



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Química e Biotecnologia

***Programa de Pós-Graduação em Química e
Biotecnologia
PPGQB***



**SÍNTESE DE FENILCARBAMATOS E CARBAMATOS
DERIVADOS DO LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU
(LCC) E POSTERIOR AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES
ANTICOLINESTERÁSICA E MOLUSCÍCIDA**

Cleônia Roberta Melo Araújo

Maceió - 2010.

Cleônia Roberta Melo Araújo

**SÍNTESE DE FENILCARBAMATOS E CARBAMATOS
DERIVADOS DO LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU
(LCC) E POSTERIOR AVALIAÇÃO DE SUAS ATIVIDADES
ANTICOLINESTERÁSICA E MOLUSCICIDA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, para a obtenção do Título de doutor em Química e Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Dennis de Oliveira Imbroisi

Maceió - 2010.

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

- A663s Araújo, Cleônia Roberta Melo.
Síntese de fenilcarbamatos e carbamatos derivadores do líquido da casca da castanha de caju (LCC) e posterior avaliação de suas atividades anticolinesterásica e moluscicida / Cleônia Roberta Melo Araújo. – 2010.
xxi, 180f. : il.: grafs, tabs.
- Orientador: Dennis de Oliveira Imbroisi.
Tese (doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2010.
- Bibliografia: f. 122-135
Anexos: f [136]-179.
1. Líquido de castanha de caju (LCC). 2. N-metilcabamato.
3. Anticolinesterásico. I. Título.

CDU: 547.495.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E
BIOTECNOLOGIA



BR 104 Km14, Campus A. C. Simões
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins
57072-970, Maceió-AL, Brasil
Fone: (82) 3214-1384, Fax: (82) 3214-1384
Email: cpqgb@qui.ufal.br

membros da Comissão Julgadora de Tese da doutoranda **Cleônia Roberta Melo Araújo**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas em 16 de dezembro de 2010, às 14h, na Sala de Aulas do PPGQB/UFAL.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Dennis de Oliveira Imbroisi
Orientador – PPGQB/IQB/UFAL

Prof.ª Dr.ª Laura Cristiane de Souza
UFAL/Campus Arapiraca

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha
UFBA

Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle
PPGQB/IQB/UFAL

Prof.ª Dr.ª Ana Maria Queijeiro López
IQB/UFAL

AGRADECIMENTOS

Iniciei este trabalho há quatro anos e em paralelo com o seu desenvolvimento ocorreu o meu amadurecimento... Dogmas foram quebrados, novos conceitos foram formados, sentimentos humanos muitas vezes me tomaram e enfim sentimentos divinos me dominaram.

Muitos fatos me desestimularam... Contudo, a vida é surpreendente, e o inesperado acontecia e lá estava Eu continuando com meus objetivos. Para que esse trabalho pudesse ser concluído Eu contei com pessoas muito especiais, pontos de luz no Mundo. Muitas me deram apoio intelectual, outras me deram apoio psicológico, outras apenas me sorriram e todas me fizeram acreditar que Eu conseguiria.

Aqui gostaria de deixar os meus sinceros agradecimentos para àqueles que contribuíram de forma inestimável para a conclusão deste trabalho:

Primeiramente agradeço a Deus, pois sem sua presença em minha vida nada é possível e com ELE o impossível torna-se possível;

Ao meu orientador, Dr. Dennis de Oliveira Imbroisi, por todos os ensinamentos, afinal foram mais de 9 anos de parceria;

À profª Laura Cristiane, pois parte do meu interesse pela ciência veio de minha admiração por esta excelente profissional;

Ao prof. Mário Roberto Meneghetti e Simone Meneghetti que acreditaram em minha capacidade e me acolheram em seus laboratórios, sem este apoio o presente trabalho não teria se concretizado;

Ao prof. Euzébio Goulat pelo apoio no desenvolvimento do trabalho;

À profª Fabiane Caxico pela paciência e por acreditar em mim;

Aos professores: Marília Goulat, João Xavier, Marcelo Valle e Margarida pelas contribuições em minha qualificação e incentivo para conclusão do trabalho;

Aos meus amigos de laboratório: Carmen, Wilson, Cleylton e Francisco que tornaram prazerosos os dias de trabalho;

À Cenira que realizou com dedicação o teste moluscicida;

Aos alunos que compõem a equipe do prof. Mário e profª Simone: Raquel, Gilvan, Sol, Gabriela, Eid, Davi, Sara, Yariadner, Monique, Tati, Josi, Penelópe e outros... Todos vocês me acolheram no laboratório e me apoiaram nos experimentos finais do meu trabalho. Vocês se mostraram verdadeiros companheiros. Obrigada!

