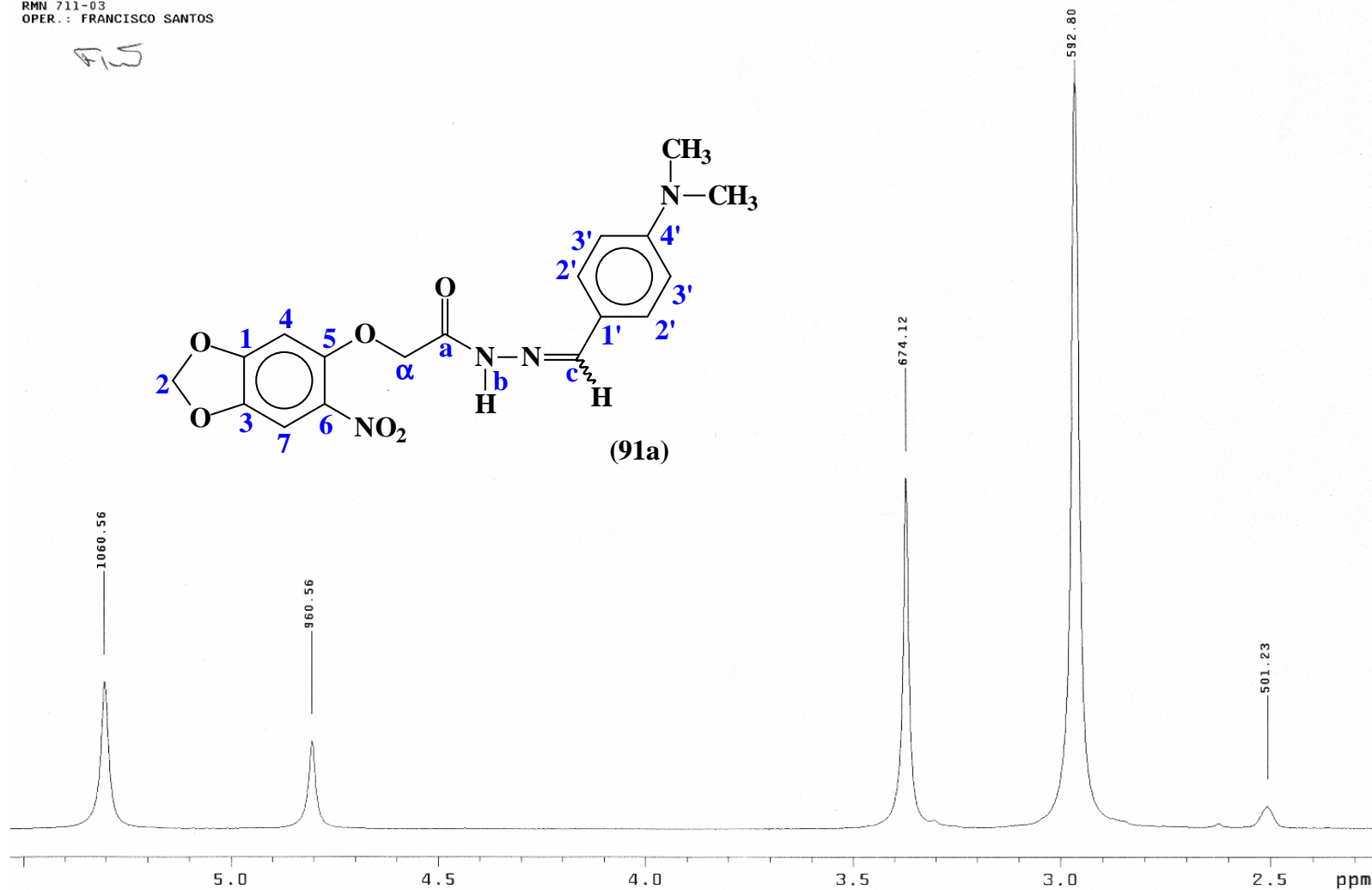
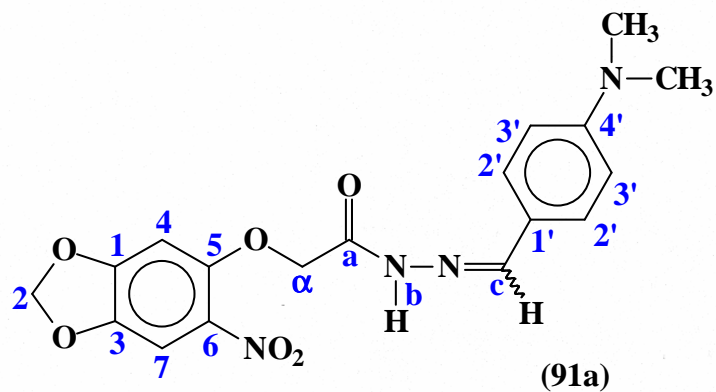


<p>PULSE SEQUENCE Pulse 82.7 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 48 repetitions</p>	<p>OBSERVE H1, 199.9739659</p>	<p>DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 2 minutes</p>	<p>MDA ALCIDES J.M. DA SILVA RMN 711-03 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: dmso Ambient temperature File: m GEMINI-200 "nppn"</p>
---	--------------------------------	---	---

5.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

FS



PULSE SEQUENCE
Pulse 82.7 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
48 repetitions

OBSERVE H1, 199.9739659

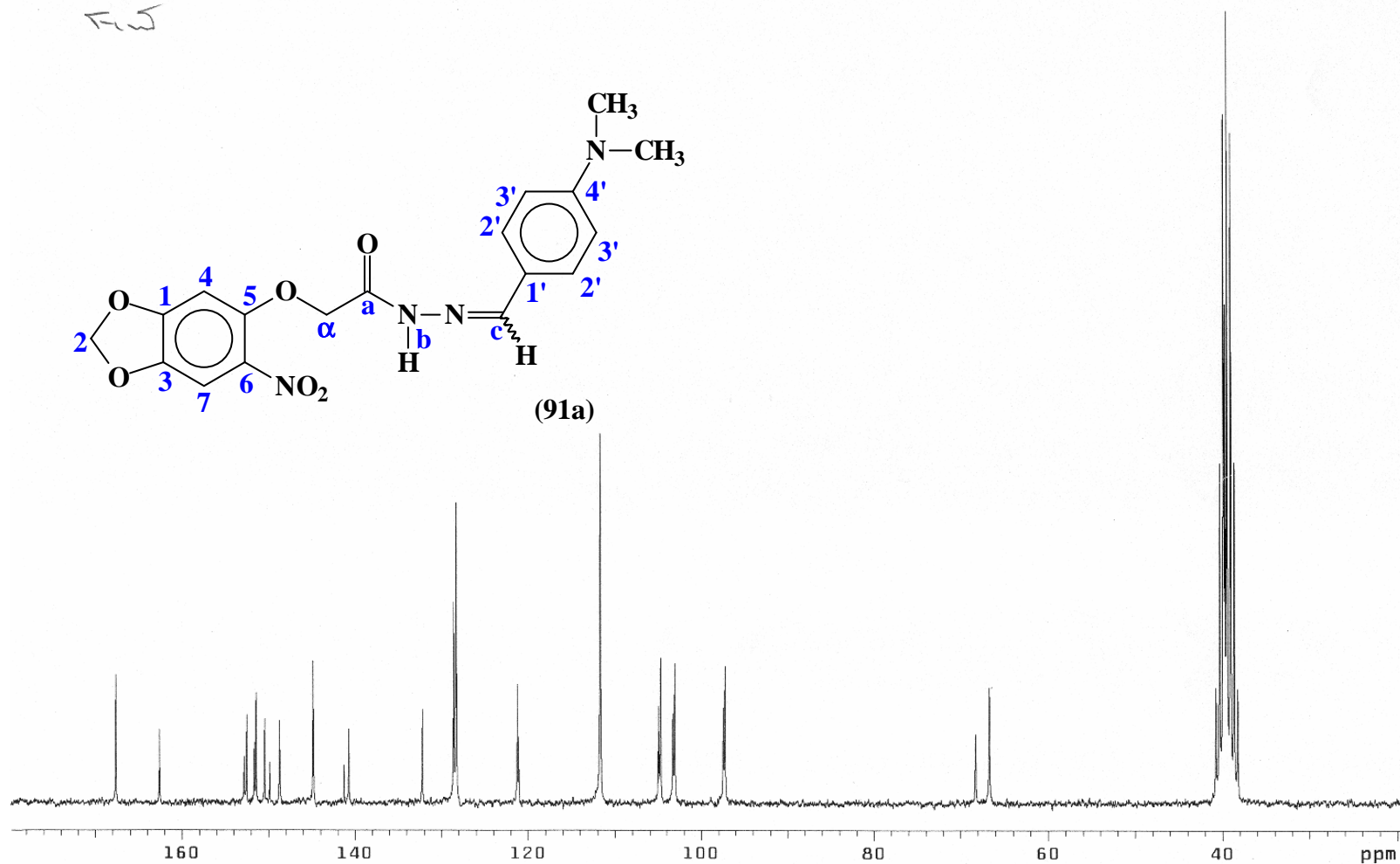
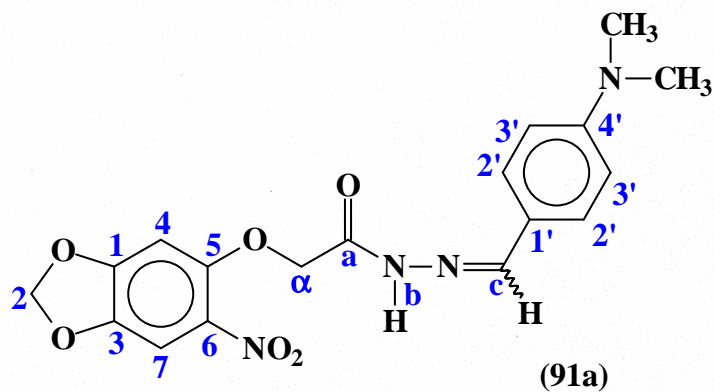
DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 2 minutes

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: dms
Ambient temperature
File: m
GEMINI-200 "nppn"

5.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

FW



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
15000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

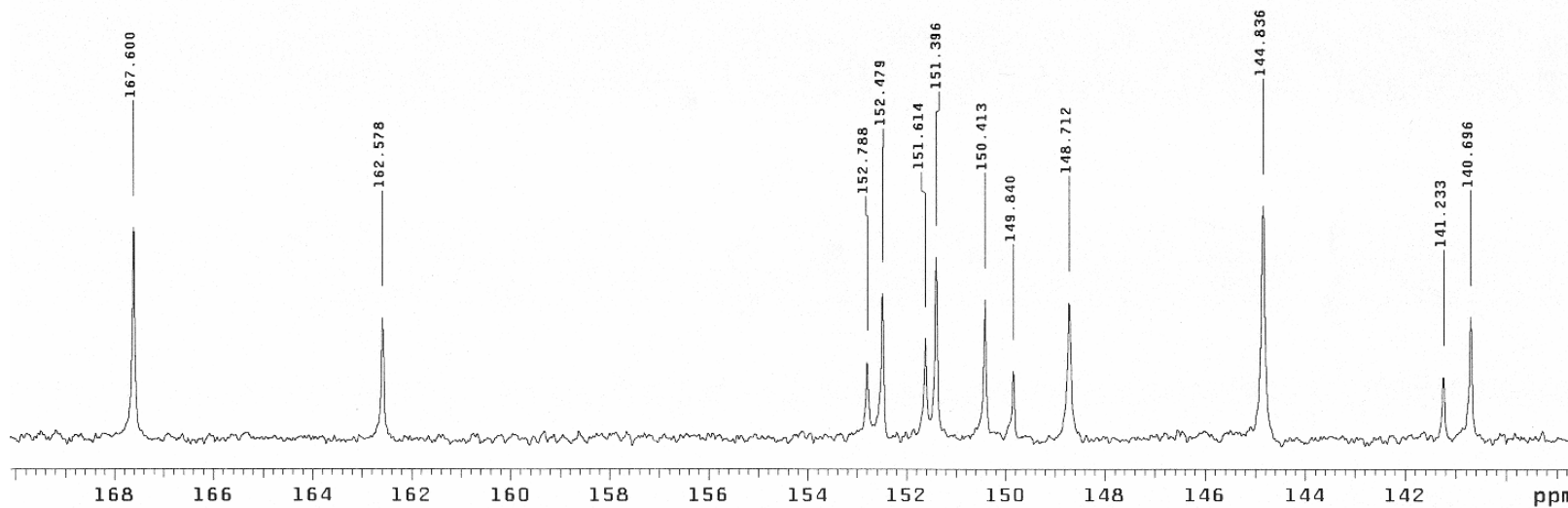
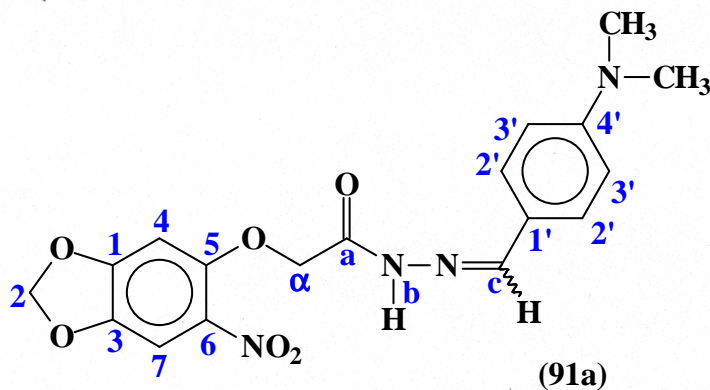
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 4.2 hours

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m

5.2.1 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

Fls



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
15000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

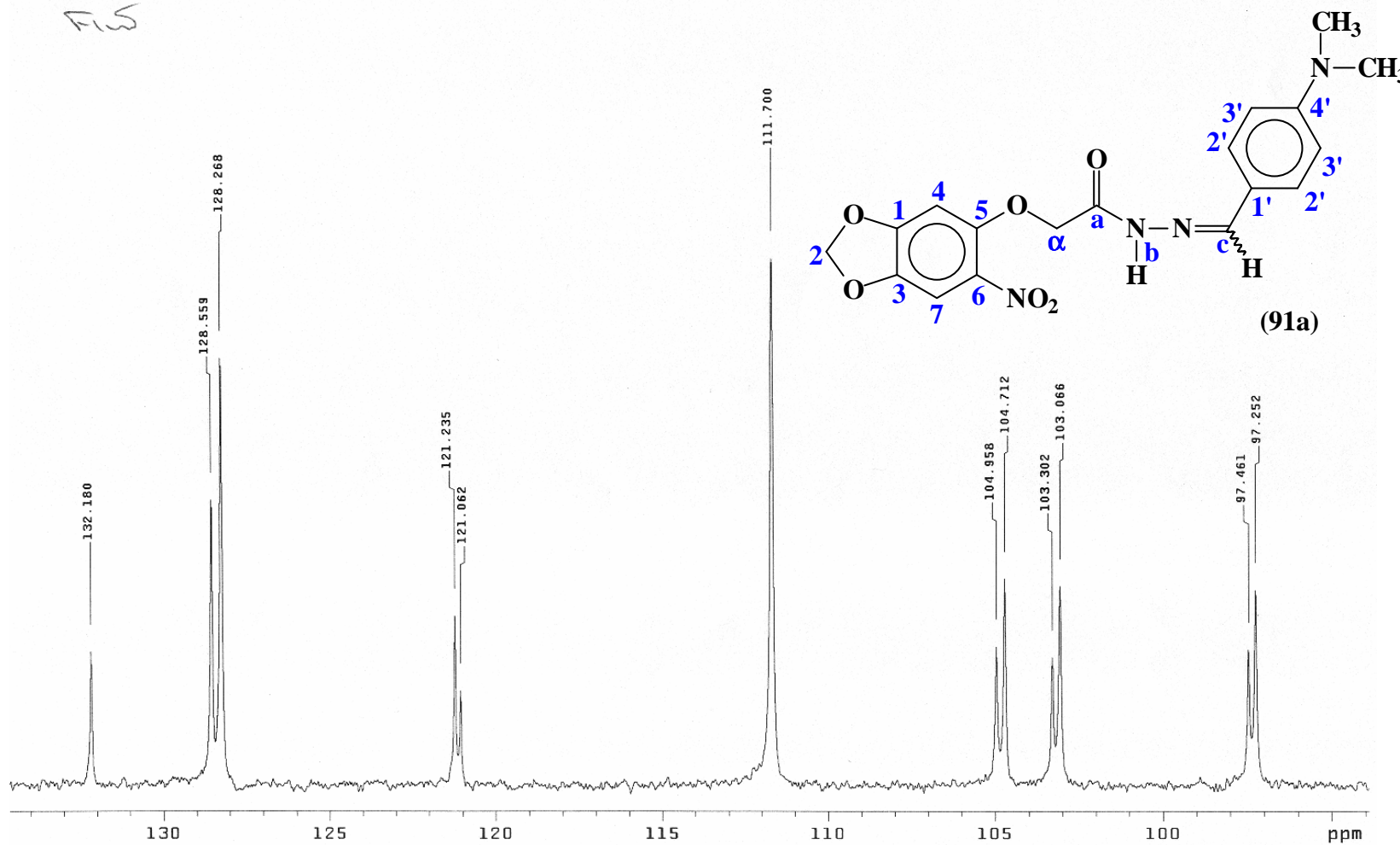
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 4.2 hours

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dmso
Ambient temperature
File: m

5.2.2 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

FLS



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
15000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

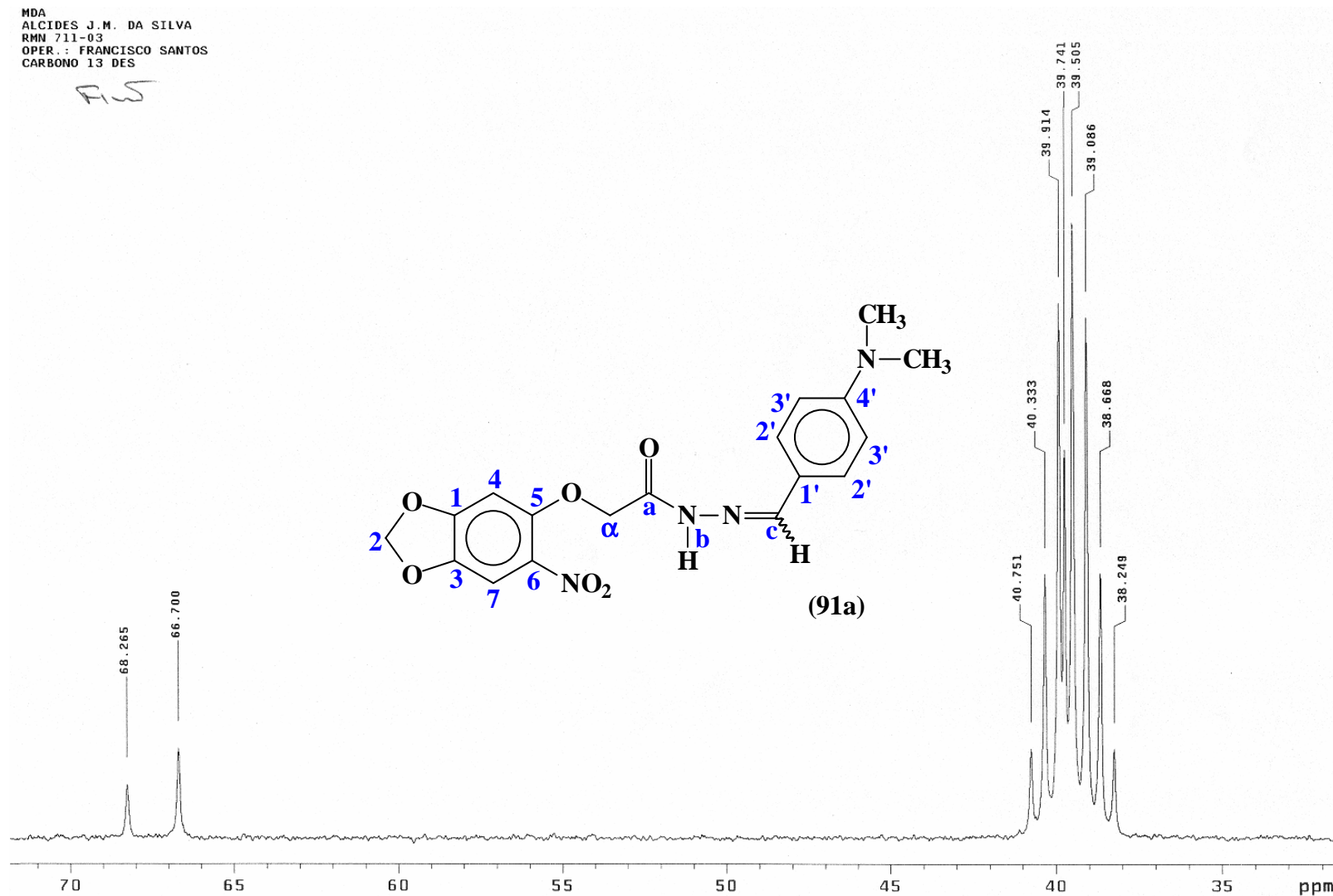
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 4.2 hours

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dmso
Ambient temperature
File: m

5.2.3 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

FWS



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
15000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

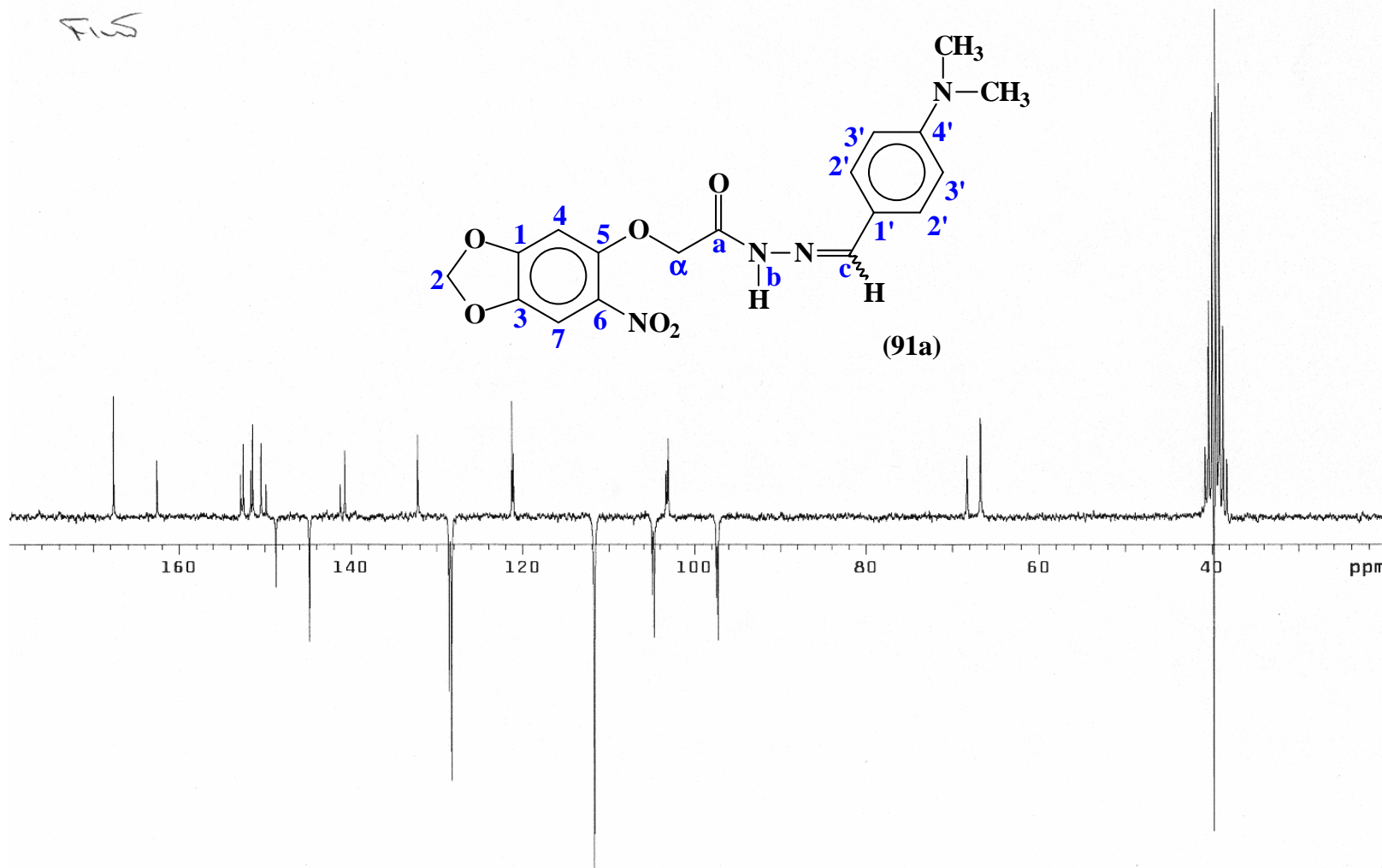
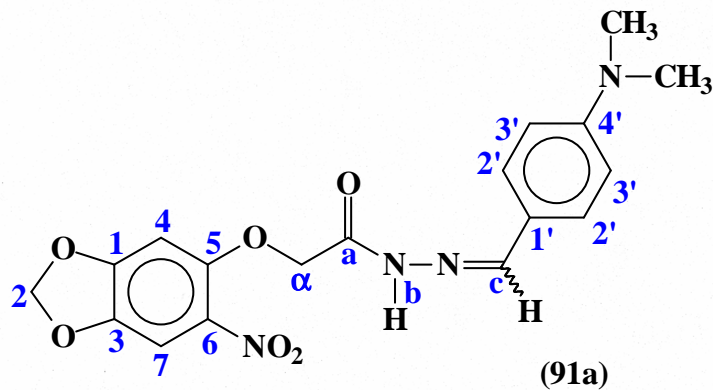
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 4.2 hours

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m

5.3 APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO

F15



PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
16000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 10 dB
on during acquisition

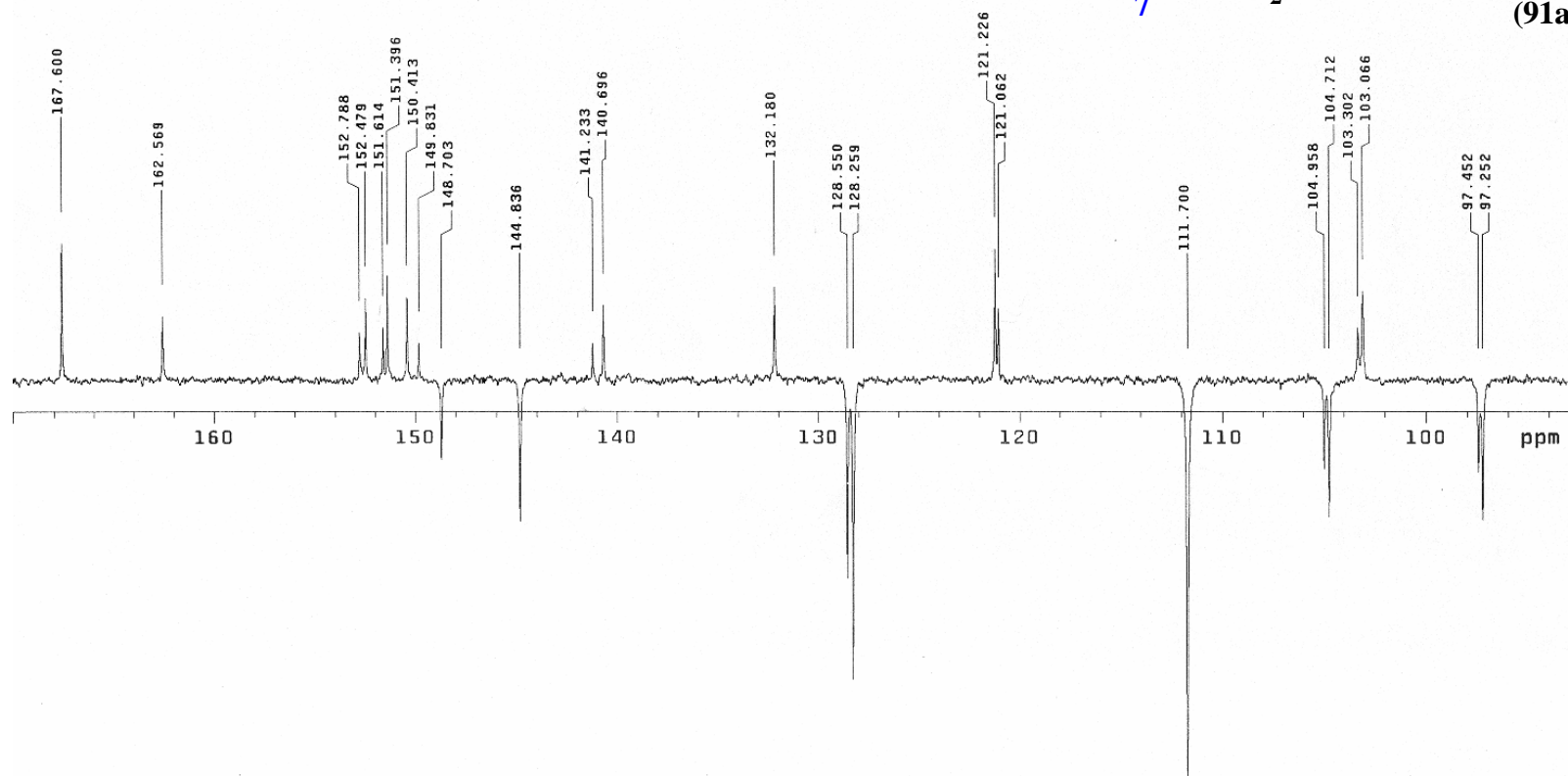
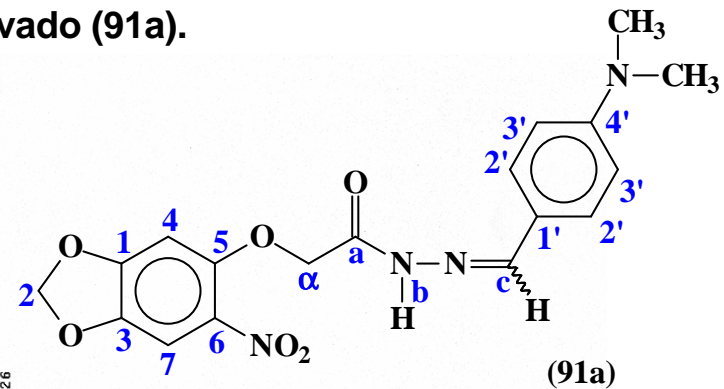
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 4.5 hours

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO
Solvent: dms0
Ambient temperature

5.3.1 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO

Flw



PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
16000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 10 dB
on during acquisition

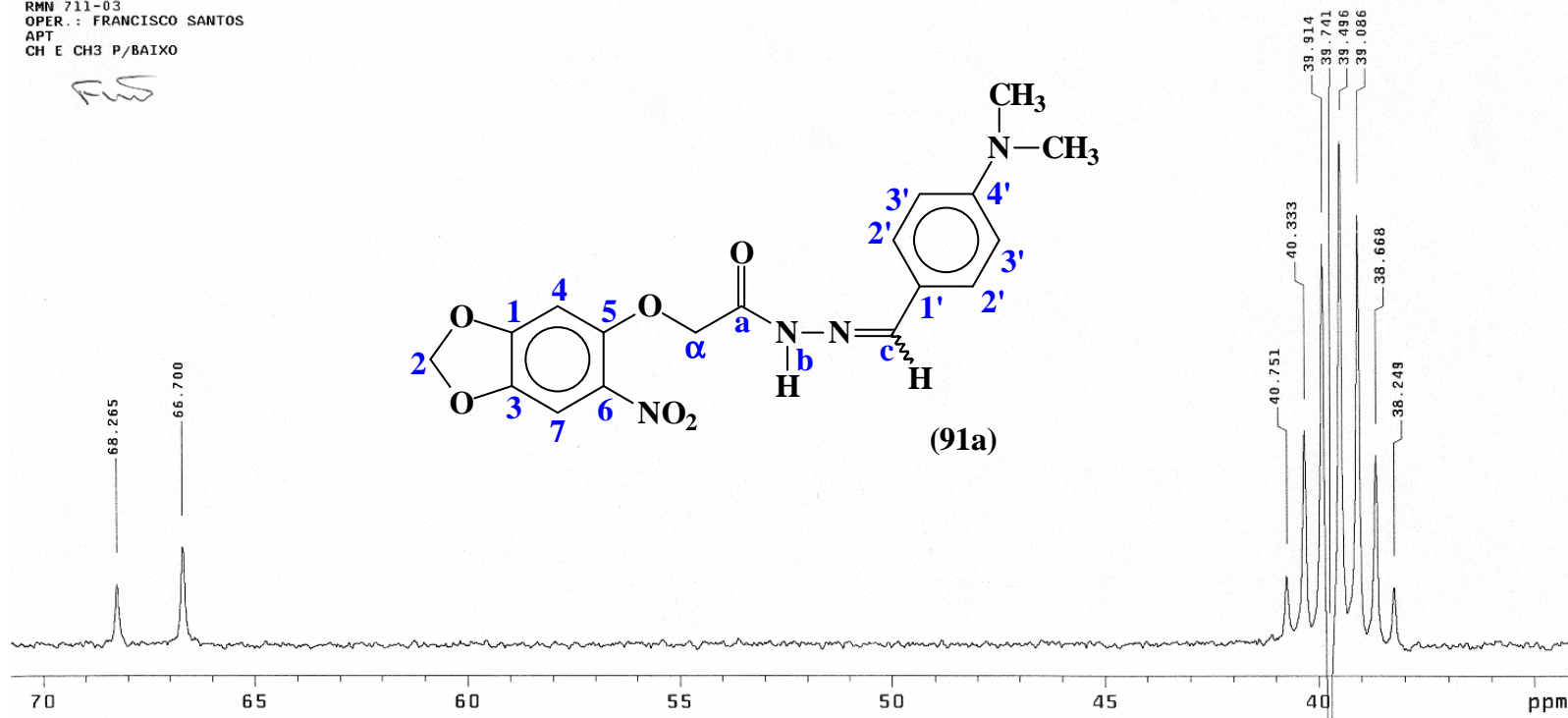
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 4.5 hours

MDA
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 711-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO
Solvent: dms0
Ambient temperature

5.3.2 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91a).

MDA
 ALCIDES J.M. DA SILVA
 RMN 711-03
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO

FMS



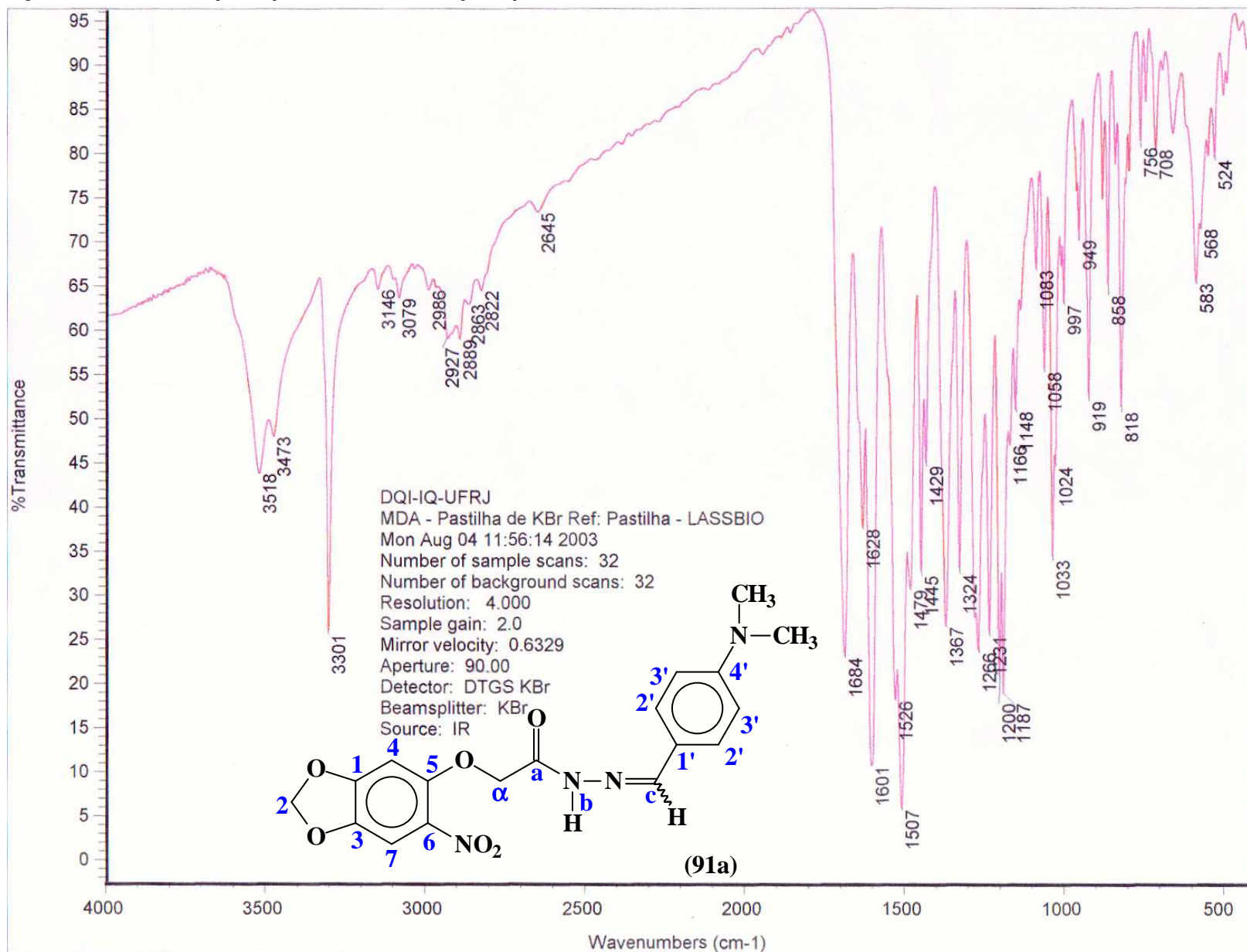
PULSE SEQUENCE: apt
 1st pulse 180.0 degrees
 2nd pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.001 sec
 Width 14992.5 Hz
 16000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840117
 DECOUPLE H1, 199.9750061
 Power 10 dB
 on during acquisition

DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 4.5 hours

MDA
 ALCIDES J.M. DA SILVA
 RMN 711-03
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO
 Solvent: dms0
 Ambient temperature

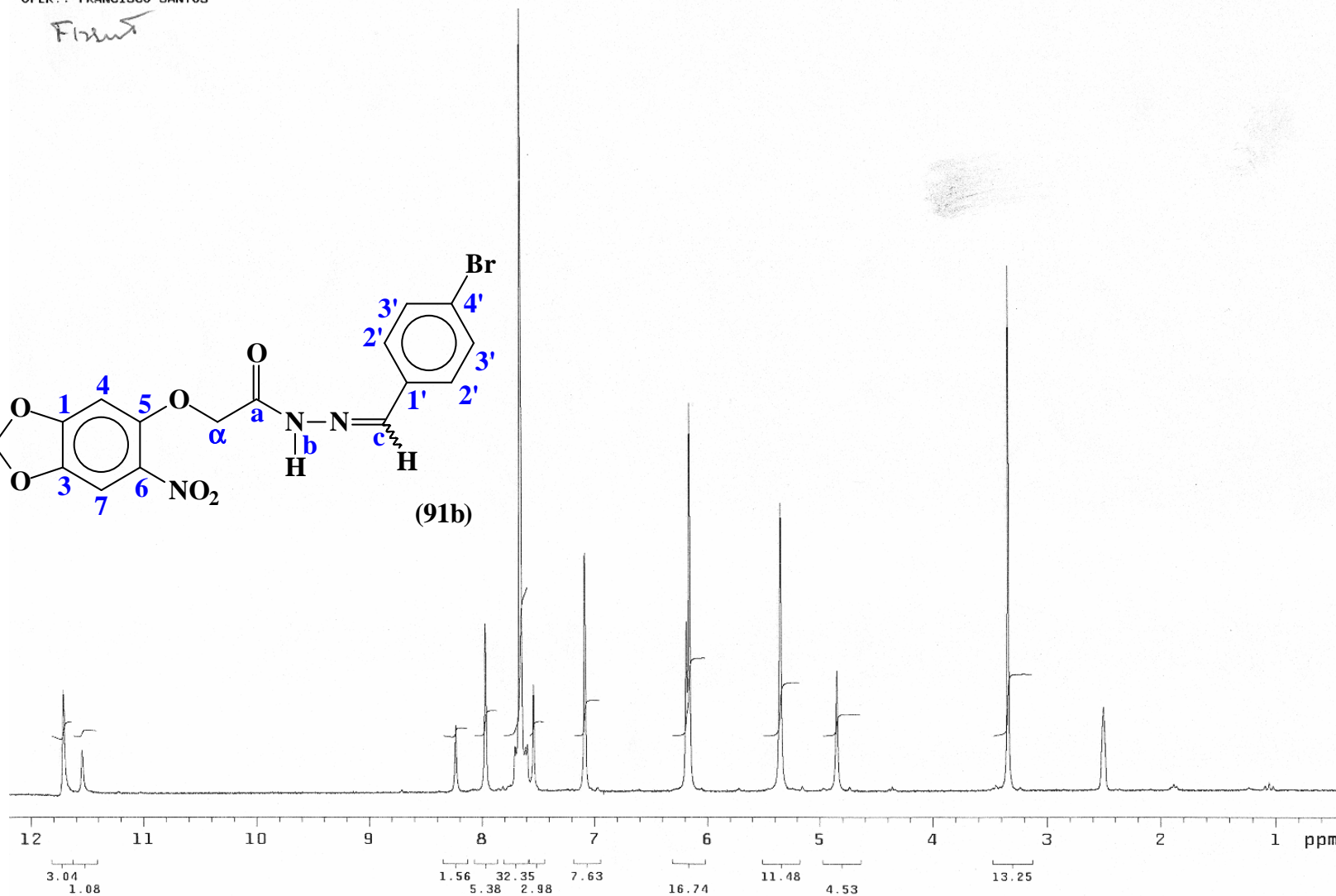
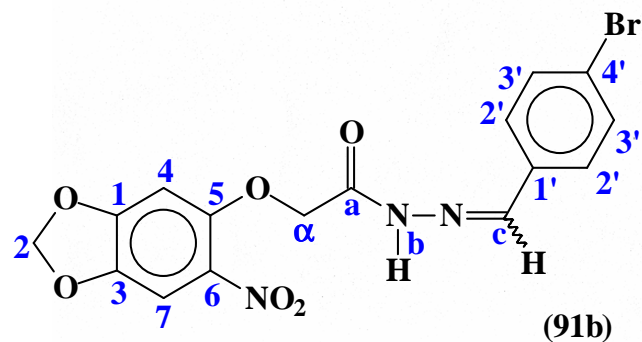
5.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91a).



6.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Final

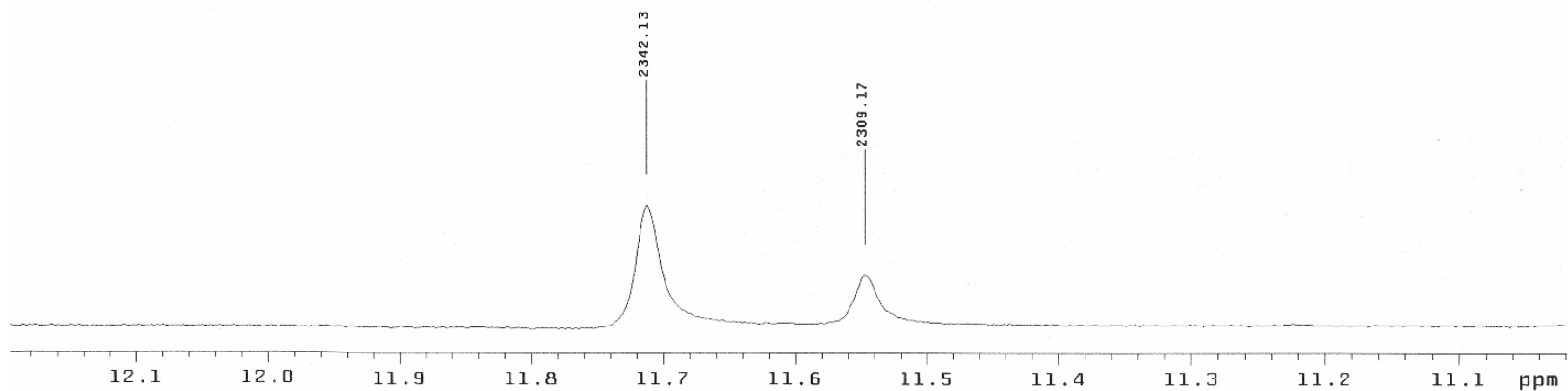
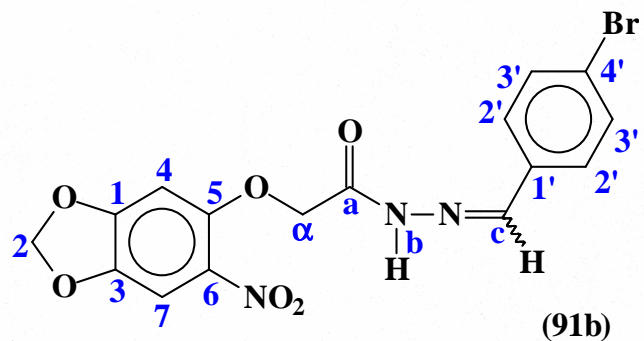


PULSE SEQUENCE Pulse 82.7 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 48 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739667	DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 2 minutes	MBR ALCIDES J.M. DA SILVA RMN 789-03 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: dmsd Ambient temperature File: m GEMINI-200 "nppn"
---	--------------------------------	---	--

6.1.1 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

FRS



PULSE SEQUENCE
Pulse 82.7 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
48 repetitions

OBSERVE H1, 199.9739667

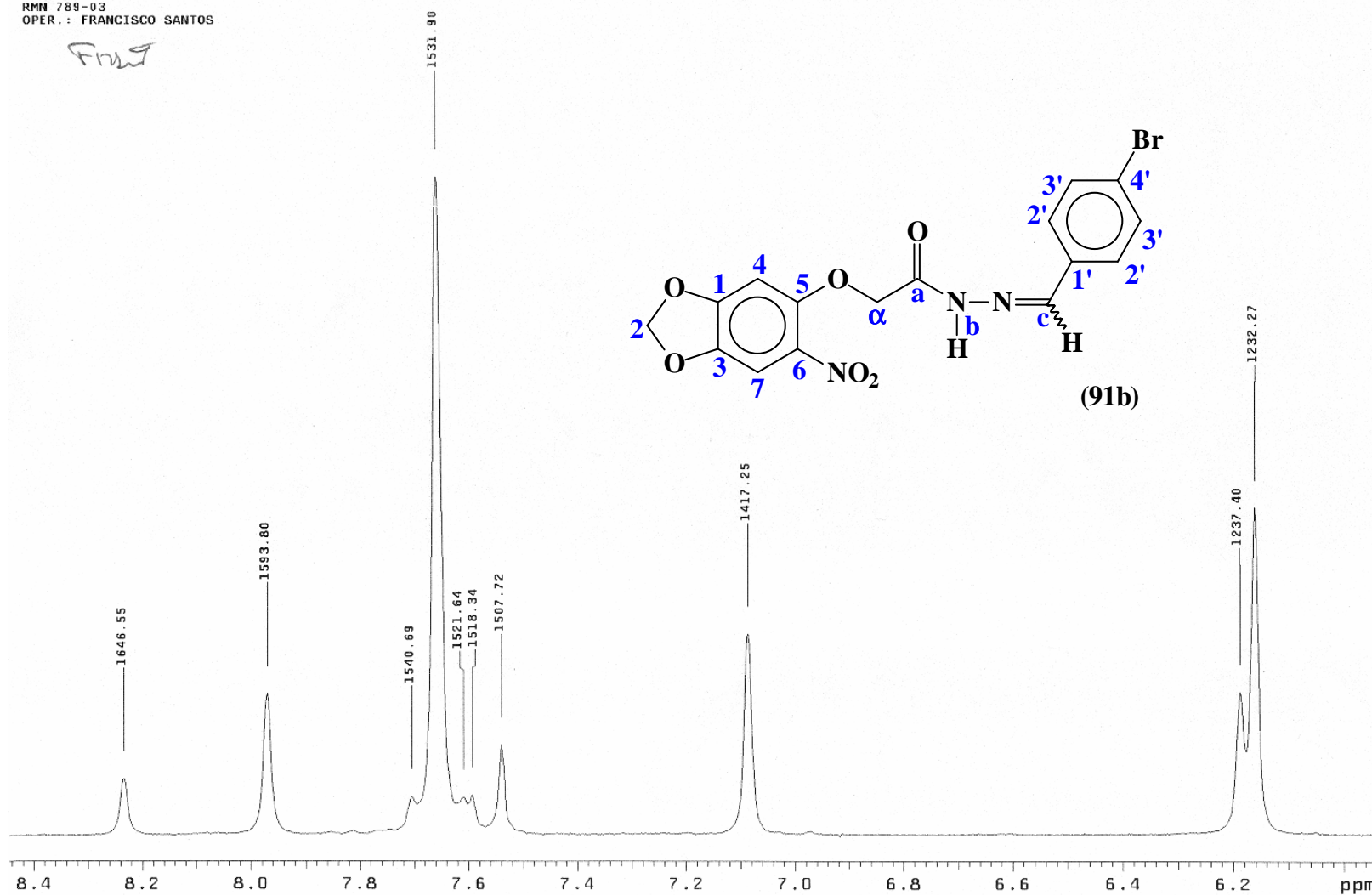
DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 2 minutes

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m
GEMINI-200 "nppn"

6.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Frnt



PULSE SEQUENCE
Pulse 82.7 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
48 repetitions

OBSERVE H1, 199.9739667

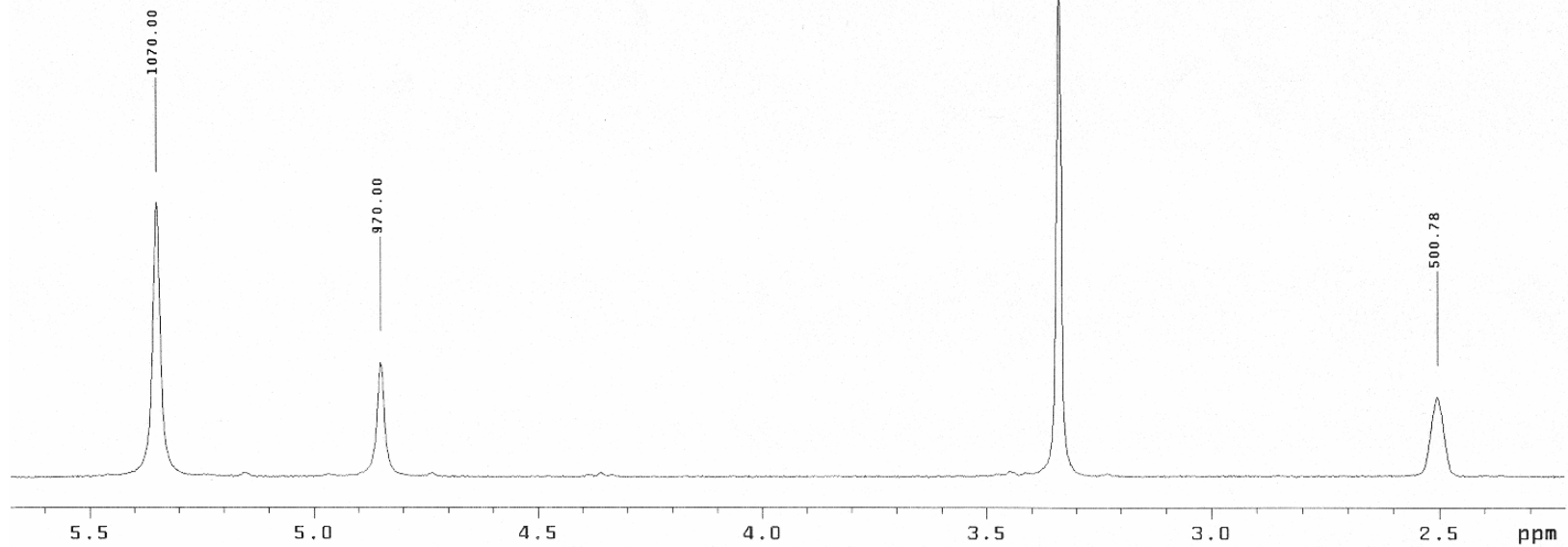
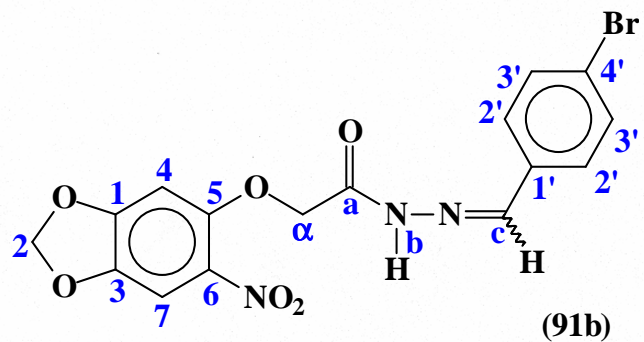
DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 2 minutes

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: dms
Ambient temperature
File: m
GEMINI-200 "nppn"

6.1.3 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS

F125



PULSE SEQUENCE
Pulse 82.7 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
48 repetitions

OBSERVE H1, 199.9739667

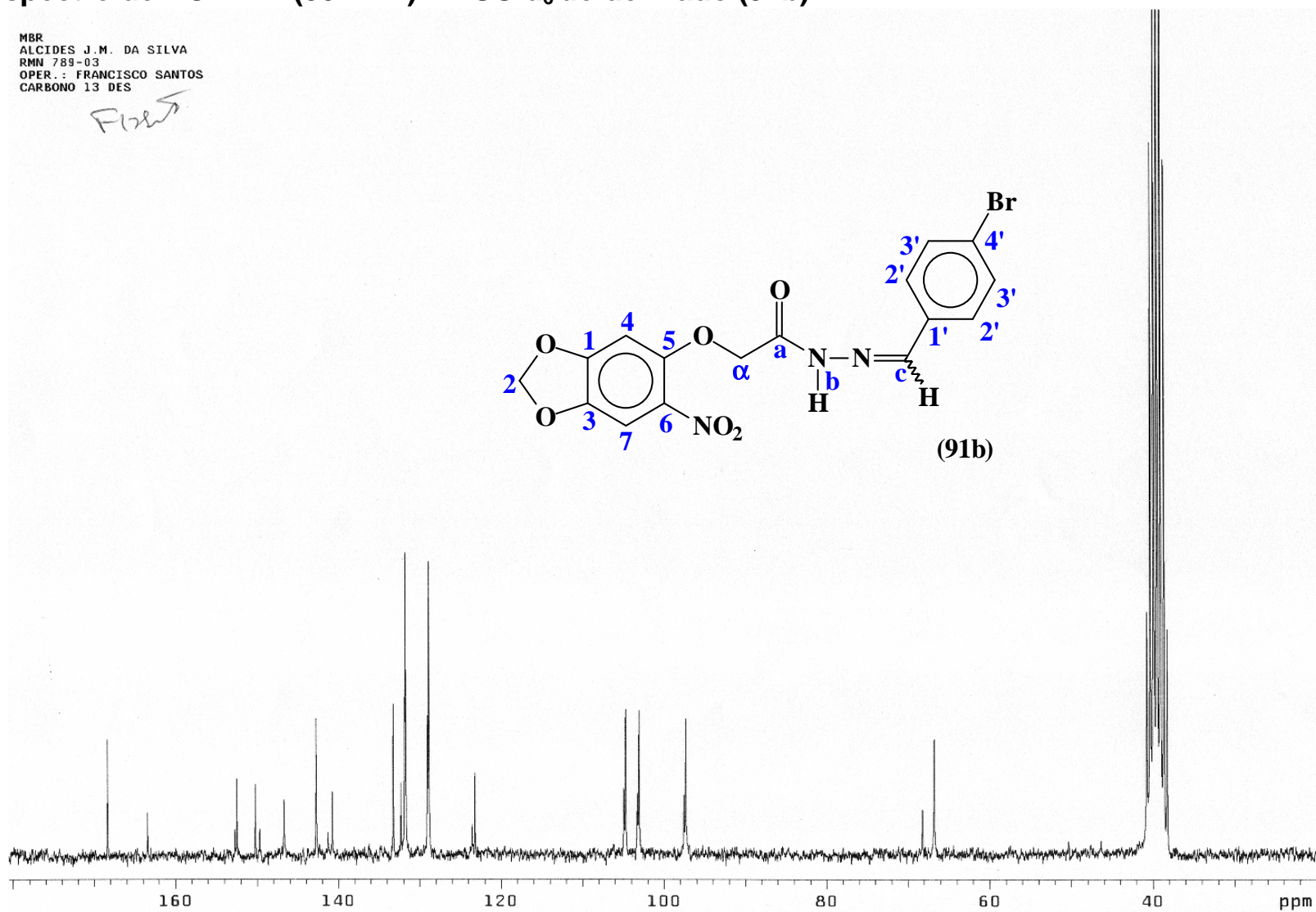
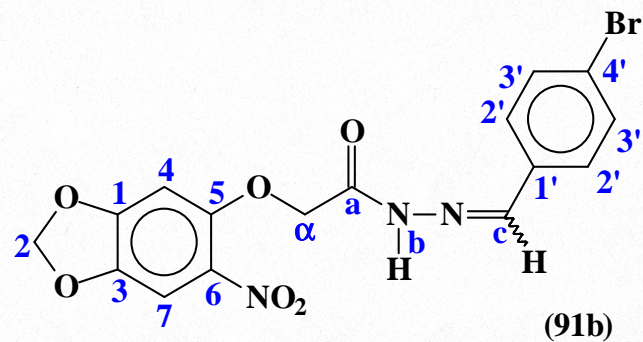
DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 2 minutes

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: dmsc
Ambient temperature
File: m
GEMINI-200 "nppn"

6.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

Flz



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
20000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

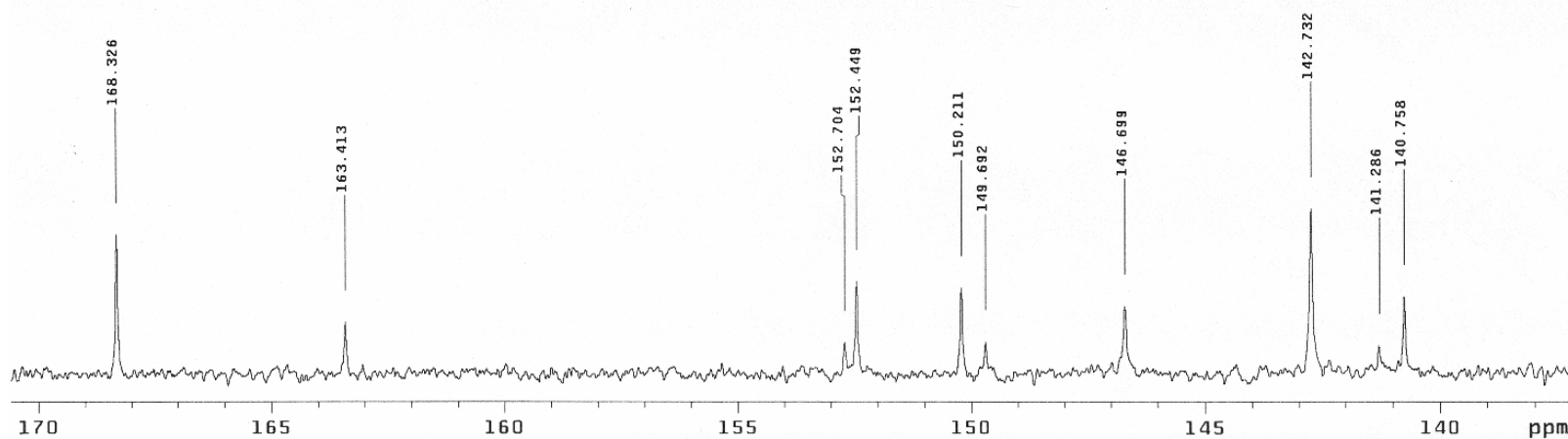
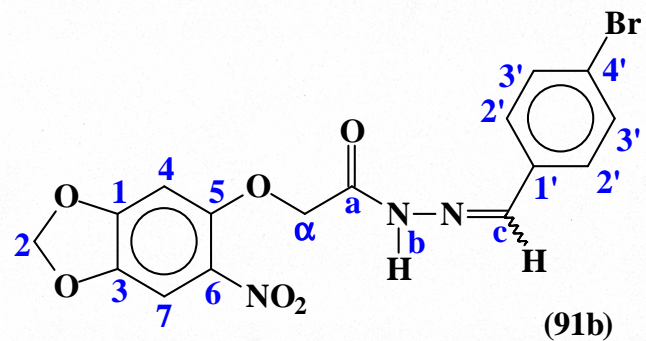
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 5.6 hours

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m

6.2.1 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

Final



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
20000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

