

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE
TIOSEMICARBAZONAS**

BARBARA SANTOS ROCHA

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE
DARCY RIBEIRO**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ
MARÇO-2013**

SÍNTESE E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE TIOSEMICARBAZONAS

BARBARA SANTOS ROCHA

**“Monografia apresentada ao Centro de
Ciências e Tecnologia da Universidade
Estadual do Norte Fluminense Darcy
Ribeiro, como parte das exigências
para conclusão do curso de
Licenciatura em Química.”**

Orientador: Dr. Edmilson José Maria

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE
DARCY RIBEIRO**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ
MARÇO-2013**

SÍNTESE E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE TIOSEMICARBAZONAS

BARBARA SANTOS ROCHA

“Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para conclusão do curso de Licenciatura em Química.”

Aprovada em 25 de Março de 2013.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Glauco Ribeiro Tostes

M.Sc. Marco Antônio Guimarães Barbosa Gomes

Prof. Dr. Edmilson José Maria (Orientador)

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigo publicado:

- GOMES, M. A. G. B.; CARVALHO, L. P.; ROCHA, B. S.; OLIVEIRA, R. R.; de MELO; E. J. T.; MARIA, E. J.; Evaluating anti-*Toxoplasma gondii* activity of new serie of phenylsemicarbazone and phenylthiosemicarbazones *in vitro*. **Medicinal Chemistry Research**.

AGRADECIMENTOS

São várias as pessoas que merecem agradecimentos pelo que representam em minha vida, dentre elas, agradeço.....

... principalmente a Deus, que ilumina todas as horas de minha vida
e me dá forças para continuar na caminhada;
...aos meus pais Lúcia e Cristiano pelo apoio dado durante toda minha vida,
que com compreensão, ajuda e amor auxiliaram-me a chegar até aqui;
...ao meu namorado, Pedro Luiz, pelo incentivo e apoio em tudo que faço;
... as minhas amigas de laboratório, Karoline e Eline,
pelas conversas e conselhos;
...a professora Leda, ao professor Carlos, a Rosana e a Nathália por contribuírem
para execução de algumas atividades deste trabalho;
...ao professor Glauco por ter aceitado participar da minha banca examinadora;
... a CNPq pelo fomento durante o curso de graduação;
...ao meu orientador, Edmilson, e colega de trabalho, Marco, por me fazerem
acreditar que sempre é possível ir mais longe.

*“O caminho é longo.
É preciso chegar até o fim!
O caminho é pedregoso.
É preciso desviar das pedras, quebrar as rochas e seguir avante!...
É preciso ter coragem, correr os riscos,
enfrentar o perigo, ser constante;
o caminho não está feito!
É preciso ir construindo todos os dias:
arrancando espinhos, derrubando barreiras, aterrando vales...
O caminho às vezes escurece;
É preciso estar prevenido,
não deixando nunca a lâmpada sem azeite,
pronta para tudo que acontecer.
Às vezes chove, faz frio,
o vento sibila furioso entre a selva.
É preciso um abrigo!...
Às vezes o sol queima, a sede devora!
É preciso uma sombra,
uma fonte onde a gente se revigorará...
Às vezes o sol queima e desaparece!
É preciso uma esperança profunda, sem limite!
Uma esperança que nunca desvanece!
A certeza de que não estamos sós nesta jornada,
mas somos um povo construindo sua estrada rumo a
um mesmo fim, onde a promessa se cumprirá
plenamente, onde não haverá mais chuva, nem frio,
nem trevas, nem perigo, assim, tu que andas por
este caminho, percorre-o até o fim!
Constrói, dia após dia, não em terra de areia,
mas em chão firme, que deixe
as tuas marcas para o teu irmão!...”*

(Autor desconhecido)

RESUMO

As tiosemicarbazonas são conhecidas por possuírem uma vasta gama de propriedades biológicas e também por serem altamente versáteis para a obtenção e aplicação. Neste sentido, este trabalho conduziu à síntese de três compostos de tiosemicarbazonas por reações de condensação quimiosseletivas entre um aldeído e um tiosemicarbazida.

Após a obtenção, estes compostos foram caracterizados através dos métodos de espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN) e ressonância magnética nuclear de carbono (^{13}C RMN).

Os ensaios de toxicidade foram realizados com um microcrustáceo, conhecido como *Artemia salina*, estes testes são uma fonte de informação sobre a toxicidade das substâncias sintetizadas.

ABSTRACT

The thiosemicarbazones are known to possess a wide range of biological properties and also to be highly versatile for obtaining and application. In this sense, this work led to the synthesis of three thiosemicarbazone compounds by chemoselective condensation reactions between an aldehyde and an thiosemicarbazide.

After obtaining, these compounds were characterized through the methods of infrared spectroscopy, hydrogen nuclear magnetic resonance (^1H NMR) and carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR).

Toxicity tests were performed with an microcrustacean, known as *Artemia Salina*, these tests are a source of information on the toxicity of the substances synthesized.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura básica das tiossemicarbazonas	16
Figura 2 – Classificação dos compostos em mono e bis tiossemicarbazonas	16
Figura 3 – Arranjos estruturais <i>anti</i> e <i>sin</i> de tiossemicarbazonas.....	18
Figura 4 – <i>Artemia salina</i>	21
Figura 5 – Parte externa e interna do mini aquário.....	29
Figura 6 – Sistema de iluminação do mini aquário	29
Figura 7 – Sistema de iluminação das amostras	31
Figura 8 – Espectro de absorção no Infravermelho do composto 3	34
Figura 9 – Espectro de absorção no Infravermelho do composto 5	34
Figura 10 – Espectro de absorção no Infravermelho do composto 7	35
Figura 11 – Composto 3	37
Figura 12 – Espectro de ^1H do composto 3.....	38
Figura 13 – Espectro de ^1H ampliado do composto 3.....	38
Figura 14 – Espectro de ^{13}C do composto 3.....	39
Figura 15 – Composto 5	40
Figura 16 – Espectro de ^1H do composto 5.....	41
Figura 17 – Espectro de ^1H ampliado do composto 5.....	41
Figura 18 – Espectro de ^{13}C do composto 5.....	42
Figura 19 – Composto 7	43
Figura 20 – Espectro de ^1H do composto 7	44
Figura 21 – Espectro de ^1H ampliado do composto 7.....	44
Figura 22 – Espectro de ^{13}C do composto 7.....	45
Figura 23 – Valores obtidos a partir do teste toxicológico	46
Figura 24 – Espectro de IV do composto 3.....	51
Figura 25 – Espectro de IV do composto 5.....	52
Figura 26 – Espectro de IV do composto 7.....	53
Figura 27 – Espectro de RMN- ^1H do composto 3.....	54
Figura 28 – Espectro ampliado de RMN- ^1H do composto 3	55
Figura 29 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto 3.....	56

Figura 30 – Espectro de RMN- ¹ H do composto 5.....	57
Figura 31 – Espectro ampliado de RMN- ¹ H do composto 5	58
Figura 32 – Espectro de RMN- ¹³ C do composto 5.....	59
Figura 33 – Espectro de RMN- ¹ H do composto 7	60
Figura 34 – Espectro ampliado de RMN- ¹ H do composto 7	61
Figura 35 – Espectro de RMN- ¹³ C do composto 7.....	62

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reação geral de formação de tiossemicarbazonas	17
Esquema 2 – Mecanismo de formação de tiossemicarbazonas	18
Esquema 3 – Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas	19
Esquema 4 – Reação de obtenção do composto 3.....	26
Esquema 5 – Reação de obtenção do composto 5.....	27
Esquema 6 – Reação de obtenção do composto 7.....	28
Esquema 7 – Mecanismo proposto para síntese.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sinais de RMN referentes ao composto 3.....	37
Tabela 2 – Sinais de RMN referentes ao composto 5.....	40
Tabela 3 – Sinais de RMN referentes ao composto 7.....	43
Tabela 4 – Valores obtidos a partir do teste toxicológico.....	46
Tabela 5 – Valores de DL ₅₀ para os compostos sintetizados.....	47

LISTAS DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada de Sílica
d	Sinal Duplo
DL₅₀	Dose Letal Capaz de Matar 50% dos Indivíduos
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d₆	Dimetilsulfoxido Delterado
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
ppm	Parte por Milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
RR	Ribonucleotídeo Redutase
s	Sinal Simples
t	Sinal Triplo

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Tiossemicarbazonas.....	16
1.1.1 Aspectos químicos.....	17
1.1.2 Aspectos biológicos.....	19
1.2 Testes de toxicidade.....	20
1.2.1 <i>Artemia salina</i>	21
2. OBJETIVOS	23
2.1 Objetivos gerais.....	23
2.2 Objetivos específicos.....	23
3. PARTE EXPERIMENTAL	24
3.1 Materiais e Reagentes.....	24
3.1.1 Materiais utilizados para síntese.....	24
3.1.2 Reagentes utilizados para síntese.....	24
3.1.3 Materiais utilizados para o teste de toxicidade.....	25
3.1.4 Reagentes utilizados para o teste de toxicidade.....	25
3.2 Procedimentos Experimentais.....	26
3.2.1 Obtenção de 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiosse- micarbazona (3)	26

3.2.2 Obtenção de 2,3,4-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarba- zona (5).....	27
3.2.3 Obtenção de 2,4,5-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarba- zona (7).....	28
3.2.1.1 Dados referentes ao produto 3.....	26
3.2.2.2 Dados referentes ao produto 5.....	27
3.2.2.2 Dados referentes ao produto 7.....	28
3.2.4 Incubação do microcrustáceo	29
3.2.5 Teste de toxicidade.....	30
3.3 Métodos Espectrométricos.....	31
3.3.1 Infravermelho.....	31
3.3.2 Ressonância Magnética Nuclear	31
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
4.1 Síntese.....	32
4.2 Elucidação.....	33
4.2.1 Infravermelho.....	33
4.2.2 Ressonância Magnética Nuclear	36
4.3 Teste de toxicidade frente à <i>Artemia salina</i>	46
5. CONCLUSÃO	48
6. REFERÊNCIAS.....	49
7. ANEXO.....	51
7.1 Espectros de Infravermelho	51
7.2 Espectros de RMN	54

1. INTRODUÇÃO

1.1 Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas são substâncias de considerável interesse científico, devido as suas importantes propriedades químicas e biológicas (TENÓRIO et al., 2005).

A figura 1 mostra a estrutura química básica de uma tiossemicarbazona e a numeração dos seus átomos segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC).

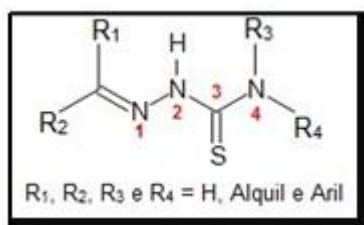


Figura 1 – Estrutura básica das tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas podem também ser classificadas como mono tiossemicarbazona e bis tiossemicarbazona como se pode ver na figura 2.

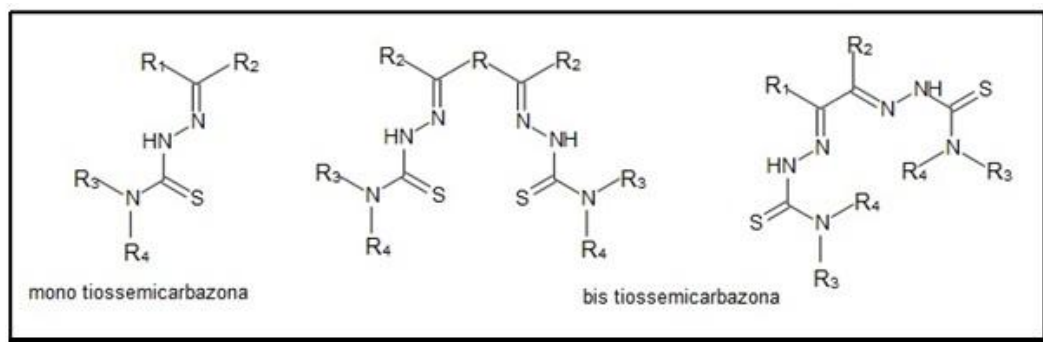
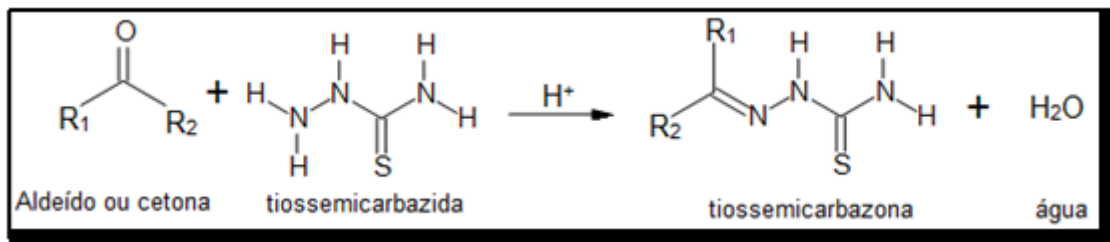


Figura 2 – Classificação dos compostos em mono e bis tiossemicarbazonas

Estes compostos são normalmente obtidos pela reação de condensação de tiossemicarbazidas com aldeídos ou cetonas em meio ácido, como está representado no esquema 1. A denominação da classe de tiossemicarbazona é recebida após o nome da respectiva substância condensada (TENÓRIO et al., 2005; REIS, 2011).



Esquema 1 – Reação geral de formação de tiossemicarbazonas

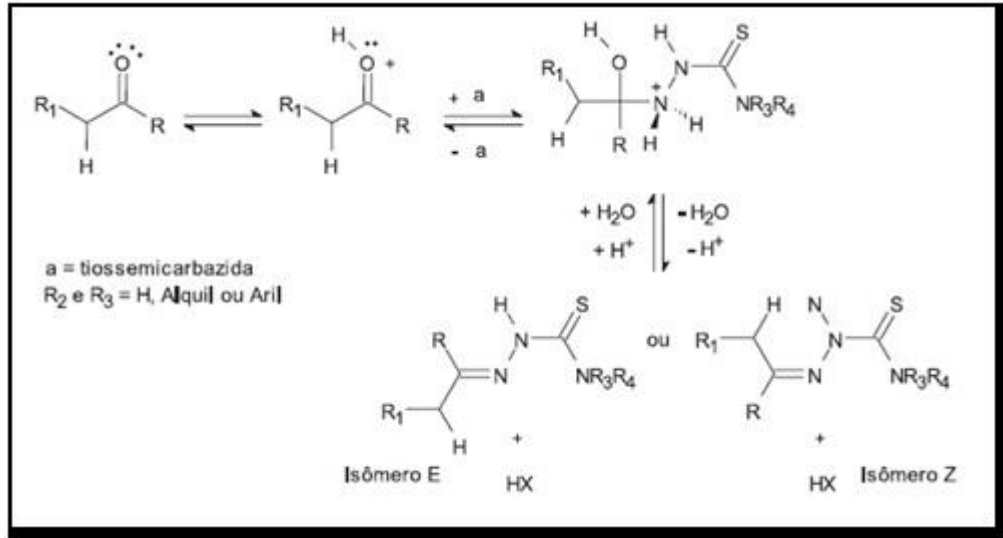
Do ponto de vista sintético, a sua vasta aplicação deve-se aos seguintes fatores:

- A versatilidade de obtenção e manipulação, em detrimento de outras substâncias que exigem alto grau de cuidado;
- São substâncias de fácil estocagem, não necessitando de armazenagem especial, nem tampouco são sensíveis à luz;
- Devido à natureza quimiosseletiva de sua formação, podem ser empregadas em diversos meios reacionais como intermediários de reação (TENÓRIO et al., 2005).

1.1.1 Aspectos Químicos

A partir da teoria ácido-base de Lewis pode-se afirmar que na preparação das tiossemicarbazonas, os compostos carbonilados (aldeídos e cetonas) atuam como ácido de Lewis, pois são pobres em elétrons e a tiossemicarbazida atua como uma base de Lewis devido ao ataque nucleofílico realizado na carbonila dos aldeídos e cetonas (PEDERZOLLI, 2011).

As tiossemicarbazonas são geralmente obtidas como misturas de isômeros *E* e *Z*, com relação ao grupo imínico (C=N), sendo que a preferência entre um isômero e outro depende da natureza dos grupos substituintes. De forma geral, as tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos tendem a formar preferencialmente o isômero *E*, termodinamicamente mais estável, enquanto que nas derivadas de cetonas assimétricas a proporção entre *E* e *Z* depende da estrutura dos substituintes ligados à carbonila de origem (Esquema 2) (SILVA, 2009; PARRILHA, 2012; TENÓRIO et al., 2005).



Esquema 2 – Mecanismo de formação de tiossemicarbazonas

Estruturalmente, as tiossemicarbazonas não substituídas na posição N-4 apresentam estrutura básica, aproximadamente planar, com o átomo de enxofre em posição *anti* em relação ao átomo de nitrogênio da função imina. Fatores eletrônicos e estéricos contribuem para este arranjo estrutural, porém, possivelmente o fator mais importante é que o átomo de enxofre em posição *anti* possibilita a ocorrência de ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e os hidrogênios da tioamida. Por outro lado, esta conformação pode ser mudada significativamente com a adição de grupos substituintes na posição N-4, favorecendo a conformação *sin* entre o átomo de nitrogênio da imina e o átomo de enxofre (Figura 3) (SILVA, 2009; REIS, 2011; TENÓRIO et al., 2005).