Aos alunos da equipe do prof. Euzébio: Danielle, Ana Lucila, Edilson, Érika, Luciana, Dan, Daniel Lira e outros. Os dias vividos na companhia de vocês foram inesquecíveis. Sem vocês este trabalho não seria possível. Obrigada!

Ao prof. Edson e seus alunos, Alexandro e Aline, que fizeram os experimentos de RMN com muita dedicação;

Aos professores e funcionários que compõem o IQB que contribuíram para a minha formação;

Aos meus pais, Bety e Claudemir, e minha vó, Zezita, que sempre acreditaram em mim;

Aos meus irmãos, Mi e Ceiça, que foram compreensivos frente aos meus problemas; Agradeço em especial ao meu marido, Arlan de Assis Gonsalves, que no período do desenvolvimento deste trabalho se mostrou muito mais que amante, companheiro, amigo e professor... Nos momentos mais complicados você me deu amor, se mostrou extremamente paciente e carinhoso, sempre me incentivando e apoiando... Você é o norte de minha vida!

*“Um professor medíocre fala.
Um bom professor explica.
Um professor superior demonstra.
Um grande professor INSPIRA.”*

Jack Tedgett

RESUMO

O presente trabalho envolveu a síntese de *N*-metilcarbamatos, incluindo a preparação de compostos dessa classe a partir dos ácidos anacárdicos (7), um dos principais constituintes do Líquido da Castanha de Caju (LCC). Os carbamatos sintetizados e os intermediários de síntese tiveram seu potencial anticolinesterásico e moluscicida avaliados. Desta maneira, esta tese tem início com uma revisão bibliográfica que aborda o LCC, em seguida são discutidas algumas metodologias relacionadas com a síntese de carbamatos. A fase preliminar do trabalho compreendeu o estudo experimental da rota sintética para a preparação do amino *N*-metilcarbamato (152) a partir do *m*-cresol (151). A obtenção do primeiro intermediário de síntese (9) foi iniciada pela carbamatação do *m*-cresol (151). O intermediário obtido teve então sua posição benzílica bromada para produzir o bromocomposto (176), o qual foi posteriormente aminado para finalizar a síntese do amino *N*-metilcarbamato (152) almejado. Dando sequência ao trabalho, e já conhecendo as condições reacionais para a síntese de amino *N*-metilcarbamatos a partir de fenóis, foram iniciados os experimentos para obtenção do amino *N*-metilcarbamato (8) a partir dos ácidos anacárdicos (7), constituinte do LCC. A princípio, os cardanóis (12) foram preparados a partir da descarboxilação dos ácidos anacárdicos (7) e em seguida este foi hydrogenado para obter um fenol, o cardanol hydrogenado (18). O cardanol hydrogenado (18) foi submetido à carbamatação utilizando isocianato de metila (173), o carbamato obtido (177) teve sua posição benzílica bromada e o bromocomposto (178) gerado foi finalmente aminado com dimetilamina (159). Após as 4 etapas sintéticas sucessivas, o produto almejado foi obtido com 17% de rendimento global. Visto o sucesso na preparação do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (8), foram sintetizados outros carbamatos utilizando isocianato de metila (173). Dentre estes estão o carbaril (2) e metolcarbe (9), pesticidas comerciais, e seus respectivos análogos (10) e (11). Os *N*-metilcarbamatos (177) e (181) derivados do LCC, também foram preparados utilizando a mesma metodologia. A capacidade de inibir a AChE e a atividade moluscicida dos carbamatos preparados foram então avaliadas, sendo que o amino *N*-metilcarbamato (8) revelou uma CI_{50} de 0,17 mM, atividade anticolinesterásica ligeiramente superior que a do metolcarbe (9), cujo valor de CI_{50} é igual a 0,90 mM. O amino *N*-metilcarbamato (8) também apresentou potencial moderado em eliminar o molusco da espécie *B. glabrata*, sendo suas concentrações letais, CL_{10} , CL_{50} e CL_{90} de 7,22 ppm (0,0178 mmol/L), 12,81 ppm (0,0317 mmol/L) e 22,73 ppm (0,0562 mmol/L), respectivamente.

Palavras-chave: LCC, *N*-metilcarbamatos, anticolinesterásicos.

