

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DOUTORADO EM QUÍMICA

BIANCA DA SILVA FERREIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
COMPOSTOS ANFIFÍLICOS OBTIDOS DE FONTES QUÍMICAS
RENOVÁVEIS**

JUIZ DE FORA

2014

BIANCA DA SILVA FERREIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
COMPOSTOS ANFIFÍLICOS OBTIDOS DE FONTES QUÍMICAS
RENOVÁVEIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Dra. Mireille Le Hyaric

Juiz de Fora

2014

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, pois sem Ele não seria possível esse momento tão especial em minha vida. Foram quatro anos, de muito estudo e dedicação, críticas e sugestões, que me incentivaram a aprender cada dia mais.

Sem palavras para agradecer aos meus pais e minha irmã, que sempre me incentivaram de forma inexplicável e me deram força nessa caminhada, me fazendo acreditar sempre que eu era capaz de alcançar meus objetivos.

Ao André, por todos esses anos de carinho, incentivo e força.

A minha orientadora Dr. Mireille Le Hyaric, por ter me aceito como aluna, mesmo sem me conhecer, e ainda, por todos os ensinamentos transmitidos durante todos esses anos.

Ao Dr. Roberto Pereira Santos, pela amizade, exemplo e incentivo a iniciar uma pós-graduação. Sou muito grata por ter encontrado uma pessoa como ele em minha formação profissional.

A todos os meus professores, que de alguma forma contribuíram para a conclusão de mais esta etapa. Em especial os professores Dr. Mauro Vieira de Almeida, que nesses anos de doutorado nunca hesitou em me ajudar, sempre me incentivou a aprender mais e me ajudou a conseguir o tão sonhado pós-doc no exterior, e ao Professor Dr. Richard Michael Grazul, por todos os ensinamentos e pelo exemplo de profissional.

As minhas amigas de república, Ana, Flavinha, Natália, Simone e Denize, que tornaram minha estadia em Juiz de Fora muito mais agradável e feliz.

A Juliana, aluna de IC e amiga, que tanto me ajudou na finalização da parte experimental desta tese.

Aos amigos e colegas que fiz ao longo desses quatro anos, em especial Angelina, Tati, Celso, Camila, Larissa, Jaque, Fábio, Balbino, Felipe, Victor, João, pelo companheirismo, amizade, apoio e descontração que tornaram essa jornada muito mais agradável.

Aos meus eternos amigos de graduação: Larissa, Vinicius, Betina, Amanda, que mesmo de longe sempre me incentivaram nessa caminhada.

Aos professores Cláudio Diniz, Nádia e Gilson, pelos testes biológicos, bem como aos alunos Thiago Nascimento e Pedro Pôssa.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

(Simone de Beauvoir)

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.

Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

RESUMO

Este trabalho foi dividido em três capítulos, nos quais foram discutidas a síntese e caracterização de séries de substâncias anfifílicas obtidas de fontes químicas renováveis (óleos de pequi, buriti e babaçu, ácidos graxos e carboidratos).

O primeiro capítulo descreve a síntese e caracterização de etanolamidas graxas obtidas por aminólise de óleos vegetais ou de ésteres metílicos graxos puros com monoetanolamina e dietanolamina. As propriedades biológicas dos óleos, das misturas de amidas e das amidas puras foram comparadas. O óleo de Buriti foi o que apresentou maior atividade antioxidante (7,70 mg/mL) devido a maior concentração de carotenoides (692,98 µg/g). As amidas derivadas do mesmo óleo também apresentaram maior atividade antioxidante do que as demais etanolamidas sintetizadas. A atividade antibacteriana das misturas de amidas e das amidas puras, avaliada frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas não foi significativa.

No segundo capítulo é descrita a síntese e caracterização de diaminas *N*-aciladas lipofílicas e de aldonamidas derivadas da *D*-glicono-1,5-lactona da *D*-ribono-1,4-lactona ou do éster galactárico. Para obtenção das aldonamidas as lactonas e o éster galactárico foram tratados com as diaminas *N*-aciladas, sob refluxo de metanol, em tempos que variaram de 24-48 horas.

Os compostos sintetizados foram avaliados frente suas propriedades biológicas *in vitro*. Foram realizados testes antibacterianos contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e bactérias *S. aureus* metilino resistentes; e testes antifúngicos frente quatro espécies diferentes de *Candida*. A atividade antiinflamatória foi estudada através da capacidade dos compostos de inibirem a produção de óxido nítrico por macrófagos ativados; a viabilidade celular foi investigada através do método do MTT.

As aldonamidas em geral não apresentaram atividade, entretanto as diaminas *N*-aciladas mostraram atividade acentuada nos testes antibacterianos e antifúngicos. Os resultados foram comparáveis ou até mesmo superiores aos padrões utilizados como controles positivos (cloranfenicol e itraconazol). Para alguns compostos, foi possível estabelecer uma correlação entre lipofilicidade e a atividade antifúngica.

Entretanto, nos testes de viabilidade celular, esses compostos apresentaram-se tóxicos nas concentrações do CIM.

No terceiro capítulo é descrita a síntese e caracterização de *N*-acilidrazonas derivadas da D--glicono-1,5-lactona, D--ribono-1,4-lactona e éster galactárico. Para obtenção das *N*-acilidrazonas, as hidrazidas derivadas dos carboidratos foram tratadas com aldeídos comerciais aromáticos e alifáticos, utilizando como solvente o metanol a temperatura ambiente. Os tempos de reação variaram de 24-72 horas. Os compostos foram obtidos na forma de misturas de diastereoisômeros, onde o isômero *E* foi o majoritário para todos os derivados. Os compostos sintetizados também foram submetidos à avaliação de suas propriedades biológicas *in vitro*. Foram realizados testes antibacterianos contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e testes antifúngicos frente quatro espécies diferentes de *Candida*, entretanto os compostos não se mostraram ativos. A atividade anti-inflamatória, bem como a citotoxicidade desses compostos estão sendo avaliadas no ICB-UFJF.

Ainda nesse último capítulo, foi realizada uma tentativa de ciclização das *N*-acilidrazonas para fornecer os seus respectivo, 1,3,4-oxadiazóis. Entretanto os compostos desejados não puderam ser obtidos pelas metodologias utilizadas.

Palavras-chaves: Composto anfifílicos, etanolamidas, diaminas *N*-aciladas, aldonamidas, *N*-acilidrazonas, atividade Biológica.

ABSTRACT

This work was divided into three chapters, in which was discussed the synthesis and characterization of amphiphilic compounds derived from renewable chemical sources (oil Pequi, Buriti and Babassu oil, fatty acids and carbohydrates).

The first section describes the synthesis and characterization of fatty ethanolamides obtained by aminolysis of vegetable oils or pure methylic fatty esters with monoethanolamine and diethanolamine. The biological properties of the oils, mixtures of amides and pure amides were compared. Buriti oil showed the highest antioxidant activity (7.70 mg/mL) due to the higher concentration of carotenoids (692.98 mg/g). Amides derived from the same oil also showed higher antioxidant activity than other synthesized ethanolamides. The antibacterial activity of the mixtures of amides and amides pure evaluated against Gram-positive and Gram-negative bacteria was not significant.

The second section describes the synthesis and characterization of lipophilic *N*-acylated diamines and aldonamides derived from *D*-glicono-1,5- lactone *D*-ribono-1,4- lactone or ester galactaric. To obtain the aldonamides, lactones and galactaric ester were treated with *N*-acylated diamines refluxing methanol in time ranging from 24-48 hours.

The synthesized compounds had their *in vitro* biological properties evaluated. Antibacterial test against Gram-positive bacteria, Gram-negative and Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* were performed, and also antifungal test against four species of *Candida*. The anti-inflammatory activity was investigated by the ability of the compounds to inhibit nitric oxide production by activated macrophages, cell viability was assessed by the MTT method.

The aldonamides generally showed no activity, but the *N*-acylated diamines showed significant activities in antibacterial and antifungal tests. The results were comparable or even superior to those used as positive controls (chloramphenicol and itraconazole). For some compounds, it was possible to establish a correlation between lipophilicity and antifungal activity. However, in the cell viability tests, these compounds proved to be toxic at MIC.

The third section describes the synthesis and characterization of *N*-acylhydrazones derived from *D*-glycero-1,5-lactone, *D*-ribo-1,4-lactone and galactaric ester. To obtain the *N*-acylhydrazones, the hydrazide derivatives of carbohydrates have been treated with aromatic aldehydes, using methanol as solvent at room temperature. The reaction times ranged from 24-72 hours. The compounds were obtained as mixtures of diastereomers, where *E* was the major isomer for all derivatives. The synthesized compounds were also examined for their *in vitro* biological properties. Antibacterial test against Gram-positive bacteria, Gram-negative, *M. tuberculosis* and antifungal test against four species of *Candida* were made, however the compounds were not active. The anti-inflammatory activity and cytotoxicity of these compounds are being evaluated in ICB-UFJF.

Also in this last chapter, an attempt to cyclization of the *N*-acylhydrazones was performed to provide their respective, 1,3,4-oxadiazoles. However the desired compounds could not be obtained by the methodologies used.

Keywords: Amphiphilic compounds, ethanalamides, *N*-acyldiamines, aldonamides, *N*-acylhydrazones, Biological activity.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BTI (Bis(Trifluoroacetoxi)Iodo)Benzeno

CCD Cromatografia em Camada Delgada

CCS Cromatografia em Coluna de Sílica

δ Deslocamento químico

d Duplete

DEA Dietanolamida

DMSO- d_6 Dimetilsufóxido deuterado

DMP Dess Martin Periodinano

FF Faixa de Fusão

FM Fórmula Molecular

Hz Hertz

IV Infravermelho

J Constante de acoplamento

m Multiplete

MHz Mega Hertz

MM Massa Molar

OEA N-oleiletanolamida

qui Quinteto

q Quarteto

Rd Razão diastereoisomérica

RMN de ^1H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ^{13}C Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

s Simpleto

sl Sinal largo

t Tripleto

t.a. Temperatura ambiente

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1. Transesterificação dos óleos com etanol.....	39
Esquema 1.2. Aminólise dos ésteres etílicos com a mono/dietanolamina.....	39
Esquema 1.3. Aminólise do óleo com a mono/dietanolamina.....	40
Esquema 1.4. Transesterificação dos óleos com etanol.....	49
Esquema 1.5. Aminólise dos ésteres etílicos com a mono/dietanolamina.....	49
Esquema 1.6. Mecanismo da reação de aminólise dos ésteres etílicos.....	53
Esquema 1.7. Aminólise direta do óleo com a monoetanolamina.....	53
Esquema 1.8. Formação das etanolamidas graxas.....	74
Esquema 2.1. Síntese das aldonamidas derivadas da D -glicono-1,5-lactona, D -ribono-1,4-lactona, e éster galactárico.....	108
Esquema 2.2. Síntese das diaminas N -aciladas.....	109
Esquema 2.3. Síntese das aldonamidas derivadas da gliconolactona.....	119
Esquema 2.4. Síntese das amidas derivadas da ribonolactona.....	120
Esquema 2.5. Síntese das amidas derivadas do ácido galactárico.....	127
Esquema 3.1. Mecanismo de formação das N -acilidrazonas (Adaptado de COSTA, 2005).....	223
Esquema 3.2. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis.....	228
Esquema 3.3. Síntese das N -acilidrazonas derivadas da D -glicono-1,5-lactona e D -ribono-1,4-lactona.....	229
Esquema 3.4. Síntese das N -acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.....	230
Esquema 3.5. Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis.....	230
Esquema 3.6. Síntese das hidrazidas derivadas da D -glicono-1,5-lactona, D -ribono-1,4-lactona e do ácido galactárico.....	231
Esquema 3.7. Primeira tentativa de síntese das N -acilidrazonas.....	236
Esquema 3.8. Tentativa de síntese das N -acilidrazonas sem catálise ácida.....	239
Esquema 3.9. Síntese das N -acilidrazonas a partir das hidrazonas aromáticas...	238
Esquema 3.10. Síntese das N -acilidrazonas derivadas da D -glicono-1,5-lactona	239

Esquema 3.11. Síntese das <i>N</i> -acilidrazonas derivadas da <small>D</small> -ribono-1,4-lactona..	239
Esquema 3.12. Síntese das <i>N</i> -acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.....	240
Esquema 3.13. Mecanismo geral para formação de <i>N</i> -acilidrazonas.....	241

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Fármacos contendo função amida.....	34
Figura 1.2. Estruturas químicas das <i>N</i> -aciletanolaminas graxas.....	36
Figura 1.3. Estrutura química de uma dietanolamida de ácido graxo de coco.....	37
Figura 1.4. Cromatograma dos ésteres de Pequi.....	43
Figura 1.5. Cromatograma dos ésteres de Babaçu.....	43
Figura 1.6. Cromatograma dos ésteres de Buriti.....	44
Figura 1.7. Espectro na região do infravermelho do óleo de babaçu (KBr 1%).....	46
Figura 1.8. Espectro de RMN ¹ H do óleo de babaçu (CDCl ₃ , 300 MHz).....	47
Figura 1.9. Espectro de RMN ¹³ C do óleo de babaçu (CDCl ₃ , 75 MHz).....	48
Figura 1.10. Espectro de RMN de ¹ H dos ésteres etílicos derivados do óleo de babaçu (CDCl ₃ , 300MHz).....	50
Figura 1.11. Espectro de RMN de ¹³ C dos ésteres etílicos derivados do óleo de babaçu (CDCl ₃ , 75MHz).....	51
Figura 1.12. Espectro na região do infravermelho das amidas derivadas do óleo de Babaçu com a monoetanolamina (KBr 1%).....	56
Figura 1.13. Espectro de RMN de ¹ H das amidas derivadas do óleo de babaçu com a monoetanolamina (CDCl ₃ , 300 MHz).....	56
Figura 1.14. Espectro de RMN de ¹³ C das amidas derivadas do óleo de babaçu com a monoetanolamina (CDCl ₃ , 75MHz).....	56
Figura 1.15. Espectro na região do infravermelho das amidas derivadas do óleo de babaçu com a dietanolamina (KBr 1%).....	58
Figura 1.16. Espectro de RMN de ¹ H das amidas derivadas do óleo de Babaçu com a dietanolamina (CDCl ₃ , 300 MHz).....	59
Figura 1.17. Espectro de ¹³ C das amidas derivadas do óleo de babaçu com a dietanolamina (CDCl ₃ , 75 MHz).....	60
Figura 1.18. Análise antioxidante qualitativa dos óleos.....	61
Figura 1.19. Misturas contendo amidas derivadas da monoetanolamina.....	62
Figura 1.20. Misturas contendo amidas derivadas da dietanolamina.....	62
Figura 1.21. Análise antioxidante quantitativa do óleo de Buriti.....	63
Figura 1.22. Estrutura química do β-caroteno.....	65
Figura 1.23. Espectros de Raman dos óleos de pequi, buriti e β-caroteno.....	66
Figura 1.24. Espectros dos óleos sobrepostos com o β-caroteno (CHCl ₃).....	67

Figura 1.25. Halo de inibição contra cepas da bactéria <i>Escherichia coli</i>	71
Figura 1.26. Amidas graxas sintetizadas.....	74
Figura 1.27. Óleos de Babaçu, Buriti, Pequi respectivamente incorporados ao creme base na concentração de 10%.....	76
Figura 1.28. Formulações contendo 2,5% das misturas de dietanolamidas e monoetanolamidas sintetizadas a partir do óleo de Pequi.....	78
Figura 1.29. Curvas TG/ DTA obtidas a 10°C/ min. sob atmosfera de ar comprimido da mistura de monoetanolamidas do óleo de pequi.....	78
Figura 1.30. Curvas TG/DTA obtidas a 10°C/ min. sob atmosfera de ar comprimido da mistura de dietanolamidas do óleo de pequi.....	79
Figura 1.31. Curva de calibração do β -caroteno	85
Figura 2.1. Estrutura de bicamada da membrana celular.....	101
Figura 2.2. Estruturas químicas de ésteres graxos de sacarose, maltose e maltotriose.....	102
Figura 2.3. Estrutura química do éter láurico do α -D-glicopiranosídeo de metila e o éster láurico do α -D-manopiranosídeo de metila.....	103
Figura 2.4. Derivados da arabinose com atividade frente a <i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 14468.....	103
Figura 2.5. Derivados da gliconolactona e ribonolactona com atividade antimicrobiana.....	104
Figura 2.6. Derivados da galactofuranose e galactopiranosil com atividade antitubercular.....	104
Figura 2.7. Glicosilamina contendo o grupo dodecila.....	105
Figura 2.8. Glicosídeos com atividade biológica.....	106
Figura 2.9. Espectro na região do infravermelho para o composto 5b	111
Figura 2.10. Espectro de RMN de ^1H para o composto 5b (CDCl_3 , 300MHz).....	112
Figura 2.11. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 5b (CDCl_3 , 75MHz).....	112
Figura 2.12. Espectro na região do infravermelho para o composto 5d (KBr 1%).	113
Figura 2.13. Espectro de RMN de ^1H para o composto 5d (CD_3OD , 300 MHz).....	114
Figura 2.14. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 5D (CD_3OD , 75MHz).....	114
Figura 2.15. Espectro na região do infravermelho para o composto 6b (KBr 1%)	115
Figura 2.16. Espectro de RMN de ^1H para o composto 6b (CDCl_3 , 300 MHz).....	116
Figura 2.17. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 6b (CDCl_3 , 75MHz).....	116

Figura 2.18. Espectro na região do infravermelho para o composto 7b (KBr 1%)	117
Figura 2.19. Espectro de RMN de ¹ H para o composto 7b (CF ₃ COOD, 300 MHz)	118
Figura 2.20. Espectro de RMN de ¹³ C para o composto 7b (CF ₃ COOD, 75MHz).	118
Figura 2.21. Espectro na região do infravermelho para o composto 8a (KBr 1%).	121
Figura 2.22. Espectro de RMN de ¹ H para o composto 8a (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).	122
Figura 2.23. Espectro de RMN de ¹³ C para o composto 8a (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75MHz)...	123
Figura 2.24. Espectro na região do infravermelho para o composto 11a (KBr 1%).....	124
Figura 2.25. Espectro de RMN de ¹ H para o composto 11a (CF ₃ COOD, 300 MHz).....	125
Figura 2.26. Espectro de RMN de ¹³ C para o composto 11a (CF ₃ COOD, 75MHz).....	126
Figura 2.27. Espectro na região do infravermelho para o composto 14a (KBr 1%).....	128
Figura 2.28. Espectro de RMN de ¹ H para o composto 14a (CF ₃ COOD, 300 MHz).....	129
Figura 2.29. Espectro de RMN de ¹³ C para o composto 14a (CF ₃ COOD, 75MHz)	130
Figura 2.30. Distribuições das Drogas e Respectivas Diluições na Placa.....	140
Figura 2.31. Gráficos de correlação pCIM e LogP para as séries 6a-d e 7a-d.....	142
Figura 2.32. Experimento pelo método do MTT para determinação da viabilidade celular (à esq.); Aparelho de microELISA com placa de cultura para leitura das absorbâncias após realização do teste do MTT (à dir.).....	143
Figura 2.33. Gráfico de % de viabilidade celular para os compostos 5a , 5b e 6d ..	144
Figura 3.1. Estrutura geral de uma hidrazona.....	221
Figura 3.2. Estrutura geral das <i>N</i> -acilidrazonas.....	222
Figura 3.3. Estruturas químicas das <i>N</i> -acilidrazonas bioativas.....	224
Figura 3.4: Estruturas dos anéis oxadiazólicos.....	225
Figura 3.5. Interconversão de <i>N</i> -acilidrazonas em oxadiazóis e atividade antitumoral dos oxadiazóis acetilados (JIN <i>et al.</i> , 2006).....	226
Figura 3.6. Estrutura dos 1,3,4-oxadiazóis derivados do ácido 4-flúorbenzóico com propriedade antibacteriana.....	227
Figura 3.7. Compostos tio-oxadiazólicos substituídos com carboidratos testados	227

contra células tumorais.....	
Figura 3.8. Espectro de RMN de ^1H da <i>D</i> -gliconil-hidrazida (DMSO- d_6 , 300 MHz)	232
Figura 3.9. Espectro de RMN de ^{13}C da <i>D</i> -gliconil-hidrazida (DMSO- d_6 , 75 MHz)	232
Figura 3.10. Espectro de RMN de ^1H da <i>D</i> -ribonoil-hidrazida (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	233
Figura 3.11. Espectro de RMN de ^{13}C da <i>D</i> -ribonoil-hidrazida (DMSO- d_6 , 75 MHz)	234
.....	
Figura 3.12. Espectro de RMN de ^1H da <i>D</i> -galactaroil-hidrazida (DMSO- d_6).....	234
Figura 3.13. Espectro de RMN de ^{13}C da <i>D</i> -galactaroil-hidrazida (DMSO- d_6).....	235
Figura 3.14. Espectro de RMN ^1H da 4-(metoxibenzilideno)hidrazina (DMSO- d_6)	236
Figura 3.15. Espectro de RMN ^{13}C da 4-(metoxibenzilideno)hidrazina (DMSO- d_6).....	237
Figura 3.16. Ressonância na hidrazona aromática.....	238
Figura 3.17. <i>N</i> -acilidrazonas derivadas da <i>D</i> -glicono-1,5-lactona e <i>D</i> -ribono-1,4-lactona.....	242
Figura 3.18. <i>N</i> -acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.....	244
Figura 3.19. Espectro na região do infravermelho do composto <i>D</i> -gliconil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (KBr 1%).....	245
Figura 3.20. Espectro de RMN ^1H da <i>N</i> -acilidrazona <i>D</i> -gliconil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (DMSO- d_6).....	246
Figura 3.21. Espectro de RMN ^{13}C da <i>N</i> -acilidrazona <i>D</i> -gliconil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (DMSO- d_6).....	247
Figura 3.22. Espectro de massa de alta resolução ESI(+)-MS do composto 17b ..	247
Figura 3.23. Espectro na região do infravermelho do composto <i>D</i> -ribonoil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (KBr 1%).....	248
Figura 3.24. Espectro de RMN ^1H da <i>N</i> -acilidrazona <i>D</i> -ribonoil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (DMSO- d_6).....	249
Figura 3.25. Espectro de RMN ^{13}C da <i>N</i> -acilidrazona <i>D</i> -ribonoil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (DMSO- d_6).....	250
Figura 3.26. Espectro de massa de alta resolução ESI(+)-MS do composto 18b ..	250
Figura 3.27. Espectro na região do infravermelho do composto <i>D</i> -galactaroil-bis(<i>p</i> -metoxibenzilideno) hidrazida (KBr 1%).....	251
Figura 3.28. Espectro de RMN ^1H da <i>N</i> -acilidrazona <i>D</i> -galactaroil-bis(<i>p</i> -	252

metoxibenzilideno) hidrazida (DMSO- d_6).....	
Figura 3.29. Espectro de RMN ^{13}C da <i>N</i> -acilidrazona <small>D</small> -galactaroil-bis(<small>p</small> -metoxibenzilideno) hidrazida (DMSO- d_6).....	253
Figura 3.30. Espectro de RMN ^1H da <i>N</i> -acilidrazona per acetilada <small>D</small> -gliconil- <small>p</small> -metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3).....	254
Figura 3.31. Espectro de RMN ^{13}C da <i>N</i> -acilidrazona peracetilada <small>D</small> -gliconil- <small>p</small> -metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3).....	255
Figura 3.32. Possíveis isômeros formados para a síntese dos derivados <i>N</i> -acilidrazonas e correlações entre hidrogênios no espectro NOESY.....	256
Figura 3.33. Espectro NOESY da <i>N</i> -acilidrazona peracetilada <small>D</small> -gliconil- <small>p</small> -metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3 , 300MHz).....	256
Figura 3.34. Expansão do espectro NOESY da <i>N</i> -acilidrazona peracetilada <small>D</small> -gliconil- <small>p</small> -metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3 , 300MHz).....	257
Figura 3.35. 1,3,4-Oxadiazóis derivados da <small>D</small> -glicono-1,5-lactona.....	257

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Índices físico-químicos dos óleos.....	41
Tabela 1.2. Condições da análise no CG-FID.....	43
Tabela 1.3. Composição química dos óleos de Pequi, Buriti e Babaçu.....	44
Tabela 1.4. MMM dos ésteres metílicos derivados dos óleos e MMM dos óleos....	46
Tabela 1.5. Taxa de conversão em ésteres etílicos dos óleos.....	51
Tabela 1.6. Dados comparativos das reações em microondas e em aquecimento convencional para as amidas derivadas da monoetanolamina.....	54
Tabela 1.7. Dados comparativos das reações em microondas e em aquecimento convencional para as amidas derivadas da dietanolamina.....	54
Tabela 1.8. EC ₅₀ dos óleos de buriti, pequi e babaçu.....	63
Tabela 1.9. Dados de EC ₅₀ para as misturas contendo amidas sintetizadas por aquecimento convencional e microondas.....	64
Tabela 1.10. Carotenóides totais expresso em β-caroteno.....	68
Tabela 1.11. EC ₅₀ dos óleos de buriti, pequi e babaçu.....	69
Tabela 1.12. Dados de EC ₅₀ para as misturas contendo amidas sintetizadas por aquecimento convencional e microondas.....	69
Tabela 1.13. Concentração de polifenóis totais dos óleos expresso em equivalentes de ácido gálico (EAG).....	70
Tabela 1.14. Resultados dos testes antimicrobianos das misturas contendo amidas sintetizadas por aquecimento convencional - Halo expresso em diâmetro (mm).....	72
Tabela 1.15. Resultados dos testes antimicrobianos das misturas contendo amidas sintetizadas por irradiação de microondas - Halo expresso em diâmetro (mm).....	72
Tabela 1.16. Resultados dos testes antimicrobianos das amidas puras.....	75
Tabela 1.17. Resultados das determinações dos valores de FPS <i>in vitro</i>	77
Tabela 1.18. Dados para construção da curva analítica do β-caroteno.....	84
Tabela 1.19. Valores de número de mols, massa e volumes dos componentes da reação de transesterificação.....	87
Tabela 1.20. Valores de número de mols, massa e volumes dos componentes da reação de aminólise direta.....	89
Tabela 1.21. Estequiometria dos componentes da reação de aminólise direta.....	90

Tabela 2.1. Rendimentos das diaminas <i>N</i> -aciladas.....	110
Tabela 2.2. Faixas de fusão das diaminas <i>N</i> -aciladas.....	110
Tabela 2.3. Rendimentos das aldonamidas derivadas da gliconolactona.....	120
Tabela 2.4. Rendimentos das aldonamidas derivadas da ribonolactona.....	123
Tabela 2.5. Rendimentos das aldonamidas derivadas do éster galactárico.....	127
Tabela 2.6. Concentrações inibitórias mínimas (CIM µg/mL) para as diaminas <i>N</i> -aciladas 5a-d , 6a-d e 7a-d contra bactérias Gram-positivas (<i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>) e Gram-negativas (<i>E.coli</i> e <i>P.aeruginosa</i>).....	133
Tabela 2.7. Atividade bactericida e bacteriostática para as diaminas <i>N</i> -aciladas 5a-d , 6a-d e 7a-d e para o composto 8a derivado da gliconolactona.....	135
Tabela 2.8. Atividades bactericidas mínima dos compostos 5a , 5b e 6d	137
Tabela 2.9. CIM ₅₀ E CIM ₉₀ das diaminas <i>N</i> -aciladas 5a-d , 6a-d e 7a-d	138
Tabela 2.10. Atividade antifúngica das diaminas <i>N</i> -aciladas 5a-d , 6a-d e 7a-d	140
Tabela 2.11. Resultados do teste de MTT para avaliação da viabilidade celular das diaminas <i>N</i> -aciladas 5a , 5b e 6d	144
Tabela 2.12. Porcentagem de inibição de NO pelos compostos 5a , 5b e 6d	145
Tabela 3.1. Razão diastereoisomérica (Rd) para as <i>N</i> -acilidrazonas derivadas a D-glicono-1,5-lactona e D-ribono-1,4-lactona.....	243
Tabela 3.2. Razão diastereoisomérica (Rd) para as <i>N</i> -acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.....	244
Tabela 3.3. Metodologias de síntese empregadas na tentativa de ciclização das <i>N</i> -acilidrazonas para formação dos 1,3,4-oxadiazóis.....	258

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL.....	29
I - PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AMIDAS DERIVADAS DE ÓLEOS AMAZÔNICOS.	32
1.1. INTRODUÇÃO.....	32
1.1.1. Óleos amazônicos.....	32
1.1.2. Óleo de Babaçu (<i>Orbignya oleifera</i>).....	32
1.1.3. Óleo de Buriti (<i>Mauritia flexuosa</i>).....	33
1.1.4. Óleo de Pequi (<i>Caryocar brasiliense</i>).....	33
1.1.5. <i>N</i> -aciletanolaminas.....	34
1.2. OBJETIVOS.....	38
1.3. PLANO DE SÍNTESE	38
1.3.1. Transformação química dos óleos.....	38
1.3.1.1. Transesterificação.....	38
1.3.1.2. Aminólise.....	39
1.3.1.3. Aminólise direta.....	40
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
1.4.1. Caracterização físico-química dos óleos.....	41
1.4.2. Composição química dos óleos.....	42
1.4.3. Caracterização via espectroscopia de infravermelho.....	46
1.4.4. Caracterização via RMN de ¹ H e ¹³ C.....	46
1.4.5. Modificação estrutural.....	48
1.4.5.1 Transesterificação dos óleos.....	49
1.4.5.2. Aminólise.....	53

1.4.5.3. Síntese das amidas por aminólise direta.....	53
1.4.6. Atividade antioxidante dos óleos e das misturas contendo amidas.....	60
1.4.6.1. Análise qualitativa.....	60
1.4.6.1.1. Óleos.....	61
1.4.6.1.2 Misturas contendo amidas.....	61
1.4.6.2. Análise quantitativa.....	62
1.4.6.2.1 Óleos.....	63
1.4.6.2.2. Misturas contendo amidas.....	63
1.4.7. Análise de carotenóides via espectroscopia Raman.....	65
1.4.8. Análise de carotenóides nos óleos via UV-visível.....	66
1.4.9. Quantificação de carotenóides via UV-visível.....	67
1.4.10. Quantificação de polifenóis.....	70
1.4.11. Testes microbiológicos.....	71
1.4.11.1. Óleos	71
1.4.11.2. Mistura contendo amidas	72
1.4.12. Síntese das amidas graxas puras.....	73
1.4.13. Determinação <i>in vitro</i> do fator de proteção solar dos óleos (FPS).....	75
1.4.14. Incorporação em fórmulas cosméticas.....	77
1.5. EXPERIMENTAL.....	80
1.5.1. Caracterização físico-química dos óleos.....	80
1.5.1.1. Índice de acidez	80
1.5.1.2. Índice de saponificação - AOCS Cd 3-25.....	80
1.5.1.3. Índice de Peróxido - AOCS Cd 8-53.....	81
1.5.1.4. Índice de Iodo pelo método de Wijs - AOCS Cd 1 – 25.....	81
1.5.1.5. Umidade.....	82

1.5.1.6. Densidade.....	82
1.5.2. Determinação da atividade antioxidante.....	83
1.5.2.1. Análise qualitativa.....	83
1.5.2.2. Análise quantitativa.....	83
1.5.3. Análise estatística.....	84
1.5.4. Análise de carotenóides via UV- visível.....	84
1.5.5. Determinação de carotenóides totais expresso em β-caroteno.....	84
1.5.6. Determinação de polifenóis totais	85
1.5.7. Avaliação antibacteriana através do Método de diluição em Agar.....	86
1.5.8. Materiais e Métodos.....	86
1.5.9. Preparação do catalisador metóxido de sódio.....	86
1.5.10. Procedimento geral para síntese dos ésteres etílicos dos óleos (soja, pequi, buriti e babaçu).....	87
1.5.11. Procedimento geral para síntese dos ésteres etílicos dos óleos (soja, pequi, buriti e babaçu) em microondas.....	88
1.5.12. Caracterização das misturas de ésteres.....	88
1.5.13. Procedimento geral para síntese das amidas por aminólise direta dos óleos sob aquecimento convencional com a monoetanolamina e dietanolamina.....	89
1.5.14. Procedimento geral para síntese das amidas por aminólise direta dos óleos em microondas com a monoetanolamina e dietanolamina.....	89
1.5.15. Purificação das misturas de amidas.....	90
1.5.16. Caracterização das misturas de amidas.....	90
1.5.17. Procedimento geral para síntese das amidas graxas puras.....	93
1.5.17.1. Síntese dos ésteres metílicos.....	93
1.5.17.2. Síntese das amidas graxas derivadas da monoetanolamina e da dietanolamina.....	93
1.6. CONCLUSÕES.....	98

II - SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS ANFIFÍLICOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS E DIAMINAS N-ACILADAS	100
2.1. INTRODUÇÃO.....	100
2.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE.....	107
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	109
2.3.1. Síntese e caracterização das diaminas N-aciladas.....	109
2.3.1.1. Caracterização para da N-(2-aminoetil) tetradecanamida (5b).....	111
2.3.1.2. Caracterização da N-(2-aminoetil) oleamida (5d).....	113
2.3.1.3. Caracterização da N-(3-aminoetil) tetradecanamida (6b).....	115
2.3.1.4. Caracterização da N-(4-aminobutil) tetradecanamida (7b).....	117
2.3.2. Síntese das aldonamidas.....	119
2.3.2.1. Caracterização das gliconamidas.....	120
2.3.2.1.1. Caracterização da N-[(2-dodecanamido)-etil] gliconamida (8a).....	121
2.3.2.2. Caracterização das ribonamidas.....	123
2.3.2.2.1. Caracterização da N-[(2-dodecanamido)-etil] ribonamida (11a).....	124
2.3.2.3. Caracterização das galactaramidas.....	126
2.3.2.3.1. Caracterização da N ¹ ,N ⁶ -bis[(2-dodecanamido)-etil] galactaramida (14a).....	128
2.3.3. Avaliação antibacteriana.....	130
2.3.3.1. Determinação da concentração inibitória mínima.....	130
2.3.3.2. Testes antibacterianos frente a amostras clínicas de <i>S.aureus</i> resistentes a metilina.....	136
2.3.4. Atividade antifúngica.....	138
2.3.5. Ensaios de Viabilidade Celular	143

2.3.6. Avaliação da capacidade inibitória na produção de óxido nítrico.....	144
2.4. PARTE EXPERIMENTAL.....	146
2.4.1. Procedimento experimental de síntese das amidas graxas.....	146
2.4.2. Caracterização das diaminas <i>N</i>-aciladas.....	146
2.4.3. Procedimento experimental de síntese das aldonamidas.....	164
2.4.4. Caracterização das aldonamidas derivadas da <i>D</i>-glicono-1,5-lactona..	164
2.4.5. Caracterização das aldonamidas derivadas da <i>D</i>-ribono-1,4-lactona...	189
2.4.6. Caracterização das aldonamidas derivadas do éster galactárico.....	199
2.5. CONCLUSÃO.....	220

III - SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE *N*-ACILIDRAZONAS DERIVADAS DE CARBOIDRATOS

3.1. INTRODUÇÃO.....	221
3.1.1. <i>N</i>-Acilidrazonas.....	221
3.1.2. 1,3,4- Oxadiazóis.....	225
3.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE.....	229
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	231
3.3.1. Síntese das hidrazidas derivadas dos carboidratos.....	231
3.3.1.1. Caracterização da <i>D</i> -gliconil-hidrazida.....	231
3.3.1.2. Caracterização da <i>D</i> -ribonoil-hidrazida.....	233
3.3.1.3. Caracterização da <i>D</i> -galactaroil- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ⁶ - bis hidrazida.....	234
3.3.2.4. Caracterização da <i>D</i> -gliconil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (17b).....	244
3.3.2.5. Caracterização da <i>D</i> -ribonoil- <i>p</i> -metoxibenzilideno hidrazida (18b).....	248
3.3.2.6. Caracterização da <i>D</i> -galactaroil- bis(<i>p</i> -metoxibenzilideno)hidrazida	251

3.3.2.7. Caracterização da (<i>E</i>)-2,3,4,5,6-pentaacetoxi-D-gliconil-p-metoxibenzilideno hidrazida.....	254
3.3.3. Tentativa de síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de carboidratos....	258
3.3.4. Atividade Biológica.....	259
3.4. PARTE EXPERIMENTAL.....	260
3.4.1. Procedimento experimental para síntese das hidrazidas derivadas dos carboidratos.....	260
3.4.2. Procedimento experimental de síntese das <i>N</i>-acilidrazonas derivadas dos carboidratos.....	261
3.4.3. Caracterização das <i>N</i>-acilidrazonas derivadas da D-glicono-1,5-lactona.....	262
3.4.4. Caracterização das <i>N</i>-acilidrazonas derivadas da D-ribono-1,4-lactona.....	301
3.4.5. Caracterização das <i>N</i>-acilidrazonas derivadas do éster galactárico....	308
3.5. CONCLUSÕES.....	320
3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	321

INTRODUÇÃO GERAL

Os compostos anfifílicos possuem duas subunidades de polaridades diferentes: uma polar (hidrofílica) e uma apolar (hidrofóbica). A porção hidrofílica é constituída por grupos iônicos ou não-iônicos polares (alcoóis, ácido, sulfato, fosfato, amina, amida, carboidrato). Já a porção hidrofóbica é constituída normalmente por hidrocarboneto. A presença dessas duas subunidades de polaridades antagônicas lhes confere a capacidade de adsorção em interfaces, o que leva a uma redução da tensão interfacial e superficial, por isso são também chamados de surfactante, (do inglês “*surfactant*” = *surface active*) (ROSEN, 1989).

É válido ressaltar, que nem todas as moléculas anfifílicas apresentam atividade interfacial, visto que para que isso ocorra a molécula deverá apresentar propriedades relativamente equilibradas, não podendo ser demasiadamente hidrofóbica nem demasiadamente hidrofílica (SALAGER *et al.*, 2002).

Os primeiros surfactantes com aplicação prática, foram os sabões (sais de ácidos graxos), surgiram em torno de 600 a.C., e foram obtidos pela saponificação de óleos e gorduras. Surfactantes sintéticos, derivados do petróleo, só começaram a ser produzidos em escala industrial, a partir da Segunda Guerra Mundial, com a finalidade de substituição dos sabões, devido à escassez de óleos e gorduras (BAZITO, 2001; SMITH, 1979).

Devido às suas propriedades peculiares, os surfactantes apresentam um amplo espectro de aplicações em diversos setores industriais, a saber: indústria alimentícia (aditivos em condimentos), indústria farmacêutica (inseridos em formulações de medicamentos, pois podem apresentar atividades biológicas) indústria de tintas (aumentam a espalhabilidade e propriedades das misturas), indústria de cosméticos e produtos de higiene (confecção de hidratantes, sabonetes, maquiagens), indústria agrícola (formulação de herbicidas e pesticidas), indústria petrolífera (dispersão no derramamento de óleos e limpeza de reservatórios de óleos) (REIS, 2008; BAZITO, 2001; ATTWOOD, FLORENCE, 1983).

Atualmente, a maioria dos surfactantes é proveniente de derivados do petróleo, que não são renováveis e representam um alto custo de extração e de purificação (DE ALMEIDA; LE HYARIC, 2005). Devido ao crescimento da

preocupação ambiental entre os consumidores, combinado com novas legislações de controle do meio ambiente, existe uma tendência para a substituição dos surfactantes sintéticos derivados do petróleo por surfactantes mais naturais, biodegradáveis (NISTCHKE; PASTORE, 2002). Isso significa limitar o impacto ambiental dos ingredientes utilizados no produto de seu processo de fabricação, principalmente em termos de poluentes e resíduos.

Os surfactantes naturais são definidos como substâncias encontradas em algumas plantas (saponinas), microorganismos (glicolipídeos, lipolipídeos) e também em animais (sais biliares), ou como compostos sintetizados a partir de produtos naturais obtidos de fontes químicas renováveis. Modificações químicas são admissíveis em um ingrediente natural/ecológico, mas o processo precisa ter baixo impacto em termos de resíduos e emissões.

Outra problemática que cerca as indústrias, em especial as farmacêuticas, é o desenvolvimento de fármacos eficientes no combate a infecções microbianas. A ocorrência da resistência microbiana a diversos agentes quimioterápicos impõe sérias limitações às opções para o tratamento de infecções, representando uma ameaça para a saúde pública. Assim, a síntese de novas substâncias que apresentem potencial biológico é de extrema importância para o tratamento de infecções.

Muitos compostos anfifílicos são farmacologicamente ativos devido a vários mecanismos de ação desses nos sistemas biológicos. A capacidade lítica dessa classe de compostos é dependente de sua estrutura química e da sua afinidade tanto por partes hidrofóbicas quanto por partes hidrofílicas, e isto determina o modo de interação dos mesmos com as membranas celulares. Em concentrações mais altas os surfactantes desestabilizam as bicamadas lipídicas permitindo a entrada de água na célula, o que ocasiona à morte do microorganismo (PRETÉ, 2006).

Trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa mostraram que diaminas *N*-aciladas derivadas de ácidos graxos mostraram-se ativas contra várias ATCC's de bactérias, sendo possível estabelecer uma correlação entre a atividade antibacteriana e a lipofilicidade dos compostos (DE ALMEIDA, 2009). Em outro trabalho, foi relatada a síntese e avaliação biológica de aldonamidas derivadas da

ribonolactona e gliconolactona, sendo que muitos compostos apresentaram atividade frente a *S.aureus* e *M. tuberculosis* (REIS, 2008).

Nesse contexto, esse trabalho propõe a síntese, caracterização e avaliação biológica de compostos anfifílicos naturais, obtidos de fontes químicas renováveis, como óleos vegetais, ácidos graxos e carboidratos.

Assim, esse trabalho encontra-se dividido em três capítulos. O Capítulo 1 apresenta a síntese e avaliação biológica de misturas de etanolamidas, obtidas por reações de aminólise direta de óleos vegetais. O Capítulo 2 apresenta a síntese e avaliação biológica de aldonamidas derivadas de carboidratos e diaminas *N*-aciladas (obtidas de ácidos graxos puros). E por último, o Capítulo 3 descreve a síntese e avaliação biológica de *N*-acilidrazonas derivadas de carboidratos.

I - PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AMIDAS DERIVADAS DE ÓLEOS AMAZÔNICOS.

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. Óleos amazônicos

O uso de ingredientes naturais em cosméticos aumenta cada dia mais. Como resultado, muitas formulações estão sendo preparadas a partir de derivados lipídicos, sendo a maioria proveniente de fontes renováveis (RIEGER, 1994).

A floresta amazônica é muito rica em oleaginosas, o que representa grande potencial econômico para a região (SARAIVA *et al.*, 2009, GILBERT, 1995). Esses óleos são compostos por ésteres de ácidos graxos de cadeia longa, além de uma variedade de outros compostos, como carotenóides, tocoferóis e vitaminas (SARAIVA *et al.*, 2009; ELDIN, 2006). Variações na quantidade e no tipo destes componentes são responsáveis pelas diferentes propriedades da vasta gama de óleos encontrados na natureza (CERIANI *et al.*, 2008).

Os óleos amazônicos em especial, vêm sendo objetos de estudo para diferentes aplicações: nutricionais, farmacêuticas, cosméticas, fabricação de sabões e outros. Além disso, a exploração comercial dos óleos e sementes amazônicos parece ser uma opção atrativa, na busca de alternativas que promovam a exploração renovável e preservação (SARAIVA *et al.*, 2009).

1.1.2. Óleo de Babaçu (*Orbignya oleifera*)

O babaçu é uma palmeira encontrada nas matas de toda a região amazônica. Dessa palmeira é extraído o óleo de babaçu, sendo caracterizado pelo alto nível de ácidos graxos saturados como o láurico (concentração acima de 40%) e o mirístico, bem como uma pequena parcela de ácidos graxos insaturados como o oléico (CERIANI *et al.*, 2008). A importância cosmetológica deste óleo é proveniente da presença dos ácidos palmítico, mirístico e oléico (SILVA *et al.*, 2000).

O óleo de Babaçu é um óleo emoliente que pode ser utilizado em várias formulações para o cuidado da pele e cabelo. Vem sendo empregado em formulações cosméticas como: cremes faciais, emulsões de limpeza e cremes para o corpo. Em formulações para o cuidado dos cabelos, como xampus e condicionadores, o óleo de babaçu é importante, pois ajuda na reposição lipídica e na elasticidade da fibra capilar (CRODAMAZON, 2002). Martins e colaboradores mostraram que a espécie *Orbignya phalerata* apresentou a atividade antiinflamatória e cicatrizante, demonstrando a capacidade dessa planta em aumentar a produção de óxido nítrico e liberação de histamina, estimulando a atividade fagocítica do macrófago (MARTINS *et al.*, 2006).

1.1.3. Óleo de Buriti (*Mauritia flexuosa*)

O Buriti é uma palmeira nativa do Brasil, originária do cerrado, que normalmente cresce em áreas permanentemente ou periodicamente alagadas, ao longo dos rios, florestas e savanas (FERREIRA, 2008).

O óleo de Buriti é composto majoritariamente por ácidos graxos monoinsaturados como o oléico (73,3 – 78,73 %) e uma baixa concentração de ácidos graxos poliinsaturados como o linoléico (2,2%), que conferem ao óleo de buriti alta estabilidade oxidativa (SILVA *et al.*, 2009). O óleo de buriti também é rico em carotenoides e tocoferóis, substâncias importantes, pois conferem atividade antioxidante e emoliente. Além disso, o óleo de Buriti auxilia na regeneração dos lipídeos da camada córnea e aumento de fator de proteção solar. Dessa forma, é utilizado para formulações cosméticas anti-envelhecimento, produtos solares e pós-solares, fortalecedores capilares, sabonetes, cremes, loções e emulsões para a pele (ZANATTA, 2010).

1.1.4. Óleo de Pequi (*Caryocar brasiliense*)

O pequi (*Caryocar brasiliense*) é uma planta típica de cerrado, mas se estende aos domínios da floresta amazônica e caatinga. Da polpa da fruta é extraído

o óleo de pequi, composto por ácidos graxos saturados como o palmítico (35,1 – 46,7%) e insaturados como o oléico (51,3 – 55,8%) (MIRANDA-VILELA *et al.*, 2009).

Os ácidos graxos presentes nesse óleo são bastante semelhantes aos apresentados em nossa epiderme (RIEGER, 1987), o que favorece a compatibilidade da formulação com a pele. O óleo de Pequi, também possui antioxidantes naturais, os carotenóides e tocoferóis, o que favorece seu uso em cosméticos, uma vez que essas substâncias atuam como antioxidantes retardando a lipoperoxidação e conseqüentemente, o envelhecimento cutâneo (PIANOVISK *et al.*, 2008).

Esses óleos podem ser utilizados na síntese de amidas por aminólise direta ou por esterificação seguida de aminólise, foco deste trabalho.

1.1.5. *N*-aciletanolaminas

O grupo funcional amida é comum em moléculas sintéticas ou naturais e esta presente em muitos fármacos disponíveis comercialmente (Figura 1.1, MONTALBETTI *et al.*, 2005). Estima-se que esse grupo funcional esteja presente em pelo menos 25% dos fármacos conhecidos (ALCÂNTARA *et al.*, 1993).

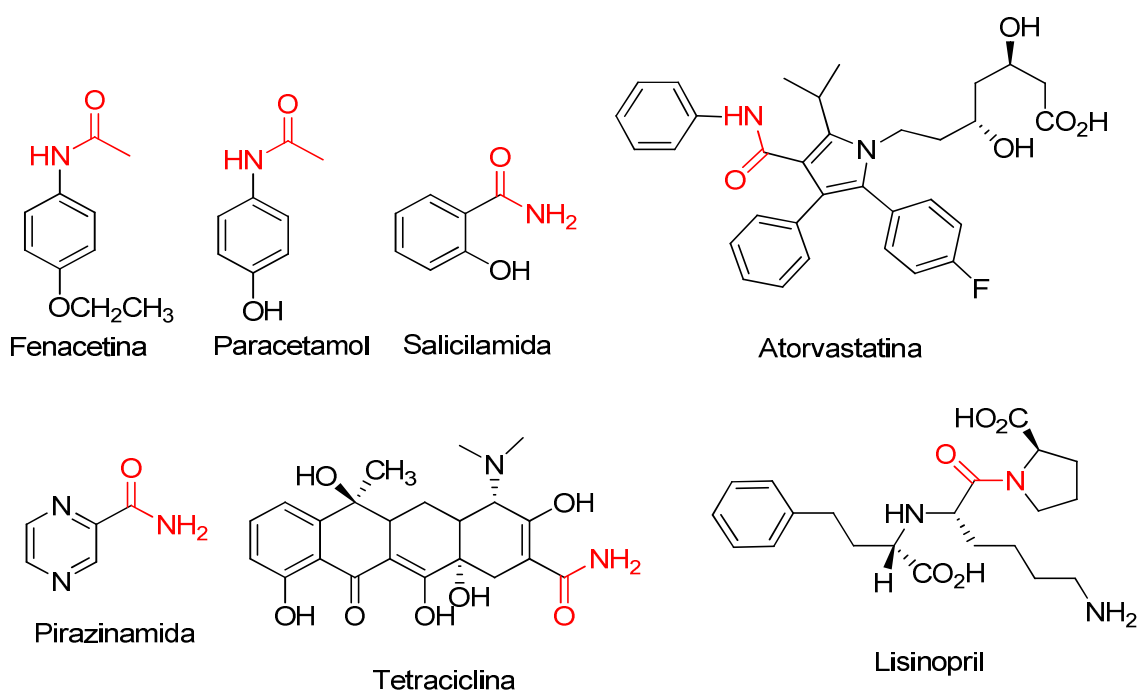


Figura 1.1. Fármacos contendo função amida.

Etanolamidas derivadas de ácidos graxos são produzidas na indústria em larga escala para uso como ingredientes na fabricação de detergentes, lubrificantes, cosméticos e muitos outros produtos. Essas amidas podem ser encontradas na natureza (DEMBITSKY, 2005; CHRISTIE, 2010), incorporadas em ceramidas (KESTER, 1997), glicoesfingolípídeos (YOWLER, 2004; MORALES *et al.*, 2003), gangliosidas (TETTAMANTI, 2003; MALYKH *et al.*, 2001), lipídeos *N*-acilados (SCHMID *et al.*, 1990), e outros compostos sistemas complexos.

As *N*-aciletanolaminas de cadeia longa são encontradas em pequenas quantidades em células animais e humanas, tecidos e fluidos corporais, e possuem importantes propriedades farmacológicas (CHRISTIE, 2010). Os efeitos biológicos das *N*-aciletanolaminas de cadeia longa, não são bem esclarecidos. Estudos mostram que a maioria dessas amidas não parece atuar como agonista dos receptores de canabinóides, mas podem ter um papel em diminuir os efeitos dos danos celulares (FARELL; MERKLER, 2008).

Uma das amidas derivadas de ácidos graxos mais conhecidas é a anandamida (*N*-araquidonoiletanolamina) (Figura 1.2) é de grande interesse devido as suas atividades biológicas. Ela é um agonista endógeno, que se liga aos mesmos receptores do cannabis, CB₁ e CB₂ (LAMBERT *et al.*, 2002; PILLARISSETTI *et al.*, 2009; TAN *et al.*, 2006). As interações da anandamida com os receptores CB₁ podem resultar na ativação de proteínas G, levando a inibição da adenilato ciclase e regulação dos íons correntes, o que resulta em uma resposta analgésica. Esta substância também modula vários processos neurocomportamentais, inclusive dor, alimentação e memória. Acredita-se ainda, que ela possua importantes propriedades anti-inflamatórias e anti-carcinogênicas, e que afeta o sistema cardiovascular induzindo uma queda da pressão sanguínea e da frequência cardíaca (LAMBERT *et al.*, 2002, THABUIS *et al.*, 2008a).

A *N*-palmitoiletanolamina, (Figura 1.2) isolada originalmente de gema de ovo, óleo de amendoim, e depois em tecidos mamários (TAN *et al.*, 2006), foi identificada pela primeira vez em 1950 (KUEHL *et al.*, 1957), mas só recentemente foi demonstrado que têm propriedades anti-inflamatórias (PILLARISSETTI *et al.*, 2009, LAMBERT *et al.*, 2002, SCHMID *et al.*, 2002) atribuídas à porção etanolamina (KUEHL *et al.*, 1957; LAMBERT, 2002).

Também por apresentar propriedades antiinflamatórias, o mecanismo de ação da *N*-esteariletanolamina (Figura 1.2), homóloga da *N*-palmitoiletanolamina, tem sido estudado.

A *N*-oleoiletanolamina (OEA, Figura 1.2) possui várias funções biológicas, a citar: é um regulador endógeno da ingestão de alimentos, promove a lipólise e diminuiu o ganho de peso em camundongos. Dessa forma, esta substância apresenta-se como potencial fármaco anti-obesidade. Acredita-se ainda, que age como um sinal de saciedade local ao invés de um hormônio do sangue (THABUIS *et al.*, 2008a). Além disso, foi demonstrado que *N*-oleoiletanolamina tem um efeito no reforço da consolidação da memória através da ativação noradrenérgica de regiões específicas do cérebro. Também pode ter uma influência sobre os padrões de sono e os efeitos do estresse (CHRISTIE, 2010).

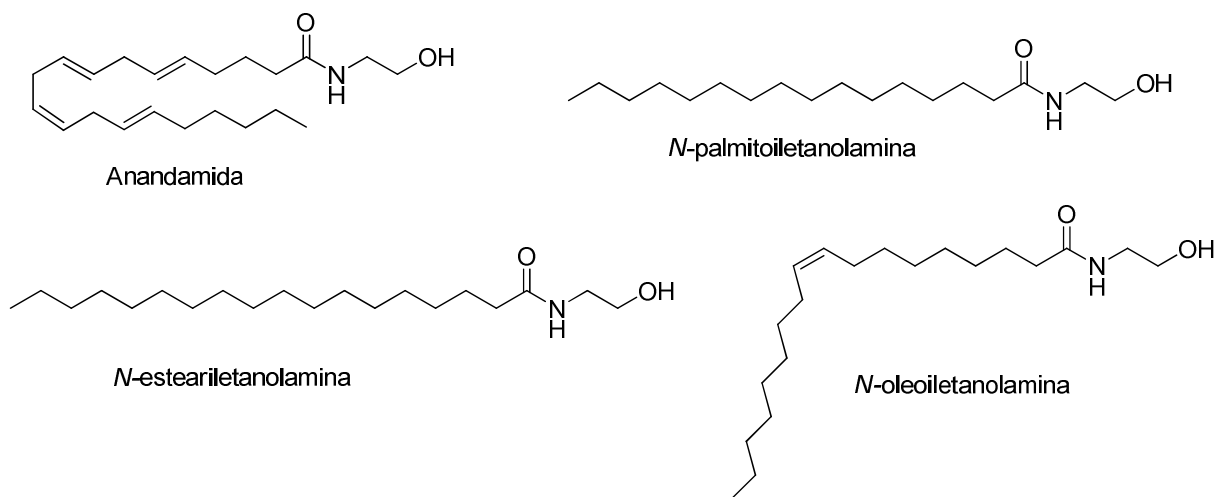


Figura 1.2. Estruturas químicas das *N*-aciletanolaminas graxas.

Diferentemente das demais *N*-aciletanolaminas, observa-se que OEA não é capaz de ativar receptores canabinóides, mas sabe-se que suas funções estão associadas com sua discreta ativação de regiões cerebrais.

As *N*-aciletanolamidas podem ser encontradas em pequenas quantidades em plantas (CHAPMAN, 2004). Entretanto, a utilização de óleos de plantas, ricos em ácidos graxos de cadeia longa, vem sendo investigada para síntese de *N*-aciletanolamidas e outras amidas derivadas de diferentes tipos de aminoalcoois e aminas.

Amidas de ácidos graxos podem ser obtidas a partir de mono-, di- ou triglicerídeos, por tratamento com aminas ou aminoálcoois (geralmente mono/dietanolamina). As amidas de ácidos graxos de coco mais comuns são a dietanolamida (DEA) e a alcanolamida, conhecidas como cocamidas. Essas amidas são muito utilizadas em formulações de *shampoos* e condicionadores, gel para banho, banho de espuma, sabonete líquido entre outros. Elas proporcionam diversas propriedades às formulações de *shampoos* e sabonetes líquidos, a saber: São excelentes doadores de viscosidade; aumentam o poder espumante; condicionamento ao cabelo; estabilização de espuma; poder solubilizante de essências e óleos essenciais. (GUAN *et al.*, 2009; KARAULOV *et al.*, 2004; THABUIS *et al.*, 2008b; RAIS *et al.*, 2008, PÉREZ; OTERO, 2003).

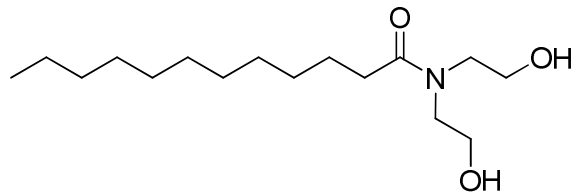


Figura 1.3. Estrutura química de uma dietanolamida de ácido graxo de coco.

1.2. OBJETIVOS

Devido ao fato de algumas etanolamidas apresentarem uma gama de atividades biológicas, além de uma estrutura química simples, a síntese dessa classe de compostos é bastante atrativa. Nesse contexto, esse trabalho tem como objetivo principal a obtenção de misturas de etanolamidas graxas, derivadas de óleos vegetais, que potencializem algumas das propriedades biológicas iniciais do óleo. Pretende-se avaliar as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antibacterianas das misturas de etanolamidas obtidas e compará-las com as propriedades dos óleos e das amidas obtidas a partir dos ácidos graxos puros. Após obtenção dos surfactantes será avaliada a viabilidade da sua incorporação e utilização em fórmulas cosméticas.

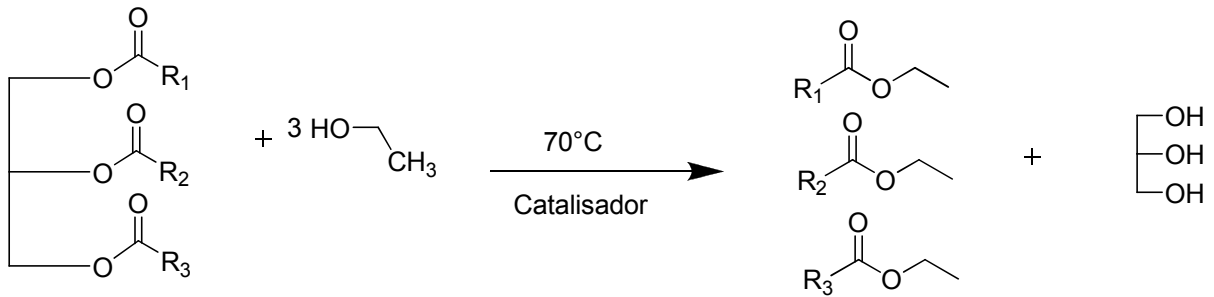
1.3. PLANO DE SÍNTESE

1.3.1. Transformação química dos óleos

Todas as transformações químicas a seguir serão feitas inicialmente com óleo de soja para otimização das condições das reações (temperatura, estequiometria, tempos de reação, solvente, etc...). Em seguida essas condições serão aplicadas aos óleos de Pequi, Buriti e Babaçu.

1.3.2. Transesterificação

Os óleos serão submetidos ao processo de transesterificação com etanol em presença de catalisador homogêneo básico (hidróxido de potássio e\ou metóxido de sódio, KARAULOV *et al.*, 2004; GARCIA, 2006). Também será investigado o efeito do aquecimento por microondas no rendimento e nos tempos reacionais.



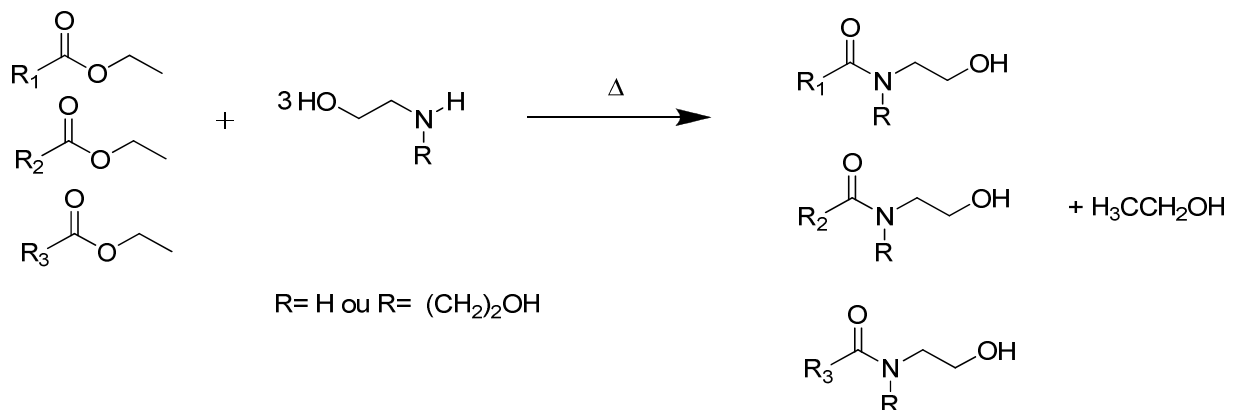
Esquema 1.1. Transesterificação dos óleos com etanol.

1.3.3. Aminólise

A aminólise será realizada por tratamento da mistura obtida na etapa anterior com as aminas (KARAULOV *et al.*, 2004) listadas abaixo:

a) monoetanolamina: espera-se nesta etapa aumentar a atividade antiinflamatória das misturas, obtendo misturas enriquecidas em *N*- aciletanolaminas de cadeia longa.

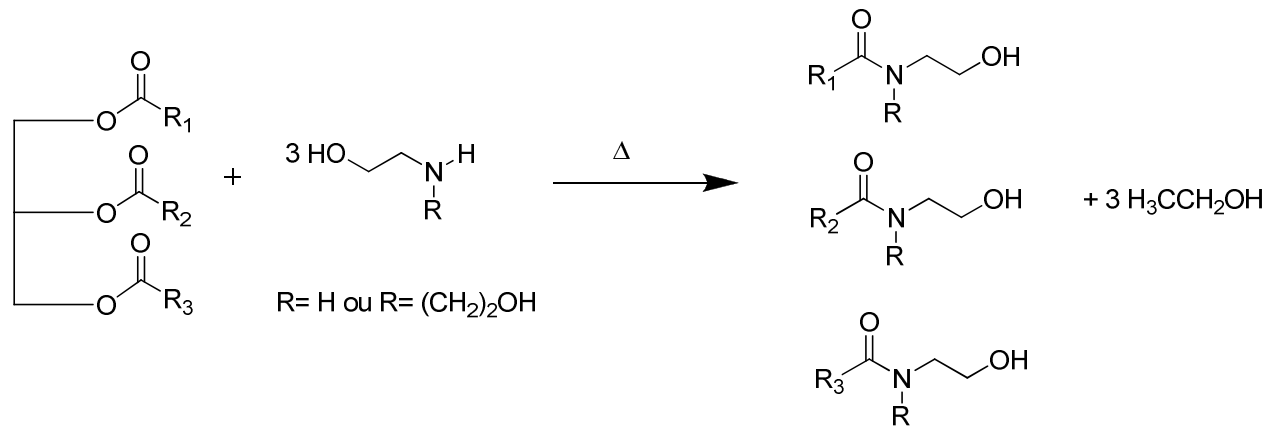
b) dietanolamina: é a amina usada na obtenção de surfactantes como o cocoDEA. A mistura obtida, além de possuir propriedades esperadas de surfactante, ainda contém glicerol e substâncias próprias o óleo original, podendo apresentar propriedades diferentes em relação às dietanolamidas comuns.



Esquema 1.2. Aminólise dos ésteres etílicos com a mono/dietanolamina.

1.3.4. Aminólise direta

A obtenção das amidas por tratamento direto dos óleos com as aminas adequadas também será investigada (THABUIS *et al.*, 2008b).



Esquema 1.3. Aminólise do óleo com a mono/dietanolamina.

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.4.1. Caracterização físico-química dos óleos

Utilizamos neste estudo óleos artesanais de Pequi, Buriti e Babaçu, adquiridos em Januária (MG). Esses óleos não passaram por processos de refino, o que garante a presença de compostos próprios a espécie vegetal.

No processo de extração artesanal dos óleos a massa de polpa do fruto é submetida a um cozimento intensivo com água, separando o óleo sobrenadante. Em seguida, o óleo é seco em fogo baixo, utilizando um recipiente metálico (panela de alumínio), até que o mesmo perdesse a opacidade devido à umidade. O óleo obtido foi filtrado em papel de filtro de uso caseiro.

A caracterização físico-química dos óleos foi realizada utilizando metodologias oficiais da AOCS e as Normas do Instituto Adolfo Lutz. Foram determinados os índices de acidez, iodo, saponificação, peróxidos. São estes índices que, juntamente com as reações características, servem para identificação e avaliação da maioria dos óleos e gorduras (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008). A

Tabela 1.1 mostra os principais índices físico-químicos obtidos para os óleos de buriti (*Mauritia flexuosa*), pequi (*Caryocar brasiliense*) e babaçu (*Orbignya oleifera*).

Tabela 1.1. Índices físico-químicos dos óleos.

Índice	Óleo de Babaçu	Óleo de Pequi	Óleo de Buriti
Acidez (% de oléico)	$0,59 \pm 1,155 \times 10^{-3}$	$2,31 \pm 0,03$	$10,86 \pm 0,04$
Peróxido (meq/1000g)	**	$7,94 \pm 0,00$	$28,63 \pm 0,04$
Saponificação (mg KOH/g)	$236,90 \pm 2,785$	$206,68 \pm 5,96$	$202,40 \pm 1,86$
Éster (%)	$99,41 \pm 2,78$	$97,38 \pm 5,99$	$87,40 \pm 1,90$
Iodo (g I ₂ /100g)	$18,30 \pm 0,5$	$50,01 \pm 0,93$	$61,75 \pm 0,49$
Densidade (g/cm ³)	$0,920 \pm 0,002$	$0,967 \pm 0,002$	$0,909 \pm 0,004$
Umidade (%)	$0,41 \pm 0,01$	$3,5 \times 10^{-3} \pm 9,64 \times 10^{-4}$	$0,026 \pm 0,04$

**A quantidade de peróxidos presentes na amostra não pôde ser quantificada, pois estava abaixo do limite de detecção pela técnica utilizada.

Santos (2008) determinou os índices para o óleo de Babaçu (*Orbignya oleifera*) e encontrou para o índice de acidez 1,26 mgKOH/g (0,35%), índice de saponificação 130 mg KOH/g, densidade 0,92 g/cm³, índice de iodo 16,60 g I₂/100g. Os valores encontrados para o óleo de babaçu em estudo estão de acordo com a literatura, com exceção do índice de saponificação que foi muito acima do relatado por Santos, mas próximo ao valor médio de 248,6 mg KOH/g descrito por Pinto (1963).

No trabalho de Mariano (2008) foram obtidos os índices para o óleo de Pequi (*Caryocar brasiliense*). Os índices de acidez, peróxido, iodo e de saponificação foram respectivamente 1,46 mgKOH/g (0,41%), 2,98 meq/kg, 49,13 g I₂/100g e 189,40 mg KOH/g. Como pode-se observar o índice de acidez e o índice de peróxido para o óleo de pequi em estudo, foram mais altos que os valores obtidos por Mariano (2008) indicando que o óleo de pequi utilizado neste trabalho encontrava-se num estado mais avançado de oxidação.

Ribeiro (2008) mediu os índices do óleo de Buriti (*Mauritia vinifera*), e obteve uma densidade de 0,844 g/cm³, índice de iodo de 67,45 g I₂/100g, índice de saponificação de 186,53 mg KOH/g, índice de acidez 10%. Como pode-se observar os índices encontrados neste trabalho estão próximos aos descritos na literatura. O

óleo de Buriti utilizado neste trabalho foi o óleo que apresentou maiores índices de acidez e peróxidos.

O índice de acidez fornece informações sobre o estado de conservação do óleo, visto que um processo de decomposição de glicerídeos aumenta a concentração de íons H^+ devido a produção de ácidos graxos livres. Já o índice de peróxido determina todas as substâncias, que presentes no óleo, oxidam o iodeto de potássio. Estas substâncias são geralmente consideradas como peróxidos ou outros produtos similares resultantes da oxidação da gordura. Assim, o fato de esses índices estarem altos, implica que o óleo de Buriti utilizado nesse trabalho apresentava-se em processo mais avançado de oxidação e decomposição.

Sabe-se que essas diferenças quantitativas dependem de uma variedade de fatores como: estado de maturação do fruto de onde foi extraído o óleo, clima/localização geográfica, estação do ano, condições de plantio, manuseio pós-colheita, processamento e condições de estocagem (RODRIGUEZ- AMAYA, 1993).

1.4.2. Composição química dos óleos

A composição química foi determinada fazendo-se a transesterificação do óleo vegetal com metanol, e identificando-se qualitativamente os ésteres metílicos purificados resultantes do processo por Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS). Sabendo então, a composição química dos óleos, fez-se a quantificação do teor de ácidos graxos utilizando por cromatografia gasosa acoplada ao detector de chama (CG-FID).

Para tal análise, foi utilizado o cromatógrafo a gás CG-2010 Shimadzu Gas Chromatograph, acoplado a um detector de ionização de chama FID e a um integrador. As condições da coluna capilar - RTX-2330 - foram: 60 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de espessura do filme líquido. As condições de operação do cromatógrafo são mostrados na tabela 1.2 a seguir:

Tabela 1.2. Condições de análise no CG-FID.

Parâmetro	Valor
Fluxo da coluna	0,80 mL/min
Fluxo total	11,8 mL/min
Velocidade linear	25 cm/sec
Temperatura do detector	250°C
Temperatura do injetor	250°C
Temperatura do forno	130°C taxa 5°C/min 230°C
Gás de arraste	H ₂
Split	1:10
Injection volume	1 µL

Nas Figuras 1.4, 1.5 e 1.6 são apresentados os cromatogramas obtidos para os ésteres dos três óleos em estudo, e na tabela 1.3, está detalhada a composição obtida para os três óleos artesanais utilizados neste trabalho.

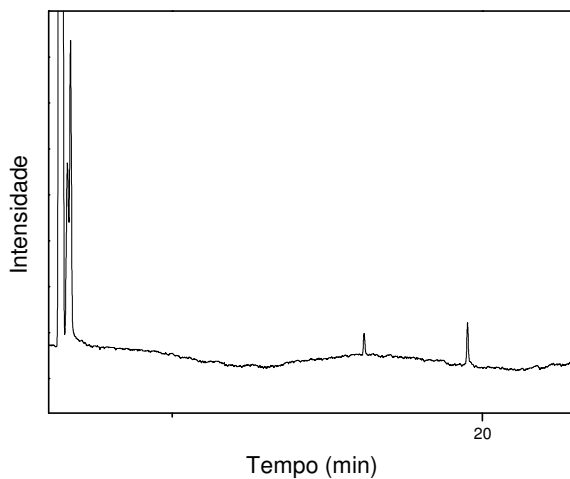


Figura 1.4. Cromatograma dos ésteres de Pequi.

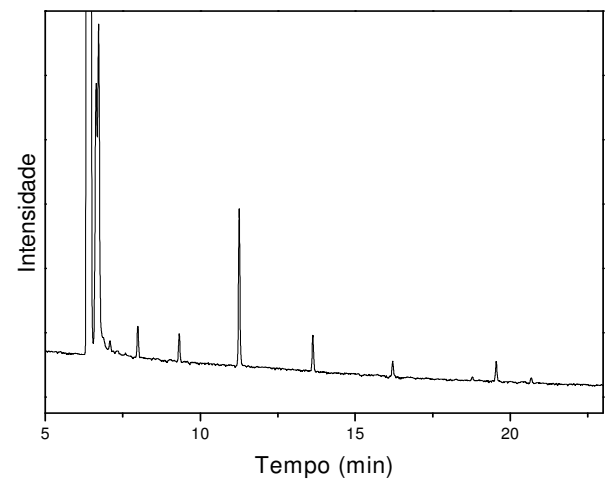


Figura 1.5. Cromatograma dos ésteres de babaçu.

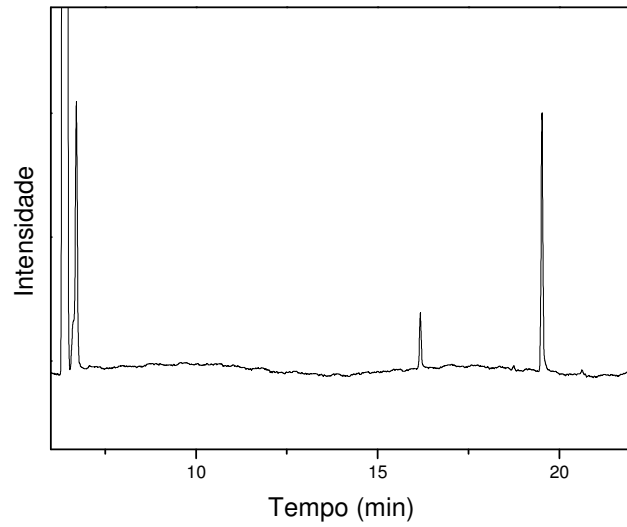


Figura 1.6. Cromatograma dos ésteres de Buriti.

Tabela 1.3. Composição química dos óleos de Pequi, Buriti e Babaçu.

	Pequi (%)	Babaçu (%)	Buriti (%)
C6:0	nd	3,3	nd
C8:0	nd	9,2	nd
C10:0	nd	9,6	nd
C12:0	nd	54,7	nd
C14:0	nd	11,8	nd
C16:0	34,5	4,8	16,6
C18:1	65,5	6,5	83,4
C18:2	nd	nd	nd

nd- não detectado

Como pode-se observar na tabela 3, o ácido oleico (C18:1) e o ácido palmítico (C16:0) são os principais ácidos graxos presentes nos óleos de Pequi e Buriti.

Para o óleo de Pequi, as porcentagens de C16:0 (34,5%) e C18:1 (65,5%) foram próximas as porcentagens descritas por Sena e colaboradores para o óleo de pequi, onde C16:0 (34,4%) e C18:0 (54,1%).

Silva e colaboradores (2009) relataram para o óleo de Buriti uma porcentagem de C16:0 (16,78%) e C18:1 (74,06%) resultados próximos aos encontrados nesse trabalho sendo, C16:0 (16,6%) e C18:1 (83,4%).

O óleo de Babaçu é o óleo mais saturado, constituído por um alto teor de ácido láurico (C12:0, 54,7%), seguido pelo ácido mirístico (C14:0, 11,8%), valores compatíveis com os da ANVISA (2006).

A partir dos dados obtidos na tabela 1.3 acima, foi calculada a massa molar média dos óleos utilizando-se as equações 1.1 e 1.2.

Utilizando-se a equação 1.1 calcula-se a massa molar média dos ésteres metílicos (MMM_i) oriundos da transesterificação dos óleos vegetais:

$$MMM_i \text{ dos ésteres metílicos} = \frac{\sum[(A_i) \times (MM_i)]}{\sum(A_i)}$$

Equação 1.1

A_i = Teor em porcentagem do éster *i*

MMM_i = Massa molar do éster *i* (g/mol)

Em seguida, a massa molar média dos óleos vegetais foi calculada pela equação 2 abaixo:

$$MMM_{\text{óleo vegetal}} = [(3 \times MMM \text{ dos ésteres metílicos}) - 4]$$

Equação 1.2

Fazendo todos os cálculos, foram obtidas as MMM dos óleos e estas estão apresentadas na tabela 1.4.

Tabela 1.4. MMM dos ésteres metílicos derivados dos óleos e MMM dos óleos.

Óleo	MMM ésteres (g/mol)	MMM óleo (g/mol)
Pequi	287,51	858,53
Babaçu	214,87	640,61
Buriti	292,17	872,51

1.4.3. Caracterização via espectroscopia de infravermelho

Os óleos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho. Devido à similaridade dos espectros dos óleos será apresentado apenas o espectro na região do infravermelho do óleo de babaçu (Figura 1.7). Observam-se bandas de absorção em 3000 cm^{-1} referentes ao estiramento $=\text{C-H}$, em 2923 e 2850 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H assimétrico e simétrico respectivamente, em 1745 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de éster e em 1168 cm^{-1} referente ao estiramento C-O de éster.

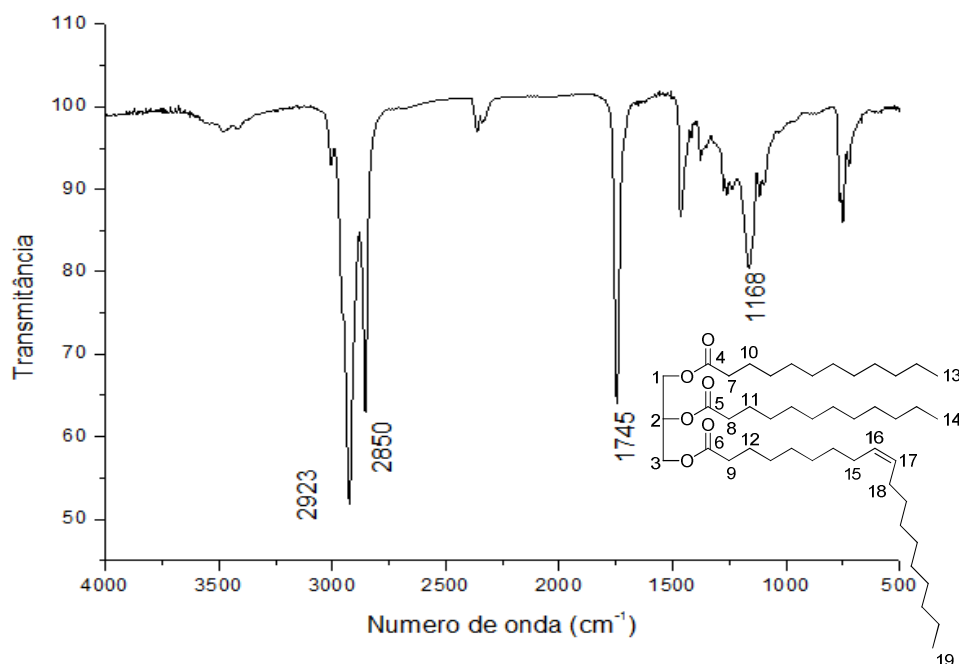


Figura 1.7. Espectro na região do infravermelho do óleo de babaçu (KBr 1%).

1.4.4. Caracterização via RMN de ^1H e ^{13}C

Os óleos também foram caracterizados por ressonância magnética nuclear. Os espectros dos óleos em geral são bem parecidos, por isso serão apresentados

somente os espectros de RMN de ^1H (Figura 1.8) e de ^{13}C (Figura 1.9) para o óleo de Babaçu.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H podem ser atribuídos os seguintes sinais de ressonância: em δ 5,34 e δ 5,26 dois sinais largos referentes aos hidrogênios olefínicos H_{16} e H_{17} , e metínico da porção glicerol H_2 respectivamente, em δ 4,29 e δ 4,14 dois duplos dupletos referentes aos hidrogênios metilênicos do glicerol H_1 e H_3 ($J=4$ Hz, $J=6$ Hz, $J=12$ Hz), em δ 2,31 um tripleto referente aos hidrogênios α - carbonila H_7 , H_8 e H_9 , em δ 2,01 um sinal largo referente aos hidrogênios alílicos H_{15} , H_{18} , em δ 1,60 um sinal largo referente aos hidrogênios β -carbonílicos H_{10} , H_{11} e H_{12} , em δ 1,25 outro sinal largo referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa e em δ 0,87 um tripleto referente aos hidrogênios metílicos H_{13} , H_{14} e H_{19} entre. Quando há presença de ácido linolênico na composição do óleo os sinais dos hidrogênios metilênicos deste ácido são observados em δ 0,98.

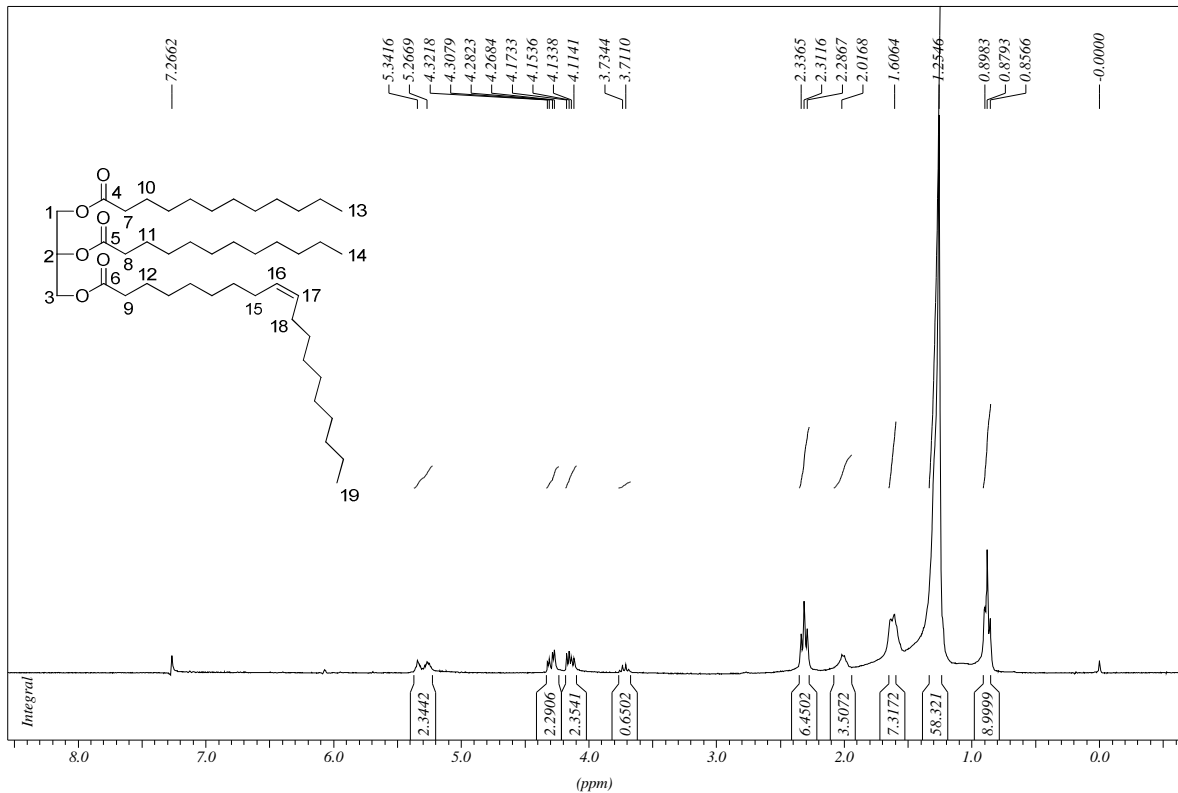


Figura 1.8. Espectro de RMN ^1H do óleo de babaçu (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C observamos sinais em: δ 173 referentes aos carbonos carbonílicos C_4 , C_5 e C_6 , δ 130 referentes aos carbonos olefínicos C_{16} , C_{17} , δ 69,1 referente ao carbono metínico do glicerol C_2 , δ 62,3 ppm referente aos carbonos metilênicos do glicerol C_1 e C_3 , sinais entre δ 22,9 – 34,4 referentes aos carbonos metilênicos e em δ 14,3 referentes aos carbonos metílicos C_{13} , C_{14} e C_{19} .

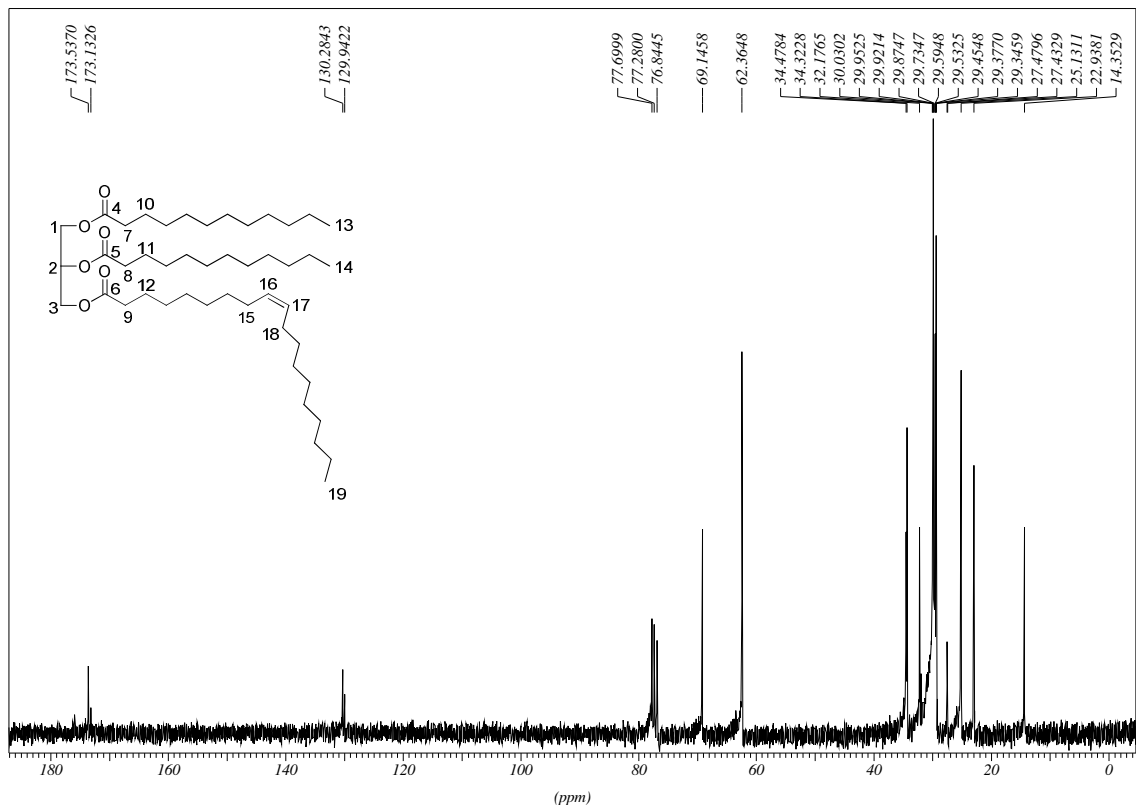


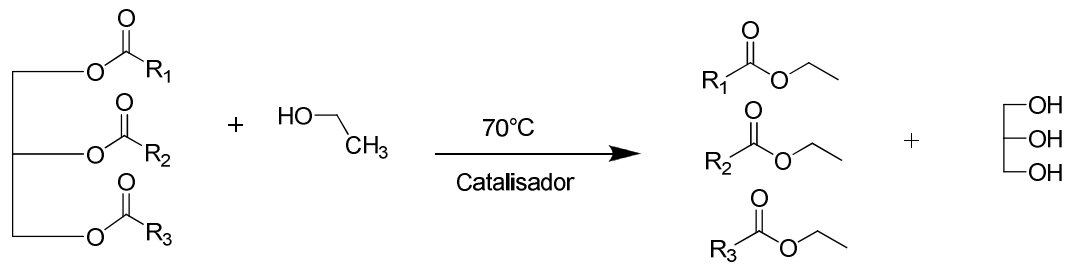
Figura 1.9. Espectro de RMN ^{13}C do óleo de babaçu (CDCl_3 , 75 MHz).

1.4.5. Modificação estrutural

Todas as transformações químicas a seguir foram feitas inicialmente com óleo de soja para otimização das condições das reações (temperatura, estequiometria, tempos de reação).

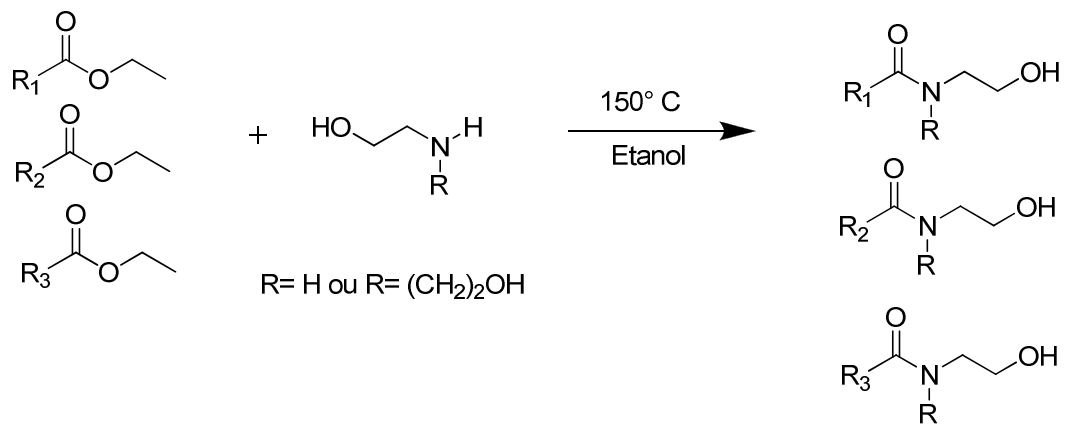
Inicialmente a síntese das amidas seria realizada em duas etapas:

1. Transesterificação dos óleos (GARCIA, 2006).



Esquema 1.4. Transesterificação dos óleos com etanol.

2. Aminólise dos ésteres (KARAULOV *et al.*, 2004)



Esquema 1.5. Aminólise dos ésteres etílicos com a mono/dietanolamina.

1.4.5.1 Transesterificação dos óleos

A transesterificação foi feita sob-refluxo de etanol utilizando como catalisador metóxido de sódio (CH_3ONa) por aproximadamente 2h (GARCIA, 2006). A transesterificação utilizando o etanol é mais trabalhosa, pois este álcool, implica em problemas na separação do glicerol do meio reacional. Entretanto, a intenção deste trabalho não foi realizar nenhum tipo de purificação pós síntese, visto que as amidas sintéticas e outros compostos que estavam presentes no óleo, ou que foram produzidos durante as reações de transesterificação-aminólise podem modificar o comportamento da mistura. Por exemplo, a presença de glicerina deve proporcionar melhor solubilidade, poder emulsionante e umectante às misturas obtidas, assim a utilização do etanol por dificultar a separação da glicerina torna-se vantajosa neste trabalho.

As reações foram realizadas em duplicada, sendo que para apenas uma, os ésteres foram isolados por extração líquido-líquido (clorofórmio: água) afim que

fosse possível caracterizá-las por RMN de ^1H e de ^{13}C e infravermelho, e ainda calcular os rendimentos. Na outra reação, o solvente apenas foi evaporado e a amostra armazenada para os testes e reações subsequentes.

Nessa primeira etapa de reação, há formação de uma mistura de ésteres e glicerol como subproduto. Como consequência há uma mudança no espectro do RMN ^1H (Figura 1.10), ocorrendo o desaparecimento dos duplos dupletos referentes aos hidrogênios da porção glicerol e aparecimento de um quarteto ($J= 7,02\text{ Hz}$), referente aos hidrogênios metilênicos da porção etanólica, centrado em $\delta 4,12$.

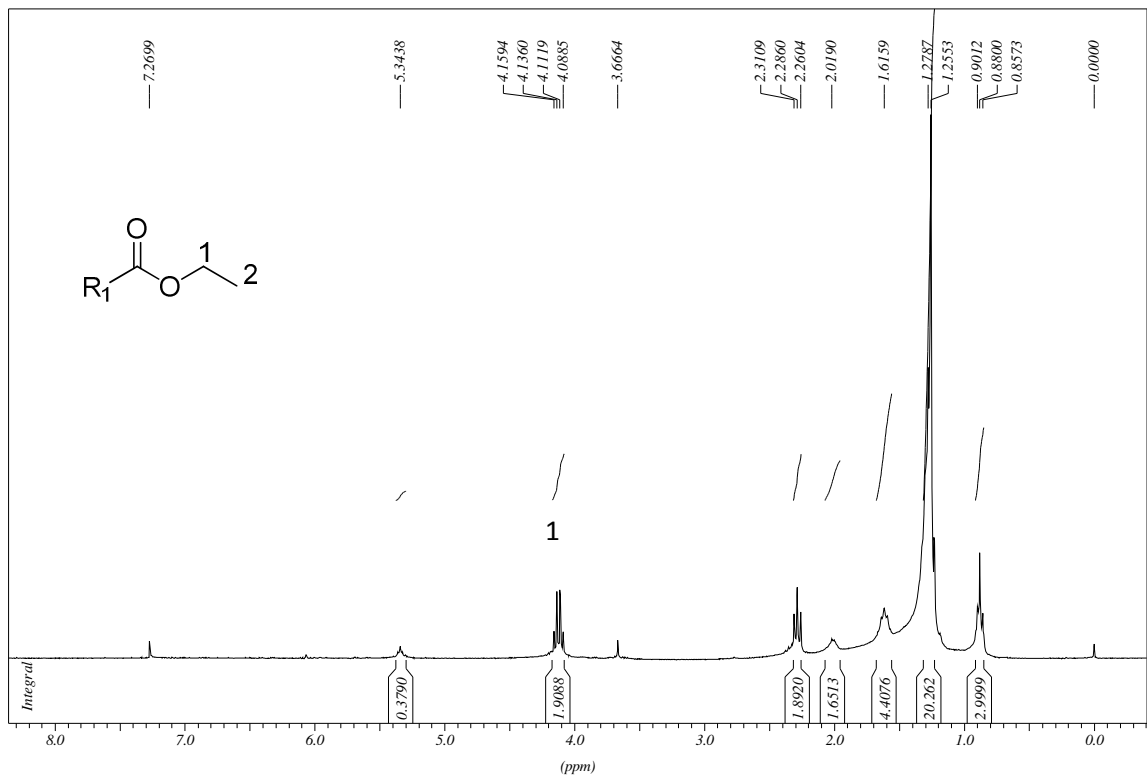


Figura 1.10. Espectro de RMN de ^1H dos ésteres etílicos derivados do óleo de babaçu (CDCl_3 , 300MHz).

Pelo espectro de RMN ^{13}C (Figura 1.11), também podemos confirmar a formação dos ésteres, pela presença de sinal em $\delta 60,3$ característico do carbono metilênico da porção etanólica, e a ausência dos sinais entre $\delta 62,3$ - $69,1$ referentes aos carbonos da porção glicerol do triglicerídeo.

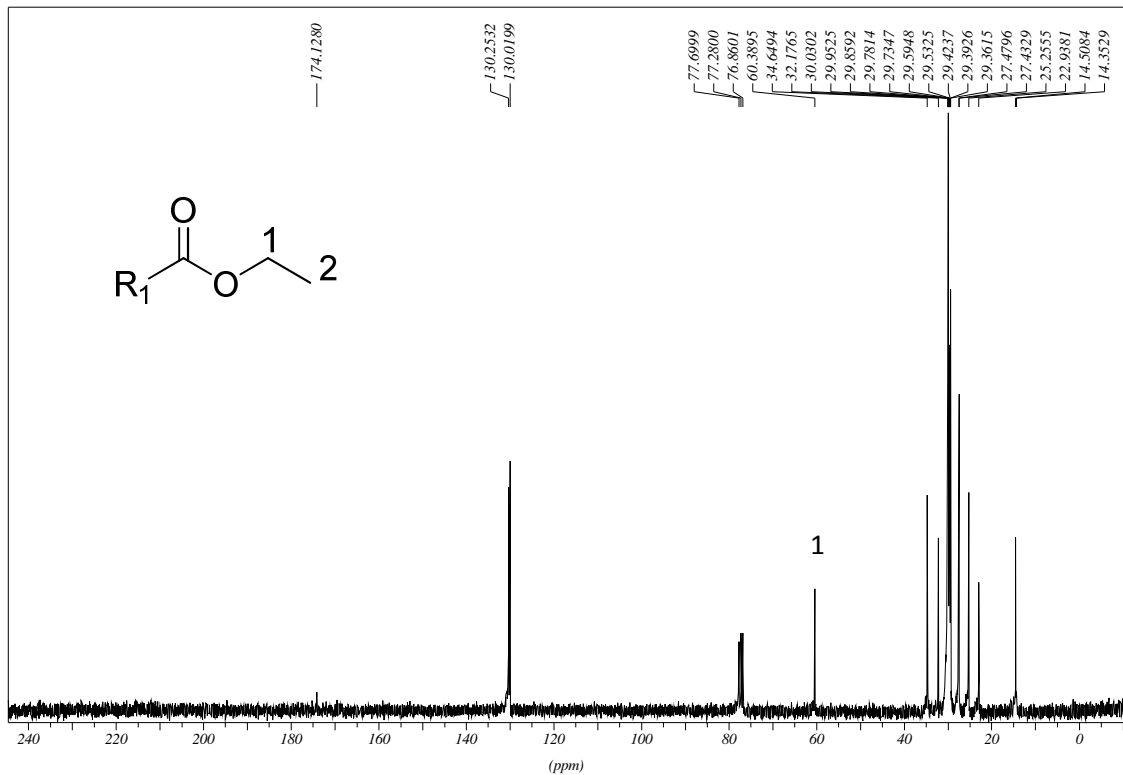


Figura 1.11. Espectro de RMN de ^{13}C dos ésteres etílicos derivados do óleo de babaçu (CDCl_3 , 75MHz).

A porcentagem de conversão dos óleos em ésteres etílicos (Tabela 1.5) é dada pela relação divisão da área do quarteto referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao oxigênio centrados em δ 4,12, pela área do triplete centrado em δ 2,28 referente hidrogênios metilênicos α carbonila. Como podemos observar na tabela, a menor taxa de conversão foi obtida para o óleo de buriti. Este fato deve-se a alta concentração de ácidos graxos livres que consomem o catalisador, levando a formação de sabões e géis.

Tabela 1.5. Taxa de conversão X rendimento de obtenção dos ésteres etílicos.

Óleo	Taxa de conversão (%)	Rendimento (%)
Soja	93	90
Pequi	77	70
Buriti	74	70
Babaçu	100	92

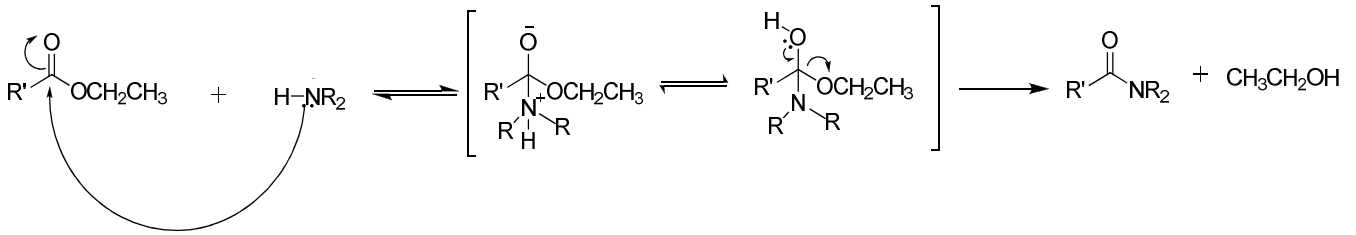
As reações de transesterificação também foram realizadas utilizando irradiação de microondas ($P=80W$, $40^{\circ}C$), usando o mesmo solvente e o mesmo catalisador. A vantagem da utilização de microondas na etapa de transesterificação foi a redução no tempo de reação de 2h para 10 minutos, visto que as taxas de conversão e os rendimentos foram muito próximos, quando comparados ao aquecimento convencional.

A irradiação de microondas é a radiação eletromagnética localizada entre a radiação de infra-vermelho e a radio frequência (300 GHz a 300 MHz). O aquecimento de microondas é dependente da habilidade de alguns líquidos e sólidos absorverem e transformarem a energia eletromagnética em calor (BOGDAL, 2005), através da rotação de dipolo de moléculas ou íons que provocam oscilações e choques resultando na formação dos produtos. O aquecimento de misturas por microondas não ocorre de modo igual, uma vez que diferentes substâncias químicas têm diferentes capacidades de aquecimento. Deste modo podem ocorrer diferenças térmicas ao longo de todo o volume de mistura.

As microondas além de serem responsáveis pela variação térmica de uma substância ao longo do seu volume, possibilitam a ocorrência de reações sem solventes, mais limpas, com maiores rendimentos, maiores velocidades de reação, conseqüentemente menor consumo de energia e diminuição dos custos. O aumento de velocidade pode vir do superaquecimento de solventes orgânicos que quando aquecidos por microondas atingem temperaturas maiores sem que haja ebulição. Este fato poderia levar a aumentos de 10 a 50 vezes na velocidade da reação (SANSEVERINO, 2002).

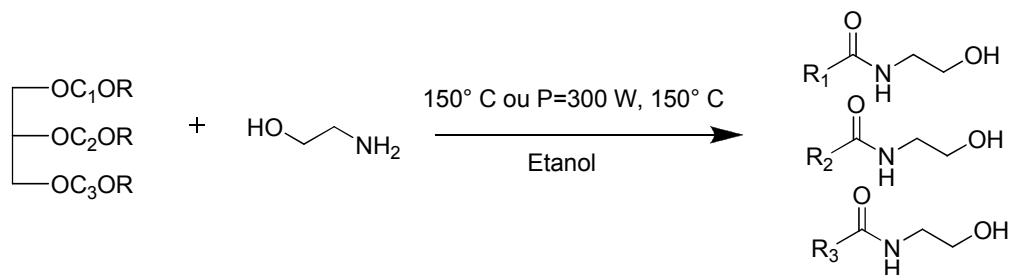
1.4.5.2. Aminólise

Na segunda etapa de reação é feita a aminólise dos ésteres etílicos para formação das amidas derivadas da monoetanolamina e da dietanolamina, segundo o mecanismo da reação aminólise apresentado no Esquema 1.6 abaixo.



Esquema 1.6. Mecanismo da reação de aminólise dos ésteres etílicos.

A aminólise dos ésteres etílicos do óleo de soja foi realizada sem catalisador a 150°C, utilizando como solvente o etanol. O rendimento global do processo em duas etapas foi de 65%, e por aminólise direta 72%. Portanto, as amidas derivadas dos outros óleos foram sintetizadas por aminólise direta (Esquema 1.7; THABUIS *et al.*, 2008b).



Esquema 1.7. Aminólise direta do óleo com a monoetanolamina.

1.4.5.3. Síntese das amidas por aminólise direta.

A aminólise direta de ésteres com aminas é uma metodologia atraente por sua simplicidade e baixo custo, mas esta transformação normalmente tem conversão incompleta e longos tempos de reação. Como resultado, vários métodos têm sido relatados para efetuar esta transformação com um rendimento elevado e com tempos de reação relativamente curtos.

Para a síntese das amidas via aminólise direta, foram utilizados dois procedimentos diferentes, o primeiro utilizando aquecimento convencional (150°C) e outro utilizando irradiação de microondas (P=300 W, 150°C), ambos sem catalisador. Comparando as duas metodologias (Tabelas 1.6 e 1.7) observou-se que a utilização da irradiação de microondas diminuiu o tempo de reação (7 - 10 dias para horas) e em geral, levou a rendimentos moderadamente maiores, comprovando sua eficiência para tal reação.

Tabela 1.6. Dados comparativos das reações em microondas e em aquecimento convencional para as amidas derivadas da monoetanolamina.

Óleo	Rendimento Aquecimento (%)	Tempo de reação Aquecimento (Dias)	Rendimento Microondas (%)	Tempo de reação Microondas (h)
Soja	72	7	71	2
Pequi	63	10	59	2
Buriti	60	9	76	2
Babaçu	65	9	79	2

Tabela 1.7. Dados comparativos das reações em microondas e em aquecimento convencional para as amidas derivadas da dietanolamina.

Óleo	Rendimento Aquecimento (%)	Tempo de reação Aquecimento (Dias)	Rendimento Microondas (%)	Tempo de reação Microondas (h)
Soja	71	8	70	2,5 h
Pequi	63	10	78	2,5 h
Buriti	61	9	70	2,5 h
Babaçu	62	9	83	2,5 h

A nucleofilicidade das aminas se origina do par de elétrons não compartilhado do nitrogênio, sendo que quanto maior a disponibilidade desse par eletrônico, maior a nucleofilicidade da amina. Assim, observa-se que os tempos reacionais de formação das dietanolamidas (2,5 h) são superiores aos de formação das monoetanolamidas (2h), este fato está intimamente ligado a menor nucleofilicidade da dietanolamina. Devido ao seu maior impedimento estérico, o par eletrônico do nitrogênio fica menos disponível para ataque nucleofílico, fazendo com que as velocidades de formação dessas dietanolamidas sejam menores, o que requer maiores tempos reacionais. Além disso, a dietanolamina apresenta um efeito adicional que também diminui sua nucleofilicidade quando comparada com a

monoetanolamina, o efeito retirador de elétrons adicional causado pelo outro grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Apesar disso, os rendimentos obtidos para as dietanolamidas foram muito próximos aos obtidos para as monoetanolamidas.

Para comprovar a formação das amidas e caracterizá-las, as reações foram feitas em duplicada e apenas uma delas foi purificada utilizando de coluna cromatográfica em fase estacionária de sílica e gradientes de hexano: acetona como eluente. A outra reação teve o solvente evaporado e a mistura obtida foi armazenada para os testes. Pela similaridade estrutural das misturas de amidas obtidas serão apresentados os espectros de na região do IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C apenas para as amidas derivadas do óleo de babaçu.

A formação das amidas é evidenciada no infravermelho (Figura 1.12) pela presença da banda em 1643 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ característico de amida, visto que nos óleos a frequência de estiramento de $\text{C}=\text{O}$ de éster aparece deslocado para maiores números de onda (1745 cm^{-1}). Além da banda referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, observam-se também bandas em: 3298 cm^{-1} referentes ao estiramento $\text{O}-\text{H}$ e $\text{N}-\text{H}$, em 2920 e 2850 cm^{-1} referentes ao estiramento $\text{C}-\text{H}$ assimétrico e simétrico respectivamente, em 1553 referente a deformação angular $\text{N}-\text{H}$ em interação com o estiramento $\text{O}=\text{C}-\text{N}$, em 1201 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{O}$ de amida e em 1058 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{N}$.

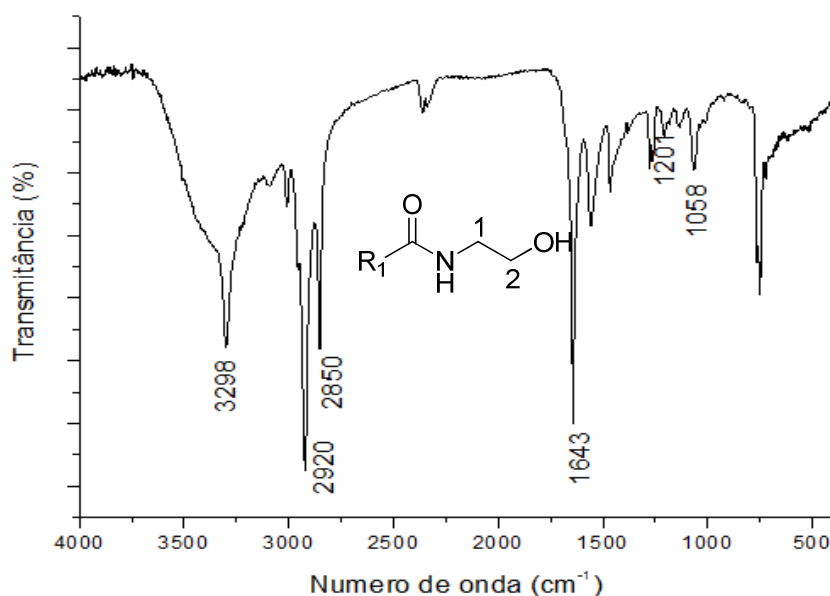


Figura 1.12. Espectro na região do infravermelho das amidas derivadas do óleo de Babaçu com a monoetanolamina (KBr 1%).

O espectro de RMN de ^1H das misturas de amidas derivadas do óleo de Babaçu (Figura 1.13) com a monoetanolamina apresenta um quarteto ($J= 5$ Hz) centrado em δ 3,41 referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-N}$) do carbono ligado ao nitrogênio da porção aminoálcool e um triplete centrado em δ 3,71 ($J= 5$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-O}$) do carbono ligado ao oxigênio, desta mesma porção. Além disso, o sinal em δ 6,18, um sinal largo referente ao N-H é observado no espectro. Já os sinais entre δ 4,11 - 4,32 referentes aos hidrogênios metilênicos do glicerol estão ausentes.

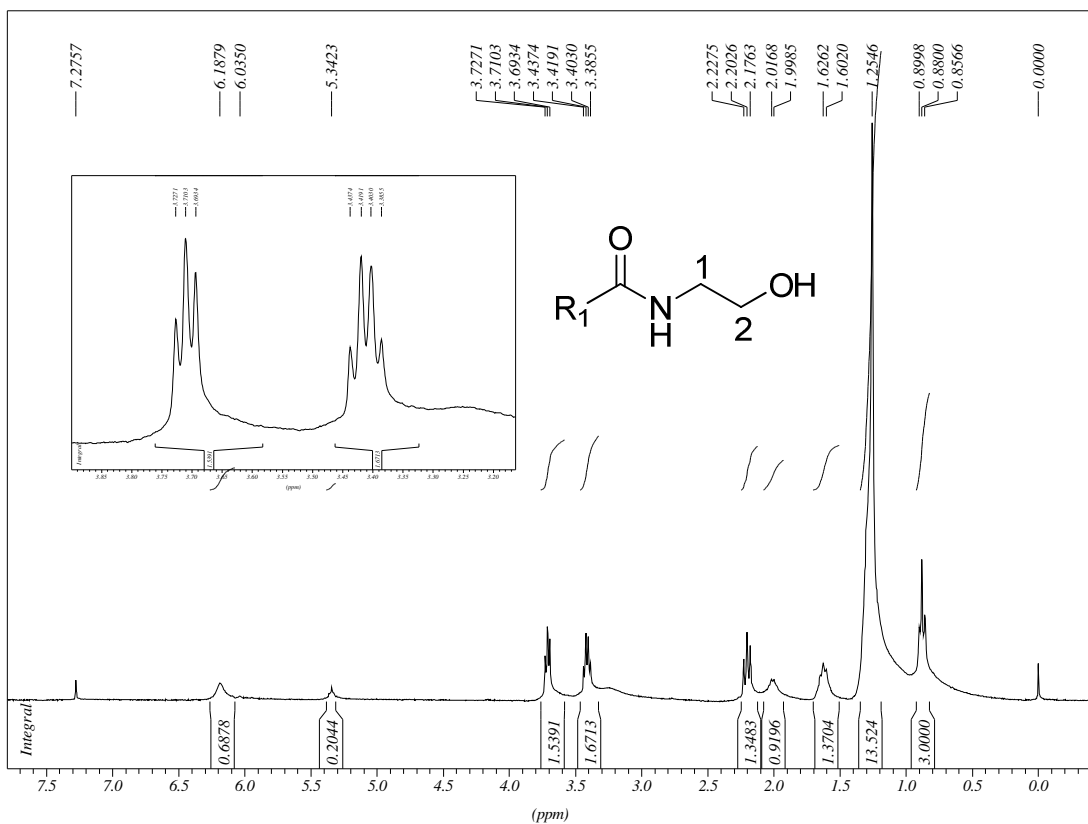


Figura 1.13. Espectro de RMN de ^1H das amidas derivadas do óleo de babaçu com a monoetanolamina (CDCl_3 , 300 MHz).

Por meio do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.14), também é possível confirmar a formação das amidas. São observados sinais em δ 62,5 e 42,6 referentes aos carbonos metilênicos da porção aminoálcool ($\text{CH}_2\text{-O}$) e ($\text{CH}_2\text{-N}$)

respectivamente. Os sinais em δ 69,1 e 62,3 referentes aos carbonos do glicerol estão ausentes.

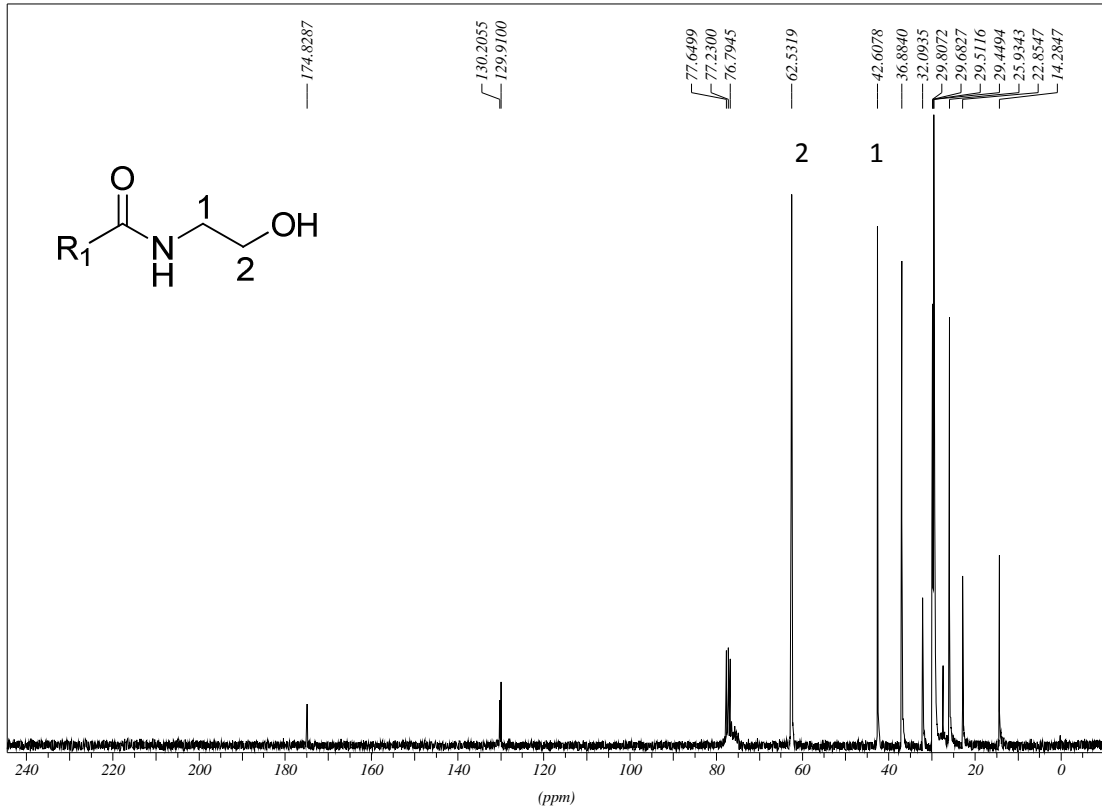


Figura 1.14. Espectro de RMN de ^{13}C das amidas derivadas do óleo de babaçu com a monoetanolamina (CDCl_3 , 75MHz).

No espectro na região do infravermelho das amidas derivadas do óleo de babaçu com a dietanolamina (Figura 1.15), observam-se bandas: em 3370 cm^{-1} (larga) referente ao estiramento O-H em ligação de hidrogênio, em 2927 e 2852 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H assimétrico e simétrico respectivamente, em 1614 cm^{-1} referente ao estiramento C=O de amida, em 1207 cm^{-1} referente ao estiramento C-O de amida e em 1060 cm^{-1} referente ao estiramento C-N.

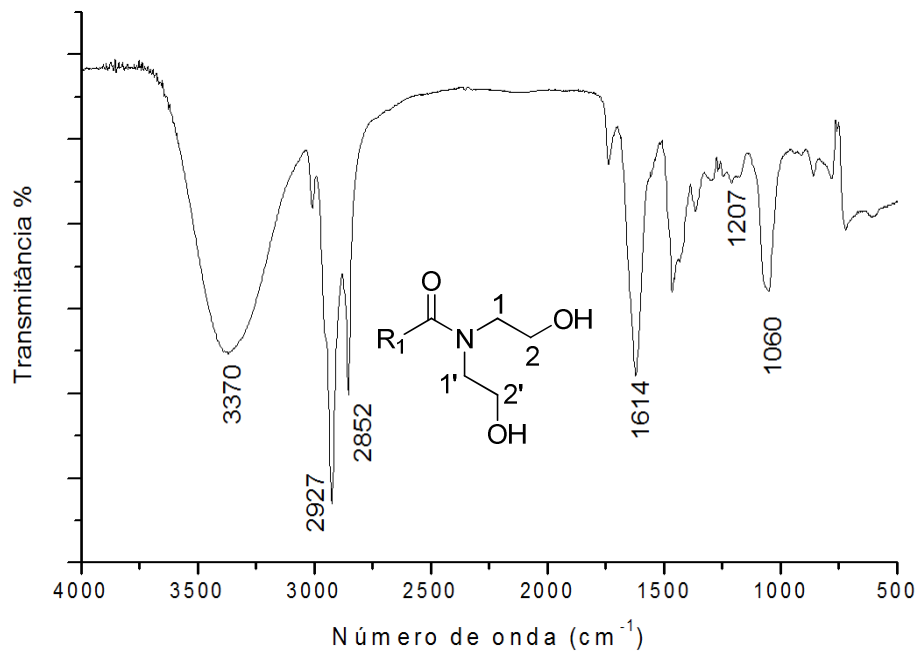


Figura 1.15. Espectro na região do infravermelho das amidas derivadas do óleo de babaçu com a dietanolamina (KBr 1%).

A formação das dietanolamidas derivadas do óleo de babaçu (Figura 1.16), também é evidenciada pelo espectro de RMN de ^1H . Os sinais entre δ 4,11 - 4,32 referentes aos hidrogênios metilênicos do glicerol estão ausentes. Entretanto, são observados dois tripletos ($J= 5$ Hz) centrados em δ 3,49 e δ 3,54 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao nitrogênio ($\text{CH}_2\text{-N}$; 1 e 1'), e outros dois tripletos centrados em δ 3,76 e δ 3,82 ($J= 5\text{Hz}$) referentes aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao oxigênio ($\text{CH}_2\text{-O}$; 2 e 2') respectivamente.

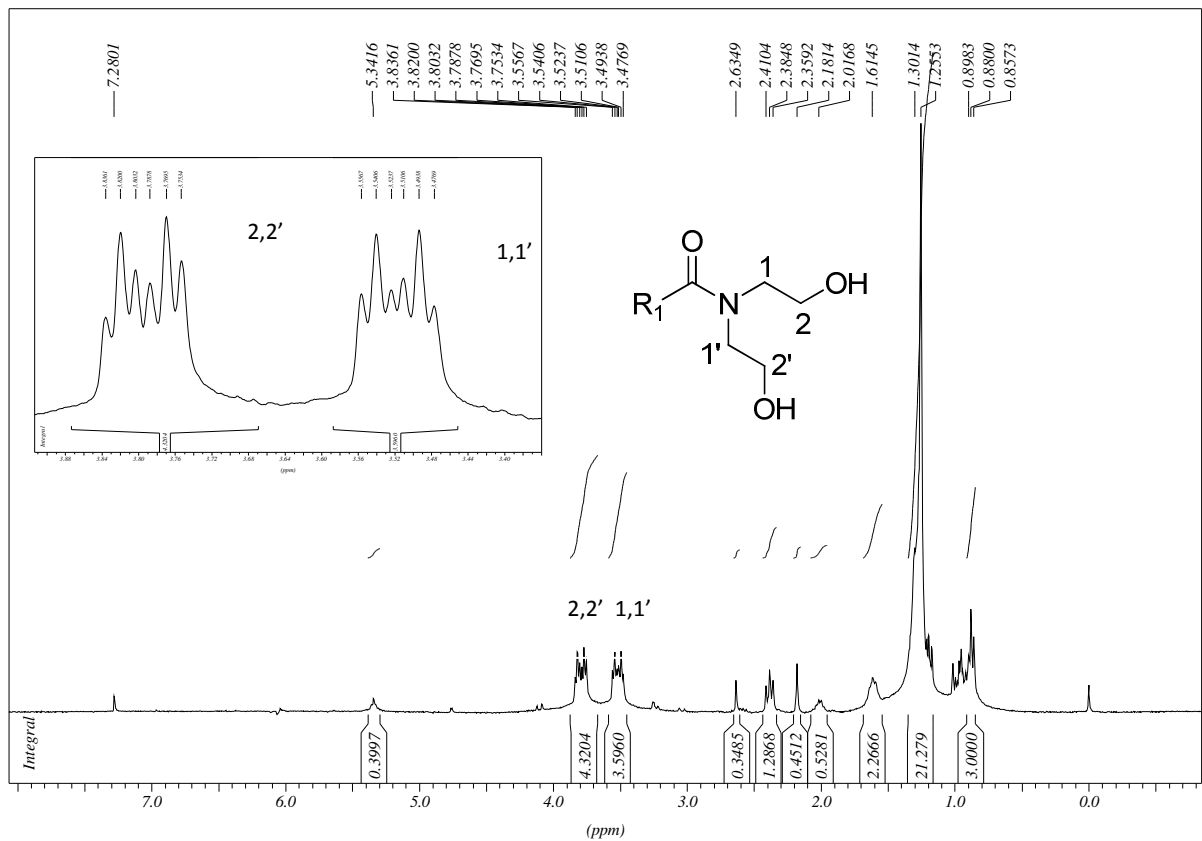


Figura 1.16. Espectro de RMN de ^1H das amidas derivadas do óleo de Babaçu com a dietanolamina (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.17), são observados sinais em δ 50,7 e δ 52,4 referentes aos carbonos metilênicos ligados ao nitrogênio ($\text{CH}_2\text{-N}$; 1 e 1'), e sinais em δ 60,9 e δ 61,6 referentes aos carbonos metilênicos ligados ao oxigênio ($\text{CH}_2\text{-O}$; 2 e 2'), ambos da porção aminoálcool. Os sinais em δ 69,1 e 62,3, referentes aos carbonos do glicerol estão ausentes.

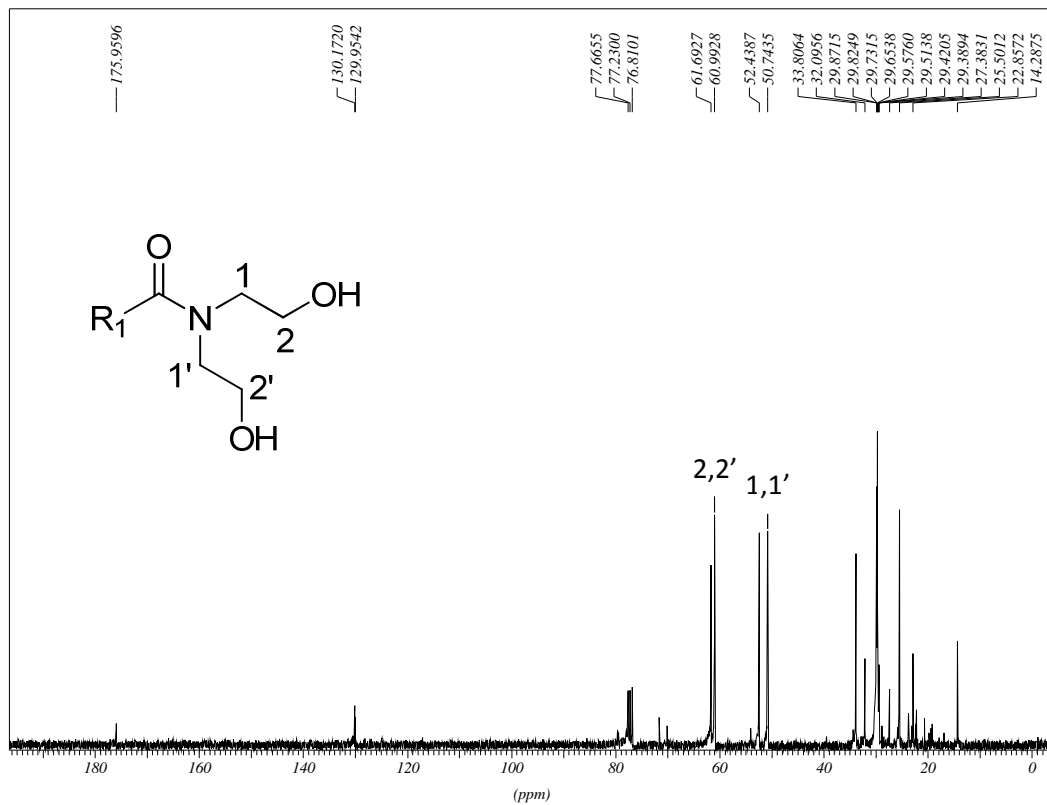


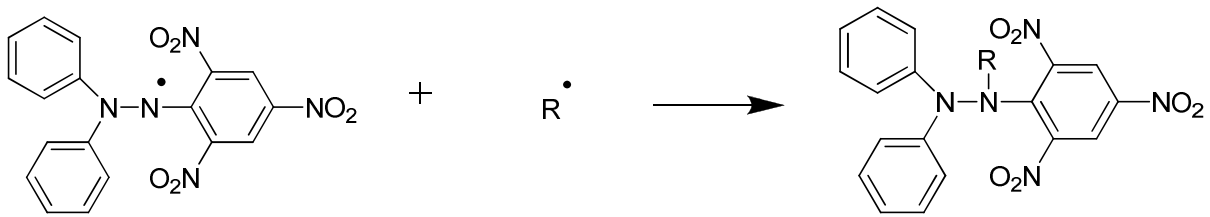
Figura 1.17. Espectro de ^{13}C das amidas derivadas do óleo de babaçu com a dietanolamina (CDCl_3 , 75 MHz).

1.4.6. Atividade antioxidante dos óleos e das misturas contendo amidas

1.4.6.1. Análise qualitativa

O DPPH é um radical livre, estável à temperatura ambiente, que produz uma solução violeta em metanol. É reduzido na presença de uma molécula antioxidante (Equação 3), dando origem a soluções metanólicas incolores. O uso de DPPH fornece uma maneira fácil e rápida para avaliar o potencial antioxidante de compostos puros e misturas (MENSOR *et al.*, 2001). O teste com DPPH é um método bastante conveniente para o *screening* antioxidante de moléculas, uma vez que a reação de redução do DPPH pode ser observada visualmente em uma cromatofolha ou UV-visível. No teste qualitativo aplicam-se as amostras a serem testadas em uma cromatofolha de sílica gel, e após borrifar solução metanólica de DPPH aparecem manchas amarelas ou brancas, evidências da redução do DPPH

(SÁNCHEZ-MORENO, 1998). Este é um ensaio preliminar, verifica-se apenas se o composto tem potencial antioxidante ou não.



Equação 1.3. Redução do DPPH

1.4.6.1.1. Óleos

Como podemos observar na figura a seguir (Figura 1.18) todos os óleos testados apresentaram atividade antioxidante. O padrão utilizado foi o β -caroteno.

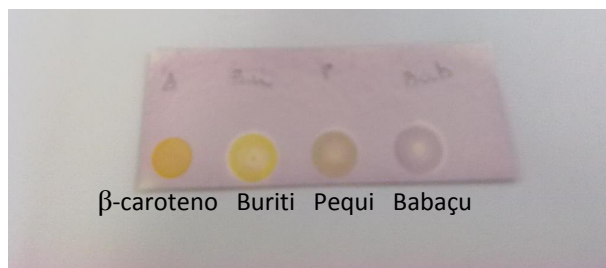


Figura 1.18. Análise antioxidante qualitativa dos óleos.

1.4.6.1.2 Misturas contendo amidas

Para as misturas contendo amidas, também foram realizados os testes qualitativos para verificação preliminar da atividade antioxidante. Como podemos verificar na figura 1.19 e 1.20, no teste qualitativo todas as misturas contendo amidas já mostraram potencial antioxidante.

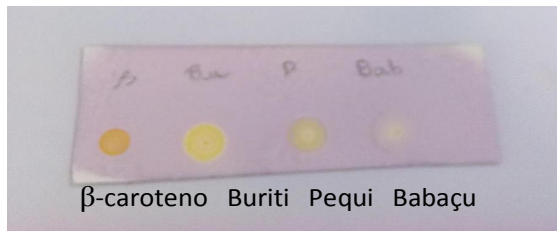


Figura 1.19. Misturas monoetanolamidas.

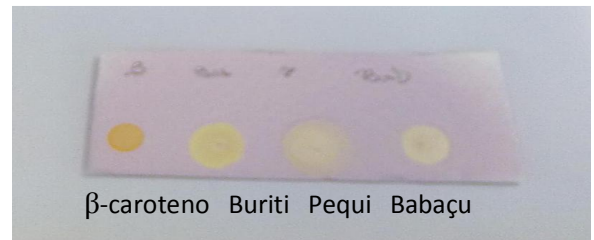


Figura 1.20. Misturas de dietanolamidas.

1.4.6.2. Análise quantitativa

O teste quantitativo utilizando DPPH fundamenta-se na propriedade deste composto apresentar uma forte absorção no espectro visível, no comprimento de onda de 515 nm, caracterizado por uma coloração violeta intensa, devido à presença de elétrons livres. Quando o DPPH é colocado em presença de substâncias capazes de seqüestrar radicais livres, a absorção é inibida, resultando em uma descoloração estequiométrica em relação ao número de elétrons retirados e independente de qualquer atividade enzimática. O percentual de decréscimo na absorbância é medido para cada concentração testada e a capacidade de seqüestrar radicais livres é calculada com base no decréscimo da absorbância observada (LEHUÉDÉ *et al.*, 1999; MATHIESEN *et al.*, 1997).

A partir da equação da curva de calibração do DPPH e dos valores de absorbância para cada concentração testada, foi determinada a porcentagem de inibição do DPPH, que corresponde à quantidade de DPPH consumida. Os valores de absorbância em todas as concentrações testadas foram convertidos em % de inibição do DPPH pela Equação 3:

$$\% \text{ de inibição do DPPH} = \frac{[A_{DPPH} - AA]}{A_{DPPH}} \times 100$$

Equação 1.4

Em que: A = concentração controle da solução de DPPH.

AA = Absorbância da mistura reacional (DPPH + amostra).

A partir dos valores obtidos pela equação 4 e dos valores de concentração final na cubeta, plotou-se um gráfico % de inibição em função da concentração. A partir da

equação da reta foi possível estimar a quantidade de amostra necessária para decrescer a concentração inicial de DPPH em 50% (EC_{50}).

1.4.6.2.1 Óleos

Como pode-se observar na tabela 1.8, o óleo que apresentou maior atividade antioxidante foi o óleo de buriti.

Tabela 1.8. EC_{50} dos óleos de buriti, pequi e babaçu.

Óleo	EC_{50} (mg/mL)
Buriti	7,70 ± 0,62
Pequi	15,54 ± 2,16
Babaçu	70,57 ± 0,43
Padrão Ácido ascórbico	0,04 µg/mL



Figura 1.21. Análise antioxidante quantitativa do óleo de Buriti.

1.4.6.2.2. Misturas contendo amidas

No teste quantitativo para as misturas contendo amidas sintetizadas tanto por aquecimento convencional quanto por irradiação de microondas, observa-se que as

misturas apresentaram valores de EC₅₀ maiores que os valores encontrados para os óleos (Tabela 1.9).

Observa-se ainda que os valores de EC₅₀ para as misturas contendo amidas sintetizadas por irradiação de microondas, em geral são menores, isso indica que a alta temperatura e o tempo prolongado das reações em aquecimento convencional, levaram a uma maior degradação dos compostos que conferiam a atividade antioxidante, do que a irradiação de microondas com aquecimento durante aproximadamente 2 horas.

Tabela 1.9. Dados de EC₅₀ para as misturas contendo amidas sintetizadas por aquecimento convencional e microondas.

Misturas contendo amidas derivadas:		Valores de EC₅₀ (mg/mL) aquecimento	Valores de EC₅₀ (mg/mL) microondas
Óleo	Aminoálcool		
Buriti	Monoetanolamina	8,93 ± 1,46	9,97 ± 0,91
Buriti	Dietanolamina	16,74 ± 0,29	8,43 ± 1,82
Pequi	Monoetanolamina	29,65 ± 1,60	16,71 ± 0,43
Pequi	Dietanolamina	26,22 ± 1,66	35,32 ± 0,68
Babaçu	Monoetanolamina	91,93 ± 0,10	85,05 ± 0,46
Babaçu	Dietanolamina	94,74 ± 0,04	86,13 ± 0,10

Na literatura é possível encontrar estudos de composição dos óleos, e nesses estudos são identificados compostos como carotenoides e polifênóis, compostos esses que conferem aos óleos atividade antioxidante. Assim, com a finalidade de verificar a presença desses compostos e quantificá-los foram realizadas as análises qualitativas (Raman) e quantitativas (UV-vis).

1.4.7. Análise de carotenóides via espectroscopia Raman

A análise de carotenóides nos óleos é de extrema importância, visto que os carotenóides são substâncias naturais com estrutura química composta por ligações duplas conjugadas, que conferem a eles atividade antioxidante.

A espectroscopia Raman está sendo muito utilizada para caracterização dos carotenóides. Isto se deve a observação de bandas características dependentes do tipo de carotenóide predominante na amostra. Devido ao fato desta ser uma técnica não destrutiva e de relativa simplicidade de execução torna-se uma ferramenta muito importante (WITHNALL *et al.*, 2003). Há na literatura diversos trabalhos que investigam a relação entre o valor de energia para o estiramento ν_1 e o número de instaurações conjugadas presentes na cadeia poliênica (WITHNALL *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2010). Assim, as medidas Raman podem contribuir para identificação do carotenóide presente em determinado sistema.

No espectro Raman dos óleos (Figura 1.23) são observadas bandas características de vibrações da cadeia poliênica comum aos carotenóides em aproximadamente: 1515, 1156 e 1009 cm^{-1} , atribuídas aos modos $\nu_1(\text{C}=\text{C})$ e $\nu_2(\text{C}-\text{C})$, $\delta(\text{C}-\text{CH}_3)$ respectivamente. Tais bandas são características de carotenóides com 9 conjugações, sendo assim possível atribuir a presença de β -caroteno (Figura 1.22) nos óleos estudados (WITHNALL *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2010). Outros modos vibracionais são de difícil observação nos espectros dos óleos, devido a sua fraca intensidade.

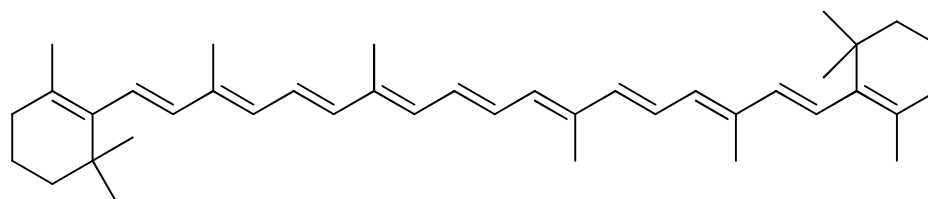


Figura 1.22. Estrutura química do β -caroteno.