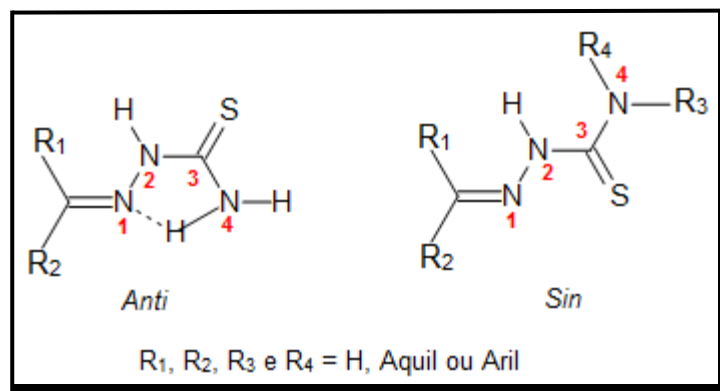
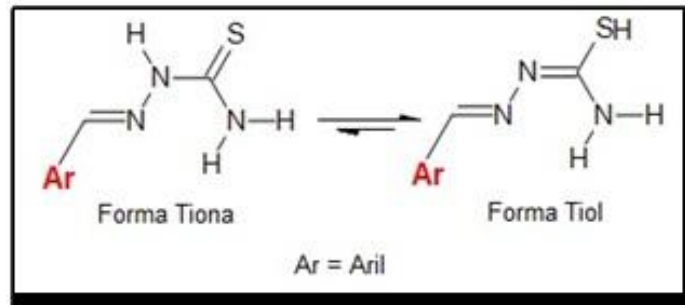


Figura 3 – Arranjos estruturais *anti* e *sin* de tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas apresentam alta deslocalização eletrônica, principalmente quando há grupos aromáticos ligados ao carbono da imina. Devido a esta deslocalização eletrônica, as tiossemicarbazonas podem coexistir na forma tiona ou tiol em equilíbrio tautomérico (Esquema 3) (SILVA, 2009; PARRILHA, 2012; TENÓRIO et al., 2005).



Esquema 3 – Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas

1.1.2 Aspectos Biológicos

As tiossemicarbazonas pertencem a uma classe de substâncias bastante conhecidas por suas importantes aplicações na pesquisa de novos fármacos, em função de seu amplo espectro de ação. Dentre suas aplicações, podem-se citar suas atuações como agentes antitumorais, antimicrobianos, antivirais, antimaláricos, antituberculose e antiparasitários (PARRILHA, 2012).

Segundo alguns autores, a atividade biológica das tiossemicarbazonas é devido ao fato desta classe de compostos apresentarem afinidade pela enzima ribonucleotídeo redutase (RR), enzima esta responsável pela duplicação do DNA. E também por possuir a capacidade de formar complexos do tipo quelatos, onde as tiossemicarbazonas atuam como ligantes doando pares de elétrons aos íons metálicos (TENÓRIO et al., 2005; BERALDO et al., 2004; PEDERZOLLI, 2011).

1.2 Testes de Toxicidade

Testes de toxicidade são ensaios laboratoriais, realizadas sob condições experimentais específicas e controladas, utilizadas para estimar a toxicidade de substâncias. Nesses ensaios, organismos-testes são expostos a diferentes concentrações de amostra e os efeitos tóxicos produzidos sobre eles são observados e quantificados (COSTA et al., 2008).

Esta avaliação de toxicidade é considerada fundamental como bioensaio preliminar no estudo de substâncias com atividade biológica a fim de avaliar suas possíveis interações com o organismo (OLIVEIRA et al., 2007).

Os testes de toxicidade podem ser classificados em agudos e crônicos. Esses testes diferem na duração e nas respostas finais que são medidas.

- Testes de toxicidade aguda – são utilizados para medir os efeitos de tóxicos durante um curto período de tempo em relação ao período de vida do organismo-teste. Eles têm como objetivo estimar a concentração de um agente tóxico que seria capaz de produzir uma resposta específica mensurável, normalmente o efeito medido é a letalidade ou alguma outra manifestação do organismo que a antecede como, por exemplo, o estado de imobilidade (COSTA et al., 2008);
- Testes de toxicidade crônica – são realizados para medir os efeitos de substâncias químicas sobre a espécie por um período que pode abranger parte ou todo o ciclo de vida do organismo-teste. Este teste permite avaliar os possíveis efeitos tóxicos de substâncias químicas sob exposições prolongadas a concentrações sub-letais, ou seja, concentrações que permitem a sobrevivência dos organismos, mas que afetam suas funções biológicas, tais como reprodução, desenvolvimento de ovos, crescimento e maturação, dentre outras (COSTA et al., 2008).

1.2.1 *Artemia salina*

O microcrustáceo de água salgada *Artemia salina* é uma espécie bastante utilizada em testes de toxicidade. A utilização como organismo bioindicador remonta o início da década de 70, onde vários trabalhos das mais variadas áreas do conhecimento utilizaram este microcrustáceo em testes de toxicidade (COSTA et al., 2008; LORENTZ, 2008).

Este bioindicador é da ordem Anostraca (sem carapaça) que pode ser observado a olho nu ou com auxílio de um microscópio (Figura 4). Habitam em água salgada, encontrado em muitos ambientes marinhos do planeta Terra e alimentam-se de microalgas disponíveis, matéria orgânica e fungos. (ANDRIOLLI et al., 2007; LORENTZ, 2008; CUNHA, 2011).



Figura 4 – *Artemia salina*

Fonte: CUNHA, 2011

A utilização dessa espécie é interessante porque seus ovos não eclodidos são metabolicamente inativos, e podem ser conservados por longos períodos se mantidos desidratados e de preferência em vácuo e a baixas temperaturas. Quando os ovos secos são colocados em água do mar e incubados, eles eclodem dentro de 1 ou 2 dias. Os ovos de *Artemia salina* podem ser adquiridos em qualquer loja de artigos para aquários, uma vez que são utilizados como alimento para peixes (COSTA et al., 2008).

O ensaio de toxicidade aguda com *Artemia salina* é um método rápido, simples, de baixo custo e eficiente. A simplicidade desse teste, que não requer

métodos assépticos, nem equipamentos especiais, favorece sua utilização rotineira, podendo ser desenvolvido no próprio laboratório. O efeito tóxico frequentemente avaliado neste teste é a imobilidade porque, devido ao pequeno tamanho desses organismos, é difícil avaliar se estão mortos (SIQUEIRA et al., 1998; COSTA et al., 2008).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

- Sintetizar tiossemicarbazonas;
- Avaliar a toxicidade dos produtos obtidos.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar substâncias, tais como: 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona **(3)**; 2,3,4-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona **(5)** e 2,4,5-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona **(7)**;
- Identificar e caracterizar as substâncias sintetizadas por métodos espectrométricos de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C);
- Avaliar a toxicidade dos produtos obtidos frente à *Artemia salina*.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e Reagentes

3.1.1 Materiais utilizados para a síntese

- Bécker;
- Proveta;
- Balão Volumétrico de fundo redondo;
- Pipeta Pasteur;
- Condensador;
- Kitassato;
- Funil de Büchner;
- Papel de Filtro;
- Espátula Metálica;
- Agitador Magnético;
- Dessecador de Vidro;
- Cromatofolhas de sílica gel 60, Merk;
- Solução alcoólica de vanilina;
- Balança Analítica Modelo AY 220, Shimadzu;
- Bomba a Vácuo Modelo Modelo 131, Primatec;
- Placa de Aquecimento Modelo 752 A, Fisatom;
- Câmara com Lâmpada Ultravioleta (254 nm e 365 nm), Adamo;

3.1.2 Reagentes utilizados para a síntese

- Água Destilada;
- Etanol P.A., LabSynth;
- Ácido Acético Glacial P. A., Vetec;
- 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído, Aldrich;
- 2,3,4-trihidroxibenzaldeído, Aldrich;
- 2,4,5-trihidroxibenzaldeído, Aldrich;
- 4-fenil-3-tiossemicarbazida, Aldrich;

3.1.3 Materiais utilizados para o teste de toxicidade

- Bécker;
- Proveta;
- Pipeta Pasteur;
- Espátula;
- Luminária;
- Mini Aquário;
- Tubo de Ensaio;
- Estante para Tubos de Ensaio;
- Ponteiras;
- Pipeta Automática (100-1000 μ L), Oxford;
- Balança Analítica Modelo AY 220, Shimadzu;

3.1.4 Reagentes utilizados para o teste de toxicidade

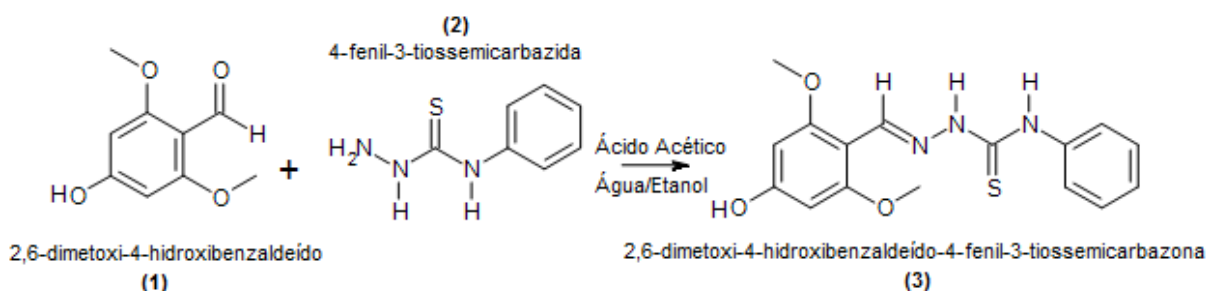
- Água Destilada;
- Ovos de *Artemia salina* comercial;
- Água do Mar de Grussaí;
- Dicromato de Potássio, Controltec;
- Dimetilsulfóxido (DMSO), Vetec;

3.2 Procedimentos Experimentais

3.2.1 Obtenção de 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona (**3**)

Em um balão de 100 mL, adaptado a um condensador, foi adicionado (0,5 g; 2,74 mmol) 2,6-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído (**1**) em 5 mL de etanol. Após a dissolução foi adicionado (0,42 g; 2,70 mmol) 4-fenil-3-tiossemicarbazida (**2**) diluído com 10 mL de água destilada. A mistura foi agitada, por 5 minutos, após este período adicionou-se 0,1mL de ácido acético glacial a mistura reacional que foi submetida a refluxo por 1 hora em constante agitação. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD) até o desaparecimento do material de partida.

Ao fim da reação resfriou-se o meio reacional em banho de gelo até a formação do precipitado no fundo do balão. Em seguida, filtrou-se a vácuo e lavou-se o precipitado com hexano. O precipitado foi armazenado em um dessecador por um período de dois dias.



Esquema 4 – Reação de obtenção do composto 3

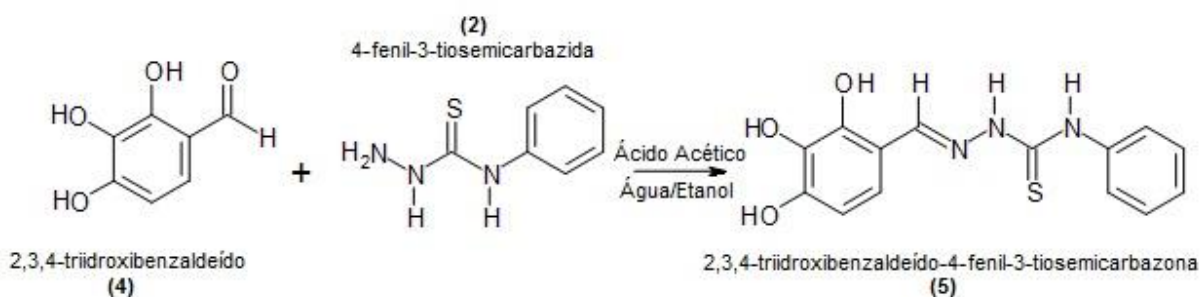
3.2.1.1 Dados referentes ao composto 3

Sólido com coloração amarela, rendimento de 76.61%; IV (ν cm⁻¹ KBr): 1602.91 (C=N); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz/ppm): δ 11.59 (s, 1H, NH), 10.04 (s, 1H, NH-Ar), 9.62 (s, 1H, OH), 8.40 (s, 1H, CH=N), 7.74-7.72 (d, 2H, Ar-H), 7.39-7.33 (t, 2H, Ar-H), 7.18-7.13 (t, 1H, Ar-H), 6.15 (s, 2H, Ar-H), 3.79 (s, 6H, OCH₃), ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75.4MHz/ppm): δ 174.04 (C=S), 161.07 (Car-OH), 160.36 (Car-OCH₃), 138.78 (CH=N), 138.72 (Car-NH), 128.31 (Car), 124.37 (Car), 122.57 (Car) 102.01 (Car), 92.32 (Car), 55.79 (CH₃).

3.2.2 Obtenção de 2,3,4-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona (**5**)

Em um balão de 100 mL, adaptado a um condensador, foi adicionado (0,5 g; 3,24 mmol) 2,3,4-triidroxibenzaldeído (**4**) em 5 mL de etanol. Após a dissolução foi adicionado (0,42 g; 2,70 mmol) 4-fenil-3-tiossemicarbazida (**2**) diluído com 10 mL de água destilada. A mistura foi agitada, por 5 minutos, após este período adicionou-se 0,1 mL de ácido acético glacial a mistura reacional que foi submetida a refluxo por 1 hora em constante agitação. A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do material de partida.

Ao fim da reação resfriou-se o meio reacional em banho de gelo até a formação do precipitado no fundo do balão. Em seguida, filtrou-se a vácuo e lavou-se o precipitado com hexano. O precipitado foi armazenado em um dessecador por um período de dois dias.



Esquema 5 – Reação de obtenção do composto 5

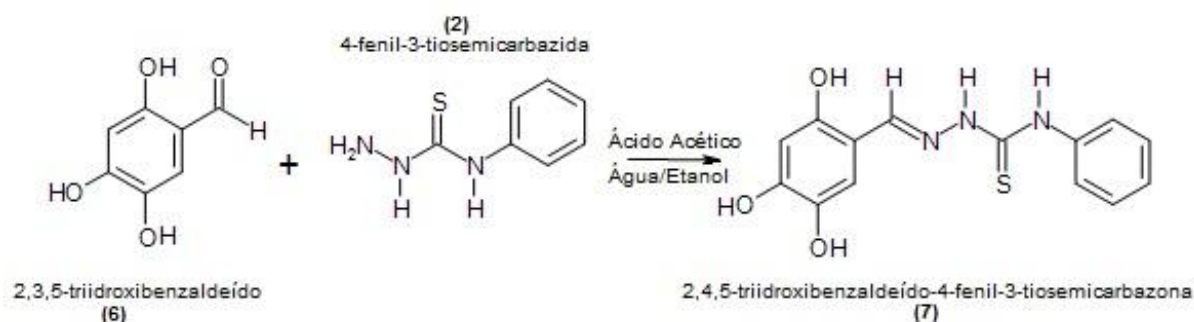
3.2.2.2 Dados referentes ao composto 5

Sólido com coloração amarela, rendimento de 67.36%; IV (ν cm⁻¹ KBr): 1631.85 (C=N); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz/ppm): δ 11.50 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH-Ar), 9.81 (s, 1H, OH), 8.34 (s, 1H, CH=N), 7.59-7.57 (d, 2H, Ar-H), 7.35-7.30 (t, 2H, Ar-H), 7.17-7.13 (t, 2H, Ar-H), 7.09-7.06 (d, 1H, Ar-H), 6.93-6.90 (d, 1H, Ar-H), ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75.4MHz/ppm): δ 175.24 (C=S), 150.07 (C-OH), 148.38 (C-OH), 132,70 (C-OH), 139.14 (CH=N), 138,72 (Car-NH), 129.22 (Car), 127.90 (Car), 124.97 (Car), 111.12 (Car), 108.04 (Car), 107.73 (Car).

3.2.3 Obtenção de 2,4,5-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona (7)

Em um balão de 100 mL, adaptado a um condensador, foi adicionado (0,5 g; 3,24 mmol) 2,4,5-triidroxibenzaldeído (6) em 5 mL de etanol. Após a dissolução foi adicionado (0,42 g; 2,70 mmol) 4-fenil-3-tiossemicarbazida (2) diluído com 10 mL de água destilada. A mistura foi agitada, por 5 minutos, após este período adicionou-se 0,1mL de ácido acético glacial a mistura reacional que foi submetida a refluxo por 1 hora em constante agitação. A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do material de partida.

Ao fim da reação resfriou-se o meio reacional em banho de gelo até a formação do precipitado no fundo do balão. Em seguida, filtrou-se a vácuo e lavou-se o precipitado com hexano. O precipitado foi armazenado em um dessecador por um período de dois dias.



Esquema 6 – Reação de obtenção do composto 7

3.2.3.3 Dados referentes ao composto 7

Sólido com coloração amarela, rendimento de 63.38%; IV (ν cm⁻¹ KBr): 1633.76 (C=N); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz/ppm): δ 11.47 (s, 1H, NH), 9.87 (s, 1H, NH-Ar), 9.81 (s, 1H, OH), 8.34 (s, 1H, CH=N), 7.62-7.59 (d, 2H, Ar-H), 7.37-7.32 (t, 2H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.19-7.14 (t, 1H, Ar-H), 6.98 (s, 1H, Ar-H), ¹³C RMN (DMSO-d₆, 75.4MHz/ppm): δ 174.89 (C=S), 151.00 (C-OH), 149.31 (C-OH), 142.09 (C-OH), 139.16 (CH=N), 136.64 (Car-NH), 129.24 (Car), 127.91 (Car), 124.85 (Car), 112.83 (Car), 110.56 (Car), 103.26 (Car).

3.2.4 Incubação do microcrustáceo

Em um mini aquário com divisória contendo furos, foi transferido à água do mar e em seguida foram adicionados os ovos de *Artemia salina* no lado esquerdo desse recipiente.