ABSTRACT

This work involved the synthesis of *N*-methylcarbamates, including preparation of this class of compounds from the anacardic acids (**7**), a main constituent of cashew nut shell liquid (CNSL). The carbamates synthesized and their synthetic intermediates were anticholinesterase and molluscicidal potential evaluated. Thus, this work begins with a literature review that addresses the LCC in then was discuss some methodologies related to the synthesis of carbamates. The preliminary phase of work included the study experimental synthetic route for the preparation of amino *N*-methylcarbamates (**152**) from *m*-cresol (**151**). Obtaining the first synthesis intermediates (**9**) was initiated by carbamation of the *m*-cresol (**151**). The intermediary then had obtained his position benzylic bromine to produce alkyl halide (**176**), which was subsequently amine to complete the synthesis of amino *N*-methylcarbamates (**152**) sought. Giving following the work, and already knowing the reaction conditions for synthesis of amino *N*-methylcarbamates from phenols, were initiated experiments to obtain the amino *N*-methylcarbamates (**8**) from anacardic acids (**7**), a constituent of CNSL. At first, the cardanols (**12**) were prepared from the decarboxylation of anacardic acids (**7**) and then it was hydrogenated to obtain a phenol, the cardanol hydrogenated (**18**). The cardanol hydrogenated (**18**) underwent carbamation using methyl isocyanate (**173**), carbamate obtained (**177**) had its benzylic position bromine and the alkyl halide (**178**) generated was finally amine with dimethylamine (**159**). After the four steps synthetic succession, the desired product was obtained with 17% yield overall. Since the successful preparation of 1'-dimethylamino *N*-methyl hidrocardanilcarbamate (**8**), were synthesized other carbamates using methyl isocyanate (**173**). Among these are carbaryl (**2**) and metolcarbe (**9**), commercial pesticides and their analogues (**10**) and (**11**). *N*-methylcarbamates (**177**) and (**181**) derived from the CNSL, were also prepared using the same methodology. The ability to inhibit AChE and molluscicidal activity of carbamates were then prepared evaluated, and the amino *N*-methylcarbamates (**8**) showed an IC_{50} of 0.17 mM, slightly higher than acetylcholinesterase activity than the metolcarbe (**9**), whose IC_{50} value is equal to 0.90 mM. The amino *N*-methylcarbamates (**8**) also showed moderate potential to eliminate the mollusk species *B. glabrata*, and its lethal concentration, LC_{10} , LC_{50} and LC_{90} of 7.22 ppm (0.0178 mmol / L), 12.81 ppm (0.0317 mmol / L) and 22.73 ppm (0.0562 mmol / L), respectively.

Keywords: CNSL, *N*-methylcarbamate and inhibitor of acetylcholinesterase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular da Fisostigmina (1) e do Carbaril (2).	1
Figura 2. Velocidade de inibição da AChE pelos carbamatos.	2
Figura 3. Estrutura molecular do mexacarbato (3), aldicarbe (4) e isolan (5).	2
Figura 4. Principais constituintes fenólicos não-isoprenóides do LCC.	6
Figura 5. Possíveis inibidores da AChE derivados do LCC.	12
Figura 6. Derivados tiofosforado (51) e alquilfosforilado (52) do cardanol hidrogenado (18).	15
Figura 7. Estrutura molecular de aminas terciárias utilizadas como catalisadores.	22
Figura 8. Comparação entre o cardanol hidrogenado (18) e o <i>m</i> -cresol (151).	35
Figura 9. RMN ¹ H da mistura reacional da bromação do 1-metoxi-3-metil-benzeno (155).	38
Figura 10. Sistema utilizado para a síntese da dimetilamina (159).	41
Figura 11. RMN H ¹ do 3-metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzilamina (157).	42
Figura 12. RMN ¹ H da tentativa de preparação do tioisocianato de <i>n</i> -butila (165).	46
Figura 13. RMN ¹ H do <i>N</i> -metil- <i>m</i> -toluilcarbamato (9).	53
Figura 14. RMN ¹ H do produto bruto da reação de preparação do <i>m</i> -dimetilaminometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (152).	59

Figura 15. RMN ¹ H do <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (177).	62
Figura 16. RMN ¹ H do 1'-bromo <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (178).	63
Figura 17. RMN ¹ H do 1'-dimetilamino <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (8).	66
Figura 18 – Estrutura molecular do tetraetilpirofosfato (TEPP) (185), paration (186), sarin (187), soman (188) e tabun (189).	71
Figura 19 – Estrutura molecular do ácido <i>N</i> -metilcarbâmico (190), pirolan (191), carbofuran (192).	71
Figura 20. Carbamatos sintetizados cujas atividades anticolinesterásicas foram avaliadas.	74
Figura 21. Estrutura molecular de inseticidas do tipo carbamato.	77
Figura 22. Niclosamida (202), substância utilizada no controle da população de <i>B. glabrata</i> .	85
Figura 23. Estrutura de alguns moluscidas.	86
Figura 24. Estrutura de carbamatos moluscicida.	86
Figura 25. <i>N</i> -metilcarbamatos derivados de monoterpenóides naturais.	87

