

SÍNTESE DE NOVOS NITRODERIVADOS A PARTIR DE BENZALDEÍDOS SUBSTITUÍDOS COM POTENCIAL PARA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Mariana Gargione de Sant'Anna (IC) e Manuel Salustiano Almeida Saavedra (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

O objetivo dessa pesquisa foi desenvolver rotas de síntese de novos compostos, selecionando aqueles com maior viabilidade sintética e potencial atividade antimicrobiana. Trata-se de um estudo experimental realizado no Laboratório de Síntese Química da Neguebe Química & Biológica SA do grupo de Empresas da Hebron Farmacêutica SA em parceria com a Universidade Presbiteriana Mackenzie. A pesquisa teve como base a síntese de novos compostos com alto potencial antimicrobiano, para a seleção das moléculas de partida foram consideradas as estruturas dos benzaldeídos com vários substituintes no anel aromático, fundamentalmente grupos OH e OCH₃. Para transformar estes benzaldeídos substituídos em nitrocompostos realizou-se a reação de nitração a baixas temperaturas a partir da vanilina e da orto-vanilina. Partindo-se dos compostos obtidos foram realizadas quatro sínteses orgânicas: acetilação, prenilação, condensação e benzoilação. Foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho (IV) a nitro-vanilina e a *orto*-nitrovanilina, sendo que, em ambas, foi detectado as duas bandas do grupo nitro muito intensas, as quais são as mais importantes para confirmar parcialmente a estrutura do composto. Posteriormente, foi registrado o espectro de massas dos compostos acetil-*orto*-nitrovanilina, bem como de sua forma condensada, os quais apresentam a formação do pico base devido a fragmentação do composto. Sintetizou-se e caracterizou-se a nitro-vanilina e a *orto*-nitrovanilina, que foram as matérias primas utilizadas para o desenvolvimento dessa pesquisa. Além disso, foram isolados os compostos acetilados, prenitados e benzoilados a partir dos aldeídos nitrados inicialmente e os correspondentes nitro-vinil derivados pela reação de condensação com o nitrometano.

Palavras-chave: Nitrocompostos. Benzaldeídos. Agentes Antimicrobianos.

ABSTRACT

The objective of this research was to develop synthetic routes of new compounds, selecting those with greater synthetic viability and potential antimicrobial activity. This is an experimental study carried out at the Chemical Synthesis Laboratory of Neguebe Química & Biológica SA of the group of Companies of Hebron Farmacêutica SA in partnership with Mackenzie Presbyterian University. The research was based on the synthesis of new compounds with high antimicrobial potential, for the selection of the starting molecules, the structures of benzaldehydes with several substituents on the aromatic ring, mainly OH and OCH₃ groups,

were considered. To transform these substituted benzaldehydes into nitrocompounds, a nitration reaction was carried out at low temperatures from vanillin and *ortho*-vanillin. Starting from the compounds obtained, four organic syntheses were carried out: acetylation, prenylation, condensation and benzoylation. Nitro-vanillin and *ortho*-nitrovanillin were characterized by infrared (IR) spectroscopy and, in both, two very intense bands of the nitro group were detected, which are the most important to partially confirm the structure of the compound. Afterwards, the mass spectrum of the acetyl-*ortho*-nitrovanillin compounds was recorded, as well as their condensed form, which show the formation of the base peak due to the fragmentation of the compound. Nitro-vanillin and *ortho*-nitrovanillin were synthesized and characterized, which were the raw materials used for the development of this research. Furthermore, the acetylated, prenylated and benzoylated compounds were isolated from the nitrated aldehydes and the corresponding nitro-vinyl derivatives by the condensation with nitromethane.

Keywords: Nitro Compounds. Benzaldehydes. Agents, Anti-Microbial.

1. INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são uma classe de fármacos utilizada no tratamento de patologias causadas por fungos, bactérias, protozoários e vírus, com o intuito de eliminar ou impedir a proliferação destes no organismo (SILVA; AQUINO, 2018).

A utilização desordenada, demasiada e equivocada de antimicrobianos, principalmente antibióticos, na medicina e na agricultura, contribui para agravar e determinar o aumento de microrganismos resistentes. (SILVA; AQUINO, 2018).

Estudos constataam que os antimicrobianos configuram entre os medicamentos mais prescritos durante a internação hospitalar, sendo utilizados por 25% a 35% dos pacientes hospitalizados, para fins terapêuticos ou profiláticos. Inclusive, mais de 50% das prescrições apresentam falhas referentes à dose, via de administração, tempo de utilização e na seleção do fármaco (VIEIRA; VIEIRA, 2017).

A expressão resistência microbiana se refere aos microrganismos no qual o crescimento e a multiplicação não são inibidos pelas concentrações recomendadas de antimicrobiano no sangue ou tecidos, também para aqueles que possuem mecanismos de resistência específicos para o componente em questão, não existindo resposta clínica adequada no tratamento. Portanto, nesses casos o tratamento com o fármaco não é eficaz para a infecção (VIEIRA; VIEIRA, 2017).

A resistência aos antimicrobianos (RAM) é uma ameaça cada vez mais séria para a saúde pública global ao comprometer a eficácia da prevenção e o tratamento de uma crescente variedade de infecções, exigindo ações dos setores governamentais e da sociedade de todos os países (LÍRIO *et al.*, 2019).

Dados de um estudo realizado em 2014 pelo governo britânico sugerem que as bactérias resistentes aos antibióticos poderão matar até 10 milhões de pessoas, por ano, até 2050 (SILVA; AQUINO, 2018).

Nos últimos anos, decorrente da resistência bacteriana, especialmente por patógenos potencialmente danosos à saúde, têm-se estimulado a pesquisa de novas substâncias para conter as infecções. O obstáculo decorre do interesse por novos compostos com atividade antimicrobiana ou pela investigação da efetividade frente às bactérias, comparada aos produtos já existentes (SILVA; AQUINO, 2018).