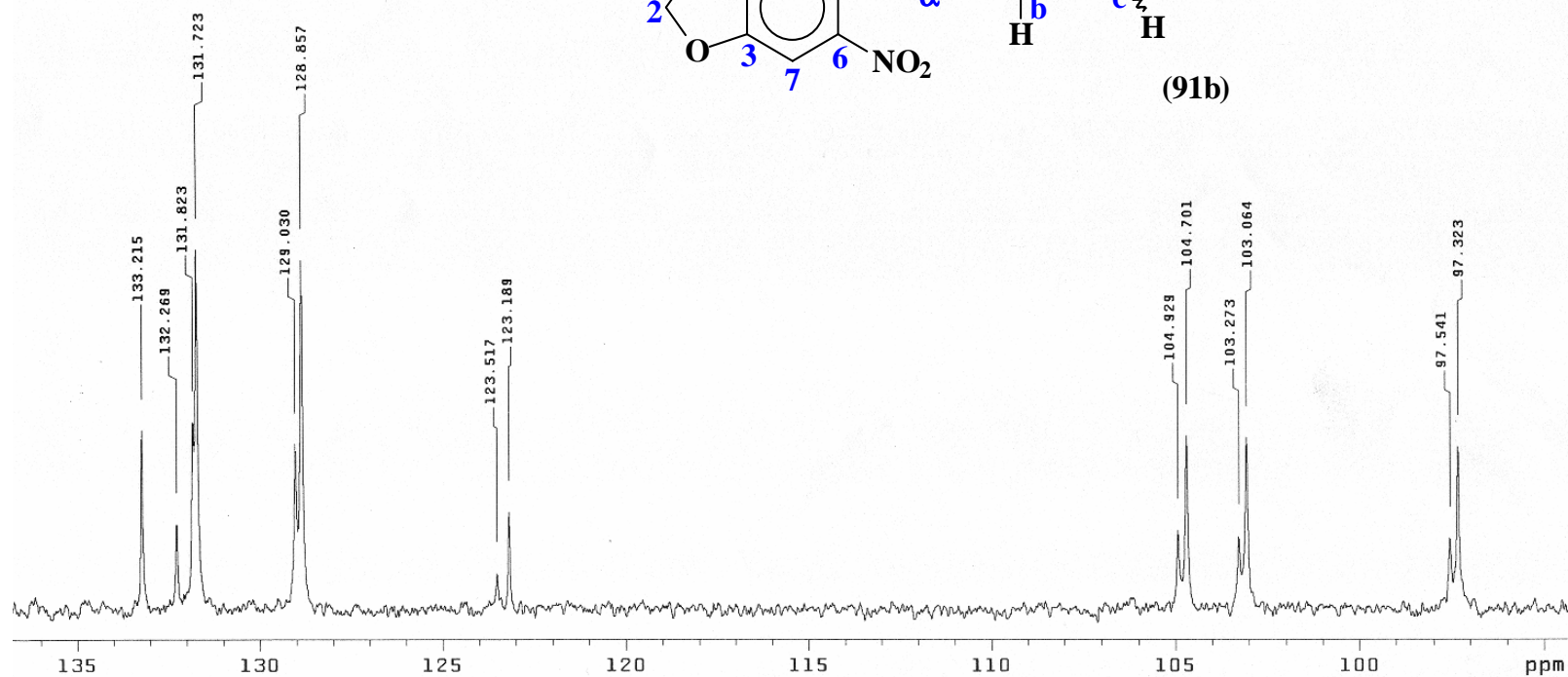
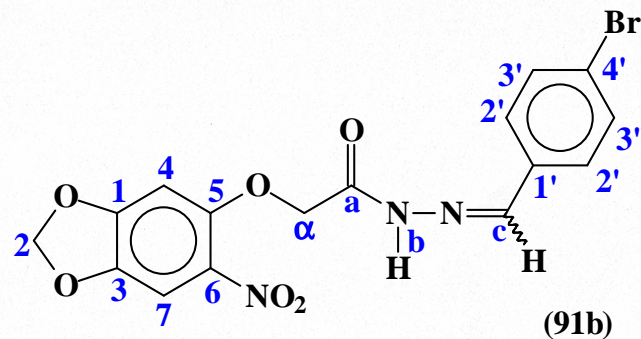
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 5.6 hours

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m

6.2.2 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

FMG



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
20000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

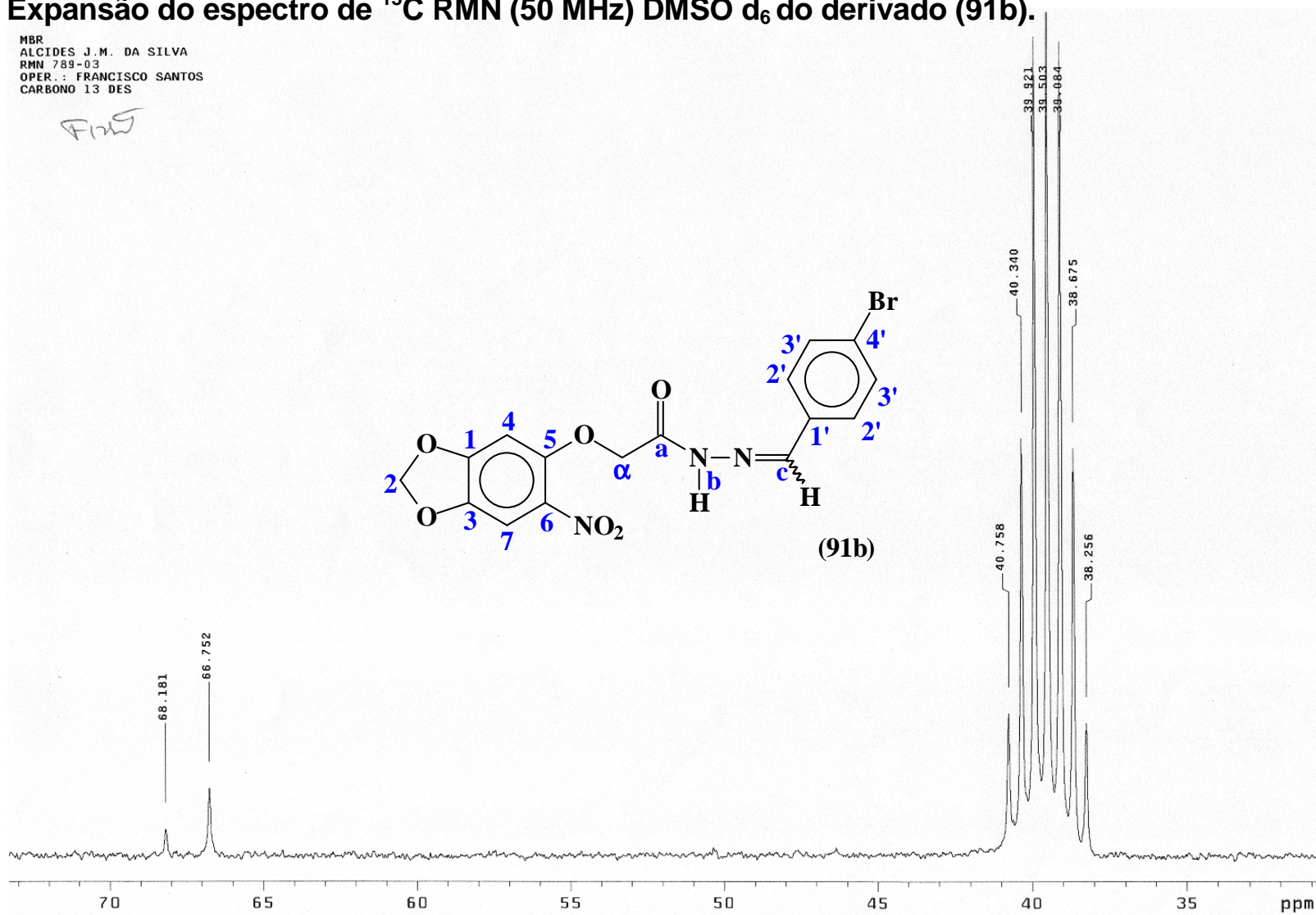
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 5.6 hours

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m

6.2.3 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J. M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES

FM5



PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
20000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

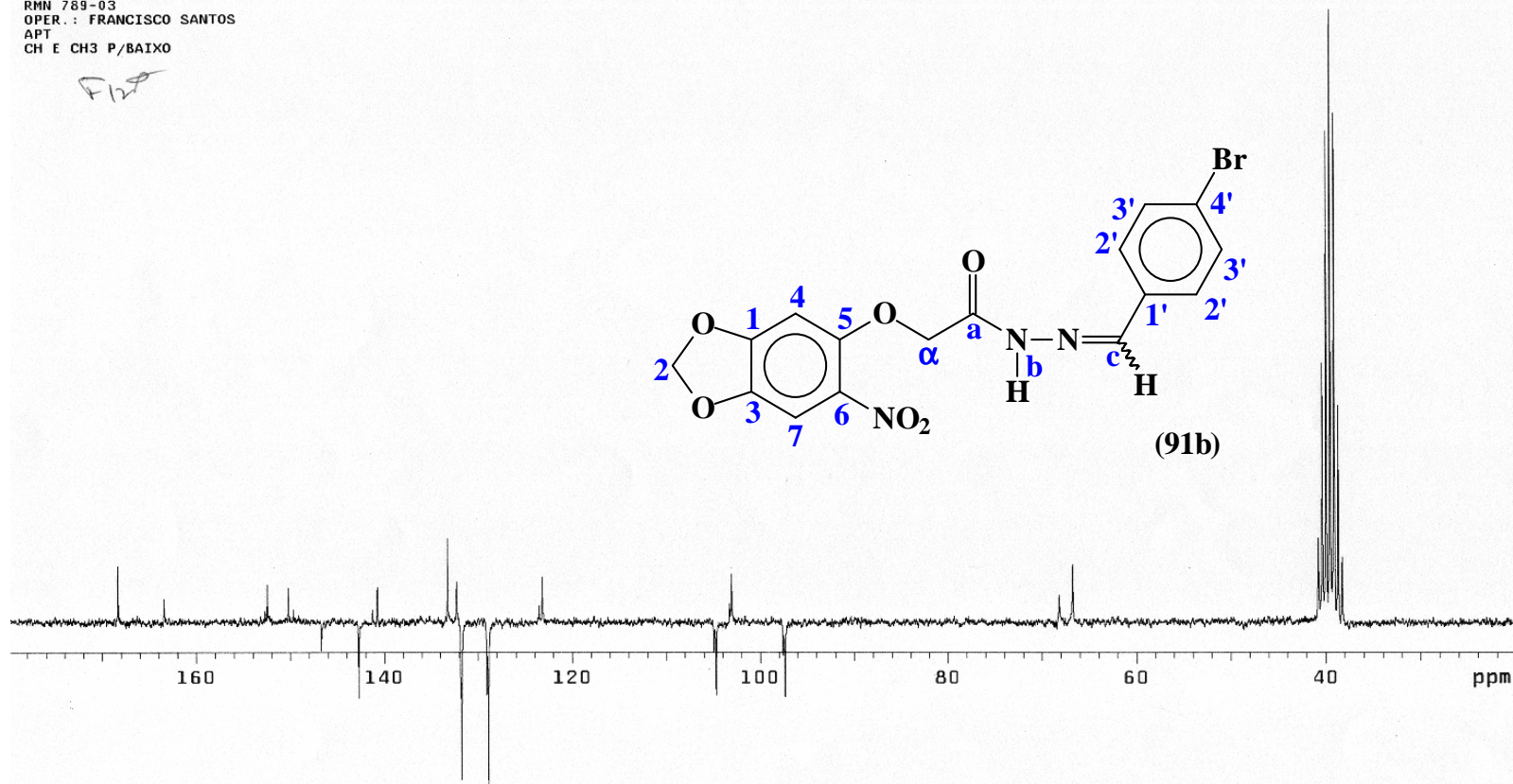
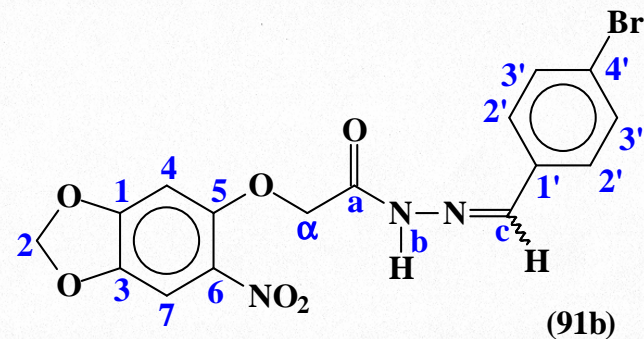
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 5.6 hours

MBR
ALCIDES J. M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: m

6.3 APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
 ALCIDES J.M. DA SILVA
 RMN 789-03
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO

Flw



PULSE SEQUENCE: apt
 1st pulse 180.0 degrees
 2nd pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.001 sec
 Width 14992.5 Hz
 24000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
 DECOUPLE H1, 199.9750061
 Power 10 dB
 on during acquisition

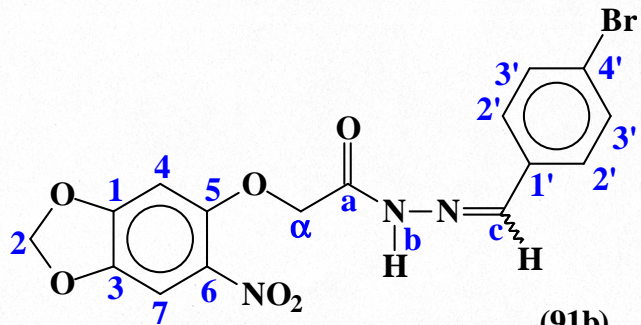
DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 6.7 hours

MBR
 ALCIDES J.M. DA SILVA
 RMN 789-03
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO
 Solvent: dms0
 Ambient temperature

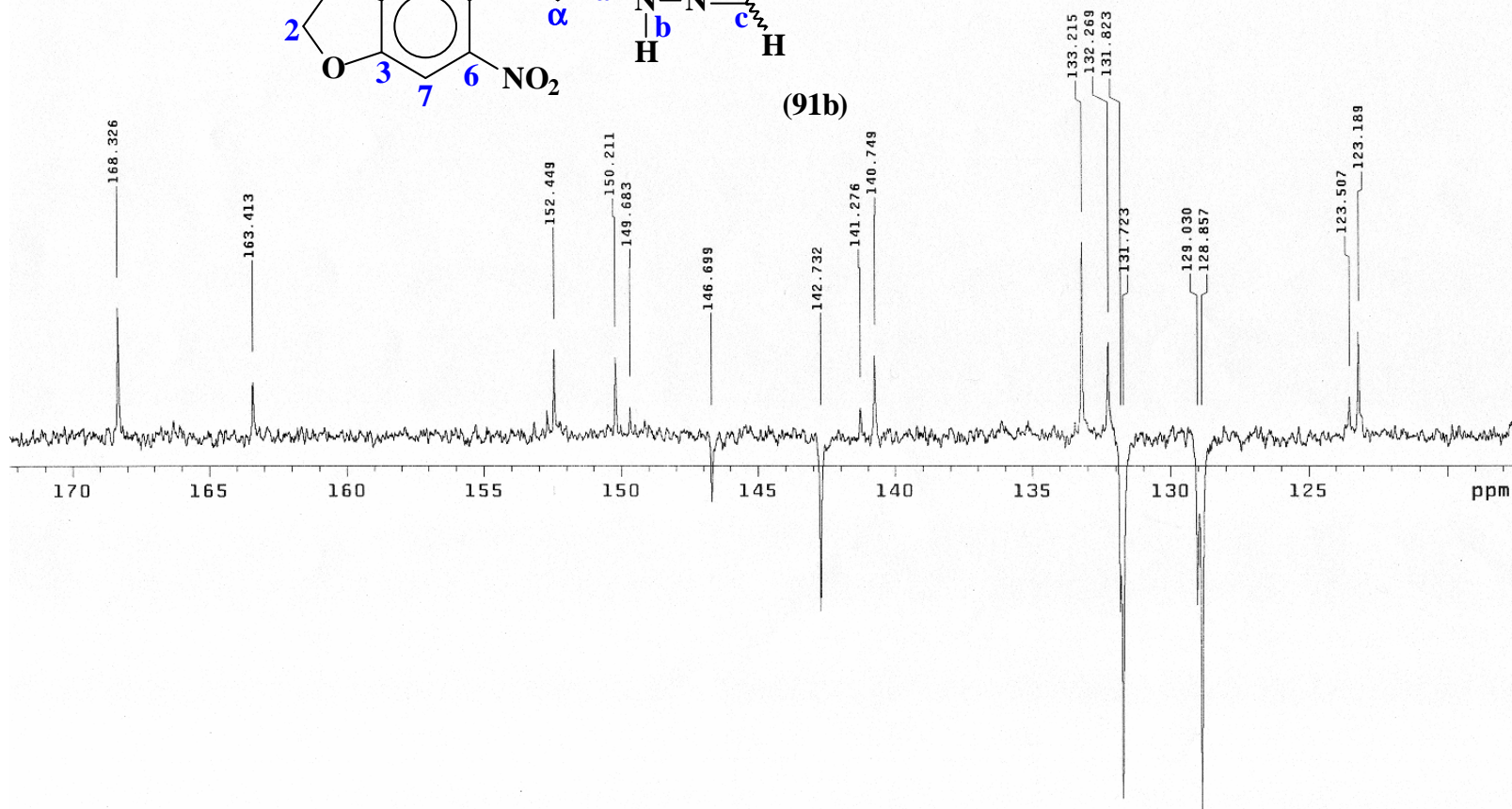
6.3.1 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J. M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO

Fig



(91b)



PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
24000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 10 dB
on during acquisition

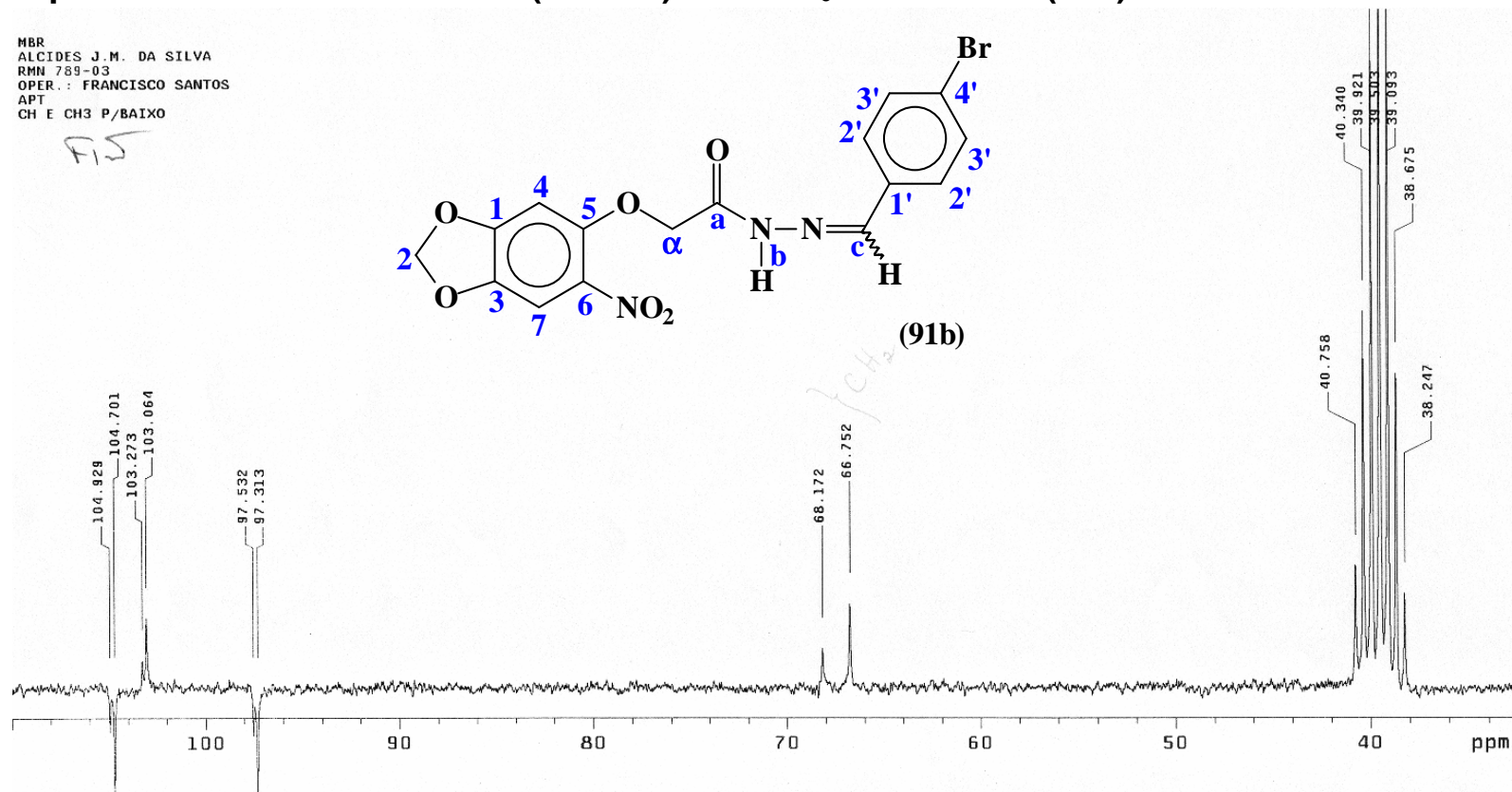
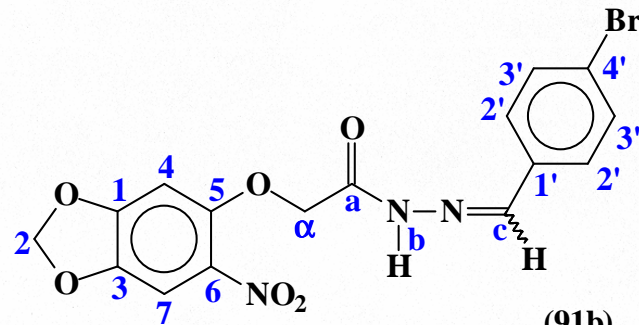
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 6.7 hours

MBR
ALCIDES J. M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO
Solvent: dms0
Ambient temperature

6.3.2 Expansão de APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91b).

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO

FS



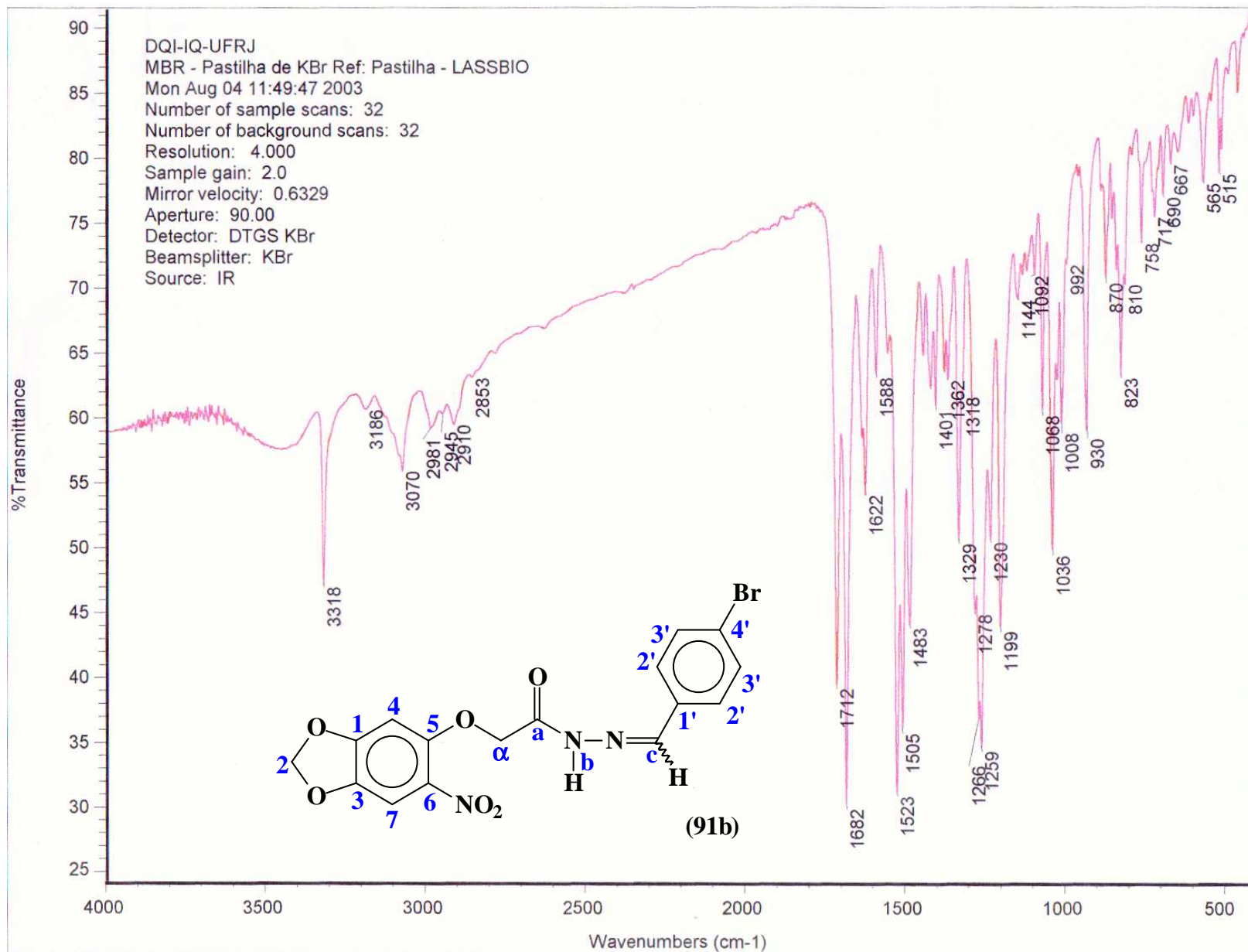
PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
24000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840127
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 10 dB
on during acquisition

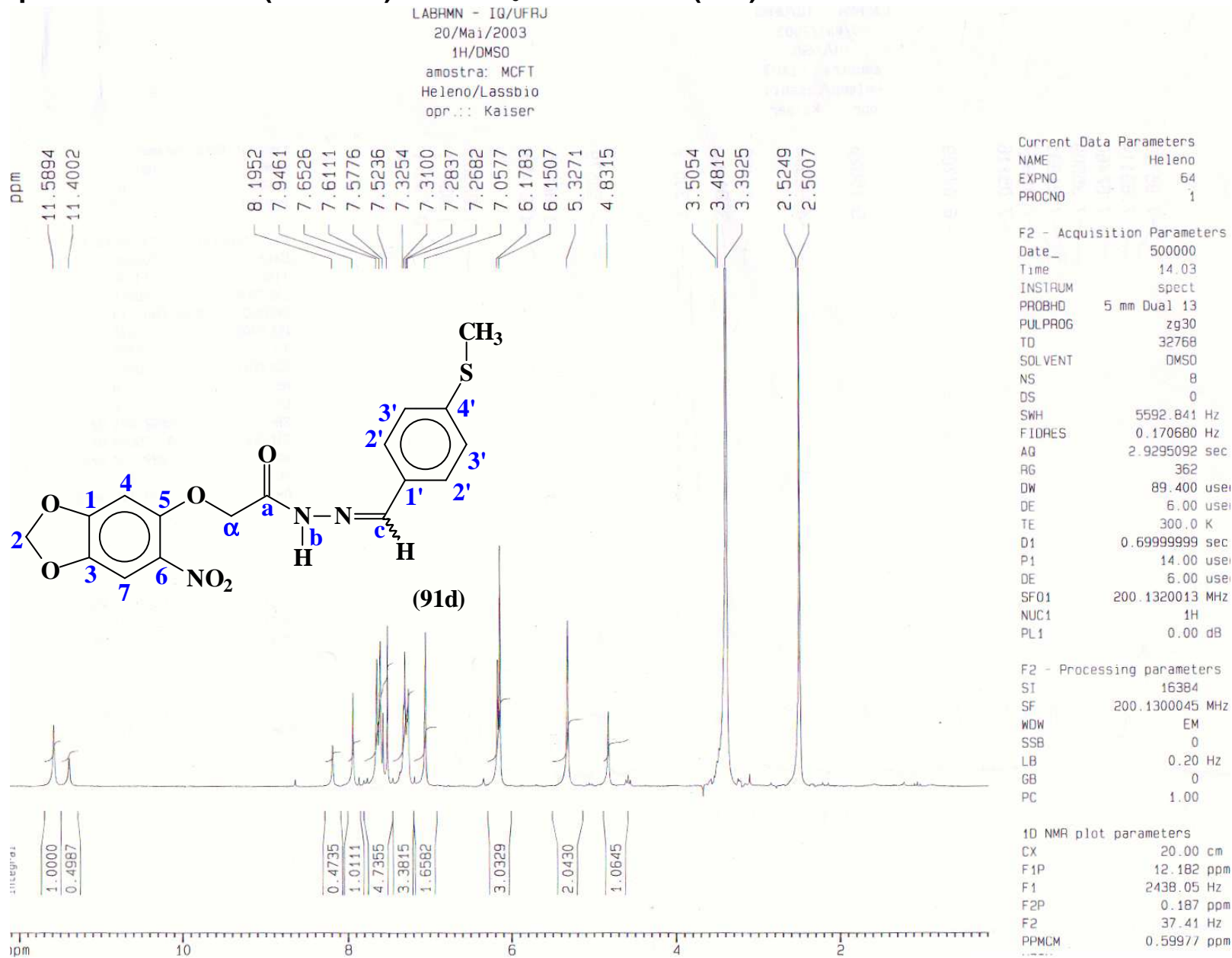
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 65536
Total time 6.7 hours

MBR
ALCIDES J.M. DA SILVA
RMN 789-03
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO
Solvent: dms
Ambient temperature

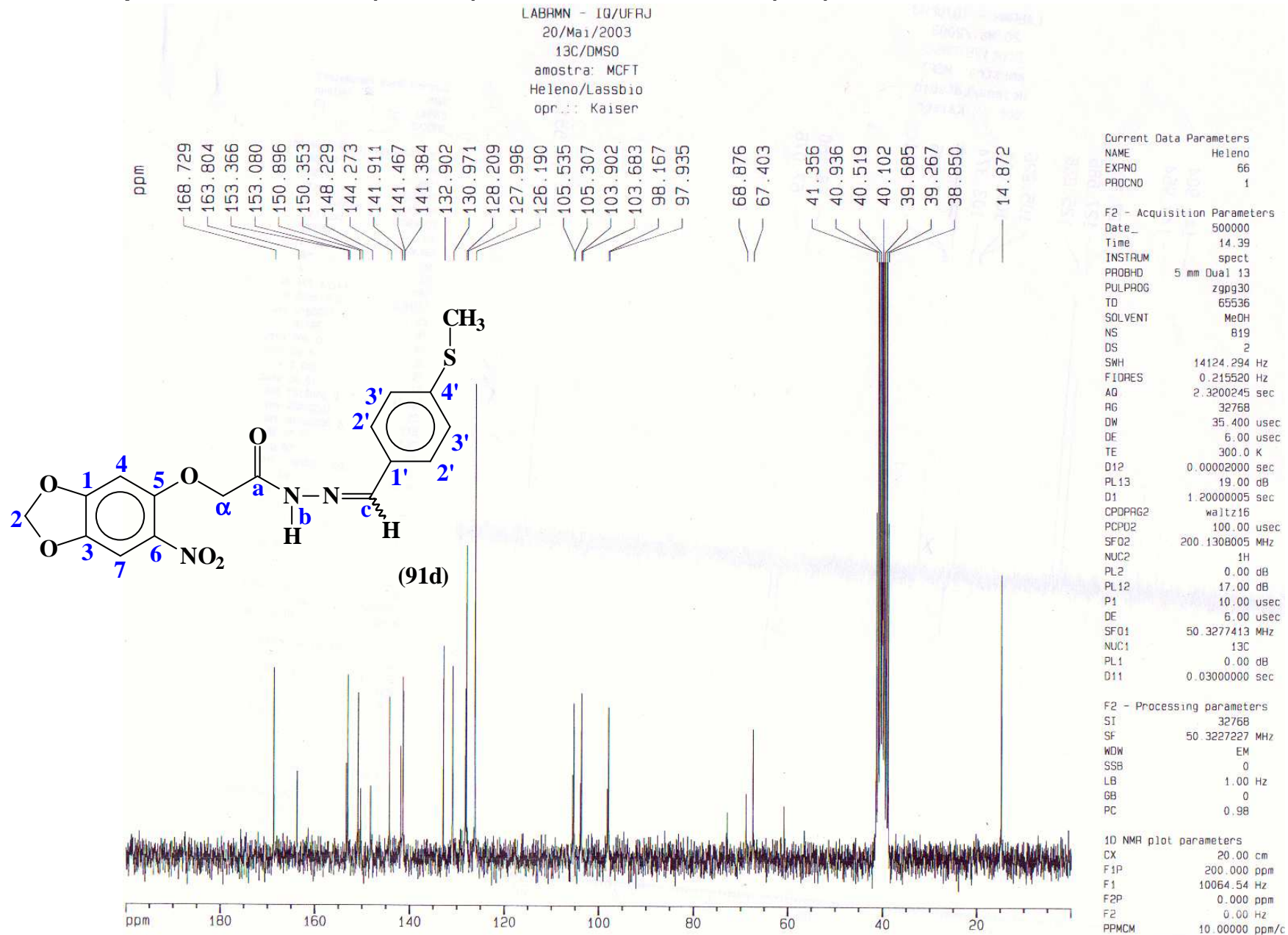
6.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91b).



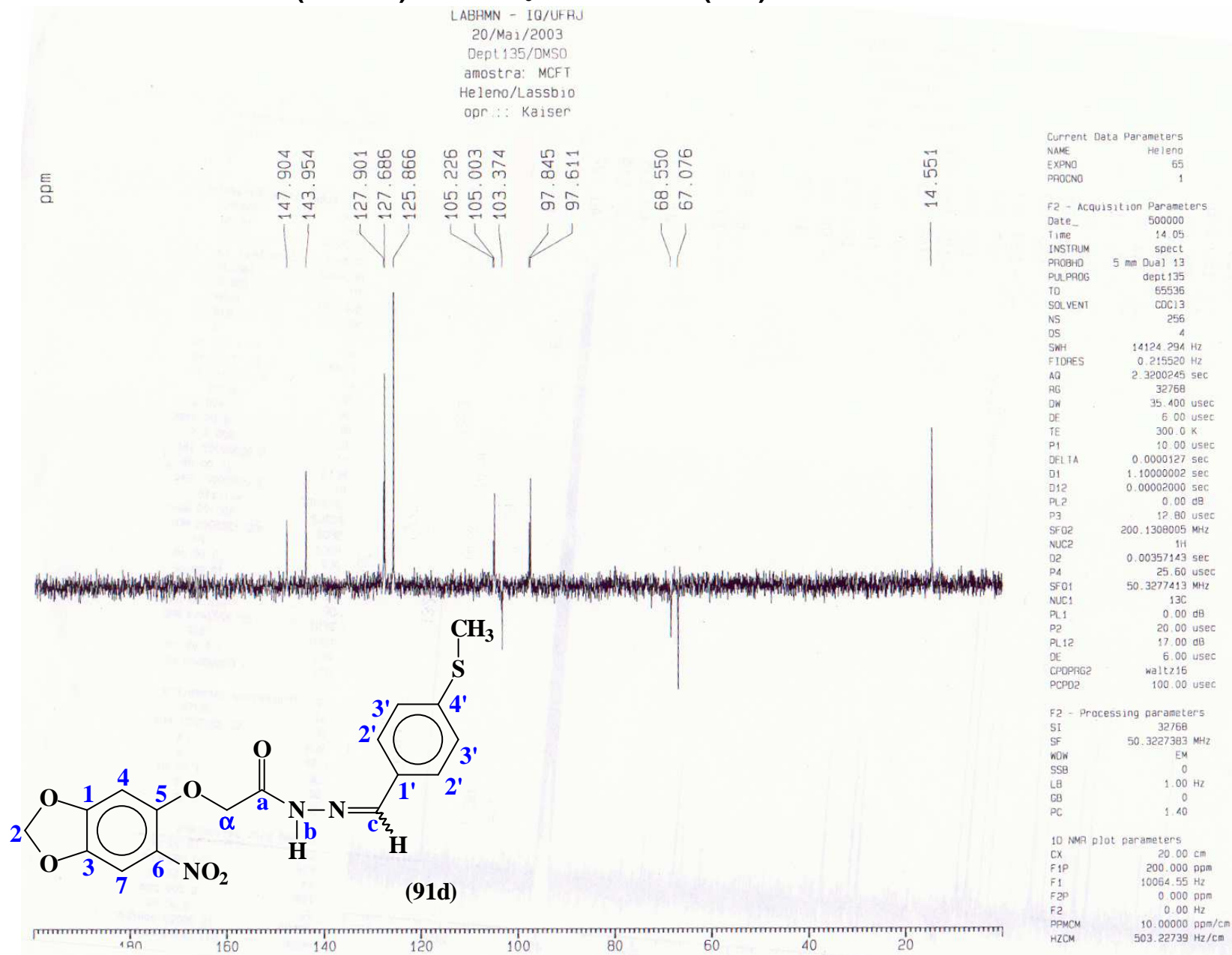
7.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91d).



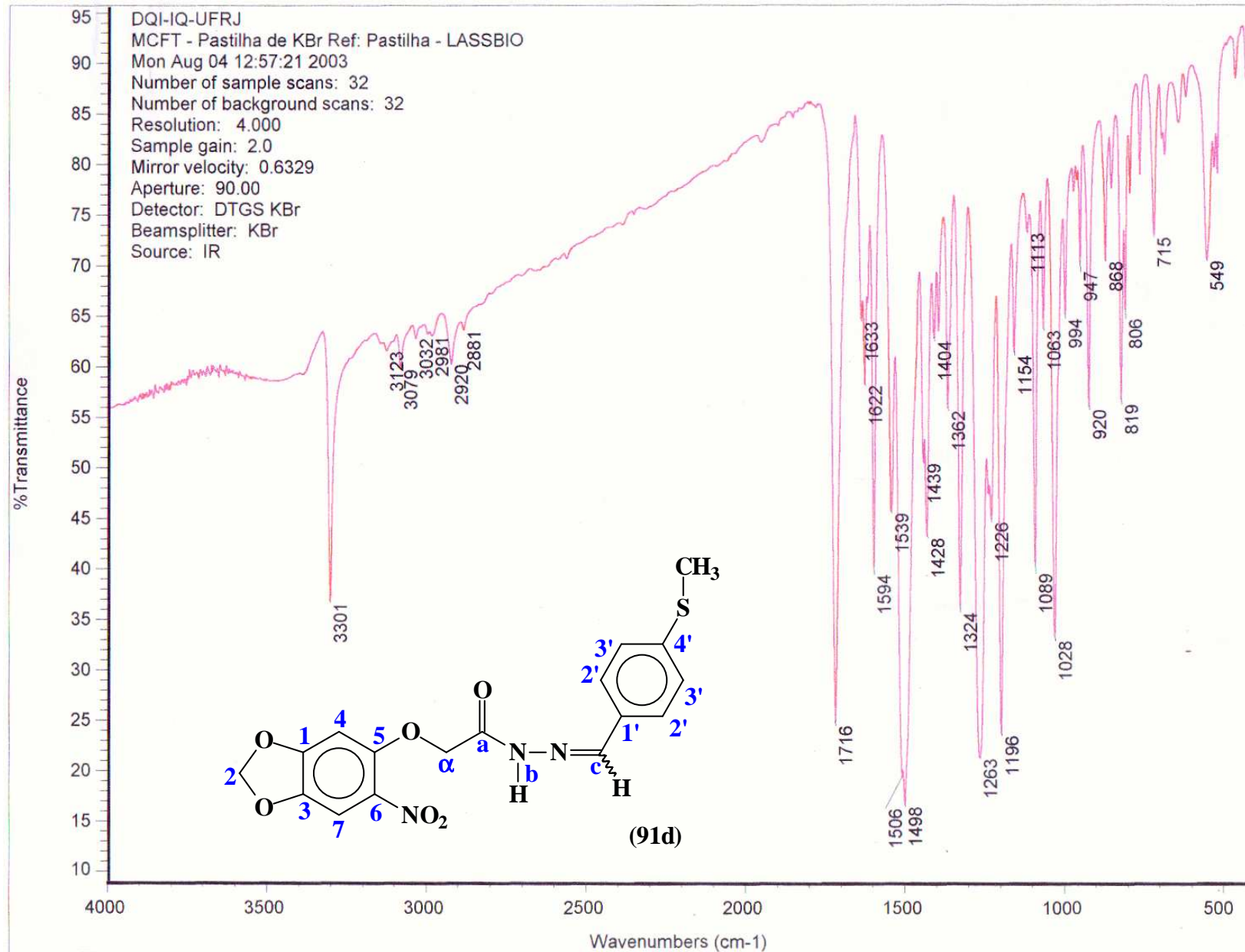
7.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91d).



7.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91d).

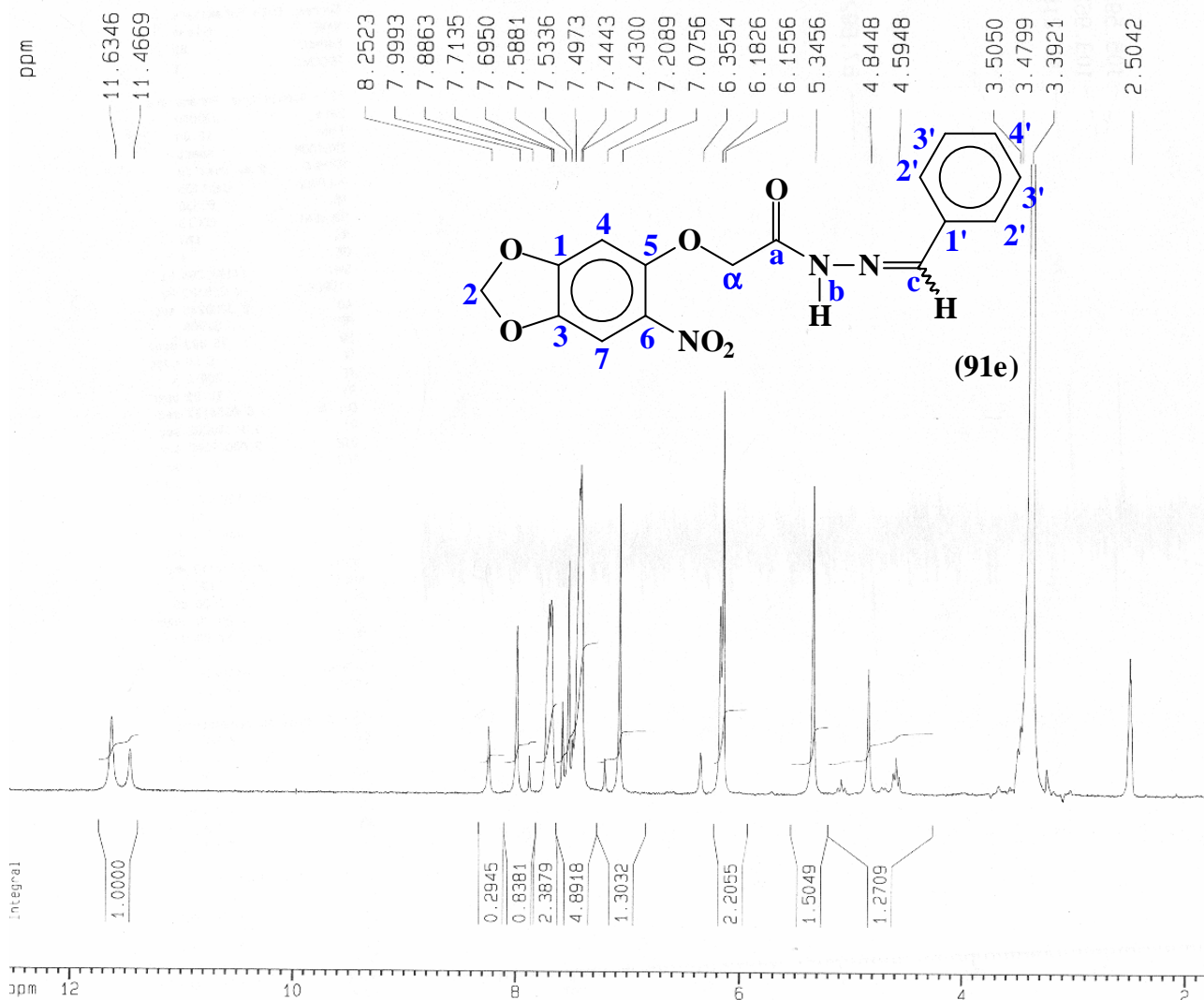


7.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91d).



8.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91e).

LABRMN-IQ/UFRJ
 27/JUN/2003 RMN 1H/DMSO
 amostra: MBZ Heleno/LASSBIO
 opr.: Kaiser



Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 88
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 12.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300045 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 12.562 ppm
 F1 2513.97 Hz
 F2P 1.798 ppm
 F2 359.84 Hz
 PPMCM 0.53818 ppm/t
 H7CM 107.70667 Hz/ct

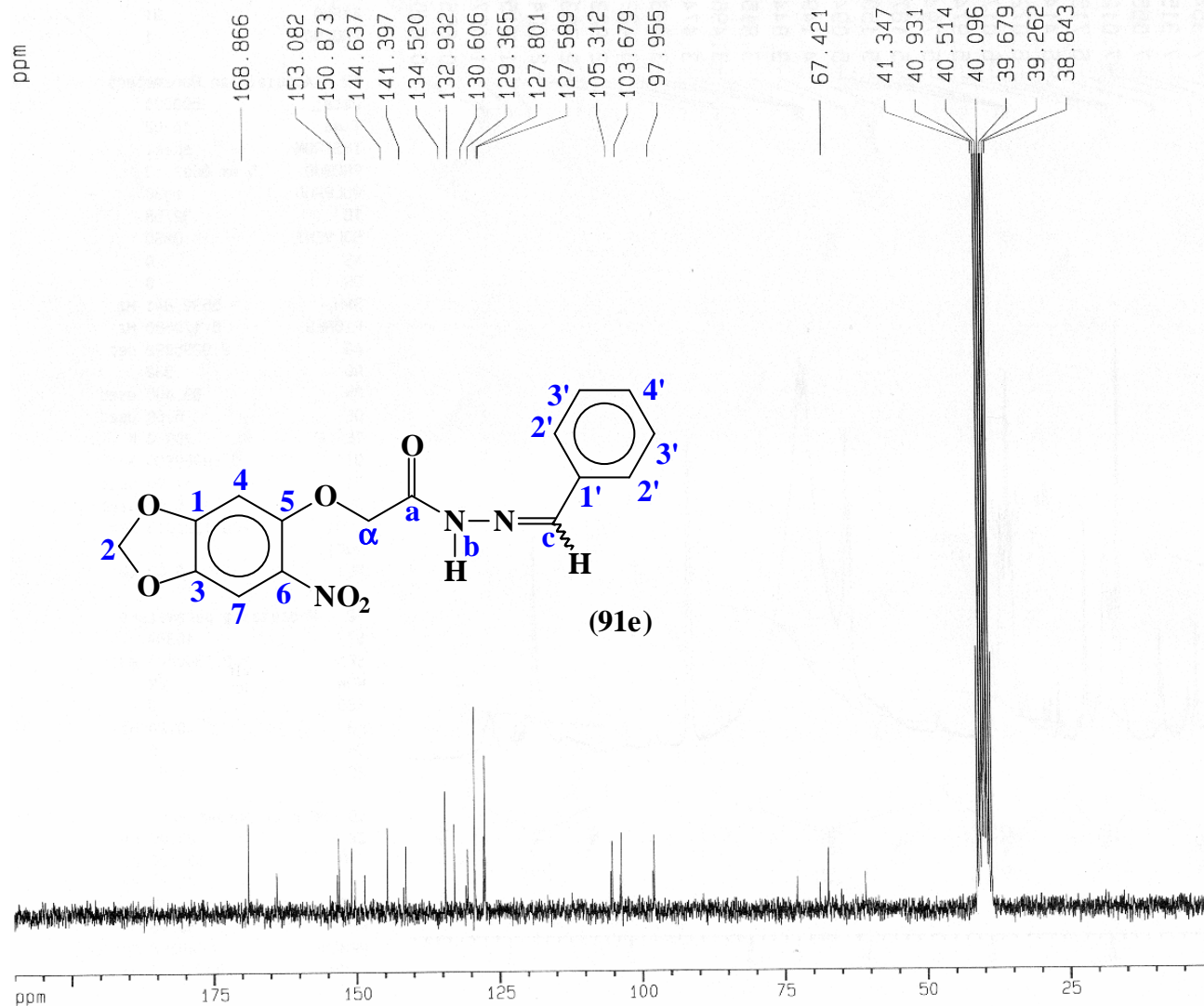
8.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91e).

LABRMN-IQ/UFRJ

27/JUN/2003 RMN 13C/DMSO

amostra: MBZ Heleno/LASSBIO

opr.: Kaiser



Current Data Parameters

NAME Heleno
EXPNO 30
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 13.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1024
DS 2
SWH 14124.294 Hz
FIDRES 0.215520 Hz
AQ 2.3200245 sec
RG 32768
DW 35.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.00002000 sec
PL13 19.00 dB
D1 1.20000005 sec
CPOPRG2 waltz16
PCPD2 100.00 usec
SF02 200.1308005 MHz
NUC2 1H
PL2 0.00 dB
PL12 17.00 dB
P1 10.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 50.3277413 MHz
NUC1 13C
PL1 0.00 dB
D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters

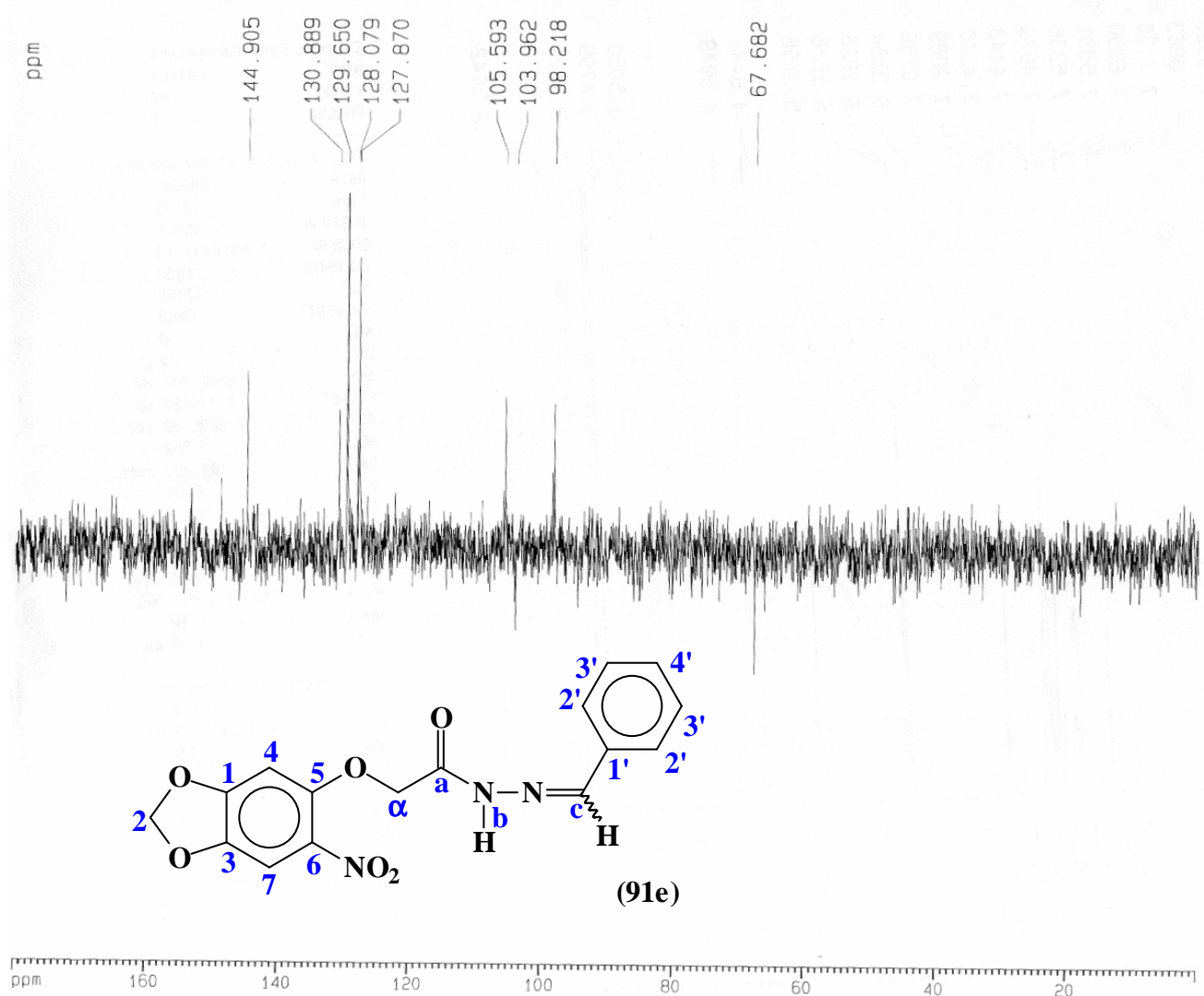
SI 32768
SF 50.3227227 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 0.98

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm
F1P 210.000 ppm
F1 10567.77 Hz
F2P 0.000 ppm
F2 0.00 Hz
PPMCM 10.50000 ppm/cm
HZCM 528.38861 Hz/cm

8.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91e).

LABRMN-IQ/UFRJ
 27/JUN/2003 DEPT135/DMSO
 amostra: MBZ Heleno/LASSBIO
 opr.: Kaiser



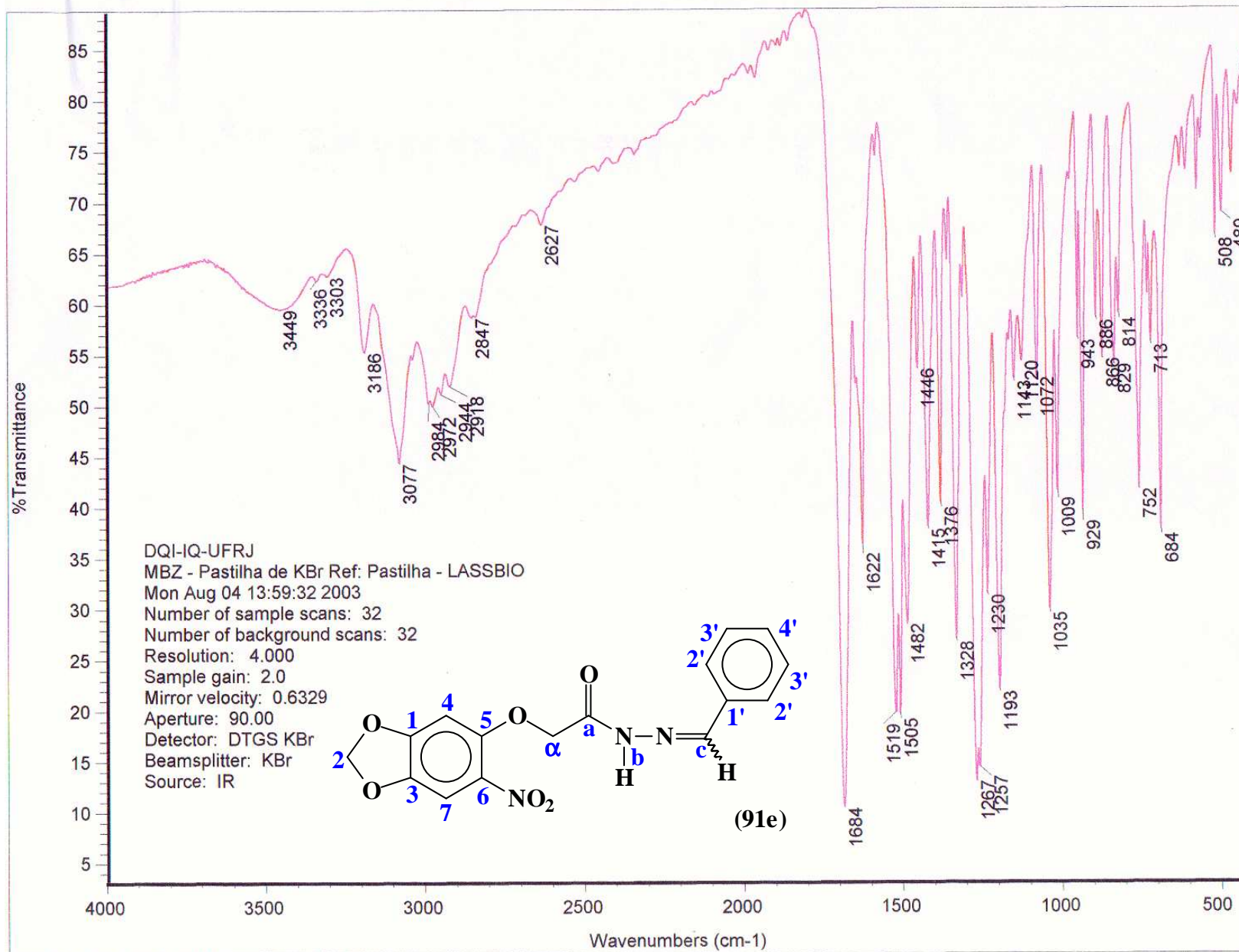
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 89
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 12.08
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.0002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 13C
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SFO1 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz15
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3277082 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 2.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

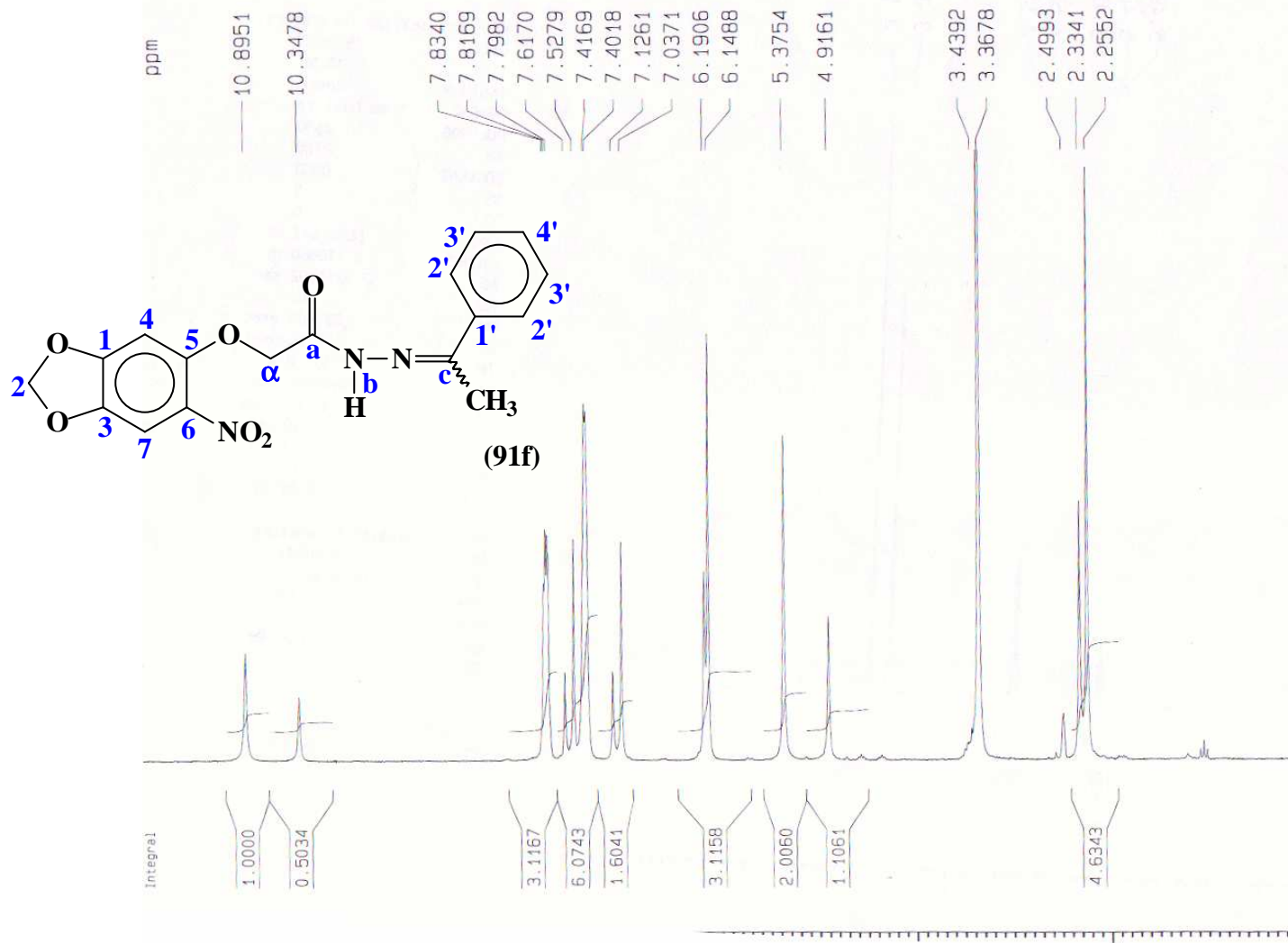
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 180.000 ppm
 F1 9058.09 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 9.00000 ppm/cm
 HZCM 452.90436 Hz/cm

8.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91e).