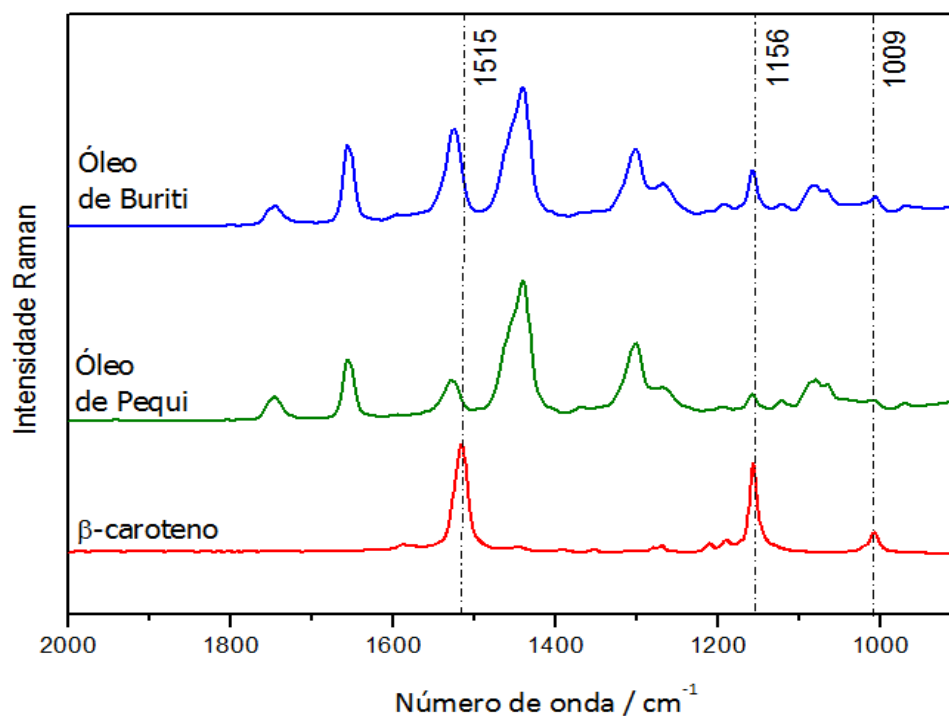


Figura 1.23. Espectros de Raman dos óleos de Pequi, Buriti e β -caroteno.

Apesar da sensibilidade desta técnica espectroscópica, não foi possível verificar a presença de carotenóides no óleo de babaçu. Este fato pode estar associado à interferência da matriz e a baixíssima concentração desses compostos no óleo.

1.4.8. Análise de carotenóides nos óleos via UV-visível

Os espectros de absorção no UV-Visível dos carotenóides têm um perfil característico, devido às transições π - π^* das ligações duplas conjugadas da cadeia poliênica. A região de absorção está entre 400 e 500 nm, com $\lambda_{\text{máx}}$ por volta de 450 nm, e normalmente há a presença de duas bandas menores de cada lado. A posição dos máximos de absorção varia de pigmento para pigmento e é importante para a identificação de cada carotenóide (HARBONE, 1984). Como observa-se no espectro (Figura 1.24), o β -caroteno apresenta $\lambda_{\text{máx}}$ em 462 nm e duas bandas menores, uma em 433 nm (I) e a outra em 490 nm (II).

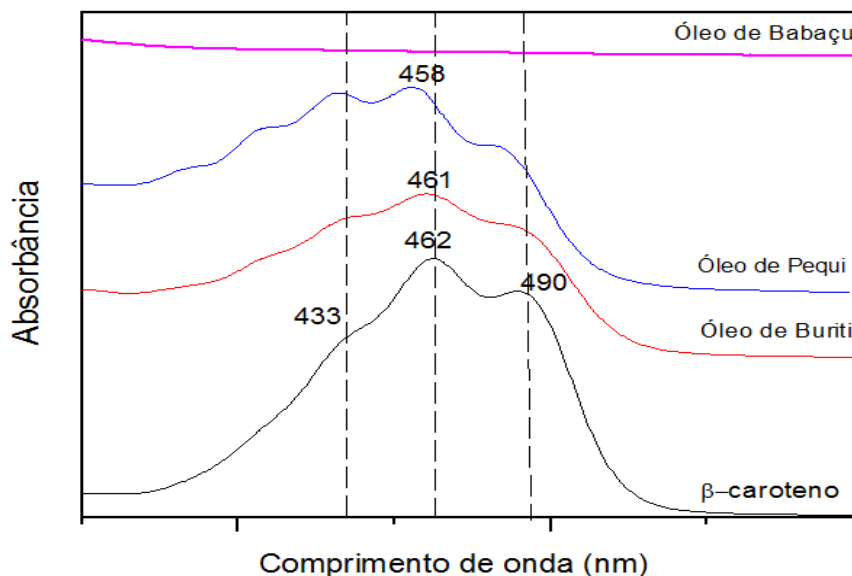


Figura 1.24. Espectros dos óleos sobrepostos com o β -caroteno (CHCl_3).

Por comparação dos espectros dos óleos de Pequi ($\lambda_{\text{máx}}$ 458 nm, 433 nm (I), 487 nm (II)) e Buriti ($\lambda_{\text{máx}}$ 461 nm, 433 nm (I), 490 nm (II)), com o espectro do β -caroteno foi possível notar grande similaridade e confirmar então, a presença deste nessas amostras. Já no espectro do óleo de babaçu não observamos absorção característica de carotenóides. Da mesma forma que no Raman, acredita-se que a interferência da matriz e/ou a baixa concentração dificultaram o aparecimento das bandas.

1.4.9. Quantificação de carotenóides via UV-visível

Os carotenóides apresentam regiões de absorção muito próximas e isso pode influenciar quando são mensurados pelo método da absorvidade molar ou extinção molar. Muitos dos dados sobre carotenóides são obtidos por meio de mensurações quantitativas contra curvas analíticas de β -caroteno, feitas por espectroscopia na região do UV-visível, isso implica que extratos ricos em β -caroteno apresentem altas concentrações de “carotenóides totais” (SCOTT, 1992). Assim, a quantificação foi realizada pelo método de padrão externo, utilizando β -caroteno como referência (ZERAİK; YARIWAKE, 2008). Os resultados obtidos para os óleos são apresentados na tabela 1.10.

Tabela 1.10. Carotenóides totais expresso em β -caroteno.

Óleo	Carotenóides ($\mu\text{g/g}$)
Buriti	692,98 \pm 6,87
Pequi	274,94 \pm 3,43
Babaçu	19,83 \pm 0,56

Os resultados obtidos para os óleos de buriti e pequi não são surpreendentes, sabe-se que o óleo de buriti é rico em tocoferóis e carotenóides (SILVA *et al.*, 2009) e a polpa do pequi contém carotenóides, em especial o β - caroteno e a zeaxantina, poderosos antioxidantes (AZEVEDO-MELEIRO; RODRIGUEZ-AMAYA, 2004).

O grupo de pesquisa de García-Quirós (2003) determinou a concentração de carotenóides em relação ao óleo de uma outra espécie de buriti (*Mauritia vinifera*), e o valor determinado foi de 1706 $\mu\text{g/g}$, superior ao valor encontrado nesse trabalho de 692,98 $\mu\text{g/g}$. Sabe-se que diferenças qualitativas e, especialmente quantitativas existem como resultado de fatores como: estado de maturação do fruto de onde foi extraído o óleo, clima/localização geográfica, estação do ano, condições de plantio, manuseio pós-colheita, processamento e condições de estocagem (RODRIGUEZ-AMAYA, 1993).

Vilela e colaboradores (1996) determinaram a concentração de carotenóides em relação a polpa, de pequis da espécie *Caryocar brasiliense*, provenientes de diferentes regiões de Minas Gerais. A concentração esteve entre 82 e 157,5 $\mu\text{g/g}$, valor inferior ao encontrado neste trabalho para o óleo da polpa do pequi. Não foram encontrados dados que expressem a quantidade de carotenóides em relação ao babaçu. Entretanto, em relação à coloração do óleo, esperava-se que a concentração de carotenóides fosse muito pequena, ou que nem houvesse, visto que no espectro de UV-visível não houve absorção característica dessa classe de compostos.

Esses resultados explicam os valores de EC_{50} obtidos para os óleos, sendo que há uma proporcionalidade entre a atividade antioxidante e a quantidade de carotenóides presentes nos óleos (Tabela 1.11).

Tabela 1.11. EC₅₀ dos óleos de Buriti, Pequi e B abaçu.

Óleo	Carotenóides (µg/g)	EC ₅₀ (mg/mL)
Buriti	692,98 ± 6,87	7,70 ± 0,62
Pequi	274,94 ± 3,43	15,54 ± 2,16
Babaçu	19,83 ± 0,56	70,57 ± 0,43

Para as misturas contendo amidas (Tabela 1.12), observa-se que os valores de EC₅₀ foram maiores que os resultados obtidos para os óleos. Rodriguez-Amaya (2001) e Goodwin (1976) relatam que a oxidação é o principal mecanismo de degradação dos carotenóides. Esse processo de oxidação é acelerado pela luz, calor, presença de ácidos graxos insaturados, peróxidos, metais como ferro, cobre e manganês, e exposição a solventes orgânicos e algumas enzimas. Os principais derivados da degradação de carotenóides (epoxicarotenóides, apocarotenóides e compostos voláteis), têm sua atividade pró-vitamínica A e antioxidante reduzida. Estes derivados também são formados na etapa de refino de óleos vegetais, onde ocorrem processos de desacidificação, branqueamento e desodorização (OUYANG *et al*, 1980; RODRIGUEZ; RODRIGUEZ-AMAYA, 2007; UENOJO *et al*, 2007).

Tabela 1.12. Dados de EC₅₀ para as misturas contendo amidas sintetizadas por aquecimento convencional e microondas.

Misturas contendo amidas derivadas:		Valores de EC ₅₀ (mg/mL) aquecimento	Valores de EC ₅₀ (mg/mL) microondas
Óleo	Aminoálcool		
Buriti	Monoetanolamina	8,93 ± 1,46	9,97 ± 0,91
Buriti	Dietanolamina	16,74 ± 0,29	8,43 ± 1,82
Pequi	Monoetanolamina	29,65 ± 1,60	16,71 ± 0,43
Pequi	Dietanolamina	26,22 ± 1,66	35,32 ± 0,68
Babaçu	Monoetanolamina	91,93 ± 0,10	85,05 ± 0,46
Babaçu	Dietanolamina	94,74 ± 0,04	86,13 ± 0,10

1.4.10. Quantificação de polifenóis

Compostos fenólicos são substâncias amplamente distribuídas na natureza, sendo que mais de 8000 compostos fenólicos já foram detectados em plantas. Assim, esse grande grupo faz parte dos constituintes de uma variedade de vegetais, frutas e produtos industrializados. Esses compostos atuam como antioxidantes, pela sua habilidade em doar hidrogênio ou elétrons, e também pelos seus radicais intermediários estáveis, que impedem a oxidação de vários ingredientes do alimento, particularmente de lipídios (BRAND-WILLIAMS *et al.*, 1995).

A quantificação espectrométrica de compostos fenólicos é realizada por meio de uma variedade de técnicas, todavia, a que utiliza o reagente de Folin-Ciocalteu figura entre as mais extensivamente utilizadas, visto sua simplicidade e custo. Esta metodologia utiliza ácido gálico para construção da curva analítica padrão, e desta forma a concentração de polifenóis total é expressa em μg de EAG (equivalentes de ácido gálico) por grama de amostra (SINGLETON *et al.*, 1999). A tabela 1.13 apresenta os resultados obtidos na determinação da concentração de polifenóis totais para os óleos em estudo.

Tabela 1.13. Concentração de polifenóis totais dos óleos expresso em equivalentes de ácido gálico (EAG).

Óleo	Concentração de polifenóis (μg de EAG/g)
Buriti	309,94 \pm 2,98
Pequi	229,13 \pm 1,65
Babaçu	288,04 \pm 1,55

Pelos dados apresentados na tabela 10, observa-se que o óleo de Buriti é o que apresenta maior concentração de polifenóis totais dentre os óleos em estudo, seguido pelo óleo de babaçu e por último pelo óleo de pequi.

Como a concentração de polifenóis nas amostras dos óleos tem valores bem próximos, a diferenciação das atividades antioxidantes, deve-se principalmente a diferença na concentração dos carotenoides.

1.4.11. Testes microbiológicos

A atividade antibacteriana foi avaliada através do método da difusão em Agar. Esse método consiste na confecção de vários poços em um meio de cultura sólido apropriado, contido numa placa de Petri, previamente inoculado com uma das bactérias abaixo citadas. Durante o período de incubação a uma temperatura de 37 °C aproximadamente, o agente antimicrobiano (composto a ser testado) sofre difusão do poço para o meio sólido. O halo de inibição é então formado onde não há o crescimento de colônias de bactérias (Figura 1.25).



Figura 1.25. Halo de inibição contra cepas da bactéria *Escherichia coli*.

Nos testes antibacterianos foram utilizadas bactérias representativas Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermides*) e Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), sendo que a importância clínica dessas bactérias será abordada de forma geral no capítulo 2. A atividade foi representada pelo diâmetro do halo de inibição após o cultivo da bactéria na presença dos óleos e das misturas contendo amidas. Esse teste não inclui a diferenciação entre atividade bactericida e bacteriostática, entretanto os resultados podem sugerir pelo menos uma atividade bacteriostática.

1.4.11.1. Óleos

Os resultados mostram que o óleo de pequi foi o único que apresentou atividade antibacteriana contra uma cepa de bactéria (a 5mg/mL), a *P. aeruginosa* (Halo 7mm).

Costa e colaboradores (2010) mostraram que o óleo obtido a partir de *Caryocar coriaceum*, outra espécie do gênero *Caryocar* L., mostrou atividade contra *P.*

aeruginosa, *S. aureus* e *S. choleraesuis* nas concentrações de 1,25% (COSTA *et al.*, 2010). Os outros óleos analisados neste estudo foram inócuos frente as bactérias testadas.

1.4.11.2. Misturas contendo amidas

Como pode-se observar nas tabelas 1.14 e 1.15, misturas contendo amidas derivadas da dietanolamina se mostraram mais ativas que as derivadas da monoetanolamina.

Tabela 1.14. Resultados dos testes antimicrobianos das misturas contendo amidas sintetizadas por aquecimento convencional - Halo expresso em diâmetro (mm).

Misturas contendo amidas derivadas:		Bactérias			
Óleo	Aminoálcool	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermides</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Pequi	Monoetanolamina	6	6	0,0	0,0
Pequi	Dietanolamina	0,0	0,0	7	0,0
Babaçu	Monoetanolamina	0,0	0,0	0,0	9
Babaçu	Dietanolamina	14	11	9	0,0
Buriti	Monoetanolamina	0,0	0,0	0,0	0,0
Buriti	Dietanolamina	0,0	0,0	7	0,0
Cloranfenicol		42	48	50	24

Tabela 1.15. Resultados dos testes antimicrobianos das misturas contendo amidas sintetizadas por irradiação de microondas - Halo expresso em diâmetro (mm).

Misturas contendo amidas derivadas:		Bactérias			
Óleo	Aminoálcool	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermides</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Pequi	Monoetanolamina	6	6	0,0	0,0
Pequi	Dietanolamina	8	10	0,0	0,0
Babaçu	Monoetanolamina	0,0	0,0	0,0	0,0
Babaçu	Dietanolamina	14	11	0,0	0,0
Buriti	Monoetanolamina	0,0	0,0	0,0	0,0
Buriti	Dietanolamina	0,0	0,0	0,0	0,0
Cloranfenicol		42	48	50	24

Quando compara-se as amidas sintetizadas por irradiação de microondas e as sintetizadas por aquecimento convencional, não observa-se um padrão de atividade frente às bactérias testadas. Esse fato pode demonstrar que além das amidas, subprodutos diferentes podem ser formados nas diferentes metodologias (aquecimento convencional e microondas), e isso leva a diferença nas atividades das misturas contendo amidas, entretanto os métodos de análise utilizados, não mostraram a presença dos mesmos.

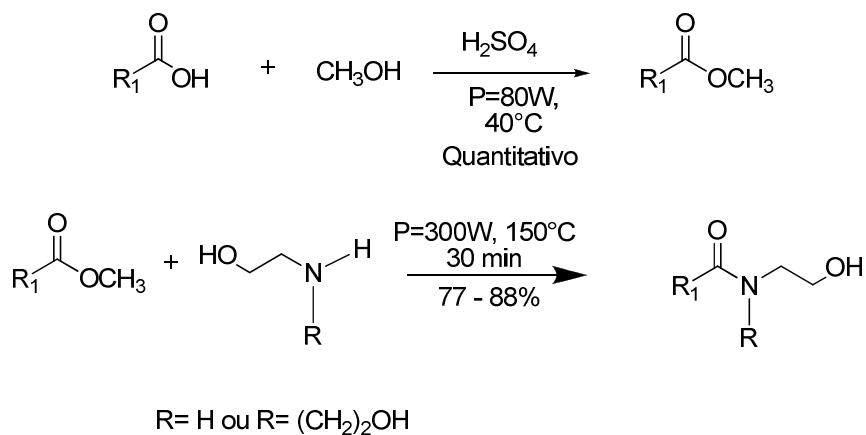
Observa-se ainda, que as misturas contendo amidas derivadas da dietanolamina sintetizadas por aquecimento convencional apresentaram-se mais ativas que as derivadas da monoetanolamina e ainda mostraram-se ativas também contra bactérias gram-negativas. Acredita-se que a presença da porção dietanolamina confere maior poder surfactante às amidas, e conseqüentemente maior atividade antibacteriana. A atividade frente às bactérias Gram-negativas deve-ser ressaltada, pois em geral, os antibióticos são mais efetivos contra bactérias Gram-positivas devido à maior simplicidade de sua parede bacteriana quando comparada as Gram-negativas (GUIMARÃES *et al*, 2010).

As amidas produzidas neste trabalho são surfactantes, e a capacidade lítica dessa classe de compostos é dependente de sua estrutura química, que contém uma parte polar e uma apolar. Dessa forma, um surfactante apresenta afinidade tanto por partes apolares (hidrofóbicas) quanto por partes polares (hidrofílicas), e isto determina o modo de interação dos mesmos com as membranas. Em concentrações mais altas (acima da concentração micelar crítica) os surfactantes desestabilizam as bicamadas lipídicas, levando à formação de micelas-mistas que permitem então, a entrada de água na célula ocasionando à morte do microorganismo (PRETÉ, 2006).

1.4.12. Síntese das amidas graxas puras

A fim de verificar se atividade das misturas era proveniente somente das etanolamidas graxas, foram realizados testes com amidas puras (Figura 1.26) constituintes dos óleos. Essas amidas foram sintetizadas separadamente a partir dos ácidos graxos, por uma reação de esterificação em presença de metanol e ácido

sulfúrico, seguida de aminólise dos ésteres metílicos formados, pela monoetanolamina ou dietanolamina (Esquema 1.7).



Esquema 1.8. Formação das etanolamidas graxas.

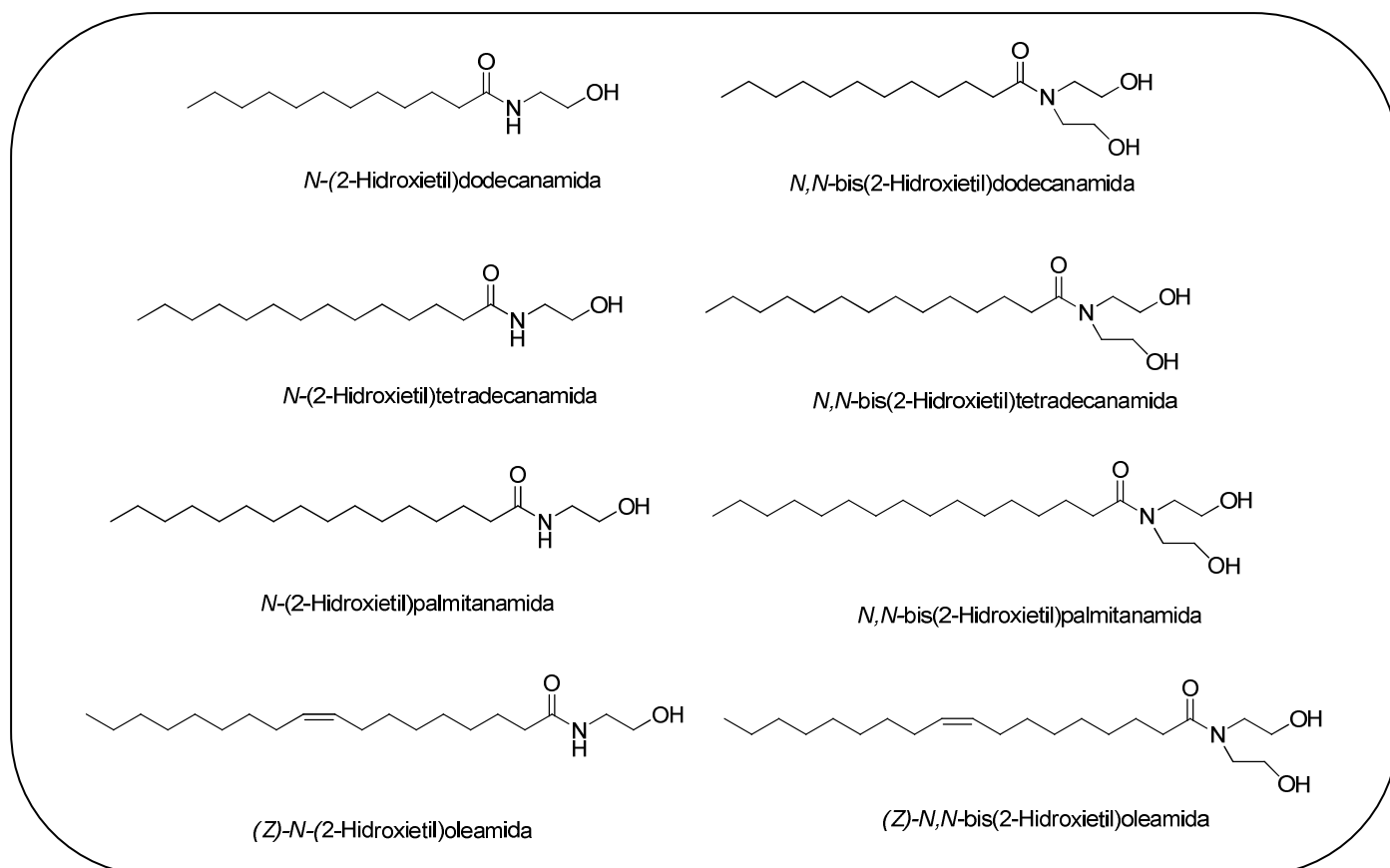


Figura 1.26. Amidas graxas sintetizadas.

Pela comparação dos resultados dos halos de inibição (Tabela 1.16) das misturas contendo amidas e das amidas puras, observa-se que os resultados desses testes biológicos sugerem que a atividade biológica das misturas é em parte

proveniente das amidas. As misturas de amidas derivadas do óleo de Babaçu são majoritariamente compostas pelas amidas derivadas do ácido láurico que apresentaram atividade em suas formas puras. Já a atividade das misturas contendo amidas derivadas do óleo de Pequi advém em parte da atividade das amidas derivadas do ácido oleico que também apresentou atividade. O óleo de Buriti, apesar de apresentar as amidas derivadas do oleico em sua constituição não apresentou atividade.

Tabela 1.16. Resultados dos testes antimicrobianos das amidas puras.

Composto	<i>S. aureus</i>	<i>S.epidermides</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>N-(2-Hidroxietyl)dodecanamida</i>	-	-	12	-
<i>N,N-bis(2-Hidroxietyl)dodecanamida</i>	14	14	-	-
<i>N-(2-Hidroxietyl)tetradecanamida</i>	-	-	-	-
<i>N,N-bis(2-Hidroxietyl)tetradecanamida</i>	-	12	-	-
<i>N-(2-Hidroxietyl)palmitanamida</i>	-	-	-	-
<i>N,N-bis(2-Hidroxietyl)palmitanamida</i>	-	-	-	-
<i>N-(2-Hidroxietyl)oleamida</i>	14	14	-	-
<i>N,N-bis(2-Hidroxietyl)oleamida</i>	-	-	-	-

1.4.13. Determinação *in vitro* do fator de proteção solar dos óleos (FPS).

A determinação do FPS e a incorporação em fórmulas cosméticas foram realizadas pela professora Dr. Nádia Raposo, da Faculdade de Farmácia da UFJF.

O número de casos de câncer de pele tem aumentado significativamente no Brasil (INCA, 2006), assim, o uso de fotoprotetores é uma necessidade considerada relevante tanto do ponto de vista cosmético como também da saúde pública. Os danos cumulativos causados pelas radiações UVA e UVB associados à sua exposição durante os anos de vida do indivíduo, estão relacionados com o envelhecimento cutâneo e o câncer de pele, tipo mais frequente dentre os casos de câncer.

Uma das tendências do mercado cosmético é o desenvolvimento de produtos com o maior número de componentes de origem natural, especialmente os de origem vegetal, explorando de forma racional a biodiversidade brasileira. A incorporação de ativos naturais em produtos cosméticos tem sido uma prática corrente, pois há um

grande interesse tanto do mercado tanto nacional quanto do internacional pelos mesmos. (FRANQUILINO, 2006).

Alguns óleos vegetais tem sido utilizado popularmente em algumas regiões do país para proteger dos danos do sol, apresentando uma suposta atividade fotoprotetora. Seguindo a tendência da utilização de produtos naturais na produção de cosméticos, várias pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de verificar a ação fotoprotetora de óleos vegetais que podem conter, em sua constituição, carotenoides, flavonoides, taninos, antraquinonas, alcalóides e os polifenóis (FONSECA, 2006).

Dessa forma, fundamentados nos conhecimentos populares e nos estudos recentes realizados com óleos vegetais, optou-se por verificar a eficácia fotoprotetora dos óleos de Buriti, Pequi e Babaçu utilizados nesse trabalho quando incorporados em cremes contendo 10% de cada substância (Figura 1.27).



Figura 1.27. Óleos de Babaçu, Buriti, Pequi respectivamente incorporados ao creme base na concentração de 10%.

Foi determinado pelo método da COLIPA, 2011 (Cosmetics Europe - The Personal Care Association), e os resultados dos valores do Fator de Proteção Solar *in vitro* e *in vivo* estão demonstrados na Tabela 1.17.

Tabela 1.17. Resultados das determinações dos valores de FPS *in vitro*.

Substância	FPS	λ crítico	Razão UVA/UVB
Óleo Babaçu	1 ± 0,0	384	0,76
Óleo Pequi	1 ± 0,1	386	0,68
Óleo de Buriti	1 ± 0,1	386	0,72

Segundo a ANVISA (2012), os produtos de proteção solar utilizados pela população brasileira devem apresentar valor mínimo de FPS igual a 6 e a proteção contra os raios UVA terá que ser de no mínimo 1/3 do valor do FPS declarado. Dessa forma, pela análise dos resultados, os cremes incorporados com os óleos não apresentaram FPS suficiente, para ser utilizado em produtos de proteção solar.

1.4.14. Incorporação em fórmulas cosméticas.

As misturas de dietanolamidas e monoetanolamidas do óleo de Pequi, foram incorporadas em fórmulas cosméticas neutras numa proporção de 2,5% em relação ao creme base. De um modo geral, as amostras apresentaram-se brilhosas, sem grumos, homogêneas, de fácil espalhabilidade, finas e odor característico. Quanto à coloração, as formulações apresentaram cor amarela característica do óleo (Figura 1.28) e em geral, apresentaram alto poder hidratante.

As emulsões cosméticas foram avaliadas quanto à estabilidade térmica por termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA). As condições de análise foram: razão de aquecimento de 10°C/min, fluxo de gás nitrogênio e ar comprimido de 50mL/min, cadinho de alumina, no intervalo de 50 a 900°C. Neste estudo foi utilizado um analisador termogravimétrico, modelo TGA-50 da marca Shimadzu.

Os resultados extraídos das curvas TG/DTA para as formulações sobre o comportamento térmico estão apresentados a seguir (Figura 1.29, Figura 1.30). As formulações apresentaram o mesmo perfil de decomposição nas duas atmosferas utilizadas. De um modo geral, as formulações sofreram duas etapas de degradação. A primeira etapa ocorreu no intervalo de 25 a 200°C, indicando a maior perda de massa relativa à desidratação e eliminação de substâncias voláteis (Δm em torno 90%), essa perda de massa é acompanhada por um evento endotérmico nas curvas DTA, o que corrobora com a desidratação das mesmas. A segunda etapa ocorre entre 200 a

400°C, relativa à degradação das formulações, sendo que a partir deste intervalo, praticamente não se observou variação de massa.

As formulações também foram avaliadas quanto ao crescimento de fungos e bactérias, mas não houve crescimento dos microorganismos.

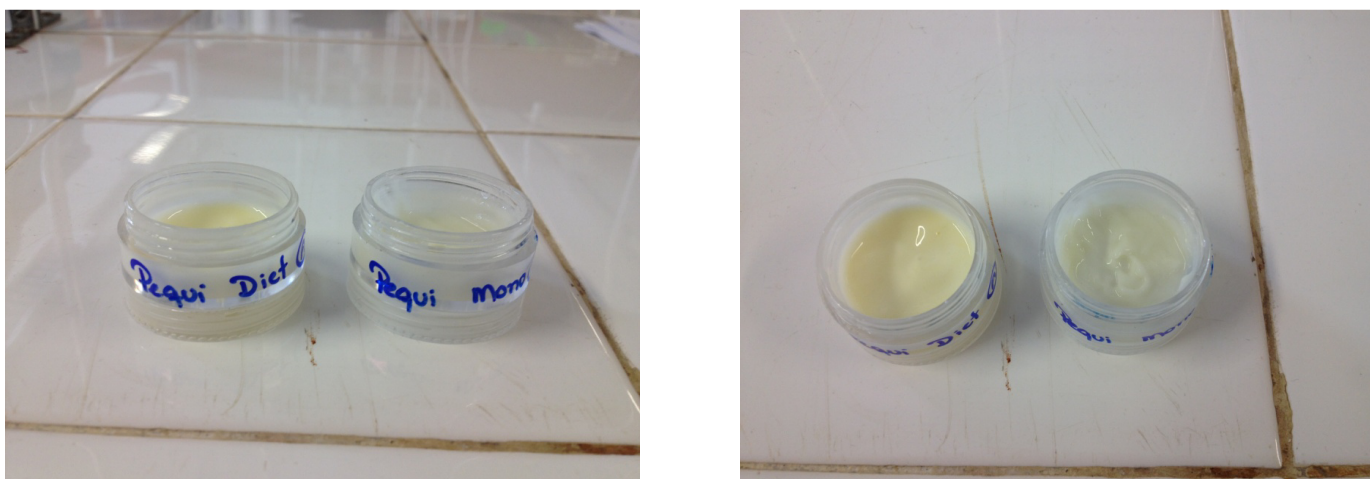


Figura 1.28. Formulações contendo 2,5% das misturas de dietanolamidas e monoetanolamidas sintetizadas a partir do óleo de Pequi.

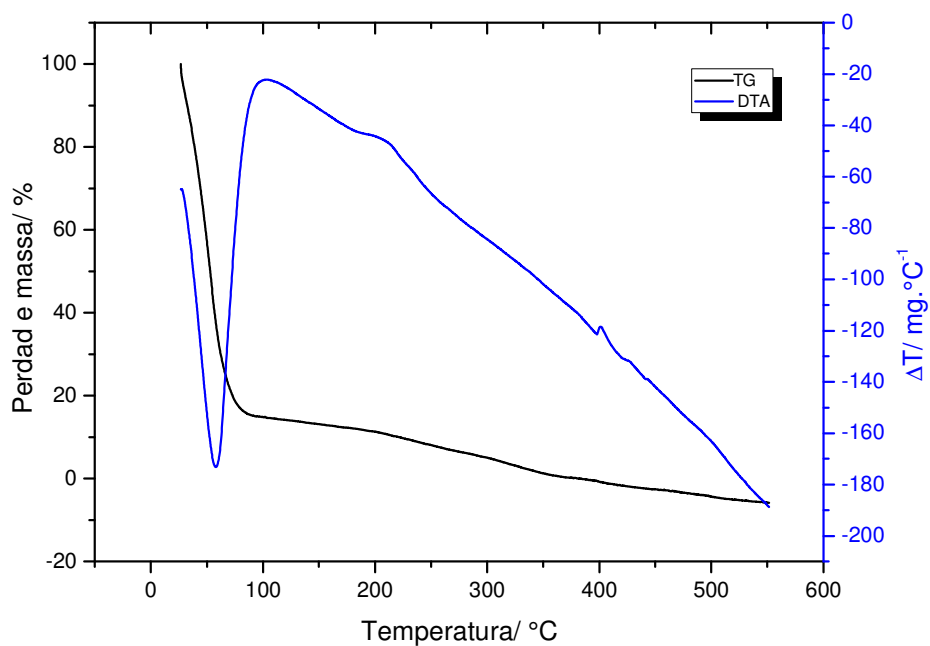


Figura 1.29. Curvas TG/ DTA obtidas a 10°C/ min. sob atmosfera de ar comprimido da mistura de monoetanolamidas do óleo de pequi.

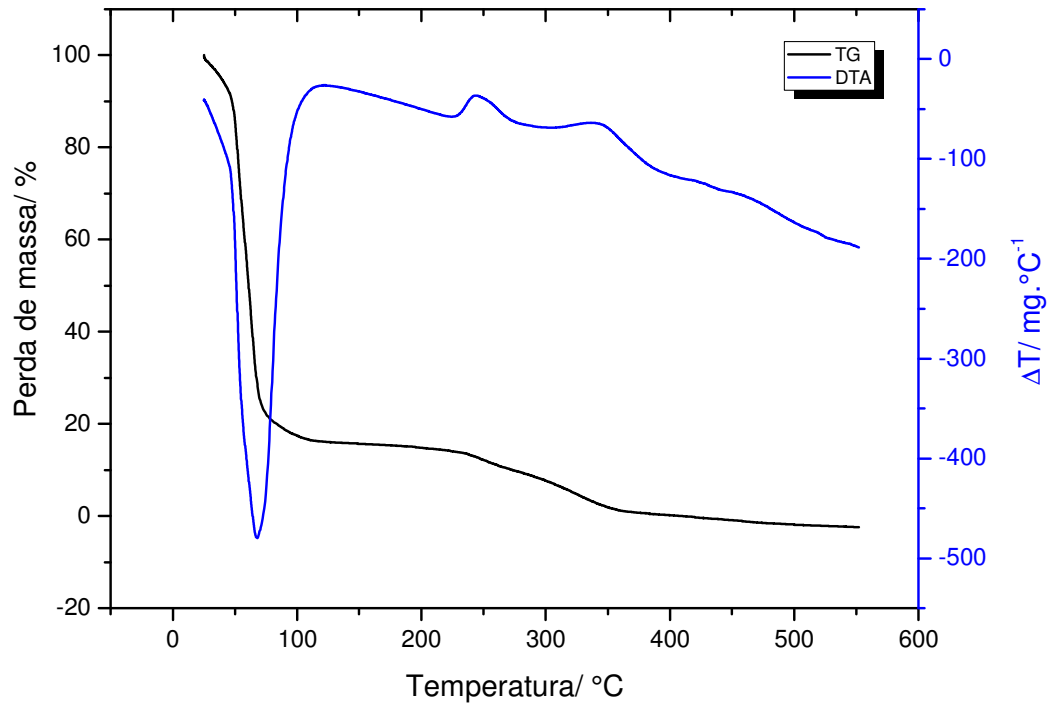


Figura 1.30. Curvas TG/DTA obtidas a $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. sob atmosfera de ar comprimido da mistura de dietanolamidas do óleo de pequi.

1.5. EXPERIMENTAL

1.5.1. Caracterização físico-química dos óleos

1.5.1.1. Índice de acidez

Pesou-se 2 g da amostra em frasco Erlenmeyer de 125 mL. Adicionou-se 25 mL de solução de éter-álcool (2:1) neutra. Adicionou-se duas gotas do indicador fenolftaleína. Titulou-se com solução de hidróxido de sódio 0,1 M ou 0,01 M até o aparecimento da coloração rósea, a qual deveria persistir por 30 segundos.

$$\frac{(v \times f \times M \times 28,2)}{P} = \text{acidez expressa em ácido oléico (m/m)}$$

Equação 1.5

v = volume (mL) de solução de hidróxido de sódio 0,1 M gasto na titulação

f = fator da solução de hidróxido de sódio

P = massa (g) da amostra

1.5.1.2. Índice de saponificação - AOCS Cd 3-25

Inicialmente a amostra foi fundida. Em seguida amostra foi filtrada em papel de filtro para remover impurezas e traços de umidade. Pesou-se entre 4-5 g. Adicionou-se 50 mL da solução alcoólica de KOH. O branco foi preparado e o andamento analítico foi prosseguido simultaneamente com a amostra. Conectou-se então o condensador e a mistura ferveu suavemente até a completa saponificação da amostra (aproximadamente uma hora). Após o resfriamento do frasco, foram adicionados 1 mL do indicador fenolftaleína e titulou-se com a solução de ácido clorídrico 0,5 M até o desaparecimento da cor rósea.

$$\frac{[28,06 \times f \times (B - A)]}{P} = \text{índice de saponificação.}$$

Equação 1.6

A = volume (mL) gasto na titulação da amostra

B = volume (mL) gasto na titulação do branco

f = fator da solução de HCl 0,5 M

P = massa (g) da amostra

1.5.1.3. Índice de Peróxido - AOCS Cd 8-53

Foram pesados 5 g da amostra em um frasco Erlenmeyer de 250 mL. Adicionou-se 30 mL da solução ácido acético-clorofórmio 3:2 e agitou-se até a dissolução da amostra. Em seguida adicionou-se 0,5 mL da solução saturada de KI e deixou-se em repouso ao abrigo da luz por exatamente um minuto. Foram acrescentados então 30 mL de água e titulou-se com solução de tiosulfato de sódio 0,1 N ou 0,01 N, com constante agitação. A titulação prosseguiu até que a coloração amarela quase desapareceu. Adicionou-se 0,5 mL de solução de amido indicadora e continuou-se a titulação até o completo desaparecimento da coloração azul. Foi preparada uma prova em branco, nas mesmas condições e titulada.

$$\frac{[(A - B) \times N \times f \times 1000]}{P} = \text{índice de peróxido por } 1000g \text{ de amostra}$$

Equação 1.7

A = volume gasto na titulação da amostra

B = volume gasto na titulação do branco

N = normalidade da solução de tiosulfato de sódio

f = fator da solução de HCl 0,5 M

P = g de amostra

1.5.1.4. Índice de lodo pelo método de Wijs - AOCS Cd 1 – 25

A amostra foi fundida quando não estava no estado líquido. Pesou-se aproximadamente 0,25 g em frasco Erlenmeyer de 500 mL com tampa e adicionou-se 10 mL de tetracloreto de carbono. Com auxílio de uma bureta transferiu-se, 25 mL de solução de Wijs no frasco Erlenmeyer que continha a amostra. O frasco foi

tampado e agitou-se cuidadosamente. Em seguida, o frasco foi deixado em repouso ao abrigo da luz e a temperatura ambiente, por 30 minutos. Em seguida adicionou-se 10 mL da solução de iodeto de potássio a 15% e 100 mL de água recentemente fervida e fria. Titulou-se com solução tiossulfato de sódio 0,1 M até o aparecimento de uma fraca coloração amarela. Neste momento adicionou-se 1 mL de solução indicadora de amido 1% e a titulação foi continuada até o completo desaparecimento da cor azul. Foi preparada uma prova em branco, nas mesmas condições e titulada.

$$\frac{[(VA - VB) \times M \times 12,68]}{P} = \text{índice de iodo}$$

Equação 1.8

M = molaridade da solução de Na₂S₂O₃

VB = volume (mL) gasto na titulação do branco

VA = volume (mL) gasto na titulação da amostra

P = massa (g) da amostra

1.5.1.5. Umidade

A determinação da umidade e matéria volátil foi realizada levando as amostras à estufa por aquecimento direto a 105°C, e pesando-as de hora em hora até massa constante.

1.5.1.6. Densidade

Inicialmente fundiu-se as amostras que precisaram. Encheu-se o picnômetro, adicionando a amostra cuidadosamente pelas paredes para prevenir a formação de bolhas de ar. Tampou-se e colocou-o em banho-maria na temperatura de 25°C. O conjunto foi conservado imerso na água até atingir a temperatura especificada anteriormente por 30 minutos. Removeu-se então o óleo que tinha escorrido pela lateral do recipiente. O picnomêtro foi então retirado do banho, seco e pesado e a densidade foi calculada.

$$\frac{A - B}{C} = \text{densidade relativa a } 25^{\circ}\text{C}$$

Equação 1.9

A = massa do picnômetro contendo óleo

B = massa do picnômetro vazio

C = massa da água (g) a temperatura de 25°C

1.5.2. Determinação da atividade antioxidante

1.5.2.1. Análise qualitativa

Sobre uma cromatofolha de sílica gel foram aplicadas pontualmente as amostras testadas. Após a evaporação total do solvente, a placa foi nebulizada com solução metanólica de DPPH 0,2 mM. A atividade antioxidante foi evidenciada pela presença de manchas brancas ou amarelas decorrentes da redução do DPPH, contra a coloração roxa ao fundo, após 30 minutos em temperatura ambiente. Como referência foi utilizado β -caroteno (0,2 g.L⁻¹) (BLOIS, M. S, 1968).

1.5.2.2. Análise quantitativa

A atividade antioxidante dos óleos e das misturas contendo amidas foi determinada utilizando o 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), um ensaio de captura de radicais livres (BRAND-WILLIAMS *et al.*, 1995). Cinco concentrações (100, 150, 200, 250 e 300 mg /mL em clorofórmio) foram preparadas para cada óleo. Em seguida, 0,1 mL de cada amostra foi adicionado a 3,9 mL de uma solução recentemente preparada de DPPH (0,06 mM em metanol). A absorbância foi medida em 515 nm após 20 min. O ácido ascórbico foi utilizado como controle positivo, a solução de DPPH sem solução de óleo foi usada como controle negativo e metanol foi utilizado como branco. A medição foi realizada em 0 triplicata e a atividade antioxidante foi obtida a partir da seguinte equação:

$$\% \text{ de inibição do DPPH} = \frac{[A_{DPPH} - AA]}{A_{DPPH}} \times 100$$

Equação 1.10

Então foi plotado um gráfico % de inibição do DPPH em função da concentração. A atividade antioxidante dos óleos foi calculada a partir da equação da reta e expressa como EC₅₀ em mg/mL.

1.5.3. Análise estatística

Os resultados apresentados neste estudo correspondem à média de três repetições ($n = 3$) \pm desvio padrão. Foram considerados estatisticamente diferentes os resultados da atividade antioxidante que apresentaram a probabilidade de ocorrência da hipótese de nulidade menor que 5% ($P < 0,05$) pela aplicação de ANOVA, seguido pelo teste de Tukey de comparações múltiplas. Todos os testes foram realizados usando o programa Microcal Origin 6.0.

1.5.4. Análise de carotenóides via UV- visível:

Os espectros de ultravioleta dos óleos e das misturas contendo amidas foram obtidos em espectrômetro SHIMADZU UV-1800 a fim de verificar a presença de carotenóides.

1.5.5. Determinação de carotenóides totais expresso em β -caroteno

A quantificação foi realizada pelo método de padrão externo, utilizando β -caroteno (Sigma Aldrich) como referência. As absorvâncias das soluções foram medidas a 436 nm (comprimento de onda utilizados por método oficial AOAC).

Para a construção da curva, foi inicialmente preparada uma solução de β -caroteno padrão a uma concentração de $0,2 \text{ g.L}^{-1}$ em diclorometano. A partir desta solução foram preparadas por diluição, soluções de concentrações: 1,26, 2,52, 3,78, 5,04 e $6,30 \text{ mg.L}^{-1}$. A concentração de carotenóides dos óleos e das misturas contendo amidas foi calculada pela equação da reta obtida através do gráfico da curva analítica.

Tabela 1.18. Dados para construção da curva analítica do β -caroteno.

Solução	Concentração de β -caroteno mg.L^{-1}	Absorbância λ 436 nm
1	1,26	0,176
2	2,52	0,218
3	3,78	0,573
4	5,04	0,725
5	6,30	0,895

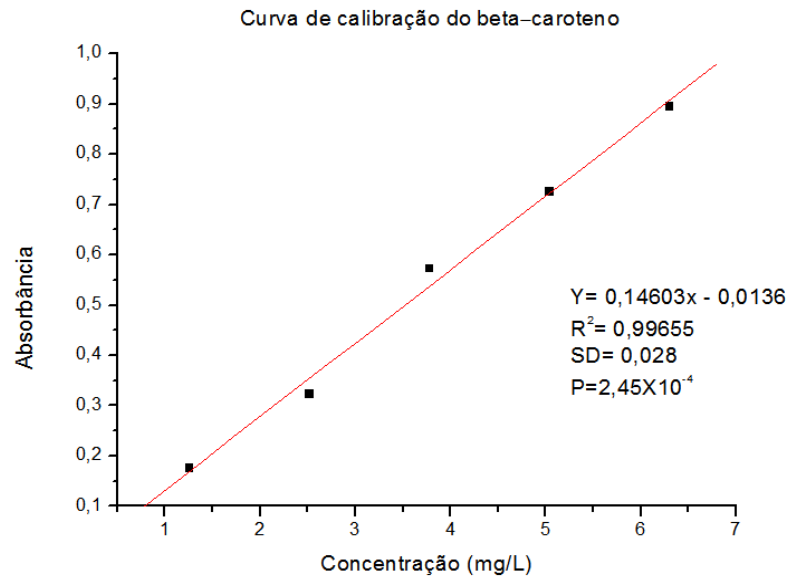


Figura 1.31. Curva de calibração do β -caroteno.

1.5.6. Determinação de polifenóis totais

A determinação do teor de fenóis totais presentes nas amostras de extrato etanólico das espécies estudadas foi feita por meio de espectroscopia na região do visível utilizando o método de Folin–Ciocalteu. Os óleos (100 mg) foram dissolvidos em clorofórmio, transferido quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL e o volume final foi completado com metanol. Uma alíquota de 7,5 mL desta solução foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL; esta segunda solução teve seu volume acertado novamente com metanol.

Para preparo da curva de calibração, adicionou-se 0, 1, 2, 3, 5 e 10 mL da solução estoque de ácido gálico em 100 mL balões volumétricos e, em seguida diluiu-se o volume com água. Essas soluções têm concentrações de 0, 50, 100, 150, 250 e 500 mg/L de ácido gálico.

De cada amostra, solução da curva de calibração, ou o branco, retirou-se 20 μ L e adicionou-se 1,58 mL de água. Em seguida adicionou-se 100 μ L do reagente Folin-Ciocalteu, e misturou-se bem. Aguardou-se entre 8 minutos, e então adicionou-se 300 μ L de solução de carbonato de sódio e agitou-se. As soluções foram deixadas a temperatura ambiente durante 2 horas. A absorção de cada solução foi determinada a 765 nm contra o branco. O teor de fenóis totais (FT) foi determinado por interpolação da absorbância das amostras contra a curva de calibração

construída com padrões de ácido gálico e expressos como μg de EAG (equivalentes de ácido gálico) por g de extrato.

1.5.7. Avaliação antibacteriana através do método de diluição em Agar

Células bacterianas foram cultivadas em Tryptic Soy Agar (TSA – Himedia laboratories, Mumbai, India), incubadas em condições aeróbicas a 37°C , por 24 horas. Os inóculos foram ajustados na escala de turbidez de 0.5 McFarland (1.5×10^8 CFU/mL). Com o auxílio de um swab estéril os inóculos foram disseminados na superfície das placas e após 10 minutos foram confeccionados poços de 5mm de diâmetro no Agar. Dentro destes foram adicionados 50 μL da solução a ser testada em uma concentração de 5mg/mL. Todas as placas foram incubadas sob condições aeróbicas a 37°C por 24 horas e o halo formado foi avaliado (ALVIANO *et al.*, 2008).

1.5.8. Materiais E Métodos

A verificação do andamento e pureza reacional foi realizada através de cromatografia em camada delgada. Utilizou-se sílica gel 60G em lâminas de vidro e cromatofolhas de alumínio contendo fluoresceína.

Como reveladores utilizou-se vapores de iodo e lâmpada ultravioleta (UV).

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Merck, Vetec e Sigma Aldrich. Os solventes anidros empregados foram obtidos por destilação.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEMFTIR MB- 120 no departamento de química da UFJF na faixa de 400 - 4000 cm^{-1} usando discos de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300 no departamento de química da UFJF.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão da Microquímica, modelo MQAPF do departamento de química da UFJF.

1.5.9. Preparação do catalisador metóxido de sódio:

Em um balão contendo álcool metílico anidro (44mL) foi adicionado sódio metálico (5g), ficando a temperatura ambiente e agitação por 30 minutos. Em

seguida, evaporou-se com o auxílio do rota evaporador. O produto foi mantido em local seco protegido da umidade.

1.5.10. Procedimento geral para síntese dos ésteres etílicos dos óleos (soja, pequi, buriti e babaçu):

Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foi adicionado o óleo (1 equivalente em relação ao álcool), que permaneceu em agitação em banho de glicerina até atingir a temperatura desejada (70 °C). Paralelamente, quantidades adequadas de etanol (6 equivalentes) e catalisador NaOCH₃ (0,5% em relação a massa de óleo) foram levadas a agitação para formação do etóxido.

Após a formação do etóxido a solução alcoólica foi adicionada ao óleo e a reação mantida sob agitação magnética a 70°C por 2 horas, acompanhando-se a reação por CCD, utilizando como eluente: 2:8 de éter etílico:hexano e 1% de ácido acético. As manchas foram visualizadas pelo tratamento com vapores de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 20%.

Tabela 1.19. Valores de número de mols, massa e volumes dos componentes da reação de transesterificação.

	Soja	Pequi	Buriti	Babaçu
Oleo mmol	1,71	1,76	1,72	2,12
Volume de etanol (mL)	0,47	0,49	0,6	0,59
Massa de NaOCH₃ (mg)	7,5	7,5	7,5	7,5
Taxa de conversão (%)	93	77	74	100
Rendimento (%)	90	70	70	92

1.5.11. Procedimento geral para síntese dos ésteres etílicos dos óleos (soja, pequi, buriti e babaçu) em microondas

Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foi adicionado o óleo (1 equivalente, 1,5g). Paralelamente, quantidades adequadas de etanol (6 equivalentes) e catalisador NaOCH₃ (0,5% em relação a massa de óleo) foram levadas a agitação para

formação do alcóxido. Após a formação do alcóxido a solução alcoólica foi adicionada ao óleo e a reação mantida sob agitação e irradiação de microondas ($P=80W$, $T=40^{\circ}C$) durante 10 minutos. Ao fim da reação, foi feita extração em CH_2Cl_2/H_2O para obtenção dos ésteres etílicos desejados.

1.5.12. Caracterização das misturas de ésteres:

- Ésteres etílicos derivados do óleo de soja:

IV (cm^{-1}): 2923 e 2852 (C-H assimétrico e simétrico), 1740 (C=O), 1172 (C-O).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 5,38 – 5,32 (m, CH=CH), 4,12 (q, CH_2-O , $J=7,2$ Hz), 2,79 – 2,75 (m, C=C-**CH**₂-C=C), 2,28 (t, CH_2CO), 2,06 - 1,22 (m, CH_2), 0,86 (t, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz) δ : 174,79 (C=O), 130,20 – 129,97 (CH=CH), 60,36 (CH_2-O), 34,61– 34,31 (CH_2CO), 32,10– 22,90 (CH_2), 14,45 – 14,31 (CH_3).

- Ésteres etílicos derivados do óleo de pequi:

IV (cm^{-1}): 2923 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1740 (C=O), 1172 (C-O).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 5,34 (m, CH=CH), 4,12 (q, CH_2-O , $J=7,02$ Hz), 2,28 (t, CH_2CO), 2,01 – 1,25 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz) δ : 174,7 (C=O), 130,2 - 129,9 (CH=CH), 60,3 (CH_2-O), 34,6 – 34,3 (CH_2CO), 32,1 – 22,9 (CH_2), 14,4 – 14,3 (CH_3).

- Ésteres etílicos derivados do óleo de buriti:

IV (cm^{-1}): 2923 e 2848 (C-H assimétrico e simétrico), 1740 (C=O), 1176 (C-O).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 5,34 – 5,36 (m, CH=CH), 4,12 (q, CH_2-O , $J=7,02$ Hz), 2,28 (t, CH_2CO), 2,01 – 1,22 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz) δ : 174,0 (C=O), 130,2 - 129,9 (CH=CH), 60,3 (CH_2-O), 34,5 (CH_2CO), 34,3 – 22,8 (CH_2), 14,4 - 14,3 (CH_3).

- Ésteres etílicos derivados do óleo de babaçu:

IV (cm^{-1}): 2920 e 2851 (C-H assimétrico e simétrico), 1740 (C=O), 1176 (C-O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5,34 (m, CH=CH), 4,12 (q, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7,02$ Hz), 2,28 (t, CH_2CO), 2,01 – 1,25 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 174,0 (C=O), 130,2 – 130,0 (CH=CH), 60,4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 34,6 (CH_2CO), 34,3 - 22,8 (CH_2), 14,4 – 14,3 (CH_3).

1.5.13. Procedimento geral para síntese das amidas por aminólise direta dos óleos sob aquecimento convencional com a monoetanolamina e dietanolamina:

Em um balão de fundo redondo de 50 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foram adicionados 1 equivalente de óleo 3 equivalentes de aminoálcool e excesso etanol (reposto quando necessário). A mistura foi aquecida a 150° C em banho de glicerina, durante aproximadamente 9 dias, acompanhando-se a reação por CCD, utilizando como eluente hexano:acetona (1:1). As manchas foram visualizadas pelo tratamento com vapores de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico 20%.

Tabela 1.20. Estequiometria dos componentes da reação de aminólise direta.

	Soja	Pequi	Buriti	Babaçu
Óleo (mmol)	1,14	1,17	1,14	1,41
Monoetanolamina (mL)	0,20	0,21	0,20	0,26
Dietanolamina (g)	0,36	0,37	0,36	0,45
Rendimentos (%)	72	63	60	65

Obs.: O procedimento utilizado de aminólise partir dos ésteres etílicos é o mesmo utilizado na aminólise direta dos óleos.

1.5.14. Procedimento geral para síntese das amidas por aminólise direta dos óleos em microondas com a monoetanolamina e dietanolamina:

Em um balão de fundo redondo de 50 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foram adicionados 1 equivalente de óleo 3 equivalentes de aminoálcool e excesso de etanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética em microondas (P= 300W, 150° C), por aproximadamente durante 2 horas.

Tabela 1.21. Estequiometria dos componentes da reação de aminólise direta.

	Soja	Pequi	Buriti	Babaçu
Óleo (mmol)	1,14	1,17	1,14	1,41
Monoetanolamina (mL)	0,20	0,21	0,20	0,26
Dietanolamina (g)	0,36	0,37	0,36	0,45
Rendimentos (%)	71	59	76	79

1.5.15. Purificação das misturas de amidas

Após o total consumo de monoetanolamina/dietanolamina, foi feita extração utilizando CHCl_3 e água. As frações orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e a mistura obtida purificada por cromatografia em coluna tendo sílica como adsorvente, utilizando gradientes de hexano: acetona como eluente. As misturas de amidas derivadas da monoetanolamina foram obtidas na forma sólida e as derivadas da dietanolamina foram obtidas na forma de óleo amarelo.

1.5.16. Caracterização das misturas de amidas:

Amidas derivadas da monoetanolamina:

- Soja:

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,29 (s, NH), 5,35 – 5,34 (m, CH=CH), 3,72 (t, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,41 (q, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,78 – 2,76 (m, C=C-**CH**₂-C=C), 2,20 (t, CH_2CO), 2,05 – 1,21 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 174,7 (C=O), 130,2 - 129,9 (CH=CH), 62,3 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42,5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 36,8 (CH_2CO), 32,0 - 22,8 (CH_2), 14,2 – 14,2 (CH_3).

- Pequi:

IV (cm^{-1}): 3297 (O-H e N-H), 2923 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,21 (s, NH), 5,34 – 5,32 (m, CH=CH), 3,70 (t, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,40 (q, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,20 (t, CH_2CO), 2,01 - 1,25 (m, CH_2), 0,87 (t, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 174,7 (C=O), 130,2 - 129,9 (CH=CH), 62,5 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42,5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 36,8 (CH_2CO), 32,1 - 22,8 (CH_2), 14,2 (CH_3).

- Buriti:

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2921 e 2846 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,06 (s, NH), 5,34 (m, CH=CH), 3,71 (t, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,42 (q, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,22 – 2,17 (t, CH_2CO), 2,01 - 1,25 (m, CH_2), 0,87 (t, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 174,8 (C=O), 130,2 - 129,9 (CH=CH), 62,7 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 36,8 (CH_2CO), 32,1 - 22,8 (CH_2), 14,3 (CH_3).

- Babaçu:

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,18 (s, NH), 5,34 (m, CH=CH), 3,71 (t, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,41 (q, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,20 (t, CH_2CO), 2,01 - 1,25 (m, CH_2), 0,88 (t, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 174,7 (C=O), 130,2 - 129,9 (CH=CH), 62,7 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42,6 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 36,8 (CH_2CO), 32,1 - 22,8 (CH_2), 14,3 (CH_3).

Amidas derivadas da dietanolamina:

- Soja:

IV (cm^{-1}): 3371 (O-H), 2929 e 2852 (C-H assimétrico e simétrico), 1616 (C=O), 1207 (C-O), 106,0 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5,37 – 5,36 (m, CH=CH), 3,82 e 3,77 (t, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,62 e 3,51 (t, $J = 5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,78 – 2,74 (m, C=C- $\text{CH}_2\text{-C=C}$), 2,41 – 2,36 (t, CH_2CO), 2,01 - 1,25 (m, CH_2), 0,87 (t, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 175,7 (C=O), 130,3 - 128,0 (CH=CH), 61,6 - 59,9 (CH₂-O), 52,3 - 50,6 (CH₂-N), 36,7 - 34,2 (C=C-CH₂-C=C), 33,2 - 22,7 (CH₂), 33,7 (CH₂CO), 14,2 - 14,2 (CH₃).

- Pequi:

IV (cm^{-1}): 3370 (O-H), 2927 e 2852 (C-H assimétrico e simétrico), 1614 (C=O), 1207 (C-O), 1060 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5,36 - 5,34 (m, CH=CH), 3,84 e 3,78 (t, J = 5 Hz, CH₂-O), 3,55 e 3,49 (t, J = 5 Hz, CH₂-N), 2,38 (t, CH₂CO), 2,01 - 1,25 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 176,0 (C=O), 131,0 - 129,9 (CH=CH), 61,9 - 61,0 (CH₂-O), 52,4 - 50,7 (CH₂-N), 33,8 (CH₂CO), 32,0 - 22,8 (CH₂), 14,3 (CH₃).

- Buriti:

IV (cm^{-1}): 3370 (O-H), 2927 e 2852 (C-H assimétrico e simétrico), 1614 (C=O), 1207 (C-O), 1060 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5,34 (m, CH=CH), 3,79 (t, J = 5 Hz, CH₂-O), 3,52 (t, J = 5 Hz, CH₂-N), 2,39 (t, CH₂CO), 2,01 - 1,25 (m, CH₂), 0,87 (t, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 175,9 (C=O), 131,1 - 129,9 (CH=CH), 61,6 - 60,9 (CH₂-O), 52,4 - 50,7 (CH₂-N), 33,7 (CH₂CO), 32,0 - 22,8 (CH₂), 14,2 (CH₃).

- Babaçu:

IV (cm^{-1}): 3370 (O-H), 2927 e 2852 (C-H assimétrico e simétrico), 1614 (C=O), 1207 (C-O), 1060 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5,34 (m, CH=CH), 3,82 e 3,76 (t, J = 5 Hz, CH₂-O), 3,54 e 3,49 (t, J = 5 Hz, CH₂-N), 2,38 (t, CH₂CO), 2,01 - 1,25 (m, CH₂), 0,88 (t, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 175,9 (C=O), 131,1 - 129,9 (CH=CH), 61,6 - 60,9 (CH₂-O), 52,4 - 50,7 (CH₂-N), 33,8 (CH₂CO), 32,0 - 22,8 (CH₂), 14,2 (CH₃).

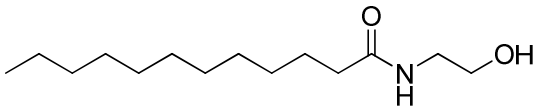
1.5.17. Procedimento geral para síntese das amidas graxas puras:

1.5.17.1. Síntese dos ésteres metílicos:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foram adicionados 1g de ácido graxo, 15 mL de metanol e 0,05 mL de H₂SO₄ concentrado. A mistura foi mantida sob agitação magnética em microondas (P= 80W, 40° C), por aproximadamente 10 minutos. Após o término da reação, foi feita extração utilizando uma solução saturada de bicarbonato de sódio e diclorometano. As frações orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e os ésteres metílicos obtidos em rendimentos quantitativos, sendo o laurato de metila, miristato de metila e palmitato de metila sólidos de baixo ponto de fusão, o oleato de metila e linoleato de metila óleos a temperatura ambiente.

1.5.17.2. Síntese das amidas graxas derivadas da monoetanolamina e da dietanolamina.

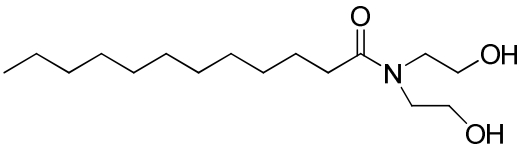
Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foi adicionado 1 equivalente de éster metílico e 6 equivalentes de aminoálcool (monoetanolamina/dietanolamina e excesso de metanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética em microondas (P= 80W, 40° C), por aproximadamente 30 minutos. Após o término da reação, foi feita extração em água e diclorometano. As frações orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado a pressão reduzida, as amidas foram purificadas por recristalização em metanol ou cromatografia em coluna utilizando gradientes de hexano:acetona como eluente. As amidas foram obtidas na forma sólida e óleo.

 <p style="text-align: center;">N-(2-Hidroxietyl)dodecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min</p> <p>Rendimento: 82%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₄H₂₉NO₂</p> <p>MM: 243,39 g/mol</p> <p>FF: 86 – 87°C</p>
--	---

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CD_3OD , 300MHz) δ : 6,47 (s, 1H, NH), 3,56 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,26 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1,25 (sl, 16H, $(\text{CH}_2)_8$), 0,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3).

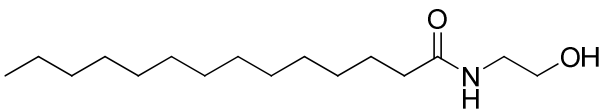
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75MHz) δ : 176,6 (C=O), 61,8 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 43,0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 37,2 (CH_2CO), 34,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 33,1- 23,8 (CH_2), 14,5 (CH_3).

 <p><i>N,N</i>-bis(2-Hidroxietyl)dodecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min Rendimento: 80% Aspecto físico: sólido branco FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ MM: 287,44 g/mol FF: 41 - 42°C</p>
--	---

IV (cm^{-1}): 3300 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1059 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,47 (s, 1H, NH), 3,75 (t, $J = 5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,49 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,38 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1,26 (sl, 16H, $(\text{CH}_2)_8$), 0,86 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3).

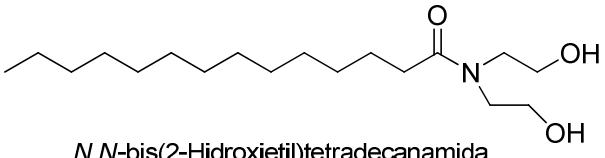
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 175,6 (C=O), 60,7 e 61,1 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 50,6 e 52,3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 34,2 (CH_2CO), 33,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 22,7 - 32,0 (CH_2), 14,1 (CH_3).

 <p><i>N</i>-(2-Hidroxietyl)tetradecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min Rendimento: 78% Aspecto físico: sólido branco FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ MM: 271,44 g/mol FF: 95 - 96°C</p>
--	---

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1645 (C=O), 1207 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CD_3OD , 300MHz) δ : 6,47 (s, 1H, NH), 3,56 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,26 – 3,27 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1,25 (m, 16H, $(\text{CH}_2)_8$), 0,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3).

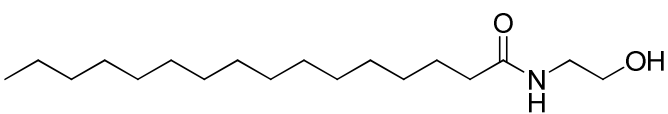
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75MHz) δ : 176,6 (C=O), 61,8 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 43,0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 37,2 (CH_2CO), 34,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 23,8 – 33,1 (CH_2), 14,5 (CH_3).

 <p><i>N,N</i>-bis(2-Hidroxietyl)tetradecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min</p> <p>Rendimento: 81%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_3$</p> <p>MM: 315,39 g/mol</p> <p>FF: 56 - 57°C</p>
---	---

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CD_3OD , 300MHz) δ : 3,69 (t, $J = 5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,52 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,44 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1,30 (sl, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$), 0,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3).

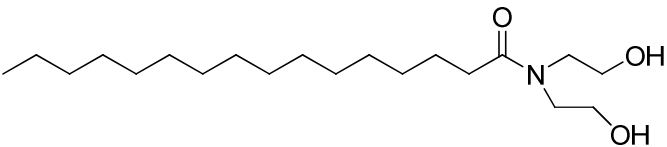
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75MHz) δ : 176,7 (C=O), 61,0 e 61,0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 50,3 e 52,7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 34,3 (CH_2CO), 33,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 23,8 – 30,9 (CH_2), 14,5 (CH_3).

 <p><i>N</i>-(2-Hidroxietyl)palmitanamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min</p> <p>Rendimento: 78%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NO}_2$</p> <p>MM: 299,49 g/mol</p> <p>FF: 95 – 96°C</p>
--	---

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2915 e 2852 (C-H assimétrico e simétrico), 1645 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5,94 (sl, 1H, NH), 3,73 (t, $J = 5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,44 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,21 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1,25 (sl, 24H, $(\text{CH}_2)_{10}$), 0,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3).

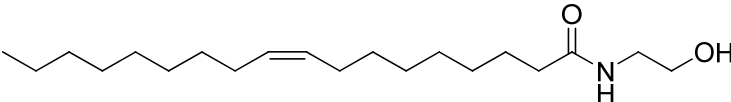
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75MHz) δ : 176,7 (C=O), 61,0 e 61,0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 50,3 e 52,7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 34,3 (CH_2CO), 33,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 23,8 – 30,9 (CH_2), 14,5 (CH_3).

 <p><i>N,N</i>-bis(2-Hidroxietyl)palmitanamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min</p> <p>Rendimento: 78%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{NO}_3$</p> <p>MM: 343,54 g/mol</p> <p>FF: 95 – 96°C</p>
---	---

IV (cm^{-1}): 3296 (O-H e N-H), 2921 e 2854 (C-H assimétrico e simétrico), 1645 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CD_3OD , 300MHz) δ : 3,69 (t, $J = 5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,52 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,45 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2CO), 1,29 (sl, 24H, $(\text{CH}_2)_{10}$), 0,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3).

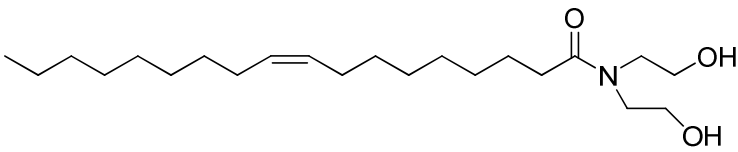
RMN ^{13}C (CD_3OD , 75MHz) δ : 177,2 (C=O), 61,0 e 61,0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 50,4 e 53,0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 34,3 (CH_2CO), 33,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 23,8 – 30,9 (CH_2), 14,7 (CH_3).

 <p><i>(Z)</i>-<i>N</i>-(2-Hidroxietyl)oleamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min</p> <p>Rendimento: 77%</p> <p>Aspecto físico: Óleo amarelo</p> <p>FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NO}_2$</p> <p>MM: 325,53 g/mol</p>
--	--

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1205 (CO), 1060(C-N).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6,61 (s, 1H, NH), 3,66 (t, J = 5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,37 (t, J = 4,9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,20 (m, $\text{C=C-CH}_2\text{-C=C}$), 2,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2), 1,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2CO), 1,28 (sl, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$), 0,86 (t, J = 6,1 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ : 176,7 (C=O), 129,8 – 130,1 (m, 2H, CH=CH), 61,9 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42,4 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 36,7 (CH_2CO), 32,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 22,7 – 29,88 (CH_2), 14,1 (CH_3).

 <p style="text-align: center;"><i>N,N</i>-bis(2-Hidroxietyl)oleamida</p>	<p>Tempo reacional: 30 min</p> <p>Rendimento: 78%</p> <p>Aspecto físico: óleo amarelo</p> <p>FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_3$</p> <p>MM: 369,58 g/mol</p>
--	--

IV (cm^{-1}): 3298 (O-H e N-H), 2920 e 2850 (C-H assimétrico e simétrico), 1643 (C=O), 1201 (C-O), 1056 (C-N).

RMN ^1H (CD_3OD , 300MHz) δ : 5,30 (sl, 2H, HC=CH), 3,73 (t, J = 5 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,47 (t, J = 4,9 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,35 (m, $\text{C=C-CH}_2\text{-C=C}$), 2,13 (s, 1H, OH), 1,97 (t, J = 5,1 Hz, 2H, CH_2), 1,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH_2CO), 1,26 (sl, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$), 0,83 (t, J = 6,1 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 75MHz) δ : 175,6 (C=O), 129,7 e 130,0 (HC=CH), 60,6 e 61,0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 50,4 e 52,1 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 33,6 (CH_2CO), 31,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 22,7 – 29,8 (CH_2), 14,1 (CH_3).

1.6. CONCLUSÕES

A caracterização físico-química dos óleos: Pequi, Buriti e Babaçu, se mostrou coerente com os dados referenciados na literatura.

A atividade antioxidante dos óleos foi proporcional a concentração dos carotenóides, que foram identificados por Raman e UV-visível e quantificados UV-visível. A concentração de carotenóides totais nos óleos seguiu a ordem: buriti 692,98 µg/g > pequi 274,94 µg/g > babaçu 19,83 µg/g, ou seja, o óleo de buriti foi o que obteve menor valor de EC₅₀, mostrando maior atividade antioxidante.

O óleo de pequi foi o único que apresentou atividade antibacteriana contra *P. aeruginosa* (Halo = 7mm).

Quando submetidos ao ensaio para avaliação da atividade fotoprotetora, os óleos não apresentaram atividade significativa quando incorporados em creme numa proporção de 10%.

Neste trabalho também foram descritas a síntese e caracterização de amidas derivadas da monoetanolamina e dietanolamina, obtidos por aminólise direta dos óleos em rendimentos satisfatórios. A irradiação de microondas proporcionou menores tempos de reação e rendimentos moderadamente superiores aos obtidos por reação em aquecimento direto.

As misturas contendo amidas apresentaram menor atividade antioxidante (maiores valores de EC₅₀), quando comparadas aos óleos. Esse fato está associado à degradação dos carotenóides, que é acelerada pela luz, calor, presença de ácidos graxos insaturados, peróxidos e exposição a solventes orgânicos. Observa-se ainda que os valores de EC₅₀ para as misturas contendo amidas sintetizadas por irradiação de microondas, em geral, são menores, isso indica que há uma menor degradação de carotenóides por esse processo.

As misturas contendo amidas derivadas da dietanolamina apresentaram maiores halos de inibição frente às bactérias de interesse farmacológico testadas neste trabalho. Quando incorporadas à loção cosmética neutra, numa proporção de 2,5% apresentaram alto poder hidratante e estabilidade térmica.

O desenvolvimento deste capítulo proporcionou a aprendizagem de diferentes técnicas de caracterização (UV, infravermelho, RMN, Raman, CG-FID, TG/DTA), permitindo também desenvolver um conhecimento interdisciplinar não somente relacionado às áreas da química, mas também à biologia, visto que a realização dos ensaios biológicos proporcionou uma maior autonomia e facilidade na interpretação dos resultados.

II - SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPOSTOS ANFIFÍLICOS DERIVADOS DE CARBOIDRATOS E DIAMINAS N-ACILADAS

2.1. INTRODUÇÃO

Compostos anfifílicos derivados de carboidratos têm sido amplamente investigados, uma vez que os carboidratos constituem os compostos naturais mais abundantes na Terra, sendo a mais importante fonte de reciclagem de carbono (REID, 1997).

Além disso, esses compostos não se apresentam nocivos ao meio ambiente (WARWEL *et al.*, 2001; GARCÍA, 1997) e devido às suas propriedades funcionais podem ser usados em diversas áreas, como indústria de alimentos (estabilização da emulsão, espuma) (FRANCO *et al.*, 1995; AKOH, 1992), biologia (extração de proteínas de membrana) (UCHEGBU; VYAS, 1998), glicobiologia (VARKI, 1993; RIGAUD *et al.*, 2000), imunologia (LOCKHOFF, 1991), indústria de detergentes e cosmetologia (compostos não-alergênicos). Outra vantagem reside no fato de que estes compostos não são derivados de petróleo, fator importante à medida que os preços do petróleo aumentam.

Muitos compostos farmacologicamente ativos são anfifílicos, e essas atividades advêm dos vários mecanismos de ação desses nos sistemas biológicos. A interação com a membrana celular é o principal mecanismo de ação dos compostos anfifílicos (DE ALMEIDA, 2013; REIS, 2008; UCHEGBU *et al.*, 1998; BAROON *et al.*, 1975; PLUSQUELLEC *et al.*, 1989) e o fator responsável pela interação entre estas moléculas e a membrana celular, é o fator de agregação, que pode promover lise, solubilização de enzimas e extração de componentes específicos, como proteínas e lipídeos (HELENIUS, 1977; LASCH, 1995; SEELIG *et al.*, 2000). Por meio da formação de micelas mistas a membrana celular perde a estrutura de bicamada (Figura 2.1) facilitando a entrada de água nas células culminando num processo de lise celular (DE ALMEIDA, 2013; LICHTENBERG, 1985).

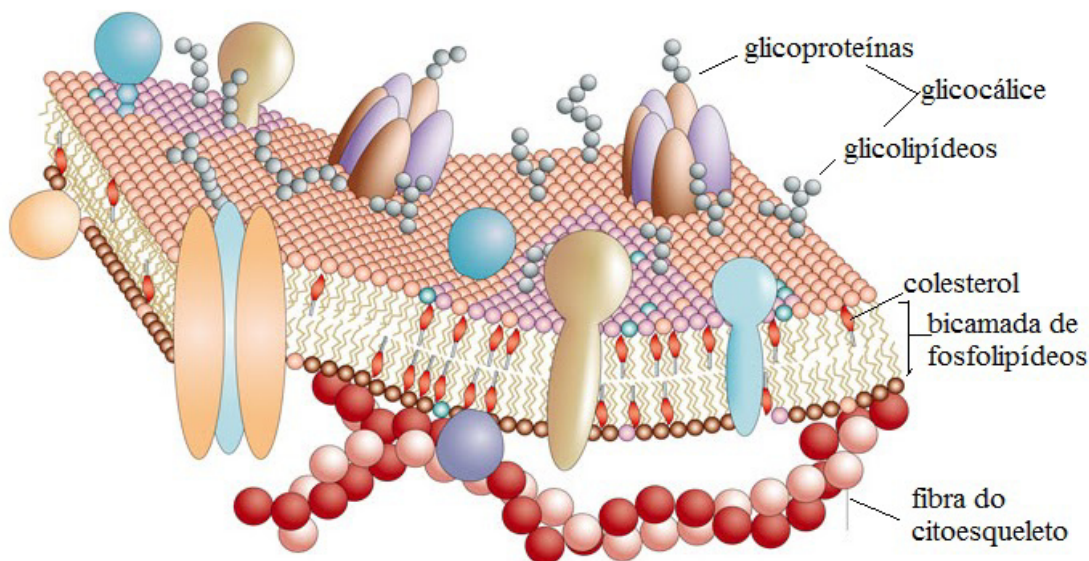


Figura 2.1. Estrutura de bicamada da membrana celular.

Os fármacos anfífilos apresentam elevado potencial para várias aplicações médicas (SEEMAN, 1972). Desempenham papel antibacteriano e antifúngico (THIMON *et al.*, 1992), antiviral (KRACHT *et al.*, 1999), antitumoral (KAMEDA *et al.*, 1974), dentre outras.

É bem estabelecido que os carboidratos desempenhem importantes atividades em sistemas biológicos, e isto atrai a atenção de muitos pesquisadores. O interesse no desenvolvimento de derivados com aplicação farmacêutica tem ganhado cada vez mais destaque, sendo que nos últimos anos têm surgido vários fármacos derivados de carboidrato (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Um dos primeiros trabalhos que relatou a atuação dos carboidratos em respostas biológicas foi realizado por Bradner e colaboradores (1958). Esse trabalho demonstrou uma atividade antitumoral promovida por polissacarídeos da parede celular de *Saccharomyces cerevisiae*. A partir daí, muitos trabalhos foram realizados, e, atualmente, as atividades biológicas mais comumente atribuídas aos carboidratos: ativador imunológico, antitumoral, antiviral e anticoagulante, antibacteriano e fungicida (BOHN; Be MILLER, 1995).

Compostos anfífilos derivados de carboidratos também têm sido estudados pela sua ação antibacteriana (ROSEVEAR *et al.*, 1980; RAUTER *et al.*, 1995). Estes compostos podem apresentar dois diferentes mecanismos de ação nas células bacterianas, a citar:

1. podem atuar como surfactantes não iônicos: a porção hidrofílica dos compostos liga-se a parte hidrofílica da membrana por ligações de hidrogênio. A porção hidrofóbica é, então, capaz de penetrar a estrutura da bicamada lipídica, provocando um distúrbio na permeabilidade e fluidez do membrane (KUBO, 2003). O mecanismo pelo qual tensoativos não iônicos causam a morte celular envolve uma interação inespecífica com a membrana bacteriana, dificultando a geração de resistência.

2. podem agir como inibidores de enzimas envolvidas na biossíntese da parede celular bacteriana.

Devulapalle e colaboradores (2004), testaram ésteres graxos da sacarose, maltose e maltotriose preparados por processos enzimáticos, apresentando capacidade inibitória de 100% (100 µg/mL) frente a bactéria *Streptococcus sobrinus* (Figura 2.2).

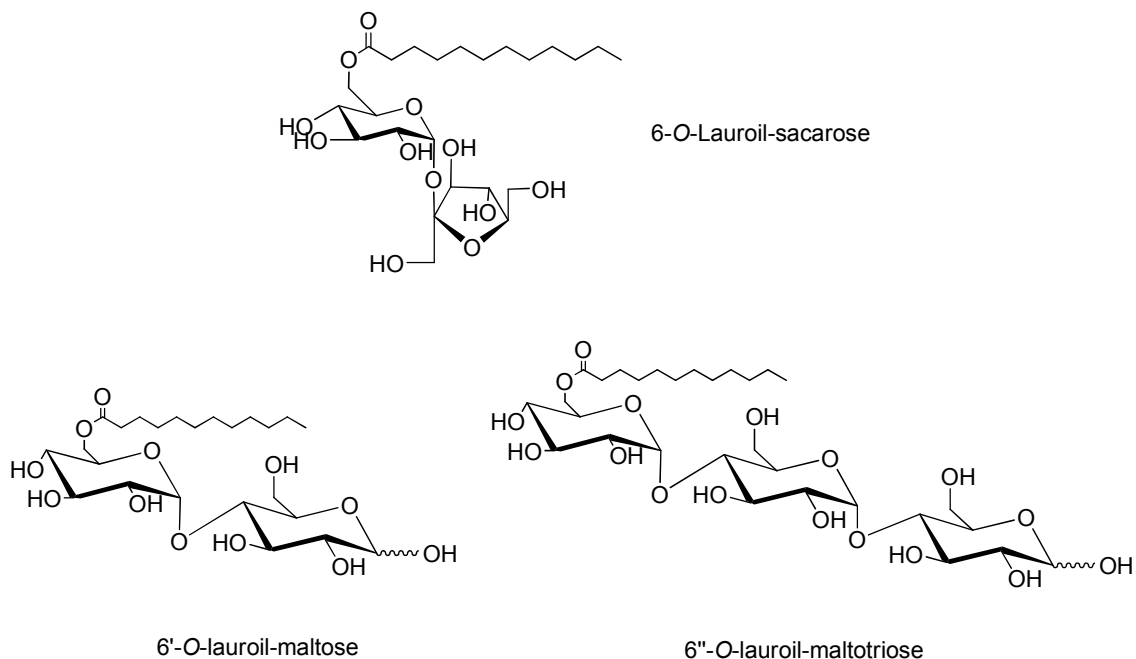


Figura 2.2. Estruturas químicas de ésteres graxos de sacarose, maltose e maltotriose.

Nobmann e colaboradores (2009) investigaram novos ésteres e éteres de carboidratos monossustituídos com ácidos graxos com relação à atividade frente à *Listeria* ssp., que é um agente patogênico alimentar que pode estar presente em

comidas prontas e alimentos lácteos. Dentre os derivados de carboidratos sintetizados, o éter láurico do α -D-glicopiranosídeo de metila e o éster láurico do α -D-manopiranosídeo de metila apresentaram o maior efeito inibitório com valor de CIM (Concentração inibitória mínima) de 0,04 mM (Figura 2.3).

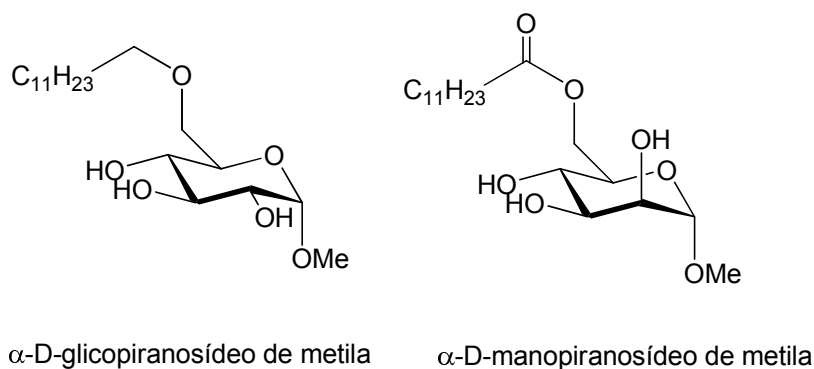
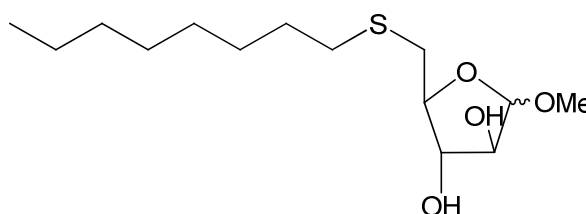


Figura 2.3. Estrutura química do éter láurico do α -D-glicopiranosídeo de metila e o éster láurico do α -D-manopiranosídeo de metila.

Na busca por novos antimicobacterianos, Sanki e colaboradores (2008) desenvolveram uma nova classe de arabinofuranoses. Duas substâncias, a 5-S-octil-5-tio- α -D-arabinofuranosídeo de metila e a 5-S-octil-5-tio- β -D-arabinofuranosídeo de metila (Figura 2.4), apresentaram CIM de 256 e 512 μ g/mL, respectivamente frente a *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468.



α - OMe 5-S-octil-5-tio- α -D-arabinofuranosídeo de metila - MIC: 256 μ g/mL
 β - OMe 5-S-octil-5-tio- β -D-arabinofuranosídeo de metila - MIC: 512 μ g/mL

Figura 2.4. Derivados da arabinose com atividade frente a *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468.

Reis e colaboradores (2008) descreveram a síntese e a avaliação antimicrobiana de aldonamidas derivadas da glicono e da ribonolactona (Figura 2.5). Alguns dos compostos derivados da ribonolactona foram ativos contra as bactérias

S. aureus e também frente a *M. tuberculosis*, mas somente um foi ativo frente a *C. albicans*. Já os compostos derivados da gliconolactona mostraram-se ativos contra *S. aureus* com CIMs que variaram entre 10-50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$

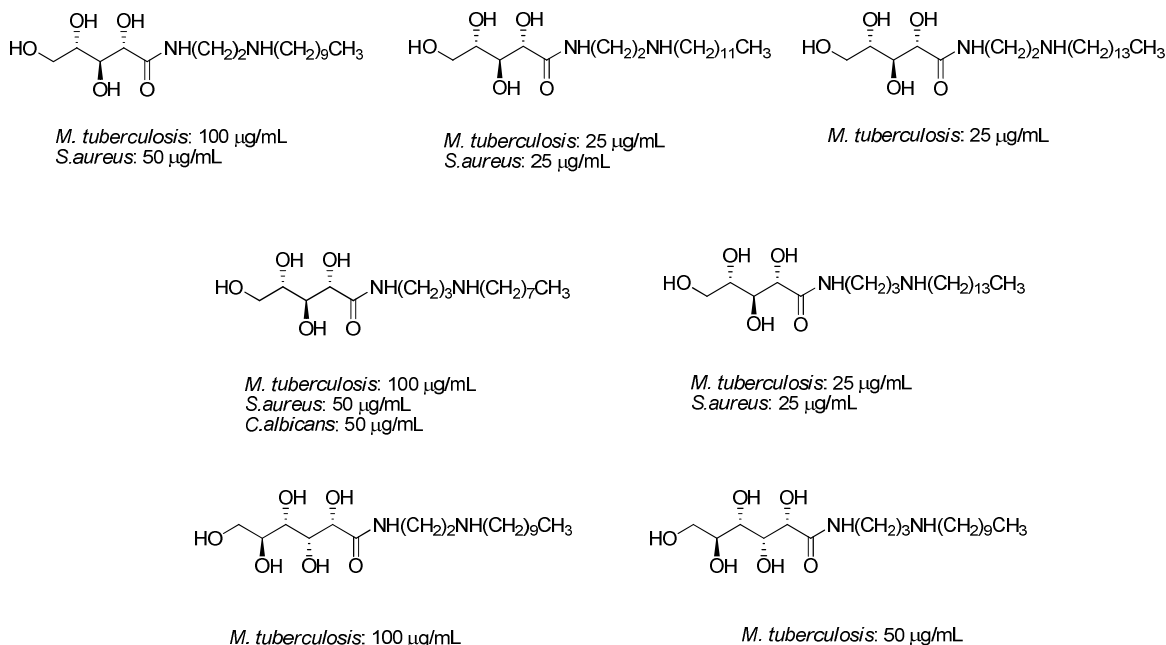


Figura 2.5. Derivados da gliconolactona e ribonolactona com atividade antimicrobiana.

Compostos anfifílicos derivados da galactofuranose e derivados galactopiranosil que apresentam cadeias alquila em sua estrutura química também apresentaram atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 2.6, OWEEN *et al.*, 2007; DE ALMEIDA *et al.*, 2007; TEWARI *et al.*, 2004).

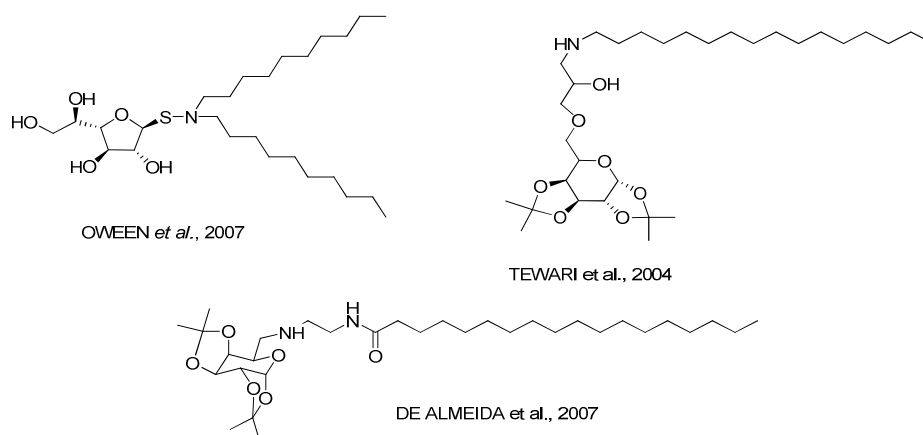
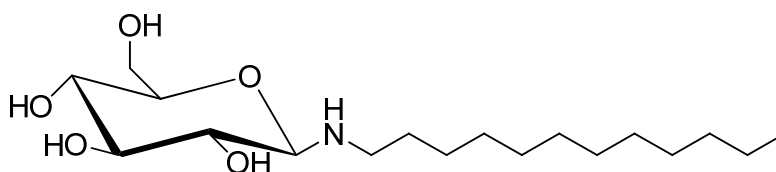


Figura 2.6. Derivados da galactofuranose e galactopiranosil com atividade antitubercular.

Ainda neste contexto, Muhizi e colaboradores (2008) relatam a síntese e avaliação antifúngica de uma série de 8 glicosilaminas, variando a cadeia alquílica de dois carbonos a doze carbonos, além da 2-hidróxi-etila. Os compostos foram testados frente ao crescimento de dois fungos da madeira, *Coriolus versicolor* e *Poria placenta*. Observou-se que a atividade antifúngica melhorou com o aumento da lipofilicidade dos compostos, de fato o composto mais ativo, foi o que apresentou o grupo dodecila (Figura 2.7).



Porcentagem de inibição: 94-100%

C. versicolor: $1,0 \times 10^{-5}$ mol/mL

P. placenta: $0,75 \times 10^{-5}$ mol/mL

Figura 2.7. Glicosilamina contendo o grupo dodecila.

Um grupo de pesquisa da Kirin Pharmaceutical, avaliou a ação de extratos da esponja *Agelas mauritanus* em cobaias. Essa avaliação permitiu observar uma potente atividade antitumoral, sendo as substâncias responsáveis glicolípídeos denominados *agelasphins*. Em estudos posteriores de relação estrutura atividade, um análogo de estrutura mais simples (*O*-glicosídeo) desses glicolípídeos demonstrou atividade imunoestimuladora frente ao câncer, malária, diabetes, tuberculose, entre outras doenças. Outros estudos, demonstraram que o derivado *C*-glicosídeo apresenta um potencial para ser utilizado como agente farmacêutico. Este composto demonstrou atividade contra malária 1000 vezes maior que o *O*-glicosídeo e também atividade tumoral contra células de melanoma 100 vezes maior que o *O*-glicosídeo (Figura 2.8; NOGUEIRA *et al.*, 2009; YANG, 2004).

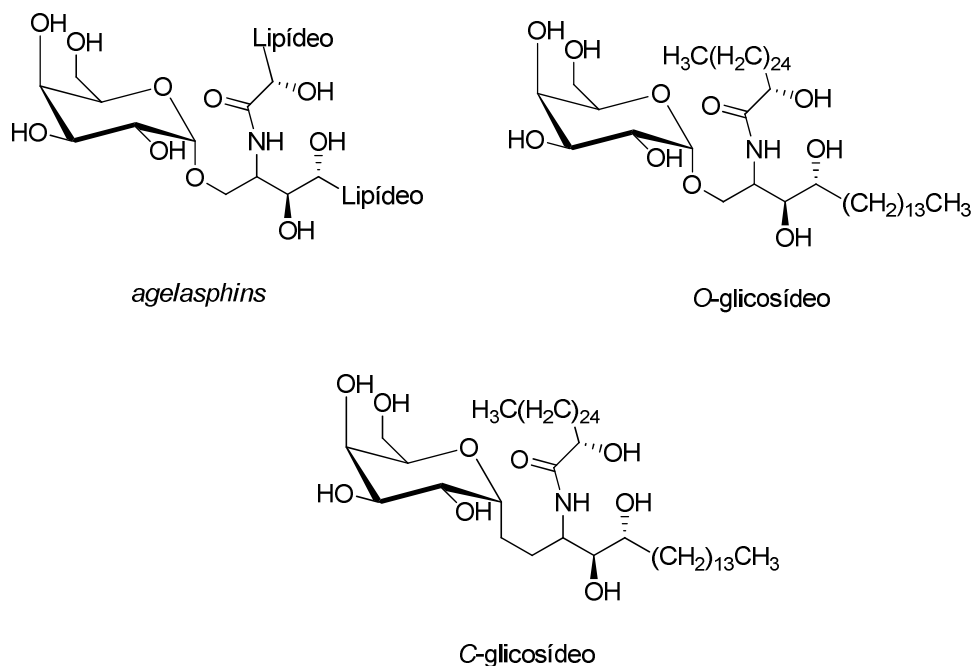


Figura 2.8. Glicosídeos com atividade biológica.

Devido a essas e outras aplicações e atividades biológicas de compostos anfifílicos derivados de carboidratos, se faz necessário um processo de síntese de novos compostos anfifílicos derivados de carboidratos, que apresentem propriedades biodegradáveis, antimicrobianas, não alergênicas e, que não provoquem resistência de bactérias, caso sejam utilizados como antibióticos, tudo isso aliado ao baixo custo de produção.

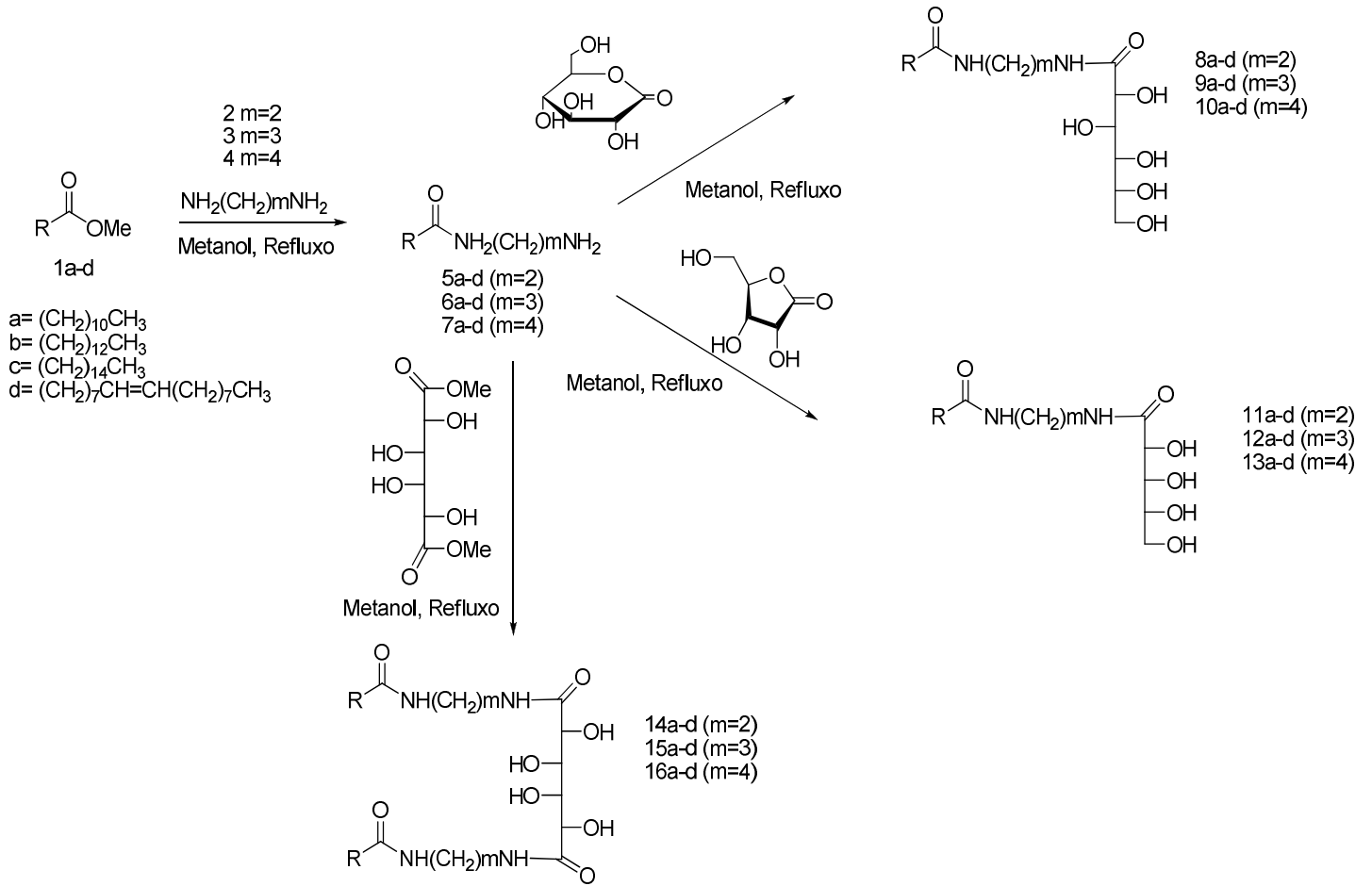
2.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

Nos últimos anos o nosso grupo de pesquisa se empenhou na síntese e avaliação biológica de compostos lipofílicos contendo cadeias alquiladas derivadas de ácidos e alcoóis graxos. Diversos grupos polares foram usados para compor a parte hidrofílica dessas substâncias: etilenodiamina, carboidratos, etc. Vários desses compostos mostraram ter atividades antituberculosa, antiinflamatória ou imunossupressora (TAVEIRA *et al.*, 2007; REIS *et al.*, 2008; COIMBRA *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2009; COSTA *et al.*, 2009; JÚNIOR, *et al.*, 2009; LE HYARIC *et al.*, 2009; COIMBRA *et al.*, 2010).

Dando continuidade a esses trabalhos e considerando o interesse atual no desenvolvimento de novas matérias-primas para uso nas indústrias cosmética e farmacêutica, assim como na obtenção de moléculas bioativas, pretendemos sintetizar amidas anfifílicas derivadas de carboidratos e diaminas graxas *N*-aciladas. Durante as etapas de síntese, as atividades biológicas serão avaliadas (antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória e produção de NO).

Assim, esse capítulo tem como objetivo principal a obtenção de compostos anfifílicos (aldonamidas) derivados de carboidratos e diaminas *N*-aciladas, que venham a contribuir com o desenvolvimento de novos fármacos que tenham aplicação no combate a diferentes microorganismos, como por exemplo bactérias e fungos.

As diaminas *N*-aciladas serão preparadas a partir dos ésteres metílicos graxos puros, numa reação de substituição à carbonila pelas diaminas 1,2-etilenodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina (Esquema 2.1, DE ALMEIDA, 2009). Já as aldonamidas serão preparadas por reação de substituição nucleofílica das diaminas *N*-aciladas às lactonas, *D*-glicono-1,5-lactona e *D*-ribono-1,4-lactona ou do éster galactárico.



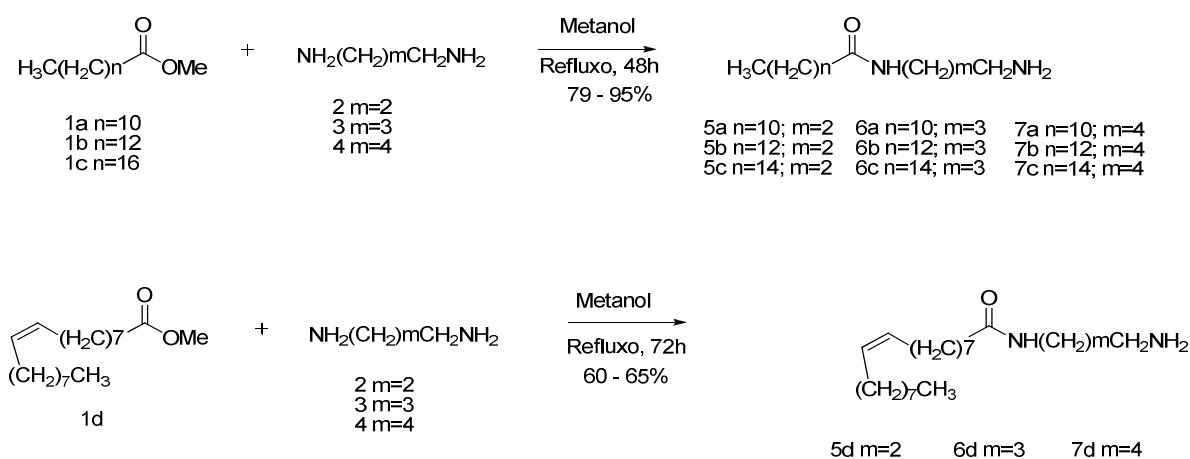
Esquema 2.1. Síntese das aldonamidas derivadas da D-glicono-1,5-lactona, D-ribono-1,4-lactona, e éster galactárico.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1. Síntese e caracterização das diaminas *N*-aciladas

A química das amidas já é bastante antiga e desde muito tempo vem se desenvolvendo métodos para síntese. A amidação é uma importante reação na química orgânica e muitos métodos são descritos na literatura, tanto químicos quanto enzimáticos. No caso da aminólise, a baixa reatividade frente a amina fica ainda mais evidente devido a presença de cadeia graxa na molécula. Segundo a literatura, alternativas para solucionar este problema podem ser converter o ácido carboxílico em um outro intermediário mais reativo, tal como haleto de acila, anidrido ou ésteres (COSTA, 2005; GUO *et al.*, 2001).

Assim, a primeira etapa de síntese consistiu na esterificação dos ácidos graxos, sob as condições de Fischer. Em seguida, a formação das diaminas *N*-aciladas consistiu numa substituição nucleofílica à carbonila dos ésteres metílicos puros por diaminas (Esquema 2.2). Assim, uma solução metanólica dos ésteres metílicos **1a-d** foi adicionada lentamente a uma solução metanólica com excesso de diamina. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo de metanol, por aproximadamente 48 h para os ésteres metílicos derivados dos ácidos graxos saturados e 72 h para o oleato de metila (DE ALMEIDA, *et al.* 2009). Vale ressaltar que as diaminas utilizadas nesse trabalho foram: 1,2-etilenodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina. As diaminas *N*-aciladas **5a-d**, **6a-d** e **7a-d**, foram obtidas na forma sólida e em bons rendimentos após recristalização em metanol. Os rendimentos variaram entre 60-95% (Tabela 1).



Esquema 2.2. Síntese das diaminas *N*-aciladas.

Tabela 2.1. Rendimentos das diaminas *N*-aciladas.

Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento
5a	93	6a*	83	7a	87
5b	94	6b*	83	7b	79
5c*	88	6c*	87	7c*	95
5d*	60	6d*	62	7d*	65

*Compostos inéditos

As diaminas *N*-aciladas foram caracterizadas pelas medidas de suas faixas de fusão, IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C , e devido a similaridade estrutural dos compostos, será feita a discussão apenas para os composto **5b** e **5d** (derivados da 1,2-etilenodiamina), **6b** (derivado da 1,3- propanodiamina) e **7b** (derivado da 1,4-butanodiamina).

Tabela 2.2. Faixas de fusão das diaminas *N*-aciladas.

Compostos	FF (°C)	Compostos	FF (°C)	Compostos	FF (°C)
5a	92,1 – 94,2	6a	90,0 – 91,5	7a	101,2 – 103,1
5b	96,4 – 97,9	6b	90,4 – 92,3	7b	99,3 – 100,3
5c	96,9 – 98,2	6c	92,8 – 94,2	7c	100,5 – 102,3
5d	78,2 – 80,2	6d	74,0 – 76,0	7d	82,4 – 84,8

2.3.1.1. Caracterização da *N*-(2-aminoetil) tetradecanamida (5b)

No espectro na região do infravermelho (Figura 2.9) para o composto **5b** são observadas bandas de absorção em: 3330 e 3289 cm^{-1} , referentes ao estiramento das ligações N-H, 2915 e 2850 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico respectivamente, 1634 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e uma banda em 1550 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N em interação com o dobramento N-H.

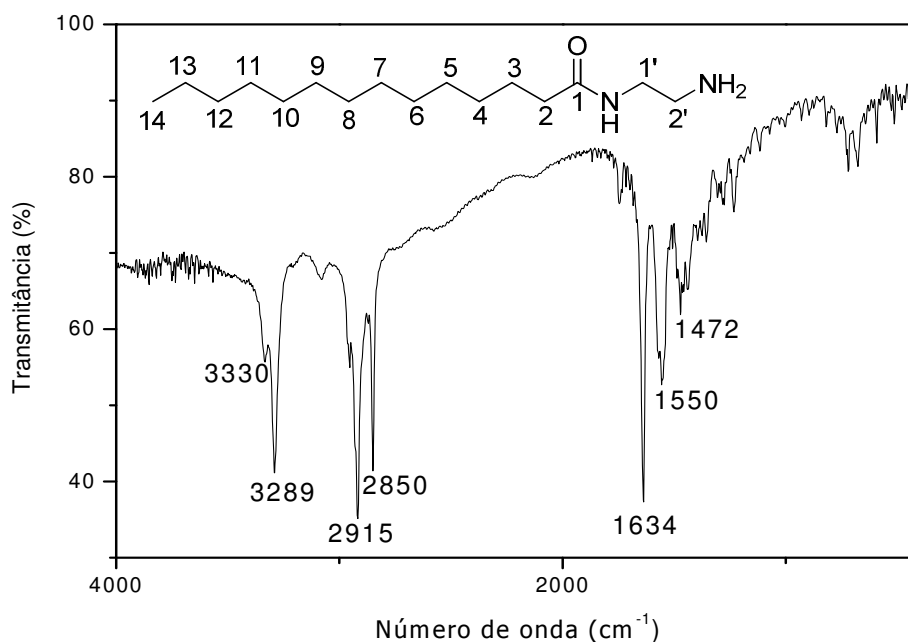


Figura 2.9. Espectro na região do infravermelho para o composto **5b** (KBr 1%).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.10) para esse mesmo composto foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: em δ 6,41, um sinal largo referente ao hidrogênio amídico, em δ 3,29 e 2,73 dois tripletos ($J=6$ Hz) referentes aos hidrogênios $\text{H}_{1'}$ e $\text{H}_{2'}$ da porção diamina, um tripleto centrado em δ 2,10 referente aos hidrogênios α carbonila H_2 ($J=6$ Hz), um quinteto centrado em δ 1,57 ($J=6$ Hz) referente ao hidrogênio β carbonila H_3 , em δ 1,20 um sinal largo referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa $\text{H}_4 - \text{H}_{13}$, e por último em δ 0,82 um tripleto ($J=6$ Hz) atribuído aos hidrogênios metilênicos H_{14} .

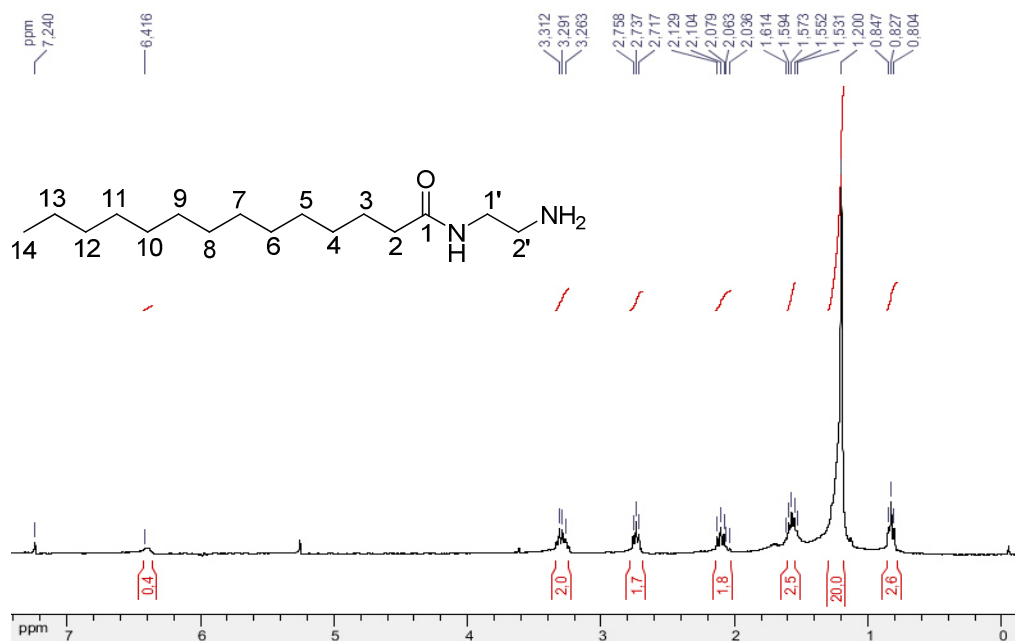


Figura 2.10. Espectro de RMN de ^1H para o composto **5b** (CDCl₃, 300MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 2.11) observou-se a presença de um sinal em δ 173,1, referente ao carbono carbonílico C₁, sinais em δ 40,0 e 37,8 referentes aos carbonos metilênicos C_{1'} e C_{2'} da porção diamina, sinais em δ 37,0 e 32,5 referentes aos carbonos α e β carbonila C₂ e C₃ respectivamente, sinais entre δ 32,1 – 22,8 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa C₄ - C₁₃, e em δ 14,2 um sinal referente ao carbono metílico C₁₄.

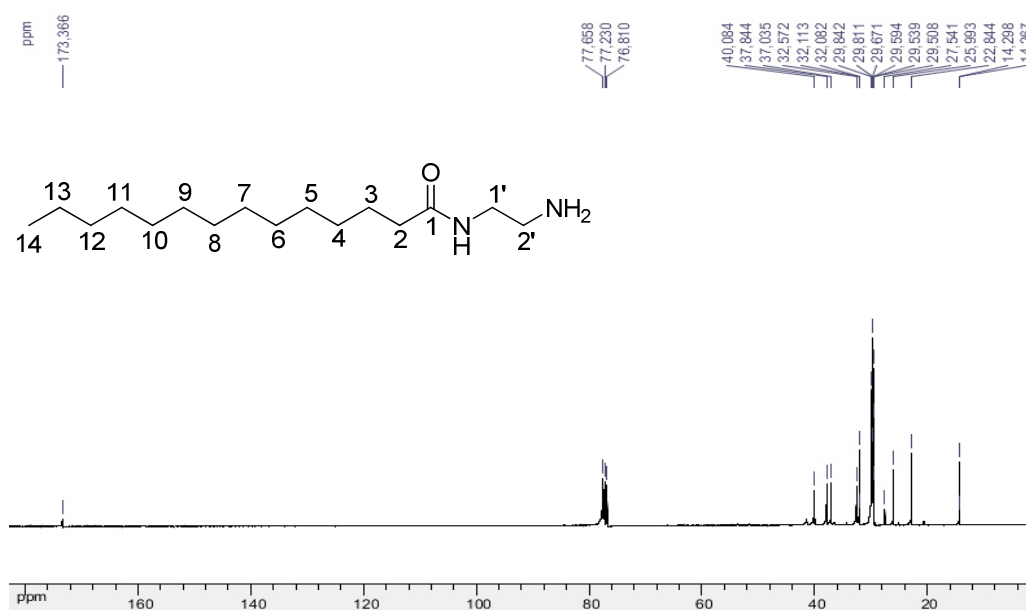


Figura 2.11. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **5b** (CDCl₃, 75MHz).

2.3.1.2. Caracterização da N-(2-aminoetil) oleamida (5d)

No espectro na região do infravermelho (Figura 2.12) do composto **5d** são observadas bandas de absorção em: 3305 cm^{-1} , referente ao estiramento das ligações N-H, 3001 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações =C-H, 2922 e 2849 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico respectivamente, 1639 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e uma banda em 1560 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N em interação com o dobramento N-H.

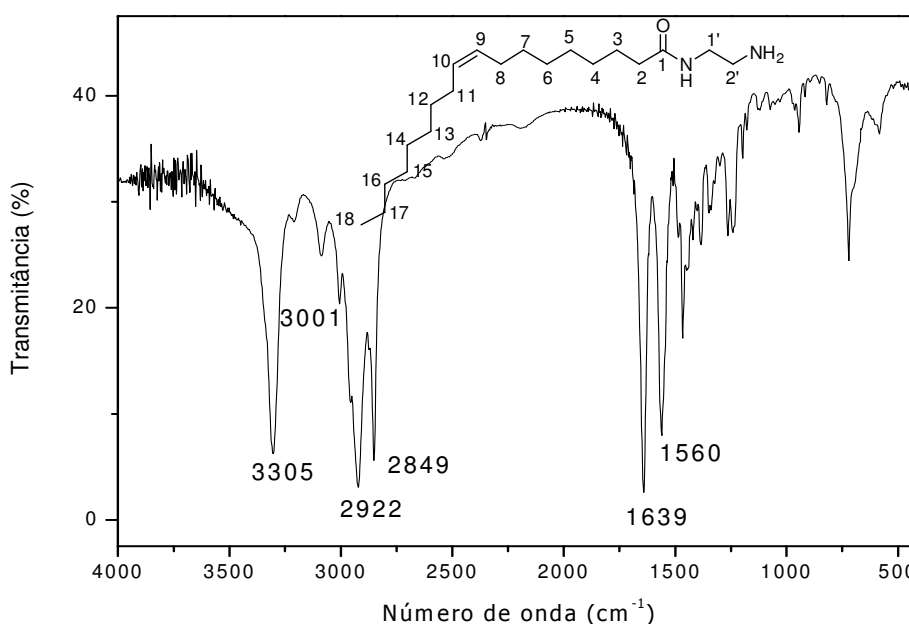


Figura 2.12. Espectro na região do infravermelho para o composto **5d** (KBr 1%).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.13) para esse mesmo composto **5d** foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: em $\delta 5,35$ um multiplete referente aos hidrogênios olefínicos H_9 e H_{10} , $\delta 3,29$ e $\delta 2,79$ dois tripletos ($J=6\text{ Hz}$) referentes aos hidrogênios $\text{H}_{1'}$ e $\text{H}_{2'}$ da porção diamina, um triploto centrado em $\delta 2,22$ referente aos hidrogênios α carbonila H_2 ($J=6\text{ Hz}$), um sinal largo em $\delta 2,05$ referente aos hidrogênios alílicos H_8 e H_{11} , um sinal largo em $\delta 1,62$ referente aos hidrogênios β carbonila H_3 , em $\delta 1,34$ um sinal largo referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa $\text{H}_4 - \text{H}_7$ e $\text{H}_{12} - \text{H}_{17}$ e por último em $\delta 0,92$ um triploto ($J=6\text{ Hz}$) atribuídos aos hidrogênios metilênicos H_{18} .

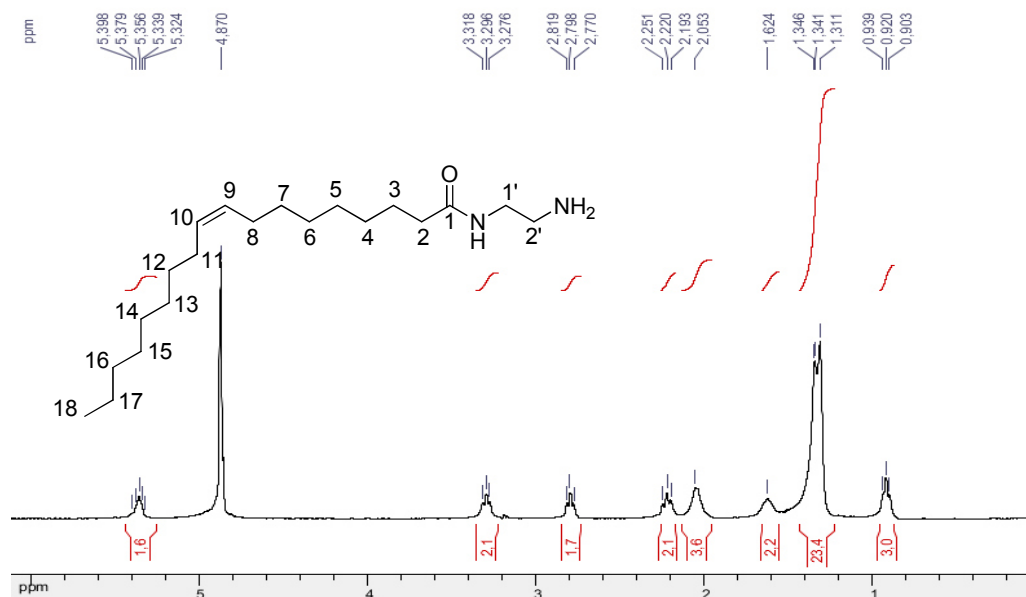


Figura 2.13. Espectro de RMN de ^1H para o composto **5d** (CD_3OD , 300 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 2.14) observou-se a presença de um sinal em δ 176,7, referente ao carbono carbonílico C_1 , sinal em δ 130,9 referente aos carbonos olefínicos C_9 e C_{10} , sinais em δ 42,4 e 41,9 referentes aos carbonos metilênicos $\text{C}_{1'}$ e $\text{C}_{2'}$ da porção diamina, sinais em δ 37,2 e 33,1 referentes aos carbonos α e β carbonila C_2 e C_3 respectivamente, sinais entre δ 30,9 – 23,8 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa $\text{C}_4 - \text{C}_8$ e $\text{C}_{11} - \text{C}_{17}$, e em δ 14,7 sinal referente ao carbono metílico C_{14} .



Figura 2.14. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **5D** (CD_3OD , 75MHz).

2.3.1.3. Caracterização da *N*-(3-aminoetil) tetradecanamida (**6b**)

No espectro de infravermelho (Figura 2.15) do composto **6b** são observadas bandas de absorção em: 3337 e 3303 cm^{-1} , referentes ao estiramento das ligações N-H, 2946 e 2846 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico, 1637 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e uma banda em 1555 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N em interação com o dobramento N-H.

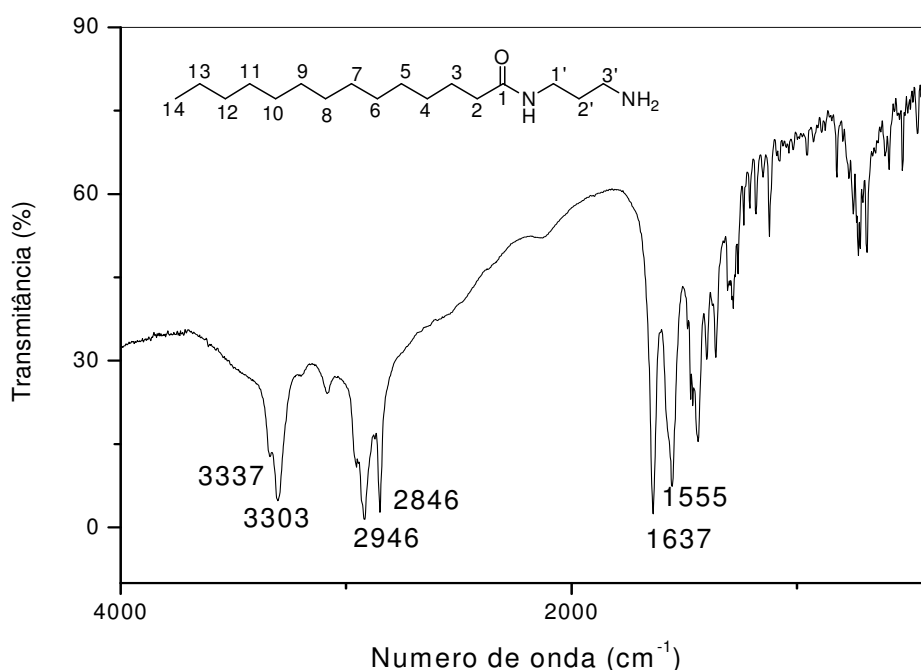


Figura 2.15. Espectro na região do infravermelho para o composto **6b** (KBr 1%).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.16) para esse mesmo composto (**6b**) foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: δ 3,31 e 2,75 dois tripletos ($J=6$ Hz) referentes ao hidrogênio $\text{H}_{1'}$ e $\text{H}_{3'}$ da porção diamina, um tripleto centrado em δ 2,12 referente aos hidrogênios α carbonila H_2 ($J=6$ Hz), um multiplete centrado em δ 1,58 referente aos hidrogênios metilênicos $\text{H}_{2'}$ e aos hidrogênios β carbonila H_3 , em δ 1,22 um sinal largo referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa $\text{H}_4 - \text{H}_{13}$, e por último em δ 0,84 um tripleto ($J=6$ Hz) atribuído aos hidrogênios metilênicos H_{14} .

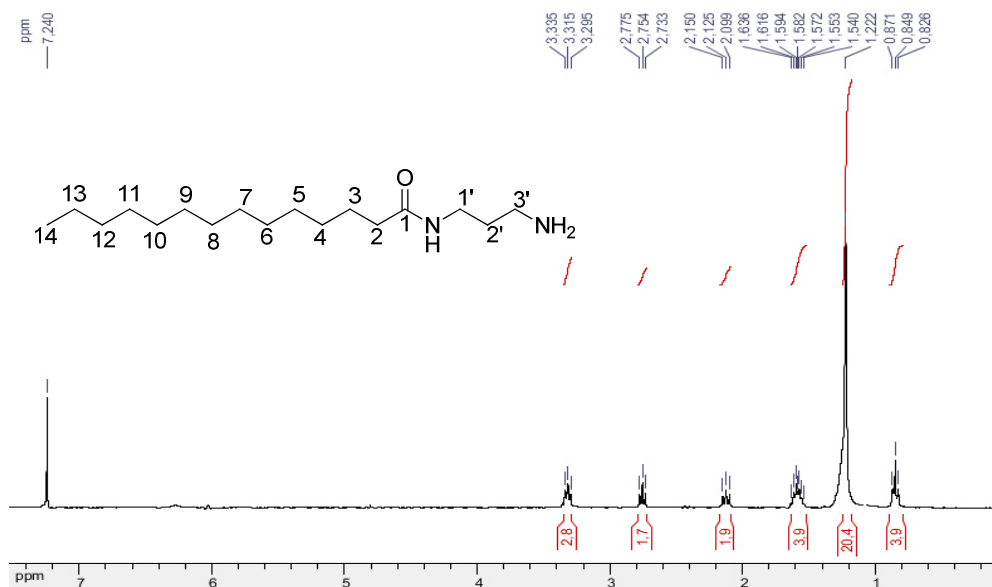


Figura 2.16. Espectro de RMN de ¹H para o composto **6b** (CDCl₃, 300 MHz).

No espectro de RMN ¹³C (Figura 2.17) observou-se a presença de um sinal em δ173,4, referente ao carbono carbonílico C₁, sinais δ 40,6, 40,2, referentes aos carbonos metilênicos C_{1'} e C_{3'} da porção diamina, sinais em δ 38,0 e 37,9 referentes ao carbonos α carbonila C₂ e ao carbono metilênico C_{2'} da diamina respectivamente, sinal em 37,1 referente ao carbono β carbonílico C₃ e sinais entre δ 32,5 – 22,8 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa C₄ – C₁₃, e em δ 14,3 sinal referente ao carbono metílico C₁₄.



Figura 2.17. Espectro de RMN de ¹³C para o composto **6b** (CDCl₃, 75MHz).

2.3.1.4. Caracterização da *N*-(4-aminobutil) tetradecanamida (**7b**)

No espectro de infravermelho (Figura 2.18) do composto **7b** são observadas bandas de absorção em: 3390 e 3301 cm^{-1} , referentes ao estiramento das ligações N-H, 2920 e 2847 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico respectivamente, 1633 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e uma banda em 1552 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N em interação com o dobramento N-H.

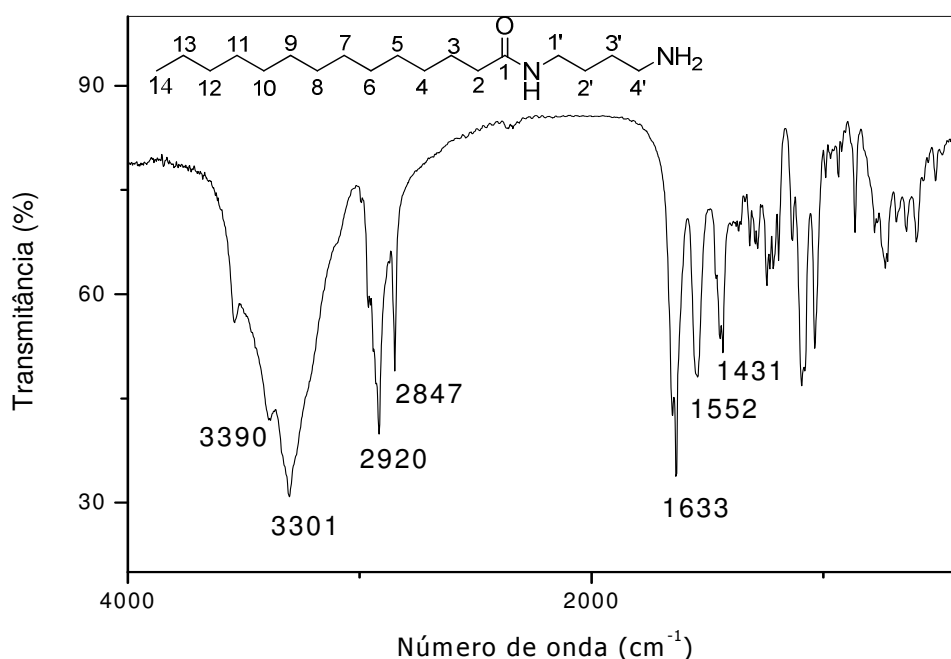


Figura 2.18. Espectro na região do infravermelho para o composto **7b** (KBr 1%).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.19) para esse mesmo composto (**7b**) foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: dois sinais largos em δ 3,64, 3,43 referentes ao hidrogênio $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'}$ da porção diamina, um sinal largo em δ 3,15 referente aos hidrogênios α carbonila H_2 , dois multipletos entre δ 2,56-2,51 e δ 2,31-2,26 referentes aos hidrogênios $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{3'}$ da porção diamina, um sinal largo em δ 1,71 referente aos hidrogênios β carbonila H_3 , em δ 1,13 um sinal largo referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa $\text{H}_4 - \text{H}_{13}$, e por último em δ 0,71 um sinal largo atribuído aos hidrogênios metilênicos H_{14} .

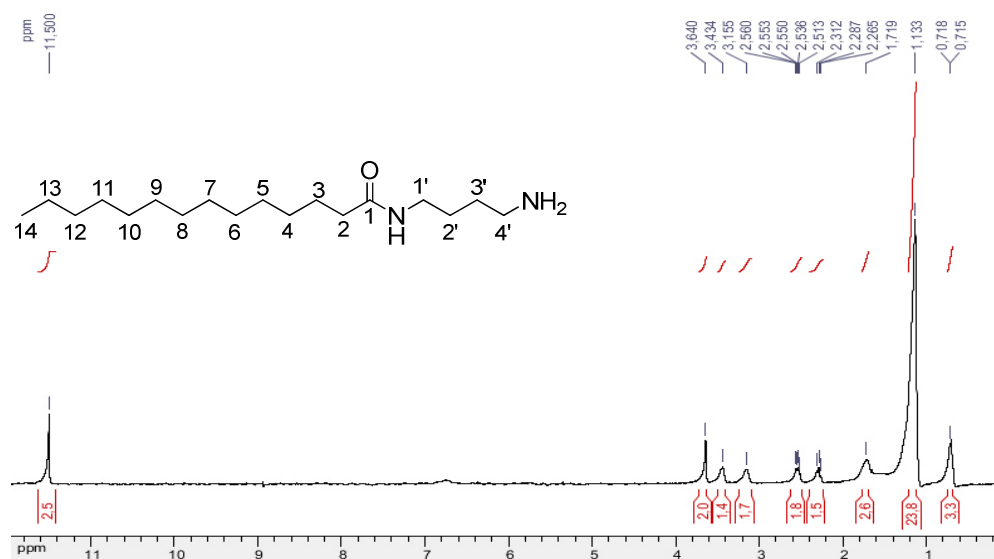


Figura 2.19. Espectro de RMN de ¹H para o composto 7b (CF₃COOD, 300 MHz).

No espectro de RMN ¹³C (Figura 2.20) observou-se a presença de um sinal em δ 182,5 referente ao carbono carbonílico C₁, sinais δ 43,4 e 42,5, referentes aos carbonos metilênicos C_{1'} e C_{4'} da porção diamina, sinais em δ 36,1 e 36,00 referentes aos carbonos α carbonila C₂ e ao carbono metilênico C_{2'} da diamina respectivamente, sinal em δ 35,9 referente ao carbono C_{3'} da porção diamina, um sinal em δ 35,9 referente ao carbono β carbonílico C₃, sinais entre δ 31,3 – 24,2 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa C₄ – C₁₃, e em δ 14,5 sinal referente ao carbono metílico C₁₄.

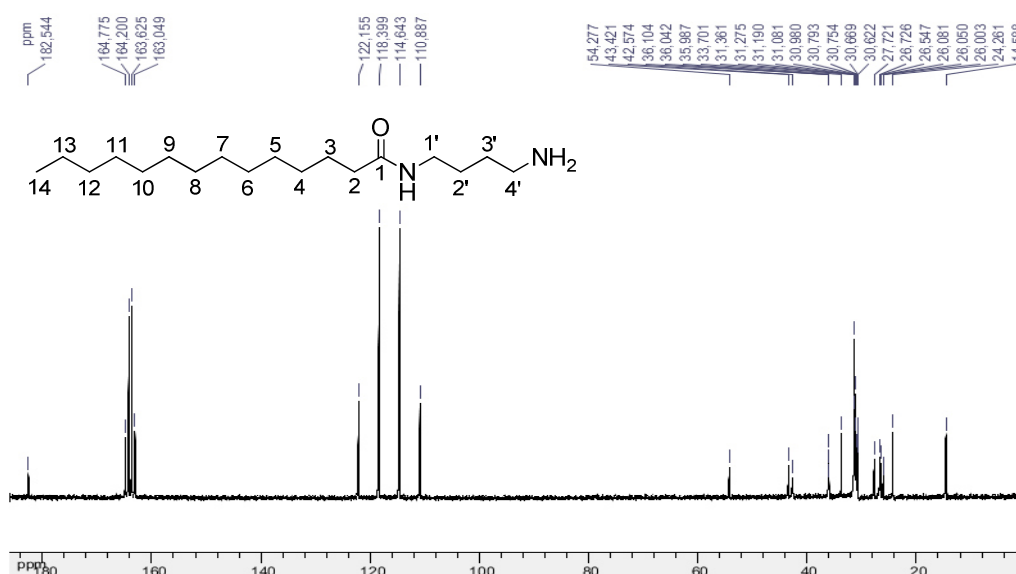
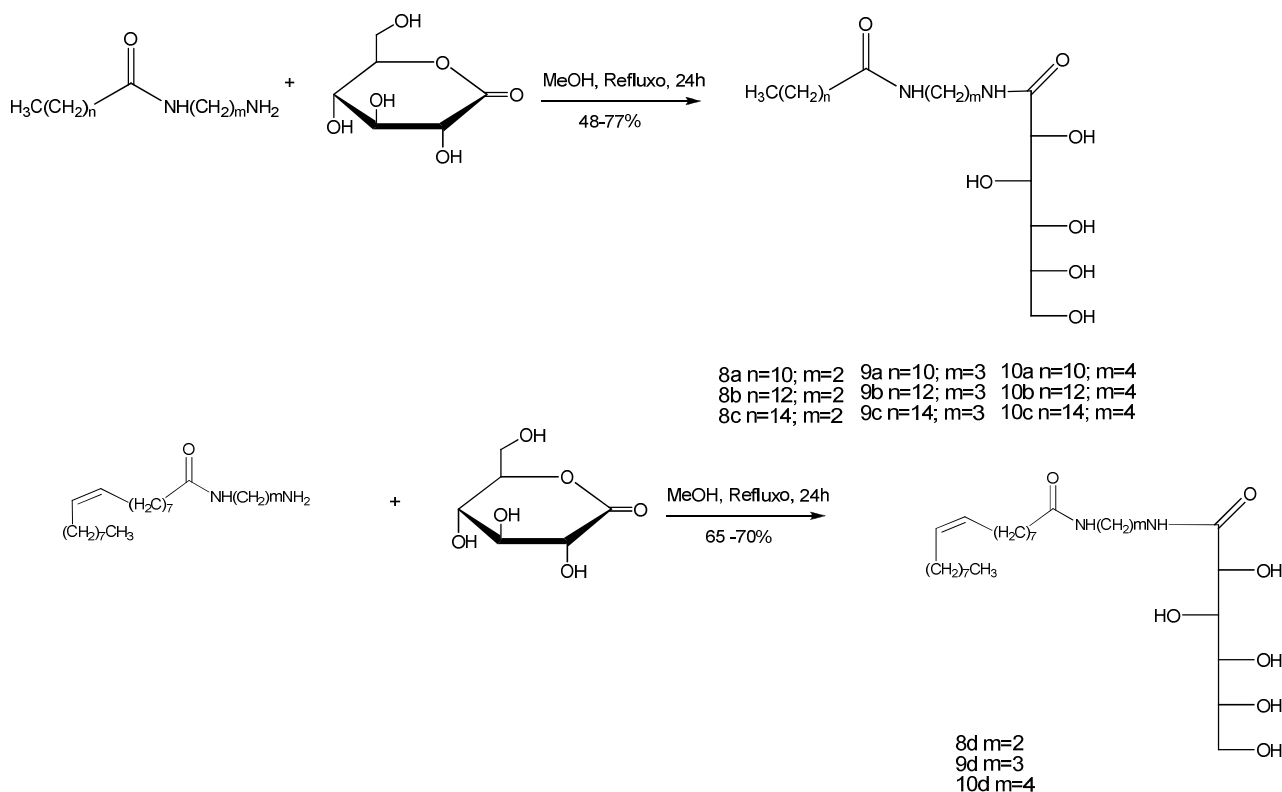


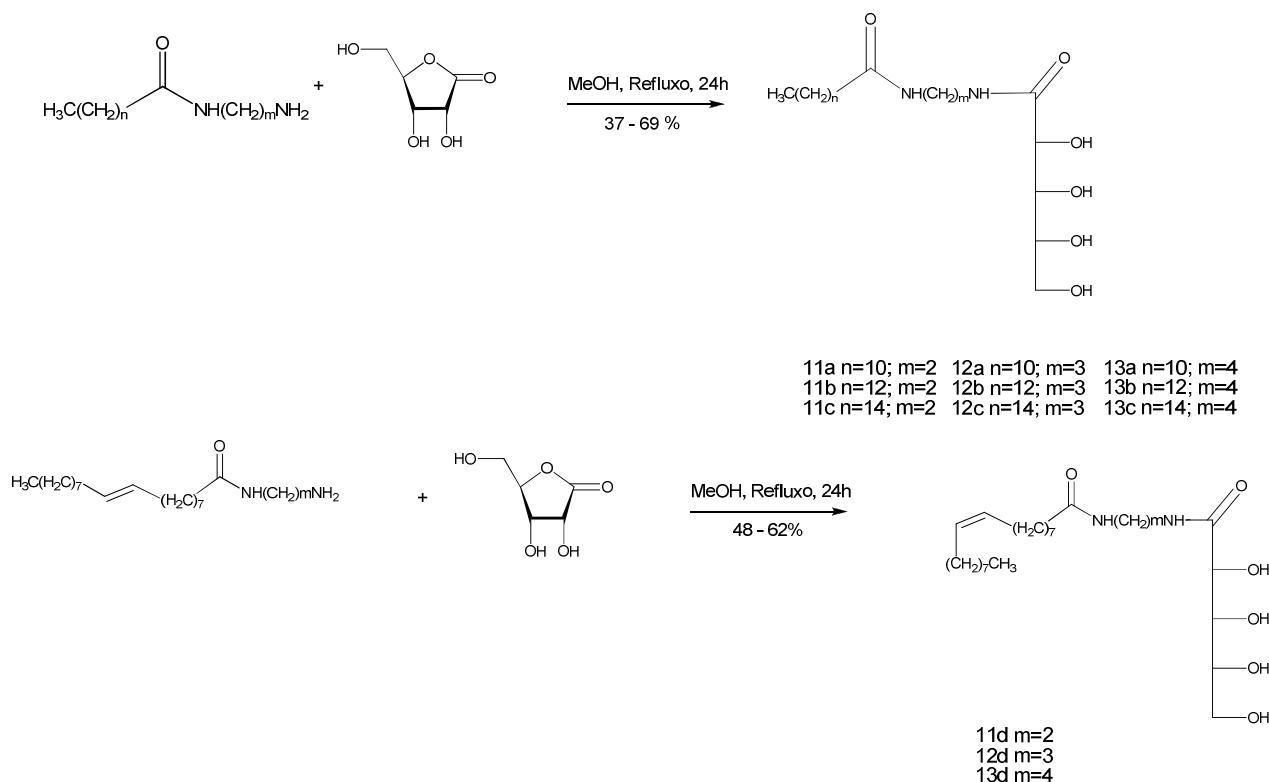
Figura 2.20. Espectro de RMN de ¹³C para o composto 7b (CF₃COOD, 75 MHz).