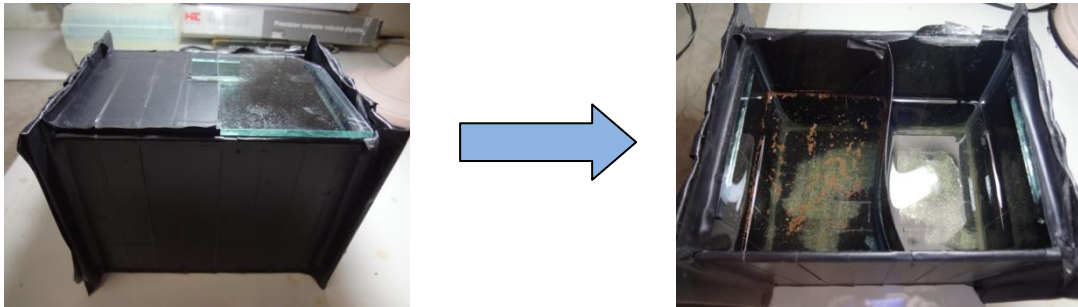


Figura 5 – Parte externa e interna do mini aquário

A parte do sistema contendo os ovos do microcrustáceo foi coberta, para que os organismos, ao nascerem, fossem atraídos pela luz do outro lado do sistema, forçando-os a atravessar à divisória. A incubação foi feita por um período de 48 horas, em um sistema com luz artificial.



Figura 6 – Sistema de iluminação do mini aquário

3.2.5 Teste de toxicidade

No teste foi utilizado 10mg de cada produto sintetizado que foram diluídos em um volume de 10mL no seguinte sistema de solventes: [H₂O:DMSO (6:4)], formando soluções de estoque 1000 ppm.

Foram adicionados em balões volumétricos alíquotas de: 3330, 1660, 360, 40 µL que foram diluídas a um volume final de 10 mL com água do mar. As concentrações finais obtidas foram de: 333ppm, 166ppm, 36ppm e 4ppm. O teste foi realizado em duplicata.

Para o controle positivo foi utilizado uma solução de dicromato de potássio, nas mesmas concentrações das amostras.

Para o controle negativo foi utilizado apenas água do mar.

Em cada tubo de ensaio foram transferidas as diluições descritas acima e adicionados 15 larvas de *Artemia salina*. Após 24 horas em presença de luz foi realizada a contagem dos indivíduos vivos e imobilizados.



Figura 7 – Sistema de iluminação das amostras

A quantificação dos resultados foi realizada através do programa Probit que forneceu a dose letal para 50% da população (DL₅₀) de microcrustáceos presente nos tubos nas concentrações definidas.

3.3 Métodos Espectrométricos

3.3.1 Infravermelho

Utilizou-se o aparelho de infravermelho SHIMADZU modelo IR AFFINITY, do Laboratório de Ciências Químicas da UENF.

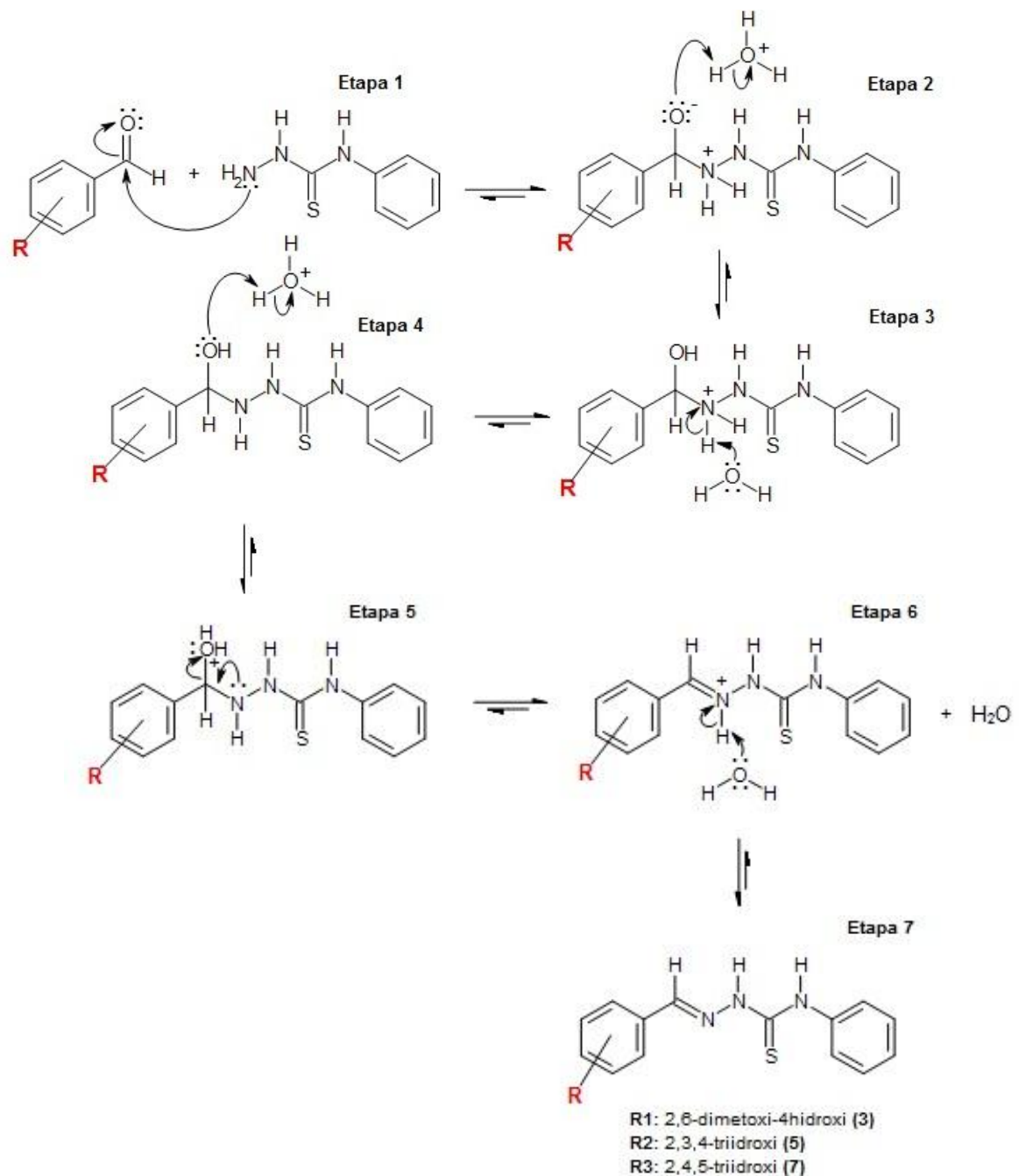
3.3.2 Ressonância Magnética Nuclear

Utilizou-se o aparelho de Ressonância Magnética da Varian Mercury VX 300 do Instituto de Macromoléculas da UFRJ, e o tratamento dos dados foi realizado pelo software ACD/Spectrus Processor.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

4.1 Síntese

As três sínteses realizadas neste trabalho foram baseadas na formação de iminas. As iminas são obtidas de uma reação entre uma substância carbonilada, que neste caso foi o aldeído e uma amina primária. Abaixo segue o mecanismo proposto para estas sínteses:



Esquema 7 – Mecanismo proposto para síntese

Na primeira etapa do mecanismo podemos observar que o grupo carbonílico sofre um ataque nucleofílico para a formação da imina. Em seguida nas etapas dois e três ocorre a formação de um intermediário tetraédrico pela introdução de um próton e pela perda de um próton do íon amônio, formando um intermediário tetraédrico neutro na etapa quatro.

Ao adicionar o nucleófilo ao grupo carbonílico, a hibridização do carbono da carbonila passa de sp^2 para sp^3 . Este intermediário obtido será instável, devido à ligação do carbono sp^3 a dois elementos eletronegativos. Portanto para obter um produto mais estável, nas etapas finais ocorrerá a eliminação da água do intermediário oxigenado protonado formando uma imina protonada que perde um próton para formar a imina.

É importante destacar que apesar da reação ser favorável à formação das tiossemicarbazonas, é fácil notar o caráter reversível de todas as etapas de sua síntese, daí a importância da utilização de um meio ácido.

Os produtos obtidos foram sólidos amorfos de coloração amarela, com os rendimentos de 76,61% na obtenção do composto 3, 67,36% na obtenção do composto 5 e 63,38% na obtenção do composto 7.

4.2 Elucidação

4.2.1 Infravermelho

Com auxílio da técnica de infravermelho pode-se identificar a presença de grupos funcionais. Sendo assim, a principal diferença observada entre o produto de partida e o sintetizado foi a ausência do sinal da carbonila característico dos benzaldeídos presente no produto de partida em aproximadamente 1700 cm^{-1} , e a formação do estiramento referente à base de Schiff formada, o $C=N$, em aproximadamente 1603 cm^{-1} no composto 3, 1632 cm^{-1} no composto 5 e 1634 cm^{-1} no composto 7.

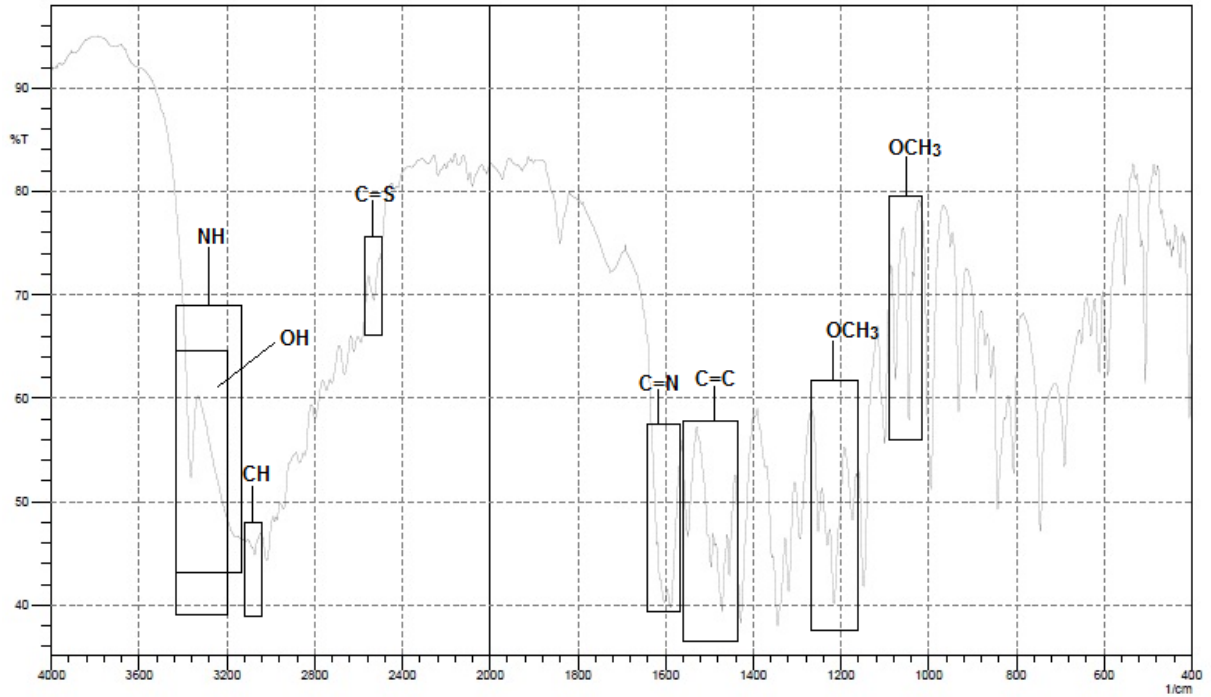


Figura 8 – Espectro de absorção no Infravermelho do composto 3

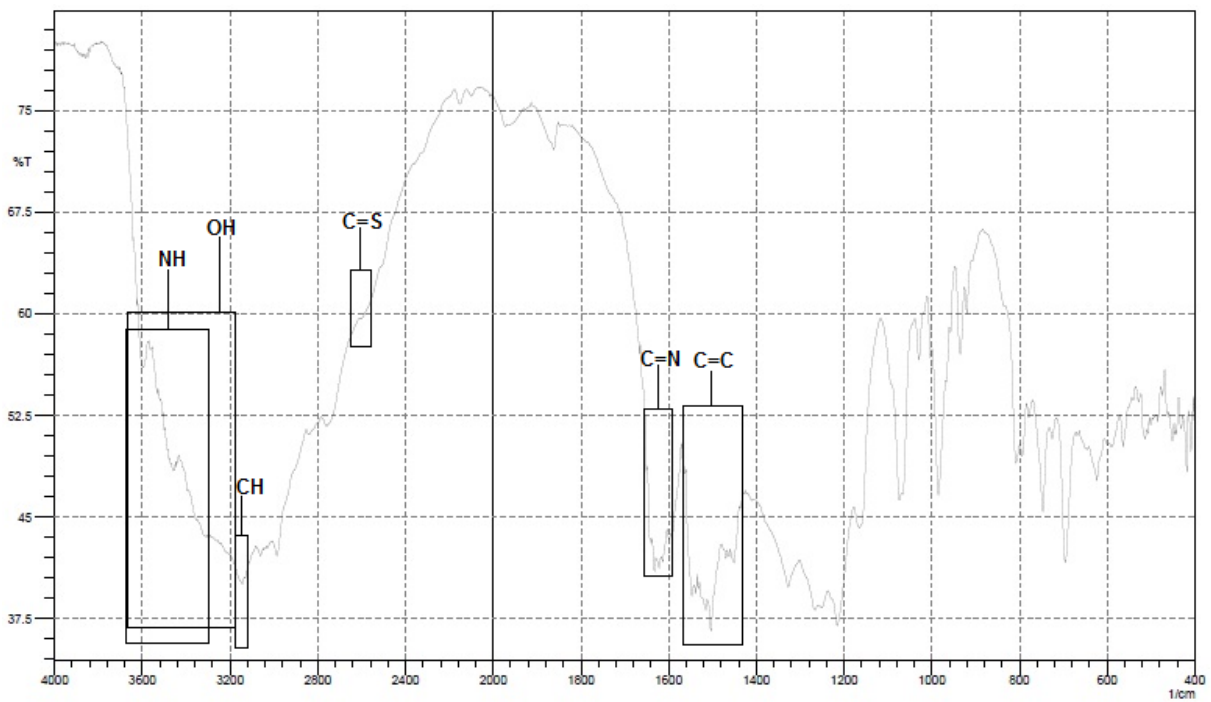


Figura 9 – Espectro de absorção no Infravermelho do composto 5

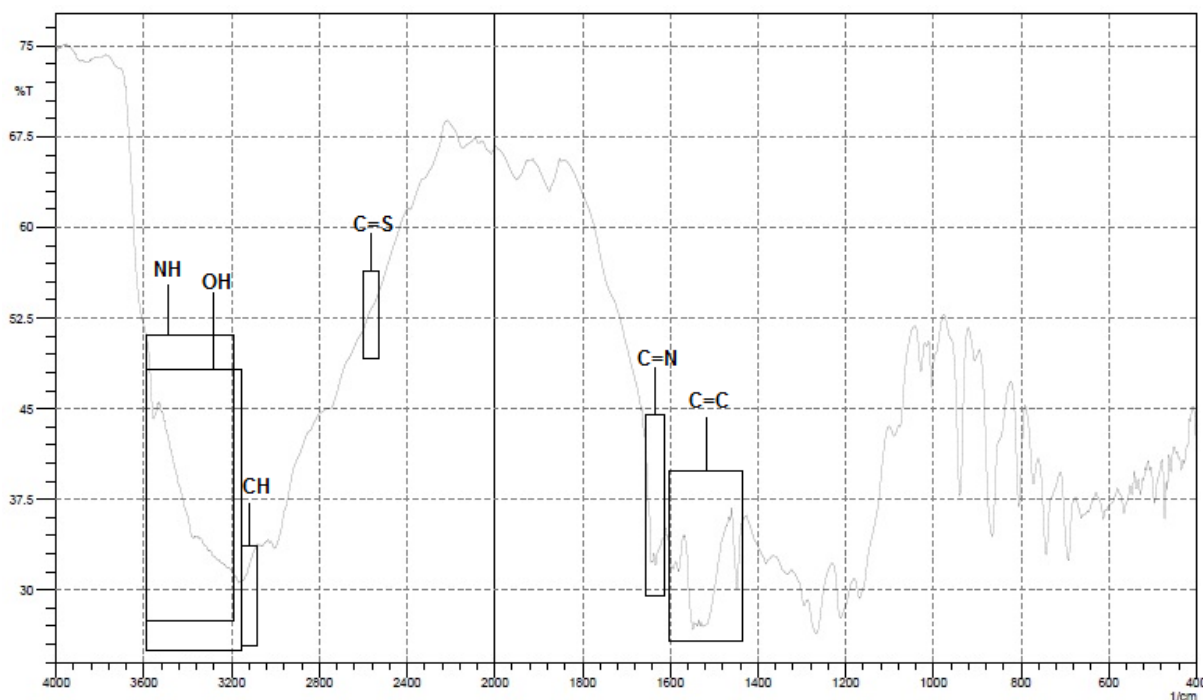


Figura 10 – Espectro de absorção no Infravermelho do composto 7

Tabela 1 – Principais atribuições dos espectros de infravermelho para os compostos 3, 5 e 7

Atribuição	Composto 3	Composto 5	Composto 7
	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
ν OH	3360-3120	3600-3100	3550-3100
ν OCH ₃	1255-1220 e 1050-1095	-	-
ν C=C _{Aromático}	1560-1455	1550-1455	1590-1450
ν CH	3050-3000	3080-3000	3100-3000
ν C=N	1603	1632	1634
ν NH	3360-3200	3600-3310	3550-3200
ν C=S	2540	2530	2560

Como se pode observar na tabela acima a faixa de absorção dos grupos funcionais, OH, NH e CH são muito próximos ou até mesmo possuem algumas faixas em comuns, ocorrendo assim sobreposição de suas bandas. Por isso que notamos o aparecimento de uma banda muito larga nos espectros de infravermelho mostrados anteriormente.

4.2.2 Ressonância Magnética Nuclear

A elucidação estrutural dos compostos sintetizados por ressonância Magnética Nuclear foi estabelecida somente pelas técnicas de ^1H e ^{13}C .