9.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91f).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 1H/DMSO - 29/AGO/2003
 amostra: MAC/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 130
 PROCNO 1

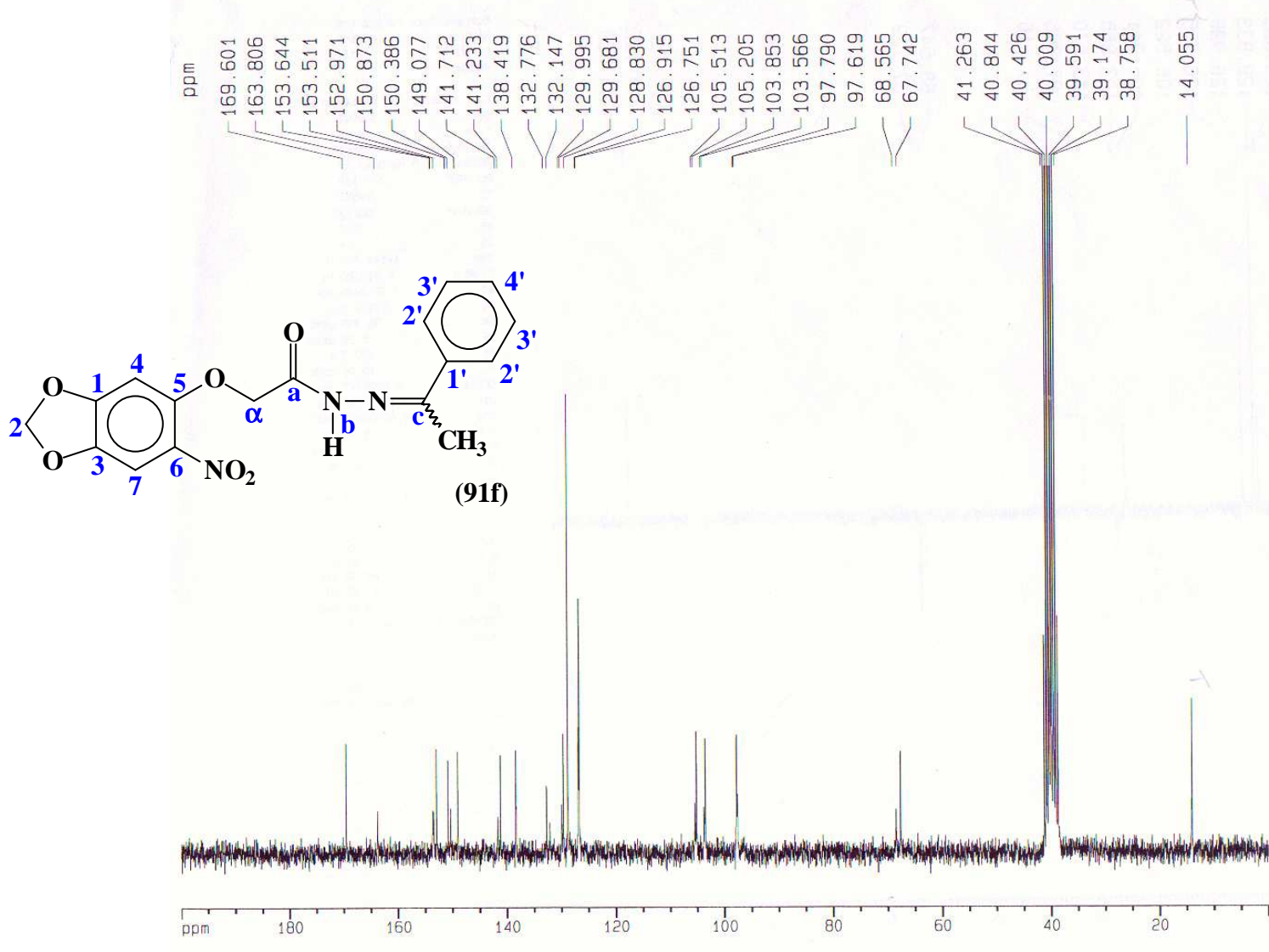
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.22
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300051 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 11.947 ppm
 F1 2391.03 Hz
 F2P 0.044 ppm
 F2 8.89 Hz
 PPMCM 0.59515 ppm/cm
 119 10680 Hz/cm

9.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91f).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 ^{13}C /DMSO - 29/AGO/2003
 amostra: MAC/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 132
 PROCNO 1

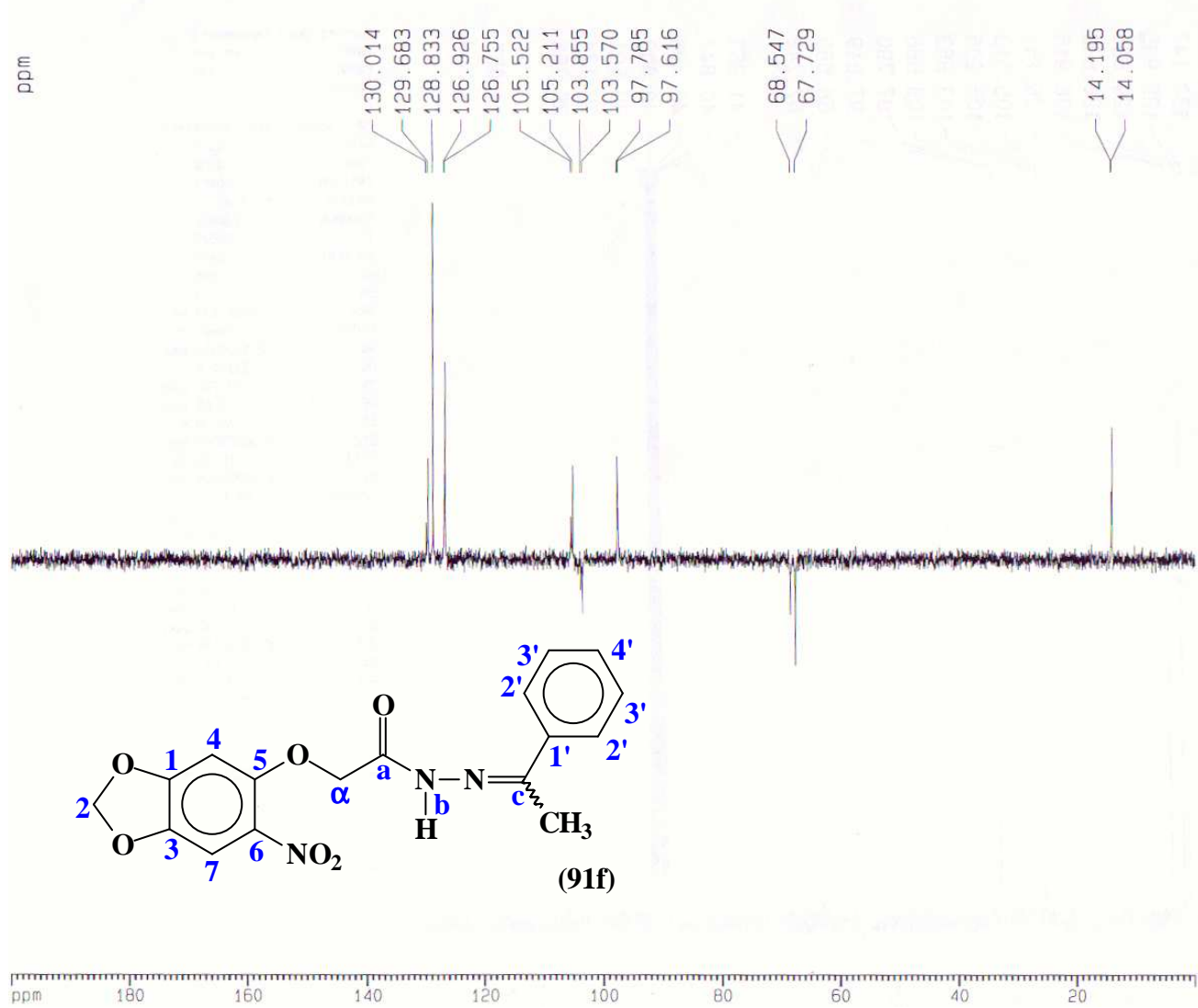
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 15 50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 995
 DS 2
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 23170.5
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 ^1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3282445 MHz
 NUC1 ^{13}C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

9.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91f).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/DMSO - 29/AGO/2003
 amostra: MAC/Helena/LASSBIO



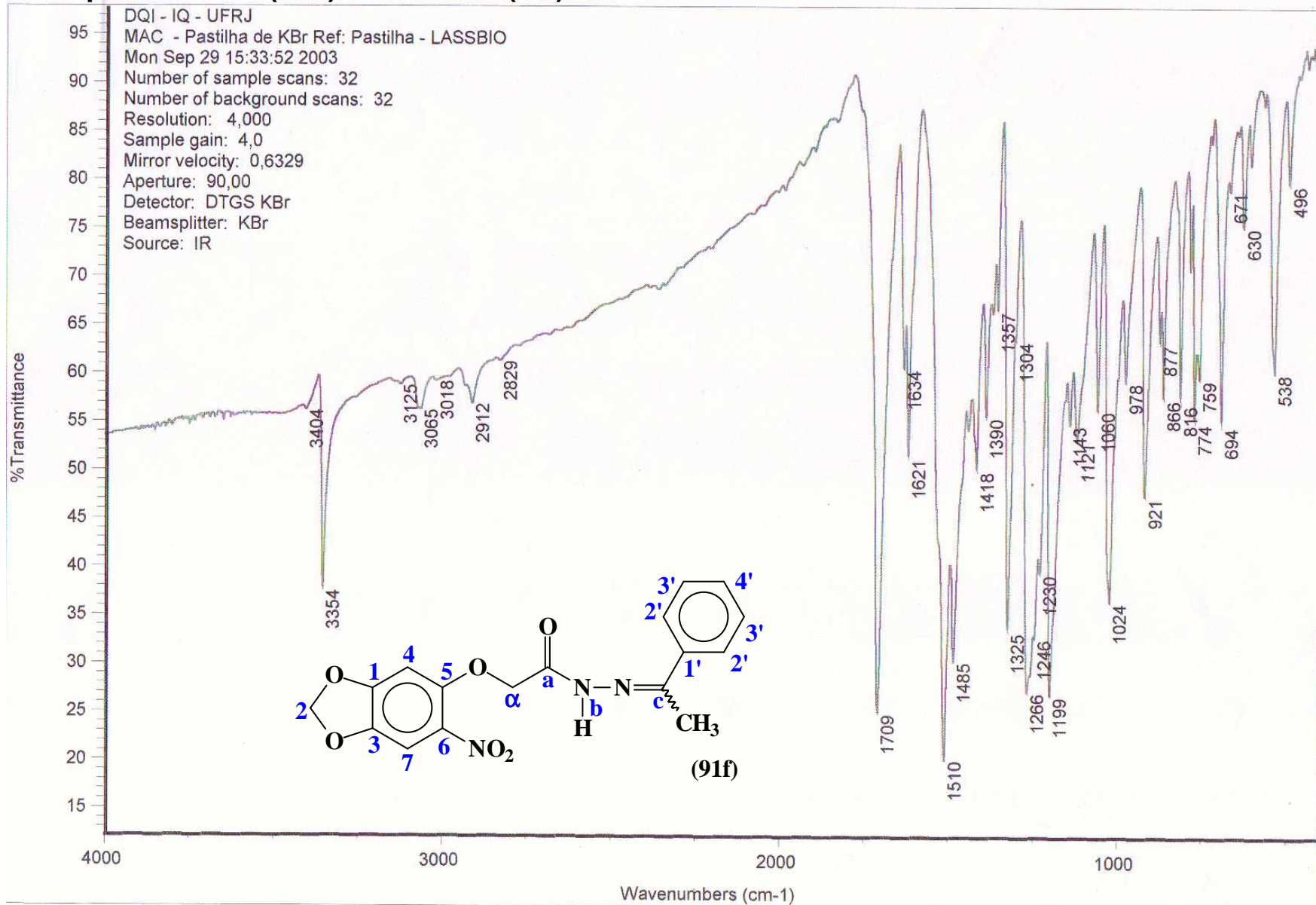
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 131
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 512
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 131
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDN EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

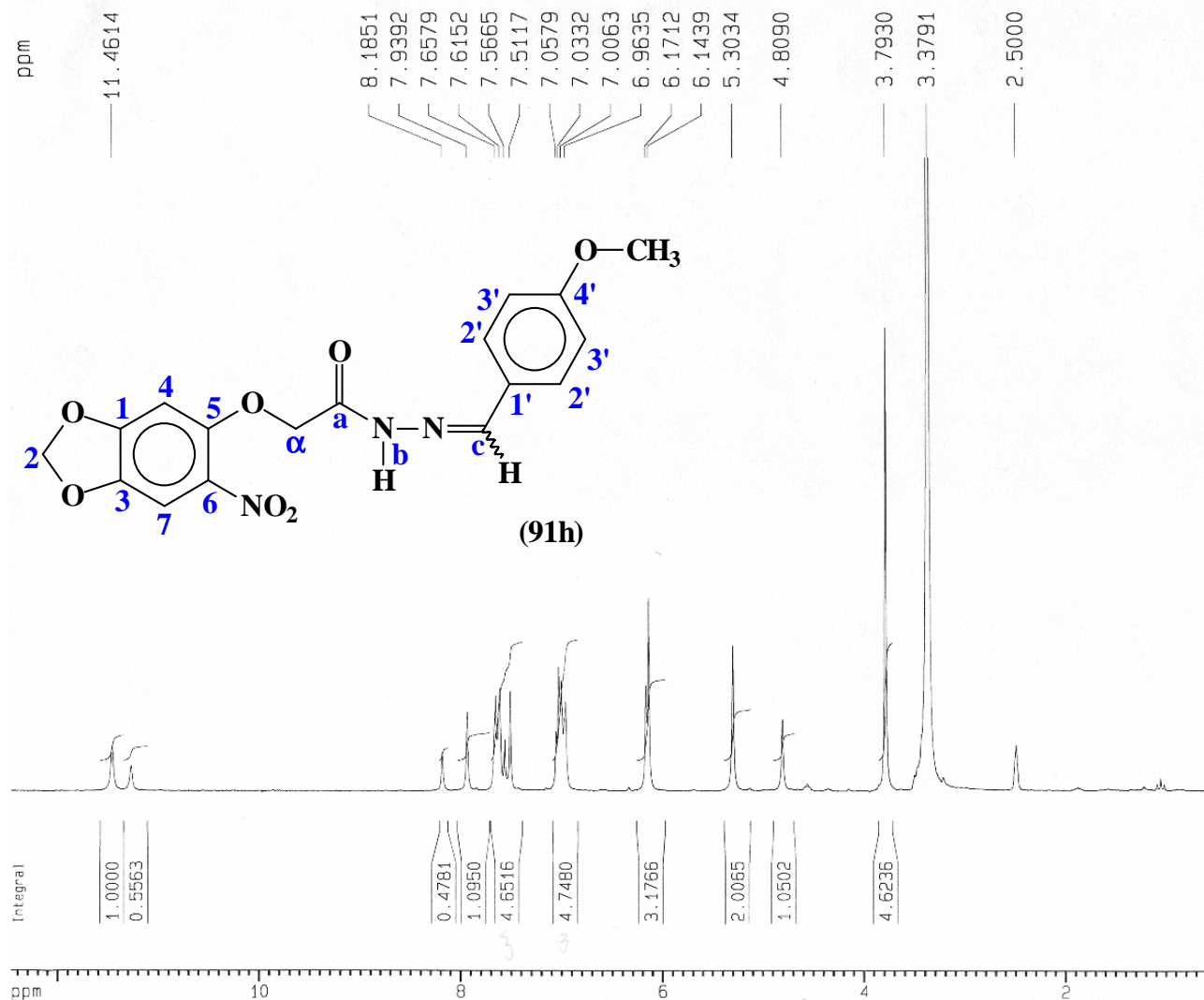
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

9.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91f).



10.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91h).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 1H/DMSO - 01/SET/2003
 amostra: MET/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 136
 PROCNO 1

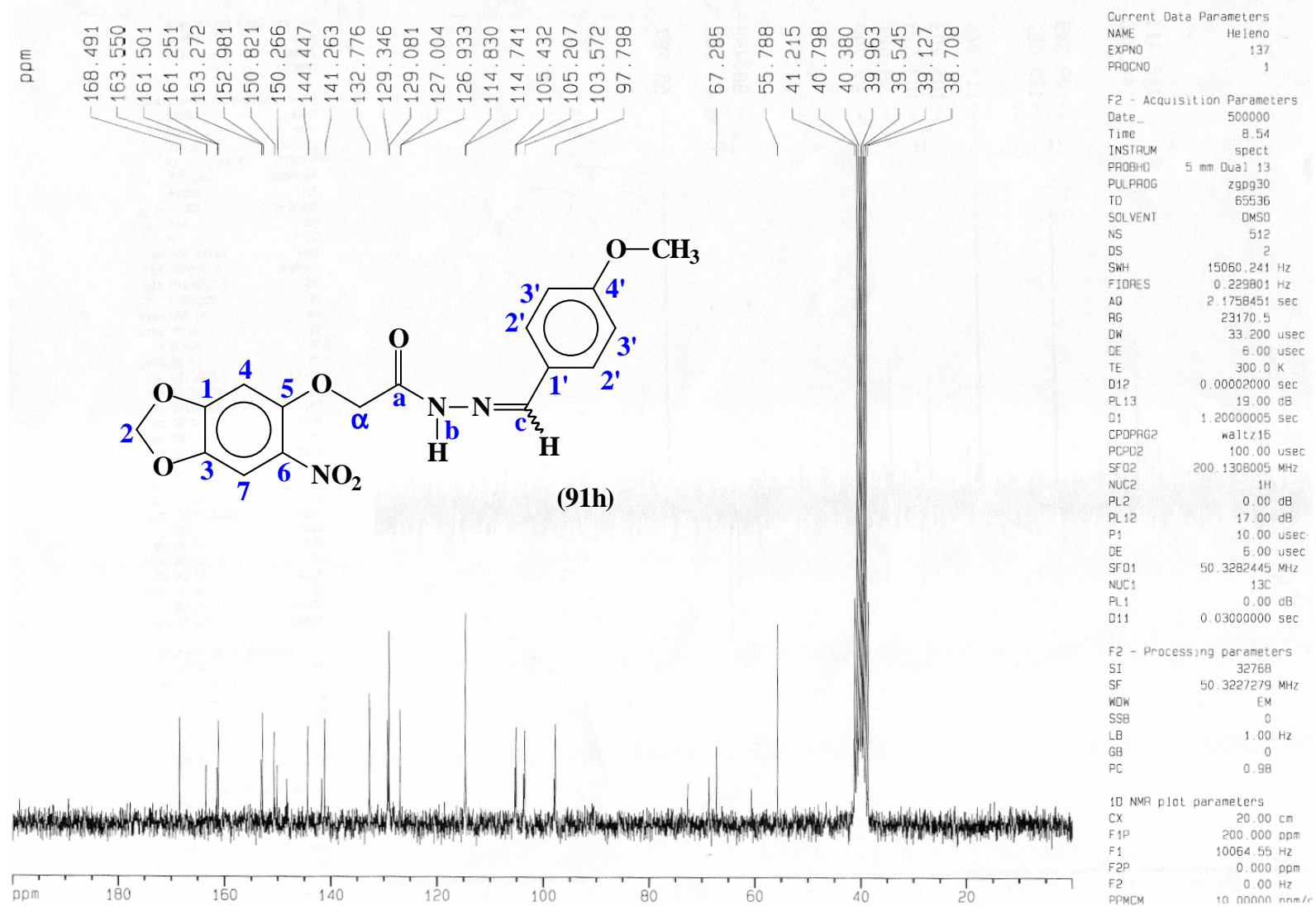
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 8.53
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300051 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 12.465 ppm
 F1 2494.60 Hz
 F2P 0.497 ppm
 F2 99.52 Hz
 PPMCM 0.59838 ppm/cm
 HZCM 119.75413 Hz/cm

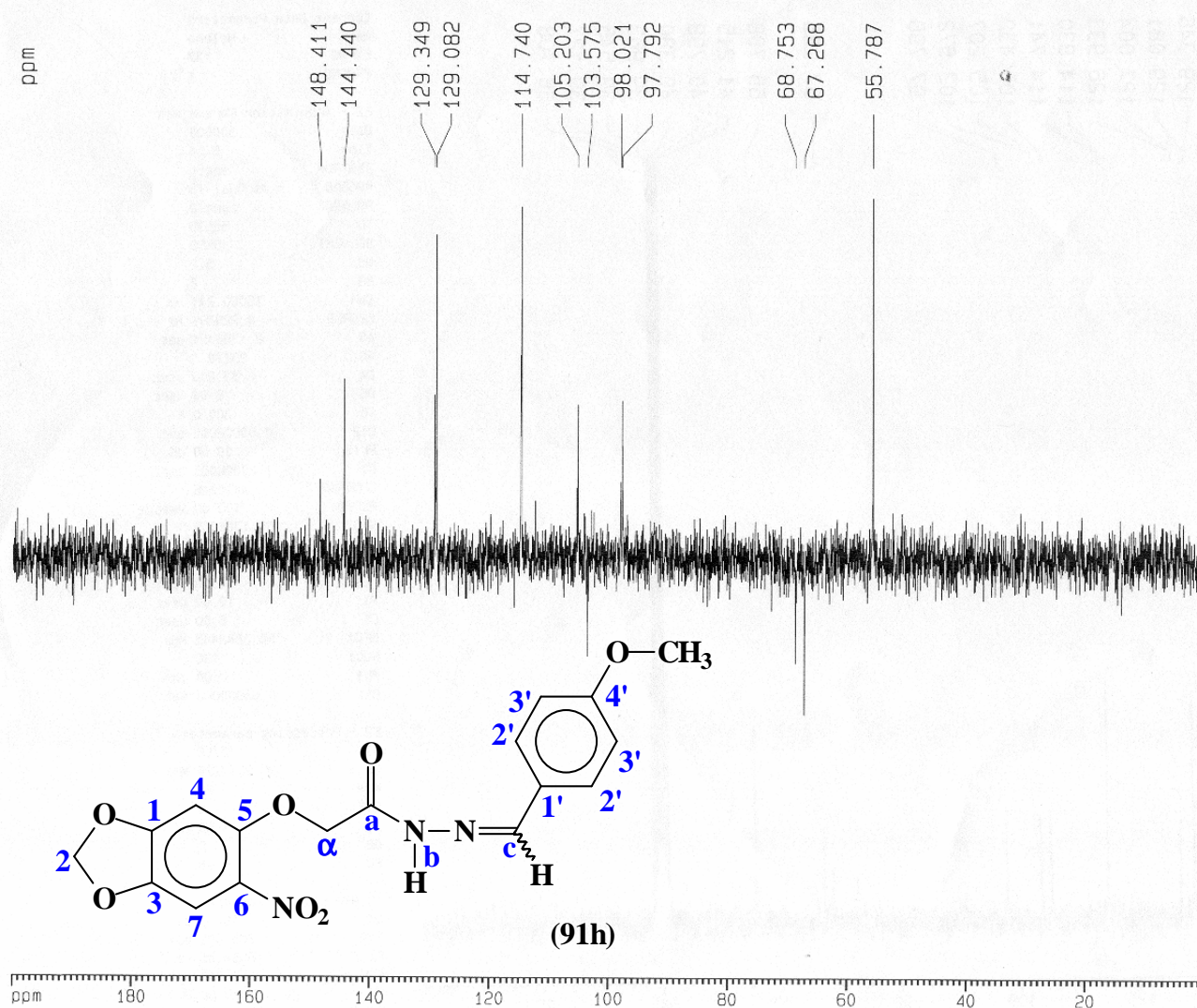
10.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91h).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/DMSO - 01/SET/2003
 amostra: MET/Helena/LASSBIO



10.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91h).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/DMSO - 01/SET/2003
 amostra: MET/Helena/LASSBIO



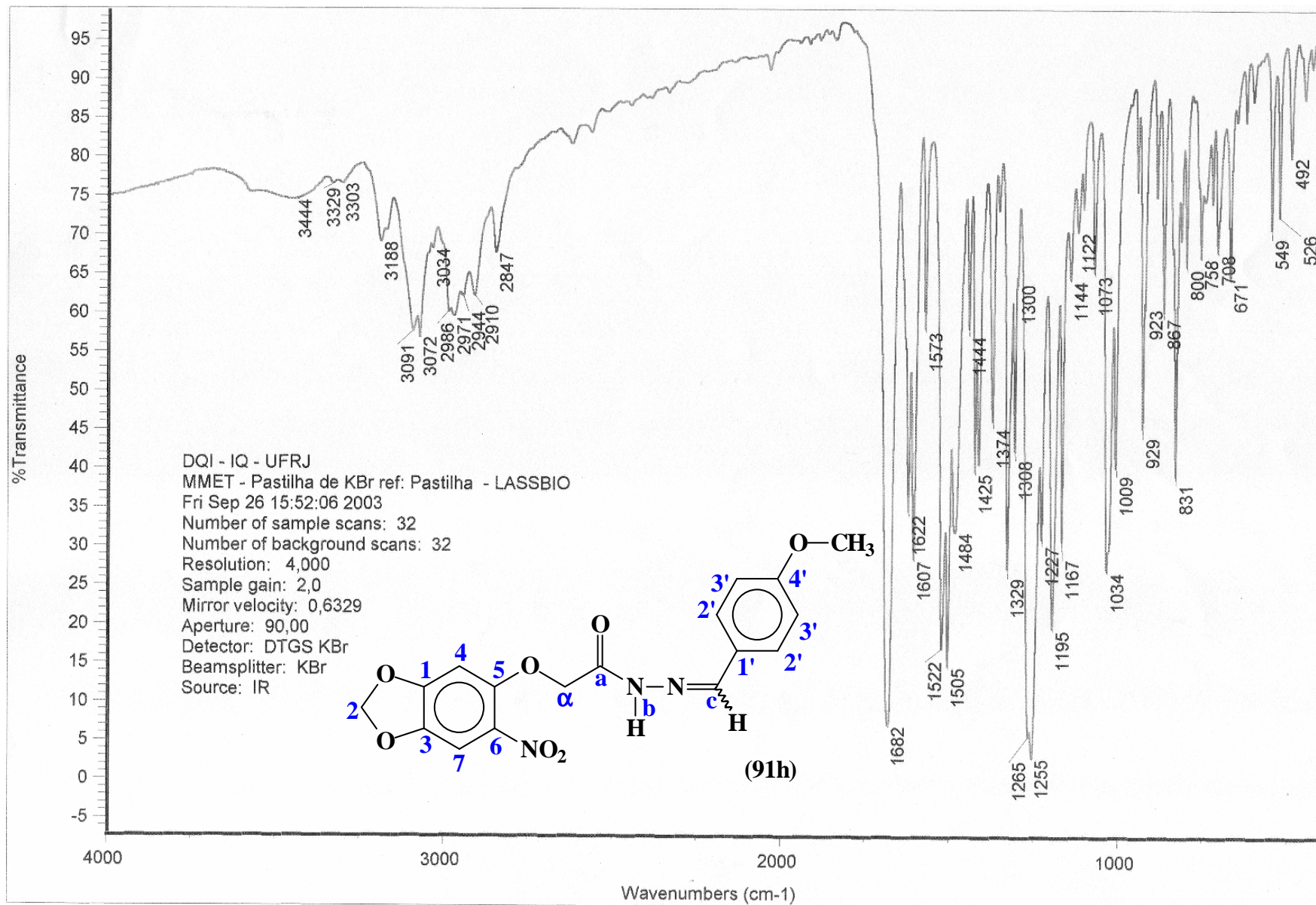
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 138
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 9 30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.0002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1306005 MHz
 NUC2 1H
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.327279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

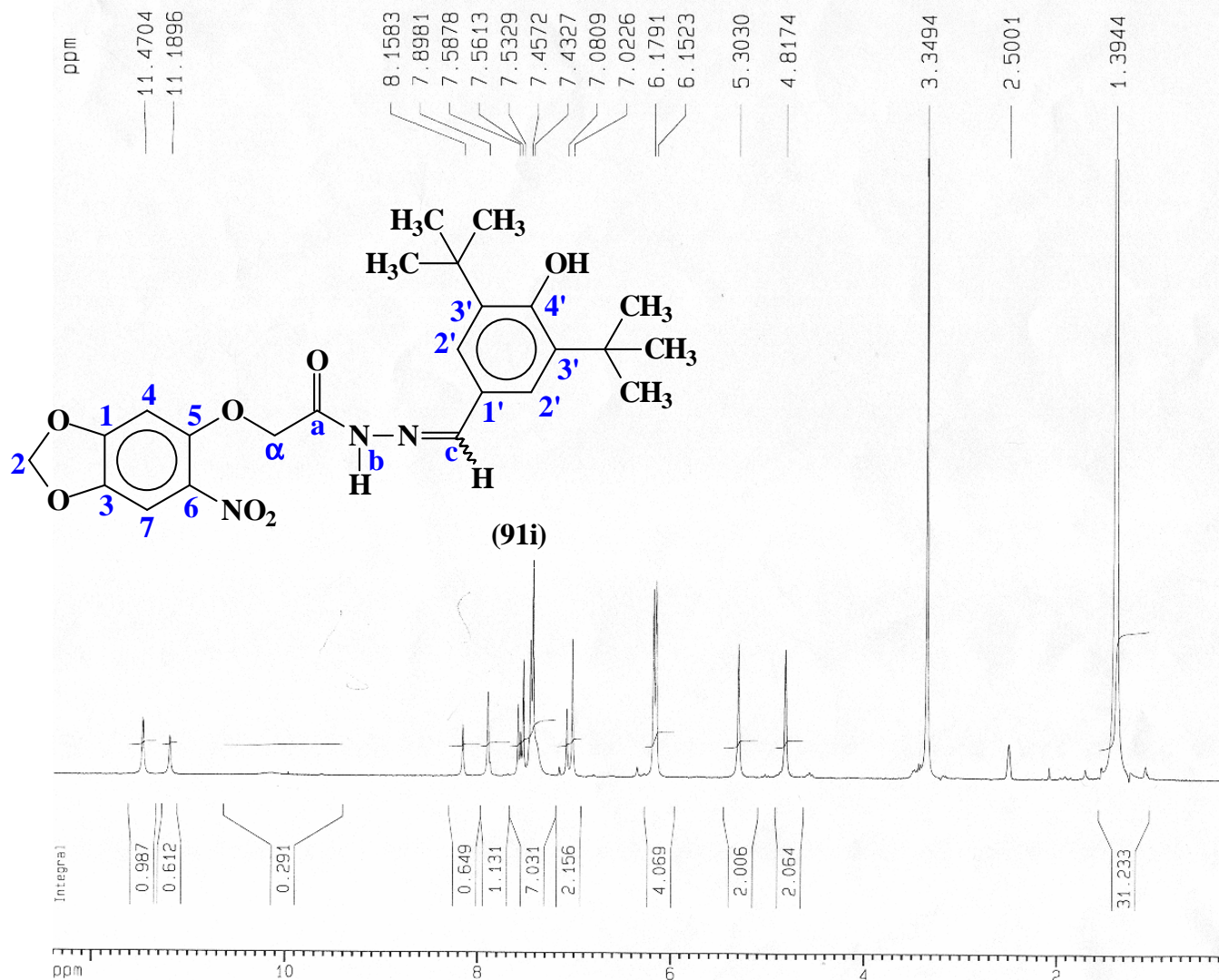
ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

10.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91h).



11.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91i).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 1H/DMSO - 28/AGO/2003
 amostra: MTB/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 125
 PROCNO 1

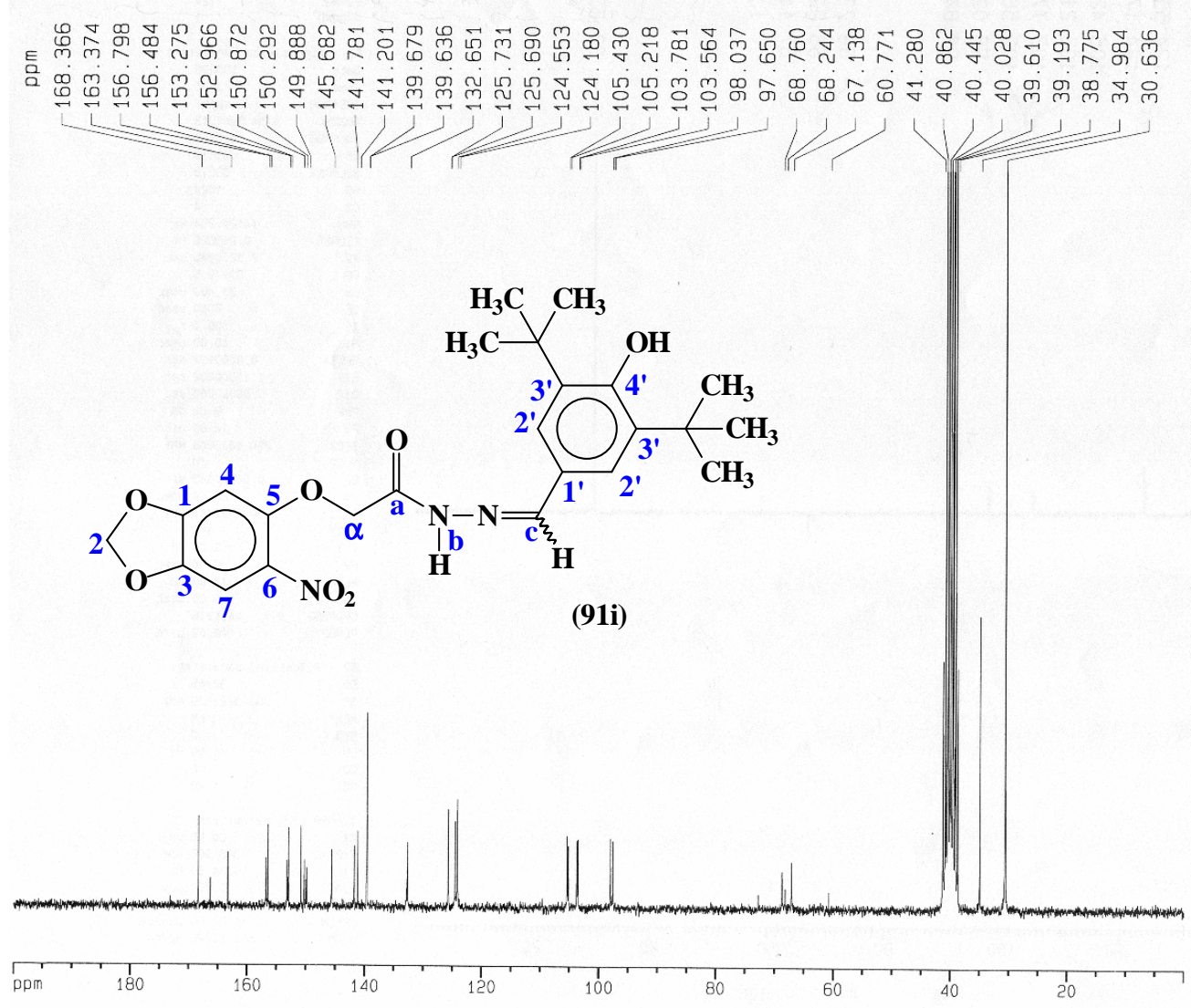
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 18.47
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300051 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 12.400 ppm
 F1 2481.65 Hz
 F2P 0.206 ppm
 F2 41.26 Hz
 PPMCM 0.60970 ppm/cm
 HZCM 122.01974 Hz/cm

11.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91i).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/DMSO - 28/AGO/2003
 amostra: MTB/Helena/LASSBIO



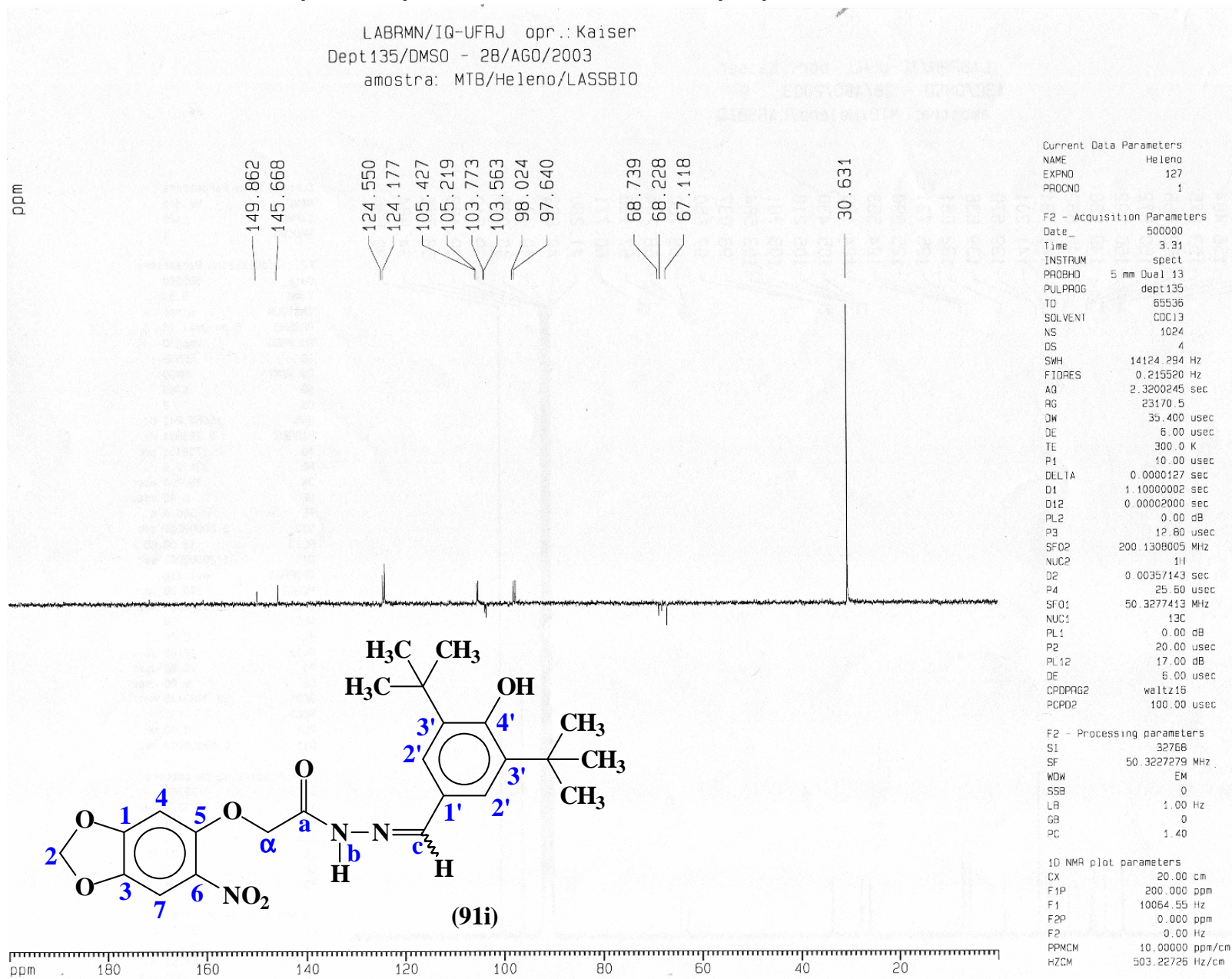
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 128
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 9.53
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 6769
 DS 2
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 23170.5
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3227279 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

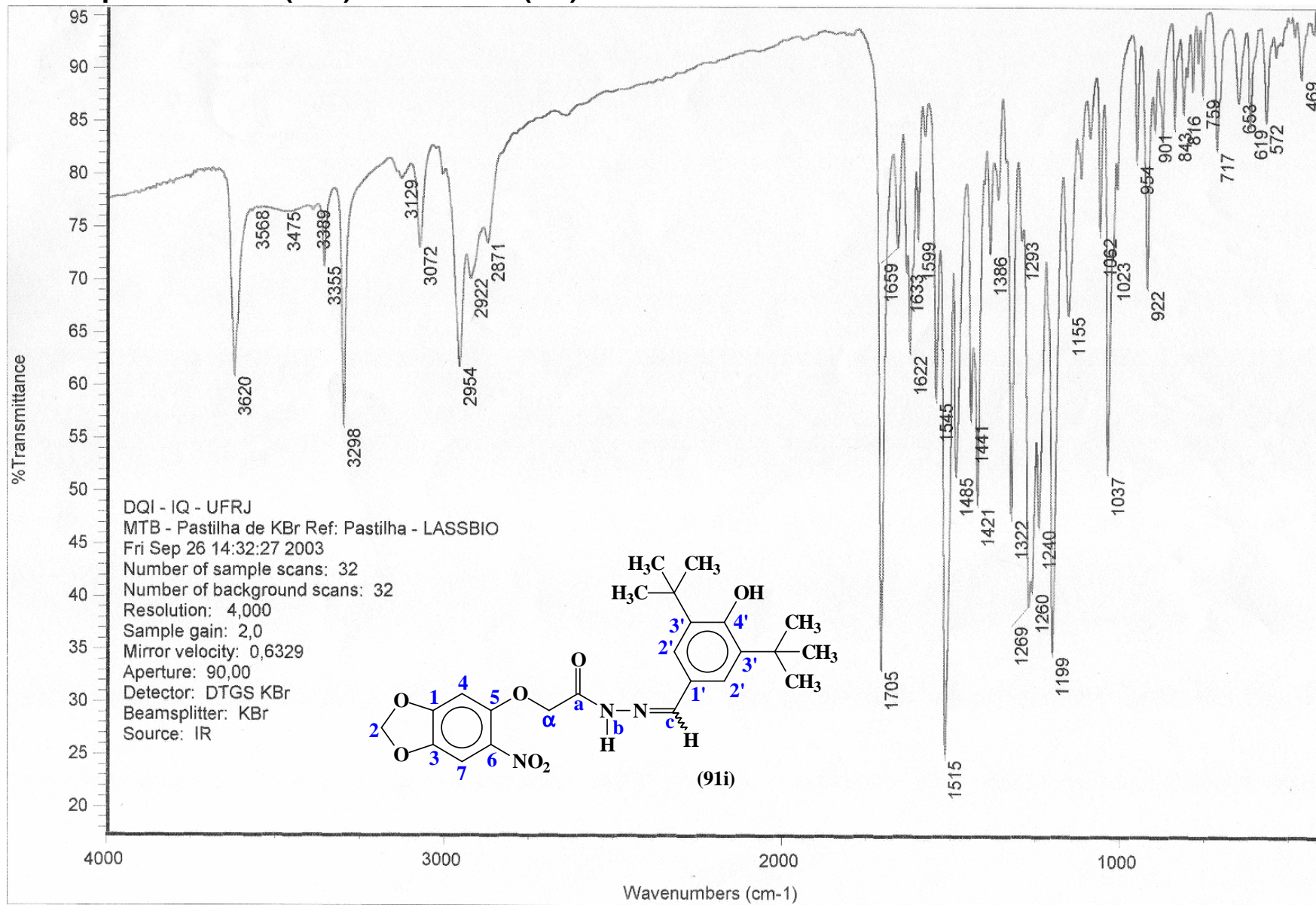
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/c
 H7CM 503.22726 Hz/cm

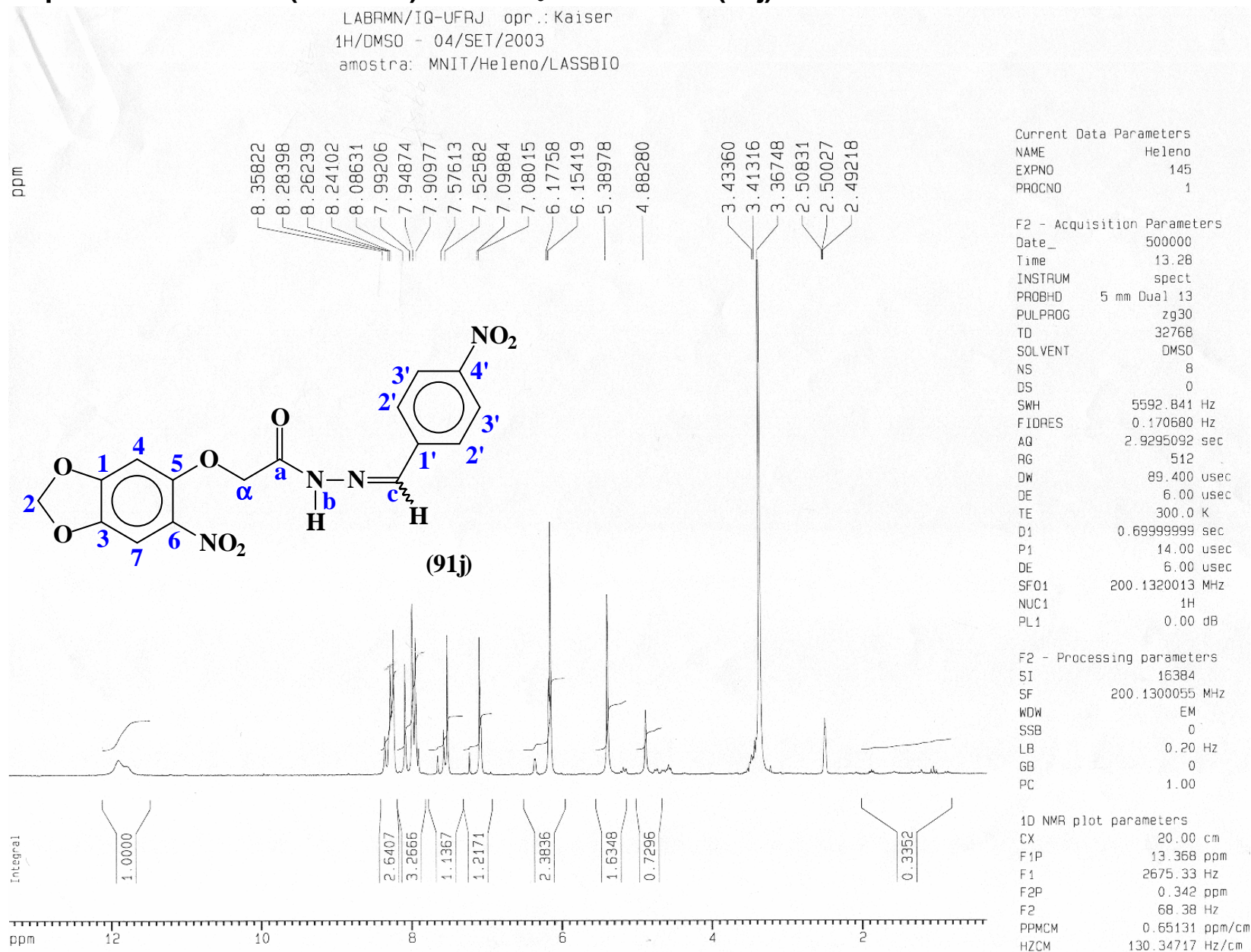
11.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91i).



11.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91i).

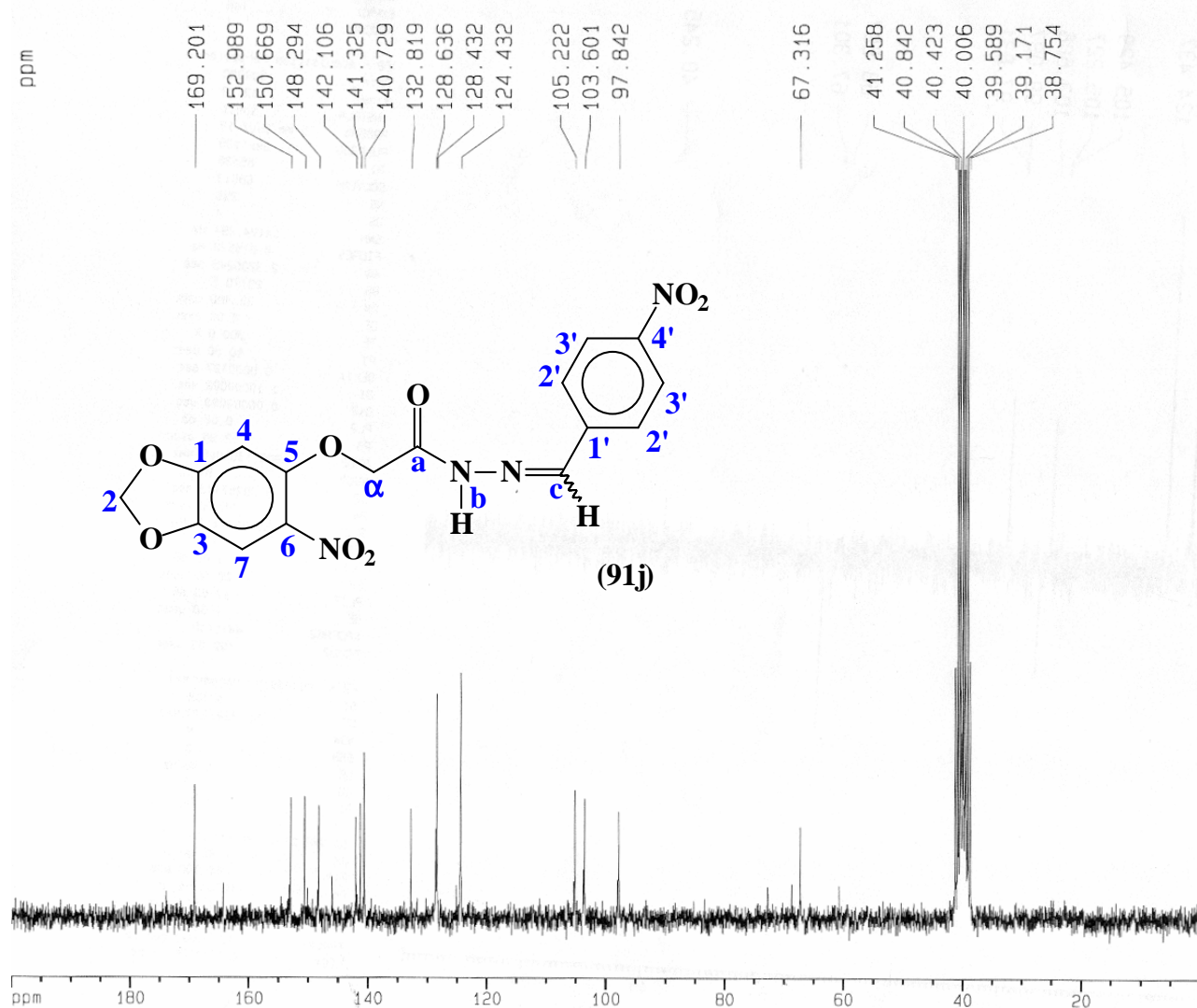


12.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91j).



12.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91j).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: MNIT/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 147
 PROCNO 1

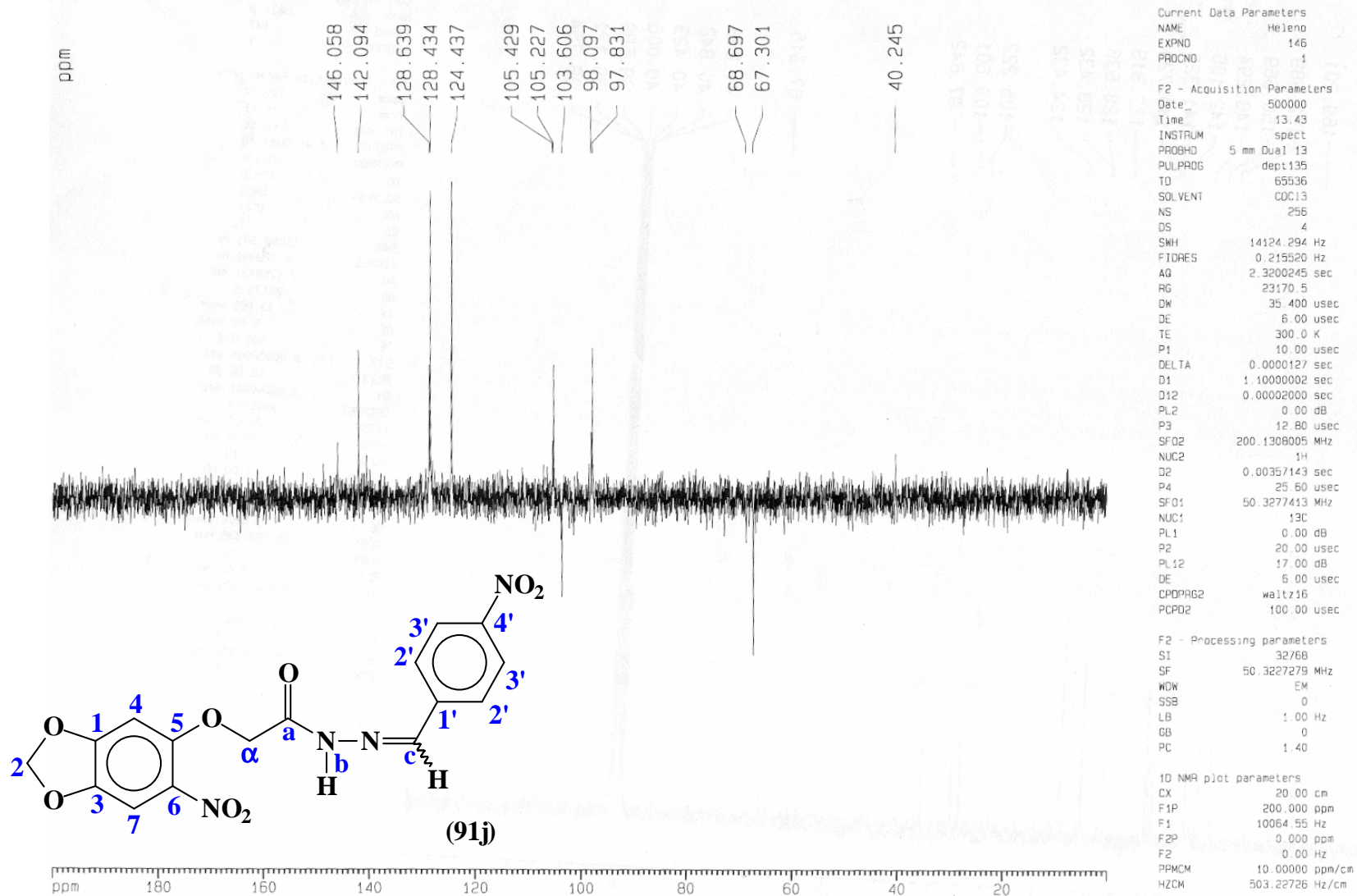
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 2
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 23170.5
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3282445 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

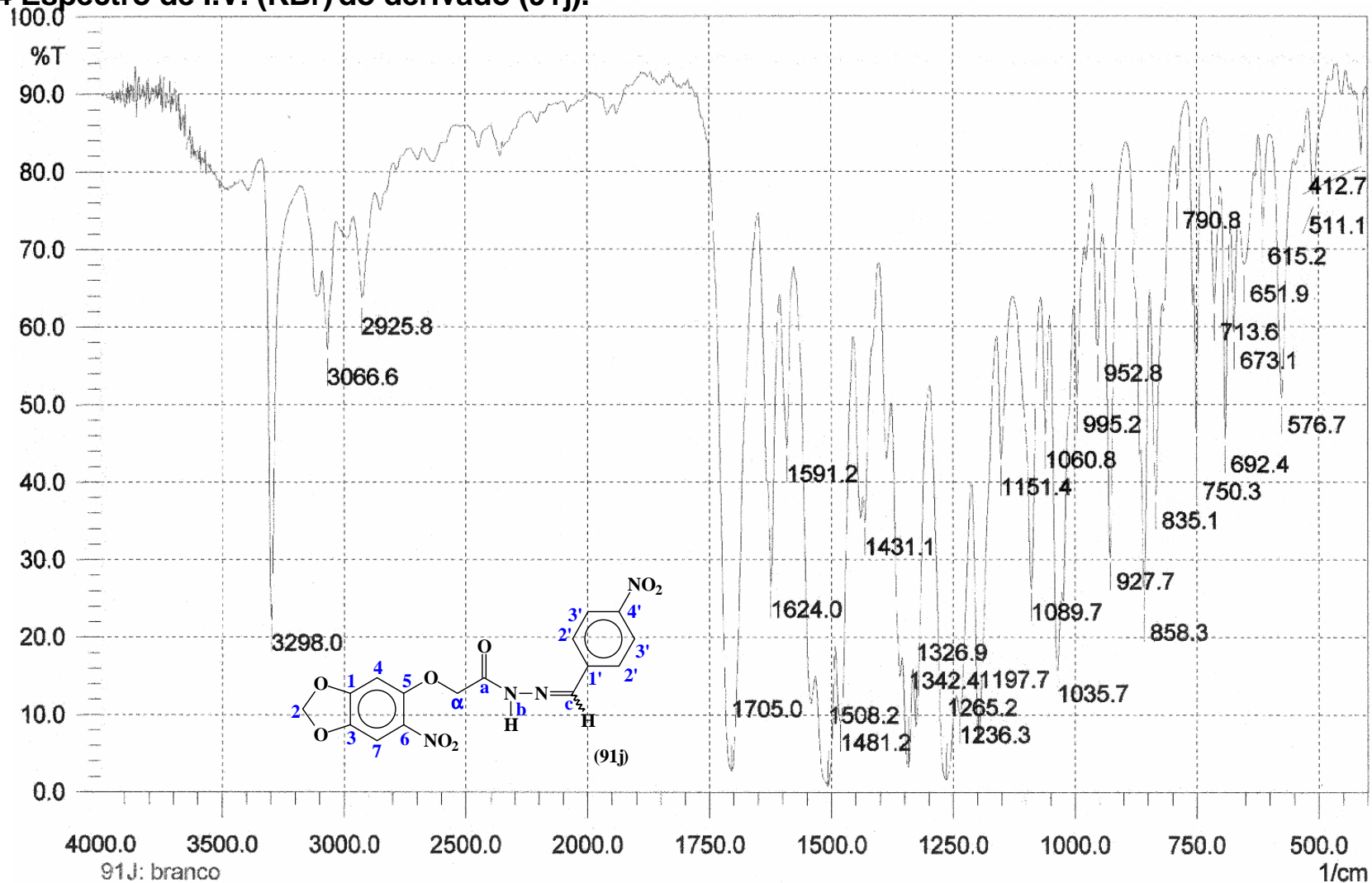
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

12.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (91j).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: MNIT/Helena/LASSBIO



12.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91j).



91J: branco

Date:	26/01/04	Time:	10:40:41	NScans:	32
Type:	HYPER IR	User:	SHIMADZU	Detector:	standard
Abscissa:	1/cm	Ordinate:	%T	Apodization:	Happ
Min:	401.17	Max:	3998.16	Range:	1/cm
Ndp:	1866	Data Interval:	1.92868	Resolution:	4.0
Gain:	1	Aperture:	auto	Mirror Speed:	2.8(low)

13.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91c).

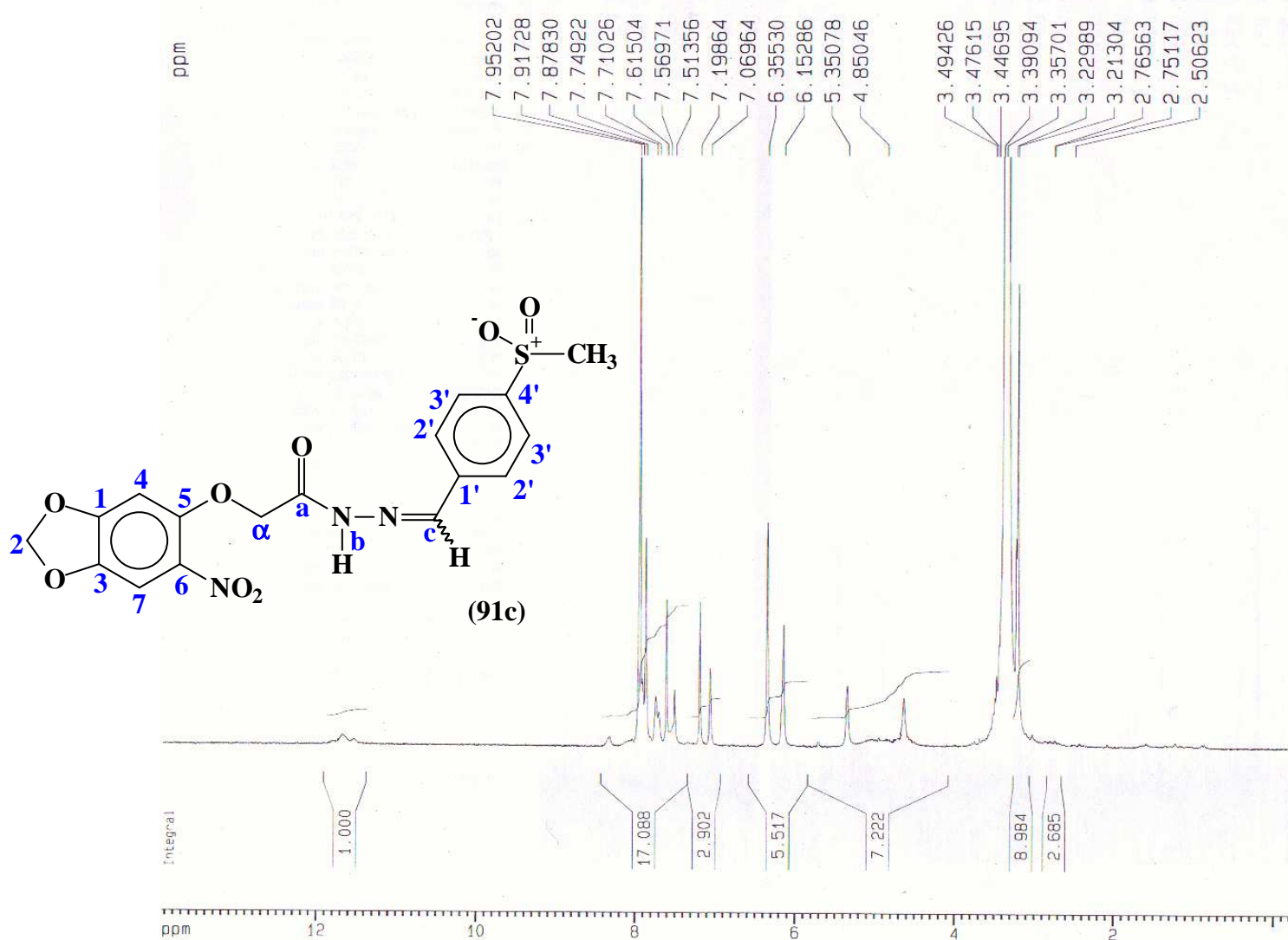
LABRMN/IQ-UFRJ

01/AGO/2003

¹H/DMSO (aquecido)

amostra: MSULFO/Helena/LASSBIO

opr.: Kaiser



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 103
 PROCNO 1

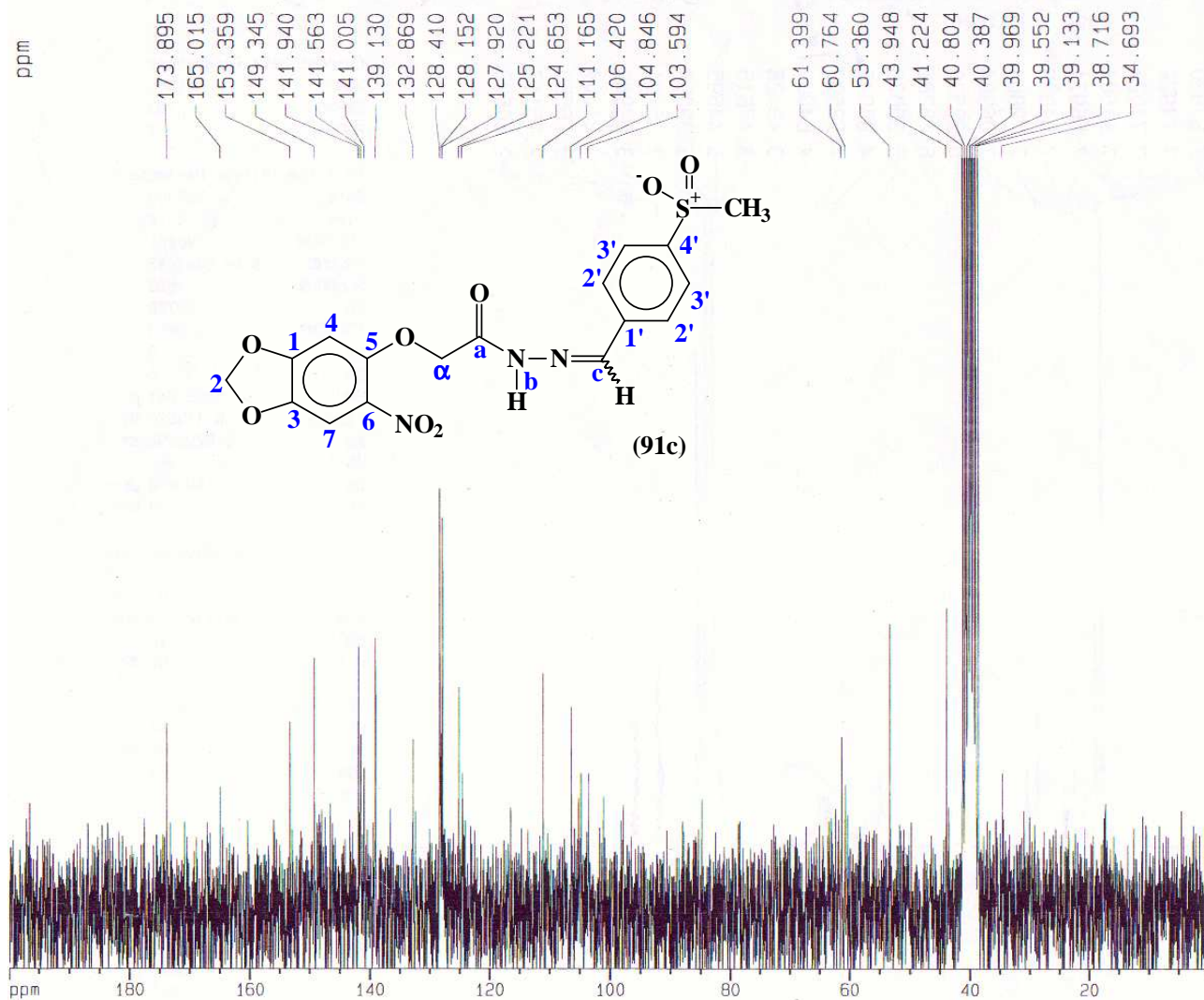
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 16.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 ¹H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300045 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 13.933 ppm
 F1 2788.41 Hz
 F2P -0.202 ppm
 F2 -40.45 Hz
 PPMCM 0.70676 ppm/c
 HZCM 141.44308 Hz/cm

13.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91c).