2.3.2. Síntese das aldonamidas

Os compostos **8a-d**, **9a-d**, **10a-d**, **11a-d**, **12a-d**, **13a-d**, foram preparados respectivamente pelo tratamento das diaminas *N*-aciladas com a *D*-glicono-1,5-lactona (Esquema 2.3) ou *D*-ribono-1,4-lactona (Esquema 2.4), numa reação de adição nucleofílica à carbonila seguida de eliminação com abertura do anel lactônico (substituição nucleofílica), utilizando uma proporção de 1:1, sob refluxo de metanol, em tempos de reação de 24h (COIMBRA, 2008).



Esquema 2.3. Síntese das aldonamidas derivadas da *D*-glicono-1,5-lactona.



Esquema 2.4. Síntese das amidas derivadas da D-ribono-1,5-lactona.

2.3.2.1. Caracterização das gliconamidas

Os compostos foram obtidos como sólidos brancos em bons rendimentos (Tabela 2.3) após purificação por recristalização em metanol. Suas caracterizações foram realizadas pela medida de suas faixas de fusão e de seus respectivos espectros na região do IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C . Devido à similaridade estrutural dos compostos, serão discutidos os espectros apenas para o composto **8a** (derivado da etilenodiamina).

Tabela 2.3. Rendimentos das aldonamidas derivadas da gliconolactona.

Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento
8a	65	9a*	57	10a	77
8b	73	9b*	72	10b	63
8c*	64	9c*	72	10c*	48
8d*	65	9d*	70	10d*	66

* Compostos inéditos

2.3.2.1.1. Caracterização da *N*-[(2-dodecanamido)etil]gliconamida (**8a**)

No espectro na região do infravermelho para o composto **8a** (Figura 2.21) derivado da gliconolactona e etilenodiamina, observam-se bandas em: 3406 e 3292 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações O-H e N-H, 2920 e 2847 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico respectivamente, 1641 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, uma banda em 1545 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N e uma banda em 1075 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-O.

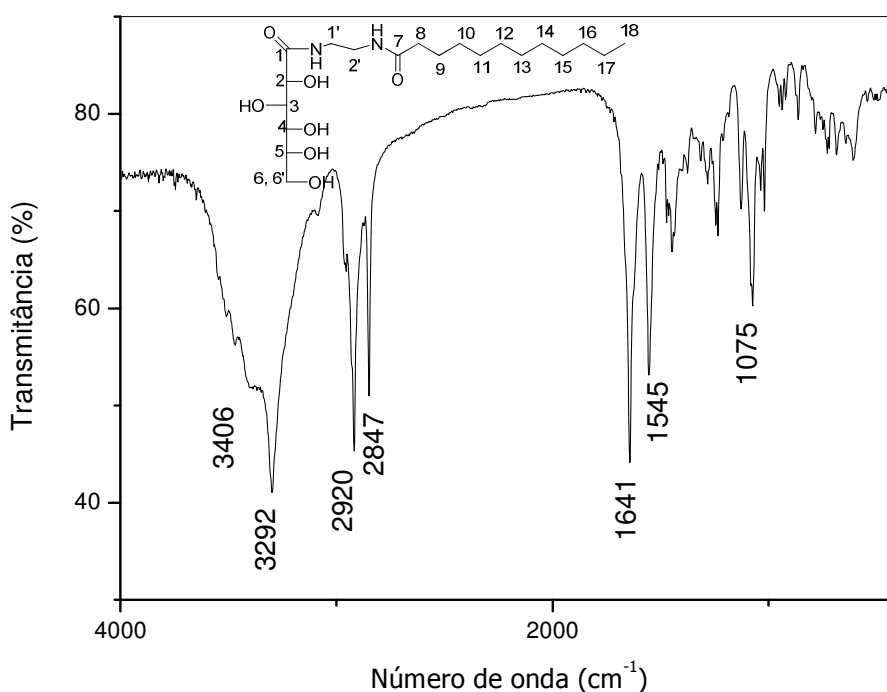


Figura 2.21. Espectro na região do infravermelho para o composto **8a** (KBr 1%).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.22) para o composto (**8a**) foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: um sinal largo em δ 7,77 referente aos hidrogênios ligados a nitrogênio, sinais entre δ 5,40 a δ 4,50 referentes aos hidrogênios ligados aos oxigênios do carboidrato, um duplete centrado em δ 4,44 ($J = 6$ Hz) referente ao hidrogênio H_2 , um tripleto ($J = 6$ Hz) centrado em δ 4,35 referente ao hidrogênio H_3 , um tripleto centrado em δ 3,97 ($J = 6$ Hz) referente ao hidrogênio H_4 , um sinal largo centrado em δ 3,90 referente ao hidrogênio H_5 , um

multiplete entre δ 3,60-3,54 referente aos hidrogênios H_6 e H_6' , sinal largo em δ 3,11 referente ao hidrogênio $H_{1'}$, $H_{2'}$ da porção diamina, um tripleto em δ 2,02 ($J=6$ Hz) referente aos hidrogênios α carbonila H_8 , um quinteto ($J=6$ Hz) em δ 1,46 referente aos hidrogênios β carbonila H_9 , em δ 1,23 um sinal largo referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa $H_{10} - H_{17}$, e por último em δ 0,84 um tripleto ($J=6$ Hz) atribuído aos hidrogênios metílicos H_{18} .

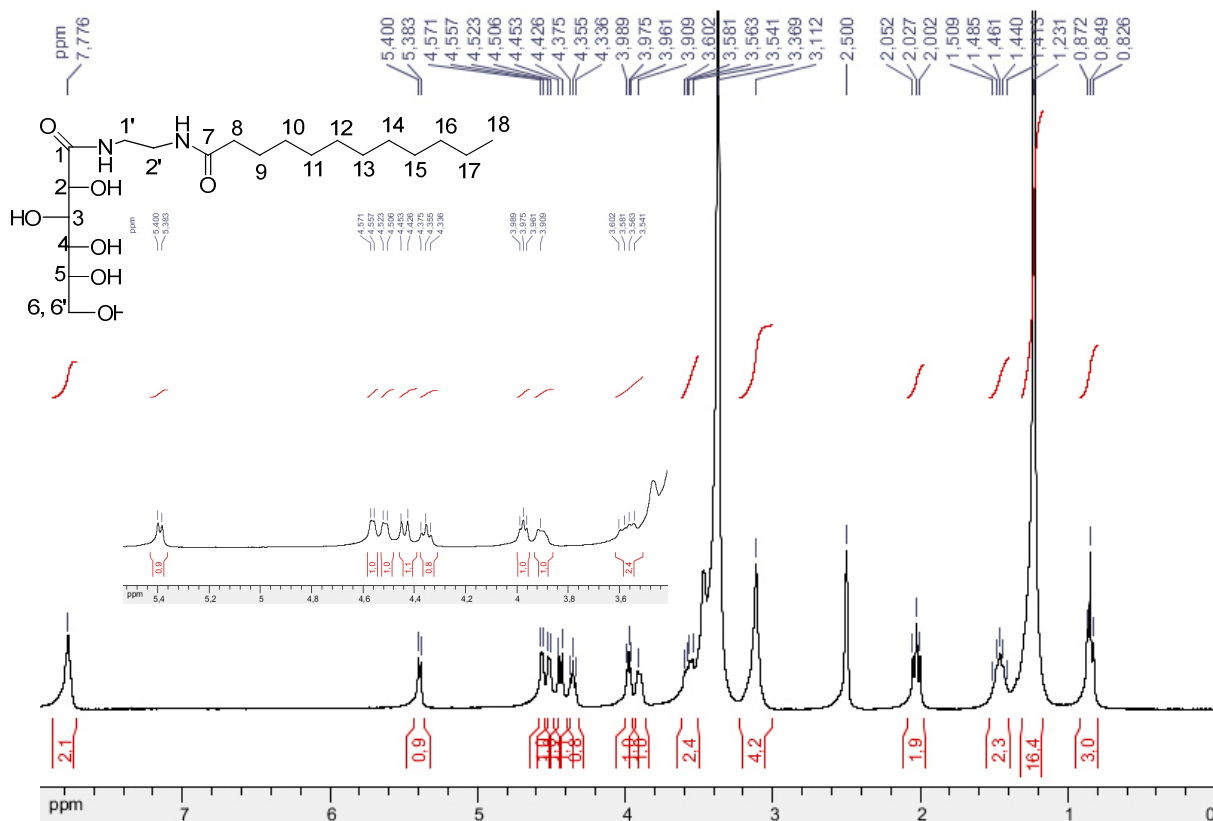


Figura 2.22. Espectro de RMN de ^1H para o composto **8a** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 2.23) observou-se a presença de dois sinais em δ 172,9 e 172,6 referentes aos carbonos carbonílicos C_1 e C_7 respectivamente, sinais em δ 73,5, 72,2, 71,5, 70,2 e 63,4 referentes aos carbonos da porção carboidrato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , sinais em δ 38,3 e 35,5 referentes aos carbonos metilênicos $C_{1'}$ e $C_{2'}$ da porção diamina respectivamente, sinais em δ 31,3 e 29,0 referentes aos carbonos α e β carbonila C_8 e C_9 , sinais entre δ 28,9 e 18,5 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa $C_{10} - C_{17}$, e em δ 14,0 sinal referente ao carbono metílico C_{18} .

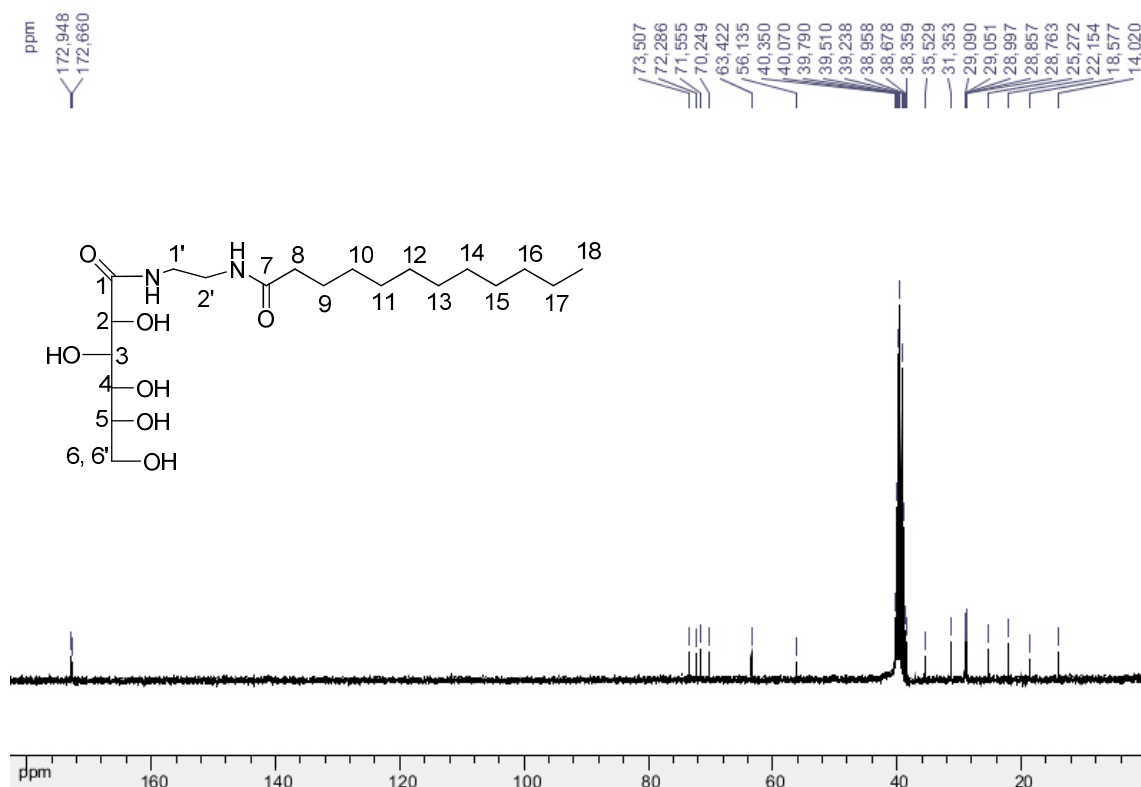


Figura 2.23. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **8a** ($\text{DMSO-}d_6$, 75MHz).

2.3.2.2. Caracterização das ribonamidas

Os compostos foram obtidos como sólidos brancos em bons rendimentos (Tabela 2.4) após purificação por recristalização em metanol. Suas caracterizações foram realizadas pela medida de suas faixas de fusão e de seus respectivos espectros na região do IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C . Devido à similaridade estrutural dos compostos, serão discutidos os espectros apenas para o composto **11a** da série, derivado da etilenodiamina.

Tabela 2.4. Rendimentos das aldonamidas derivadas da ribonolactona..

Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento
11a	51	12a*	37	13a	69
11b	65	12b*	42	13b	44
11c*	62	12c*	49	13c*	69
11d*	62	12d*	48	13d*	60

*Compostos inéditos

2.3.2.2.1. Caracterização da *N*-[(2-dodecanamido)etil]ribonamida (**11a**)

No espectro na região do infravermelho para o composto **11a** (Figura 2.24), observam-se bandas em: 3310 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações O-H e N-H em ligação de hidrogênio, 2921 e 2851 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico respectivamente, 1635 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e uma banda em 1561 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N e 1088 cm^{-1} referente ao estiramento C-O.

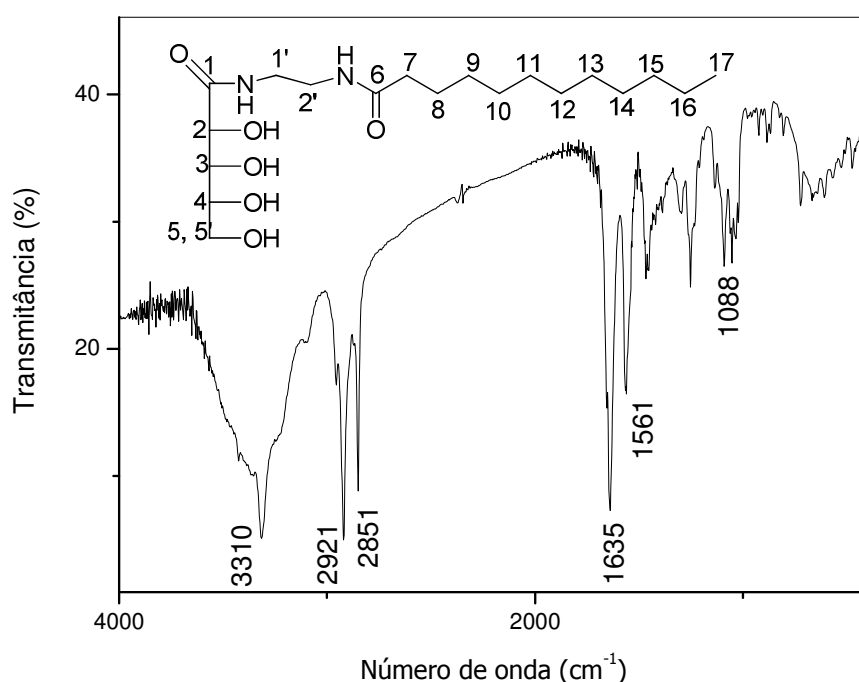


Figura 2.24. Espectro na região do infravermelho para o composto **11a** (KBr 1%).

No espectro de RMN ¹H (Figura 2.25) para o composto **11a** derivado da ribonolactona e da etilenodiamina, foi possível atribuir os seguintes sinais de ressonância: um sinal largo em δ 4,95, referente ao hidrogênio H₂ do carboidrato, um tripleto em δ 4,61 ($J = 9\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio H₃ do carboidrato, dois sinais largos em δ 4,43 e 4,26 referentes aos hidrogênios H₄, H₅ e H_{5'}, um tripleto centrado em δ 3,87 ($J = 9\text{ Hz}$), referentes aos hidrogênios H_{1'} e H_{2'} da porção diamina, um sinal largo em δ 2,78 referente aos hidrogênios α carbonila H₇, em δ 1,84 um sinal largo referente aos hidrogênios β carbonila H₈, sinal largo em δ 1,42

referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa H₉ – H₁₆, e por último em δ 0,98 um sinal largo atribuído aos hidrogênios metílicos H₁₇.

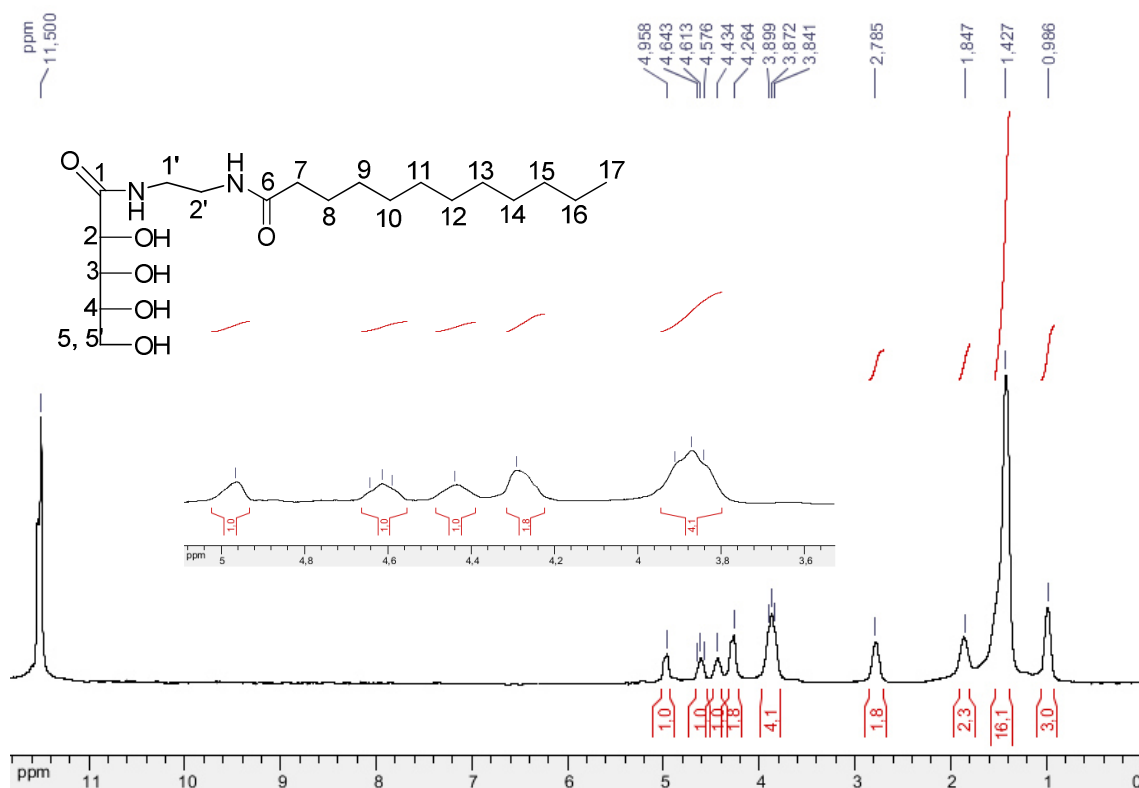


Figura 2.25. Espectro de RMN de ¹H para o composto **11a** (CF₃COOD, 300 MHz).

No espectro de RMN ¹³C (Figura 2.26) observou-se a presença de dois sinais em δ 183,0 e 177,1 referentes aos carbonos carbonílicos C₁ e C₆ respectivamente, sinais em δ 74,9, 74,5, 73,7, 64,7 referentes aos carbonos da porção carboidrato C₂, C₃, C₄, C₅, sinais em δ 43,1 e 40,6 referentes aos carbonos metilênicos C_{1'} e C_{2'} da porção diamina respectivamente, sinais em δ 36,9 e 36,3 referentes aos carbonos α e β carbonila C₇ e C₈, sinais entre δ 33,6 e 24,2 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa C₉ – C₁₆, e em δ 14,5 sinal referente ao carbono metílico C₁₇.

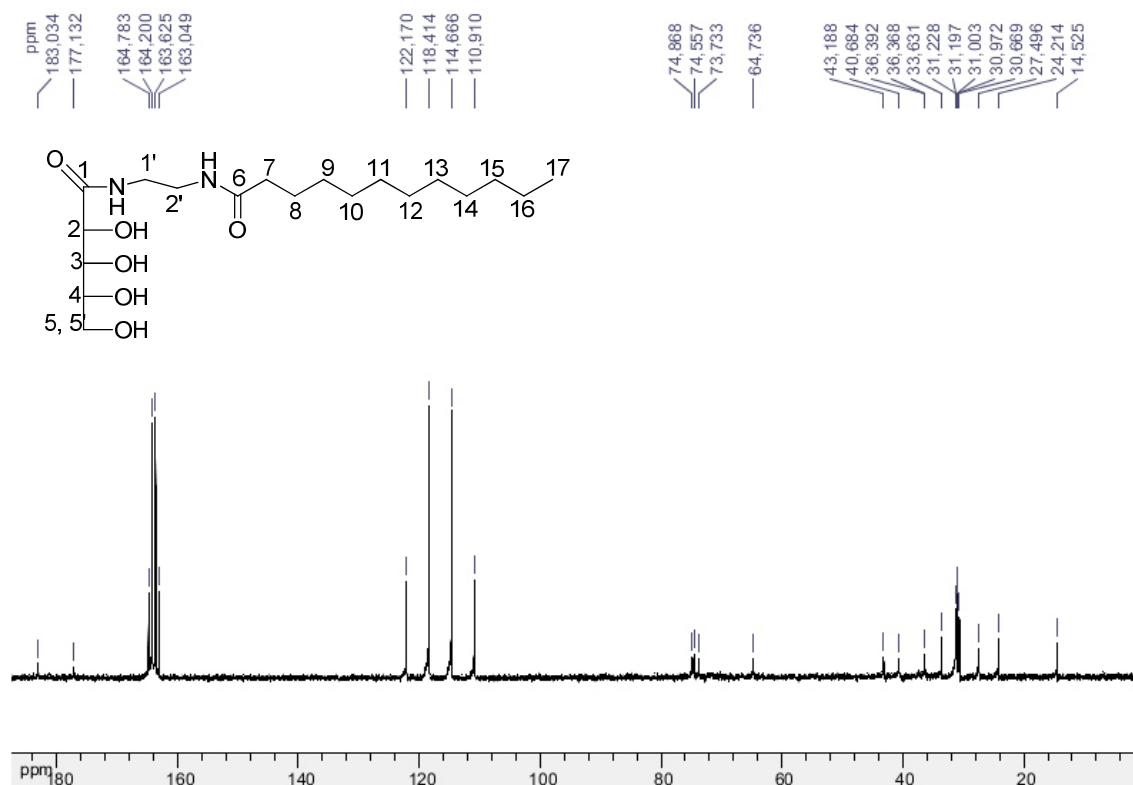
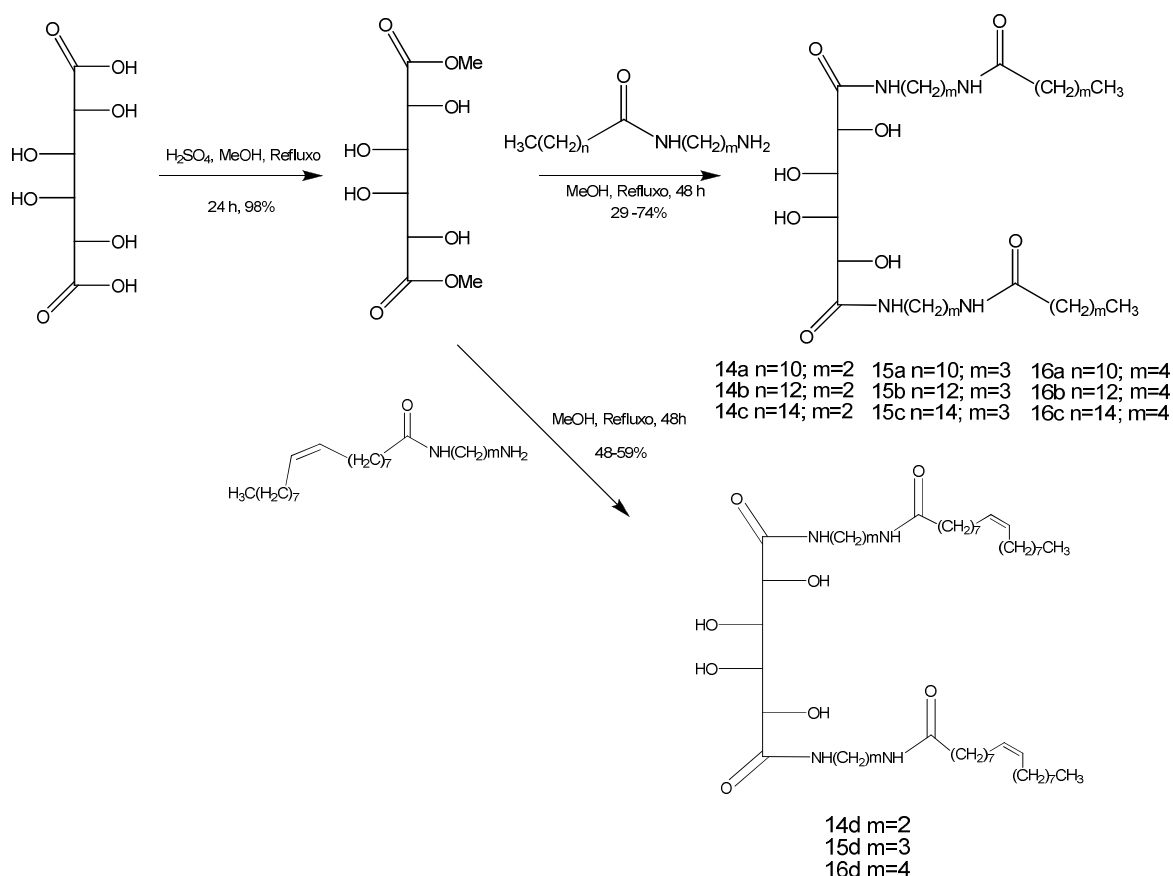


Figura 2.26. Espectro de RMN de ¹³C para o composto **11a** (CF₃COOD, 75MHz).

2.3.2.3. Caracterização das galactaramidas

Para síntese dos compostos derivados do ácido galactárico **14a-d**, **15a-d**, **16a-d**, inicialmente o ácido galactárico foi submetido a uma reação de esterificação sob refluxo de metanol em presença de ácido sulfúrico catalítico, para formação do éster galactárico. Este éster, foi então tratado com as diaminas *N*-aciladas utilizando uma proporção de diamina *N*-acilada:éster galactárico 1:2, para obtenção das aldonamidas desejadas (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Síntese das amidas derivadas do ácido galactárico.

Os compostos foram obtidos como sólidos brancos em bons rendimentos (Tabela 2.5) após purificação por recristalização em metanol. Suas caracterizações foram realizadas pela medida de suas faixas de fusão e de seus respectivos espectros na região do IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C . Devido à similaridade estrutural dos compostos, serão discutidos os espectros apenas para o composto **14a** da série, derivado da etilenodiamina.

Tabela 2.5. Rendimentos das aldonamidas derivadas do éster galactárico.

Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento	Compostos	Rendimento
14a*	50	15a*	63	16a*	31
14b*	53	15b*	74	16b*	29
14c*	60	15c*	57	16c*	62
14d*	48	15d*	54	16d*	59

* Compostos inéditos

2.3.2.3.1. Caracterização da N^1, N^6 -bis[(2-dodecanamido)etil]galactaramida (**14a**)

No espectro na região do infravermelho para o composto **14a** (Figura 2.27), observam-se bandas em: 3305cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações O-H e N-H em ligação de hidrogênio, 2931 e 2854cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H assimétrico e simétrico respectivamente, 1641cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O e uma banda em 1548cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N e 1081cm^{-1} referente ao estiramento C-O.

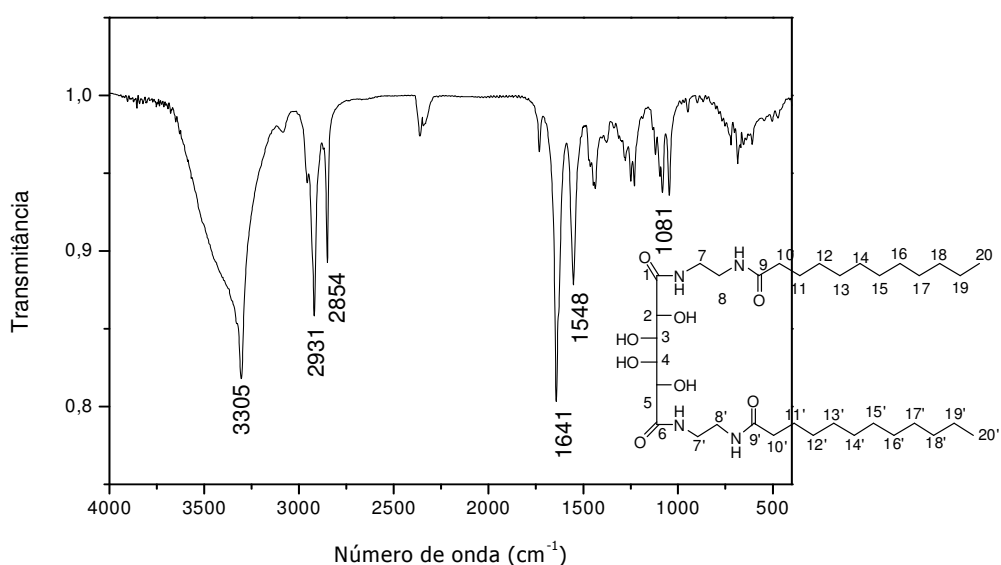


Figura 2.27. Espectro na região do infravermelho para o composto **14a** (KBr 1%).

No espectro de RMN ^1H (Figura 2.28) para o composto **14a**, derivado do ácido galactárico e da etilenodiamina são observados sinais largos: em $\delta 8,89$ referente aos hidrogênios ligados aos nitrogênios, sinais em $\delta 5,37$ e $\delta 4,98$ referentes aos hidrogênios H_2 , H_5 e H_3 , H_4 do carboidrato, sinal largo em $\delta 4,22$ referente aos hidrogênios H_7 , H_7' , H_8 , H_8' , sinal em $\delta 3,12$ referentes aos hidrogênios α carbonila H_{10} e H_{10}' , $\delta 2,19$ referente aos hidrogênios β carbonila H_8 , sinal largo em $\delta 1,75$ referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia longa $\text{H}_{11} - \text{H}_{19}$ e $\text{H}_{11}' - \text{H}_{19}'$ e por último um sinal largo em $\delta 1,32$ atribuído aos hidrogênios metílicos H_{20} e H_{20}' .

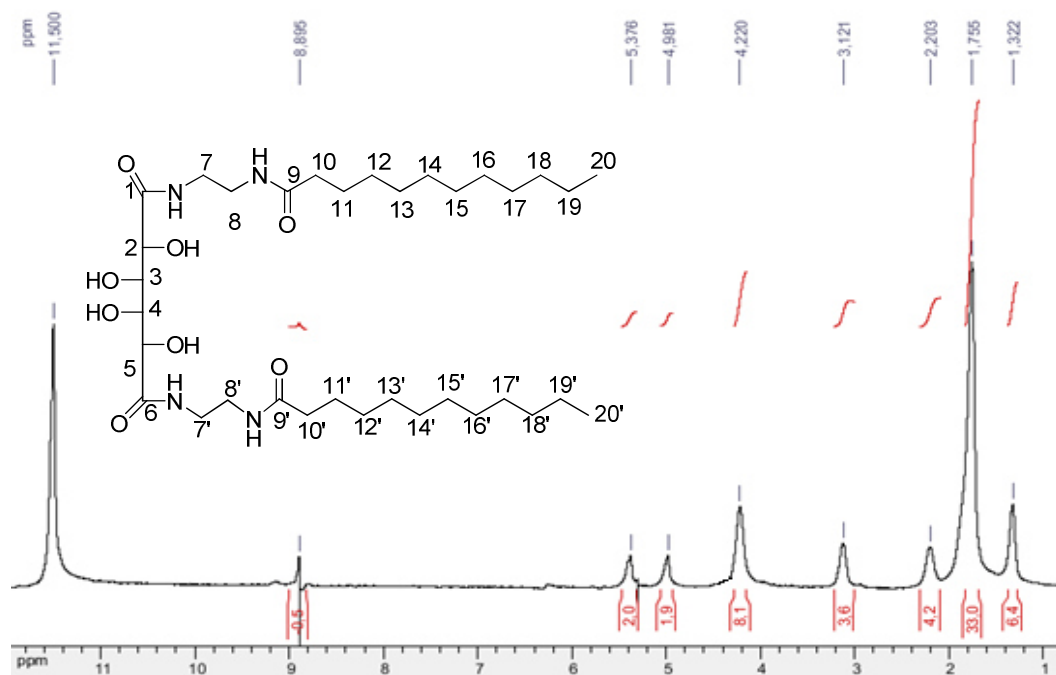


Figura 2.28. Espectro de RMN de ^1H para o composto **14a** (CF_3COOD , 300 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 2.29) observou-se a presença de dois sinais em δ 183,3 e 178,3 referentes aos carbonos carbonílicos C_1 , $\text{C}_{1'}$ e C_9 , $\text{C}_{9'}$ respectivamente, sinais em δ 73,6, 72,8 referentes aos carbonos da porção carboidrato C_2 e C_5 , C_3 e C_4 respectivamente, sinais em δ 43,8 e 40,9 referentes aos carbonos metilênicos C_7 , $\text{C}_{7'}$ e C_8 , $\text{C}_{8'}$ da porção diamina respectivamente, sinais em δ 36,5 e 33,9 referentes aos carbonos α e β carbonila C_{10} , $\text{C}_{10'}$ e C_{11} , $\text{C}_{11'}$, sinais entre 31,5 e 24,5 referentes aos carbonos metilênicos da cadeia longa $\text{C}_{12} - \text{C}_{20}$ e $\text{C}_{12'} - \text{C}_{20'}$, e por último em δ 14,9 sinal referente aos carbonos metílicos C_{20} e $\text{C}_{20'}$.

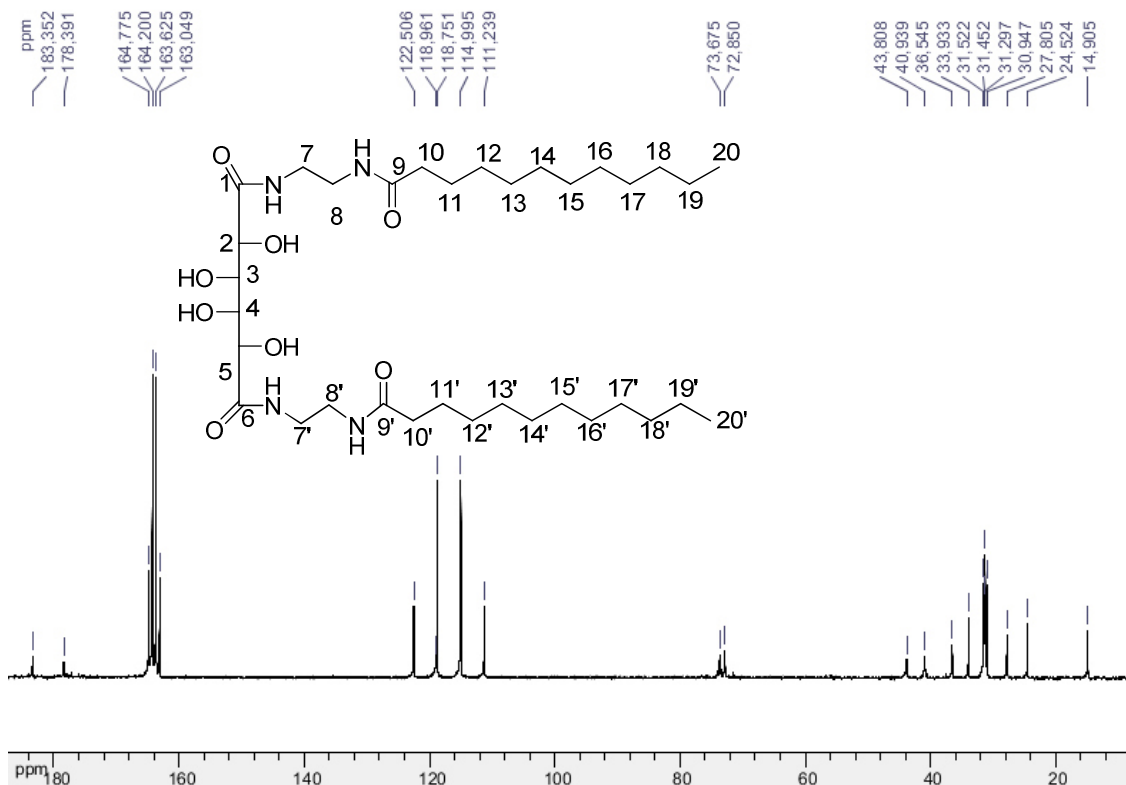


Figura 2.29. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **14a** (CF_3COOD , 75MHz).

2.3.3. Avaliação antibacteriana

2.3.3.1. Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os testes antibacterianos foram realizados no Instituto de Ciências Biológicas da UFJF no laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana sob supervisão do Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz.

Foram utilizadas 4 cepas de ATCC's de bactérias representativas de Gram-positivas: *S. aureus* (ATCC 29213), *S. epidermidis* (ATCC 12228); e de Gram negativas: *E.coli* (ATCC 11229) e *P. aeruginosa* (ATCC 27853) para realização dos testes antibacterianos.

Os estafilococos apresentam ampla distribuição na natureza, sendo frequentemente isolados de alimentos (como carnes, queijo e leite), do ambiente (solo, água), de animais e seres humanos (principalmente em pele e mucosas). A presença e proliferação desse microrganismo em alimentos constitui um risco a

saúde dos consumidores, visto que muitas linhagens são capazes de produzir enterotoxinas (OLIVEIRA, 2006; SCHIFLER, 2006).

No que tange a importância clínica, a espécie *Staphylococcus aureus* é considerada a de maior importância médica do gênero, ocorrendo tanto em infecções de origem comunitária quanto hospitalar e causando desde infecções cutâneas superficiais até infecções invasivas, como bacteremias, endocardites, pneumonias e meningites. Esse fato decorre da combinação de diferentes fatores de virulência, da sua capacidade invasora e do aparecimento de linhagens resistentes a diferentes antibióticos, principalmente aos β -lactâmicos (CEOTTO *et al.*, 2012).

O *Staphylococcus epidermidis* faz parte da flora normal da pele e da mucosa de seres humanos e animais superiores. Tem sido considerada uma bactéria comensal inócua da pele humana. Hoje em dia tem sido reconhecida como importante patógeno humano relacionado com infecções, uma vez que esta espécie tem muitos fatores de adesão e forma muito biofilme, sendo perigosa para pacientes que fazem uso de material invasivo de plástico (cateter, próteses, stents, etc.). *Staphylococcus epidermidis* pode causar septicemia, endocardite, peritonite, ventriculite e infecções em locais com prótese (VUONG *et al.*, 2003).

A maioria das infecções urinárias é causada por bactérias Gram negativas. O microorganismo invasor mais comum de acordo com MURRAY (1999) é a *Escherichia coli*. A *Escherichia coli* é uma bactéria gram-negativa, anaeróbia facultativa pertencente à Família *Enterobacteriaceae*. A grande maioria dessas amostras é pertencente à microbiota intestinal, tanto de seres humanos quanto de animais de sangue quente. No entanto, aproximadamente, 10% são patogênicas, podendo causar infecções intestinais e infecções extra-intestinais. Vários fatores contribuem para sua disseminação no meio ambiente, pois é excretada nas fezes e pode sobreviver nas partículas fecais, poeira e água por semanas ou meses, porém seu ambiente normal é o trato intestinal (ANDRADE, 2005; SAVIOLLI, 2010).

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria Gram-negativa extremamente versátil, que pode ser encontrada em diversos ambientes, principalmente solo e água, ou ainda associada a plantas e animais, onde pode causar infecções oportunistas. Em seres humanos, *P. aeruginosa* causa infecções em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes de AIDS e câncer, vítimas de

queimaduras, e portadores de fibrose císticaacarídeo alginato e acredita-se que cresça em forma de biofilme. *P. aeruginosa* também é comumente encontrada em infecções hospitalares, sendo capaz de se aderir a diversos materiais, contaminando catéteres, ventiladores, próteses e lentes de contato. Por causa da alta resistência a antibióticos e do grande arsenal de fatores de virulência desta bactéria, as infecções causadas por ela são de difícil controle.

Para as série das diaminas *N*-aciladas e das aldonamidas não foram realizados os testes de difusão em ágar devido à necessidade da mistura de DMSO e Tween 80 para a solubilização dos compostos. Esta mistura de solventes apresenta viscosidade acentuada e dificulta a difusão do composto no meio, gerando dúvidas com relação à validade dos resultados. Bandeira e colaboradores (1988) descrevem que o teste de difusão em ágar tem uma maior eficiência com substâncias que apresentam uma maior solubilidade em água, possibilitando a difusão deste através do meio de cultura, a ausência do halo de inibição pode estar relacionado com a dificuldade de difusão destas substâncias, e não necessariamente à ausência de atividade antibacteriana.

Por este motivo, a atividade antibacteriana dos compostos **5a-d, 6a-d e 7a-d, 8a-d, 9a-d, 10a-d, 11a-d, 12a-d, 13a-d, 14a-d, 15a-d e 16a-d** foi investigada *in vitro* usando o Método de Diluição em Caldo (CLSI) contra as 4 cepas de ATCC's de bactérias descritas anteriormente e os resultados obtidos são apresentados na tabela 2.6.

O CIM foi definido como a menor concentração do composto testado que resulta em total inibição do crescimento bacteriano (Tabela 2.6). O controle do experimento foi realizado usando-se somente solução de salina estéril inoculada em meio Mueller Hinton e o cloranfenicol foi usado como agente antimicrobiano para controle positivo de inibição do crescimento.

Para a série das aldonamidas, apenas o composto 8a teve seu CIM determinado, visto que as outras aldonamidas iniciavam a precipitação em concentrações superiores a 256 µg/mL, o que dificultava a visualização do CIM caso houvesse.

Tabela 2.6. Concentrações inibitórias mínimas (CIM- $\mu\text{g/mL}$) para as diaminas *N*-aciladas **5a-d**, **6a-d** e **7a-d** e aldonamida **8a** contra bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *S. epidermidis*) e Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*).

Composto	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
5a	16	16	8	8
5b	8	16	64	1024
5c	>1024	>1024	>1024	>1024
5d	>1024	8	>1024	>1024
6a	256	32	128	64
6b	>1024	1024	>1024	1024
6c	>1024	4	32	>1024
6d	2	1	4	>1024
7a	64	16	64	32
7b	16	16	256	1024
7c	512	16	1024	>1024
7d	16	4	8	>1024
8a	512	32	256	512
Cloranfenicol	16	32	16	32

Observa-se que a maioria das diaminas *N*-aciladas apresentou atividade significativa frente as bactérias testadas. Os compostos mais ativos, ou seja, que apresentaram menores valores de CIM, foram o **5a**, **5b**, **6d**, **7a** e **7d**. Dentre esses compostos, o composto **5a** apresentou resultados muito animadores, uma vez que os valores de CIM determinados para todas as bactérias foram iguais ou melhores que os valores de CIM encontrados para o cloranfenicol, antibiótico utilizado como controle positivo de inibição do crescimento.

Em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa, diaminas *N*-aciladas derivadas da 1,2-etilenodiamina e 1,4-butanodiamina com cadeia carbônicas de 10,12 e 14 carbonos, apresentaram boa correlação entre o aumento da cadeia lipofílica e os valores de CIM, frente às bactéria *M. lentus* e *S. aureus* (DE ALMEIDA, 2009). Entretanto, os valores de CIM obtidos para os derivados deste trabalho com cadeia carbônica superior a 12 carbonos não permitiram estabelecer boa correlação

com a lipofilicidade. Observa-se que em geral há uma diminuição da atividade dos compostos, quando a cadeia ultrapassa 12 carbonos.

Os compostos derivados do ácido oleico, apresentaram boa atividade, apesar da cadeia carbônica com 18 carbonos, mas sua boa atividade, pode estar correlacionada com a dupla ligação, que aumenta a sensibilidade dos compostos a oxidação metabólica.

Após a determinação do CIM, foram selecionadas duas diluições abaixo e duas diluições superiores ao CIM, uma alíquota de cada tubo foi transferida para placas de Petri contendo meio sólido TSA, sendo incubadas a 37 °C em estufa por 24h para posterior verificação de presença ou ausência de crescimento bacteriano. A concentração bactericida mínima foi determinada como a menor concentração do composto capaz de matar totalmente a população bacteriana. Quando havia crescimento bacteriano nas placas, mesmo em concentrações mais elevadas que o CIM, o composto era classificado como bacteriostático. Classificar um composto como bacteriostático significa afirmar que este apenas inibe o crescimento bacteriano, ou seja, não ocorre morte das células bacterianas (PIZSOLITTO; POZETTI, 1987).

Os resultados obtidos na determinação da concentração bactericida mínima para as diaminas *N*-aciladas **5a-d**, **6a-d** e **7a-d** e para o composto **8a** derivado da gliconolactona são apresentados na Tabela 2.7.

Tabela 2.7. Atividade bactericida e bacteriostática para as diaminas *N*-aciladas **5a-d**, **6a-d** e **7a-d** e para o composto **8a** derivado da gliconolactona.

Composto	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
5a	Bactericida 16 µg/mL	Bactericida 16 µg/mL	Bactericida 16 µg/mL	Bactericida 16 µg/mL
5b	Bactericida 128 µg/mL	Bacteriostático	Bacteriostático	Bacteriostático
5c	-	-	-	-
5d	-	Bacteriostático	-	-
6a	Bacteriostático	Bactericida 32 µg/mL	Bactericida 512 µg/mL	Bactericida 256 µg/mL
6b	-	Bacteriostático	-	Bacteriostático
6c	-	Bactericida 64 µg/mL	Bacteriostático	-
6d	Bactericida 128 µg/mL	Bactericida 16 µg/mL	Bacteriostático	-
7a	Bactericida 512 µg/mL	Bactericida 16 µg/mL	Bactericida 64 µg/mL	Bactericida 32 µg/mL
7b	Bactericida 1024 µg/mL	Bactericida 32 µg/mL	Bactericida 1024 µg/mL	Bactericida 1024 µg/mL
7c	Bacteriostático	Bactericida 128 µg/mL	Bactericida 1024 µg/mL	-
7d	Bacteriostático	Bactericida 128 µg/mL	Bacteriostático	Bacteriostático
8a	Bactericida 1024 µg/mL	Bactericida 1024 µg/mL	Bactericida 1024 µg/mL	Bactericida 1024 µg/mL
Cloranfenicol	Bacteriostático	Bactericida 128 µg/mL	Bacteriostático	Bacteriostático

Analisando a tabela 2.7 verifica-se que a maioria das diaminas *N*-aciladas apresentaram atividade bactericida frente às bactérias de interesse. O composto **5a** merece novamente destaque, visto que apresentou atividade bactericida frente a todas as bactérias em concentração de 16 µg/mL, resultados mais promissores que

os do cloranfenicol. Já o composto **8a** derivado da gliconolactona apresentou atividade bactericida frente a todas as bactérias na concentração de 1024 µg/mL.

2.3.3.1.2. Testes antibacterianos frente a amostras clínicas de S.aureus resistentes a meticilina.

A primeira vez que um antibiótico foi usado, clinicamente, foi contra uma infecção por *Staphylococcus aureus*. A penicilina funcionou bem contra infecções estafilocócicas até os anos 60, quando rapidamente começaram a surgir cepas resistentes à penicilina. Para contornar o problema, foi criado o beta-lactâmico sintético meticilina, que era resistente à ação das beta-lactamases. A meticilina funcionou bem até os anos 70, quando começaram a surgir as cepas resistentes ao fármaco (MRSA).

Segundo Murray e colaboradores (2010), até recentemente, o único antibiótico que permanecia uniformemente ativo contra MRSA era a vancomicina. Contudo já foram encontradas linhagens de *S. aureus* resistentes a esse fármaco. Devido a esse evento de multirresistência bacteriana têm se a necessidade de buscar novos compostos com atividade contra *S.aureus*, mais especificamente MRSA.

Os compostos **5a**, **5b** e **6d** que apresentaram as melhores atividades frente às bactérias *S. aureus* foram submetidos então, aos testes antibacterianos frente a 21 amostras clínicas de *S.aureus* metilino resistentes (MRSA), que foram isoladas de pacientes do Hospital Universitário (HU) de Juiz de Fora, entre os anos de 2009 a 2010. Os testes foram realizados utilizando a metodologia de diluição em caldo, já utilizada para as ATCC's. Os valores de CIM obtidos para os compostos testados e são mostrados na Tabela 2.8.

Tabela 2.8. Atividade bactericida mínima dos compostos **5a**, **5b** e **6d** frente a MRSA.

Linhagens	Concentração Bactericida Mínima ($\mu\text{g/mL}$)		
	5a	5b	6d
176	1024,0	- ^a	16,0
178	256,0	512,0	16,0
195	1024,0	512,0	16,0
205	256,0	512,0	512,0
207	32,0	512,0	16,0
212	32,0	512,0	64,0
215	32,0	- ^a	16,0
218	16,0	- ^a	16,0
225	32,0	- ^a	16,0
227	32,0	512,0	8,0
231	>1024,0	- ^a	16,0
232	>1024,0	- ^a	16,0
235	32,0	- ^a	64,0
236	>1024,0	128,0	1024,0
237	1024,0	64,0	16,0
238	1024,0	- ^a	8,0
255	256,0	128,0	16,0
257	32,0	128,0	8,0
259	128,0	- ^a	4,0
260	256,0	- ^a	1024,0
264	>1024,0	128,0	512,0

-^a bacteriostático

Os resultados dos testes de susceptibilidade dos compostos testados pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM) para as linhagens de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) estão apresentados em termos de CIM₅₀ (concentração inibitória mínima, na qual 50% das linhagens testadas foram inibidas) e CIM₉₀ (concentração inibitória mínima, na qual 90% das linhagens testadas foram inibidas) e variação das CIMs (Tabela 2.9).

Tabela 2.9. CIM₅₀ E CIM₉₀ das diaminas *N*-aciladas **5a**, **5b** e **6d**.

Compostos	CIM (µg/mL)		
	50%	90%	Varição
5a	32,0	>1024,0	16,0 – >1024,0
5b	32,0	256,0	32,0 – 256,0
6d	16,0	512,0	4,0 – 1024,0
Cloranfenicol	16,0	32,0	8 - 128

Os resultados, mostrados nas tabelas 2.8 e 2.9, mostram que os compostos **5a**, **5b** e **6d** foram ativos contra a maioria das amostras clínicas de MRSA isoladas. O composto **6d** foi o que apresentou a melhor atividade antibacteriana *in vitro*, e seus valores de CIM variaram de 4,0 - 1024 µg.mL⁻¹ com CIM₅₀ = 16 µg.mL⁻¹, valor igual ao obtido para o cloranfenicol. Além disso, o composto **6d**, apresentou atividade bactericida frente a todas as amostras clínicas testadas.

2.3.4. Atividade antifúngica

Nas últimas décadas, tem sido observado um aumento mundial no número de infecções fúngicas, bem como um aumento na resistência de algumas espécies de fungos aos fungicidas utilizados na prática médica e na agricultura (ZANARDI *et al.*, 2008; AMARAL; BARA, 2005).

Ao contrário das bactérias, a estrutura celular dos fungos é mais complexa. Os fungos são organismos eucariontes que possuem um núcleo bem definido por membrana nuclear, mitocôndria, complexo de golgi, retículo endoplasmático, membrana celular com lipídeos, glicoproteínas e esteróis. Essa descrição demonstra que esses microrganismos possuem células tão semelhantes às hospedeiras que é difícil elaborar estratégias terapêuticas específicas dirigidas somente ao parasita (SCHAECHTER *et al.*, 2002).

O gênero *Candida* é composto por fungos leveduriformes hialinos, gram-positivos. Esses fungos são frequentemente encontrados como membros da microbiota na superfície cutânea, intestino e cavidades mucosas do organismo humano saudável. Embora sejam microrganismos comuns à homens e animais, um desequilíbrio no binômio parasito-hospedeiro, pode torná-lo agente de infecções

(BRITO, 2005). A candidíase caracteriza-se como a infecção fúngica mais comum (causada por diversas espécies do gênero *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*) sendo a *C. albicans* seu agente etiológico mais freqüente.

Uma grande quantidade de compostos obtida através da síntese orgânica têm sido testada contra várias espécies de fungos, visto que a maioria dos antifúngicos clinicamente utilizados tem vários inconvenientes em termos de toxicidade, eficácia e custo, e sua utilização freqüentemente leva ao aparecimento de espécies resistentes. Assim, existe uma grande demanda por novos antifúngicos de diferentes classes estruturais, agindo seletivamente sobre novas metas, com menos efeitos colaterais (ABAD; ANSUATEGUI; BERMEJO, 2007)

A atividade antifúngica dos compostos foi avaliada frente a quatro espécies de *Candida* (*C.albicans* ATCC 22019, *C.tropicalis* ATCC 750, *C. glabrata* ATCC 18804, *C. parapsilosis* ATCC 90030). A técnica escolhida para determinação dos CIM foi a de microdiluição em caldo CLSI M27-A2 (2002)., visto que apresenta maior facilidade de execução, permite a análise de um número elevado de amostras e economicamente é mais viável (COLOMBO; ALVES, 2002).

O teste de microdiluição em caldo foi realizado em duplicata, sendo a primeira coluna da microplaca o controle de esterilidade (controle negativo) contendo apenas o meio RPMI 1640, a segunda coluna foi preenchida com meio RPMI 1640 e inóculo fúngico (controle positivo) e a partir da terceira coluna, foram realizadas as microdiluições dos compostos (Figura 2.30). Realizou-se a interpretação dos resultados pela visualização da turvação, considerando o CIM como a concentração capaz de produzir proeminente inibição do crescimento do fungo, não ocasionando turvação do poço.

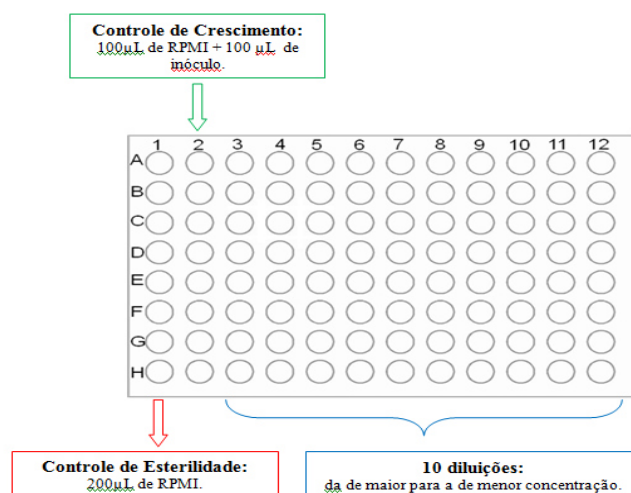


Figura 2.30. Distribuições das substâncias e respectivas Diluições na Placa.

Os valores de CIM obtidos para as diaminas *N*-aciladas representados na tabela 2.10 e o itraconazol foi usado como controle positivo. As aldonamidas não apresentaram atividade frente à esses fungos de interesse farmacológico.

Tabela 2.10. Atividade antifúngica das diaminas *N*-aciladas **5a-d**, **6a-d** e **7a-d** (CIM - µg/mL).

Composto	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	ATCC 22019	ATCC 750	ATCC 18804	ATCC 90030
5a	128	16	16	16
5b	4	16	16	32
5c	4	16	8	4
5d	128	128	64	128
6a	256	128	32	64
6b	32	32	64	16
6c	64	16	8	8
6d	2	4	4	4
7a	256	128	1024	256
7b	16	64	32	128
7c	8	64	32	128
7d	2	4	2	1
Itraconazol	NT	>512	256	>512

As diaminas *N*-aciladas apresentaram resultados animadores, sendo que todas apresentaram atividade significativa, e na maioria dos casos valores de CIM inferiores ao encontrado para o fármaco de referência.

A lipofilicidade de uma substância é definida por seu coeficiente de partição entre 1-octanol e água, sendo um importante parâmetro físico-químico que reflete a habilidade do composto penetrar membranas biológicas. Esse coeficiente, expressado como logP tem grande influência na biodisponibilidade da droga, e é frequentemente correlacionado a atividade biológica (WATERBEEMD; TESTA, 1987).

Na tentativa de estabelecer uma correlação entre atividade antifúngica e lipofilicidade, os valores de CIM dos compostos **5a-d**, **6a-d** e **7a-d** expressos em mmol.L⁻¹ foram primeiramente transformados em pCIM e o logP foi calculado usando Chemdraw Ultra (CambridgeSoft). Os dados obtidos foram submetidos a análise de regressão linear usando o programa Origin 8.0 (figura 39). A alta colinearidade ($r > 0.9$) foi observada entre os parâmetros para algumas ATCC's de fungos, indicando que a atividade antifúngica depende da lipofilicidade para esta série de compostos. Na figura 2.32 são apresentados os gráficos que apresentaram alta colinearidade ($r > 0.9$).

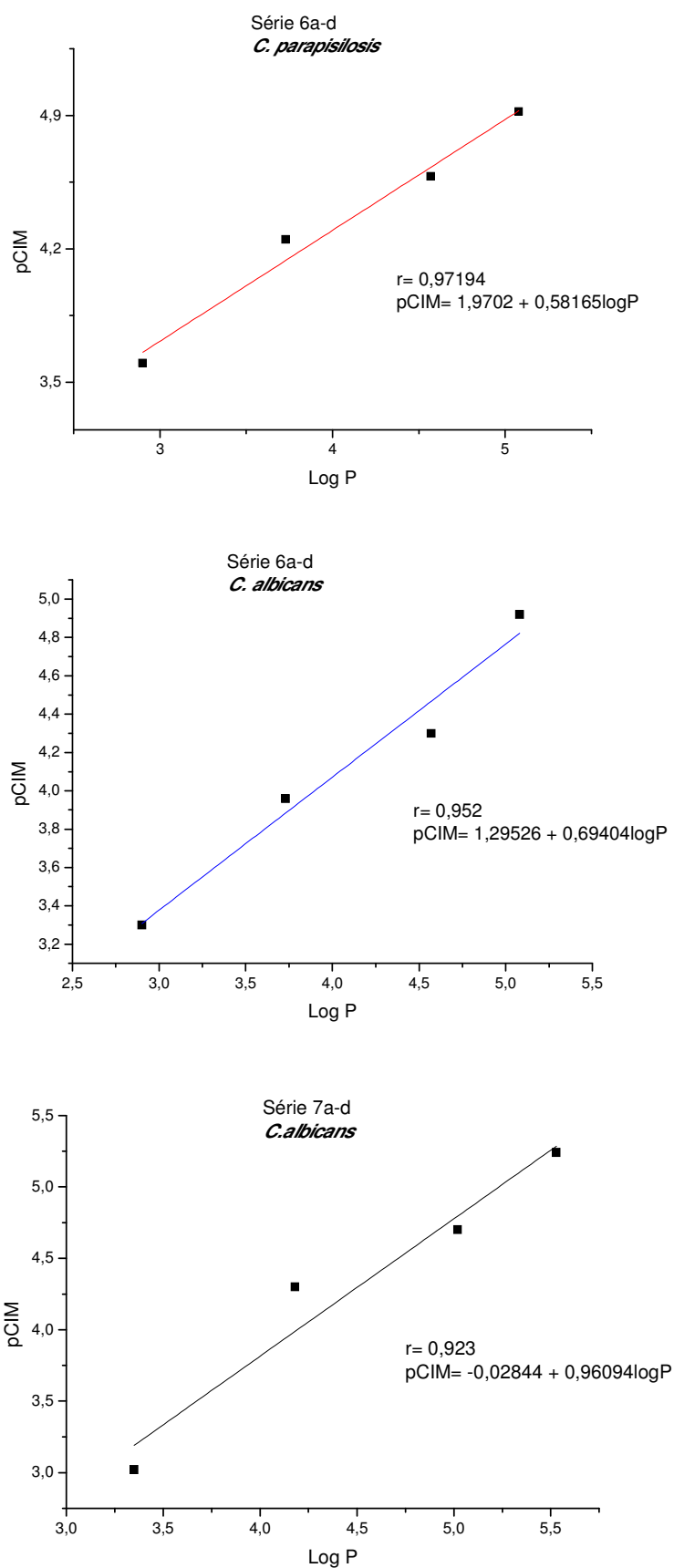


Figura 2.31. Gráficos de correlação pCIM e LogP para as séries 6a-d e 7a-d.

2.3.5. Ensaios de Viabilidade Celular

Estes ensaios foram feitos no Instituto de Imunologia da UFJF, sob supervisão do Prof. Dr. Gilson Macedo.

A determinação da viabilidade e proliferação celular se tornou uma tecnologia essencial nas pesquisas de novos compostos com potencial atividade biológica. Ensaios colorimétricos modernos tem sido otimizados para o uso em micro placas, permitindo que muitas amostras sejam analisadas rapidamente e simultaneamente (WEYERMANN *et al.*, 2005).

A triagem das substâncias com potencial efeito citotóxico foi feita através do teste colorimétrico utilizando MTT, descrito por Mosmann (1983). A redução do MTT é um método colorimétrico rápido, e de baixo custo e por isso é frequentemente usado para medir proliferação celular e citotoxicidade (MOSMAN, 1983). O ensaio avalia a capacidade de células metabolicamente ativas reduzirem o MTT, convertendo os sais amarelos de brometo de tetrazolium 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazol a cristais de formazan, de cor púrpura, utilizando uma enzima mitocondrial, a succinato desidrogenase. Após a solubilização dos cristais, as células metabolicamente ativas são detectadas neste experimento e a quantificação foi realizada em leitor de Elisa a 540 ou 570 nm (Figura 2.32, MOSMANN, 1983).

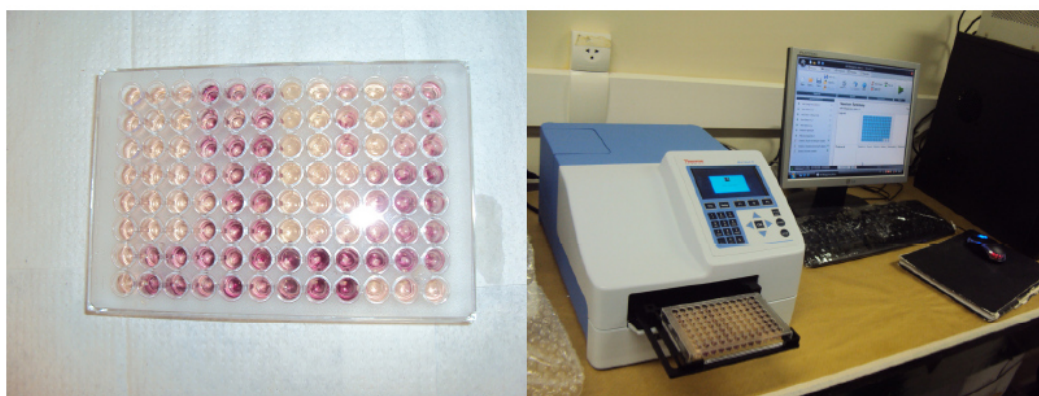


Figura 2.32. Experimento pelo método do MTT para determinação da viabilidade celular (à esq.); Aparelho de microELISA com placa de cultura para leitura das absorbâncias após realização do teste do MTT (à dir.).

Os resultados foram considerados satisfatórios quando mantiveram a viabilidade celular acima de 70%. A tabela 2.11 e a figura 2.33 apresentam os

resultados obtidos por esta metodologia para os compostos **5a**, **5b** e **6d**. Observa-se que esses compostos não são citotóxicos em concentrações inferiores a $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, e todos apresentam viabilidade celular acima de 70% nessa concentração. Entretanto, as CIM são superiores a $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, ou seja, esses compostos são tóxicos no CIM. Observa-se também, que os compostos na concentração de $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ atuaram por induzir a proliferação celular.

Tabela 2.11. Resultados do teste de MTT para avaliação da viabilidade celular das diaminas *N*-aciladas **5a**, **5b** e **6d** frente a J774.

Compostos	Viabilidade Celular (%)					
	Concentração ($\mu\text{g}/\text{mL}$)					
	1000	100	50	10	1	0,1
5a	0	0	0	41,7	92,7	123,8
5b	0	0	6,5	27,7	80,6	146,6
6d	7,83	0	0	35,6	113,7	122,3

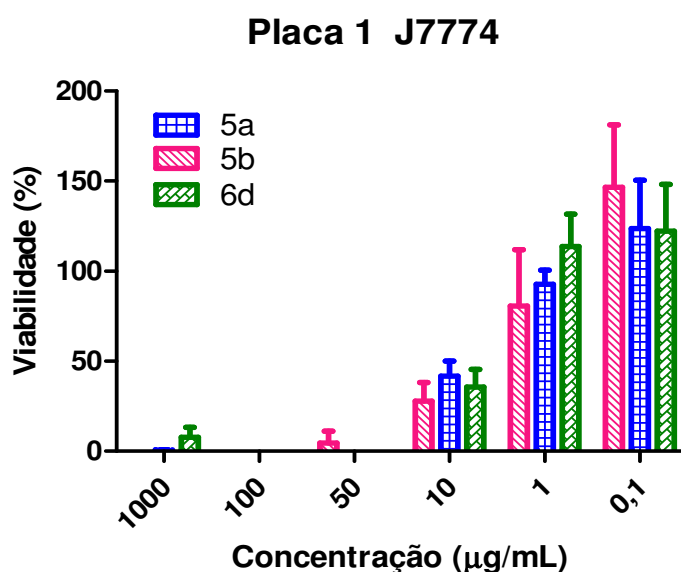


Figura 2.33. Gráfico de % de viabilidade celular para os compostos **5a**, **5b** e **6d**.

2.3.6. Avaliação da capacidade inibitória na produção de óxido nítrico

O NO é uma molécula que possui uma grande variedade de funções e atua em muitos processos fisiológicos, entre eles: processos inflamatórios, a resposta imunológica, dentre outras (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1984).

A concentração de NO foi mensurada utilizando a metodologia de Griess, que quantifica os nitritos acumulados nos sobrenadantes de culturas celulares, gerados pelo NO em solução aquosa. A reação de Griess é utilizada como base do método oficial para quantificar a presença de nitrito por espectrofotometria, que é analisado pela formação de um azo-composto de coloração rosada quando o nitrito é tratado com o reagente de Griess. Quando o ácido sulfanílico é adicionado, o nitrito forma um sal de diazônio que, logo após a adição do naftiletlenodiamina, gera um produto rosado quantificado por espectrofotometria (MOORCROFT *et al.*, 2001)..

Os compostos **5a**, **5b** e **6d** foram testados por este método nas concentrações menos tóxicas obtidas nos testes de viabilidade celular: 0,1; 1 e 10,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Os resultados obtidos para porcentagem de inibição do NO podem ser observados da tabela 2.12 abaixo.

Tabela 2.12. Porcentagem de inibição de NO pelos compostos **5a**, **5b** e **6d**.

% de Inibição de NO			
Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	10	1	0,1
5a	73,2	0	0
5b	91,2	0	0
6d	71,9	0,1	10,7

Através da análise dos resultados apresentados na tabela, pode-se perceber que os todos os compostos mostraram elevada inibição de NO na concentração de 10,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, esse fato é explicado pela alta citotoxicidade desses compostos nessas concentrações, visto que a inibição de NO esta ligada a morte celular e não a inibição causada pelo composto em estudo. Em outras concentrações (onde a viabilidade celular é acima de 70%), os compostos em questão não apresentaram atividade considerável na inibição de NO.

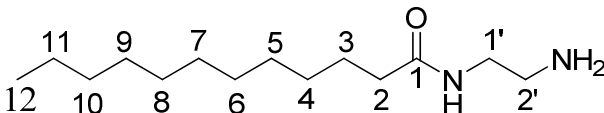
2.4. PARTE EXPERIMENTAL

2.4.1. Procedimento experimental de síntese das amidas graxas:

À uma solução metanólica de diamina (700 mmol; 10 mL de metanol) foi adicionada lentamente uma solução metanólica do éster metílico (100 mmol em 100 mL de metanol) fornecendo as amidas graxas **5a-d**, **6a-d** e **7a-d**. A reação foi mantida sob refluxo e constante agitação em tempos de reação que variaram de 48 à 72 horas, sendo acompanhada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂). Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e foram realizadas múltiplas extrações líquido-líquido (CH₂Cl₂/H₂O) até que não fosse observada mais diamina na fração orgânica. Os produtos **5a-c**, **6a-c** e **7a-c** foram purificados por recristalização em metanol, já os produtos **5d**, **6d** e **7d** foram purificados utilizando coluna cromatográfica (Eluente: CH₂Cl₂/MeOH- gradiente). Todos os compostos foram obtidos na forma sólida.

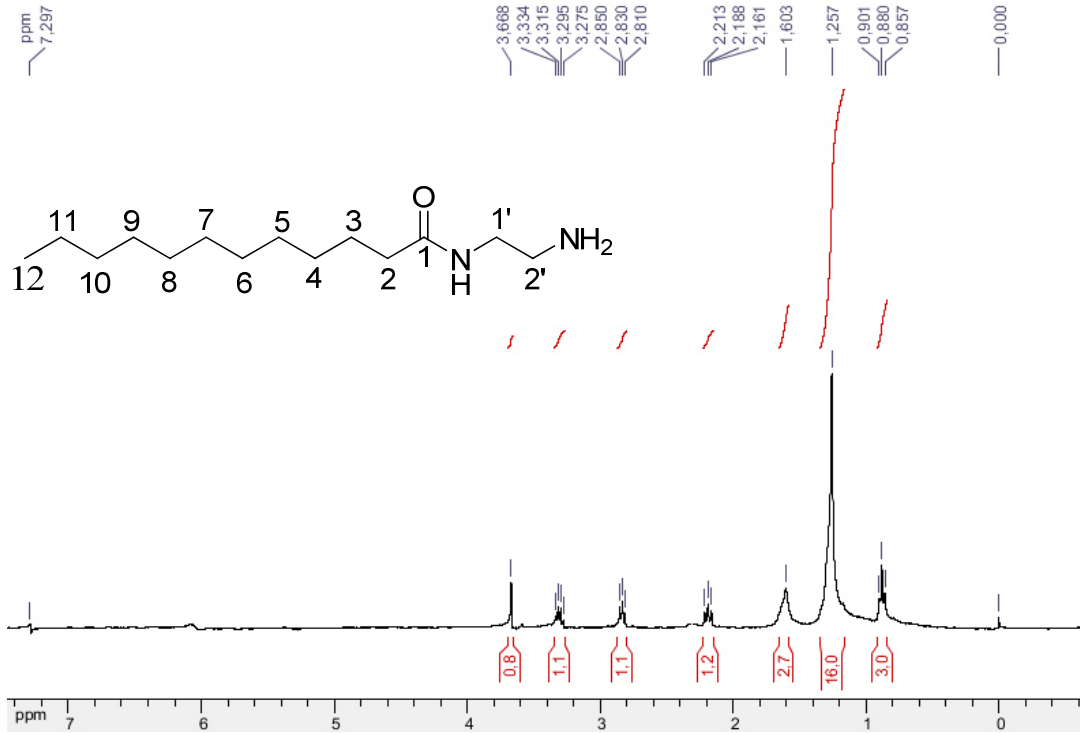
2.4.2. Caracterização das diaminas *N*-aciladas

Composto 5a

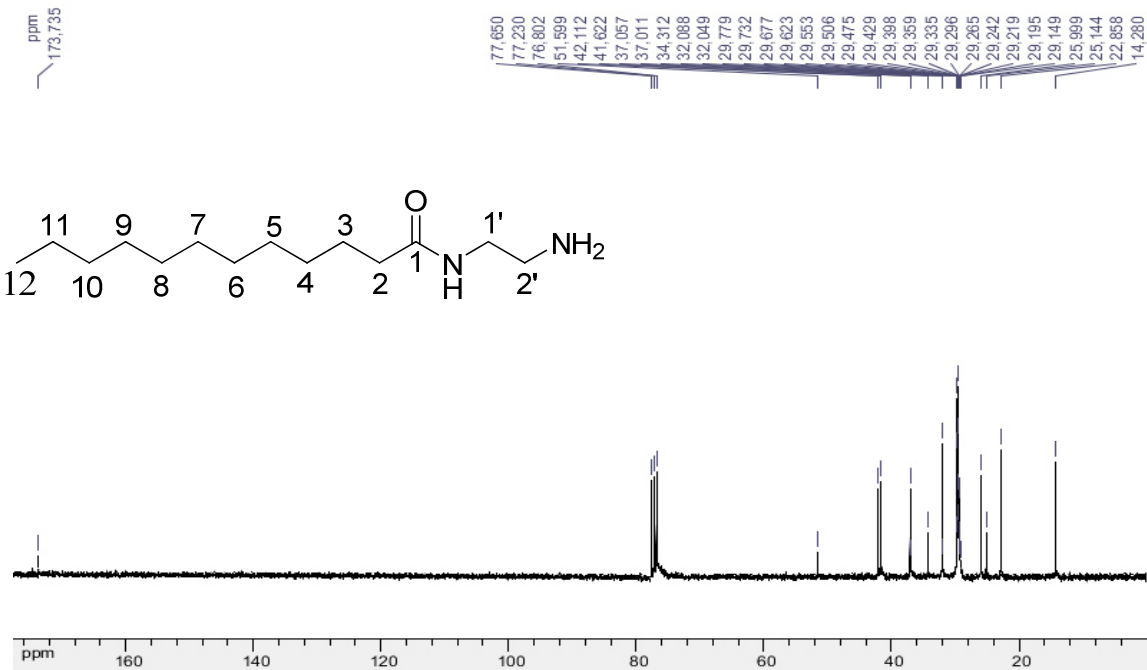
 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(2-aminoetil)dodecamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 93%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₄H₃₀N₂O</p> <p>MM: 242,24 g/mol</p> <p>FF: 92,1 – 94,2 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3330 e 3289 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2850 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1553 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H).

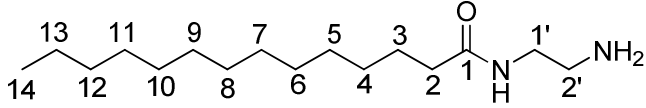
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,30 (q, $J=6$ Hz, 2H, H_{1'}), 2,83 (t, $J=6$ Hz, 2H, H_{2'}), 2,18 (t, $J=6$ Hz, 2H, H₂), 1,610 (sl, 2H, H₃), 1,25 (sl, H₄-H₁₁), 0,88 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₁₂).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 173,7 (C₁), 42,1 (C_{1'}), 41,6 (C_{2'}), 37,0 (C₂), 34,3 (C₃), 32,0 – 22,8 (C₄-C₁₁), 14,2 (C₁₂).

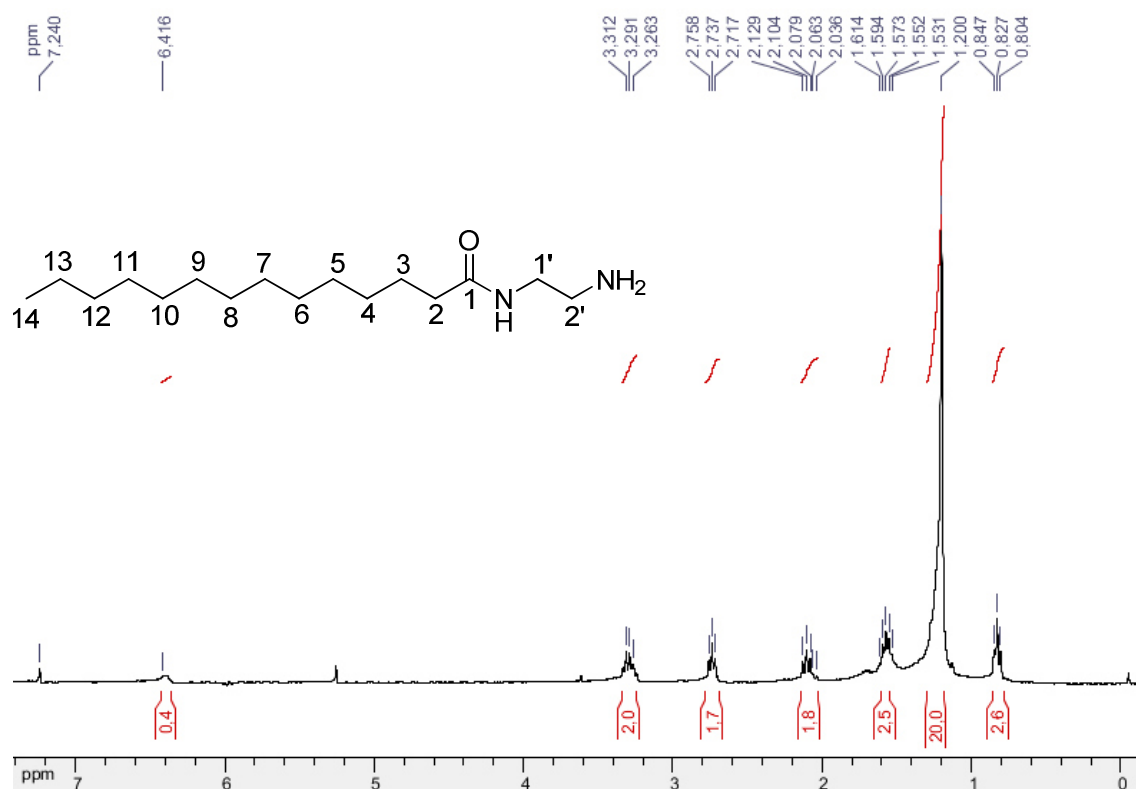


Composto **5b**

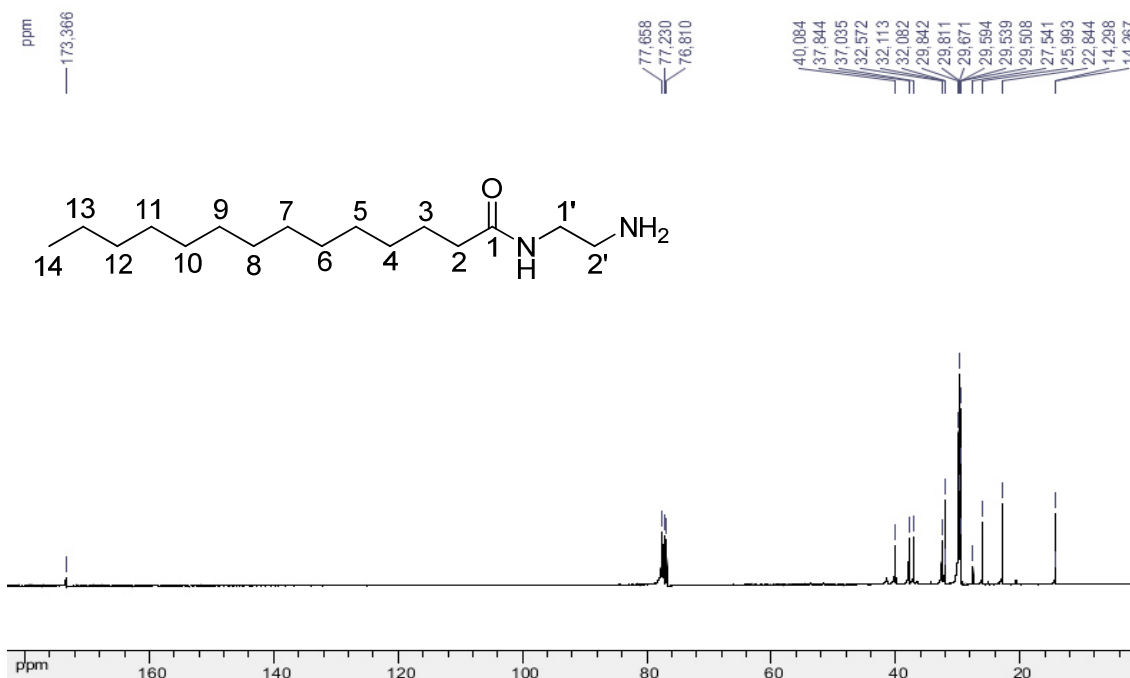
 <p style="text-align: center;">N-(2-aminoetil)tetradecamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 94%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₆H₃₄N₂O</p> <p>MM: 270,27 g/mol</p> <p>FF: 96,4 – 97,9 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3330 e 3289 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2850 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1550 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H).

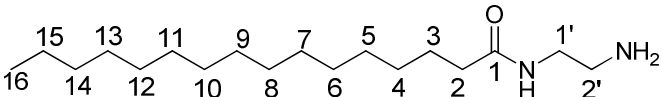
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6,41 (sl, 1H, N-H), 3,29 (t, $J=6$ Hz, 2H, H_{1'}), 2,73 (t, $J=6$ Hz, 2H, H_{2'}), 2,07 (m, 2H, H₂), 1,57 (qui, $J=6$ Hz, 2H, H₃), 1,20 (sl, H₄-H₁₃), 0,82 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₁₄).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 173,3 (C₁), 40,0 (C_{1'}), 37,8 (C_{2'}), 37,0 (C₂), 32,5 (C₃), 32,1 – 22,8 (C₄ - C₁₃), 14,2 (C₁₄).

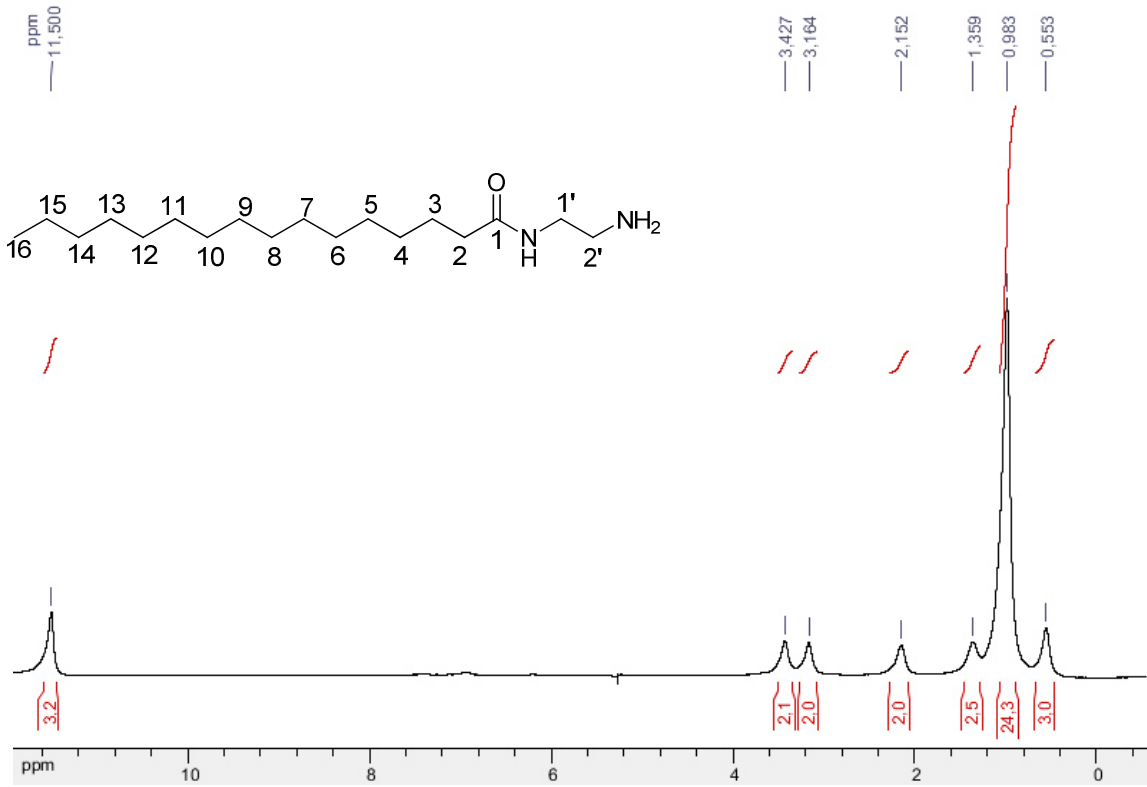


Composto 5c

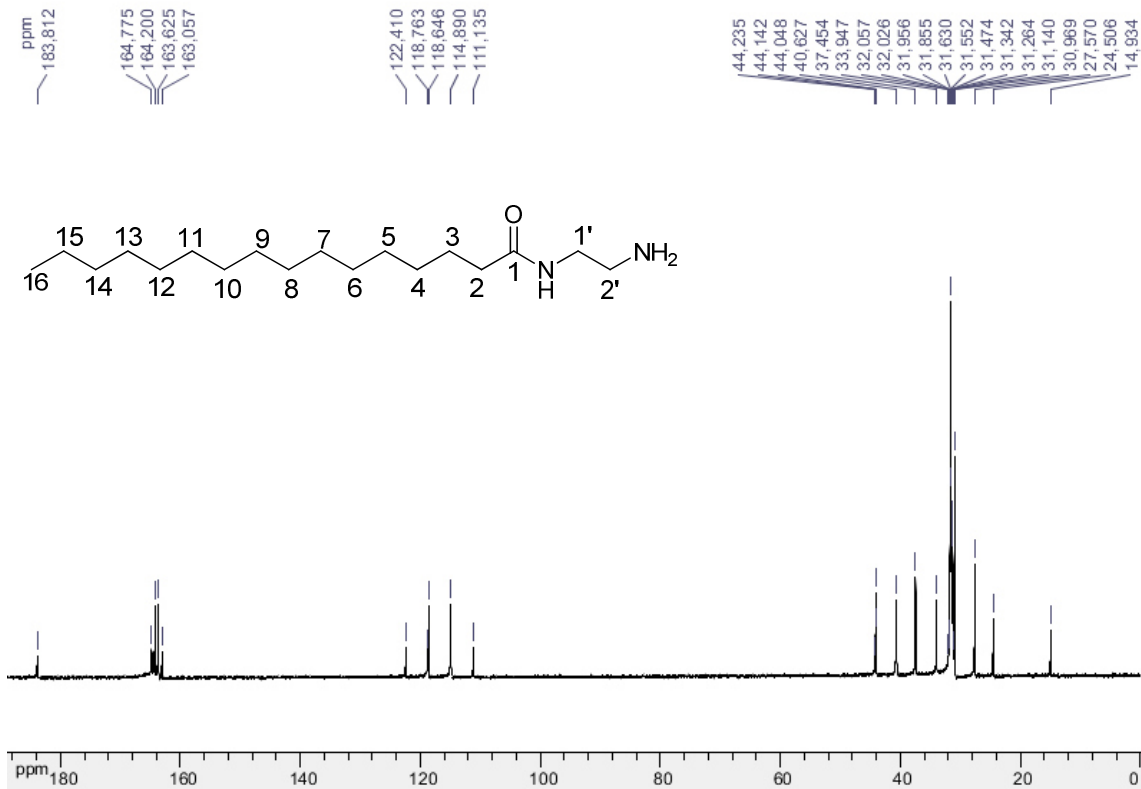
 <p>N-(2-aminoetil)palmitamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 88%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₈H₃₈N₂O</p> <p>MM: 298,30 g/mol</p> <p>FF: 96,9 – 98,2 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3330 e 3289 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2850 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1552 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H).

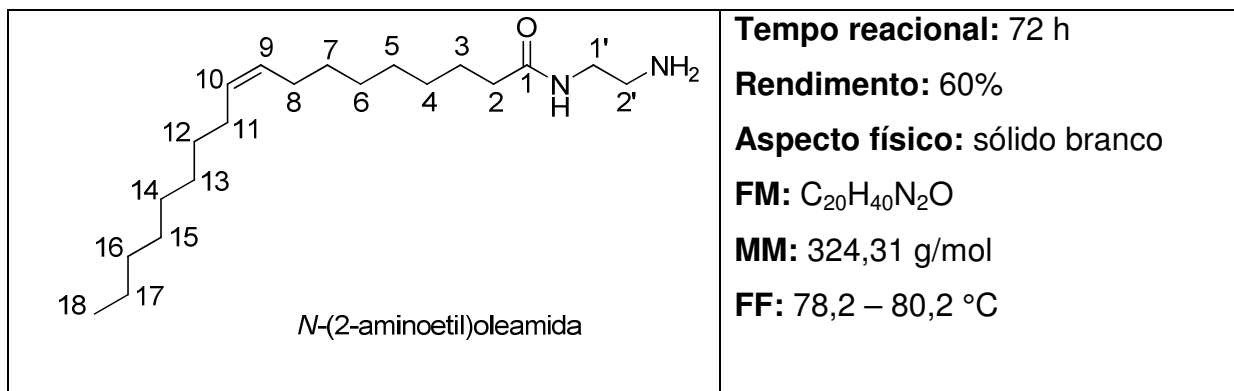
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,42 (sl, 2H, H_{1'}), 3,16 (sl, 2H, H_{2'}), 2,15 (sl, 2H, H₂), 1,33 (sl, 2H, H₃), 0,98 (sl, H₄-H₁₅), 0,55 (sl, 3H, H₁₆).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm) : 183,8 (C₁), 44,2 (C_{1'}), 44,1 (C_{2'}), 44,0 (C₂), 40,6 (C₃), 37,4 – 24,5 (C₄ - C₁₅), 14,9 (C₁₆).

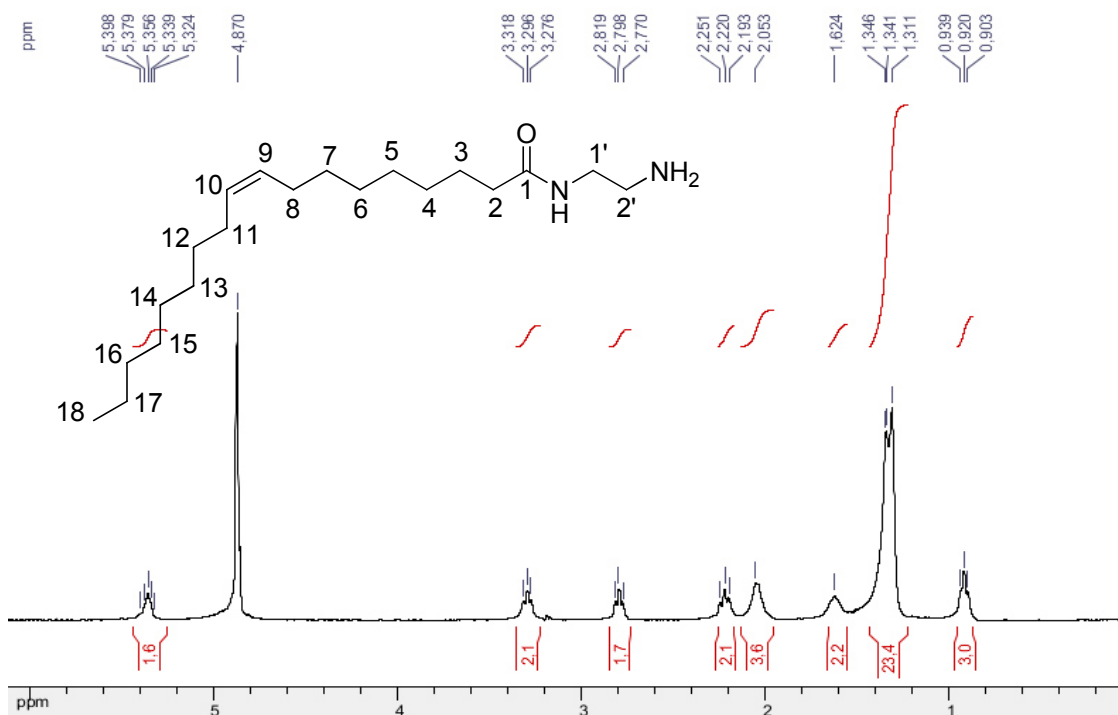


Composto 5d

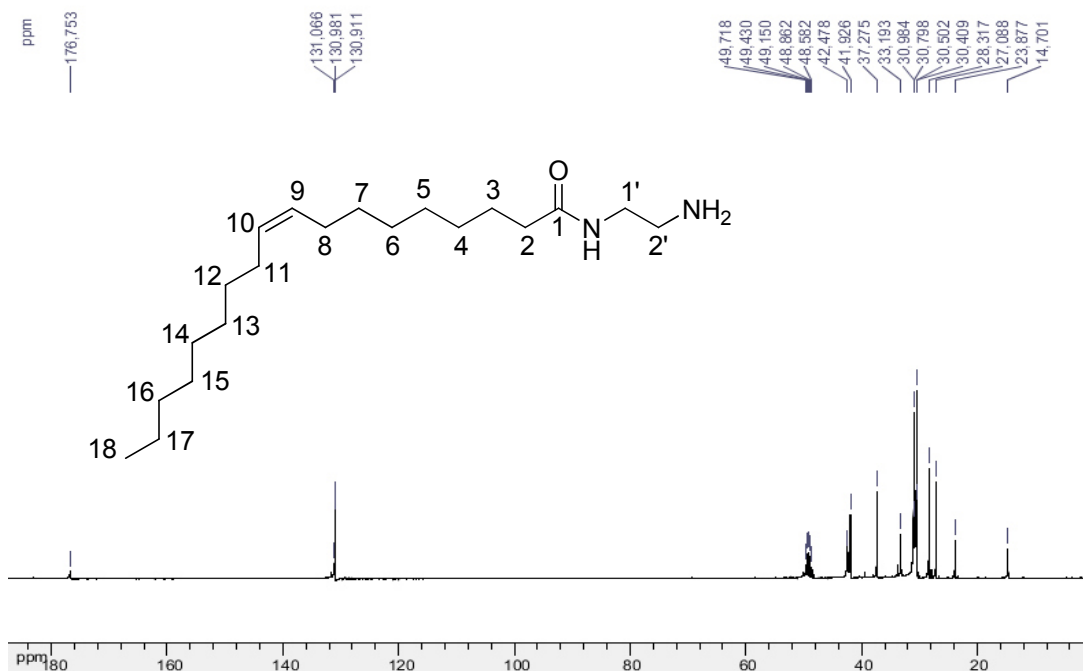


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3305 cm⁻¹ (estiramento N-H), 3001 cm⁻¹ (estiramento =C-H), 2922 e 2849 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1639 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1560 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H).

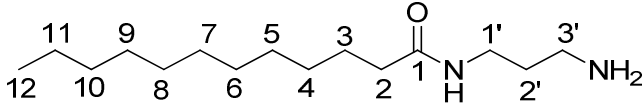
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 5,39 – 5,32 (m, 2H, H₁₀ e H₉), 3,29 (t, $J=6$ Hz, 2H, H_{1'}), 2,79 (t, $J=6$ Hz, 2H, H_{2'}), 2,25 - 2,19 (m, 2H, H₂), 2,05 (sl, 4H, H₈ e H₁₁), 1,62 (sl, 2H, H₃), 1,20 (sl, 24H, H₄–H₇ e H₁₂–H₁₇), 0,92 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₁₈).



RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD, δ ppm): 176,7 (C₁), 130,9 (C₉ e C₁₀), 42,4 (C_{1'}), 41,9 (C_{2'}), 37,2 (C₂), 33,1 (C₃), 30,9 – 23,8 (C₄–C₇ e C₁₂–C₁₇), 14,7 (C₁₈).

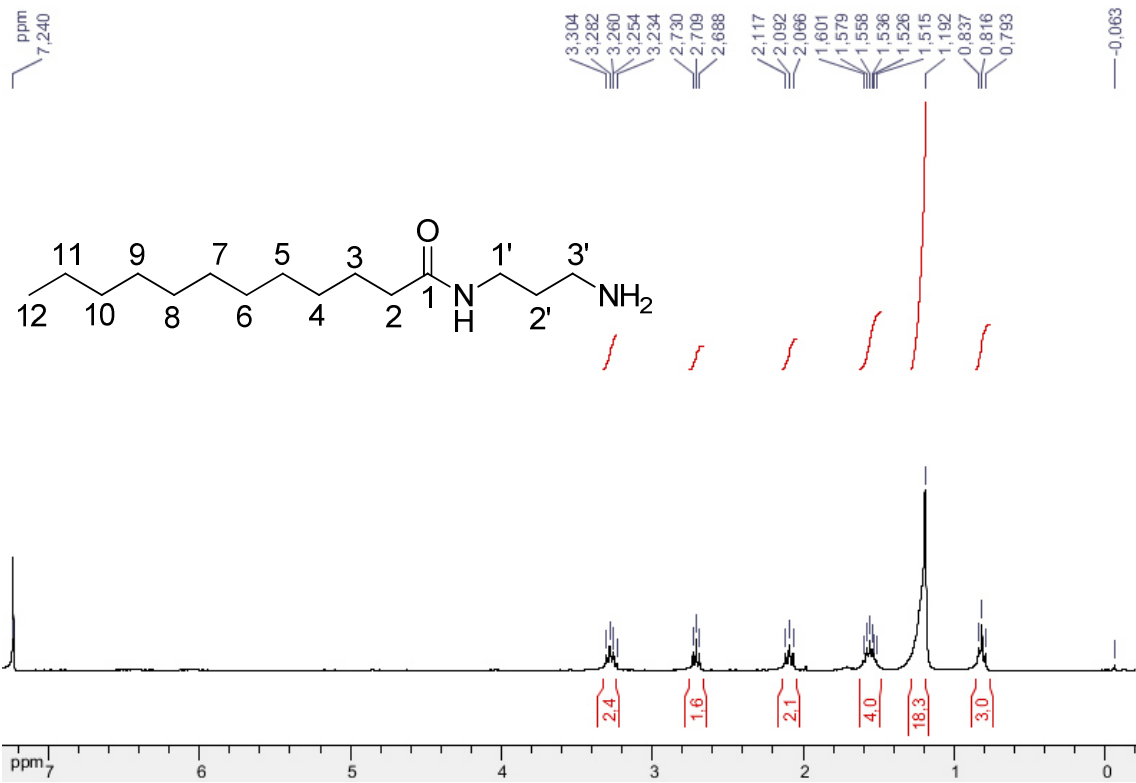


Composto 6a

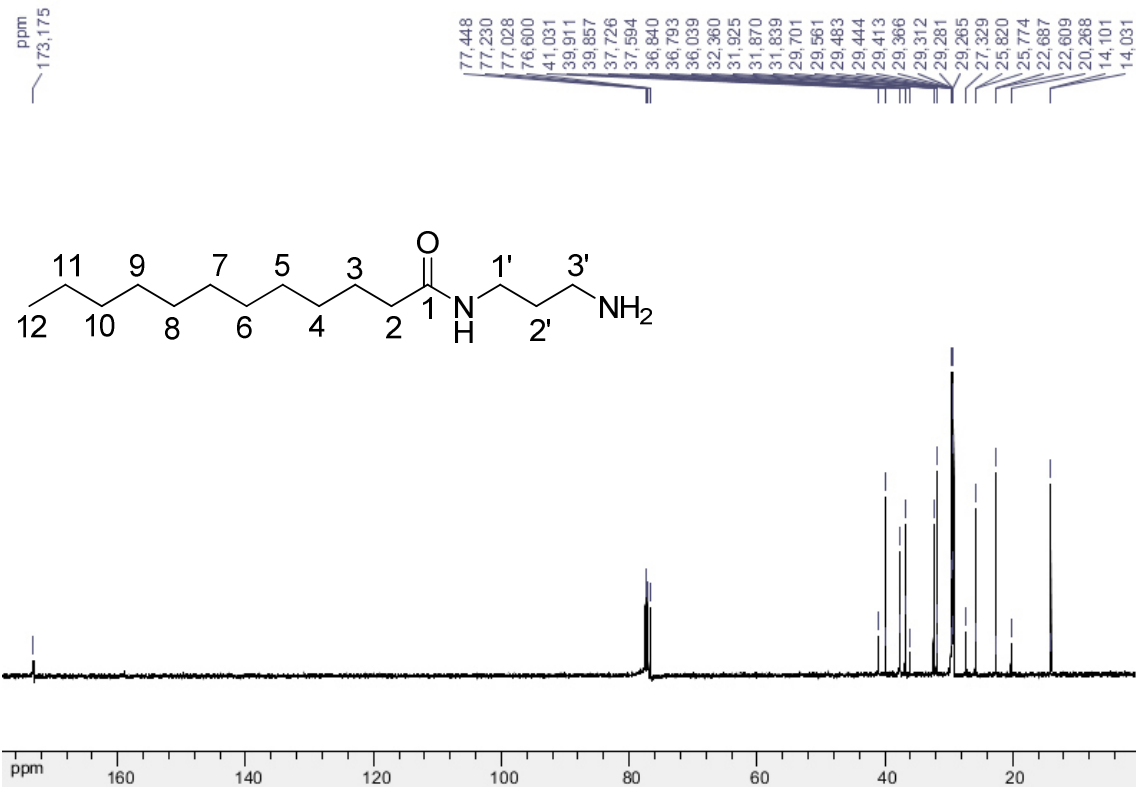
 <p style="text-align: center;">N-(3-aminopropil)dodecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 83%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₅H₃₂N₂O</p> <p>MM: 256,25 g/mol</p> <p>FF: 90,0 – 91,5 °C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3338 e 3302 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2849 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1639 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1552 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H).

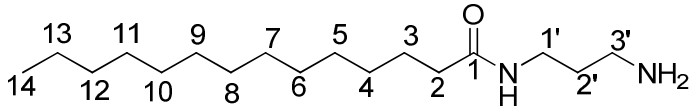
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,30 - 3,23 (m, 2H, H_{1'}), 2,70 (t, *J*=6 Hz, 2H, H_{3'}), 2,09 (t, *J*=6 Hz 2H, H₂), 1,57 (m, 4H, H_{2'} e H₃), 1,19 (sl, H₄-H₁₁), 0,81 (t, *J*= 6Hz, 3H, H₁₂).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 173,1 (C₁), 41,0 (C_{1'}), 39,9 (C_{3'}), 36,8 (C₂), 36,7 (C_{2'}), 32,3 (C₃), 31,8 – 20,2 (C₄ - C₁₁), 14,0 (C₁₂).

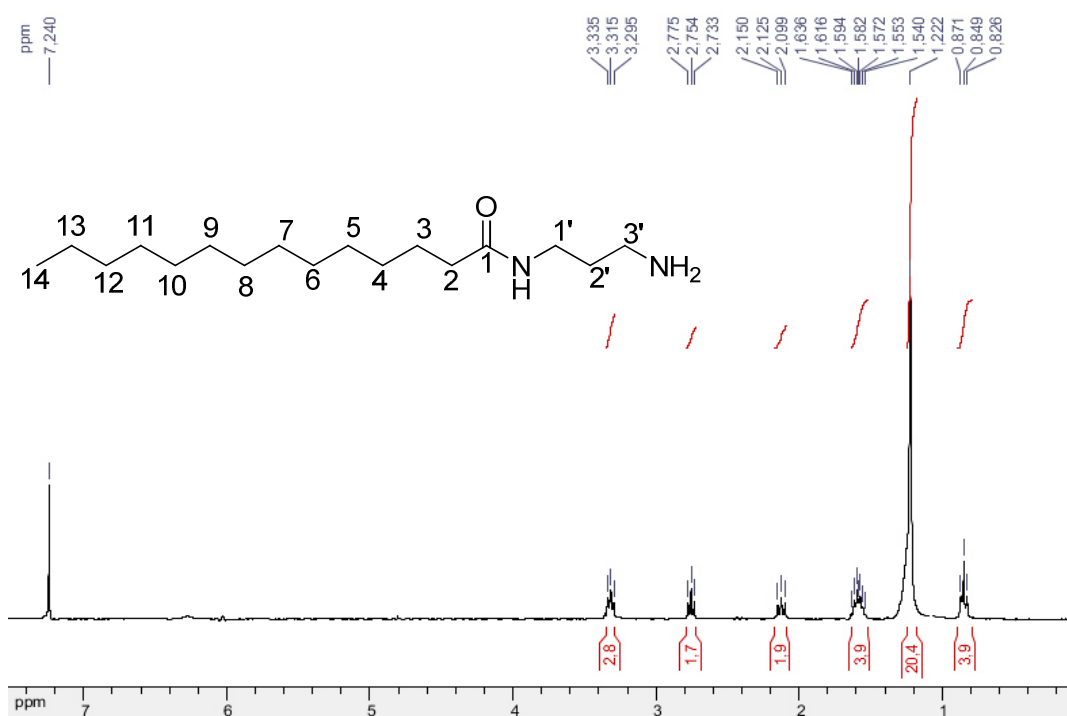


Composto 6b

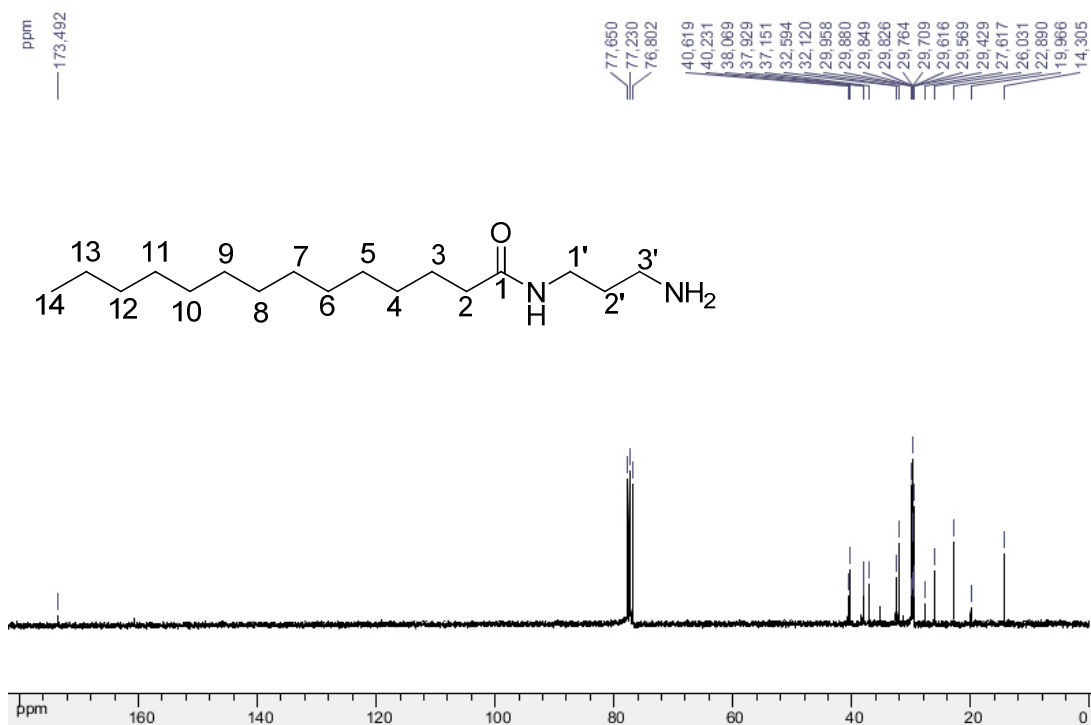
 <p style="text-align: center;">N-(3-aminoetil)tetradecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 83%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₇H₃₆N₂O</p> <p>MM: 284,28 g/mol</p> <p>FF: 90,4 – 92,3 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3337 e 3303 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2917 e 2846 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1637 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1555 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H).

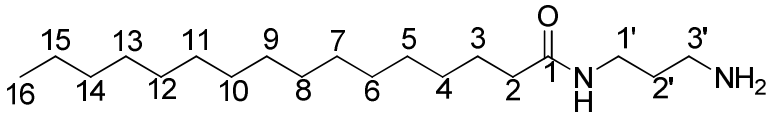
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3,31 (t, $J=6$ Hz 2H, H_{1'}), 2,75 (t, $J=6$ Hz, 2H, H_{3'}), 2,12 (t, $J=6$ Hz 2H, H₂), 1,63 – 1,54 (m, 4H, H_{2'} e H₃), 1,22 (sl, H₄ -H₁₃), 0,81 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₁₄).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 173,4 (C₁), 40,6 (C_{1'}), 40,2 (C₃), 38,0 (C₂), 37,9 (C_{2'}), 37,1 (C₃), 32,5 – 19,9 (C₄ - C₁₃), 14,2 (C₁₄).

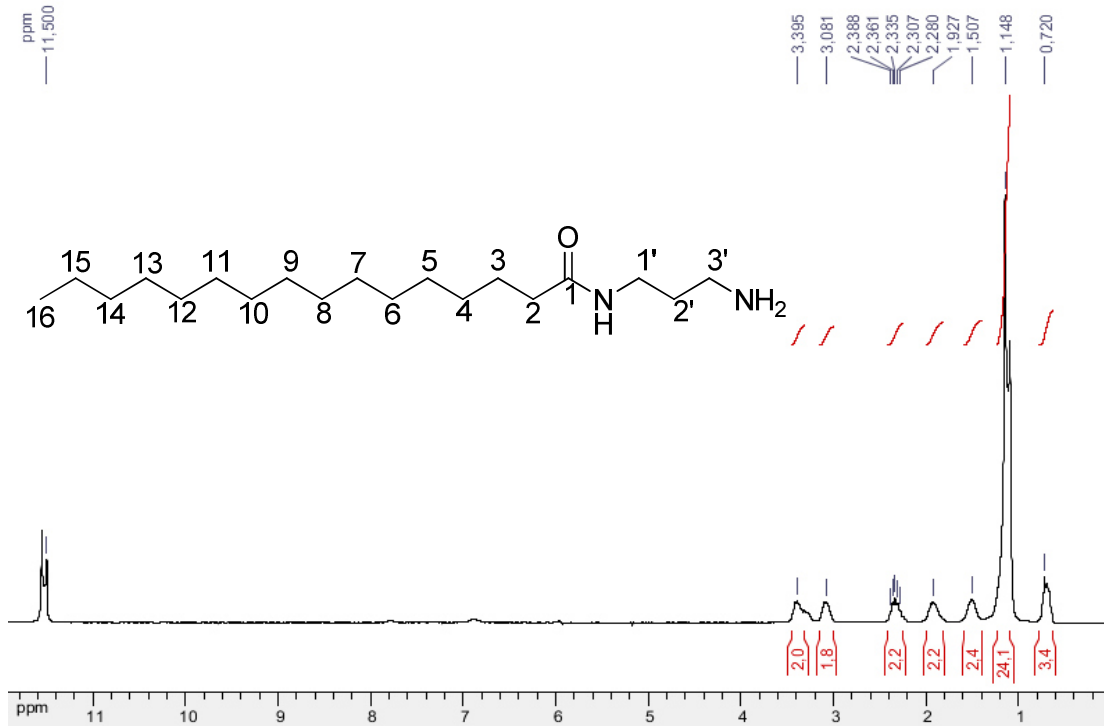


Composto **6c**

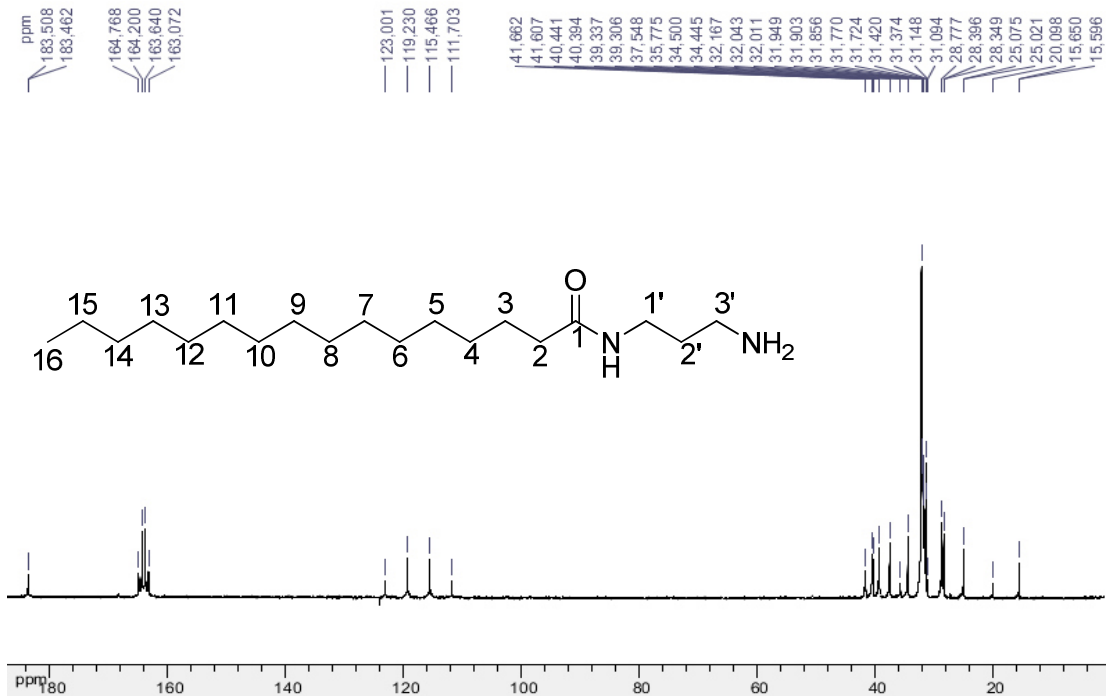
 <p style="text-align: center;">N-(3-aminopropil)palmitamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 87%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₉H₄₀N₂O</p> <p>MM: 312,31 g/mol</p> <p>FF: 92,8 – 94,2 °C</p>
--	--

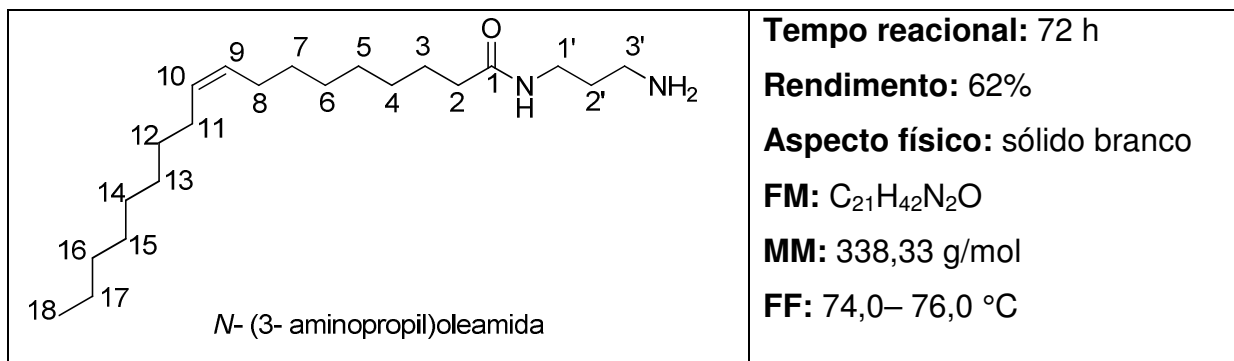
IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3337 e 3303 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2917 e 2846 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1637 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1560 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 3,39 (sl, 2H, H_{1'}), 3,08 (sl, 2H, H_{3'}), 2,38 – 2,28 (m, 2H, H₂), 1,92 (sl, 2H, H_{2'}), 1,50 (sl, 2H, e H₃), 1,14 (sl, 24H, H₄-H₁₅), 0,72 (t, J = 6Hz, 3H, H₁₄).



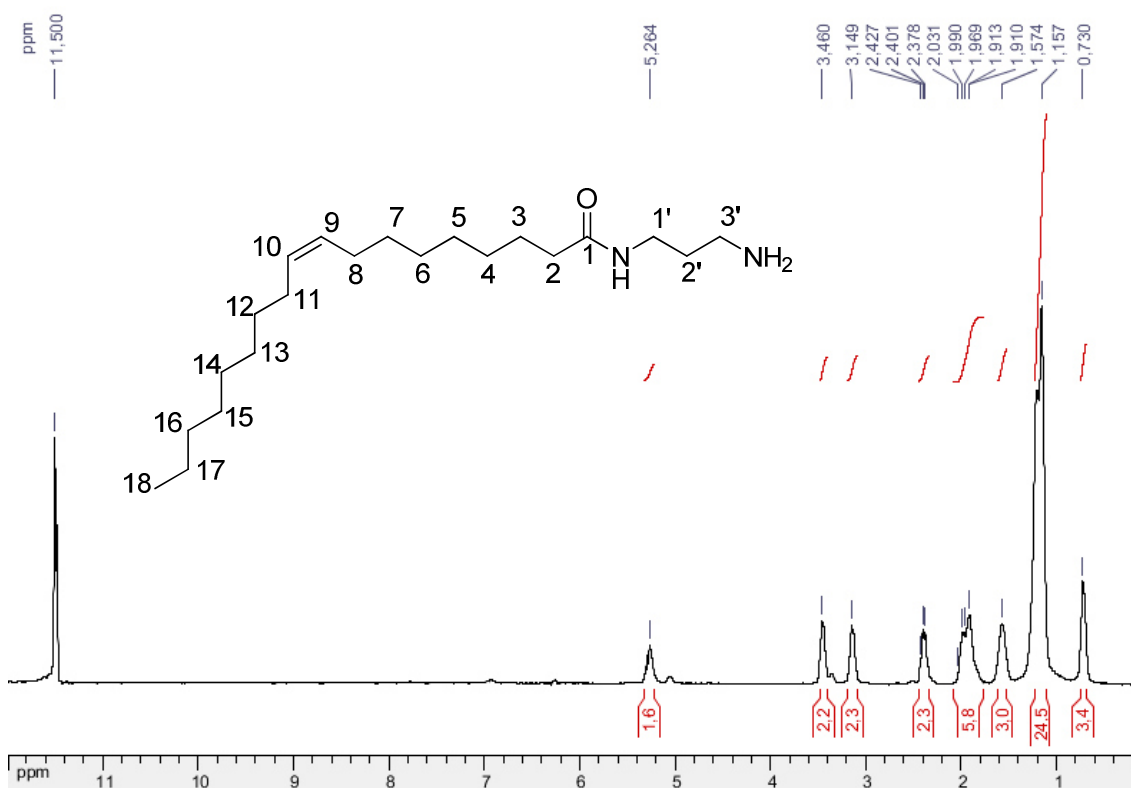
RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 183,5 (C₁), 41,6 (C_{1'}), 40,4 (C_{3'}), 39,3 (C₂), 37,5 (C_{2'}), 35,7 (C₃), 34,5 – 15,6 (C₄ - C₁₅), 15,5 (C₁₆).



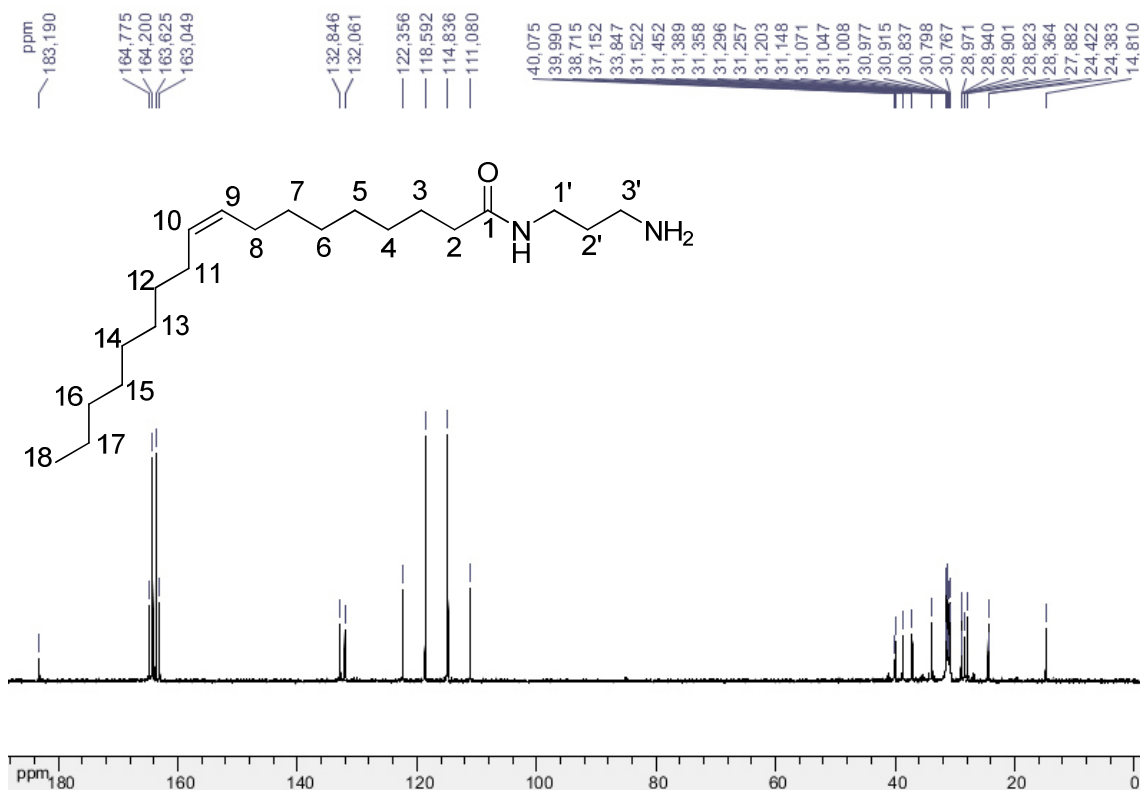
Composto **6d**

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3337 e 3301 cm⁻¹ (estiramento N-H), 3002 (estiramento =C-H), 2922 e 2850 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1562 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 5,26 (sl, 2H, H₉ e H₁₀), 3,46 (sl, 2H, H_{1'}), 3,14 (sl, 2H, H_{3'}), 2,40 (t, J = 6Hz 2H, H₂), 2,03 – 1,91 (m, 6H, H_{2'} e H₈, H₁₁), 1,57 (sl, 2H, e H₃), 1,15 (sl, 24H, H₄–H₇ e H₁₂–H₁₇), 0,73 (t, J = 6Hz, 3H, H₁₈).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 183,1 (C₁), 132,8 e 132,0 (C₉ e C₁₀), 40,0 (C_{1'}), 39,9 (C_{3'}), 37,1 (C₂), 33,8 (C_{2'}), 31,5 (C₃), 31,4 – 24,3 (C₄ – C₇ e C₁₂ – C₁₇), 14,8 (C₁₈).

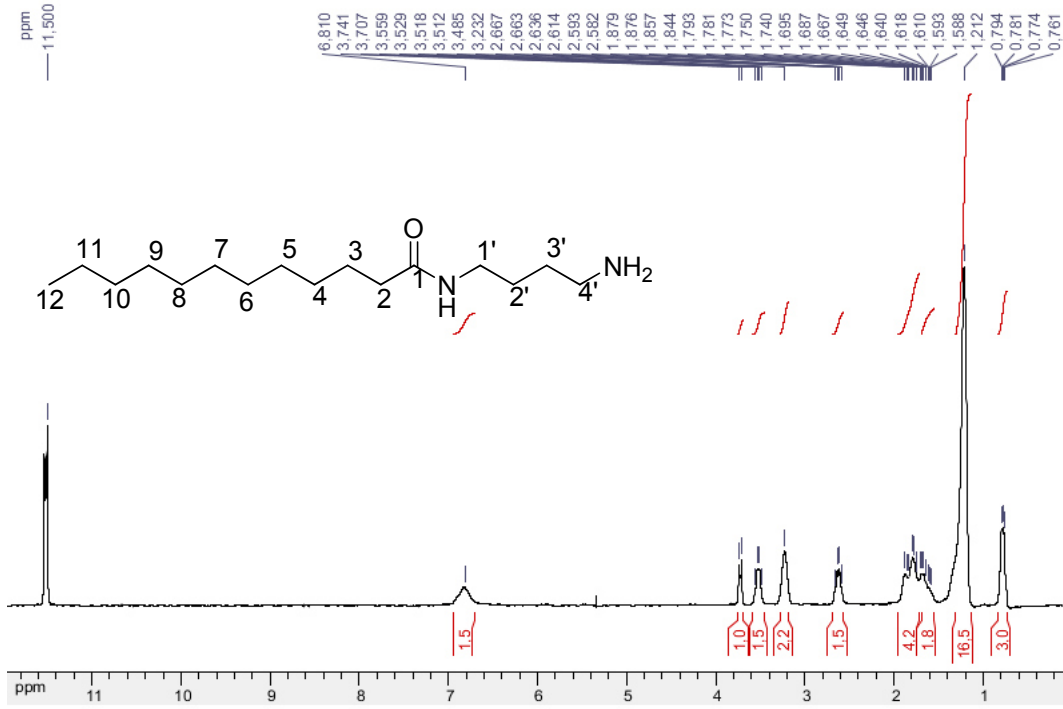


Composto 7a

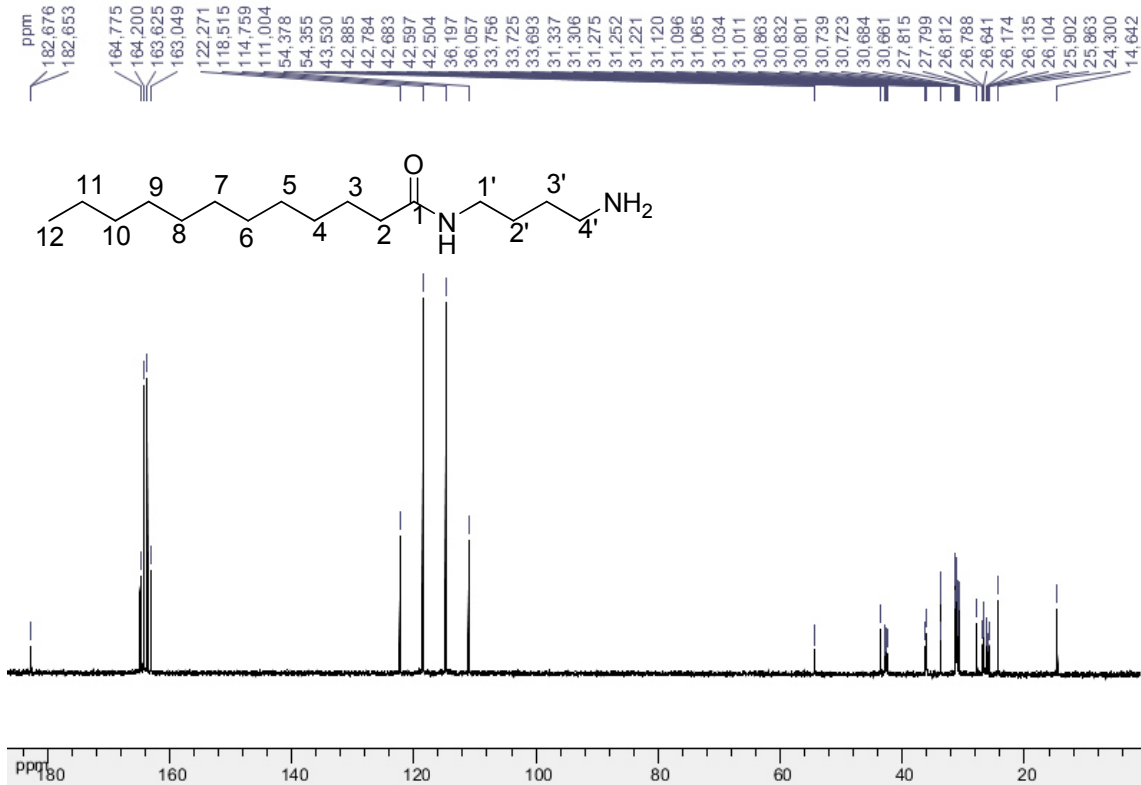
<p><i>N</i>-(4-aminobutil)dodecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 87%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₆H₃₄N₂O</p> <p>MM: 270,27 g/mol</p> <p>FF: 101,2 – 103,1 °C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3307 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2856 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1555 cm⁻¹ (estiramento O=C-N).

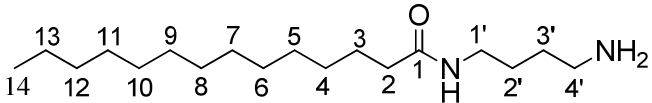
RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 6,81 (sl, 2H, NH), 3,74 – 3,70 (m, 2H, H_{1'}), 3,55 – 3,48 (m, 2H, H_{4'}), 3,23 (sl, 2H, H₂), 2,66 – 2,58 (m, 2H, H_{2'}), 1,87 – 1,74 (m, 2H, H_{3'}), 1,69 - 1,58 (sl, 20H, H₃), 1,21 (sl, 20H, H₄-H₁₃), 0,79 – 0,76 (m, 3H, H₁₂).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 182,6 (C₁), 54,3 (C_{1'}), 43,5 (C_{4'}), 42,8 (C₂), 42,7 (C_{2'}), 42,6 (C_{3'}), 42,5 (C₃), 36,1 – 24,3 (C₄ - C₁₁), 14,6 (C₁₂).

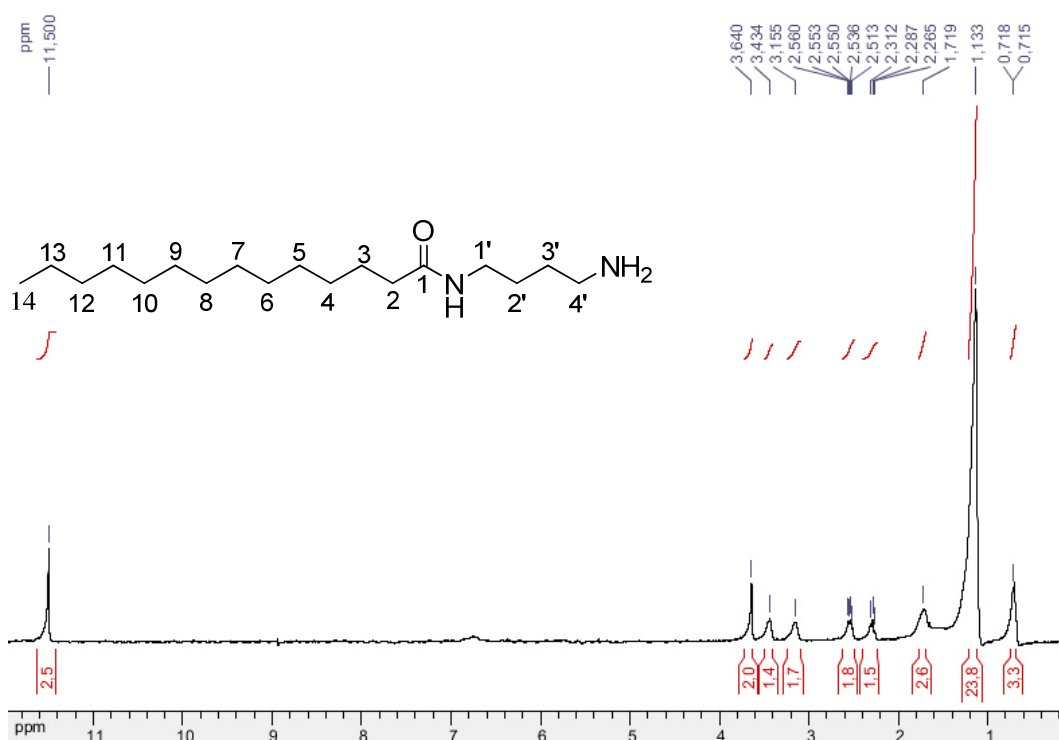


Composto 7b

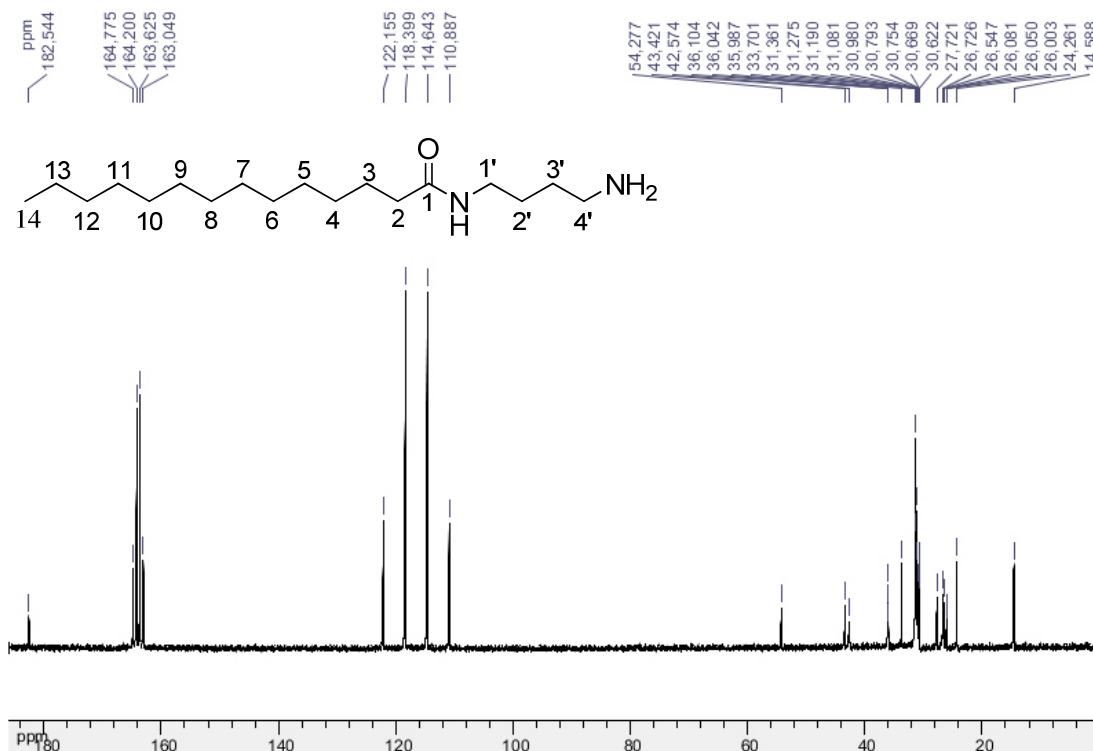
 <p style="text-align: center;">N-(4-aminobutil)tetradecanamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 79%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₈H₃₈N₂O</p> <p>MM: 298,30 g/mol</p> <p>FF: 99,3 – 100,3 °C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3307 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2856 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1552 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H).