Nos espectros de ^1H observamos uma série de sinais em frequências diferentes, isso ocorre porque os hidrogênios em uma molécula são blindados levemente pela nuvem eletrônica que os cercam. Sendo assim, quanto mais alto for à frequência que o hidrogênio absorver mais desblindado ele estará. Entretanto quando os hidrogênios encontram-se em ambiente químico idêntico esses hidrogênios são considerados quimicamente equivalentes e vão exibir o mesmo deslocamento químico.

Podemos observar também que a área sob cada sinal é proporcional à quantidade de hidrogênios que originaram o mesmo, e a altura da curva de integração é diretamente proporcional à área do pico, ou seja, ao número de hidrogênios.

Já nos espectros ampliados, podemos observar melhor os desdobramentos dos sinais, esse desdobramento é denominado multiplicidade e depende do número de átomos de hidrogênios ligados ao átomo de carbono adjacente (vizinho).

Do mesmo modo que no RMN- ^1H a densidade eletrônica em torno do núcleo de ^{13}C é o responsável pela absorção em menor ou maior frequência. Assim, carbonos em ambientes de maior densidade eletrônica absorvem a baixa frequência, enquanto que aqueles próximos a grupos removedores de elétrons absorvem a frequências mais altas.

Uma característica vantajosa da espectroscopia de RMN- ^{13}C é que o deslocamento químico varia de 0 – 220 ppm, comparada com aproximadamente 0 - 12 ppm do RMN- ^1H . Desta forma, os sinais são menos propensos a se sobreporem, de forma que os grupos funcionais são bem diferenciados.

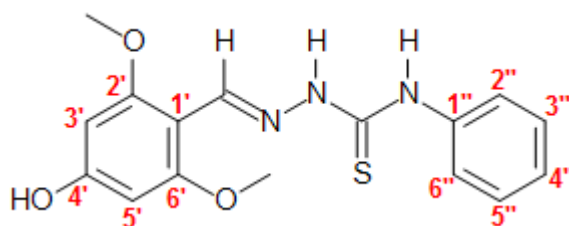


Figura 11 – Composto 3

Tabela 1 – Sinais de RMN referentes ao composto 3

Posição	δ H (ppm)	Multiplicidade	Integração	δ C (ppm)
NH	11,59	Singlete	1H	-
NH-Ar	10,04	Singlete	1H	-
CH=N	8,40	Singlete	1H	138,78
OH	9,62	Singlete	1H	-
OCH ₃	3,79	Singlete	6H	55,79
C=S	-	-	-	174,04
1'	-	-	-	124,37
2'	-	-	-	160,36
3'	6,15	Singlete	2H	128,31
4'	-	-	-	161,07
5'	6,15	Singlete	2H	128,31
6'	-	-	-	160,36
1''	-	-	-	138,72
2''	7,74 – 7,72	Dupleto	2H	122,57
3''	7,39 – 7,33	Tripleto	2H	92,32
4''	7,18 – 7,13	Tripleto	1H	102,01
5''	7,39 – 7,33	Tripleto	2H	92,32
6''	7,74 – 7,72	Dupleto	2H	122,57

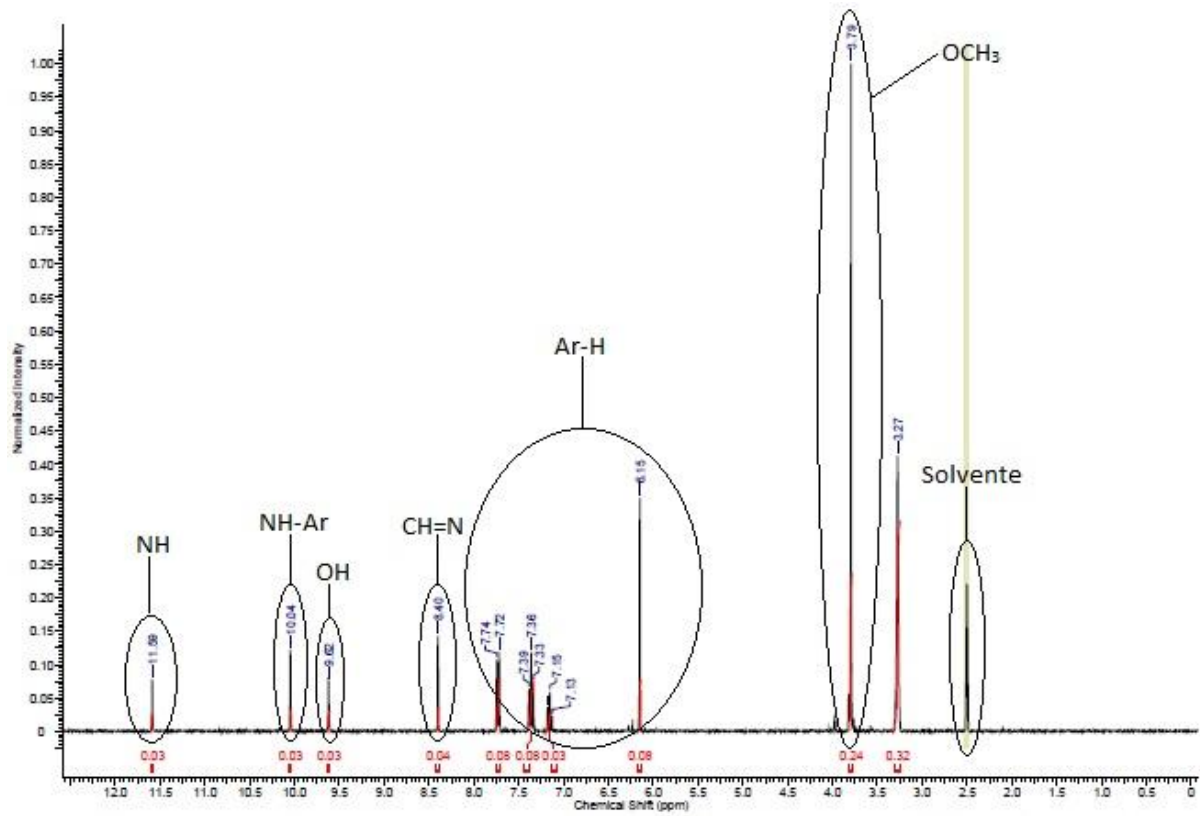


Figura 12 – Espectro de ^1H do composto 3

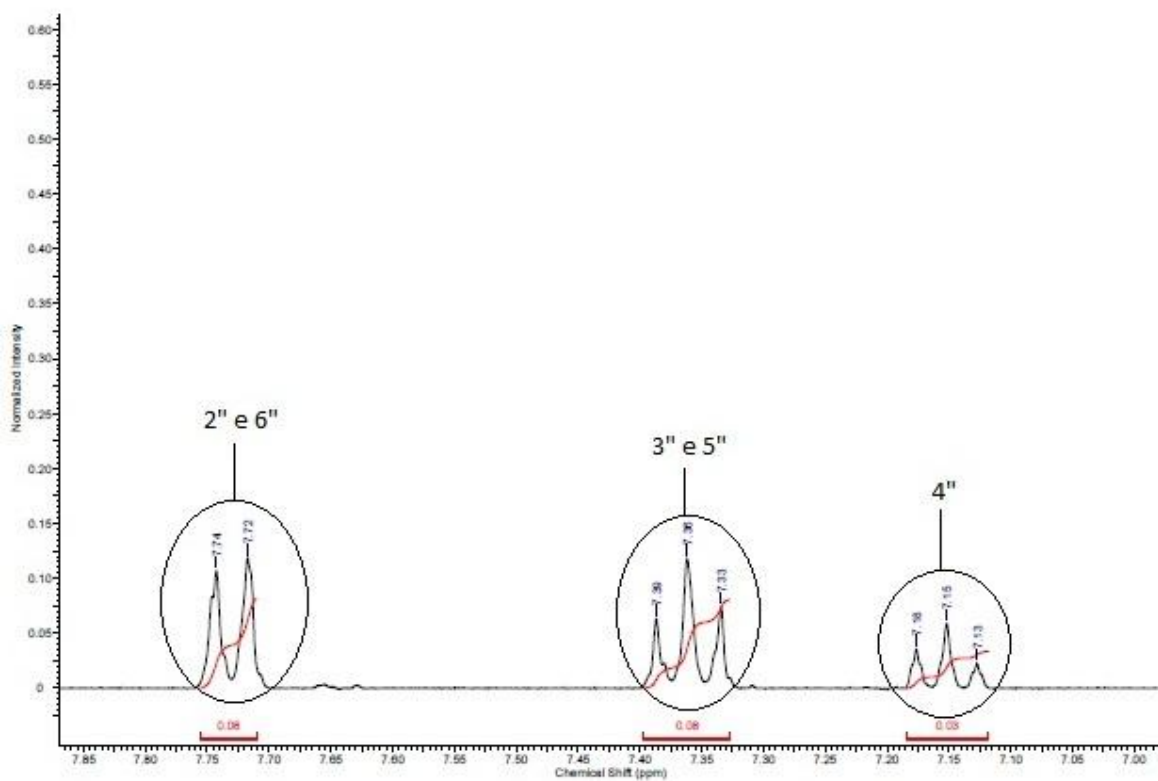


Figura 13 – Espectro de ^1H ampliado do composto 3

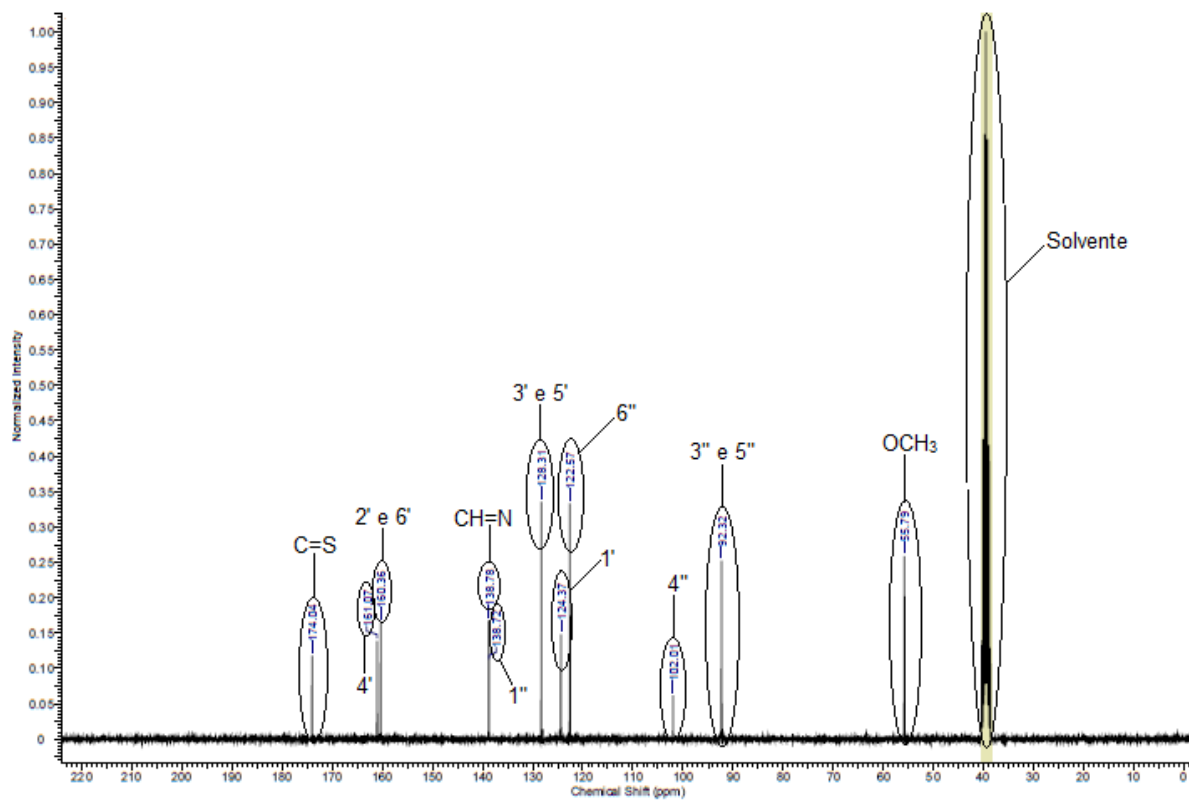


Figura 14 – Espectro de ^{13}C do composto 3

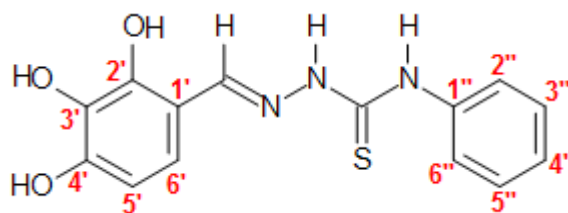


Figura 15 – Composto 5

Tabela 2 – Sinais de RMN referentes ao composto 5

Posição	δ H (ppm)	Multiplicidade	Integração	δ C (ppm)
NH	11,50	Singleto	1H	-
NH-Ar	9,86	Singleto	1H	-
CH=N	8,34	Singleto	1H	139,14
OH	9,81	Singleto	1H	-
C=S	-	-	-	175,24
1'	-	-	-	124,97
2'	-	-	-	150,07
3'	-	-	-	148,38
4'	-	-	-	132,70
5'	7,09 – 7,06	Dupleto	1H	129,22
6'	6,93 – 6,90	Dupleto	1H	127,90
1''	-	-	-	138,72
2''	7,59 – 7,57	Dupleto	2H	111,12
3''	7,35 – 7,30	Tripleto	2H	107,73
4''	7,17 – 7,13	Tripleto	1H	108,04
5''	7,35 – 7,30	Tripleto	2H	107,73
6''	7,59 – 7,57	Dupleto	2H	111,12