LABRMN/IQ-UFRJ
 01/AGO/2003
 13C/DMSO (aquecido)
 amostra: MSULFO/Helena/LASSBIO
 opr.: Kaiser



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 104
 PROCNO 1

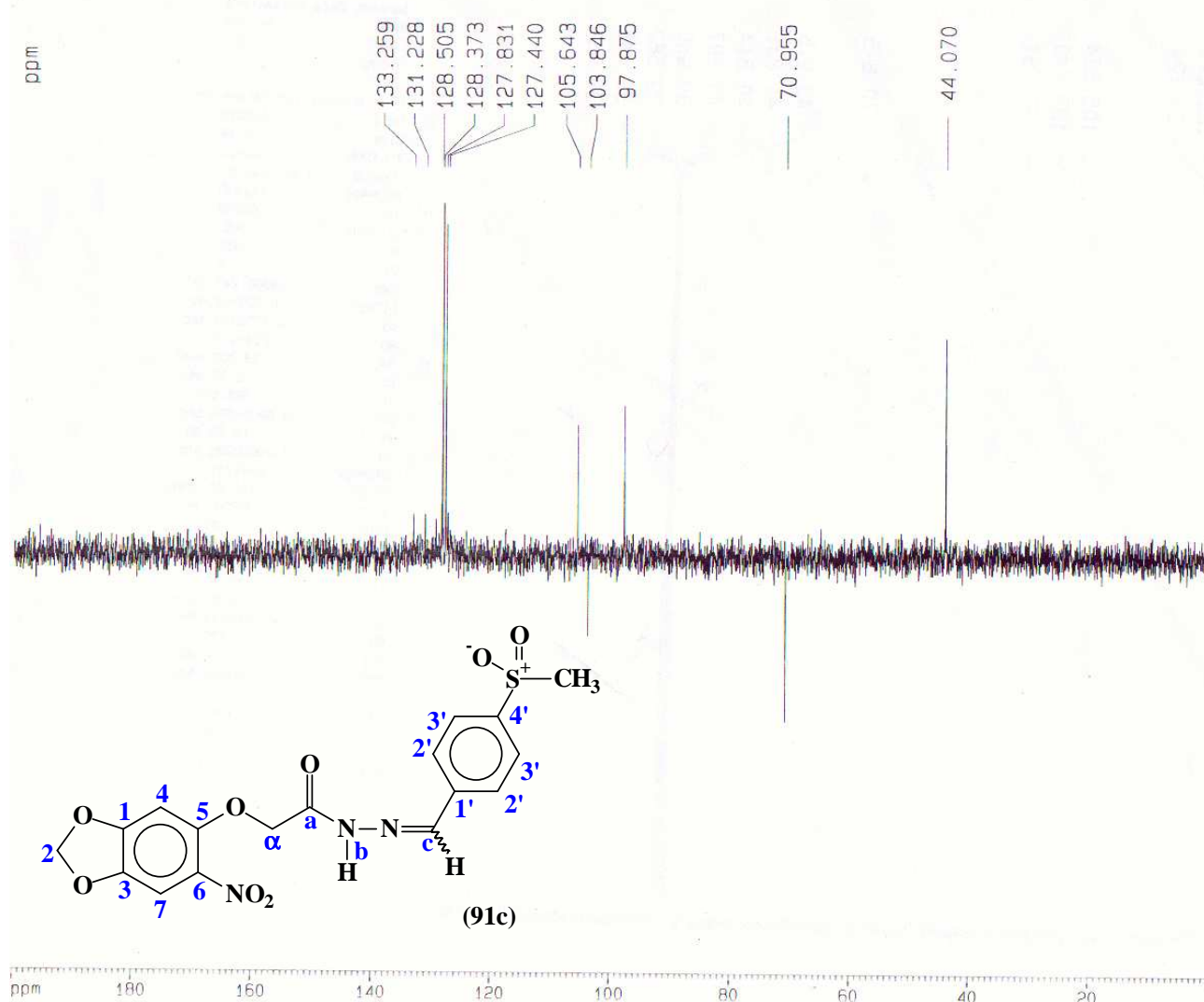
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 16.14
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 357
 DS 2
 SWH 4124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

13.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91c).

LABRMN - IQ/UFRJ Op: Kaiser
 Dept135/nao especificou solvente - 18/08/2003
 Amostra: MSULFO/Helena/LASSBIO



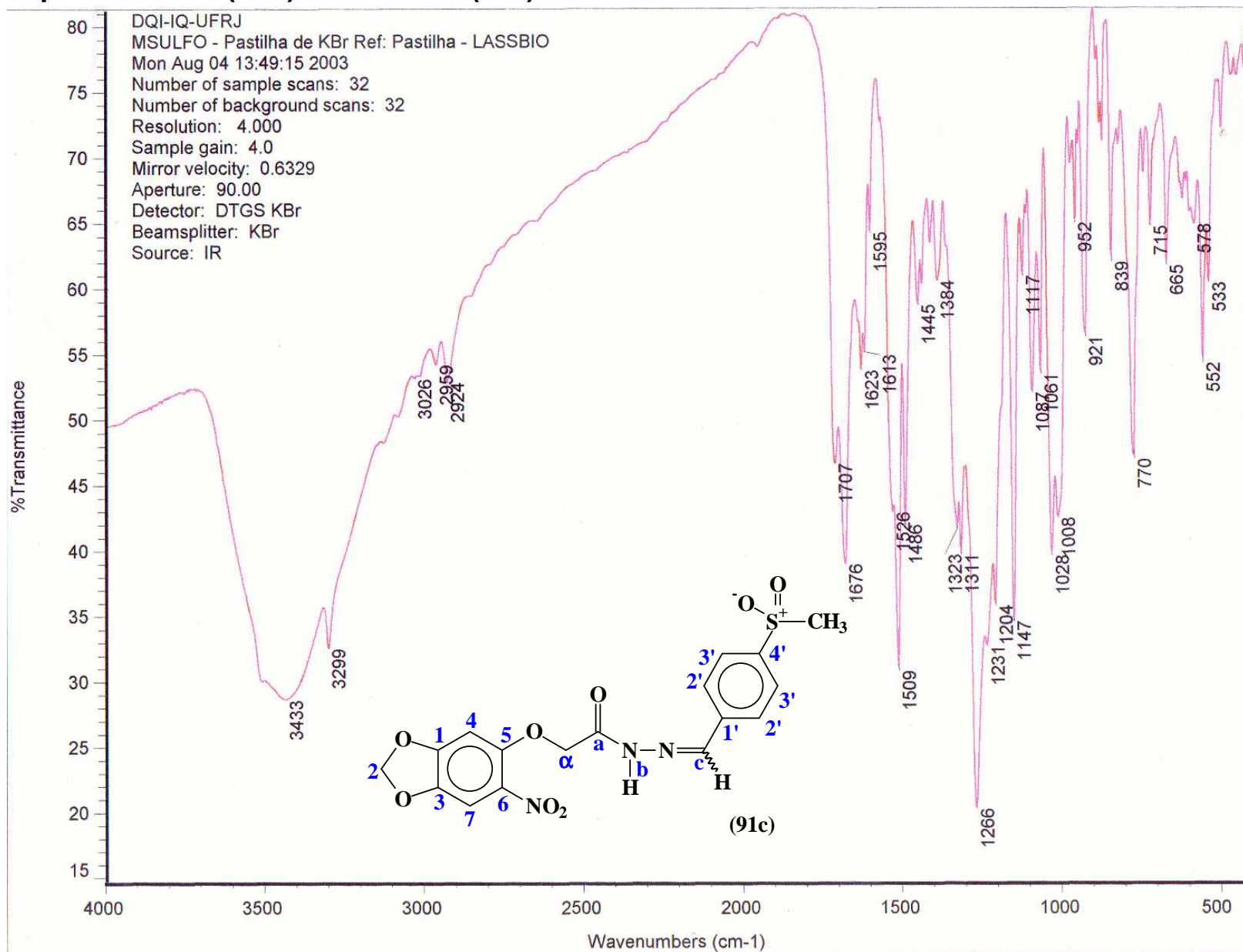
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 120
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 18 02
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170 5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 13C
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SFO1 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 P1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

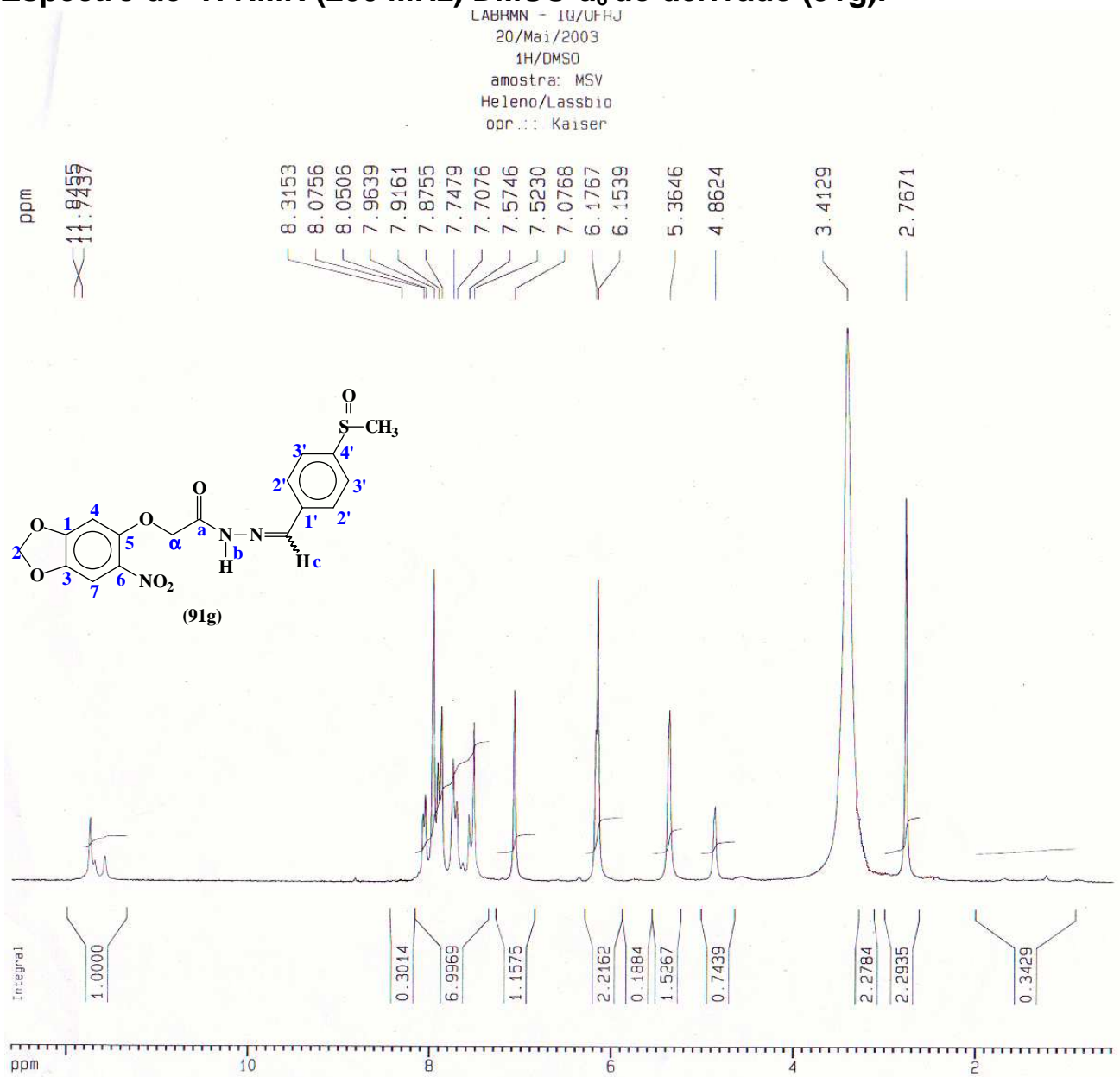
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227227 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.54 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/r
 RZUM 303.22/23 Hz/cm

13.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91c).



14.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (91g).



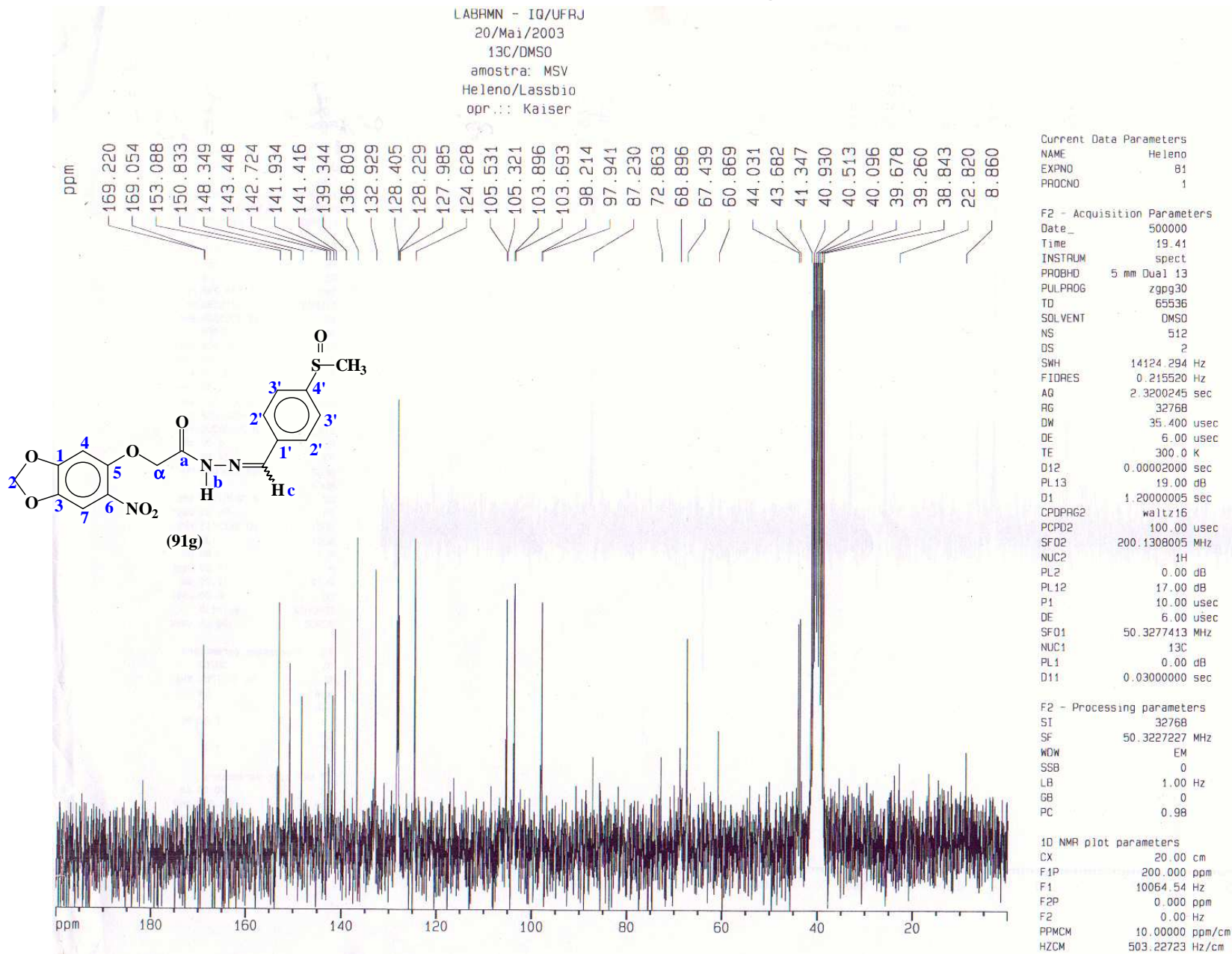
Current Data Parameters
NAME Heleno
EXPNO 79
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 19.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 0
SWH 5592.841 Hz
FIDRES 0.170680 Hz
AQ 2.9295092 sec
RG 362
DW 89.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.69999999 sec
P1 14.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 200.1320013 MHz
NUC1 1H
PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 200.1300045 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.20 Hz
GB 0
PC 1.00

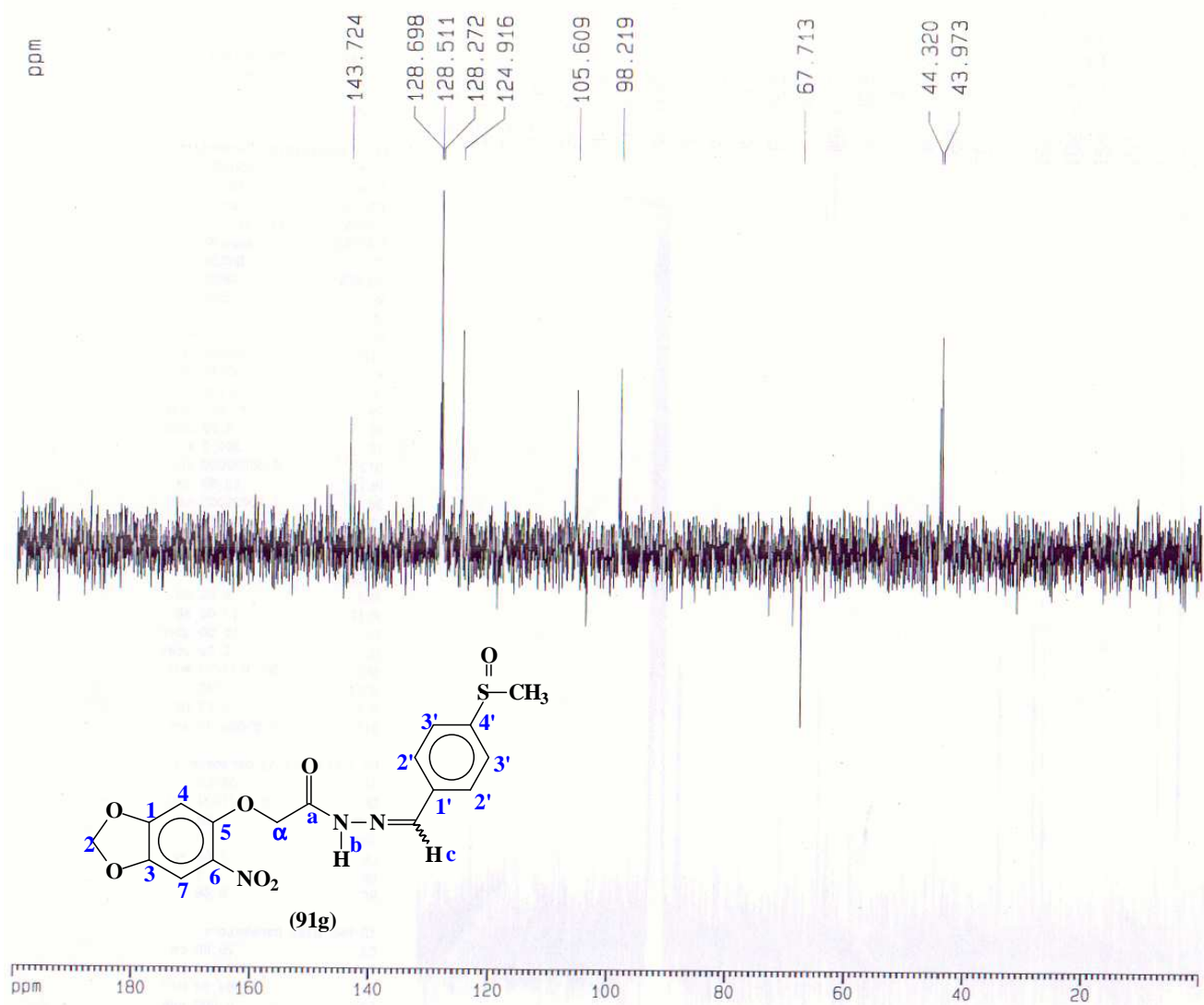
1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 12.604 ppm
F1 2522.39 Hz
F2P 0.479 ppm
F2 95.80 Hz
PPMCM 0.60625 ppm/c
HZCM 121.32962 Hz/cm

14.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91g).



14.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (91g).

20/Mai/2003
 Dept 135/DMSO
 amostra: MSV
 Heleno/Lassbio
 opr.: Kaiser



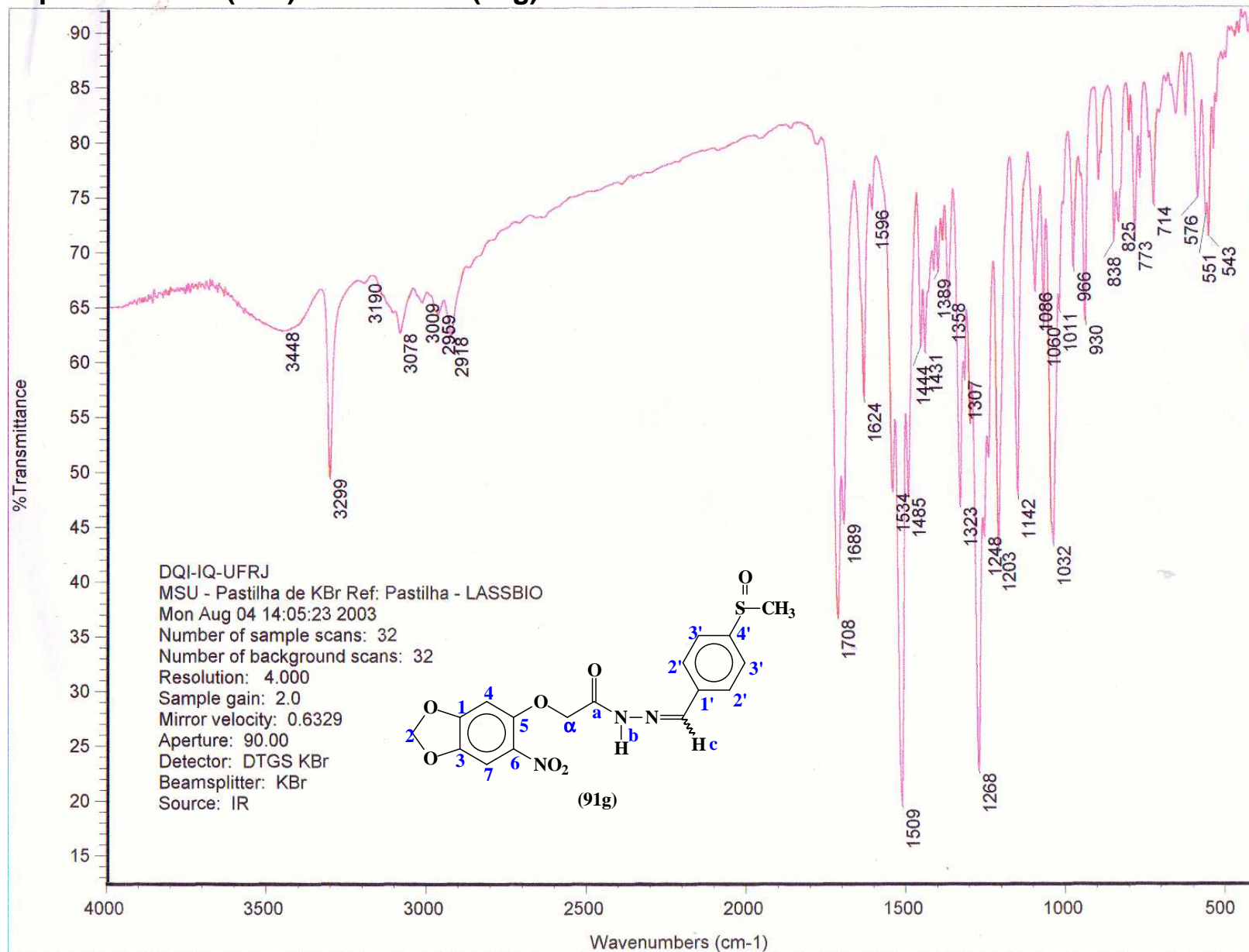
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 80
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 19.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

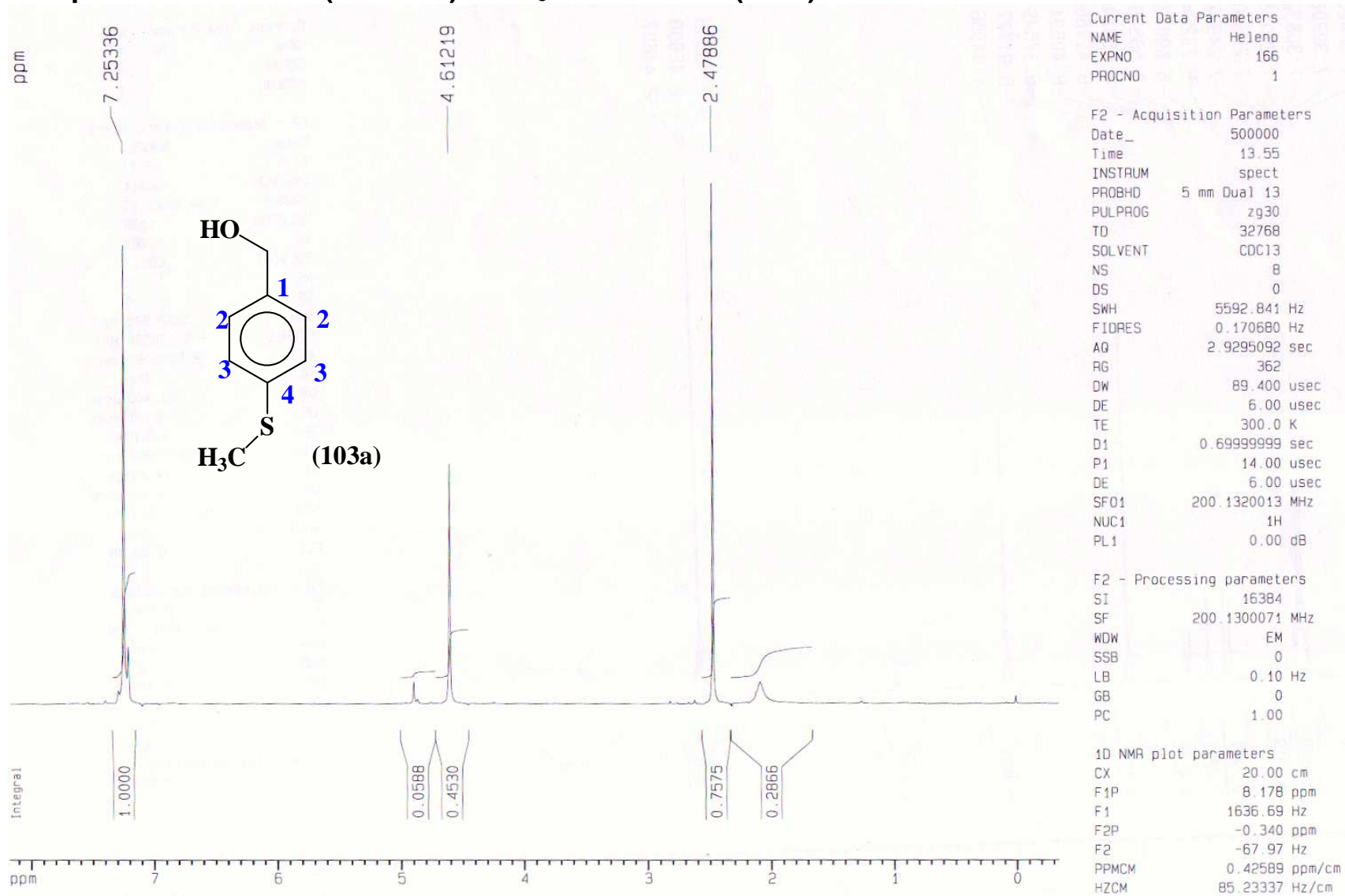
F2 - Processing parameters
 S1 32768
 SF 50.3227082 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.54 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22708 Hz/cm

14.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (91g)

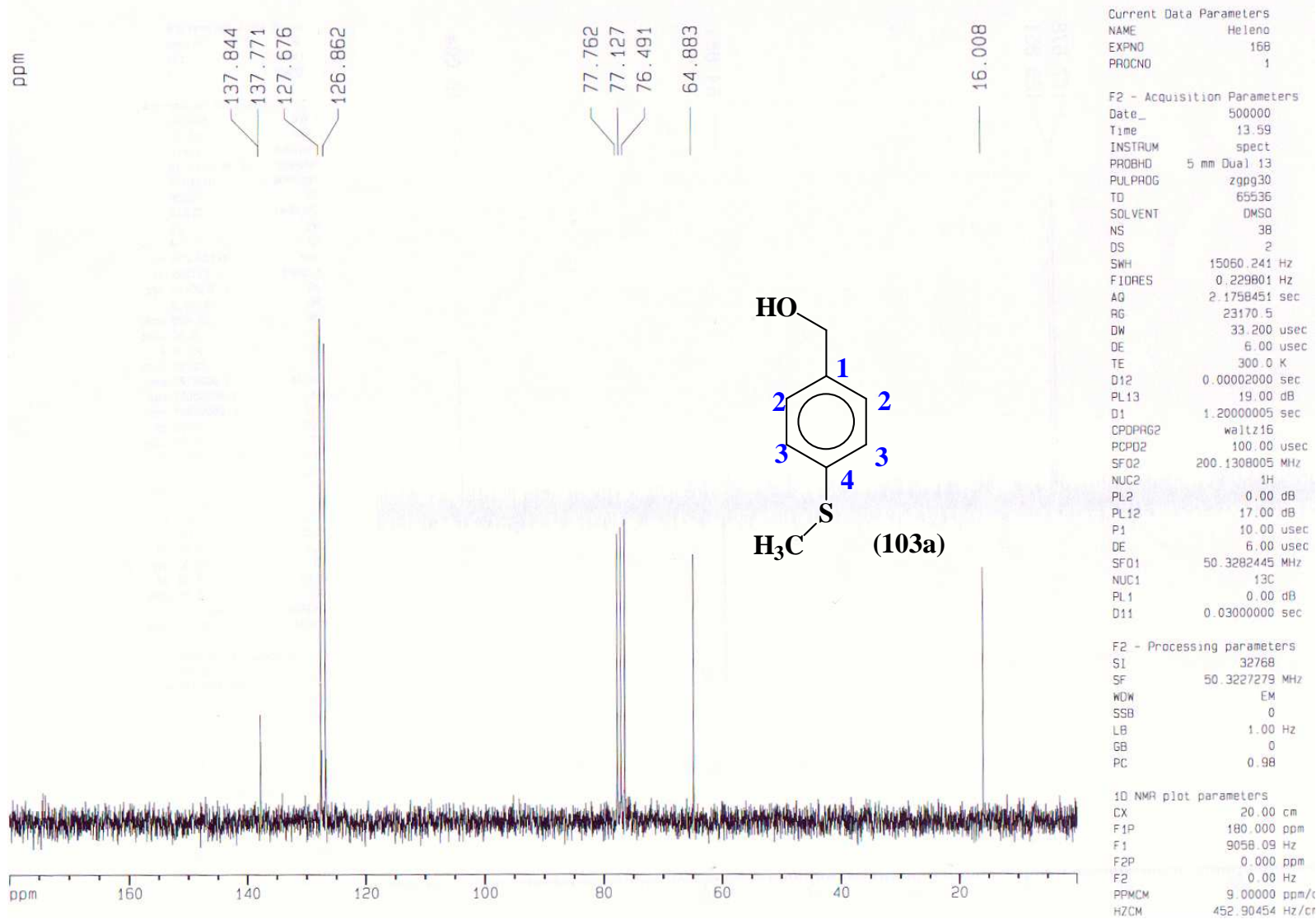


15.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (103a).



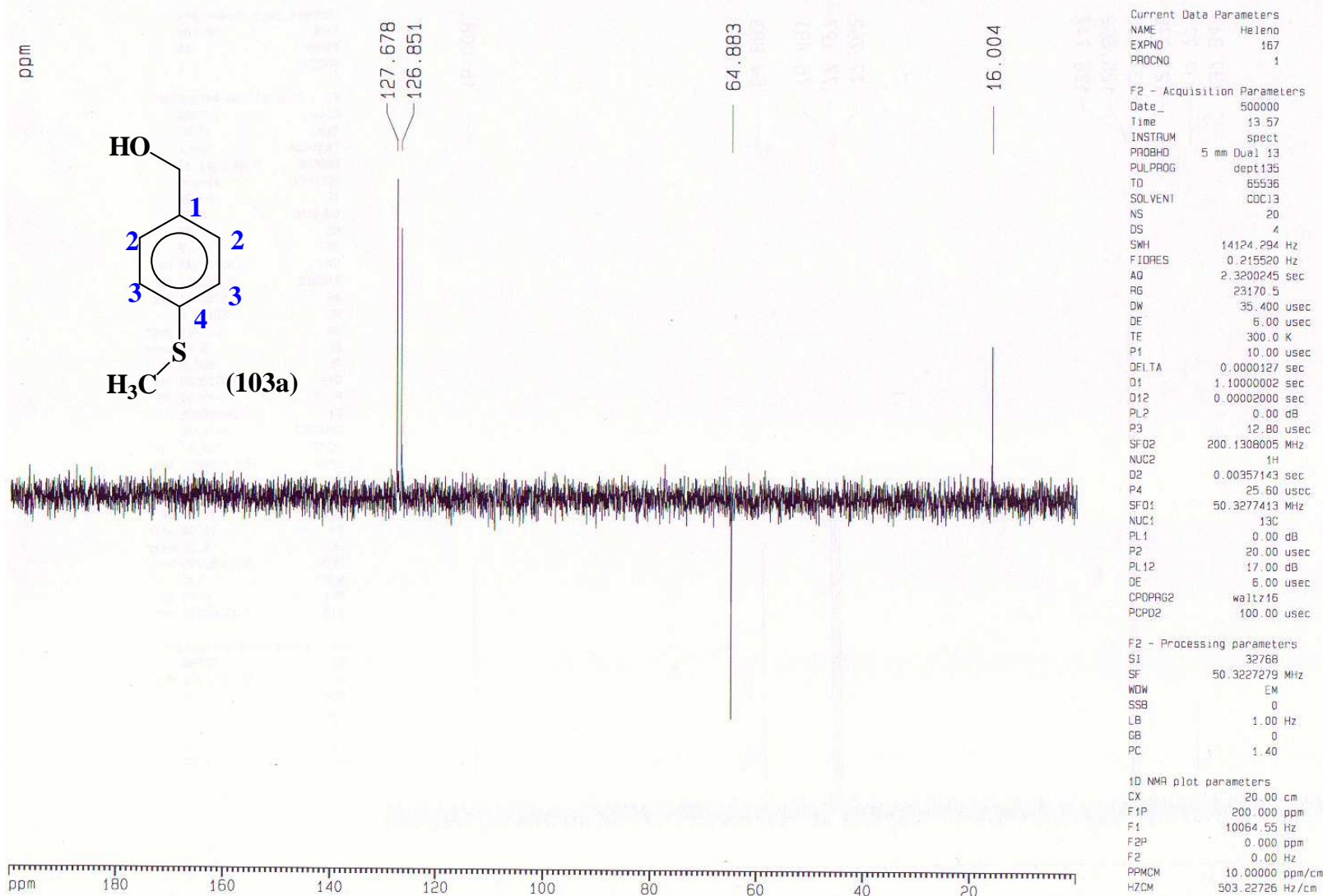
15.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃ do derivado (103a).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 13C/CDC13 - 26/SET/2003
 amostra: ATMB/Helena/LASSBIO

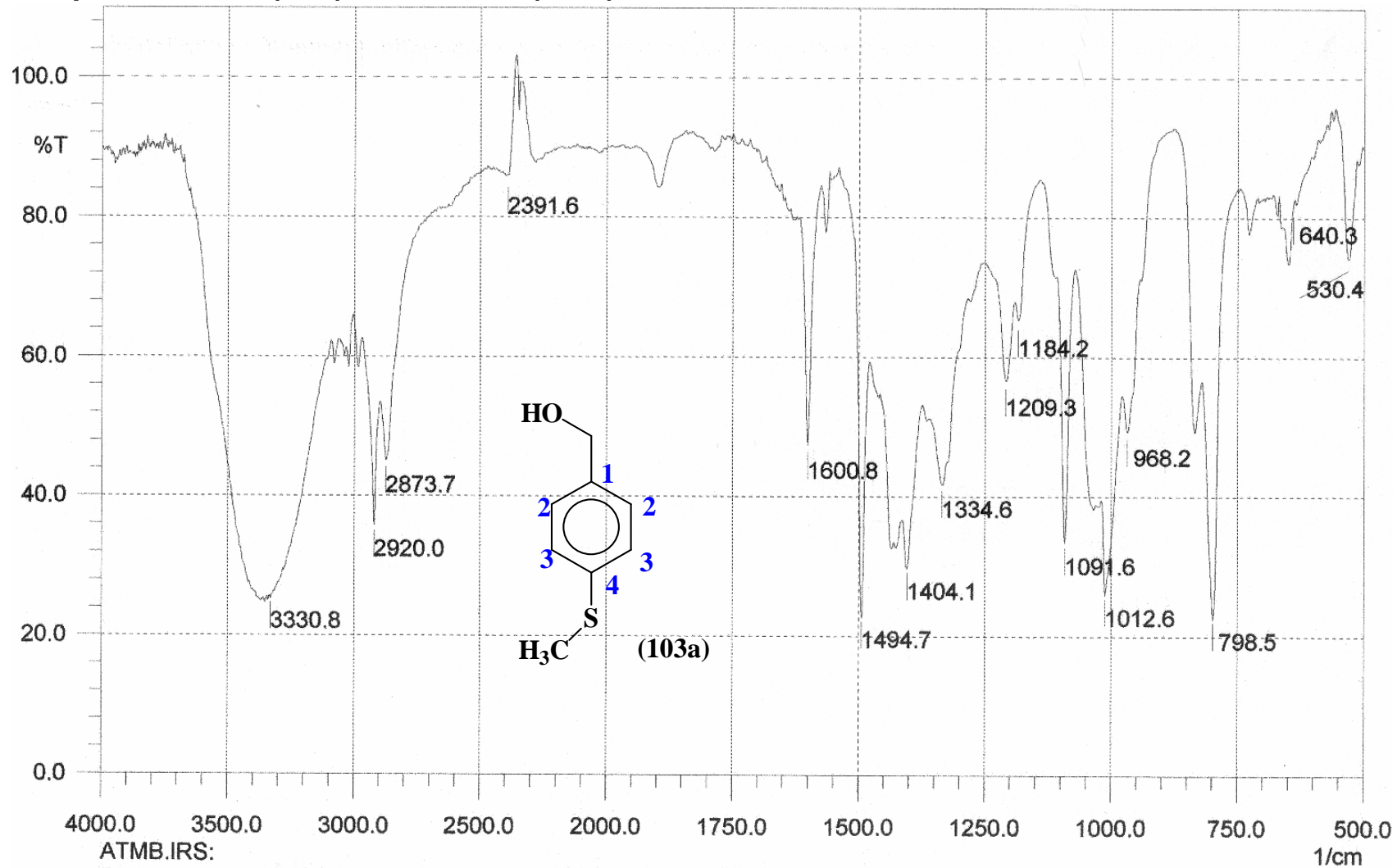


15.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103a).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 Dept135/CDC13 - 26/SET/2003
 amostra: ATMB/Helena/LASSBIO



15.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (103a).

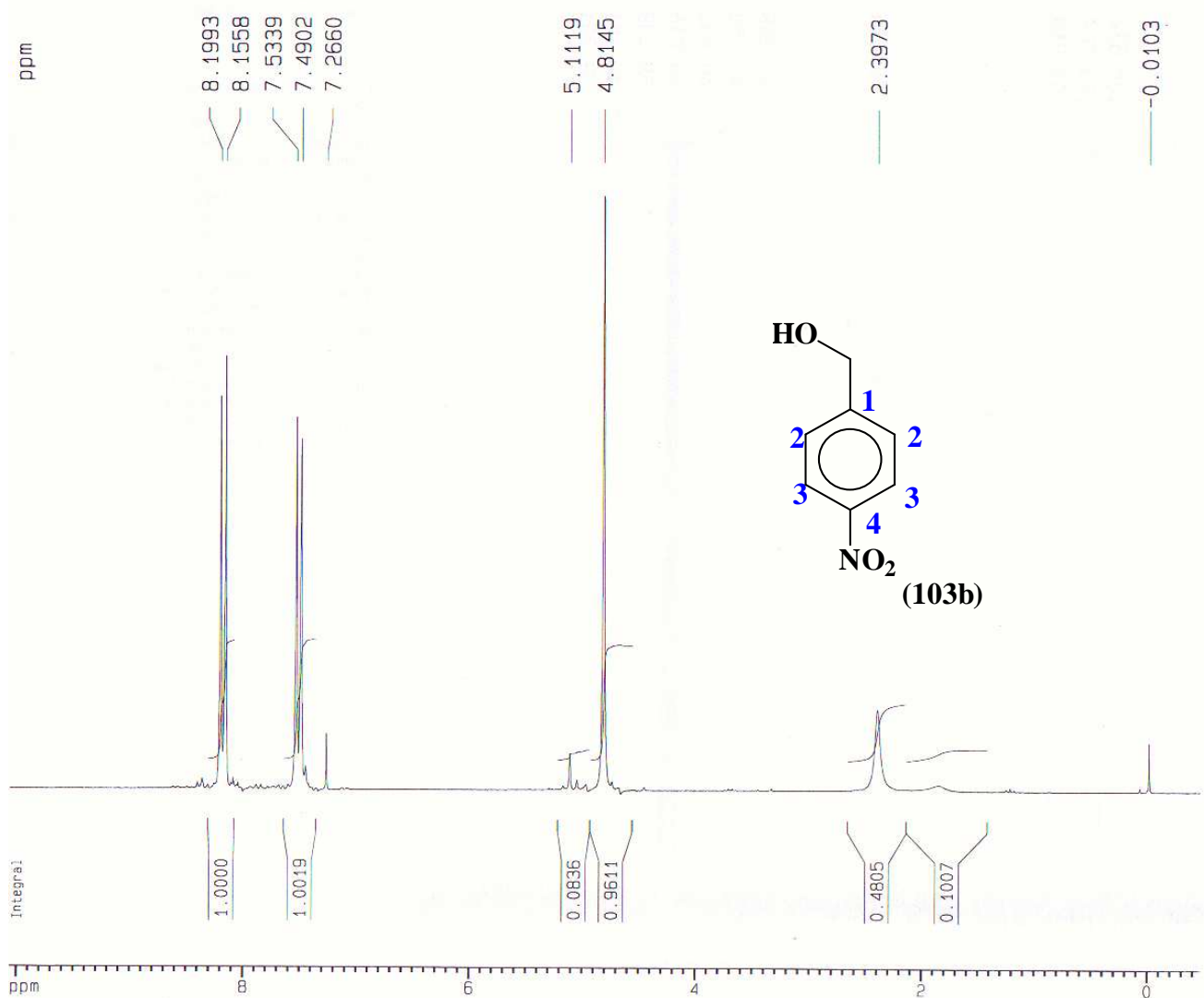


ATMB.IRS:

Date:	16/01/04	Time:	10:39:18	NScans:	32
Type:	HYPER IR	User:	SHIMADZU	Detector:	standard
Abscissa:	1/cm	Ordinate:	%T	Apodization:	Happ
Min:	501.46	Max:	3998.16	Range:	1/cm
Ndp:	1814	Data Interval:	1.92868	Resolution:	4.0
Gain:	1	Aperture:	auto	Mirror Speed:	2.8(low)

16.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (103b).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 1H/DMSO 26/SET/2003
 amostra: ANB/Helena/LASSBIO



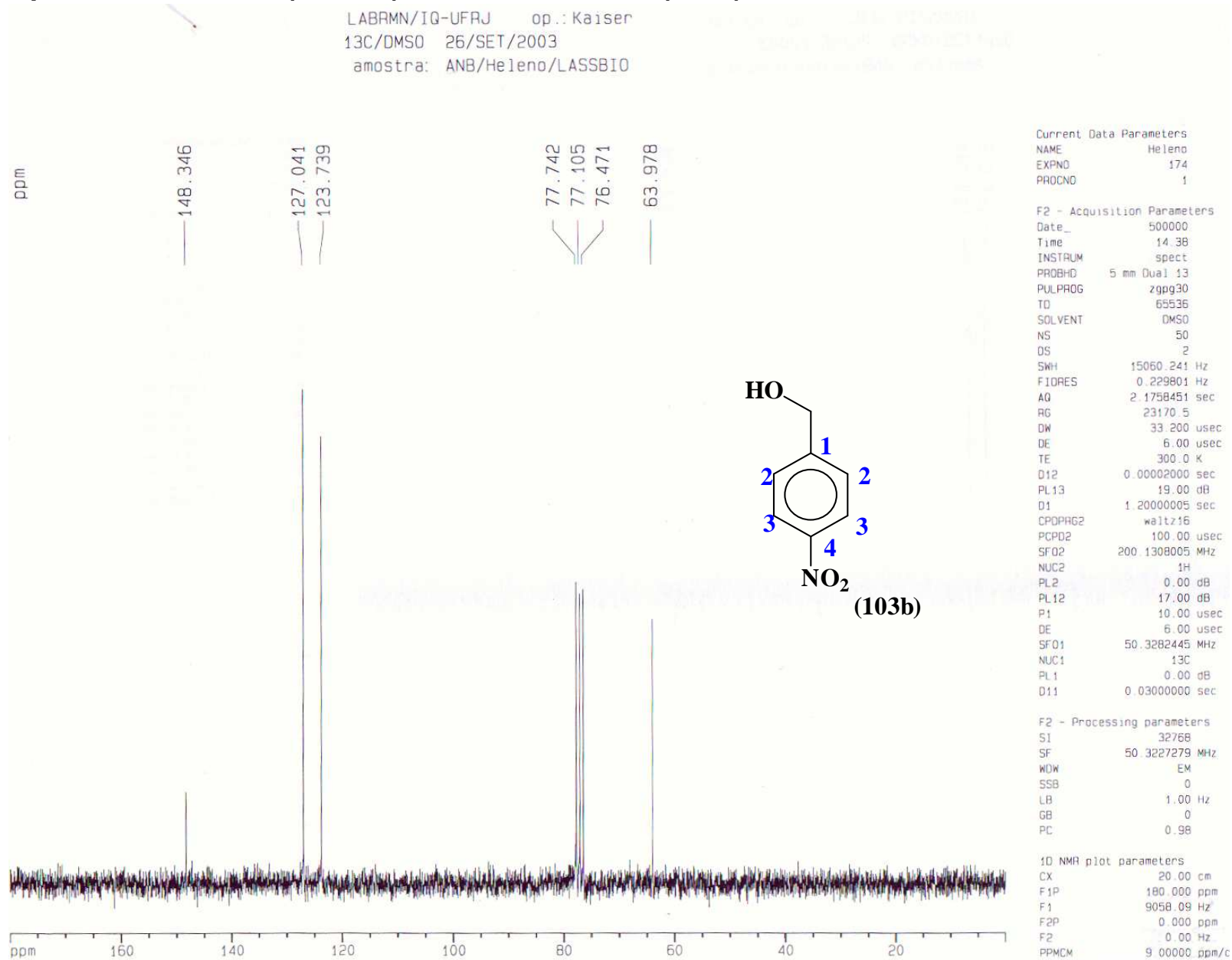
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 172
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.32
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SFO1 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300071 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00

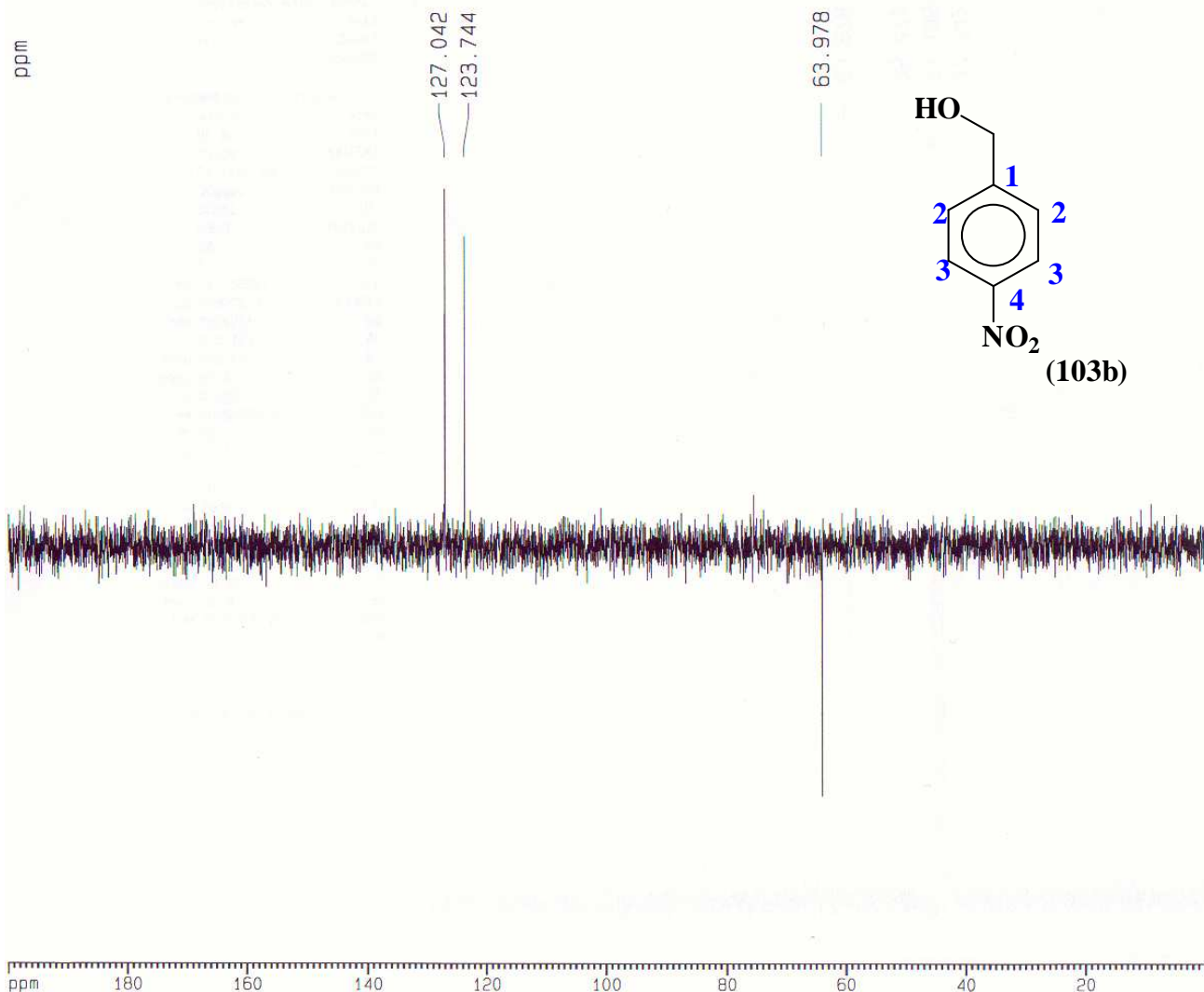
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 10.060 ppm
 F1 2013.38 Hz
 F2P -0.467 ppm
 F2 -93.51 Hz
 PPMCM 0.52638 ppm/c

16.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103b).



16.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (103b).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 Dept135/DMSO 26/SET/2003
 amostra: ANB/Helena/LASSBIO



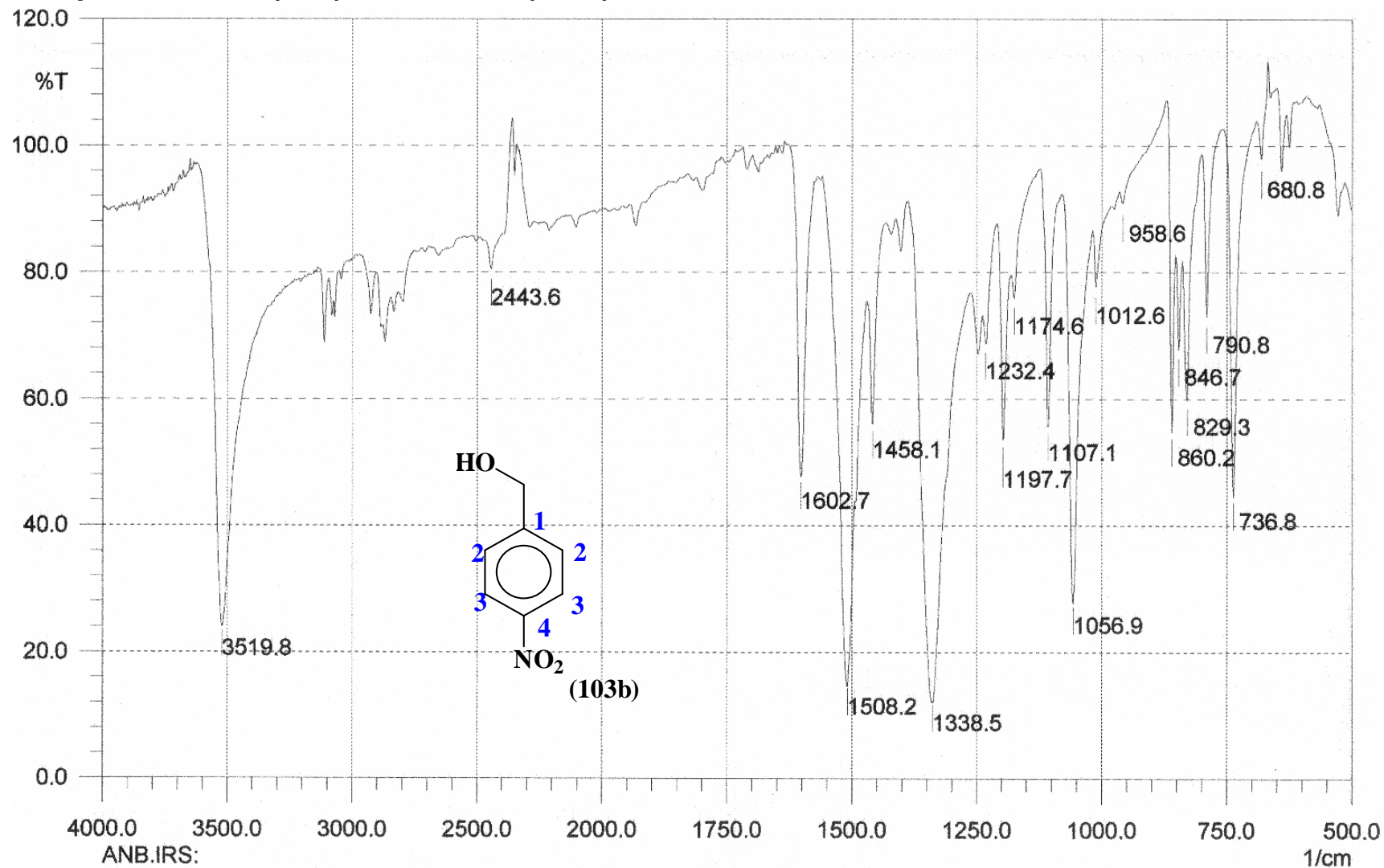
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 173
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 20
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 ^1H
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 ^{13}C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.327279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

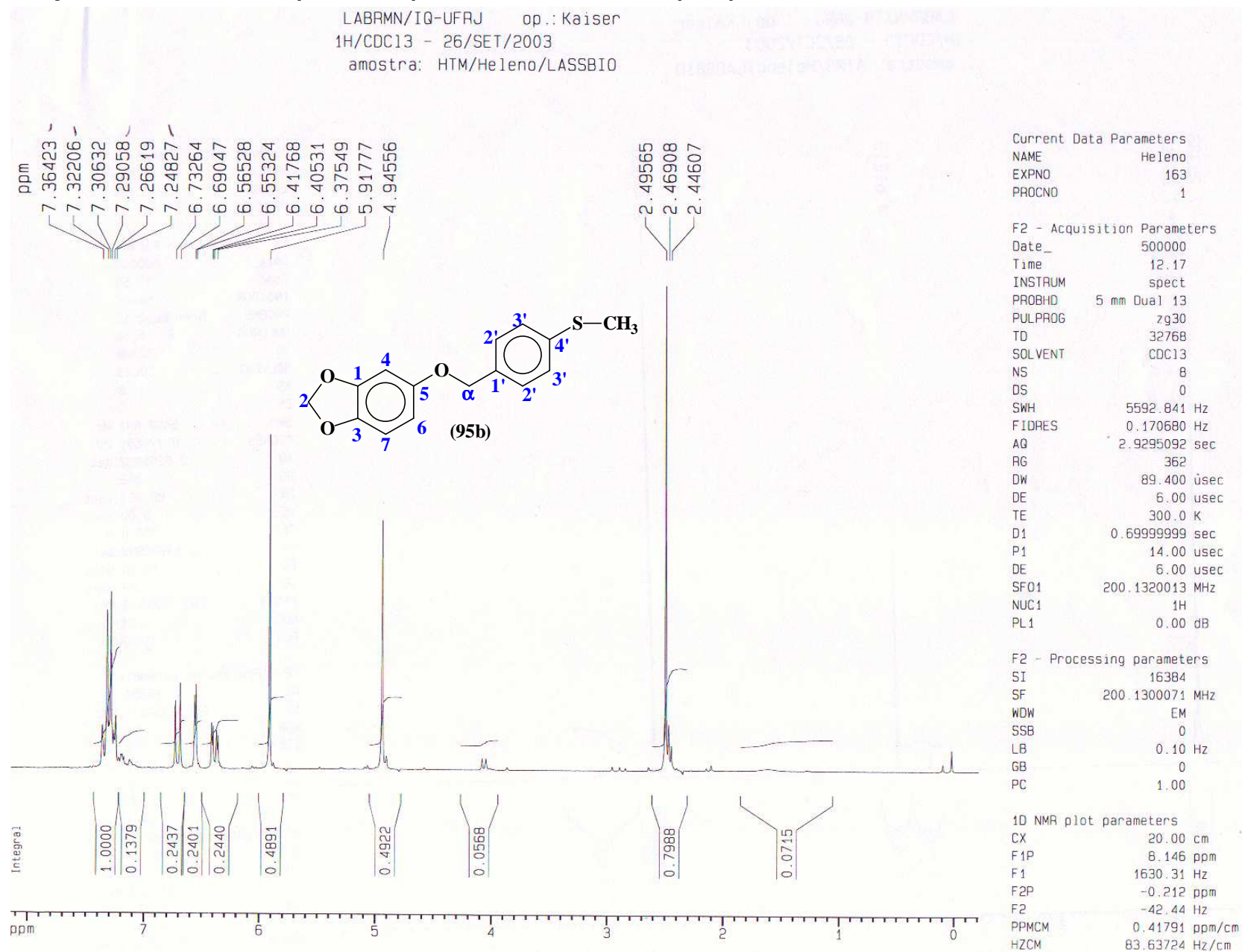
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

16.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (103b).