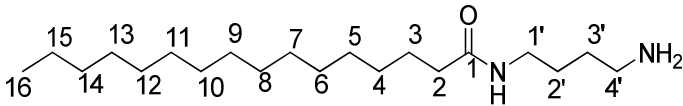
RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 3,64 (sl, 2H, H_{1'}), 3,43 (sl, 2H, H_{4'}), 3,15 (sl, 2H, H₂), 2,56 – 2,51 (m, 2H, H_{2'}), 2,31 – 2,26 (m, 2H, H_{3'}), 1,72 (sl, 20H, H₃), 1,13 (sl, 20H, H₄–H₁₃), 0,71 (t, J = 6Hz, 3H, H₁₄).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 182,5 (C₁), 43,4 (C_{1'}), 42,5 (C_{4'}), 36,1 (C₂), 36,0 (C_{2'}), 35,9 (C_{3'}), 33,7 (C₃), 31,3 – 24,2 (C₄ - C₁₃), 14,5 (C₁₄).

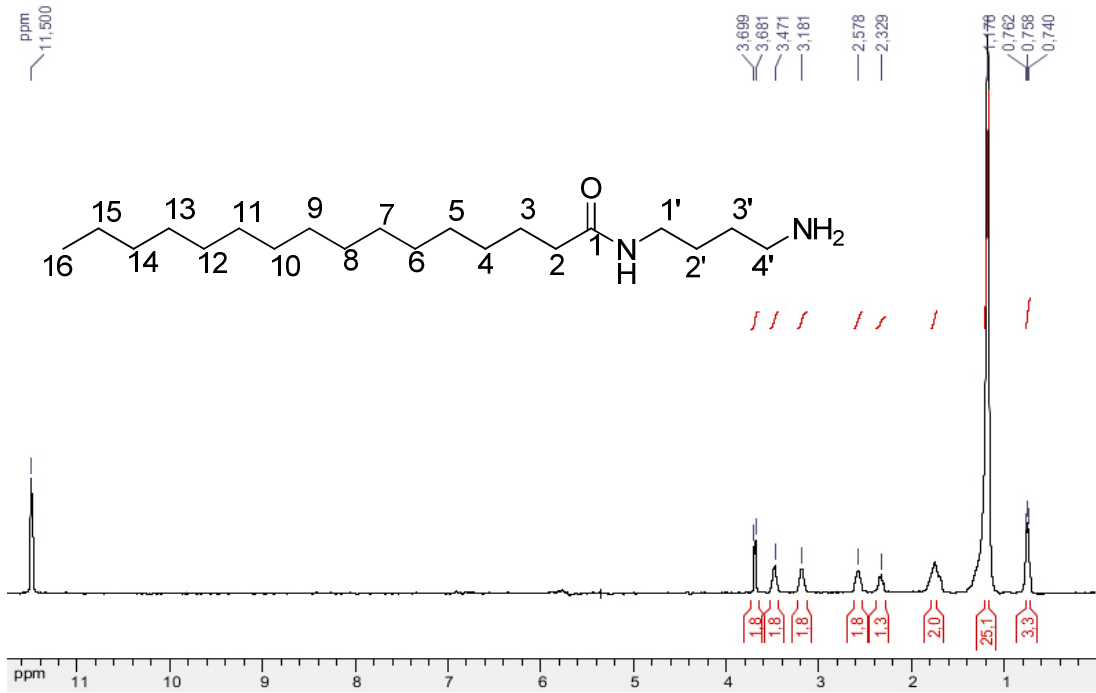


Composto 7c

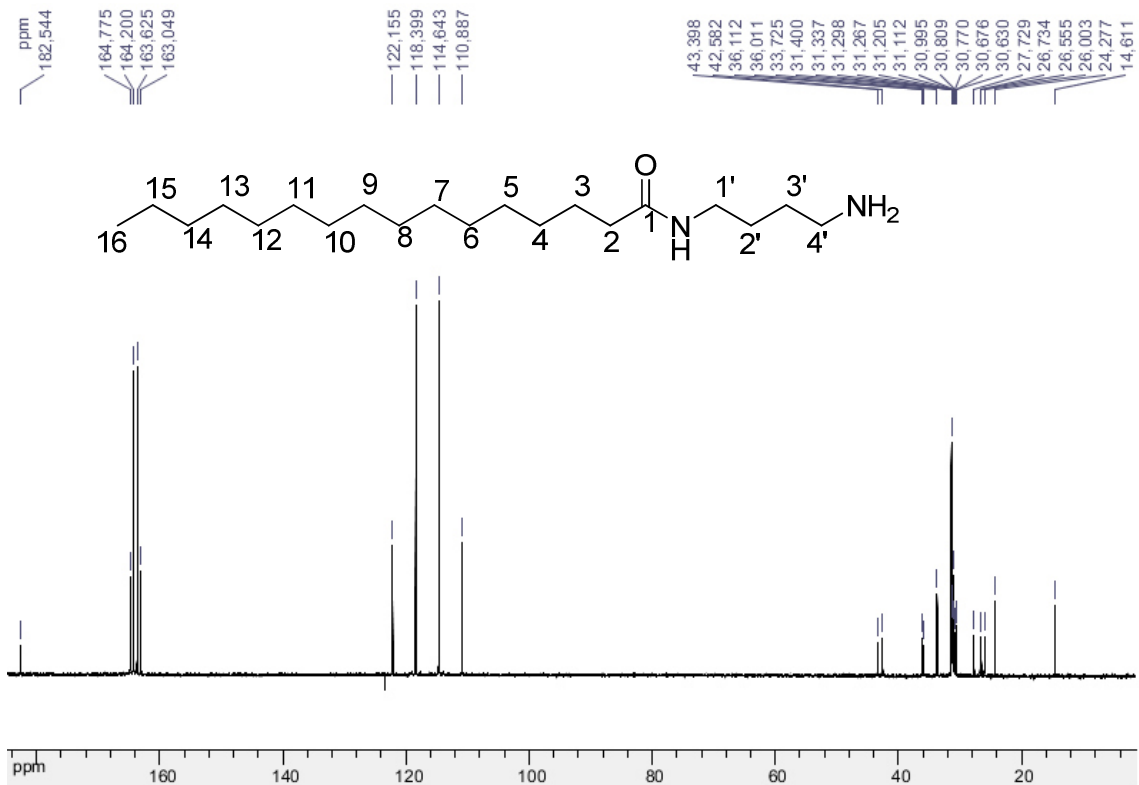
 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-aminobutil)palmitamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 95%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₀H₄₂N₂O</p> <p>MM: 326,33 g/mol</p> <p>FF: 100,5 – 102,3 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3307 cm⁻¹ (estiramento N-H) 2915 e 2856 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1550 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H).

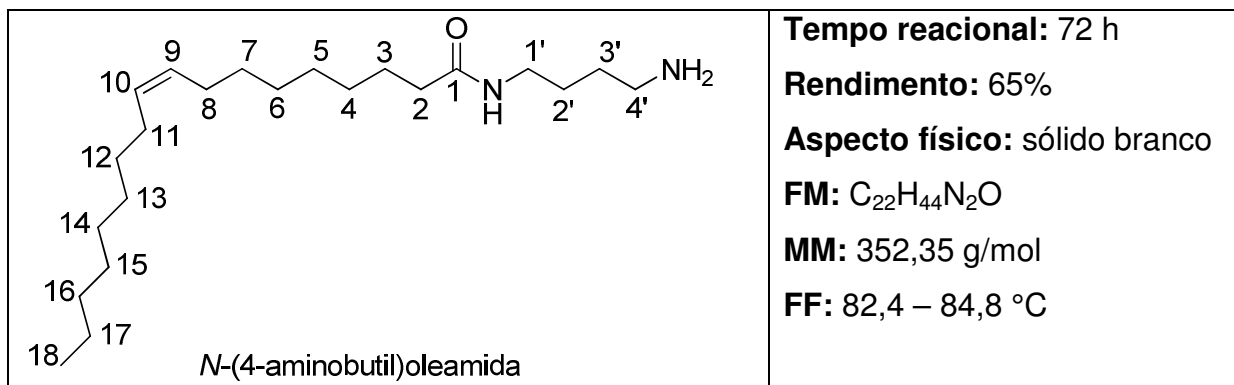
RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm):, 3,68 (sl, 2H, H_{1'}), 3,47 (sl, 2H, H_{4'}), 3,18 (sl, 2H, H₂), 2,57 (sl, 2H, H_{2'}), 2,32 (sl, 2H, H₃), 1,74 (sl, 20H, H₃), 1,17 (sl, 24H, H₄–H₁₃), 0,75 (t, *J*= 6Hz, 3H, H₁₆).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 182,5 (C₁), 43,3 (C_{1'}), 42,5 (C_{4'}), 36,1 (C₂), 36,0 (C_{2'}), 33,7 (C_{3'}), 31,4 (C₃), 31,3 – 24,7 (C₄ - C₁₅), 14,5 (C₁₆).

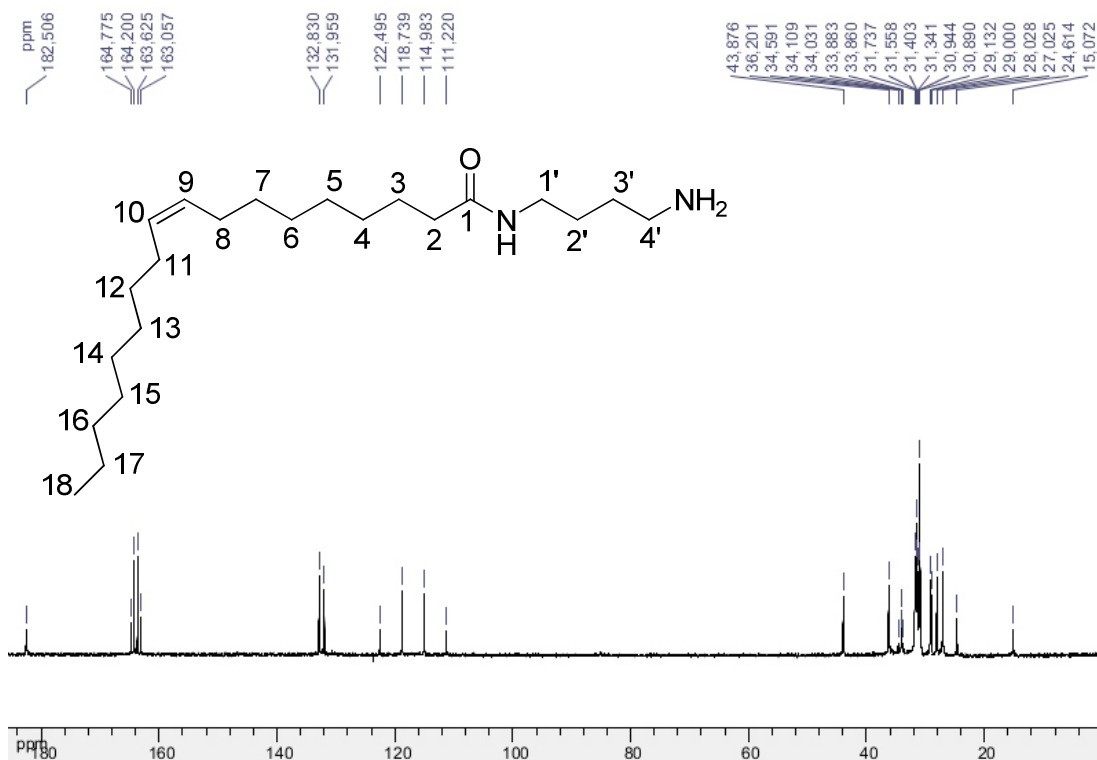


Composto 7d



IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3305 cm⁻¹ (estiramento N-H), 3004 cm⁻¹ (estiramento =C-H), 2924 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1562 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H).

RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 182,5 (C₁), 132,8 (C₉), 131,9 (C₁₀), 43,8 (C_{1'}), 36,2 (C_{4'}), 34,5 (C₂), 34,2 (C_{2'}), 34,0 (C_{3'}), 33,8 (C₃), 31,7 – 24,6 (C₄ - C₇ e C₁₂ - C₁₇), 15,0 (C₁₈).

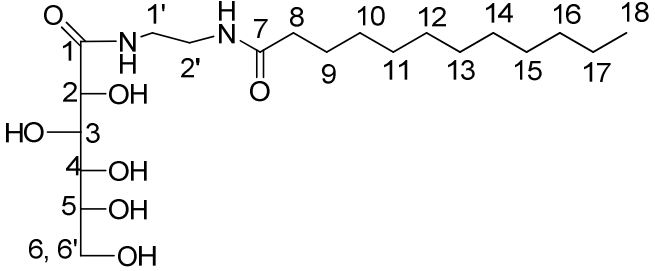


2.4.3. Procedimento experimental de síntese das aldonamidas:

Em um balão de 50 mL, contendo uma solução da diamina *N*-acilada (60 mmol) em metanol (5mL), foi adicionada lentamente uma solução da D-glicono-1,5-lactona, D-ribono-1,4-lactona ou éster galactárico (20mmol) em metanol (20mL). A reação foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Após as 24 horas de reação, ocorreu a formação de um precipitado branco, o qual foi lavado com metanol e éter etílico. Os compostos foram purificados por recristalização em metanol e obtidos em bons rendimentos.

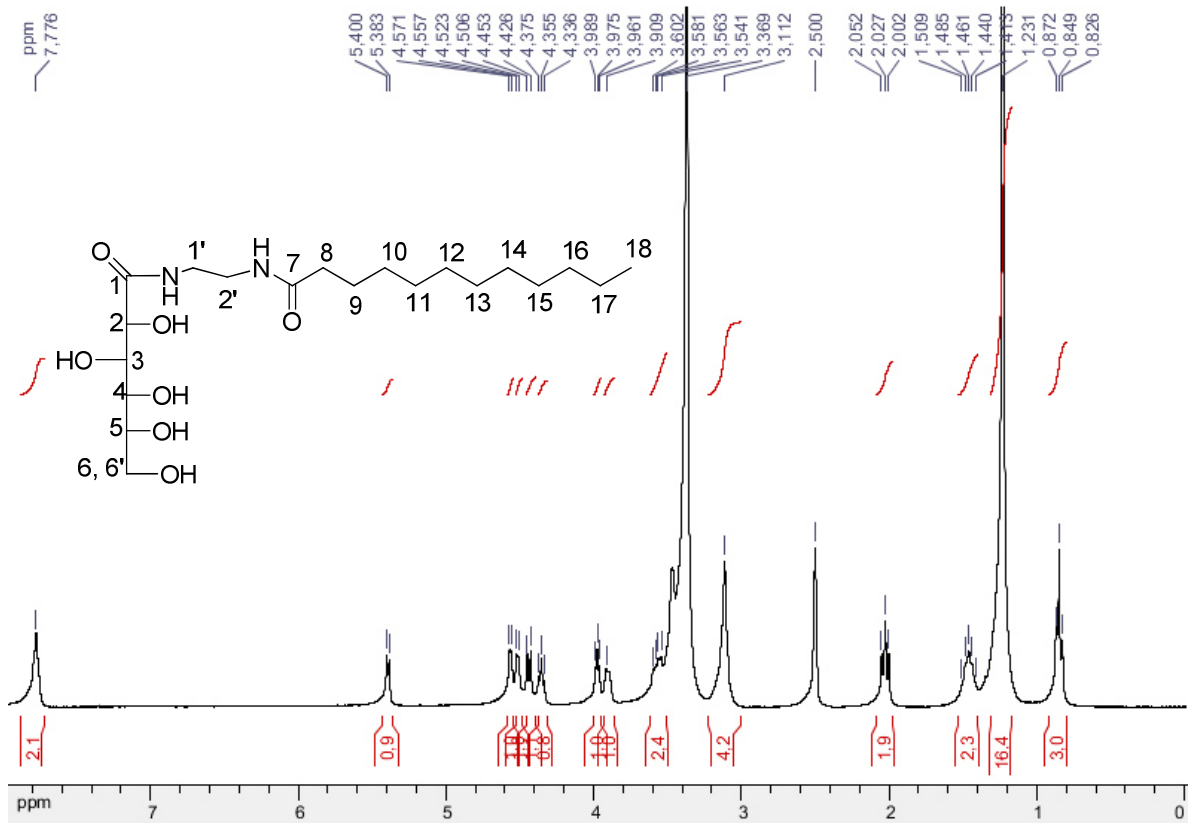
2.4.4. Caracterização das aldonamidas derivadas da D-glicono-1,5-lactona

Composto 8a

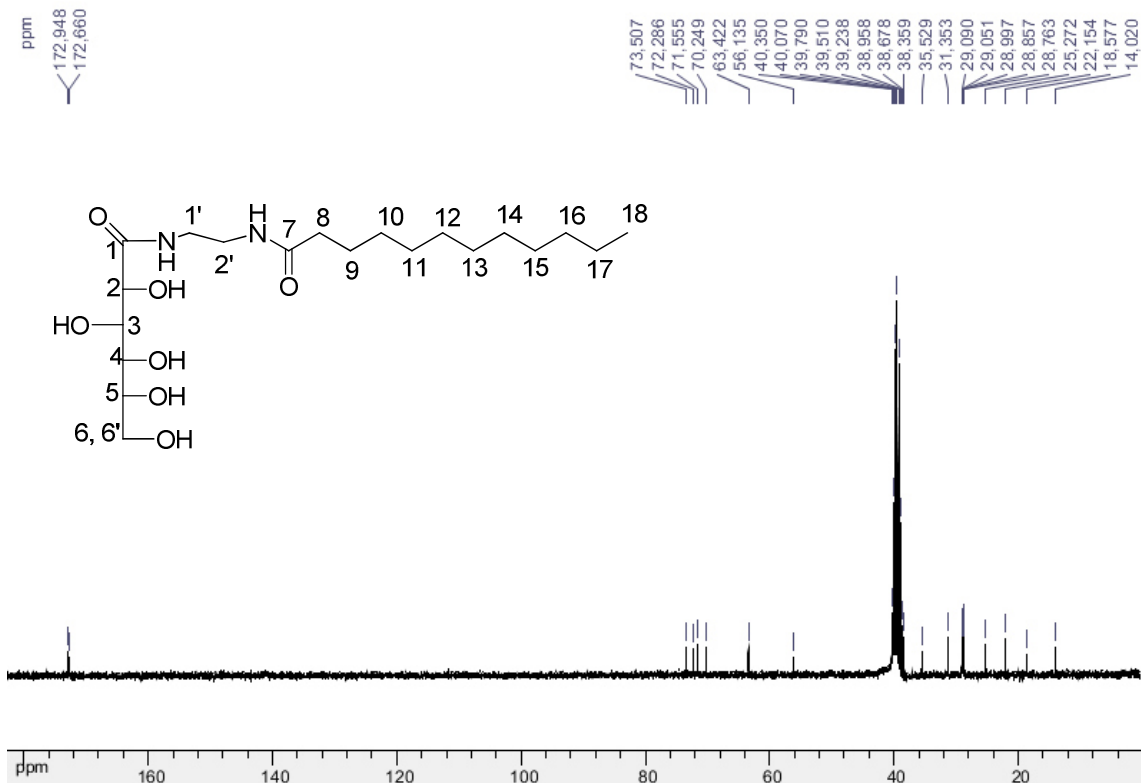
 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(2-dodecanamido)etil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 65%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₀H₄₀N₂O₇</p> <p>MM: 420,28 g/mol</p> <p>FF: 190 – 192 °C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3406 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio), 3292 cm⁻¹ (estiramento N-H), 2920 e 2847 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 (estiramento O=C-N deformação angular N-H), 1075 (estiramento C-O).

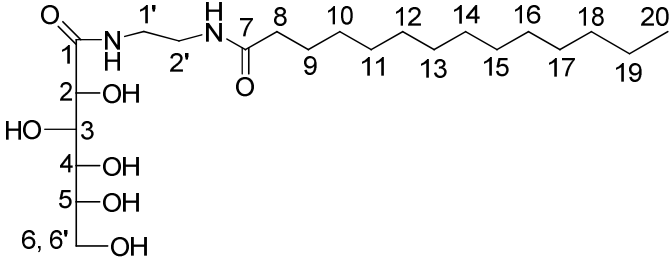
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,77 (sl, 2H, N-H), 5,39 (d, *J*=6Hz, 1H, OH), 4,56 (d, *J*=6Hz, 1H, OH), 4,51 (d, *J*=6Hz, 1H, OH), 4,42 (d, *J*=6Hz 1H, H₂), 4,35 (t, *J*=6Hz, 1H, H₃), 3,97 (t, *J*=6Hz, 1H, H₄), 3,90 (sl, 1H, H₅), 3,60 – 3,54 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 3,11 (sl, 4H, H_{1'}, H_{2'}), 2,02 (t, *J*=6Hz, 2H, H₈), 1,46 (qui, *J*=6Hz, 2H, H₉), 1,23 (sl, 20H, H₁₀ – H₁₇), 0,84 (t, *J*=6Hz, 3H, H₁₈).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 172,9 (C₁), 172,6 (C₇), 73,4 (C₂), 72,2 (C₃), 71,5 (C₄), 70,2 (C₅), 63,4 (C₆), 56,1 (C_{1'}), 35,4 (C_{2'}), 35,5 (C₈), 31,3 (C₉), 29,0 – 18,55 (C₁₀–C₁₇), 14,0 (C₁₈).

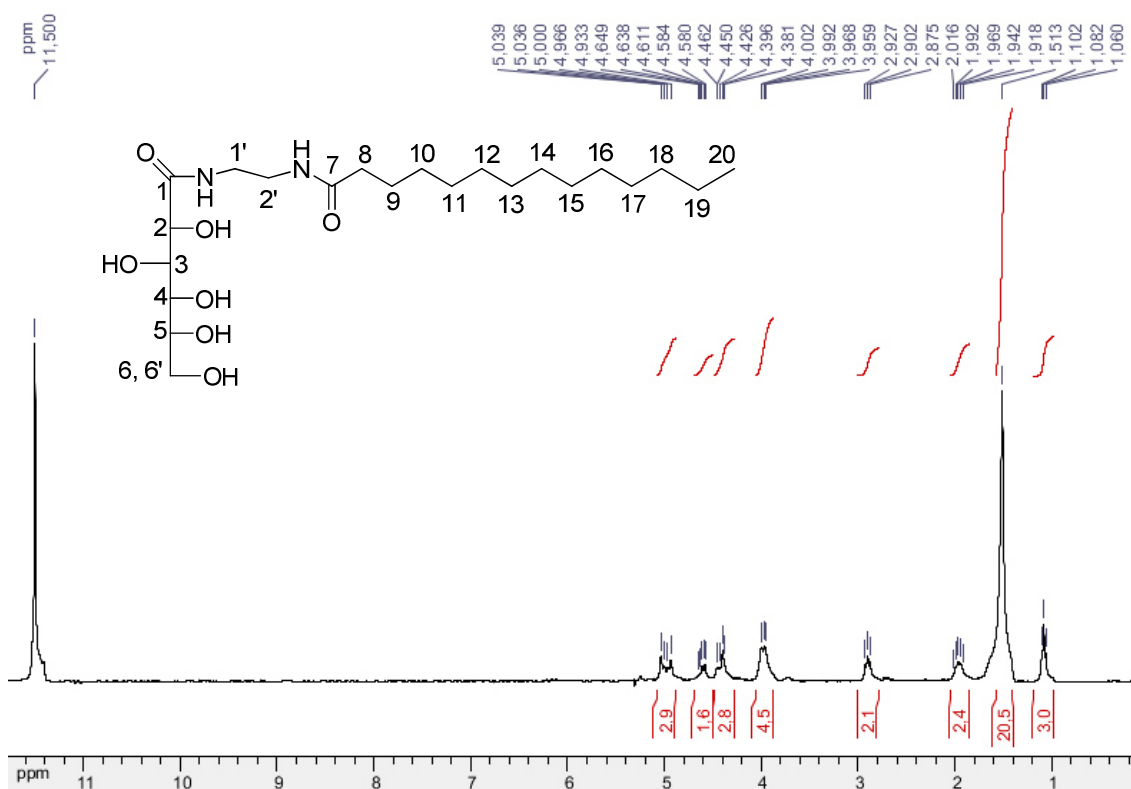


Composto 8b

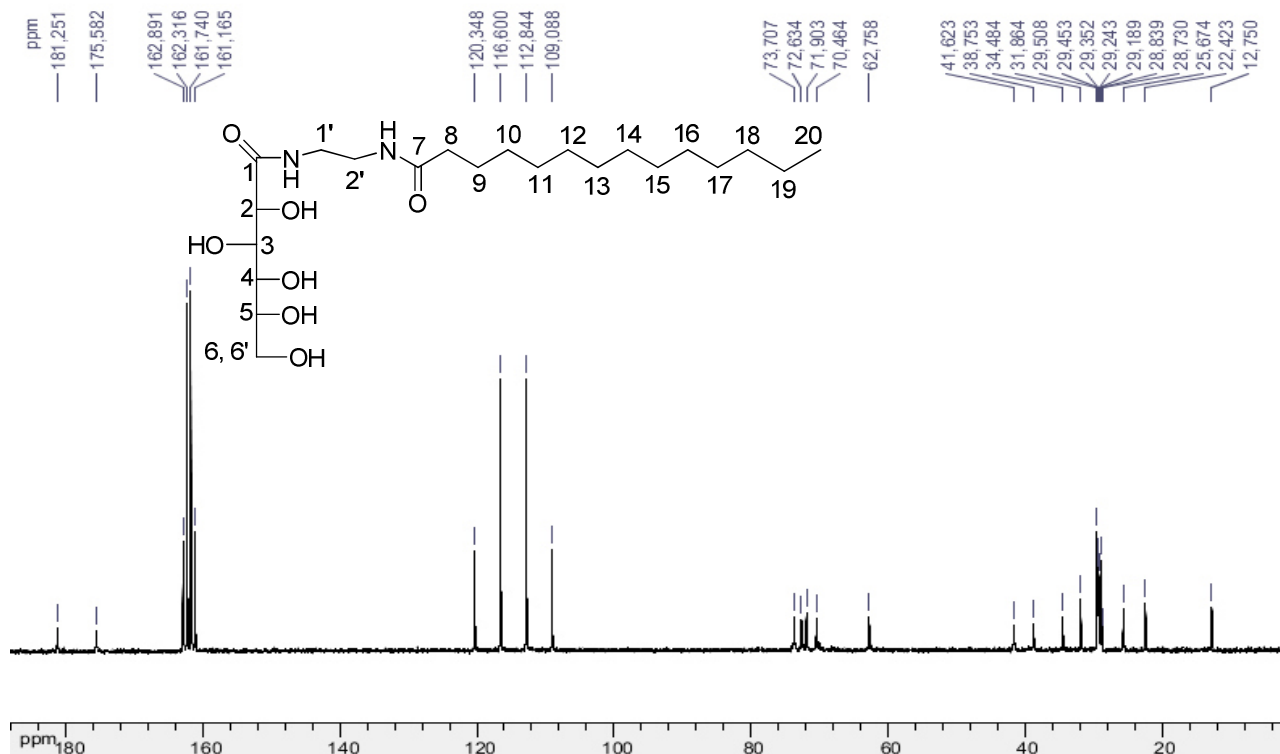
 <p style="text-align: center;">N-[(2-tetradecanamido)etil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 73%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₂H₄₄N₂O₇</p> <p>MM: 448,31 g/mol</p> <p>FF: 173,7 – 175 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3402 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio), 3299 cm⁻¹ (estiramento N-H), 2919 e 2851 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1550 (estiramento O=C-N deformação angular N-H), 1072 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 5,00 (m, 2H, H₂,H₃), 4,64 - 4,58 (m, 1H, H₄), 4,46 – 4,38 (m, 3H, H₅, H₆, H_{6'}), 4,00 – 3,95 (m, 4H, H_{1'},H_{2'}), 2,90 (t, J =6Hz, 2H, H₈), 1,96 (qui, J =6Hz, 2H, H₉), 1,96 (sl, 20H, H₁₀-H₁₉), 1,19 (t, J =6Hz, 3H, H₂₀).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 181,2 (C_1), 175,5 (C_7), 73,7 (C_2), 72,6 (C_3), 71,9 (C_4), 70,4 (C_5), 62,7 (C_6), 41,6 ($\text{C}_{1'}$), 38,7 ($\text{C}_{2'}$), 34,4 (C_8), 31,8 (C_9), 29,5 – 22,4 ($\text{C}_{10}\text{-C}_{19}$), 12,7 (C_{20}).

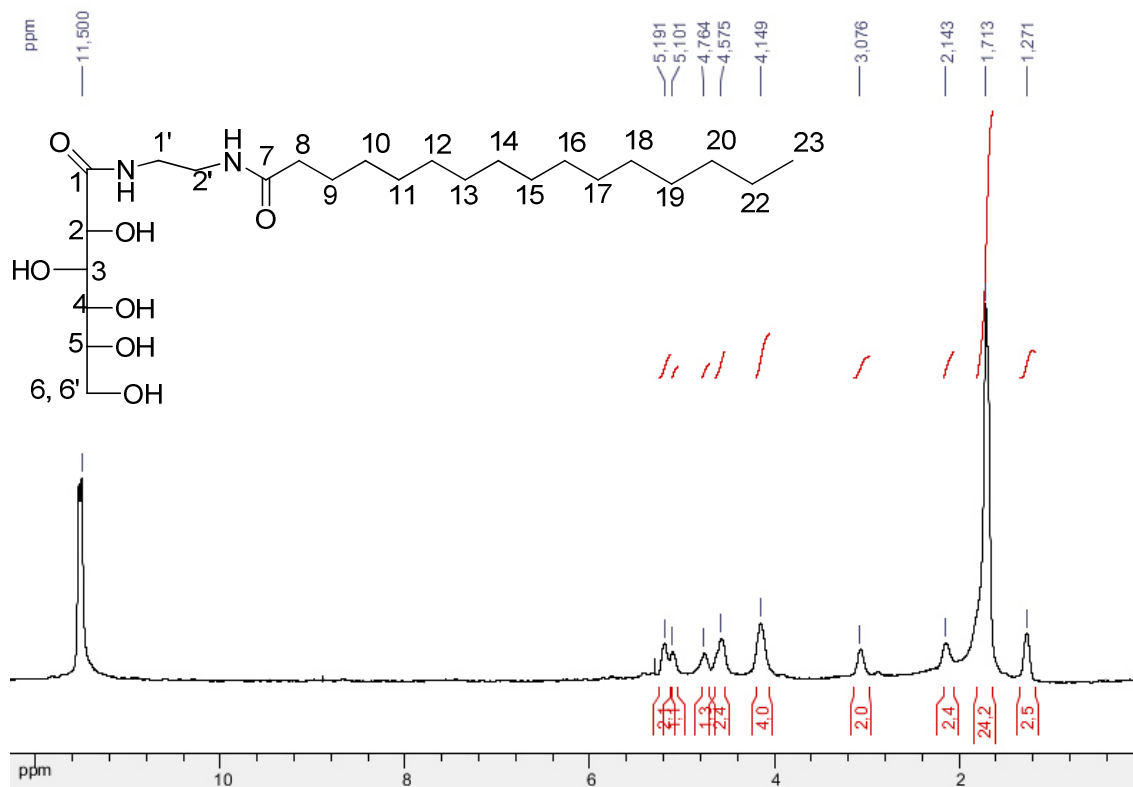


Composto 8c

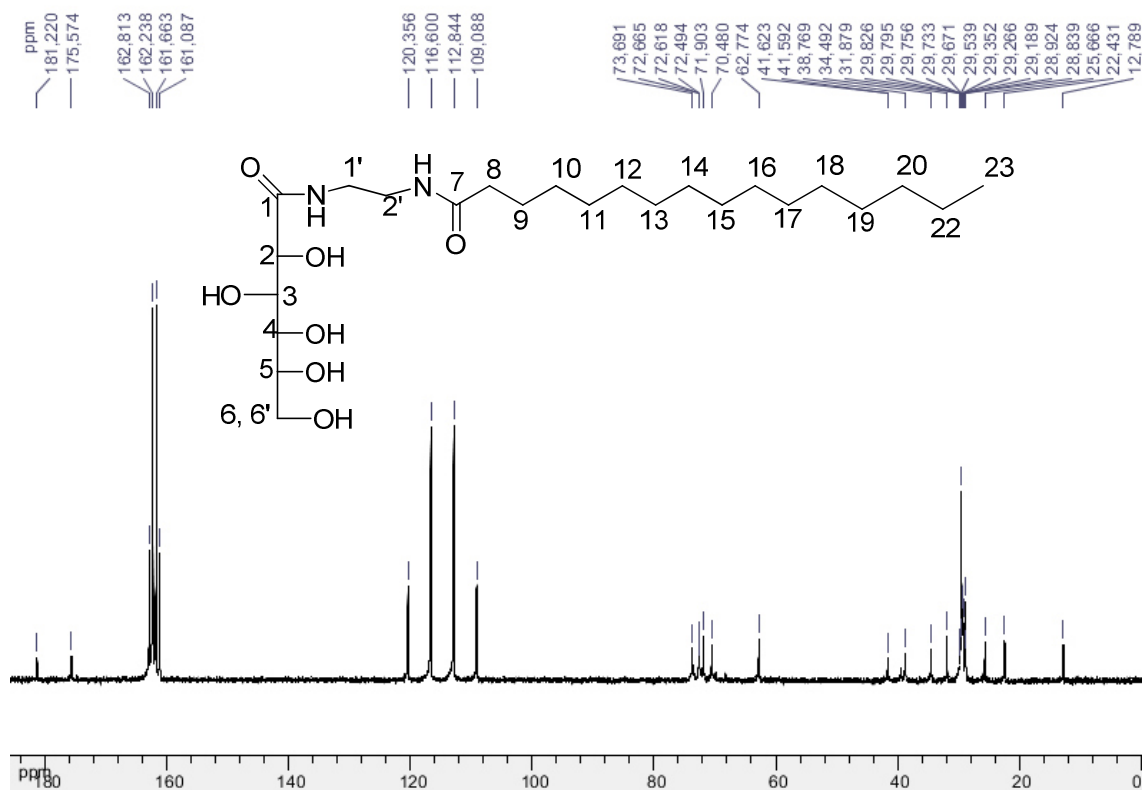
<p><i>N</i>-[(2-palmitanamido)etil]gliconamida</p>	Tempo reacional: 24 h
	Rendimento: 64%
	Aspecto físico: sólido branco
	FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7$
	MM: 476,35 g/mol
	FF: 177,9 – 179,6 °C

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3390 cm^{-1} (estiramento O-H em ligação de hidrogênio), 3296 cm^{-1} (estiramento N-H), 2916 e 2849 cm^{-1} (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1639 cm^{-1} (estiramento C=O), 1545 (estiramento O=C-N deformação angular N-H), 1070 (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 5,19 (sl, 2H, H_2 , H_3), 5,01 (sl, 1H, H_4), 4,76 (sl, 2H, H_5), 4,57 (sl, 2H, H_6 , $\text{H}_{6'}$), 4,14 (sl, 4H, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{2'}$), 3,07 (sl, 2H, H_8), 2,14 (sl, 2H, H_9), 1,71 (sl, 24H, H_{10} – H_{22}), 1,27 (sl, 3H, H_{23}).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 181, 2 (C_1), 175,5 (C_7), 73,6 (C_2), 72,6 (C_3), 72,6 (C_4), 72,4 (C_5), 62,7 (C_6), 41,6 ($\text{C}_{1'}$), 38,7 ($\text{C}_{2'}$), 34,4 (C_8), 31,8 (C_9), 29,8 – 22,4 (C_{10} – C_{22}), 12,7 (C_{23}).

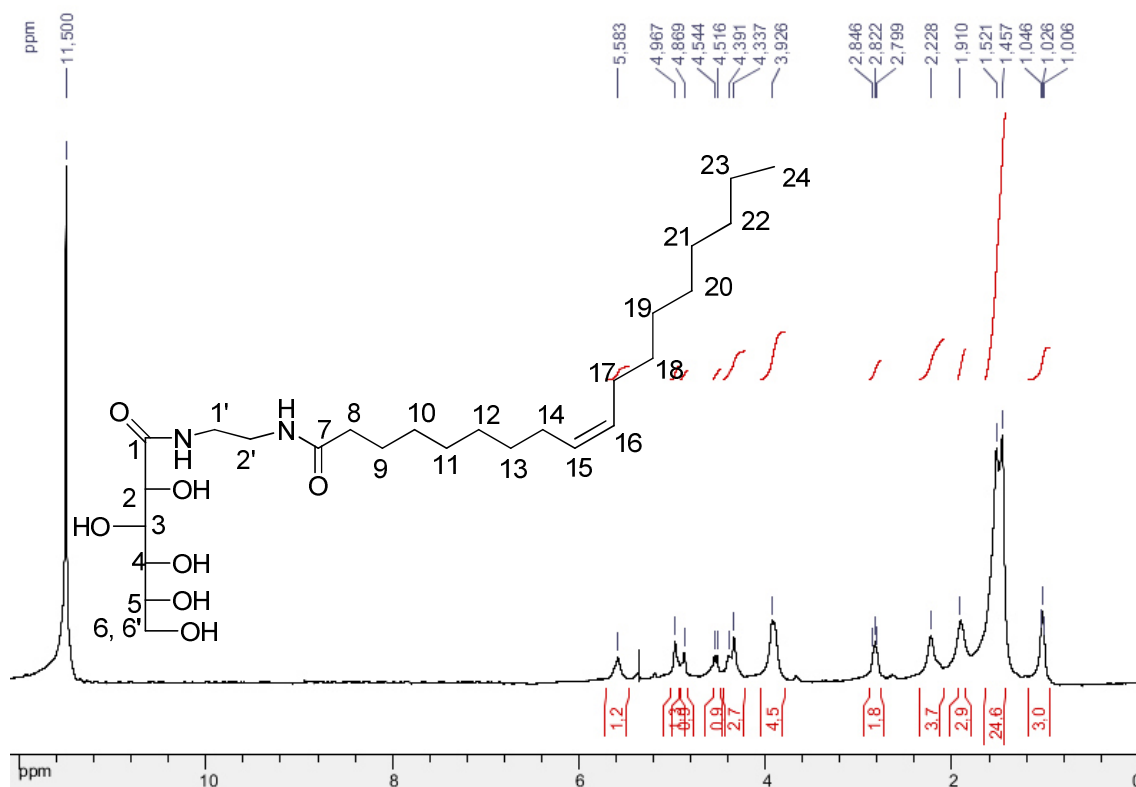


Composto 8d

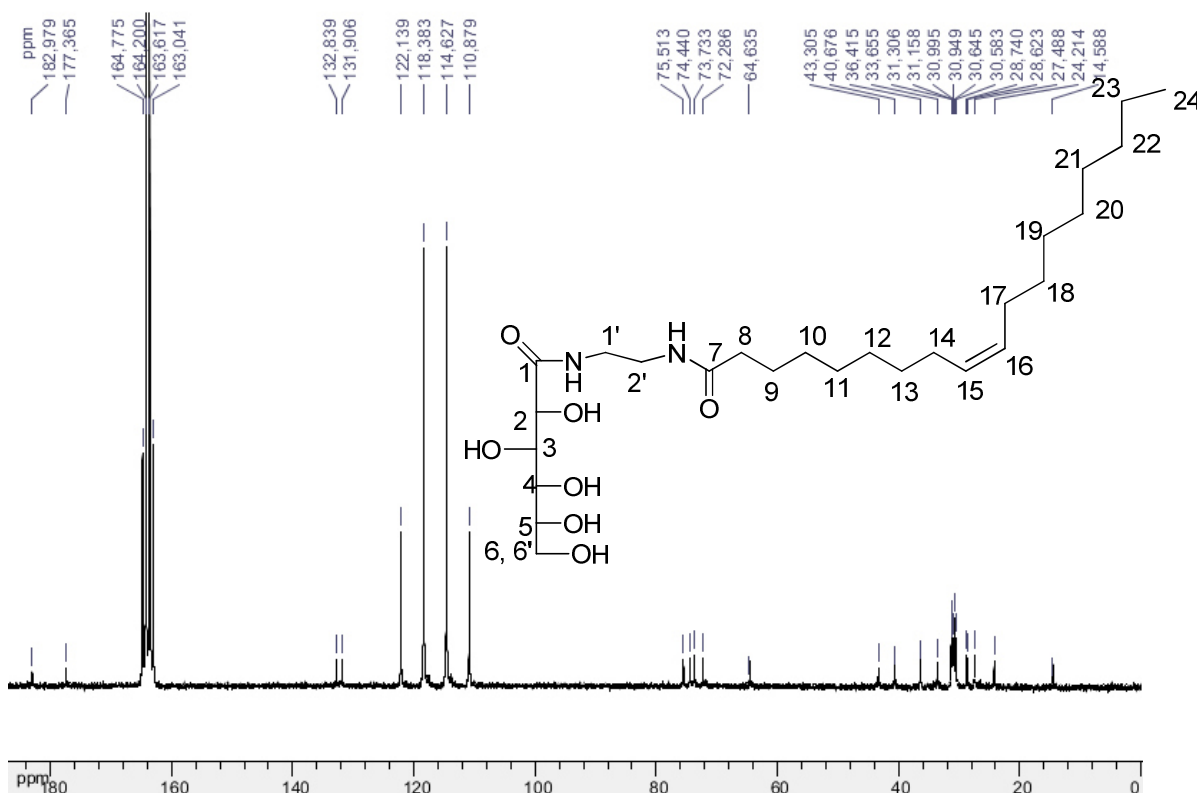
<p><i>N</i>-[(2-oleamido)etil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 65%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₆H₅₀N₂O₇</p> <p>MM: 502,36 g/mol</p> <p>FF: 164,5 – 166,3 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3312 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2921 e 2856 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1646 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1543 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H), 1089 cm⁻¹ estiramento C-O).

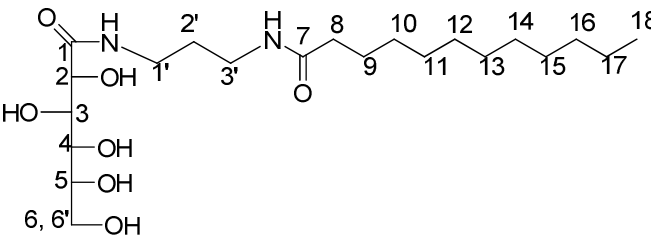
RMN ^1H (300 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 5,58 (sl, 1H, H_{15} e H_{16}), 4,96 (sl, 1H, H_2), 4,86 (sl, 1H, H_3), 4,54 (sl, 1H, H_4), 4,39 (sl, 1H, H_5), 4,33 (sl, 2H, H_6, H_6'), 3,92 (sl, 4H, $\text{H}_{1'}, \text{H}_2'$), 2,82 (t, $J=6\text{Hz}$, H_8), 2,22 (sl, 4H, $\text{H}_{14}, \text{H}_{17}$), 1,91 (sl, 2H, H_9), 1,45 (sl, 24H, $\text{H}_{10}-\text{H}_{13}$ e $\text{H}_{18}-\text{H}_{23}$), 1,02 (t, $J=6\text{Hz}$, H_{24}).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 182,9 (C_1), 177,3 (C_7), 132,8 (C_{15}), 131,9 (C_{16}), 75,5 (C_2), 74,4 (C_3), 73,7 (C_4), 72,2 (C_5), 64,5 (C_6), 43,3 ($\text{C}_{1'}$), 40,6 ($\text{C}_{2'}$), 36,4 (C_8), 33,6 (C_9), 31,3 – 24,2 ($\text{C}_{10}-\text{C}_{13}$ e $\text{C}_{18}-\text{C}_{22}$), 14,5 (C_{24}).

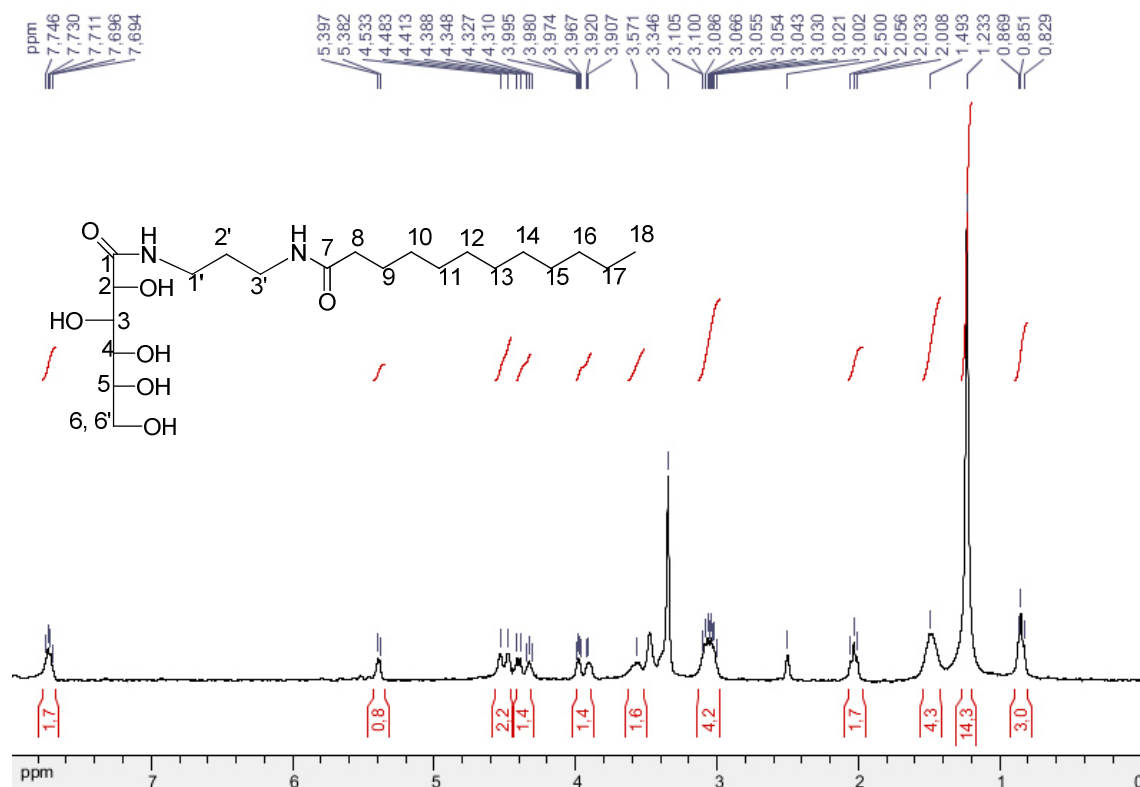


Composto 9a

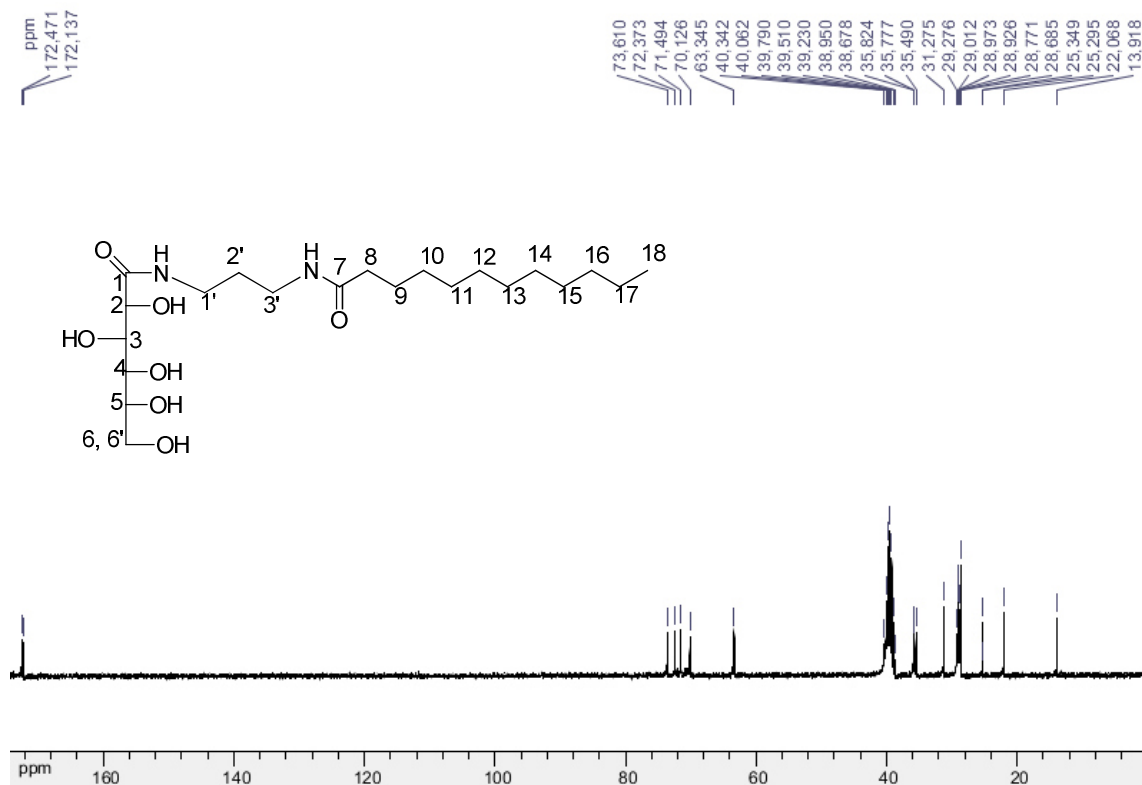
 <p style="text-align: center;">N-[(3-dodecanamido)propil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 57%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₁H₄₂N₂O₇</p> <p>MM: 434,3 g/mol</p> <p>FF: 174,2 – 175,3 °C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3325 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2916 e 2850 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1547 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H), 1078 cm⁻¹ (estiramento C-O).

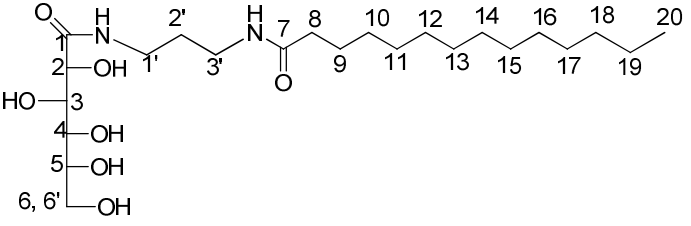
RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,70 (m, 2H, N-H), 5,39 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 4,53 (sl, 1H, OH), 4,48 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 4,39 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,33 (t, $J=6$ Hz, 2H, H₃), 3,97 (m, 1H, H₄), 3,91 (m, 1H, H₅), 3,57 (sl, 2H, H₆,H_{6'}), 3,10 -3,02 (m, 4H, H_{1'},H_{3'}), 2,03 (t, $J=6$ Hz, H₈), 1,48 (sl, 4H, H_{2'} e H₉), 1,23 (sl, 16H, H₁₀ – H₁₇), 0,85 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₁₈).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,4 (C_1), 172,1 (C_7), 73,6 (C_2), 72,3 (C_3), 71,4 (C_4), 70,1 (C_5), 63,3 (C_6), 35,8 ($\text{C}_{1'}$), 35,7 ($\text{C}_{3'}$), 31,2 (C_8), 29,2 ($\text{C}_{2'}$), 29,0 (C_9), 28,9 – 22,0 ($\text{C}_{10}\text{--}\text{C}_{17}$), 13,9 (C_{18}).

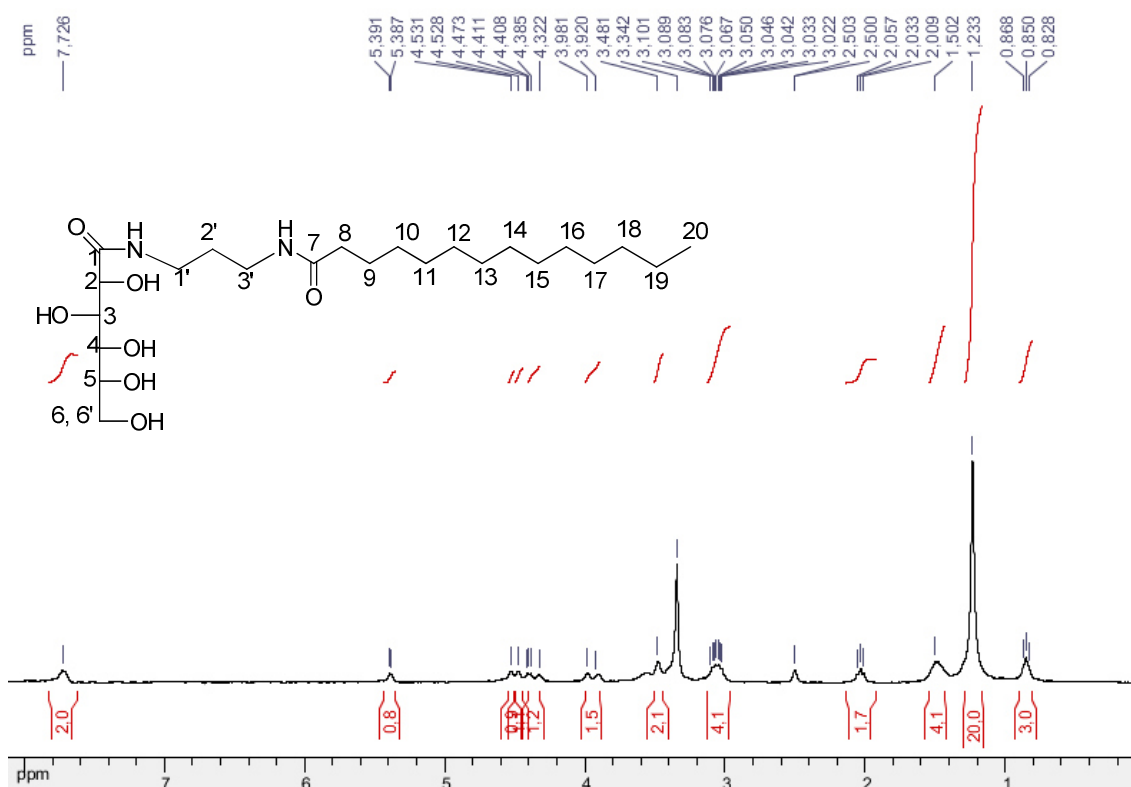


Composto 9b

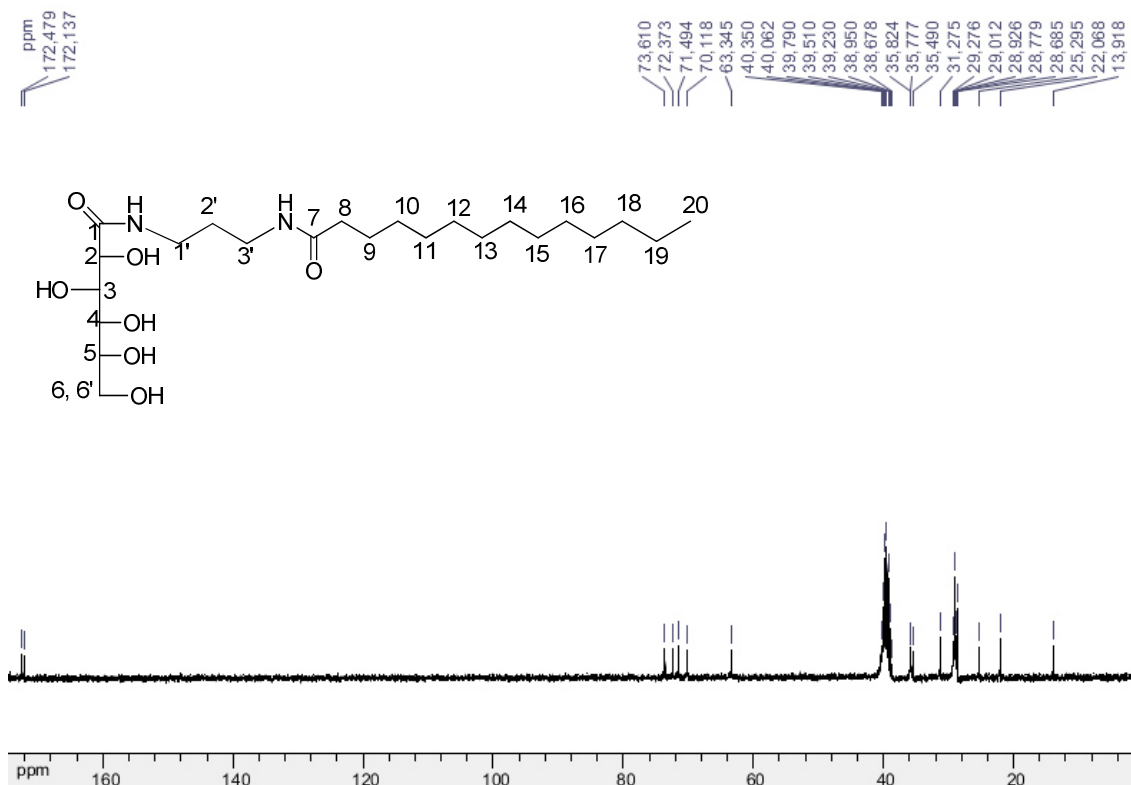
 <p style="text-align: center;">N-[(3-tetradecanamido)propil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 72%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₁H₄₂N₂O₇</p> <p>MM: 434,3 g/mol</p> <p>FF: 174,2 – 175,3 °C</p>
---	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3325 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2915 e 2844 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1548 cm⁻¹ (estiramento O=C-N deformação angular N-H), 1077 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,72 (sl, 2H, N-H), 5,39 (m, 1H, OH), 4,53 – 4,41 (m, 2H, OH), 4,39 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,32 (sl, 2H, H₃), 3,98 (sl, 1H, H₄), 3,92 (sl, 1H, H₅), 3,48 (sl, 2H, H₆,H_{6'}), 3,10 – 3,02 (m, 4H, H₁,H₃), 2,03 (t, $J=6$ Hz, H₈), 1,50 (sl, 4H, H₂ e H₉), 1,23 (sl, 20H, H₁₀ – H₁₇), 0,85 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₂₀).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,4 (C_1), 172,1 (C_7), 73,6 (C_2), 72,3 (C_3), 71,4 (C_4), 70,1 (C_5), 63,3 (C_6), 35,8 ($\text{C}_{1'}$), 35,7 ($\text{C}_{3'}$), 31,2 (C_8), 29,2 ($\text{C}_{2'}$), 29,0 (C_9), 28,9 – 22,0 (C_{10} - C_{19}), 13,9 (C_{20}).



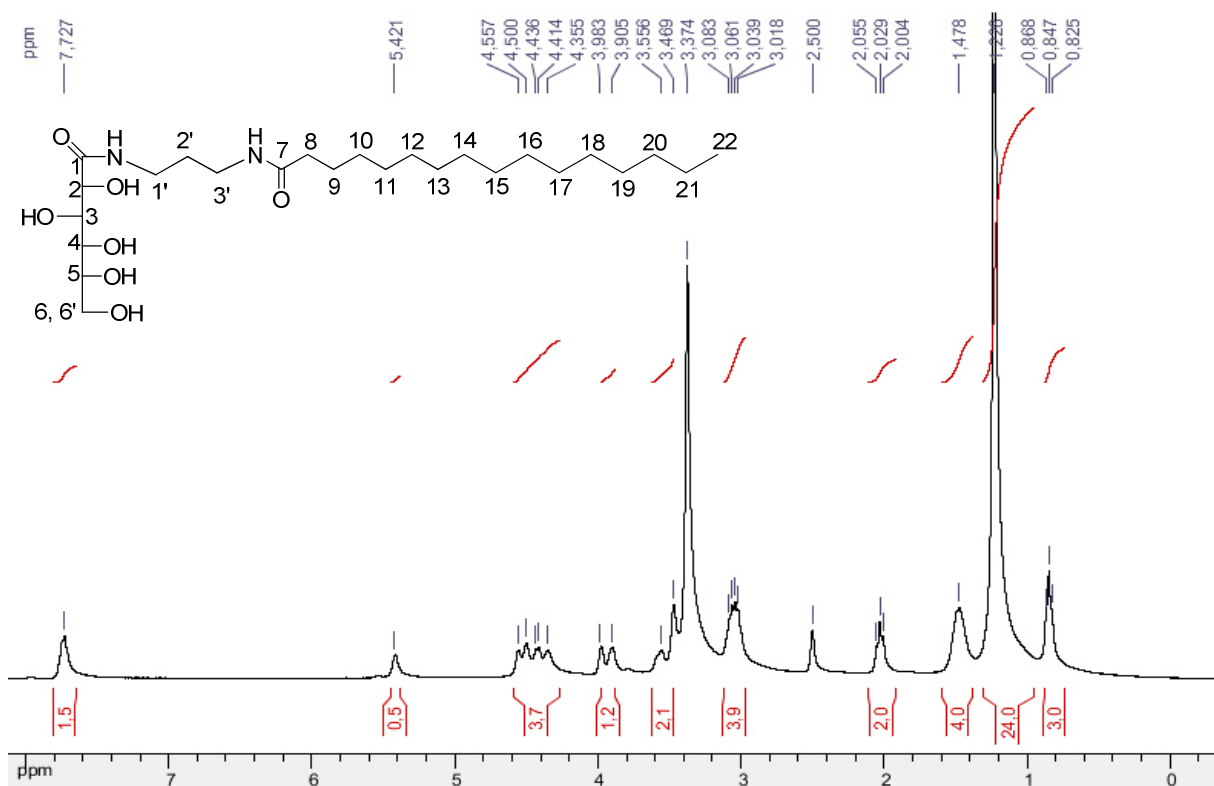
Composto 9c

<p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(3-palmitanido)propil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 72%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_7$</p> <p>MM: 490,36 g/mol</p> <p>FF: 159,5 – 162,9 °C</p>
--	---

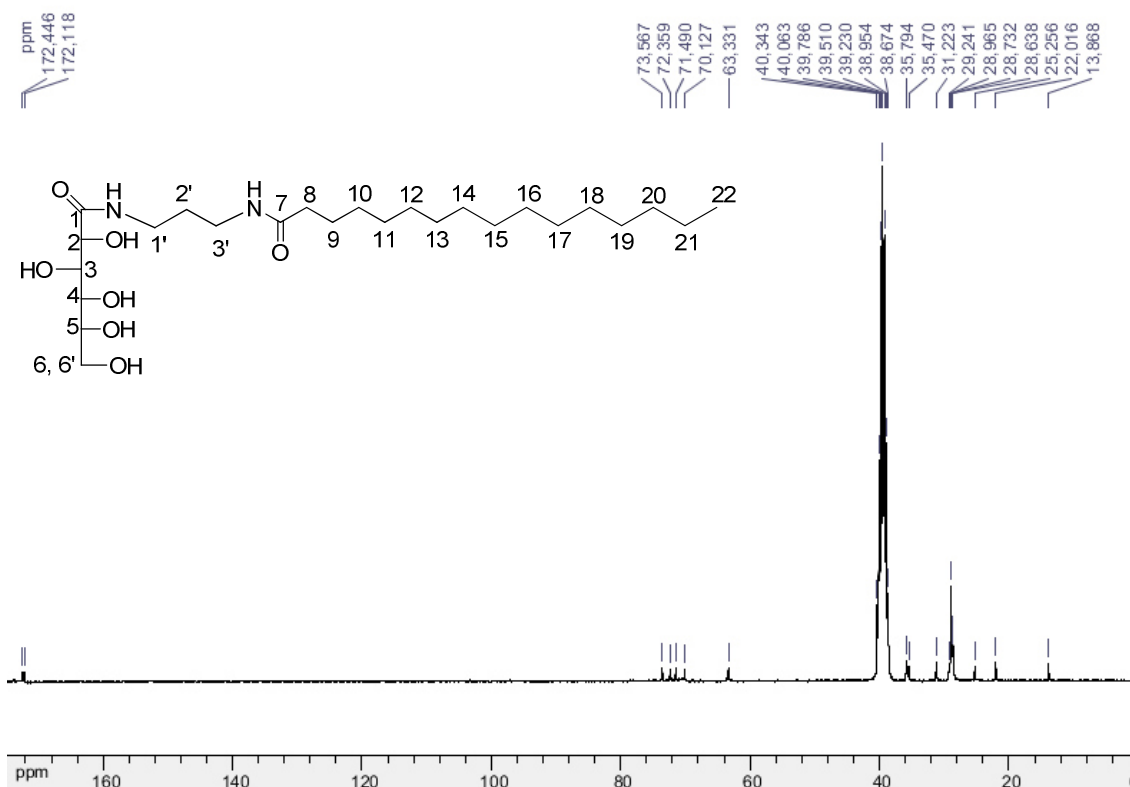
IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3320 cm^{-1} (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2922 e 2839 cm^{-1} (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm^{-1} (estiramento C=O), 1550 cm^{-1} (estiramento O=C-N deformação angular N-H), 1083 cm^{-1} (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 7,72 (s, 2H, N-H), 5,42 (sl, 1H, OH), 4,55 (sl, 1H, OH), 4,50 (sl, 1H, OH), 4,42 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H_2), 4,35 (sl, 1H, H_3), 3,98 (sl, 1H, H_4),

3,90 (sl, 1H, H₅), 3,55 e 3,46 (sl, 2H, H₆,H_{6'}), 3,08 – 3,01 (m, 4H, H_{1'},H_{3'}), 2,02 (t, $J=6\text{Hz}$, H₈), 1,47 (sl, 4H, H₉,H_{2'}), 1,22 (sl, 24H, H₁₀ – H₂₁), 0,84 (sl, 3H, H₂₂).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 172,4 (C₁), 172,1 (C₇), 73,5 (C₂), 72,3 (C₃), 71,4 (C₄), 70,1 (C₅), 63,3 (C₆), 35,7 (C_{1'}), 35,4 (C_{3'}), 31,2 (C₈), 29,2 (C_{2'}), 28,9 (C₉), 28,6 – 22,0 (C₁₀–C₁₉), 13,8 (C₂₀).



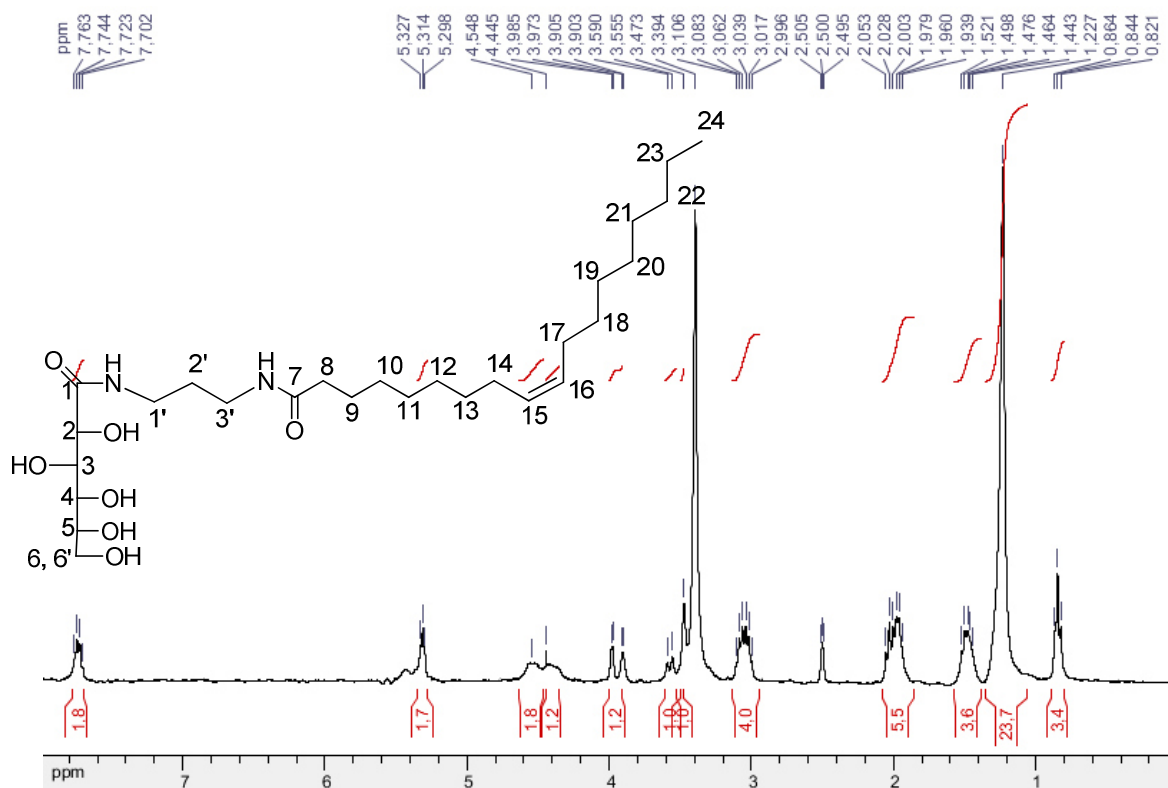
Composto 9d

<p style="text-align: center;">N-[(3-oleamido)propil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 70%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₇H₅₂N₂O₇</p> <p>MM: 516,38 g/mol</p> <p>FF: 150,2 – 152 °C</p>
--	--

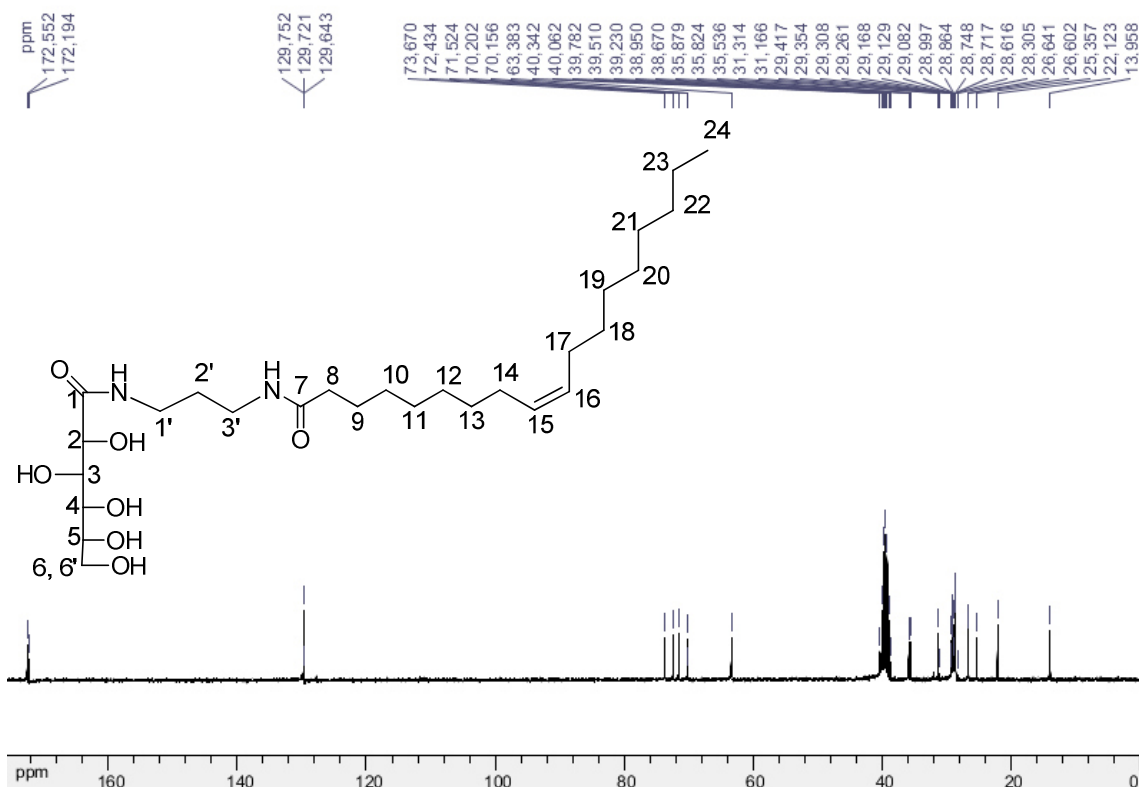
IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3320 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2922 e 2839 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1551 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H), 1083 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,73 (m, 2H, N-H), 5,32 – 5,29 (m, 2H, H₁₅ e H₁₆), 4,54 (sl, 2H, OH), 4,44 (sl, 2H, H₂ e H₃), 3,97 (sl, 1H, H₄), 3,90 (sl, 1H, H₅), 3,59 – 3,47 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 3,08 – 2,99 (m, 4H, H_{1'}, H_{3'}), 2,05 – 1,93 (m, 6H, H₈, H₁₄, H₁₇),

1,47 (qui, $J=6\text{Hz}$, 4H, $H_9, H_{2'}$), 1,22 (sl, 20H, $H_{10}-H_{13}, H_{18}-H_{23}$), 0,84 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H, H_{22}).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 172,5 (C_1), 172,1 (C_7), 129,7 (C_{15} e C_{16}), 73,6 (C_2), 72,4 (C_3), 71,5 (C_4), 70,2 (C_5), 63,3 (C_6), 35,8 ($C_{1'}$), 35,5 ($C_{3'}$), 31,3 (C_8), 31,1 ($C_{2'}$), 29,4 (C_9), 29,3 – 22,1 ($C_{10}-C_{13}$ e $C_{18}-C_{24}$), 13,9 (C_{24}).

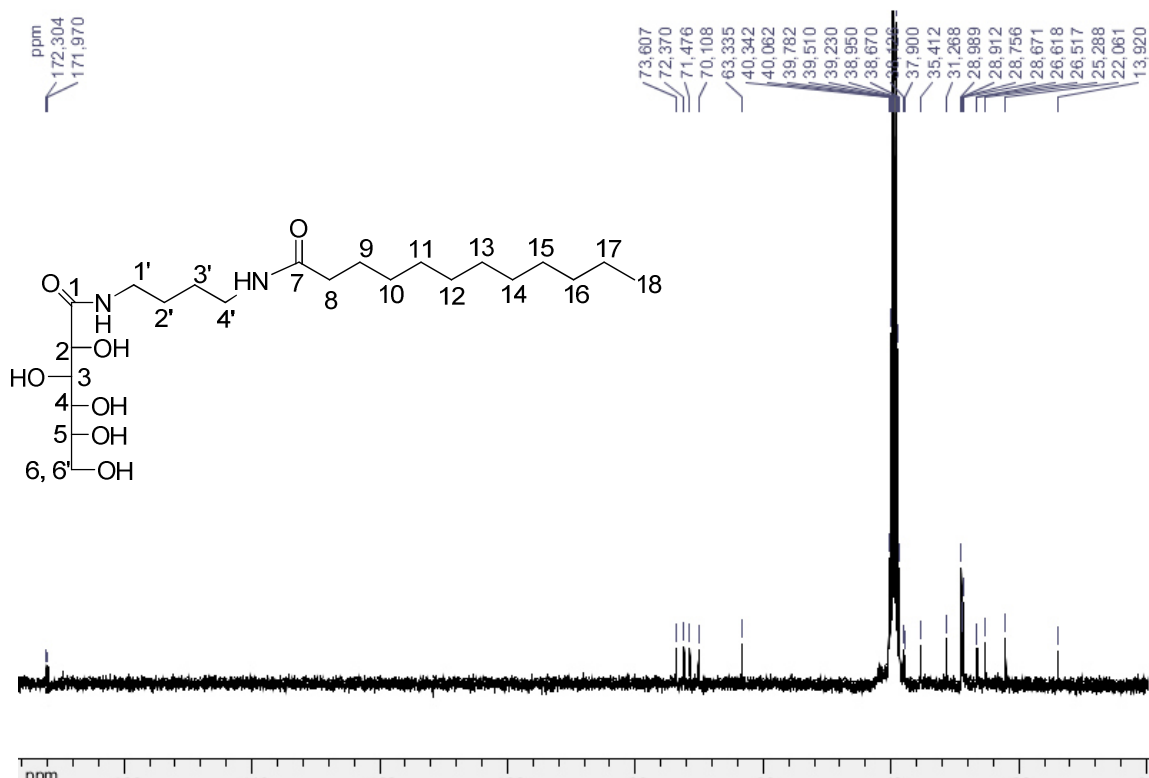


Composto 10a

<p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(4-dodecanamido)butil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento:</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₂H₄₄N₂O₇</p> <p>MM: 448,59 g/mol</p> <p>FF: 150,2 – 152 °C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3321 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2927 e 2840 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H), 1074 (estiramento C-O).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 172,3 (C₁), 171,9 (C₇), 73,6 (C₂), 72,3 (C₃), 71,4 (C₄), 70,1 (C₅), 63,3 (C₆), 38,1 (C_{1'}), 37,9 (C_{4'}), 35,5 (C₈), 31,2 (C_{2'}), 29,0 (C_{3'}), 28,7 (C₉), 26,7 – 22,0 (C₁₀-C₁₇), 13,9 (C₁₈).

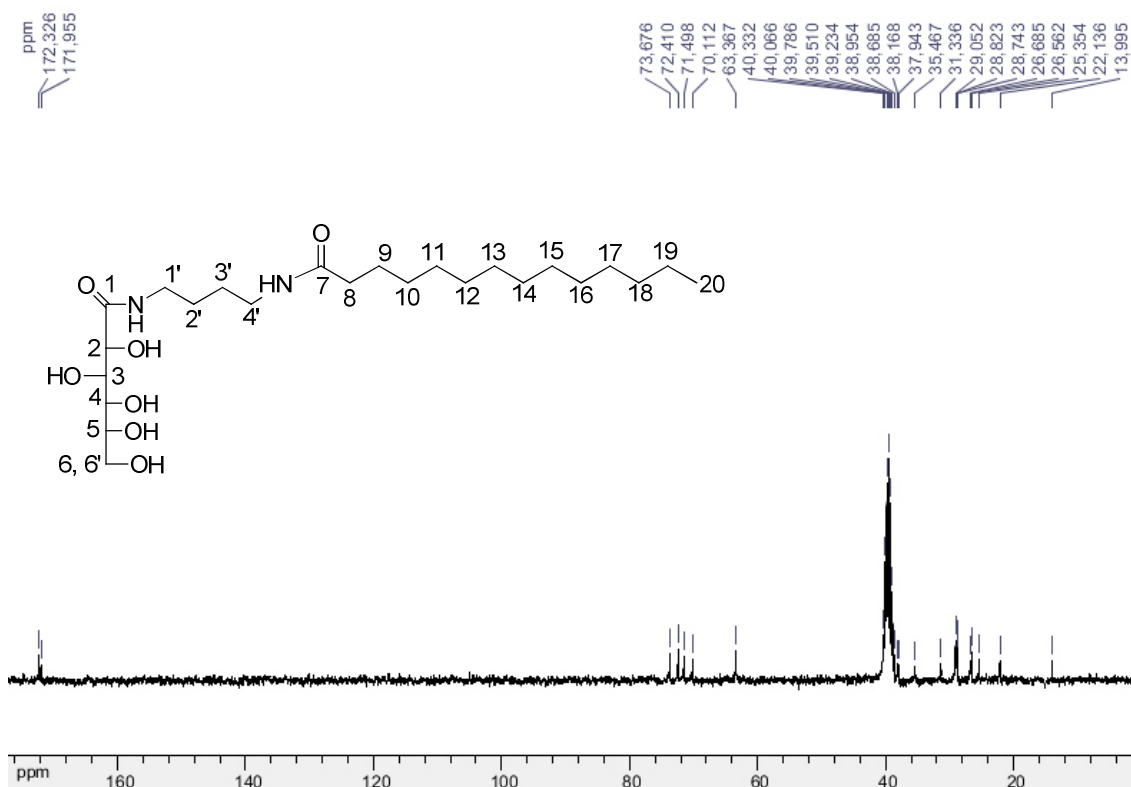


Composto 10b

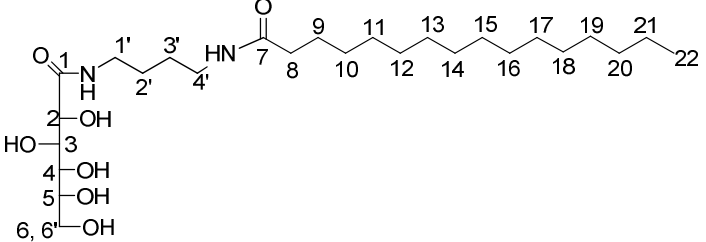
<p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(4-tetradecanamido)butil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 63%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₄H₄₈N₂O₇</p> <p>MM: 476,65 g/mol</p> <p>FF: 181,7- 182,7 °C</p>
---	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3318 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2922 e 2838 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1637 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1546 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H), 1070 (estiramento C-O).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 172,3 (C₁), 171,9 (C₇), 73,6 (C₂), 72,3 (C₃), 71,4 (C₄), 70,1 (C₅), 63,3 (C₆), 38,1 (C_{1'}), 37,9 (C_{4'}), 35,4 (C₈), 31,3 (C_{2'}), 29,0 (C_{3'}), 28,8 (C₉), 28,7 – 22,1 (C₁₀-C₁₇), 13,9 (C₁₈).

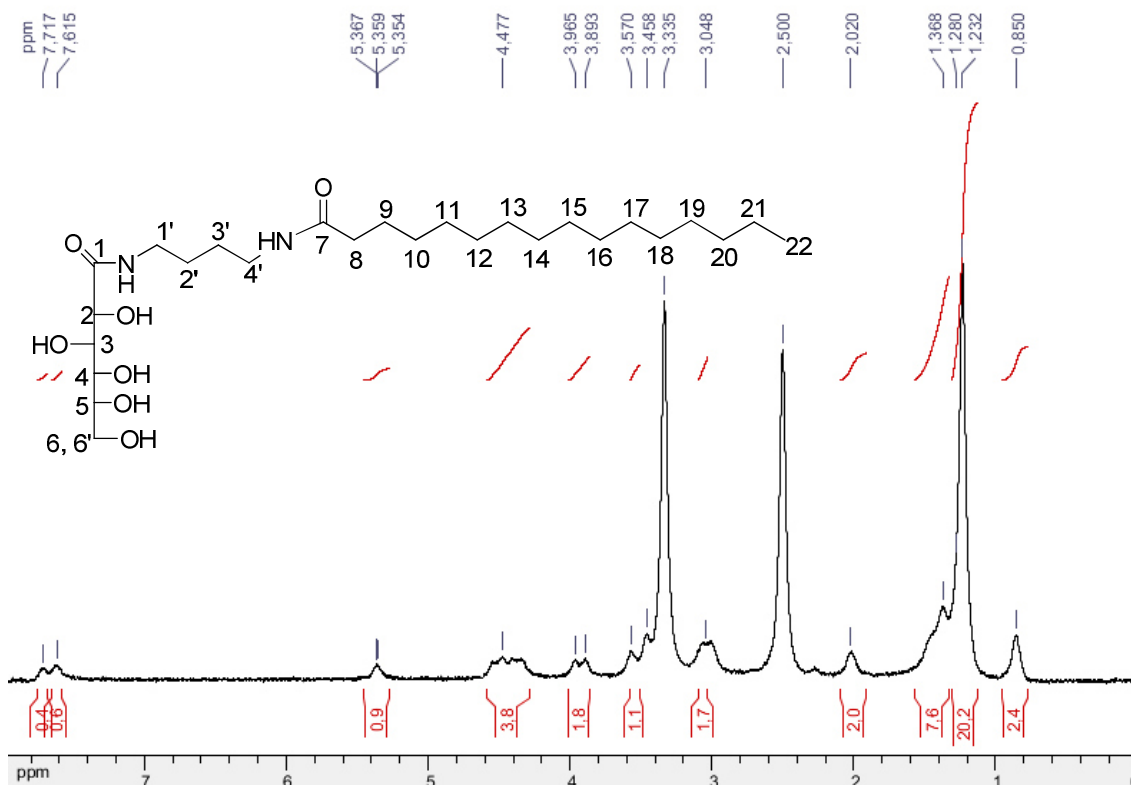


Composto 10c

 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(4-palmitanamido)butil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 48%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₆H₅₂N₂O₇</p> <p>MM: 504,70 g/mol</p> <p>FF: 182,5 - 183 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3318 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2922 e 2838 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1637 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H), 1070 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO – *d*₆, δ ppm): 7,71 (sl, 1H, N-H), 7,61 (sl, 1H, N-H), 5,35 (m, 2H, H₁₅ e H₁₆), 4,47 (sl, 4H, OH, H₂ e H₃), 3,96 (sl, 1H, H₄), 3,89 (sl, 1H, H₅), 3,57 (sl, 2H, H₆, H_{6'}), 3,04 (sl, 4H, H_{1'}, H_{3'}), 2,02 (sl, 6H, H₈, H₁₄, H₁₇), 1,36 (sl, H₉, H_{2'}, H_{3'}), 1,23 (sl, 24H, H₁₀ – H₂₁), 0,85 (sl, 3H, H₂₂).



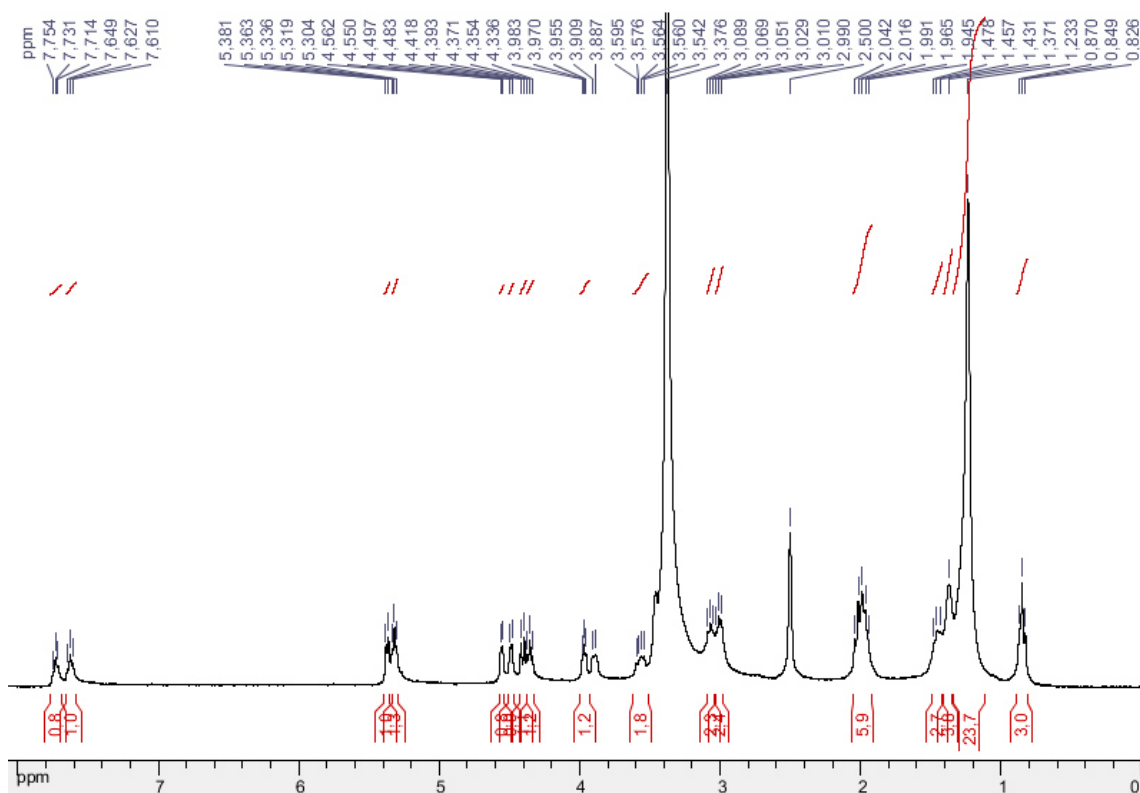
Composto 10d

<p style="text-align: center;">N-[(4-oleamido)butil]gliconamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 48%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₈H₅₄N₂O₇</p> <p>MM: 530,74 g/mol</p> <p>FF: 160 – 161,9 °C</p>
---	--

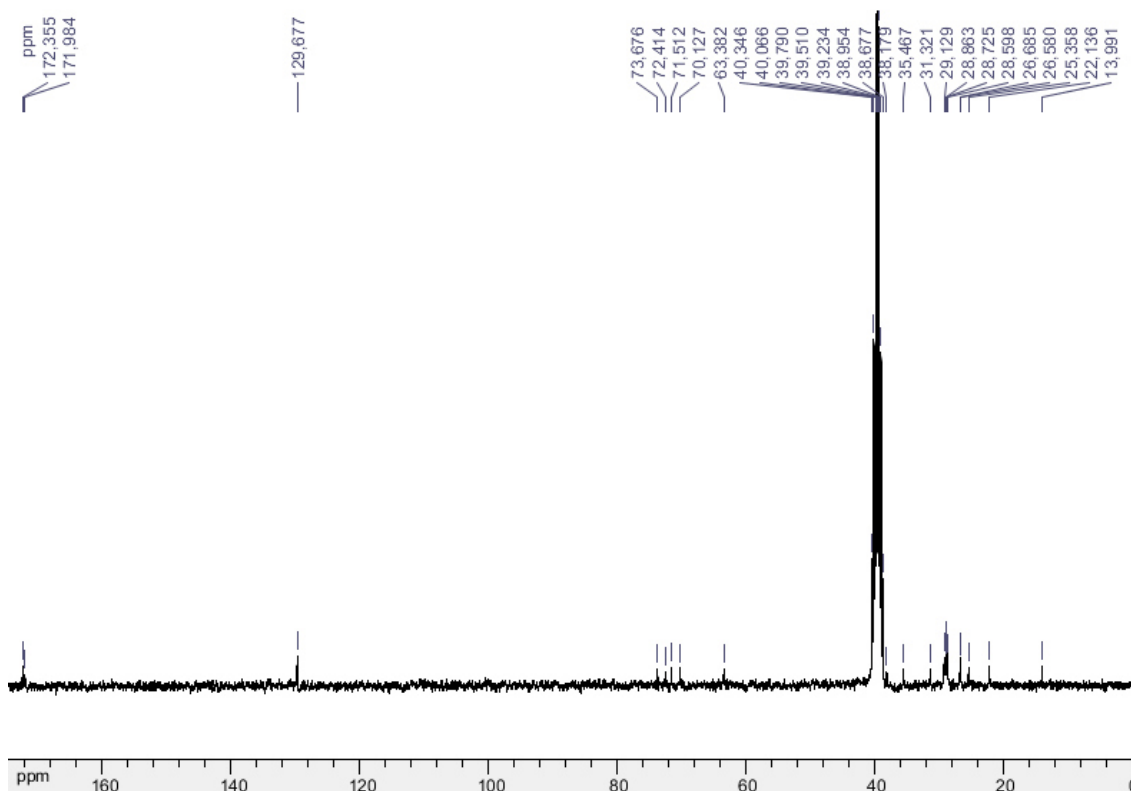
IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3320 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e N-H), 2922 e 2840 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1637 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1468 cm⁻¹ (estiramento O=C-N e deformação angular N-H), 1073 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,73 (m, 1H, N-H), 7,62 (m, 1H, N-H), 5,38 – 5,30 (m, 2H, H₁₅ e H₁₆), 4,56 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 4,49 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 4,40 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,35 (t, 1H, H₃), 3,97 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 3,89 (sl, 1H, H₅), 3,59 – 3,37 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 3,08 - 2,99 (m, 4H, H_{1'}, H_{3'}), 2,04 – 1,94 (m, 6H, H₈, H₁₄, H₁₇), 1,45

(qui, $J=6\text{Hz}$, 4H, H₉, H_{2'}), 1,23 (sl, 24H, H₁₀ – H₁₃, H₁₈ – H₂₃), 0,84 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H, H₂₂).

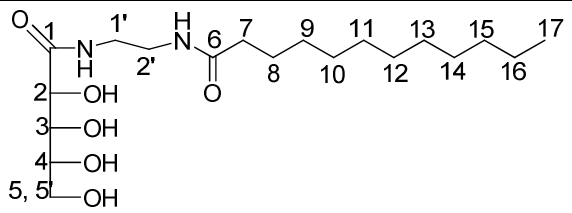


RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 172,3 (C₁), 171,9 (C₇), 129,6 (C₁₅ e C₁₆), 73,6 (C₂), 72,4 (C₃), 71,5 (C₄), 70,1 (C₅), 63,3 (C₆), 38,1 (C_{1'}), 35,4 (C_{4'}), 31,3 (C₈), 29,1 (C_{2'}), 28,8 (C_{3'}), 28,7 (C₉), 28,5 – 22,1 (C₁₀-C₁₇), 13,9 (C₁₈).



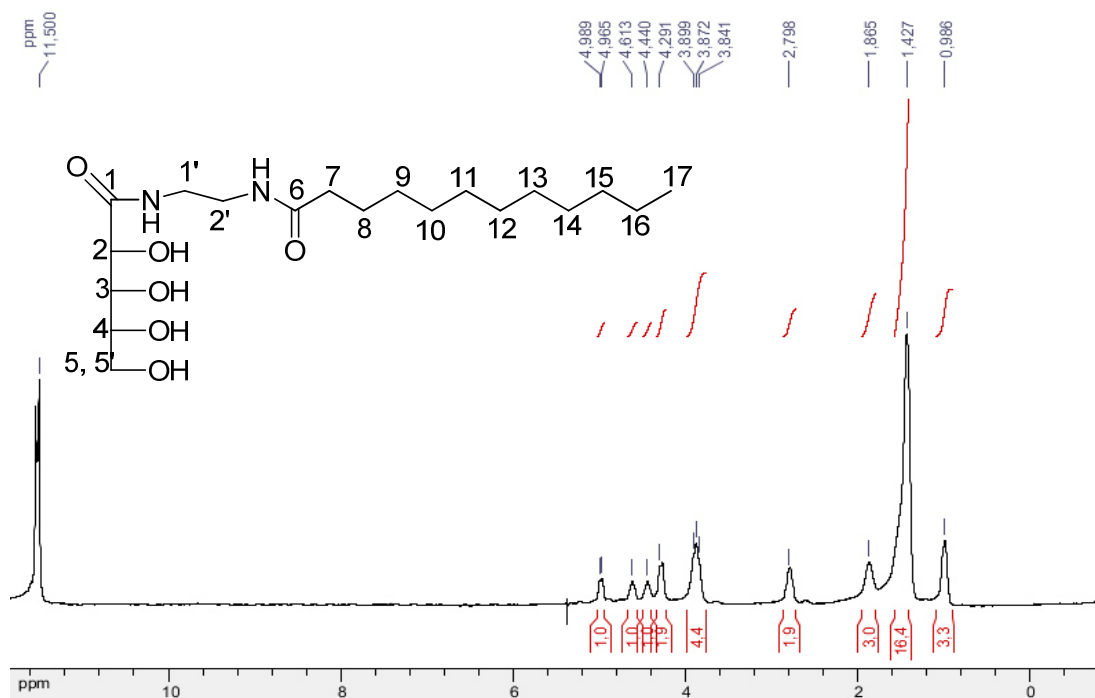
2.4.5. Caracterização das aldonamidas derivadas da D-ribono-1,4-lactona

Composto 11a

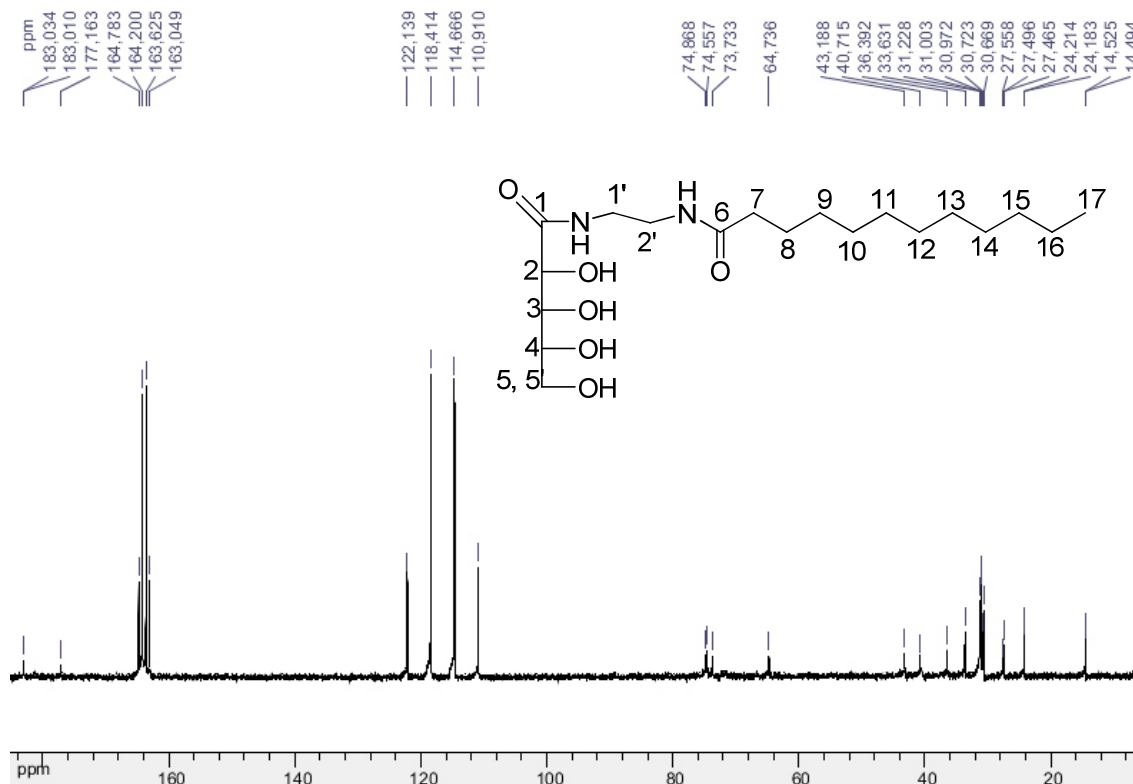
 <p style="text-align: center;">N-[(2-dodecanamido)etil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 51%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₉H₃₈N₂O₆</p> <p>MM: 390,27 g/mol</p> <p>FF: 173,7 – 175 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3310 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2921 e 2851 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1548 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1088 (estiramento C-O).

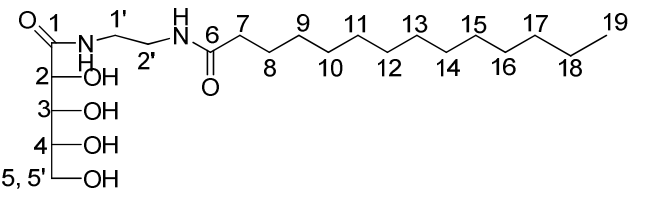
RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 4,97 (d, *J*=6Hz, 1H, H₂), 4,61 (sl, 1H, H₃), 4,44 (sl, 1H, H₄), 4,29 (sl, 2H, H₅,H₅), 3,86 (sl, 4H, H₁,H₂), 2,79 (sl, 2H, H₇), 1,86 (sl, 2H, H₈), 1,42 (sl,16H, H₉–H₁₆), 0,98 (sl, 3H, H₁₇).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 183,0 (C₁), 177,1 (C₆), 74,8 (C₂), 74,5 (C₃), 73,7 (C₄), 64,7 (C₅), 43,1 (C_{1'}), 40,7 (C_{2'}), 36,3 (C₇), 33,6 (C₈), 31,2 – 24,1 (C₉-C₁₆), 14,4 (C₁₇).



Composto 11b

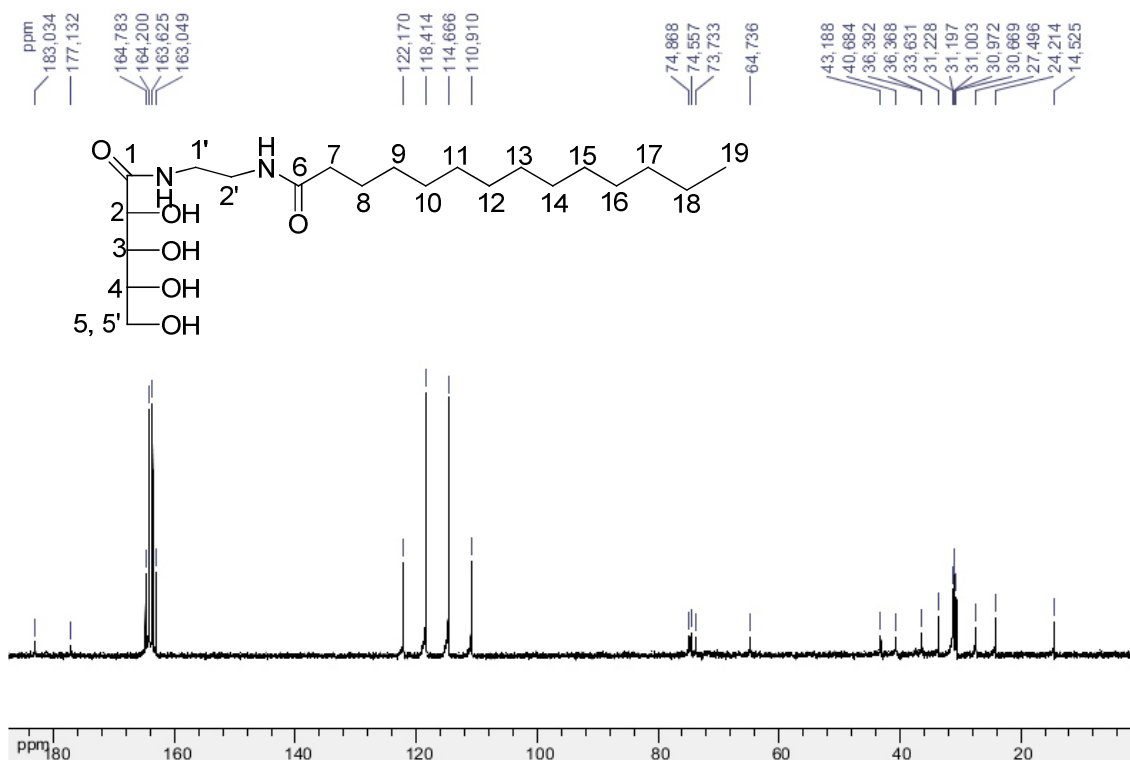
 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(2-tetradecanamido)etil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 65%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₁H₄₂N₂O₆</p> <p>MM: 418,3 g/mol</p> <p>FF: 140 – 142 °C</p>
---	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3310 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2919 e 2851 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1072 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 4,95 (sl, 1H, H₂), 4,64 (t, *J*=6Hz, 1H, H₃), 4,43 (sl, 1H, H₄), 4,29 (sl, 2H, H₅,H_{5'}), 3,87 (t, *J*=6Hz, H_{1'},H_{2'}), 2,78 (sl, 2H, H₇), 1,84 (sl, 2H, H₈), 1,42 (sl, 24H, H₉-H₁₆), 0,98 (sl, 3H, H₁₇).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 183,0 (C₁), 177,1 (C₆), 74,8 (C₂), 74,5 (C₃), 73,7 (C₄), 64,7 (C₅), 43,1 (C_{1'}), 40,6 (C_{2'}), 36,3 (C₇), 33,6 (C₈), 31,2 – 24,2 (C₉-C₁₈), 14,5 (C₁₉).

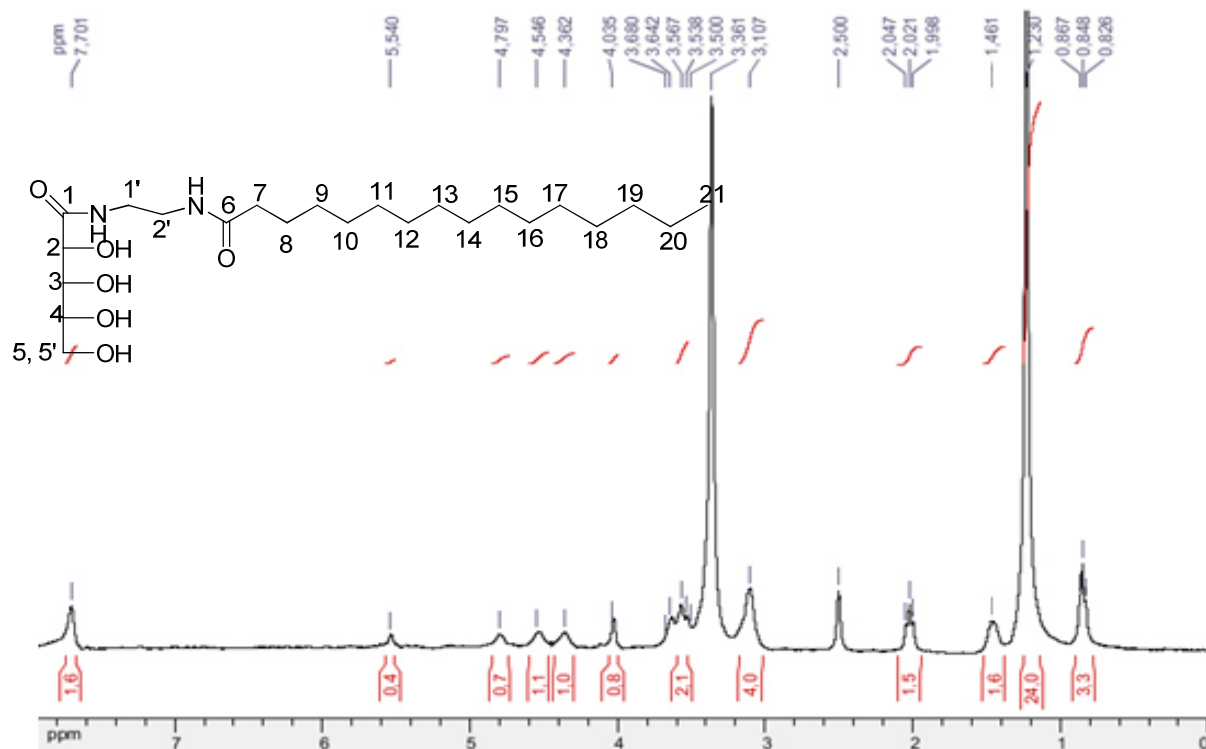


Composto 11c

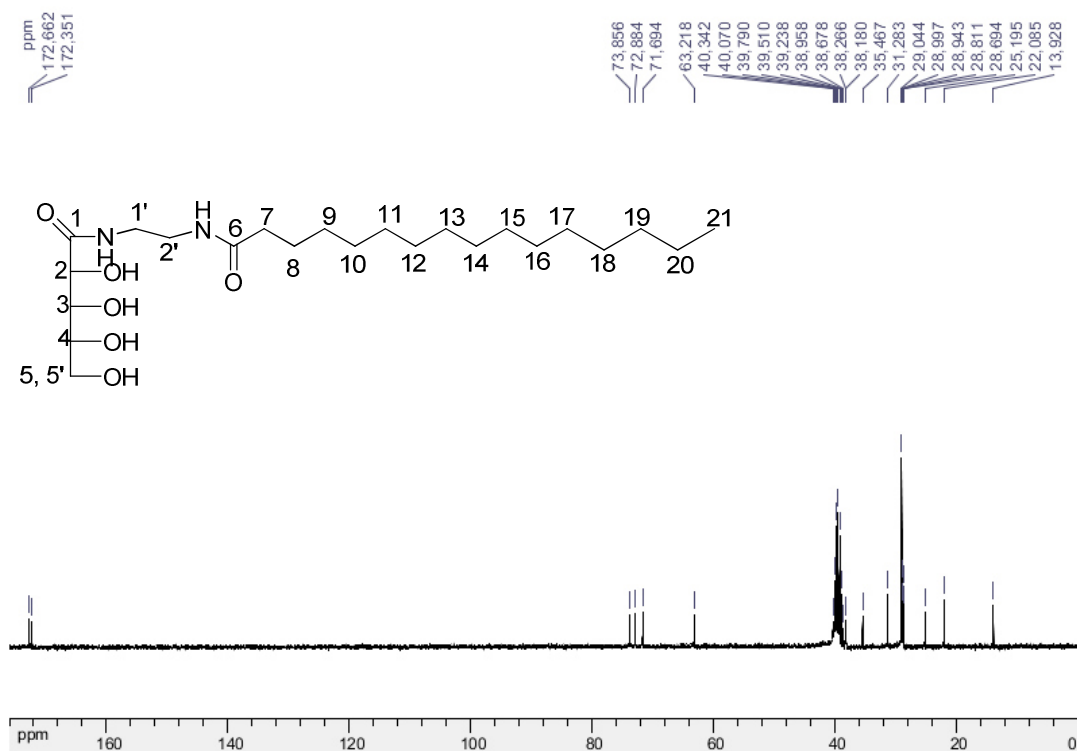
<p><i>N</i>-[(2-pamitanamido)etil]ribonamida</p>	Tempo reacional: 24 h
	Rendimento: 62%
	Aspecto físico: sólido branco
	FM: C ₂₃ H ₄₆ N ₂ O ₆
	MM: 446,34 g/mol
	FF: 140,1 – 143 °C

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3311 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2919 e 2849 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1639 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1550 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1085 (estiramento C-O).

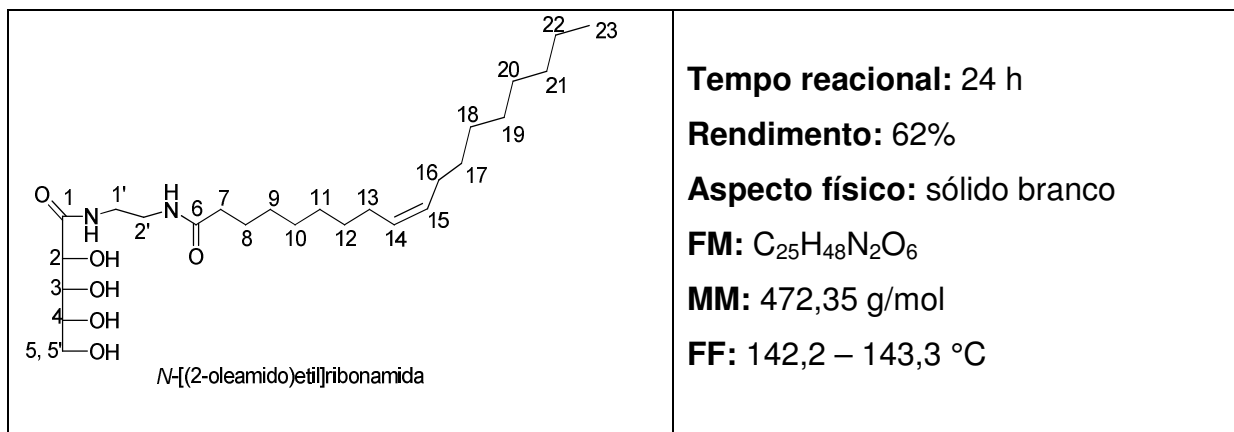
RMN ¹H (300 MHz, DMSO – *d*₆, δ ppm): 7,70 (sl, 2H, N-H), 5,54 (sl, 1H, OH), 4,79 (sl, 1H, OH), 4,54 (sl, 1H, H₂), 4,36 (sl, 1H, H₃), 4,03 (sl, 1H, H₄), 3,68 - 3,36 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3,10 (sl H_{1'}, H_{2'}), 2,02 (t, *J*=6Hz, 2H, H₇), 1,46 (sl, 2H, H₈), 1,23 (sl, 24H, H₉ – H₁₆), 0,84 (t, *J*=6Hz, 3H, H₂₁).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,6 (C_1), 172,3 (C_6), 73,8 (C_2), 72,6 (C_3), 71,6 (C_4), 63,2 (C_5), 38,2 ($\text{C}_{1'}$), 38,1 ($\text{C}_{2'}$), 35,4 (C_7), 31,2 (C_8), 29,0 – 22,0 (C_9 – C_{20}), 13,9 (C_{21}).

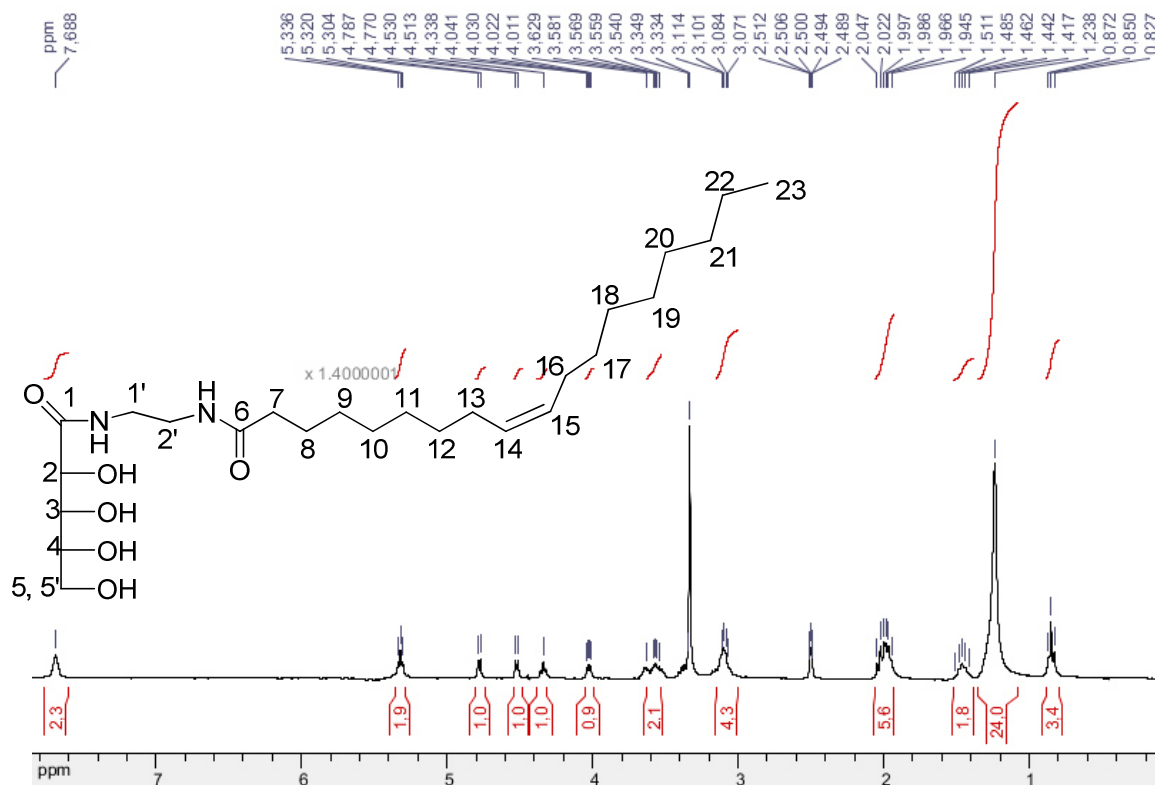


Composto 11d

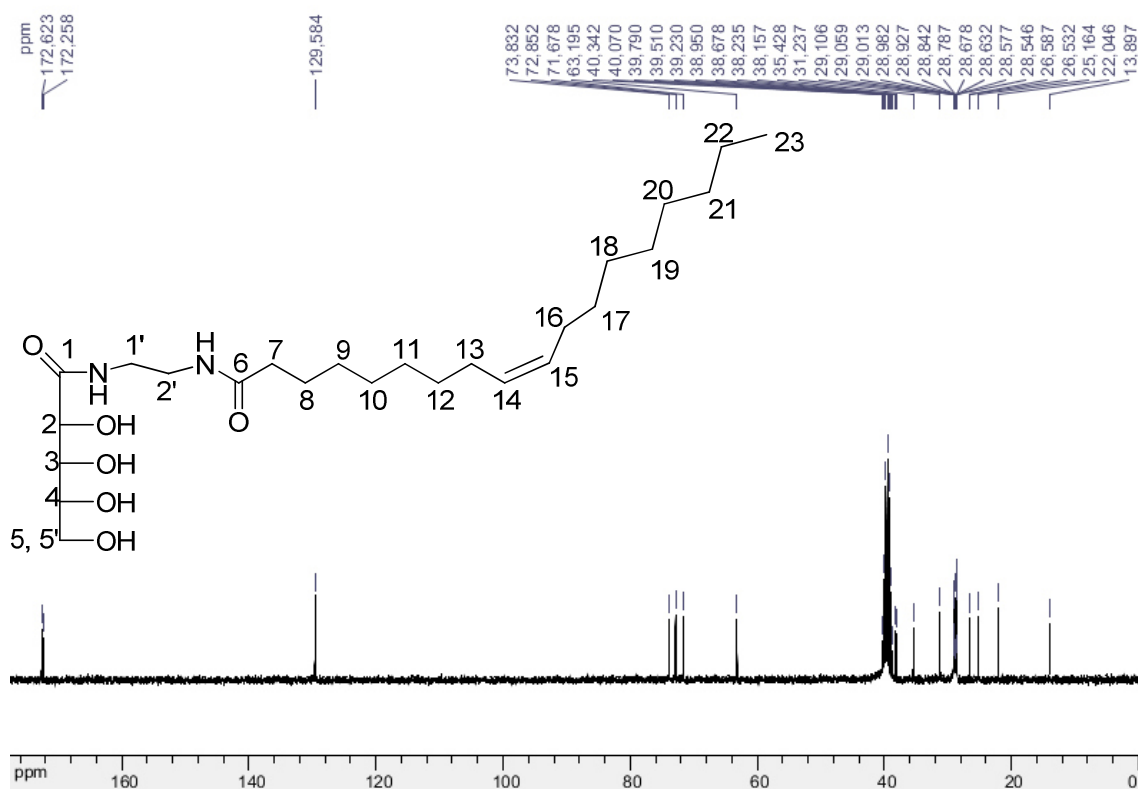


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3312 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2915 e 2856 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1547 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1083 cm⁻¹ (estiramento C-O).

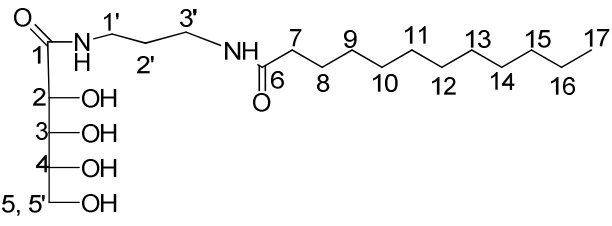
RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 7,68 (sl, 2H, N-H), 5,32 (t, 2H, H₁₄ e H₁₅), 4,78 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 4,52 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,33 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,04 – 4,01 (m, 1H, H₄), 3,62 – 3,54 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3,11 – 3,07 (m, H_{1'}, H_{2'}), 2,04 – 1,94 (m, 2H, H₇, H₁₃, H₁₆), 1,46 (qui, $J=6$ Hz, 2H, H₈), 1,23 (sl, 24H, H₉ – H₁₂ e H₁₇ – H₂₂), 0,85 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₂₃).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,6 (C_1), 172,2 (C_6), 129,5 (C_{14} e C_{15}), 73,8 (C_2), 72,8 (C_3), 71,6 (C_4), 63,1 (C_5), 38,2 ($\text{C}_{1'}$), 38,1 ($\text{C}_{2'}$), 35,4 (C_7), 31,2 (C_8), 29,1 – 22,0 (C_9 – C_{13} e C_{17} – C_{22}), 13,8 (C_{23}).

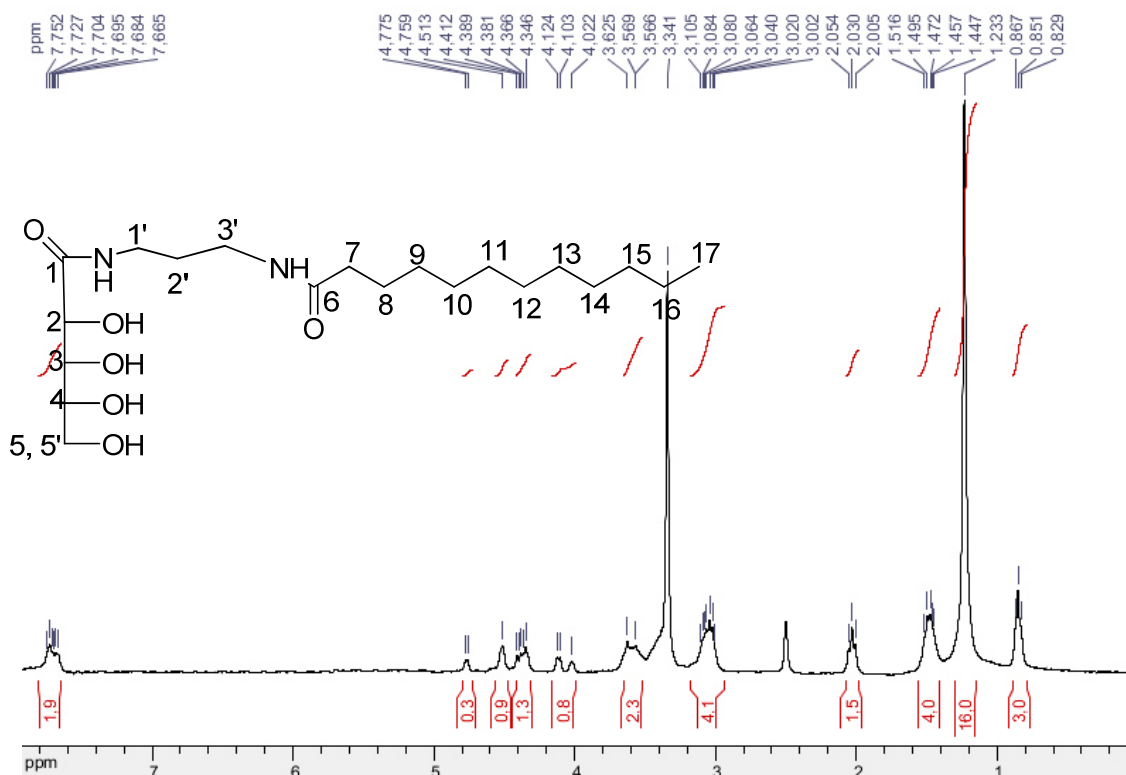


Composto 12a

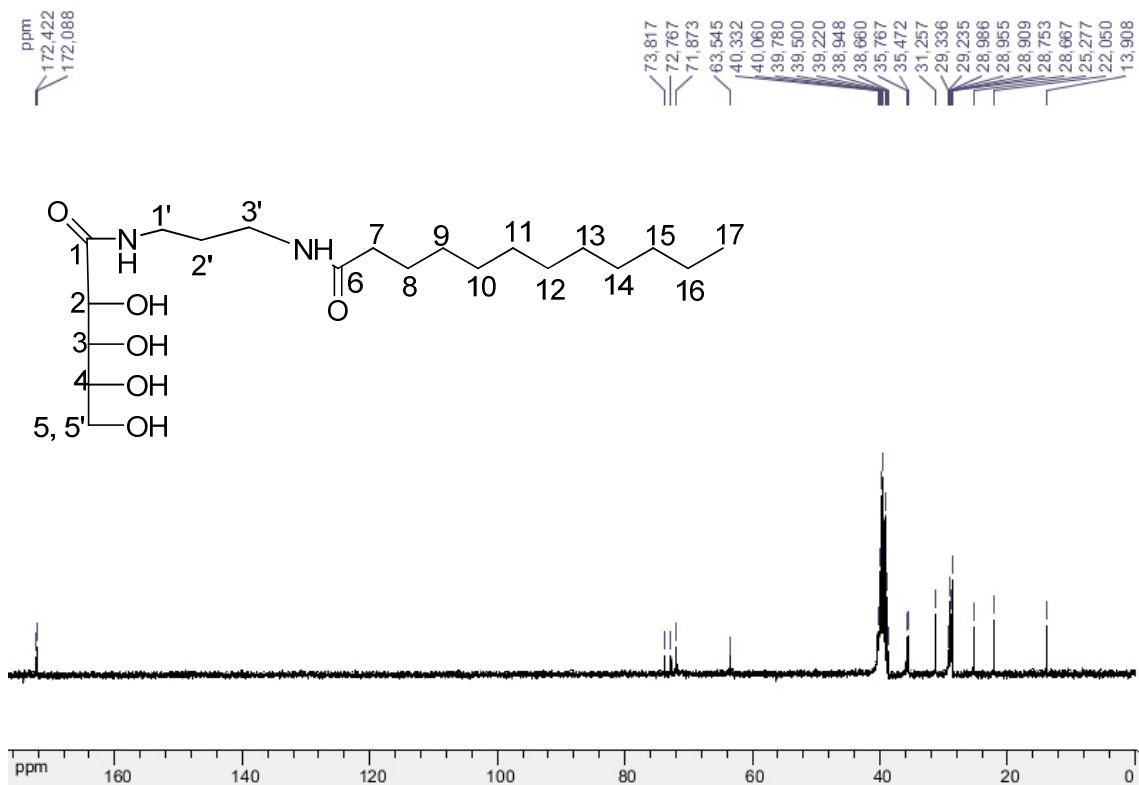
 <p data-bbox="319 571 734 604"><i>N</i>-[(3-dodecanamido)propil]ribonamida</p>	<p data-bbox="874 347 1212 380">Tempo reacional: 24 h</p> <p data-bbox="874 403 1149 436">Rendimento: 37%</p> <p data-bbox="874 459 1308 492">Aspecto físico: sólido branco</p> <p data-bbox="874 515 1101 548">FM: C₂₀H₄₀N₂O₆</p> <p data-bbox="874 571 1117 604">MM: 404,2 g/mol</p> <p data-bbox="874 627 1149 660">FF: 154 – 155,5 °C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3301 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2916 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1550 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1095 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,75 – 7,66 (m, 2H, NH), 4,76 (d, J = 6Hz, 1H, H₂), 4,51 (sl, 1H, H₃), 4,41 – 4,34 (m, 1H, H₄), 3,62 – 3,56 (m, 2H, H₅,H_{5'}), 3,10 – 3,00 (m, 4H, H₁,H_{3'}), 2,03 (t, J =6Hz, 2H, H₇), 1,51 – 1,44 (m, 2H, H₂,H₈), 1,23 (sl, 16H H₉–H₁₆), 0,85 (t, J =6Hz 3H, H₁₇).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,4 (C_1), 172,0 (C_6), 73,8 (C_2), 72,7 (C_3), 71,8 (C_4), 63,5 (C_5), 35,7 ($\text{C}_{1'}$), 35,4 ($\text{C}_{3'}$), 31,2 (C_7), 29,3 ($\text{C}_{2'}$), 29,2 (C_8), 28,9 – 22,0 (C_9 - C_{16}), 13,9 (C_{17}).

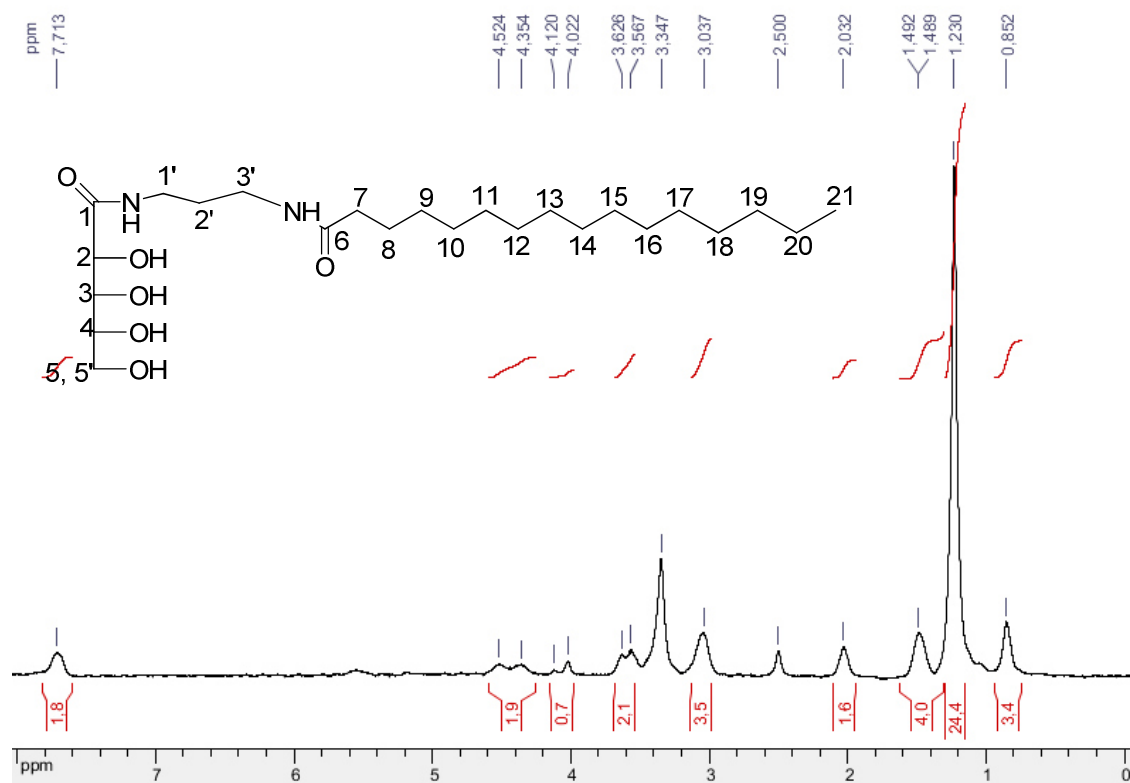


Composto 12b

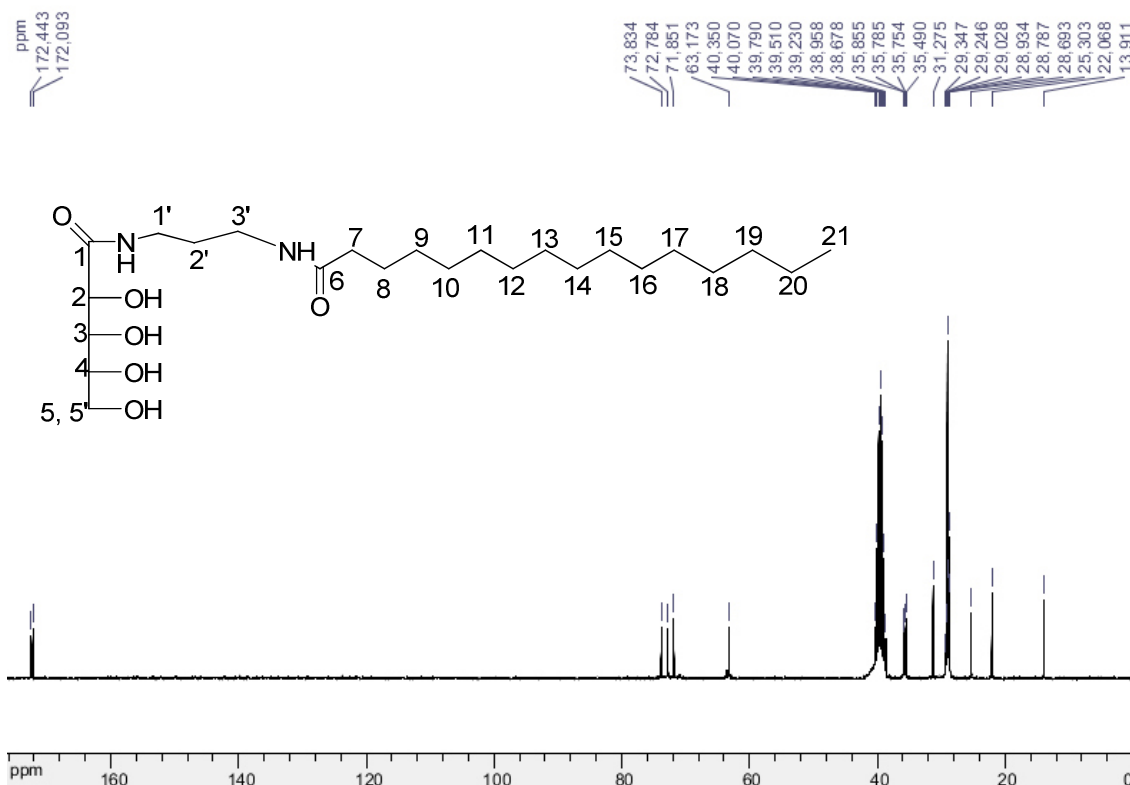
<p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(3-tetradecanamido)propil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 42%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$</p> <p>MM: 460,35 g/mol</p> <p>FF: 133,6 – 135,3 °C</p>
---	---

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3305 cm^{-1} (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2919 e 2848 cm^{-1} (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm^{-1} (estiramento C=O), 1545 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1099 cm^{-1} (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 7,71 (sl, 2H, NH), 4,52 (sl, 1H, H₂), 4,35 (sl, 1H, H₃), 4,02 (sl, 1H, H₄), 3,52 e 3,56 (sl, 2H, H₅,H_{5'}), 3,03 (sl, 4H, H_{1'},H_{3'}), 2,03 (sl, 2H, H₇), 1,49 (sl, 2H, H_{2'},H₈), 1,23 (sl, 24H H₉–H₂₀), 0,85 (sl, 3H, H₂₁).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,4 (C₁), 172,0 (C₆), 73,8 (C₂), 72,7 (C₃), 71,8 (C₄), 63,1 (C₅), 35,8 (C_{1'}), 35,4 (C_{3'}), 31,2 (C₇), 29,3 (C_{2'}), 29,2 (C₈), 29,0 – 22,0 (C₉–C₂₀), 13,9 (C₂₁).