Diante do exposto, verifica-se a premente necessidade de obter novos compostos capazes de combater microrganismos, com moléculas mais potentes que atuem de forma seletiva. Utilizando novas rotas de síntese para produzir moléculas seguras, eficazes e com

custo reduzido capazes de combater as infecções bacterianas, causadas por cepas Gram-positivas ou Gram-negativas.

Do ponto de vista de síntese química, para melhorar o potencial antimicrobiano dos compostos, foram selecionadas moléculas com a maior diversidade de grupos reativos para a obtenção de compostos com alta atividade antimicrobiana.

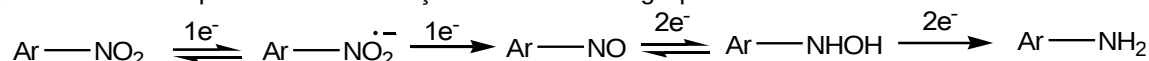
Com base no exposto acima, o objetivo foi desenvolver rotas de síntese de novos compostos, selecionando aqueles com maior viabilidade sintética e potencial atividade antimicrobiana.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com Paulai, Serrano e Tavares (2009) grande parte dos nitrocompostos que dispõem de atividade antineoplásica, antiparasitária ou antibacteriana possuem, como possível mecanismo de ação, o processo de biorredução enzimática do grupo nitro (Figura 1), o qual se torna requisito essencial para o desempenho da atividade biológica dos compostos nitrados.

É importante ressaltar que a introdução de novos nitrocompostos, baseados em estruturas conhecidas e bioatividade comprovadas, pode atingir o melhor desempenho das atividades biológicas. Estas modificações moleculares são planejadas e baseadas na influência das propriedades físico-químicas, as quais induzem a atividade desses compostos (PAULAI; SERRANO; TAVARES, 2009).

Figura 1: Possíveis processos de redução enzimática do grupo nitro *in vivo*



Fonte: PAULAI; SERRANO; TAVARES, 2009

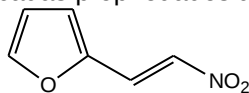
O mecanismo de ação dos nitrocompostos, em nível molecular, ainda não foi totalmente definido, pois varia de acordo com diferenças estruturais. A passagem transmembrana dessas moléculas é por difusão passiva e aumenta conforme os radicais livres, oriundos do processo de biorredução, desestabilizam a membrana da célula. Logo, com o aumento da concentração intracelular de nitrocompostos, mais radicais livres serão produzidos e, por conseguinte, o dano causado pelo estresse oxidativo também será maior. O mecanismo de ação desses compostos está relacionado ao processo de redução *in vivo* dos grupos nitro e posterior interação dos produtos oriundos dessa reação com biomoléculas essenciais de bactérias, fungos e parasitas (PAULAI; SERRANO; TAVARES, 2009).

A ativação biológica através do processo de biorredução de nitrocompostos apresenta-se como alvo para o aperfeiçoamento da atividade biológica desta classe de compostos e para o processo de delineamento de novos fármacos antibacterianos.

A introdução do grupo nitro em anéis aromáticos, pela reação de substituição eletrofílica aromática de nitração, incrementa a potencialidade dos nitrobenzaldeídos de apresentarem propriedades antimicrobianas, relatada em PELTTARI *et al.*, 2007, onde demonstra-se uma maior potência antimicrobiana do 5-nitrosalicilaldeído em comparação com o composto de origem, salicilaldeído.

Também são relatados compostos de atividade antimicrobiana destacada com o grupo nitro na cadeia lateral do anel aromático unido a uma dupla ligação conjugada, obtidos pela reação de condensação Knoevenagel de aldeídos aromáticos com nitrometano (LINGLING; JIANWU, 2010; MILHAZES *et al.*, 2006), como exemplo, pode-se mencionar o 2-(2-nitrovinil)-furano observado na Figura 2.

Figura 2: 2-(2-nitrovinil)-furano, com destacadas propriedades antimicrobianas



Fonte: OLAZÁBAL MANSO *et al.*, 2003

Este composto, na determinação da Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g/mL}$) frente a bactérias e fungos selvagens demonstrou uma potente ação antimicrobiana, como se mostra na tabela 1.

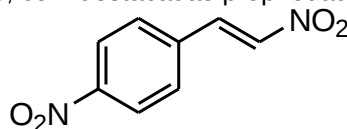
Tabela 1: Resultados da determinação da Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g/mL}$) do composto 2-(2-nitrovinil)-furano frente a cepas selvagens de bactérias e fungos.

Micro-organismos	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,5
<i>Escherichia coli</i>	6,3
<i>Bacillus megaterium</i>	12,5
<i>Candida albicans</i>	3,15

Fonte: OLAZÁBAL MANSO *et al.*, 2003

Nitrovinil-compostos com grupo nitro no anel aromático são relatados com destacadas atividades antimicrobiana, PROKOF'EVICH *et al.*, 2000 reporta a sínteses do 1-nitro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno (Figura 3) com propriedades antibacteriana e antifúngica.