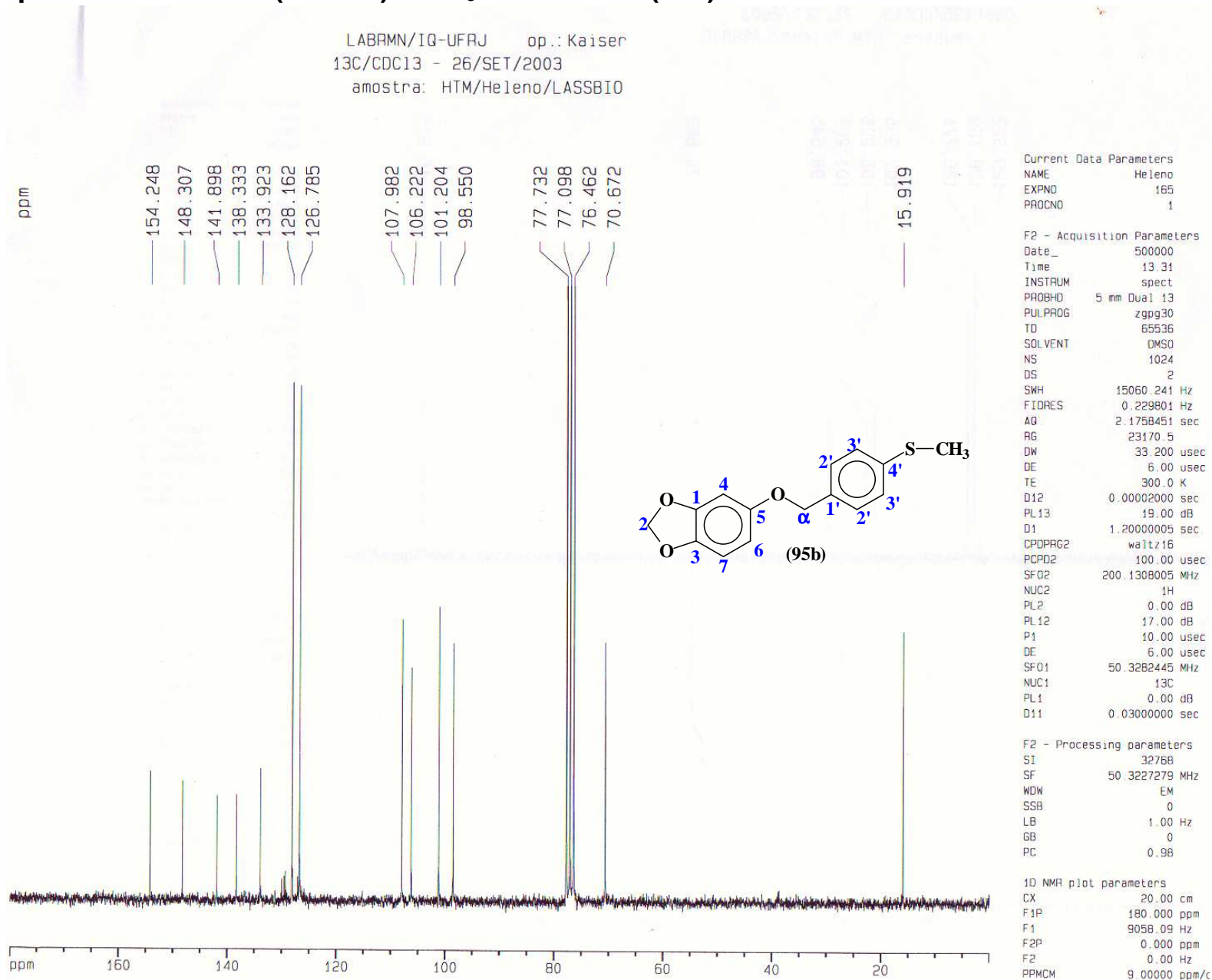


ANB.IRS:					
Date:	16/01/04	Time:	10:23:16	NScans:	32
Type:	HYPER IR	User:	SHIMADZU	Detector:	standard
Abscissa:	1/cm	Ordinate:	%T	Apodization:	Happ
Min:	501.46	Max:	3998.16	Range:	1/cm
Ndp:	1814	Data Interval:	1.92868	Resolution:	4.0
Gain:	1	Aperture:	auto	Mirror Speed:	2.8(low)

17.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (95b).

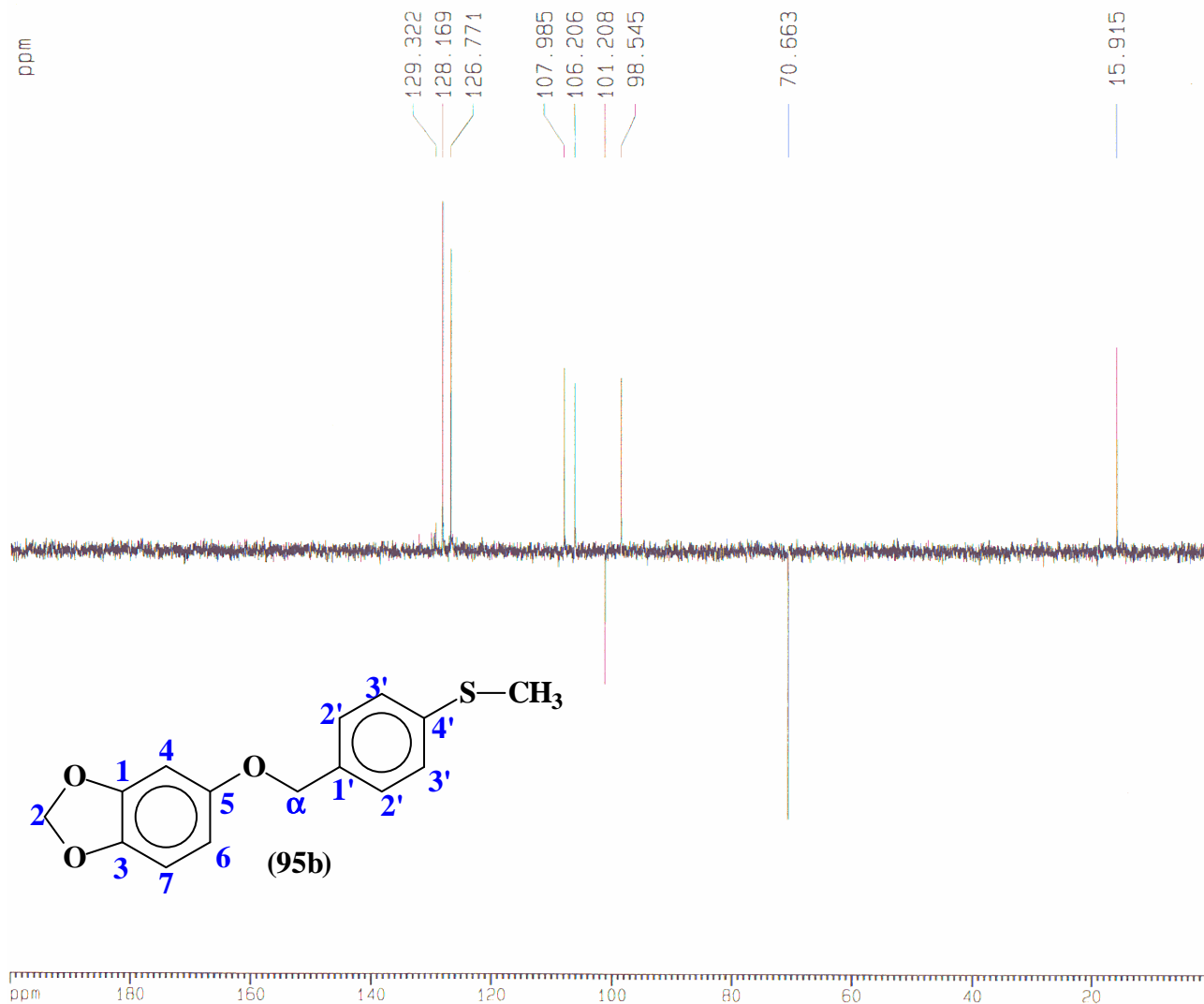


17.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃ do derivado (95b).



17.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃ do derivado (95b).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 Dept135/CDC13 - 26/SET/2003
 amostra: HTM/Helena/LASSBIO



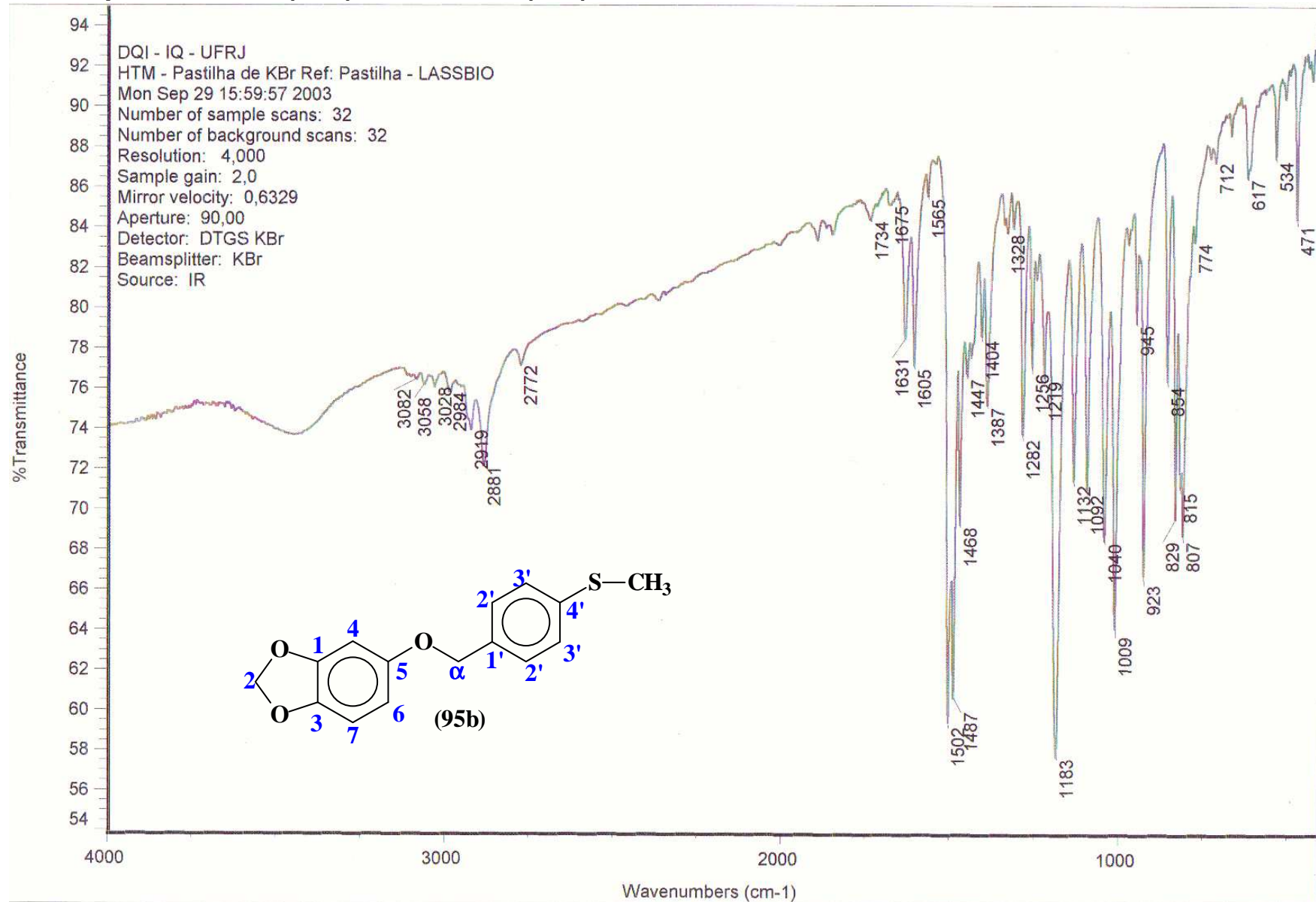
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 164
 PROCNO 1

F2 Acquisition Parameters
 Date 500000
 Time 12 33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DF 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.0000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SFO1 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 PP 20.00 usec
 PL1P 17.00 dB
 DL 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

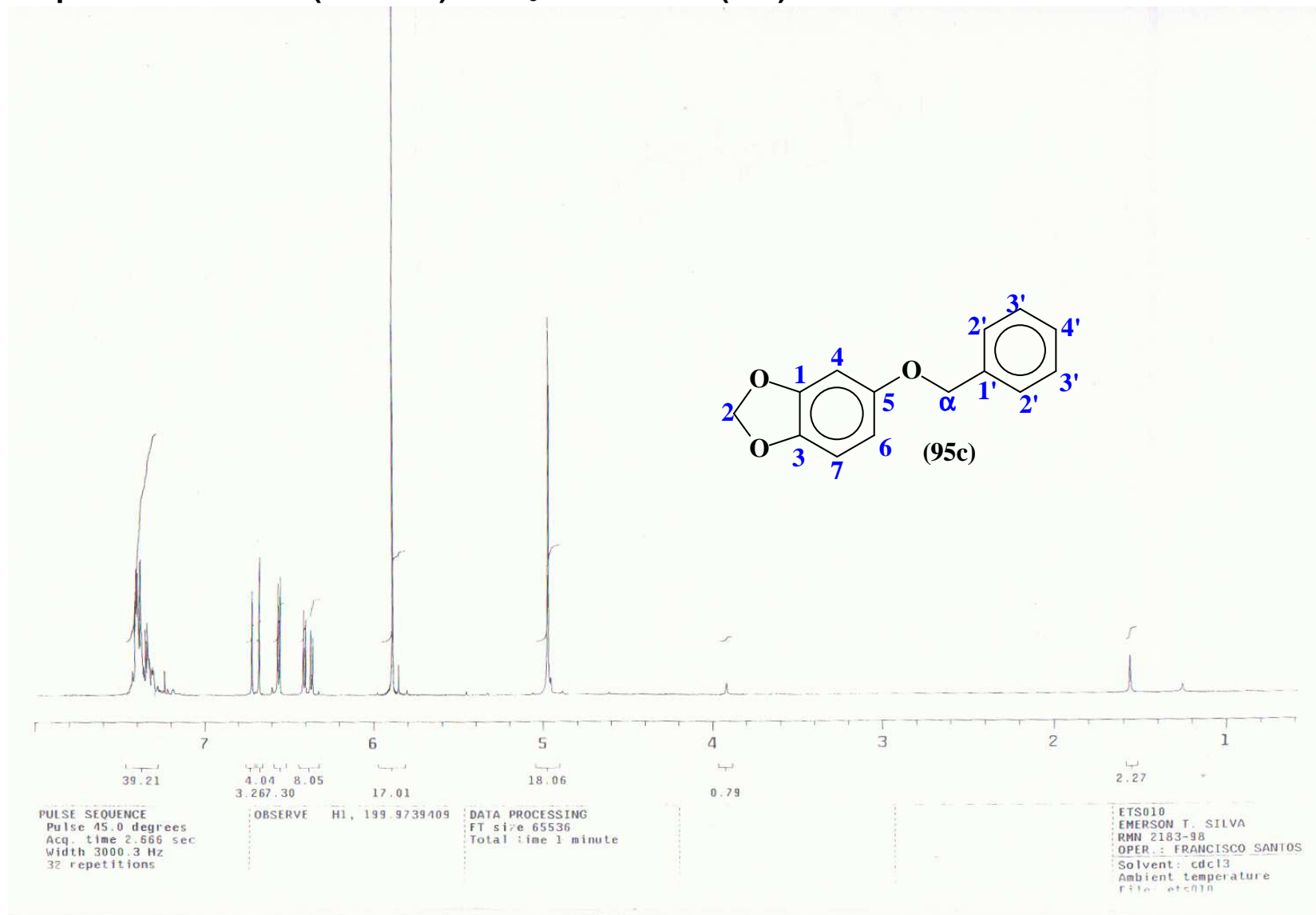
F2 Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3277279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PHMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22/26 Hz/cm

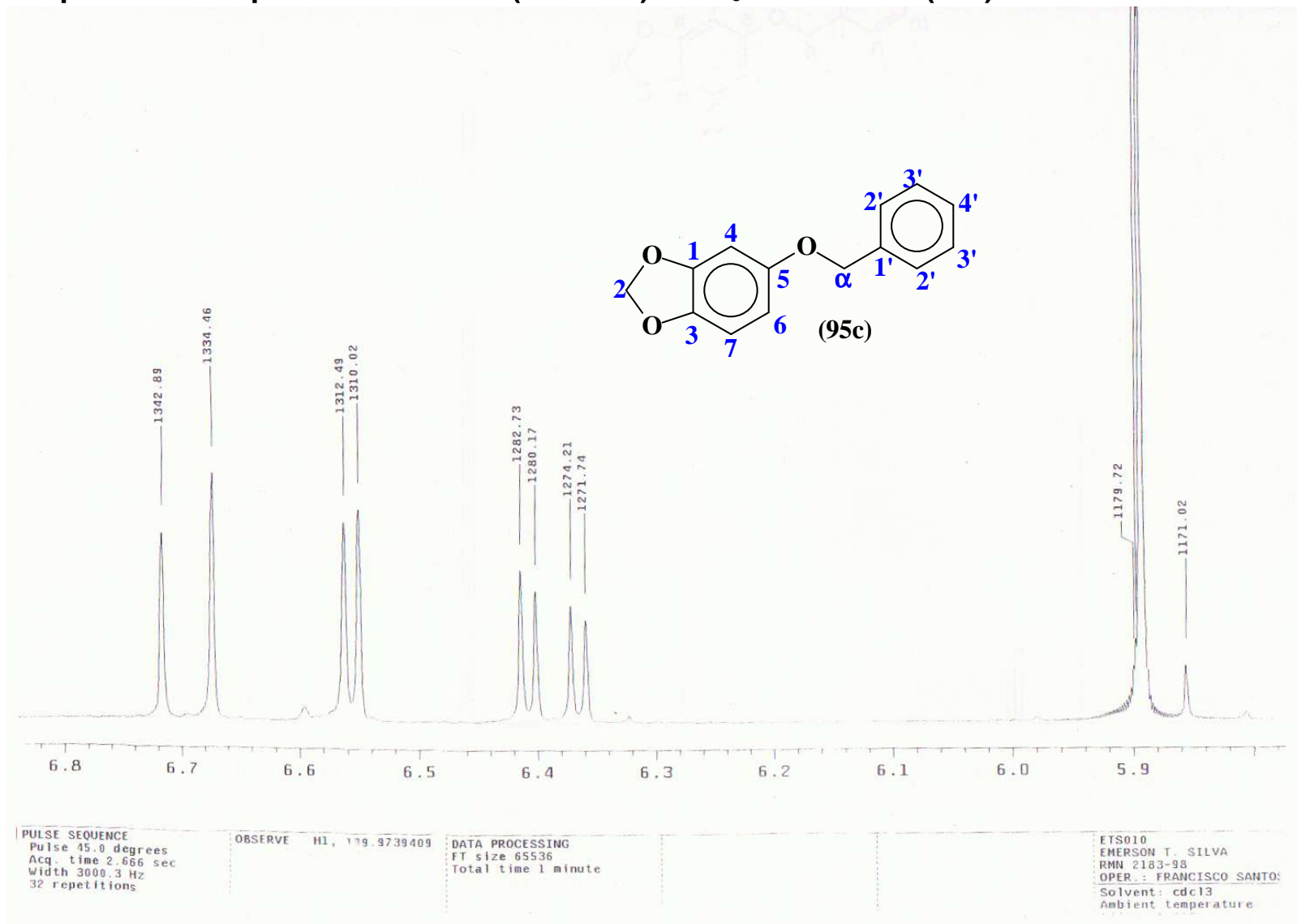
17.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95b).



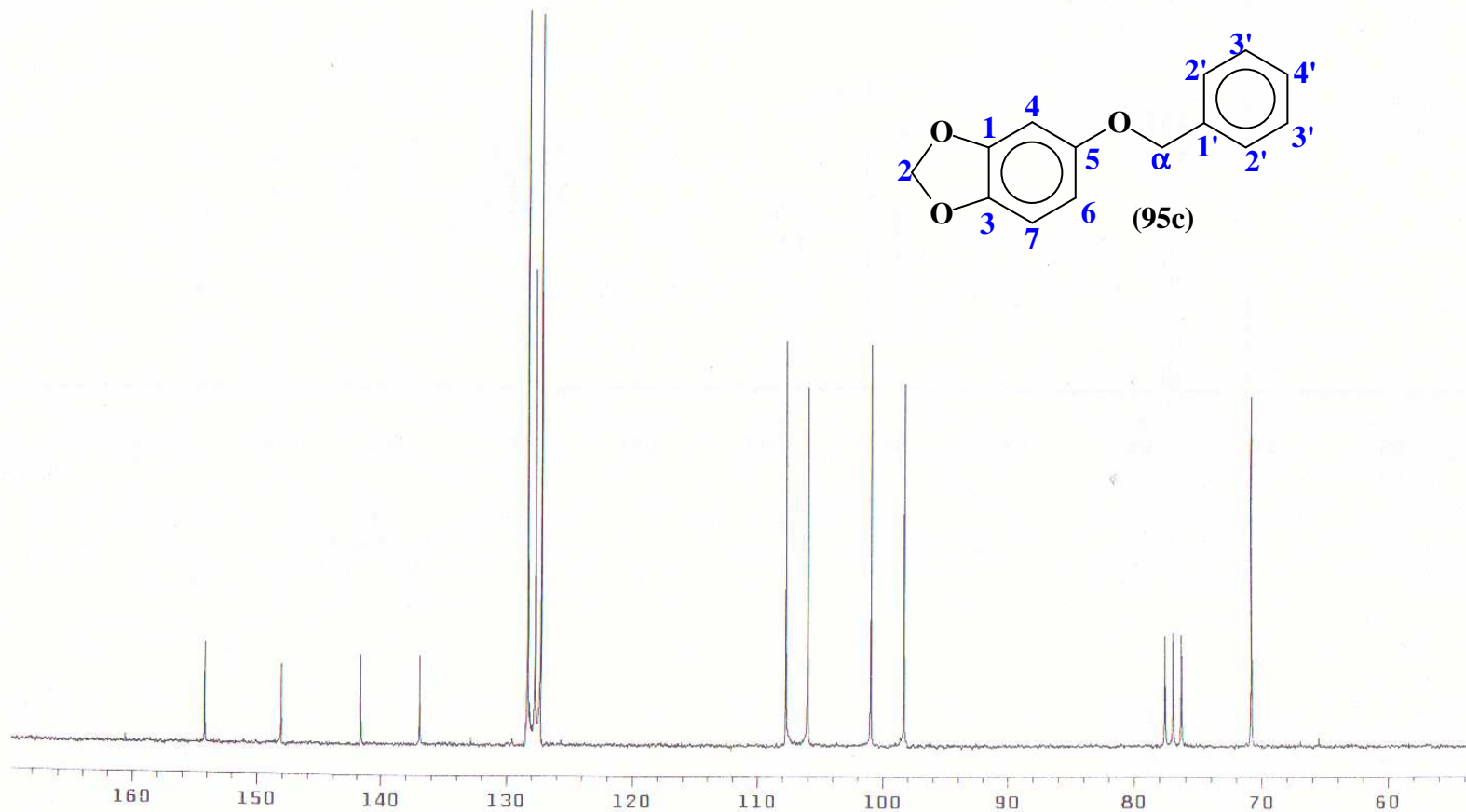
18.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95c).



18.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) CDCl_3 do derivado (95c).



18.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95c).



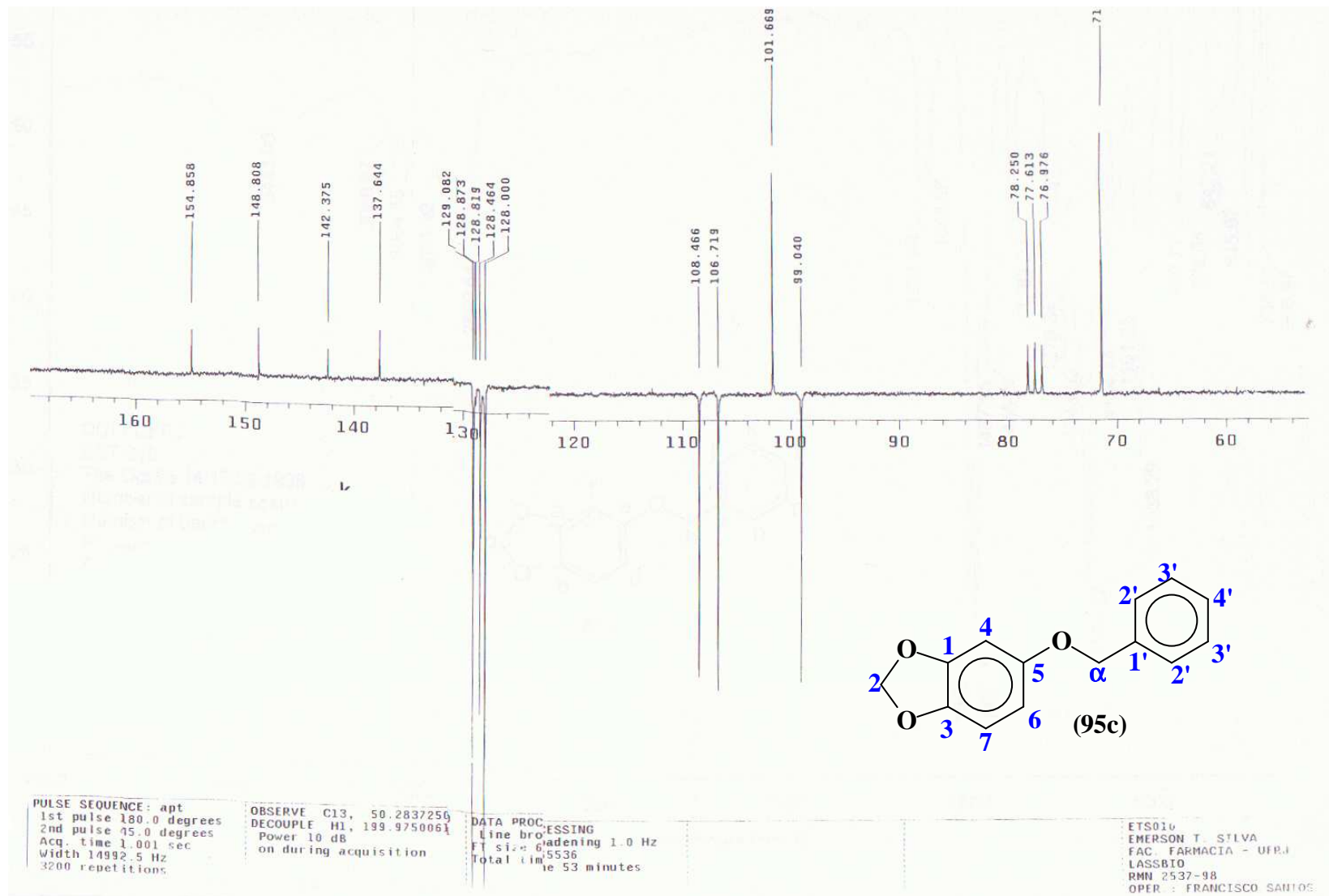
PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
4000 repetitions

OBSERVE C13, 50.2837609
DECOUPLE H1, 179.9750061
Power 30 dB
continuously

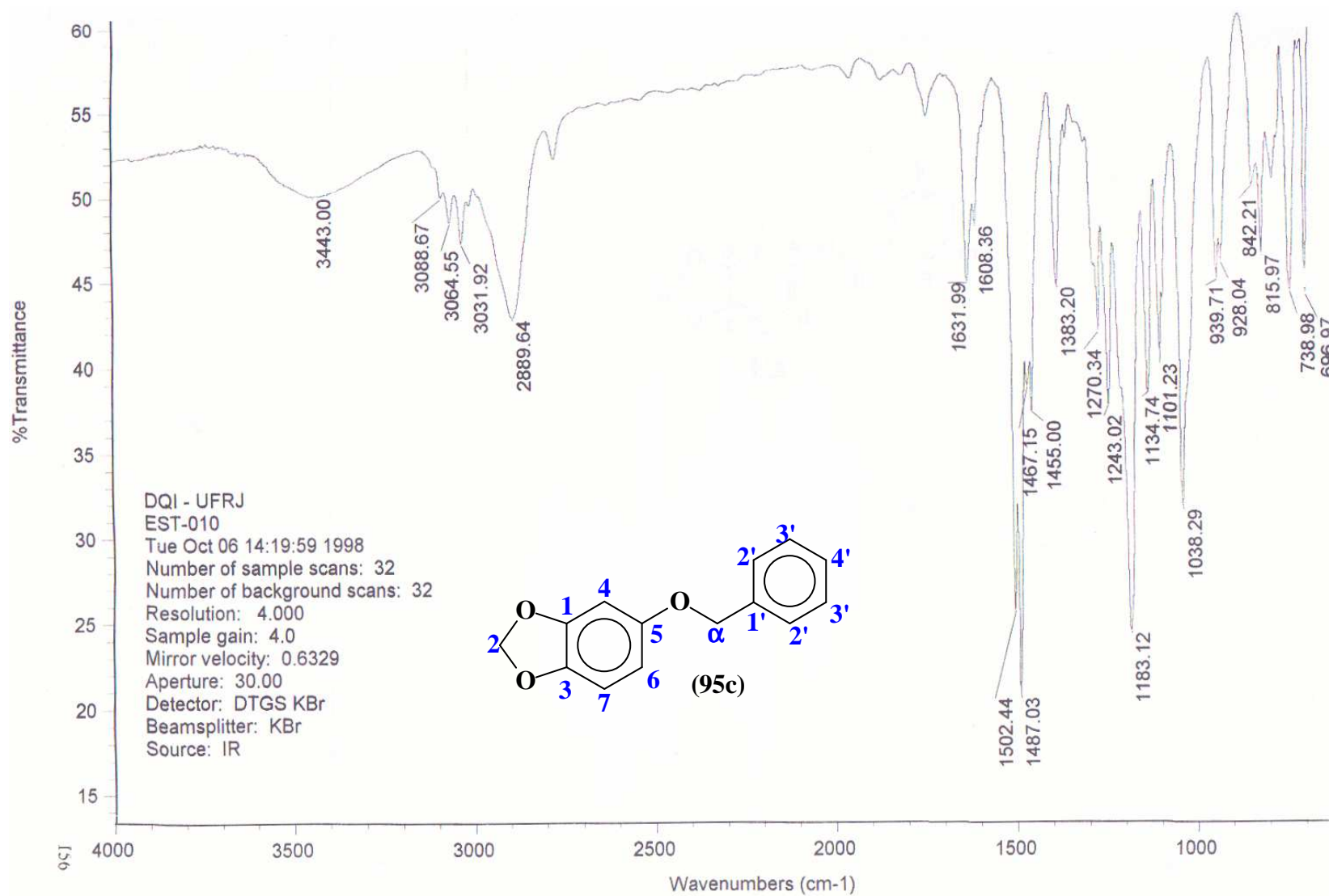
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 66 minutes

ETS010
EMERSON T. SILVA
FAC. FARMACIA - UFRJ
LASSBIO
RMN 2537-98
OPER. FRANCISCO SANTOS
MARÇO 13, 1998

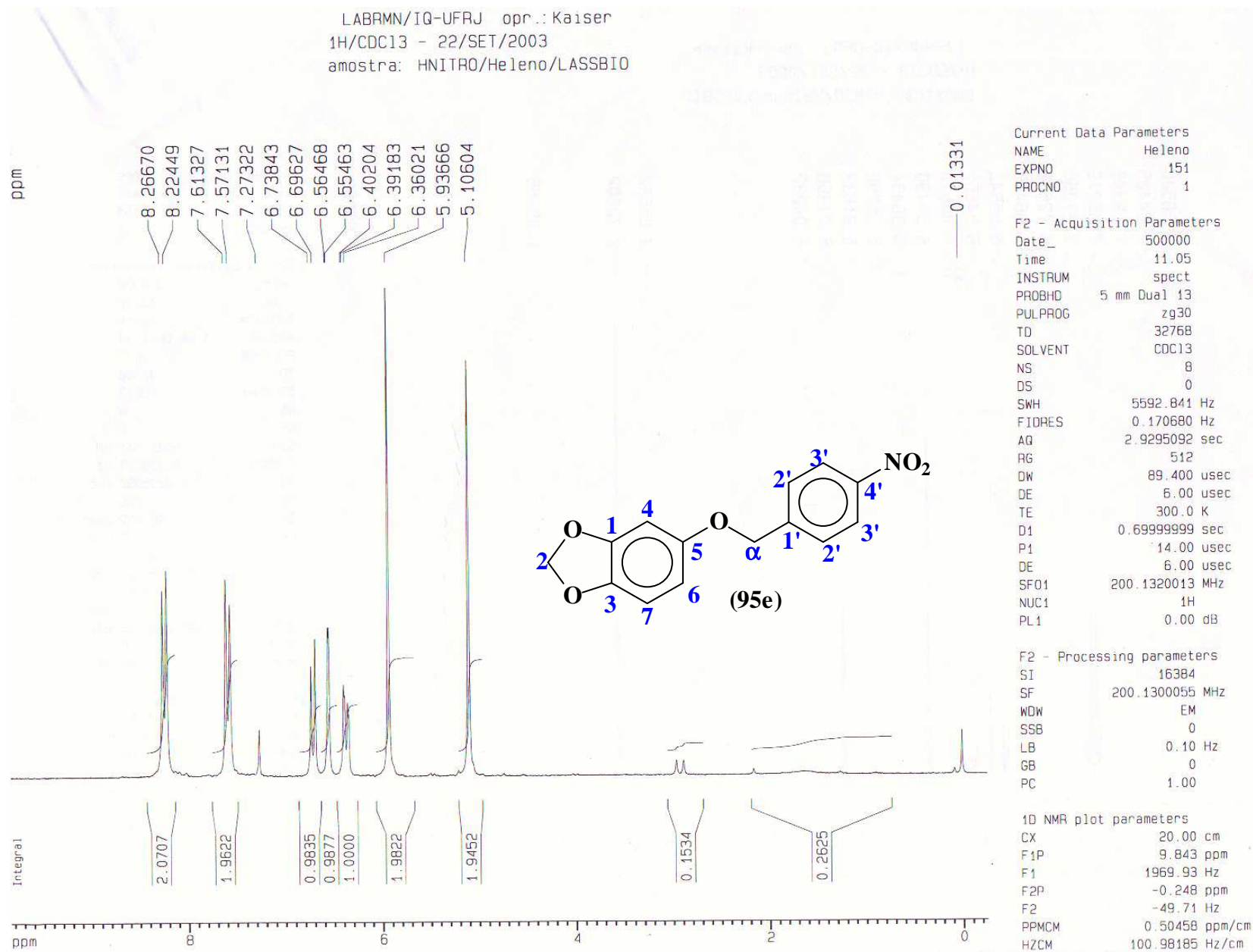
18.3 APT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95c).



18.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95c).

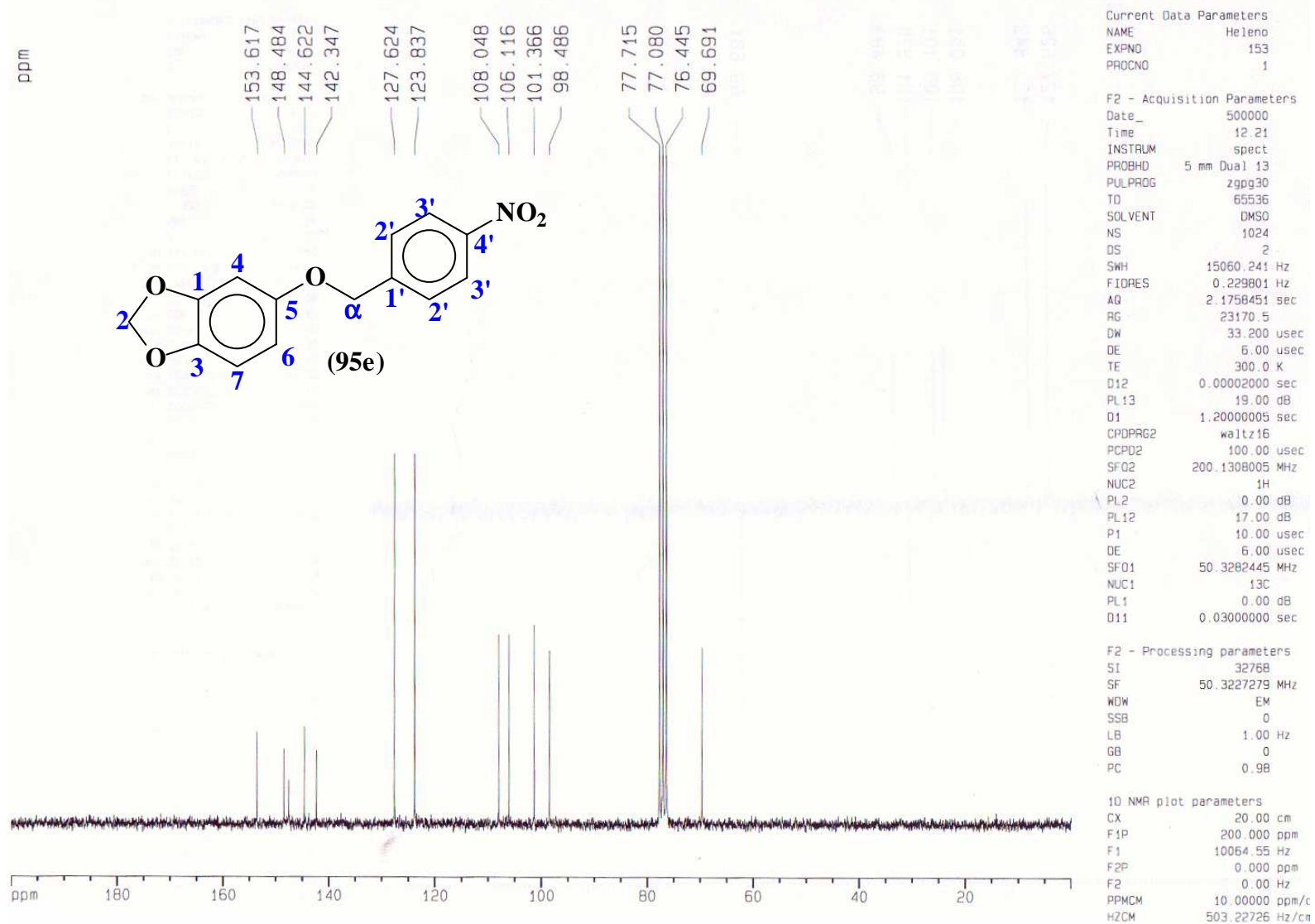


19.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (95e).



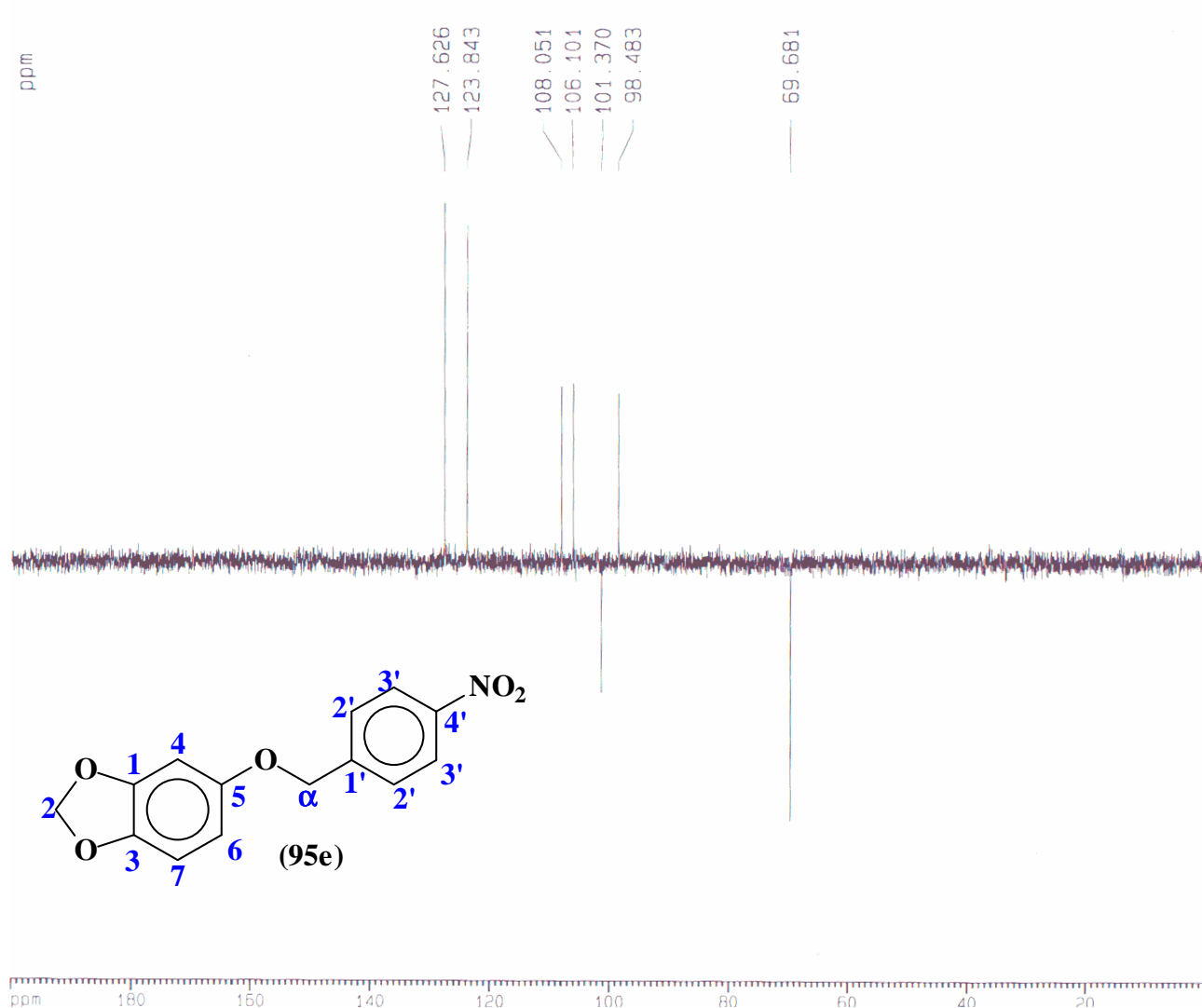
19.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95e).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HNITRO/Helena/LASSBIO



19.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃ do derivado (95e).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HNITRO/Helena/LASSBIO



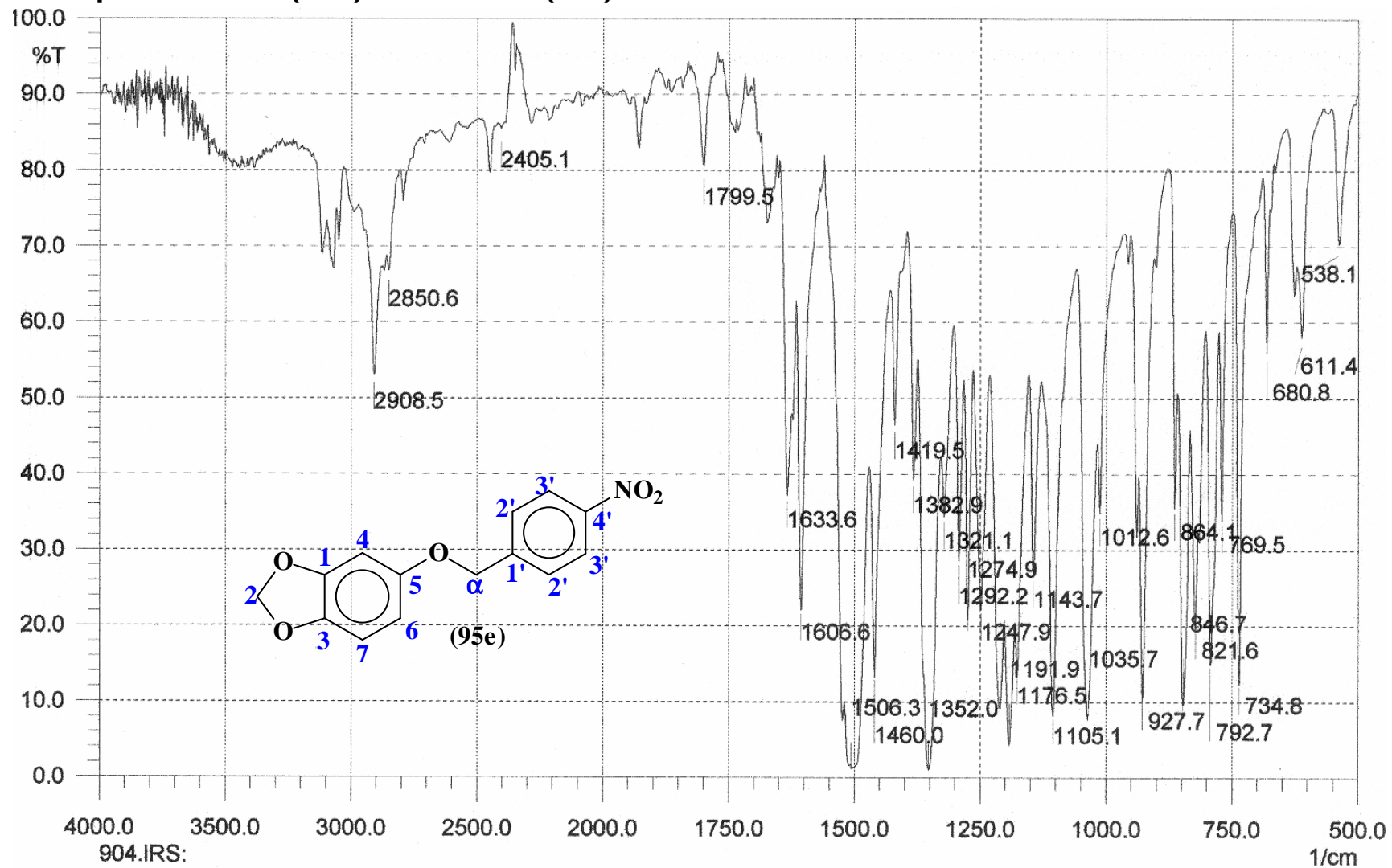
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 152
 PROCNO 1

F2 Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 11.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.000127 sec
 D1 1.0000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PLP 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 ¹³C
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 ¹³C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 Processing parameters
 S1 32768
 SF 50.327279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 CR 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/c
 HZCM 503.22726 Hz/cm

19.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95e).

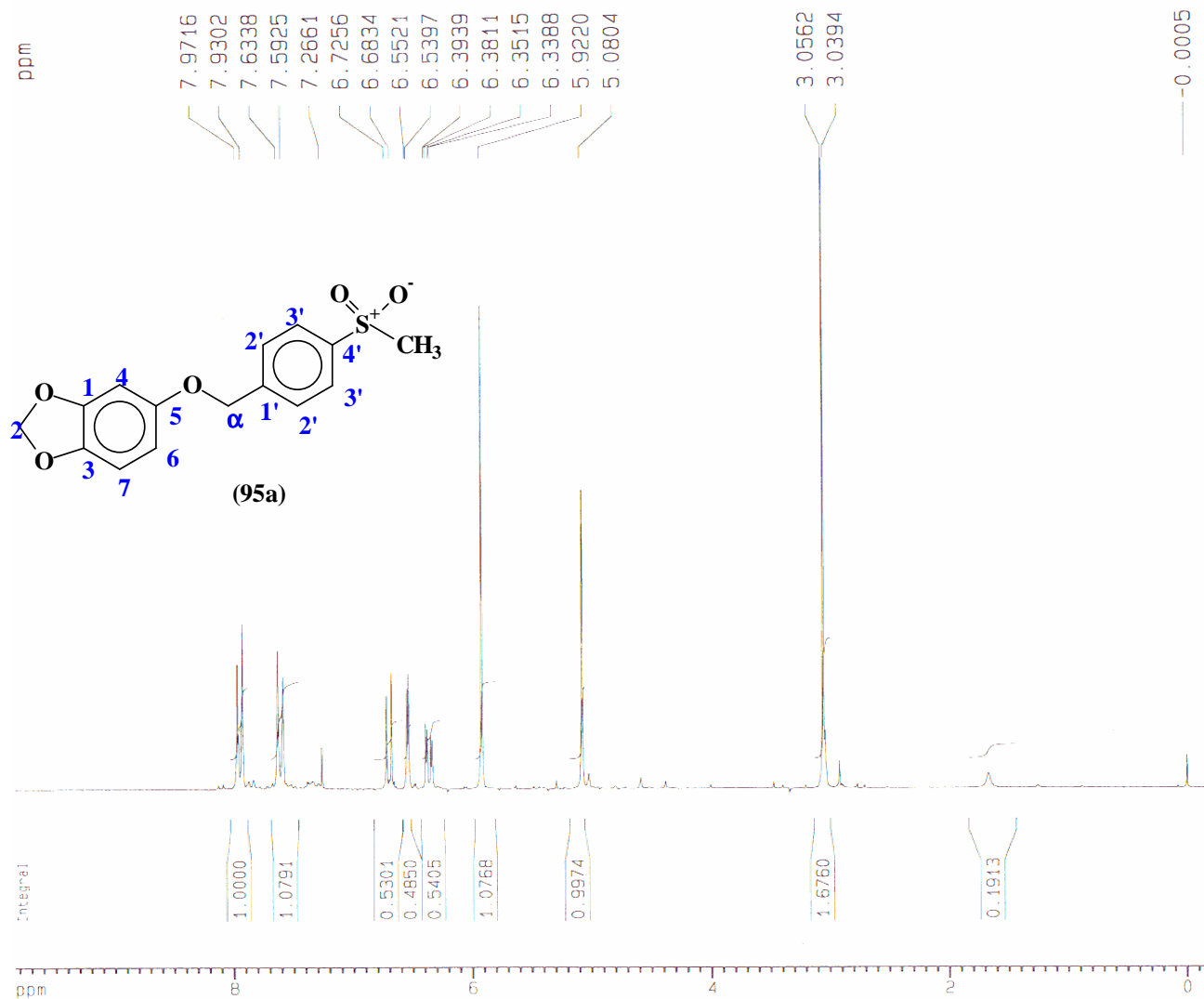


904.IRS:

Date:	16/01/04	Time:	11:09:28	NScans:	32
Type:	HYPER IR	User:	SHIMADZU	Detector:	standard
Abscissa:	1/cm	Ordinate:	%T	Apodization:	Happ
Min:	501.46	Max:	3998.16	Range:	1/cm
Ndp:	1814	Data Interval:	1.92868	Resolution:	4.0
Gain:	1	Aperture:	auto	Mirror Speed:	2.8(low)

20.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (95a).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 1H/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HTMS02/Helena/LASSBIO



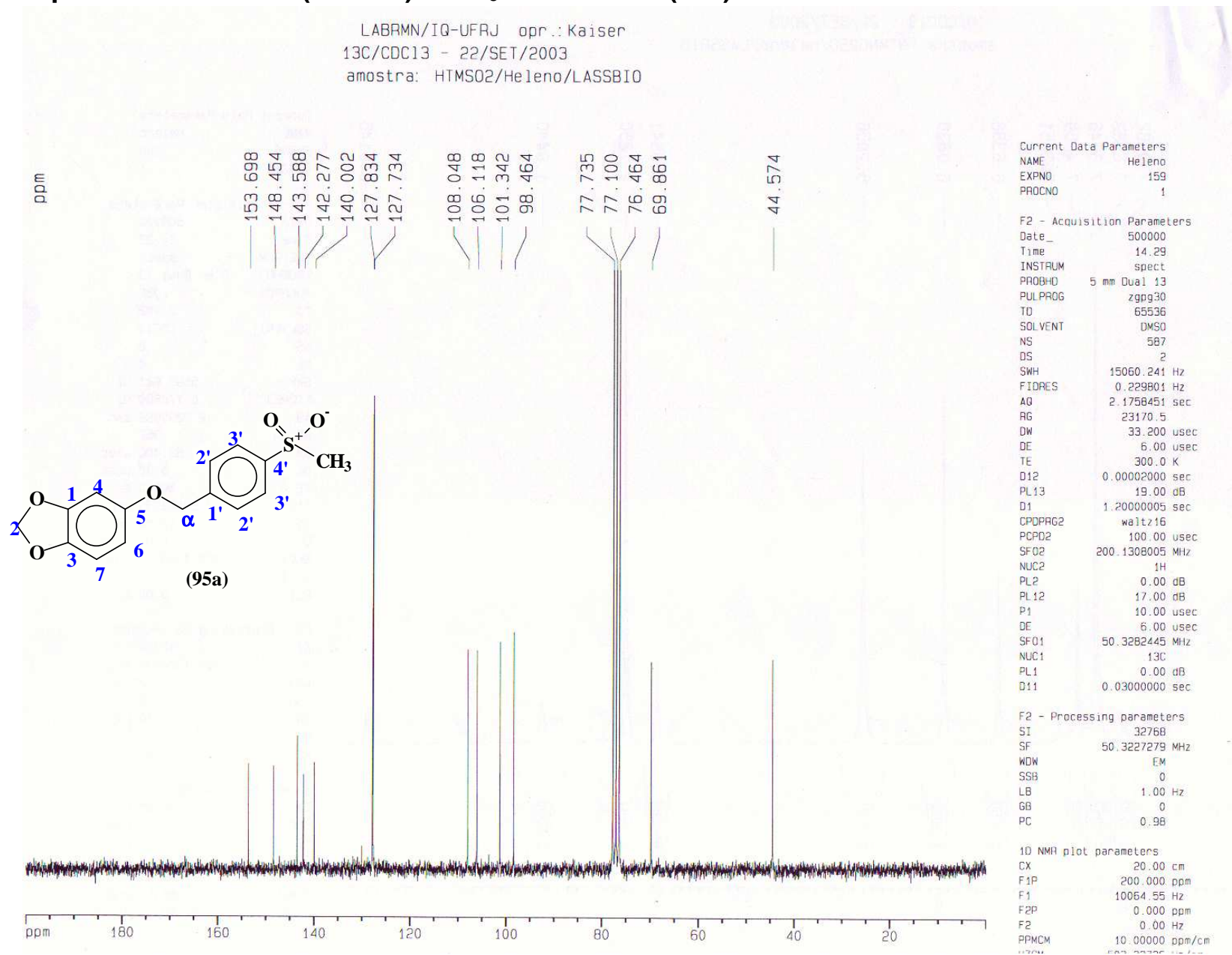
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 157
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 13.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENTI CDC13
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300071 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00

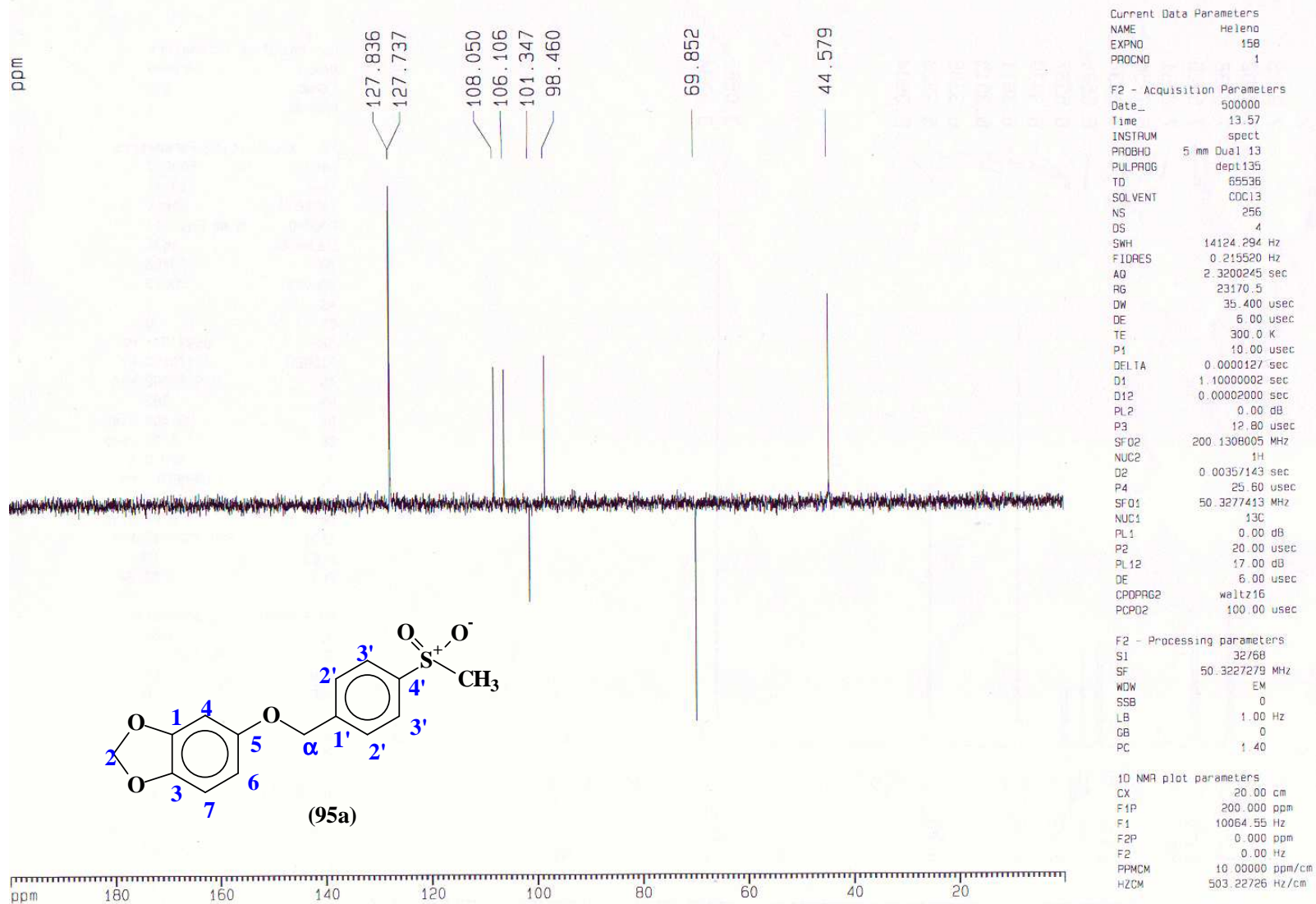
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 9.843 ppm
 F1 1969.93 Hz
 F2P -0.248 ppm
 F2 -49.71 Hz
 PPMCM 0.50458 ppm/cm
 HZCM 100.98185 Hz/cm

20.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95a).

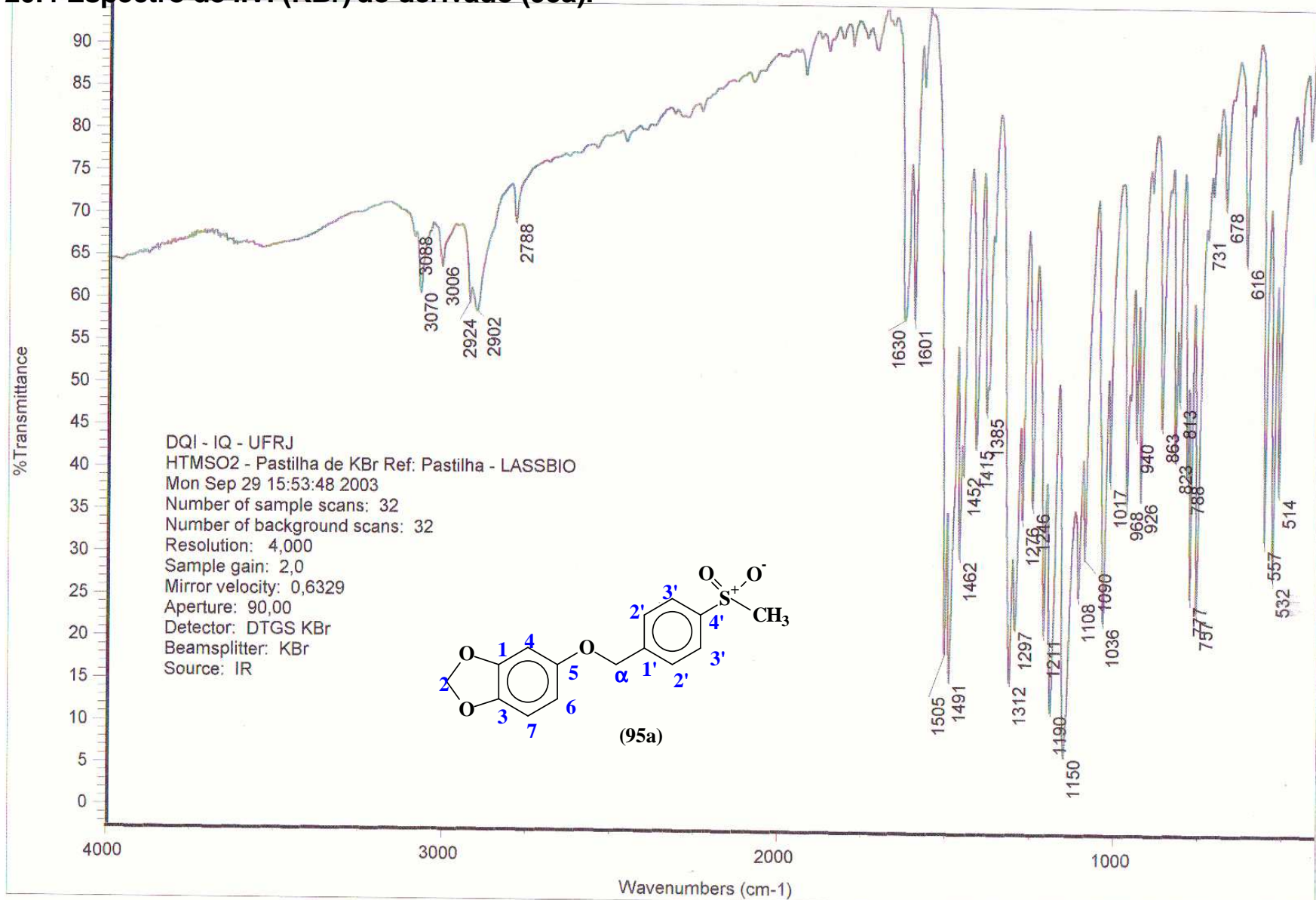


20.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃ do derivado (95a).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HTMS02/Helena/LASSBIO

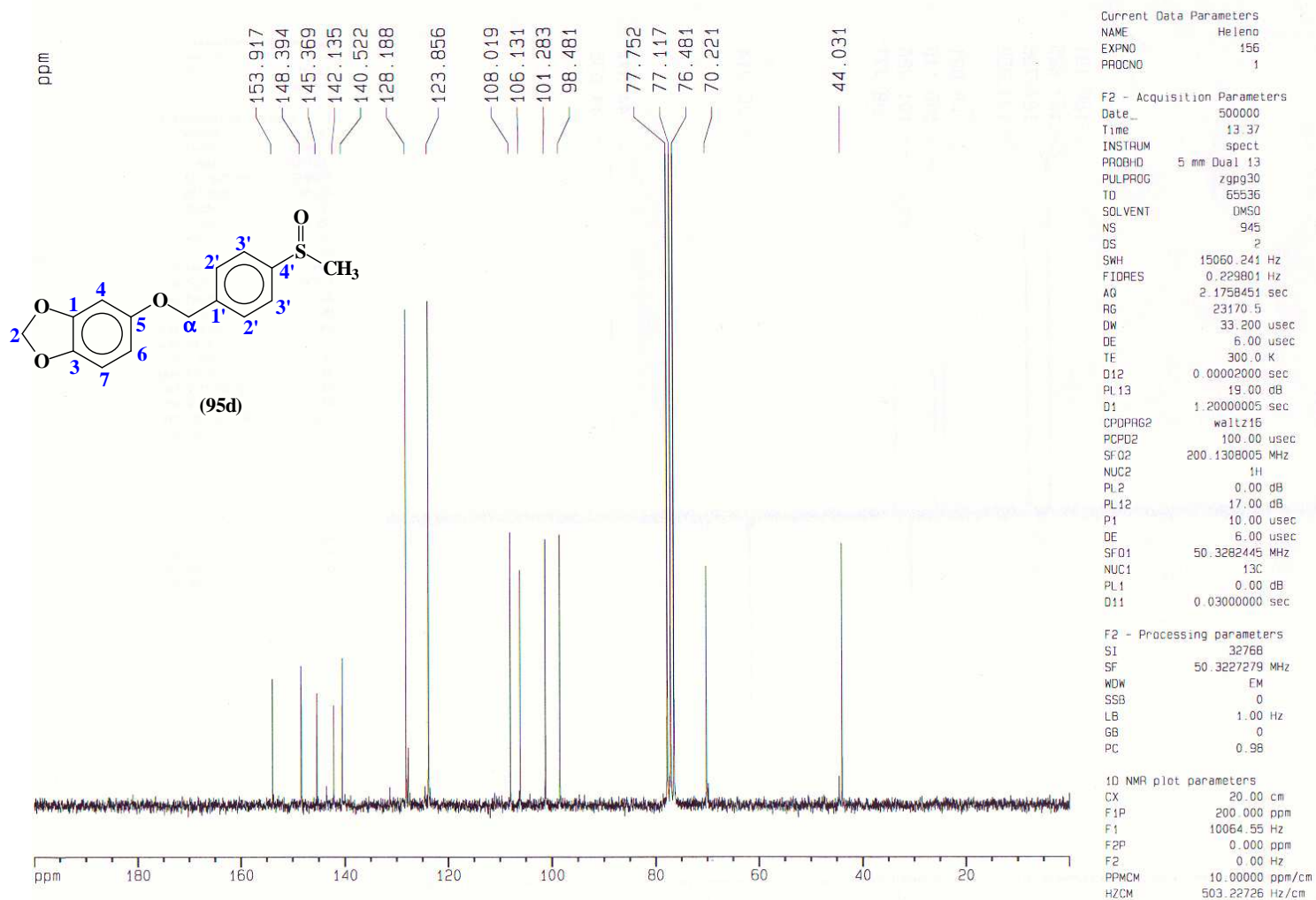


20.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95a).