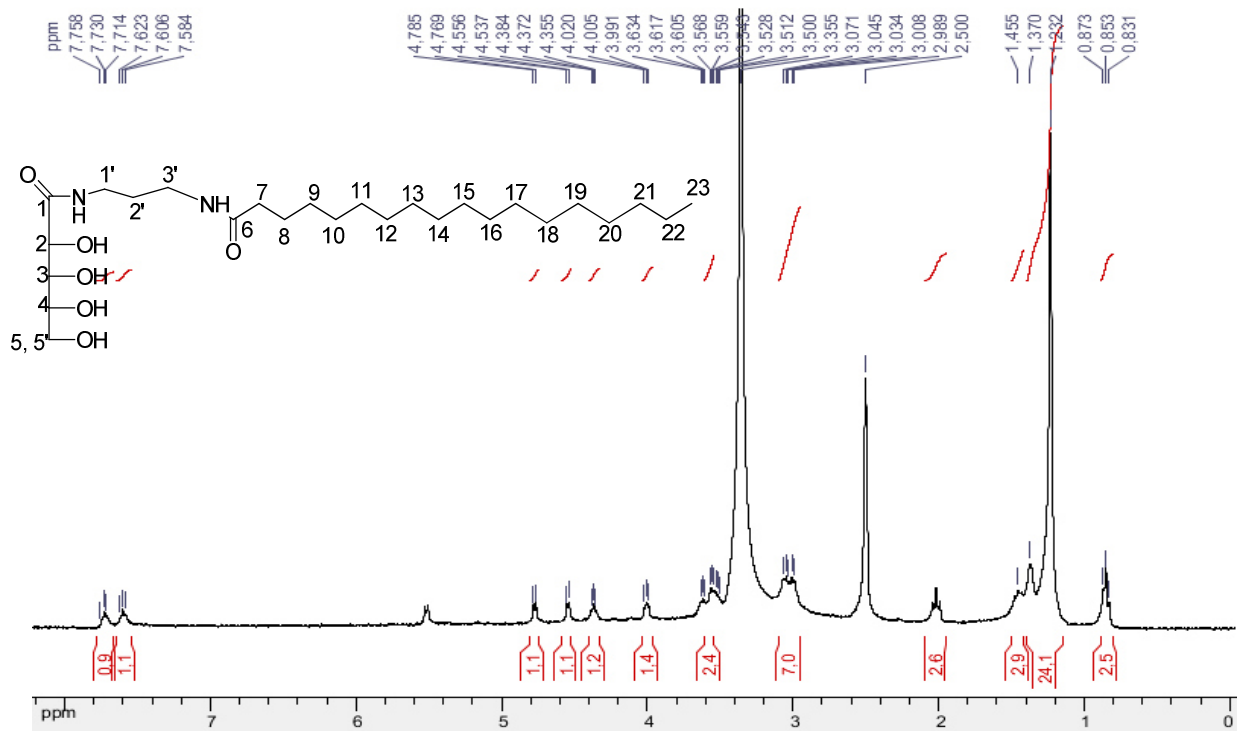


Composto 12c

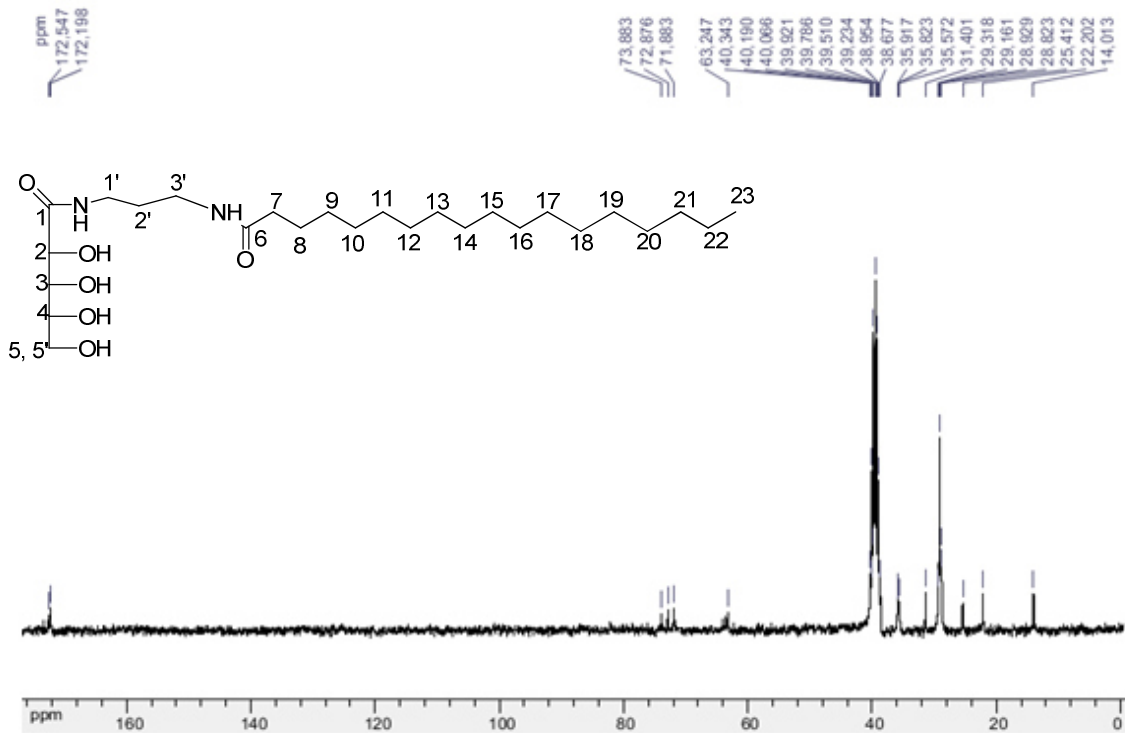
<p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(3-palmitanamido)propil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 42%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₄H₄₈N₂O₆</p> <p>MM: 460,35 g/mol</p> <p>FF: 135,6 – 138,5 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3301 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2916 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1549 cm⁻¹ (estiramento O=C-N) 1095 (estiramento C-O).

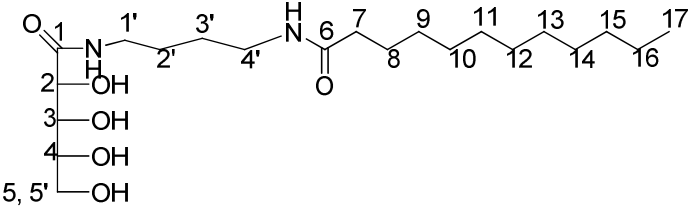
RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,73 (t, $J=6$ Hz, 1H, NH), 7,60 (t, $J=6$ Hz, 1H, NH), 4,78 (d, $J=6$ Hz, 1H, OH), 4,54 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,37 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,00 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 3,63 - 3,50 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3,07 - 2,99 (m, 4H, H_{1'}, H_{3'}), 2,03 (sl, 2H, H₇), 1,45 e 1,37 (sl, 2H, H_{2'}, H₈), 1,23 (sl, 24H H₉–H₂₂), 0,85 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₂₁).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 172,5 (C₁), 172,1 (C₆), 73,8 (C₂), 72,8 (C₃), 71,8 (C₄), 63,2 (C₅), 35,9 (C_{1'}), 35,5 (C_{3'}), 31,4 (C₇), 29,3 (C_{2'}), 29,1 (C₈), 28,9 – 22,2 (C₉–C₂₀), 14,0 (C₂₁).

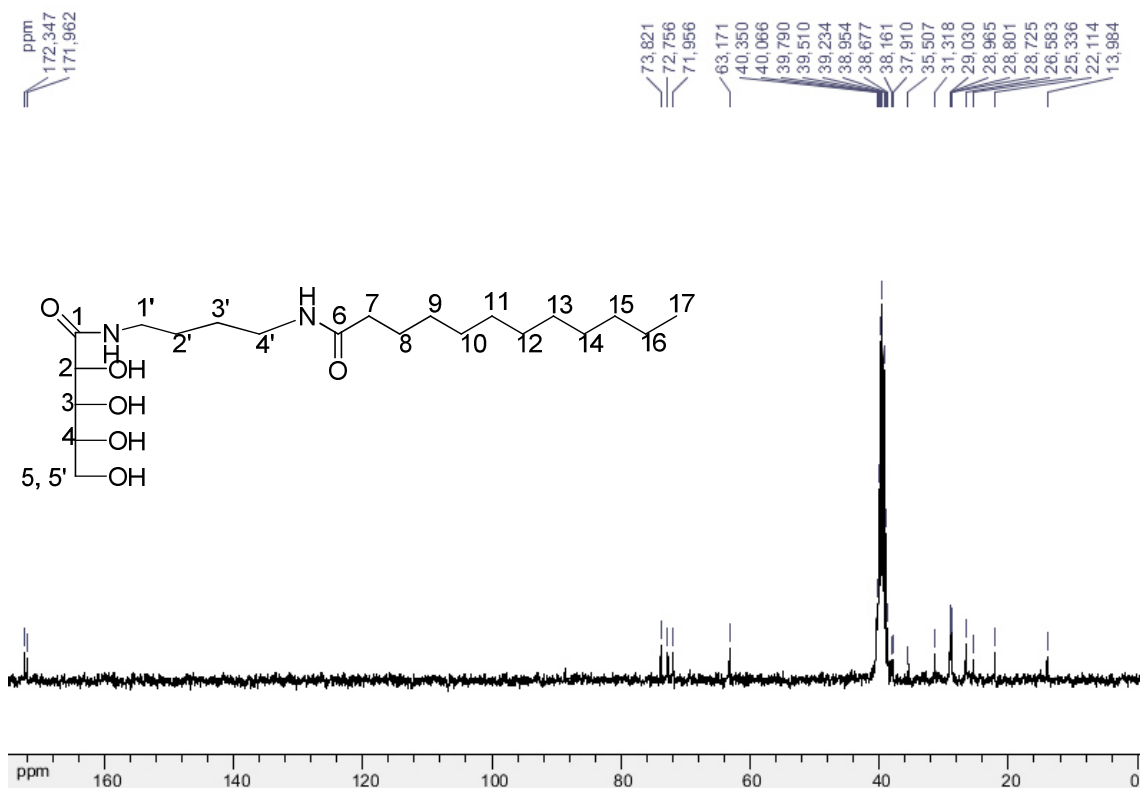


Composto 13a

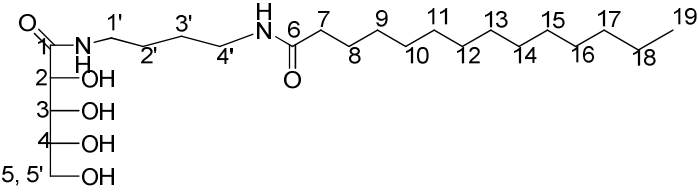
 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(4-dodecanamido)butil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 42%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₁H₄₂N₂O₆</p> <p>MM: 418,57 g/mol</p> <p>FF: 153,0 – 154,1 °C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3301 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2916 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1095 (estiramento C-O).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO – *d*₆, δ ppm): 172,3 (C₁), 172,0 (C₇), 73,8 (C₂), 72,7 (C₃), 71,9 (C₄), 63,1 (C₅), 38,1 (C_{1'}), 37,9 (C_{4'}), 35,5 (C₇), 31,3 (C_{2'}), 29,0 (C_{3'}), 28,9 (C₈), 28,8 – 22,1 (C₉-C₁₆), 13,9 (C₁₇).

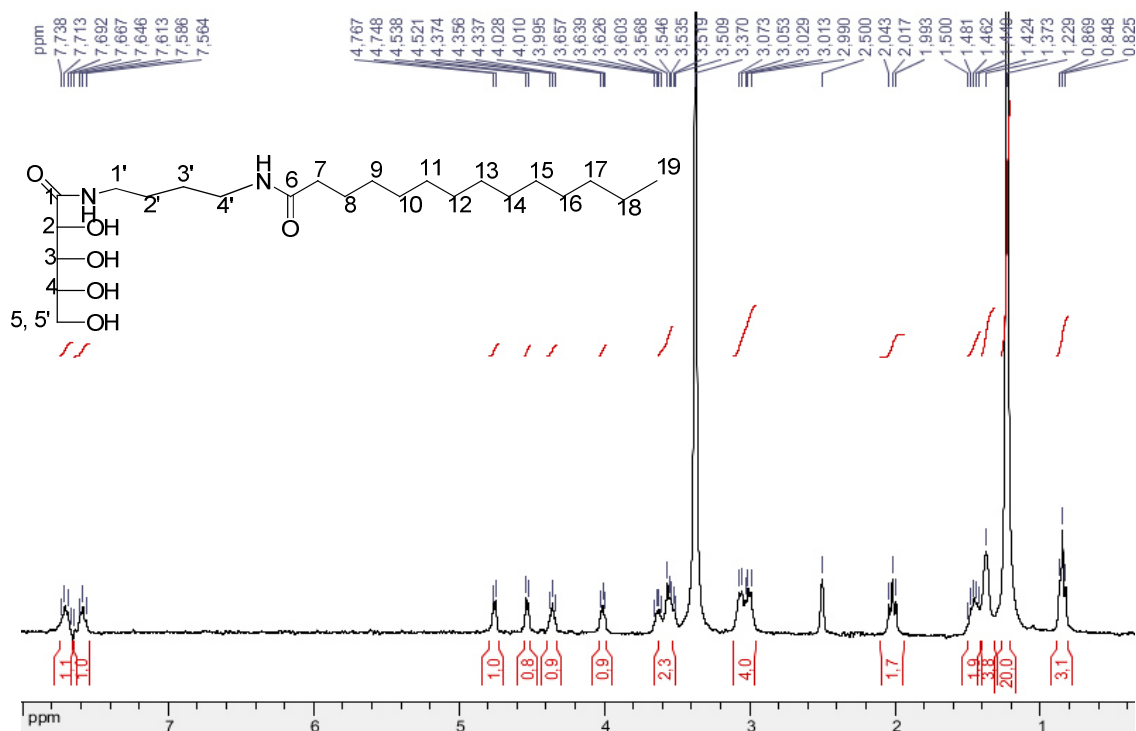


Composto 13b

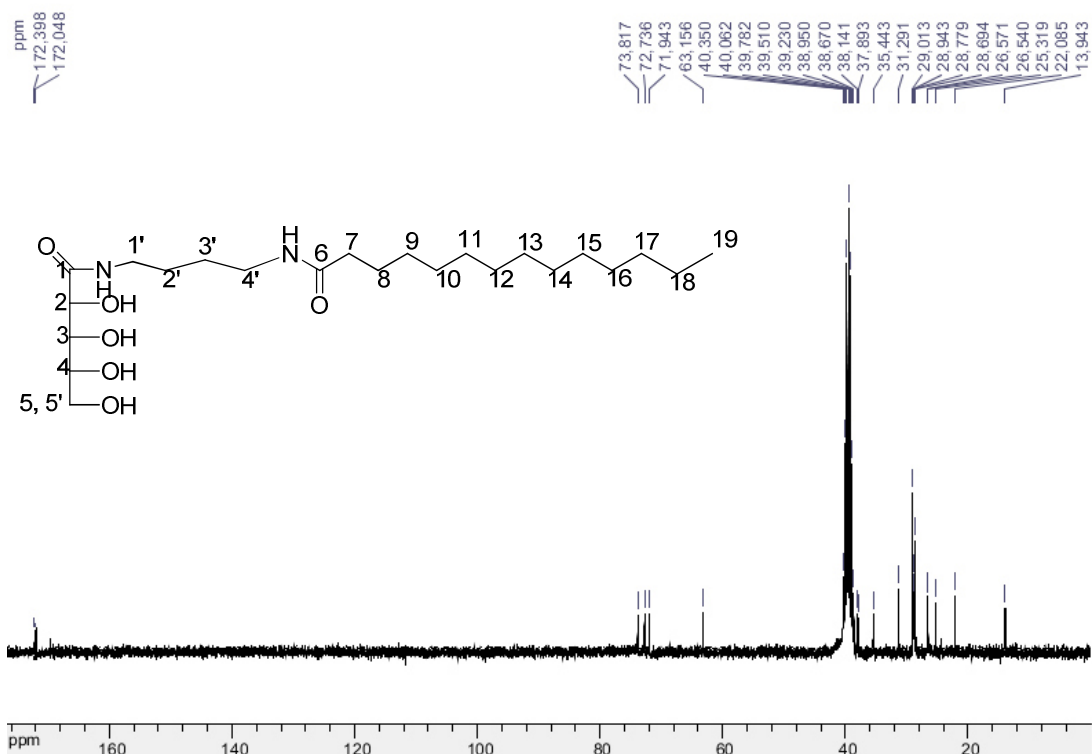
 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-[(4-tetradecanamido)butil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 42%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₃H₄₆N₂O₆</p> <p>MM: 446,62 g/mol</p> <p>FF: 148,0 – 150,3 °C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3300 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2922 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1635 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1548 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1070 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,73 (m, 1H, NH), 7,58 (t, $J=6$ Hz, 1H, NH), 4,75 (d, $J=6$ Hz 1H, OH), 4,52 (d, $J=6$ Hz 1H, H₂), 4,35 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,01 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 3,65 – 3,37 (m, 2H, H₅,H_{5'}), 3,07 – 2,99 (m, 4H, H_{1'},H_{4'}), 2,01 (t, $J=6$ Hz, 2H, H₇), 1,50 – 1,42 (m, 1H, H₈), 1,37 (sl, 4H, H_{3'},H_{4'}), 1,22 (sl, 24H H₉ – H₂₂), 0,82 (t, $J=6$ Hz, 3H, H₂₁).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,3 (C_1), 172,0 (C_7), 73,8 (C_2), 72,7 (C_3), 71,9 (C_4), 63,1 (C_5), 38,1 ($\text{C}_{1'}$), 37,8 ($\text{C}_{4'}$), 35,4 (C_7), 31,2 ($\text{C}_{2'}$), 29,0 ($\text{C}_{3'}$), 28,9 (C_8), 28,7 – 22,0 ($\text{C}_9\text{-C}_{18}$), 13,9 (C_{19}).

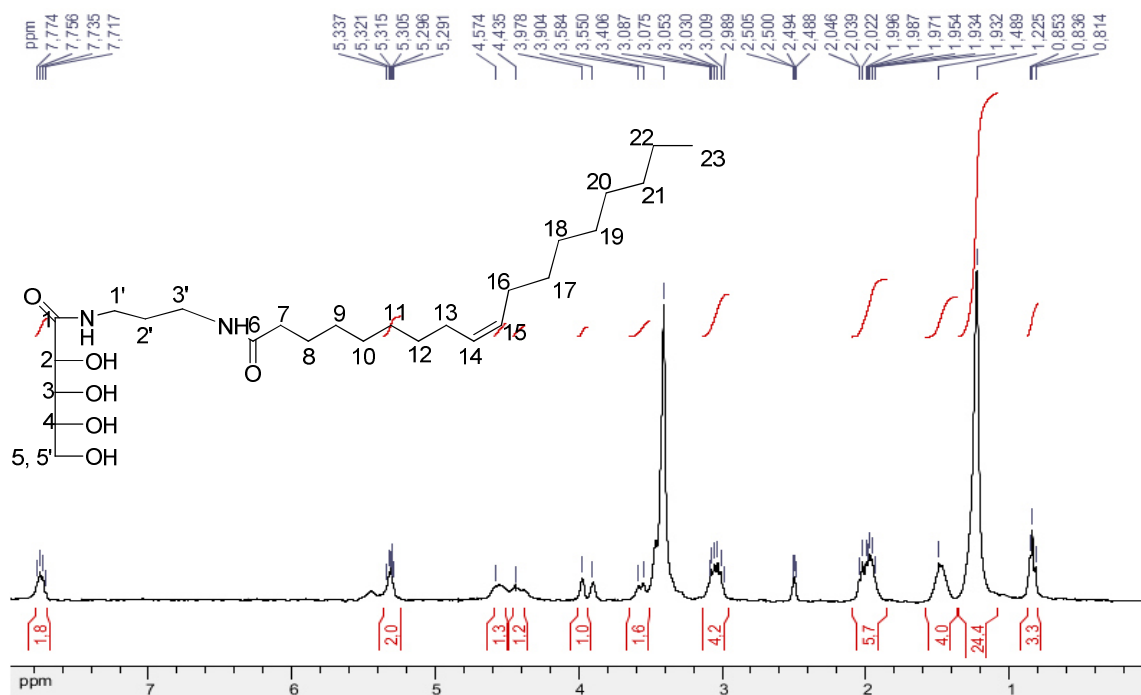


Composto 13d

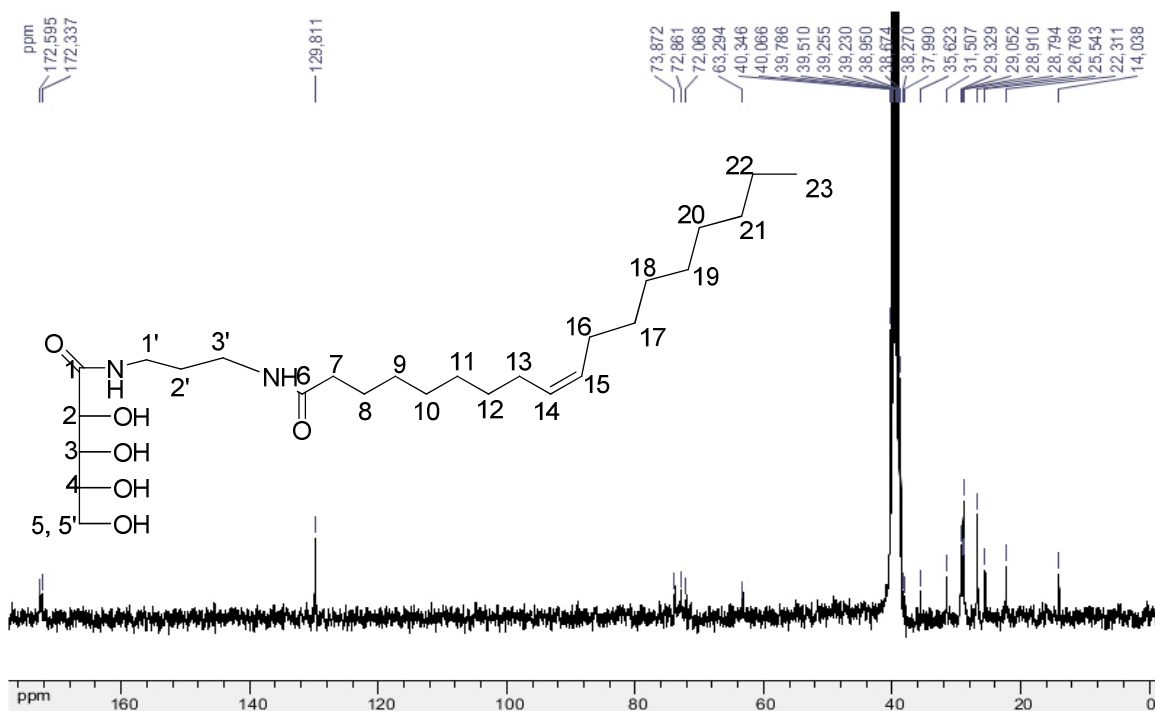
<p><i>N</i>-[(3-oleamido)propil]ribonamida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h Rendimento: 42% Aspecto físico: sólido branco FM: $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6$ MM: 486,37 g/mol FF: 135,6 – 138,5 °C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3304 cm^{-1} (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2922 e 2845 cm^{-1} (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1638 cm^{-1} (estiramento C=O), 1545 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1078 (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 7,73 (q, $J=6\text{Hz}$, 1H, NH), 5,33 – 5,29 (m, H_{14} , H_{15}), 4,57 (sl, 1H, OH), 4,35 (d, $J=6\text{Hz}$ 1H, H_2), 3,97 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H_3), 3,90 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H_4), 3,58 – 3,40 (m, 2H, H_5 , H_5'), 3,08 – 2,99 (m, 4H, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{3'}$), 2,04 – 1,93 (m, 6H, H_7 , H_{13} , H_{16}), 1,48 (m, 1H, H_8), 1,42 (m, 4H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$), 1,22 (sl, 24H $\text{H}_9 - \text{H}_{12}$ e $\text{H}_{17} - \text{H}_{21}$), 0,83 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H, H_{23}).

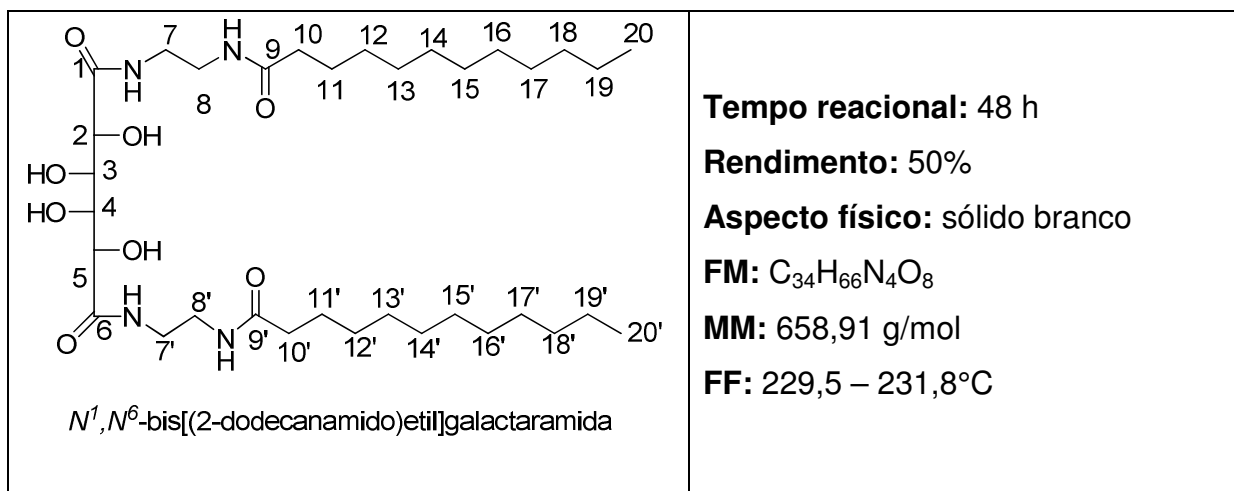


RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 172,5 (C_1), 172,3 (C_7), 129,8 (C_{14} e C_{15}), 73,8 (C_2), 72,8 (C_3), 72,0 (C_4), 63,2 (C_5), 38,2 ($\text{C}_{1'}$), 37,9 ($\text{C}_{4'}$), 35,6 (C_7), 31,5 ($\text{C}_{2'}$), 29,3 ($\text{C}_{3'}$), 29,0 (C_8), 28,9 – 22,3 ($\text{C}_9 - \text{C}_{12}$ e $\text{C}_{17} - \text{C}_{22}$), 14,0 (C_{19}).



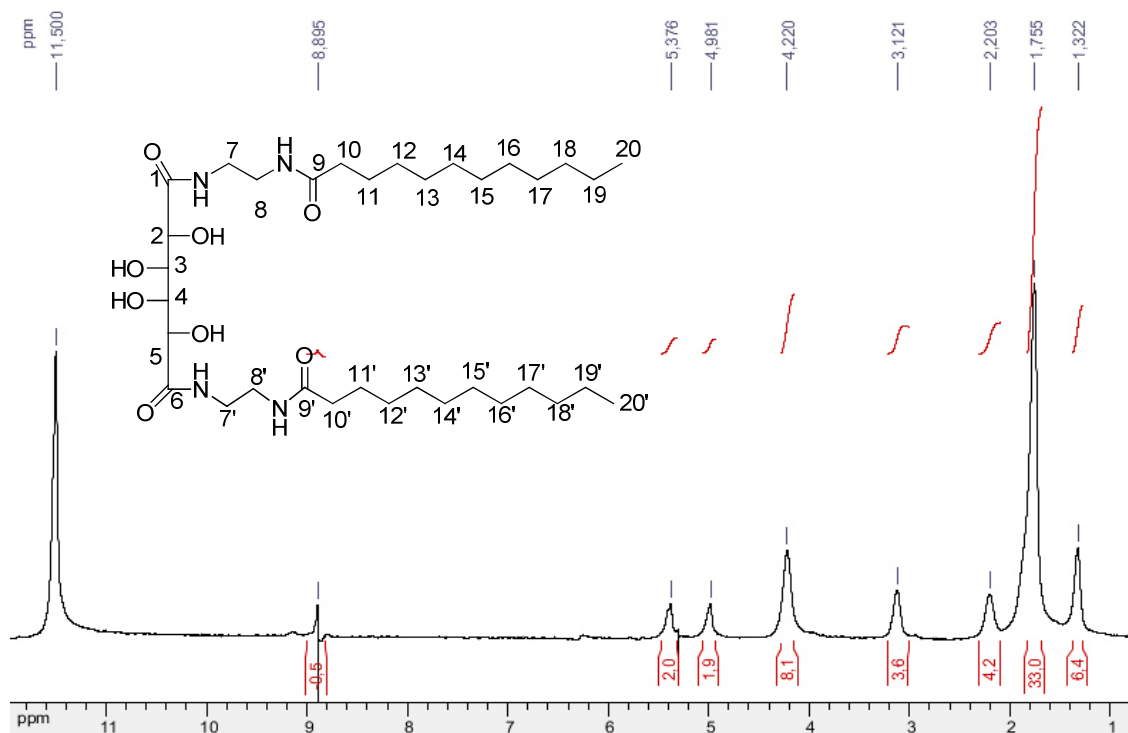
2.4.6. Caracterização das aldonamidas derivadas do éster galactárico

Composto 14a

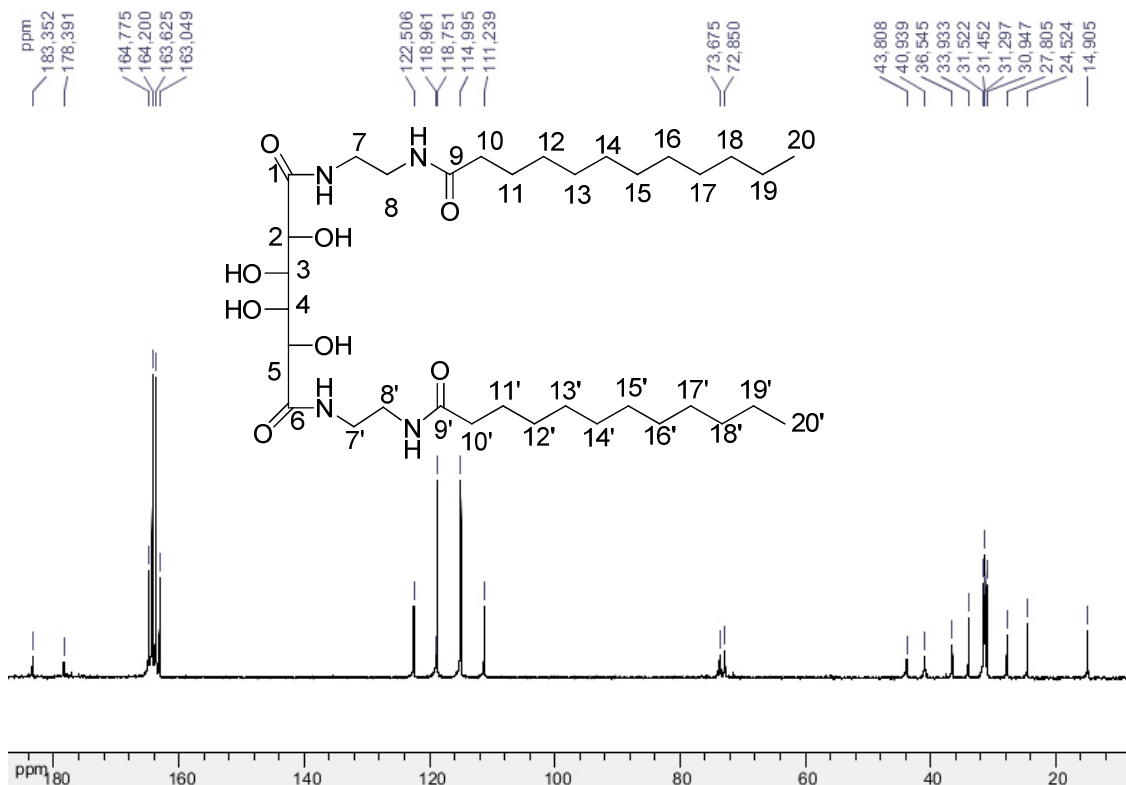


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3305 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2931 e 2854 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1548 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1081 (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 8,89 (sl, N-H), 5,37 (sl, 2H, H_2 , H_5), 4,98 (sl, 2H, H_3 , H_4), 4,22 (sl, 8H, H_7 , H_7' , H_8 e H_8'), 3,12 (sl, 4H, H_{10} e H_{10}'), 2,20 (sl, H_{11} e H_{11}'), 1,75 (sl, 32H, $\text{H}_{12}\text{-H}_{19}$ e $\text{H}_{12}'\text{-H}_{19}'$), 1,32 (sl, 6H, H_{20} e H_{20}').



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 183,3 (C_1 e C_6), 178,3 (C_9 e C_9'), 73,6 (C_2 e C_5), 72,8 (C_3 e C_4), 43,8 (C_7 e C_7'), 40,9 (C_8 e C_8'), 36,5 (C_{10} , C_{10}'), 33,9 referentes (C_{11} , C_{11}'), 31,5 -24,5 ($\text{C}_{12}\text{-C}_{20}$ e $\text{C}_{12}'\text{-C}_{20}'$), δ 14,9 (C_{20} e C_{20}').

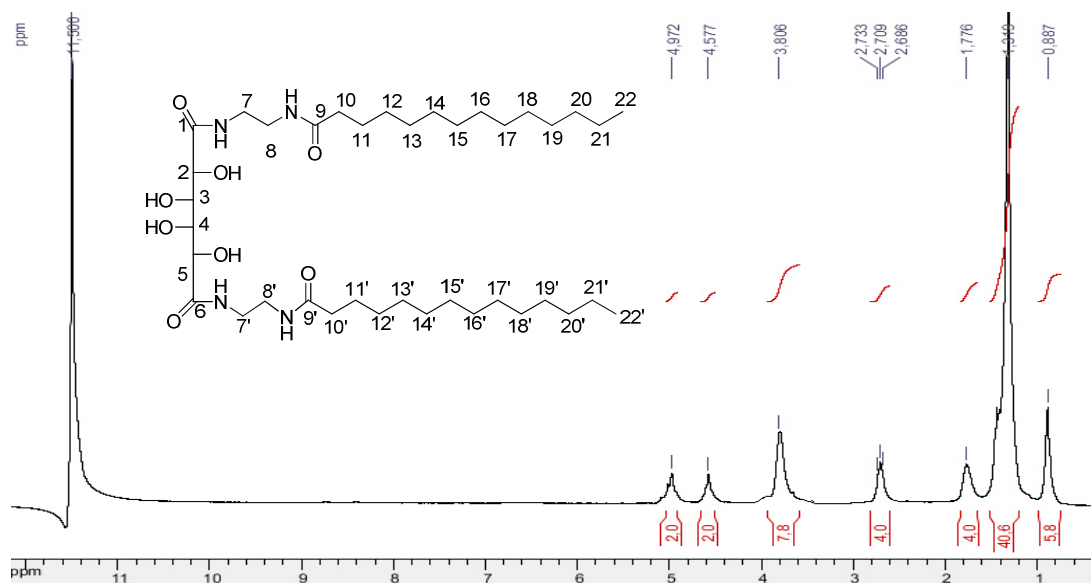


Composto 14b

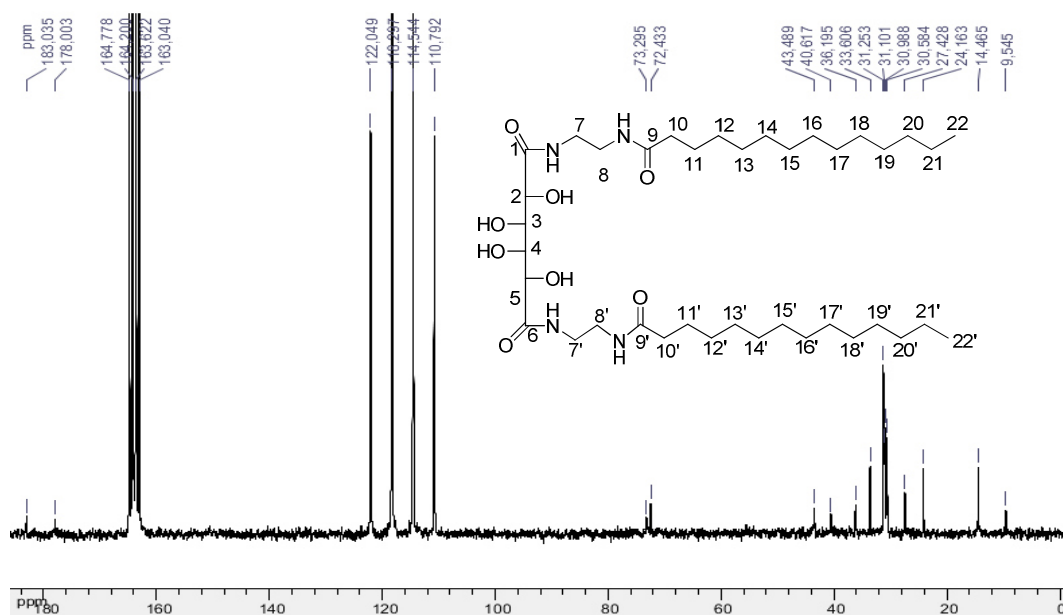
<p><i>N</i>¹,<i>N</i>⁶-bis[(2-tetradecanamido)etil]galactaramida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 53%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₃₈H₇₄N₄O₈</p> <p>MM: 715,02 g/mol</p> <p>FF: 211,9 - 214°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3309 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2918 e 2850 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1637 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1045 (estiramento C-O).

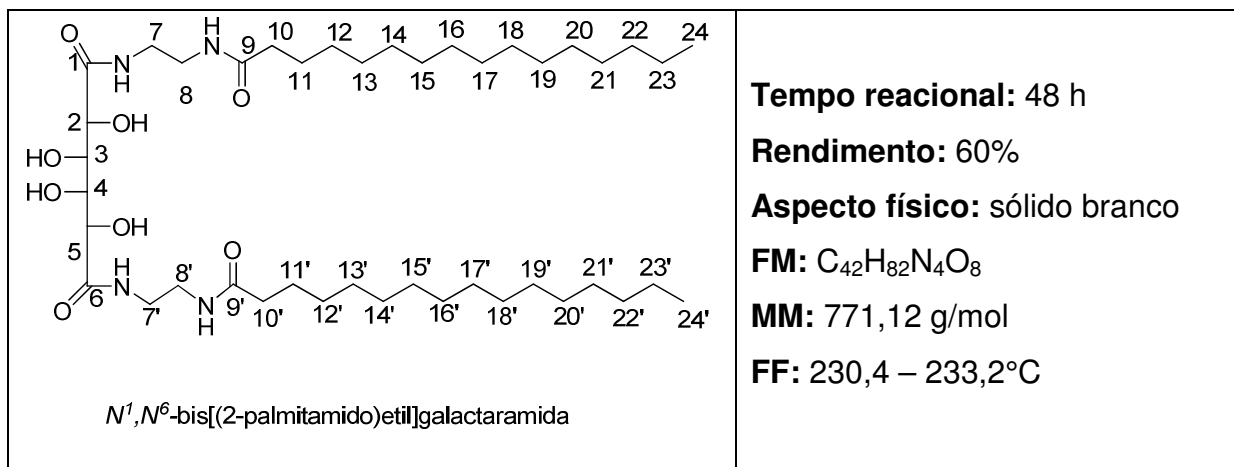
RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 4,97 (sl, 2H, H₂, H₅), 4,57 (sl, 2H, H₃, H₄), 3,80 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₈ e H_{8'}), 2,70 (t, *J*=6Hz, 4H, H₁₀ e H_{10'}), 1,77 (sl, H₁₁ e H_{11'}), 1,31 (sl, 32H, H₁₂-H₂₁ e H_{12'}-H_{21'}), 0,88 (sl, 6H, H₂₂ e H_{22'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 183,0 (C_1), 178,0 (C_6), 73,2 (C_2), 72,4 (C_3), 43,4 (C_7 e $\text{C}_{7'}$), 40,6 (C_8 e $\text{C}_{8'}$), 36,1 (C_{10} , $\text{C}_{10'}$), 33,6 (C_{11} , $\text{C}_{11'}$), 31,2 -24,1 (C_{12} - C_{21} e $\text{C}_{12'}$ - $\text{C}_{21'}$), δ 14,9 (C_{22} e $\text{C}_{22'}$).

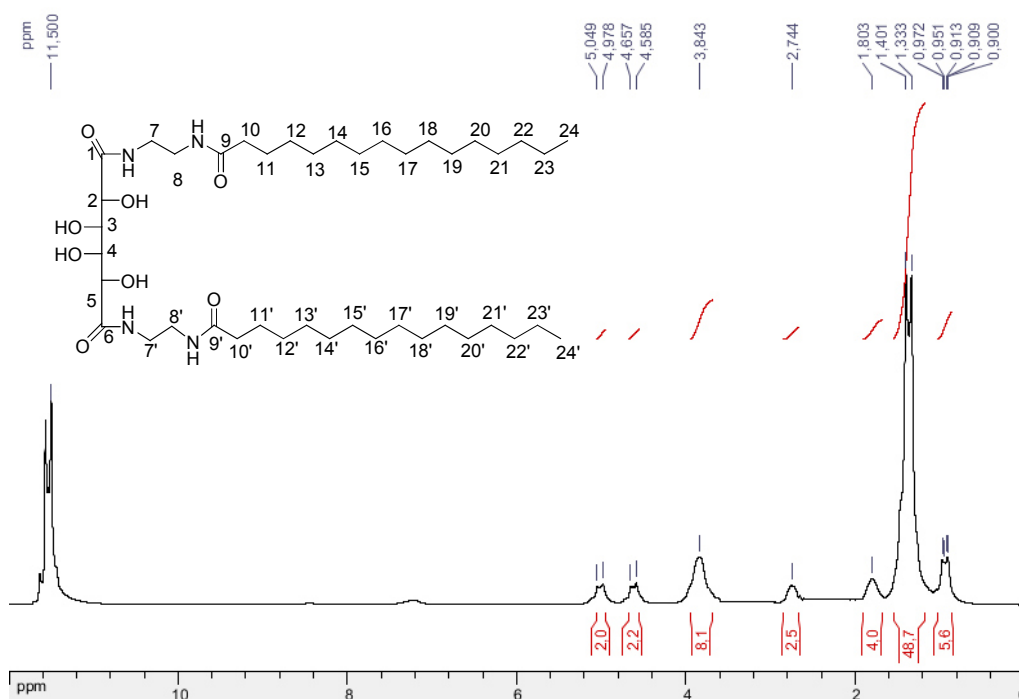


Composto 14c

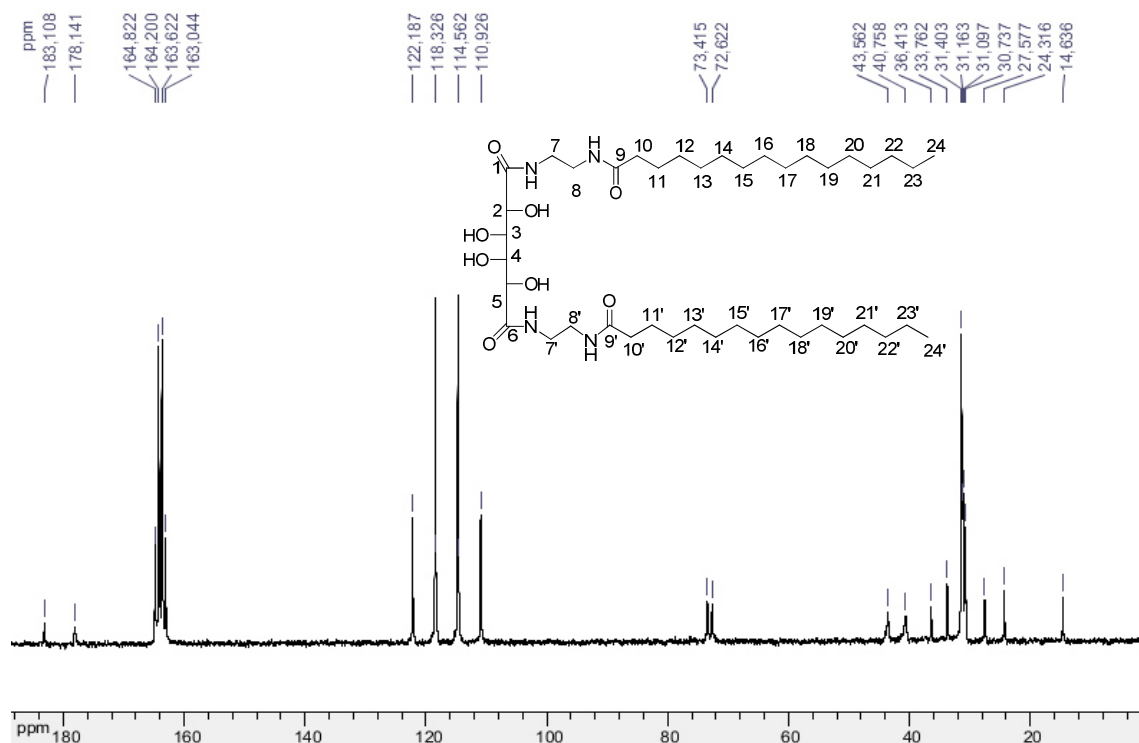


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3309 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2922 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1552 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1045 (estiramento C-O).

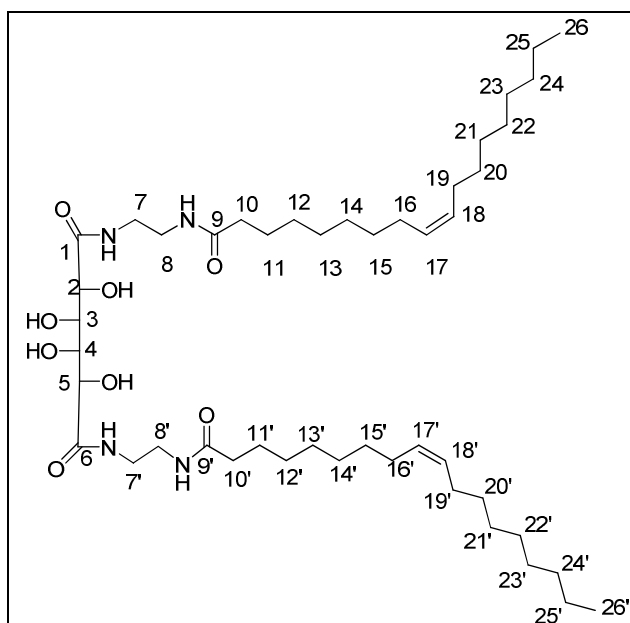
RMN ¹H (300 MHz, CF₃CO₂D, δ ppm): 5,01 (d, $J=21$ Hz, 2H, H₂, H₅), 4,62(d, $J=21$ Hz 2H, H₃, H₄), 3,84 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₈ e H_{8'}), 2,74 (sl, 4H, H₁₀ e H_{10'}), 1,80 (sl, H₁₁ e H_{11'}), 1,33 (sl, 48H, H₁₂-H₂₃ e H_{12'}-H_{24'}), 0,91 (m, 6H, H₂₄ e H_{24'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 183,1 (C_1 e C_6), 178,1 (C_9 e C_9'), 73,4 (C_2 e C_5), 72,6 (C_3 e C_4), 43,5 (C_7 e C_7'), 40,7 (C_8 e C_8'), 36,4 (C_{10} , C_{10}'), 33,7 (C_{11} , C_{11}'), 31,4 - 24,3 (C_{12} - C_{23} e C_{12}' - C_{23}'), 14,6 (C_{24} e C_{24}').



Composto 14d



N^1, N^6 -bis(2-oleamido)etil]galactaramida

Tempo reacional: 48 h

Rendimento: 48%

Aspecto físico: sólido branco

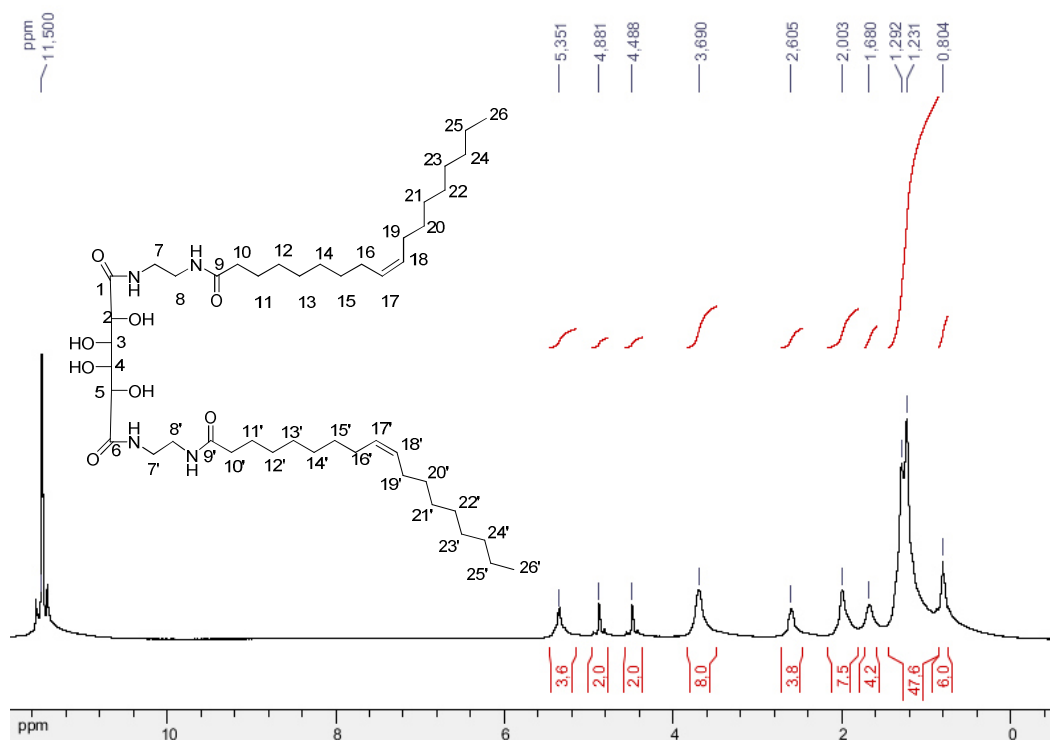
FM: $\text{C}_{46}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_8$

MM: 823,20 g/mol

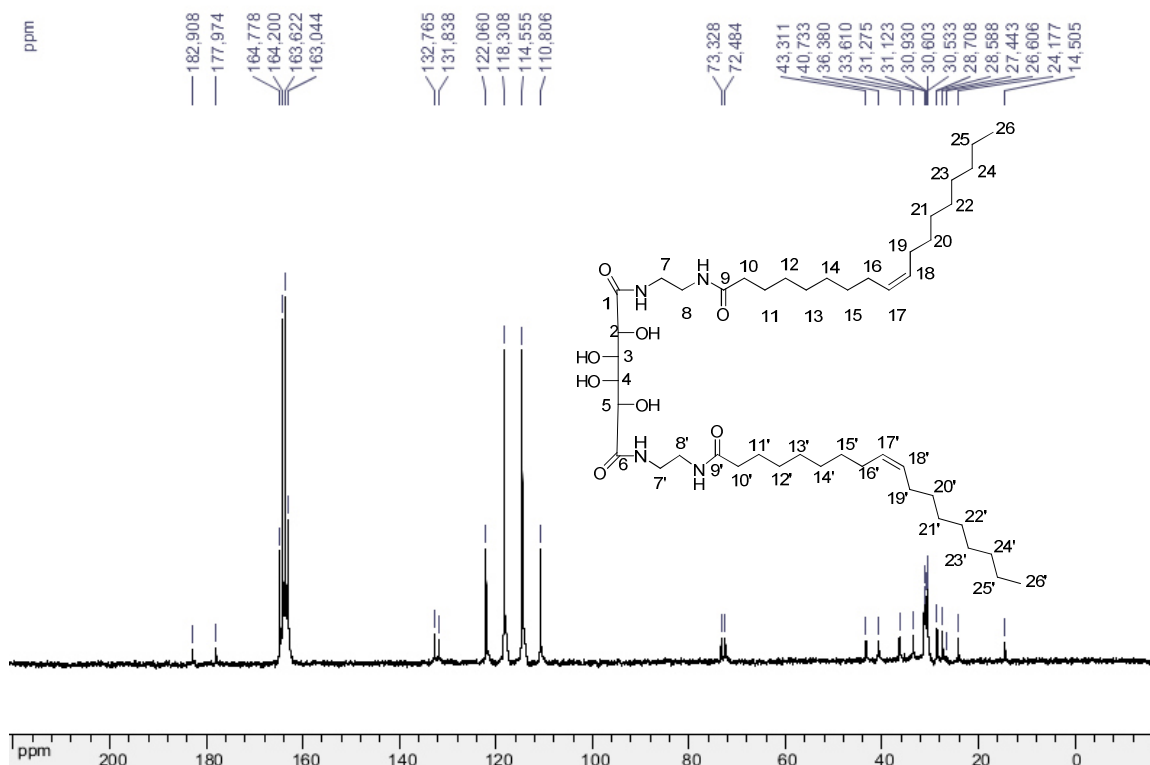
FF: 224,5 – 226,7°C

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3382 e 3312 cm^{-1} (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H respectivamente), 2915 e 2838 cm^{-1} (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm^{-1} (estiramento C=O), 1545 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1073 (estiramento C-O).

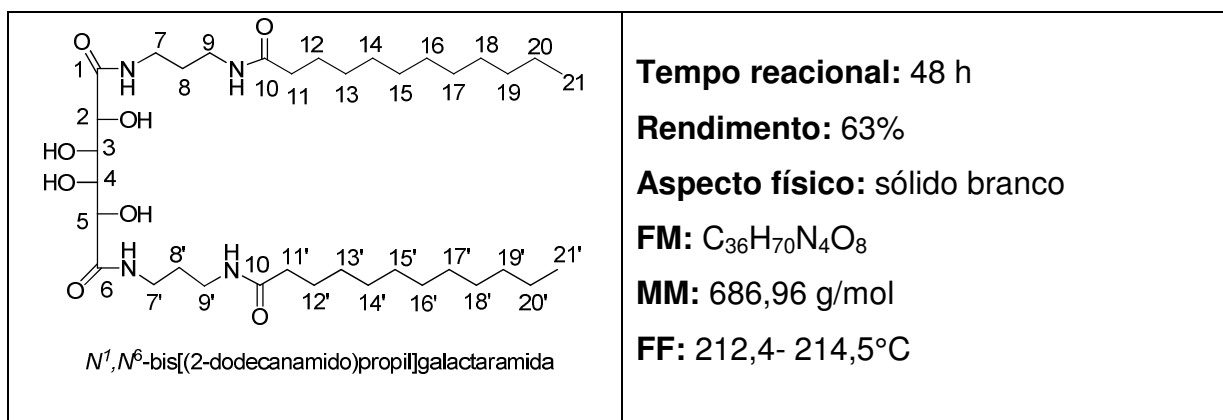
RMN ^1H (300 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 5,35 (sl, 4H, H_{17} , $\text{H}_{17'}$, H_{18} , $\text{H}_{18'}$) 4,88 (s, 2H, H_2 , H_5), 4,48 (s, 2H, H_3 , H_4), 3,69 (sl, 8H, H_7 , H_7' , H_8 , H_8'), 2,60 (sl, 4H, H_{10} , $\text{H}_{10'}$), 2,00 (sl, 8H, H_{16} , $\text{H}_{16'}$, H_{19} , $\text{H}_{19'}$), 1,68 (sl, 4H, H_{11} , $\text{H}_{11'}$), 1,29 (sl, 48H, H_{12} - H_{15} , H_{19} - H_{25} ; $\text{H}_{12'}$ - $\text{H}_{15'}$ e $\text{H}_{19'}$ - $\text{H}_{25'}$), 0,80 (sl, 6H, H_{26} , $\text{H}_{26'}$).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ ppm): 182,9 (C_1), 177,9 (C_9), 132,7 (C_{17} , $\text{C}_{17'}$) 131,8 (C_{18} , $\text{C}_{18'}$), 73,3 (C_2 , C_5), 72,4 (C_3 , C_4), 43,3 (C_7 , C_7'), 40,7 (C_8 , C_8'), 36,3 (C_{10} , $\text{C}_{10'}$), 33,6 (C_{16} e $\text{C}_{16'}$, C_{19} e $\text{C}_{19'}$), 31,2 (C_{11} , $\text{C}_{11'}$) 24,1 (C_{12} - C_{15} , C_{12} - C_{15} e C_{20} - C_{25} , $\text{C}_{20'}$ - $\text{C}_{25'}$), 14,5 (C_{26} , $\text{C}_{26'}$).

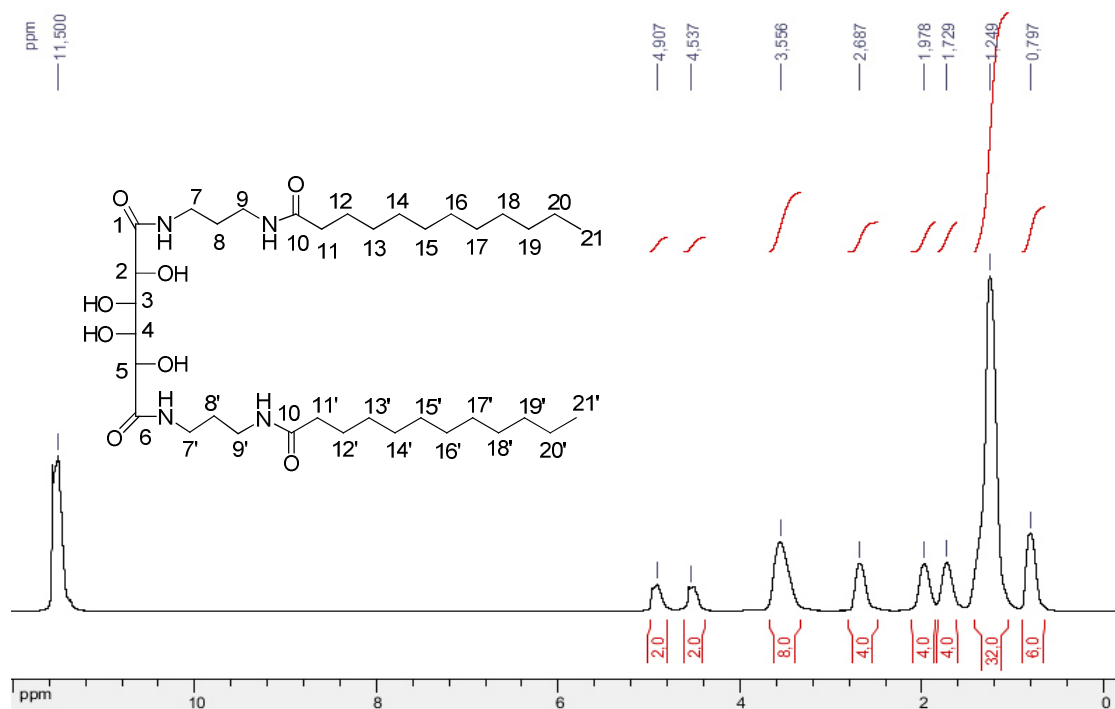


Composto 15a

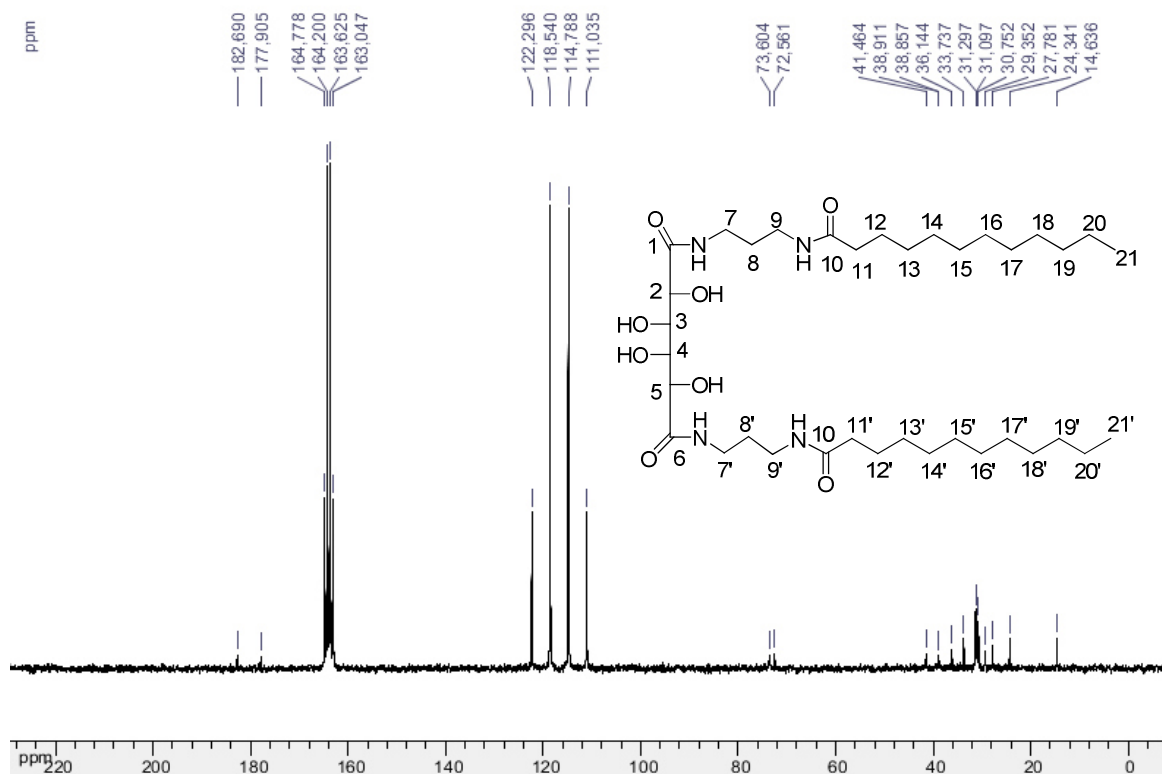


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3311 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2920 e 2843 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1547 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1047 (estiramento C-O).

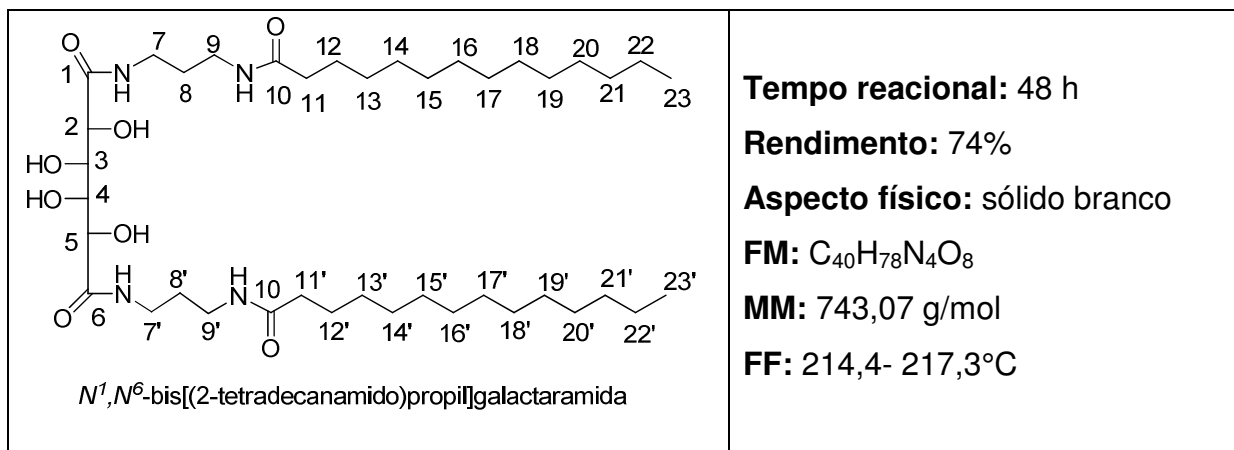
RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 4,90 (sl, 2H, H₂, H₅), 4,53 (sl, 2H, H₃, H₄), 3,55 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₉, H_{9'}), 2,68 (sl, 4H, H₁₁, H_{11'}), 1,97 (sl, 4H, H₈, H_{8'}), 1,72 (sl, 4H, H₁₂, H_{12'}), 1,24 (sl, 32H, H₁₃ – H₂₀ e H_{13'} – H_{20'}), 0,79 (sl, 6H, H₂₁, H_{21'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, CF_3COOD , δ ppm): 182,6 (C_1), 177,9 (C_{10}), 73,6 (C_2 , C_5), 72,5 (C_3 , C_4), 41,4 (C_7 , $\text{C}_{7'}$), 38,9 (C_9 , $\text{C}_{9'}$), 38,8 (C_{11} , $\text{C}_{11'}$), 36,1 (C_8 , $\text{C}_{8'}$), 33,7 (C_{12} , $\text{C}_{12'}$), 31,2 - 24,3 (C_{13} - C_{20} e $\text{C}_{13'}$ - $\text{C}_{20'}$), 14,6 (C_{21} , $\text{C}_{21'}$).

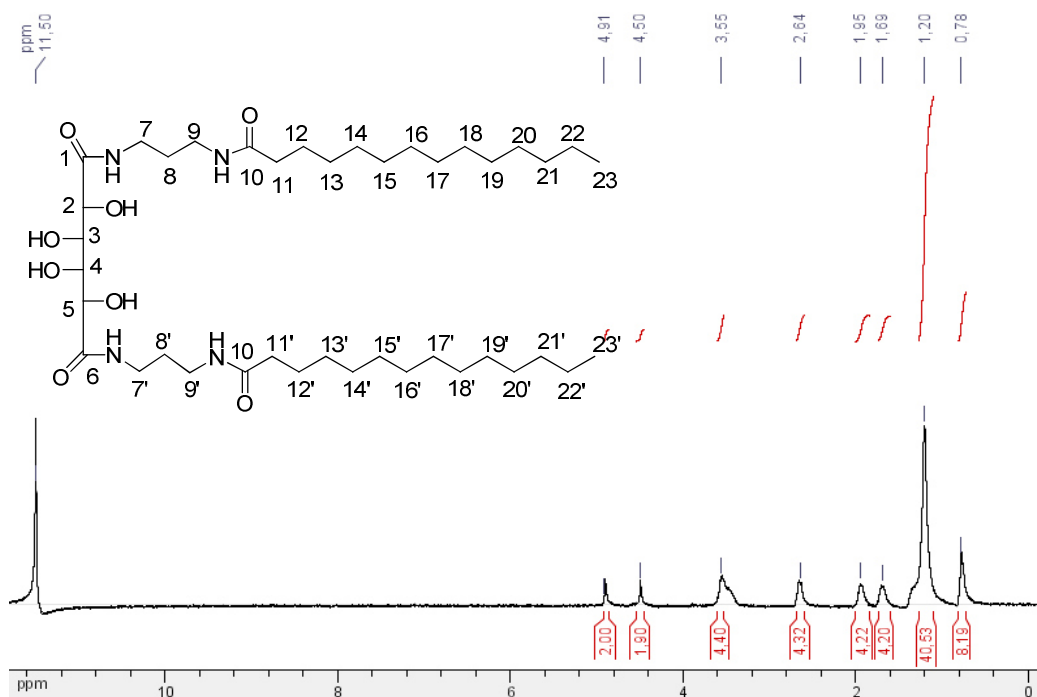


Composto 15b

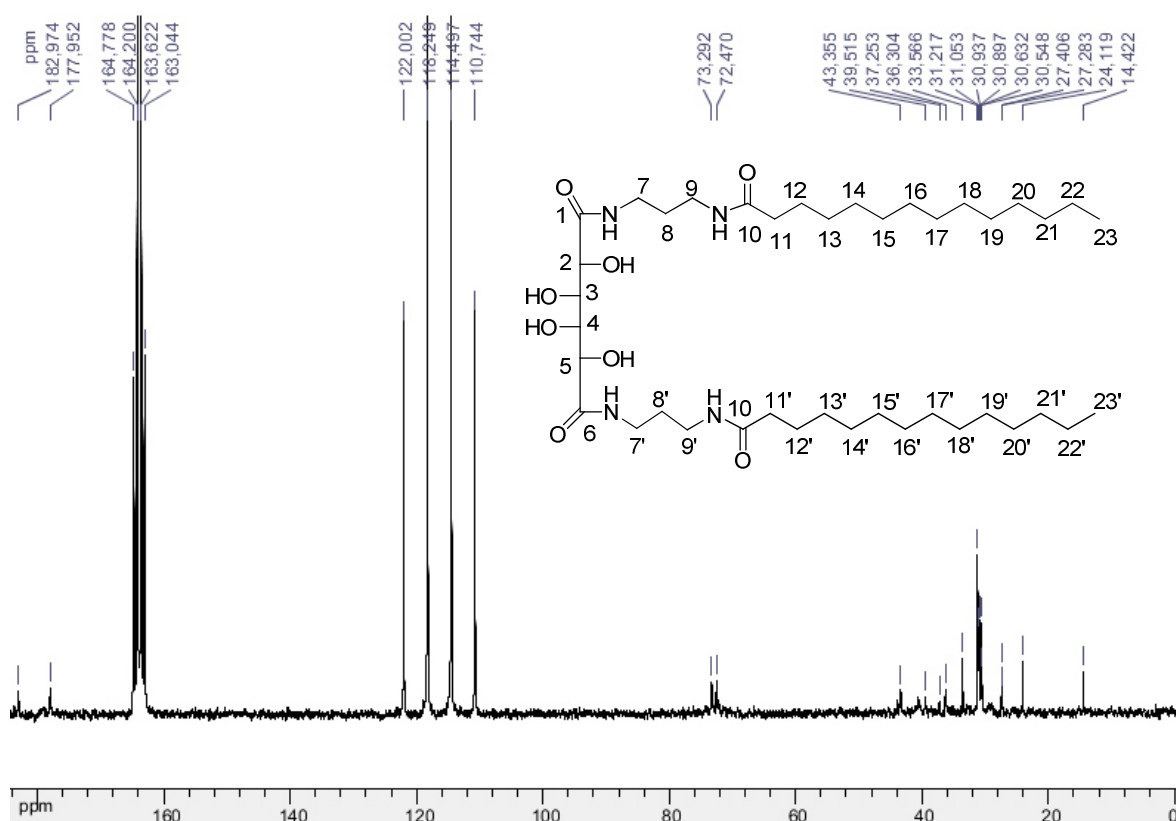


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3309 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2924 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1643 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1048 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 4,91 (sl, 2H, H₂, H₅), 4,50 (sl, 2H, H₃, H₄), 3,55 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₉, H_{9'}), 2,64 (sl, 4H, H₁₁, H_{11'}), 1,95 (sl, 4H, H₈, H_{8'}), 1,69 (sl, 4H, H₁₂, H_{12'}), 1,24 (sl, 32H, H₁₃ - H₂₂ e H_{13'} - H_{22'}), 0,78 (sl, 6H, H₂₃, H_{23'}).



RMN ¹³C (75 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 182,9 (C₁), 177,9 (C₁₀), 73,2 (C₂, C₅), 72,4 (C₃, C₄), 43,3 (C₇, C_{7'}), 39,5 (C₉, C_{9'}), 37,2 (C₁₁, C_{11'}), 36,3 (C₈, C_{8'}), 33,5 (C₁₂, C_{12'}), 31,2 - 24,1 (C₁₃ - C₂₂ e C_{13'} - C_{22'}), 14,4 (C₂₃, C_{23'}).

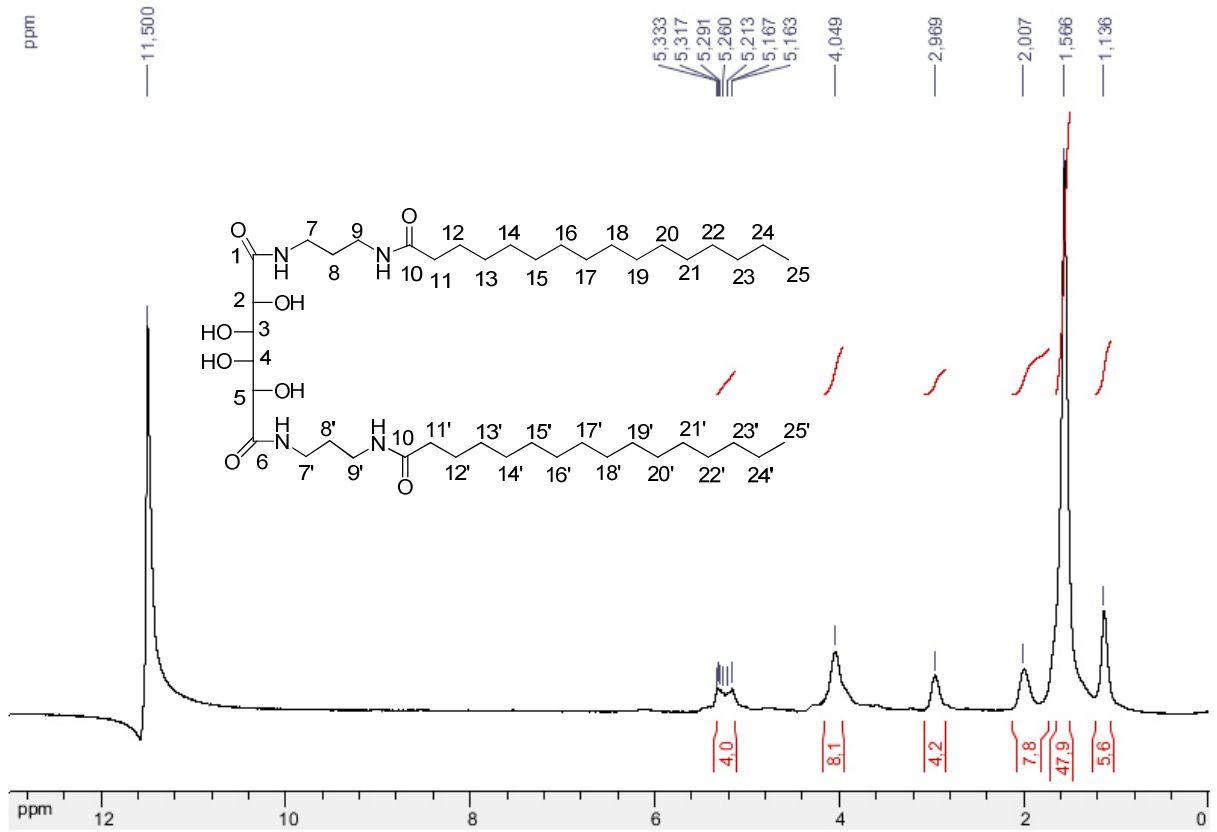


Composto 15c

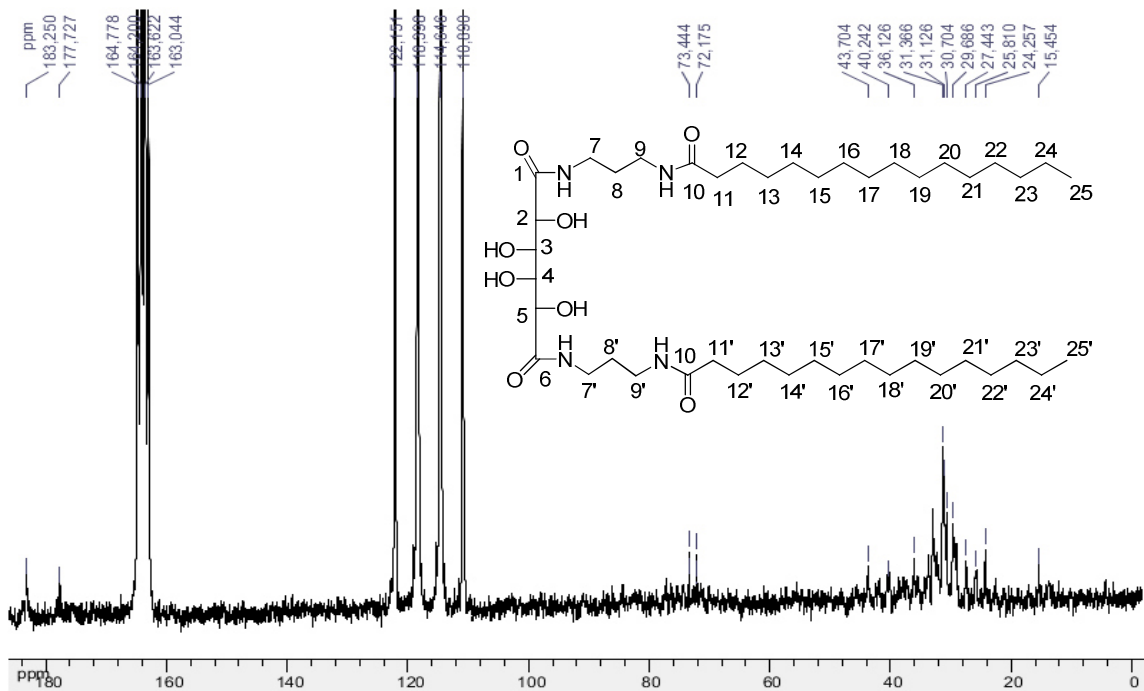
<p><i>N',N'</i>-bis[(2-palmitanamido)propil]galactaramida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 57%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₄₄H₈₆N₄O₈</p> <p>MM: 799,18 g/mol</p> <p>FF: 210,9 – 213,1°C</p>
---	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3312 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2915 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1551 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1035 (estiramento C-O).

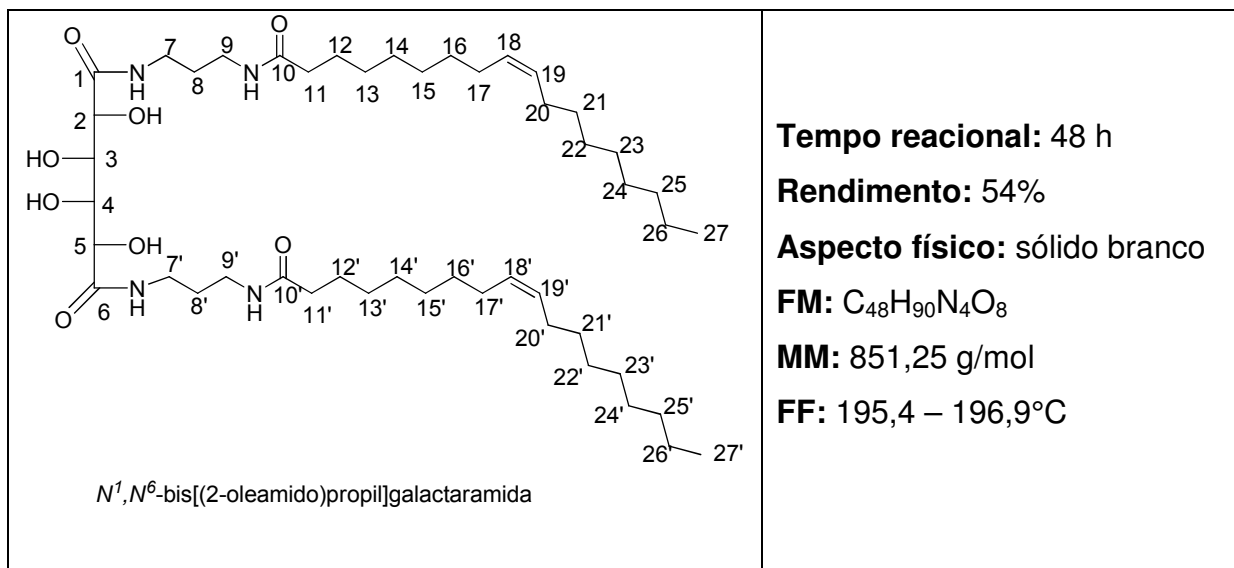
RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 5,33 – 5,16 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H₅), 4,04 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₉, H_{9'}), 2,96 (sl, 4H, H₁₁, H_{11'}), 2,00 (sl, 8H, H₈, H_{8'}, H₁₂, H_{12'}), 1,56 (sl, 48H, H₁₃ – H₂₅ e H_{13'} – H_{25'}), 1,13 (sl, 6H, H₂₅, H_{25'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, CF_3COOD , δ ppm): 183,2 (C_1), 177,7 (C_{10}), 73,4 (C_2 , C_5), 72,1 (C_3 , C_4), 43,7 (C_7 , $\text{C}_{7'}$), 40,2 (C_9 , $\text{C}_{9'}$), 36,1 (C_{11} , $\text{C}_{11'}$), 31,3 (C_8 , $\text{C}_{8'}$), 30,7 (C_{12} , $\text{C}_{12'}$), 29,6 – 24,2 (C_{13} - C_{24} e $\text{C}_{13'}$ - $\text{C}_{24'}$), 15,4 (C_{25} , $\text{C}_{25'}$).

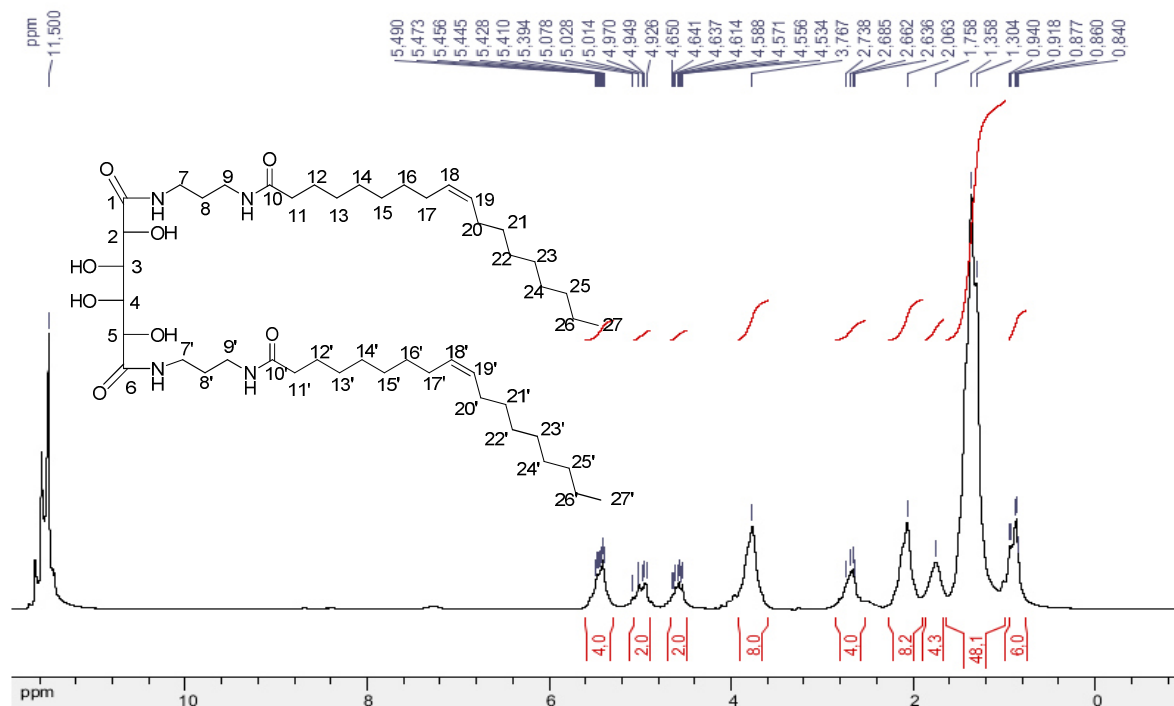


Composto 15d

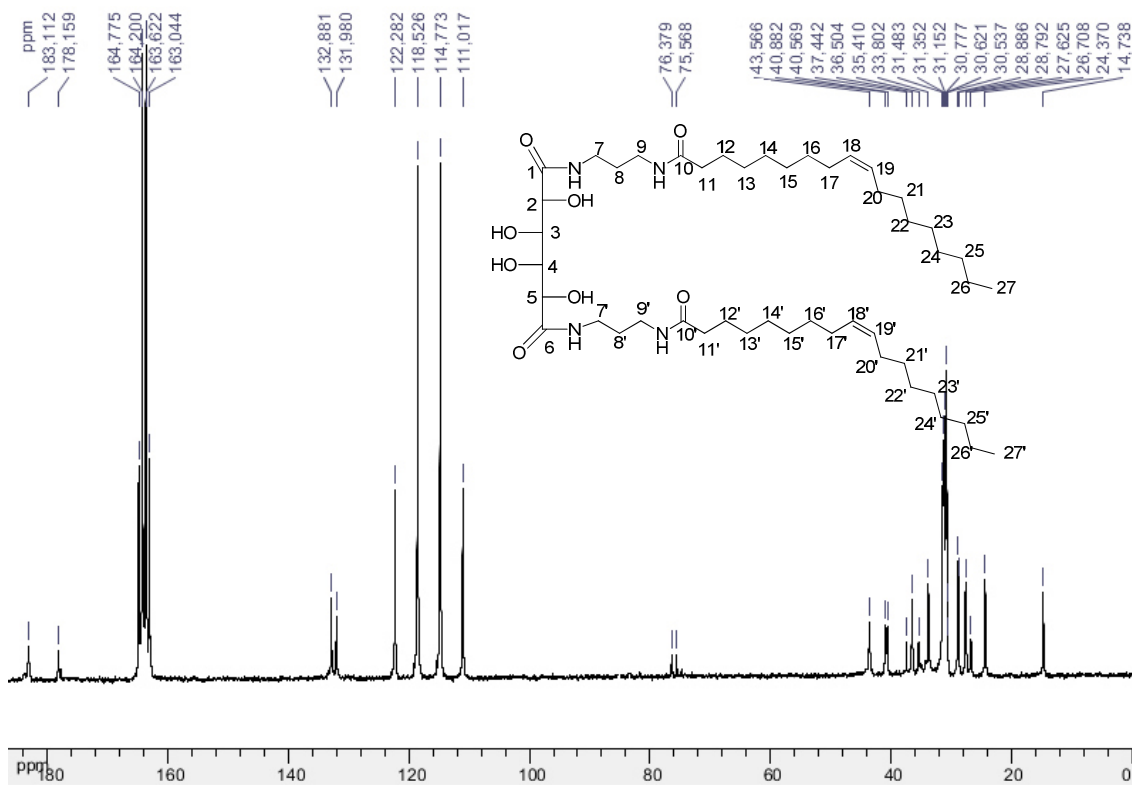


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3312 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 3010 cm⁻¹ (estiramento H-C=), 2922 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1640 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1045 (estiramento C-O).

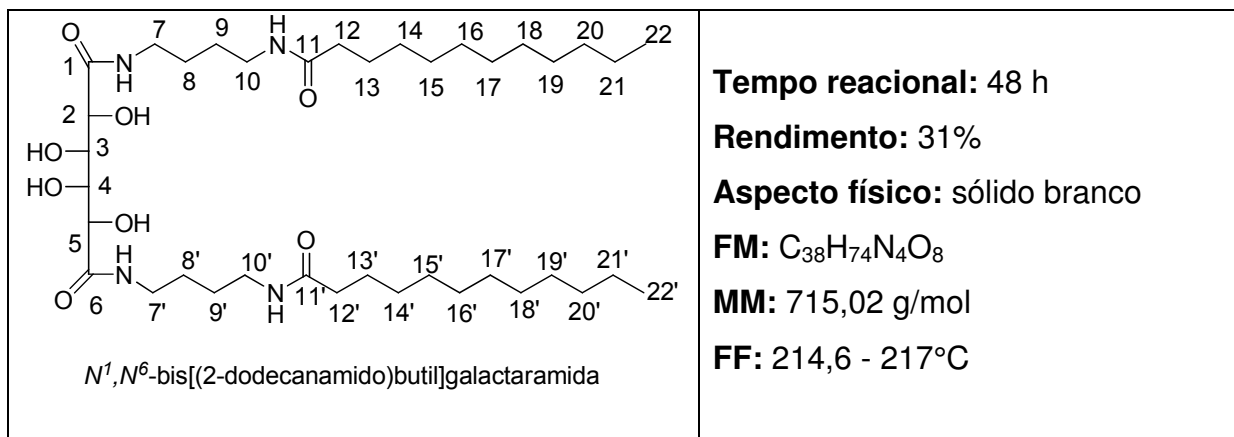
RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 5,49 – 5,41 (m, H₁₈, H_{18'}, H₁₉, H_{19'}), 5,07 – 4,92 (m, 2H, H₂, H₅), 4,65 – 4,53 (m, 2H, H₃, H₄), 3,76 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₉, H_{9'}), 2,73 - 2,63 (sl, 4H, H₁₁, H_{11'}), 2,06 (sl, 8H, H₈, H_{8'}, H₁₇, H_{17'}, H₂₀, H_{20'}), 1,75, (sl, 2H, H₁₂, H_{12'}), 1,30 (sl, 48H, H₁₃ – H₁₆ e H_{13'} – H_{16'}, H₂₁ – H₂₆ e H_{21'} – H_{26'}), 0,86 (sl, 6H, H₂₇, H_{27'}).



RMN ¹³C (75 MHz, D₂O, δ ppm): 183,1 (C₁), 178,1 (C₁₀), 132,8 (C₁₈, C_{18'}), 131,9 (C₁₉, C_{19'}), 76,3 (C₂, C₅), 75,5 (C₃, C₄), 43,5 (C₇, C_{7'}), 40,8 (C₉, C_{9'}), 37,4 (C₁₁, C_{11'}), 36,5 (C₈, C_{8'}), 35,4 (C₁₇, C₂₀ e C_{17'}, C_{20'}), 33,8 (C₁₂, C_{12'}), 31,4 - 24,3 (C₂₁ - C₂₆ e C_{21'} - C_{26'}), 14,7 (C₂₇, C_{27'}).

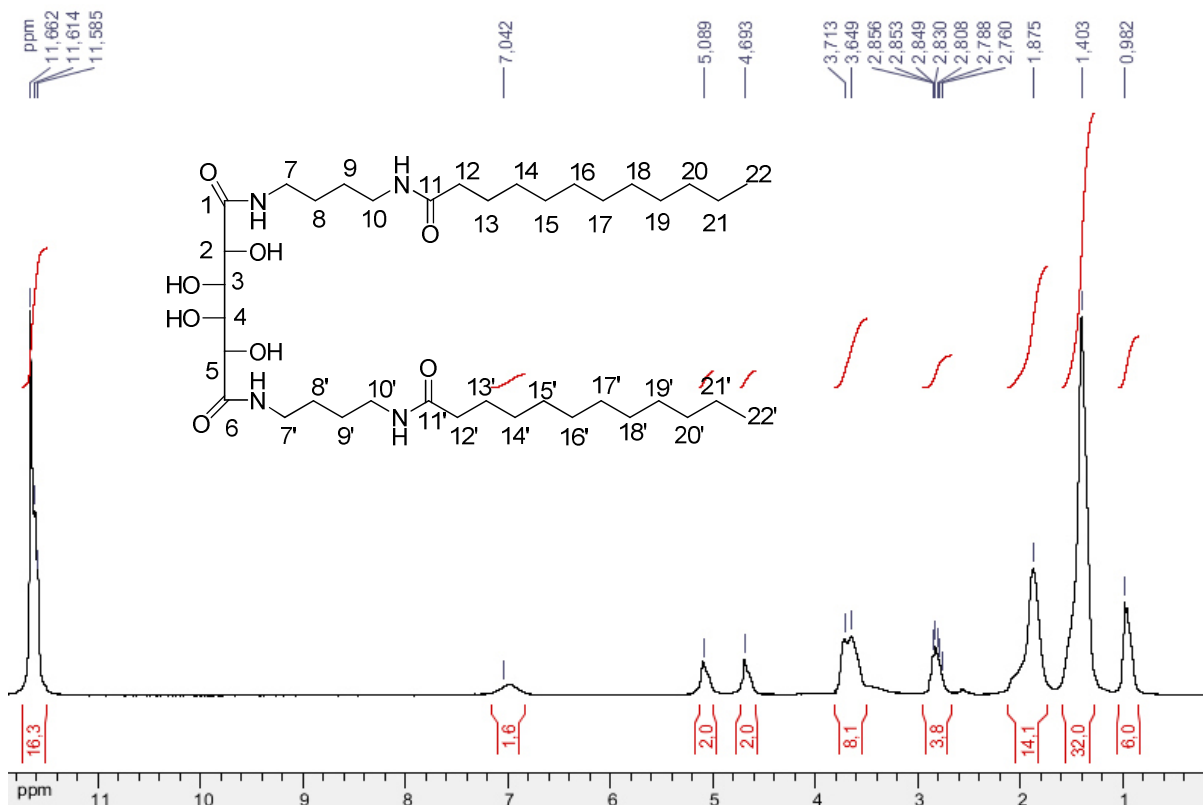


Composto 16a

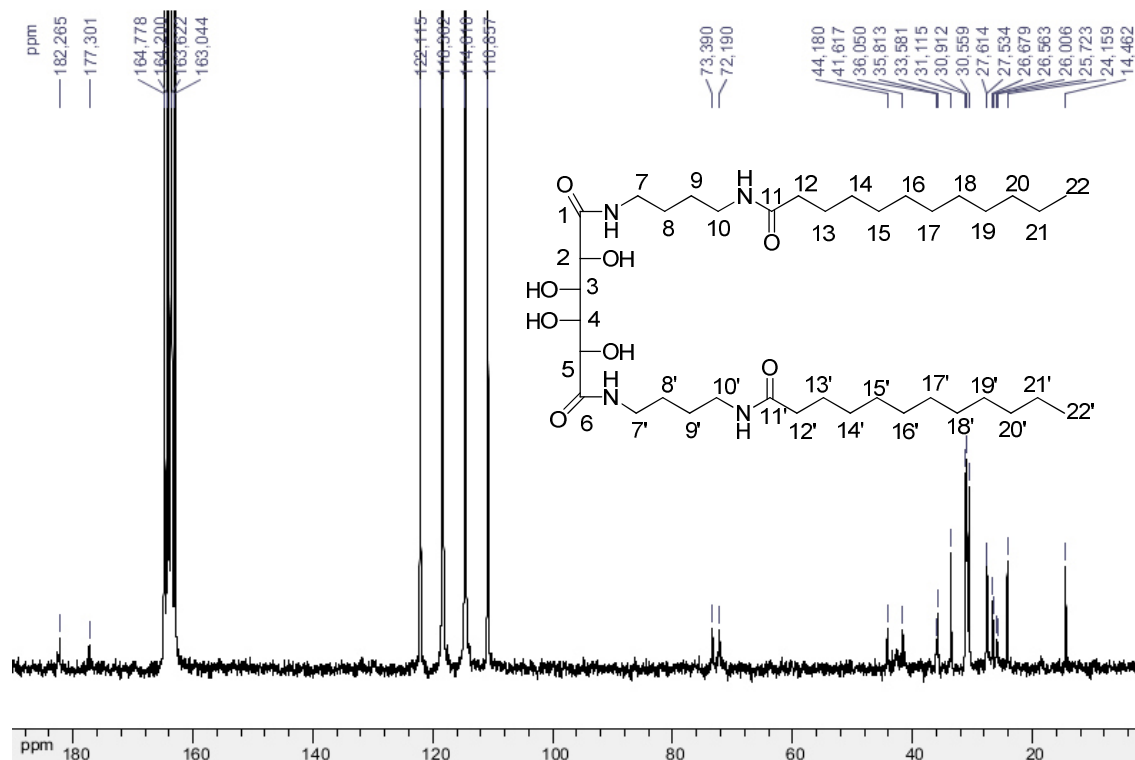


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3305 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2915 e 2845 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1634 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1549 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1081 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 7,04 (sl, 2H, NH), 5,08 (sl, 2H, H₂, H₅), 4,69 (sl, 2H, H₃, H₄), 3,71 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₁₀, H_{10'}), 2,85 – 2,76 (m, 4H, H₁₂, H_{12'}), 1,87 (sl, 12H, H₈, H_{8'}, H₉, H_{9'}, H₁₃, H_{13'}), 1,40 (sl, 32H, H₁₄ – H₂₁ e H_{14'} – H_{21'}), 0,98 (sl, 6H, H₂₂, H_{22'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O , δ ppm): 182,2 (C_1), 177,3 (C_{10}), 73,3 (C_2, C_5), 72,1 (C_3, C_4), 44,1 (C_7, C_7'), 41,6 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{10}'$), 36,0 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{12}'$), 33,5 (C_8, C_8'), 31,1 (C_9, C_9'), 30,9 ($\text{C}_{13}, \text{C}_{13}'$), 30,5 – 24,1 ($\text{C}_{14} - \text{C}_{21}$ e $\text{C}_{14}' - \text{C}_{21}'$), 14,4 ($\text{C}_{22}, \text{C}_{22}'$).

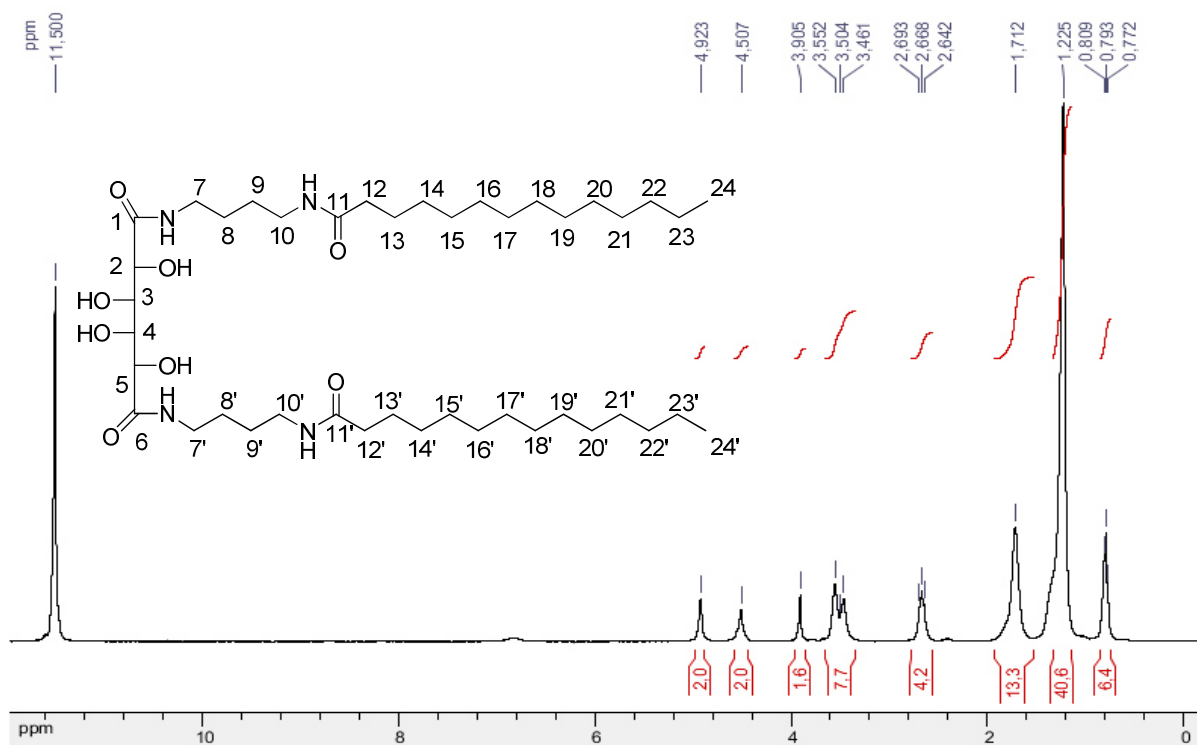


Composto 16b

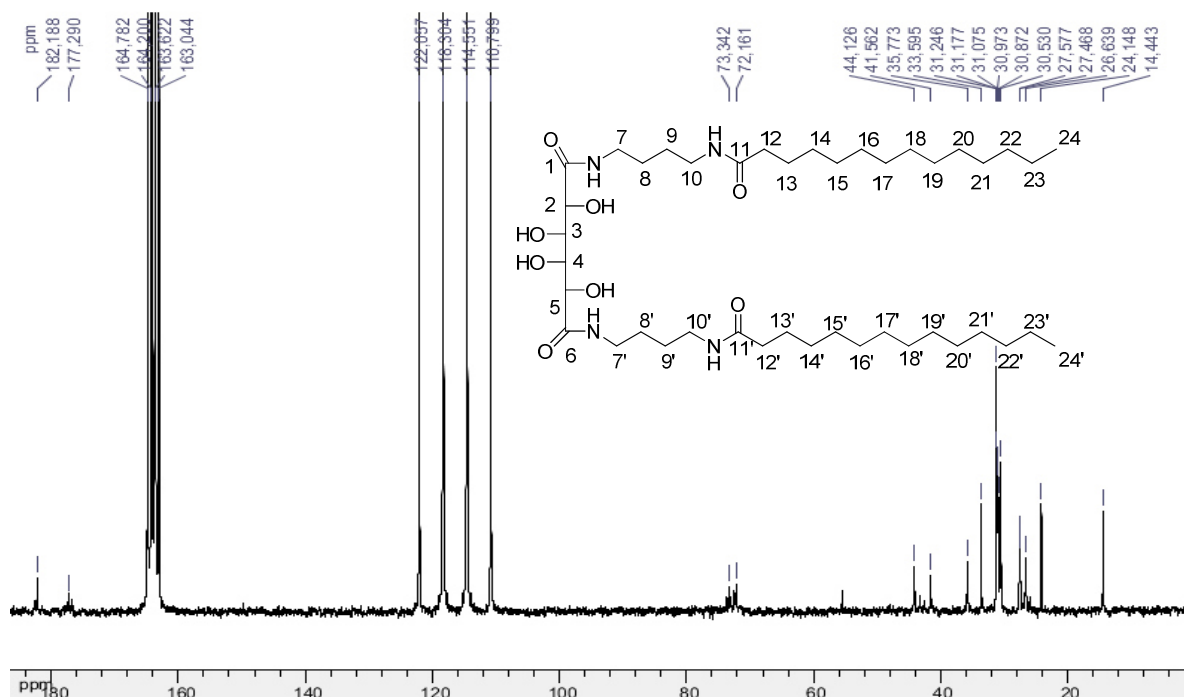
<p>N^1, N^6-bis[(2-tetradecanamido)butil]galactaramida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h Rendimento: 29% Aspecto físico: sólido branco FM: $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{O}_8$ MM: 771,12 g/mol FF: 214,7 – 216,1°C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3305 cm^{-1} (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 2924 e 2854 cm^{-1} (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm^{-1} (estiramento C=O), 1555 (estiramento C-N), 1052 (estiramento C-O).

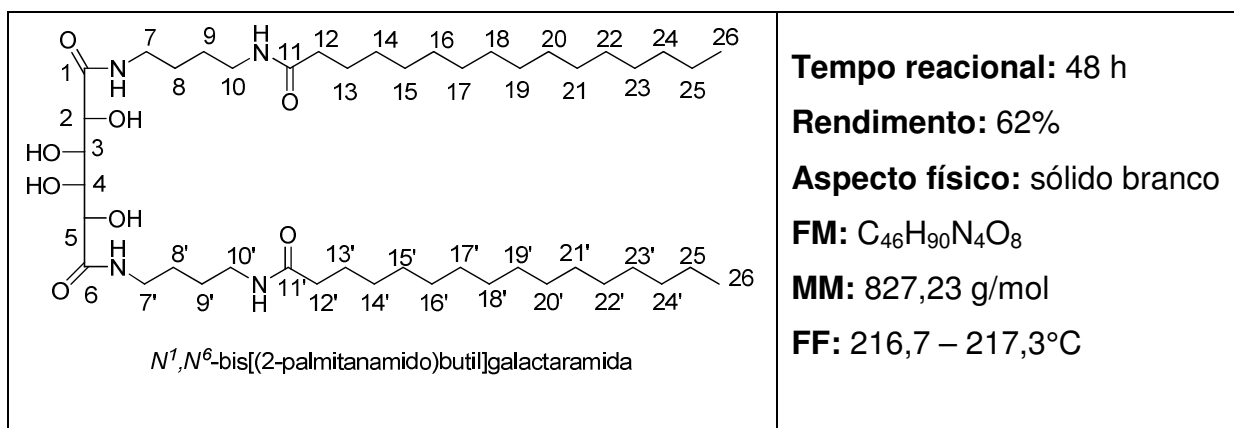
RMN ^1H (300 MHz, CF_3COOD , δ ppm): 4,92 (sl, 2H, H_2 , H_5), 4,50 (sl, 2H, H_3 , H_4), 3,55 -3,46 (sl, 8H, H_7 , H_7' , H_{10} , H_{10}'), 2,66 (t, $J=6\text{Hz}$, 4H, H_{12} , H_{12}'), 1,71 (sl, 12H, H_8 , H_8' , H_9 , H_9' , H_{13} , H_{13}'), 1,22 (sl, 40H, $\text{H}_{14} - \text{H}_{23}$ e $\text{H}_{14}' - \text{H}_{23}'$), 0,79 (sl, 6H, H_{22} , H_{22}').



RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O , δ ppm): 182,1 (C_1), 177,2 (C_{10}), 73,3 (C_2 , C_5), 72,1 (C_3 , C_4), 44,1 (C_7 , C_7'), 41,5 (C_{10} , C_{10}'), 35,7 (C_{12} , C_{12}'), 33,5 (C_8 , C_8'), 31,2 (C_9 , C_9'), 31,1 (C_{13} , C_{13}'), 30,0 - 24,1 ($\text{C}_{14} - \text{C}_{23}$ e $\text{C}_{14}' - \text{C}_{23}'$), 14,4 (C_{24} , C_{24}').

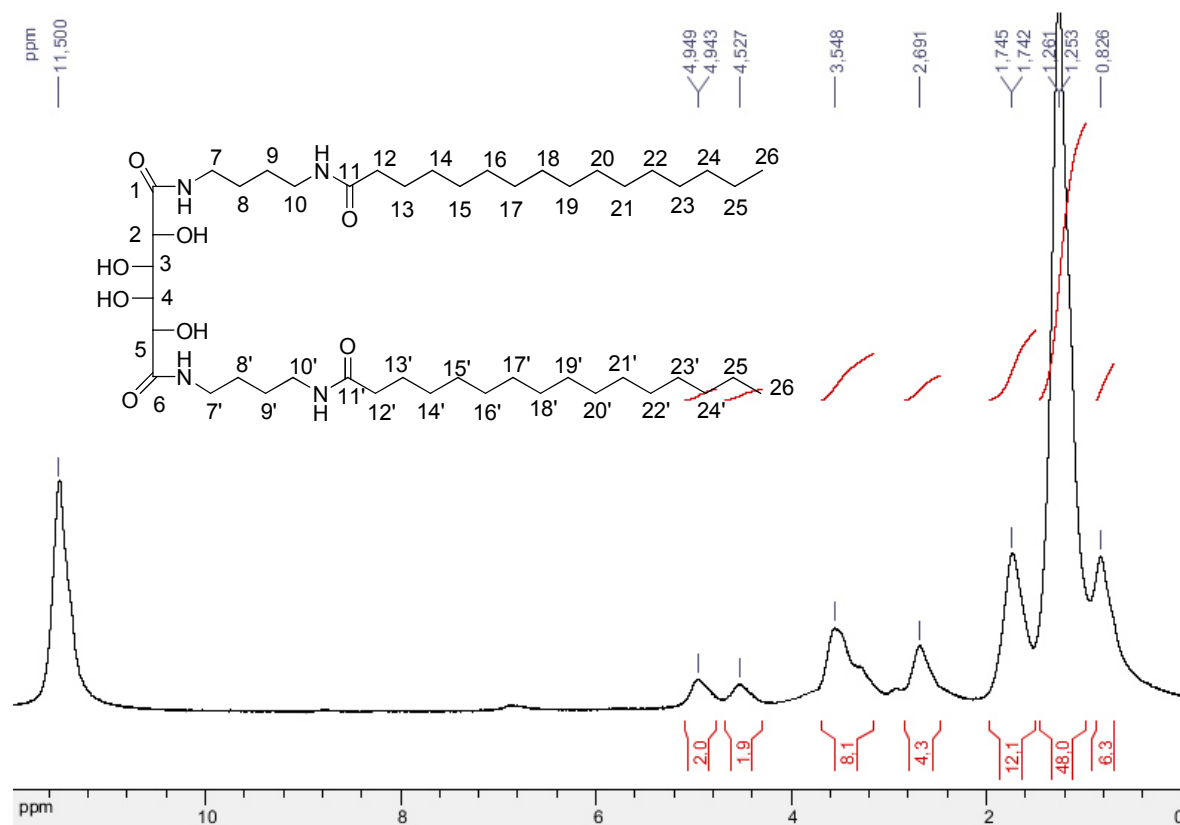


Composto 16c

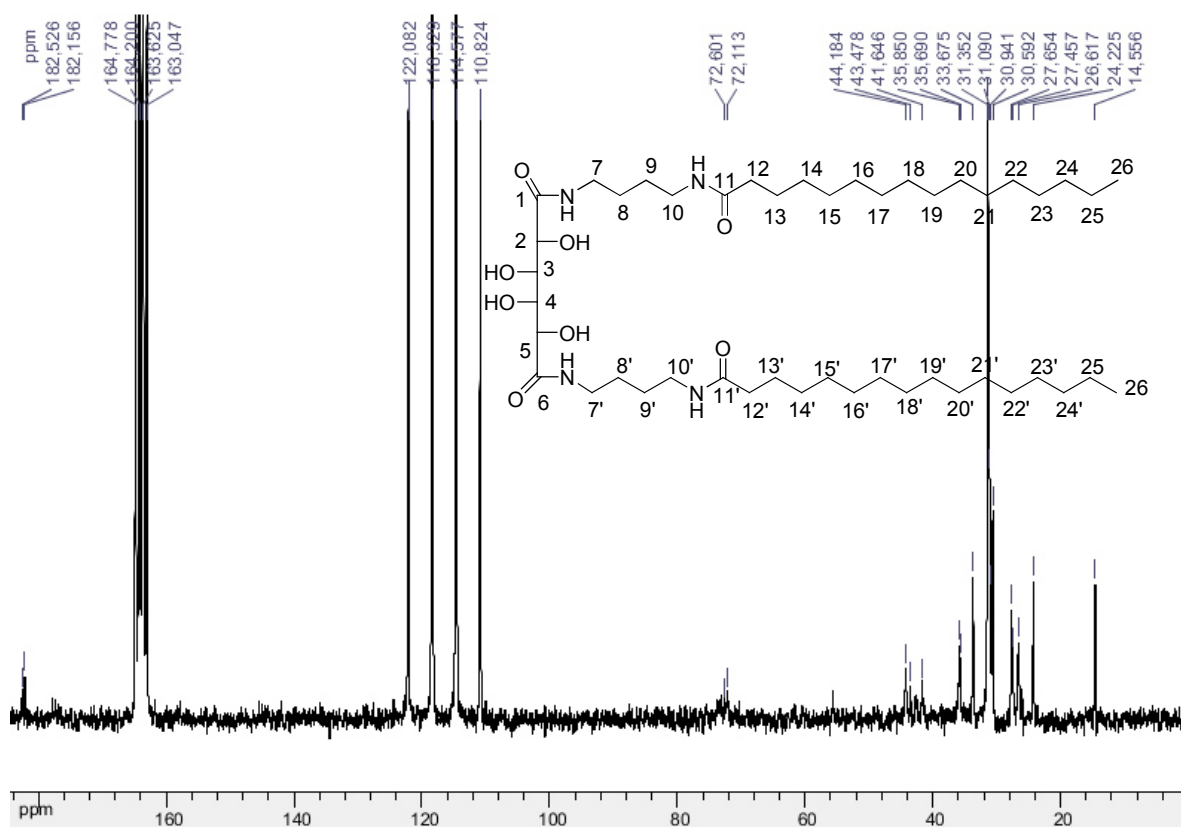


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3312 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 3010 cm⁻¹ (estiramento H-C=), 2924 e 2854 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1035 (estiramento C-O).

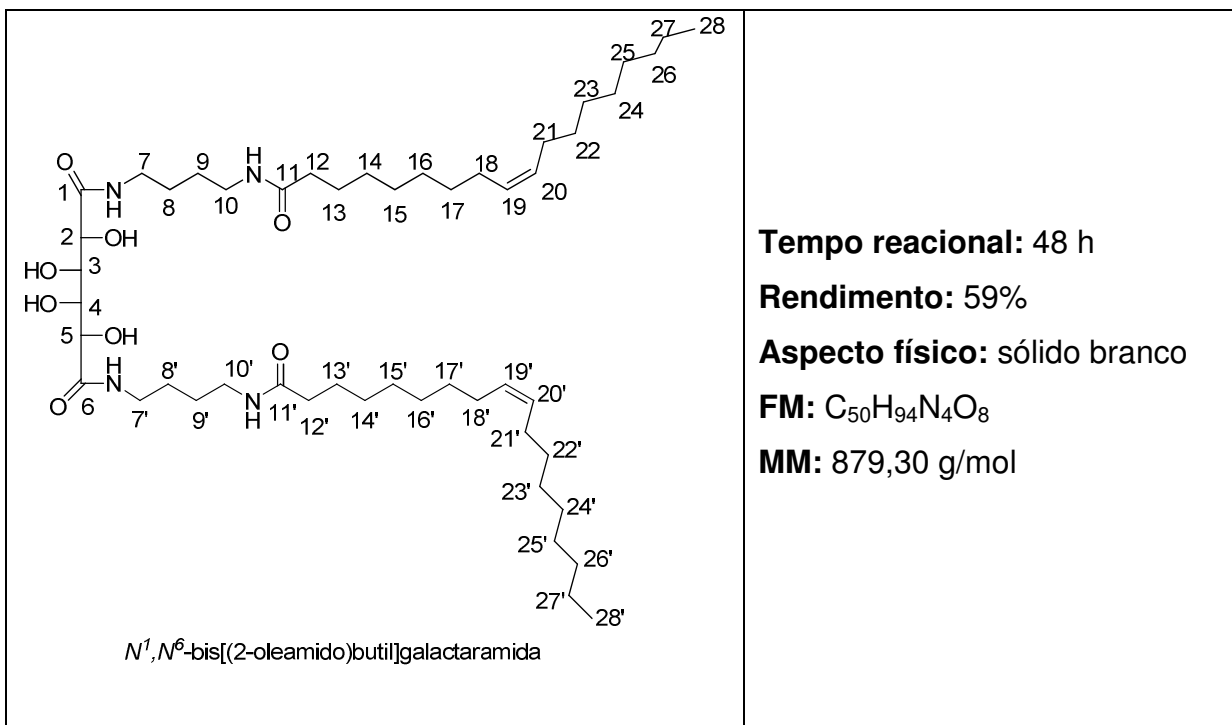
RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 4,94 (sl, 2H, H₂, H₅), 4,52 (sl, 2H, H₃, H₄), 3,54 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₁₀, H_{10'}), 2,69 (sl, 4H, H₁₂, H_{12'}), 1,74 (sl, 12H, H₈, H_{8'}, H₉, H_{9'}, H₁₃, H_{13'}), 1,26 (sl, 48H, H₁₄ – H₂₅ e H₁₄ – H_{25'}), 0,82 (sl, 6H, H₂₆, H_{26'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O , δ ppm): 182,5 (C_1), 182,1 (C_{10}), 72,6 (C_2 , C_5), 72,1 (C_3 , C_4), 44,1 (C_7 , C_7'), 41,6 (C_{10} , C_{10}'), 35,8 (C_{12} , C_{12}'), 33,6 (C_8 , C_8'), 31,3 (C_9 , C_9'), 31,0 (C_{13} , C_{13}'), 30,9 – 24,2 (C_{14} – C_{23} e C_{14}' – C_{23}'), 14,5 (C_{24} , C_{24}').

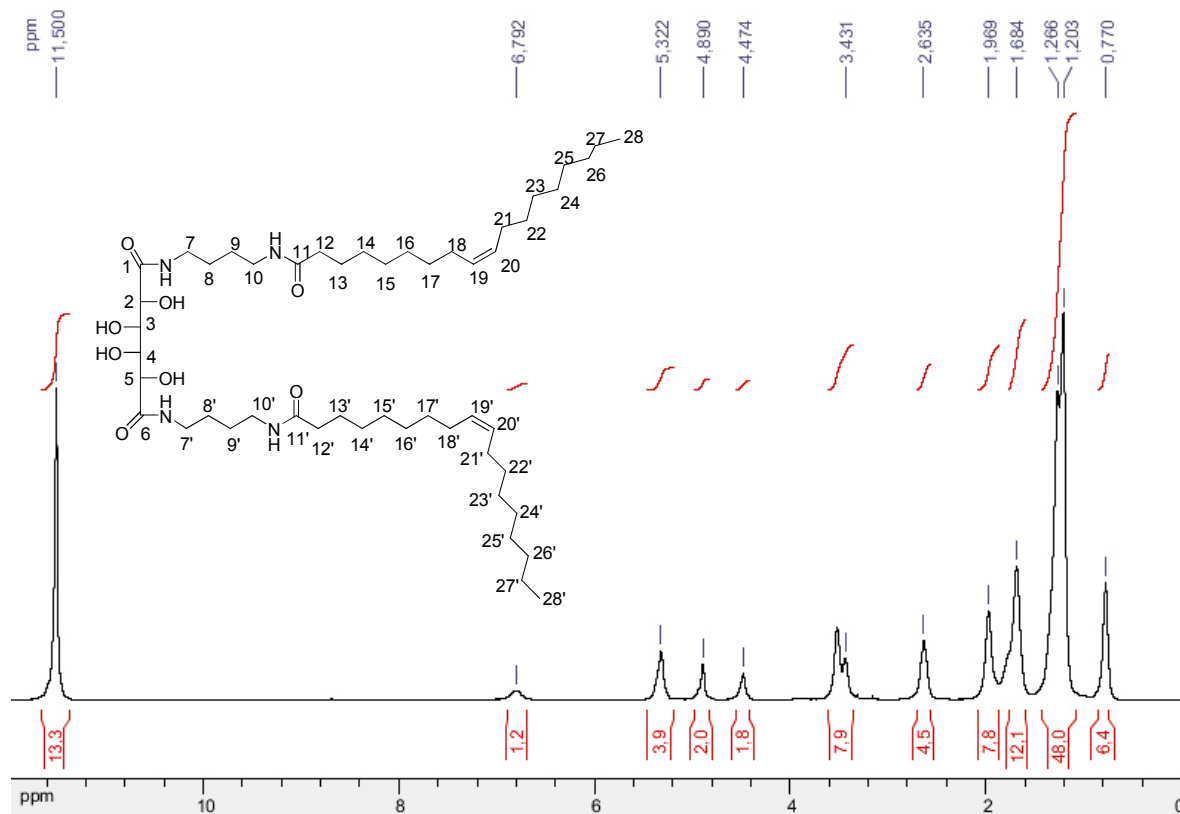


Composto 16d

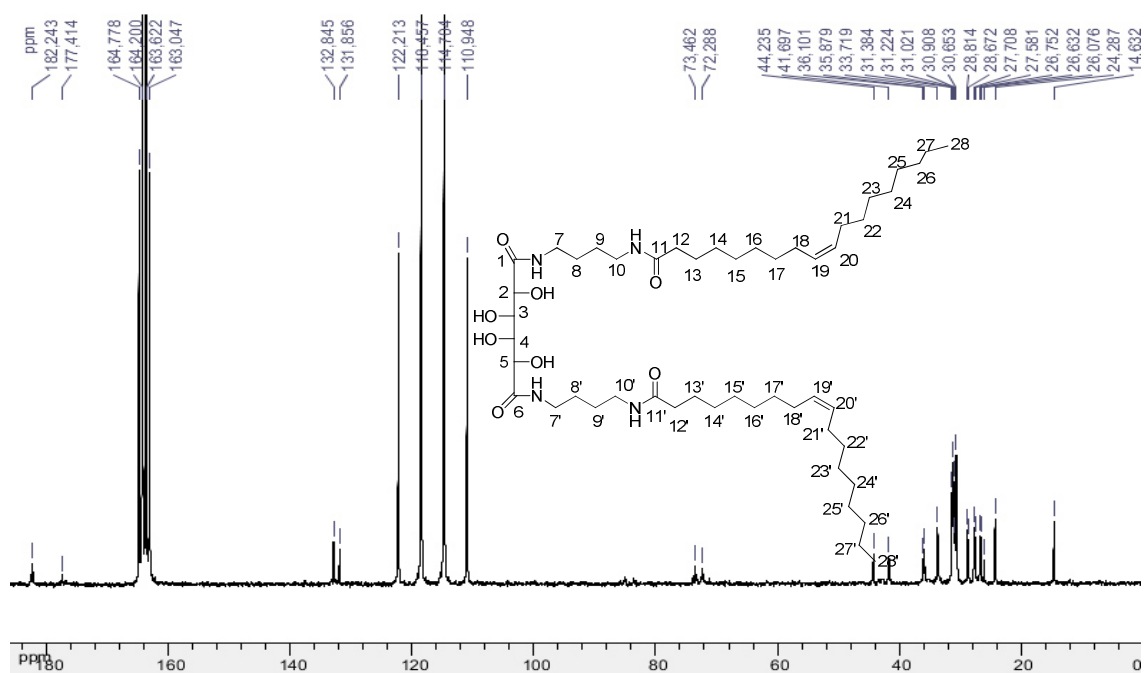


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3312 cm⁻¹ (estiramento O-H em ligação de hidrogênio e estiramento N-H), 3010 cm⁻¹ (estiramento H-C=), 2924 e 2854 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1545 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1035 (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CF₃COOD, δ ppm): 6,79 (s, NH), 5,32 (sl, 4H, H₁₉, H₂₀, H_{19'}, H_{20'}), 4,89 (sl, 2H, H₂, H₅), 4,47 (sl, 2H, H₃, H₄), 3,43 (sl, 8H, H₇, H_{7'}, H₁₀, H_{10'}), 2,63 (sl, 4H, H₁₂, H_{12'}), 1,96 (sl, 8H, H₁₈, H₂₁, H_{18'}, H_{21'}), 1,68 (sl, 12H, H₈, H_{8'}, H₉, H_{9'}, H₁₃, H_{13'}), 1,26 (sl, 48H, H₁₄ – H₁₇, H₁₄ – H_{17'}, H₂₁ – H₂₈, H_{21'} – H_{28'}), 0,77 (sl, 6H, H₂₂, H_{22'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O , δ ppm): 182,1 (C_1), 177,4 (C_{10}), 132,8 (C_{19}), 131,8 (C_{20}), 73,4 (C_2, C_5), 72,2 (C_3, C_4), 44,2 ($\text{C}_7, \text{C}_{7'}$), 41,6 ($\text{C}_{10}, \text{C}_{10'}$), 36,1 ($\text{C}_{12}, \text{C}_{12'}$), 33,7 (C_8, C_8'), 31,3 (C_9, C_9'), 30,9 ($\text{C}_{13}, \text{C}_{13'}$), 30,6 – 24,2 ($\text{C}_{14} - \text{C}_{18}, \text{C}_{14}' - \text{C}_{18}'$, $\text{C}_{21} - \text{C}_{27}, \text{C}_{21}' - \text{C}_{27}'$), 14,6 ($\text{C}_{28}, \text{C}_{28}'$).



2.5. CONCLUSÃO

Neste capítulo foram sintetizados quarenta e oito compostos, sendo trinta e dois inéditos, a saber: as diaminas *N*-aciladas **6a-d**, as aldonamidas derivadas da gliconolactona **8c-d**, **9a-d**, **10c-d**, as aldonamidas derivadas da ribonolactona **11c-d**, **12a-d**, **13c-d**, e série das aldonamidas derivadas do ácido galactárico **14a-d**, **15a-d** e **16a-d**.

As aldonamidas derivadas da gliconolactona, ribonolactona e éster galactárico foram sintetizadas pelo tratamento das diaminas *N*-aciladas com as lactonas ou éster galactárico. Todos esses compostos são sólidos e puderam ser purificados por recristalização em metanol, obtendo-se rendimentos satisfatórios.

A atividade antibacteriana foi avaliada para todas as diaminas *N*-aciladas e aldonamidas frente a bactérias Gram-negativas (*E. coli*, e *P.aeruginosa*), bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *S. epidermidis*) e a atividade antifúngica foi realizada frente a quatro espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*). Os resultados obtidos para as diaminas *N*-aciladas, em geral, foram muito animadores, sendo obtidos resultados comparáveis ou melhores que os fármacos de referência utilizadas nos tratamentos de patologias causadas por esses agentes microbianos. Observa-se que a inserção da porção carboidrato não foi favorável à essas atividades biológicas testadas neste trabalho, visto que as aldonamidas não apresentaram as atividades biológicas avaliadas neste trabalho.

Os compostos **5a**, **5b** e **6d** mais ativos frente a *S.aureus* foram submetidos a testes frente a bactérias *S.aureus* metilino resistente (MRSA) isoladas de pacientes do Hospital Universitário de Juiz de Fora. Observou-se que esses compostos foram ativos contra a maioria das amostras clínicas isoladas. Sendo o melhor resultado obtido para o composto **6d**.

Além disso, esses três compostos devido à boa atividade frente a esses testes foram submetidos a testes de citotoxicidade e produção de NO. Observou-se que esses compostos apresentaram viabilidade celular acima de 70% somente em concentrações menores que 1 µg.mL⁻¹, e na concentração de 0,1 µg.mL⁻¹ eles atuaram por induzir a proliferação celular. Nos testes de NO, a inibição foi atribuída à morte celular e não a inibição causada pelos compostos em estudo.

III - SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE N-ACILIDRAZONAS DERIVADAS DE CARBOIDRATOS

3.1. INTRODUÇÃO

3.1.1. N-Acilidrazonas

Hidrazonas são compostos caracterizados por conter o esqueleto $R_1R_2C=N-NR_3R_4$ (Figura 3.1). Seus derivados têm atraído um grande interesse em química orgânica sintética devido à sua versatilidade. Esses compostos são extensivamente estudados como reagentes e/ou intermediários reacionais, uma vez que podem ser facilmente submetidos a reações de ciclização.

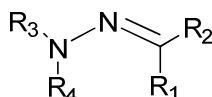


Figura 3.1. Estrutura geral de uma hidrazona.

Devido ao comportamento quelante dessa classe de compostos, as hidrazonas são utilizadas como reagentes analíticos na determinação de traços de íons metálicos (PINTO *et al.*, 2004), e na maioria dos casos, as atividades biológicas dessa classe de compostos são atribuídas a esse comportamento. Por sua vez, algumas hidrazonas demonstraram ser quelantes efetivos de ferro *in vitro* e *in vivo*, com potencial emprego no tratamento de desordens genéticas como a talassemia (BUSS *et al.*, 2002).

As hidrazonas também são empregadas no controle de pragas agrícolas (AGGARWAL *et al.*, 2010), e as aromáticas utilizadas em fotorreceptores eletrofotográficos de impressores a *laser* (GETAUTIS *et al.*, 2008).

Além disso, a literatura apresenta um grande número de publicações relatando propriedades biológicas interessantes dessa classe de compostos, tais como: atividades antimicrobiana (KÜÇÜKGÜZEL *et al.*, 2003), anti-inflamatória (SALGIN-GÖKSEN *et al.*, 2007; VICINI *et al.*, 2006; BARREIRO *et al.*, 2002), anticonvulsivante (DIMMOCK *et al.*, 2000), antimalárica (MELNYK *et al.*, 2006), antitumoral (TERZIOGLU; GURSOV, 2003; SAVINI *et al.*, 2004) antiturbeculose (BEDIA *et al.*, 2006), analgésica (TODESCHINI *et al.*, 1998), dentre outras.

A facilidade de preparação, o aumento da estabilidade hidrolítica em relação a iminas, e a tendência para a cristalinidade são características importantes das hidrazonas. Devido a estas características, as hidrazonas são objeto de estudo por muito tempo, mas muito de sua química básica permanece inexplorada.

As hidrazonas *N*-aciladas (*N*-acilidrazonas), apresentam um sítio doador C=O (Figura 3.2) adicional que confere uma maior versatilidade ao comportamento quelante.

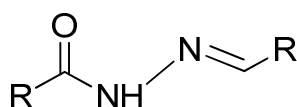
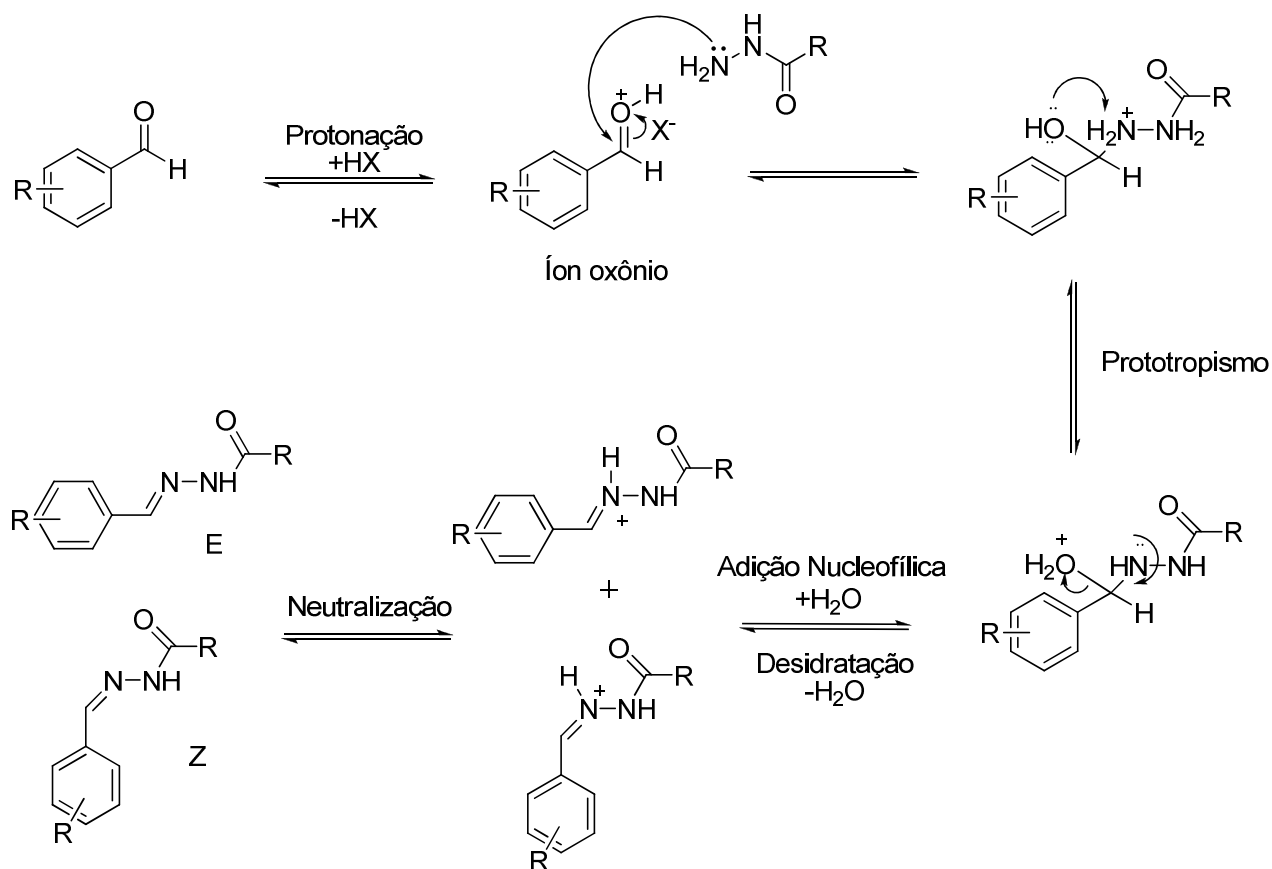


Figura 3.2. Estrutura geral das *N*-acilidrazonas.

As *N*-acilidrazonas são geralmente obtidas por meio de condensação de aldeídos ou cetonas com hidrazidas em temperatura ambiente sob catálise ácida (ácido clorídrico, acético ou 4-toluenossulfônico, por exemplo, SUGIURA, KOBAYASHI, 2005; LI, ZHAO, 2009; MARZOUK, 2009) ou sob refluxo (COSTA, *et al.* 2005). Esses compostos normalmente são sólidos, estáveis a temperatura ambiente permitindo sua purificação por recristalização.

O mecanismo para a formação das *N*-acilidrazonas em meio ácido é iniciado pela ativação da carbonila do aldeído (ou cetona), levando a formação do íon oxônio, tornando-a mais eletrofílica. A próxima etapa consiste no ataque nucleofílico da hidrazida à carbonila do aldeído. Em seguida, acontece um prototropismo do grupo amino para a hidroxila, com consequente eliminação de uma molécula de água (adaptado de COSTA, *et al.* 2005).

As *N*-acilidrazonas são geralmente obtidas como mistura dos isômeros configuracionais *Z* e *E* em relação à ligação C=N, sendo que a preferência entre um isômero e outro depende da natureza dos grupos substituintes (BARREIRO *et al.*, 2002). A etapa de desidratação determina a configuração do composto (NOGUEIRA, 2007).



Esquema 3.1. Mecanismo de formação das *N*-acilidrazonas (Adaptado de COSTA, *et al.* 2005).

As *N*-acilidrazonas apresentam diversas atividades biológicas (Figura 3.3; Figura 3.4), podendo citar: antiparasitária (ROMEIRO *et al.*, 2006; MELNYK *et al.*, 2006), antibacteriana (MASUNARI, TAVARES, 2007; ROLLAS *et al.*, 2002), antifúngica (ROLLAS *et al.*, 2002), analgésica (BARREIRO *et al.*, 2002), cardioativo (BARREIRO *et al.*, 2002), antiagregante plaquetário (BARREIRO *et al.*, 2002).