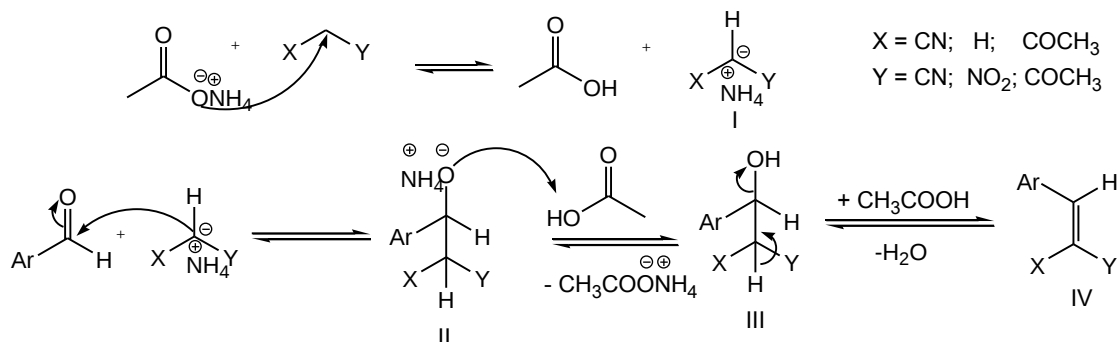
Figura 3: 1-nitro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno, com destacadas propriedades antimicrobianas



Fonte: PROKOF'EVICH *et al.*, 2000

A reação de condensação de Knoevenagel de CH-ácidos com compostos carbonílicos realizada baseia-se no mecanismo ilustrado a seguir:

Figura 4: Mecanismo das reações de condensação Knoevenagel



Fonte: COPE, 1937

Nesta figura, primeiramente o átomo de oxigênio básico do acetato de amônio aceita um próton do grupo metileno CH-ácido, possibilitando a formação de um carbânion estável (I) pelos efeitos combinados dos grupos retiradores de elétrons unidos ao grupo metileno. A seguir, o carbânion formado ataca nucleofilicamente o carbono deficiente de elétrons do grupo carbonila, para formar o produto de adição (II). O átomo de oxigênio de II reage com o átomo de hidrogênio da molécula de ácido acético formado anteriormente para fornecer o intermediário (III).

O aldol formado (III) sofre, em presença do meio ácido, a perda de uma molécula de água para formar o butadieno push-pull estável (IV) devido às possibilidades de conjugação da ligação dupla com os grupos retiradores de elétrons.

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO

Experimental.

3.2. LOCAL DE ESTUDO E PERÍODO

O estudo foi realizado no Laboratório de Síntese Química da Neguebe, Química & Biológica SA do grupo de Empresas da Hebron Farmacêutica SA, nas dependências da Universidade Presbiteriana Mackenzie – Campus Higienópolis. Os experimentos foram realizados de 8 de setembro de 2020 a 7 de dezembro de 2020 e depois no ano de 2021 de 21 de maio a 8 de julho.

3.3. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DO ESTUDO

A metodologia da pesquisa teve como base a síntese dos novos compostos com alto potencial antimicrobiano. Para selecionar as moléculas de partida foram consideradas as

estruturas dos benzaldeídos com vários substituintes no anel aromático, fundamentalmente grupos OH e OCH₃.

Para transformar estes benzaldeídos substituídos em nitrocompostos realizou-se a reação de substituição eletrofílica aromática de nitração a baixas temperaturas. Estes nitroderivados podem apresentar uma alta potência antimicrobiana de forma similar ao 5-nitrosalicilaldeído. No processo de funcionalização química dos nitroderivados obtidos realizou-se reações de prenilação, acetilação e benzoilação do grupo OH do anel aromático com o qual se incrementam as potencialidades antimicrobianas destes nitrocompostos.

Três dos nitrocompostos obtidos (prenil-nitrovanilina, acetil-nitrovanilina e acetil-nitro-*orto*-vanilina) foram condensados com CH-ácidos pela reação de condensação Knoevenagel, para formar os vinilderivados de alta potência antimicrobiana ao introduzir nas moléculas grupos nitro e acetila na cadeia lateral dos compostos e aumentar a conjugação dos grupos presentes na dupla ligação.

A primeira reação realizada foi a Nitração da vanilina e da *orto*-vanilina, onde o procedimento geral de síntese empregado foi o seguinte:

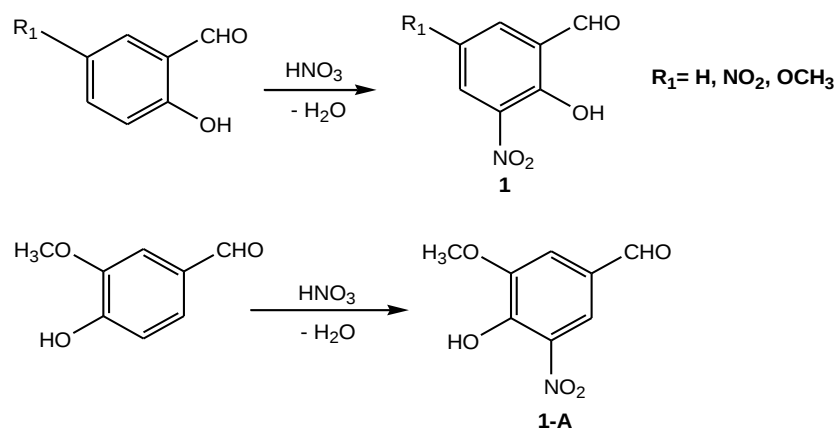
Num balão de 250mL dentro de um recipiente com água, gelo e NaCl foram adicionados 0,02 mol do benzaldeído correspondente (3,04 g) e 10mL de ácido acético. A seguir foram gotejados, com forte agitação, 7mL de uma solução de ácido nítrico a 40% preparada no laboratório. Ao terminar o gotejamento se manteve a agitação até a formação de um sólido amarelo. Por fim, adicionou-se 20mL de água e o sólido formado foi filtrado a vácuo, lavado três vezes com 25mL de água e secado por vários minutos. A seguir foi realizado um cromatograma de camada delgada (CCD) do composto obtido para comprovar a pureza. O rendimento obtido foi de 65%. Os produtos isolados foram:

1- nitro-vanilina: 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitro-benzaldeído

2- *orto*-nitrovanilina: 2-hidroxi-5-metoxi-3-nitro-benzaldeído

As reações de nitração dos benzaldeídos substituídos com o grupo hidroxila nas posições 2 e 4 do anel aromático, foram realizadas como mostra-se a seguir:

Figura 5: Reações de nitração de benzaldeídos substituídos



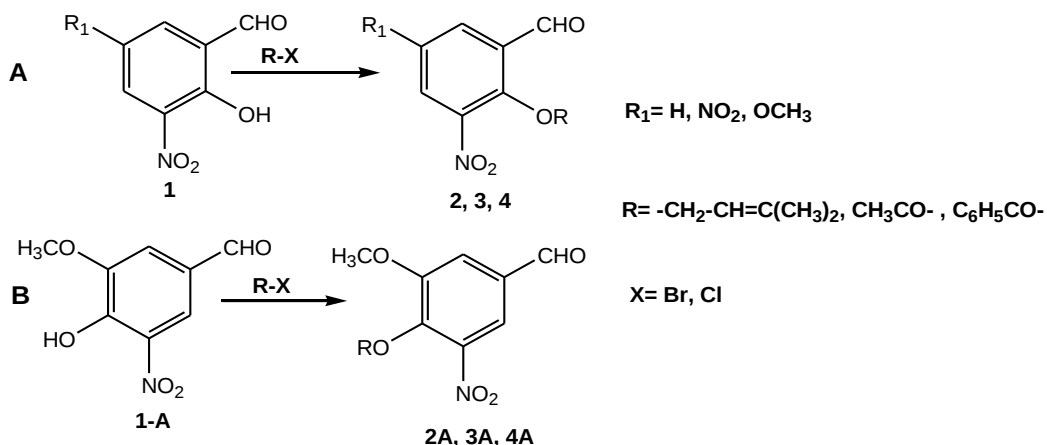
Fonte: Arquivo pessoal

A nitração dos anéis aromáticos dos benzaldeídos de partida introduziu um grupo nitro, que é forte puxador de elétrons, pelo que se incrementou o caráter ácido do grupo hidroxila presente, facilitando a participação deste grupo em reações de substituição nucleofílicas com haletos de alquila e de acila.

A confirmação da estrutura dos primeiros compostos sintetizados, nitro-vanilina e *orto*-nitro-vanilina, foi realizada pelo espectro de infravermelho (IV).

Posteriormente, foram desenvolvidas reações de substituição nucleofílica com o brometo de prenila e de adição-eliminação com cloretos de ácidos carboxílicos dos benzaldeídos nitrados com o grupo hidroxila nas posições 2 e 4 do anel aromático, que se mostram a seguir:

Figura 6: Reações dos grupos hidroxilas nos benzaldeídos nitrados



Fonte: Arquivo pessoal

Desse modo, a segunda reação realizada foi a Acetilação da nitrovanilina e *orto*-nitrovanilina, onde o procedimento geral de síntese empregado foi o seguinte:

Num balão de 250mL, com condensador de refluxo com tubo de cloreto de cálcio e funil de gotejamento, que foi colocado dentro de um recipiente com água, gelo e NaCl, foram adicionados 0,01 mol do nitrobenzaldeído correspondente (1,97 g) e 10mL de anidrido acético.

A seguir foi gotejado com forte agitação 1mL (8 gotas) de ácido sulfúrico. A agitação foi mantida por 1 hora e a seguir foi realizado um cromatograma de camada delgada (CCD) que indicou a conclusão da reação. Após isso, foi adicionado 50mL de água no balão, agitando até a formação de um sólido amarelo claro, que foi filtrado a vácuo, lavado três vezes com 25mL de água e secado por vários minutos. Por fim, repetiu-se o cromatograma de camada delgada (CCD) que indicou um produto puro. O rendimento obtido foi de 75% e foram formados os seguintes produtos:

1- acetil-nitrovanilina: acetato de 4-formil-2-metoxi-6-nitro-fenila

2- acetil-*orto*-nitrovanilina: acetato de 2-formil-4-metoxi-6-nitro-fenila

Foi registrado o espectro de massas do composto acetato de 2-formil-4-metoxi-6-nitro-fenila.

A terceira reação realizada, portanto, foi a Prenilação da nitrovanilina e *orto*-nitrovanilina, onde o procedimento geral de síntese empregado foi o seguinte:

Num balão de 250mL, com condensador de refluxo com tubo de cloreto de cálcio, funil de gotejamento e tampa de borracha para passar corrente de argônio, colocado dentro de um banho de óleo a 40°C, foram adicionados 0,01 mol do nitrobenzaldeído correspondente (1,97 g); 0,04 mol (5,69 g) de carbonato de potássio e 20mL de dimetilformamida absoluta (DMF). A seguir, com forte agitação, foram gotejados 0,04 mol (4,62mL) de brometo de prenila, uma corrente de argônio foi passada e a agitação foi mantida por 12h em um banho de óleo a 40°C, em seguida foi realizado um cromatograma de camada delgada (CCD) que indicou a conclusão da reação. Depois adicionou-se 100mL de água e a mistura foi transferida para um funil de separação, foi extraída três vezes com 25mL de acetato de etila, o extrato orgânico foi lavado duas vezes com 25mL de uma solução de bissulfito de sódio a 5% e, por fim, duas vezes com 25mL água e foi realizado um cromatograma de camada delgada (CCD) que indicou a presença de pequena quantidade de matéria prima. Desse modo, foi necessário a extração com 25mL de uma solução de bicarbonato de sódio a 5% por três vezes, foi lavada duas vezes com 25mL de água e secada em sulfato de sódio anidro. No dia seguinte o solvente foi rotoevaporado. Obteve-se os produtos finais, com rendimento de 56 %.