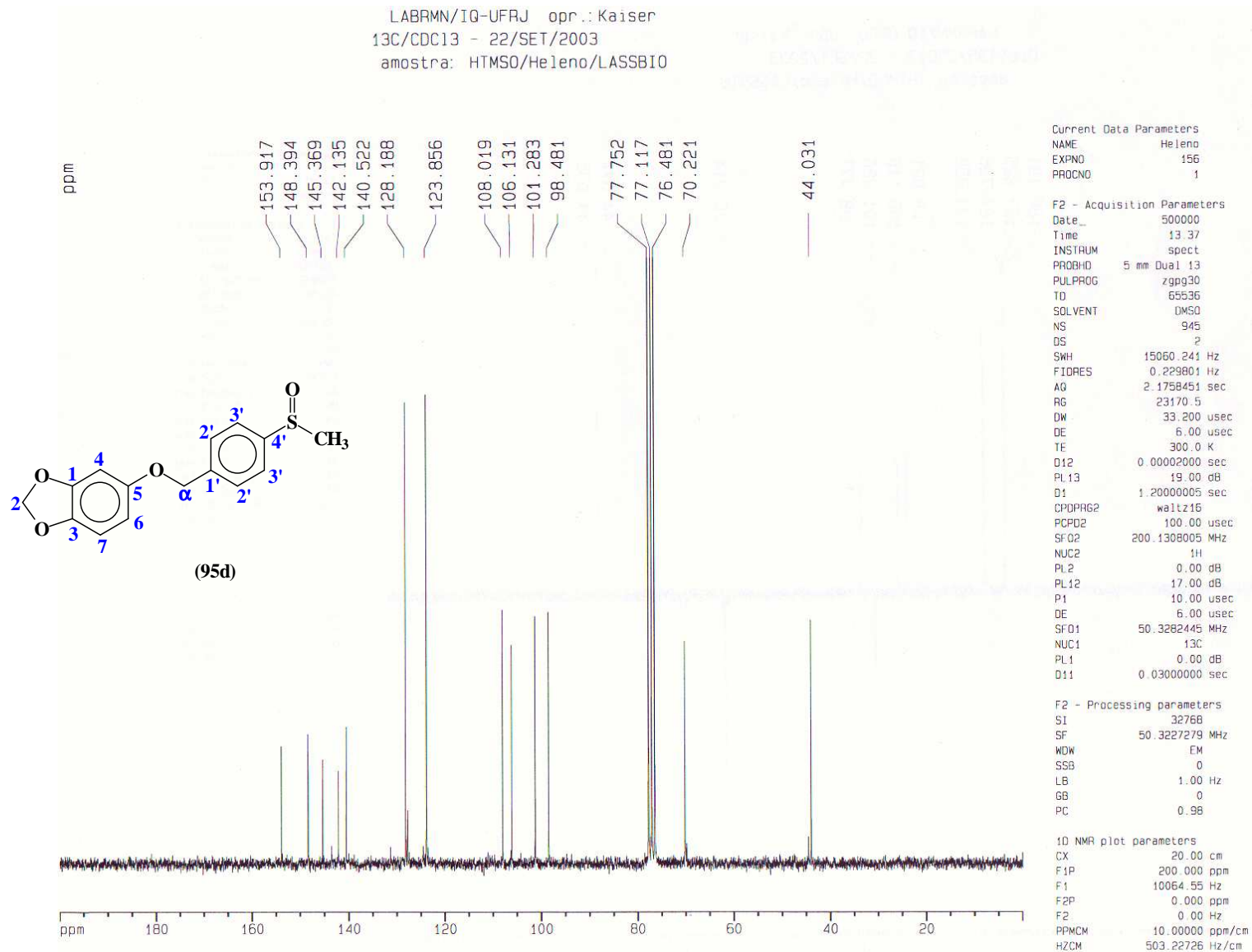


21.1 Espectro de ¹³C RMN (200 MHz) CDCl₃ do derivado (95d).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HTMSO/Helena/LASSBIO

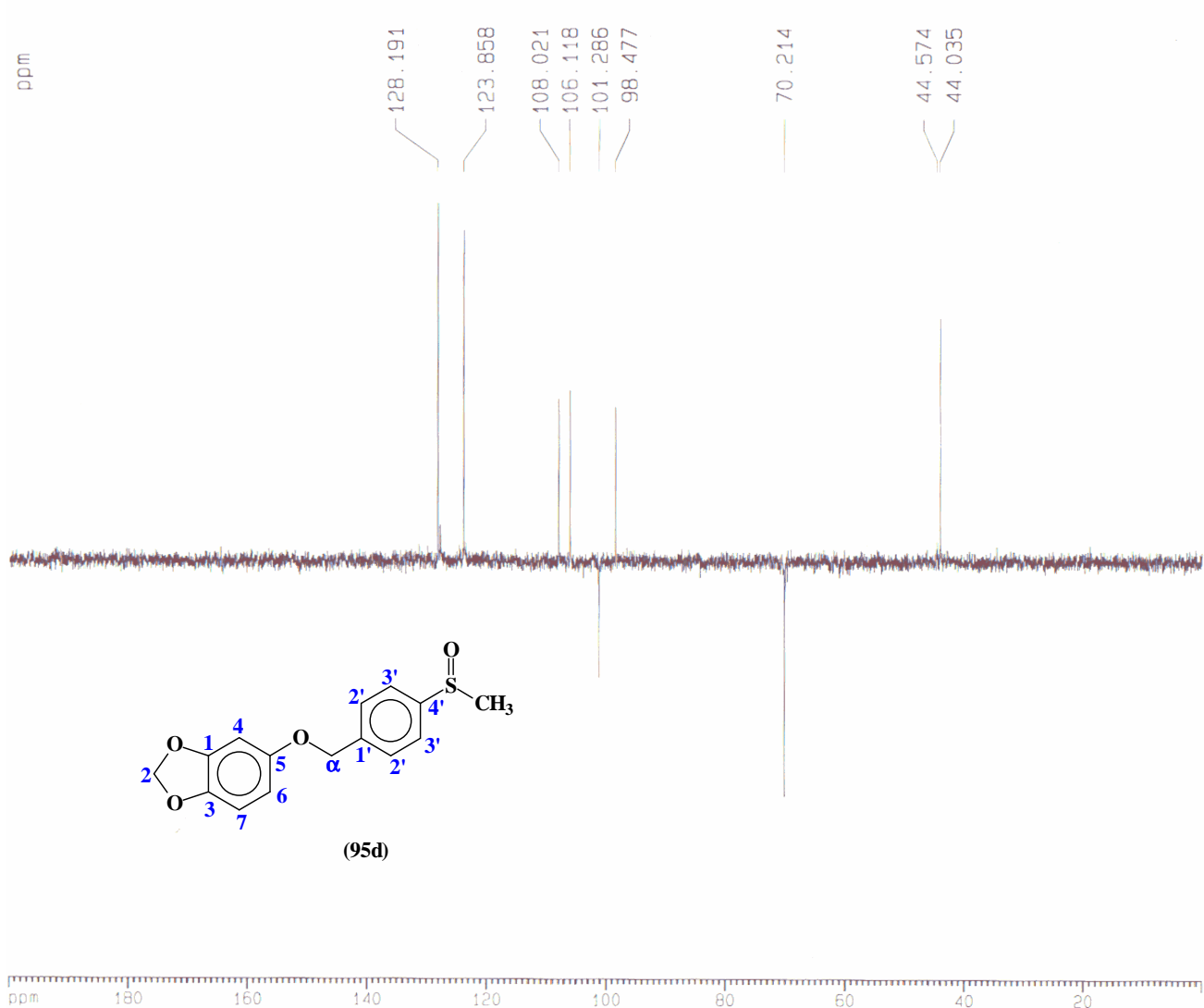


21.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) CDCl_3 do derivado (95d).



21.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) CDCl₃ do derivado (95d).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HTMSO/Helena/LASSBIO



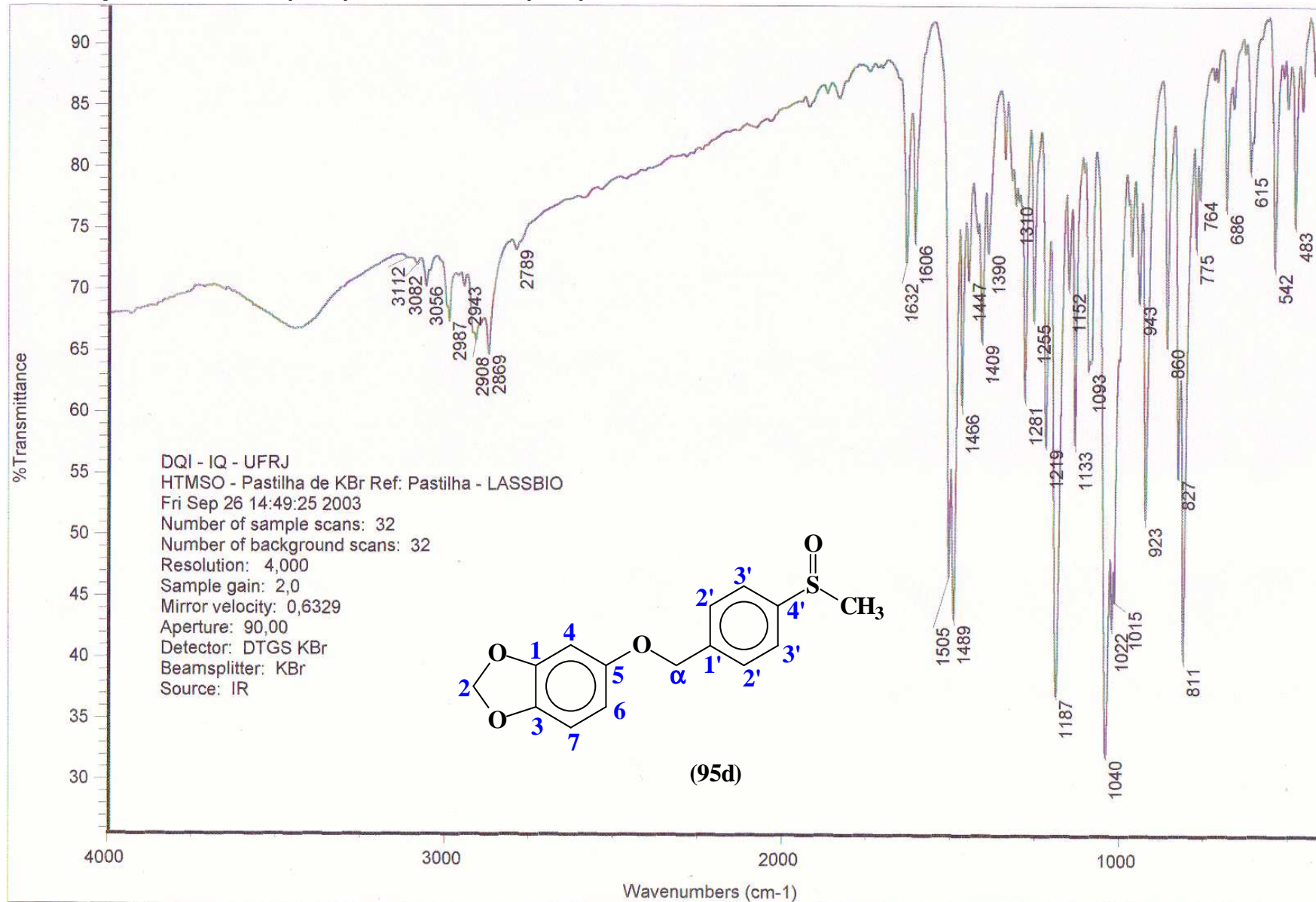
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 155
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 12.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.320245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.0000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 13C
 G2 0.0035143 sec
 P4 25.60 usec
 SFO1 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3277279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

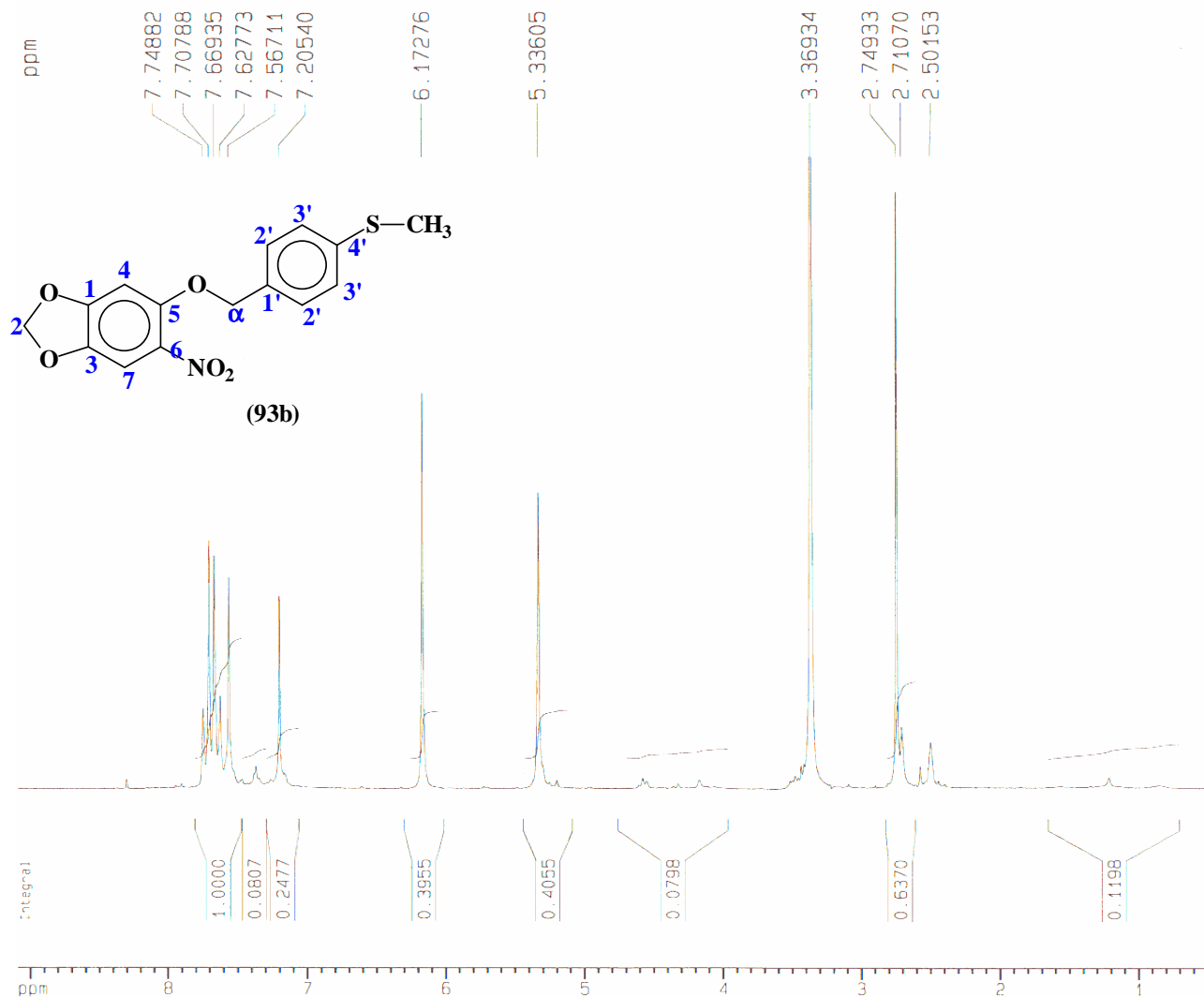
ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 ppmCM 10.00000 ppm/cm
 -ZCM 503.22726 Hz/cm

21.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (95d).



22.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (93b).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 1H/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: HTMN02/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 139
 PROCNO 1

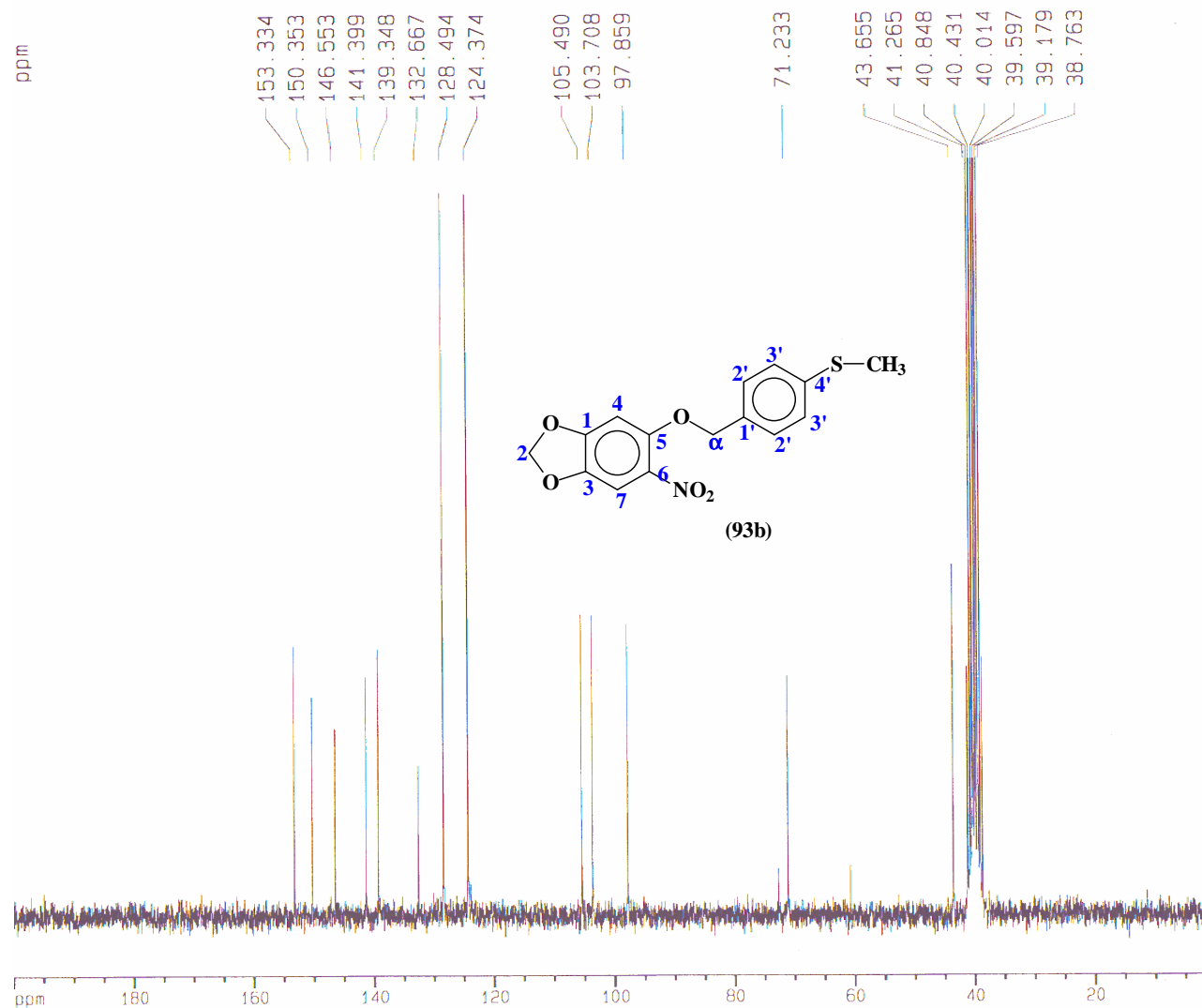
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 10.27
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 362
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300051 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 9.093 ppm
 F1 1819.75 Hz
 F2P 0.409 ppm
 F2 81.79 Hz
 PPMCM 0.43421 ppm/cm
 HZCM 86.89812 Hz/cm

22.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (93b).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: HTMNO2/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 141
 PROCNO 1

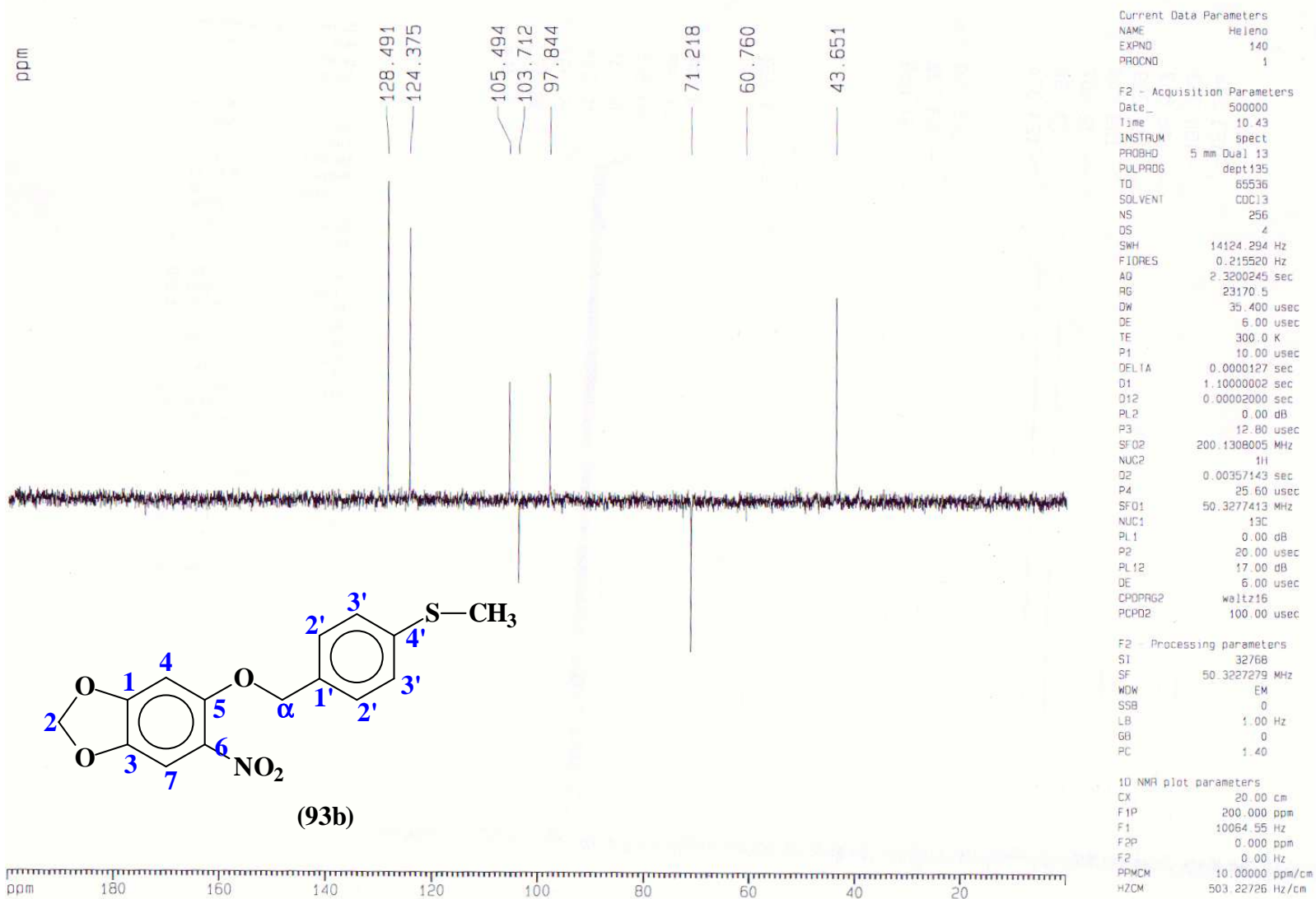
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 11.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 2
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 23170.5
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TF 300.0 K
 D12 0.0002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SFO1 50.3282445 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

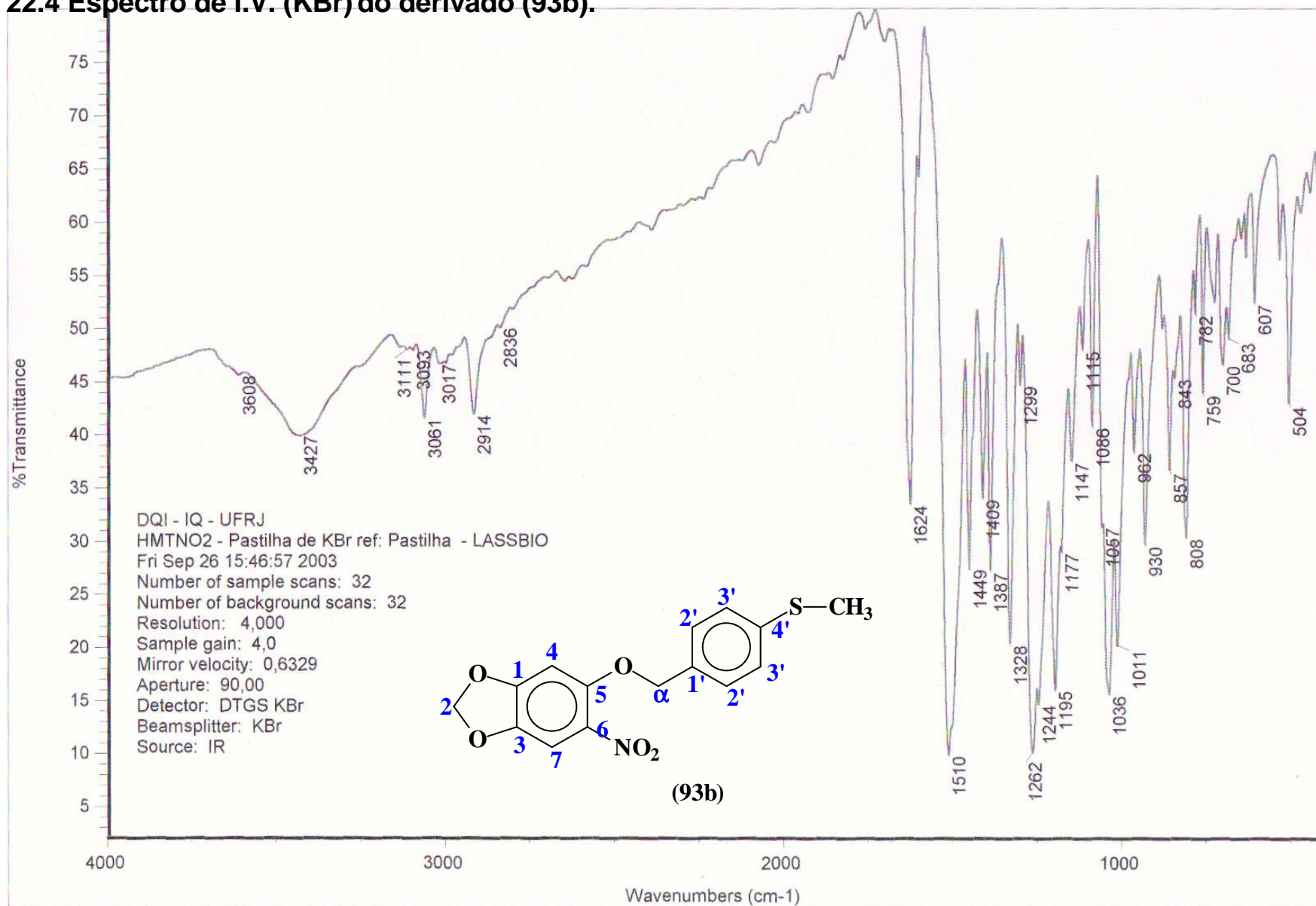
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10054.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/1
 D11 0.03000000 sec

22.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93b).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: HTMN02/Helena/LASSBIO

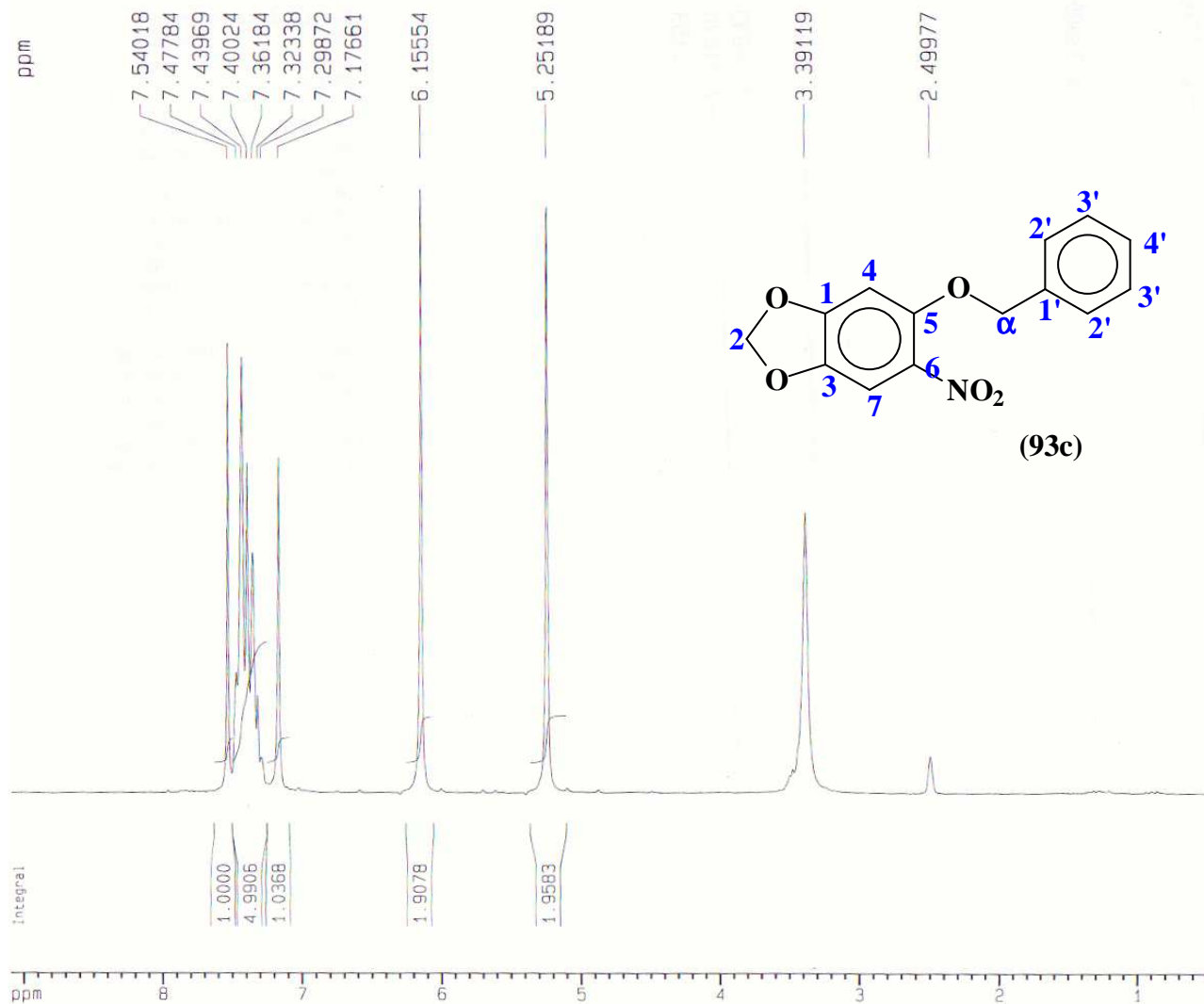


22.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93b).



23.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (93c).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 1H/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: HECN02/Helena/LASSBIO



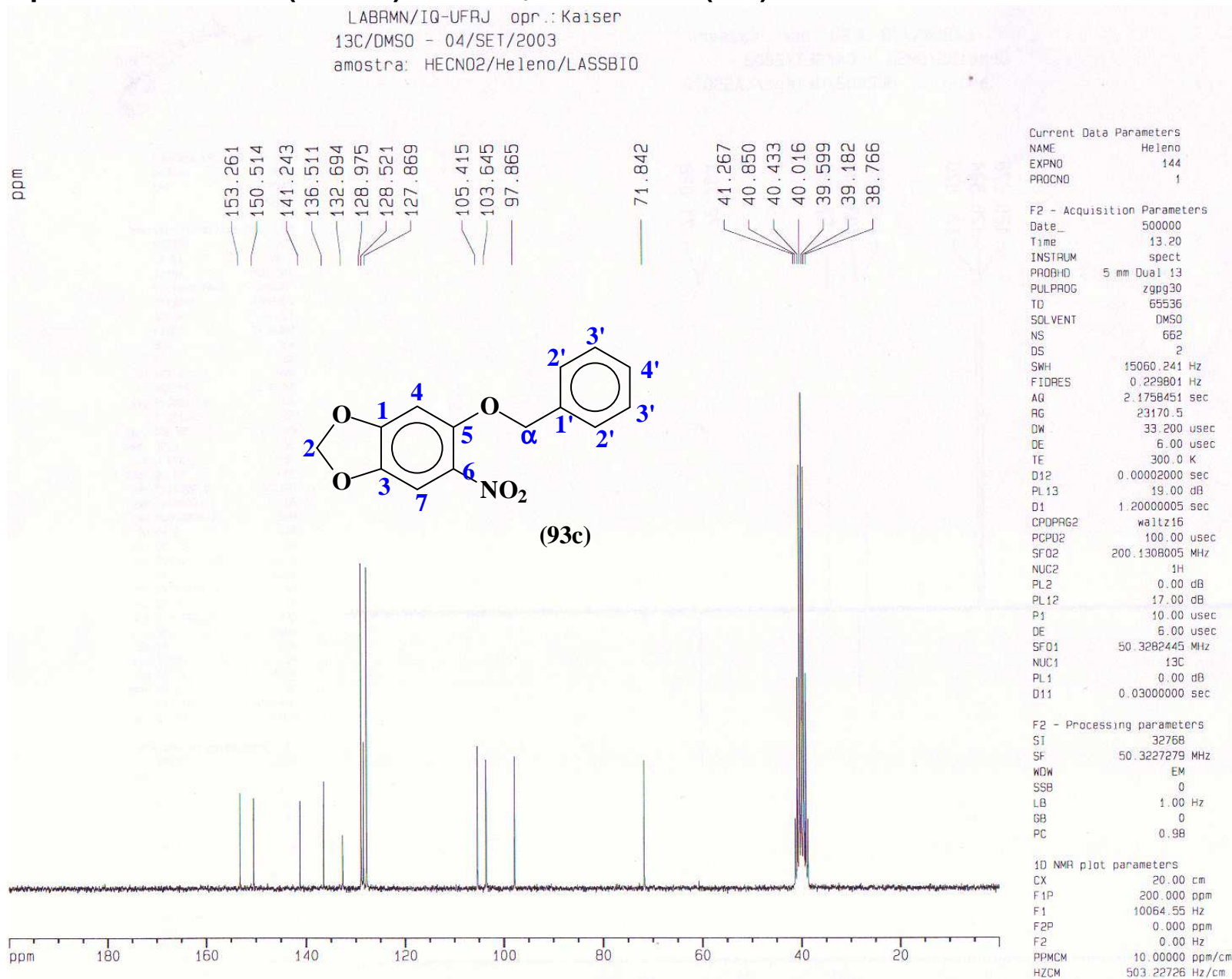
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 142
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 12.27
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 5592.841 Hz
 FIDRES 0.170680 Hz
 AQ 2.9295092 sec
 RG 181
 DW 89.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.69999999 sec
 P1 14.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 200.1320013 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300055 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

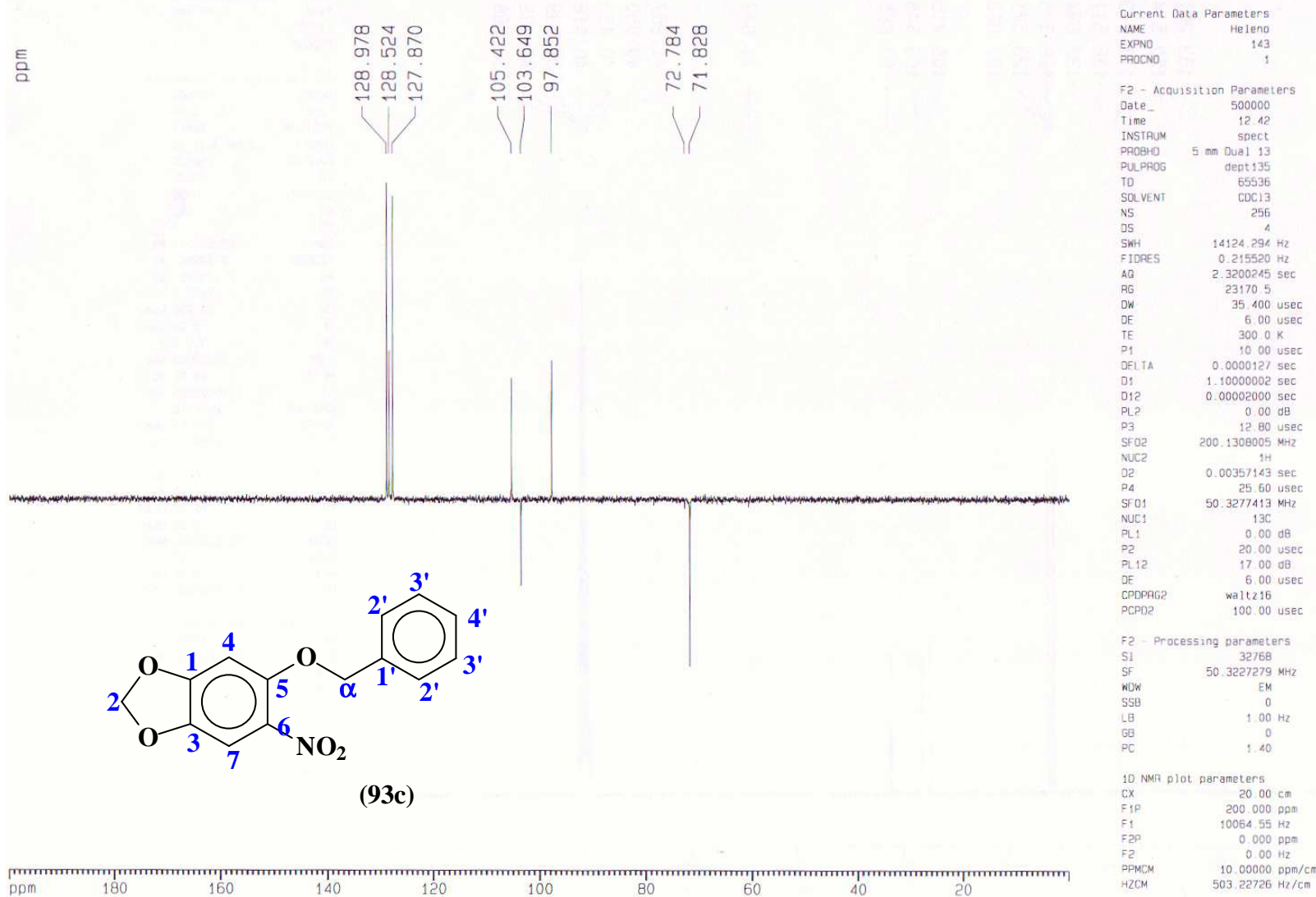
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 9.093 ppm
 F1 1819.75 Hz
 F2P 0.409 ppm
 F2 81.79 Hz
 PPMCM 0.43421 ppm/cm
 HZCM 86.89812 Hz/cm

23.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93c).

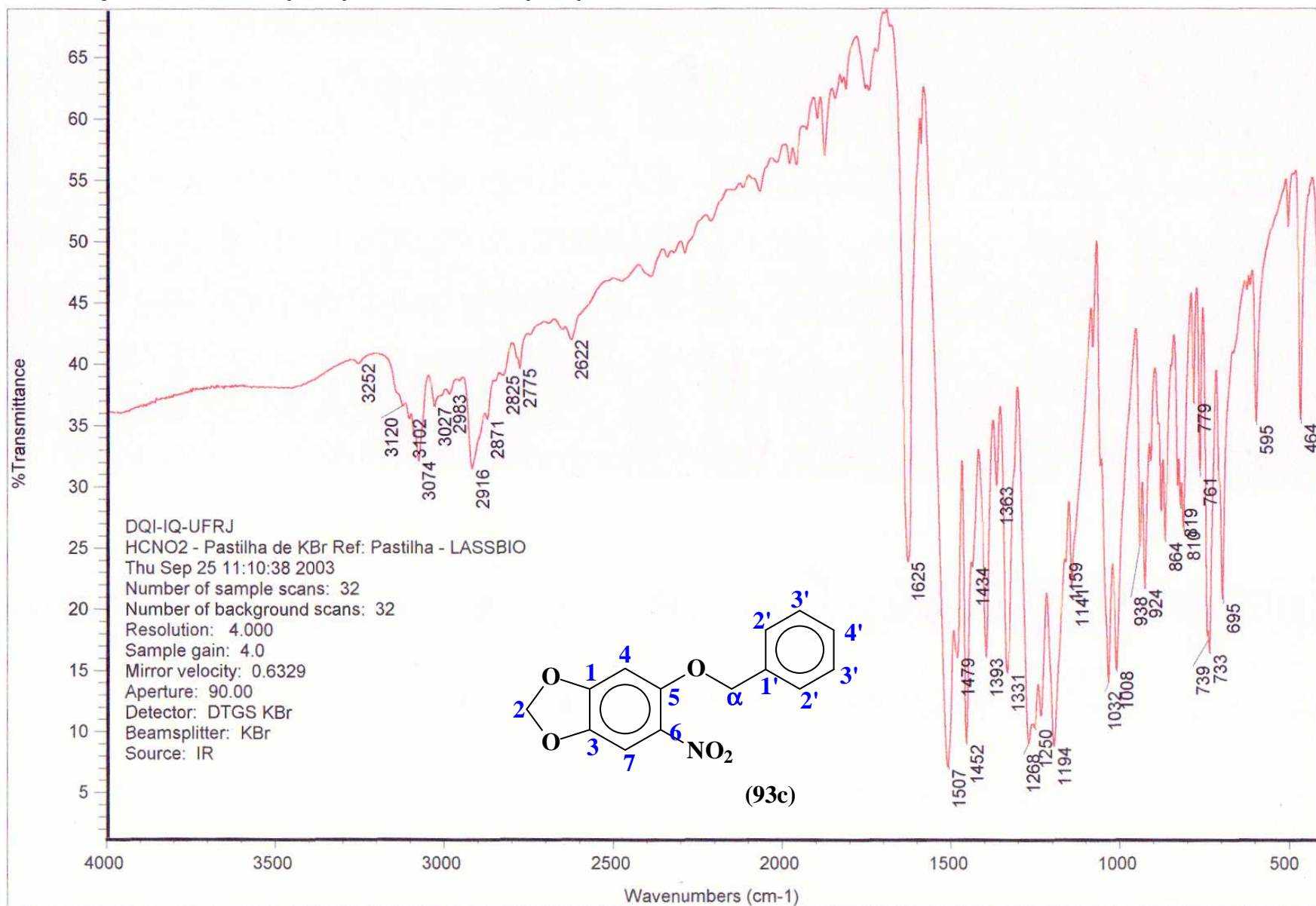


23.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (93c).

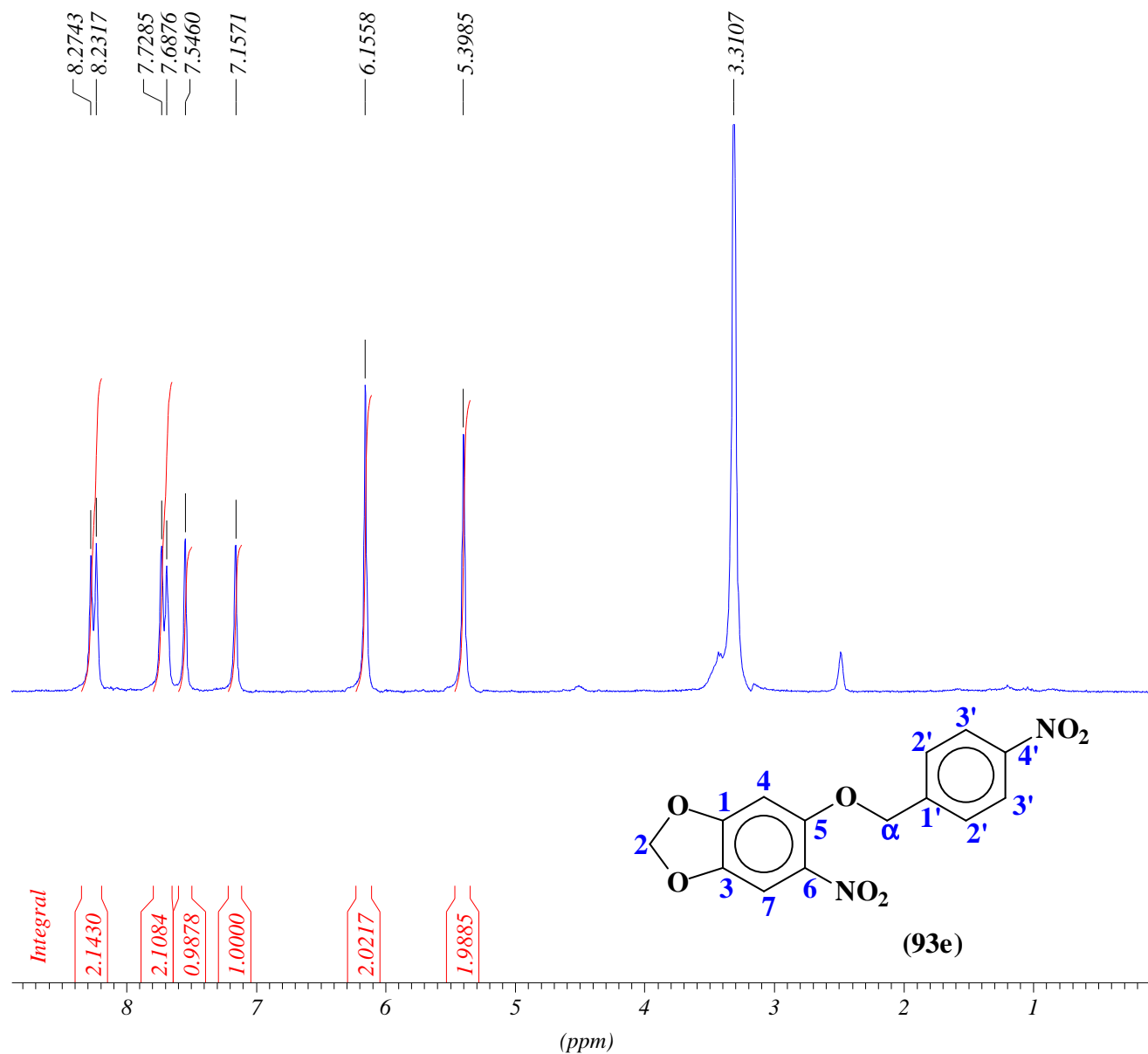
LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: HECN02/Helena/LASSBIO



23.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93c).



24.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (93e).



*** Current Data Parameters ***

NAME : rmn

EXPNO : 169

PROCNO : 0

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : qsim

BF1 : 200.130000 MHz

D[1] : 0.700000 sec

DATE_t : 14:02:42

DATE_d : Sep 26 2003

DE : 6.0 usec

LOCNUC : 2H

O1 : 2001.30 Hz

PROBHD : 5 mm Dual 13C/1H

PULPROG : zg30

RG : 362.000000

SW : 27.9458 ppm

SW_h : 5592.841 Hz

TD : 32768

TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

LB : 0.10 Hz

ME_mod : no

SI : 16384

*** 1D NMR Plot Parameters ***

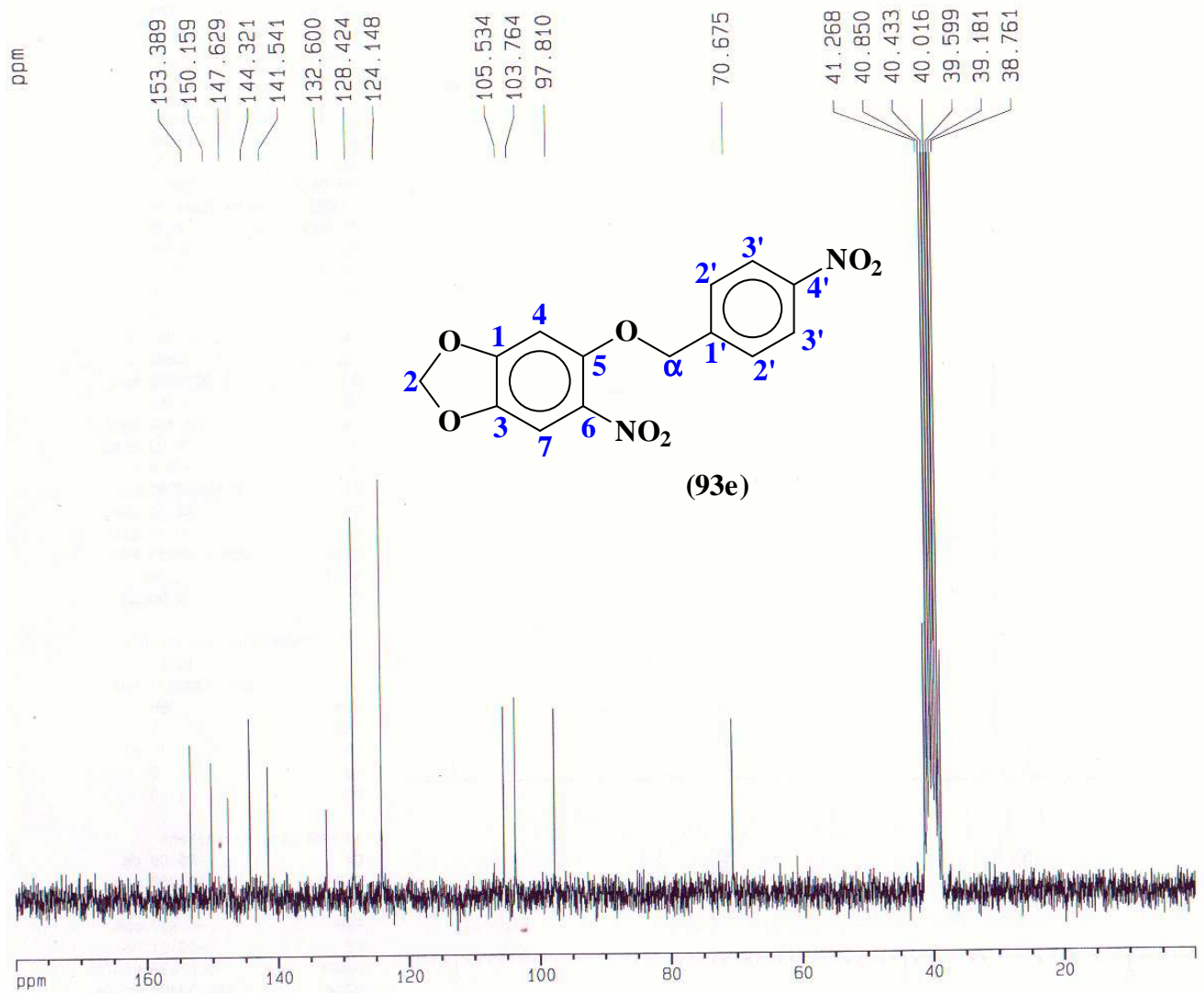
ppm_cm : 0.50

Hz_cm : 99.76

AQ_time : 2.9294590 sec

24.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (93e).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 13C/DMSO 26/SET/2003
 amostra: HNITRONO/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 171
 PROCNO 1

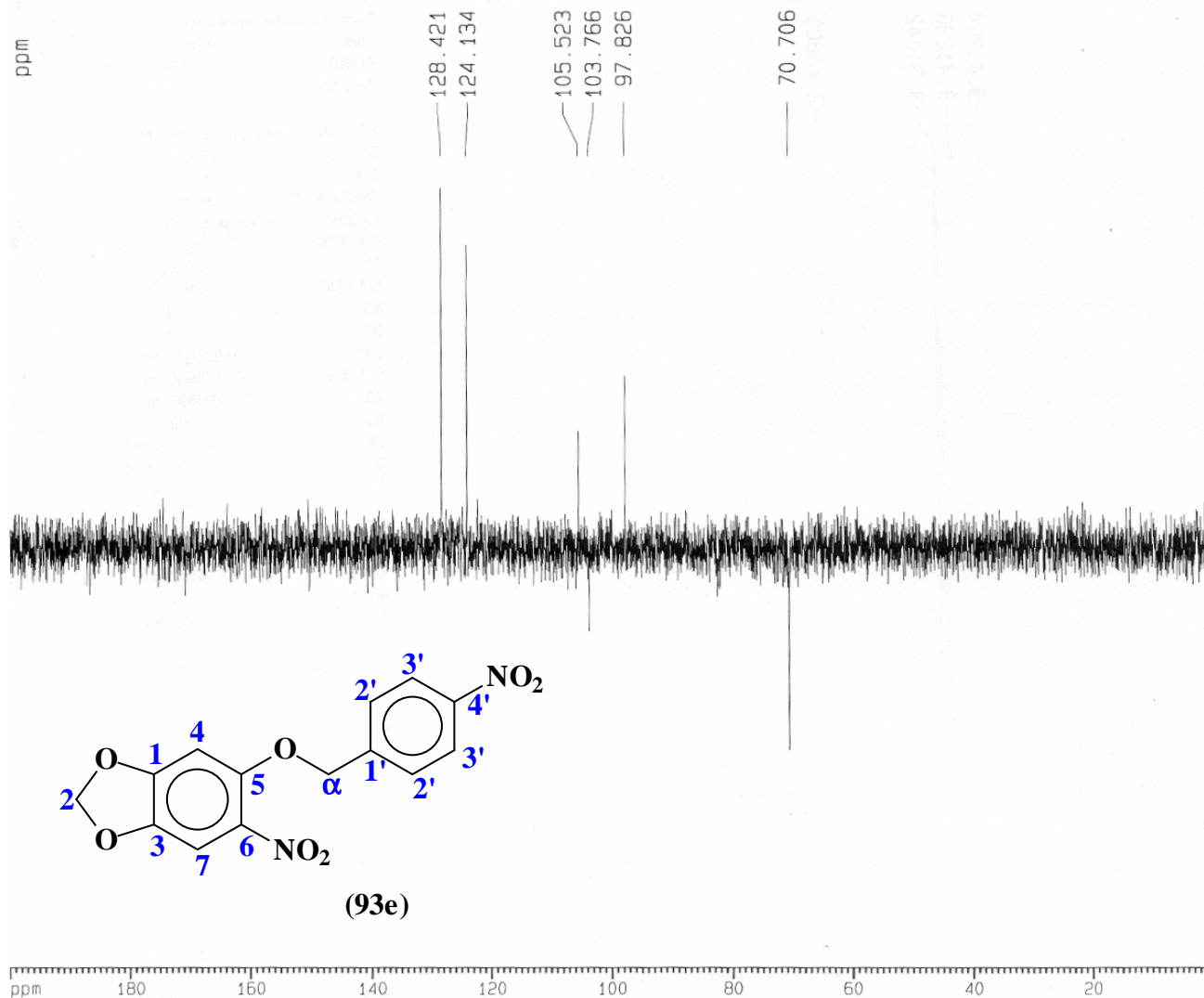
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 423
 DS 2
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 23170.5
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 50.3282445 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 180.00 ppm
 F1 9058.09 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 9.00000 ppm/cm
 HZCM 452.90454 Hz/cm

24.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (93e).

LABRMN/IQ-UFRJ op.: Kaiser
 Dept135/DMSO 26/SET/2003
 amostra: HNITRONO/Helena/LASSBIO



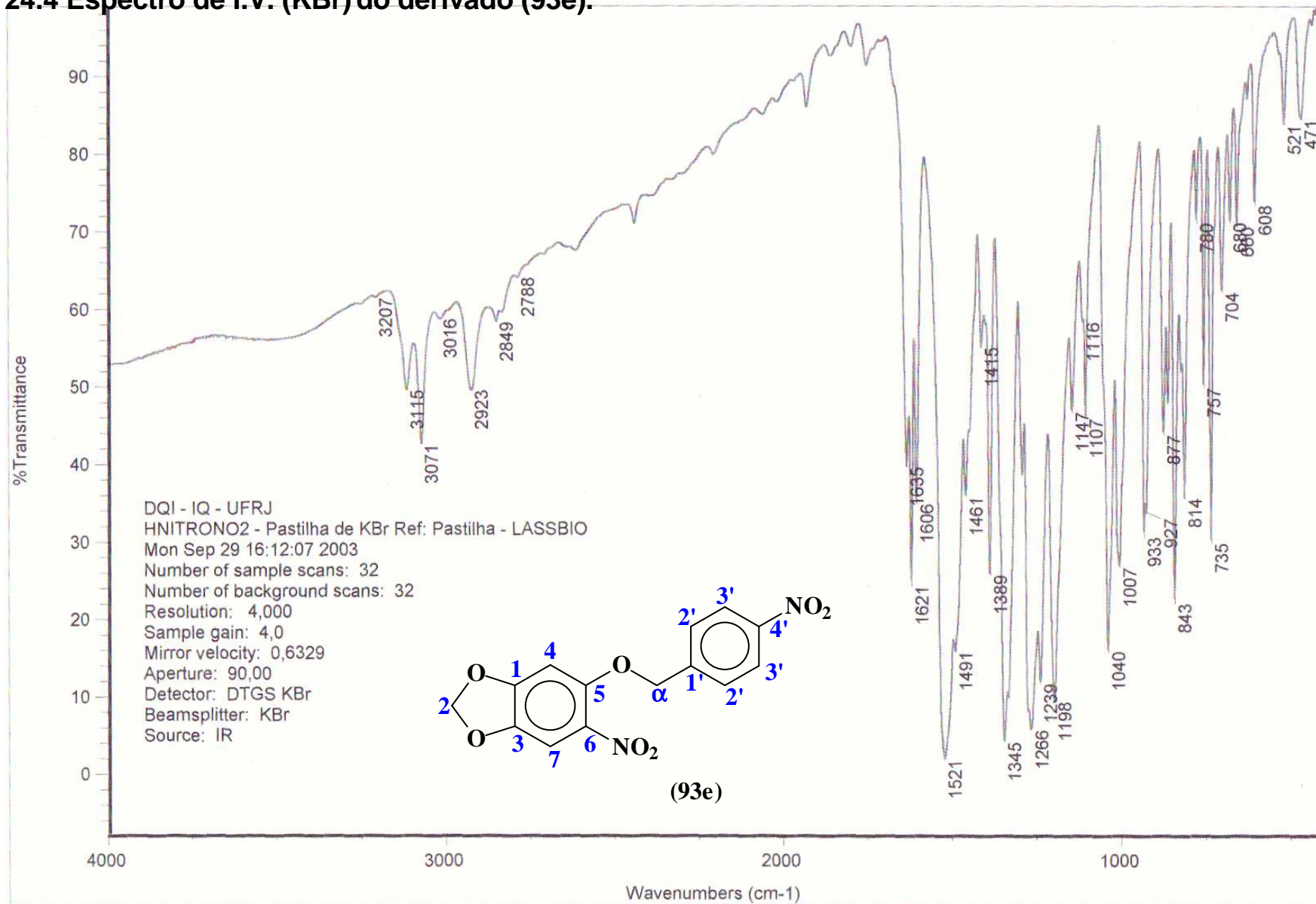
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 170
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPRDG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 34
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3277413 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

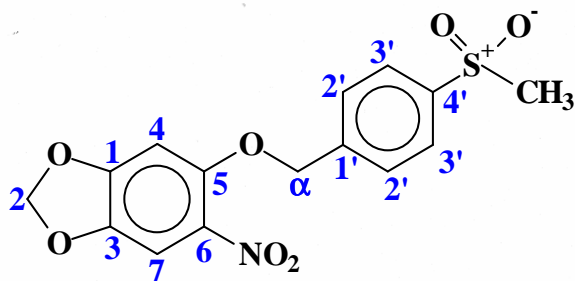
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

24.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93e).