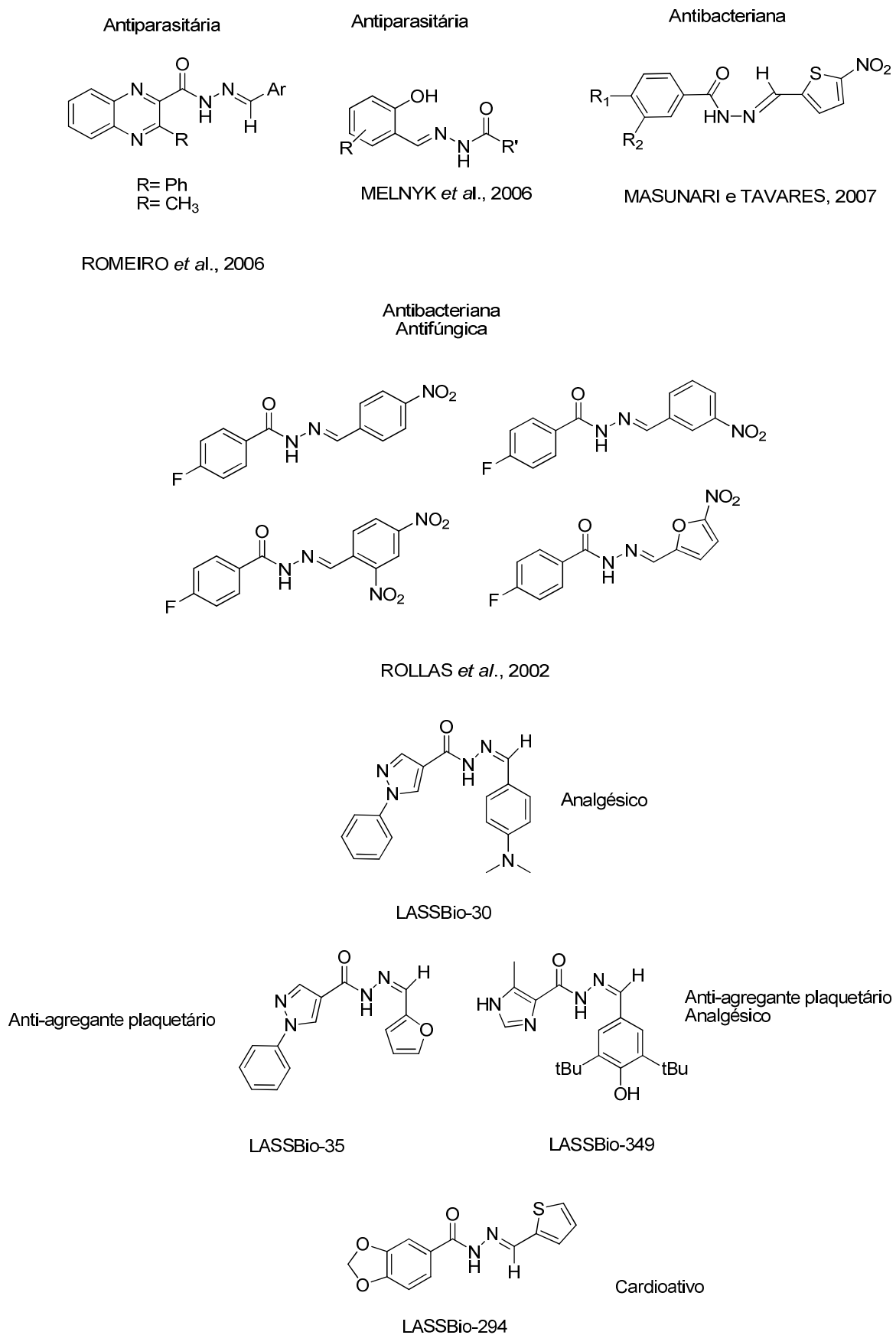


Figura 3.3. Estruturas químicas de *N*-acilidrazonas bioativas.

Devido aos resultados promissores relatados por vários grupos de pesquisa, para compostos contendo unidades *N*-acilidrazonas, a síntese de novos derivados e análogos pode servir como um importante alvo no desenvolvimento de novos fármacos no combate a vários tipos de doenças. *N*-acilidrazonas derivados de carboidratos são pouco estudados na literatura, e por conter a unidade farmacofórica *N*-acilidrazona, podem apresentar essa gama de atividades citadas anteriormente. Além disso, abordamos no Capítulo II que compostos anfifílicos apresentam uma gama de atividades biológicas, assim, a porção carboidrato confere essa característica anfifílica a esses compostos. Assim, este trabalho busca sintetizar *N*-acilidrazonas anfifílicas derivadas de carboidratos para investigação de algumas de suas atividades biológicas.

3.1.2. 1,3,4- Oxadiazóis

Heterociclos formam, de longe, a maior das divisões clássicas da química orgânica e apresentam uma grande importância biológica e industrial. Entre eles, os oxadiazóis têm atraído um interesse significativo devido a sua gama de aplicações e atividades biológicas.

Os oxadiazóis, também comumente chamados furadiazóis, são heterociclos aromáticos de cinco membros, contendo dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio em sua estrutura. Seu anel aromático é do tipo 6π -azafurânico. Esses compostos apresentam quatro formas regioisoméricas: 1,2,3; 1,2,4; 1,2,5 e 1,3,4 oxadiazóis (Figura 3.4) (RAJAK *et al.*, 2009).

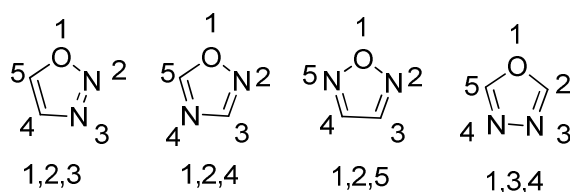


Figura 3.4: Estruturas dos anéis oxadiazólicos.

A substituição dos hidrogênios do anel por um grupo origina derivados monossustituídos ou dissustituídos. A alta densidade eletrônica existente no anel heterociclo devido aos átomos de oxigênio e nitrogênio faz com que os compostos oxadiazólicos sejam altamente resistentes a reações de substituição nucleofílica.

São capazes de sofrerem ataque eletrofílico nos átomos de nitrogênio devido a sua alta eletronegatividade (SOMANI *et al.*, 2009).

Mais especificamente, 1,3,4-oxadiazóis substituídos são de grande interesse na química medicinal (DABIRI *et al.*, 2007), na química de pesticidas (SHI *et al.*, 2001), polímeros (MENG *et al.*, 2000; MENG *et al.*, 1999; BOTTINO *et al.*, 2001) e ciência dos materiais (TAMOTO *et al.*, 1997; PEREZ *et al.*, 1993; LEE *et al.*, 2001). Como consequência destas características, os oxadiazóis têm grande impacto em programas de descoberta de fármacos, incluindo agonistas parciais de receptores benzodiazepínicos (WATJEN, 1989), transportadores de dopamina (CARROLL, 1993), secretadores de hormônio de crescimento (ANKERSEN, 1997), fungicidas (CHEN *et al.*, 2000), estimulantes do sistema nervoso central (SNC), anti-inflamatórios e hipotensores (DESHMUKH, 1976; AMIR *et al.*, 2004), inseticidas (SEN GUPTA, *et al.*, 1999; ZHENG *et al.*, 2003; bactericidas (KHAN *et al.*, 2005; ARTI SINGH *et al.*, 2011) e anticonvulsivantes (ZARGHI, *et al.*, 2005).

Uma série de derivados 1,3,4-oxadiazólicos com atividade antitumoral foi sintetizada por Jin e colaboradores por ciclização de *N*-acilidrazonas (2006, Figura 3.5).

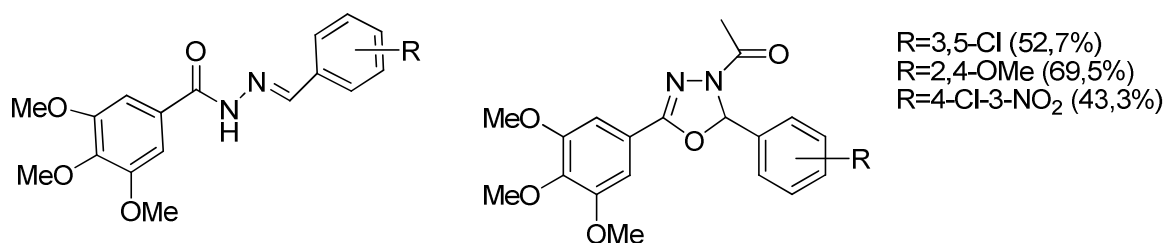


Figura 3.5. Interconversão de *N*-acilidrazonas em oxadiazóis e atividade antitumoral dos oxadiazóis acetilados (JIN *et al.*, 2006).

Rollas e colaboradores (2002) descreveram a síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos antibacterianos, principalmente contra a bactéria *Staphylococcus aureus* (Figura 3.6).

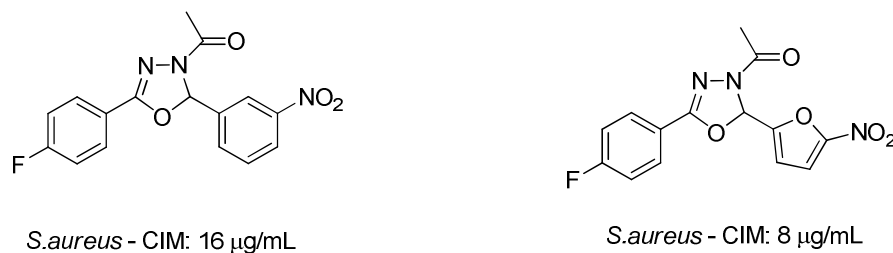


Figura 3.6. Estrutura dos 1,3,4-oxadiazóis derivados do ácido 4-flúorbenzóico com propriedade antibacteriana.

Abu-Zaied e colaboradores relataram a síntese e avaliação anti-tumoral de 1H-tio-oxadiazóis derivatizados com carboidratos. A avaliação farmacológica dos derivados contra as linhagens de células tumorais MCF-2-7 (mama) e HepG2 (fígado) revelou que eles apresentam atividade anti-tumoral elevada (Figura 3.7).

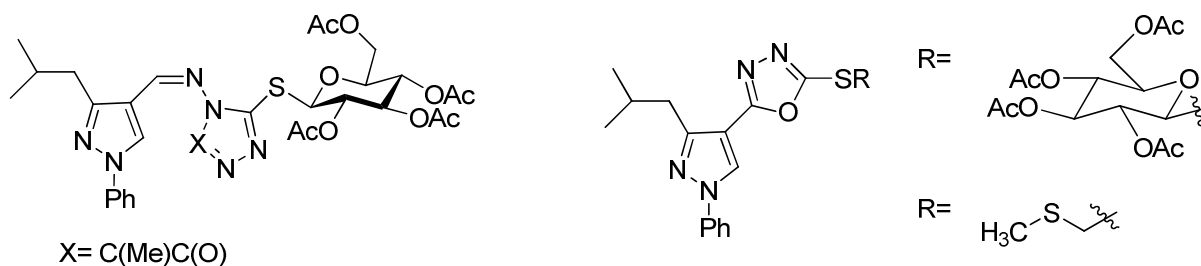


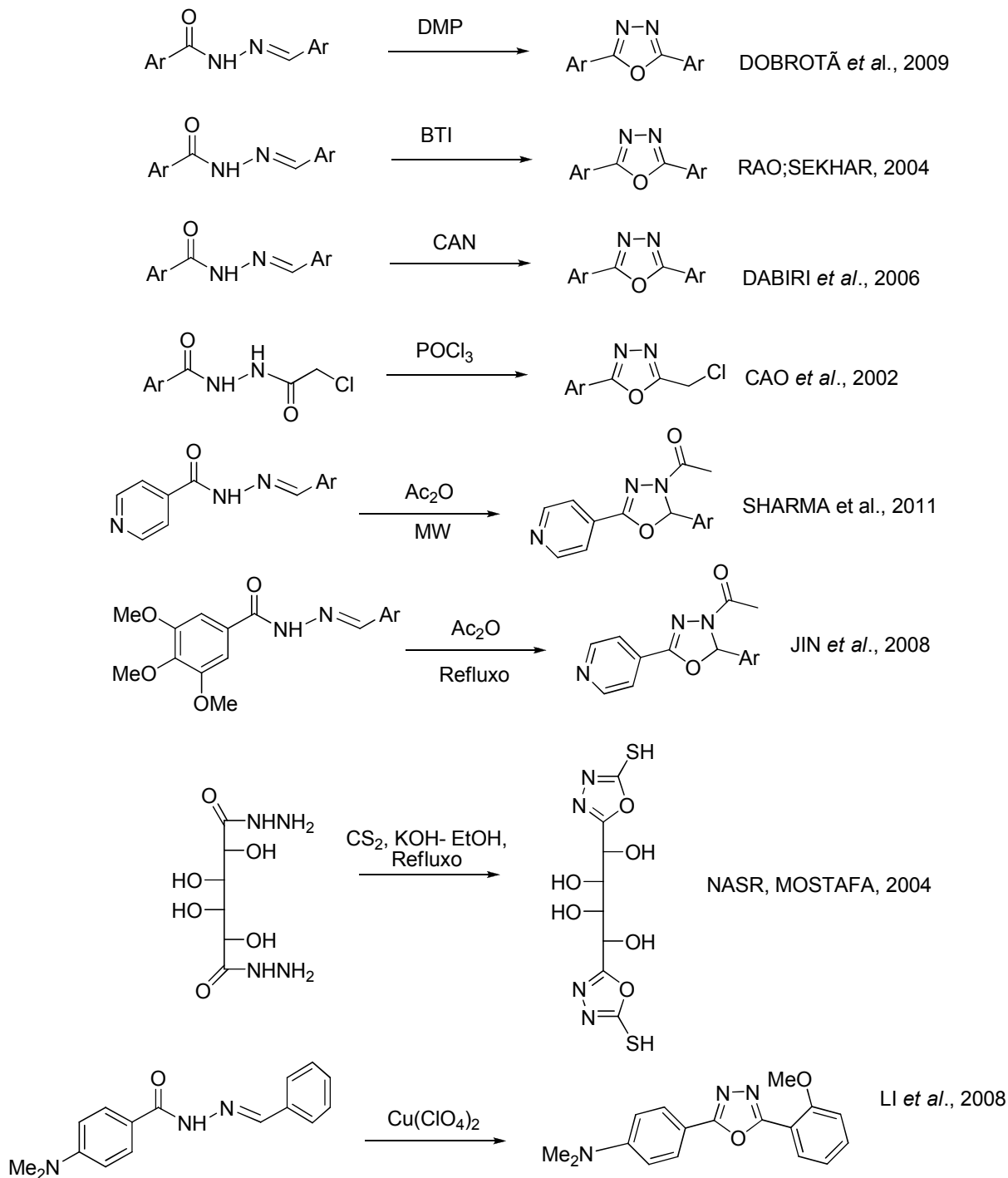
Figura 3.7. Compostos tio-oxadiazólicos substituídos com carboidratos testados contra células tumorais.

Devido a estas e outras propriedades biológicas, a síntese desta classe de compostos tem atraído o interesse de vários grupos de pesquisa, para o desenvolvimento de novos fármacos no combate a vários tipos de doenças.

A inserção de substituintes na unidade aromática permite a geração de uma grande quantidade de derivados *N*-acilidrazonas e de 1,3,4-oxadiazóis que podem apresentar diferentes ações no meio biológico.

A literatura relata várias metodologias de síntese de 1,3,4-oxadiazóis, dentre elas podemos citar (Esquema 3.2): reação com reagente de Dess-Martin Periodinano (DOBROTÃ *et al.*, 2009); ou BTI (Bis-trifluoroacetoxiidobenzeno, RAO, SEKHAR, 2004), oxidação com CAN (nitrato de amônio e cério) (DABIRI *et al.*, 2006); reação com POCl_3 (CAO *et al.*, 2002; PARRA *et al.*, 2009); reação em anidrido acético sob aquecimento convencional ou irradiação de microondas

(ROLLAS *et al.*, 2002; JIN *et al.*, 2006), reação com CS_2 em meio básico para formar tioxadiazóis (NASR, MOSTAFA, 2004); reação com de KMnO_4 , reação com $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ (LI *et al.*, 2008).

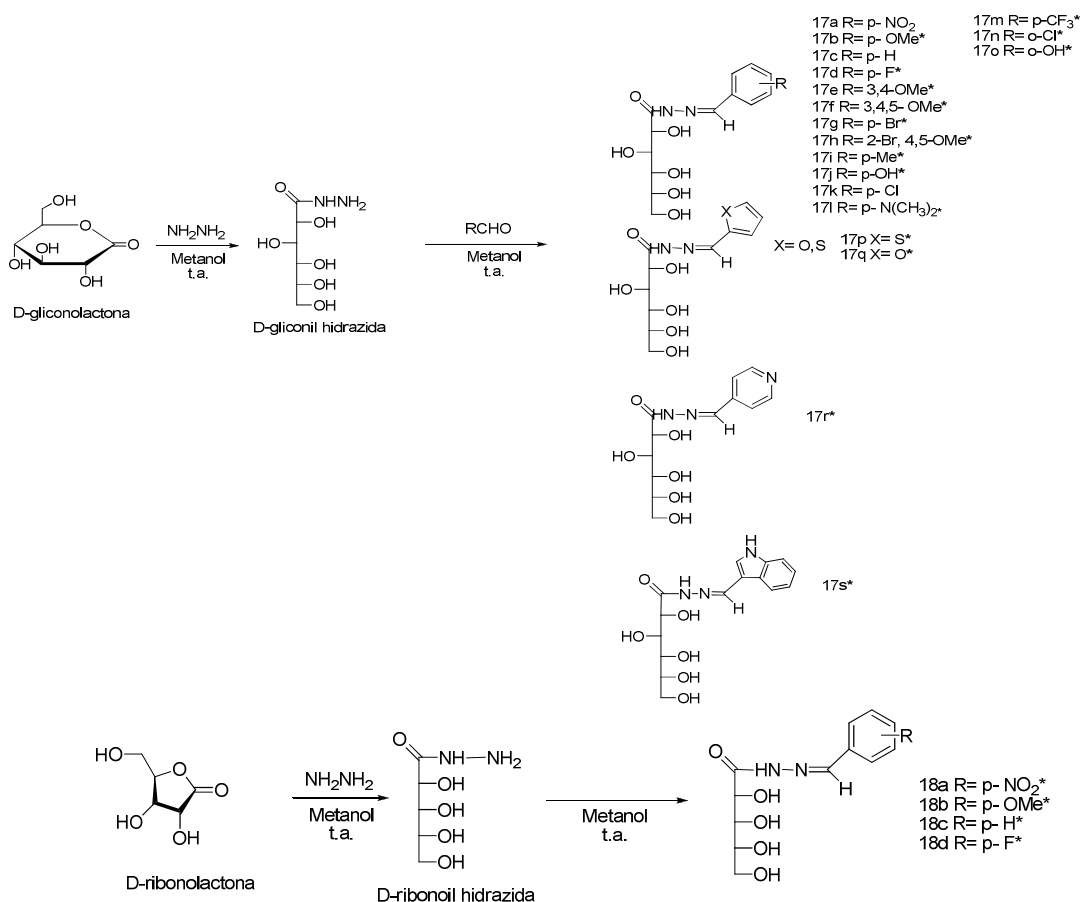


Esquema 3.2. Síntese de 1,3,4- oxadiazóis.

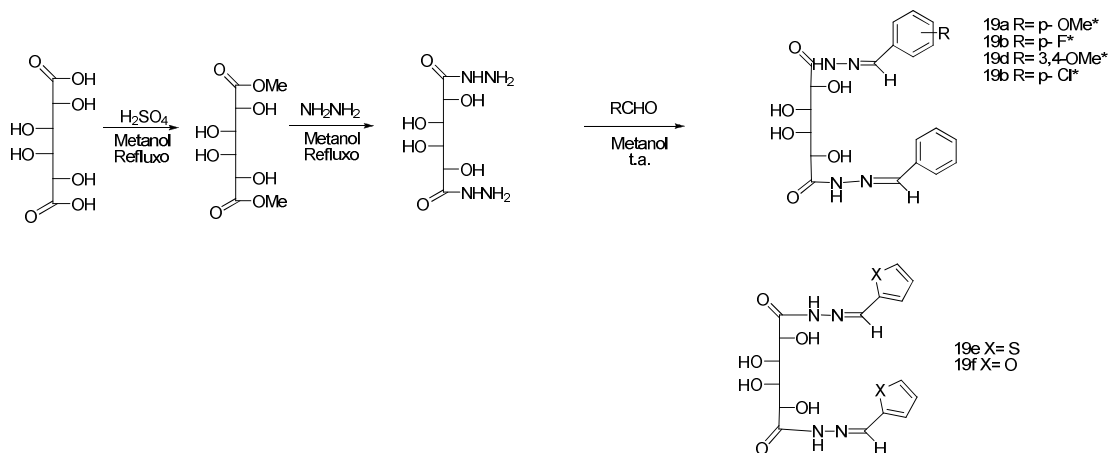
3.2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

Pelo exposto, este trabalho propõe a síntese, purificação e caracterização de *N*-acilidrazonas derivadas de carboidratos e seus respectivos, 1,3,4-oxadiazóis (Esquemas 3.3; 3.4; 3.5). Pretende-se, ainda, avaliar os compostos quanto às atividades antibactericida, antifúngica, viabilidade celular e atividade anti-inflamatória (inibição da produção de NO). Além disso, pretende-se estudar a relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados, caso apresentem atividade, avaliando a introdução de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, além de cadeias alquílicas em substituição às aromáticas.

As *N*-acilidrazonas serão sintetizadas iniciando-se com a formação das hidrazidas derivadas da D-glicono-1,5-lactona, D-ribo-1,4-lactona e éster galactárico. Em seguida, as hidrazidas serão condensadas com os aldeídos comerciais obtendo-se as *N*-acilidrazonas (Esquema 3.3).

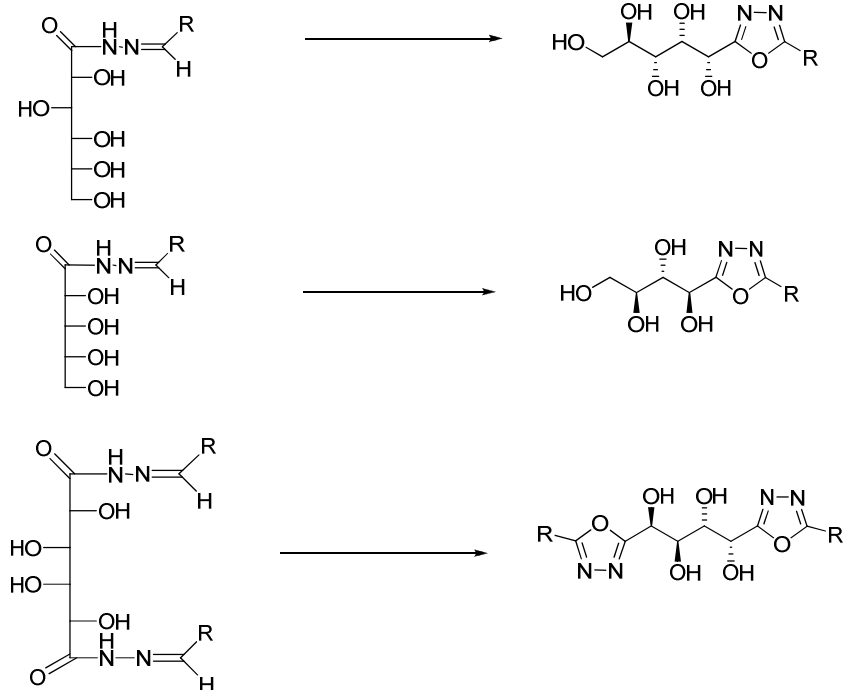


Esquema 3.3 Síntese das *N*-acilidrazonas derivadas da D-glicono-1,5-lactona e D-ribo-1,4-lactona (*Inéditos).



Esquema 3.4. Síntese das *N*-acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.

Posteriormente, os derivados *N*-acilidrazonas sintetizados serão submetidos à testes de ciclização com diferentes reagentes, para gerar os 1,3,4-oxadiazóis desejados (Esquema 3.5).

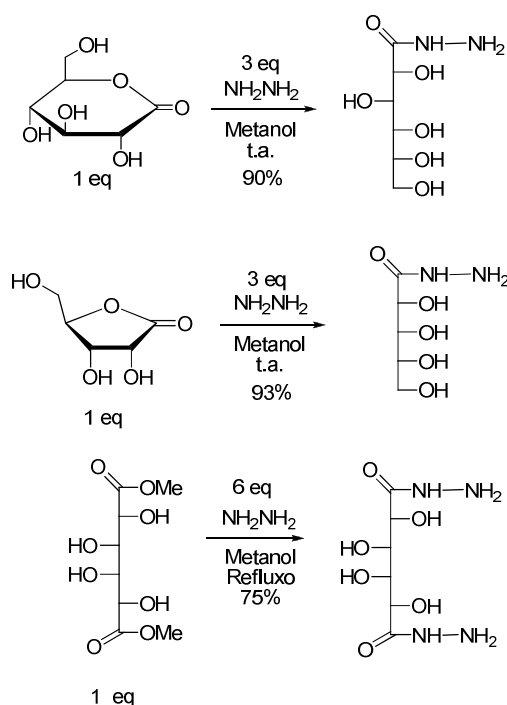


Esquema 3.5. Síntese dos 1,3,4-oxadiazóis.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.3.1. Síntese das hidrazidas derivadas dos carboidratos:

Para síntese das hidrazidas derivadas dos carboidratos, a gliconolactona, ribonolactona ou éster galactárico foram adicionados lentamente a uma solução metanólica de hidrazina em excesso (Esquema 3.6, REIS *et al.*, 2008), para evitar a formação da dihidrazida. Todos as hidrazidas foram obtidos como sólidos brancos em rendimentos que variaram de 75-90%, após recristalização em metanol.



Esquema 3.6. Síntese das hidrazidas derivadas da D-glicono-1,5-lactona, D-ribono-1,4-lactona e do ácido galactárico.

3.3.1.1. Caracterização da D-gliconil-hidrazida

A análise do espectro de RMN de ^1H da hidrazida derivada da gliconolactona (Figura 3.8) permitiu atribuir os seguintes sinais de ressonância: δ 8,78 referente ao hidrogênio ligado do nitrogênio H_7 , δ 4,40, 4,34, 4,01, 3,88 e 3,56 referentes aos hidrogênios H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 e H_6' da porção carboidrato.

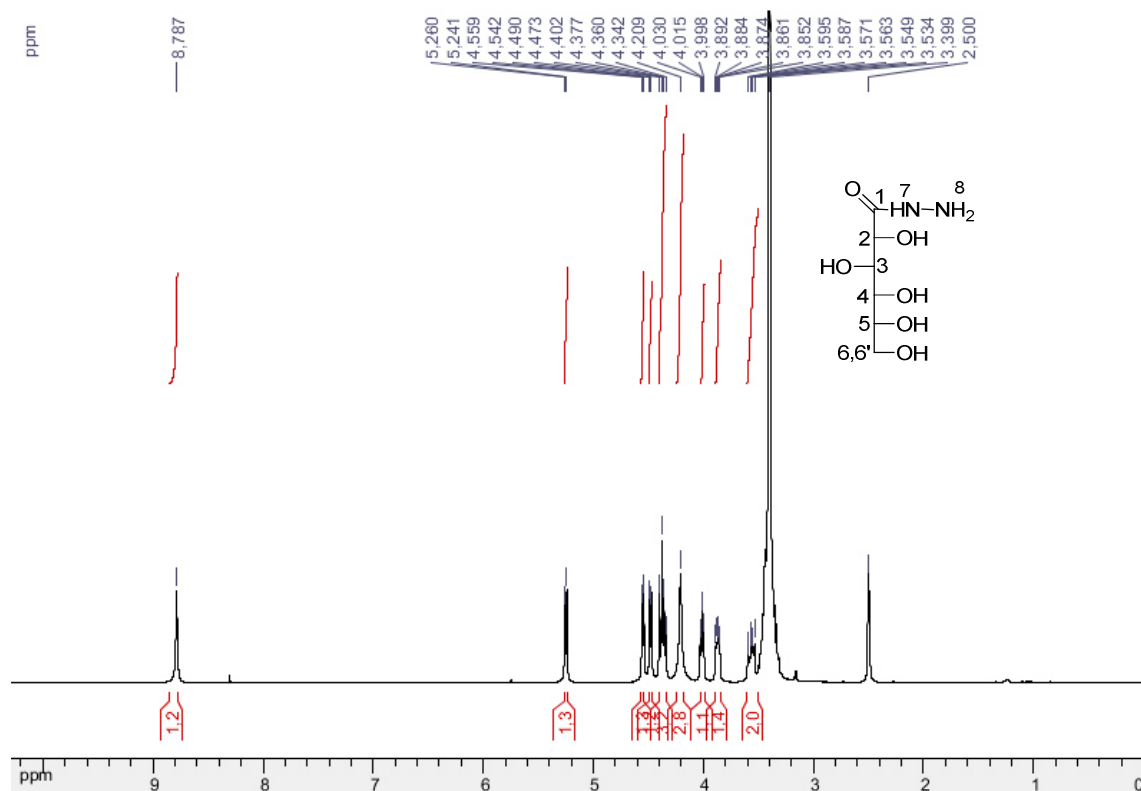


Figura 3.8. Espectro de RMN de ^1H da D-gliconil-hidrazida (DMSO. d_6 , 300 MHz).

Já pelo espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.9) atribuiu-se os seguintes sinais: δ 171,2 referente a carbonila da hidrazida (C_1), δ 73,0, 71,9, 71,5, 70,2 e 63,4 referentes aos carbonos C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 do carboidrato respectivamente.

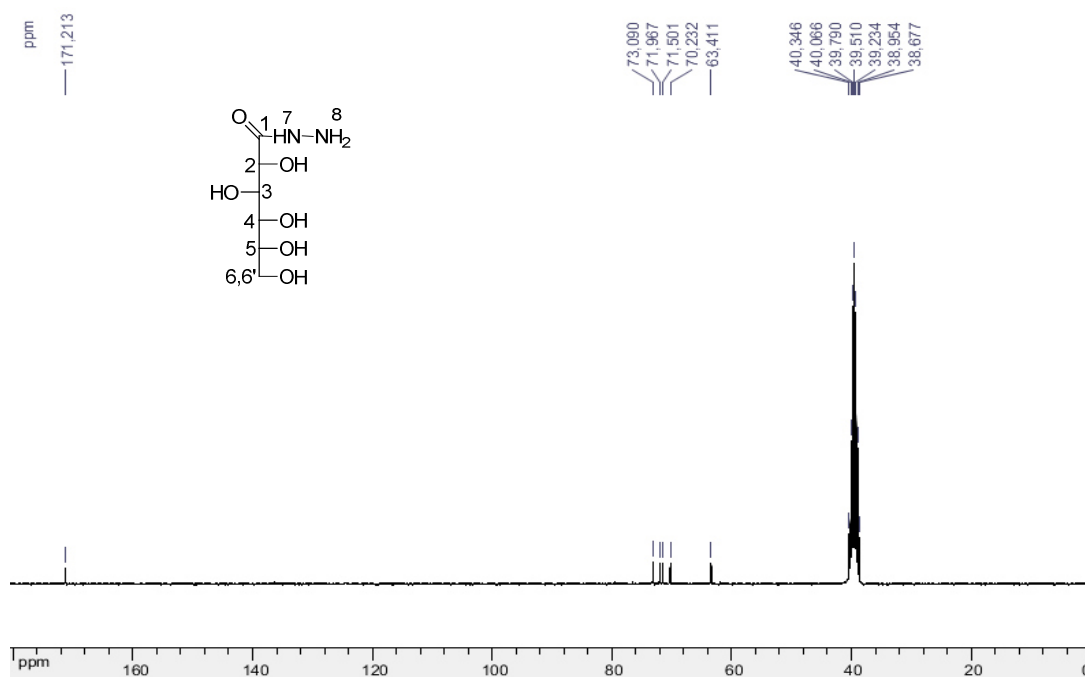


Figura 3.9. Espectro de RMN de ^{13}C da D-gliconil-hidrazida (DMSO. d_6 , 75 MHz).

3.3.1.2. Caracterização da D-ribonoil-hidrazida

A análise do espectro de RMN de ^1H da hidrazida derivada da ribonolactona (Figura 3.10) permitiu atribuir os seguintes sinais de ressonância: δ 8,74 referente ao hidrogênio ligado do nitrogênio H₇, δ 4,86, 4,63, 4,50, 4,19 e 4,03 referentes ao hidrogênios H₂, H₃, H₄, H₅ e H_{5'} da porção carboidrato.

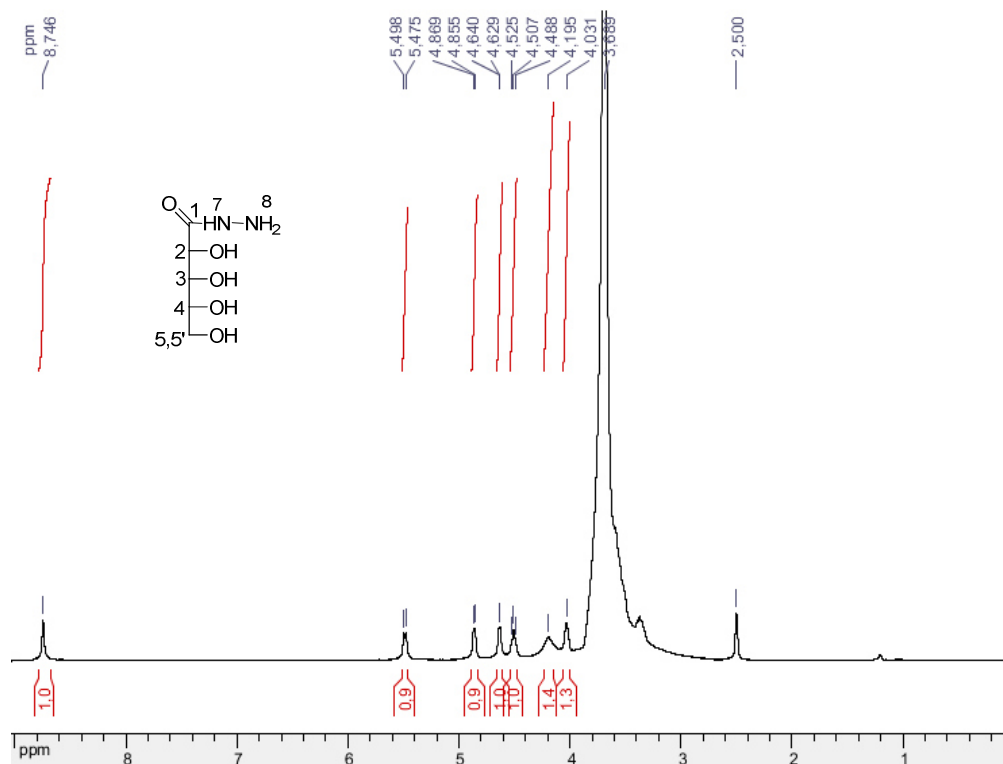


Figura 3.10. Espectro de RMN de ^1H da D-ribonoil-hidrazida (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Pelo espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.11) atribuiu-se os seguintes sinais: δ 171,7 referente a carbonila da hidrazida (C₁), δ 73,9, 72,4, 72,1 e 63,3 referentes aos carbonos C₂, C₃, C₄, C₅ do carboidrato respectivamente.

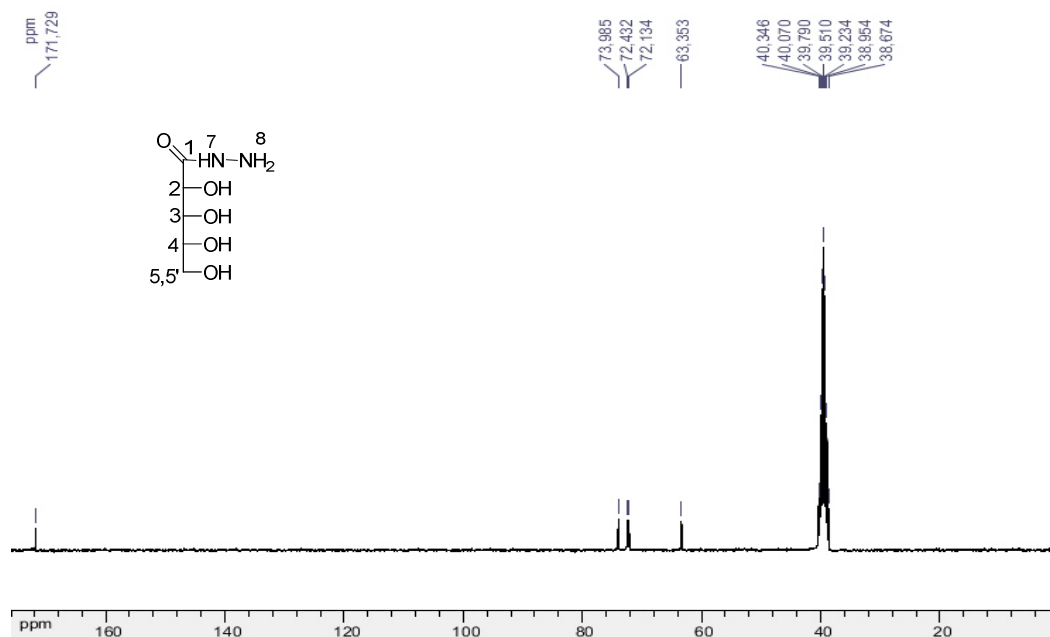


Figura 3.11. Espectro de RMN de ¹³C da D-ribozil-hidrazida (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

3.3.1.3. Caracterização da D-galactaroil-bis-hidrazida

Pelo espectro de RMN ¹H (Figura 3.12) da hidrazida derivada do ácido galactárico observamos basicamente três sinais de ressonância, o primeiro em δ 10,63 referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios vizinhos as carbonilas (H₇ e H_{7'}), e δ 4,36 e δ 3,89 referentes aos hidrogênios da porção carboidrato H₂, H₅ e H₃, H₄ respectivamente.

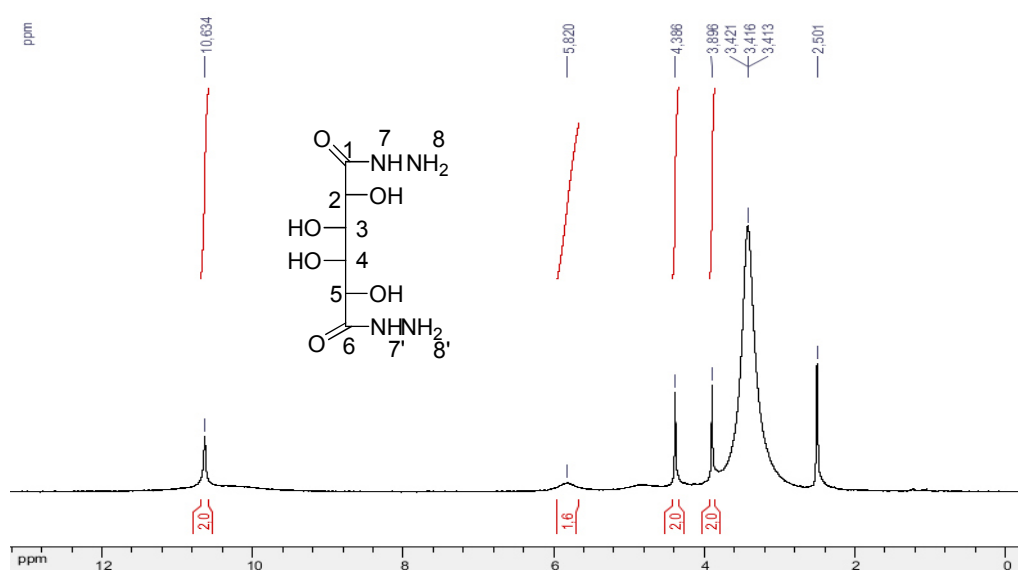


Figura 3.12. Espectro de RMN de ¹H da D-galactaroil bis-hidrazida (DMSO-*d*₆, 300 MHz).

Já o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.13) da hidrazida apresenta somente 2 sinais, o primeiro em δ 172,9 referente as carbonilas C_1 e C_6 , e o segundo sinal em δ 70,5 referente aos carbonos do carboidrato ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4$ e C_5).

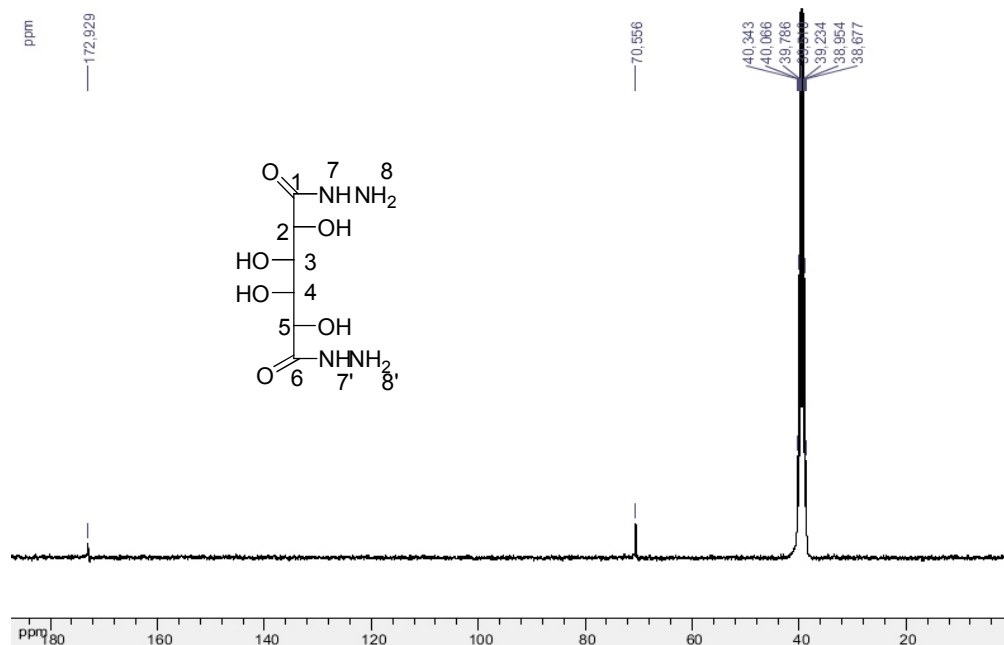
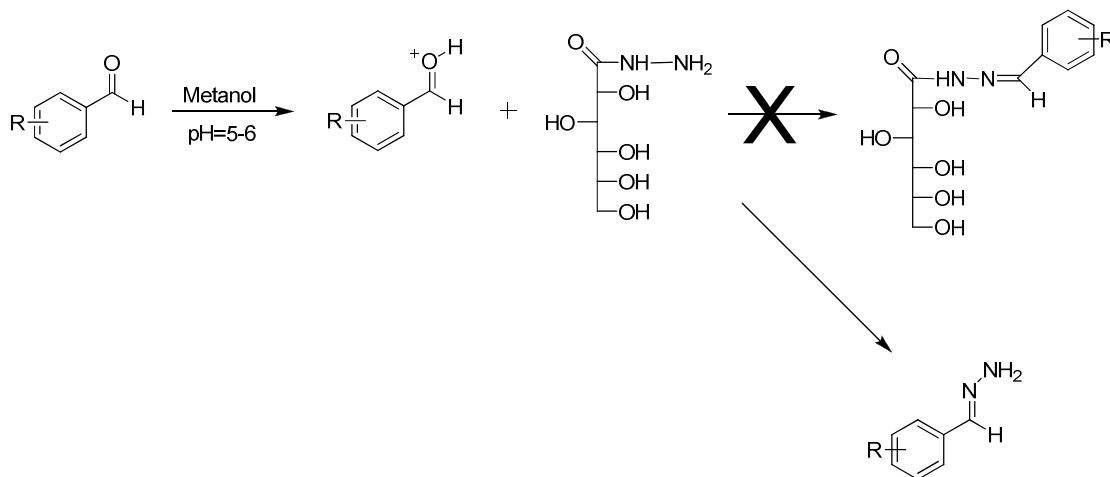


Figura 3.13. Espectro de RMN de ^{13}C da D-galactaroyl bis-hidrazida (DMSO- d_6 , 75 MHz).

De posse dos aldeídos comerciais aromáticos, esses foram submetidos a reações com as hidrazidas derivadas da D-glicono-1,5-lactona, D-ribono-1,4-lactona ou éster galactárico conforme planejado.

A primeira tentativa de formação das *N*-acilidrazonas, foi utilizando metanol como solvente e catálise ácida (pH= 5-6), metodologia já utilizada em nosso grupo de pesquisa para formação de hidrazonas aromáticas. Além disso, grande parte das reações de formação de hidrazonas relatadas na literatura utiliza esse tipo de catálise, visto que o ácido ativa a carbonila para reação de substituição. Os ácidos utilizados nas tentativas foram ácido sulfúrico, ácido acético e ácido *p*-toluenosulfônico.

Entretanto, nessas condições reacionais o produto obtido não era a *N*-acilidrazona desejada e sim, a hidrazona aromática (Esquema 3.7). Ou seja, ocorria metanólise da hidrazida com liberação de hidrazina no meio, que por sua vez reagia com o aldeído, levando a formação da respectiva hidrazona aromática.



Esquema 3.7. Primeira tentativa de síntese das acil-hidrazonas.

A formação das hidrazonas aromáticas foi evidenciada pelos espectros na região do infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C , além da faixa de fusão. Como exemplo, será apresentada aqui a análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para 4-(metoxibenzilideno)hidrazina.

Pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 3.14) observam-se sinais em: δ 8,63 referente ao hidrogênio imínico H_2 , dois dupletos ($J=9\text{ Hz}$) centrados em δ 7,80 e 7,04 referentes aos hidrogênios aromáticos H_4 , H_4' , H_5 e H_5' , além de um sinal em δ 3,18 referente aos hidrogênios metílicos H_7 .

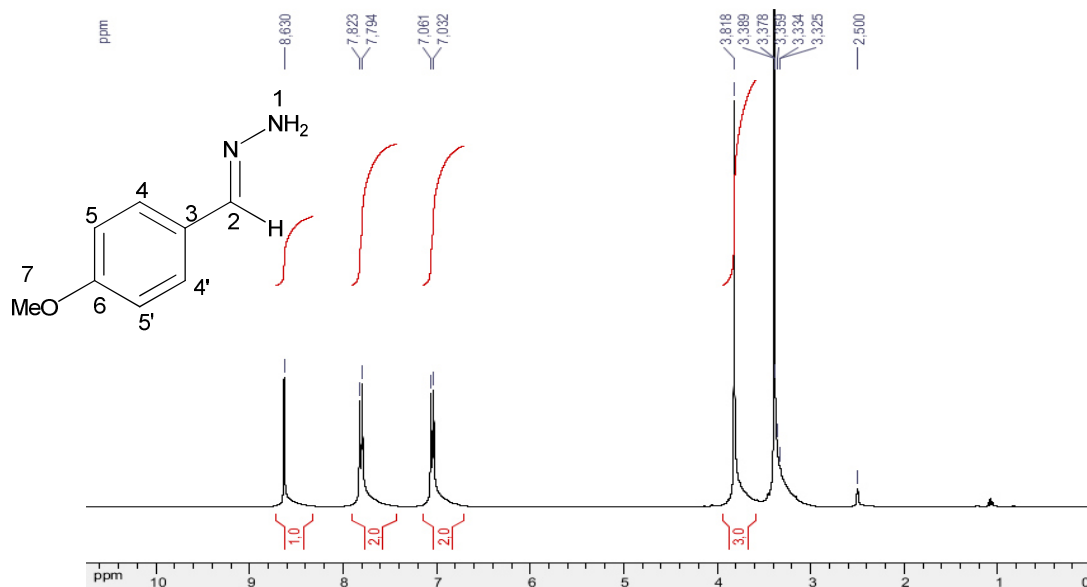


Figura 3.14. Espectro de RMN ^1H da 4-(metoxibenzilideno)hidrazina

($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

Pelo espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.15), observamos sinais em: δ 161,8 referente ao carbono C_6 , δ 160,5 referente ao carbono imínico C_2 , δ 129,9 e 130,1 referentes aos carbonos aromáticos C_4 e C_4' , δ 126,7 referente ao carbono não hidrogenado C_3 , δ 114,4 e 114,5 referentes aos carbonos C_5 e C_5' e por último, um sinal em 55,5 referente ao carbono metílico C_7 .

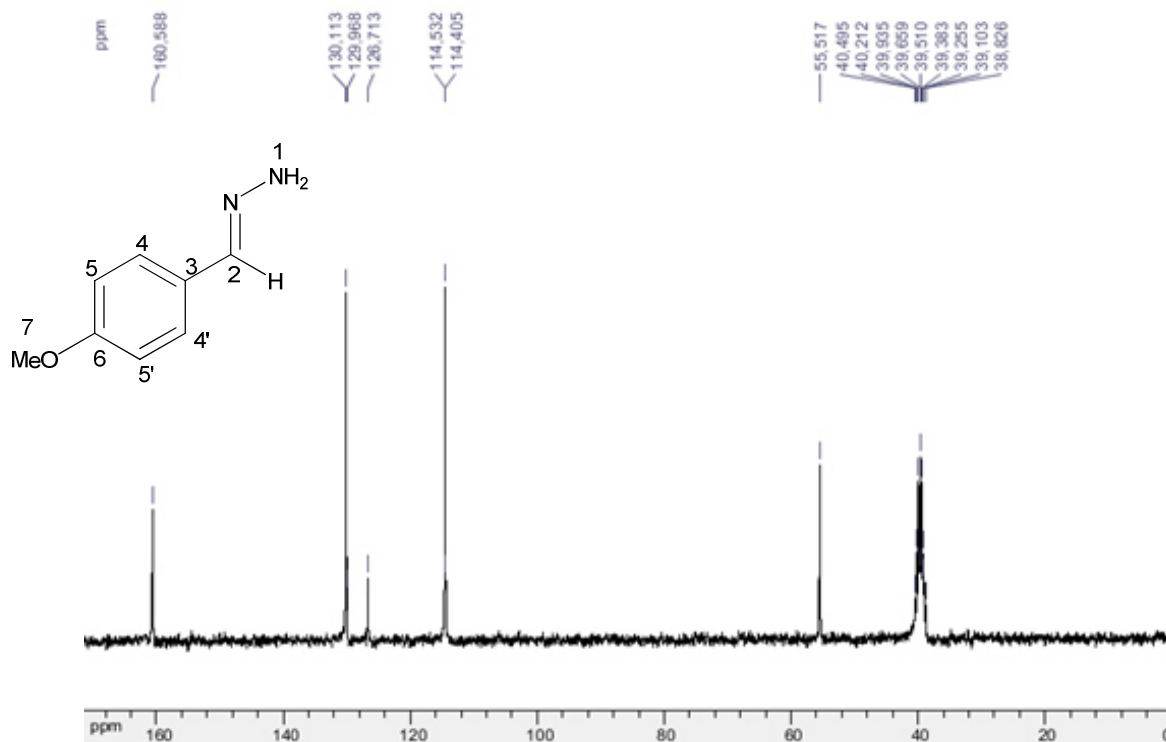
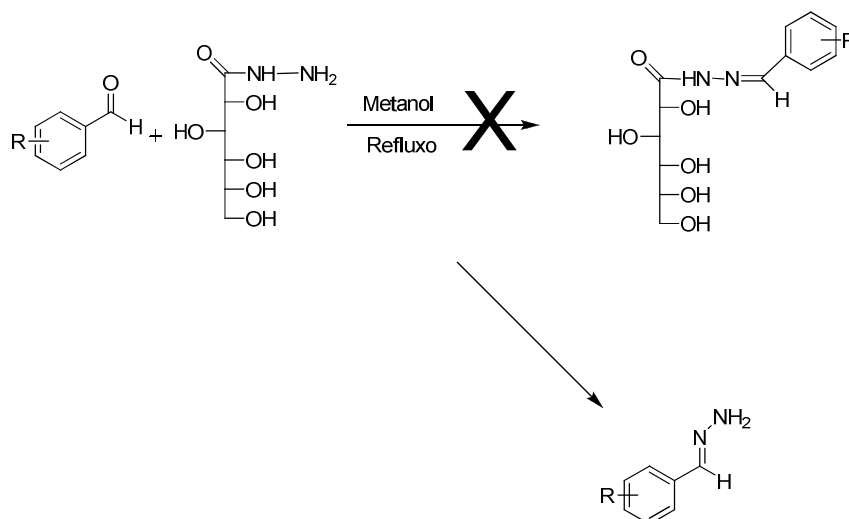


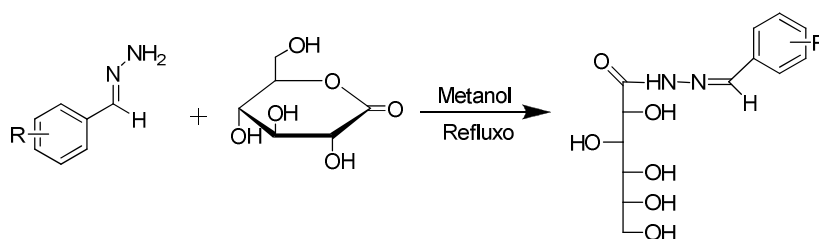
Figura 3.15. Espectro de RMN ^{13}C da 4-(metoxibenzilideno)hidrazina
(DMSO. d_6 , 75 MHz).

Devidos aos problemas associados a essa metodologia, a segunda tentativa de síntese foi realizada sem catálise ácida, apenas em presença de metanol sob refluxo, visto que a hidrazida não solubilizava a frio. Mesmo sem catálise ácida os produtos das reações eram as hidrazonas aromáticas.



Esquema 3.8. Tentativa de síntese das *N*-acilidrazonas sem catálise ácida.

Optou-se então por fazer a reação a partir das hidrazonas aromáticas, (Esquema 3.9) entretanto, os tempos reacionais foram longos e os rendimentos muito baixos, visto que a nucleofilicidade do NH_2 é comprometida pela ressonância com o anel (Figura 3.16).



Esquema 3.9. Síntese das *N*-acilidrazonas a partir das hidrazonas aromáticas.

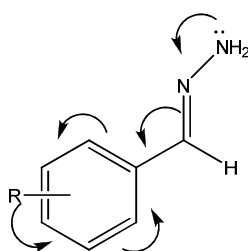
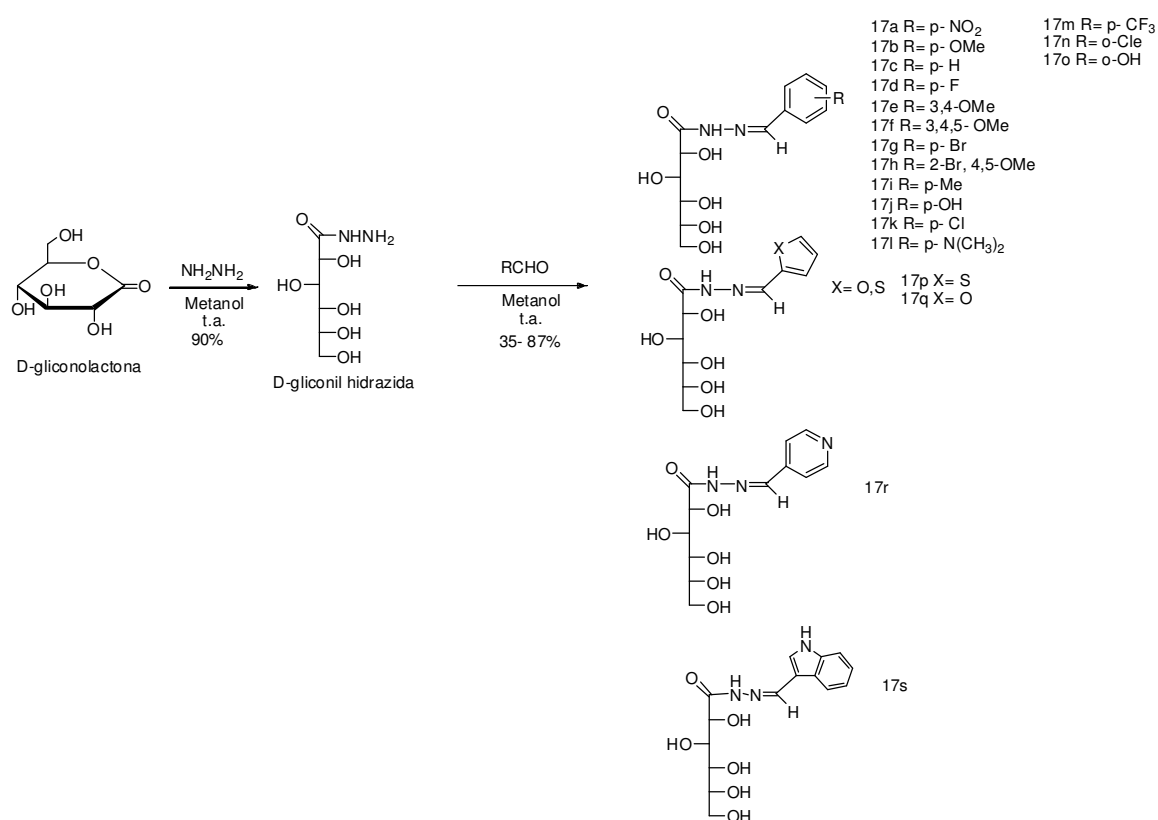


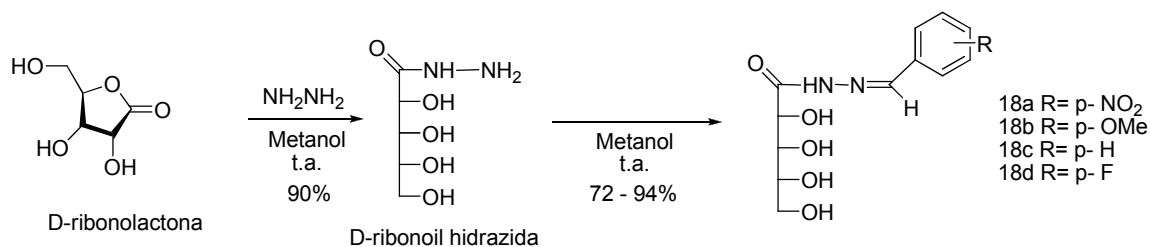
Figura 3.16. Ressonância na hidrazona aromática.

Utilizando a metodologia descrita por Ashry *et al.* (2007), a qual utilizava radiação de microondas e etanol para obtenção das hidrazonas, houve formação das hidrazonas desejadas, entretanto em baixos rendimentos e em tempos muito superiores aos descritos pelo autor.

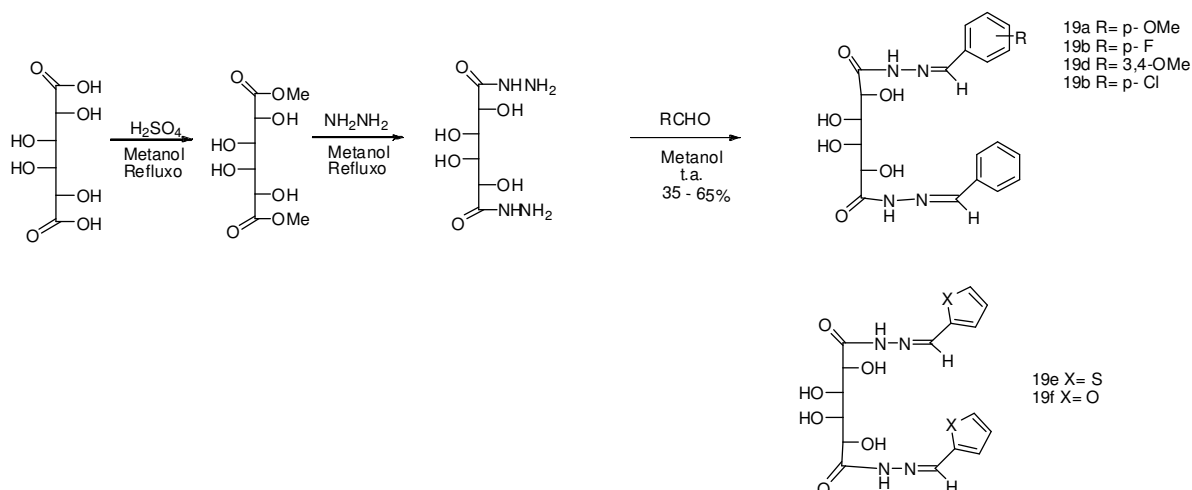
A metodologia adequada para a síntese desses compostos só foi alcançada, reagindo a hidrazida do carboidrato com os aldeídos a temperatura ambiente, utilizando como solvente o metanol, mesmo sem que houvesse total solubilização dos materiais de partida. Essa metodologia então foi utilizada para a síntese das *N*-acilidrazonas derivadas da *D*-glicono-1,5-lactona, *D*-ribono-1,5-lactona e éster galactárico, levando as *N*-acilidrazonas desejadas em rendimentos de moderados a satisfatórios. Substituintes retiradores de elétrons como NO₂, F, Br, Cl, aumentam a reatividade da carbonila para a reação, fazendo com que os rendimentos para esses derivados sejam maiores e os tempos de reação menores.



Esquema 3.10. Síntese das *N*-acilidrazonas derivadas da *D*-glicono-1,5-lactona.




Esquema 3.11. Síntese das *N*-acilidrazonas derivadas da *D*-ribono-1,4-lactona.




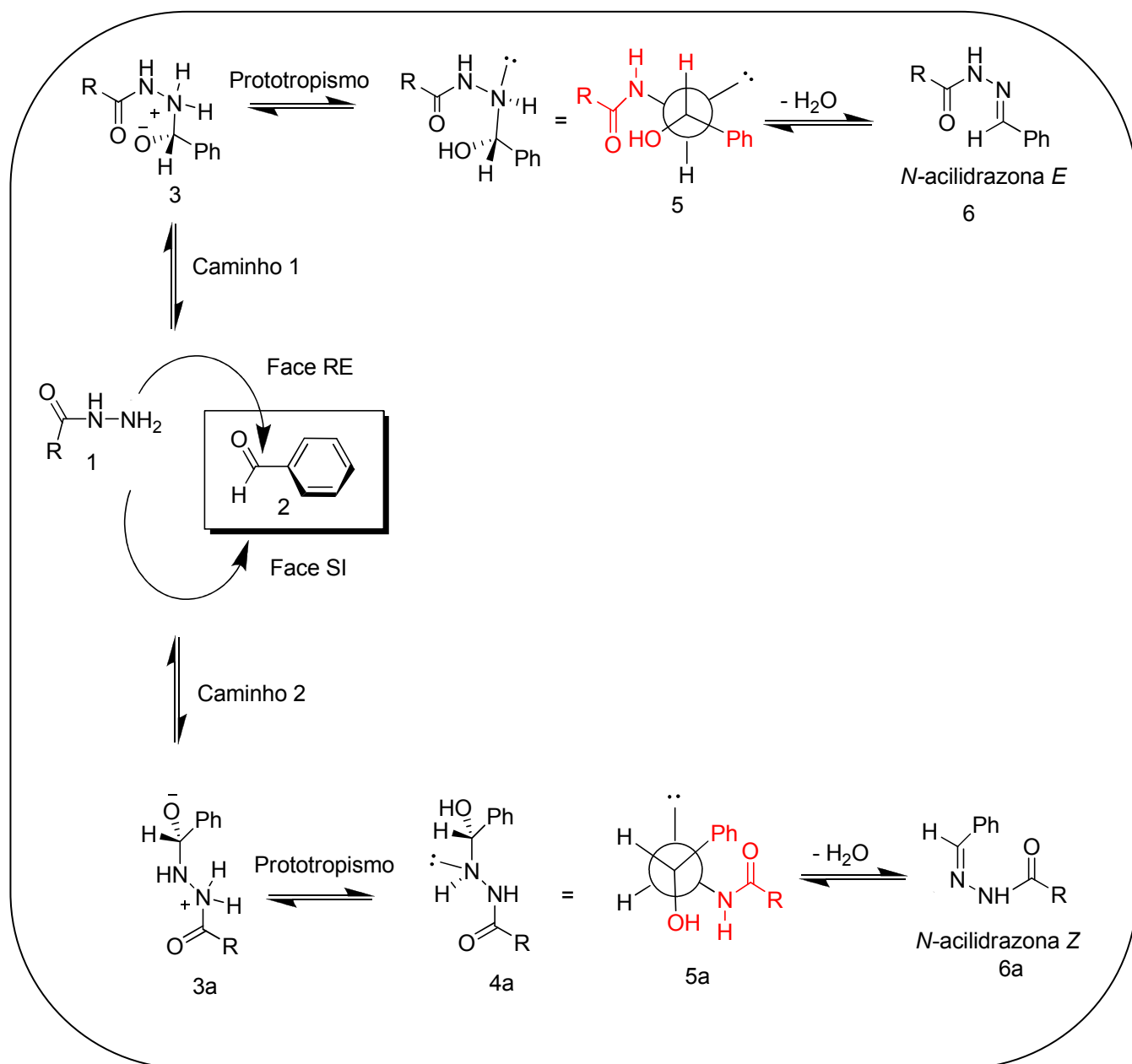
Esquema 3.12. Síntese das *N*-acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.

No mecanismo de obtenção das *N*-acilidrazonas, o ataque do par de elétrons da do nitrogênio da hidrazida à carbonila pode se dar pela face RE ou pela face SI (Esquema 3.12), formando num primeiro momento um par de enantiômeros (NOGUEIRA, 2007). Esse par de enantiômeros sofre eliminação de uma molécula de água para a formação dos isômeros geométricos **6** e **6a** (Esquema 3.13).

O isômero *E* (**6**) é formado preferencialmente a partir dos aldeídos, por ser o isômero termodinamicamente mais estável. A etapa estereosseletiva é a etapa de desidratação (Esquema 3.12), visto que o caminho que leva ao isômero *Z* apresenta

repulsões entre o grupo fenila e o grupo  volumoso (**5a**, caminho 2), fato não observado no caminho 1 que leva ao isômero *E* (**5**), visto que no intermediário **5** o

grupo fenila e o grupo  volumoso se encontram em posição antiperiplanar (NOGUEIRA, 2007). Apesar de não ser tão estável quanto o isômero *E*, observa-se a formação do isômero *Z* em praticamente todas as reações. Uma explicação para a formação de tal isômero menos estável pode estar relacionada ao intermediário **5a**, onde é possível uma interação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e o nitrogênio α carbonila, formando um anel de seis membros.



Esquema 3.13. Mecanismo geral para formação de *N*-acilidrazonas (Adaptado de Costa *et al.*, 2005)

A análise dos espectros de RMN ^1H , das *N*-acilidrazonas obtidas evidenciou a formação dos dois isômeros (*E/Z*) pela presença de sinais duplicados na região entre 10 e 11 ppm, referentes aos hidrogênios amídicos, e na região de 8 ppm referentes aos hidrogênios imínicos. Entretanto, o isômero *E*, mais estável termodinamicamente foi formado em proporções muito maiores que o isômero *Z*, sendo que em alguns espectros de RMN ^{13}C , e em alguns espectros de RMN ^1H , nem são observados os sinais referentes a esse isômero minoritário. Pelo RMN ^1H foram calculadas as razões diastereoisoméricas para as *N*-acilidrazonas, utilizando a

relação das integrais referentes aos hidrogênios amídicos do isômero *E* e do isômero *Z*.

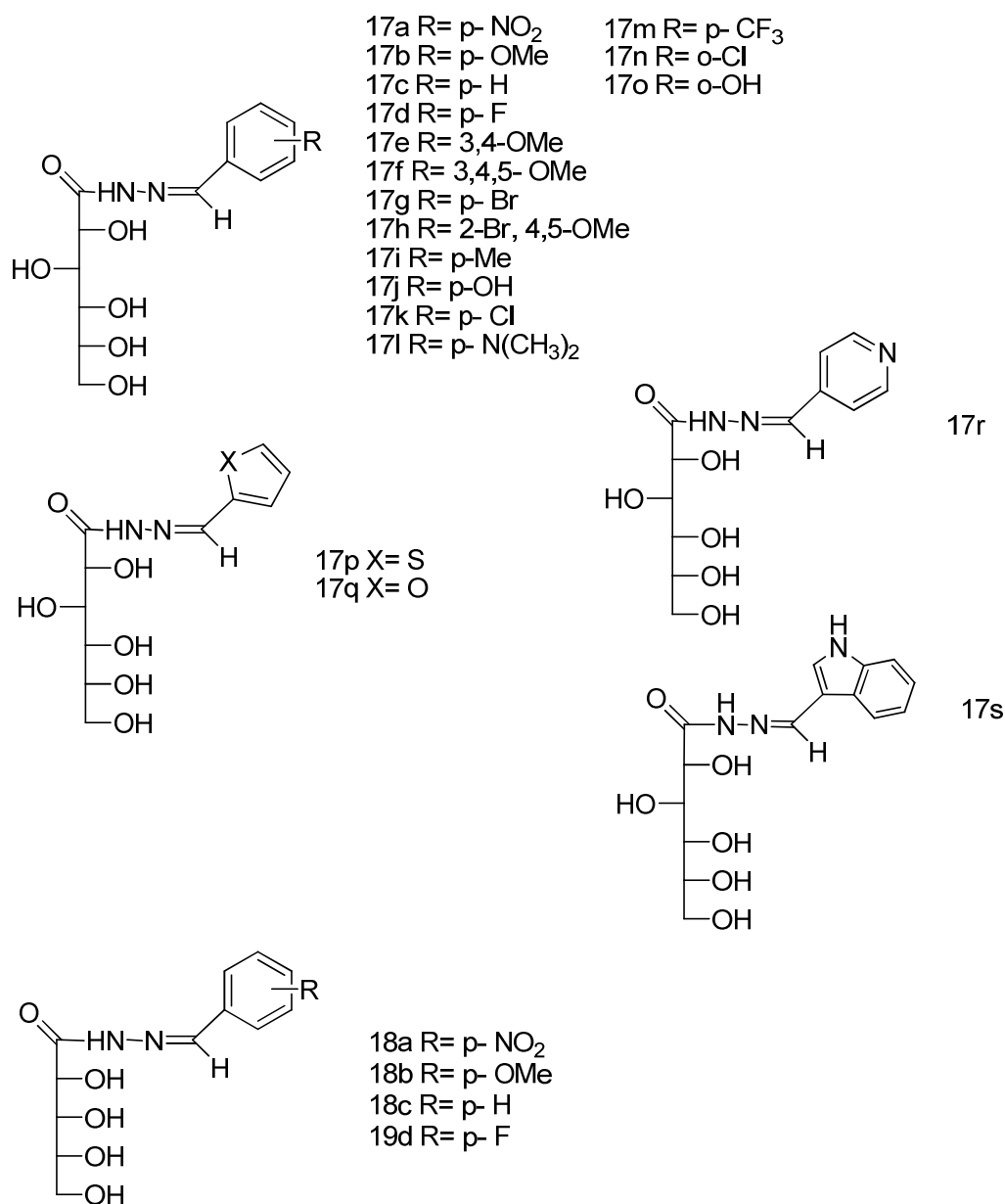


Figura 3.17. *N*-acilidrazonas derivadas da D-glicono-1,5-lactona e D-ribono-1,4-lactona.

Tabela 3.1. Razão diastereoisomérica (Rd) para as *N*-acilidrazonas derivadas a *D*-glicono-1,5-lactona e *D*-ribono-1,4- lactona.

Composto	Razão diastereoisomérica E/Z (Rd)
17a	8:1
17b	7:1
17c	Nd*
17d	8:1
17e	6:1
17f	9:2
17g	8:1
17h	Nd*
17i	8:1
17j	10:1
17k	9:1
17l	-
17m	10:1
17n	10:1
17o	Nd*
17p	9:1
17q	10:1
17r	9:1
17s	9:1
18a	Nd*
18b	10:1
18c	10:1
18d	8:1

*Nd foi possível determinar pelo espectro de RMN ¹H.

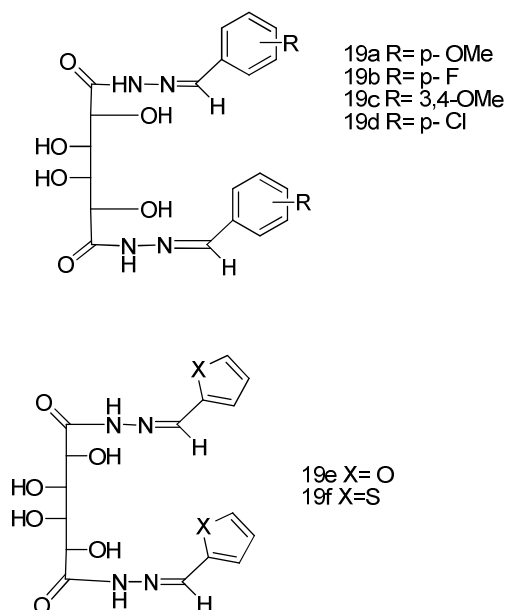


Figura 3.18. *N*-acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.

Tabela 3.2. Razão diastereoisomérica (Rd) para as *N*-acilidrazonas derivadas do ácido galactárico.

Composto	Razão diastereoisomérica E/Z (Rd)
19a	8:1
19b	20:2
19c	-
19d	17:2
19e	20:2
19f	20:1

Devido à similaridade estrutural das *N*-acilidrazonas obtidas serão apresentados os espectros no IV, RMN ^1H e ^{13}C para um composto da série, sendo descritos os sinais característicos do isômeros *E* mais estáveis.

3.3.2.1 Caracterização da D-gliconil-p-metoxibenzilideno hidrazida (17b)

No espectro na região do infravermelho do composto D-gliconil-p-metoxibenzilideno hidrazida (Composto **17b**, Figura 3.17) observou-se bandas de absorção em 3387 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações O-H e N-H em ligação de hidrogênio, bandas em 3018 e 2931 cm^{-1} correspondentes ao

estiramento das ligações C-H de aromáticos e alifáticos respectivamente, uma banda em 1640 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, banda em 1590 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N e uma banda em 1539 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O=C-N em interação com a banda de dobramento N-H, e banda em 1024 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-O (Figura 3.17).

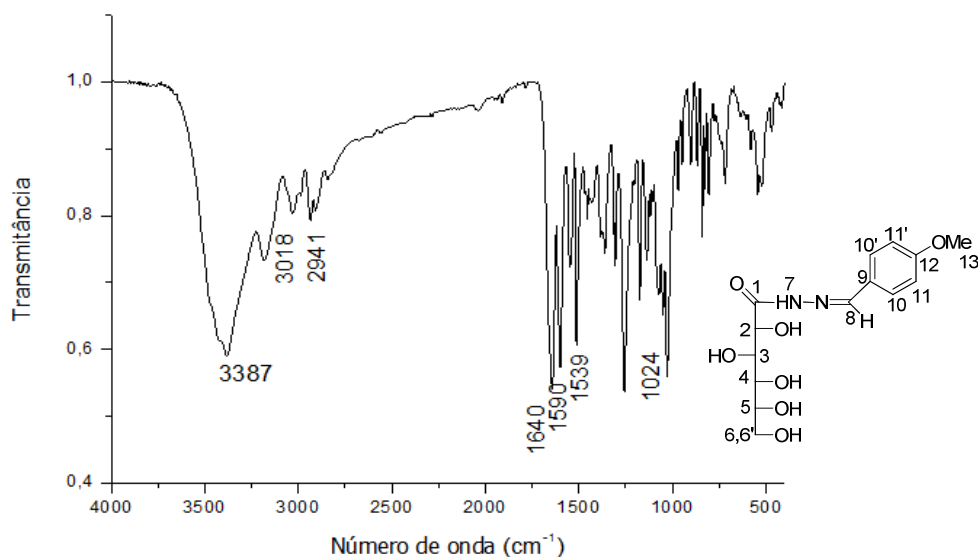


Figura 3.19. Espectro na região do infravermelho do composto D-gliconil-p-metoxibenilideno hidrazida (KBr 1%).

Pelo espectro de RMN ^1H desse mesmo composto (17b, Figura 3.18) é observado um sinal largo em δ 10,96 referente ao hidrogênio amídico H_7 um simpleto em δ 8,31 referente ao hidrogênio imínico H_8 , dois dupletos ($J=9\text{ Hz}$) em δ 7,60 e 6,98 característicos dos hidrogênios aromáticos H_{10} , $\text{H}_{10'}$ e H_{11} e $\text{H}_{11'}$ respectivamente, além de sinais na região de δ 4,62 a 3,97 referentes aos hidrogênios da porção carboidrato H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 e H_6' e os hidrogênios metílicos H_{13} .

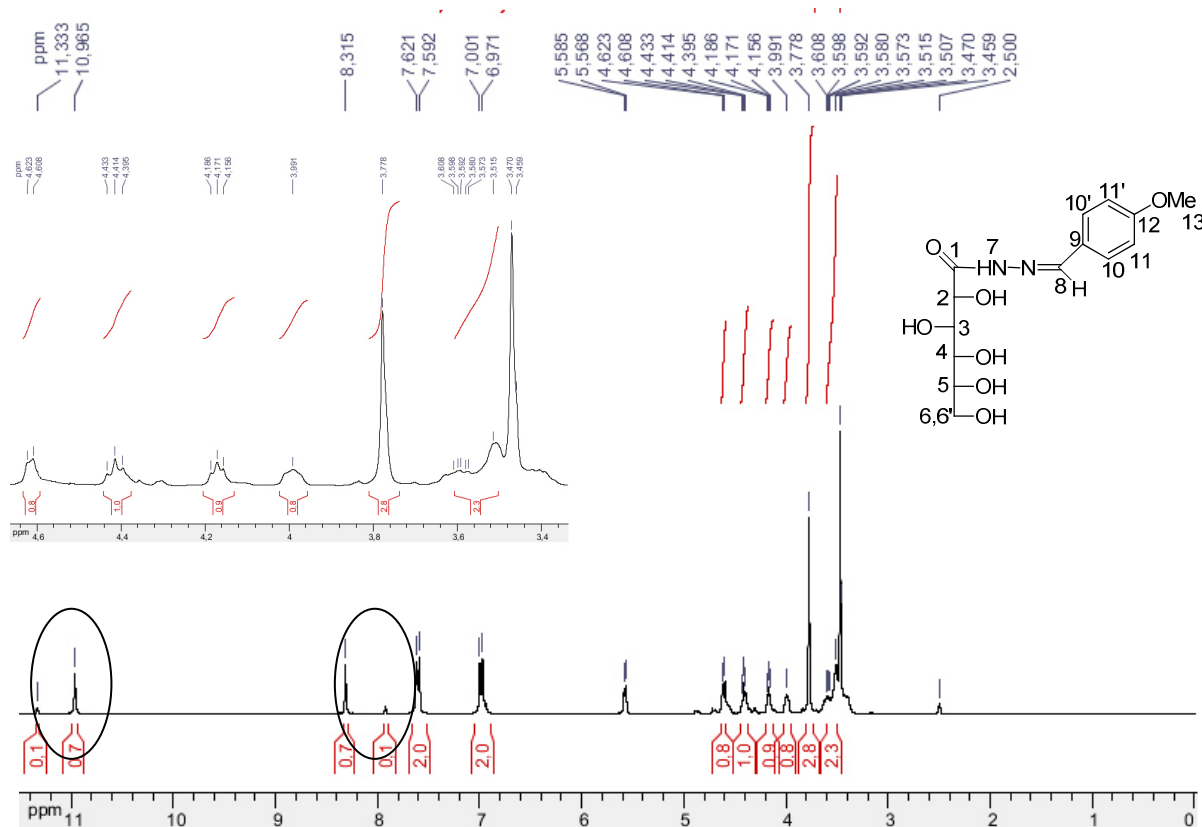


Figura 3.20. Espectro de RMN ^1H da *N*-acilidrazona *D*-gliconil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida ($\text{DMSO-}d_6$).

Pelo espectro de RMN ^{13}C do composto **17b** (Figura 3.19) são observados sinais em: δ 168,7 referente ao carbono carbonílico C_1 , δ 160,7 referente ao carbono ligado ao grupo metoxi C_{12} , δ 147,5 referente ao carbono imínico C_8 , sinais entre δ 128, 6 e 114,3 referentes aos carbonos aromáticos C_{10} , $\text{C}_{10'}$, C_9 , C_{11} e $\text{C}_{11'}$, além de sinais entre δ 73,59 e 63,3 referentes aos carbonos do carboidrato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , e C_6 e um sinal em δ 55,2 referente ao carbono metílico C_{13} .

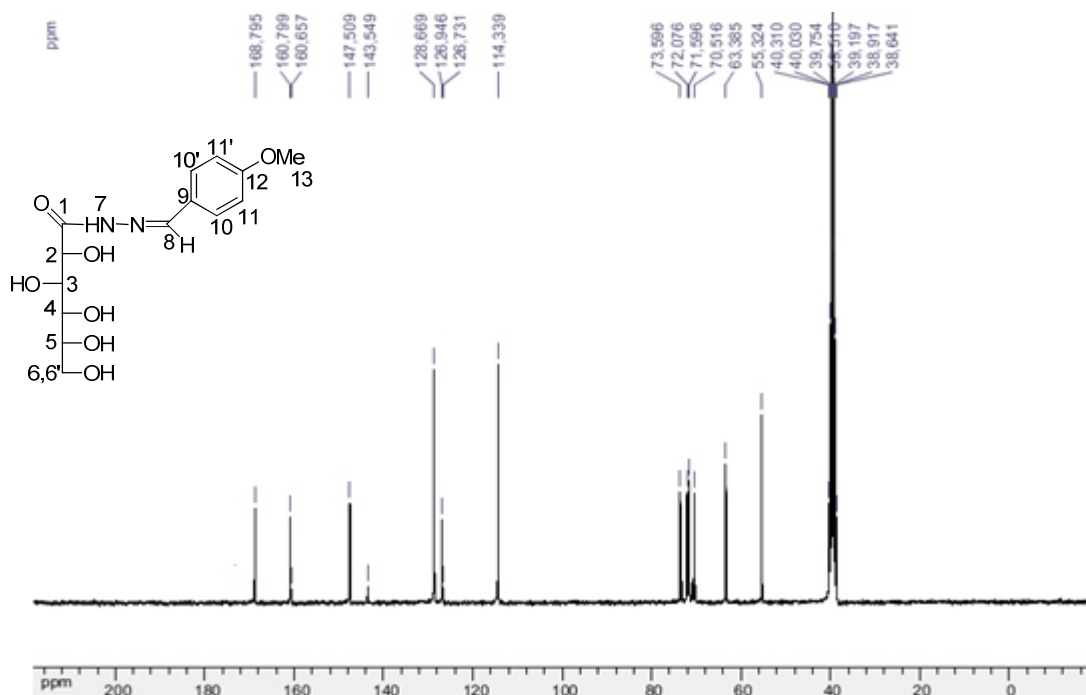


Figura 3.21. Espectro de RMN ^{13}C da *N*-acilidrazona *D*-gliconil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida ($\text{DMSO-}d_6$).

No espectro de massa de alta resolução (ESI(+)-MS, Figura 3.20) no modo positivo do composto **17b**, foi observado um pico correspondente a molécula protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ com $m/z = 329,1335$, em acordo com o valor calculado $m/z = 329,1343$.

BIANCA_BIA102 #45 RT: 1.22 AV: 1 NL: 6.76E6
T: FTMS + p ESI Full ms [50.00-500.00]

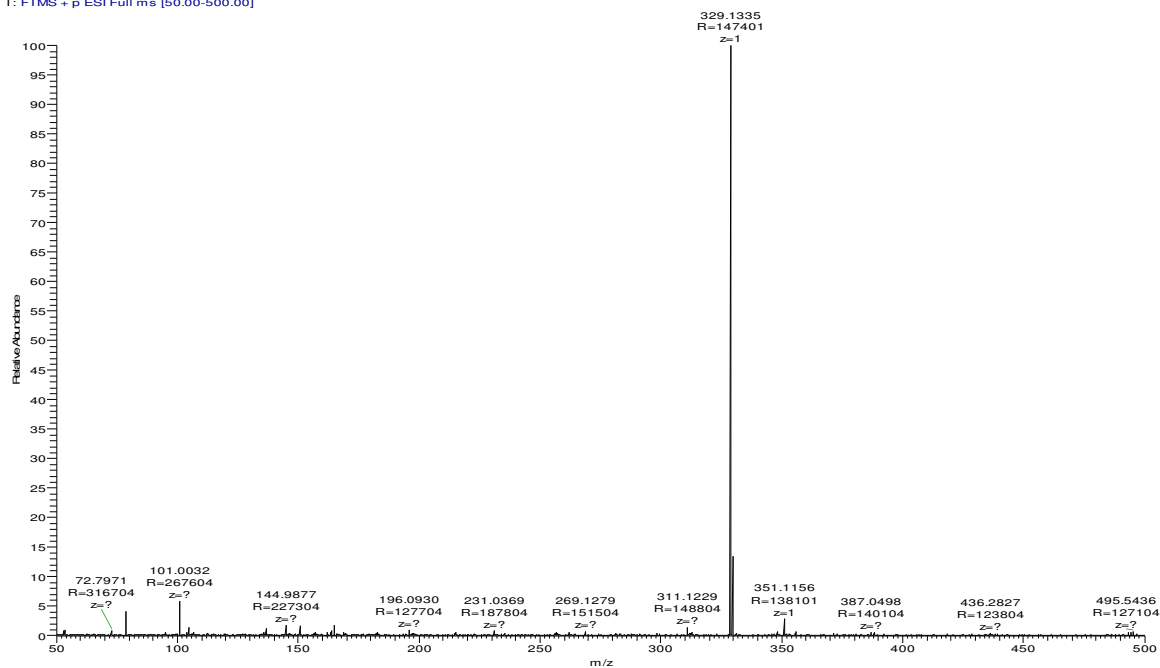


Figura 3.20. Espectro de massa de alta resolução ESI(+)-MS do composto **17b**.

3.3.2.2 Caracterização da D-ribooil-p-metoxibenzilideno hidrazida (18b)

No espectro na região do infravermelho do composto D-ribooil-p-metoxibenzilideno hidrazida (Composto **18b**, Figura 3.21) observou-se bandas de absorção em 3384 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações O-H e N-H em ligação de hidrogênio, bandas na região de 3016 e 2937 cm^{-1} correspondentes ao estiramento das ligações C-H de aromáticos e alifáticos respectivamente, uma banda em 1641 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, banda em 1602 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N, banda em 1516 cm^{-1} referente ao estiramento O=C-N em interação com a banda de dobramento N-H, e uma banda com absorção próxima de 1024 referente aos estiramentos da ligação C-O (Figura 3.20).

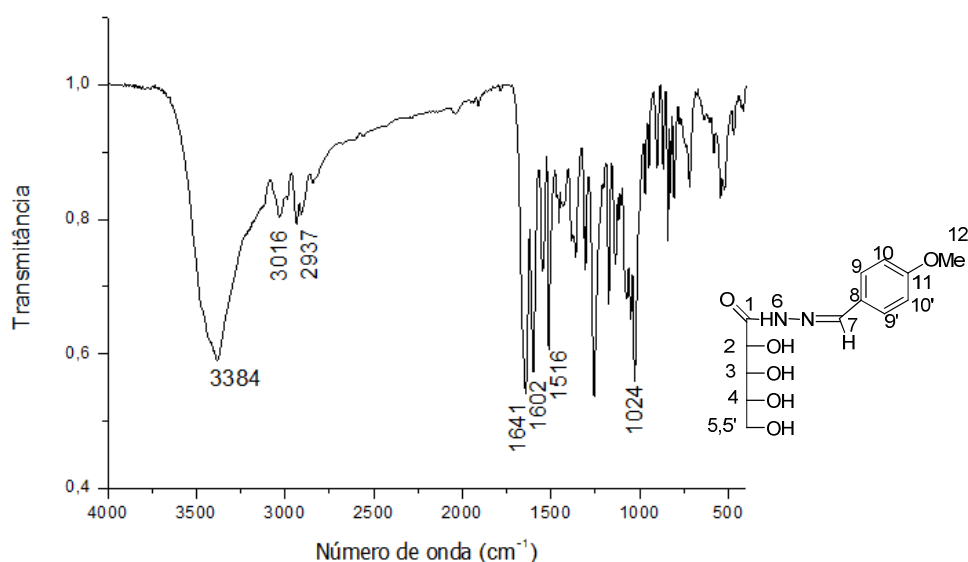


Figura 3.23. Espectro na região do infravermelho do composto D-ribooil-p-metoxibenzilideno hidrazida (KBr 1%).

Pelo espectro de RMN ^1H do composto (**18b**, Figura 3.22) é observado um sinal largo em $\delta 10,87$ referente ao hidrogênio amídico H_7 , um simpleto em $\delta 8,26$ referente ao hidrogênio imídico H_8 , dois dupletos ($J=9\text{ Hz}$) entre $\delta 7,60$ em $6,98$ característicos dos hidrogênios aromáticos H_{10} , $\text{H}_{10'}$, H_{11} e $\text{H}_{11'}$, além de sinais na região de $\delta 4,57$ a $3,44$ referentes aos hidrogênios da porção carboidrato H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_5' e aos hidrogênios metílicos H_{13} .

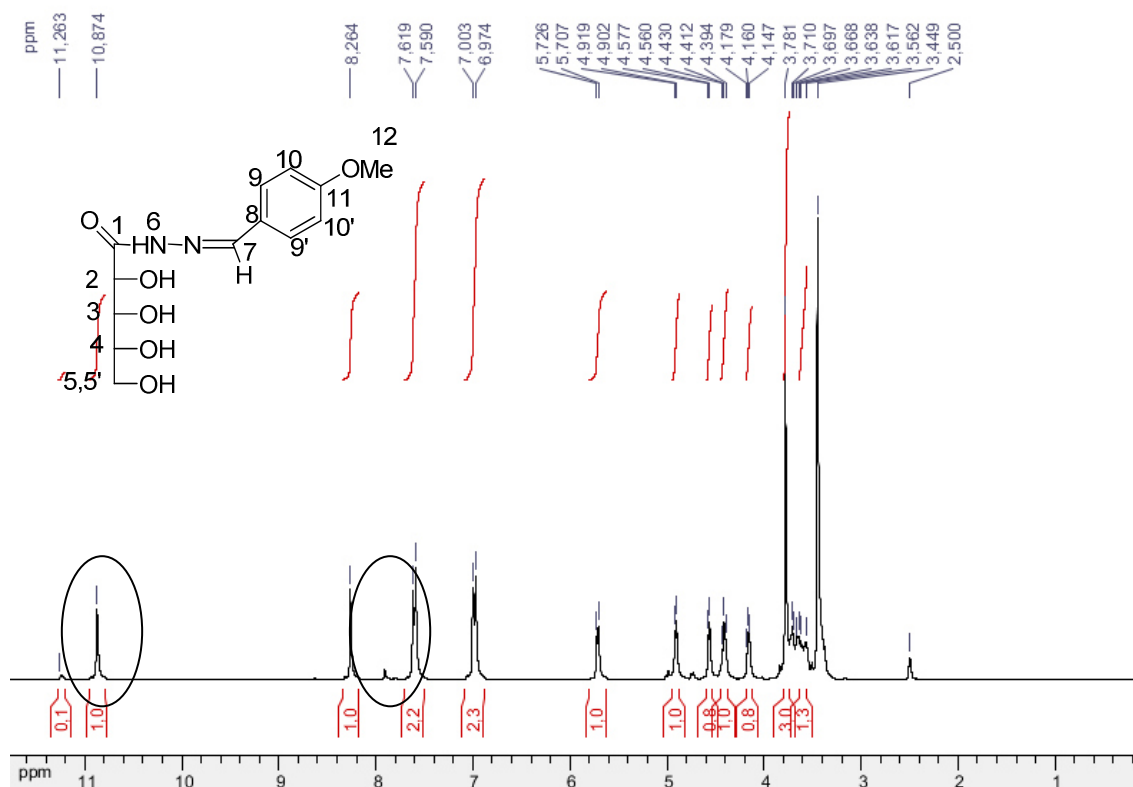


Figura 3.24. Espectro de RMN ^1H da *N*-acilidrazona *D*-ribonoil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Pelo espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.23) são observados sinais em: δ 168,6 referente ao carbono carbonílico C_1 , δ 160,7 referente ao carbono ligado ao grupo metoxi C_{11} , δ 146,9 referente ao carbono imídico C_7 , sinais entre δ 128,6 e 114,3 referentes aos carbonos aromáticos C_9 , $\text{C}_{9'}$, C_8 , C_{10} , e $\text{C}_{10'}$, além de sinais entre δ 73,9 e 63,1 referentes aos carbonos do carboidrato C_2 , C_3 , C_4 e C_5 , e um sinal em δ 55,3 referente ao carbono metílico C_{12} .

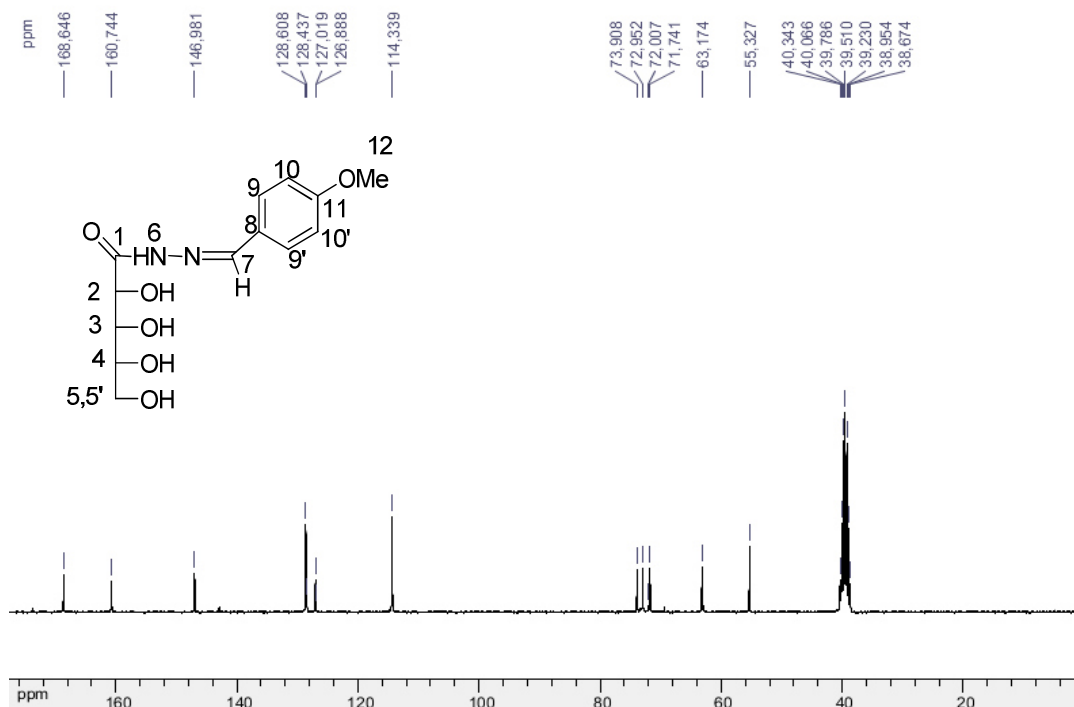


Figura 3.25. Espectro de RMN ^{13}C da *N*-acilidrazona *D*-ribooil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida (DMSO- d_6 , 75 MHz).

No espectro de massa de alta resolução (ESI(+)-MS, Figura 3.24) do composto **18b** foi observado um pico correspondente a molécula protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ com $m/z = 299,1230$, em acordo com o valor calculado $m/z = 299,1238$.

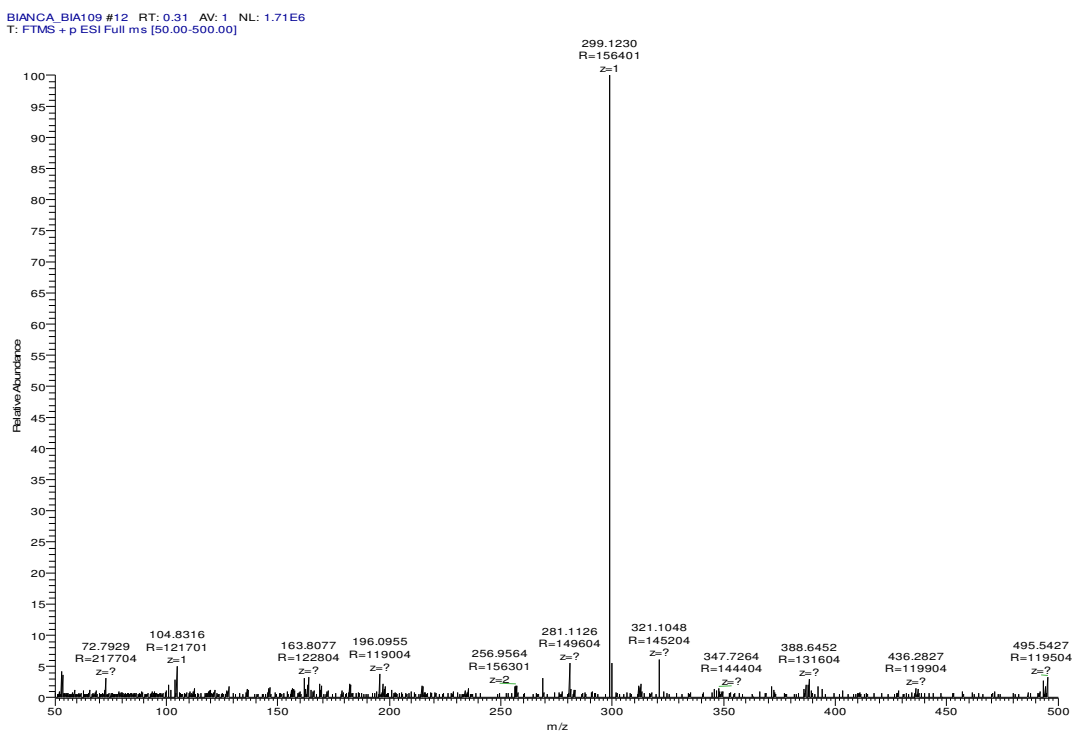


Figura 3.26. Espectro de massa de alta resolução ESI(+)-MS do composto **18b**.

3.3.2.3 Caracterização da D-galactaroil-bis(p-metoxibenzilideno)hidrazida (19a)

No espectro na região do infravermelho para o composto D-galactaroil-N¹,N⁶-bis(p-metoxibenzilideno)hidrazida (Composto **19a**, Figura 3.25) observou-se bandas de absorção em 3332 e 3273 cm⁻¹ referentes aos estiramentos das ligações O-H e N-H em ligação de hidrogênio, bandas na região de 3018 e 2925 cm⁻¹ correspondentes ao estiramento das ligações C-H de aromáticos e alifáticos respectivamente, uma banda em 1635 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O, banda em 1608 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=N, banda em 1507 cm⁻¹ referente ao estiramento O=C-N em interação com a banda de dobramento N-H, e uma banda em 1032 cm⁻¹ referente aos estiramentos da ligação C-O (Figura 3.23).

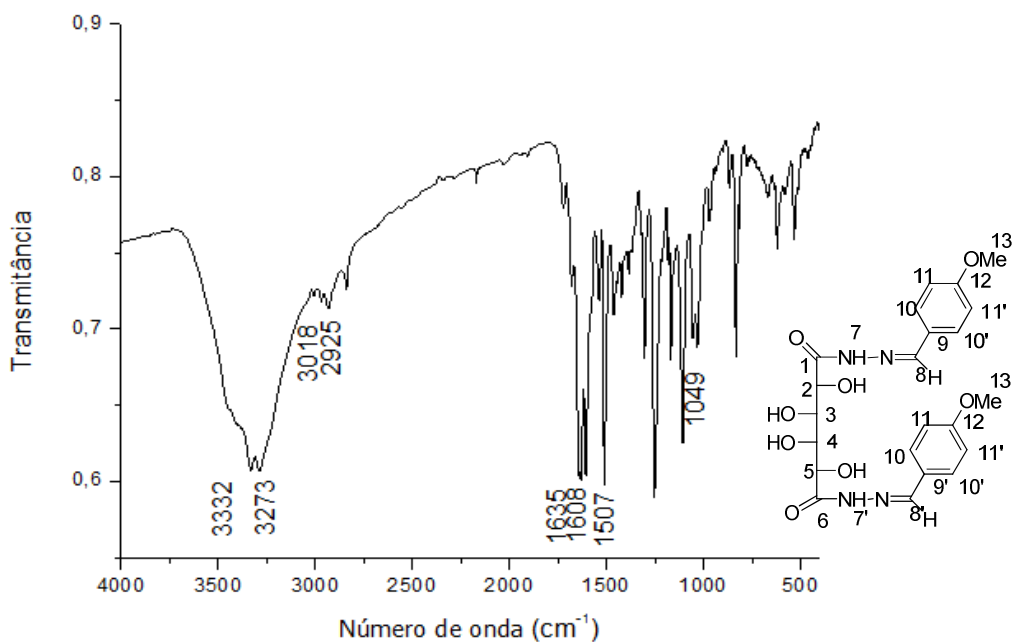


Figura 3.27. Espectro na região do infravermelho do composto D-galactaroil-bis(p-metoxibenzilideno) hidrazida (KBr 1%).

Pelo espectro de RMN ¹H do composto (Figura 3.26) é observado um sinal largo em δ 10,90, referente aos hidrogênios amídicos H₇, um simpleto em δ 8,63 referente ao hidrogênio imídico H₈, dois dupletos ($J=9$ Hz) em δ 7,81 e δ 7,05 característicos dos hidrogênios aromáticos H₁₀, H_{10'}, H₁₁ e H_{11'}, além de sinais na região de δ 4,68 a 3,82 referentes aos hidrogênios da porção carboidrato H₂, H₃, H₄, H₅ e aos hidrogênios metílicos H₁₃.

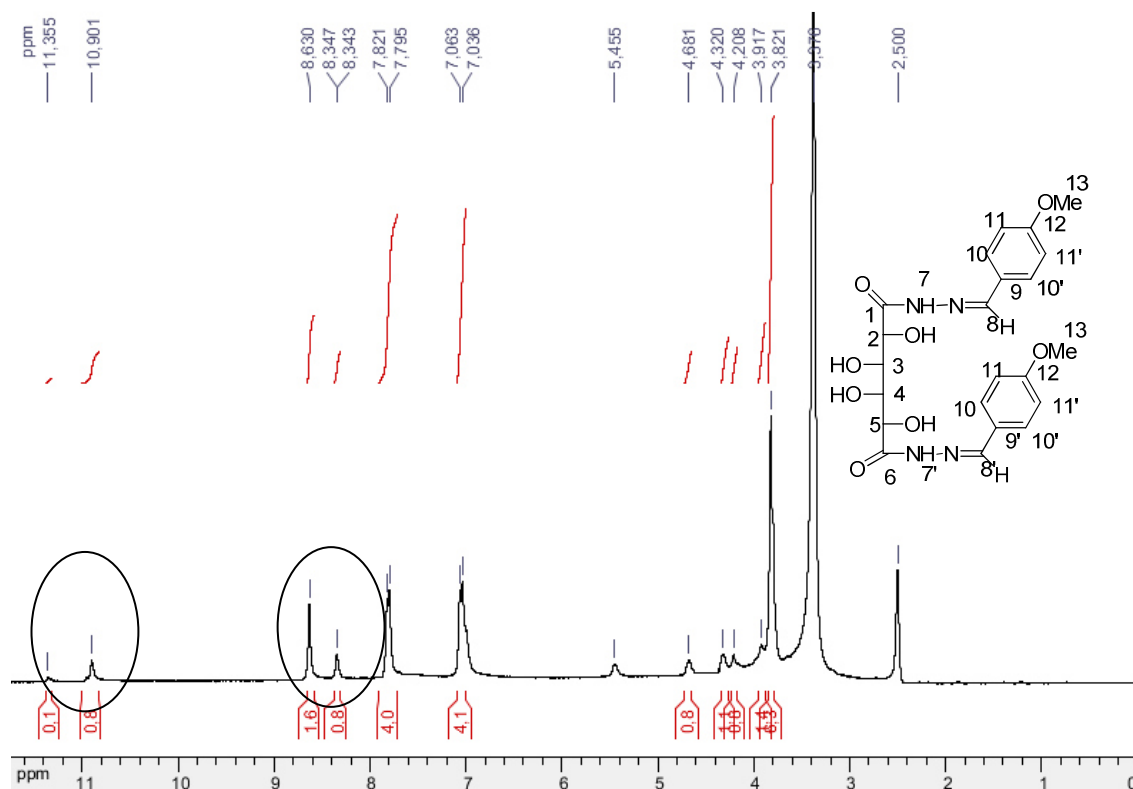


Figura 3.28. Espectro de RMN ^1H da *N*-acilidrazona *D*-galactaroil-bis(*p*-metoxibenzilideno) hidrazida (DMSO- d_6 , 300 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.27), são observados sinais em: δ 169,7 referentes aos carbonos carbonílicos C_1 e C_6 , δ 161,6 e 160,5 referentes aos carbonos ligados aos grupos metoxi C_{12} e $\text{C}_{12'}$, δ 147,1 referente ao carbono imídico C_7 , sinais entre δ 129,9 e 114,3 referentes aos carbonos aromáticos C_{10} , $\text{C}_{10'}$, C_9 , C_{11} , e $\text{C}_{11'}$, além de sinal entre δ 70,8 referente aos carbonos do carboidrato C_2 , C_3 , C_4 e C_5 , e sinais em δ 55,4 e δ 55,2 referente aos carbonos metílicos C_{13} e $\text{C}_{13'}$.

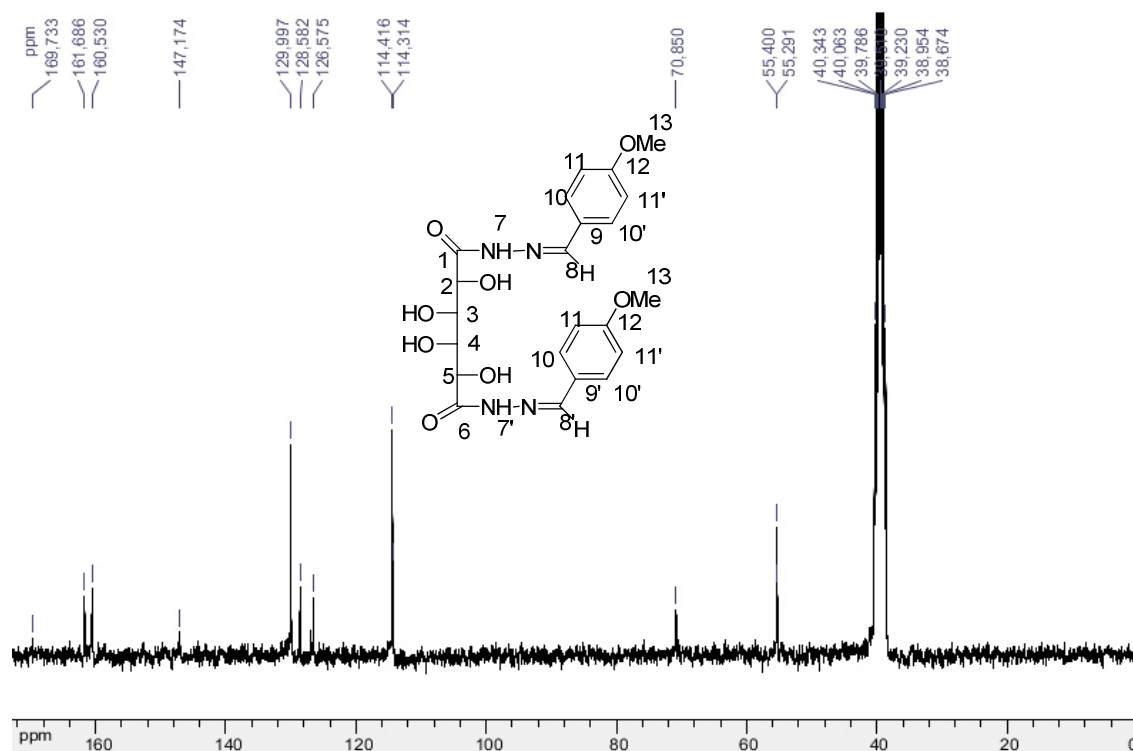


Figura 3.29. Espectro de RMN ¹³C da *N*-acilidrazona *D*-galactaróil-bis(*p*-metoxibenzilideno) hidrazida (DMSO-*d*₆, 75 MHz).

Mais 10 *N*-acilidrazonas derivadas do ácido galactárico foram sintetizadas, entretanto, devido a baixa solubilidade nos solventes deuterados disponíveis, elas não puderam ser caracterizadas por RMN em solução, mas foram enviadas para massas e serão enviadas para fazer RMN de sólido.

Várias foram as tentativas de separação desses diastereoisômeros, sendo elas: recristalizações sucessivas, colunas cromatográficas e CCD preparativas utilizando diferentes solventes e misturas de solventes em proporções diferentes, entretanto todas sem sucesso.

Somente após a reação de peracetilação utilizando Ac₂O/PI a temperatura ambiente, foi possível a separação de alguns diastereoisômeros por placa preparativa utilizando como eluente uma mistura de (CH₂Cl₂:MeOH 7:3 v/v). Somente o isômero *E* pôde ser recuperado na sua forma pura.

Devido a similaridade estrutural dos compostos será feita a discussão apenas para o derivado peracetilado do composto 17b (*D*-gliconil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida).

3.3.2.1 Caracterização da (*E*)-2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-gliconil-p-metoxibenzilideno hidrazida.

A análise do espectro de RMN ^1H (Figura 3.28) permite atribuir os seguintes sinais de ressonância: um simpleto em δ 8,33 referente ao hidrogênio imínico H_8 , dois dupletos ($J=9$ Hz) entre δ 7,75 e δ 6,95 característicos dos hidrogênios aromáticos H_{10} , $\text{H}_{10'}$, H_{11} e $\text{H}_{11'}$, sinais na região de δ 5,98 a 4,25 referentes aos hidrogênios da porção carboidrato H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 e $\text{H}_{6'}$, um simpleto em δ 3,87 referente aos hidrogênios metílicos H_{13} , simpletos entre δ 2,45 e δ 1,97 referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila.

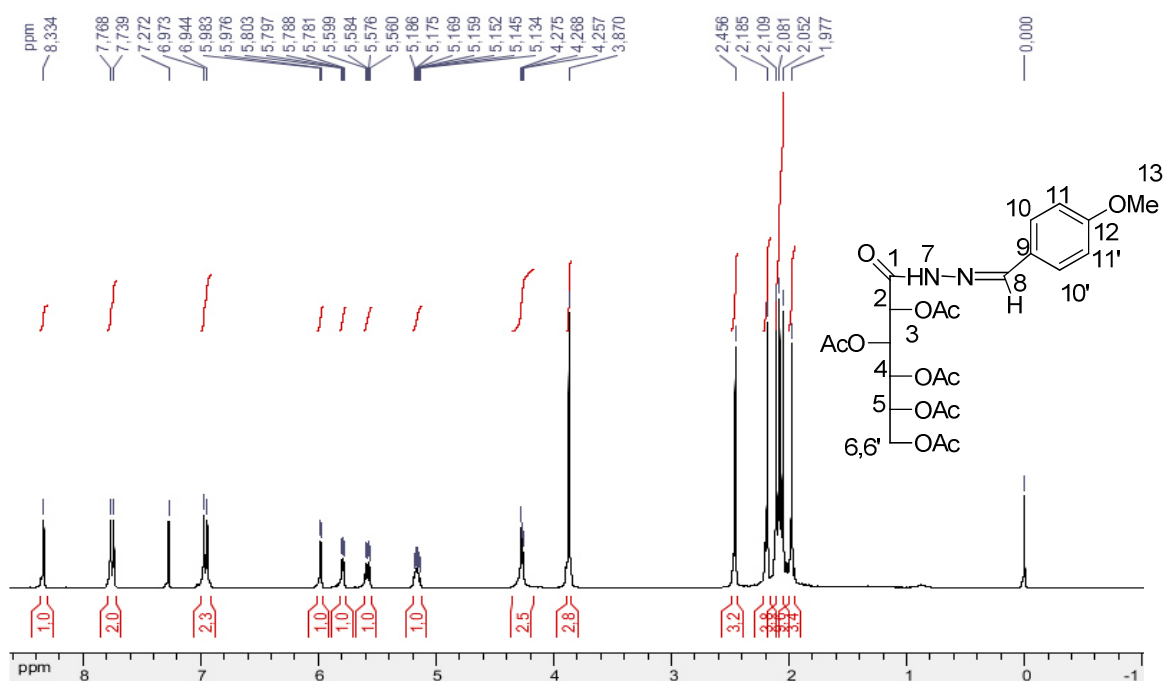


Figura 3.30. Espectro de RMN ^1H da *N*-acilidrazona peracetilada D-gliconil-p-metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3 , 300 MHz).

Pelo espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.29), são observados sinais entre: δ 171,5 e δ 166,9 referentes aos carbonos carbonílicos C_1 e dos grupos acetila, δ 166,7 referente ao carbono ligado ao grupo metoxi C_{11} , δ 163,2 referente ao carbono imídico C_8 , sinais entre δ 130,7 e 114,5 referentes aos carbonos aromáticos C_{10} , $\text{C}_{10'}$, C_9 , C_{11} , e $\text{C}_{11'}$, além de sinais entre δ 73,3 e δ 61,7 referentes aos carbonos do carboidrato C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , um sinal em δ 55,6 referente ao carbono metílico

C₁₃, e sinais entre δ 26,1 e δ 20,5 referentes aos carbonos metílicos dos grupos acetila.

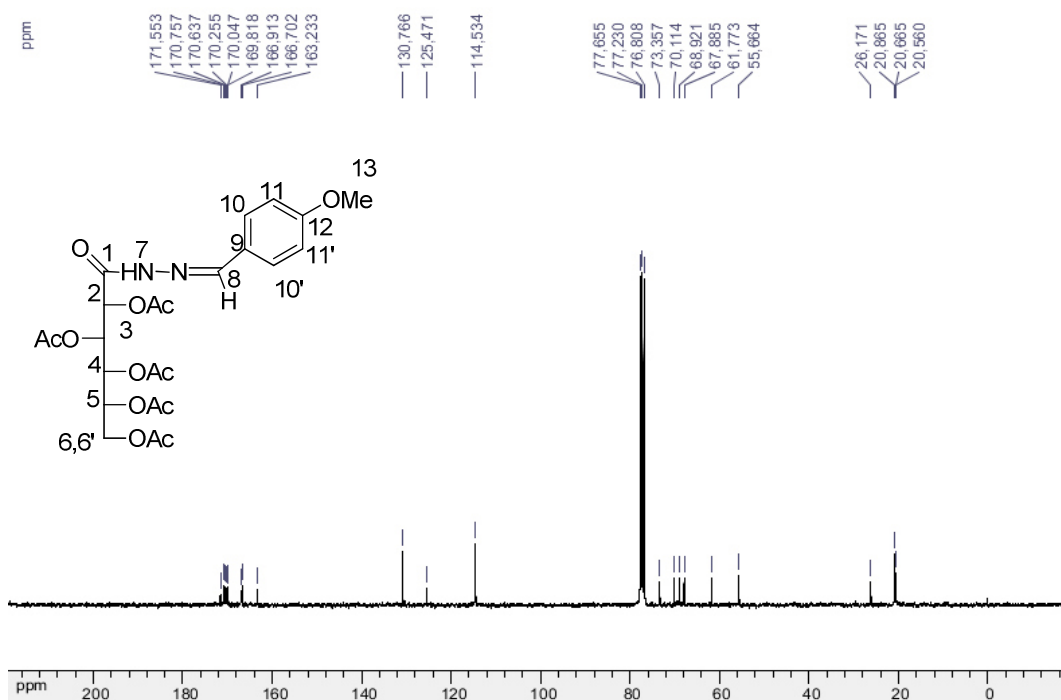


Figura 3.31. Espectro de RMN ¹³C da *N*-acilidrazona peracetilada *D*-gliconil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida (CDCl₃, 75 MHz).

Apesar de estudos anteriores mostrarem que o hidrogênio ligado ao N-H é mais blindado, e o hidrogênio imínico mais desblindado para o isômero *E* (MIGUEL, 2012), para confirmar a atribuição fez-se então o espectro de mapa de contornos NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) para o derivado **17b**, depois de per acetilado e purificado por placa preparativa.

Espera-se, que pelo espectro NOESY algumas manchas de correlação possam identificar a configuração *E* ou *Z* (Figura 3.30) da ligação imínica do composto. Visto que esta técnica permite estabelecer correlações entre hidrogênios espacialmente próximos, porém distantes escalarmente. Foi verificado, portanto, pelo espectro NOESY (Figura 3.31, Figura 3.32), sinal de correlação entre o hidrogênio imínico H₈ com o hidrogênio H₁₀, inferindo a configuração *E*. Cabe ressaltar que essa última correlação não é possível para o isômero *Z*. Outra correlação que estaria presente para o isômero *E* seria a correlação do H₈ com o NH, correlação não presente no isômero *Z*, entretanto o sinal do NH não apareceu no solvente deuterado utilizado.

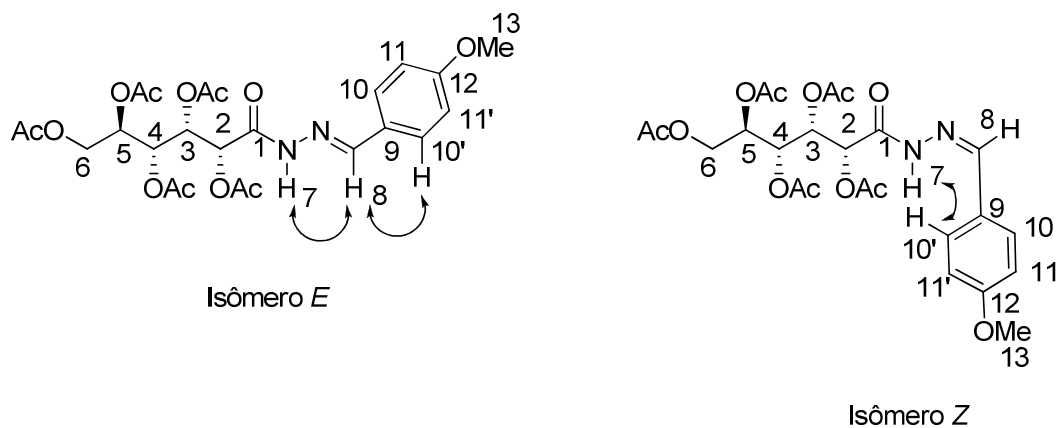


Figura 3.32. Possíveis isômeros formados para a síntese dos derivados *N*-acilidrazonas e correlações entre hidrogênios no espectro NOESY.

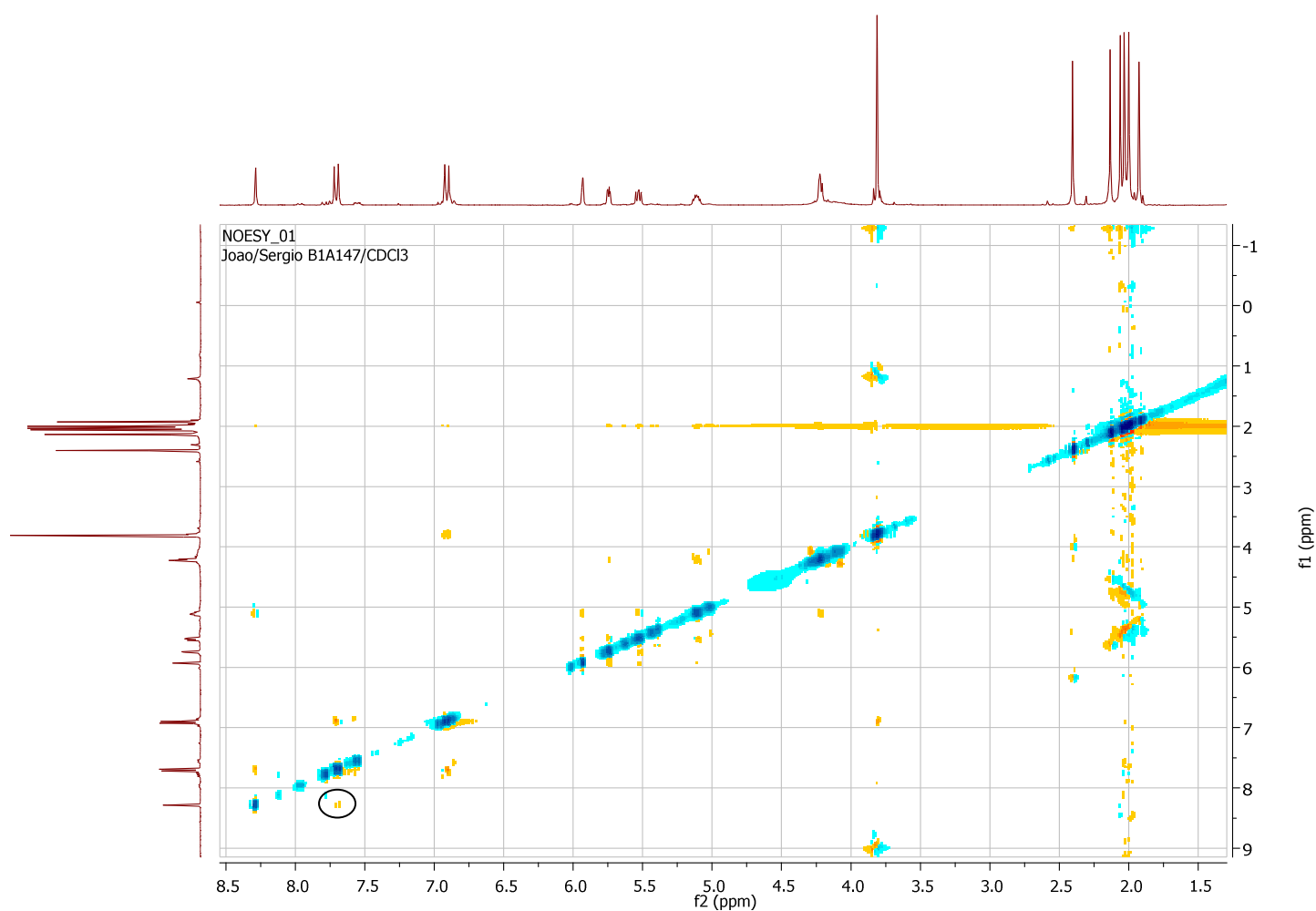


Figura 3.33. Espectro NOESY ($^1\text{H}, ^1\text{H}$) da *N*-acilidrazona peracetilada *D*-gliconil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3 , 300MHz).

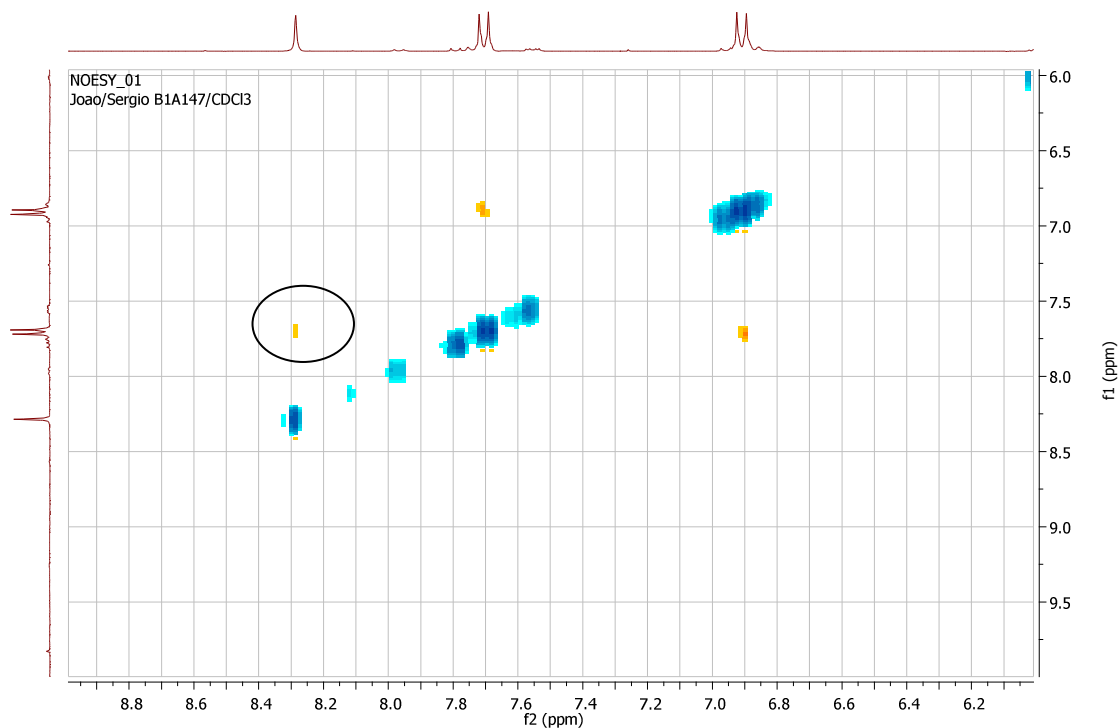


Figura 3.34. Expansão do espectro NOESY (^1H , ^1H) da *N*-acilidrazona peracetilada *D*-gliconil-*p*-metoxibenzilideno hidrazida (CDCl_3 , 300MHz).

Entretanto, era objetivo sintetizar oxadiazóis a partir dessas *N*-acilirazonas, uma vez que quando ocorresse a ciclização não haveria mais problemas diastereoisoméricos, já que formas isoméricas reagiriam para formação do mesmo composto (Figura 3.33), assim não fazia sentido insistir na separação dos diastereoisômeros.

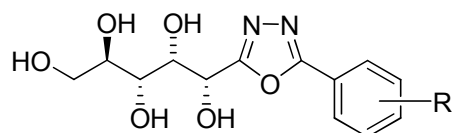


Figura 3.33. 1,3,4-Oxadiazóis derivados da *D*-glicono-1,5-lactona.

3.3.3. Tentativa de síntese de 1,3,4-oxadiazóis derivados de carboidratos

Uma vez sintetizados as *N*-acilidrazonas, as mesmas foram submetidas à tentativas de ciclização para a síntese dos derivados oxadiazólicos.

Como visto anteriormente, são várias as metodologias de síntese empregadas nas reações de ciclização de *N*-acilidrazonas com formação de oxadiazóis. Entretanto, a literatura utiliza exaustivamente essas metodologias de ciclização para síntese de *N*-acilidrazonas aromáticas. Não foi descrito na literatura, síntese de oxadiazóis derivados de *N*-acilidrazonas com unidades carboidrato, assim as tentativas foram realizadas utilizando as mesmas condições descritas na ciclização de *N*-acilidrazonas aromáticas.

Na tabela 3.3 são apresentadas as metodologias reacionais utilizadas na tentativa de síntese dos oxadiazóis. Entretanto, nenhuma mostrou-se eficaz na síntese dos oxadiazóis desejados.

As tentativas foram realizadas com a *N*-acilidrazonas desprotegidas e com as mesmas per acetiladas (17b e 17 peracetilada), uma vez que os reagentes utilizados são oxidantes fortes e poderiam promover oxidação na porção carboidrato. Mesmo com as *N*-acilidrazonas per acetiladas o produto desejado não foi obtido nas condições utilizadas.

Tabela 3.3. Metodologias de síntese empregadas na tentativa de ciclização das *N*-acilidrazonas para formação dos 1,3,4-oxadiazóis.

Entrada	Solvente	Reagente	Composto	Temperatura
1	CH ₃ CN	Cu(ClO ₄) ₂	17b	82°C
2	CH ₃ CN	Cu(ClO ₄) ₂	17b (peracetilado)	82°C
3	Acetona	KMnO ₄	17	t.a
4	Acetona	KMnO ₄	17b (peracetilado)	t.a
5	CH ₂ Cl ₂	DMP	17b (peracetilado)	t.a.
6	DMF	DMP	17b (peracetilado)	t.a.
7	-	BTI	17b	t.a.
8	-	BTI	17b (peracetilado)	t.a.
9	CH ₂ Cl ₂	BTI	17b	t.a.

10	-	CAN	17b	t.a.
11	-	CAN	17b (peracetilado)	t.a.
12	CH ₂ Cl ₂	CAN	17b	t.a.
13	Ac ₂ O	Ac ₂ O	17b	100° C
14	Ac ₂ O	Ac ₂ O	17b (peracetilado)	100° C

Estamos fazendo novas tentativas de síntese, variando a estequiometria, as temperaturas, os solventes e os tempos de reação, a fim de verificar se o oxadiazol é formado. Ademais, estudos estão sendo realizados de forma a explicar a não formação dos oxadiazóis desejados.

3.3.4. Atividade Biológica

A atividade antibacteriana foi avaliada *in vitro* utilizando o Método de Diluição em Caldo (CLSI) contra as 4 ATCC's de bactérias descritas nos capítulos anteriores (*E. coli*, e *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *S. epidermidis*) e ainda *Mycobacterium tuberculosis*. Entretanto, as *N*-acilidrazonas não apresentaram atividade antibacteriana contra as ATCC's de interesse clínico neste trabalho.

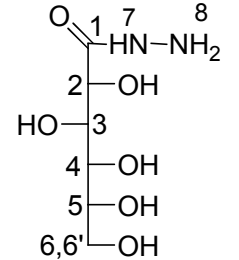
A atividade antifúngica dos compostos foi avaliada *in vitro* pelo método de microdiluição em caldo CLSI M27-A2, frente às espécies de *Candida* utilizadas no capítulo anterior (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*). Entretanto esses compostos não se mostraram ativos frente à esses fungos de interesse clínico.

Devido a potencial atividade anti-inflamatória desses compostos, eles foram enviados para os testes de avaliação da capacidade inibitória na produção de óxido nítrico e viabilidade celular.

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

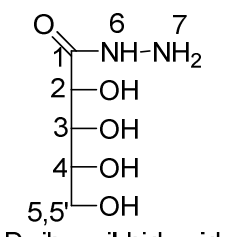
3.4.1. Procedimento experimental para síntese das hidrazidas derivadas dos carboidratos:

À uma solução metanólica de hidrazina (60 mmol; 10 mL de metanol) foi adicionada lentamente uma solução metanólica das lactonas (D-glicono-1,5-lactona, D-ribono-1,4-lactona ou éster galactárico; 20 mmol em 100 mL de metanol) fornecendo as hidrazidas (D-gliconil hidrazida, D-ribonoil hidrazida e D-galactaroil hidrazida). A reação foi mantida sob refluxo e constante agitação por 24 horas, sendo acompanhada por CCD (eluente: 100% CH₂Cl₂). Após o término da reação, houve precipitação dos produtos desejados e eles foram filtrados e lavados várias vezes com metanol/acetona até que não fosse observada mais a presença de hidrazina em CCD. As hidrazidas foram purificadas por recristalização em metanol.

 <p>D-gliconil- hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 85%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₆H₁₄N₂O₆</p> <p>MM: 210,19 g/mol</p> <p>FF: 138 – 140°C</p>
---	--

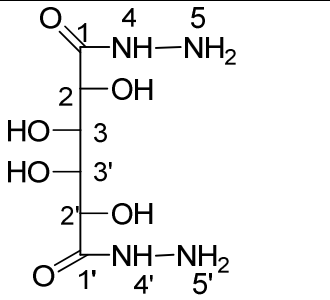
RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆, δ ppm): 8,78 (s, 1H, H₇), 4,37 (m, 2H, H₂, H₃), 4,01 (t, J= 6Hz, 1H, H₄), 3,88 (m, 2H, H₅), 3,56 (m, 2H, H₆, H_{6'}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO- d₆, δ ppm): 171,2 (C₁), 73,0 (C₂), 71,9 (C₃), 71,5 (C₄), 70,2 (C₅), 63,4 (C₆), 55,3 (C₁₃).

 <p>D-ribonoil-hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 93%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₅H₁₂N₂O₅</p> <p>MM: 180,16 g/mol</p> <p>FF: 145,5 – 147,5°C</p>
---	--

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8,74 (s, 1H, H₇), 4,86 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, H₂), 4,63 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H, H₃), 4,50 (t, $J= 6\text{Hz}$, 1H, H₄), 4,19 e 4,03 (sl, 2H, H₅, H_{5'}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 171,7 (C₁), 73,9 (C₂), 72,4 (C₃), 72,1 (C₄), 63,3 (C₅).

 <p><i>N</i>¹,<i>N</i>⁶-D- galactaroyl hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 75%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₆H₁₄N₄O₆</p> <p>MM: 238,20 g/mol</p> <p>FF: 278,5 – 280,5°C</p>
---	--

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10,62 (s, 2H, H₄, H_{4'}), 4,38 (s, 2H, H₂, H_{2'}), 3,89 (s, 2H, H₃, H_{3'}).

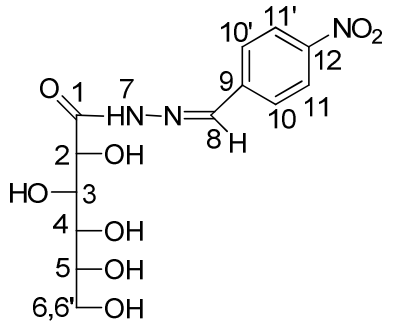
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 172,9 (C₁), 70,5 (C₂, C₃, C₄, C₅).

3.4.2. Procedimento experimental de síntese das *N*-acilidrazonas derivadas dos carboidratos

À soluções metanólicas das hidrazidas (60 mmol; 50 mL de metanol) foram adicionados os aldeídos desejados. A reação foi mantida sob refluxo e constante agitação magnética em tempos reacionais que variaram de 24 a 72 horas, sendo acompanhada por CCD (eluente 7:3 CH₂Cl₂ /MeOH). Após o término da reação, houve precipitação dos produtos desejados e eles foram filtrados e lavados com metanol/acetona. As *N*-acilidrazonas foram purificadas por recristalização em metanol.