1- prenil-nitro-vanilina: 3-metoxi-4-(3-metil-but-2-eniloxi)-5-nitro-benzaldeído

2- prenil-*orto*-nitro-vanilina: 5-metoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-3-nitro-benzaldeído

Os O-prenil, O-acetil e O-benzoil-nitroderivados apresentam um grupo carbonila ligado ao anel aromático que pode reagir com CH-ácidos como nitrometano, malononitrila e acetilacetona sob as condensações de reação de Knoevenagel para formar vinilderivados. Por isso, foram inseridas nas moléculas grupos nitro e acetila na cadeia lateral dos compostos,

aumentando a conjugação dos grupos presentes na dupla ligação da cadeia lateral destas moléculas, a fim de aumentar também a potência antimicrobiana dos compostos.

A condensação de Knoevenagel é um caso especial de condensação aldólica, onde compostos metilênicos C-H ácidos são utilizados.

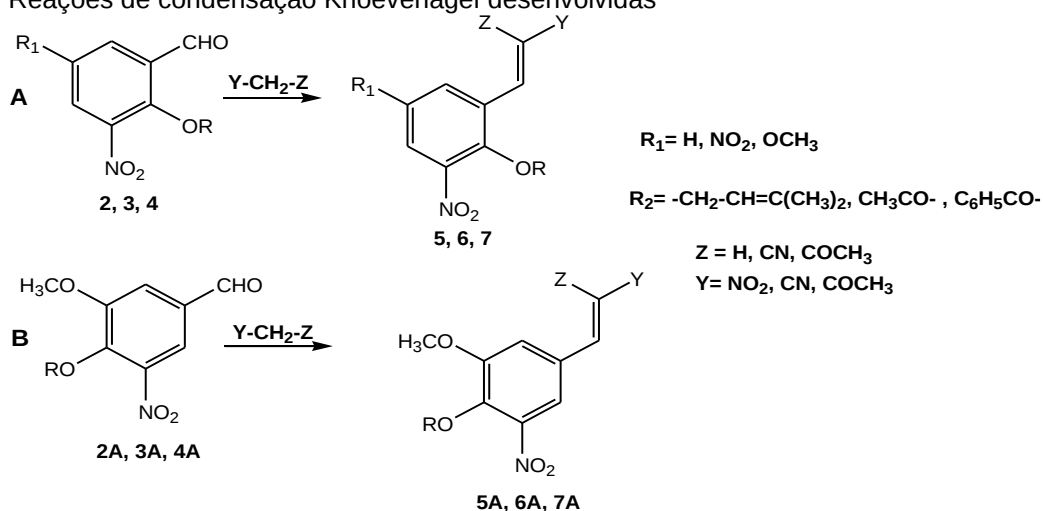
Dessa forma, utilizou-se compostos em que o grupo metilênico está ativado por dois grupos retiradores de elétrons. Devido à possibilidade de conjugação da ligação dupla com o sistema β -dicarbonílico, são obtidos os compostos insaturados correspondentes, por eliminação de água. Portanto, a Condensação com nitrometano dos produtos sintetizados anteriormente foi a quarta reação realizada.

Na condensação foi usado 0,005 mol do composto a ser condensado; 0,05 mol (2,7mL) de nitrometano; 5mL de ácido acético e 0,002 mol (1,54g) de acetato de amônio. Essa mistura dentro de um balão foi deixada sob refluxo por cerca de 8 horas. Foi feito um cromatograma a cada uma hora ou sempre que possível, para detectar a formação do produto. Após a finalização da reação foi feita uma extração, primeiro lavando com água o balão para retirar o sólido. Adicionou essa mistura com água em um funil de separação e foi extraída 3 vezes com 25mL de acetato de etila e depois foi lavada três vezes com 25mL de água, checkou o pH, caso estivesse ácido seria necessário lavar mais duas vezes com água para retirar melhor o ácido acético. Depois disso, foi feito um cromatograma da fase orgânica e secou-se com sulfato de sódio anidro. No dia posterior, foi necessário rotoevaporar para eliminar o solvente. Após esse procedimento obteve-se as formas condensadas da:

- 1- acetil-nitrovanilina: acetato de 2-metoxi-6-nitro-4-(2-nitro-vinil)-fenila
- 2- acetil-*orto*-nitrovanilina: acetato de 4-metoxi-2-nitro-6-(2-nitro-vinil)-fenila
- 3- prenil-nitrovanilina: 1-metoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-3-nitro-5-(2-nitro-vinil)-benzeno
- 4- prenil-*orto*-nitrovanilina: 5-metoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-1-nitro-3-(2-nitro-vinil)-benzeno

Foi registrado o espectro de massas do composto acetato de 4-metoxi-2-nitro-6-(2-nitro-vinil)-fenila.