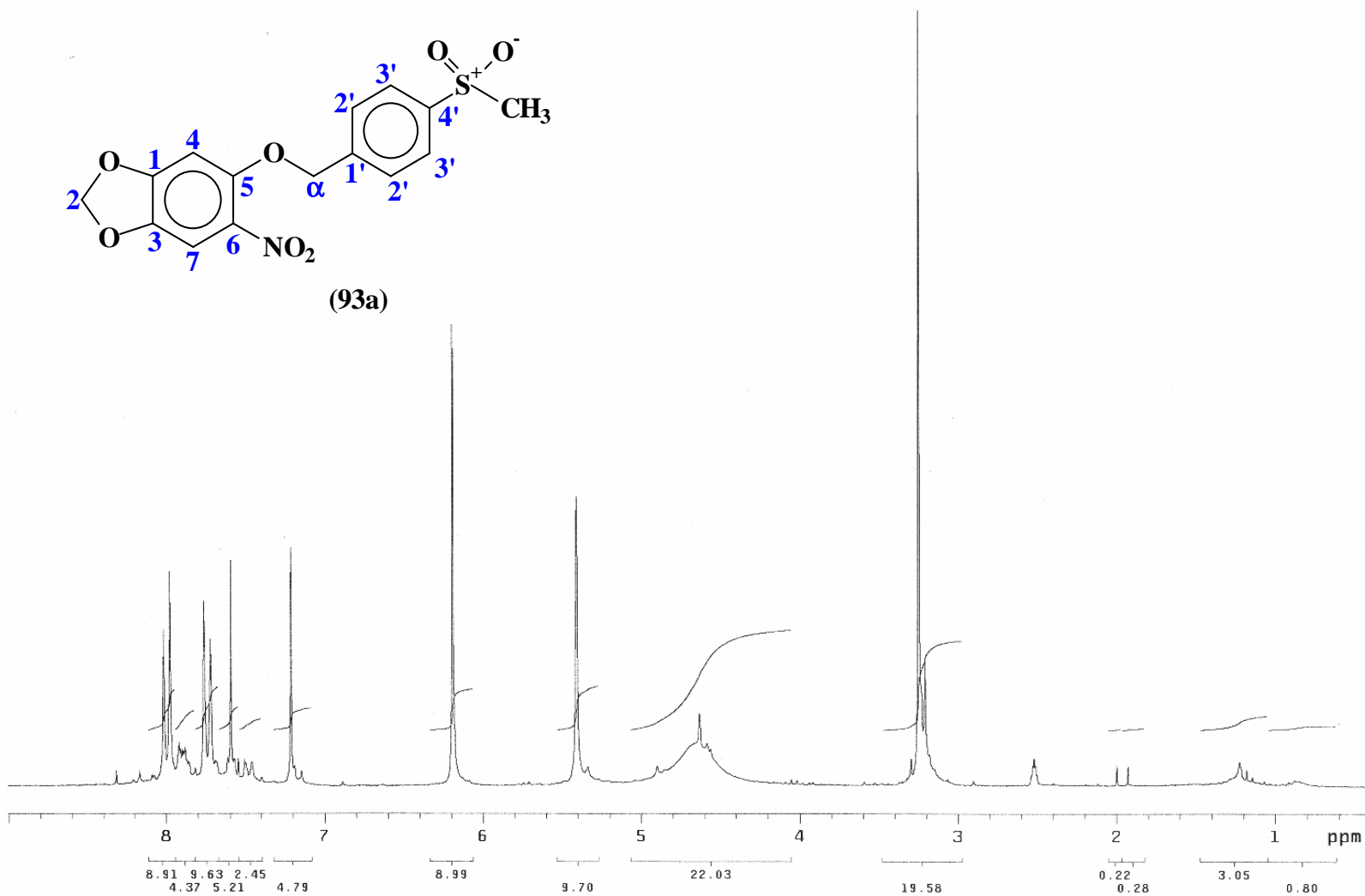


25.1 Espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS



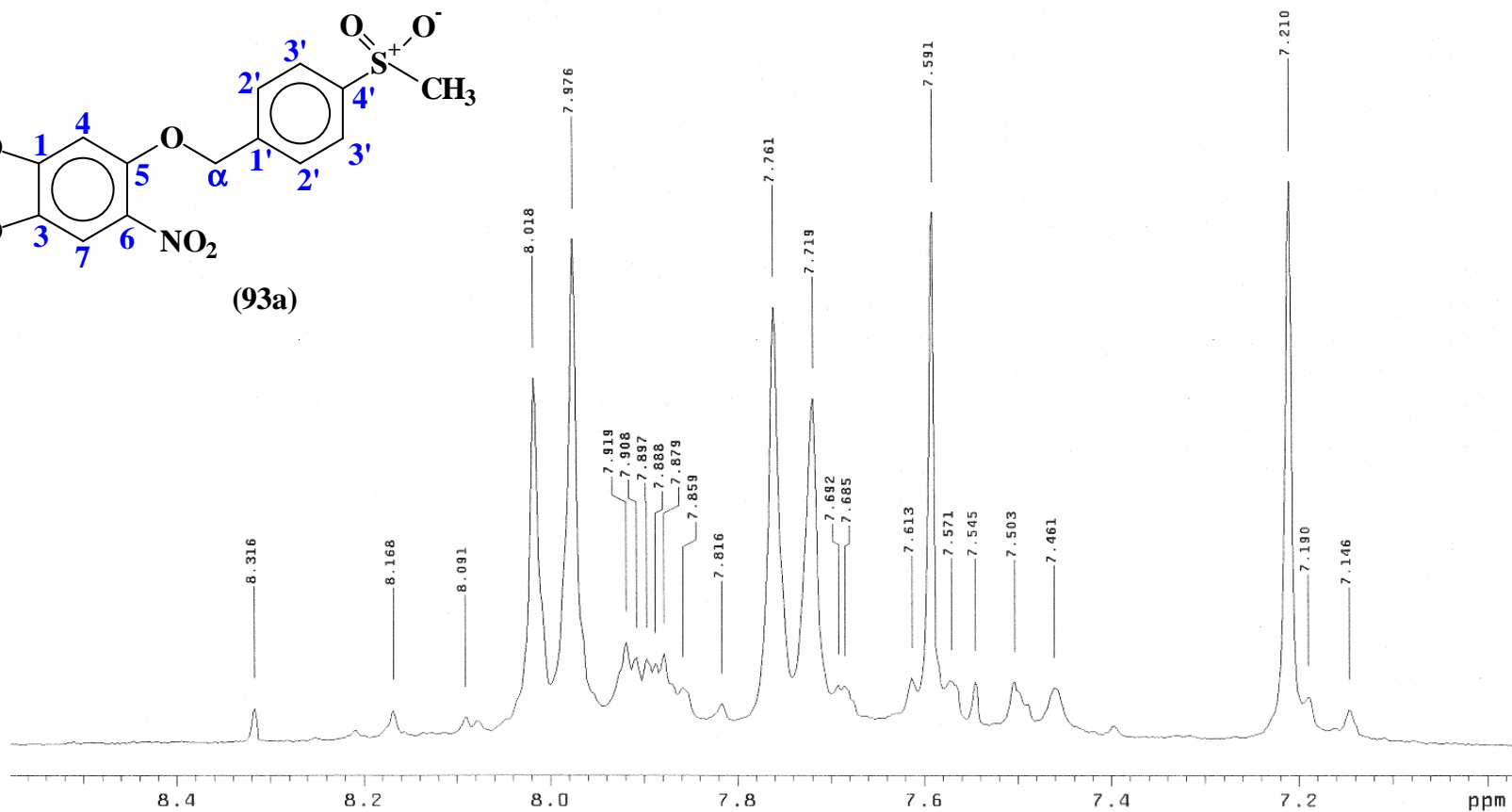
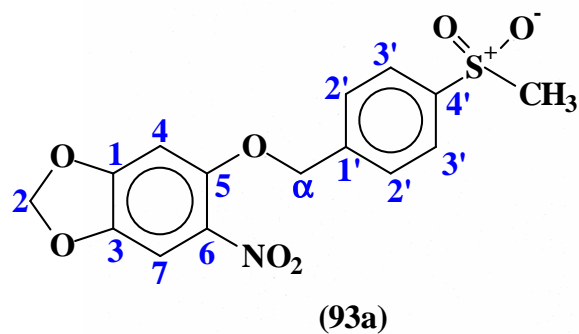
(93a)



PULSE SEQUENCE Pulse 71.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739626	DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 1 minute	903 HELENO J. C. B. NETTO RMN 037-04 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: dms Ambient temperature File: h GEMINI-200 "nppn"
---	--------------------------------	--	--

25.1.1 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS



PULSE SEQUENCE
Pulse 71.0 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
16 repetitions

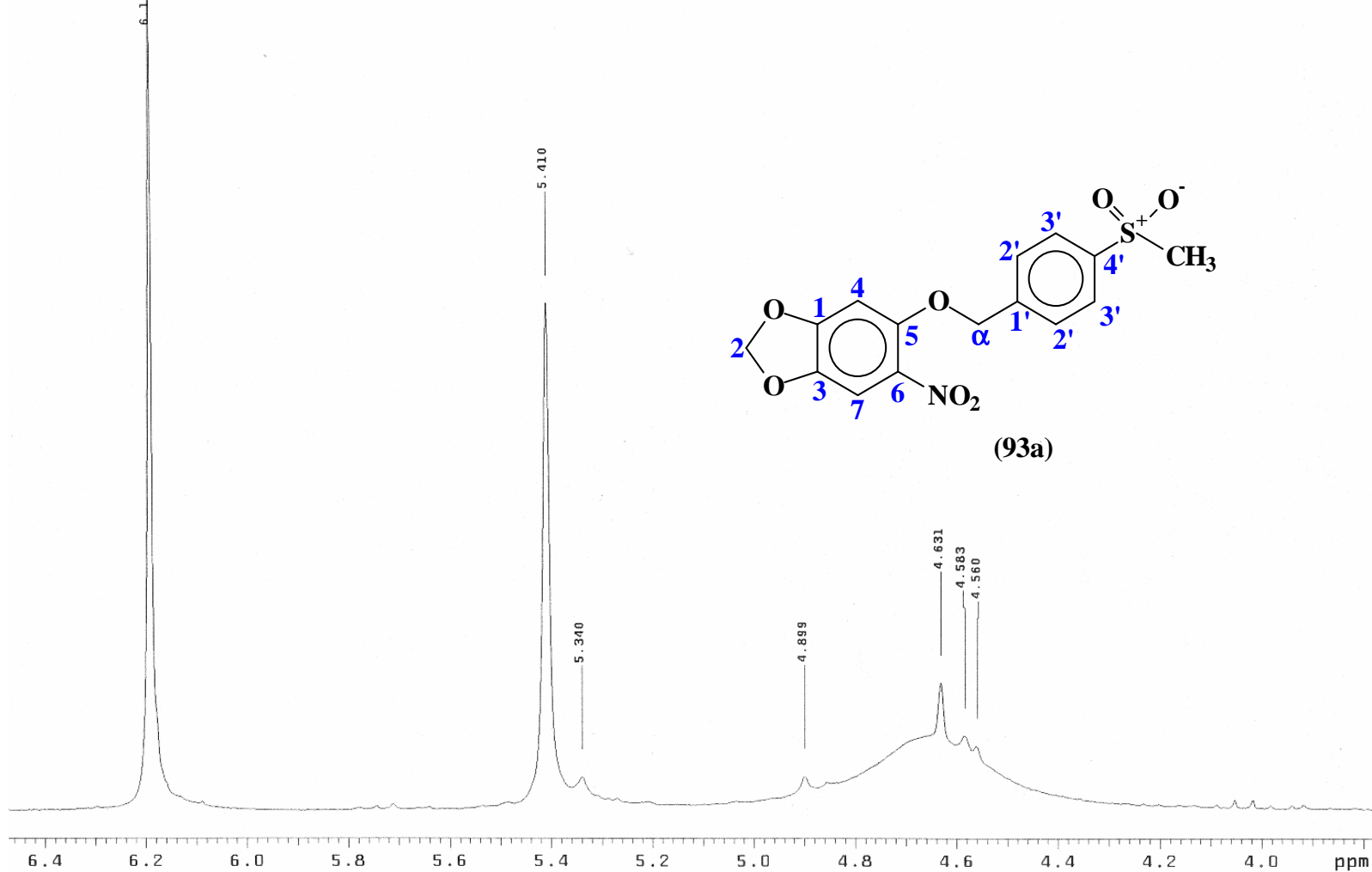
OBSERVE H1, 199.9739626

DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 1 minute

903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: dms0
Ambient temperature
File: h
GEMINI-200 "nppn"

25.1.2 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS



PULSE SEQUENCE
Pulse 71.0 degrees
Acq. time 2.666 sec
Width 3000.3 Hz
16 repetitions

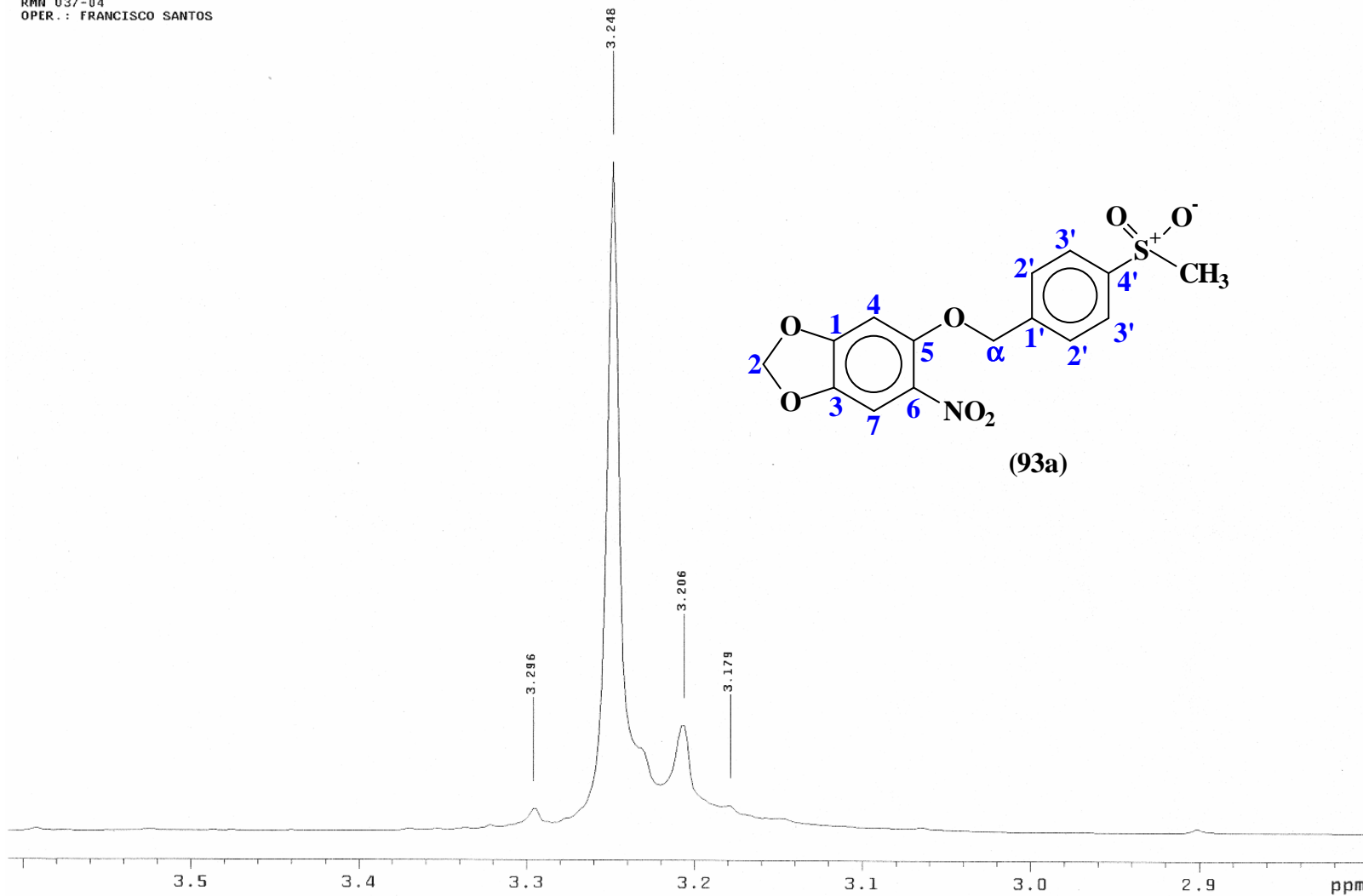
OBSERVE H1, 199.9739626

DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 1 minute

903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
Solvent: dms
Ambient temperature
File: h
GEMINI-200 "nppn"

25.1.3 Expansão do espectro de ^1H RMN (200 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

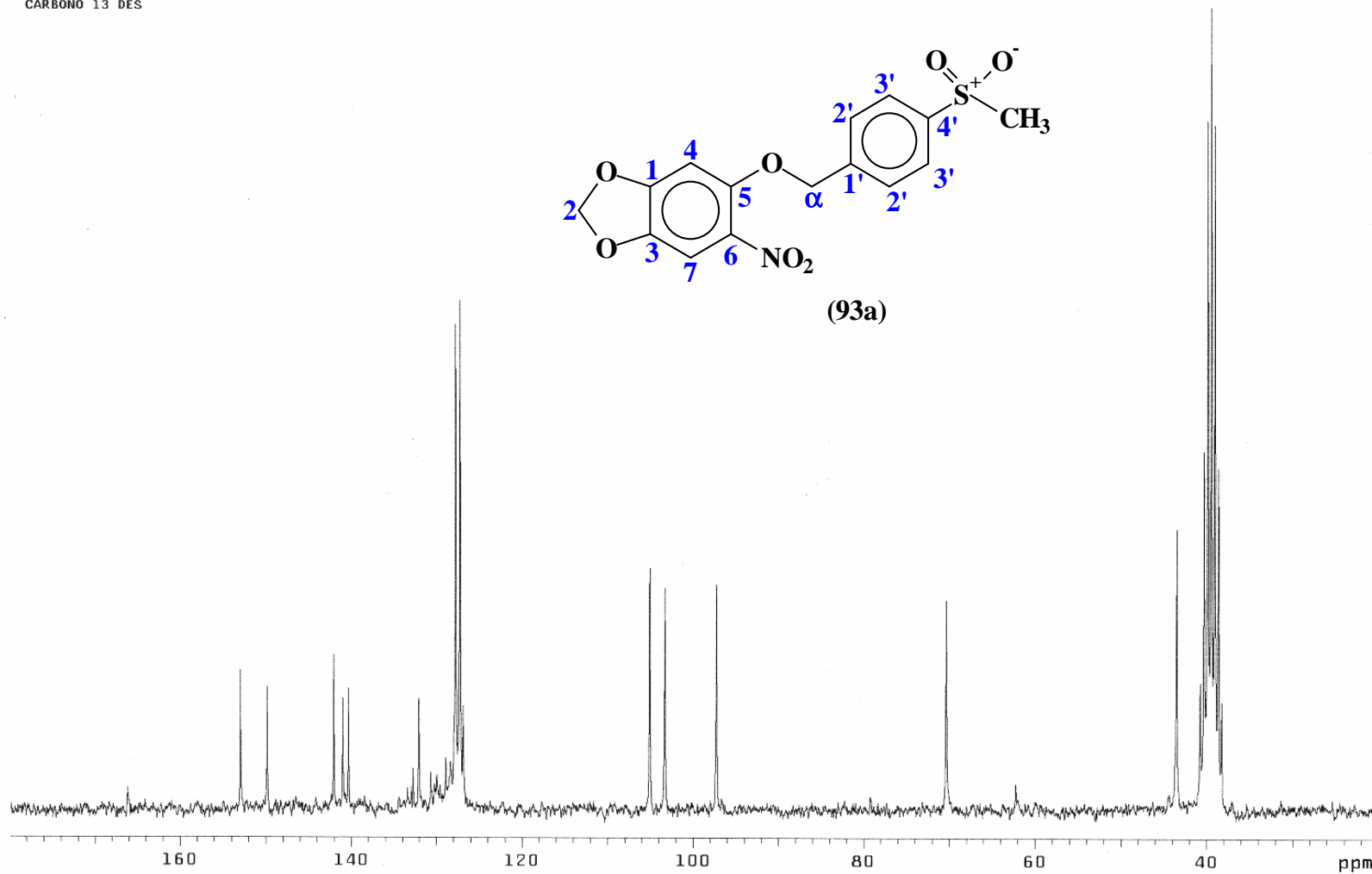
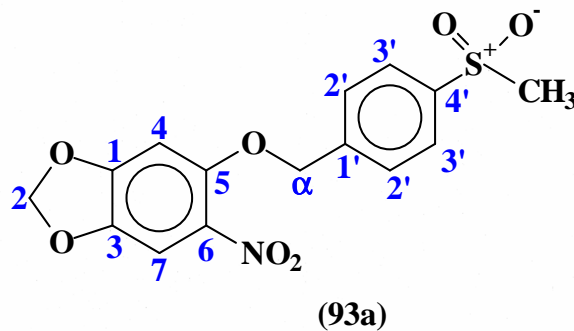
903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS



PULSE SEQUENCE Pulse 71.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739626	DATA PROCESSING FT size 16384 Total time 1 minute		903 HELENO J. C. B. NETTO RMN 037-04 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: dms0 Ambient temperature File: h GEMINI-200 "nppn"
---	--------------------------------	--	--	---

25.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES



PULSE SEQUENCE
Pulse 35.6 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
2843 repetitions

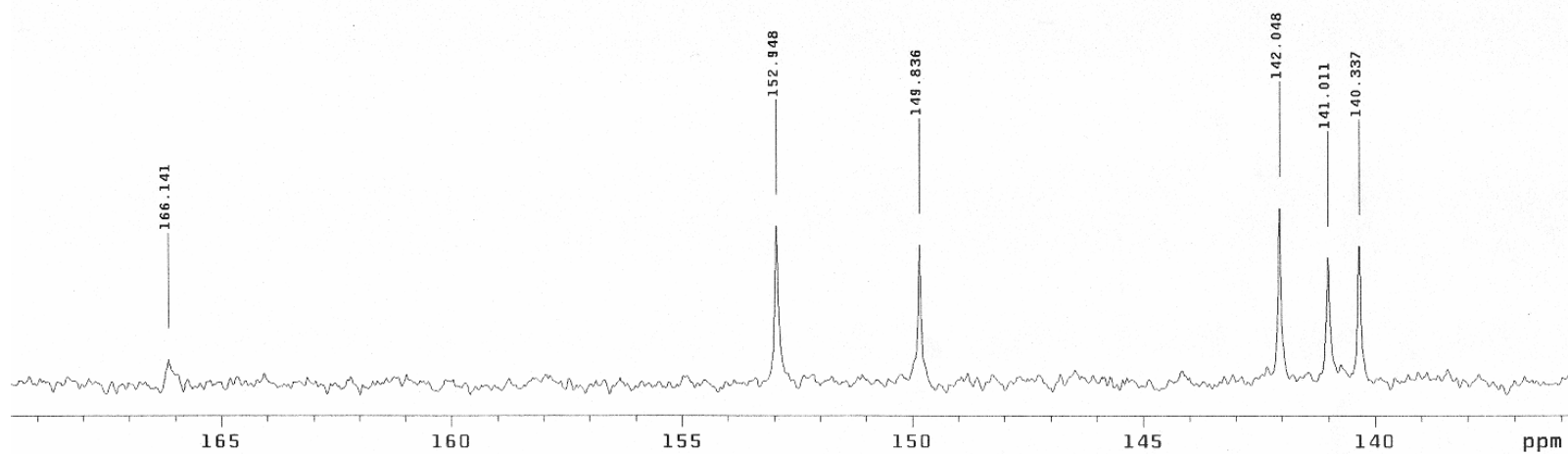
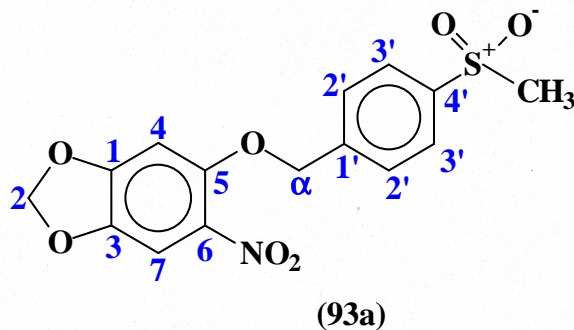
OBSERVE C13, 50.2840085
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on
Single precision data

DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 47 minutes

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: cdcl3
Ambient temperature

25.2.1 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

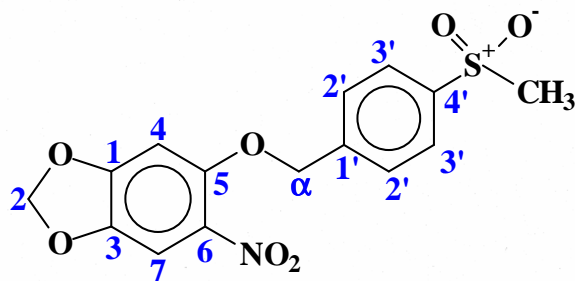
903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES



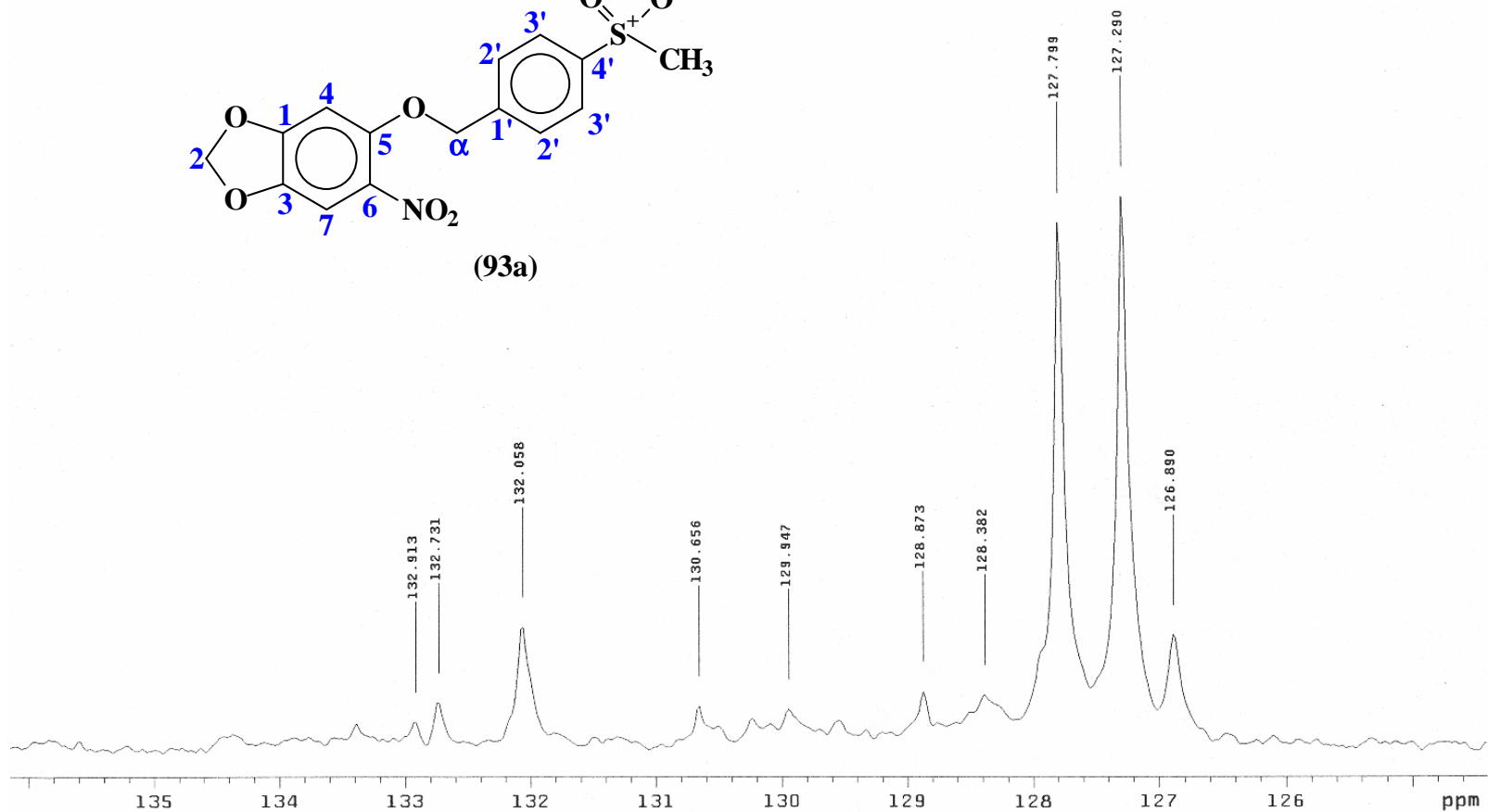
PULSE SEQUENCE Pulse 38.6 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 2843 repetitions	OBSERVE C13, 50.2840085 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 30 dB continuously on Single precision data	DATA PROCESSING Line broadening 3.0 Hz FT size 32768 Total time 47 minutes	903 HELENO J.C.B. NETTO RMN 037-04 OPER.: FRANCISCO SANTOS CARBONO 13 DES Solvent: cdcl3 Ambient temperature File: h
--	--	--	---

25.2.2 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES



(93a)



PULSE SEQUENCE
Pulse 38.6 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
2843 repetitions

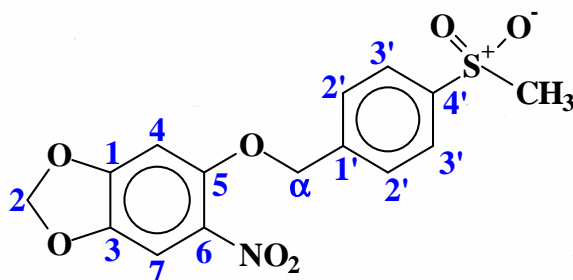
OBSERVE C13, 50.2840085
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on
Single precision data

DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 47 minutes

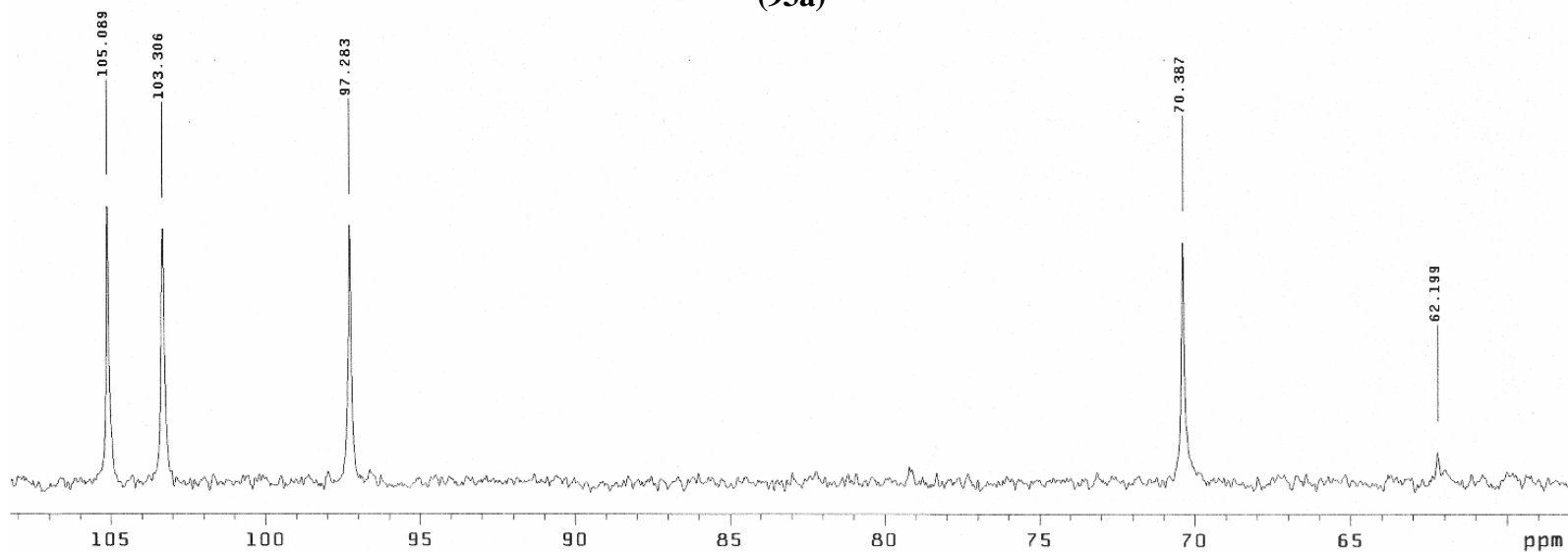
903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: h

25.2.3 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES



(93a)



PULSE SEQUENCE
Pulse 38.6 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
2843 repetitions

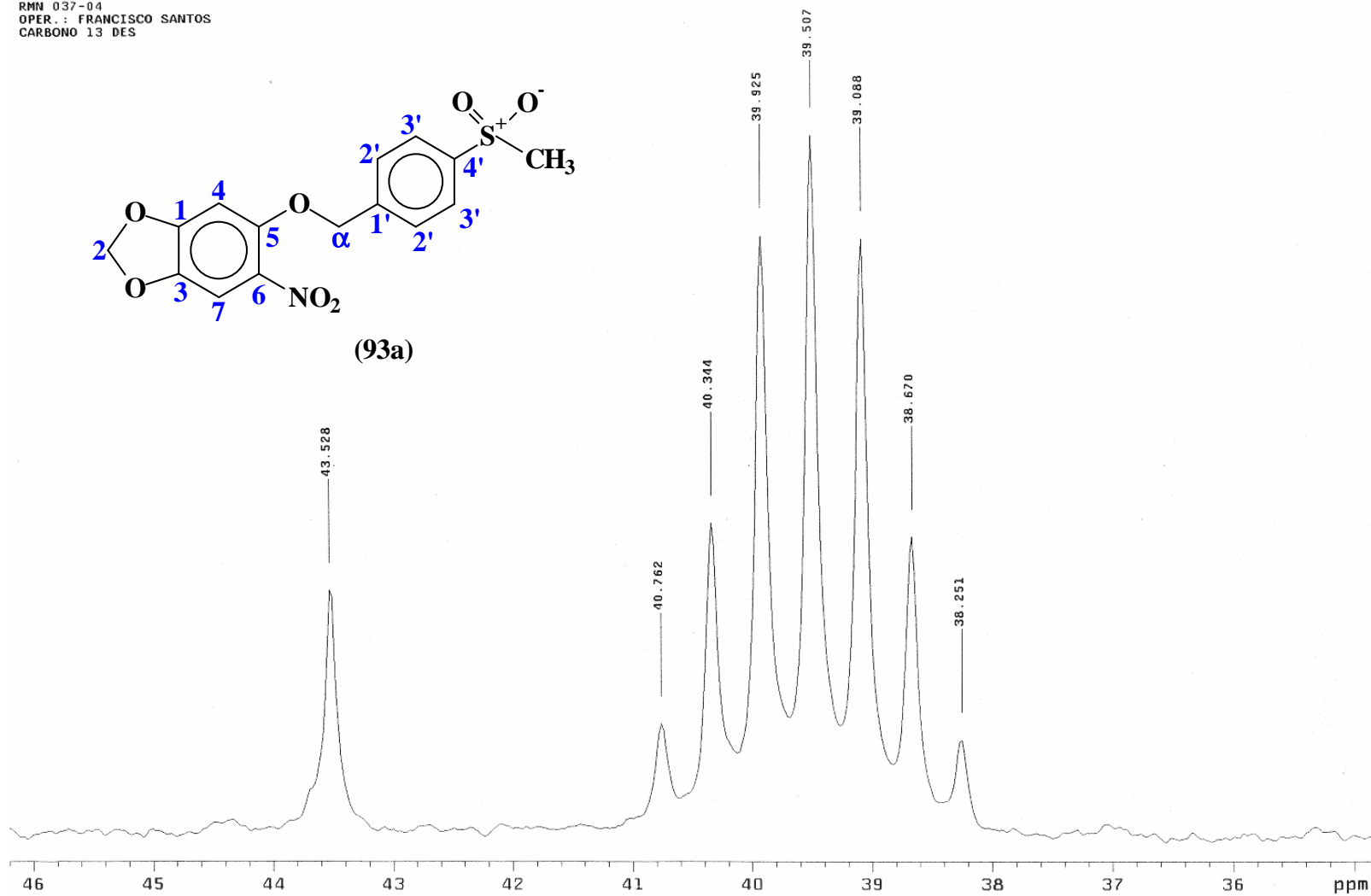
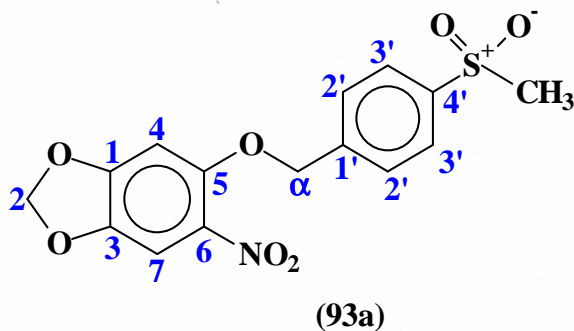
OBSERVE C13, 50.2840085
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on
Single precision data

DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 47 minutes

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: cdc13
Ambient temperature
File: h

25.2.4 Expansão do espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES



PULSE SEQUENCE
Pulse 38.6 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
2843 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840085
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 30 dB
continuously on

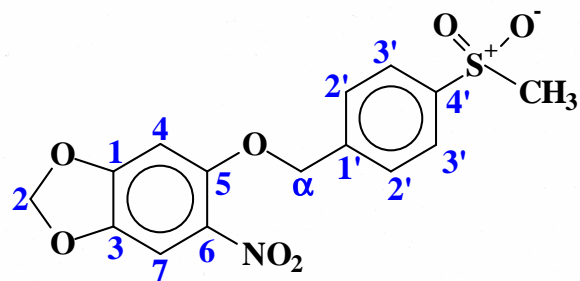
Single precision data

DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 47 minutes

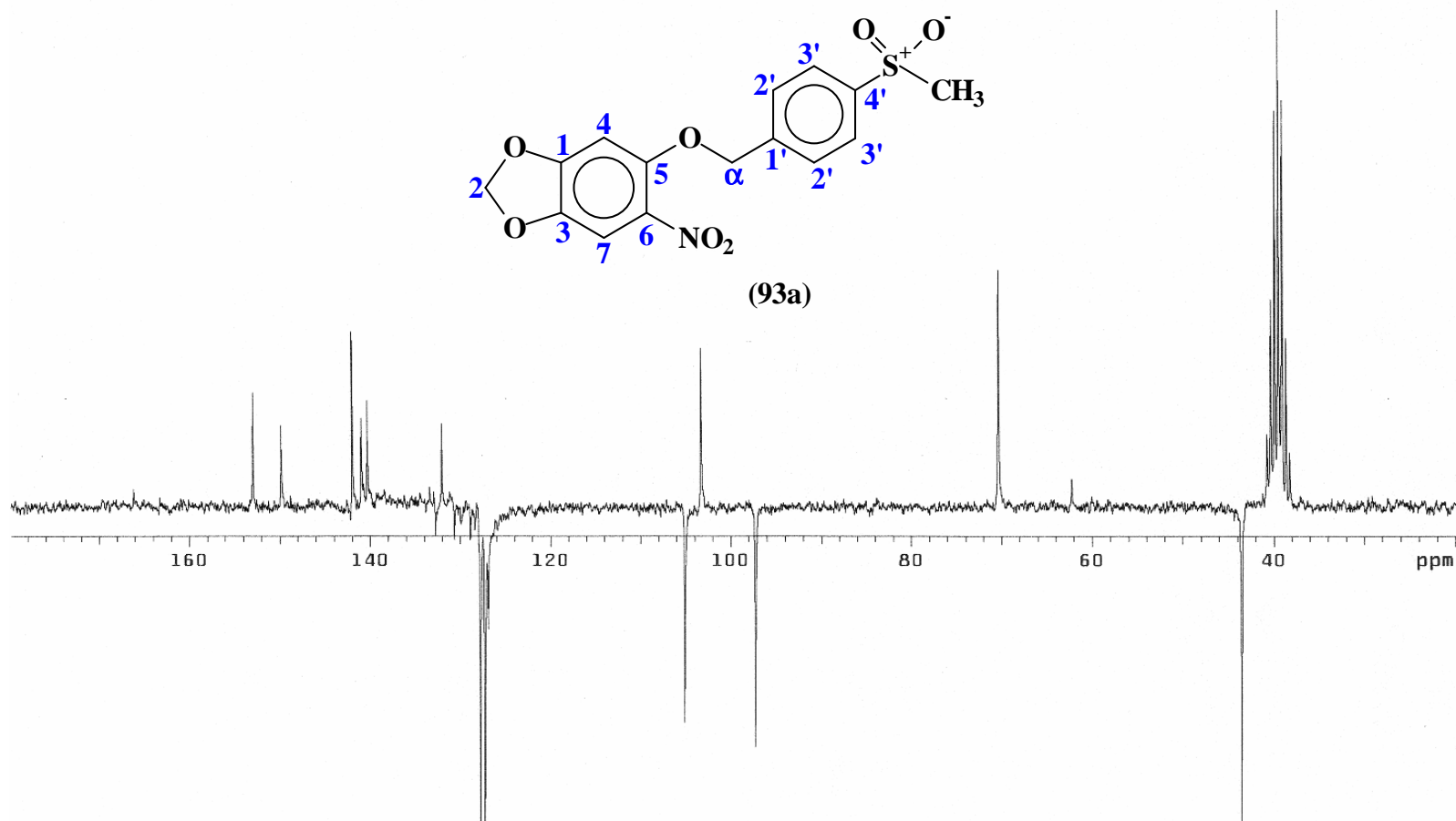
903
HELENO J. C. B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
CARBONO 13 DES
Solvent: cdCl_3
Ambient temperature
File: h

25.3 APT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (93a).

903
 HELENO J. C. B. NETTO
 RMN 037-04
 OPER.: FRANCISCO SANTOS
 APT
 CH E CH3 P/BAIXO



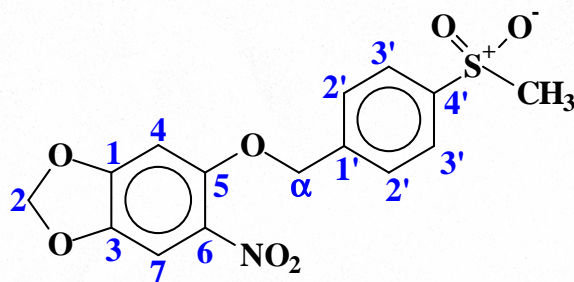
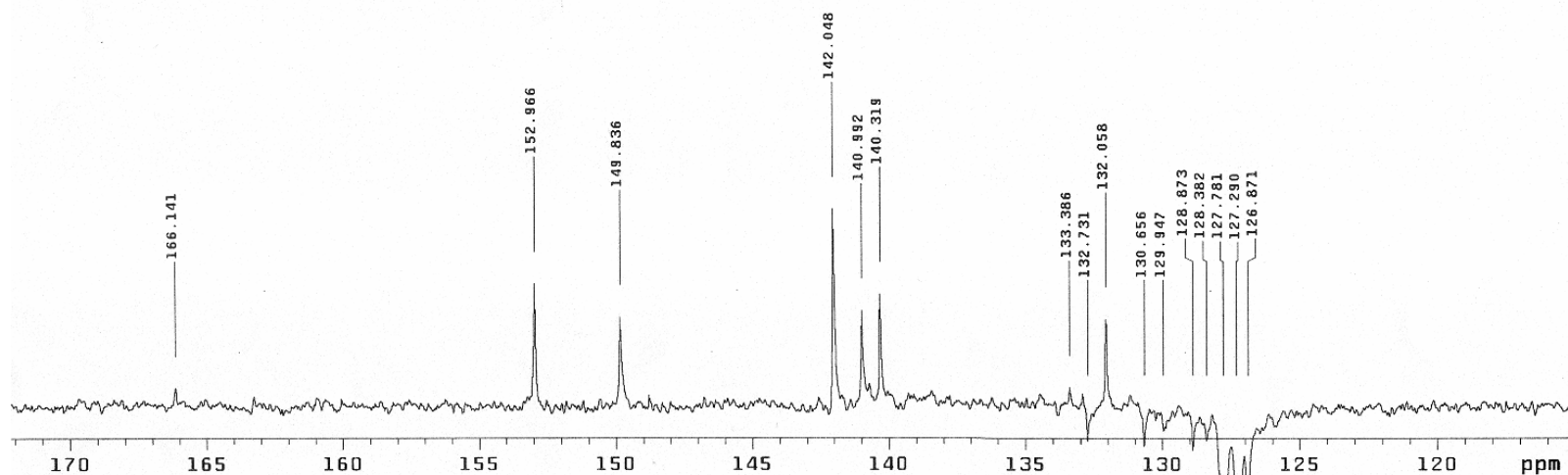
(93a)



PULSE SEQUENCE: apt 1st pulse 180.0 degrees 2nd pulse 38.6 degrees Acq. time 1.001 sec Width 14992.5 Hz 7319 repetitions	OBSERVE C13, 50.2840085 DECOUPLE H1, 199.9750061 Power 10 dB on during acquisition Single precision data	DATA PROCESSING Line broadening 3.0 Hz FT size 32768 Total time 2.1 hours	903 HELENO J. C. B. NETTO RMN 037-04 OPER.: FRANCISCO SANTOS APT CH E CH3 P/BAIXO Solvent: cdcl3 Ambient temperature
---	--	--	---

25.3.1 Expansão do APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO



(93a)

PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 38.6 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
7319 repetitions

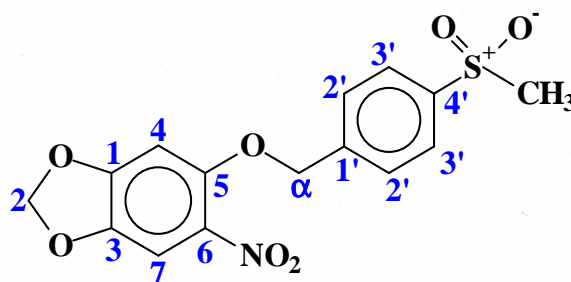
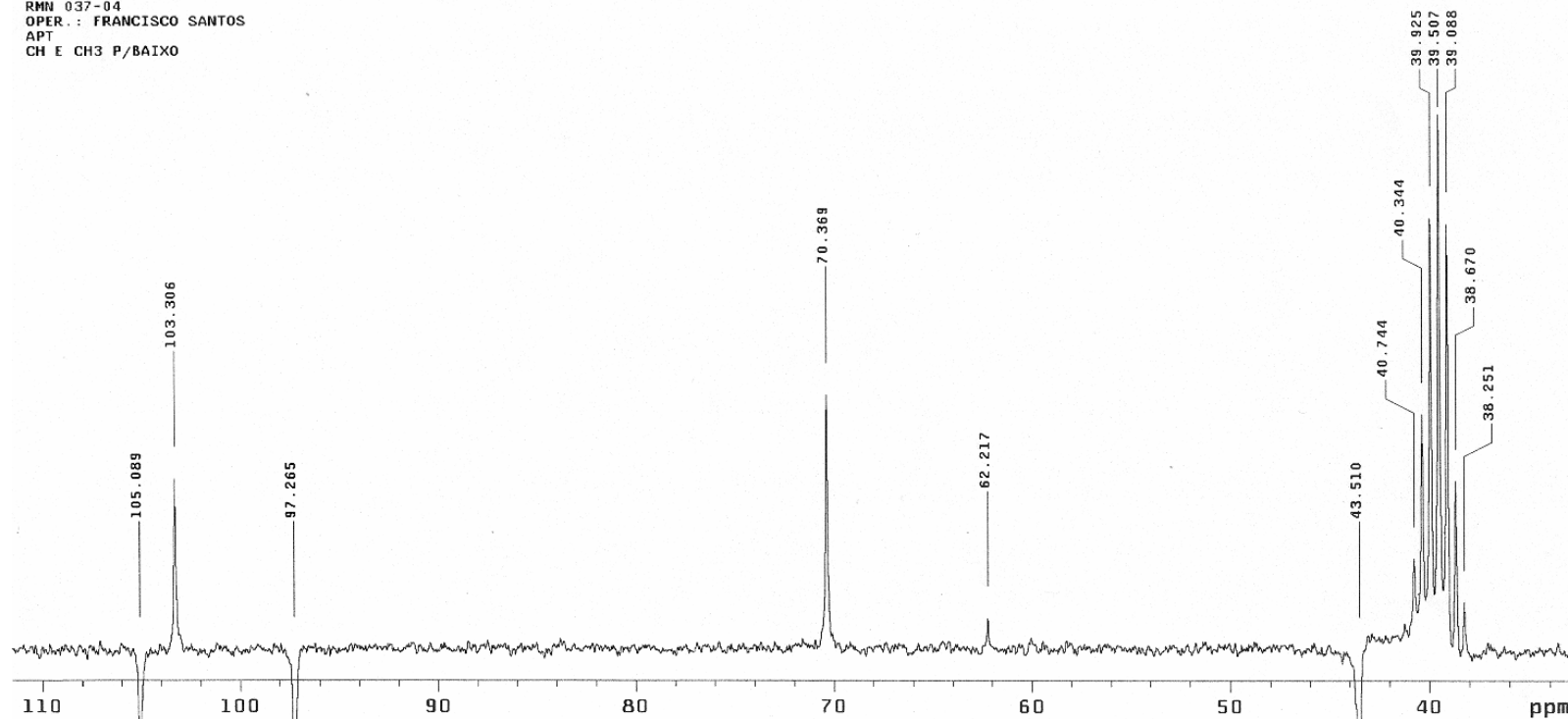
OBSERVE C13, 50.2840085
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 10 dB
on during acquisition
Single precision data

DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 2.1 hours

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO
Solvent: cdcl3
Ambient temperature

25.3.2 Expansão do APT de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93a).

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO



(93a)

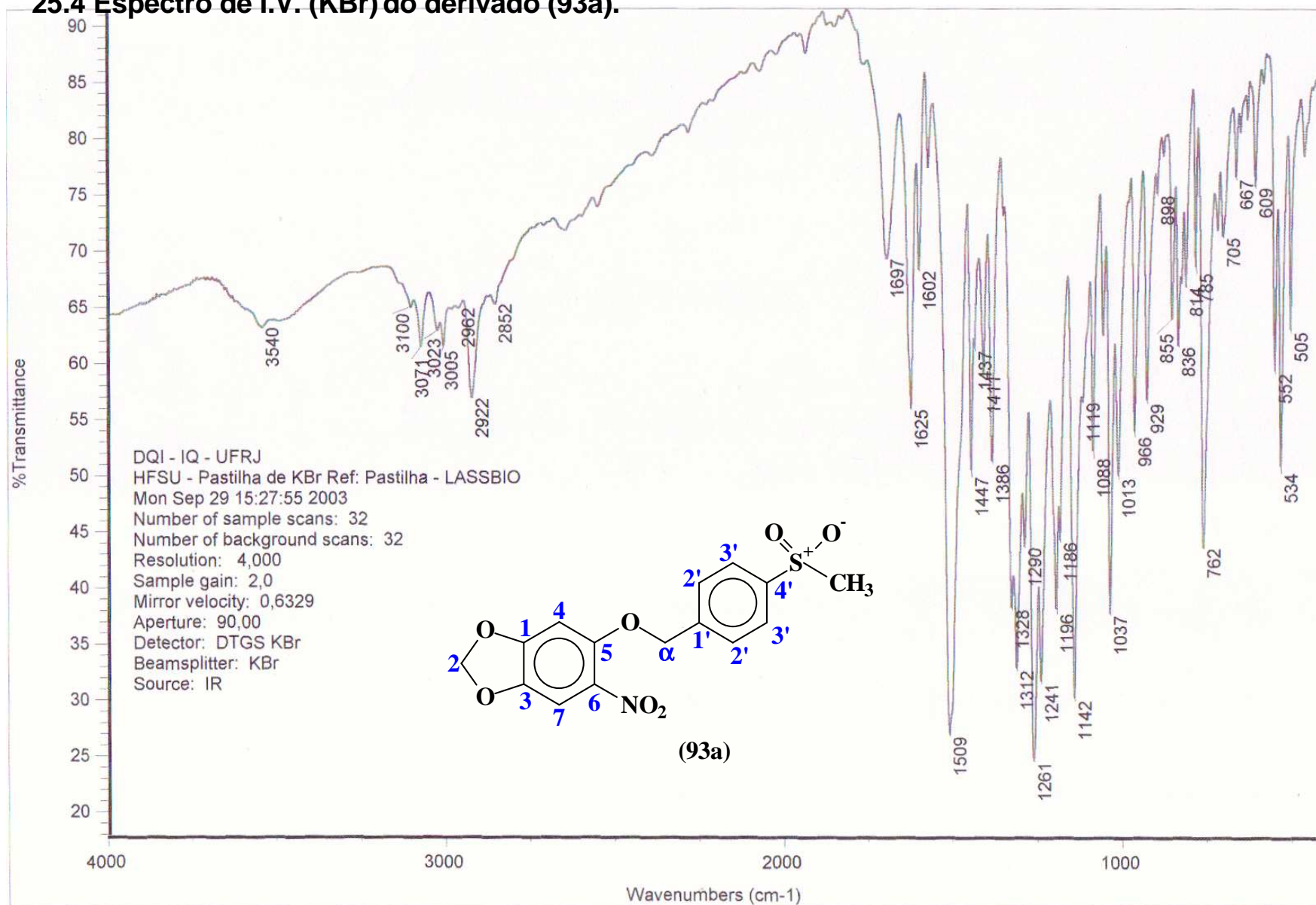
PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 38.6 degrees
Acq. time 1.001 sec
Width 14992.5 Hz
7319 repetitions

OBSERVE C13, 50.2840085
DECOUPLE H1, 199.9750061
Power 10 dB
on during acquisition
Single precision data

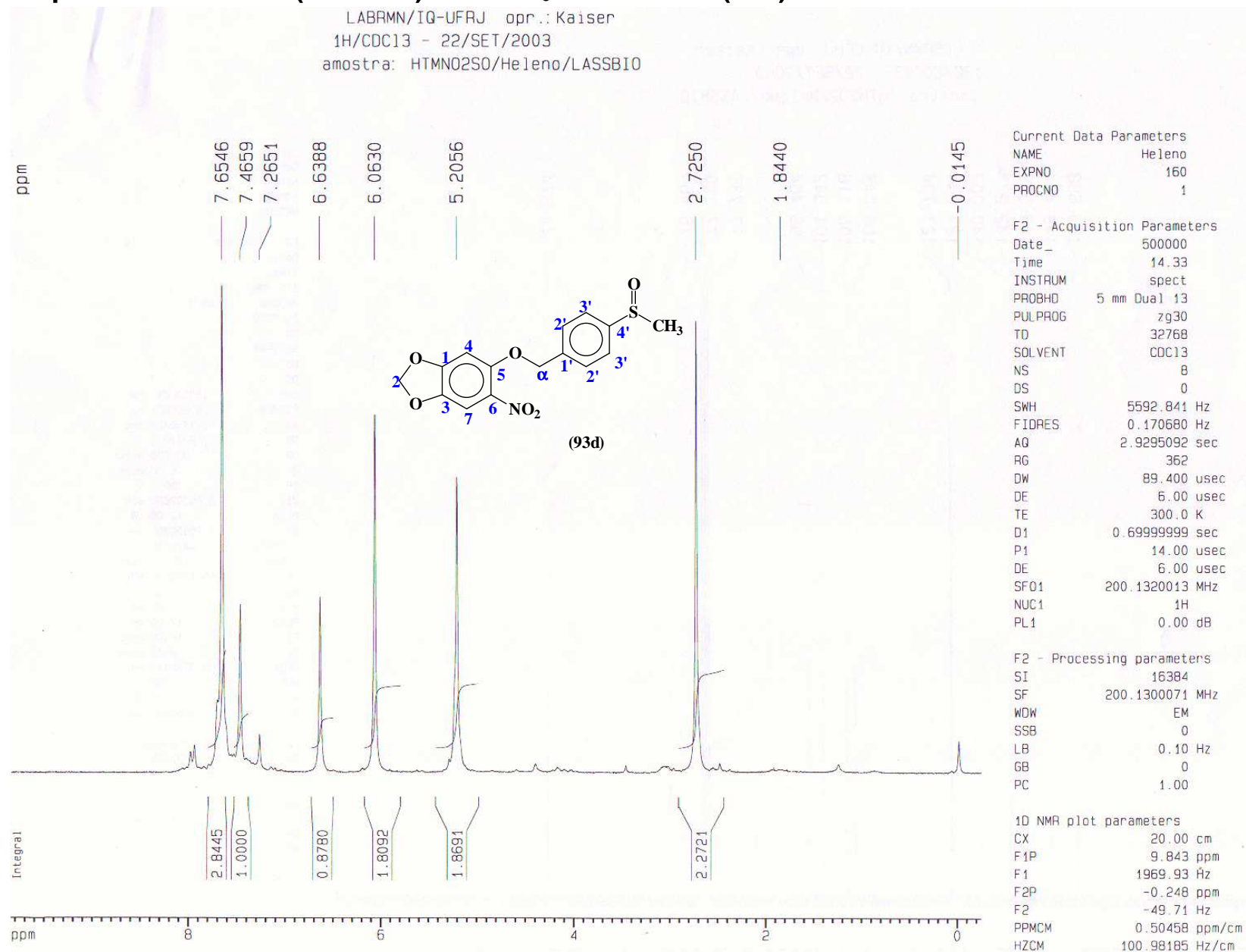
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 2.1 hours

903
HELENO J.C.B. NETTO
RMN 037-04
OPER.: FRANCISCO SANTOS
APT
CH E CH3 P/BAIXO
Solvent: cdcl3

25.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93a).

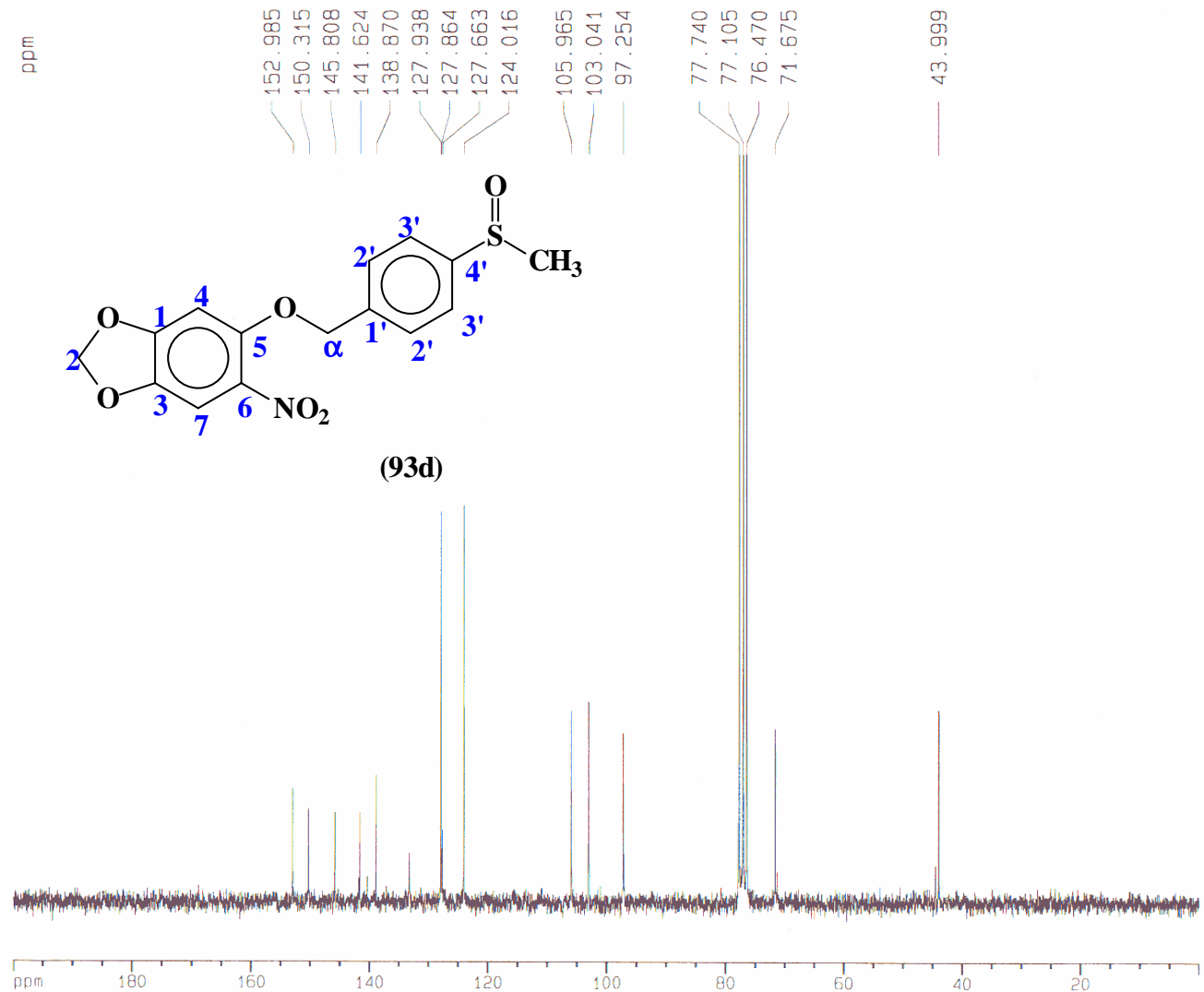


26.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (93d).