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Representação gráfica da percentagem de tioisocianato de *n*-butila (**165**) no decorrer da reação utilizando HMPA, DMPU, DMF e DMSO, como solventes. 47
- Gráfico 2.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo carbaril (**2**) em diferentes concentrações. 75
- Gráfico 3.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo metolcarbe (**9**) em diferentes concentrações. 76
- Gráfico 4.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo *N*-metil- β -naftilcarbamato (**10**) em diferentes concentrações. 76
- Gráfico 5.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) em diferentes concentrações. 77
- Gráfico 6.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo cardanol hidrogenado (**18**) e *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) nas concentrações de 0,5 e 1,0 mM. 78
- Gráfico 7.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo cardanol (**12**) e *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) nas concentrações de 0,5, 0,25 e 0,1 mM. 79
- Gráfico 8.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo cardanol (**12**), cardanol hidrogenado (**18**), *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) e *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) na concentração de 0,5 mM. 80
- Gráfico 9.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) nas concentrações de 0,5, 1,0 e 2,0 mM. 80
- Gráfico 10.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) em diferentes concentrações. 81
- Gráfico 11.** Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**), *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) e 82

cardanol hidrogenado (**18**) nas concentrações de 0,5 e 1,0 mM.

Gráfico 12. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), metolcarbe (**9**) e carbaril (**2**) nas concentrações de 0,1 e 0,05 mM. 83

Gráfico 13. Percentagem de morte do *B. glabrata* apresentada pelo *N*-metil- β -naftilcarbamato (**10**), *N*-metil-fenilcarbamato (**11**), *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**), metolcarbe (**9**), carbaril (**2**), *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**), 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) e 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) na concentração de 20 ppm. 88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atividade moluscicida contra o *B. glabrata* do cardanol hidrogenado (**18**), do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) e do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**). 89

Tabela 2. Atividade moluscicida contra o *B. glabrata* do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) e da niclosamida (**202**). 90

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. <i>N</i> -metilcarbamato (8) derivado do ácido anacárdico (7).	3
Esquema 2. Reação de descarboxilação dos ácidos anacárdicos (7) durante a produção do LCC técnico.	7
Esquema 3. Lasiodiplodina (15).	9
Esquema 4. Síntese da <i>orto</i> (16) e <i>para</i> (17) benzoquinonas a partir do cardanol hidrogenado (18).	9
Esquema 5. Preparação dos análogos (21) e (22) do Sildenafil (20).	10
Esquema 6. Benzimidazol (23), benzotiazol (24) e benzoxazol (25) preparados a partir do ácido anacárdico hidrogenado (19).	11
Esquema 7. Polimerização dos cardanóis (12) com formaldeído.	13
Esquema 8. Reação do cardanol hidrogenado (18) com sal de diazônio (42) seguida de polimerização com cloreto de tereftaloila (44) e 1,4-butanodiol (45).	14
Esquema 9. Síntese do surfactante polietoxilado do cardanol (47).	14
Esquema 10. Síntese de derivados mono (53), di (54) e trialquilados (55) do cardanol hidrogenado (18).	15
Esquema 11. Síntese das lactonas (56) e (57) a partir do cardanol hidrogenado (18).	16
Esquema 12. Síntese da meso-tetraarilporfirinas (61) utilizando cardanol hidrogenado (18).	17
Esquema 13 – Ácido carbônico (70), ácido carbâmico (69) e carbamato (68).	18
Esquema 14. Retrossíntese para a preparação de carbamatos.	19