Figura 7: Reações de condensação Knoevenagel desenvolvidas



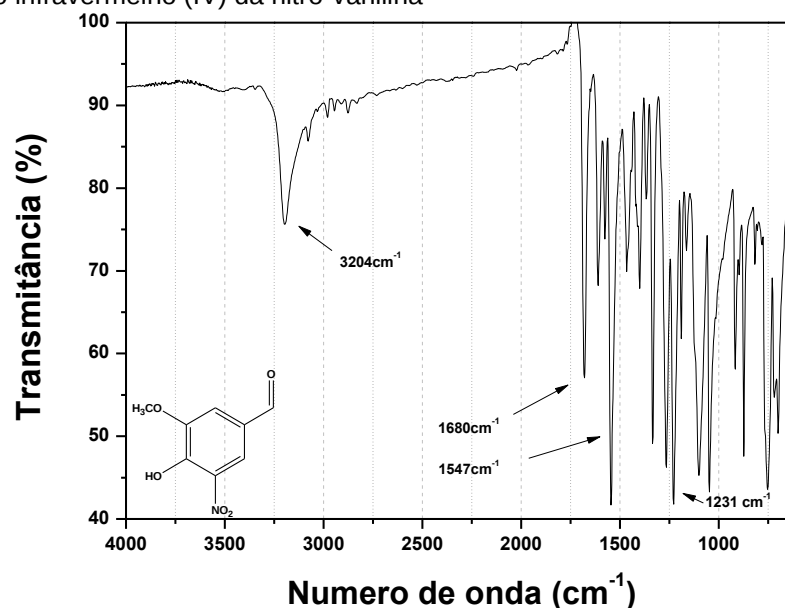
Fonte: Arquivo pessoal

A quinta reação realizada foi a Benzoilação da nitro-vanilina, que iniciou com a adição de 0,01 mol (1,97 g) de nitrovanilina, 15mL de piridina, 15mL de diclorometano e 5mL de cloreto de benzoila num balão. A reação foi feita em agitação e num banho de gelo e água. Após o término, foi adicionada ao balão 100mL de diclorometano e passou essa mistura para um funil de separação para realizar a extração com 25mL acetato de etila por três vezes, a fase orgânica foi lavada com 50mL de uma solução de bissulfito de potássio a 15% por duas vezes; depois duas vezes com 25mL uma solução de bicarbonato de sódio a 5% e por fim mais duas vezes com 25mL de água. Adicionou à fase orgânica sulfato de sódio anidro para secar e no dia seguinte se realizou a rotoevaporação. O rendimento obtido foi de 67% e o composto isolado foi: O-benzoil-nitrovanilina (benzoato de 4-formil-2-metoxi-6-nitro-fenila).

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

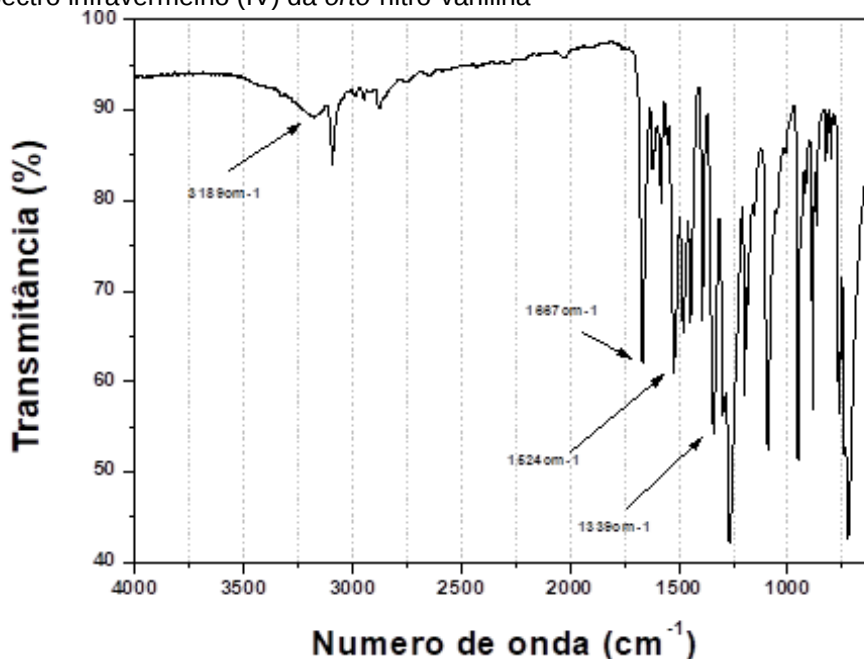
Na confirmação da estrutura do primeiro composto sintetizado, a nitro-vanilina, pelo espectro de IV, foi observado a banda carbonílica do grupo aldeído em 1.680 cm⁻¹ conjugada com o anel aromático, a banda do grupo hidroxila em 3.204 cm⁻¹ e as duas bandas do grupo nitro muito intensas em 1.547 e 1.231 cm⁻¹, estas são as bandas mais importantes do espectro IV para confirmar parcialmente a estrutura deste composto.

Figura 8: Espectro infravermelho (IV) da nitro-vanilina



Fonte: Arquivo pessoal

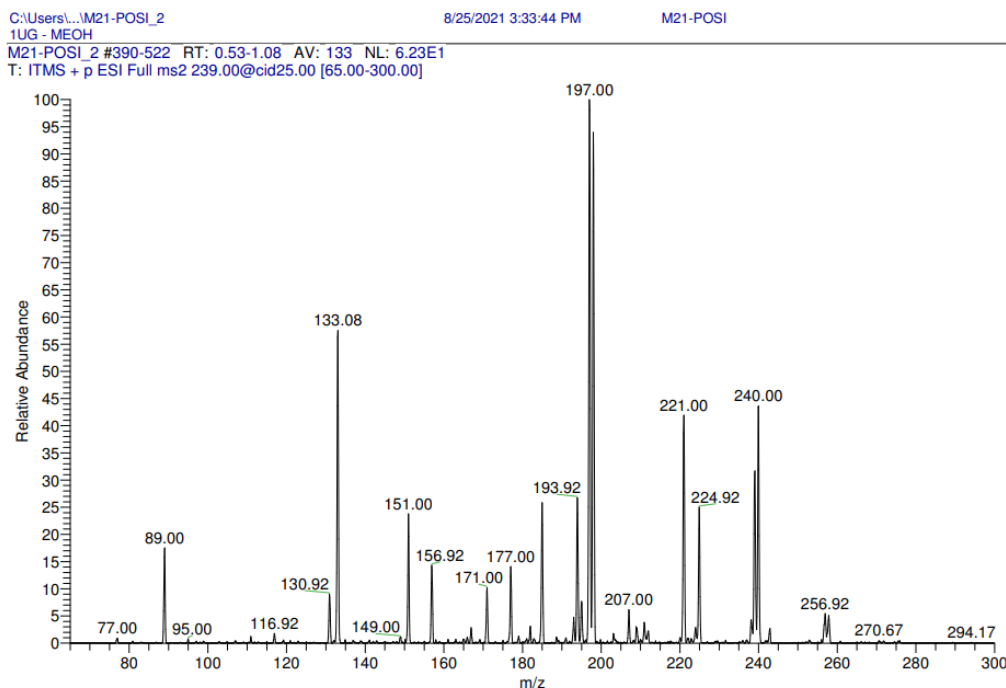
Já na confirmação da estrutura da *orto*-nitro-vanilina por espectro de IV, se observou a banda carbonílica do grupo aldeído em 1.667 cm^{-1} conjugada com o anel aromático e a banda do grupo hidroxila em 3.189 cm^{-1} corrida a frequências menores, por causa da ligação por ponte de hidrogênio que se forma entre o grupo hidroxila na posição *orto* e o grupo carbonila. No espectro também são detectadas as duas bandas do grupo nitro muito intensas em 1.524 e 1.339 cm^{-1} , que são as bandas mais importantes do espectro IV para confirmar parcialmente a estrutura do composto.