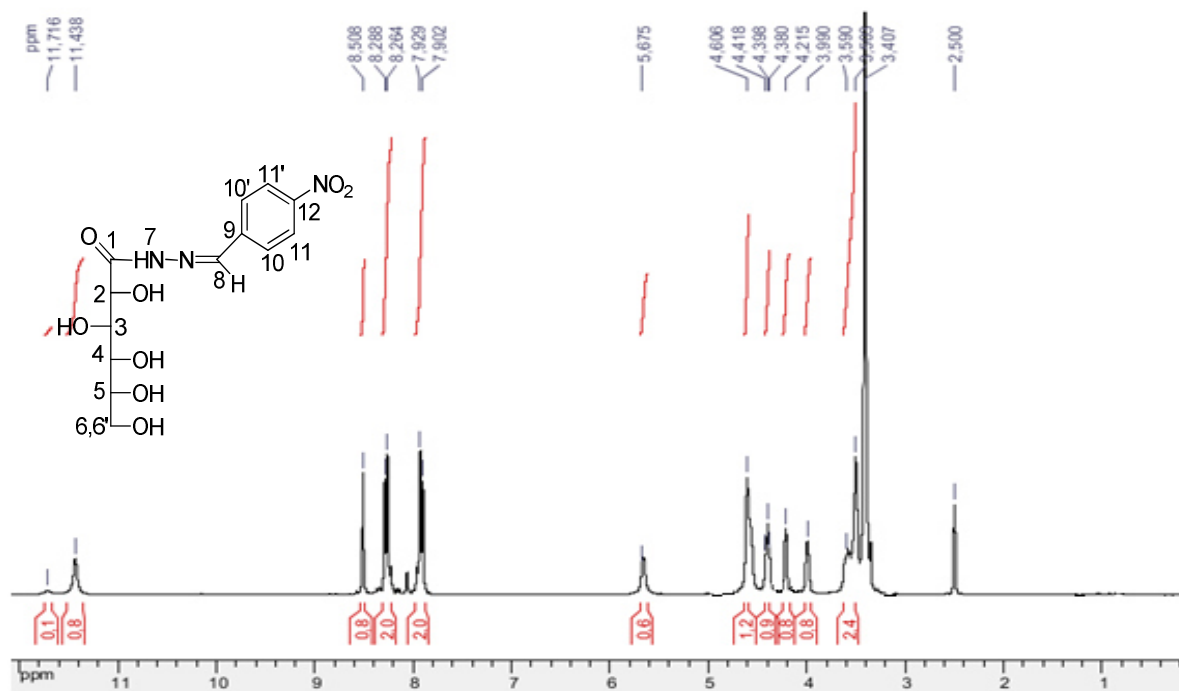
3.4.3. Caracterização das *N*-acilidrazonas derivadas da D-glicono-1,5-lactona

Composto 17a

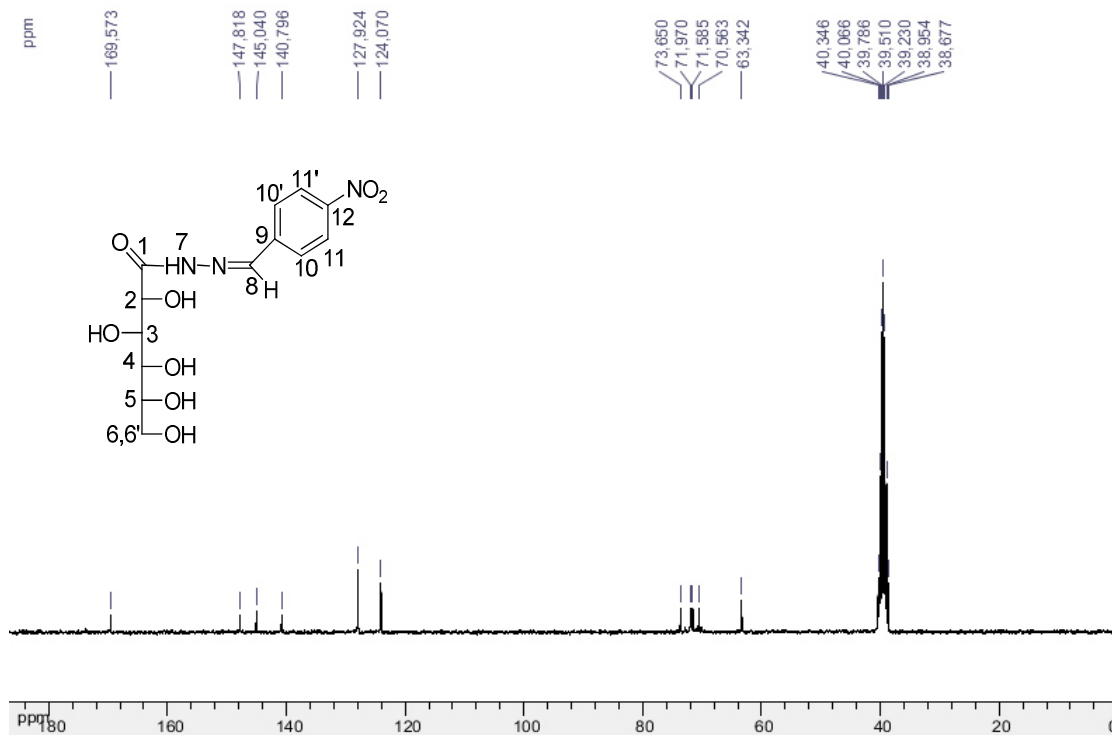
 <p>D-gliconil-p-nitrobenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 36 h</p> <p>Rendimento: 72%</p> <p>Aspecto físico: sólido amarelo</p> <p>FM: C₁₃H₁₇N₃O₈</p> <p>MM: 328,32 g/mol</p> <p>FF: 138 – 140°C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3387 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3013 cm⁻¹ (estiramento C-H aromático), 2941 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico de alifático), 1640 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1593 (estiramento C=N), 1520 (estiramento O=C-N), 1514 (estiramento assimétrico do NO₂), 1340 (estiramento simétrico do grupo NO₂), 1028 cm⁻¹ (estiramento C-O).

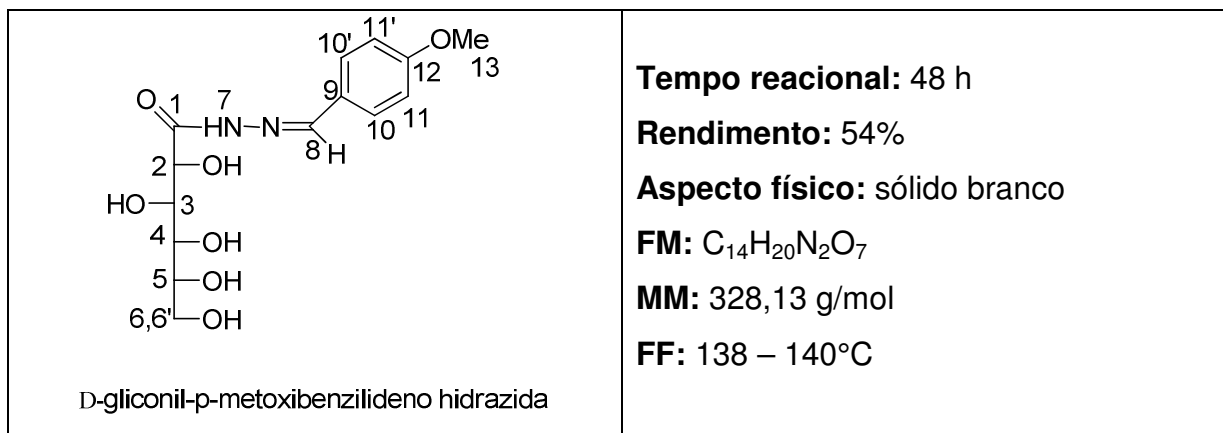
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,43 (s, 1H, H₇), 8,50 (s, 1H, H₈), 8,27 (d, *J*= 9 Hz, 2H, H₁₁, H_{11'}), 7,92 (d, *J*= 9 Hz, H₁₀ ou H_{10'}), 4,60 (s, 1H, H₂), 4,39 (t, *J*=6 Hz, 1H, H₃), 4,21 (s, 1H, H₄), 3,99 (sl, 1H, H₅), 3,59 – 3,56 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



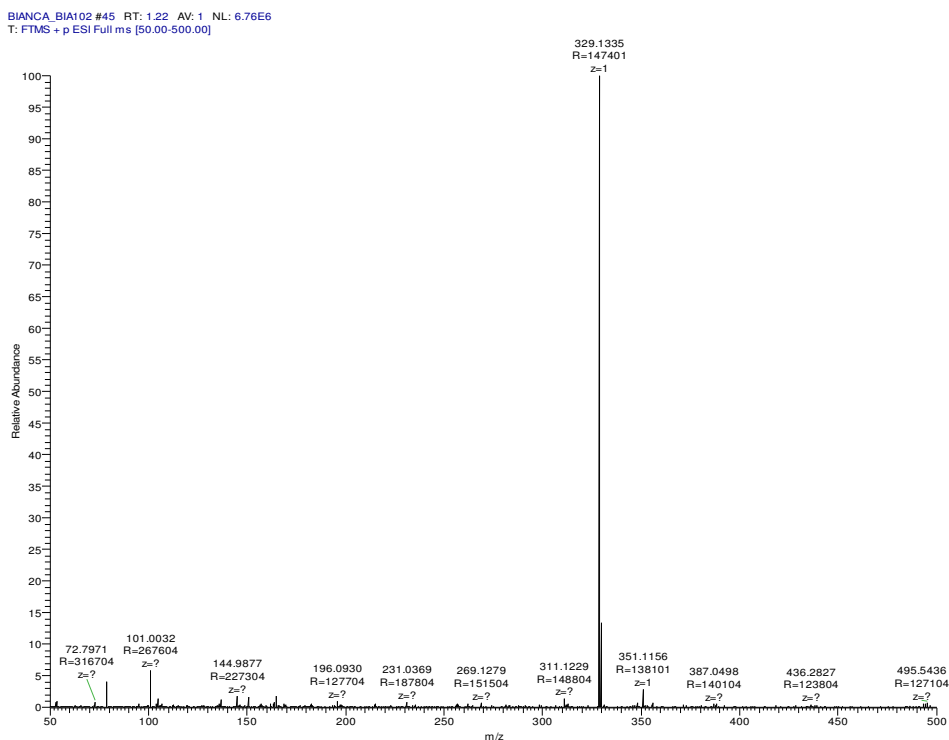
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,5 (C_1), 147,8 (C_{12}), 145,0 (C_8), 140,7 (C_9), 127,9 (C_{10} e C_{10}), 124,0 (C_{11} e C_{11}'), 73,6 (C_2), 71,9 (C_3), 71,5 (C_4), 70,5 (C_5), 63,3 (C_6).



Composto 17b



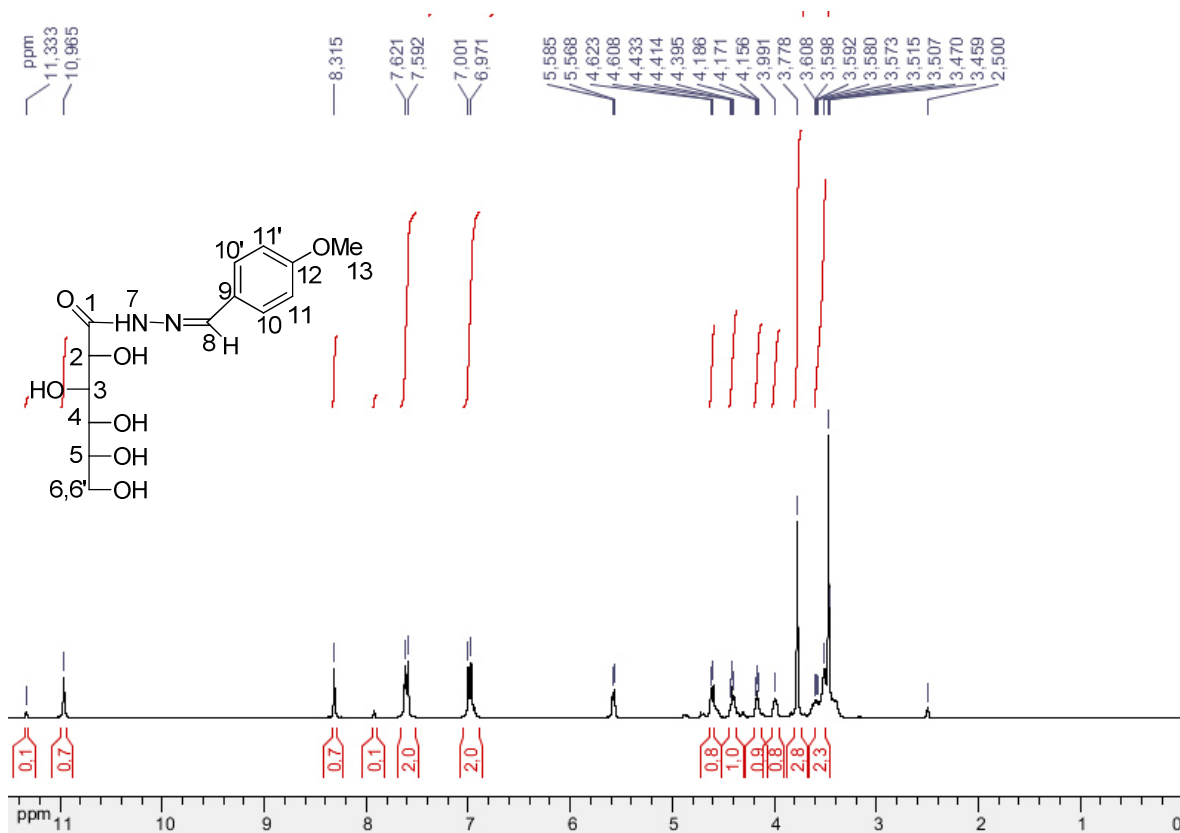
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 329,1343; encontrado 329,1335 (M+H)⁺.



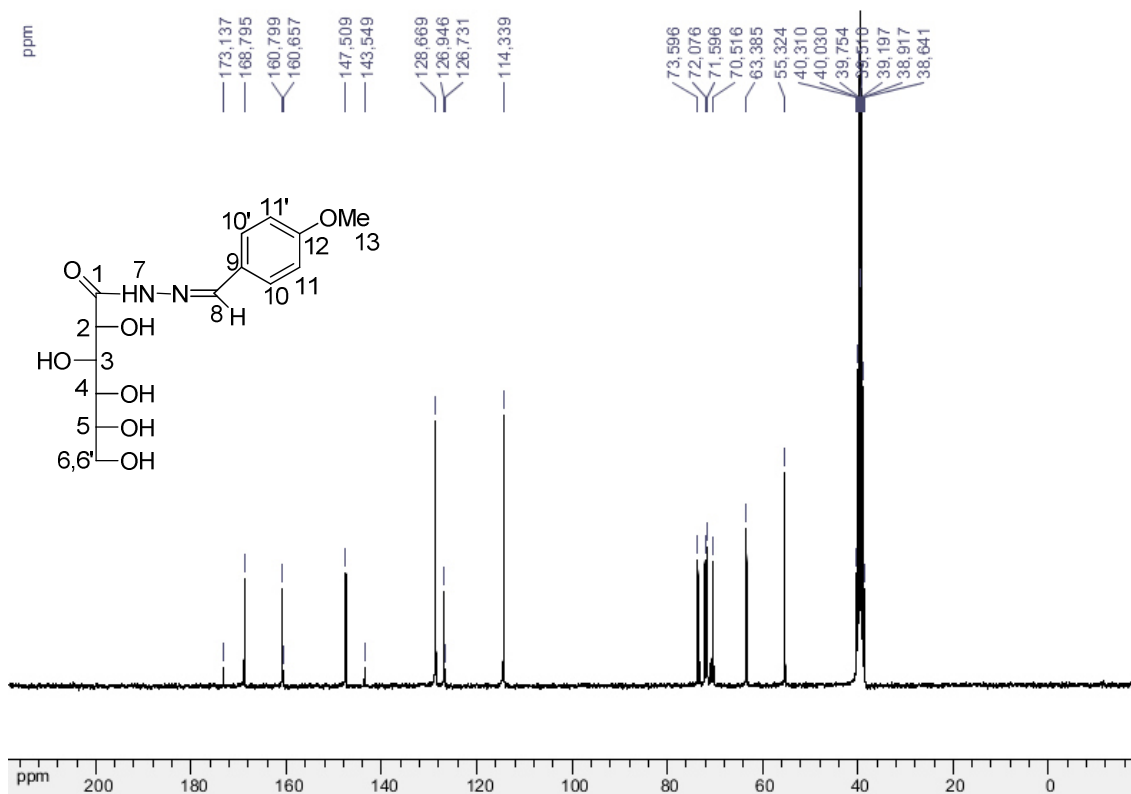
IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3387 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3018 cm⁻¹ (estiramento aromático), 2941 cm⁻¹ (estiramento C-H assimétrico e simétrico de alifático), 1640 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1590 (estiramento C=N), 1539 (estiramento O=C-N), 1024 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,96 (s, 1H, H₇), 8,31 (s, 1H, H₈), 7,60 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H₁₀, H_{10'}), 6,99 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H₁₁ ou H_{11'}), 4,61 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H₂), 4,41

(t, $J = 6$ Hz, 1H, H₃), 4,17 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H₄), 3,99 (sl, 1H, H₅), 3,77 (s, 3H, H₁₃), 3,58 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



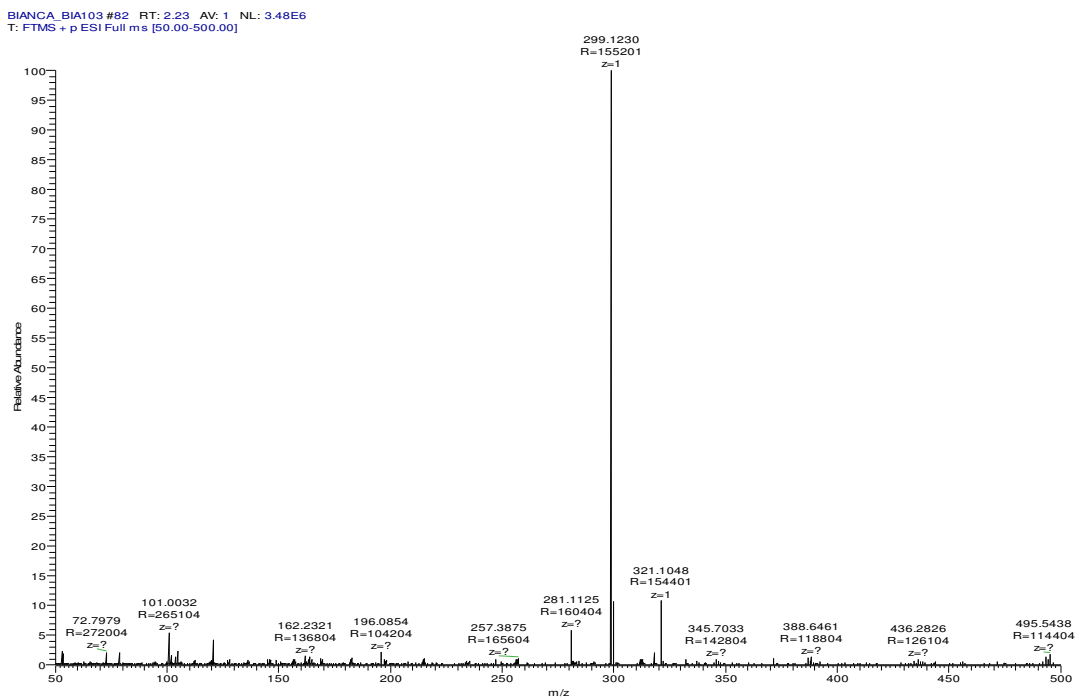
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 168,7 (C₁), 160,7 (C₁₂), 147,5 (C₈), 128,6 (C₁₀ e C_{10'}), 126,9 (C₉), 114,3 (C₁₁ e C_{11'}), 73,5 (C₂), 72,0 (C₃), 71,5 (C₄), 70,5 (C₅), 63,3 (C₆), 55,3 (C₁₃).



Composto 17c

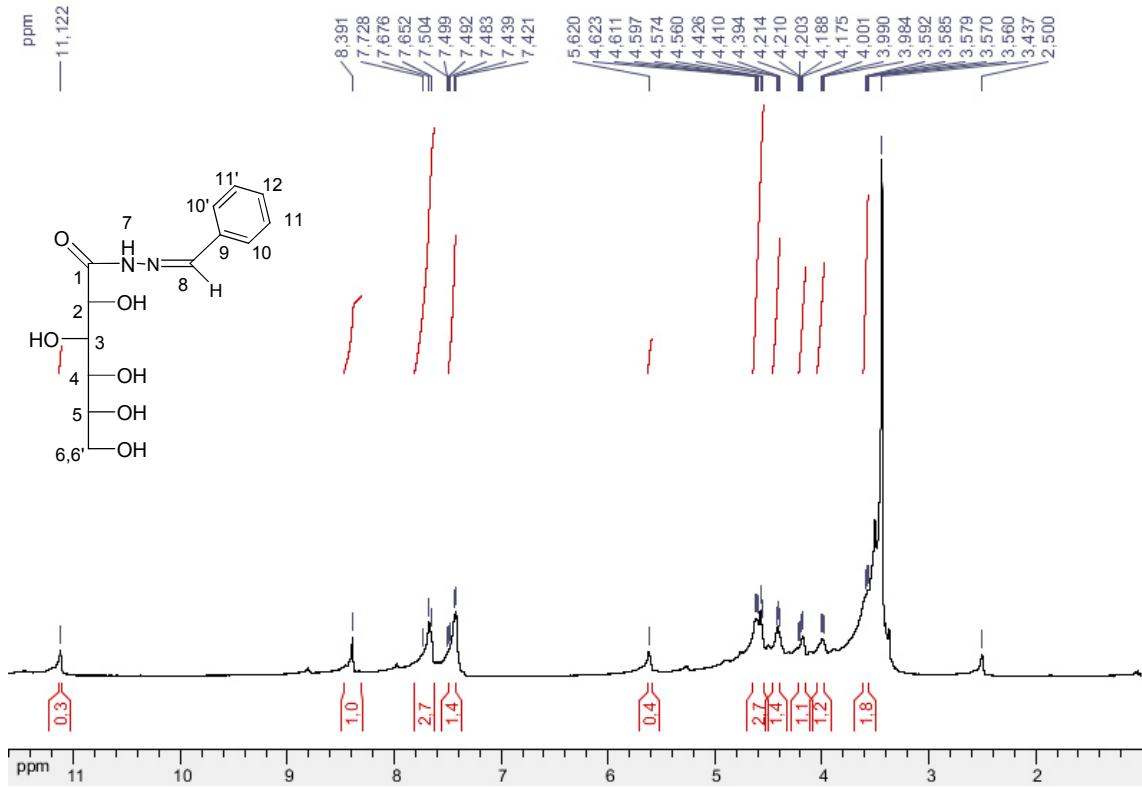
<p>D-gliconil- benzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 69%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₃H₁₈N₂O₆</p> <p>MM: 298,12 g/mol</p> <p>FF: 160 – 161,2 °C</p>
--	--

ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 299,1238; encontrado 299,1230(M+H)⁺.

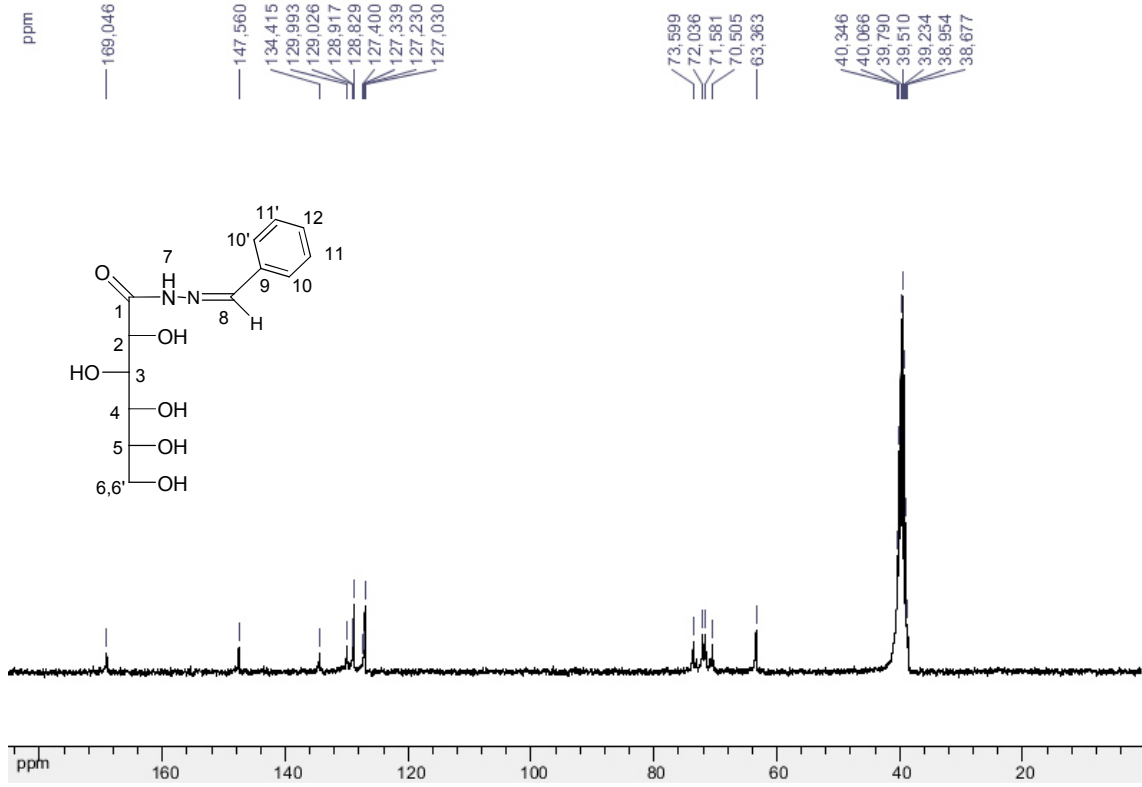


IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3387 e 3322 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3020 cm^{-1} (estiramento C-H aromático), 2931 cm^{-1} (estiramento C-H), 1646 cm^{-1} (estiramento C=O e C=N), 1526 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1468 (C-N), 1095 cm^{-1} (estiramento C-O).

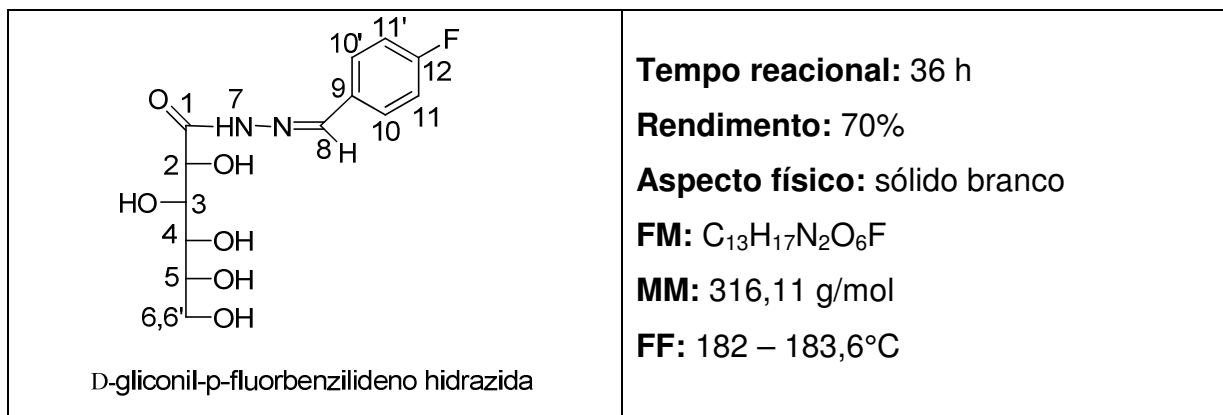
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,12 (s, 1H, H₇), 8,39 (s, 1H, H₈), 7,67 (m, 3H, H₁₁, H_{11'}, H₁₂), 7,43 (m, 2H, H₁₀, H_{10'}), 4,62 – 4,56 (m, 1H, H₂), 4,41 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H, H₃), 4,21 – 4,17 (m, 1H, H₄), 4,00 – 3,98 (m, 1H, H₅), 3,59 – 3,56 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



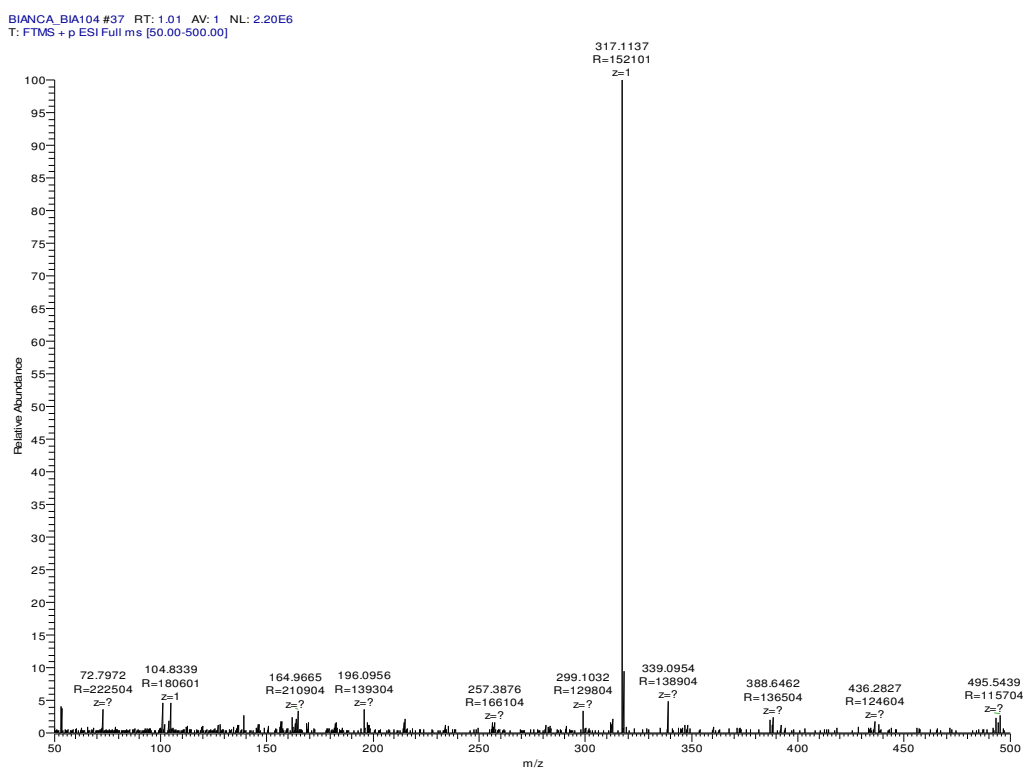
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,0 (C₁), 147,5 (C₈), 134,4 (C₉), 129,9 (C₁₂), 128,8 (C₁₀ e C₁₀), 127,4 (C₁₁ e C_{11'}), 73,5 (C₂), 72,0 (C₃), 71,5 (C₄), 70,5 (C₅), 63,3 (C₆).



Composto 17d

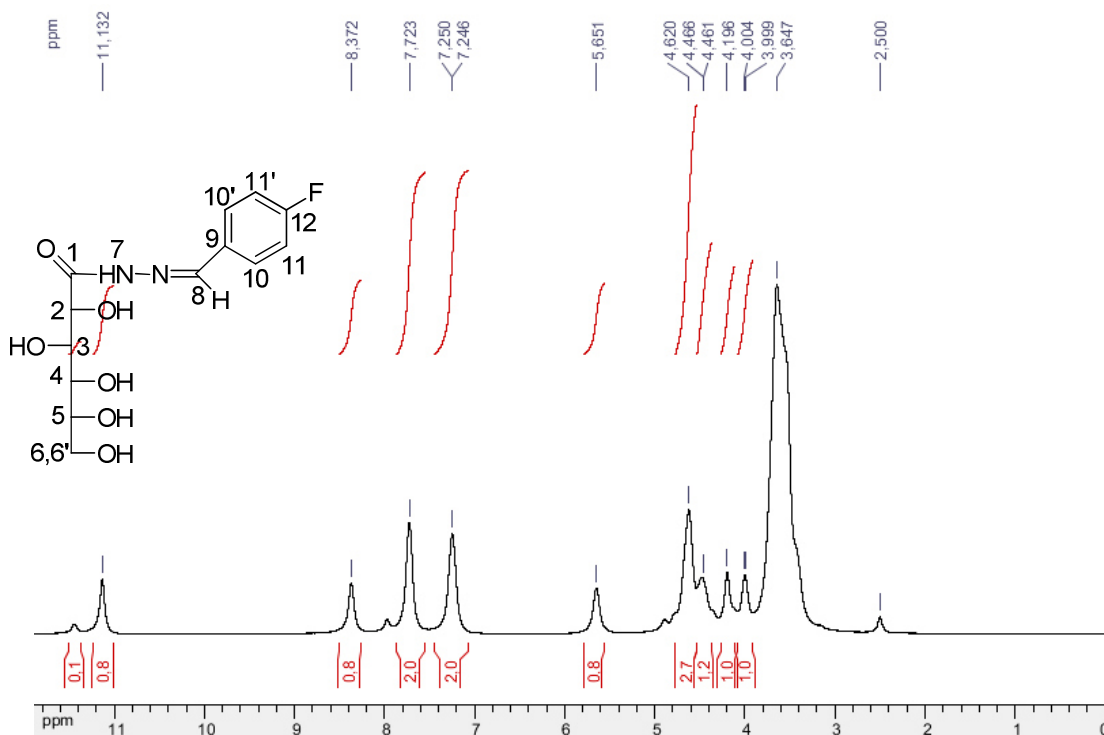


ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 317,1143; encontrado 317,1137 (M+H)⁺.

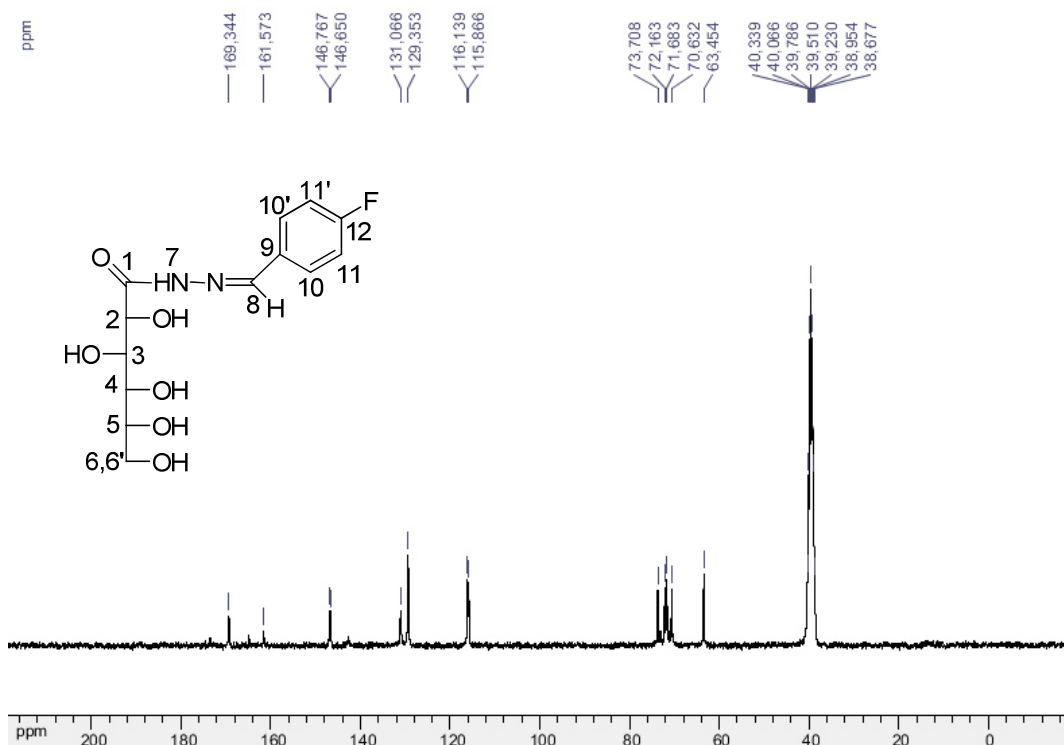


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3411 e 3235 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3018 cm⁻¹ (estiramento C-H aromático), 2916 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1662 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1606 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1540 (estiramento C-N), 1080 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,13 (s, 1H, H₇), 8,37 (s, 1H, H₈), 7,72 (sl, 2H, H₁₀, H_{10'}), 7,25 (sl, 2H, H₁₁ ou H_{11'}), 4,62 (sl, 3H, H₂, H₃, H₄), 4,46 (sl, 1H, H₅), 4,19 (sl, 1H, H₆ ou H_{6'}), 4,00 (sl, 1H, H₆ e H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,3 (C₁), 161,5 (C₁₂), 146,7 (C₈), 131,0 (C₉), 129,3 (C₁₀ e C₁₀'), 116,1 e 115,8 (C₁₁ e C_{11'}), 73,7 (C₂), 72,1 (C₃), 71,6 (C₄), 70,6 (C₅), 63,4 (C₆).



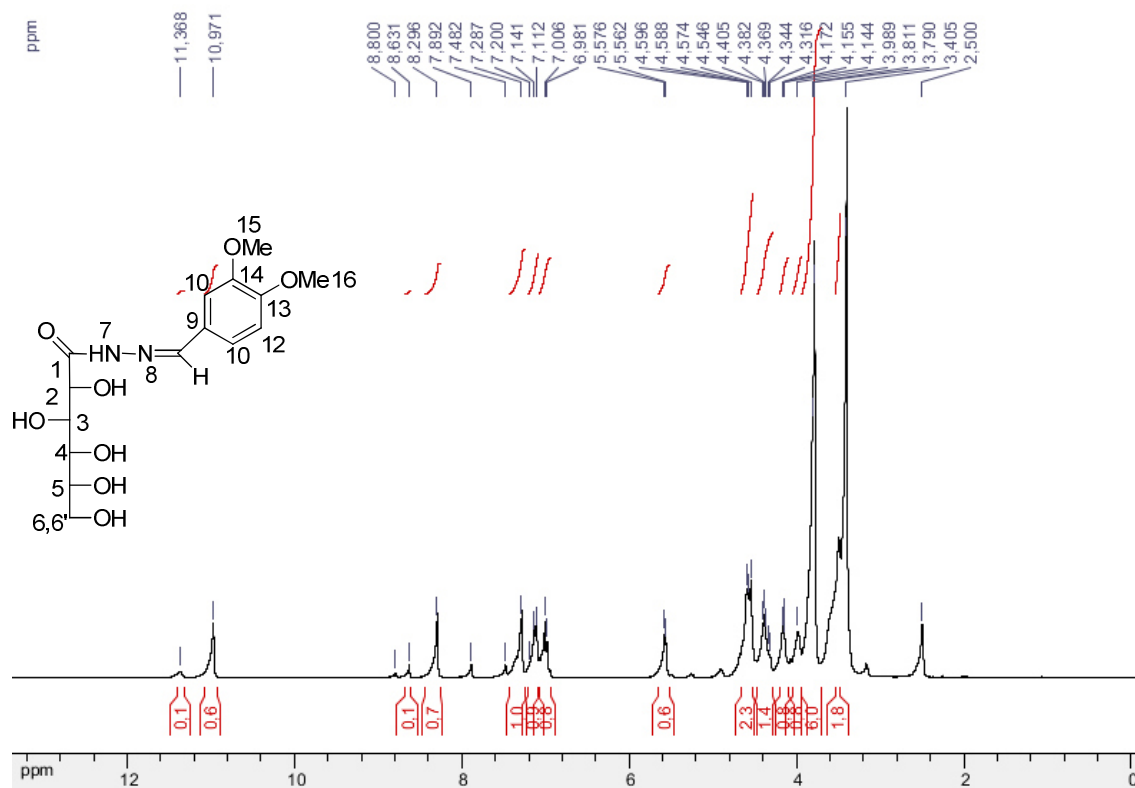
Composto 17e

<p>D-gliconil-3,4-dimetoxibenziideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 59%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₅H₂₂N₂O₈</p> <p>MM: 358,34 g/mol</p> <p>FF: 167 - 169°C</p>
--	---

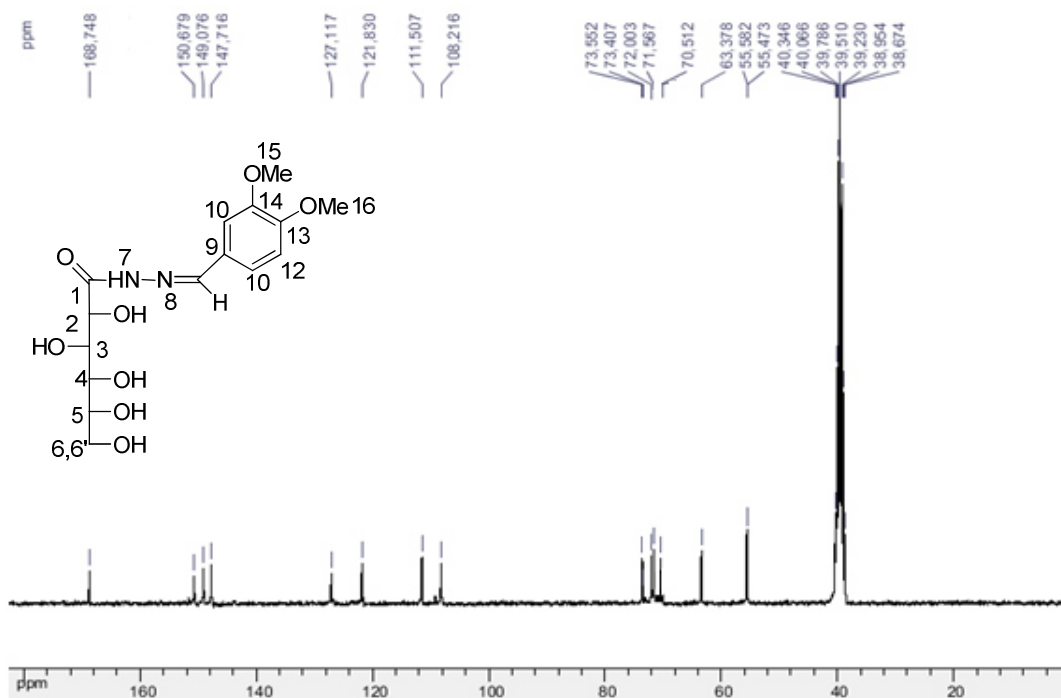
IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3307 e 3068 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3014 cm⁻¹ (estiramento C-H aromático), 2940 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1670 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1635 (estiramento C=N), 1574 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1465 (estiramento C-N). 1035 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,97 (sl, 1H, H₇), 8,80 (s, 1H, H₈), 7,28 (sl, 1H, H₁₀), 7,13 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H₁₁), 6,99 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H₁₂), 4,58 (d, *J* = 6 Hz, 1H,

H₂), 4,38 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H₃), 4,17 – 4,14 (m, 1H, H₄), 3,98 (sl, 1H, H₅), 3,79 (s, 6H, H₁₃ e H₁₆), 3,40 (sl, 2H, H₆, H_{6'}).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 168,7 (C₁), 150,6 (C₁₃), 149,0 (C₁₄), 147,7 (C₈), 127,1 (C₉), 121,8 (C₁₁), 111,5 (C₁₂), 108,21 (C₁₀), 73,5 (C₂), 72,0 (C₃), 71,5 (C₄), 70,5 (C₅), 63,3 (C₆), 55,5 (C₁₃), 55,4 (C₁₆).

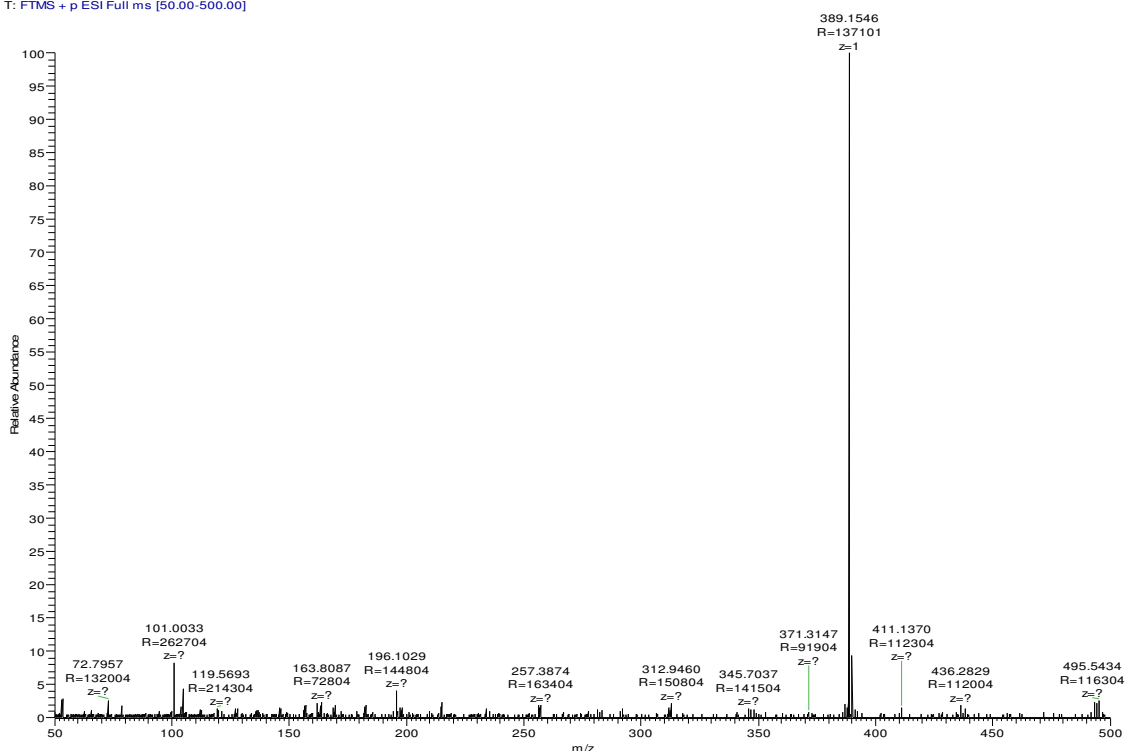


Composto 17f

<p>D-gliconil- 3,4,5-trimetoxibenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 72 h</p> <p>Rendimento: 55%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₆H₂₄N₂O₉</p> <p>MM: 388,15 g/mol</p> <p>FF: 116,1 – 117,7°C</p>
---	---

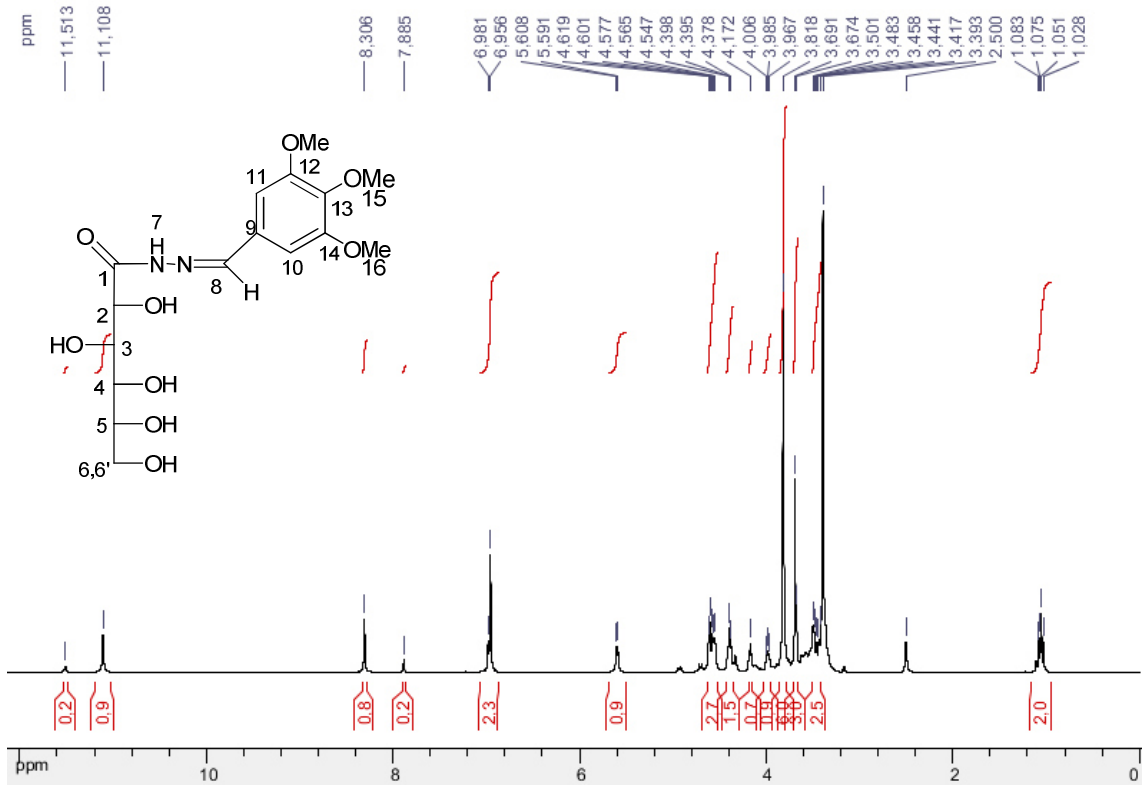
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 389,1555; encontrado 389,1546 (M+H)⁺.

BIANCA_BIA106 #11 RT: 0.28 AV: 1 NL: 2.08E6
T: FTMS + p ESI Full ms [50.00-500.00]

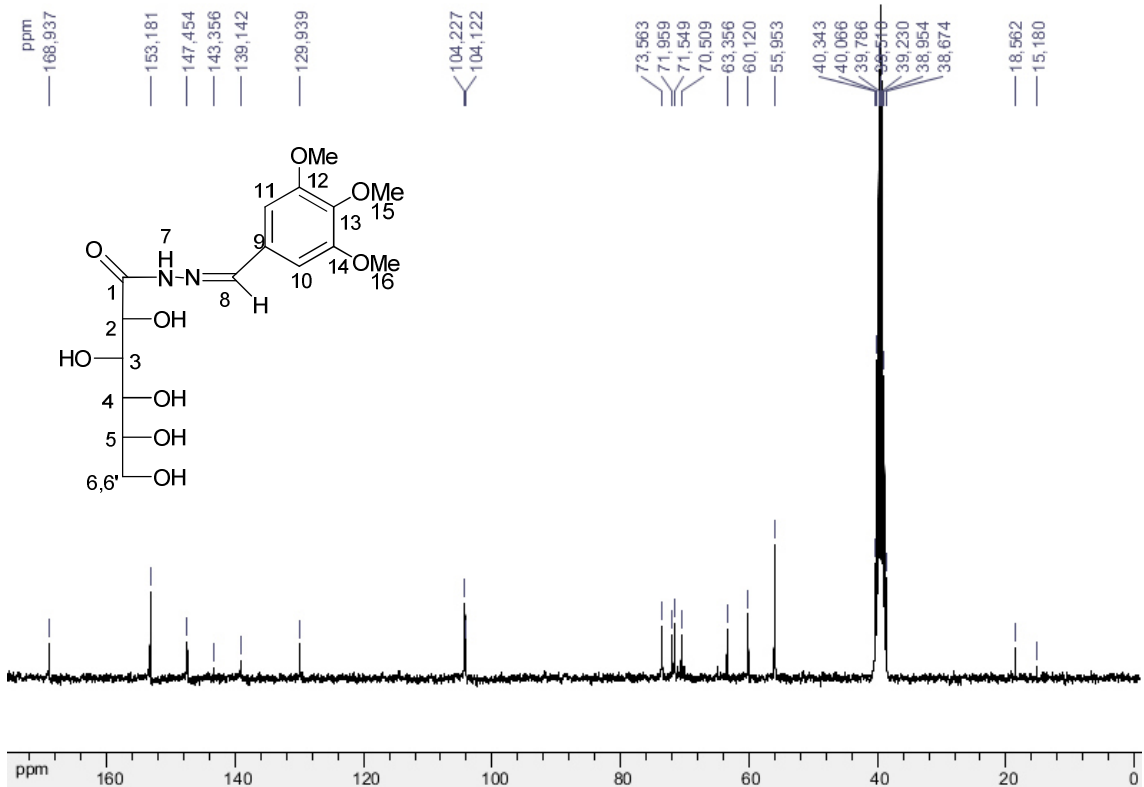


IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3426 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3019 cm^{-1} (estiramento C-H aromático), 2933 cm^{-1} (estiramento C-H), 1670 cm^{-1} (estiramento C=O e C=N), 1574 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1040 cm^{-1} (estiramento C-O).

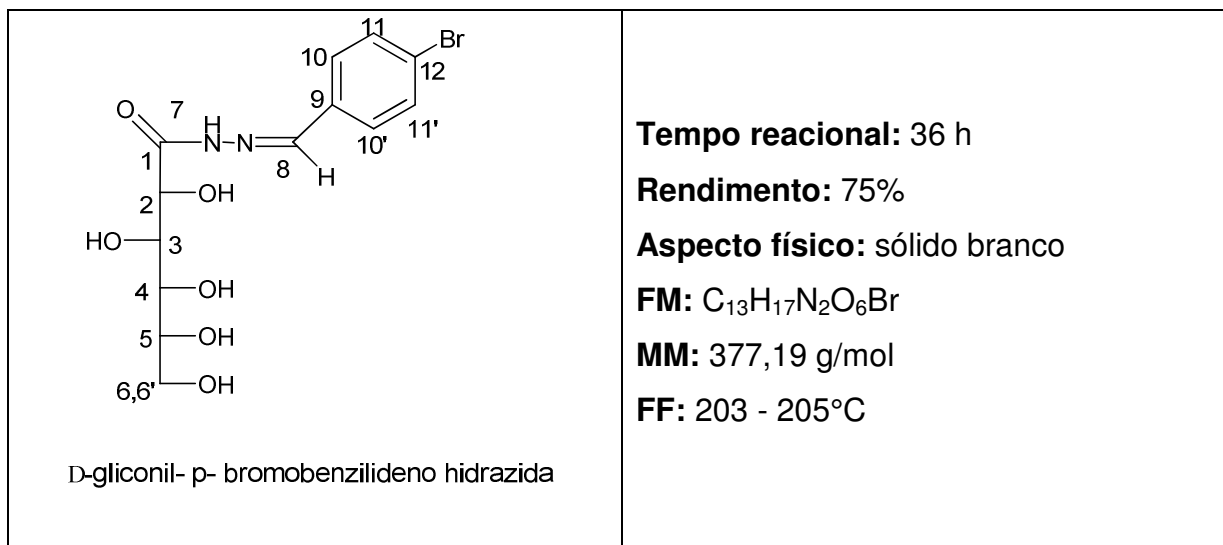
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,10 (sl, 1H, H₇), 8,30 (s, 1H, H₈), 6,95 (s, 2H, H₁₀, H₁₄), 4,61 (m, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,39 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,17 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 4,00 - 3,96 (m, 1H, H₅), 3,81 (s, 6H, H₁₆ e H₁₇), 3,69 (s, 3H, H₁₅), 3,67 - 3,50 (m, 2H, H₆, H_{6'}).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 168,9 (C₁), 153,18 (C₁₂, C₁₄), 147,4 (C₈), 139,1 (C₁₃), 129,9 (C₉), 104,2, 104,1 (C₁₀, C_{10'}), 73,5 (C₂), 71,9 (C₃), 71,5 (C₄), 70,5 (C₅), 60,1 (C₁₆, C₁₇), 55,9 (C₁₅).

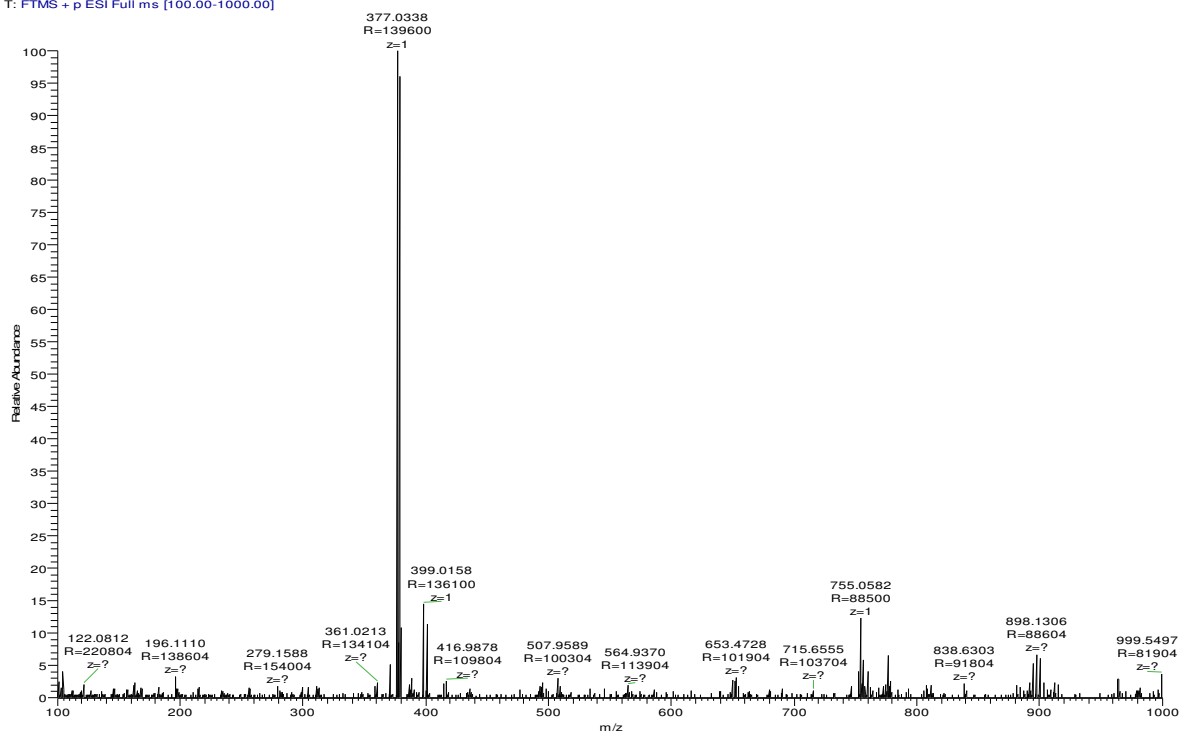


Composto 17g



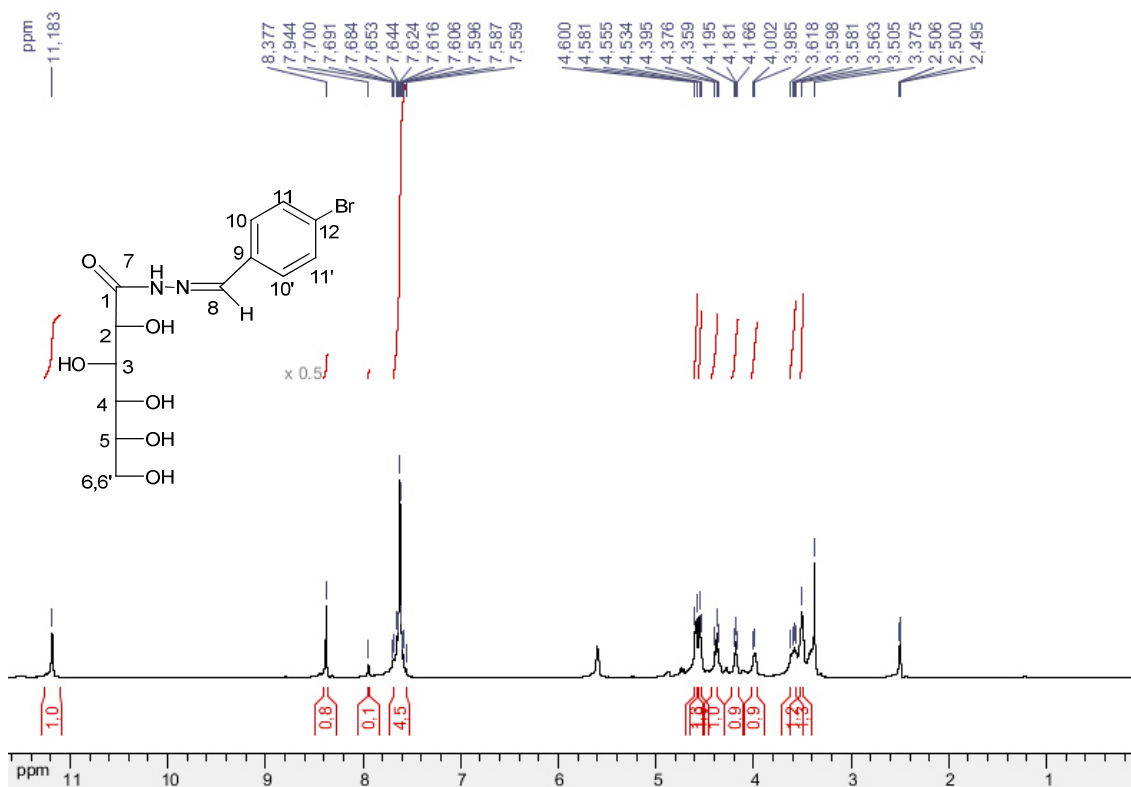
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 377,0343; encontrado 377,0338 (M+H)⁺.

BIANCA_BIA107 #52 RT: 1.39 AV: 1 NL: 2.40E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]

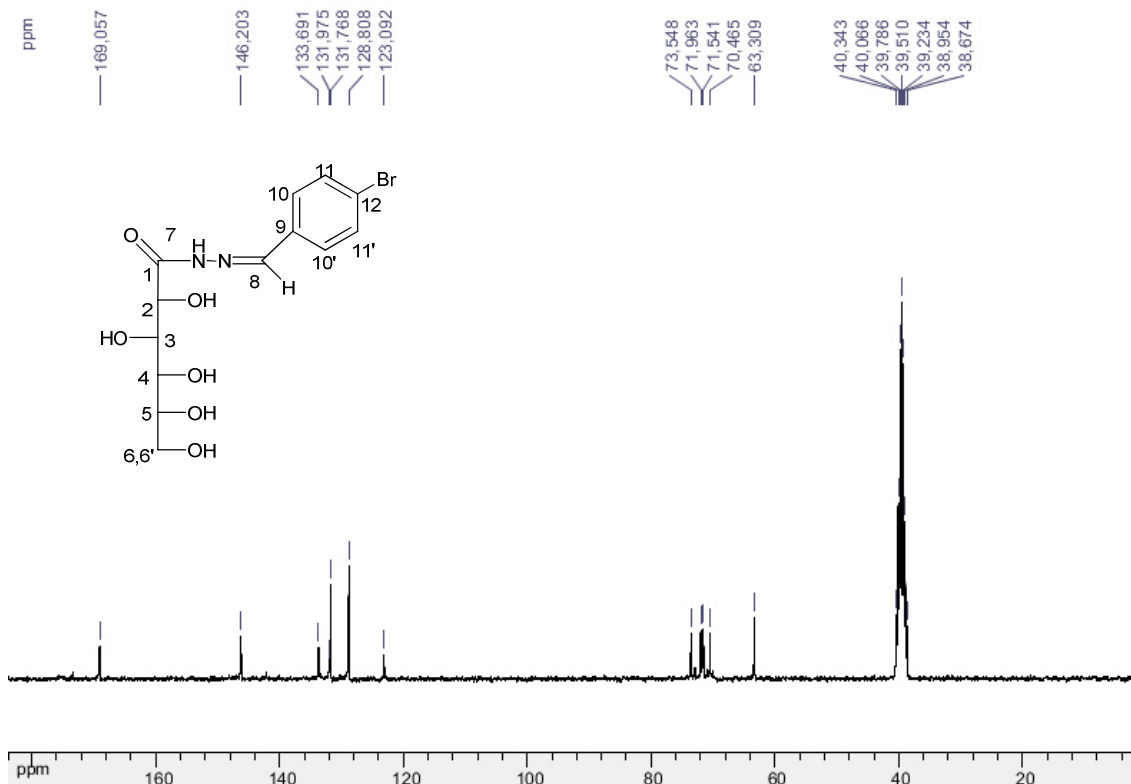


IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3395 e 3243 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3022 cm⁻¹ (estiramento C-H aromático), 2908 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1654 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1606 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1541 (estiramento O=C-N), 1080 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,18 (sl, 1H, H₇), 8,37 (s, 1H, H₈), 7,94 – 7,55 (m, 4H, H₁₀, H_{10'}, H₁₁, H_{11'}), 4,59 (d, $J=6$ Hz, 2H, H₂), 4,37 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,18 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 3,99 (d, $J=6$ Hz, H₅), 3,61 – 3,50 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,0 (C₁), 146,2 (C₈), 133,6 (C₉), 131,9 (C₁₁ e C₁₁'), 128,8 (C₁₀ e C_{10'}), 123,0 (C₁₂), 73,5 (C₂), 71,9 (C₃), 71,5 (C₄), 70,4 (C₅), 63,3 (C₆).

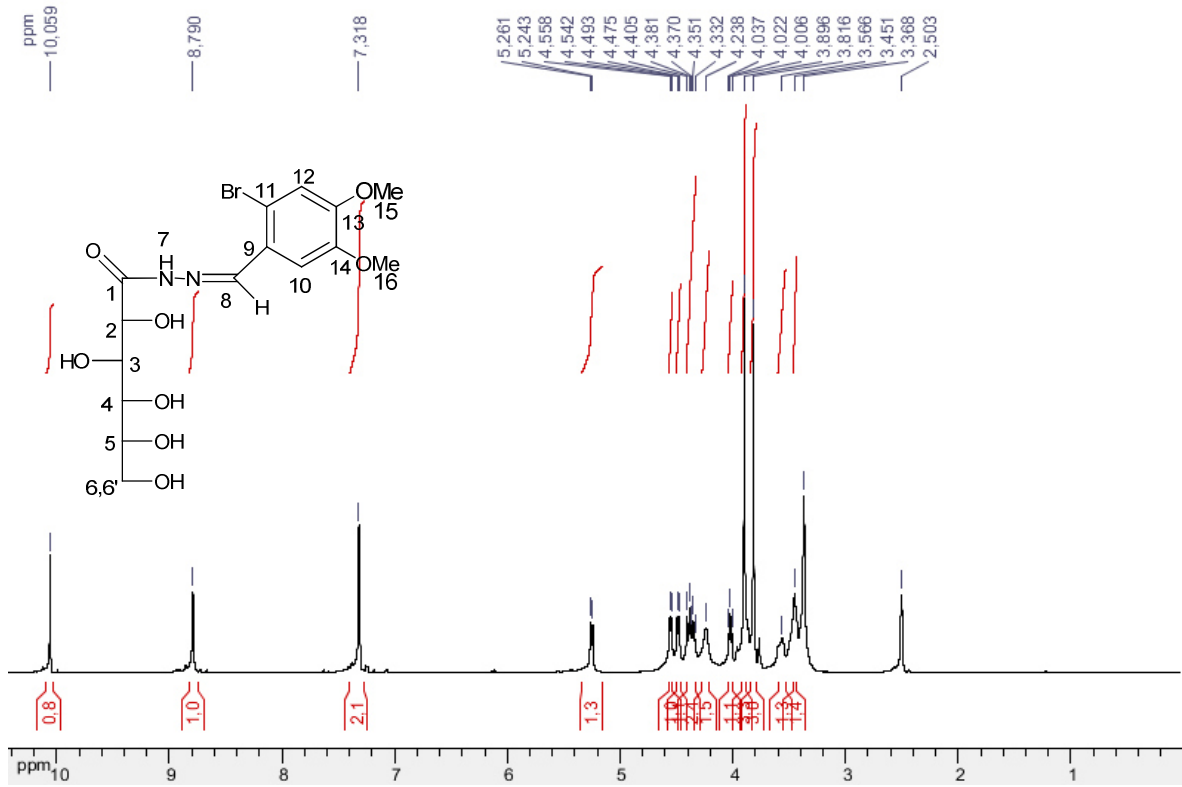


Composto 17h

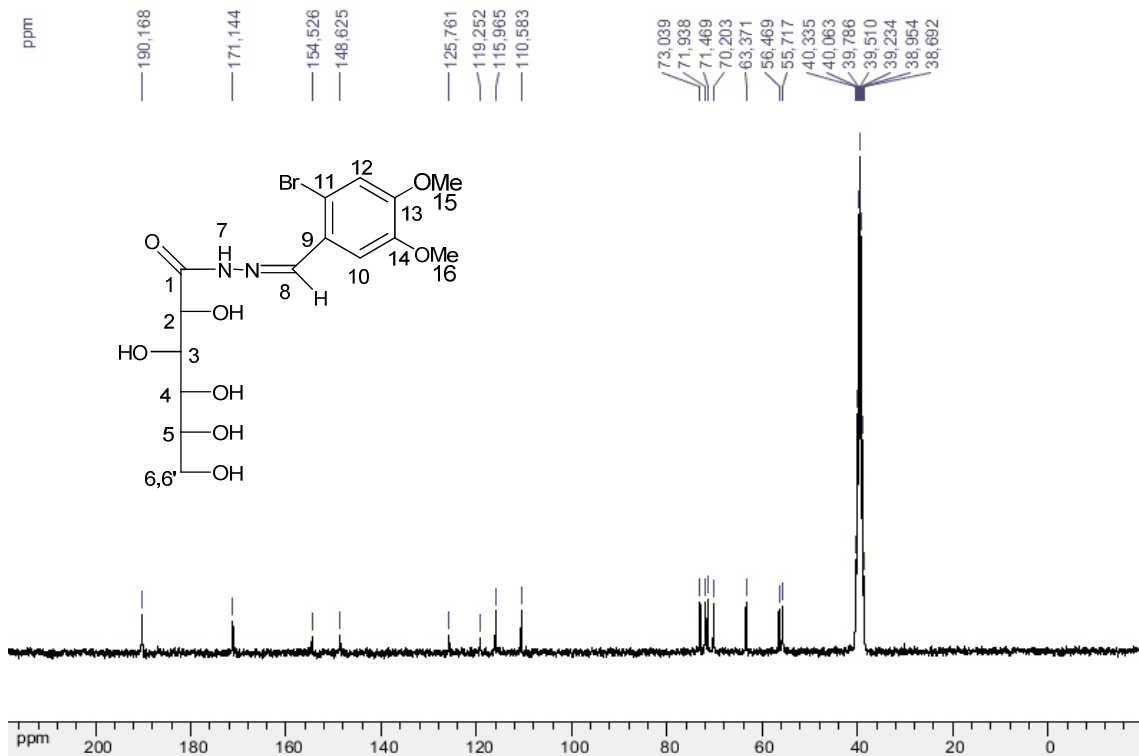
<p>D-gliconil- 2-bromo-4,5-dimetoxibenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 72 h</p> <p>Rendimento: 68%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₅H₂₁N₂O₈Br</p> <p>MM: 436,05 g/mol</p> <p>FF: 166,5 – 167,6°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3387 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3018 cm⁻¹ (estiramento C-H aromático), 2941 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1640 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1590 (estiramento C=N), 1540 (estiramento O=C-N), 1024 cm⁻¹ (estiramento C-O).

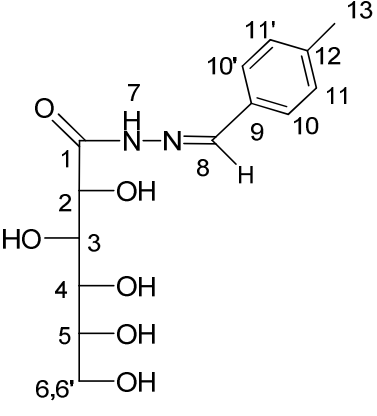
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,05 (sl, 1H, H₇), 8,79 (s, 1H, H₈), 7,31 (s, 2H, H₁₀, H₁₂), 4,55 (d, *J*= 6 Hz, 1H, H₂), 4,48 (d, *J*= 6 Hz, 1H, H₃), 4,23 (sl, 1H, H₄), 4,02 (t, *J*= 6 Hz, H₅), 3,89 (s, 3H, H₁₅), 3,81 (s, 3H, H₁₆), 3,56 - 3,45 (m, 2H, H₆, H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 171,1 (C_1), 154,5 (C_8), 148,6 (C_{13} , C_{14}), 125,7 (C_9), 119,2 (C_{12}), 115,9 (C_{10}), 110,5 (C_{11}), 73,0 (C_2), 71,9 (C_3), 71,4 (C_4), 70,2 (C_5), 63,3 (C_6).

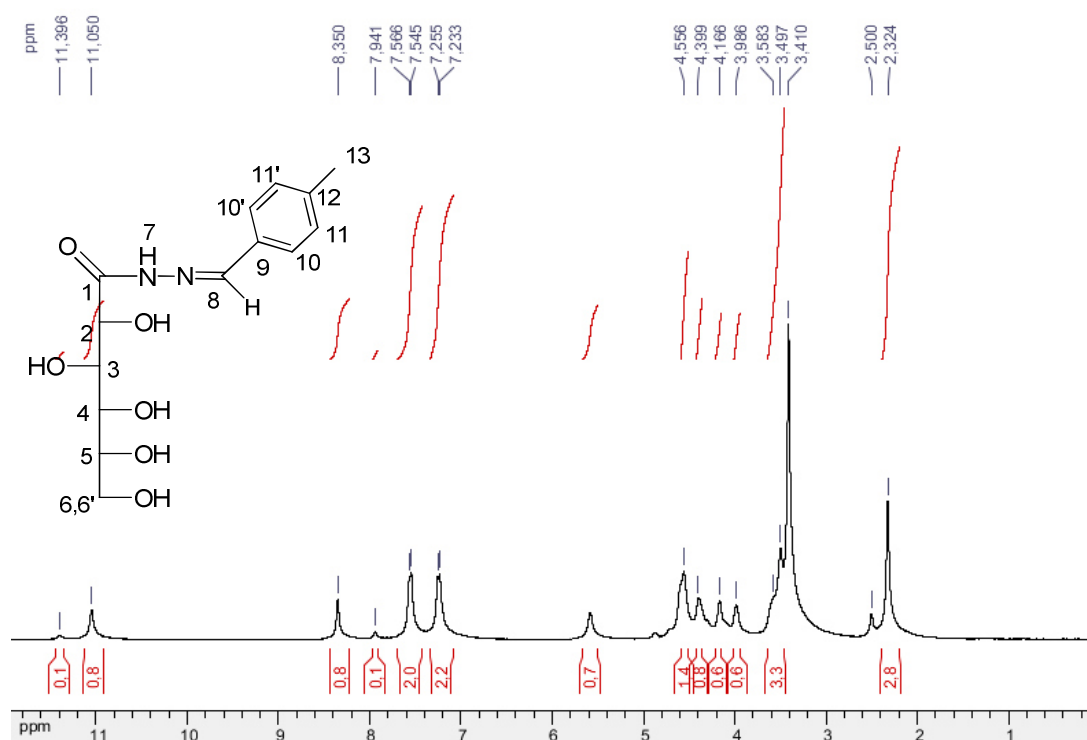


Composto 17i

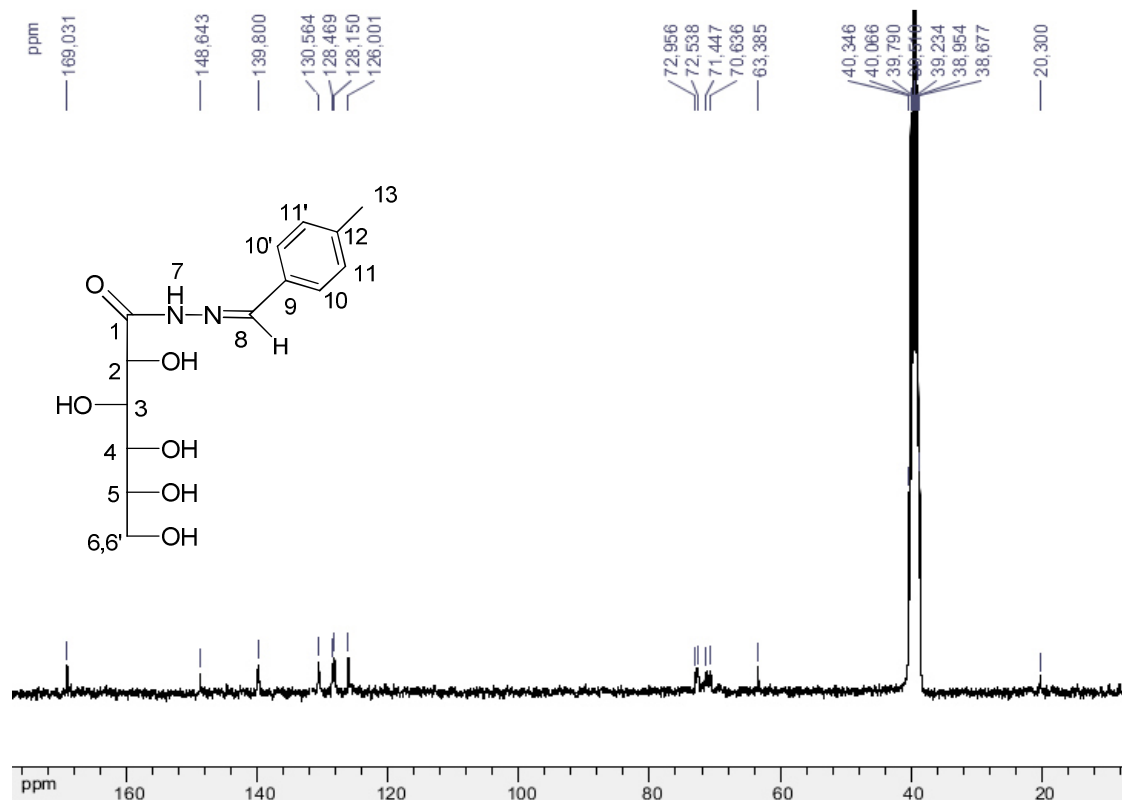
 <p>D-gliconil- p- metilbenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 56%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₄H₂₀N₂O₆</p> <p>MM: 312,32 g/mol</p> <p>FF: 171,9 - 173°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3298 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3016 (estiramento C-H aromático), 2955 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1654 cm⁻¹ (estiramento C=O e C=N), 1526 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1079 cm⁻¹ (estiramento C-O).

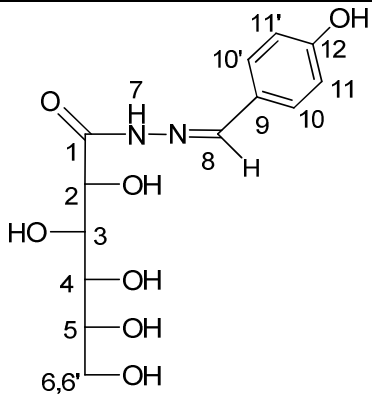
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,05 (sl, 1H, H₇), 8,35 (s, 1H, H₈), 7,55 (d, *J*= 9 Hz, 1H, H₁₁ e H_{11'}), 7,24 (d, *J*= 9 Hz, 1H, H₁₀ e H_{10'}), 4,55 (sl, 1H, H₂), 4,39 (sl, 1H, H₃), 4,16 (sl, 1H, H₄), 3,98 (sl, 3Hz, H₅), 3,58 (sl, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,0 (C_1), 148,6 (C_8), 139,8 (C_{12}), 130,5 (C_{11}), 128,4 e 128,1 (C_{10} , $\text{C}_{10'}$), 72,9 (C_2), 72,5 (C_3), 71,4 (C_4), 70,6 (C_5), 63,3 (C_{12} , C_{16}), 20,3 (C_{13}).



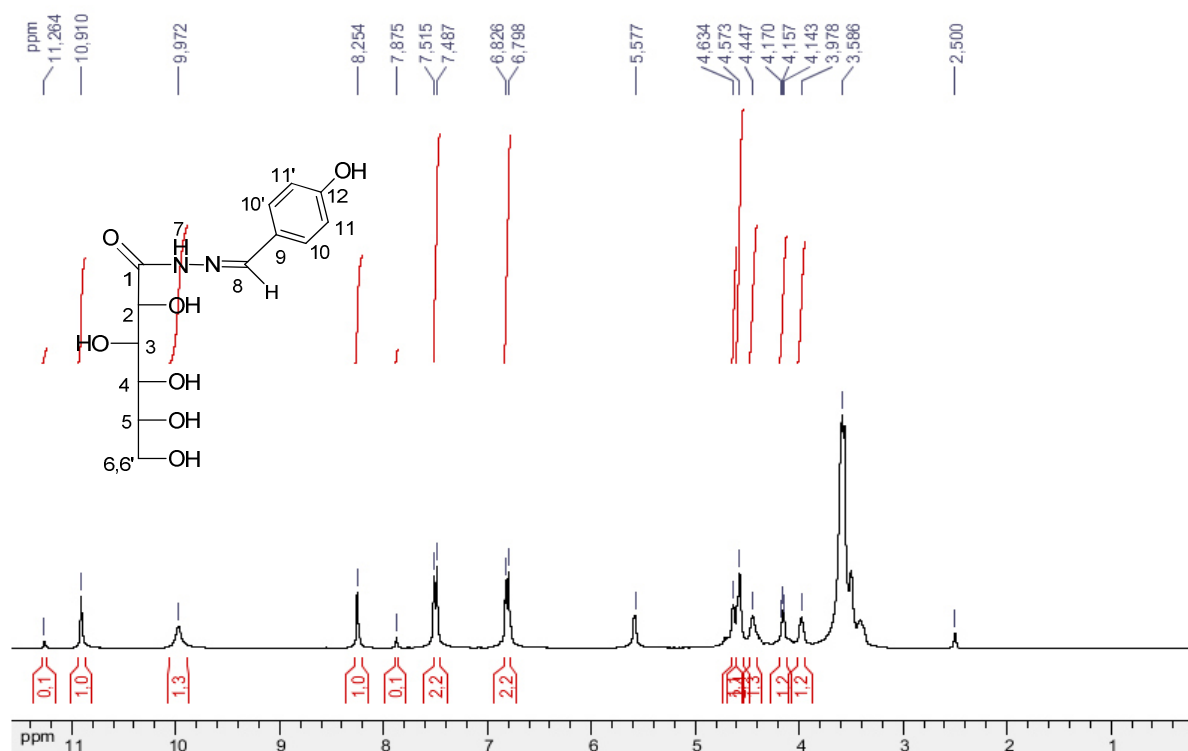
Composto 17j

 <p>D-gliconil- p- hidroxibenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 72 h</p> <p>Rendimento: 32%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$</p> <p>MM: 314,29 g/mol</p> <p>FF: 190 – 192°C</p>
--	--

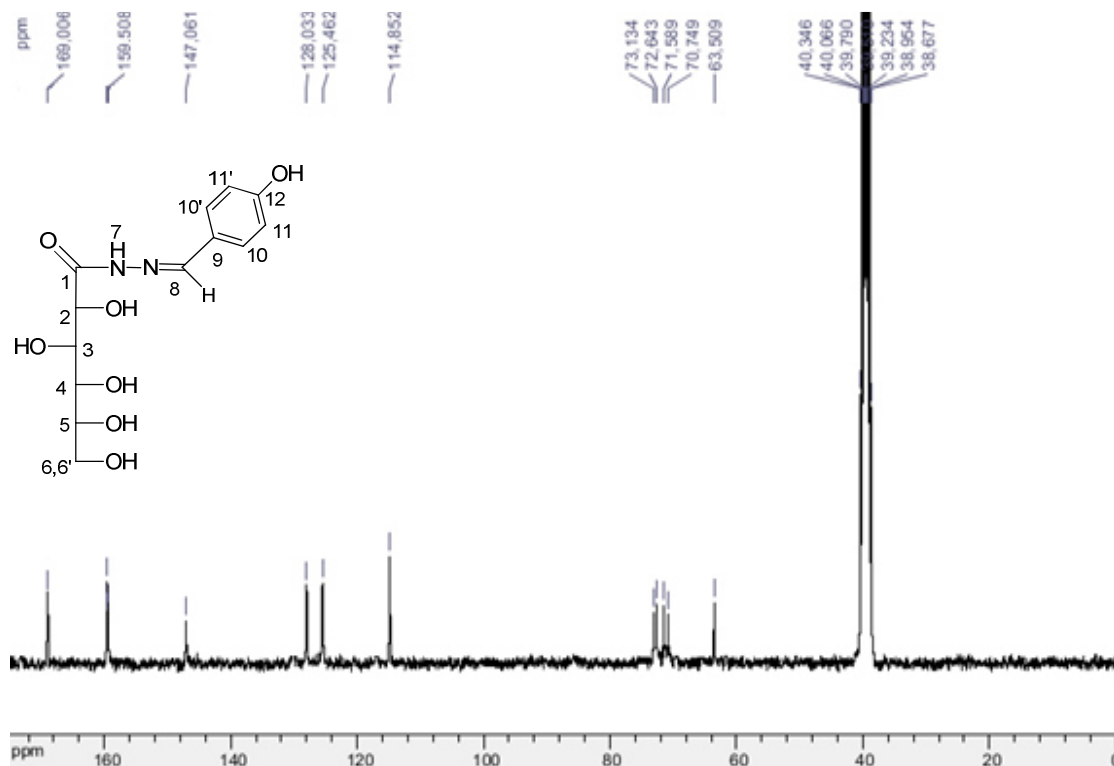
IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3402 e 3315 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3019 (estiramento C-H aromático), 2899 cm^{-1}

(estiramento C-H), 1686 cm^{-1} (estiramento C=O), 1638 cm^{-1} (estiramento C=N), 1582 cm^{-1} (estiramento C=N), 1472 cm^{-1} (estiramento C-N), 1087 cm^{-1} (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10,91 (sl, 1H, H₇), 9,97 (s, 1H, OH), 8,25 (s, 1H, H₈), 7,49 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H, H₁₀, H_{10'}), 6,81 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H, H₁₁, H_{11'}), 4,63 (sl, 1H, H₂), 4,57 (sl, 1H, H₃, H₄), 4,44 (sl, 1H, H₅), 4,17 – 4,14 (m, 1H, H₆ ou H_{6'}), 3,97 (sl, 1H, H₆ ou H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,0 (C₁), 159,5 (C₁₂), 147,0 (C₈), 128,0 (C₁₀ e C₁₀), 125,4 (C₉), 114,8 (C₁₁ e C_{11'}), 73,1 (C₂), 72,6 (C₃), 71,5 (C₄), 70,7 (C₅), 63,5 (C₆).

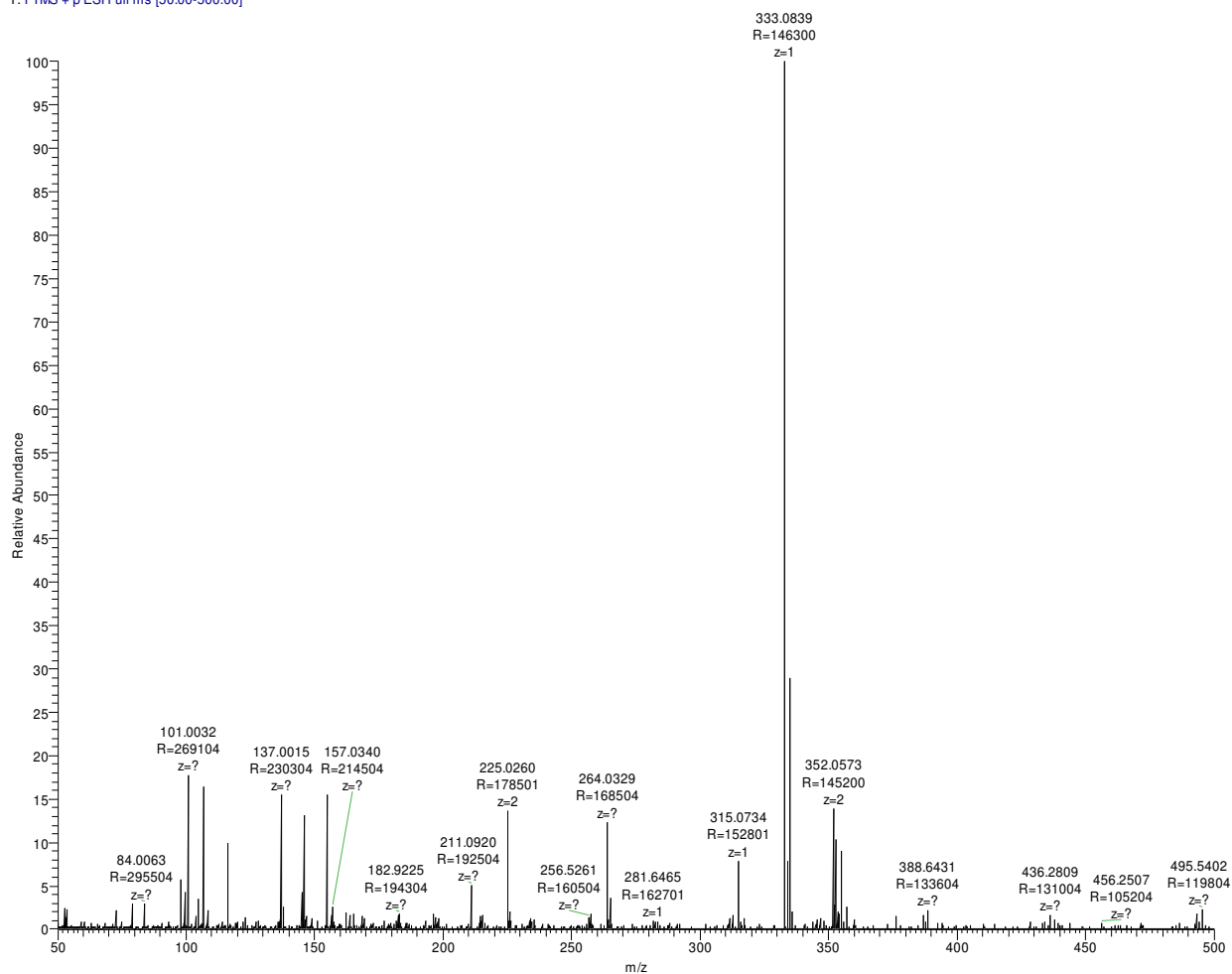


Composto 17k

<p>D-gliconil- p-clorobenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 36 h</p> <p>Rendimento: 87%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₃H₁₇N₂O₆Cl</p> <p>MM: 332,08 g/mol</p> <p>FF: 190,1 – 191,8°C</p>
---	---

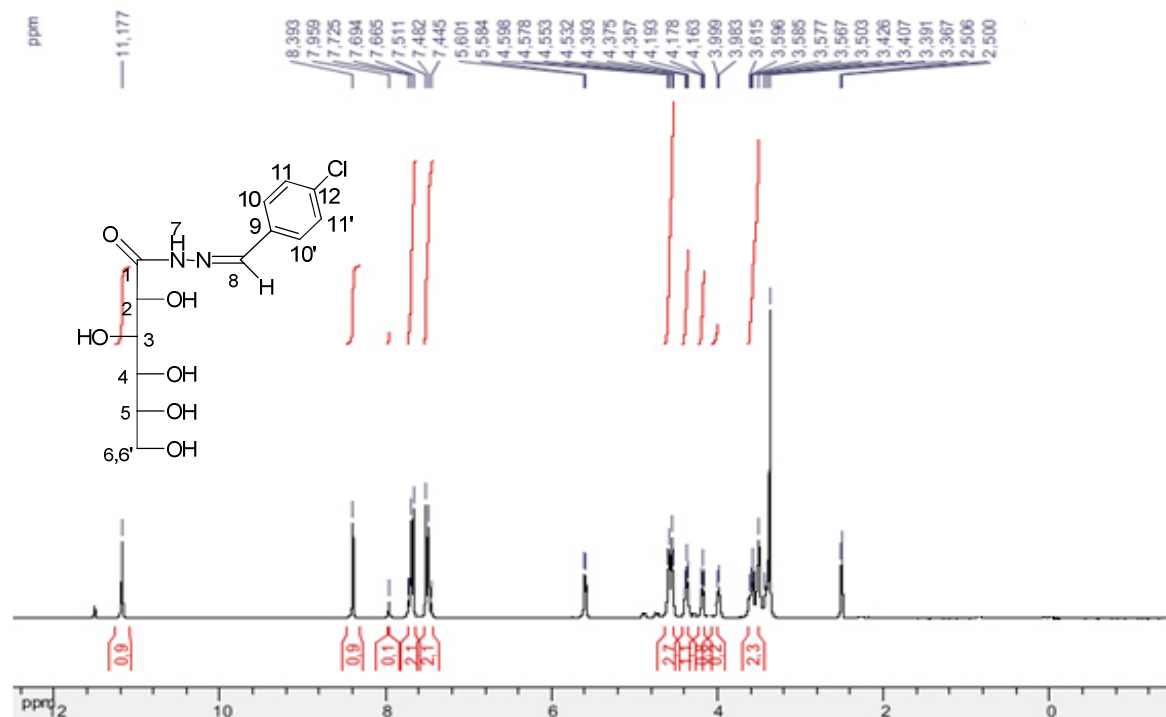
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 333,0848; encontrado 333,0839 (M+H)⁺.

BIANCA_BIA162 #23 RT: 0.62 AV: 1 NL: 3.15E6
T: FTMS + p ESI Full ms [50.00-500.00]

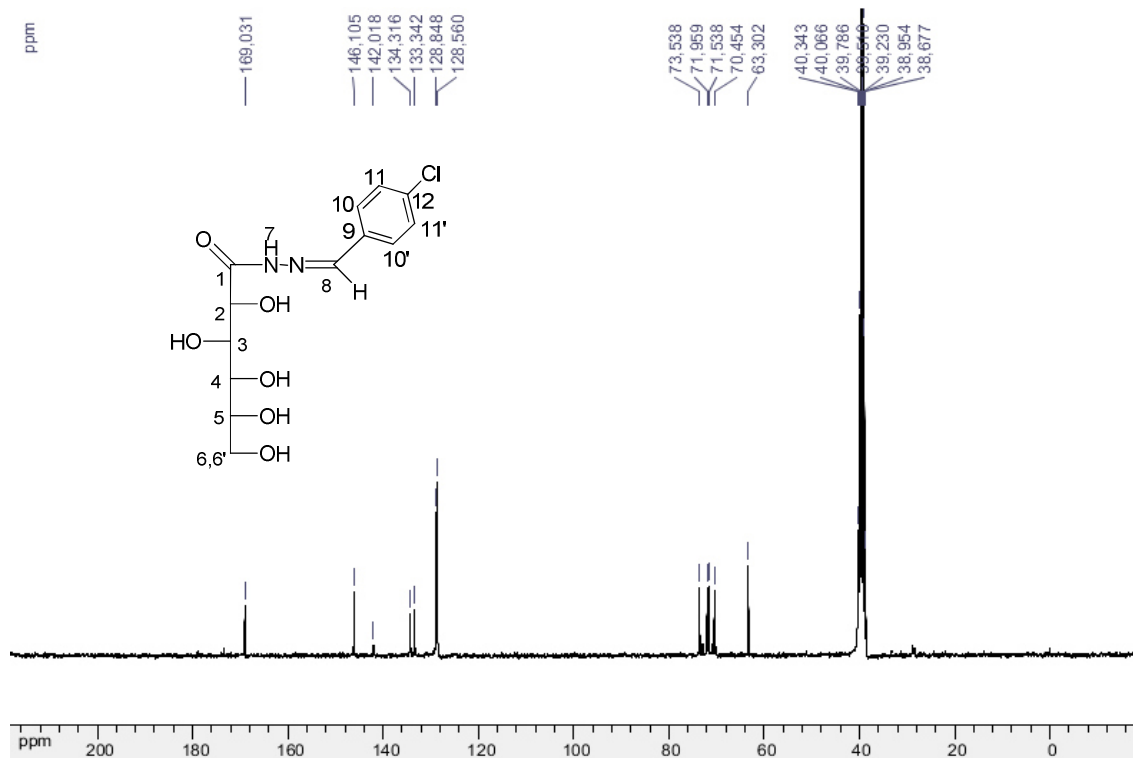


IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3395 e 3235 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3016 (estiramento C-H aromático), 2908 cm^{-1} (estiramento C-H), 1654 cm^{-1} (estiramento C=O e C=N), 1526 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1475 (estiramento C-N), 1087 cm^{-1} (estiramento C-O).

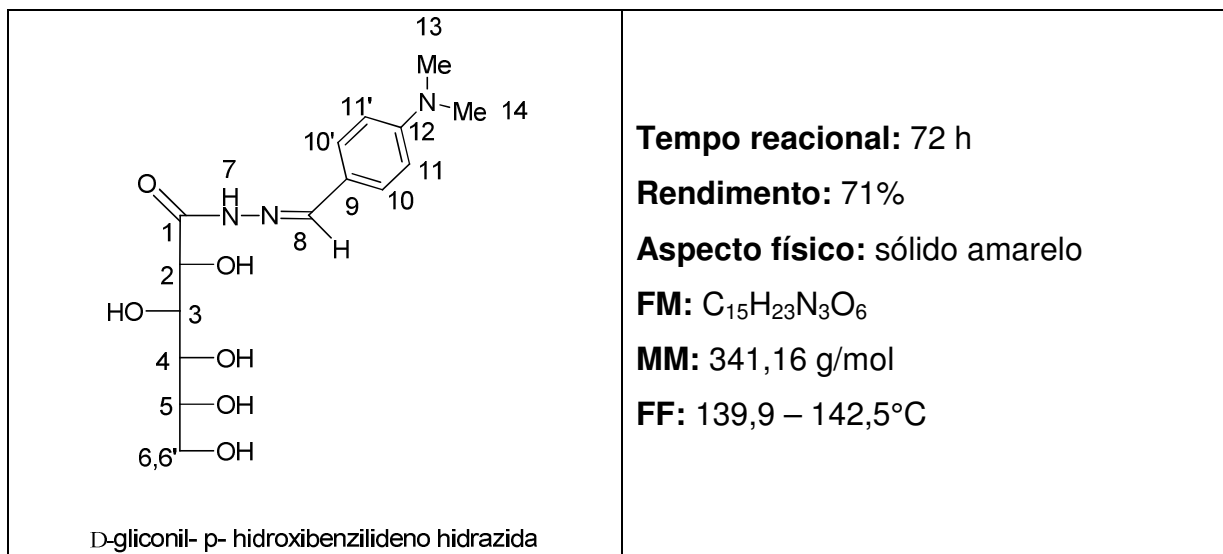
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,17 (s, 1H, H₇), 8,39 (s, 1H, H₈), 7,68 (d, $J=9$ Hz, 1H, H₁₁ e H_{11'}), 7,50 (d, $J=9$ Hz, 1H, H₁₀ e H_{10'}), 4,59 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,37 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,18 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 3,99 – 3,98 (m, 1H, H₅), 3,61- 3,40 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



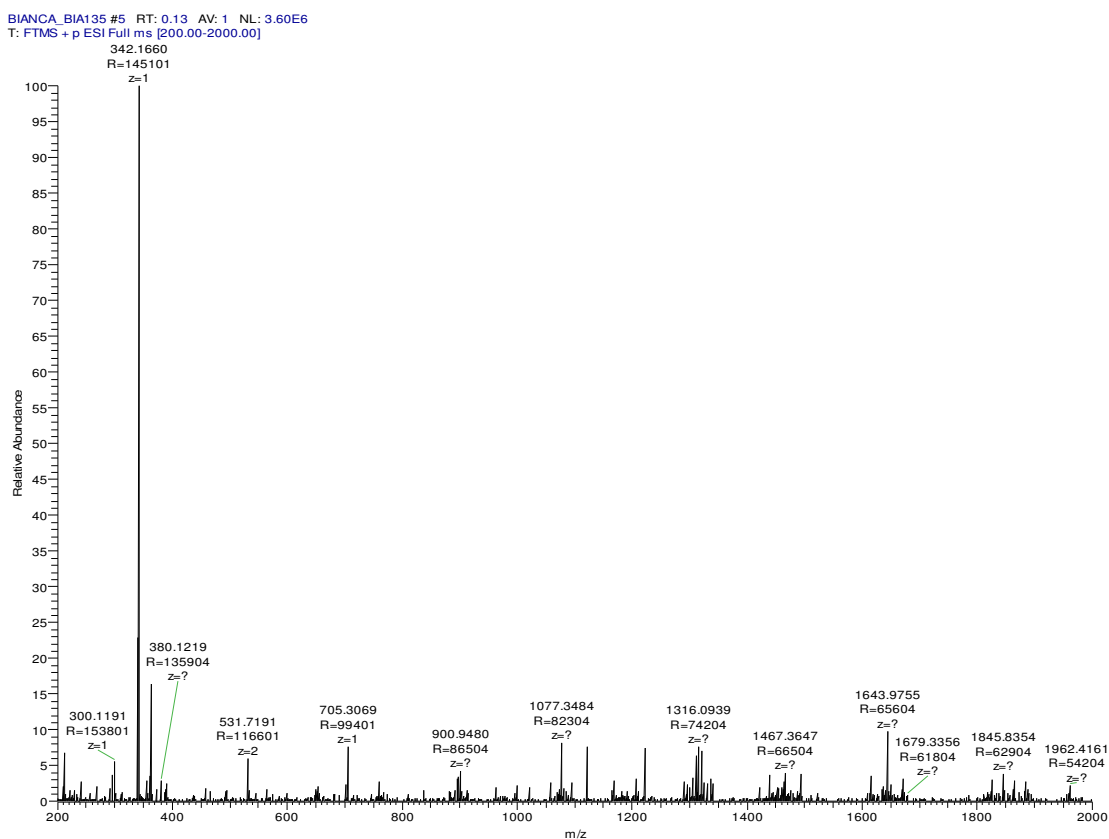
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,0 (C_1), 146,1 (C_8), 142,0 (C_{12}), 134,3 (C_9), 133,3 (C_{10} e $\text{C}_{10'}$), 128,8 e 128,5 (C_{11} e $\text{C}_{11'}$), 73,5 (C_2), 71,9 (C_3), 71,5 (C_4), 70,4 (C_5), 63,3 (C_6).



Composto 17I



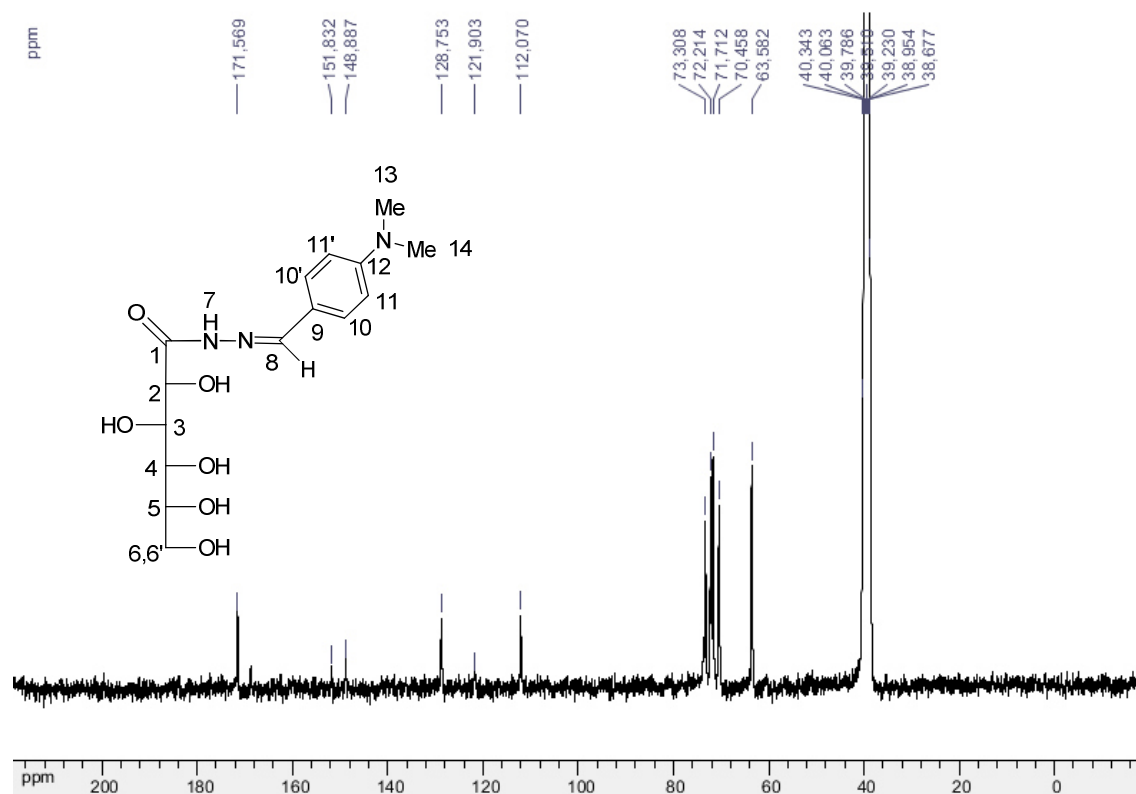
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 342,1660; encontrado 342,1660 (M+H)⁺.



IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3331 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3016 (estiramento C-H aromático), 2884 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1670 cm⁻¹

(estiramento C=O), 1598 cm^{-1} (estiramento C=N), 1535 cm^{-1} (estiramento C-N), 1087 cm^{-1} (estiramento C-O).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 171,5 (C_1), 151,8 (C_{12}), 148,8 (C_8), 128,7 (C_{10} , C_{10}'), 121,9 (C_9), 112,0 (C_{11} , C_{11}'), 73,3 (C_2), 72,2 (C_3), 71,7 (C_4), 70,4 (C_5), 63,5 (C_6).



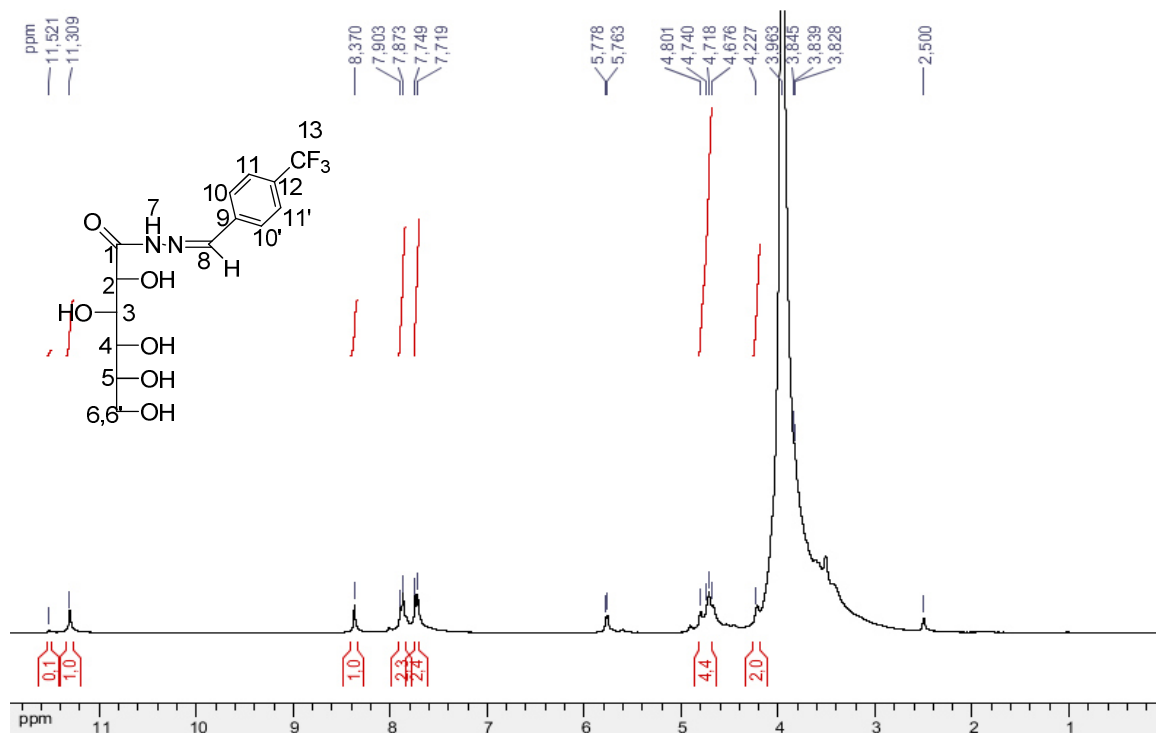
Composto 17m

<p>D-gliconil-p-trifluorometil hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 36 h</p> <p>Rendimento: 75%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$</p> <p>MM: 366,29 g/mol</p>
--	--

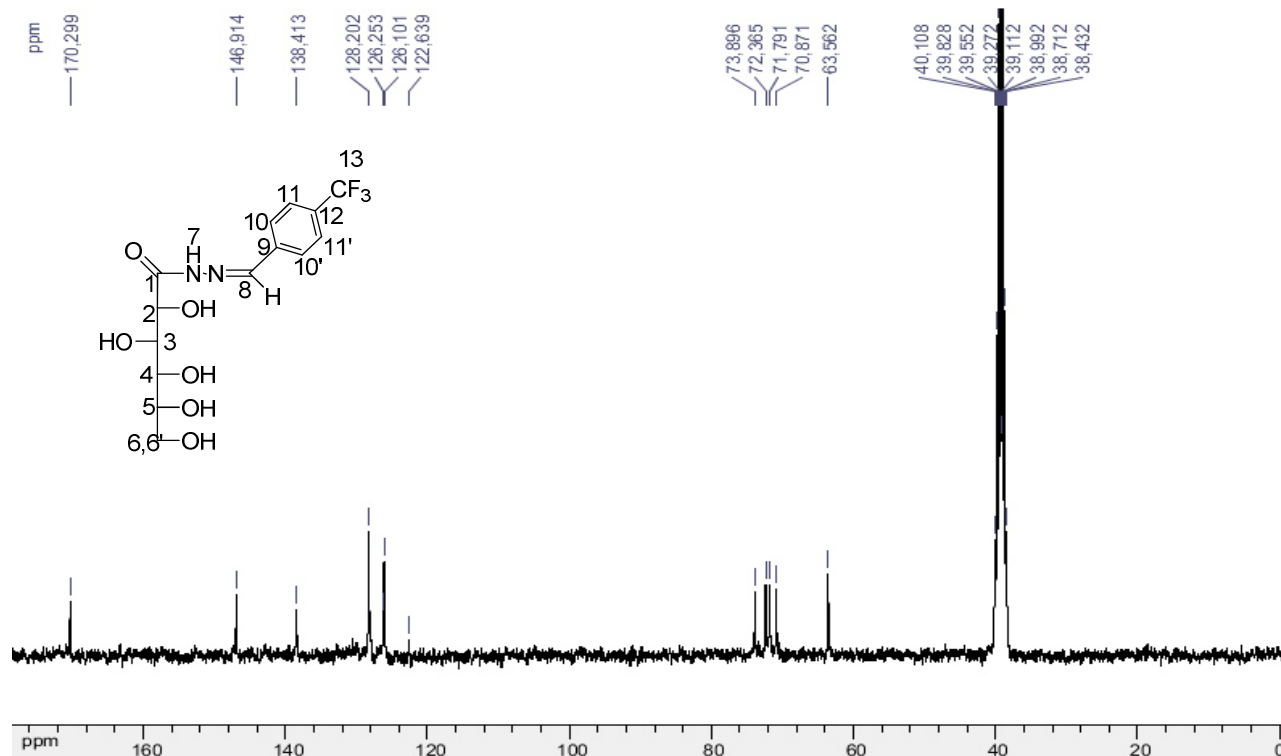
IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3331 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3017 cm^{-1} (estiramento C-H aromático), 2884 cm^{-1} (estiramento C-H), 1670 cm^{-1}

(estiramento C=O), 1601 cm^{-1} (estiramento C=N), 1538 (estiramento O=C-N), 1087 cm^{-1} (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,30 (s, 1H, H₇), 8,37 (s, 1H, H₈), 7,88 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, H₁₀ e H_{10'}), 7,72 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, H₁₁, H_{11'}), 4,80 – 4,67 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H₅), 4,22 (sl, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170,2 (C₁), 146,9 (C₈), 138,4 (C₉), 128,2 (C₁₂), 126,2 (C₁₀ e C_{10'}), 126,1 (C₁₁ e C_{11'}), 122,6 (C₁₃), 73,8 (C₂), 72,3 (C₃), 71,7 (C₄), 70,8 (C₅), 63,5 (C₆).



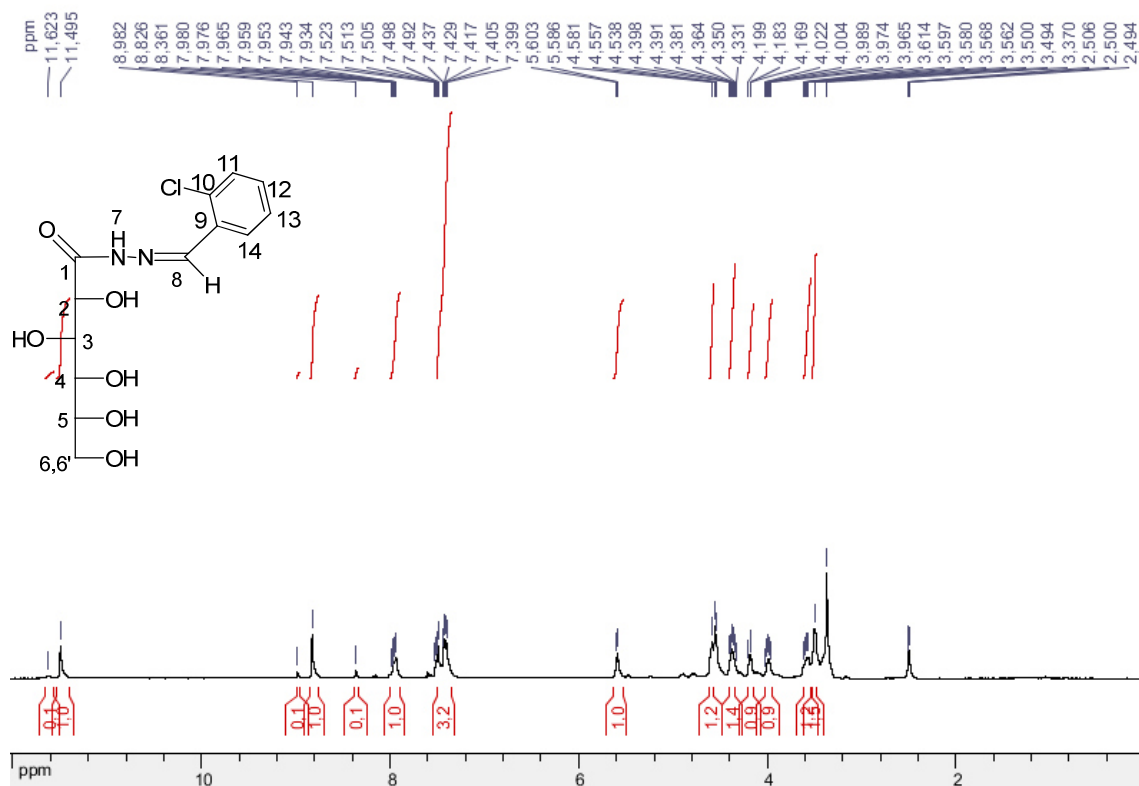
Composto 17n

<p>D-gliconil-o-clorobenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 36 h</p> <p>Rendimento: 85%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₃H₁₇ClN₂O₆</p> <p>MM: 332,08 g/mol</p> <p>FF: 174,5 - 176°C</p>
--	---

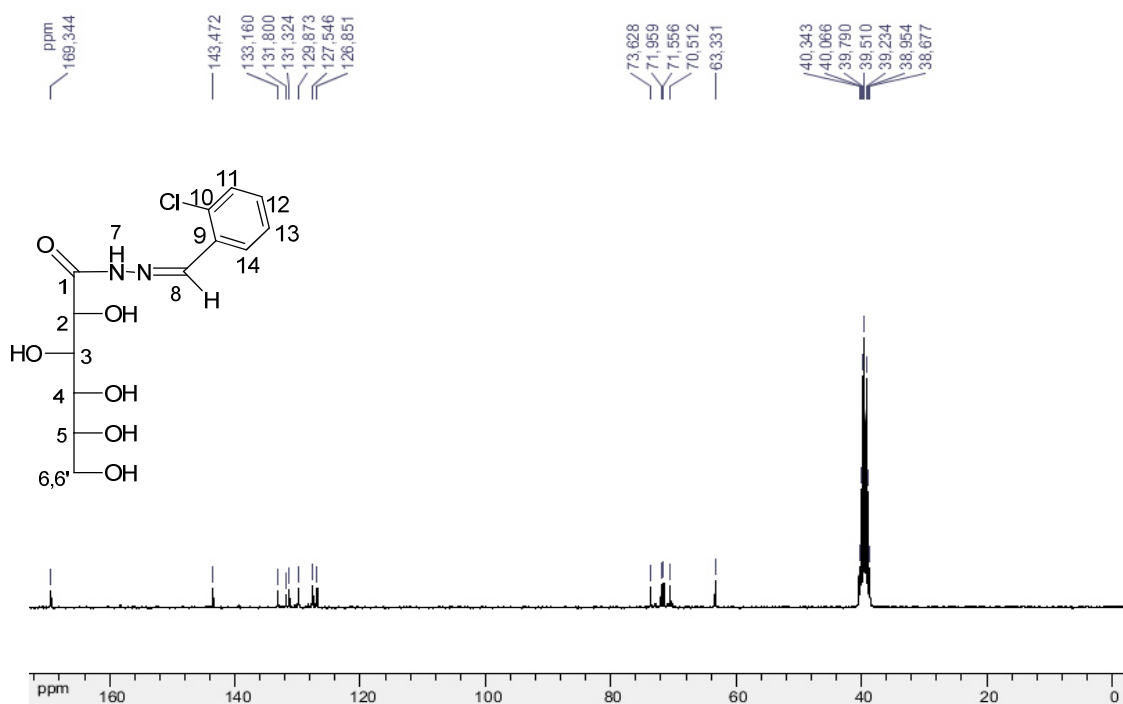
IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3332 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3014 (estiramento C-H aromático), 2883 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1670 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1600cm⁻¹ (estiramento C=N), 1540 (estiramento O=C-N), 1080 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO. *d*₆, δ ppm): 11,49 (s, 1H, H₇), 8,82 (s, 1H, H₈), 7,98 – 7,93 (m, 1H, H₁₄), 7,52 – 7,39 (m, 1H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 4,58 – 4,53 (m, 1H, H₂), 4,39 -

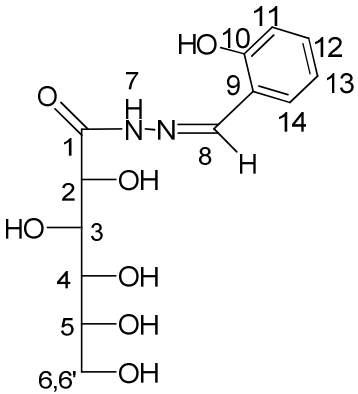
4,33 (m, 1H, H₃), 4,18 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H₄), 4,00 – 3,96 (m, 1H, H₅), 3,59 – 3,56 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,3 (C₁), 143,4 (C₈), 133,1 (C₉), 131,8 (C₁₀), 131,3 (C₁₂), 129,8 (C₁₁), 127,5 (C₁₄), 126,8 (C₁₃), 73,6 (C₂), 71,9 (C₃), 71,5 (C₄), 70,5 (C₅), 63,3 (C₆).

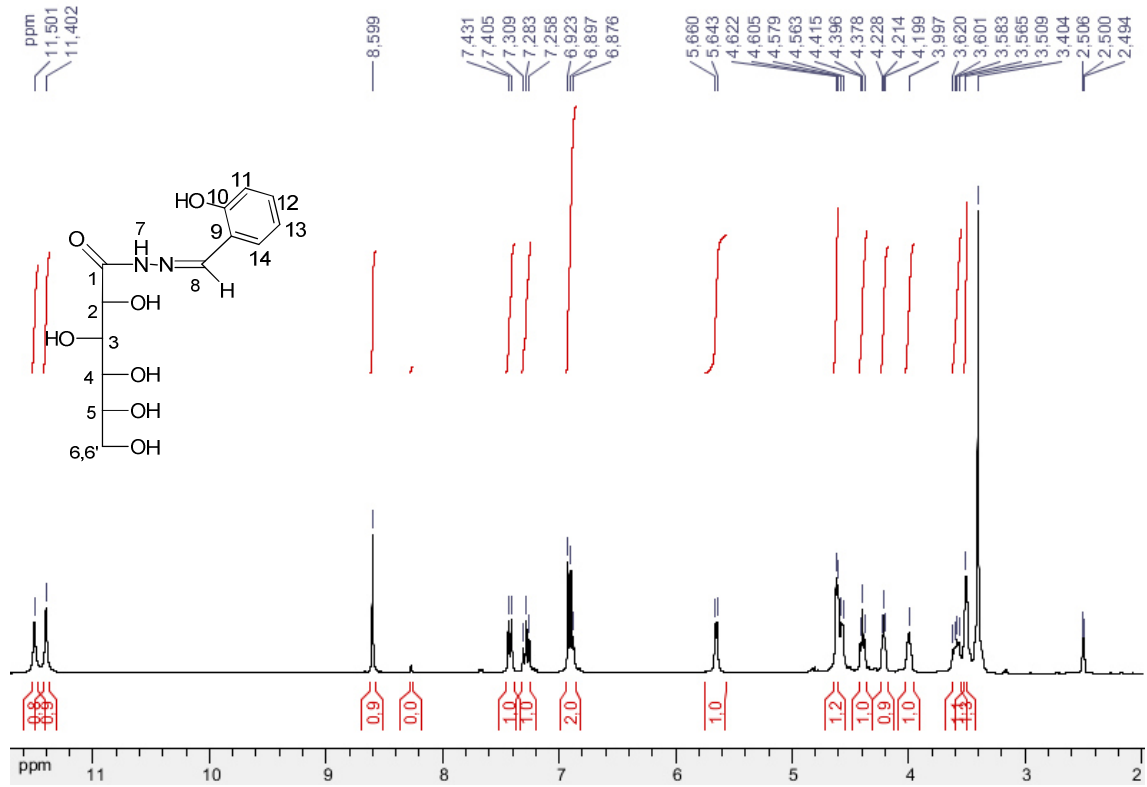


Composto 17o

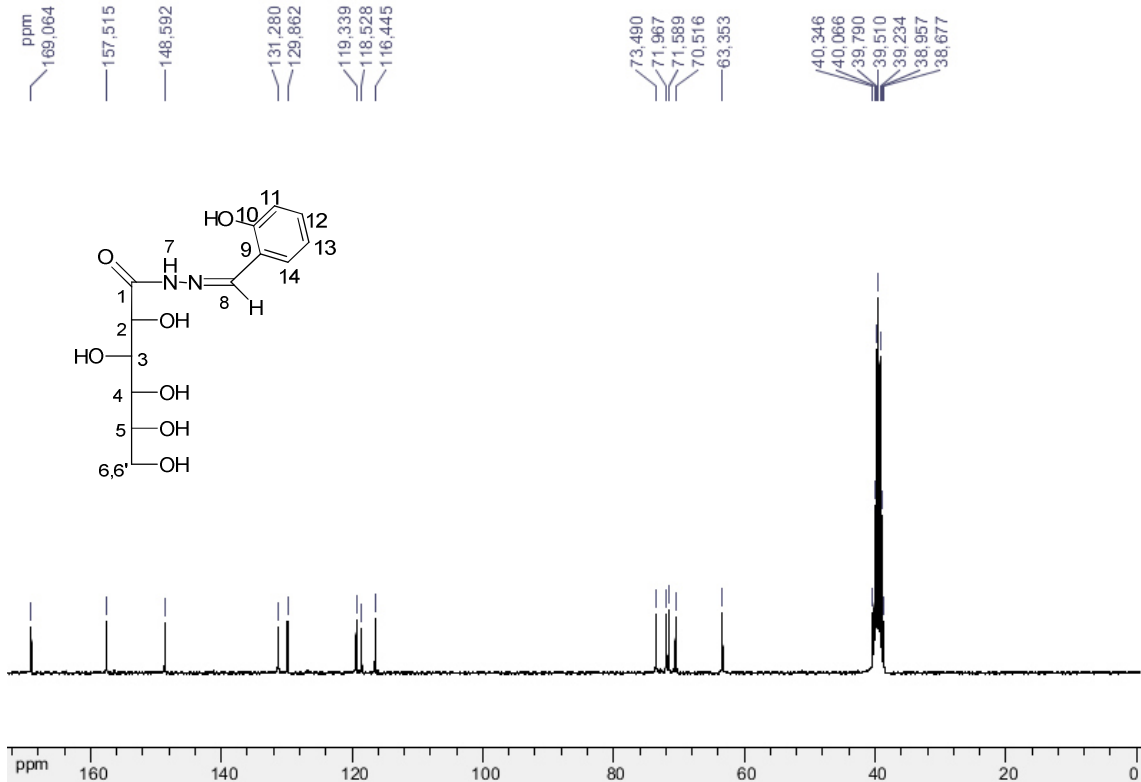
 <p>D-gliconil-o-hidroxibenzilideno hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h Rendimento: 90% Aspecto físico: sólido branco FM: C₁₃H₁₈N₂O₇ MM: 314,29 g/mol FF: 206 - 208°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3334 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3022 (estiramento C-H aromático), 2883 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1670 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1601 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1535 (estiramento O=C-N), 1080 cm⁻¹ (estiramento C-O).

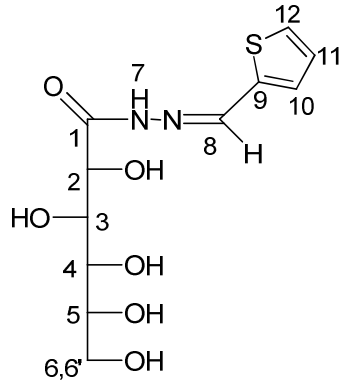
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,50 (s, 1H, H₇), 8,59 (s, 1H, H₈), 7,42 (d, *J*= 9 Hz, 1H, H₁₄), 7,28 (t, *J*= 9 Hz, 1H, H₁₂), 6,92 – 6,87 (m, 2H, H₁₁ e H₁₃), 4,57 (d, *J*= 6 Hz, 1H, H₂), 4,39 (t, *J*= 6 Hz, 1H, H₃), 4,21 (t, *J*= 6 Hz, 1H, H₄), 3,99 (sl, 1H, H₅), 3,62 – 3,50 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,0 (C₁), 157,5 (C₁₀), 148,5 (C₈), 131,2 (C₁₂), 129,8 (C₁₄), 119,3 (C₁₃), 118,5 (C₉), 116,4 (C₁₁), 73,4 (C₂), 71,9 (C₃), 71,5 (C₄), 70,5 (C₅), 63,3 (C₆).

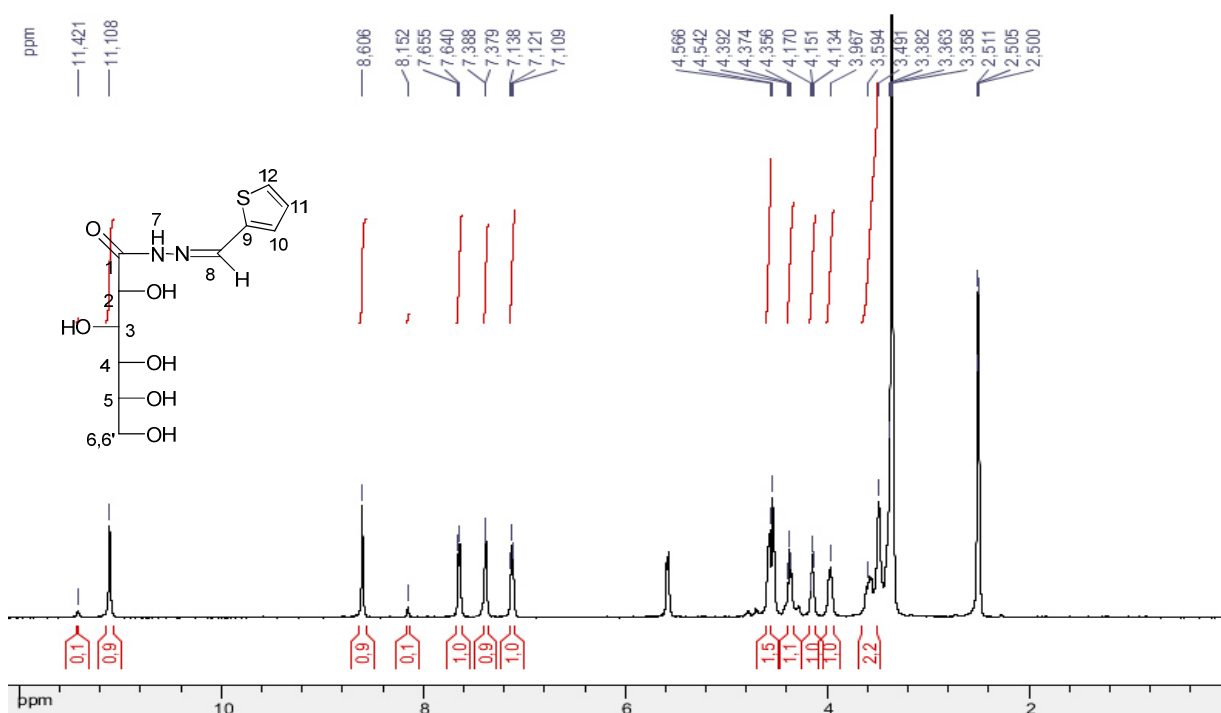


Composto 17p

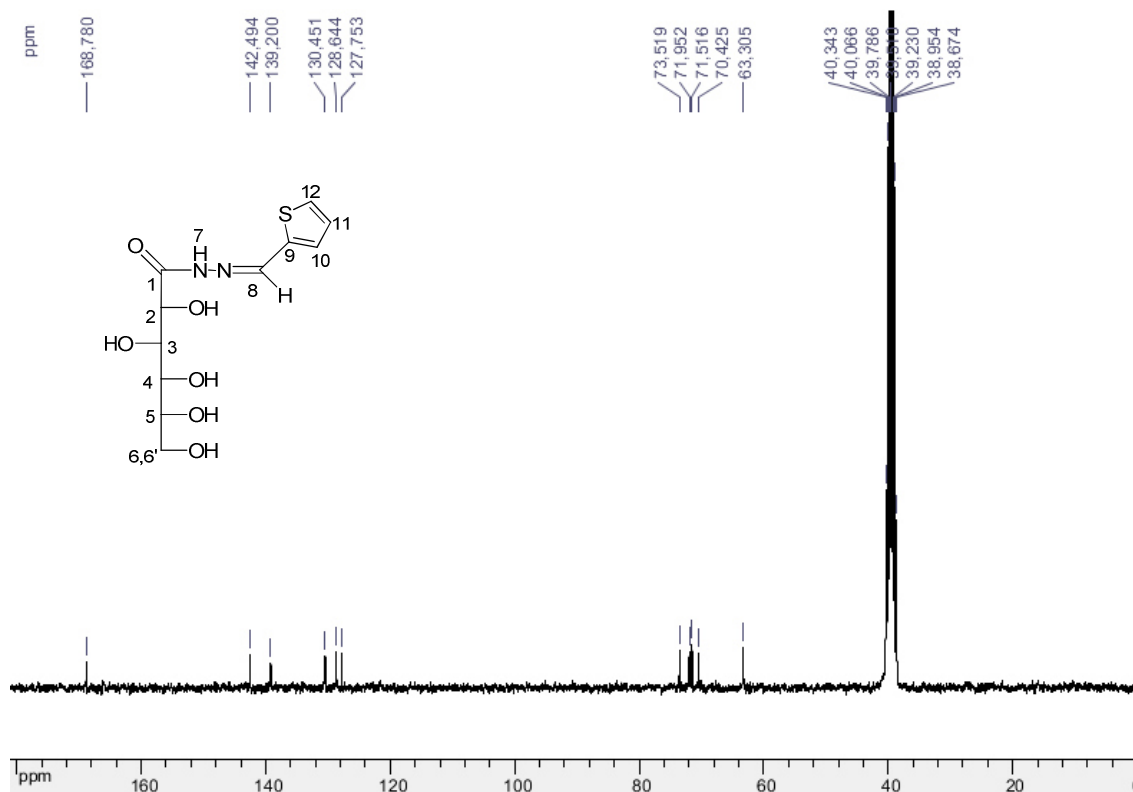
 <p>D-gliconil-tiofenil hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 78%</p> <p>Aspecto físico: sólido amarelo</p> <p>FM: C₁₁H₁₆N₂O₆S</p> <p>MM: 304,07 g/mol</p> <p>FF: 168 – 170°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3347 e 3235 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3016 (estiramento C-H aromático), 2931 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1646 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1608 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1550 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1079 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,10 (sl, 1H, H₇), 8,60 (s, 1H, H₈), 7,65 (d, $J=3$ Hz, 1H, H₁₂), 7,38 (d, $J=3$ Hz, 1H, H₁₀), 7,12 (t, $J=3$ Hz, 1H, H₁₁), 4,55 (d, $J=2$ Hz, 1H, H₂), 4,37 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,15 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 3,96 (sl, 1H, H₅), 3,59 - 3,49 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,7 (C_1), 142,4 (C_9), 139,2 (C_{10}), 130,4 (C_{12}), 128,6 (C_{11}), 127,7 (C_8), 73,5 (C_2), 71,9 (C_3), 71,5 (C_4), 70,4 (C_5), 63,3 (C_6).