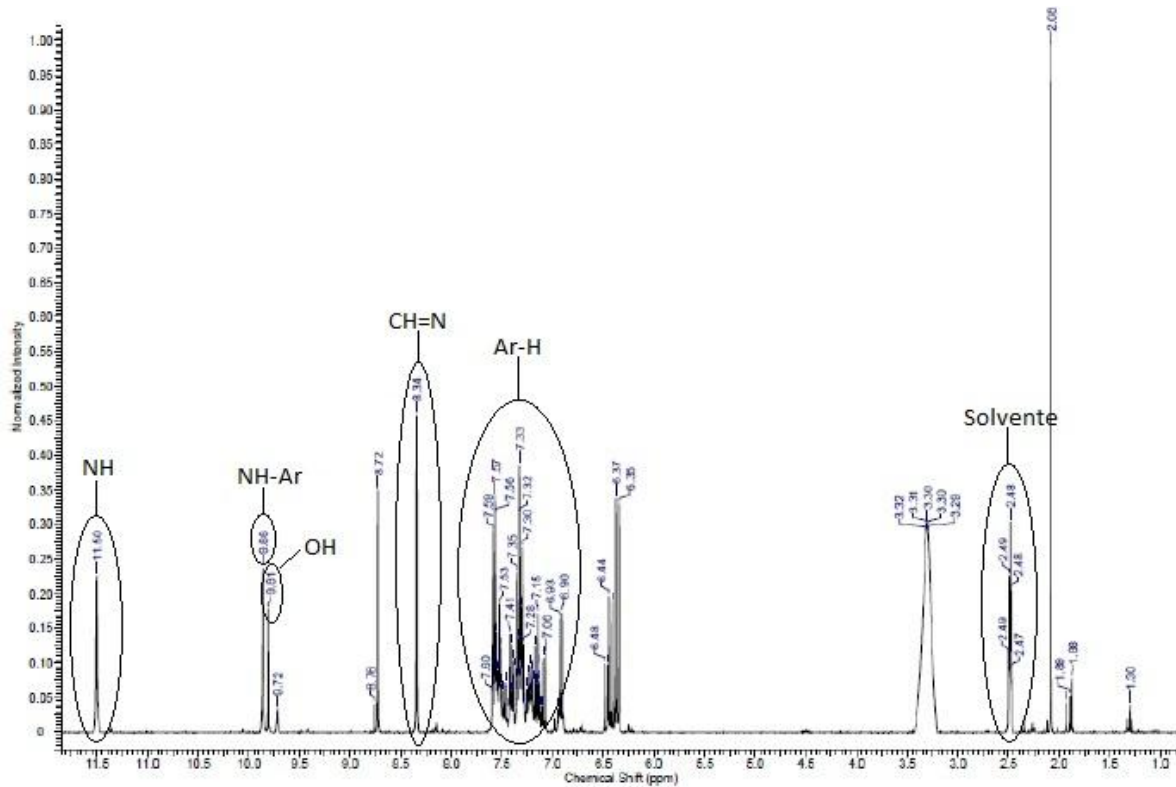


Figura 16 – Espectro de ^1H do composto 5

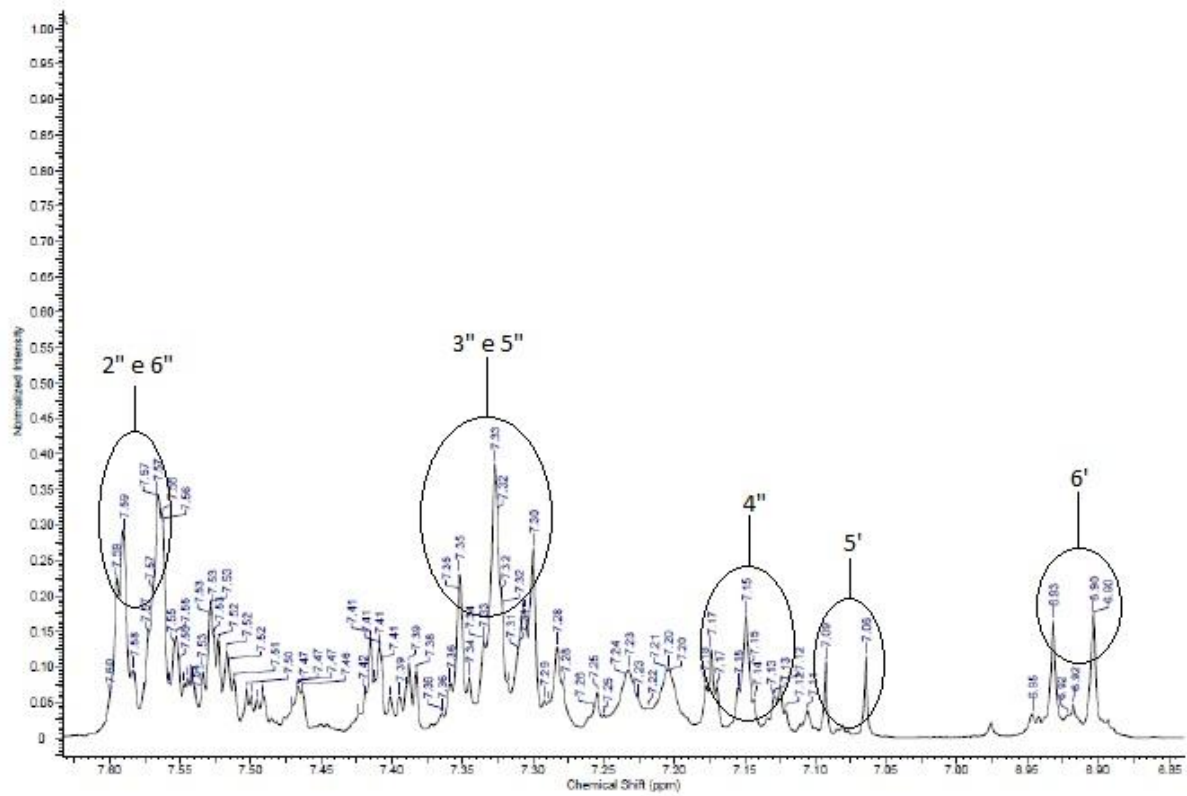


Figura 17 – Espectro de ^1H ampliado do composto 5

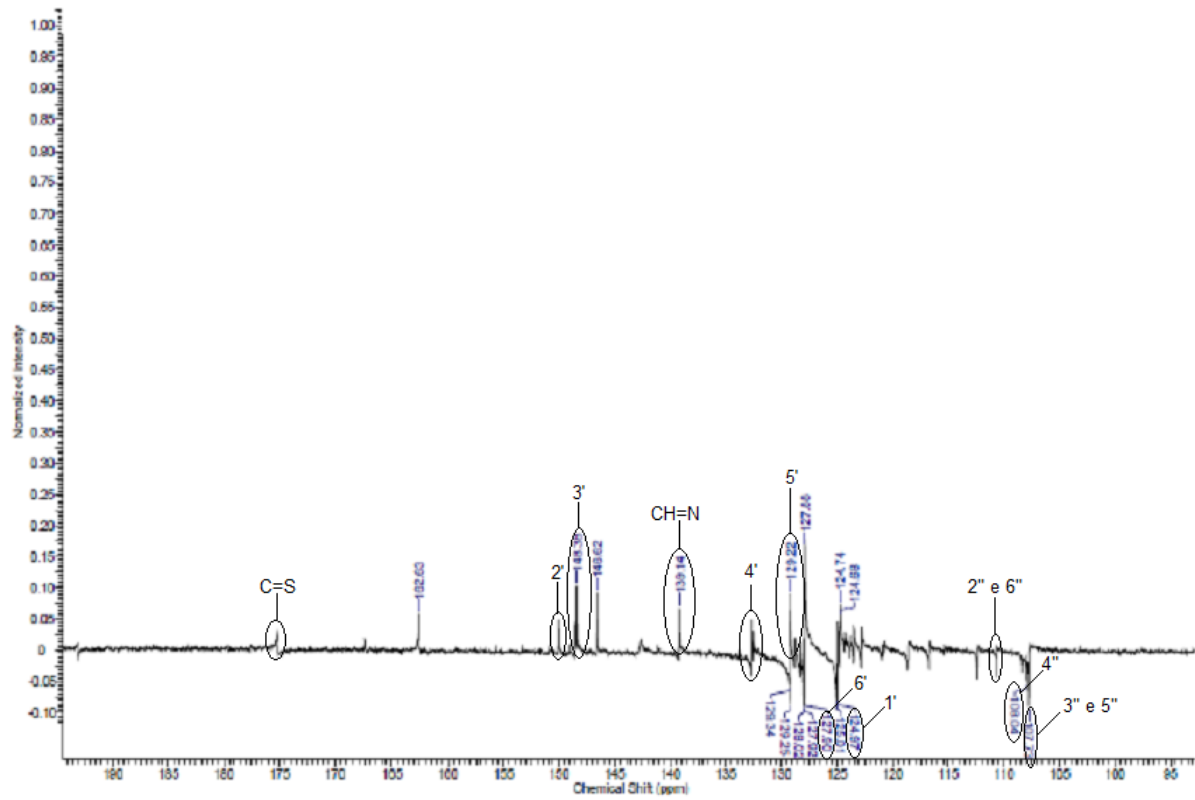


Figura 18 – Espectro de ^{13}C do composto 5

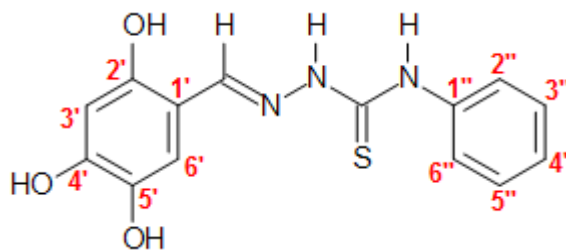


Figura 19 – Composto 7

Tabela 3 – Sinais de RMN referentes ao composto 7

Posição	δ H (ppm)	Multiplicidade	Integração	δ C (ppm)
NH	11,47	Singleto	1H	-
NH-Ar	9,87	Singleto	1H	-
CH=N	8,34	Singleto	1H	139,16
OH	9,81	Singleto	1H	-
C=S	-	-	-	174,89
1'	-	-	-	124,85
2'	-	-	-	151,00
3'	7,29	Singleto	1H	129,24
4'	-	-	-	149,31
5'	-	-	-	142,09
6'	6,98	Singleto	1H	127,91
1''	-	-	-	136,64
2''	7,62 – 7,59	Dupleto	2H	112,83
3''	7,37 – 7,32	Tripleto	2H	103,26
4''	7,19 – 7,14	Tripleto	1H	110,56
5''	7,37 – 7,32	Tripleto	2H	103,26
6''	7,62 – 7,59	Dupleto	2H	112,83

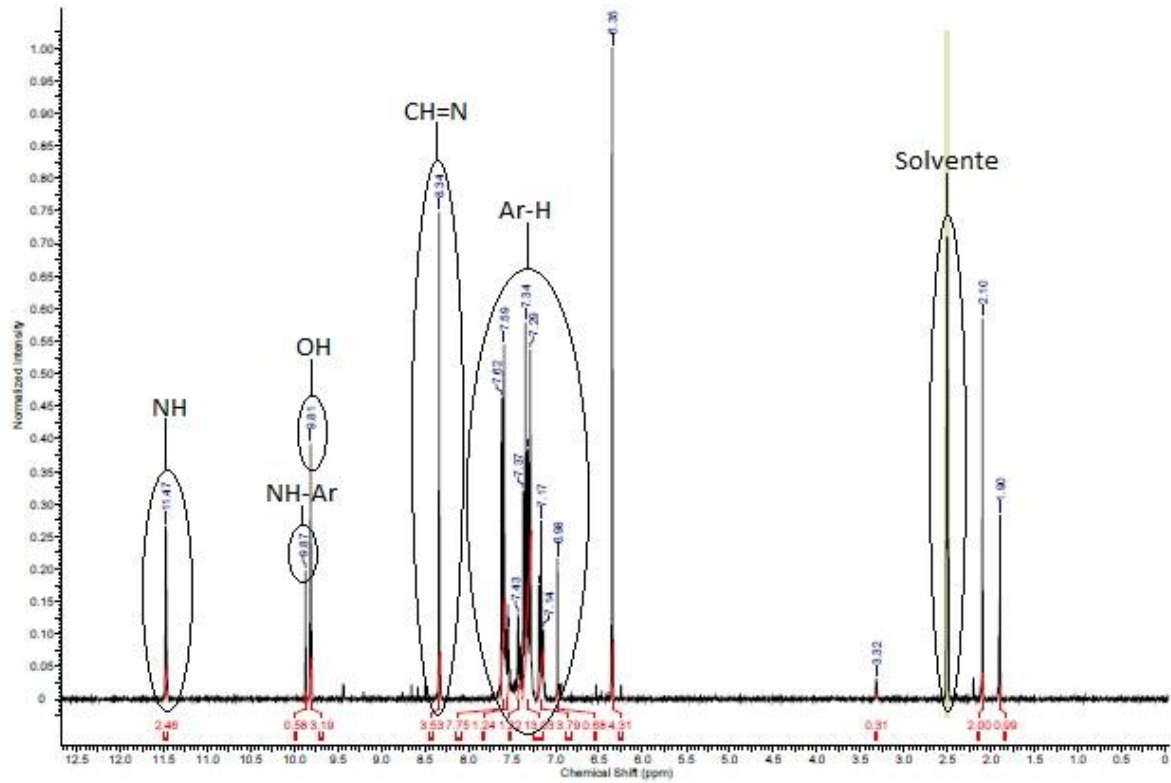


Figura 20 – Espectro de ^1H do composto 7

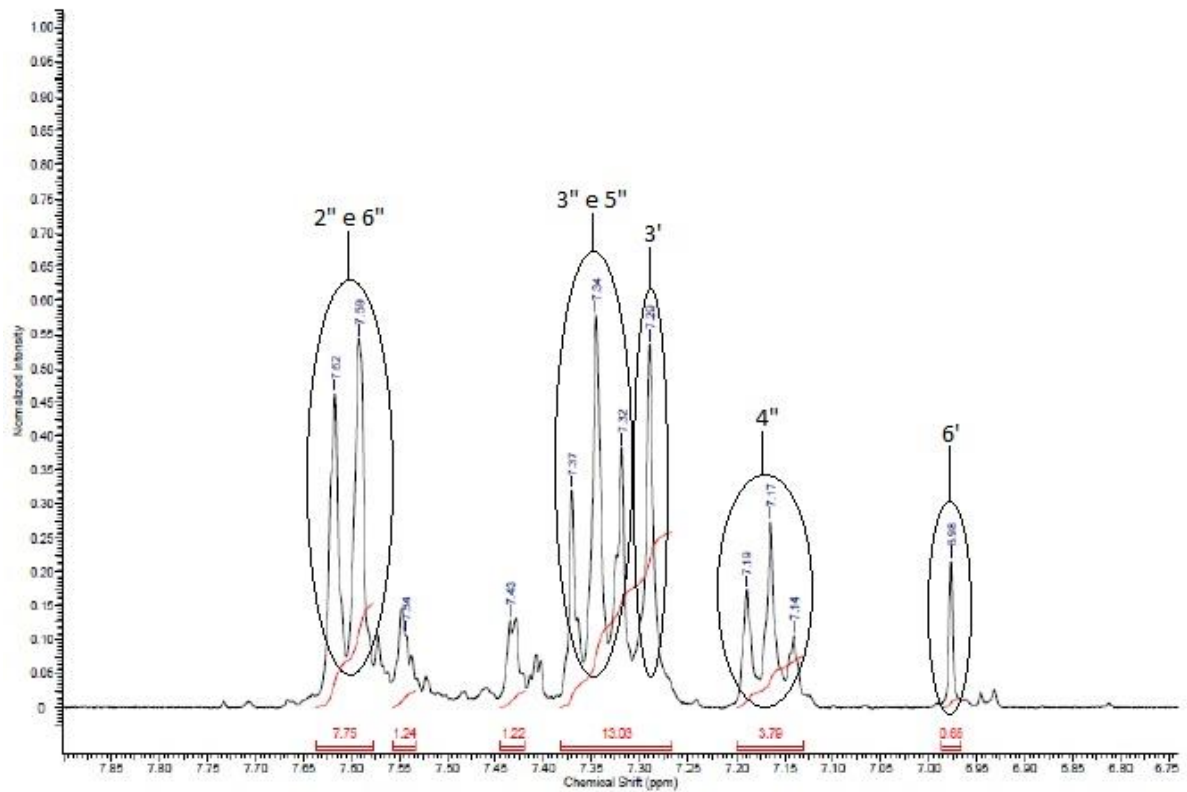


Figura 21 – Espectro de ^1H ampliado do composto 7

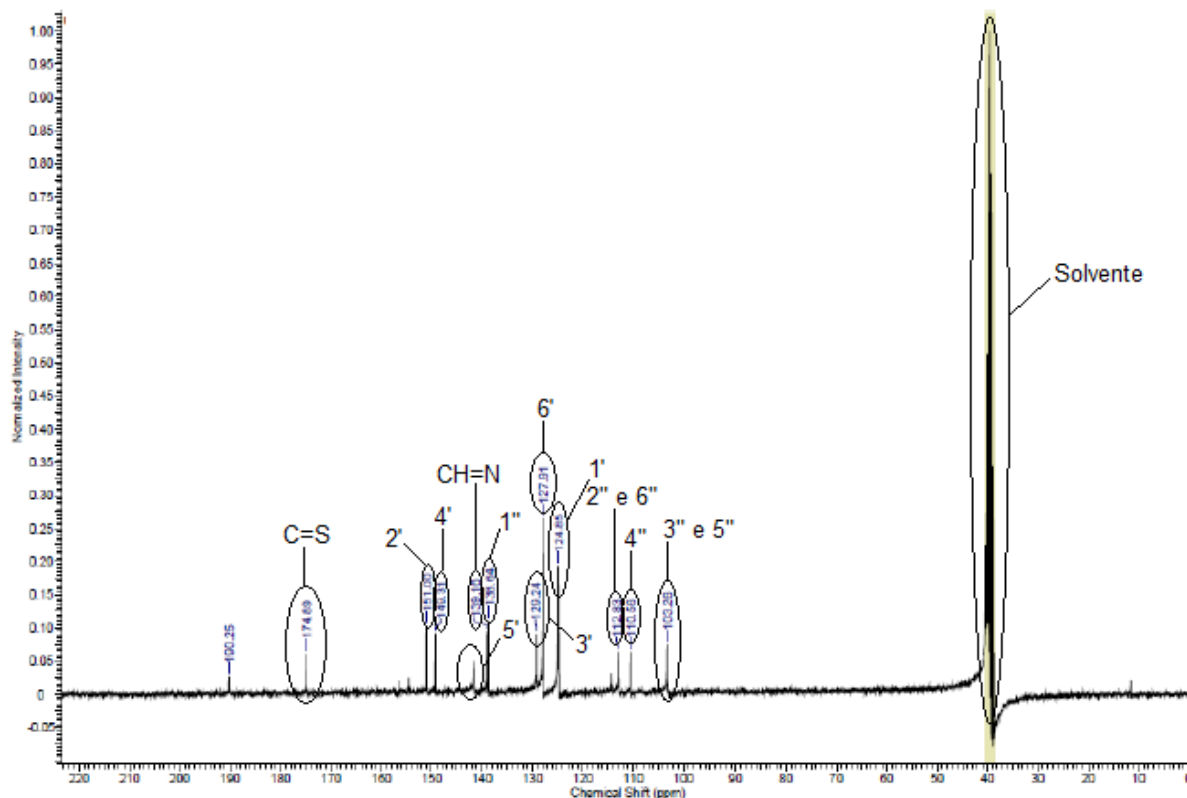


Figura 22 – Espectro de ^{13}C do composto 7

Pode-se observar nos espectros de RMN- ^1H , uma série de sinais em frequências diferentes correspondentes ao deslocamento químico de funções orgânicas presente nos compostos sintetizados, como sinais de um singlete na faixa de 11,59-11,50 ppm referente ao NH outro singlete referente a NH-Ar na região de 10,04-9,86 ppm, CH=N em torno de 8,40-8,34 ppm que também será singlete e na faixa de 7,80-6,15 ppm observa-se sinais característico de aromáticos, além disso observa-se também sinais referente aos radicais na posição arilhidrazona.

Já no espectro de RMN- ^{13}C podemos destacar principalmente a presença do sinal CH=N em torno de 139,16-138,78 ppm confirmando através de uma segunda técnica a formação da base de Schiff ocorrido na reação proposta, obtendo-se consequentemente os produtos desejados.

4.3 Teste de toxicidade frente à *Artemia salina*

Neste ensaio os organismos-testes foram expostos a quatro concentrações distintas das substâncias sintetizadas para estimar os efeitos tóxicos produzidos sobre os mesmos.