26.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93d).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 13C/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HTMN0250/Helena/LASSBIO



Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 162
 PROCNO 1

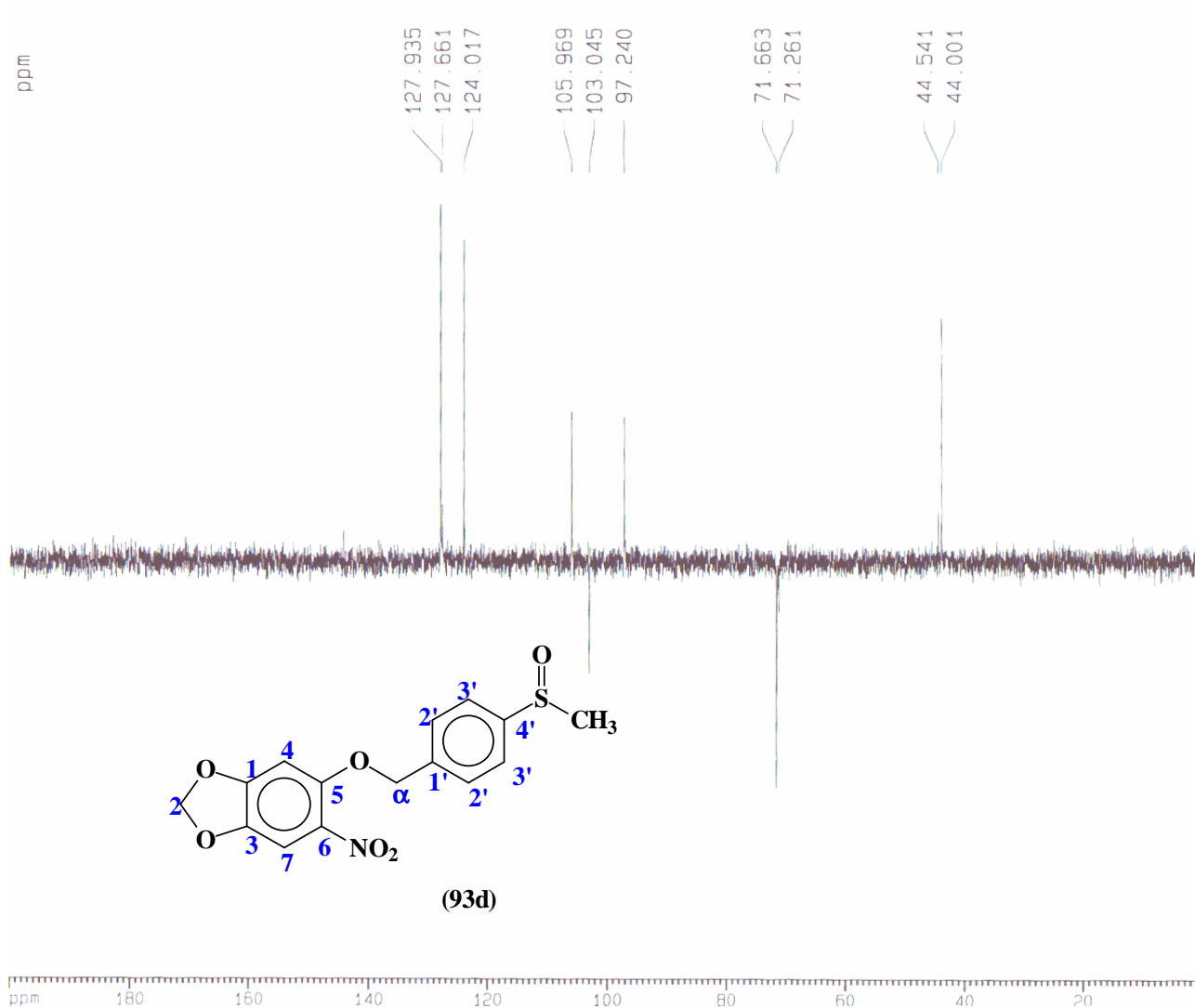
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 15.24
 INSTRUM spect
 PROBH0 5 mm Dual 13
 PUL PRG zpgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 623
 DS 2
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 23170.5
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 19.00 dB
 D1 1.20000005 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec
 SFO2 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 P1 10.00 usec
 DE 6.00 usec
 SFO1 50.3282445 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 S1 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 0.98

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 um/c

26.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (93d).

LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 Dept135/CDC13 - 22/SET/2003
 amostra: HTMNQ250/Helena/LASSBIO



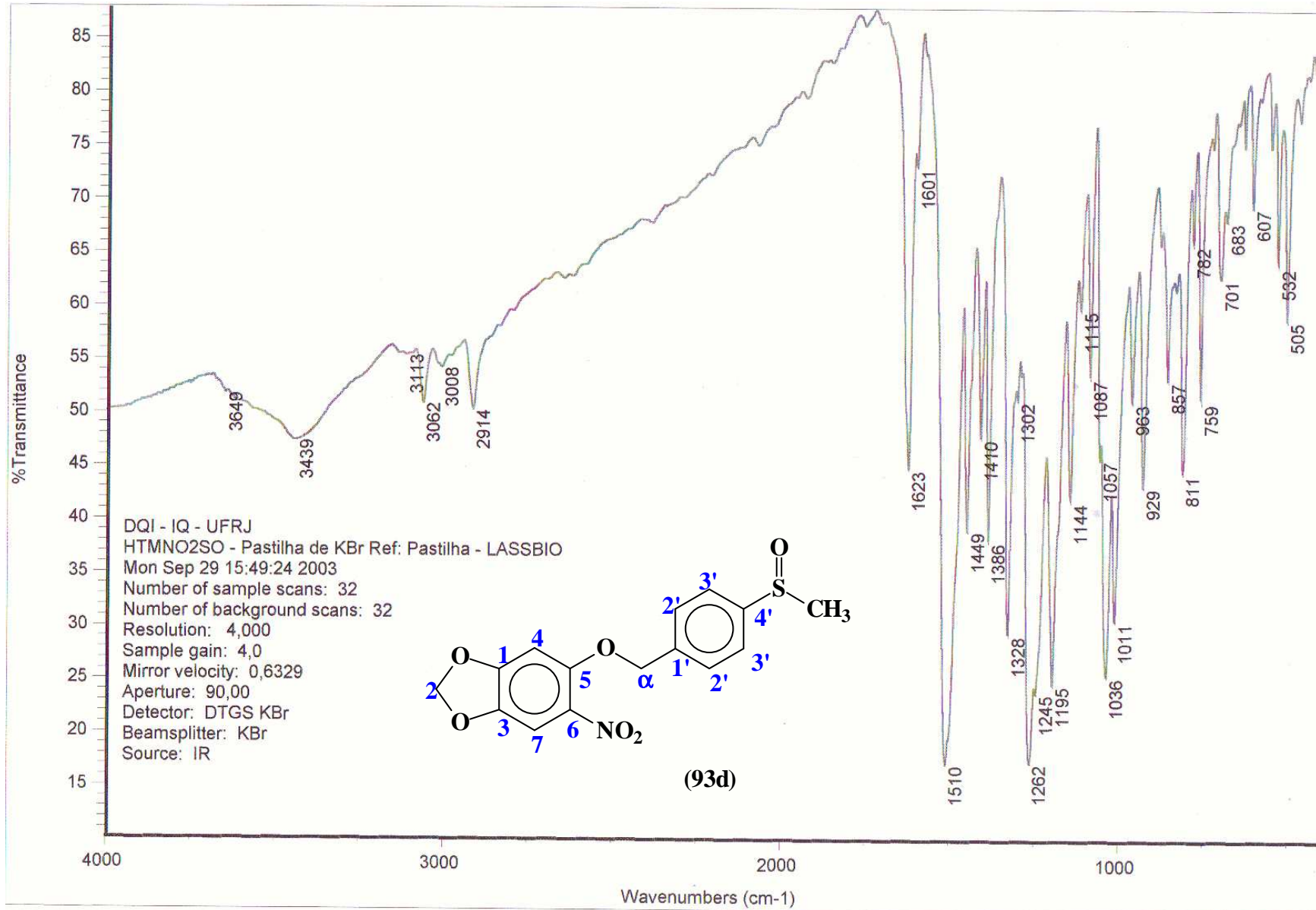
Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 161
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 14 36
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dui1 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 256
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 23170.5
 QW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DFI1A 0.0000127 sec
 D1 1.0000002 sec
 D12 0.0000200 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 D2 0.00351143 sec
 P4 25.60 usec
 SF01 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 wait716
 PCPD2 100.00 usec

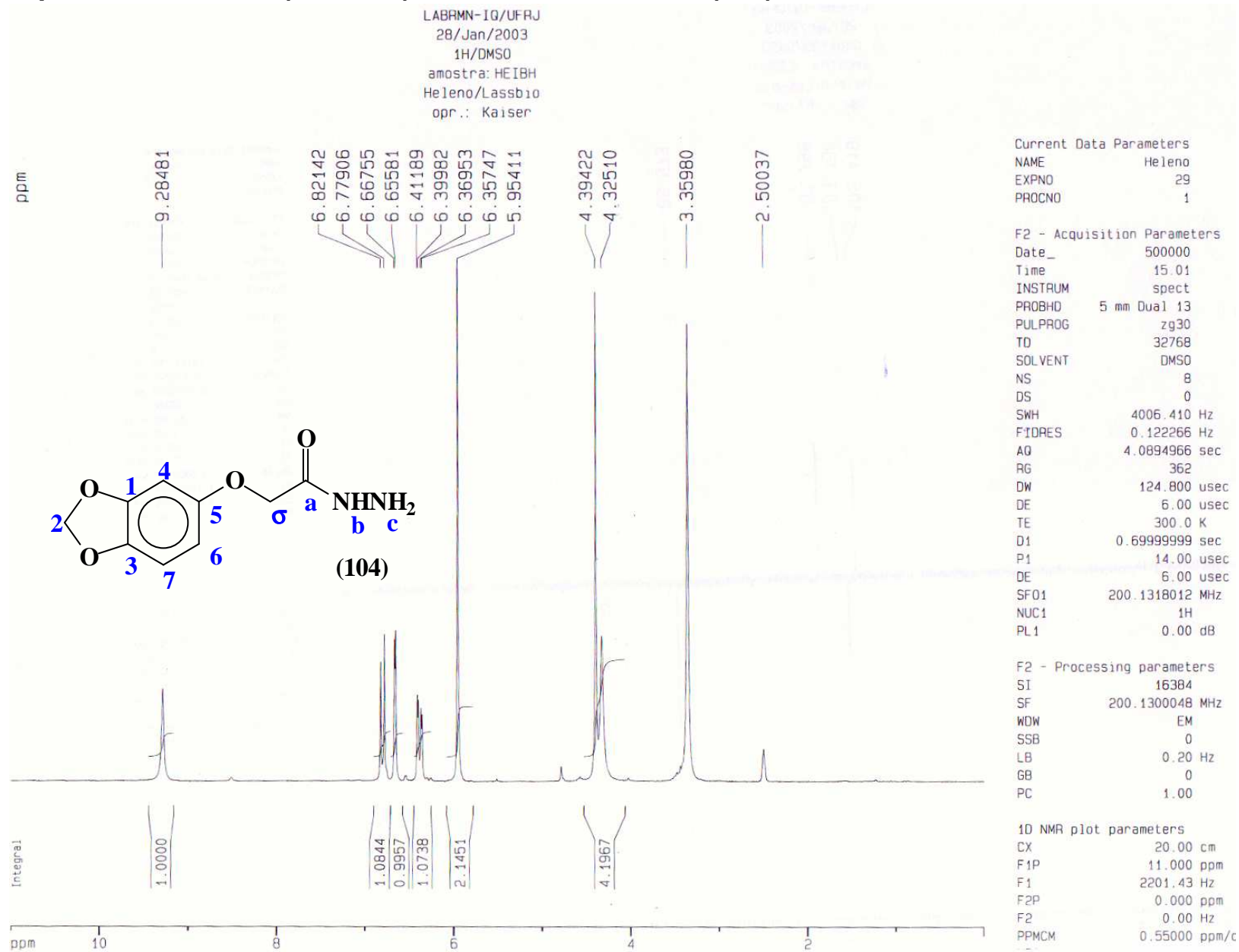
F2 Processing parameters
 SI 32/68
 SF 50.3227279 MHz
 WDW Em
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

26.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (93d).

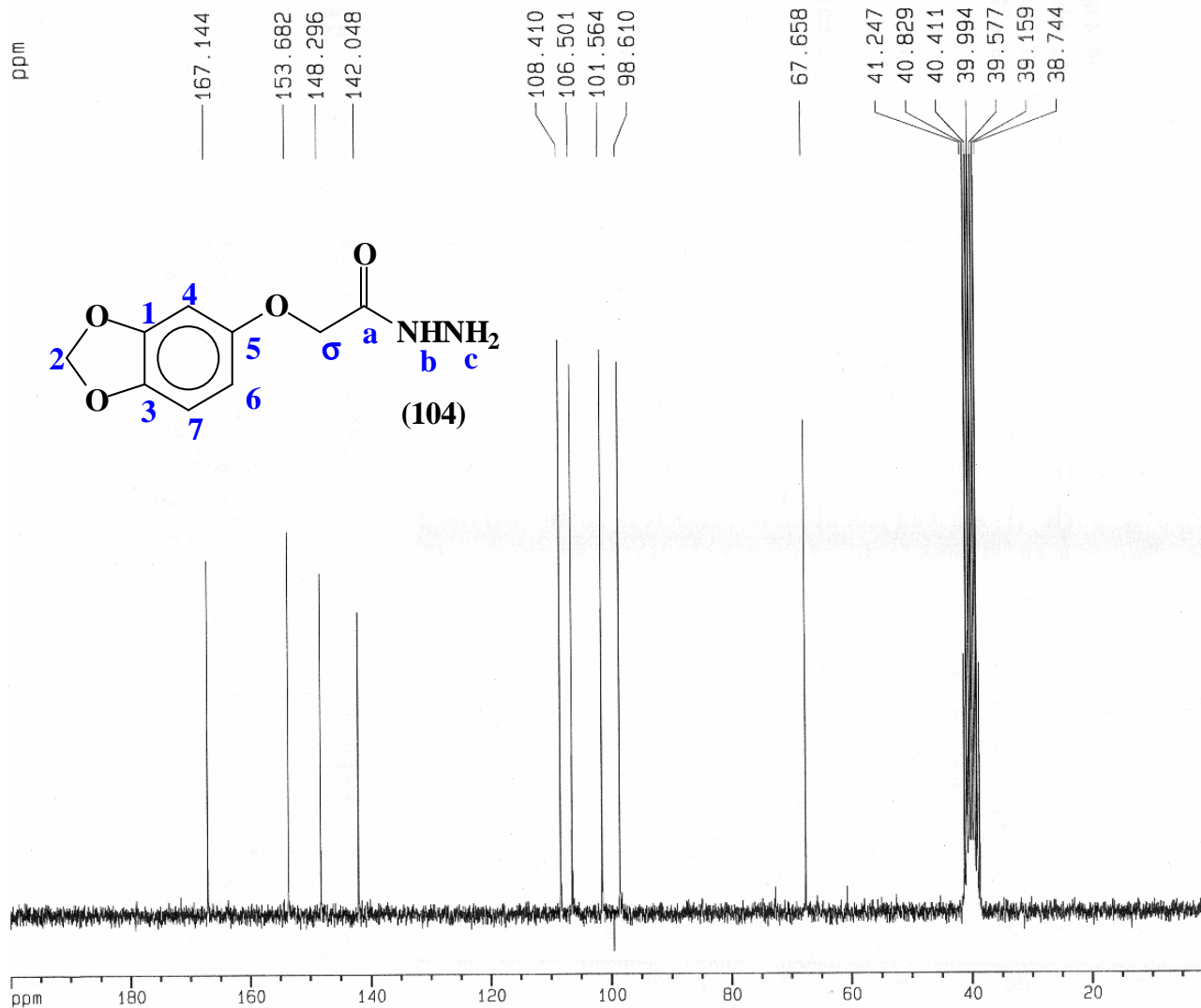


27.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (104).



27.2 Espectro de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (104).

LABRMN-IQ/UFRJ
28/Jan/2003
13C/DMSO
amostra: HEIBH
Heleno/Lassbio
opr.: Kaiser



Current Data Parameters
NAME Heleno
EXPNO 31
PROCNO 1

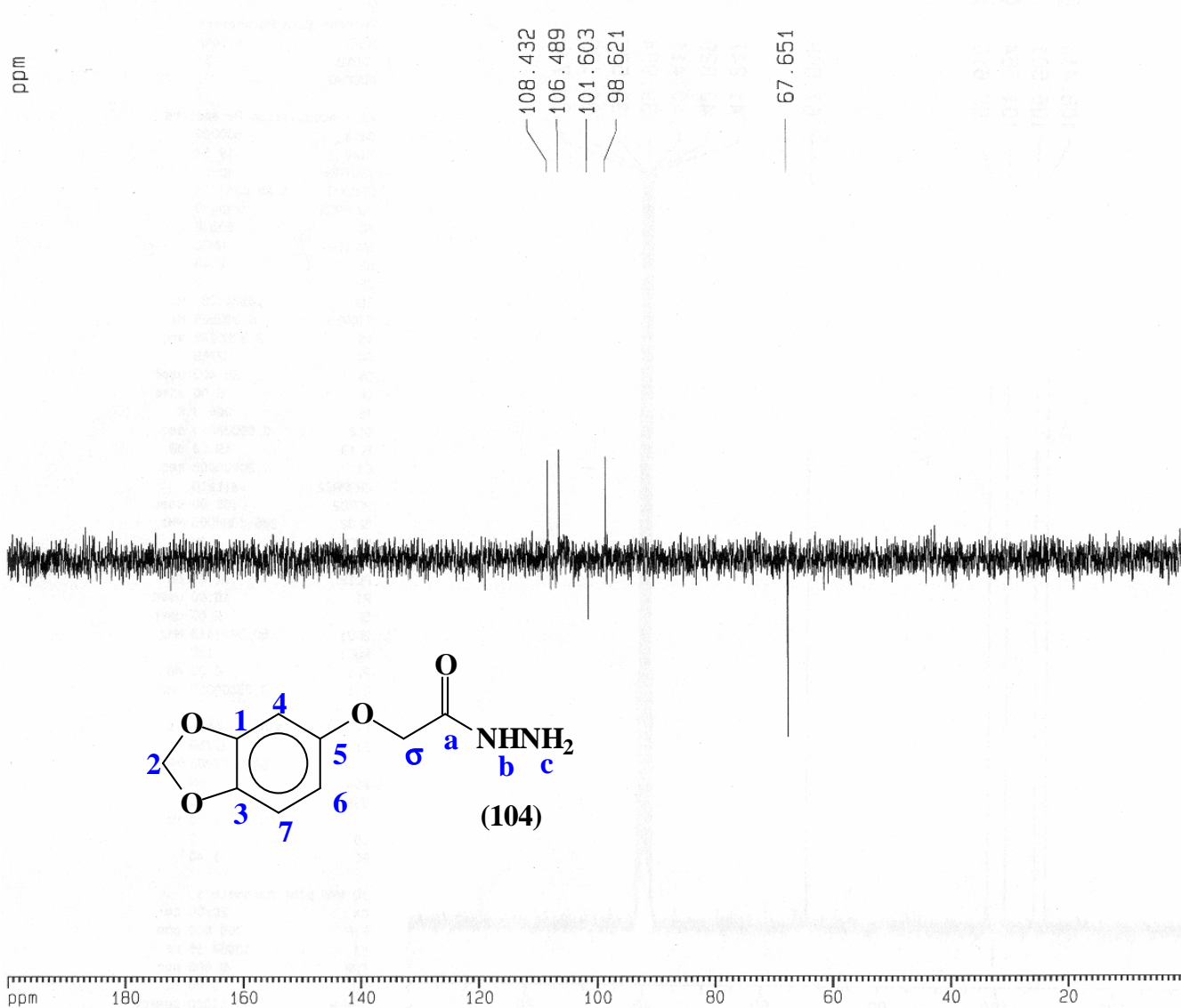
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 19.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 2
SWH 14124.294 Hz
FIDRES 0.215520 Hz
AQ 2.3200245 sec
RG 32768
DW 35.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.00002000 sec
PL13 19.00 dB
D1 1.20000005 sec
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 100.00 usec
SF02 200.1308005 MHz
NUC2 1H
PL2 0.00 dB
PL12 17.00 dB
P1 10.00 usec
DE 6.00 usec
SF01 50.3277413 MHz
NUC1 13C
PL1 0.00 dB
D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227288 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 200.000 ppm
F1 10064.55 Hz
F2P 0.000 ppm
F2 0.00 Hz
PPMCM 10.00000 ppm/cm
HZCM 503.22726 Hz/cm

27.3 DEPT 135 de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (104).

LABORATÓRIO DE QUÍMICA
 28/Jan/2003
 Dept135/DMSO
 amostra: HEIBH
 Heleno/Lassbio
 opr.: Kaiser



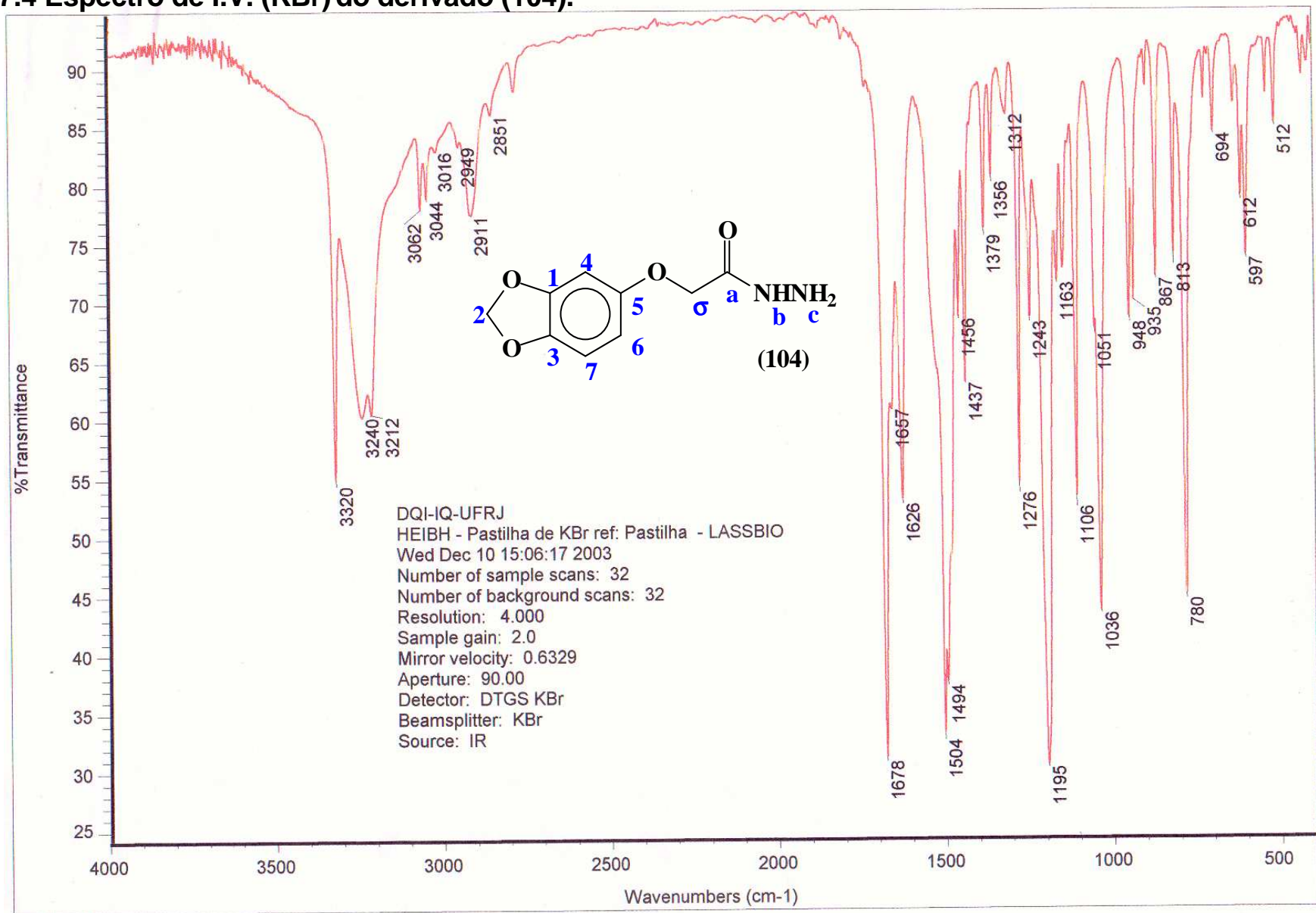
Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 15.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 14
 DS 4
 SWH 14124.294 Hz
 FIDRES 0.215520 Hz
 AQ 2.3200245 sec
 RG 32768
 DW 35.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 P1 10.00 usec
 DELTA 0.0000127 sec
 D1 1.10000002 sec
 D12 0.00002000 sec
 PL2 0.00 dB
 P3 12.80 usec
 SF02 200.1308005 MHz
 NUC2 1H
 D2 0.00357143 sec
 P4 25.60 usec
 SFO1 50.3277413 MHz
 NUC1 13C
 PL1 0.00 dB
 P2 20.00 usec
 PL12 17.00 dB
 DE 6.00 usec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 100.00 usec

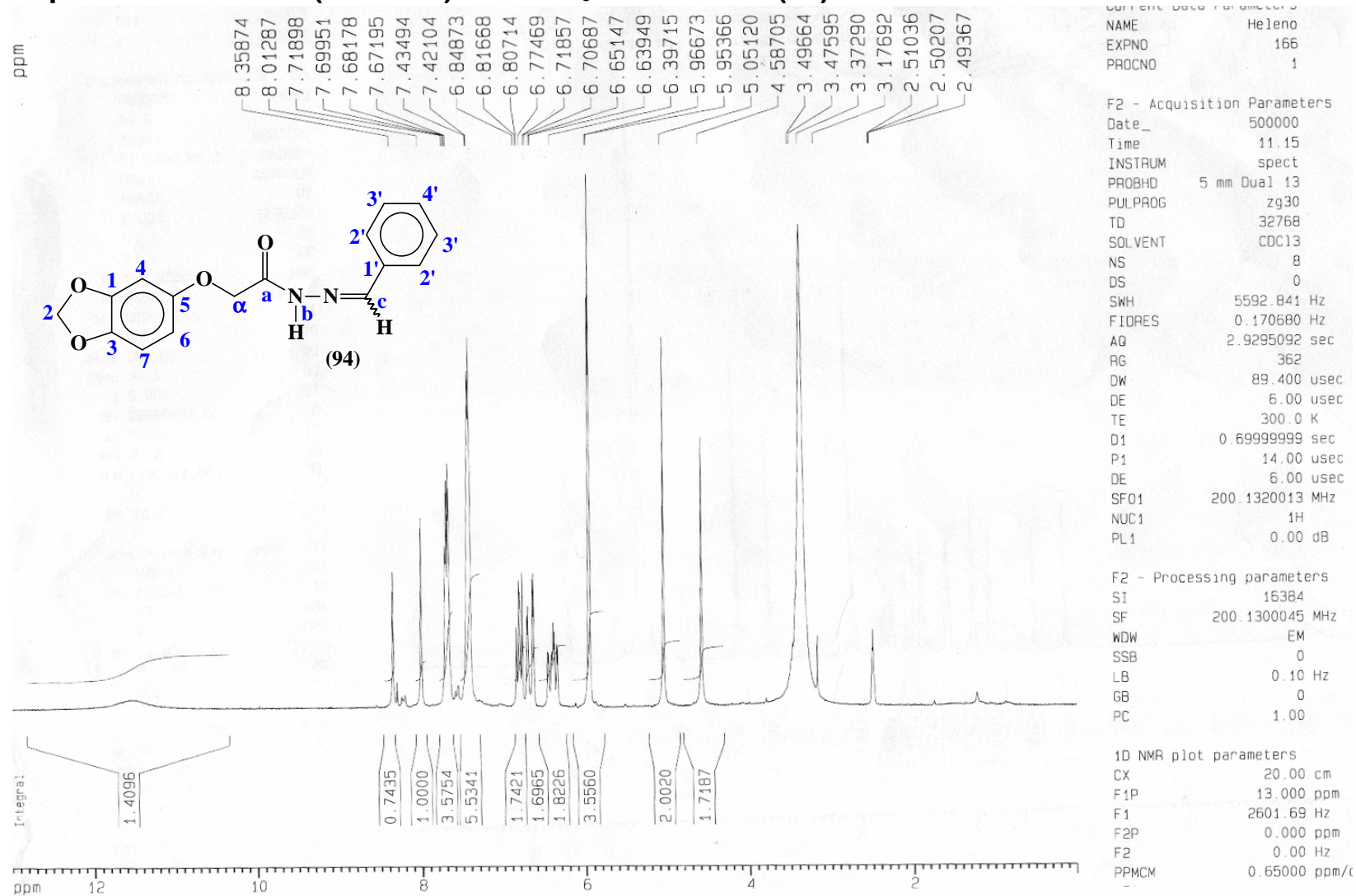
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227279 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 200.000 ppm
 F1 10064.55 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 10.00000 ppm/cm
 HZCM 503.22726 Hz/cm

27.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (104).

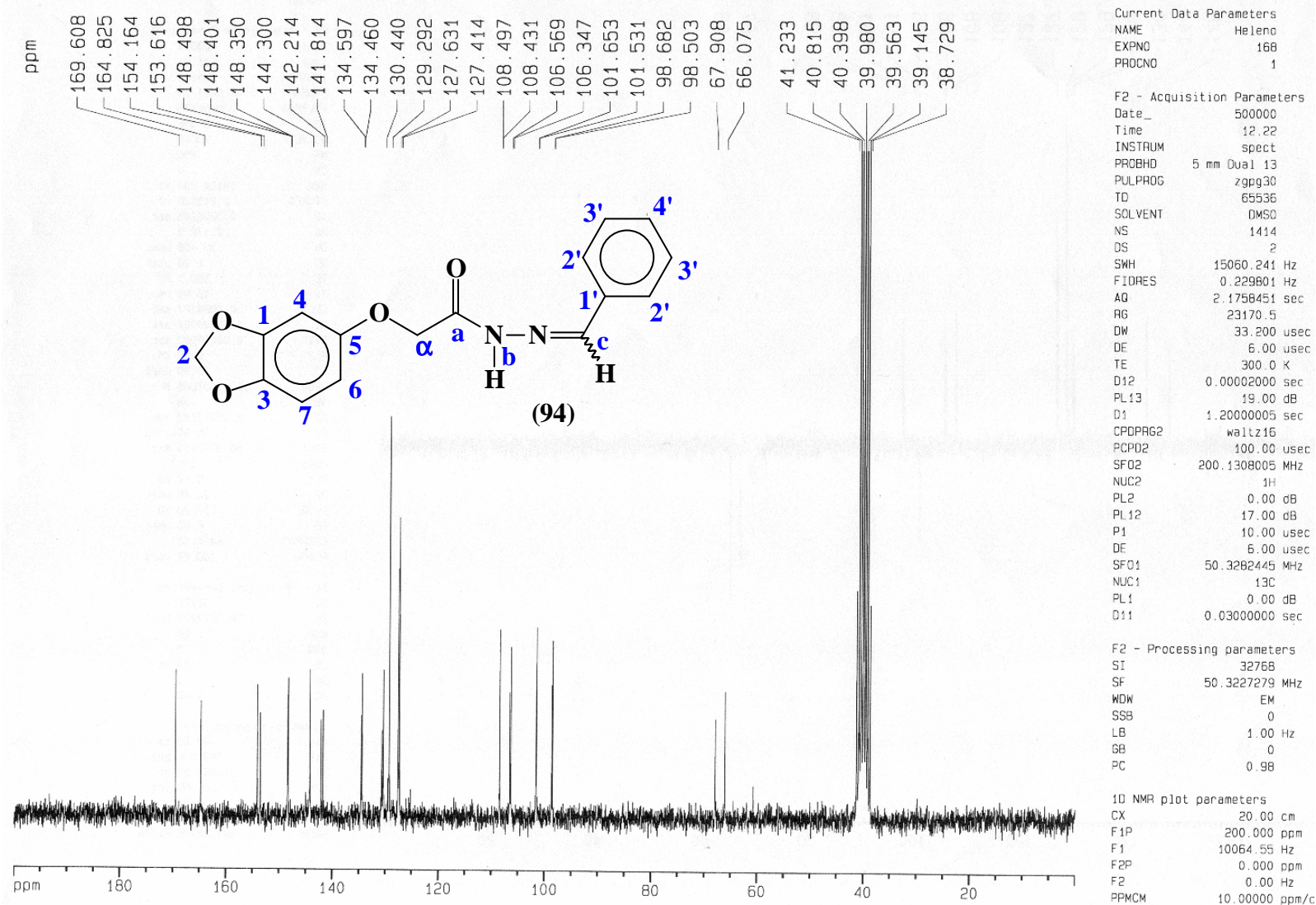


28.1 Espectro de ¹H RMN (200 MHz) DMSO d₆ do derivado (94).

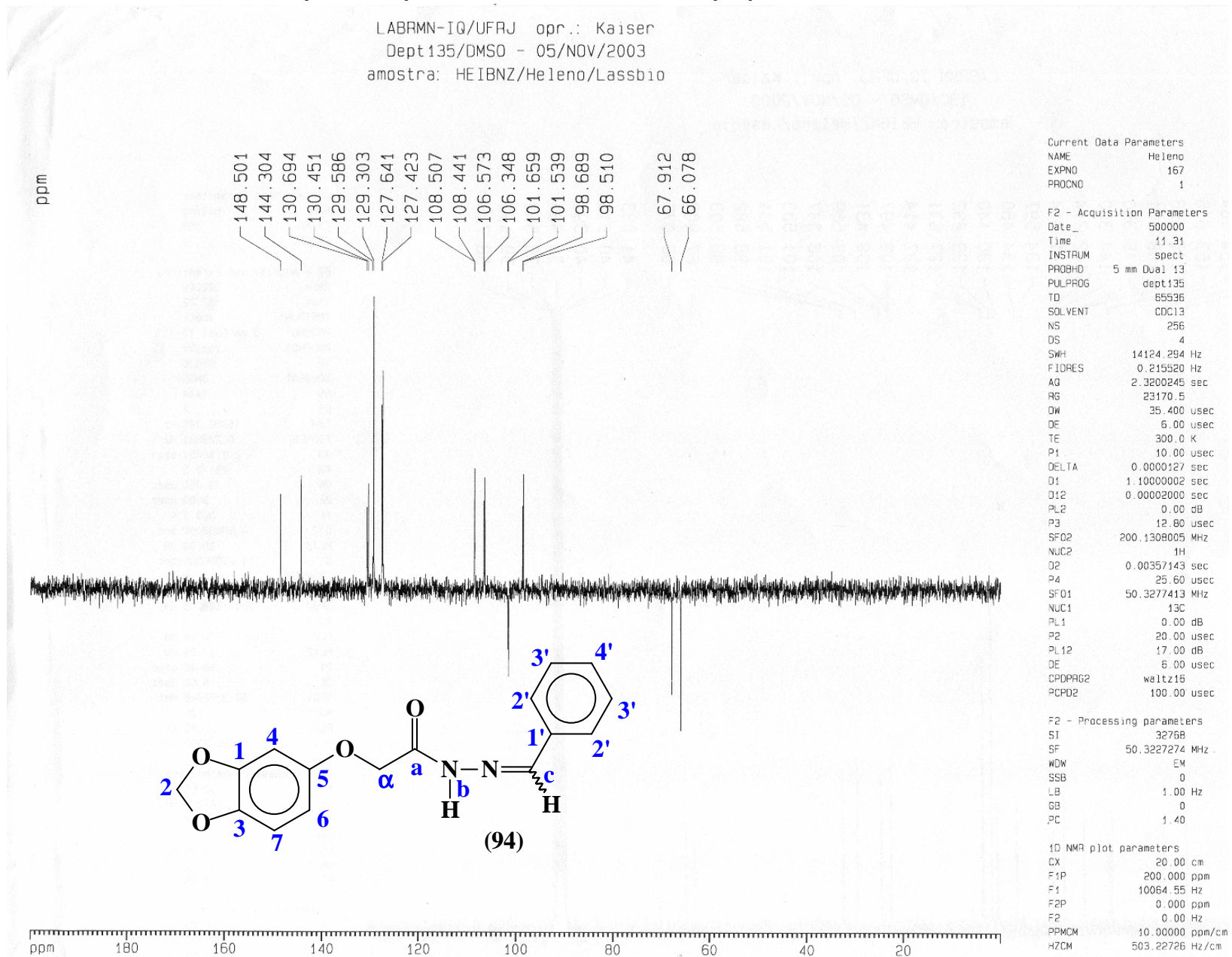


28.2 Espectro de ¹³C RMN (50 MHz) DMSO d₆ do derivado (94).

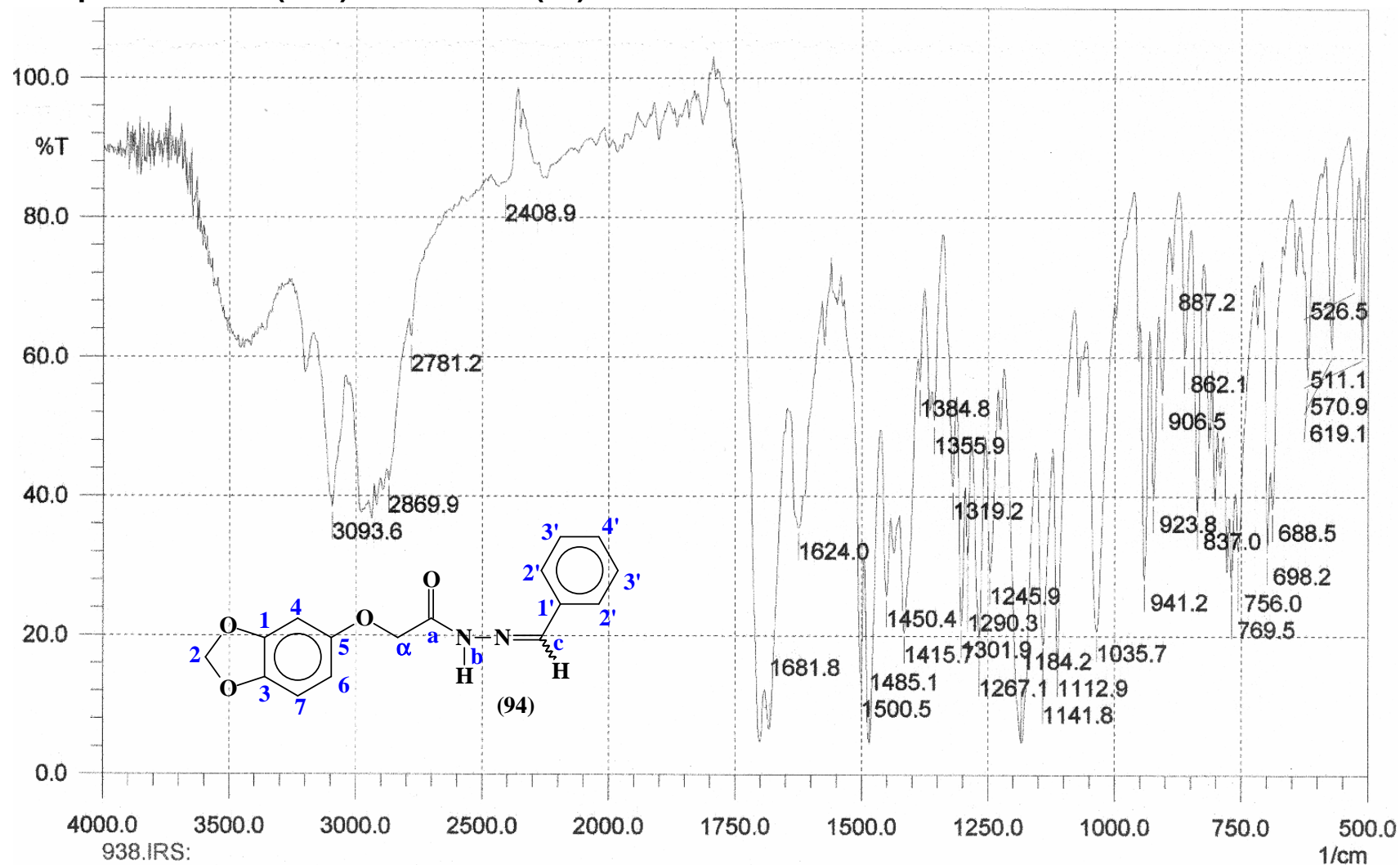
LABRMN-IQ/UFRJ opr.: Kaiser
 13C/DMSO - 05/NOV/2003
 amostra: HEIBNZ/Helena/Lassbio



28.3 DEPT 135 de ^{13}C RMN (50 MHz) DMSO d_6 do derivado (94).



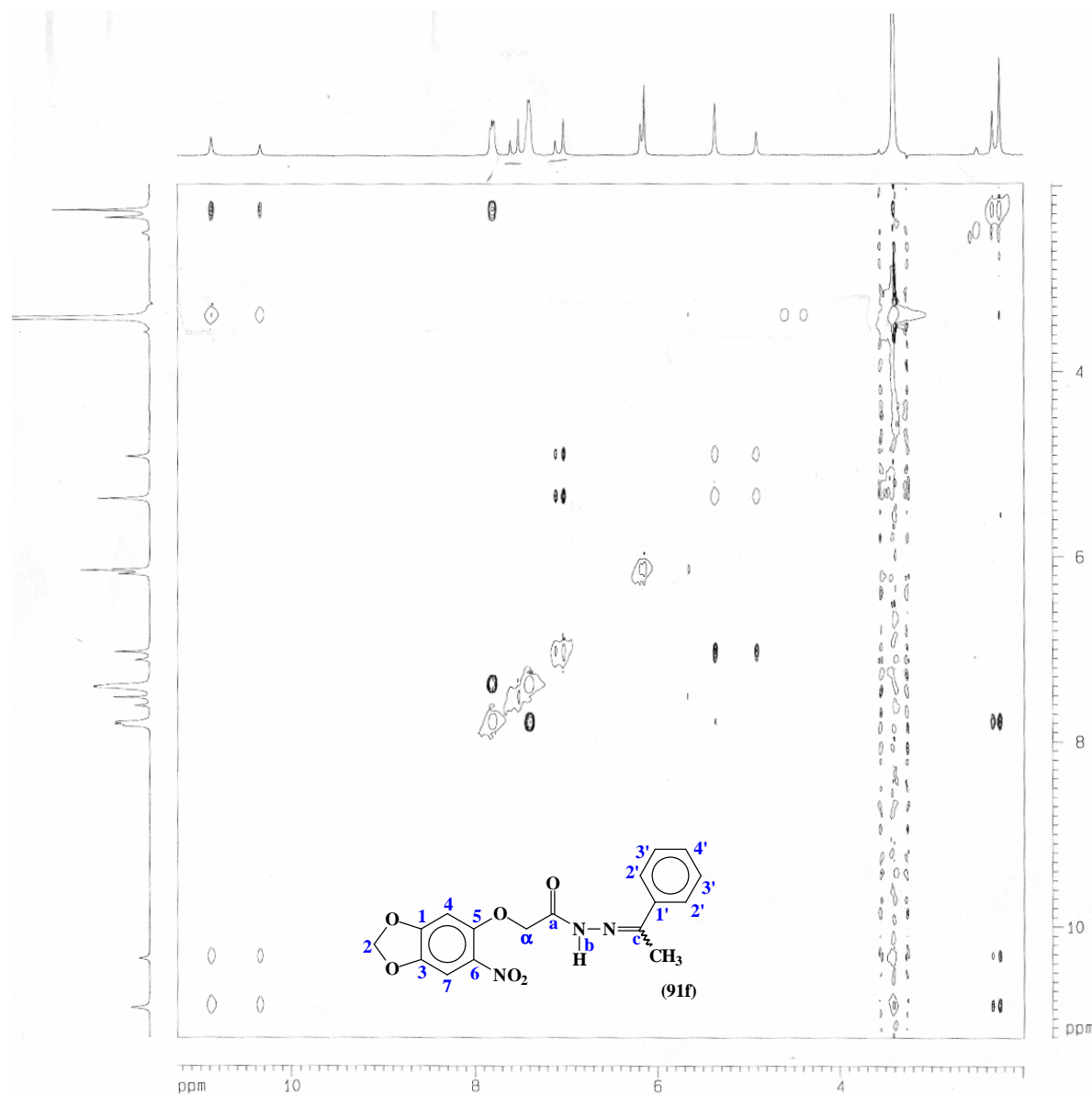
28.4 Espectro de I.V. (KBr) do derivado (94).



938.IRS:

Date:	16/01/04	Time:	11:42:28	NScans:	32
Type:	HYPER IR	User:	SHIMADZU	Detector:	standard
Abscissa:	1/cm	Ordinate:	%T	Apodization:	Happ
Min:	501.46	Max:	3998.16	Range:	1/cm
Ndp:	1814	Data Interval:	1.92868	Resolution:	4.0
Gain:	1	Aperture:	auto	Mirror Speed:	2.8(low)

29.1 NOESY (DMSO d₆; 200 MHz) do derivado (91f).



LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 NOESY/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: MAC/Helena/LASSBIO

Current Data Parameters
 NAME Helena
 EXPNO 150
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 19.53
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm Dual 13
 PULPROG noesytp
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 48
 DS 16
 SWH 2408.476 Hz
 FIDRES 1.176015 Hz
 AQ 0.4252148 sec
 RG 512
 DM 207.500 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.2000005 sec
 P1 14.00 usec
 D0 0.00000300 sec
 DB 0.80000001 sec
 DE 6.00 usec
 SFO1 200.1311407 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB
 TNO 0.00020820 sec

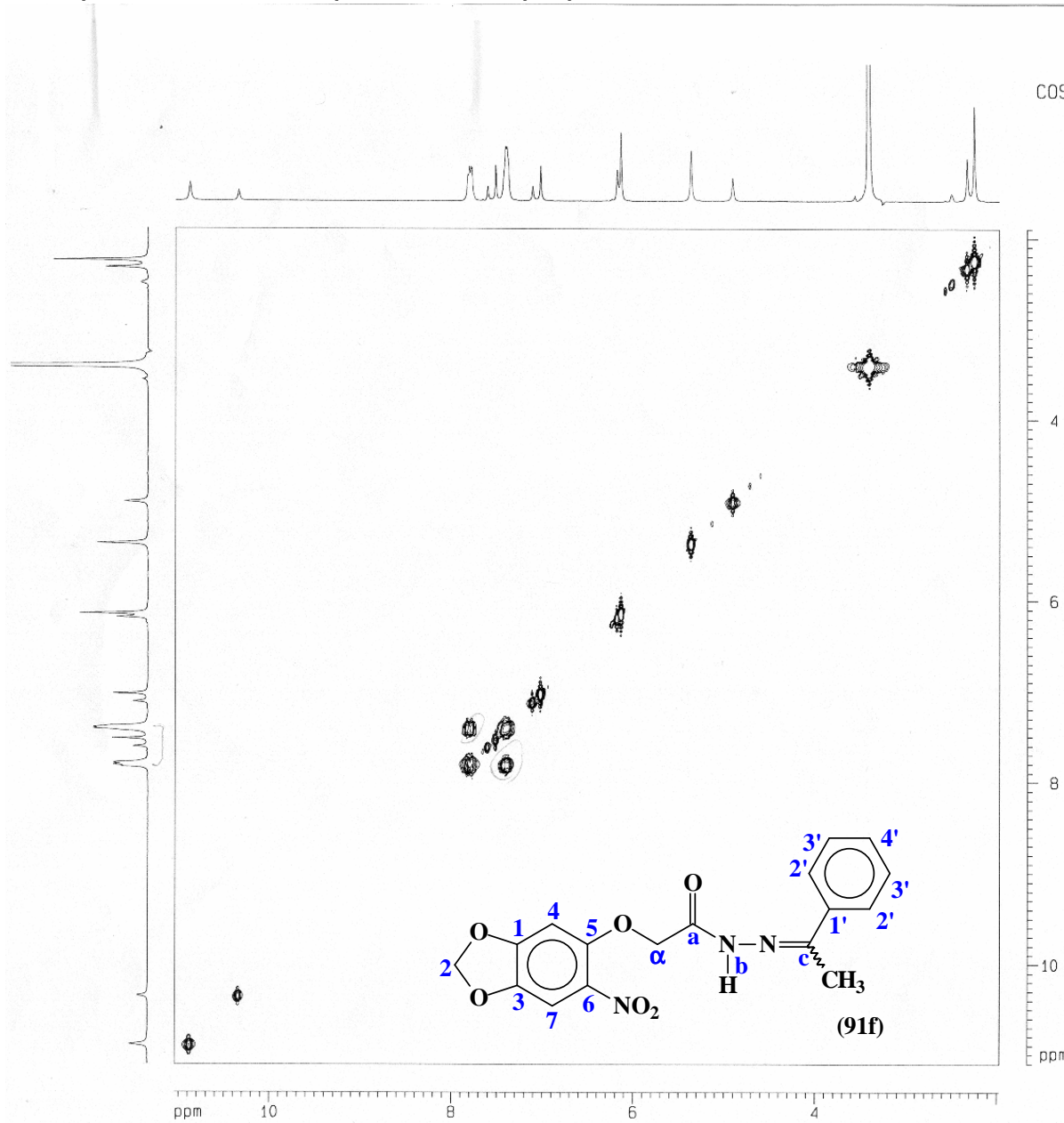
F1 - Acquisition parameters
 NDC 2
 TD 256
 SFO1 200.1313 MHz
 FIDRES 9.381155 Hz
 SW 12.000 ppm

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 200.1300649 MHz
 NQW OSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MC2 TPF1
 SF 200.1301704 MHz
 NQW OSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR plot parameters
 CX2 15.00 cm
 CX1 15.00 cm
 F2P0 11.258 ppm
 F2L0 2253.01 Hz
 F2PH1 1.985 ppm
 F2H1 397.26 Hz
 F1P0 11.215 ppm
 F1L0 2244.45 Hz
 F1PH1 1.969 ppm
 F1H1 394.09 Hz
 F2PQCM 0.81818 ppm/cm
 F2HZCM 123.71573 Hz/cm
 F1PQCM 0.61641 ppm/cm
 F1HZCM 123.35252 Hz/cm

29.2 COSY (DMSO d₆; 200 MHz) do derivado (91f).



LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 COSY/DMSO - 04/SET/2003
 amostra: MAC/Helena/LASSBIO

Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 149
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500030
 Time 17.56
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 mm QNP 13
 PULPROG cosy90
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 16
 SWH 2408.476 Hz
 FIDRES 1.175815 Hz
 AQ 0.4252146 sec
 RG 574.7
 DW 207.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.20000005 sec
 F1 14.00 usec
 D0 0.0000300 sec
 DE 6.00 usec
 SFO1 200.1311407 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB
 LNO 0.0041639 sec

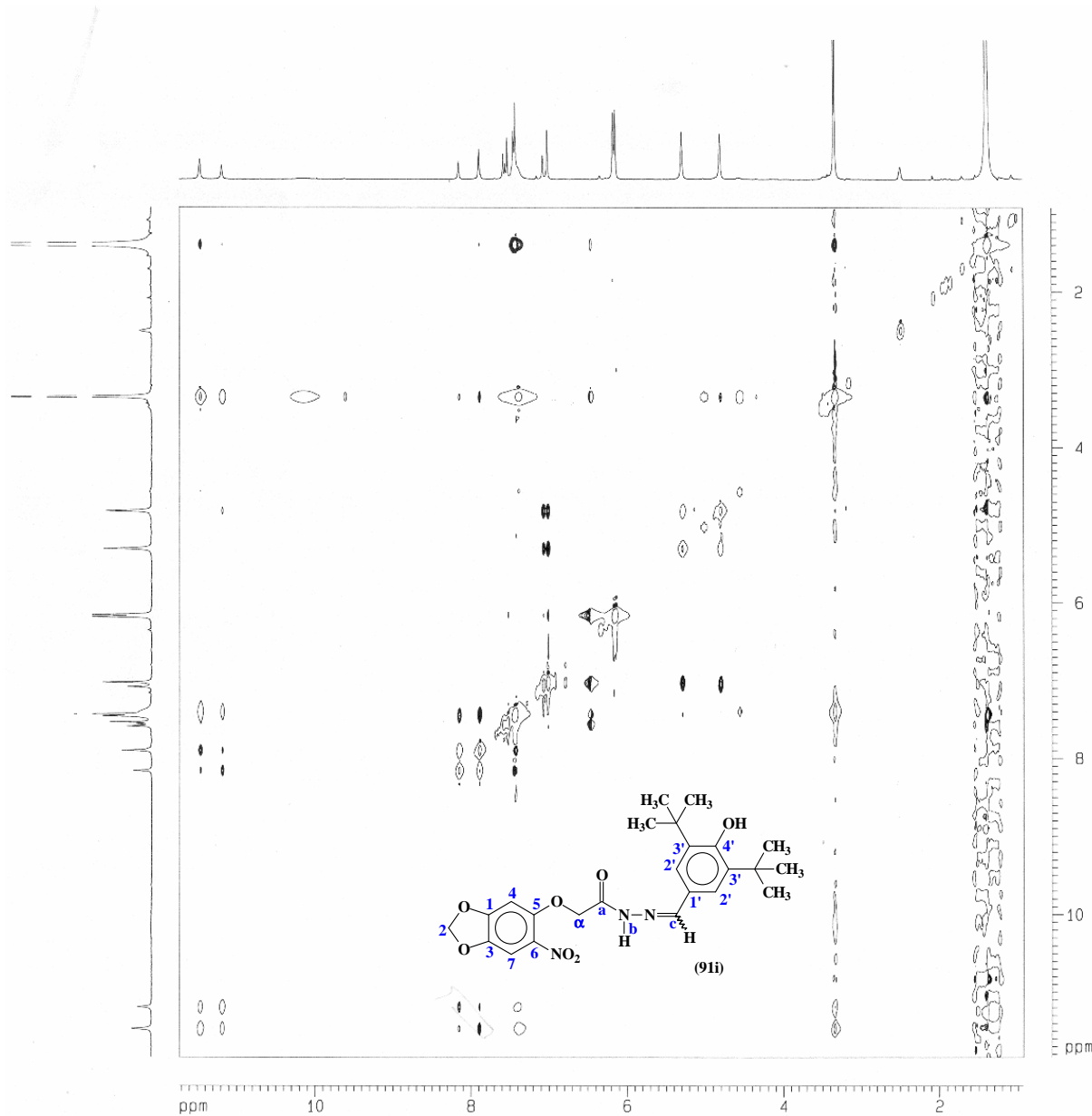
F1 - Acquisition parameters
 NDC 1
 TD 256
 SFO1 200.1313 MHz
 FIDRES 9.381155 Hz
 SW 12.000 ppm

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 200.1300053 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MC2 QF
 SF 200.1301639 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR plot parameters
 CX2 15.00 cm
 CX1 15.00 cm
 FAPLO 11.044 ppm
 F2PLO 2210.33 Hz
 F2PHI 1.972 ppm
 F2PHI 394.56 Hz
 F1PLO 11.107 ppm
 F1LLO 2222.85 Hz
 F1PHI 1.896 ppm
 F1PHI 379.46 Hz
 F2PPMCM 0.60486 ppm/cm
 F2HZCM 121.05110 Hz/cm
 F1PPMCM 0.61407 ppm/cm
 F1HZCM 122.69311 Hz/cm

30.1 NOESY (DMSO d₆; 200 MHz) do derivado (91i).



LABRMN/IG-UFRJ opr.: Kaiser
 NOESY/DMSO - 28/AGO/2003
 amostra: MTB/Helena/LASSBIO

```

Current Data Parameters
NAME      Helena
EXPNO    126
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    500000
Time     18.59
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP1 13
PULPROG  noesytp
TD       2048
SOLVENT  DMSO
NS       48
DS       16
SWH      2604.167 Hz
FIDRES   1.271566 Hz
AQ       0.3932666 sec
RG        203.2
OW       192.000 usec
OC        6.00 usec
TE        300.0 K
D1       1.20000005 sec
P1       14.00 usec
DD       0.00000300 sec
DB       0.60000002 sec
DE        6.00 usec
SF01     200.1313009 MHz
NUC1      1H
P1.1     0.00 dB
TAC      0.00018219 sec

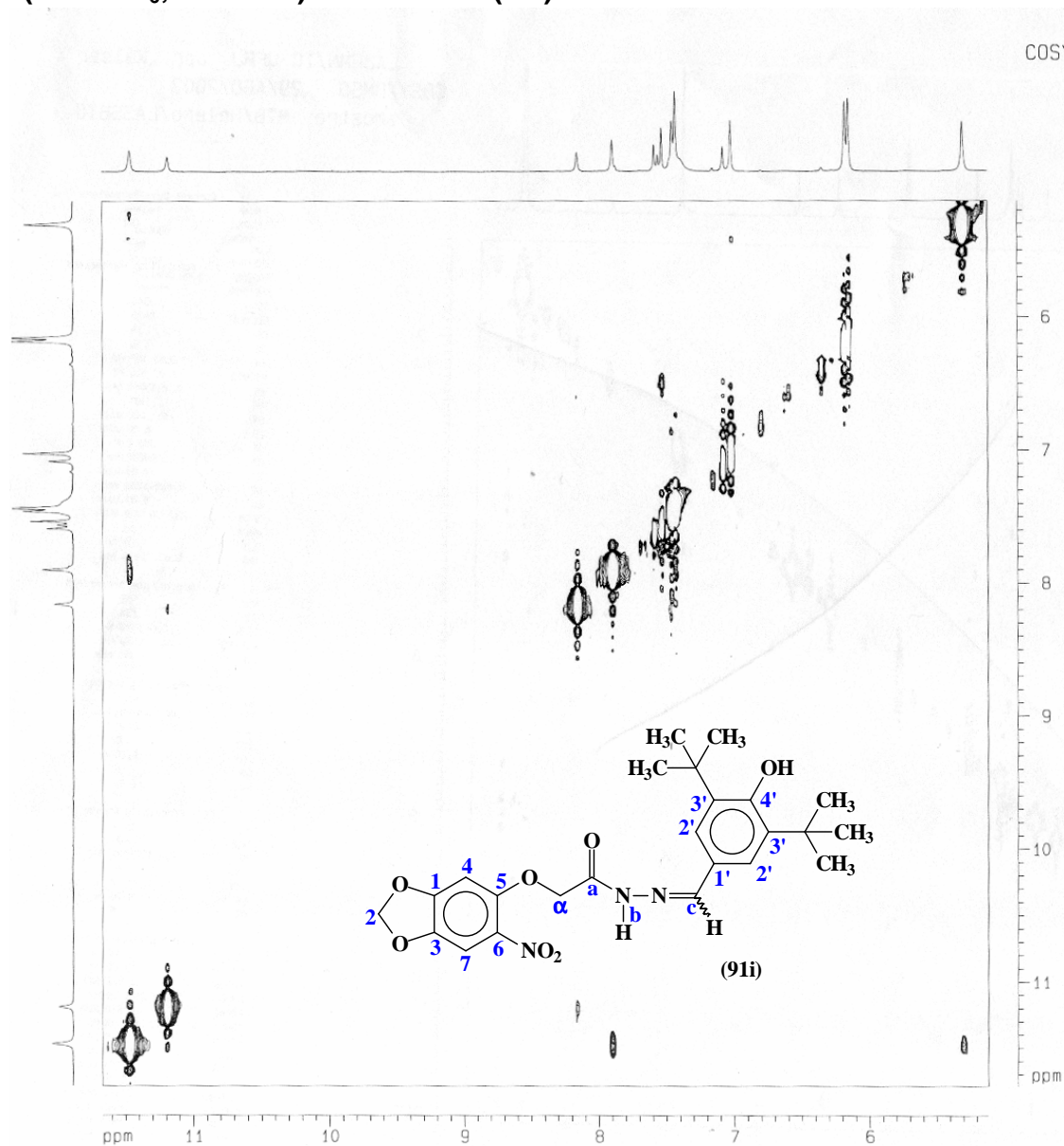
F1 - Acquisition parameters
VOC       2
TD        286
SF01     200.1305 MHz
FIDRES    10.162858 Hz
SW        13.000 ppm

F2 - Processing parameters
SI        1024
SF        200.130058 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0
PC        1.00

F1 - Processing parameters
SI        1024
MG2       1PPI
SF        200.1296256 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0

2D NMR plot parameters
CX2       15.00 cm
CX1       15.00 cm
F2P1.0    11.732 ppm
F2L0      2347.94 Hz
F2P1H1.   0.931 ppm
F2I
    
```

30.2 COSY (DMSO d₆; 200 MHz) do derivado (91i).



LABRMN/IQ-UFRJ opr.: Kaiser
 COSY/DMSO - 29/AGO/2003
 amostra: MTB/Helena/LASSBIO

Current Data Parameters
 NAME Heleno
 EXPNO 129
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 10.07
 INSTRUM sn

PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG cosy4b
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 16
 SMH 2604.167 Hz
 FIDRES 1.271866 Hz
 AQ 0.3932660 sec
 RG 181
 DM 192.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.20000005 sec
 P1 14.00 usec
 D0 0.00000300 sec
 DE 6.00 usec
 SFO1 200.1313008 MHz
 NUC1 13
 PL1 0.00 dB
 INO 0.00028435 sec

F1 - Acquisition parameters
 NDO 1
 TD 126
 SFO1 200.1315 MHz
 FIDRES 20.325653 Hz
 SW 13.000 ppm

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 200.1300048 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MCP OF
 SF 200.1301832 MHz
 KDM SINE
 SSR 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0

2D NMR plot parameters
 CX2 15.00 cm
 CX1 15.00 cm
 F2PLO 11.674 ppm
 F2LO 2336.22 Hz
 F2HI 5.116 ppm
 F2HLO 1023.96 Hz
 F1PLO 11.791 ppm
 F1LO 2359.77 Hz
 F1HI 5.126 ppm
 F1HLO 1025.88 Hz
 F2PASC 0.43713 ppm/cm
 F2-ZCM 87.48373 Hz/cm
 F1PASC 0.44434 ppm/cm
 F1-ZCM 88.92589 Hz/cm