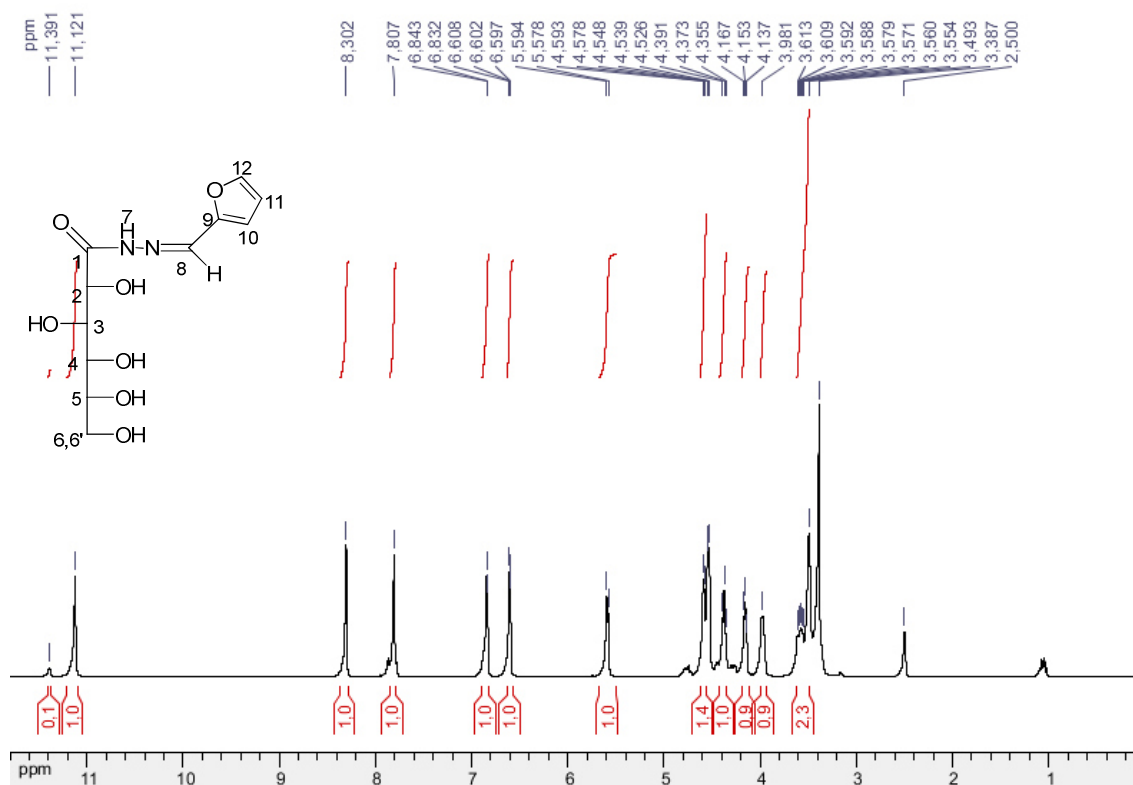


Composto 17q

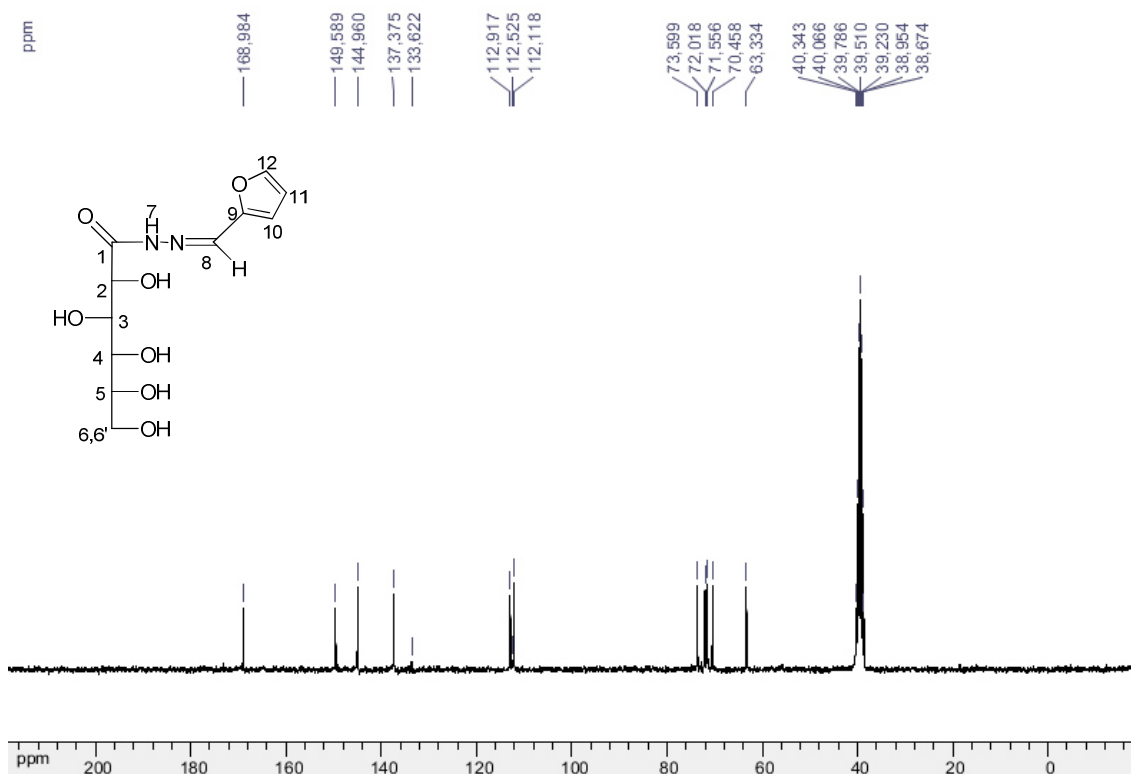
<p>D-gliconil-furanil hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 61%</p> <p>Aspecto físico: sólido amarelo</p> <p>FM: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$</p> <p>MM: 288,25 g/mol</p> <p>FF: 165,7 – 166,5°C</p>
-------------------------------------	---

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3426 e 3315 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3019 (estiramento C-H aromático), 2931 cm^{-1} (estiramento C-H), 1676 cm^{-1} (estiramento C=O), 1643 cm^{-1} (estiramento C=N), 1550 (estiramento O=C-N), 1079 cm^{-1} (estiramento C-O).

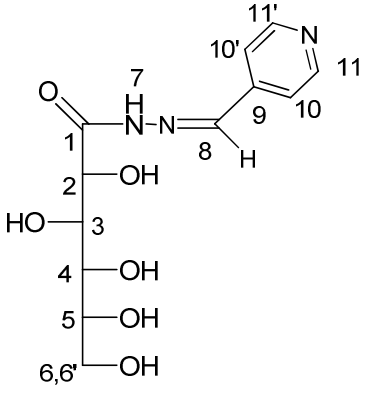
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,12 (sl, 1H, H₇), 8,30 (s, 1H, H₈), 7,80 (sl, 1H, H₁₂), 6,83 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H₁₀), 6,60 (t, $J = 3$ Hz, 1H, H₁₁), 4,59 – 4,52 (m, 1H, H₂), 4,37 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H₃), 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H₄), 3,98 (sl, 1H, H₅), 3,61 – 3,55 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).



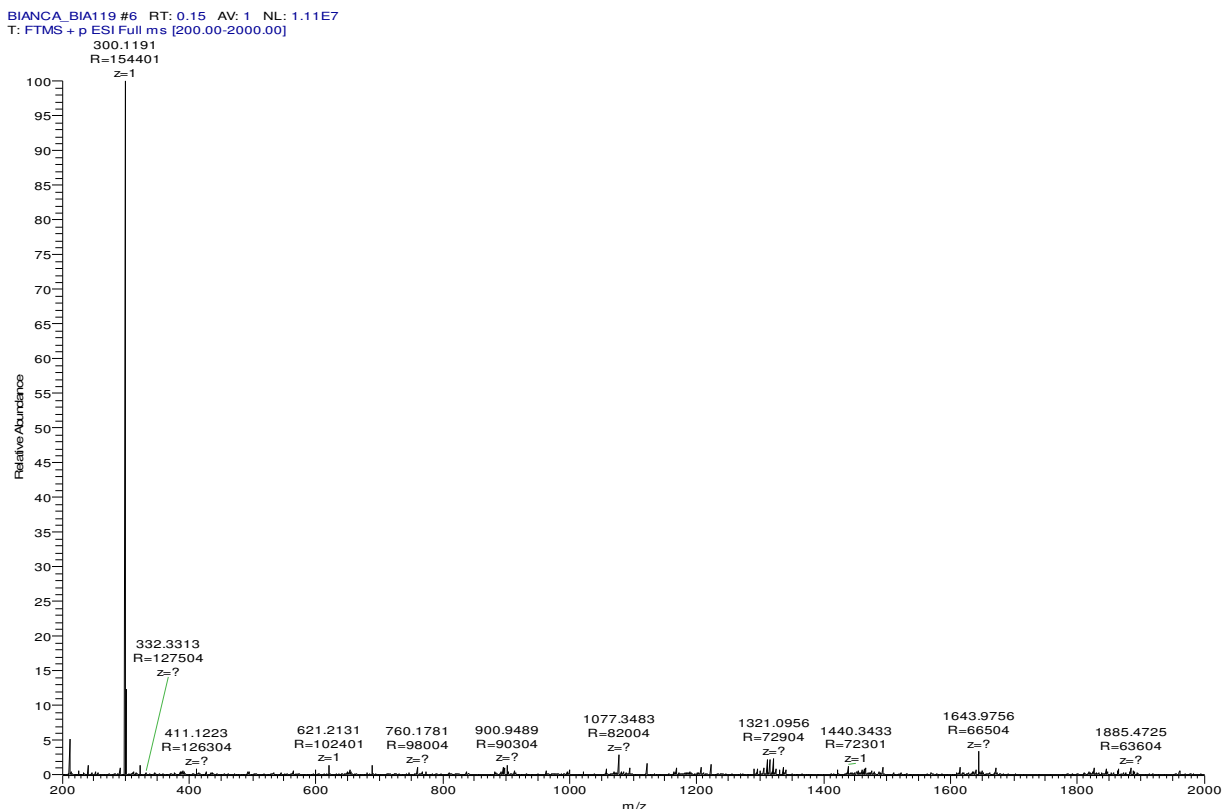
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,9 (C₁), 149,5 (C₉), 144,9 (C₁₂), 137,3 (C₈), 112,9 (C₁₀), 112,1 (C₁₁), 73,5 (C₂), 72,0 (C₃), 71,5 (C₄), 70,4 (C₅), 63,3 (C₆).



Composto 17r

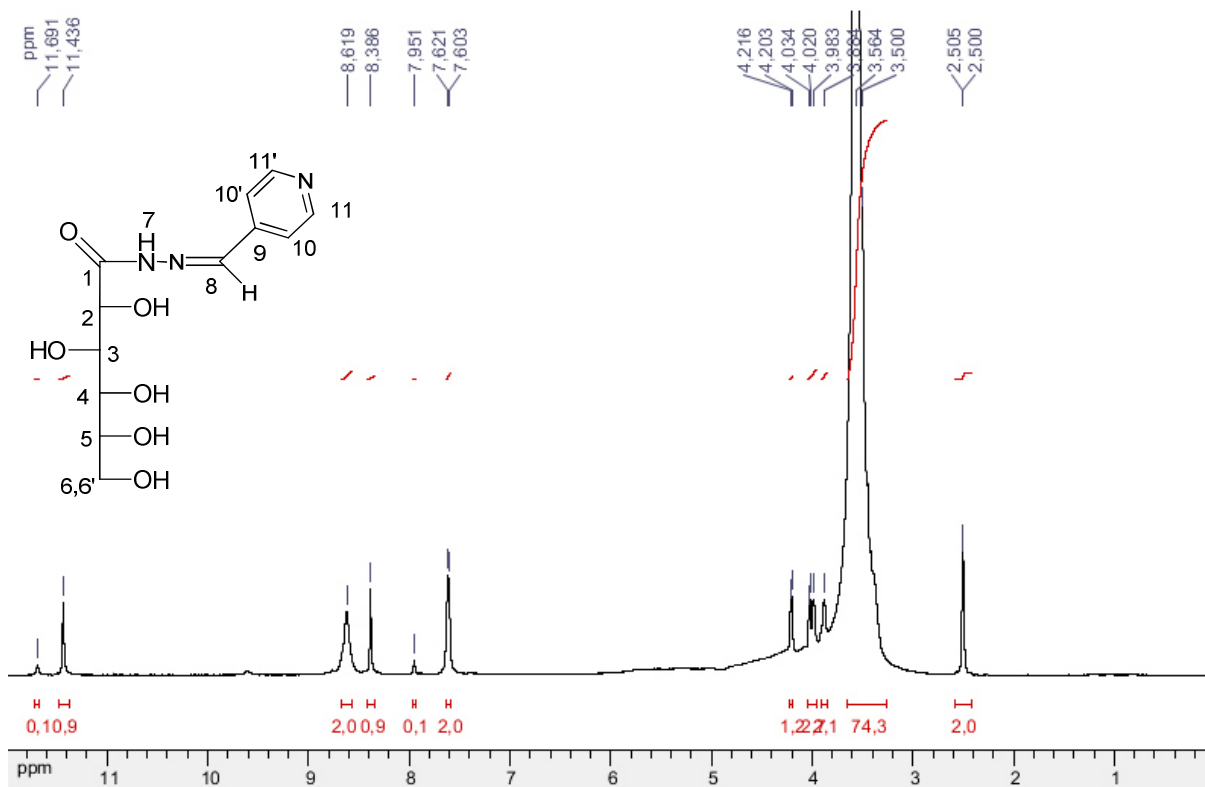
 <p>D-gliconil-piridinil hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 36 h</p> <p>Rendimento: 64%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₂H₁₇N₃O₆</p> <p>MM: 299,11 g/mol</p> <p>FF: 155,2 - 157°C</p>
---	---

ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 300,1190; encontrado 300,1191 (M+H)⁺.

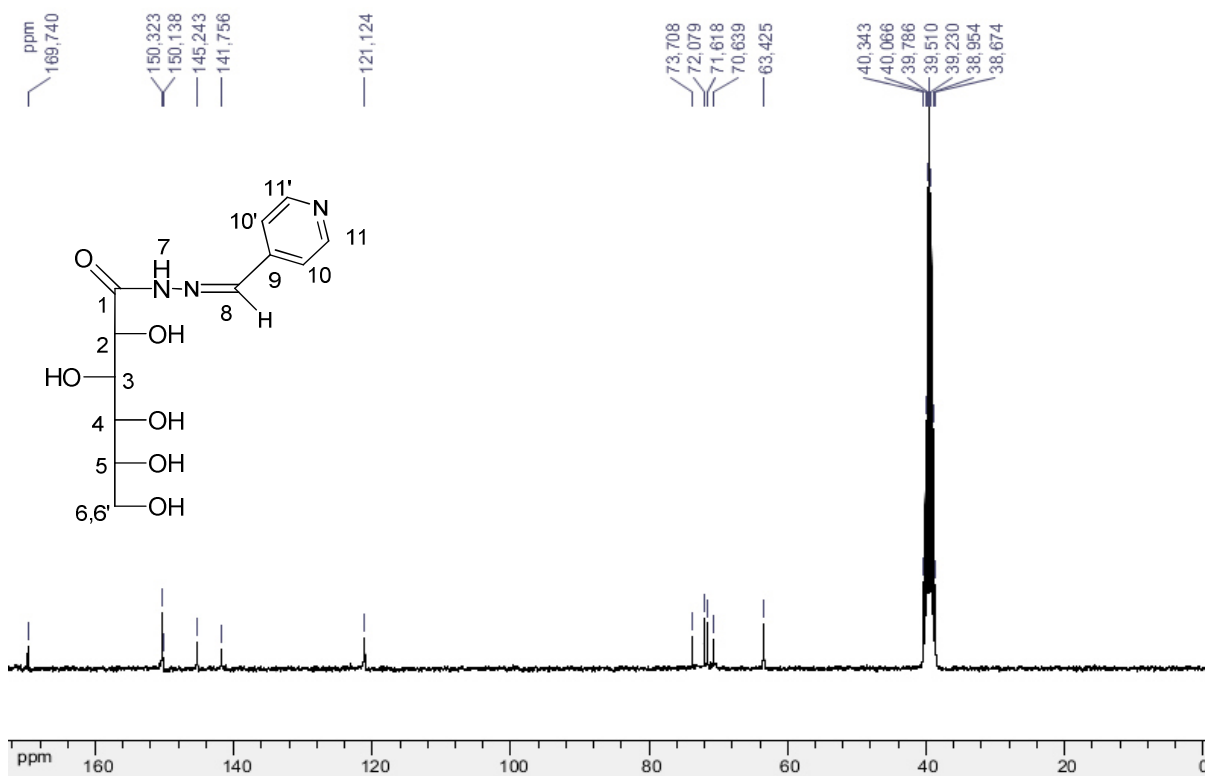


IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3387 e 3195 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3016 (estiramento C-H aromático), 2908 cm^{-1} (estiramento C-H), 1678 cm^{-1} (estiramento C=O), 1648 cm^{-1} (estiramento C=N), 1519 (estiramento O=C-N), 1088 cm^{-1} (estiramento C-O).

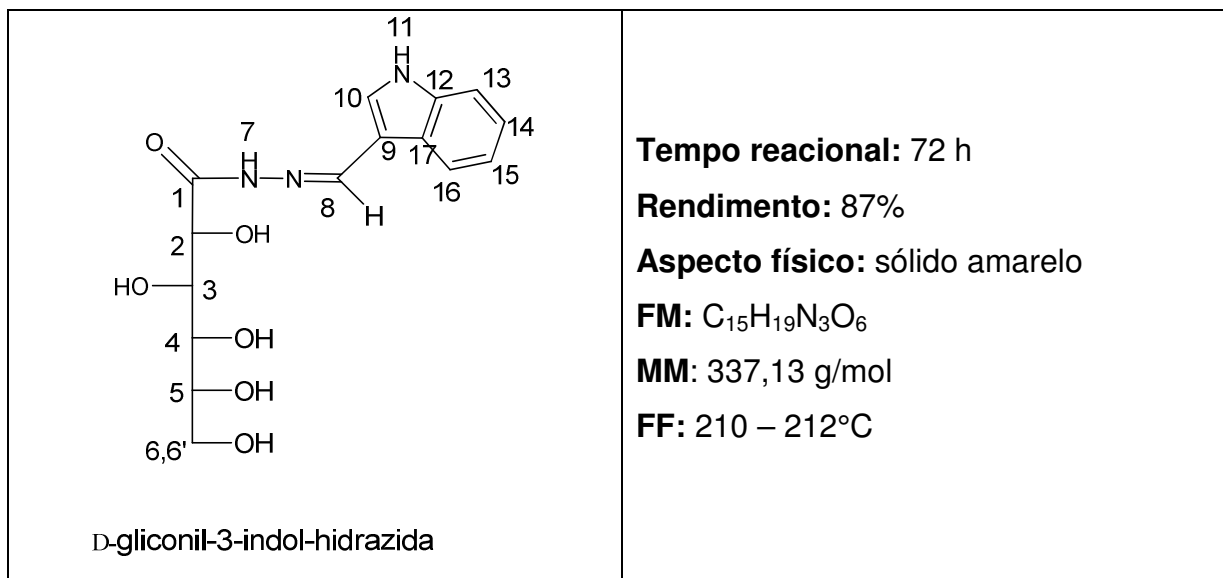
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,43 (sl, 1H, H₇), 8,61 (sl, 2H, H₁₁, H_{11'}), 8,38 (sl, 1H, H₈), 7,61 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H₁₀ e H_{10'}), 4,21 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H₂), 4,03 – 3,98 (m, 3H, H₃ H₄, H₅), 3,88 (s, 2H, H₆ e H_{6'}).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,7 (C₁), 150,3 (C₁₁, C_{11'}), 145,2 (C₈), 141,7 (C₉), 121,1 (C₁₀, C_{10'}), 73,7 (C₂), 72,0 (C₃), 71,6 (C₄), 70,6 (C₅), 63,4 (C₁₂, C₁₆).

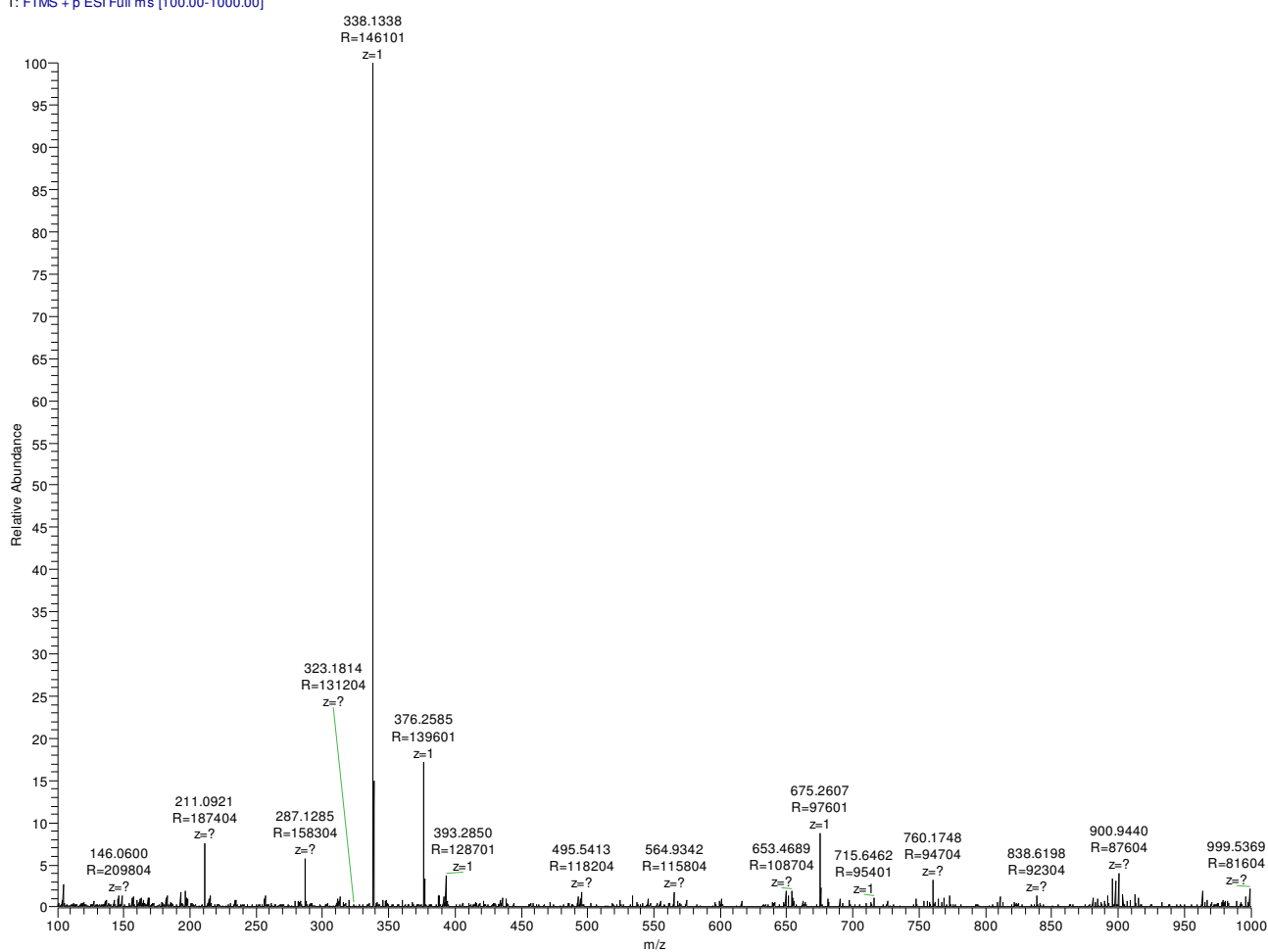


Composto 17s



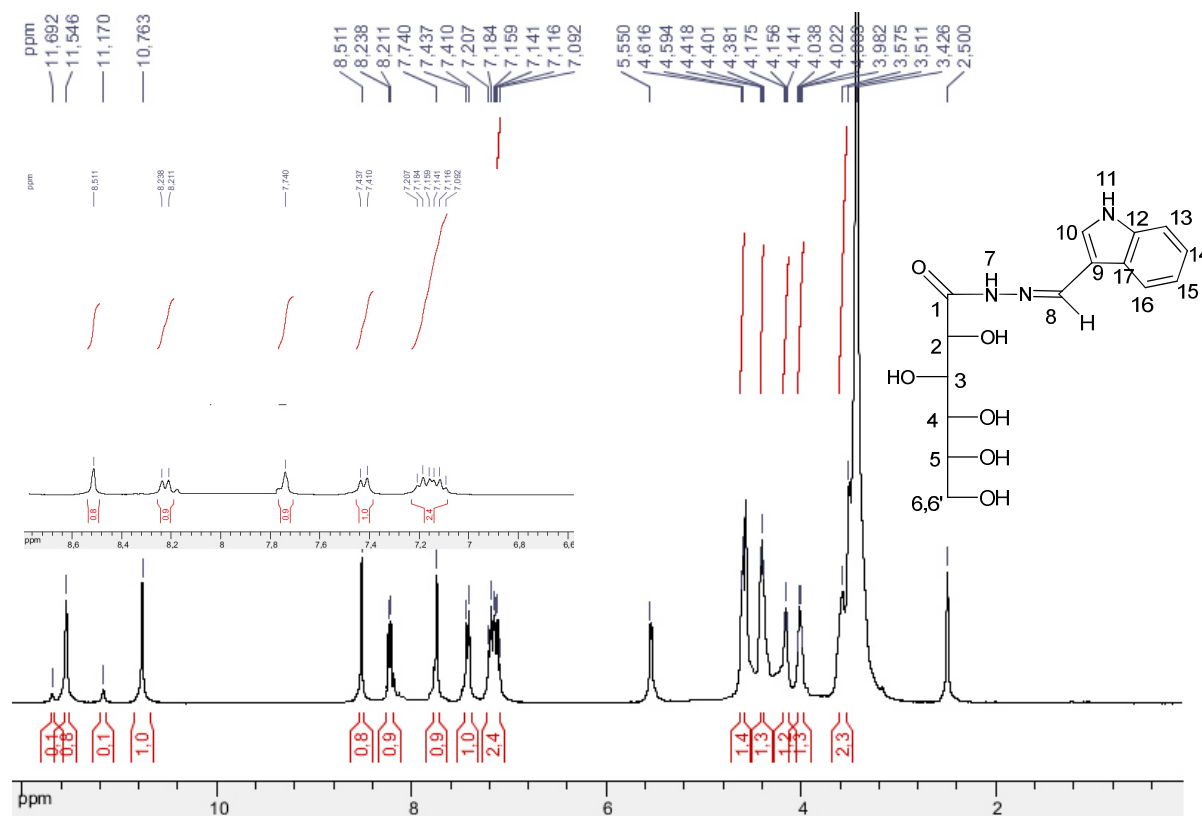
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 338,1347; encontrado 338,1338 (M+H)⁺.

BIANCA_BIA137 #52 RT: 0.81 AV: 1 NL: 4.11E6
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]

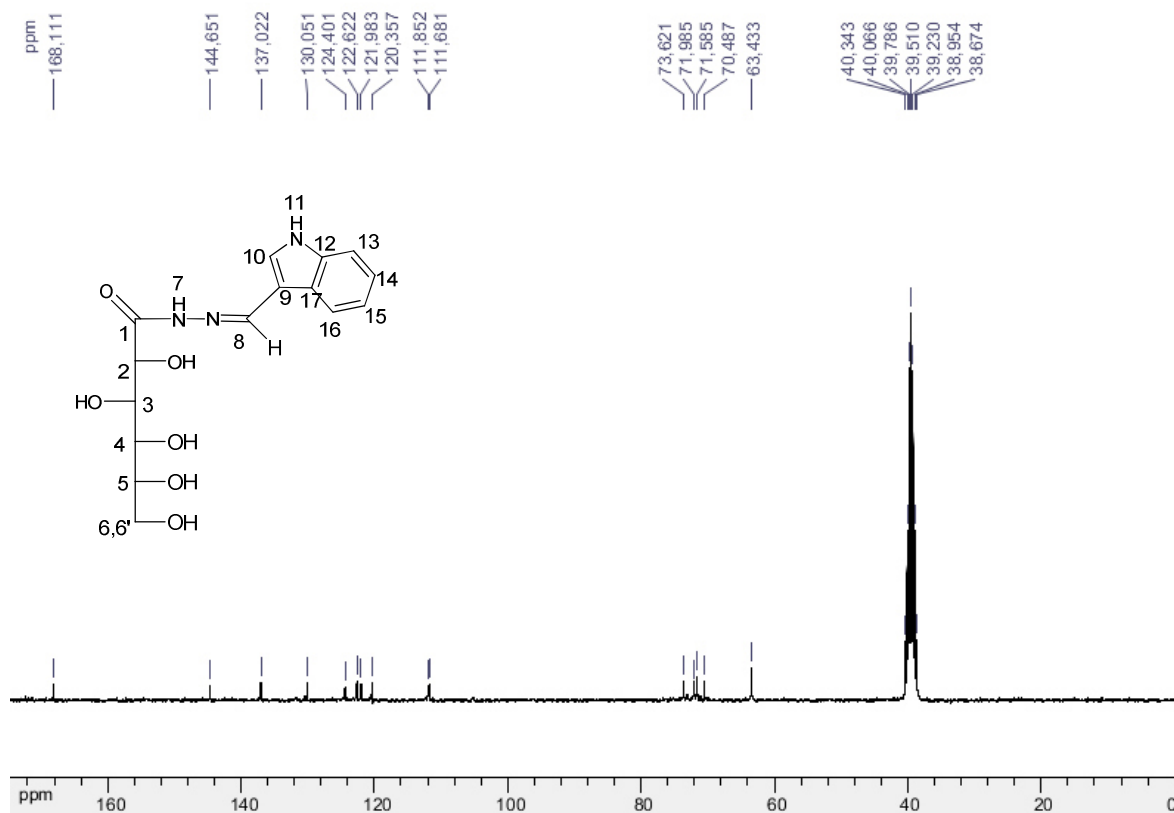


IV (KBr 1%), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3419 e 3387 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H respectivamente, em ligação de hidrogênio), 3021 (estiramento C-H aromático), 2916 cm^{-1} (estiramento C-H), 1670 cm^{-1} (estiramento C=O), 1614 cm^{-1} (estiramento C=N), 1541 (estiramento C-N), 1079 cm^{-1} (estiramento C-N).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,54 (s, 1H, H₇), 10,76 (s, 1H, H₁₇), 8,51 (s, 1H, H₈), 8,22 (d, $J=9$ Hz, 1H, H₁₆), 7,74 (s, 1H, H₁₀), 7,42 (d, $J=9$ Hz, 1H, H₁₃), 7,15 (m, 2H, H₁₄ e H₁₅), 4,60 (d, $J=6$ Hz, 1H, H₂), 4,40 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₃), 4,15 (t, $J=6$ Hz, 1H, H₄), 4,03 – 4,00 (m, 1H, H₅), 3,57 - 3,51 (m, 2H, H₆ e H_{6'}).

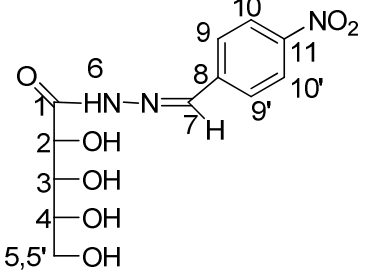


RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,1 (C₁), 144,6 (C₈), 137,0 (C₁₂), 130,0 (C₁₀), 124,4 (C₁₇), 122,6 (C₁₅), 121,9 (C₁₄), 120,3 (C₁₆), 111,8 (C₁₃), 73,6 (C₂), 71,9 (C₃), 71,5 (C₄), 70,4 (C₅), 63,4 (C₆).



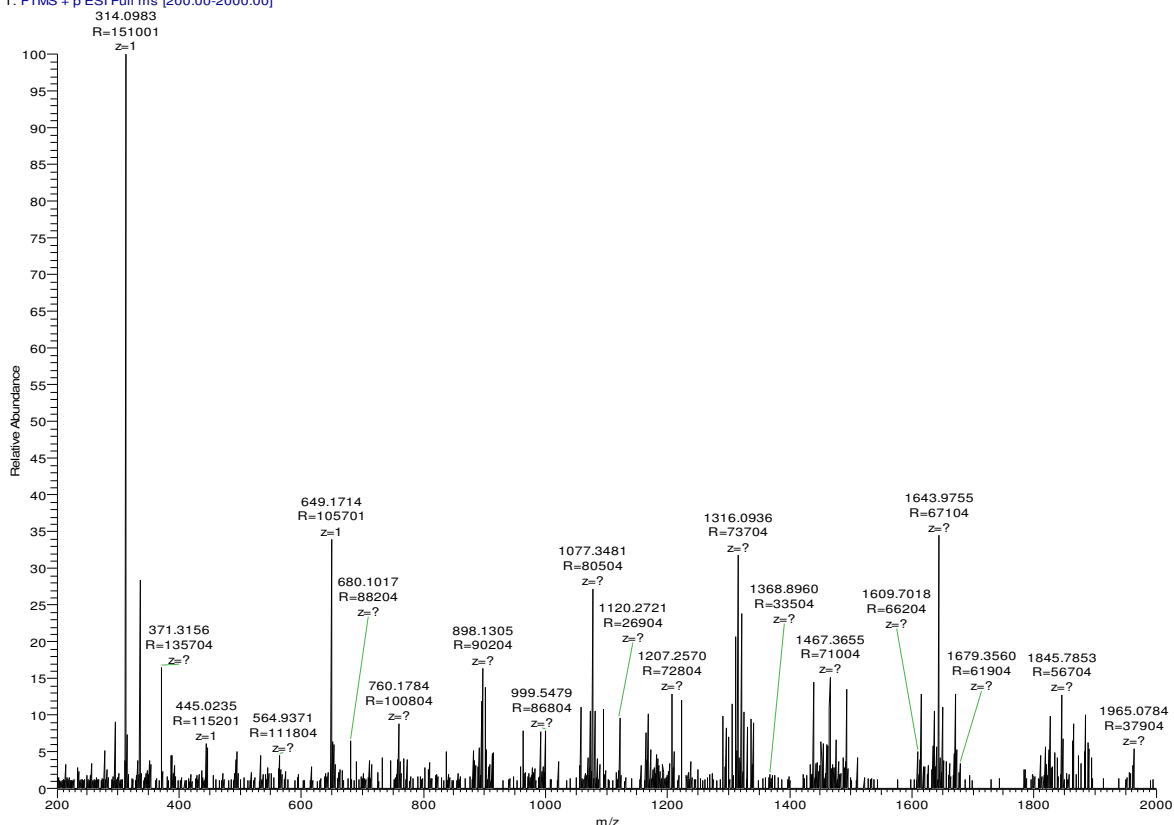
3.4.4. Caracterização das *N*-acilidrazonas derivadas da *D*-ribono-1,4-lactona

Composto18a

 <p>D-riboosil-p-nitrobenzilideno-hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 71%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₂H₁₅N₃O₇</p> <p>MM: 313,09 g/mol</p> <p>FF: 182,0 – 183,9°C</p>
--	---

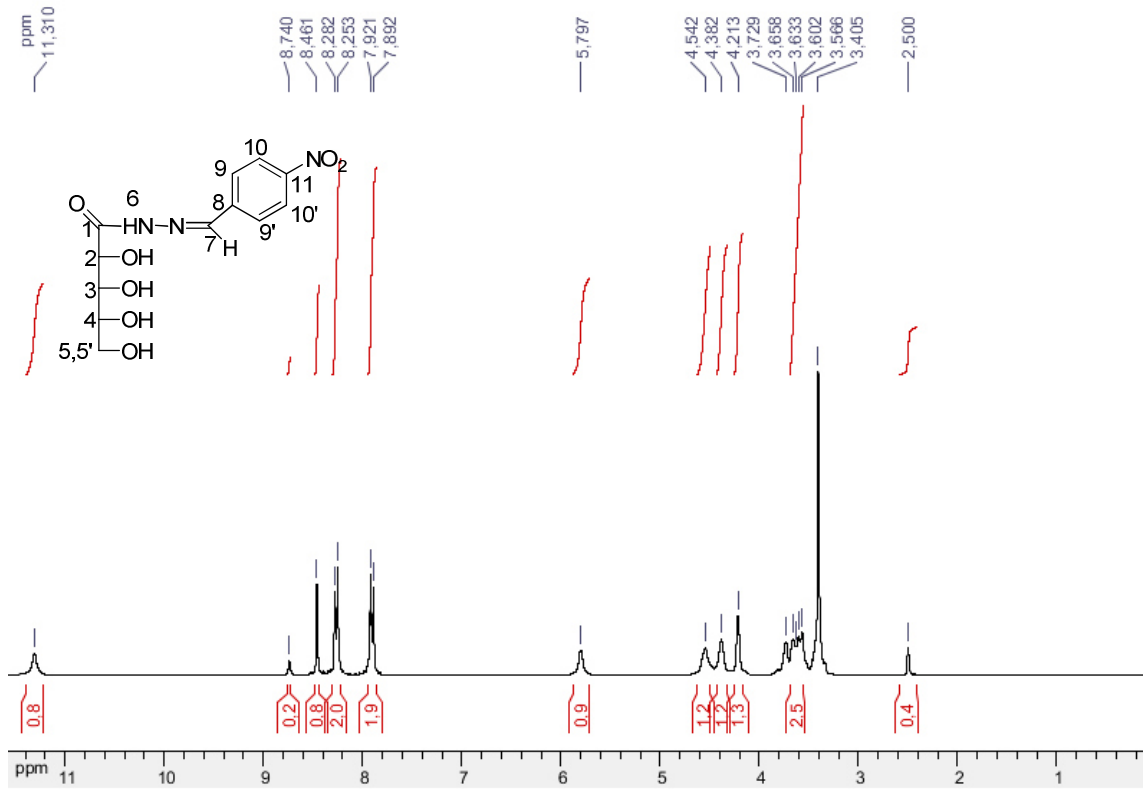
ESI(+)-MS m/z (M+H)⁺ calculado 314,0988; encontrado 314,0983 (M+H)⁺.

BIANCA_BIA111_PoucoSolúvel #37 RT: 1.00 AV: 1 NL: 9.30E5
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-2000.00]

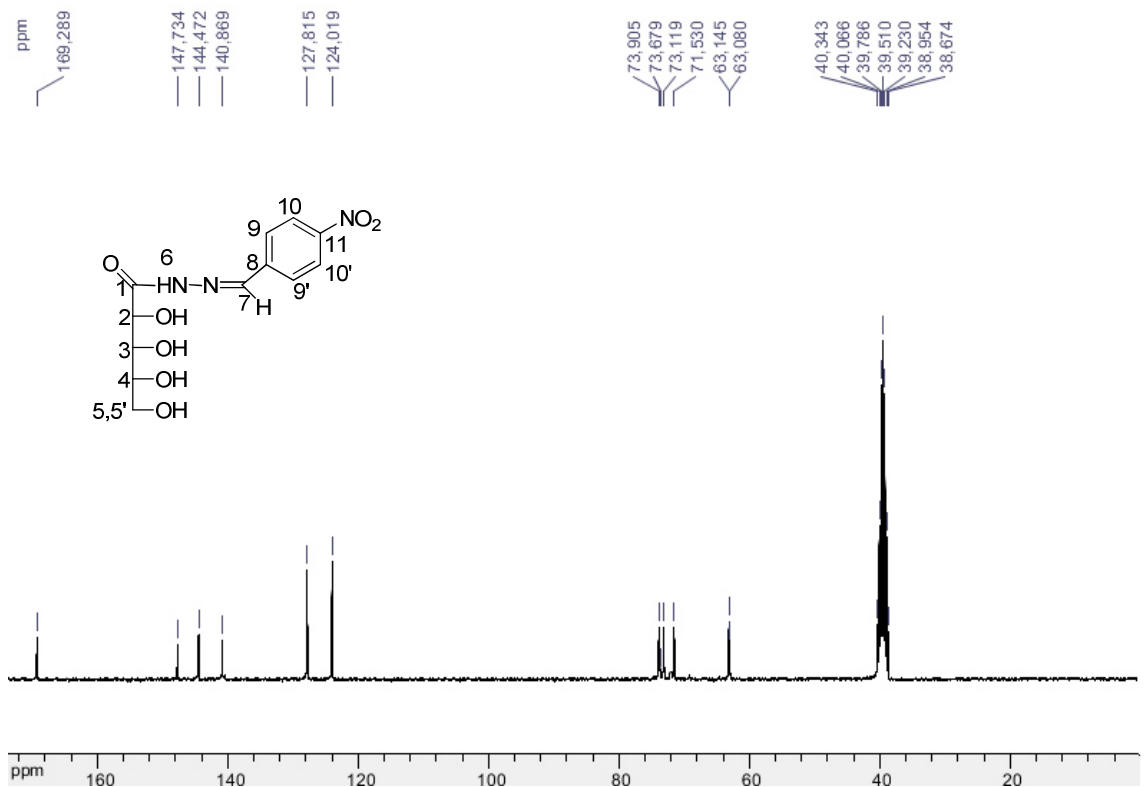


IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3374 e 3305 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2931 cm^{-1} (estiramento C-H), 1669 cm^{-1} (estiramento C=O), 1588 cm^{-1} (estiramento C=N), 1391 cm^{-1} (estiramento C-N), 1057 cm^{-1} (estiramento C-O).

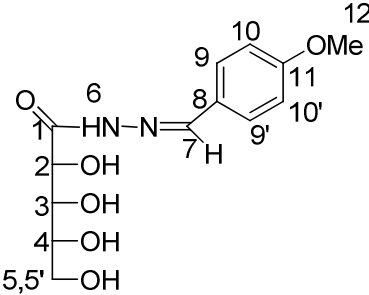
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,31 (s, 1H, H₇), 8,46 (s, 1H, H₇), 8,27 (d, $J=9$ Hz, 2H, H₁₀, H_{10'}), 7,91 (d, $J=9$ Hz, H₉ ou H_{9'}), 4,54 (sl, 1H, H₂), 4,38 (sl, 1H, H₃), 4,21 (sl, 1H, H₄), 3,63 (m, 2H, H₅ e H_{5'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 169,2 (C_1), 147,4 (C_{11}), 144,7 (C_7), 140,8 (C_8), 127,8 (C_9 e $\text{C}_{9'}$), 124,0 (C_{10} e $\text{C}_{10''}$), 73,9 (C_2), 73,1 (C_3), 71,5 (C_4), 63,1 (C_5).

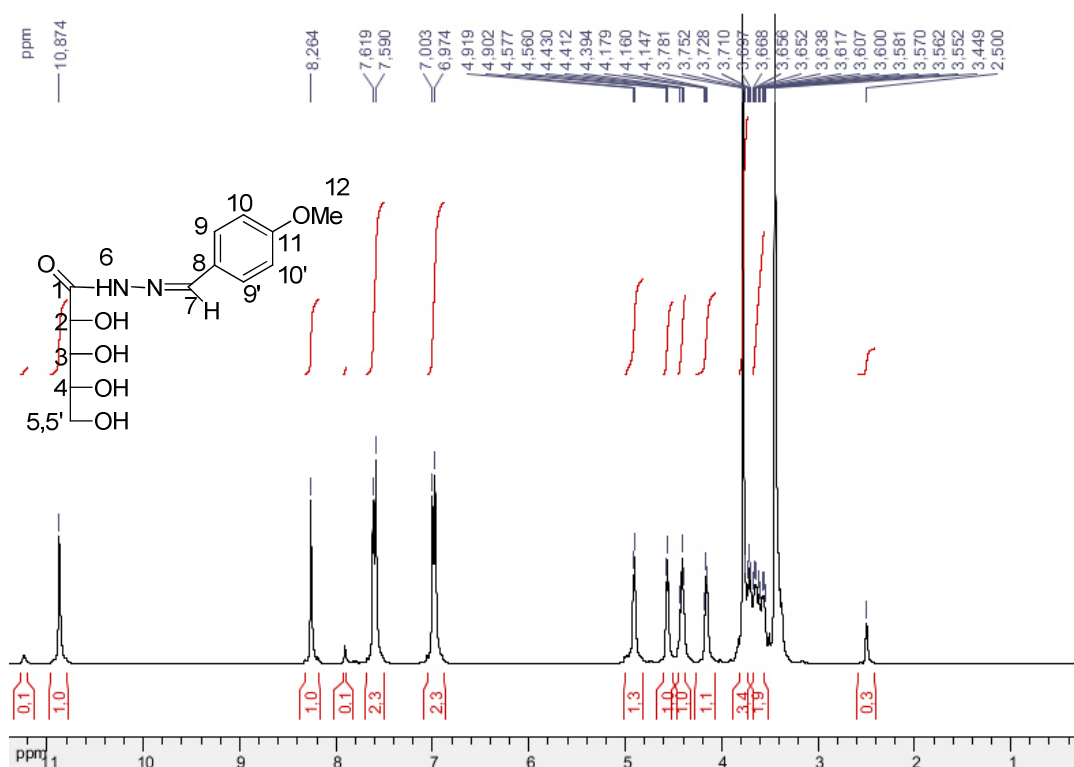


Composto 18b

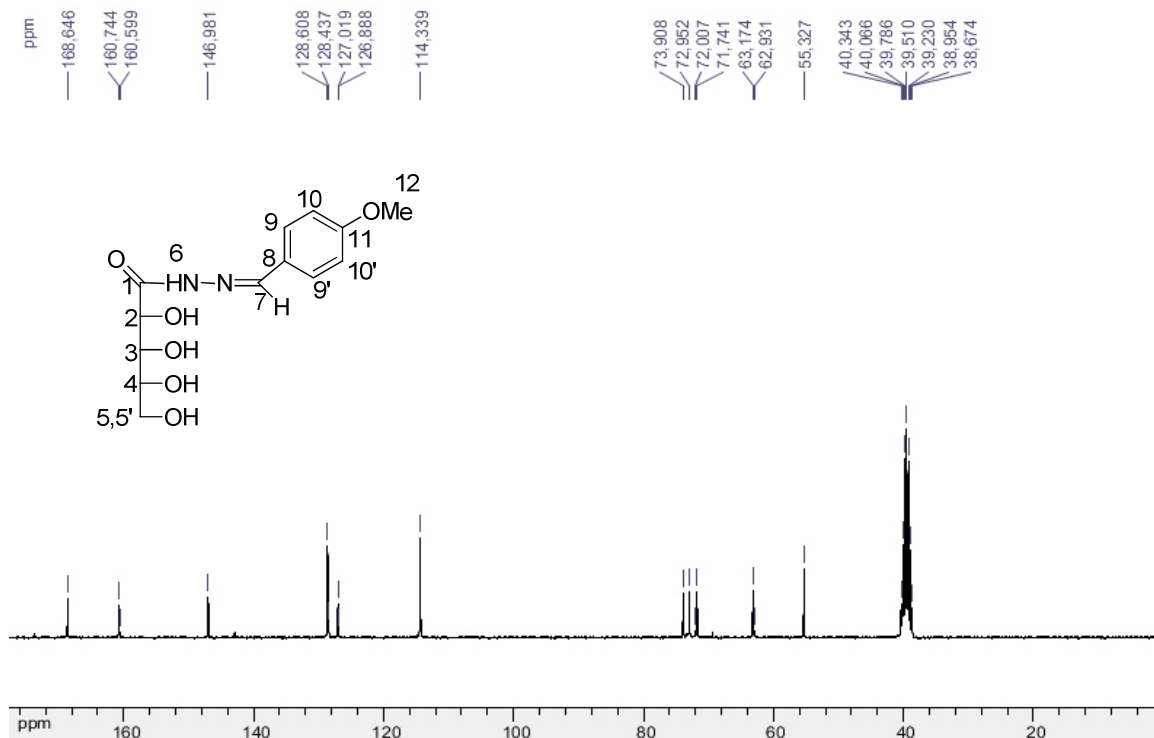
 <p>D-ribozil-p-metoxibenzilideno-hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 72%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₃H₁₈N₂O₆</p> <p>MM: 298,29 g/mol</p> <p>FF: 169 - 171°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3384 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2937 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1641 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1602 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1516 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1024 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,87 (s, 1H, H₆), 8,26 (s, 1H, H₇), 7,60 (d, *J*= 9 Hz, 2H, H₁₀, H_{10'}), 6,98 (d, *J*= 9 Hz, H₉, H_{9'}), 4,57 (d, *J*= 6Hz 1H, H₂), 4,41 (t, *J*=6 Hz, 1H, H₃), 4,16 (t, *J*=6Hz 1H, H₄), 3,78 (s, 3H, H₁₂), 3,69 – 3,55 (m, 2H, H₅ e H_{5'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,6 (C_1), 160,7 (C_{11}), 146,9 (C_7), 128,6 e 128,4 (C_9, C_9'), 127,0 (C_8), 114,3 (C_{10} e C_{10}'), 73,8 (C_2), 72,9 (C_3), 71,6 (C_4), 63,1 (C_5), 55,3 (C_{12}).

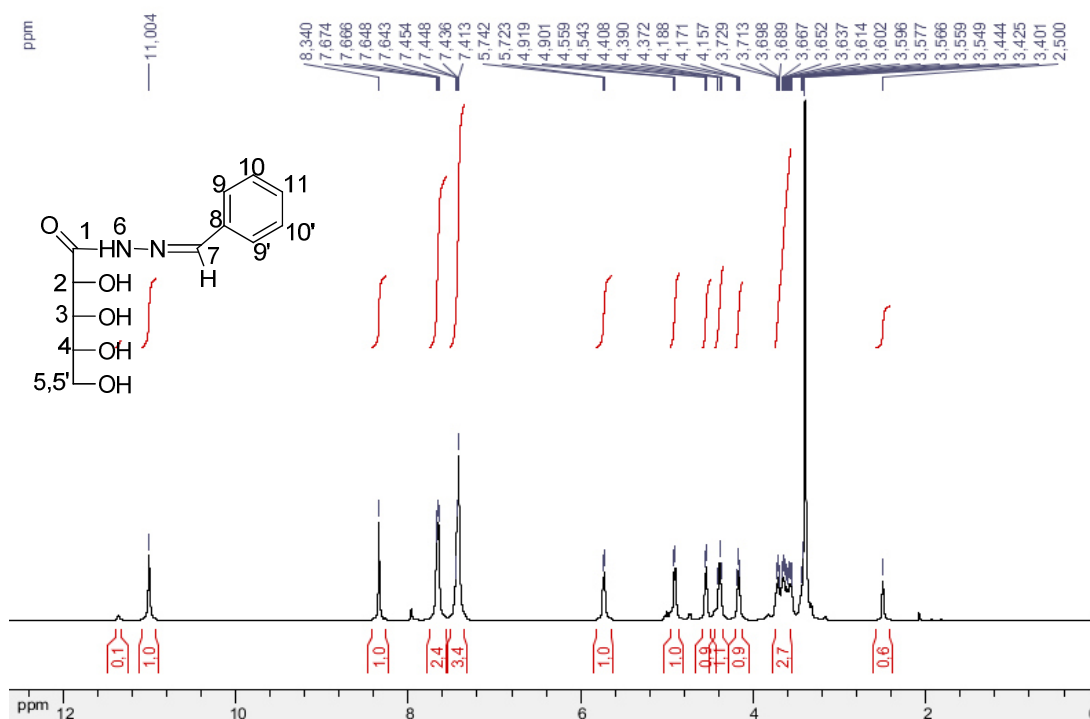


Composto 18c

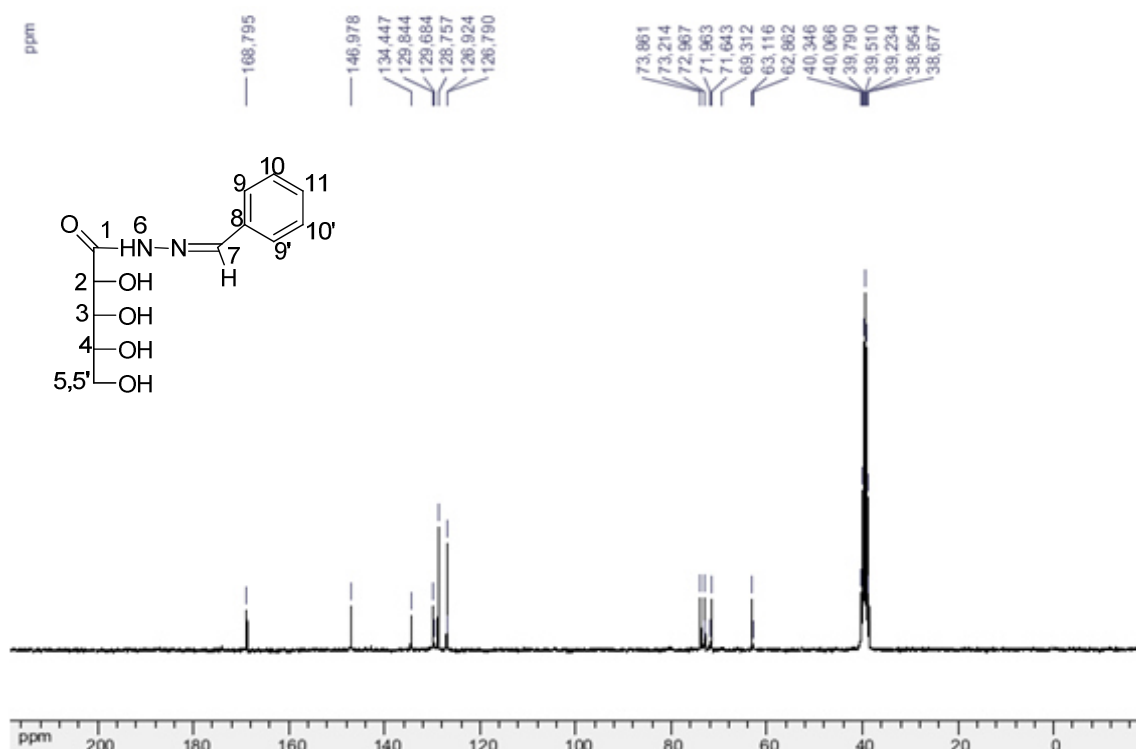
<p>D-ribozil-benzilideno-hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 63%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$</p> <p>MM: 268,27 g/mol</p> <p>FF: 140,8 – 141,8°C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3374 e 3211 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2954 cm^{-1} (estiramento C-H), 1687 cm^{-1} (estiramento C=O), 1600 cm^{-1} (estiramento C=N), 1555 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1050 cm^{-1} (estiramento C-O).

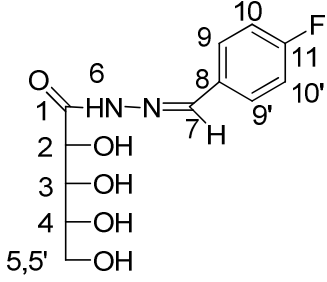
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,00 (s, 1H, H₇), 8,34 (s, 1H, H₈), 7,67 (m, 3H, H₁₀, H_{10'}, H₁₁), 7,43 (m, 2H, H₁₀, H_{10'}), 4,55 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H, H₂), 4,39 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H, H₃), 4,17 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H, H₄), 3,71 – 3,54 (m, 2H, H₅ e H_{5'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,7 (C₁), 146,9 (C₈), 134,4 (C₉), 129,8 (C₁₂), 129,6 (C₁₀ e C_{10'}), 126,7 – 126,9 (C₁₁ e C_{11'}), 73,8 (C₂), 72,9 (C₃), 71,6 (C₄), 63,1 (C₅).

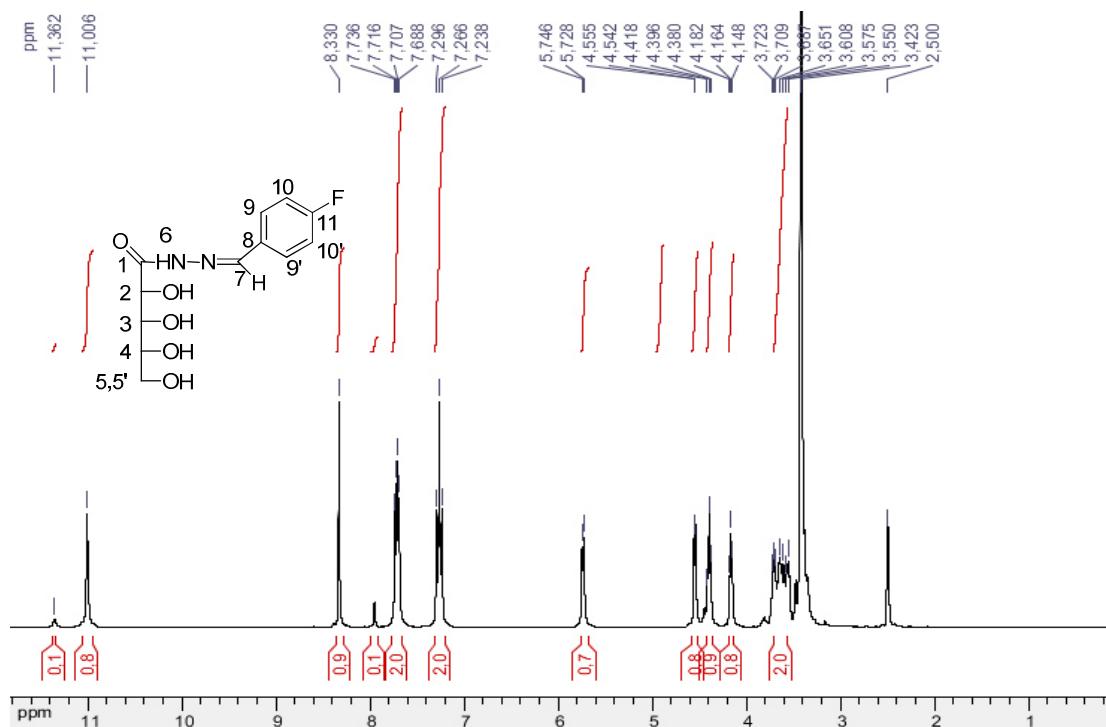


Composto 18d

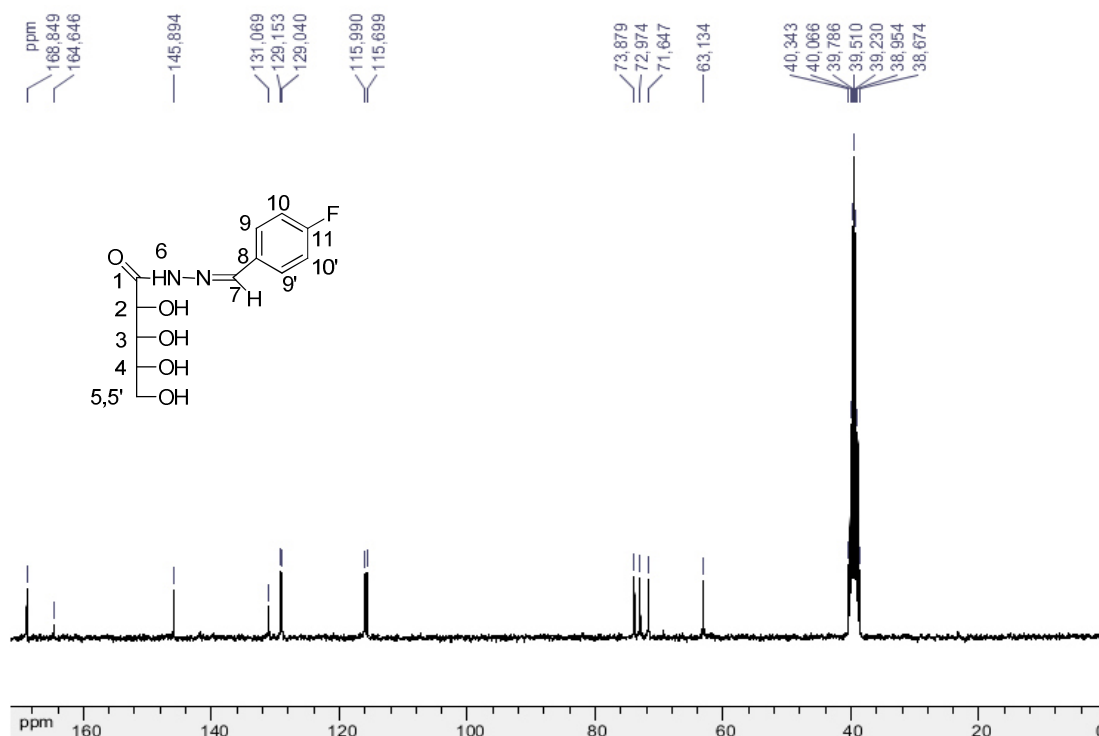
 <p>D-ribozil-p-fluorbenzilideno-hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 24 h</p> <p>Rendimento: 94%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₂H₁₅N₂O₅F</p> <p>MM: 286,10 g/mol</p> <p>FF: 165 – 166,2°C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3372 e 3211 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3012 (estiramento C-H aromático), 2954 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1680 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1609 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1548 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1050 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,00 (s, 1H, H₇), 8,33 (s, 1H, H₈), 7,71 (m, 2H, H₉, H_{9'}), 7,26 (t, *J*=9Hz, 2H, H₁₀, H_{10'}), 4,55 (d, *J*= 6Hz, 1H, H₂), 4,39 (t, *J*= 6Hz, 1H, H₃), 4,16 (t, *J*=6 Hz, 1H, H₄), 3,72 – 3,55 (m, 2H, H₅ e H_{5'}).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,8 (C_1), 164,4 (C_{11}), 145,8 (C_7), 131,0 (C_8), 129,1 (C_9 e C_9'), 115,9 e 115,6 (C_{10} e C_{10}'), 73,8 (C_2), 72,9 (C_3), 71,6 (C_4), 63,1 (C_5).



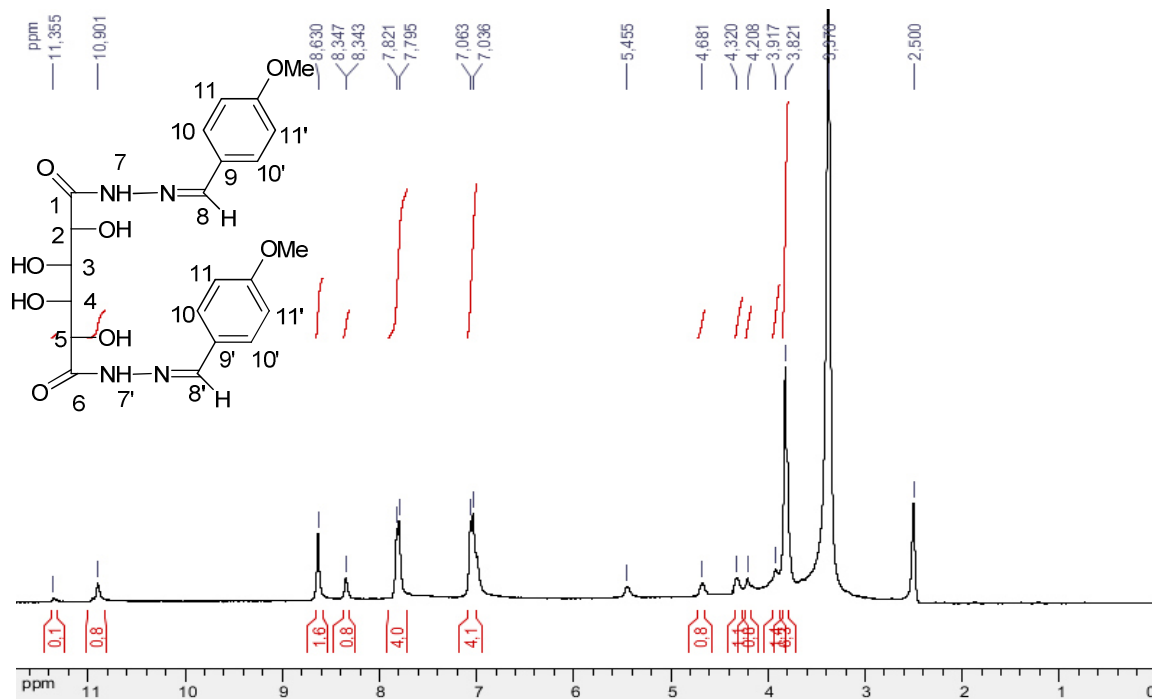
3.4.5. Caracterização das *N*-acilidrazonas derivadas do éster galactárico

Composto 19a

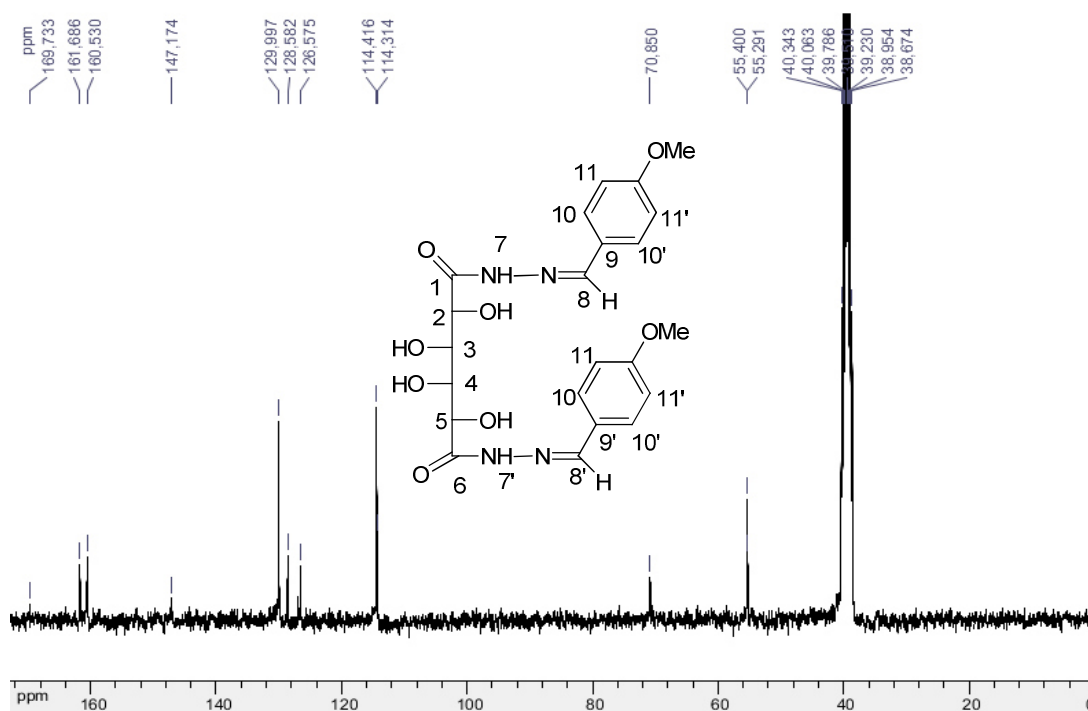
<p>D-galactaroiI-bis(p-metoxibenzilideno)hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 35%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$</p> <p>MM: 474,18 g/mol</p> <p>FF: 232,8 - 234°C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm^{-1}): 3372 e 3211 cm^{-1} (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2954 cm^{-1} (estiramento C-H), 1680 cm^{-1} (estiramento C=O), 1633 cm^{-1} (estiramento C=N), 1510 cm^{-1} (estiramento O=C-N), 1050 cm^{-1} (estiramento C-O).

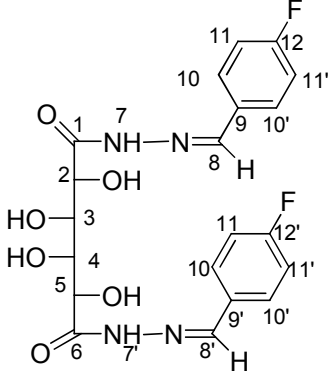
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10,90 (s, 1H, H₇), 8,63 (s, 1H, H₈), 7,80 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, H₁₀, H_{10'}), 7,05 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, H₁₁ ou H_{11'}), 4,32 (sl, 1H, H₂), 4,20 (sl, 1H, H₅), 3,91 (sl, 1H, H₃, H₄), 3,82 (s, 3H, H₁₃).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169,7 (C₁), 160,7 (C₈), 147,5 (C₁₂), 128,6 (C₁₀ e C_{10'}), 126,9 (C₉), 114,3 (C₁₁ e C_{11'}), 70,8 (C₂, C₅, C₃, C₄), 55,4 e 55,2 (C₁₃ e C_{13'}).

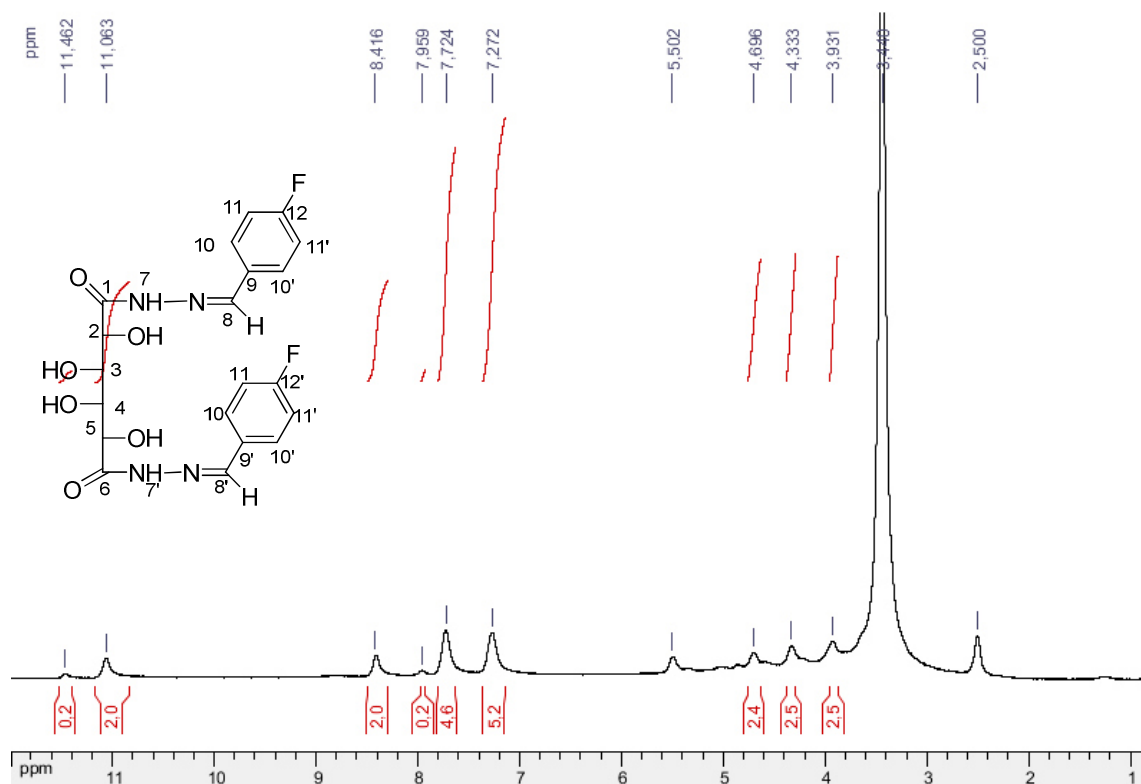


Composto 19b

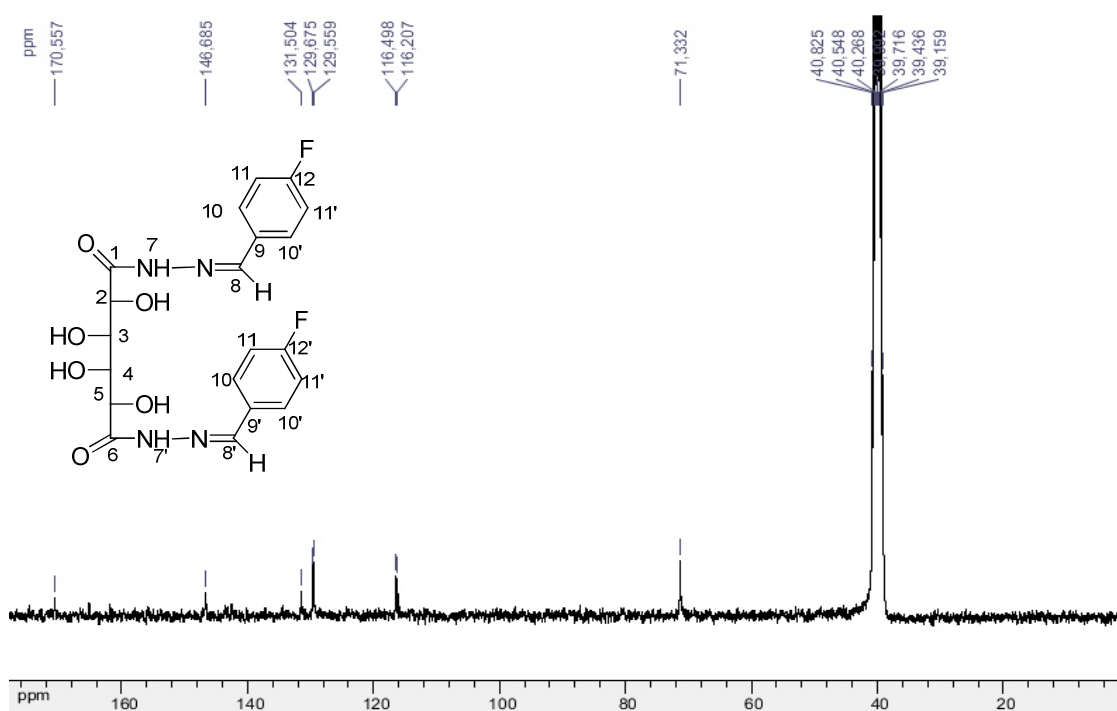
 <p>D-galactaroyl-bis(p-fluorbenzilideno)hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 75%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₀H₂₀N₄O₆F₂</p> <p>MM: 450,39 g/mol</p> <p>FF: 288,9 – 291,8°C</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3299 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2954 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1648 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1603 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1510 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1050 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,06 (sl, 2H, H₇, H_{7'}), 8,41 (sl, 2H, H₈, H_{8'}), 7,95 (sl, 4H, H₁₀, H_{10'}), 7,72 (sl, 4H, H₁₁, H_{11'}), 4,33 (sl, 1H, H₂, H₅), 3,93 (sl, 2H, H₃, H₄).



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 170,5 (C₁, C₆), 146,6 (C₈, C_{8'}), 131,1 (C₉, C_{9'}), 129,6 e 129,5 (C₁₀ e C_{10'}), 116,4 e 116,2 (C₁₁ e C_{11'}), 71,5 (C₂, C₃, C₄, C₅).

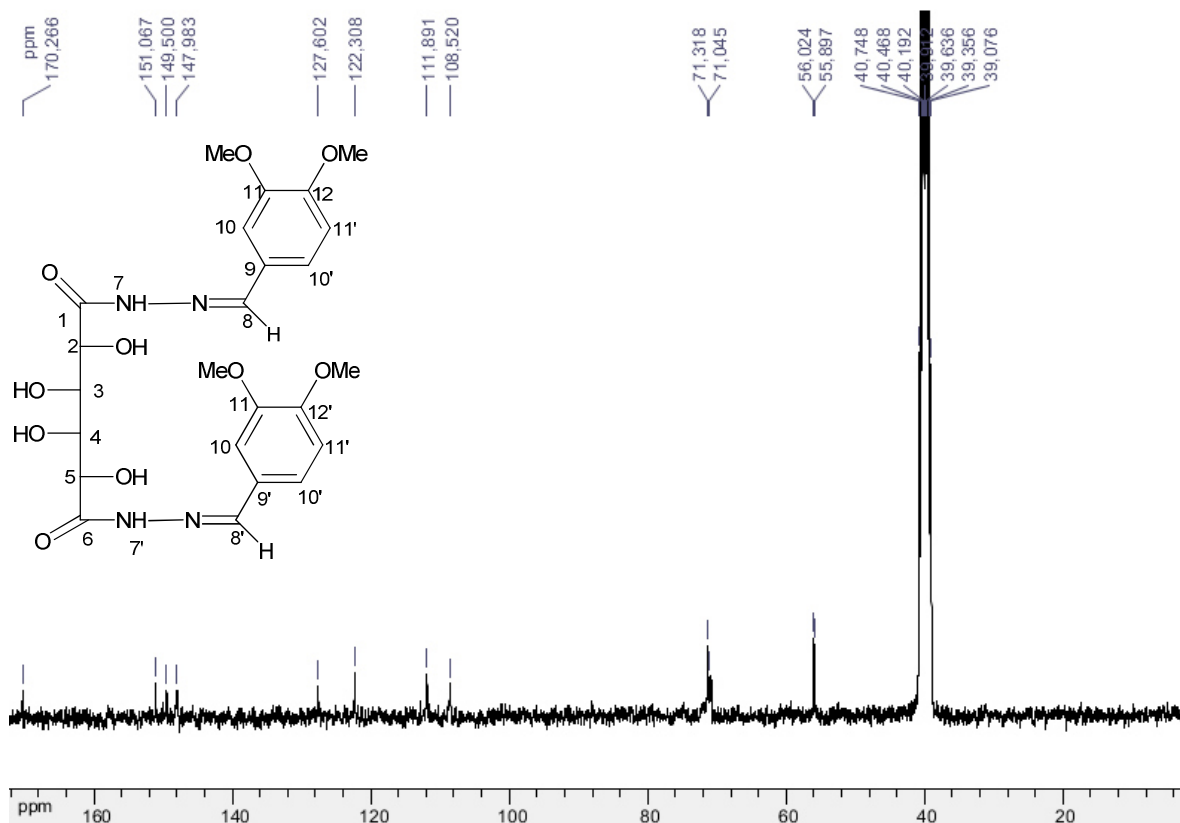


Composto 19c

<p>D-galactaroiI-bis(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 30%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₄H₃₀N₄O₁₀</p> <p>MM: 534,52 g/mol</p> <p>FF: 270,6 - 273°C</p>
--	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3280 e 3194 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2941 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1660 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1609 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1515 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1057 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 170,2 (C₁, C₆), 151,0 (C₁₂, C_{12'}), 149,5 (C₁₁, C_{11'}), 147,9 (C₈, C_{8'}), 127,6 (C₉, C_{9'}), 122,3 (C_{10'}), 111,8 (C_{10'}), 108,5 (C_{11'}), 71,3 (C₂, C₅), 71,0 (C₃, C₄).

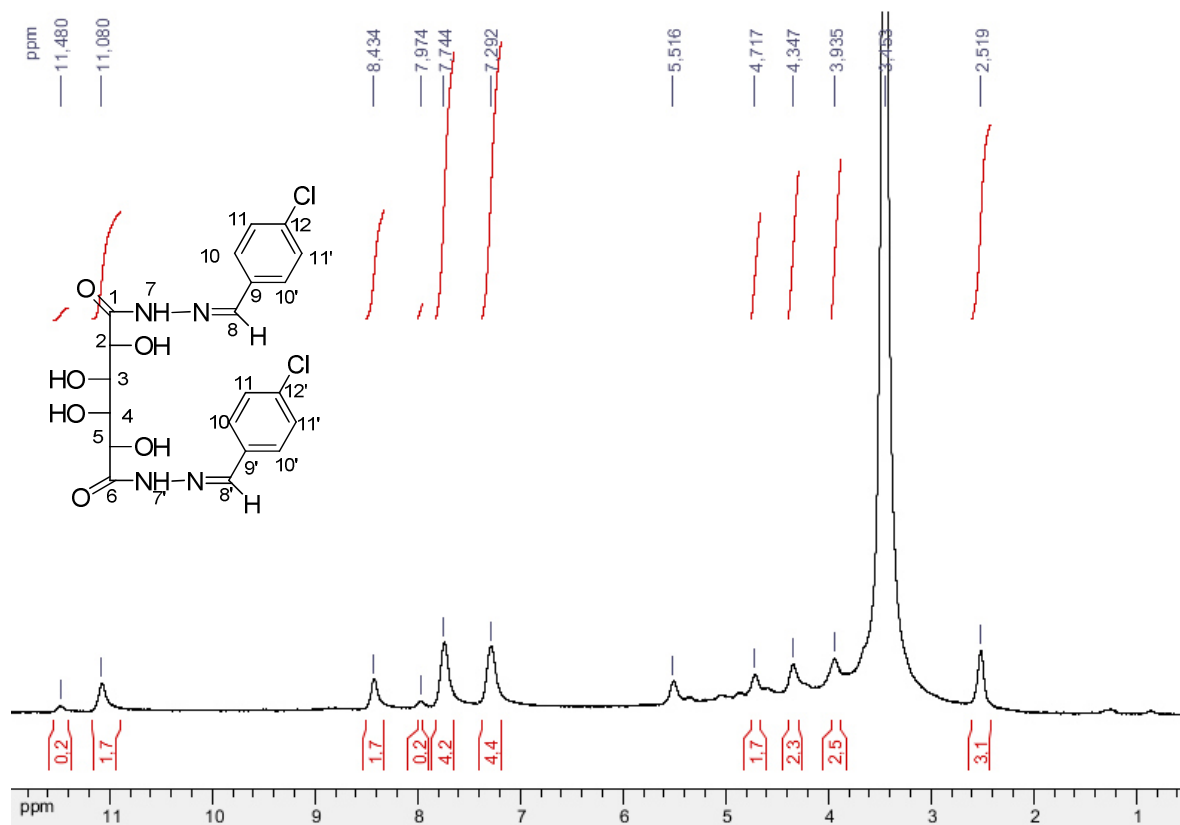


Composto 19d

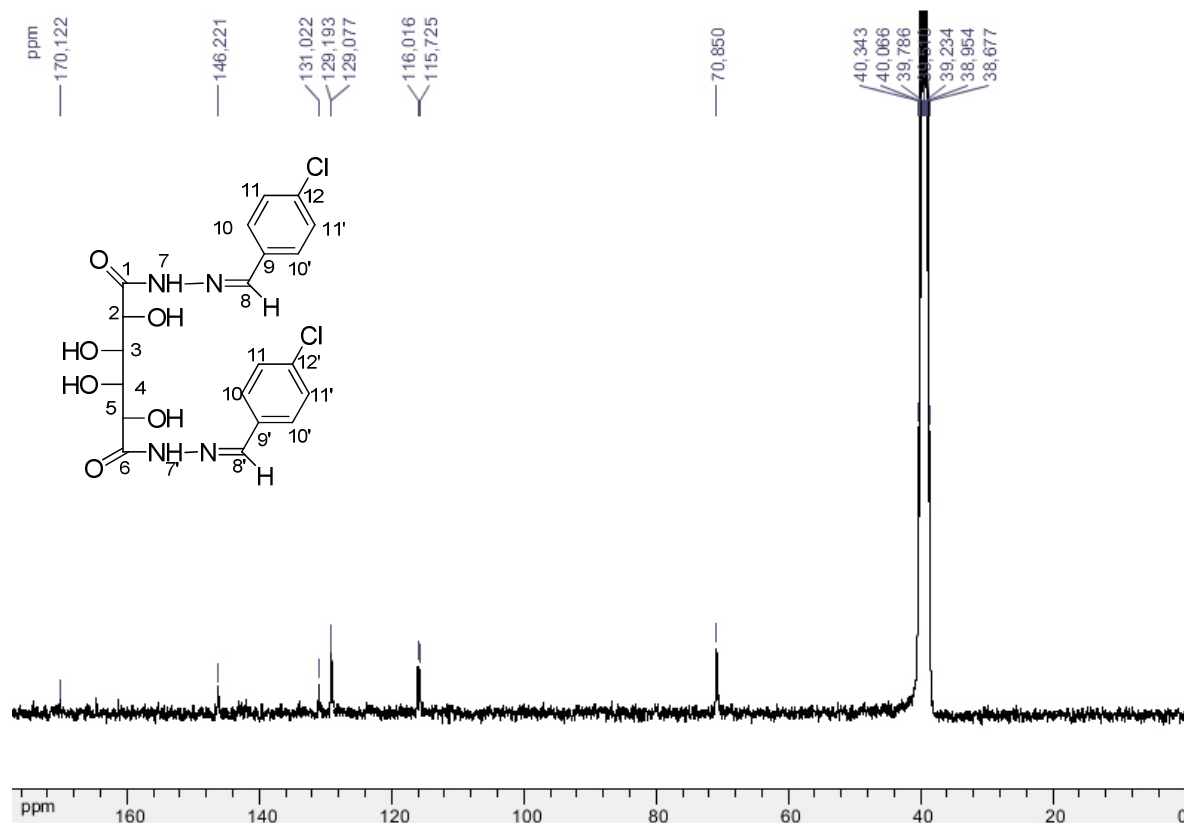
<p>D-galactaroiI-bis(p-clorobenzilideno)hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 32%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₂₀H₂₀Cl₂N₄O₆</p> <p>MM: 483,3 g/mol</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3278 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio respectivamente), 3016 (estiramento C-H aromático), 2941 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1661 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1603 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1520 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1065 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,08 (sl, 2H, H₇, H_{7'}), 8,43 (sl, 2H, H₈, H_{8'}), 7,74 (sl, 4H, H₁₀, H_{10'}), 7,29 (sl, 4H, H₁₁, H_{11'}), 4,34 (sl, 1H, H₂, H₅), 3,93 (sl, 2H, H₃, H₄).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170,1 (C₁, C₆), 146,2 (C₈, C_{8'}), 131,0 (C₉, C_{9'}), 129,1 e 129,0 (C₁₀ e C_{10'}), 116,0 e 115,7 (C₁₁ e C_{11'}), 70,8 (C₂, C₃, C₄, C₅).

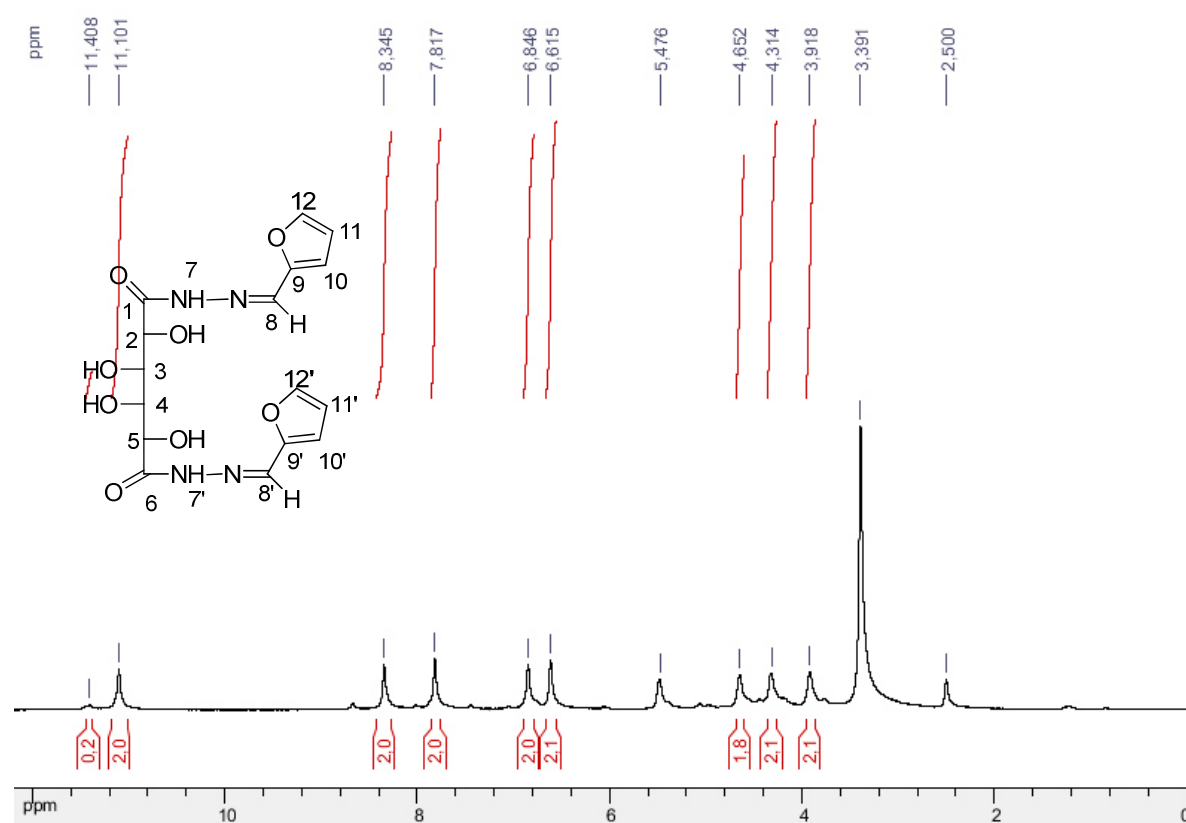


Composto 19e

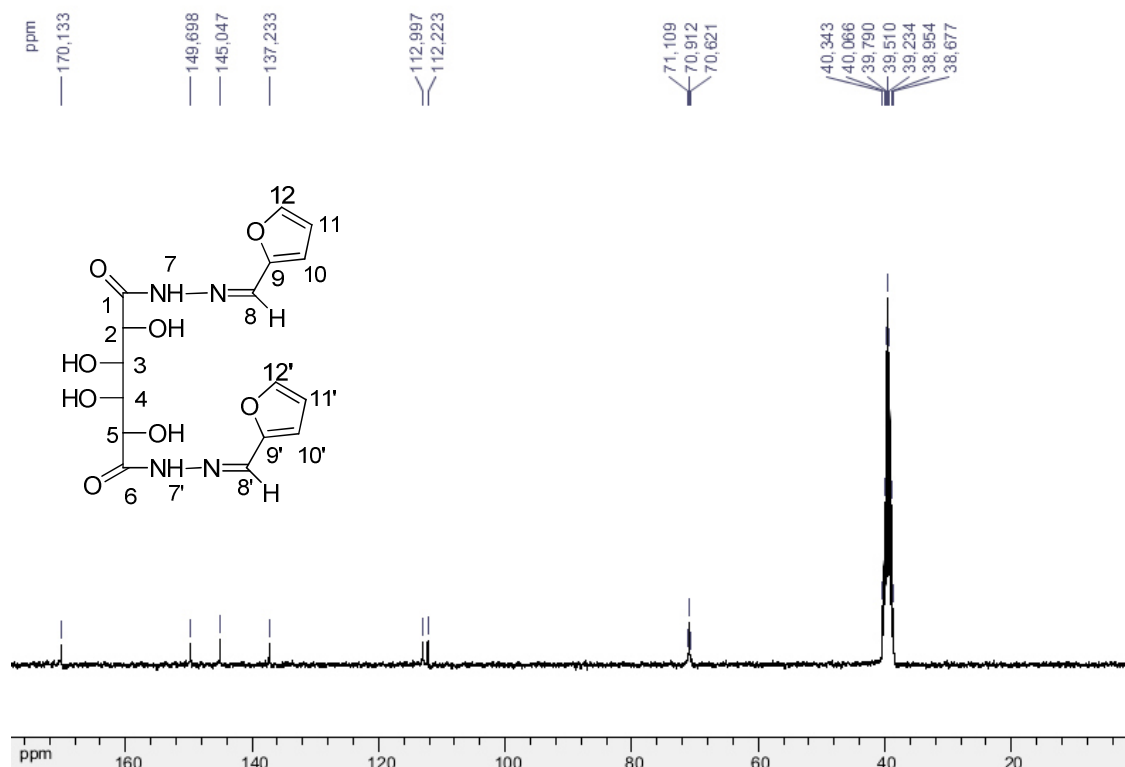
<p>D-galactaroil-bis(furanil)hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 53%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₆H₁₈N₄O₈</p> <p>MM: 394,11 g/mol</p> <p>FF: 233,8 – 236,1°C</p>
--	---

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3416 e 3314 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3018 (estiramento C-H aromático), 2932 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1655 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1628 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1527 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1048 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,10 (sl, 1H, H₇ e H_{7'}), 8,34 (s, 1H, H₁₂, H_{12'}), 7,81 (sl, 2H, H₈, H_{8'}), 6,84 (sl, 2H, H₁₀, H_{10'}), 6,61 (sl, 2H, H₁₁, H_{11'}), 4,31 (sl, 1H, H₂, H₅), 3,91 (sl, 2H, H₃, H₄).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170,1 (C₁ e C₆), 149,6 (C₉ e C_{9'}), 145,0 (C₁₂ e C_{12'}), 137,2 (C₈ e C_{8'}), 112,9 (C₁₀ e C_{10'}), 112,2 (C₁₁ e C_{11'}), 70,9 (C₂, C₃, C₄, C₅).

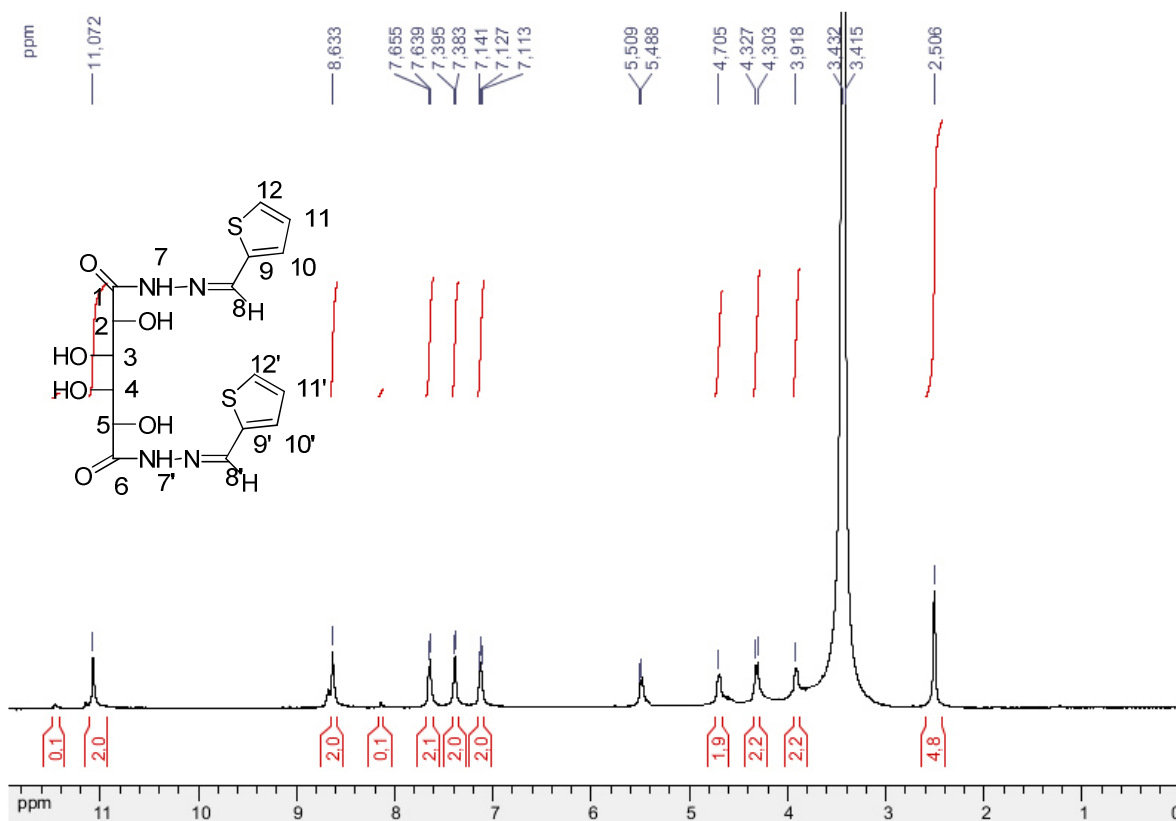


Composto 19f

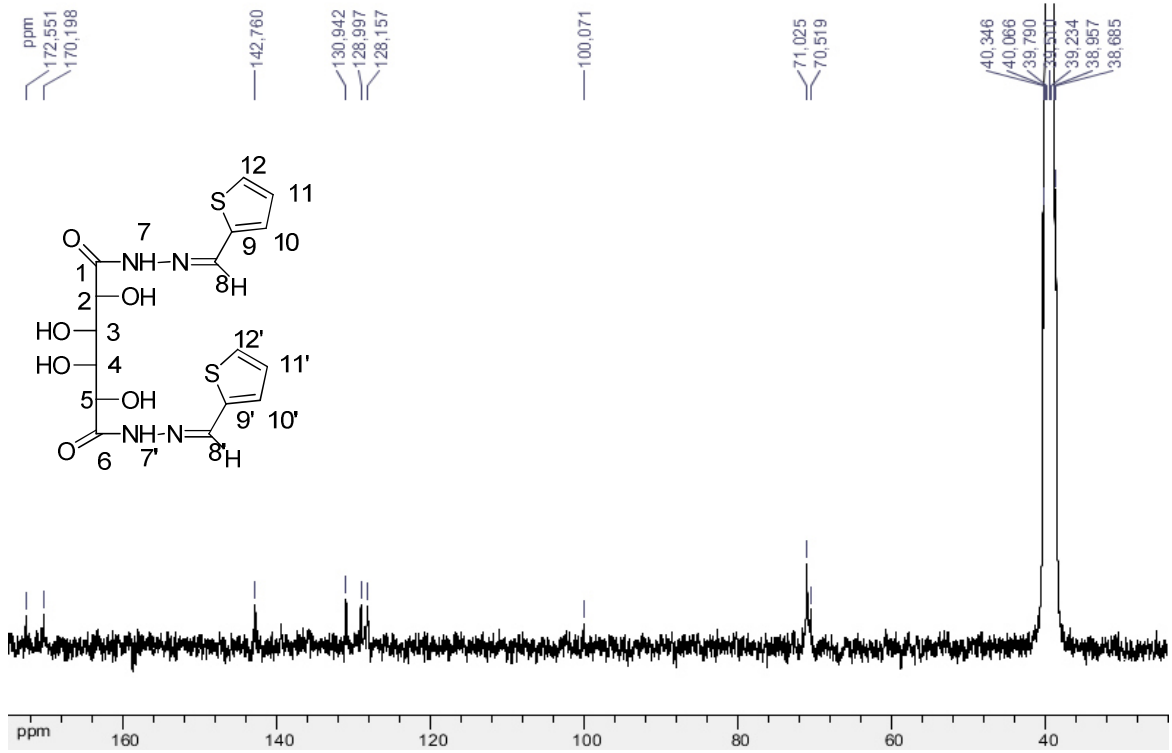
 <p>D-galactaroyl-bis(tiofenil)hidrazida</p>	<p>Tempo reacional: 48 h</p> <p>Rendimento: 32%</p> <p>Aspecto físico: sólido branco</p> <p>FM: C₁₆H₁₈N₄O₆S₂</p> <p>MM: 426,47 g/mol</p>
---	--

IV (KBr 1%), ν (cm⁻¹): 3322 cm⁻¹ (estiramento O-H e N-H, em ligação de hidrogênio), 3020 (estiramento C-H aromático), 2932 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1661 cm⁻¹ (estiramento C=O), 1615 cm⁻¹ (estiramento C=N), 1530 cm⁻¹ (estiramento O=C-N), 1048 cm⁻¹ (estiramento C-O).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,07 (sl, 1H, H₇ e H_{7'}), 8,63 (s, 1H, H₈, H_{8'}), 7,64 (d, $J=3$ Hz, 2H, H₁₂, H_{12'}), 7,37 (d, , $J=3$ Hz, 2H, H₁₀, H_{10'}), 7,12 (t, $J=3$ Hz, 2H, H₁₁, H_{11'}), 4,31 (d, $J=6$ Hz, 2H, H₂, H₅), 3,91 (sl, 2H, H₃, H₄).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 172,5 e 170,1 (C₁ e C₆), 142,7 (C₉ e C_{9'}), 130,9 (C₁₀ e C_{10'}), 128,9 (C₁₂ e C_{12'}), 128,1 (C₁₁ e C_{11'}), 100,0 (C₈ e C_{8'}), 71,0 (C₂, C₅), 70,5 (C₃, C₄).



3.5. CONCLUSÕES

Neste capítulo foram sintetizados 29 compostos, sendo 25 inéditos, a saber: quinze *N*-acilidrazonas derivadas da gliconolactona, quatro *N*-acilidrazonas derivadas da ribonolactona, e seis *N*-acilidrazonas derivadas do éster galactárico.

A série das *N*-acilidrazonas foi obtida pela reação entre aldeídos comerciais e as hidrazidas dos carboidratos, em metanol a temperatura ambiente. Os compostos foram obtidos na forma de mistura de isômeros *E/Z*, onde o *E* apresentou-se como isômero majoritário.

A proposta de ciclização das *N*-acilidrazonas previamente sintetizadas para obtenção dos oxadiazóis não pôde ser atingida. Foram várias as tentativas utilizando vários reagentes distintos, entretanto o 1,3,4-oxadiazol não foi formado.

A atividade antibacteriana foi testada para as *N*-acilidrazonas frente a bactérias Gram-negativas (*E. coli*, e *P. aeruginosa*), bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *S. epidermidis*), e ainda *M. tuberculosis* entretanto esses compostos não se mostraram ativos nas concentrações testadas. Nos testes antifúngicos, esses compostos também não se mostraram ativos.

Esses compostos sintetizados no capítulo III, bem como os sintetizados nos outros capítulos são potenciais surfactantes, sendo assim, poderão ser enviados para o Prof. Dr. Luis Henrique Mendes da Silva, do departamento de química da UFV, para odeterminação dos parâmetros físico-químicos dos surfactantes, tais como: Determinação da temperatura Krafft; estudo da CMC por medidas de espectroscopia UV-VIS; estudo da CMC por medidas de condutividade; estudo da CMC por experimentos de calorimetria (ITC).

Além disso, a viabilidade de incorporação em lipossomas, proposta inicial deste trabalho, também será investigada com a Profa. Heveline Silva, da UFJF, assim que os equipamentos forem instalados.

3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD, M. J.; ANSUATEGUI, M.; BERMEJO, P. Active antifungal substances from natural sources. **Arkivoc Online Ed.**, v. vii, p. 116-145, 2007.

ABU-ZAIED, M.A.; EL-TELBANI, E.M.; ELGEMEIE, G.H.; NAWWAR G.A.M. Synthesis and in vitro anti-tumor activity of new oxadiazole thioglycosides. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 46, p. 229 -235, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/assunto+de+interesse/noticias/protetor+solar+ganha+novas+regras>. Acesso em 29 de janeiro, 2014.

AGGARWAL, N.; KUMAR, R.; SRIVASTVA, C.; DUREJA, P.; KHURANA, J.M. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 58, p. 3056, 2010.

AKOH, C. C. Emulsification properties of polyesters and sucrose ester blends i: carbohydrate fatty acid polyesters. **Journal of American Oil Chemical Society**. v. 69, p. 9, 1992.

ALMEIDA, A.C.; *et al.* Acute toxicity of leaf hydroalcoholic extracts of *Lippia sidoides*, *Myracrodruon urundeuva*, *Stryphnodendron adstringens* and of *Caryocar brasiliense* administered by intraperitoneal route. **Ciência Rural**, v. 40, p. 200-203, 2010.

ALMEIDA, C. G.; *et al.* Relationship between structure and antibacterial activity of lipophilic N-alkyl diamines. **Biomedical & Pharmacology Journal**. v.64, p. 287, 2009.

ALVIANO, W. S. *et al.* **Archives Oral of Biology**. v. 53, p. 545-552, 2008.

ALVIANO, W. S.; *et al.* Antimicrobial activity of *croton cajucara* benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral microbiology and immunology**, v. 20, p. 101–105, 2005.

AMARAL, M. F. Z. J.; BARA, M. T. F. Avaliação da atividade antifúngica de extratos de plantas sobre o crescimento de fitopatógenos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 2, p. 5-8, 2005.

ANDRADE, C. L. **Histopatologia e identificação da escherichia coli como agente causal da celulite aviária em frangos de corte**. 2005. 62 f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Med. Veterinária). Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro.

ANKERSEN, M.; PESCHKE, B.; HANSEN, B. S.; HANSEN, T. K. Investigation of bioisosters of the growth hormone secretagogue L-692,429. **Bioorganic Medicinal Chemistry. Letters**, v. 7, p. 1293–1298, 1997.

AOCS Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society, 3rd edn. Champaign, USA, 1998. Association of Official Analytical Chemists Em métodos oficiais de análise; 16 ed, Cunnif, P., ed; AOAC: Washington DC, 1995.

ASHRY, E.S.H., *et al.* MAOS of D-gluconic acid, D-glucono-1,4 and 1,5-lactones, esters, hidrazides and benzimidazoles thereof. **Journal of Carbohydrate Chemistry**. v. 26, p. 329-338, 2007.

AZEVEDO-MELEIRO, C. H.; RODRIGUEZ-AMAYA, D.B. Confirmation of the identify of the carotenoids of tropical fruits by HPLC-DAD and HPLC-MS. **Journal of Food Composition and Analysis**, 17, 385-396, 2004.

BALBINO, F.M. "**Síntese e avaliação biológica de fenilidrazonas derivadas de chalconas**". 2012. Tese de mestrado. Universidade Federal de Juiz de Fora.

BANAT, I.; MAKKAR, R. S.; CAMEOTRA, S. S. Potential commercial applications of microbial surfactants. **Applied Microbiology and Biotechnology**, n. 53, p. 495-508, 2000.

BANDEIRA, M. F. C. L.; *et al.*; **J. Bras. Clin. Est. Odontol.** v. 3, p. 46, 1998.

BARREIRO, E.J.; *et al.* Química Medicinal de Derivados N-Acildrazônicos, Protótipos de Agentes, Antiinflamatórios, Analgésicos e Anti-trombóticos. **Química Nova**, v. 25, p. 129-148, 2002.

BEDIA, K.-K., *et al.* Synthesis and characterization of novel hydrazide–hydrazones and the study of their structure–antituberculosis activity. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 41, p. 1253, 2006.

BOGNOLO, G. Biosurfactants as emulsifying agents for hydrocarbons. **Colloids and Surfaces A**, v. 152, p. 41, 1999.

BOHN, J. A.; Be MILLER, J. N. 1→3 β-D-glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. **Carbohydrate Polymers**, v. 28, p. 3-14, 1995.

BOTTINO, F. A.; PASQUALE, G. D.; INNELLI, P. Synthesis, characterization, and study of the thermal properties of new poly(arylene ether 1,3,4-oxadiazoles). **Macromolecules**. v. 34, p. 33–37, 2001.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel-Wissenschaft Technologie**, London, v. 28, p. 25-30, 1995.

BRAND-WILLIAMS. W.; CUVELIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food and Science Technologie.**, v. 28, p. 3530, 1995.

BRITO, E. H. S. Caracterização fenotípica e perfil de sensibilidade antifúngica de cepas de candida spp e malassezia pachydermatis, oriundas de cães. Dissertação (mestrado em ciências veterinárias). Universidade Estadual do Ceará, Ceará, 2005.

BROWN, H. C.; HEIM, P.; **Journal of Organic Chemistry**. v. 38, p. 912. 1973.

BROWN, M.R., THOMPSON, C.A., MOHAMED, F.M. Systemic candidiasis in an apparently immunocompetent dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 17, p.272–276, 2005.

- BUSS, J.L.; NEUZIL, J.; PONKA, P. The role of oxidative stress in the toxicity of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone (PIH) analogues. **Biochemical Society Transactions**.v. 30, p. 755, 2002.
- CAMEOTRA, S. S.; MAKKAR, R. S. Synthesis of biosurfactants in extreme conditions. **Applied Microbiology and Biotechnology**. v. 50, p. 520, 1998.
- CAO, S.; *et al.* Syntheses and insecticidal activity of new 2-(5-(trifluoromethyl)pyridyloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 117, p. 63-66, 2002
- CARROLL, F. I.; *et al.* 3-Aryl-2-(30-substituted-10,20,40-oxadiazol-50-yl)tropain analogs of Silica Sulfuric Acid 1207 cocaine—Affinities at the cocaine binding-site at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 36, p. 2886–2890, 1993.
- CAVALCANTE, M. F.; *et al.* Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a *Artemia salina* leach. **Química Nova**, v.23, n. 1, p. 20- 22, 2000.
- CERIANI, R., *et al.* A. Densities and Viscosities of Vegetable Oils of Nutritional Value. **Journal of Chemical & Engineering data**. v. 53, p. 1846–1853, 2008.
- CHAPMAN, K. D. Occurrence, metabolism, and prospective functions of N-acylethanolamines in plants. **Progress in Lipid Research**. v. 43, p. 302-327, 2004.
- CHEN, H.; LI, Z.; HAN, Y. **Journal of Agricultural an Food Chemistry**. v. 48, p. 5312–5315, 2000.
- CHRISTIE, W. W. Anandamide, oleamide and other simple fatty amides. Disponível em: www.lipidlibrary.aocs.org/Lipids/amides/index.htm. Acesso em: 06 Mai. 2010.
- COIMBRA, E.S. *et al.* Antileishmanial activity of aldonamides and N-acyl-diamines derivaties. **The Scientific World Journal**. v. 8, p. 752-756, 2008.
- COIMBRA, E.S. *et al.* Synthesis and Antileishmanial Activity of Lipidic Amino Alcohols. **Chemical Biology & Drug Design**. v. 75, p. 233-235, 2010.
- COLEGATE, S. M.; MOLYNEUX, R. J.; **Bioactive Natural Products: Detection, Isolation and Structural Determination**. London: CRC Press, p. 441, 1993.
- COLOMBO, A. L.; ALVES, S. H.; **Micologia Médica à luz de autores Contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- COSTA J.G.M.; *et al* Antibacterial properties of pequi pulp oil (*Caryocar coriaceum – Wittm.*) **International Journal of Food Proprieties**, 10.1080/10942910903207744, 2010.
- COSTA, C.F. *et al.* Preparation and antileishmanial activity of lipophilic N-alkyl diamines. **Biomedical & Pharmacology**. v. 63, p. 40-42, 2009.
- COSTA, P. *et al.* **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookman, 2005.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELOS, M.; **Substâncias carboniladas e derivados**, Artmed: Porto Alegre, 2003.

CRODAMAZON BABAÇU. Croda do Brasil (Catálogo). Campinas, julho, 2002.

DABIRI, M.; *et al.* A facile procedure for the one-pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 6983–6986, 2006.

DALTIN, D. **Tensoativos: Química, Propriedades e Aplicações**. São Paulo: Blucher, p.12, 2011.

DE ALMEIDA, *et al.* Synthesis of amphiphilic galactopyranosyl diamines and amino alcohols as antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 42, p. 1076, 2007.

DE ALMEIDA, M. V.; LE HYARIC, M.; **Mini-Reviews in Organic Chemistry**. v. 2, p. 546, 2005.

DE ALMEIDA. *et al.* Synthesis and antitubercular activity of lipophilic moxifloxacin and gatifloxacin derivatives **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. v.17, p. 5661, 2007.

DEMBITSKY, V. M. Astonishing diversity of natural surfactants: Fatty acid amide glycosides, their analogs and derivatives. **Lipids**. v. 40, p. 641 -660, 2005.

DESHMUKH, A. A.; SATTUR, P. B.; SHETH, U. K. Synthesis and pharmacology of 2,3- diphenylpropionhydrazides and hydrazones. **Indian Journal of Experimental Biology**. v.14,p. 166–168, 1976.

DEVULAPALLE, K. S.; *et al.* Effect of carbohydrate fatty acid esters on streptococcus sobrinus and glucosyltransferase activity. **Carbohydrate Research**. v. 339, p.1029, 2004.

DIMMOCK, J.R.; VASHISHTHA, S.C.; STABLES, J.P. Anticonvulsant properties of various acetylhydrazones, oxamoylhydrazones and semicarbazones derived from aromatic and unsaturated carbonyl compounds. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 35,p. 241, 2000.

DOBROTÁ, C.;*et al.* Convenient preparation of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles promoted by Dess–Martin reagent .**Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 1886–1888, 2009

DOLABELA, M. F. **Triagem in vitro para atividade antitumoral e anti-Trypanossoma cruzi de extratos vegetais, produtos naturais e substâncias sintéticas**. Belo Horizonte: UFMG, 1997. Dissertação de mestrado (Mestrado em Ciências biológicas – Farmacologia). Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.

ELDIN, A. K. Effect of fatty acids and tocopherols on the oxidative stability of vegetable oils. **European Journal of Lipid Science and Technology**. 2006, 58, 1051–1081.

FARELL, E. K.; MERKLER, D. J. Biosynthesis, degradation and pharmacological importance of the fatty amides. **Drug Discovery Today**. v.13, p. 58-568, 2008.

FERNÁNDEZ-PÉREZ, M.; OTERO, C. Selective enzymatic synthesis of amide surfactants from diethanolamine. **Enzyme and Microbial Technology**. v. 33, p. 650–660, 2003.

FERNÁNDEZ-PÉREZ, M.; OTERO, C. Selective enzymatic synthesis of amide surfactants from diethanolamine. **Enzyme and Microbial Technology**. v. 33, p. 650–660, 2003.

FERREIRA, E.L. Palm trees of acre handbook, Brazil (in Portuguese). http://www.nybg.org/bsci/acre/www1/Manual_palmeiras.html. Acesso em Maio. 2008.

FRANCO, J. M.; *et al.* Flow behaviour and stability of light mayonnaise containing a mixture of egg yolk and sucrose stearate as emulsifiers. **Food Hydrocolloids**. v. 9, p. 111, 1995.

GARCIA, C. M. **Transesterificação de óleos vegetais**. Campinas: Unicamp, 2006. Dissertação de mestrado (Mestrado em Química Inorgânica). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

GARCÍA, M. T., *et al.* **Chemosphere**. v. 3, p. 545, 1997.

GARCIA-QUIROZ, A.; *et al.* P.; Physical and chemical analysis of dielectric properties and differential scanning calorimetry techniques on buriti oil. **Instrumentation Science & Technology**, 31 (1), 93-101, 2003.

GETAUTIS, V.; DASKEVICIENE, M.; MALINAUSKAS, T.; JANKAUSKAS, V.; SIDARAVICIUS. **Journal of Thin Solid Films**, v. 516, p. 8979, 2008.

GILBERT, B. **Economic plants of the Amazon**. In **Chemistry of the Amazon: Biodiversity**, Natural Products and Environmental Issues; Seidl, P., Gottlieb O. R., Kaplan, M. A. New York: ACS Symposium, p. 19-33, 1995.

GOODWIN, T. W.; **Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments**, vol. 1 e 2, 2nd ed., Academic Press, Londres, 1976.

GRIFFIN, W. C. Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**. v. 5, p. 259. 1954

GRIFFIN, W. C. Classification of surface-active agents by HLB. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**. v. 1, p. 311. 1949

GUAN, L. P.; *et al.* Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(2-Hydroxyethyl) amide Derivatives. **Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences**. v. 342, p. 34–40, 2009.

HAI, N.; *et al.* Carboxylic acid and phosphate ester derivatives of fluconazole: synthesis and antifungal activities. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. v.12, p. 6255, 2004.

HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. **Biochemical Journal**. v. 219, p. 1–14, 1984.

HARBONE, J. B.; *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis*, 2nd ed., Chapman and Hall: London, 1984, p. 55-136.

HELENIUS, A.; SIMONS, K. Charge shift electrophoresis: simple method for distinguishing between amphiphilic and hydrophilic proteins in detergent solution. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** p. 529 – 532. 1977.

JIN, L.; *et al.* Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v.16, p. 5036–5040, 2006.

JÚNIOR, C.O.R.; *et al.* Preparation and antitubercular activity of lipophilic diamines and amino alcohols. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 104, p. 703-705, 2009.

KAMEDA, Y, *et al.* Antitumor activity of bacillus natto v. isolation and characterization of surfactin in the culture medium of bacillus natto kmd 2311. **Chemical & Pharmaceutical bulletin**. v. 22, p. 938-944, 1974.

KANICKY, J. R.; SHAH, D. O.; Effect of degree, type, and position of unsaturation on the pK_a of long-chain fatty acids. **Journal of Colloid and Interface Science**, 256, 201-207, 2002.

KARAULOV, A. E.; *et al.* Synthesis of fatty-acids ethanolamines from. **Chemistry of Natural Compounds**. v.40, p. 222-226., 2004.

KESTER, M. Sphingolipid metabolites and the cellular phenotype. *Trends glycosci, glicotechnol.* v. 9, p. 447-460. 1997.

KHAN, M. T. H.; *et al.* Structure–activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2,5-disubstituted- 1,3,4-oxadiazole analogues. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. v. 13, p. 3385–3395, 2005.

KRACHT, M., *et al.* Antiviral and hemolytic activities of surfactin isoforms and their methyl ester derivatives. **The Journal of Antibiotics**. v. 52, p. 613–619, 1999.

KUBO, I.; *et al.* Non-antibiotic antibacterial activity of dodecyl gallate. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** . v. 11, p. 573, 2003.

KUÇUKGUZEL, S.G.; *et al.* Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide–hydrazones. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 38, p. 1005, 2003.

KUEHL, F. A.; *et al.* The identification of n-(2-hidroxyethyl) – palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agente. **Journal of American Chemical Society**. v. 79, p. 5577-5578, 1957.

LAMBERT, D. M.; *et al.* The palmitoylethanolamide family: A new class of anti-inflammatory agents. **Current Medicinal Chemistry**. v.9, p. 663-674, 2002.

LASCH, J. Interaction of detergents with lipid vesicles. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 269, p. 1241,1995.

LE HYARIC, M.; *et al.* . Síntese de compostos anfifílicos derivados de ácidos graxos e açúcares e compostos anfifílicos obtidos. Depósito de patente. 2009.

LEE, D. W.; *et al.* Luminescence properties of structurally modified PPVs: PPV derivatives bearing 2-(4-tertbutylphenyl)- 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole pendants. *Chem. Mater.* 2001, 13, 565–574.

LEHUÉDÉ, J.; *et al.* **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 34, p. 991, 1999.

LICHTENBERG, D. Characterization of the solubilization of lipid bilayers by surfactants. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 19; 821, 3,p. 470-478. 1985

LINEK, J. Mycotic endophthalmitis in a dog caused by *Candida albicans*. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, p. 159–162, 2004.

LINSKER, F.; EVANS, R. L. N-alkylethylenediamines. **Journal of American Chemical Society**. v. 67,p.1581, 1945.

LOCKHOFF, O. Glycolipids as Immunomodulators: Syntheses and Properties. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 30, p. 1611, 1991.

LUTZ, I. A. Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz: Métodos físicos e químicos para análises de alimentos. 3.ed. São Paulo: IMESP,. v.1, p. 533, 1985.

MALYKH, Y. N.; SCHAUERM R.; SHAW, L. N-glycolyneuraminic acid in human tumours. **Biochimie**. V. 83, p. 623-634, 2001.

MARIANO, R. G. B. **Extração do Óleo da Polpa de Pequi (*Caryocar brasiliense*) por Processos Convencionais Combinados com Tecnologia Enzimática**. Seropédica: UFRRJ, 2008. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos alimentos). Programa de Pós- Graduação em Ciência e tecnologia dos alimentos. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2008.

MARINHO, H. A.; CASTRO, J. S.; Carotenóides e valor de pró-vitamina A em frutos da região amazônica: pajurá, piquiá, tucumã e umari. **Anais do XVII Congresso Brasileiro de Fruticultura**, 2003

MARTINS, N.L.P et al. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). **Acta Cirúrgica Brasileira** (suppl.03): 1-19, 2006.

MATHIESEN, L.; MALTERUD, K. E.; SUND, R. B. **Free Radical Biology & Medicine**. v. 22, p.307, 1997.

McNULTY, H. P.; *et al.* Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions: X-ray diffraction analysis. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1768, n. 1, p. 167-174, 2007.

MELNYK, P.; *et al.* Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. V. 16, p. 31-35, 2006.

MENG, H.; *et al.* Synthesis and characterization of a novel blue electroluminescent polymer constituted of alternating carbazole and aromatic oxadiazole units. **Physical Chemistry Chemical Physics**. v. 1, p. 3123–3127, 1999.

MENG, H.; HUNG, W. Novel photoluminescent polymers containing oligothiophene and m-phenylene-1,3,4-oxadiazole moieties: Synthesis and spectroscopic and electrochemical studies. **Journal of Organic Chemistry**. v. 65, p. 3894–3901, 2000.

MIRANDA-VILELA, A. L.; *et al.* Pequi fruit (*Caryocar brasiliense* Camb.) pulp oil reduces exercise-induced inflammatory markers and blood pressure of male and female runners. **Nutrition Research**. v. 29, p. 850-858, 2009.

MIRANDA-VILELA, A. L.; *et al.* Pequi fruit (*Caryocar brasiliense* Camb.) pulp oil reduces exercise-induced inflammatory markers and blood pressure of male and female runners. **Nutrition Research**, v. 29, p. 850–858, 2009.

MOORCROFT, M. J.; DAVIS, J.; COMPTON, R. G. Detection and determination of nitrate and nitrite: a review. **Talanta** v. 54, p. 785-803, 2001.

MORALES, A.; *et al.* Glycosphingolipids and mitochondria: Role in apoptoses disease. **Glycoconjugates Journal**. v. 20, p. 579-588, 2003.

MORETTI, A., *et al.* Diffuse cutaneous candidiasis in a dog. Diagnosis by PCR-REA. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 21, p. 139–142, 2004.

MUHIZI, T.; COMA, V.; GRELIER, S. Synthesis and evaluation of *N*-alkyl- β -D-glucosylamines on the growth of two wood fungi, *Coriolus versicolor* and *Poria placenta*. **Carbohydrate Research**. v. 343, p. 2369, 2008.

MURRAY, P. R.; **Manual of Clinical Microbiology**, 7th ed., ASM Press: Washington, 1999.

NASR, A. Z., MOSTAFA, M. A. Utilization of Dipotassium Salt of Galactaric Acid Bis(Hydrazidocarbodithioic Acid) As a Synthone for Double-Headed 1,3,4-Thiadiazoline, 1,3,4-Oxadiazoline and 1,2,4-Triazoline Acyclo C-Nucleosides. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon**, v. 180, p. 1769–1779, 2005.

NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Sixth Edition. NCCLS document M7-A6 (ISBN 1-56238-486-4). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003

NCCLS. *Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica das Leveduras; Norma Aprovada—Segunda Edição*. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 Estados Unidos, 2002.

NEU, H.C. The Crisis in Antibiotic Resistance. **Science**. v. 257, p.1064, 1992.

NITSCHKE, M.; PASTORE, G. M. Biossurfactantes: propriedades e aplicações. **Química Nova**, v.25, p. 772-776, 2002.

NOGUEIRA, A.J.M.; “**Novas dietoxifosfonil-N-acilidrazonas e dialquilfosforilidrazonas com potencial atividade biológica**”. 2007. 188f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

NOGUEIRA, C. M. *et al.*, A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. **Revista Virtual de Química**. v. 1 (2), p. 149-159, 2009.

OLIVEIRA, V.E., *et al.* **Raman Spectroscopy**. v. 41, p. 642, 2010.

OUYANG, J. M.; *et al.* Formation of carbonyl compounds from β -carotene during palm oil deodorization. **Journal of Food Science**, 45, 1214-1217, 1980.

OWEN, D. J.; *et al.* Synthesis and evaluation of galactofuranosyl *N,N*-dialkyl sulfenamides and sulfonamides as antimycobacterial agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**.v.17, p. 2274, 2007.

OZAWA, H., *et al.* Rapid identification of *Candida tropicalis* from canine cystitis. **Mycopathologia**, v. 160, p. 159–162, 2005.

PAULA JUNIOR, W.; *et al.* Leishmanicidal, antibacterial, and antioxidant activities of *Caryocar brasiliense* Cambess leaves hydroethanolic extract. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 16, 625-630, 2006.

PEREZ, M. A.; BERMEJO, J. M. Synthesis of multidentate 1,3,4-oxadiazole containing, imine-containing, and phenol-containing macrocycles. **Journal of Organic Chemistry**. v. 58, p. 2628–2630, 1993.

PIANOVSKI, A. R.; *et al.* Usos do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. **Revista brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 44, p. 249-259, 2008.

PILLARISSETTI, S.; ALEXANDER, C.W.; KHANNAM I. Pain and beyond: fatty acid amides and fatty amide hydrolase inhibitors in cardiovascular and metabolic diseases. **Drug Discovery Today**. v. 14, p. 1098-1111, 2009.

PINTO, G. P. **Características físico-químicas e outras informações sobre as principais oleaginosas do Brasil**. Recife: Instituto de Pesquisa e Experimentação Agropecuárias do Nordeste. 1963. 83 p. (Boletim Técnico, 18).

PINTO, J.J.; MORENO, C.; GARCIA-VARGAS, M. **Talanta**. v. 64, p. 562, 2004.

PLUSQUELLEC, D.; *et al.* Synthesis and characterization of 6-*O*-(*N*-heptylcarbamoil)-methyl- α -d-glucopyranoside, a new surfactant for membrane studies. **Analytical Biochemistry**. v. 179, p. 145. 1989

PRETTÉ, P. S. C. **Solubilização de membranas eritrocitárias: análise quantitativa do efeito hemolítico induzido por surfatantes**. Campinas: Unicamp, 2006. Tese de doutorado (Doutorado em Biologia Funcional e Molecular). Programa de Pós- Graduação em Biologia Funcional e Molecular.Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

QUIRÓS, A. R.; COSTA, H. S. Analysis of carotenoids in vegetable and plasma samples: A review. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19, p. 97-111, 2006.

RAIS, F.; *et al.* The Use of a Eutectic Mixture of Olive Pomace Oil Fatty Amides to Easily Prepare Sulfated Amides Applied as Lime Soap Dispersants. **Journal of American Oil Chemical Society**, v. 85, p. 869–877, 2008.

RAJAK, H.; KHARYA, M.D.; MISHRA, P. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**. v. 2, p. 21-58, 2009.

RAO, V. S.; CHANDRA SEKHAR, K. V. G. Iodobenzene Diacetate Mediated Solid-State Synthesis of Heterocyclyl-1,3,4-oxa-diazoles. **Synthetic Communications**. v. 34, p. 2153–2157, 2004.

RAUTER, A. P.; *et al.* Synthesis, surface active and antimicrobial properties of new alkyl 2,6-dideoxy-L-arabino-hexopyranosides. **Carbohydrate Research**. v. 191, p. 340, 2005.

REID, J.S. Grant. Carbohydrate Metabolism: Structural Carbohydrates. In: DEY, P.M; HARBORNE, J.B. **Plant biochemistry**. San Diego: Ed. Academic Press, 1997. p. 205-237.

REIS, E. F. C., “**Síntese de surfactantes derivados da D-ribonolactona**”. 2007. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Juiz de Fora.

REIS, R. C.N.; *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of amphiphilic carbohydrate derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v.19, p. 1065 -1072.

RIBEIRO, B. D. **Aplicação de Tecnologia Enzimática na Obtenção de β -Caroteno a partir de Óleo de Buriti (*Mauritia vinifera*)**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2008. Dissertação de mestrado (Mestrado em tecnologia dos processos químicos e bioquímicos). Programa de Pós-Graduação em tecnologia de processos químicos e bioquímicos. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

RIEGER, M. Cosmetic use of selected natural fats and oils. **Cosmetics & Toiletries**. v.109, p. 57–68, 1994.

RIEGER, M. Skin lipids and their importance to cosmetic science. **Cosmetics & Toiletries**. v.102, p. 45-49, 1987.

RIGAUD, J. L.; *et al.* Se of detergents in two-dimensional crystallization of membrane proteins. **Biochimica et Biophysica Acta**. v.1508, p. 112, 2000.

RODRIGUEZ, E. B.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B.; Formation of apocarotenals and epoxy-carotenoids from β -carotene by chemical reactions and by autoxidation in model systems and processed foods. **Food Chemistry**, 101, 563-572, 2007.

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B.; *A Guide to Carotenoid Analysis in Food*. ILSI Press: Washington, 2001.

ROLLAS, S.; GULERMAN, N.; ERDENIZ, H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. **II Farmaco**. v. 57, p. 171-174, 2002.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, G. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. **Molecules**. v.12, p.1910, 2007.

ROMEIRO, N. C.; *et al.* Synthesis, trypanocidal activity and docking studies of novel quinoxaline-*N*-acylhydrazones, designed as cruzain inhibitors. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. v. 17, p. 641, 2009.

ROSEVEAR, P.; *et al.* Alkyl glycoside detergents: a simpler synthesis and their effects on kinetic and physical properties of cytochrome c oxidase. **Biochemistry**, v. 19, p. 4108, 1980.

SADER H.S., GALES A.C., PFALLER, M.A. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis*, 2001;5:200-214.

SAHPAZ, S *et al.* Cytotoxic and antiparasitic activity from *Annona senegalensis* seeds. **Journal of medicinal plant research: Planta Medica**. v. 60, p. 538, 1994.

SALMORIA, G. V.; *et al.* Preparation of aromatic ethers and dioxolanes under microwave irradiation. **Synthetic Communications**. v. 31, p. 3323, 2001.

SÁNCHEZ-MORENO C., LARRAURI J.A.; SAURA-CALIXTO F. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols. **Journal of the Science of Food and Agriculture** v. 76, p. 270–276, 1998.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

SANTOS, J. R. J. **BIODIESEL DE BABAÇU: Avaliação Térmica, Oxidativa e Misturas Binárias**. João Pessoa: UFPB, 2008. Tese de doutorado (Doutorado em Química). Programa de Pós- Graduação em Química. Universidade Federal da Paraíba, 2008.

SARAIVA, S. A., *et al.* Amazonian Vegetable Oils and Fats: Fast Typification and Quality Control via Triacylglycerol (TAG) Profiles from Dry Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry Fingerprinting, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 57, p. 4030–4034, 2009.

SAVINI, L.; *et al.* New α -(*N*)-heterocyclichydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 39, p. 113, 2004.

SAVIOLLI, J.Y. **Pesquisa e caracterização de *Escherichia coli* patogênica (*E. coli* produtora de toxina Shiga – STEC; *E. coli* aviária patogênica - APEC) de fragatas (*Fregata magnificens*) da Costa do Estado de São Paulo**. 2010. 84 f. Dissertação mestrado. Universidade de São Paulo.

SCHAECHTER, M. E.; *et al.*, *Microbiologia: mecanismos das doenças infecciosas*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SCHIMID, H. H. O.; SCHIMID, P. C.; NATARAJAN, V. N acylated glycerophospholipids and their derivatives. **Progress in Lipid Research**. v. 26, p. 1-43, 1990.

SCHMID, H. H. O; BERDYSHEV, E. V. Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function. **Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty acids**. v. 66, p. 363-376, 2002.

SCOTT, K. J.; Observations on some of the problems associated with the analysis of carotenoids in foods by HPLC. **Food Chemistry**, Oxford, v. 45, n. 5, p. 357-364, 1992.

SEELIG, J.; HEERKLOTZ, H. **Biophysical Journal**. v.78,p. 2435-2440, 2000.

SEN GUPTA, A. K.; GARG, M.; CHANDRA, U. Synthesis and biological activity of some new N-3(2phenyl quinazolin (3H)-4-one) acyl hydrazones. **Journal of the Indian Chemical Society**. v. 56, p. 645–647, 1979.

SHI, W.; *et al.* Synthesis and quantitative structure–activity relationships of new 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 49, p. 124–130, 2001.

SIKORA, E.; *et al.* The antioxidant activity of selected cruciferous vegetables subjected to aquathermal processing. **Food Chemistry**, London, v. 107, p. 50-55, 2008.

SILVA, M.F *et al.* Óleo de babaçu: novo adjuvante lipofílico. **Cosmetics & Toiletries**, 12(05): 65-68, 2000.

SILVA, S. M., *et al.* Characterization of Oil Extracted from Buriti Fruit (*Mauritia flexuosa*) Grown in the Brazilian Amazon Region. **Journal of American Oil Chemical Society**, v. 86, p.611–616, 2009.

SILVEIRA, G. P. *et al.* Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**. v.29, n.4,p. 844-855, 2006

SINGLETON, V. L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu Reagent. **Methods in Enzymology**, v. 299, p. 152-178, 1999.

SOMANI, R.R.; SHIRODKAR, P.Y. Oxadiazole: A biologically important heterocycle. **Der Pharma Chemica**. v. 1; p.130-140, 2009

TAMOTO, N.; ADACHI, C.; NAGAI, K. Electroluminescence of 1,3,4-oxadiazole and triphenylamine-containing molecules as an emitter in organic multilayer light emitting diodes. **Chemistry of Materials**. v. 9, p. 1077–1085, 1997.

TAN, B.; *et al.* Targeted lipodomics: discovery of new fatty acyl amides. **American Association of Pharmaceutical Scientists**. v. 8, p. 461-465, 2006.

TAVEIRA, A. F.; *et al.* Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. v. 15, p. 7789, 2007

TAVEIRA, A. F.; *et al.* Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. v. 15, p. 7789.

TERZIOGLU, N.; GÜRSOY, A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 38, p. 781, 2003.

TETTAMANTI, G. Ganglioside / glycosphingolipid turnover: New concepts. **Glycoconjugates Journal**. v. 20, p. 301-317, 2003.

TEWARI, N.; *et al.* Synthesis of galactopyranosyl amino alcohols as a new class of antitubercular and antifungal agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. v. 14, p. 329, 2004.

THABUIS, C.; *et al.* Analysis of chemically synthesized oleoylethanolamide by gas-liquid chromatography. **Journal of chromatography A**. v. 1202, p. 219-219, 2008b.

THABUIS, C.; *et al.* Biological functions and metabolism of oleoylethanolamide. **Lipids**. v. 43, p. 887-894, 2008a.

THIMON, I., *et al.* Interactions of bioactive lipopeptides, iturin a and surfactin from bacillus subtilis. *Biotechnol appl biochem* 16, 144–151. travis, i. Reviving the antibiotic miracle? **Science**. v. 264, p. 360, 1994.

TODESCHINI, A.R.; *et al.* Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 33, 1998.

UCHEGBU, I. F.; VYAS, S. P. Nonionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics** . v. 33. p. 172. 1998.

UENOJO, M.; MARÓSTICA JR., M. R.; PASTORE, G. M.; Carotenóides: Propriedades, aplicações e biotransformação para formação de compostos de aroma. **Química Nova**, 30 (3), 616-622, 2007.

USP. **United States Pharmacopoeia**. 23. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, p. 1703 – 1705, 1990.

VARKI, A. Biological roles of oligosaccharides: All of the theories are correct. **Glycobiology**. v. 3, p. 97, 1993.

VICINI, P.; *et al.* Synthesis and antiproliferative activity of benzo[*d*]isothiazole hydrazones. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 41, p. 624, 2006.

VILELA, G. F; ROSADO, S. C. S. R.; GAVILANES, M. L.; CARVALHO, D. Variação intra e interpopulacional em pequi – *Caryocar brasiliense* Camb. (Caryocaraceae). I.

Carotenóides. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE ECOSSISTEMAS FLORESTAIS, 4., 1996.

VUONG, D., *et al.* Quorum-Sensing Control of Biofilm Factors in *Staphylococcus epidermidis*. The **Journal of Infectious Diseases**, v. 188, p. 706 – 718, 2003.

WARWEL, S.; *et al.* Polymers and surfactants on the basis of renewable resources. **Chemosphere** v. 43, p. 39, 2001.

WATERBEEMD, V. H.; TESTA, B.; **Advances in Drug Research**. v. 16, p. 85, 1987.

WATJEN, F.; *et al.* Novel benzodiazepine receptor partial agonists—Oxadiazolyimidazobenzodiazepines. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 32, p. 2282–2291, 1989.

WITHNALL, R., *et al.* DE OLIVEIRA, **Spectrochim. Acta A.**, v. 59, p. 2207, 2003. 7

YANG, G.; *et al.* The C-Glycoside Analogue of the Immunostimulant α -Galactosylceramide (KRN7000): Synthesis and Striking Enhancement of Activity. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 43, p. 3818, 2004.

YOWLER, B. C.; SHENGRUND, C. L. Glycosphingolipids – Sweets for Botulinum neurotoxin. **Glycoconjugates Journal**. v. 21, p. 287-293, 2004.

ZANARDI, D.; *et al.* Avaliação dos métodos diagnósticos para onicomicose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 2, p. 119-24, 2008.

ZANNATTA, C. F.; *et al.* Photoprotective potential of emulsions formulated with Buriti oil (*Mauritia flexuosa*) against UV irradiation on keratinocytes and fibroblasts cell lines. **Food and Chemical Toxicology**. v.48, p. 70-75, 2010.

ZARGHI, A.; *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. v.15, p. 1863–1865, 2005.

ZERAIK, M. L.; YARIWAKE, J. H. Extração de β -caroteno de cenouras: uma proposta para disciplinas experimentais de química. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1259-1262, 2008.

ZHENG, X.; *et al.* **Journal of Fluorine Chemistry**. v. 123, p. 163–169, 2003.