Tabela 4 – Valores obtidos a partir do teste toxicológico

PORCENTAGEM DE ORGANISMOS IMOBILIZADOS APÓS 24 HORAS			
Concentração (ppm)	Composto 3	Composto 5	Composto 7
4	10%	100%	26,67%
36	30%	100%	73,33%
166	86,67%	100%	100%
333	100%	100%	100%

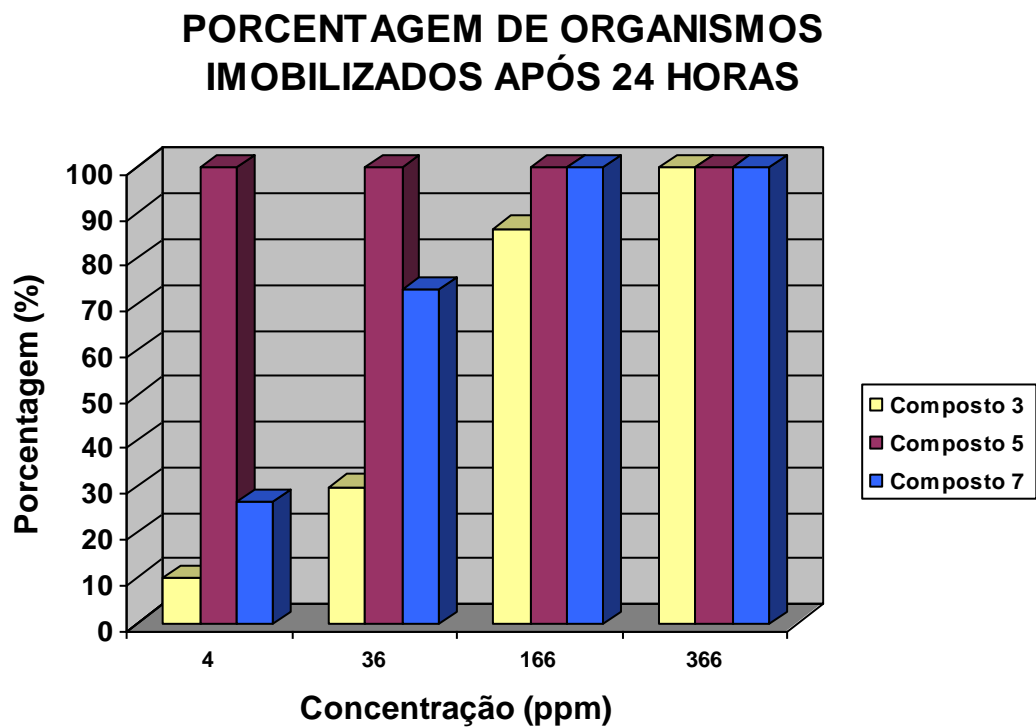


Figura 23 – Valores obtidos a partir do teste toxicológico

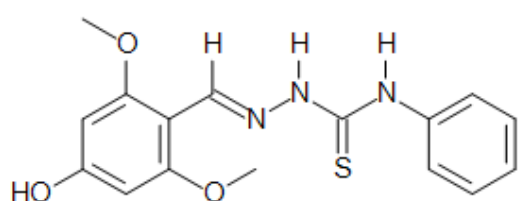
Os resultados obtidos foram avaliados no programa estatístico Probit onde foi calculada a dose letal (DL_{50}) das substâncias, ou seja, dose capaz de matar 50% dos indivíduos de uma população em teste. Só não foi possível calcular o composto 5, já que o mesmo imobilizou todos os organismos-testes nas quatro faixas de concentração.

Tabela 5 – Valores de DL_{50} para os compostos sintetizados

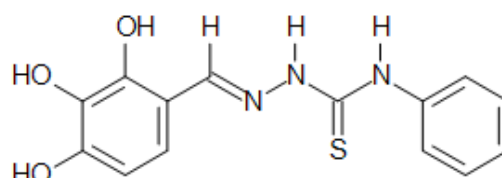
SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS	DL_{50} (ppm)
Composto 3	40,3545
Composto 5	-
Composto 7	10,876

A partir dos resultados obtidos, foi observado que quanto menor o valor de DL_{50} mais tóxico é o composto frente a um organismo-teste. Entretanto apesar da impossibilidade do cálculo, pode-se inferir que o produto mais tóxico é produto 2, já que o mesmo matou 100% dos organismos-testes.

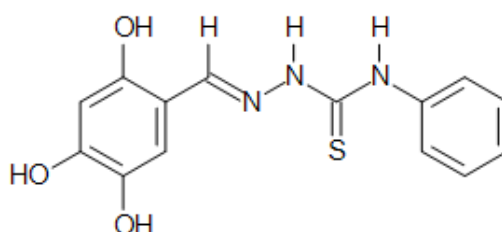
Sendo assim, os produtos apresentaram a seguinte ordem de toxicidade: composto 3 < composto 7 < composto 5.



Composto 3



Composto 5



Composto 7

Podemos observar que a presença do grupo hidroxila e sua aproximação confere ao produto uma alta toxicidade.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que os objetivos deste trabalho foram alcançados, uma vez que foi possível realizar todas as etapas propostas.

A partir das sínteses constatou-se a simplicidade da obtenção dos produtos, devido à sua natureza quimiosseletiva, onde as tiossemicarbazidas e os compostos carbonilados formam rapidamente as tiossemicarbazonas obtendo-se bons rendimentos.

Além disso, através do teste toxicológico pode-se verificar que o composto 5 foi o que apresentou maior efeito tóxico sobre o organismo-teste. Entretanto para maior veracidade dos resultados obtidos seria de grande importância a realização de novos testes com outros compostos como o 2,4,6-triidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona e 2,4,6-trimetoxi-4-hidroxibenzaldeído-4-fenil-3-tiossemicarbazona para um melhor esclarecimento do efeito tóxico gerado pelos produtos.

6. REFERÊNCIAS

ANDRIOLLI, A. C.; SANTOS, D. da S.; TEIXEIRA, S. C. G.; TEIXEIRA, L. R.; BERALDO, H.; ZIOLLI, R. L.; Avaliação do potencial citotóxico de 2-piridiniformamida tiossemicarbazonas e de seus complexos de Fe(III) utilizando *Artemia salina*. **Revista Saúde e Ambiente**, Rio de Janeiro, RJ, v.8, n.2, p. 19-23, dez. 2007.

BERALDO, H. Semicarbazona e tiossemicarbazona: O amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, São Paulo, SP, v.27, n.3, p. 461-471, 2004.

BRUICE, P. Y. Substâncias carboniladas II. **Química Orgânica II**. 4ª ed. São Paulo: Person, 2010. p. 144, 148, 150, 159, 160, 161.

COSTA, C. R.; OLIVI, P.; BOTTA, C. M. R.; ESPINDOLA, E. L. G. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. **Química Nova**, São Paulo, SP, v.31, n.7, p. 1820-1830, 31 jan. 2008.

CUNHA, B. M. **Avaliação Ecotoxicológica de distintos tipos de Efluentes Mediante Ensaio de Toxicidade Aguda utilizando *Artemia salina* e *Lactuca sativa***. 79f. Monografia (Bacharel em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2011.

LORENTZ, R. E. **Avaliação dos Efeitos Tóxicos e Genotóxicos do Inseticida-Nematicida Carbofurano em *Artemia salina* e *Allium cepa* I**. 60f. Monografia (Gestão de Recursos Naturais) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, 2008.

OLIVEIRA, D. A. F.; BARBOSA, R. S. S.; OKUYAMA, C. E. Avaliação toxicológica de compostos bioativos e insumos farmacêuticos. In: **I Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica**, São Paulo, SP. *Anais...*São Paulo, SP: UNIBAN BRASIL, 2007, p. 1-2. Disponível em: http://www.uniban.br/pesquisa/iniciacao_cientifica/pdf/ciencias_vida/farmacia/avalia_toxico_farmaceuticos.pdf. Acesso em: 03 fev. 2013.

PARRILHA, G. L. **Complexos metálicos de hidrazonas, tiossemicarbazonas e lapachol: atividade farmacológica e avaliação de relações estrutura-atividade.** 154f. Tese (Doutorado em Química Inorgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

PEDERZOLLI, F. R. S. **Estudo Estrutural de Ligantes Tiossemicarbazonas e de um Complexo de Níquel(II).** 137f. Dissertação (Mestrado em Química Tecnológica Ambiental) - Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, Rio Grande do Sul, 2011.

REIS, D. C. **Estudo do perfil farmacológico de novas tiossemicarbazonas e novos complexos de bismuto(III) e antimônio(III).** 150f. Tese (Doutorado em Química Inorgânica) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

SILVA, A. P. **Síntese e Avaliação da Atividade Antitumoral de Tiossemicarbazonas Derivadas do α -(-)-Bisabolol.** 220f. Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, 2009.

SIQUEIRA, J. M.; BOMM, M. D.; PEREIRA, N. F. G.; GARCEZ, W. S.; BOAVENTURA; M. A. D. Estudo Fitoquímico de *Unonopsis lindmanii* –Annonaceae, biomonitorado pelo ensaio de toxicidade sobre à *Artemia salina* Leach. **Química Nova**, São Paulo, SP, v. 21, n.5, p. 557-559, out. 1998.

TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; FARIA, A. R.; ALVES; A. J.; AQUINO, T. M. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, São Paulo, SP, v.28, n.6, p. 1030-1037, nov./dec.2005.