Figura 9: Espectro infravermelho (IV) da *orto*-nitro-vanilina

Fonte: Arquivo pessoal

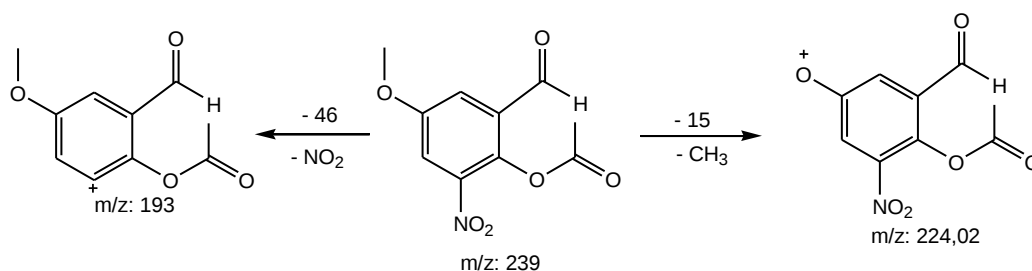
Se logrou registrar o espectro de massas (Figura 10) do composto: acetato de 2-formil-4-metoxi-6-nitro-fenila (ou acetil-*orto*-nitrovanilina), o qual apresenta o pico do íon molecular em 239 Dalton e a formação de picos base em razão da sua fragmentação como se indica na Figura 11.

Figura 10: Espectro de massas do composto acetato de 2-formil-4-metoxi-6-nitro-fenila



Fonte: Arquivo Pessoal

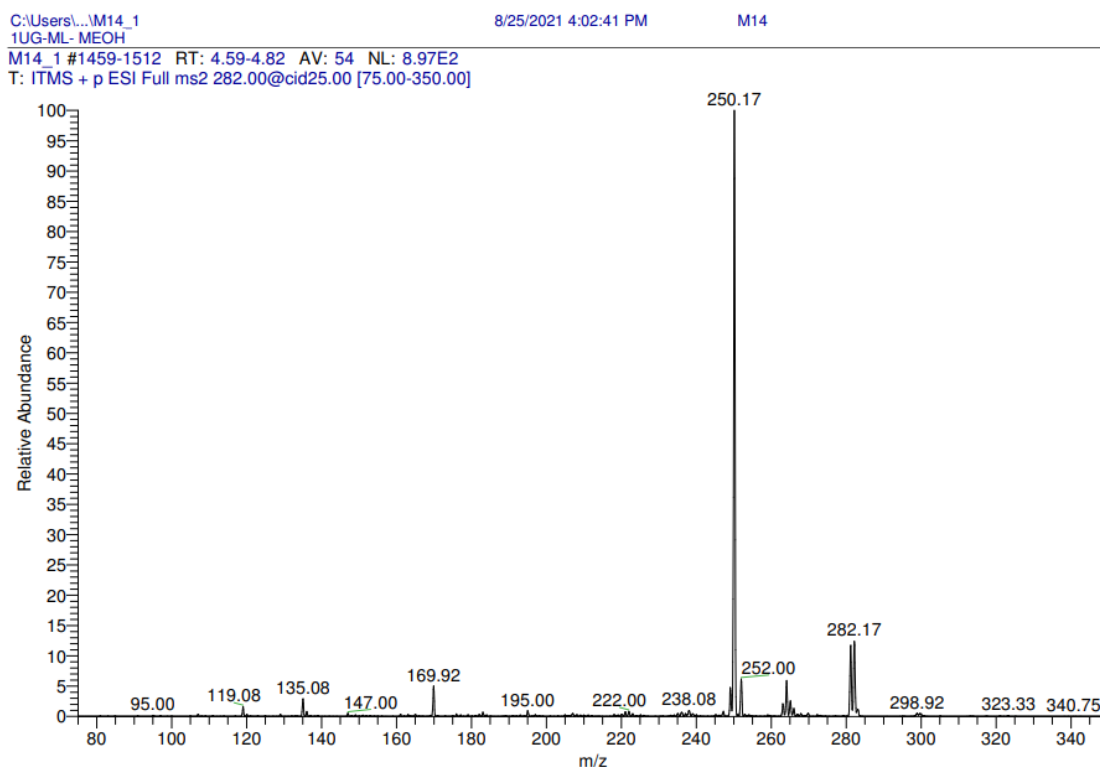
Figura 11: Fragmentação do composto acetato de 2-formil-4-metoxi-6-nitro-fenila, para a formação do pico base



Fonte: Arquivo Pessoal

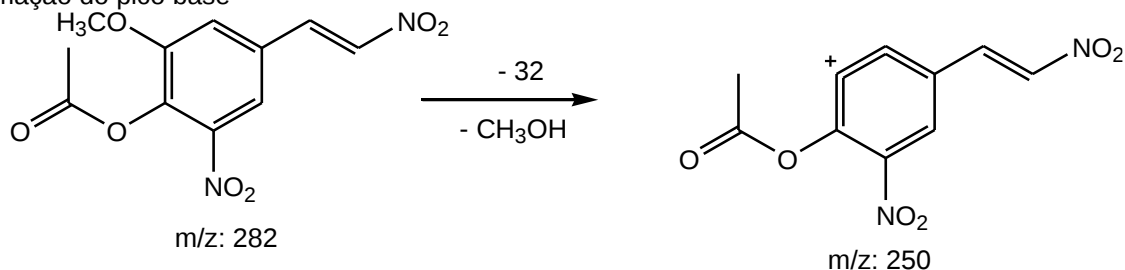
Se logrou registrar o espectro de massas (Figura 12) do composto acetato de 4-metoxi-2-nitro-6-(2-nitro-vinil)-fenila (ou acetil-*orto*-nitrovanilina condensada), o qual apresenta o pico do íon molecular em 282 Dalton e a formação do pico base se justifica pela fragmentação que se indica na Figura 13.