7. ANEXO

7.1 Espectros de Infravermelho

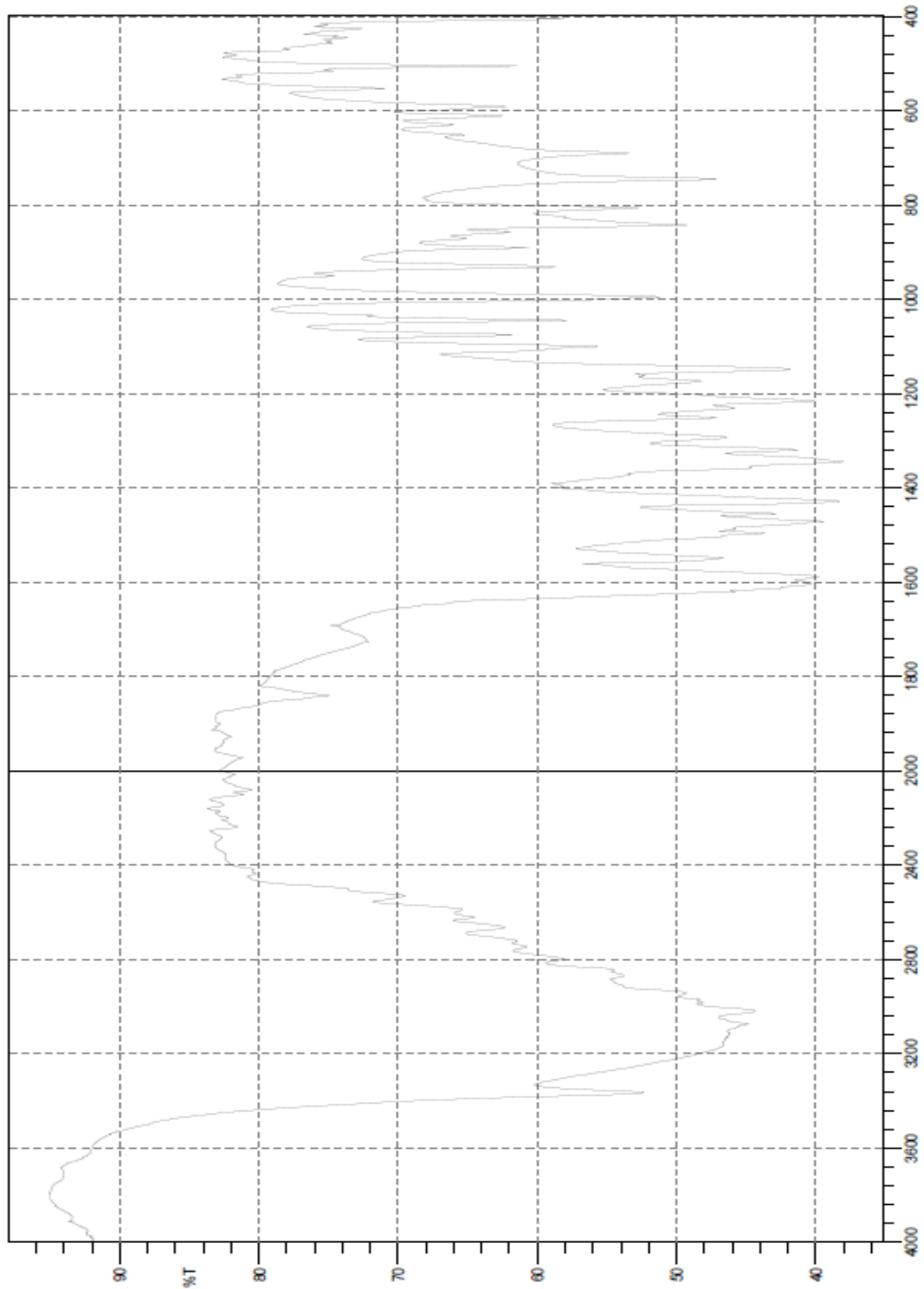


Figura 24 – Espectro de IV do composto 3

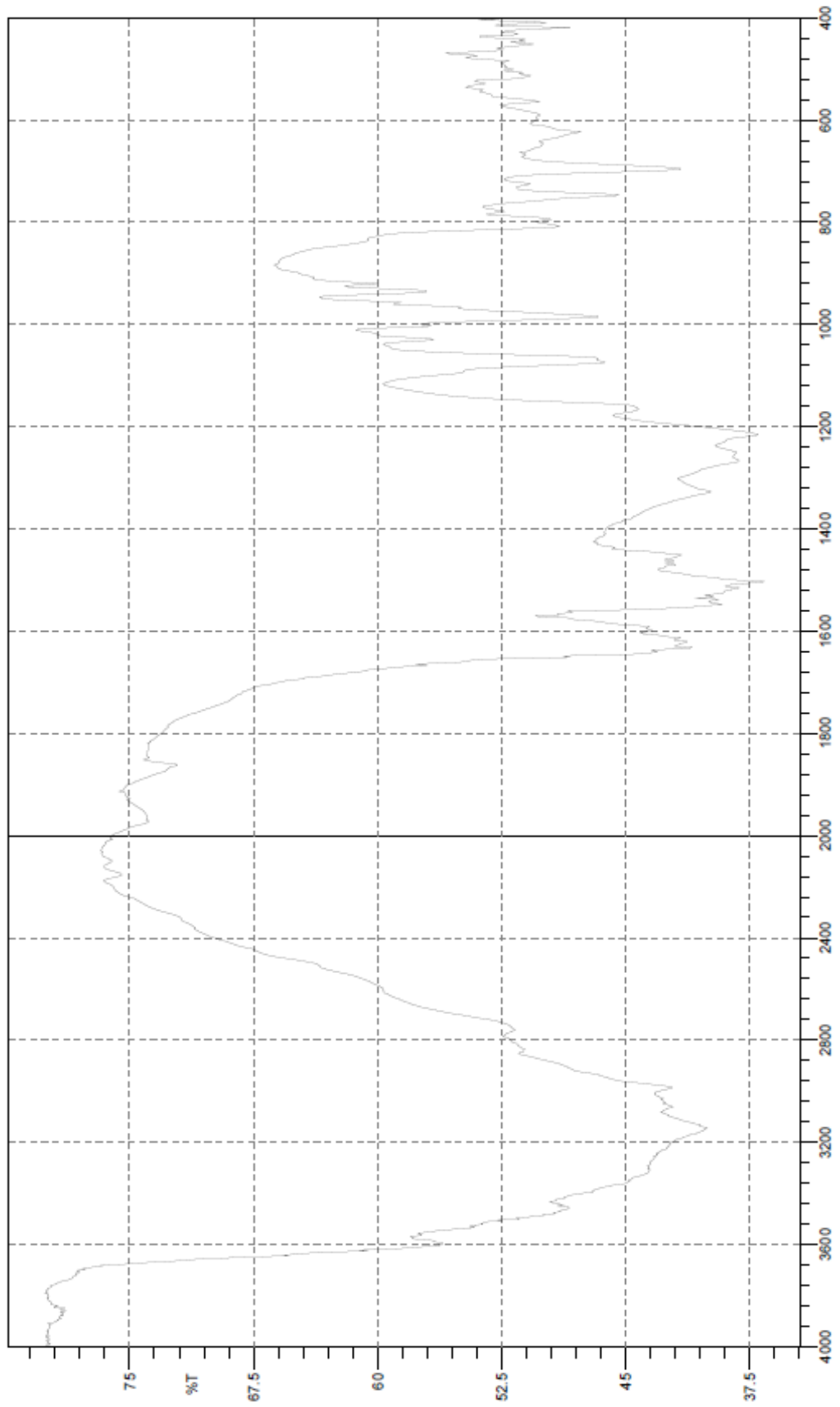


Figura 25 – Espectro de IV do composto 5

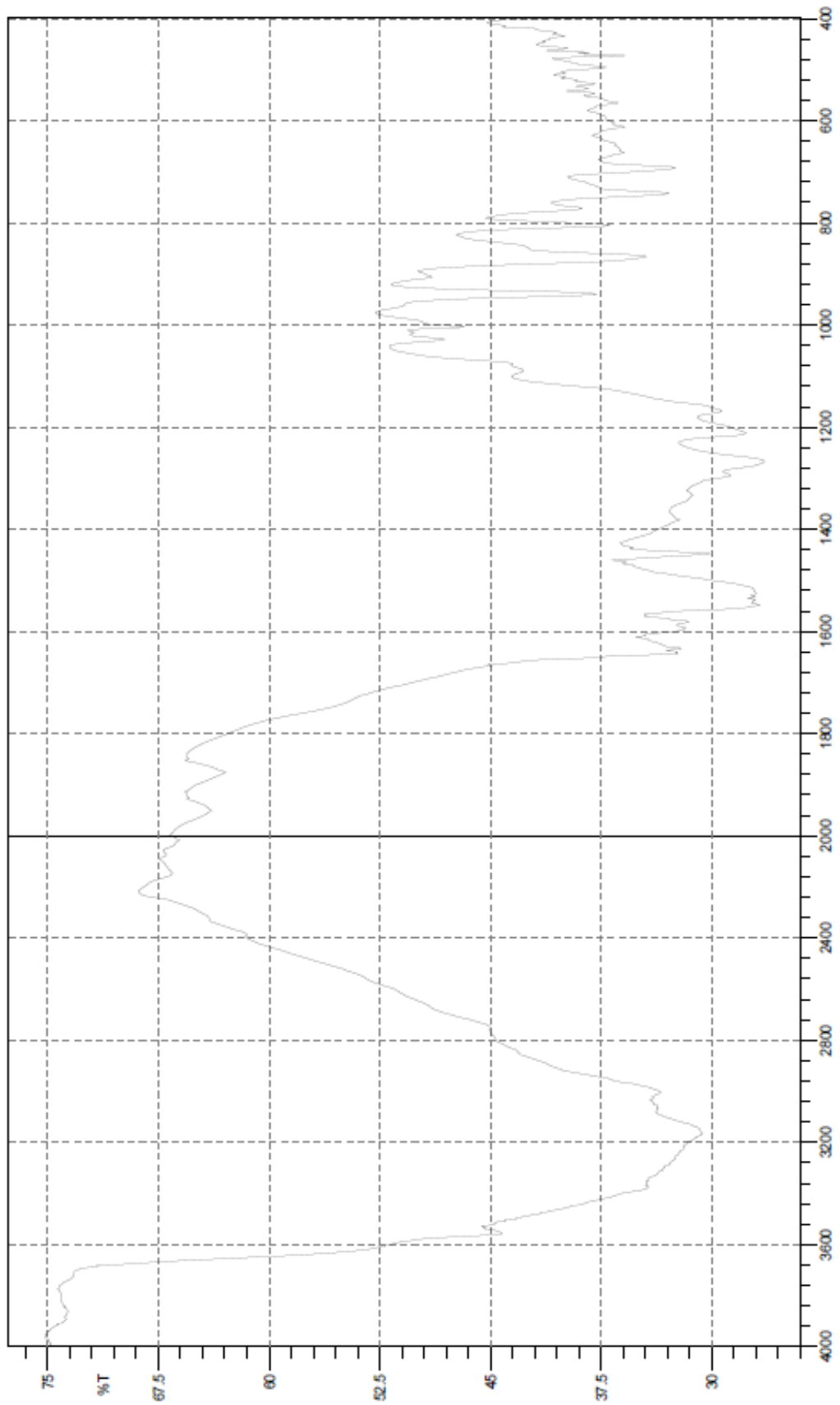
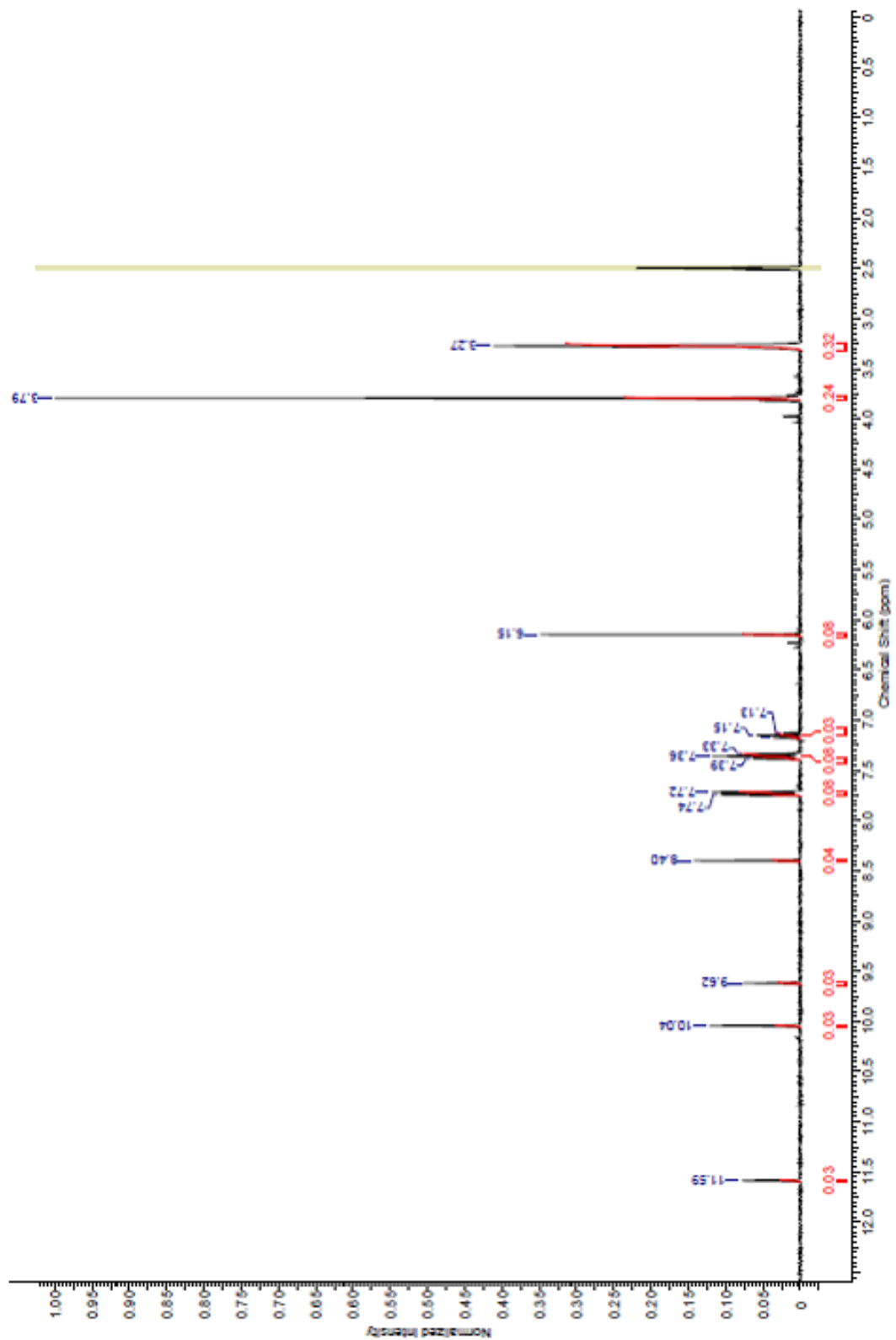