Figura 12: Espectro de massas do composto acetato de 4-metoxi-2-nitro-6-(2-nitro-vinil)-fenila



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 13: Fragmentação do composto: acetato de 4-metoxi-2-nitro-6-(2-nitro-vinil)-fenila, para a formação do pico base



Fonte: Arquivo pessoal

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados e caracterizados parcialmente por espectroscopia IV a nitrovanilina e a *orto*-nitrovanilina, que se constituíram nas matérias primas para desenvolver este trabalho.

Ainda, foram isolados os compostos acetilados, prenitados e benzilados a partir dos aldeídos nitrados inicialmente.

Também, foram isolados os correspondentes nitro-vinil derivados pela reação de condensação com o nitrometano.

O limite deste estudo refere-se ao fato de não ter sido possível realizar a re-purificação dos compostos sintetizados para sua caracterização espectroscópica, assim como as

avaliações farmacológicas da atividade antimicrobiana, análises físico-químicas e toxicológicas dos compostos para garantir, futuramente, a segurança na sua utilização. Isto se deu em virtude da pandemia da Covid-19, que reduziu o acesso ao Laboratório Nogueira na Universidade Presbiteriana Mackenzie.

6. REFERÊNCIAS

COPE, Arthur C. Condensation Reactions. I. The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction. **Journal Of The American Chemical Society**, Bryn Mawr, v. 59, n. 11, p. 2327-2330, nov. 1937. American Chemical Society (ACS). DOI 10.1021/ja01290a068. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01290a068>. Acesso em: 15 abr. 2021.

LINGLING, Luo; JIANWU, Xie. **SYNTHETIC METHOD OF 2-NITRO-2,3-DIHYDROFURAN DERIVATIVE**. Depositante: Zhejiang Normal University. CN n. 101845048. Depósito: 13 jun. 2010. Concessão: 29 set. 2010. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=CN84042420&_cid=P21-K8C8YS-56090-1. Acesso em: 15 abr. 2020.

LÍRIO, Monique *et al.* Avaliação da colonização por bactérias multirresistentes em pacientes admitidos via central de regulação do estado em um hospital filantrópico em Salvador, Bahia. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 1, p. 27-31, jan. 2019. APESC - Associação Pro-Ensino em Santa Cruz do Sul. DOI 10.17058/reci.v9i1.11595. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11595>. Acesso em: 02 set. 2021.

MILHAZES, Nuno *et al.* β -Nitrostyrene derivatives as potential antibacterial agents: A structure–property–activity relationship study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Porto, v. 14, n. 12, p. 4078-4088, jun. 2006. Elsevier BV. DOI 10.1016/j.bmc.2006.02.006. Disponível em: <https://usr.chem.ccu.edu.tw/~tomking/nitromethane/4.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2020.

OLAZÁBAL MANSO, Ervelio Eliseo *et al.* **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL 2-(2-NITROVINIL)-FURANO Y SU USO COMO ANTICOCCIDIANO**. Depositante: Centro de Bioactivos Químicos. CU n. WO/2003/051858. Depósito: 24 set. 2002. Concessão: 26 jun. 2003. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=WO2003051858>. Acesso em: 15 abr. 2020.

PAULAI, Fávero Reisdorfer; SERRANO, Silvia Helena Pires; TAVARES, Leoberto Costa. Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 1013-1020, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). DOI 10.1590/s0100-40422009000400032. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/nNGrrR8rRmzYF9ZCMwfLynj/?lang=pt#>. Acesso em: 02 set. 2021.

PELTARI, Eila *et al.* Antimicrobial Properties of Substituted Salicylaldehydes and Related Compounds. **Zeitschrift Für Naturforschung C**, Helsinki, v. 62, n. 7-8, p. 487-497, jul./ago. 2007. Walter de Gruyter GmbH. DOI 10.1515/znc-2007-7-806. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/znc-2007-7-806/html>. Acesso em: 28 ago. 2021.

PROKOF'EVICH, Denisenko Petr *et al.* **SUBSTANCES SHOWING ANTIBACTERIAL, ANTIFUNGAL AND ANTIPROTOZOAN ACTIVITIES.** Depositante: Denisenko Petr Prokof'evich. RU n. 02145215. Depósito: 18 abr. 1997. Concessão: 10 fev. 2000. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=RU29353764&_cid=P21-K8C9L6-58223-1. Acesso em: 15 abr. 2020.

SILVA, Moisés Oliveira da; AQUINO, Simone. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz, v. 8, n. 4, p. 472-482, out./dez. 2018. APESC - Associação Pro-Ensino em Santa Cruz do Sul. DOI 10.17058/reci.v8i4.11580. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11580>. Acesso em: 04 set. 2021.

VIEIRA, Priscila Noemi; VIEIRA, Suellen Laís Vicentino. USO IRRACIONAL E RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM HOSPITAIS. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Umuarama, v. 21, n. 3, p. 209-212, set./dez. 2017. Universidade Paranaense. DOI 10.25110/arqsaude.v21i3.2017.6130. Disponível em: <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/6130>. Acesso em: 04 set. 2021.