Figura 26 – Espectro de IV do composto 7

7.2 Espectros de RMN

Figura 27 – Espectro de RMN- ^1H do composto 3

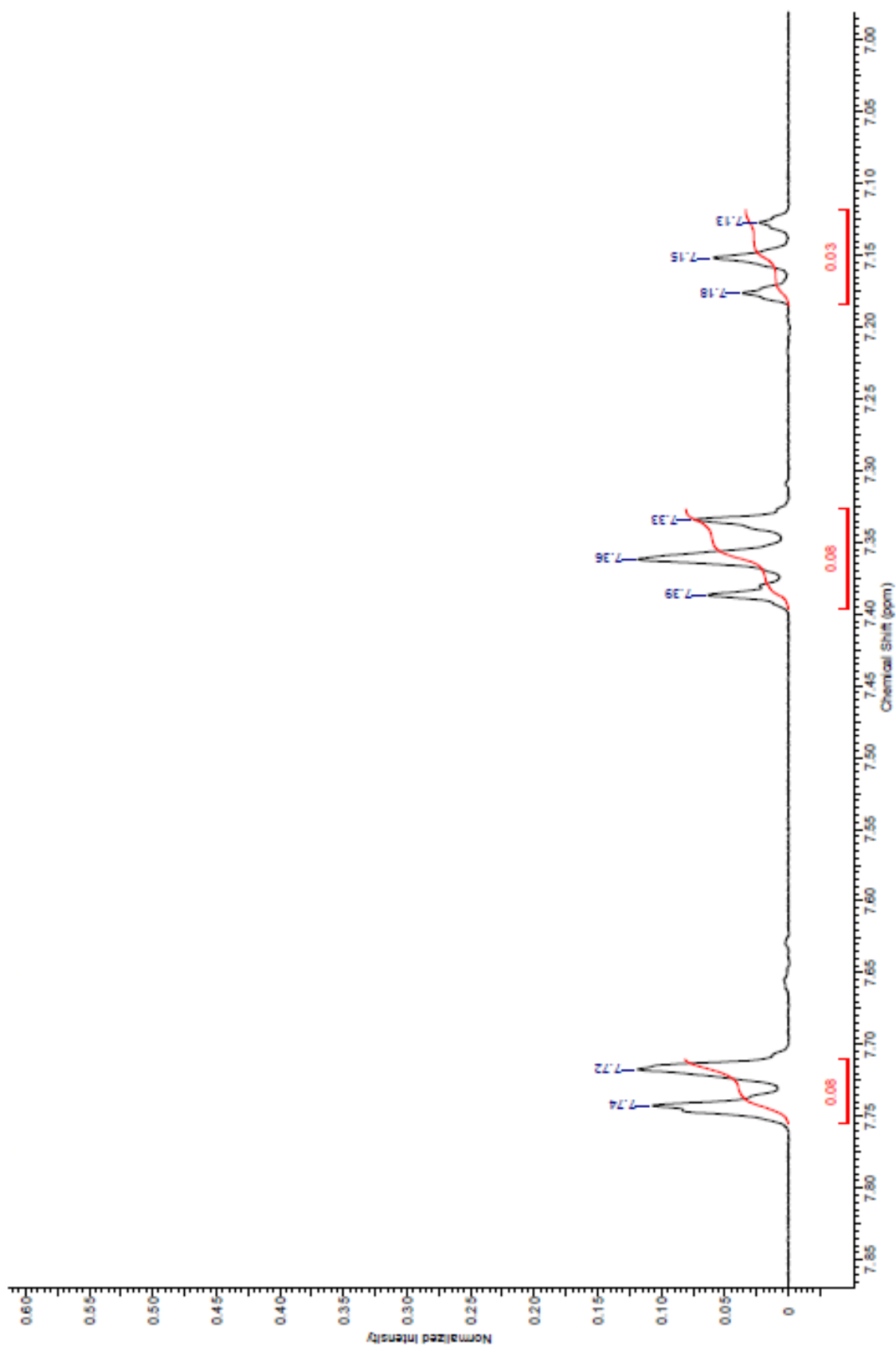


Figura 28 – Espectro ampliado de RMN- ^1H do composto 3

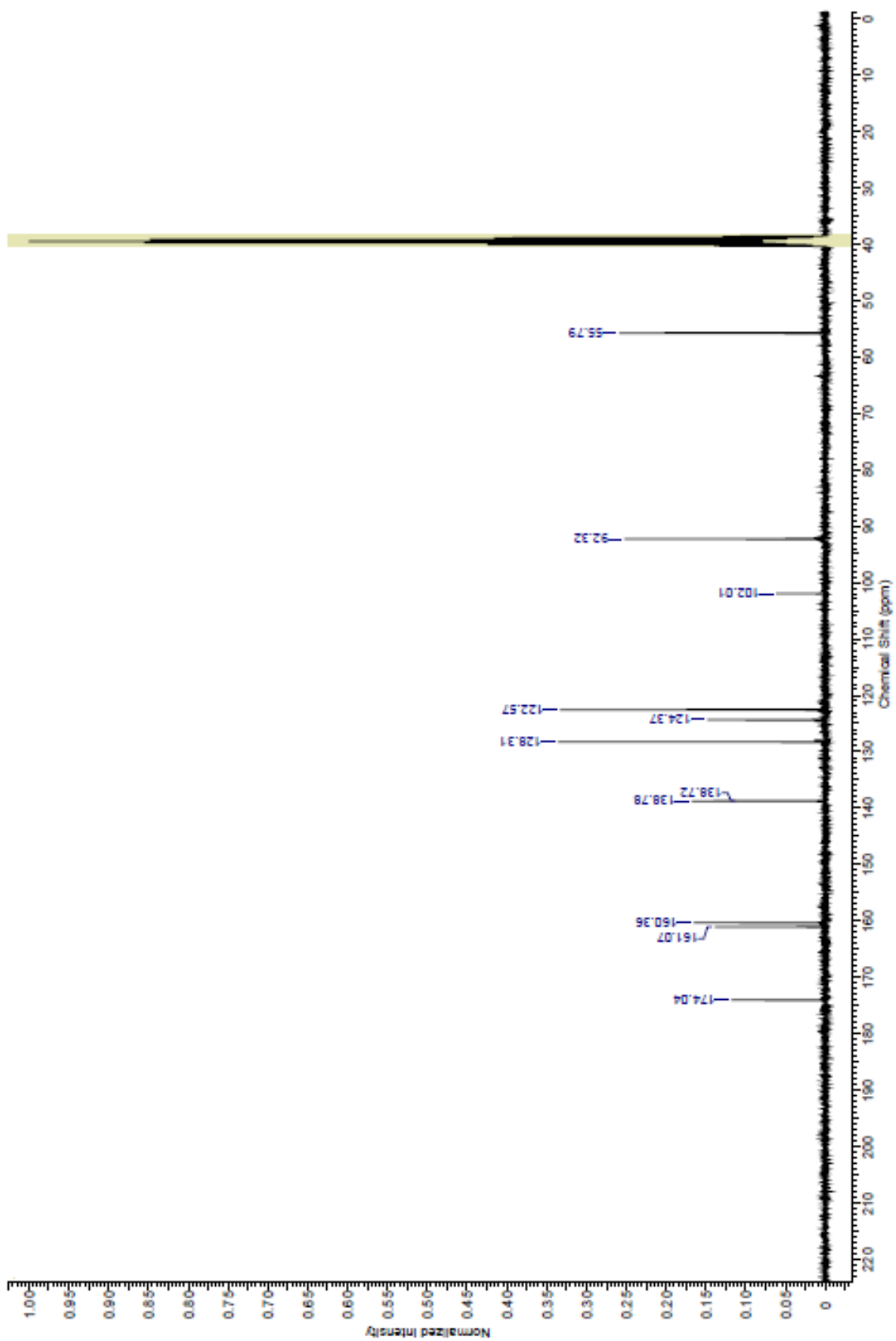


Figura 29 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto 3

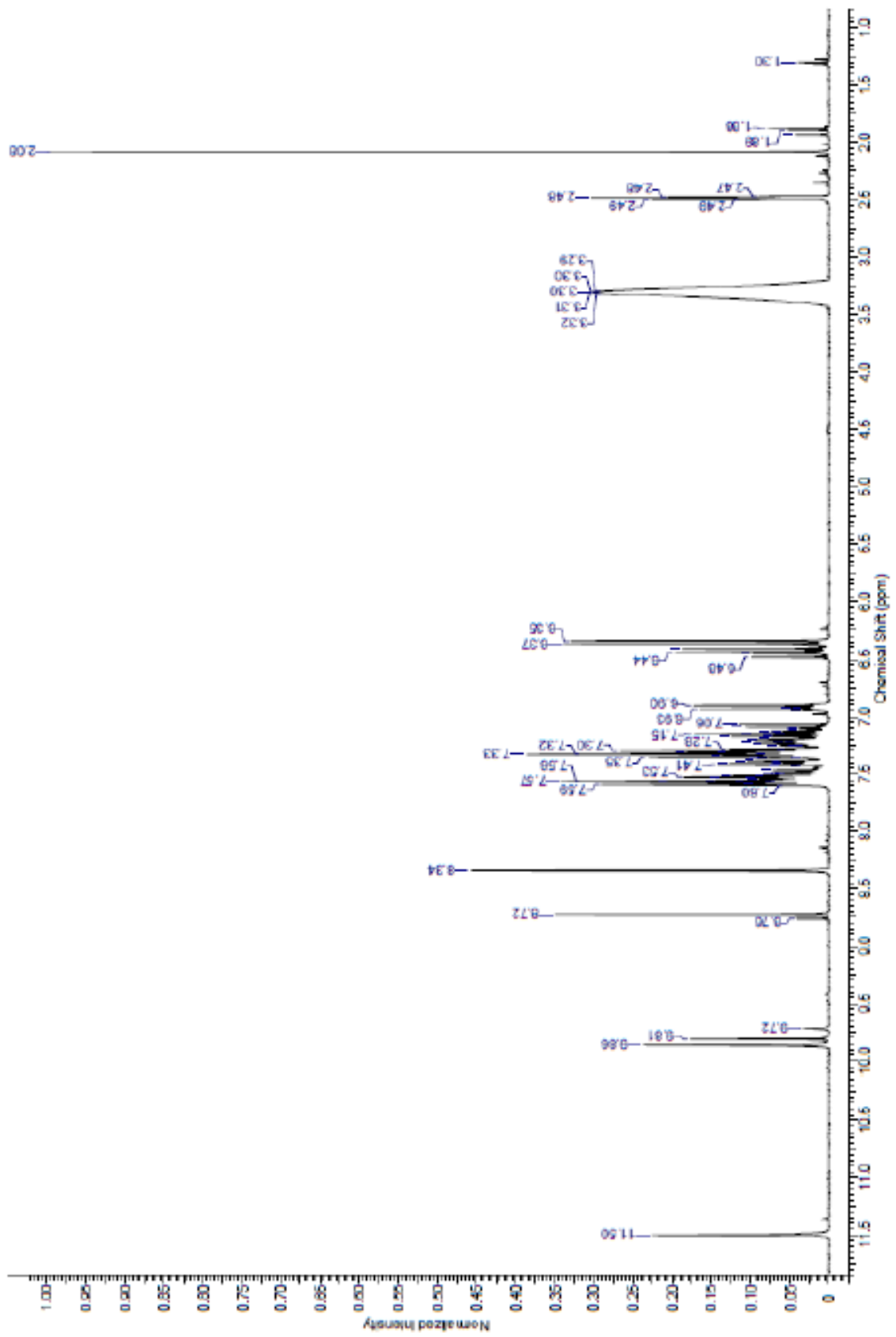


Figura 30 – Espectro de RMN- ^1H do composto 5

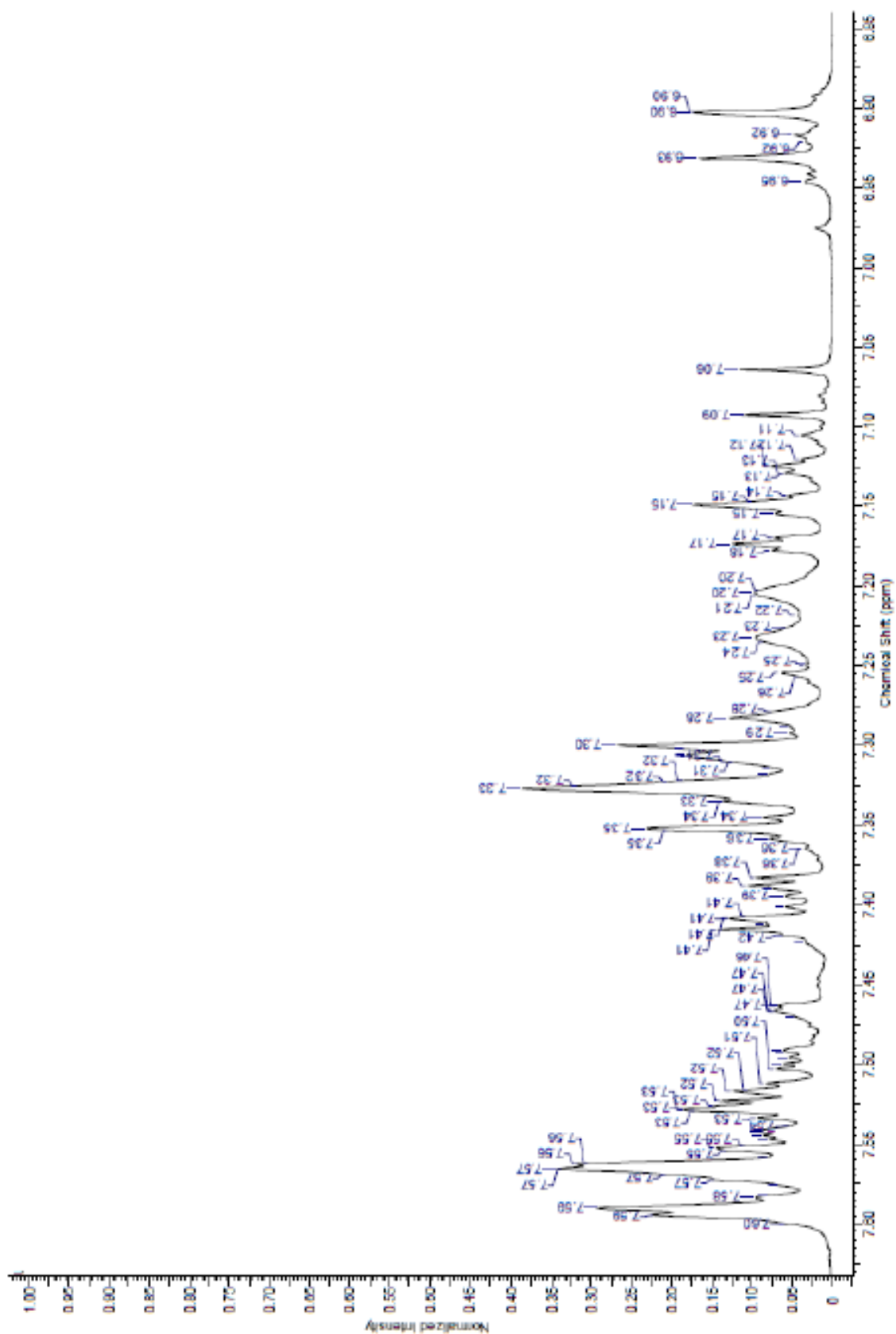


Figura 31 – Espectro ampliado de RMN-¹H do composto 5

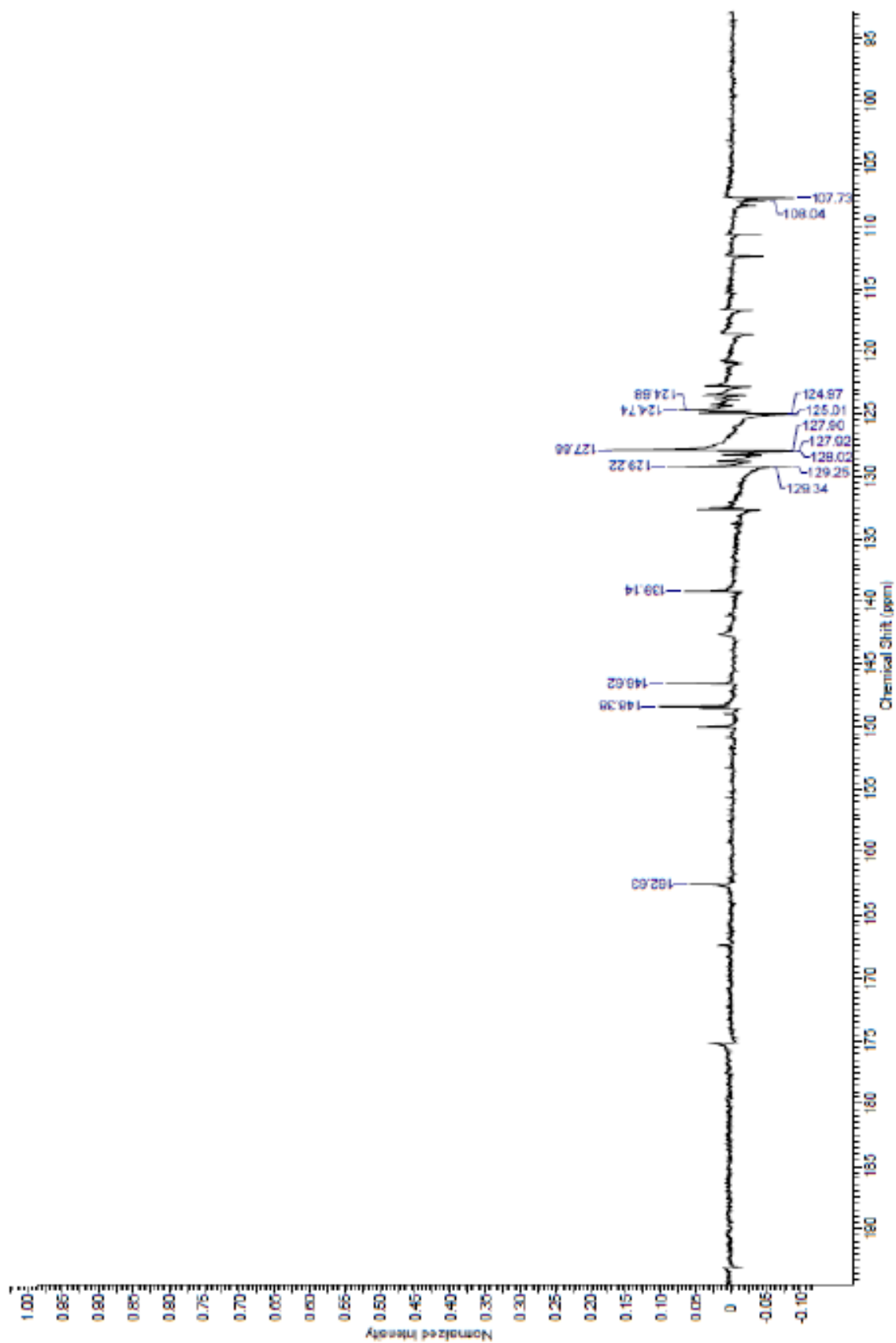


Figura 32 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto 5

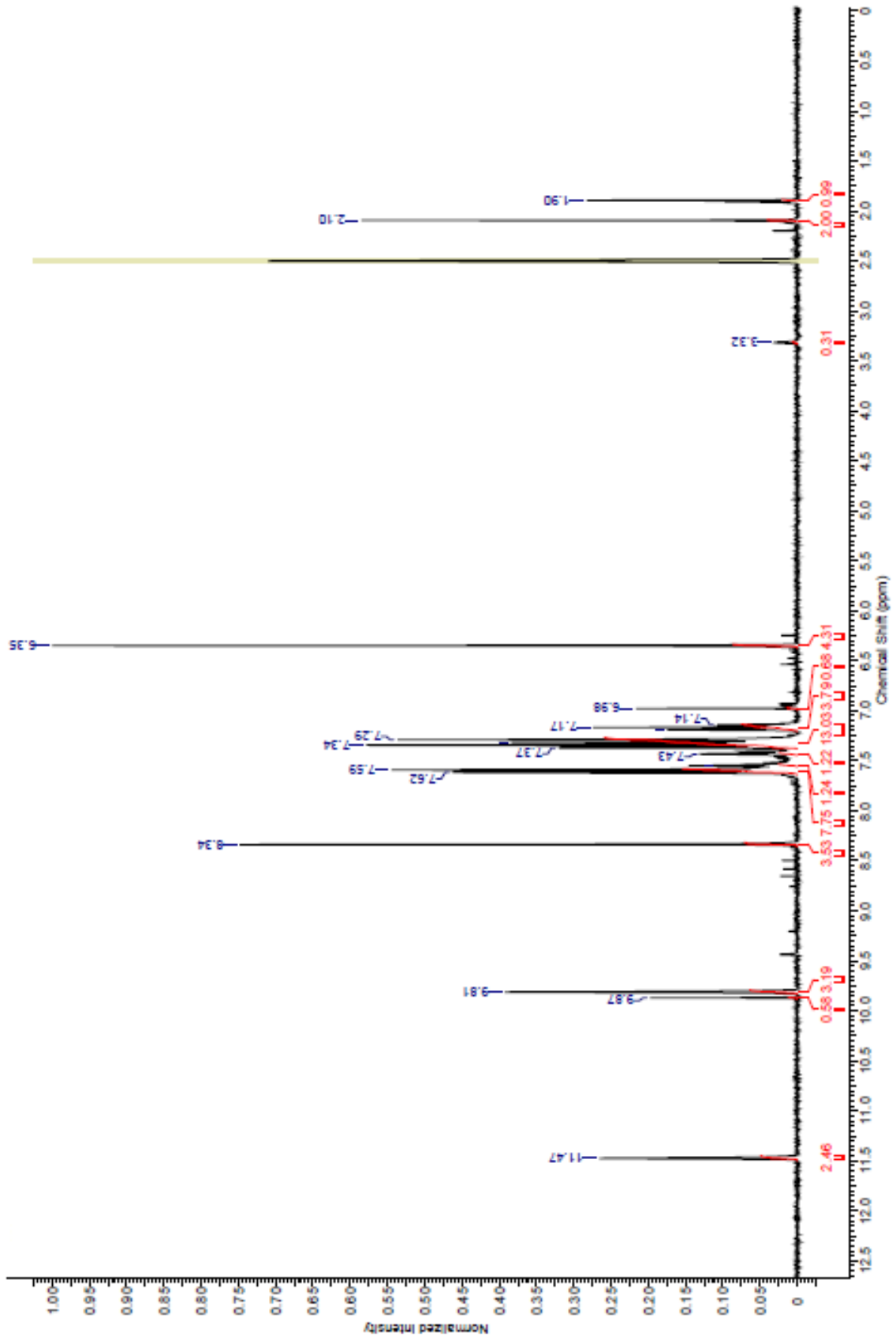


Figura 33 – Espectro de RMN- ^1H do composto 7

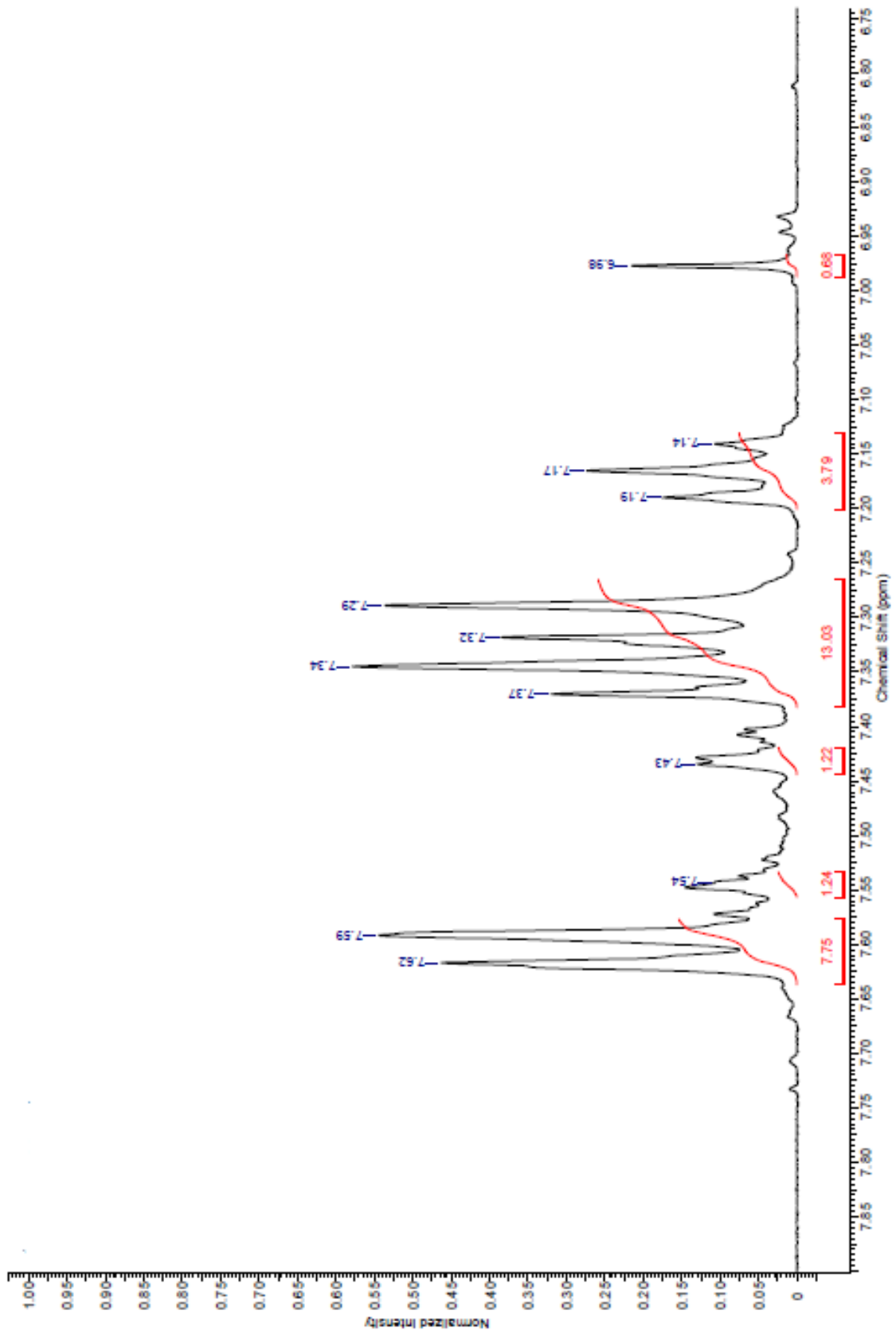


Figura 34 – Espectro ampliado de RMN- ^1H do composto 7

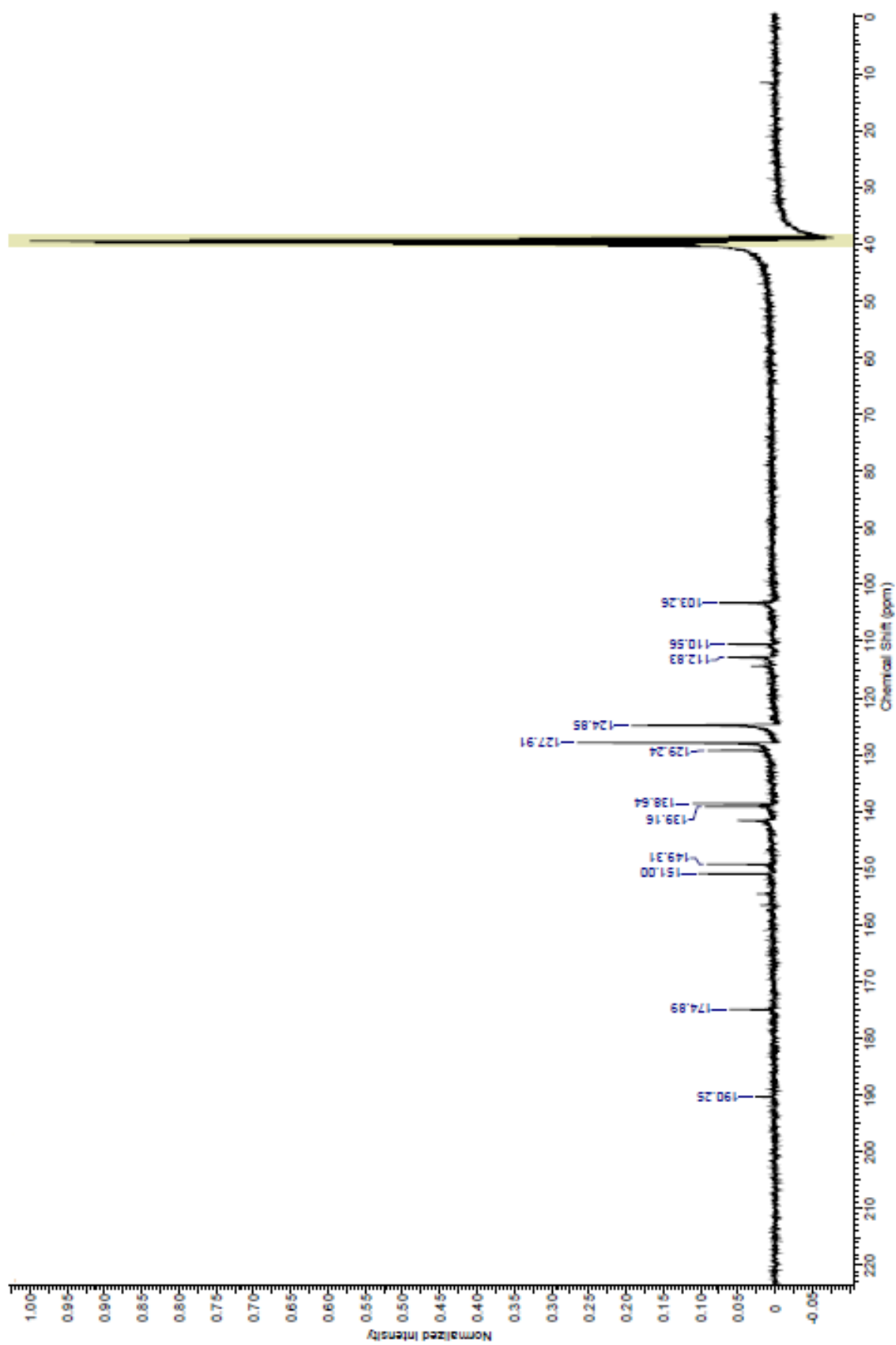


Figura 35 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto 7