Esquema 15. Obtenção industrial de isocianatos (71).	19
Esquema 16. Obtenção dos isocianatos (77) e (78) a partir de cianato inorgânico e ésteres fosfóricos (75) e (76).	20
Esquema 17. Preparação de isocianato de alquila (80) a partir de halogeneto de alquila (79) e cianato inorgânico.	20
Esquema 18. Preparação de isocianato de alquila (80) via rearranjo de Curtius de azidas de acila (81).	20
Esquema 19. Preparação dos carbamatos (89), (90) e (91) a partir de isocianato de fenila (85) e álcoois.	21
Esquema 20. Formação dos complexos isocianato e álcool com aminas terciárias.	22
Esquema 21. Síntese do <i>N</i> -benziletilcarbamato (98) a partir de cloreto de benzila (99), cianato de potássio e etanol.	23
Esquema 22. Preparação de carbamatos (104) a partir de amidas (101) via rearranjo oxidativo de Hoffman.	23
Esquema 23 – Prováveis mecanismos de formação do isocianato (80) a partir de amida (101) e $Pb(OAC)_4$ seguido de rearranjo de Hoffman.	24
Esquema 24. Preparação de carbamatos aromáticos (111) a partir de amidas aromáticas (110) via rearranjo oxidativo de Hoffman.	25
Esquema 25. Preparação de carbamato (104) a partir de amida (101) utilizando NBS ou DBU.	25
Esquema 26. Preparação de carbamato a partir de ácido carboxílico (116), azida inorgânica e anidrido (117) via rearranjo de Curtius.	26
Esquema 28. Preparação do metil <i>N</i> -fenil-carbamato (125) a partir de anilina (124) e DMC (123) utilizando Pb, como catalisador.	27
Esquema 29. Preparação de carbamato utilizando amina, halogeneto de	28

alquila e K_2CO_3 .

Esquema 30. Preparação de carbamato a partir de amina, CO_2 e halogeneto de alquila. 28

Esquema 31. Preparação de carbamatos (**134**) a partir de amina secundária (**133**), halogeneto de alquila (**134**) e CO_2 e TEAC ou TEAPC. 29

Esquema 32 – Preparação de carbamatos a partir de amina, halogeneto de alquila, CO_2 , Cs_2CO_3 e TBAI. 29

Esquema 33. Preparação de carbamatos (**104**) a partir de azidas orgânicas (**137**). 30

Esquema 34. Preparação do etil dodecilcarbamato (**140**) a partir da dodecilamina (**139**) e usando como catalisador $CuCl_2/PdCl_2$. 30

Esquema 35. Preparação do *N*-cicloexil metilcarbamato (**142**) a partir de cicloexilamina (**141**), peróxido de di-*t*-butila, $PdCl_2$, $CuCl_2$ em solução de metanol e HCl. 31

Esquema 36. Preparação de carbamato via carbamatação oxidativa. 31

Esquema 37. Mecanismo de reação para obtenção de carbamato (**104**) utilizando amina (**135**), metal, CO e álcool (**145**). 32

Esquema 38. Mecanismo proposto para a preparação de carbamato por carboxilação oxidativa utilizando NaI – Pd/C. 32

Esquema 39. Preparação do metil-*N*-fenilcarbamato (**125**) usando nitrobenzeno (**147**) e $Ru(CO)_{12}$, como catalisador. 33

Esquema 40. Preparação do metil-*N*-fenilcarbamato (**125**) via intermediário de uréia (**148**). 33

Esquema 41. Rota retrossintética para a preparação dos cardanóis (**12**) a partir dos ácidos anacárdicos (**7**). 34

Esquema 42. Rota retrosintética inicialmente proposta para a síntese do 34

amino *N*-metilcarbamato (**8**) usando como matéria-prima o cardanol (**12**).

Esquema 43. Primeira rota retrosintética proposta para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**152**) a partir do *m*-cresol (**151**). 35

Esquema 44. Segunda rota retrosintética proposta para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**152**) a partir do *m*-cresol (**151**). 36

Esquema 45. Síntese do 1-metoxi-3-metil-benzeno (**155**). 36

Esquema 46. Síntese inicial do brometo de 3-metoxibenzila (**156**). 37

Esquema 47. Síntese inicial do brometo de 3-metoxibenzila (**156**). 38

Esquema 48. Reação de preparação do 1-bromometil-3-metoxibenzeno (**156**). 39

Esquema 49. Retrossíntese para a preparação de aminas. 40

Esquema 50. Síntese da dimetilamina (**159**). 41

Esquema 51. Síntese do 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (**157**). 42

Esquema 52. Síntese do *N*-dimetilaminometil-fenol (**154**). 43

Esquema 53. Preparação de carbamatos utilizando isocianatos. 44

Esquema 54. Métodos de preparação de isocianatos (**80**) e tioisocianatos (**164**). 45

Esquema 55. Tentativa de síntese do tioisocianato de *n*-butila (**128**) utilizando como solvente H₂O/Benzeno e BrNBu₄, como catalisador de fase. 45

Esquema 56. Síntese de tioisocianato (**168**) a partir de aminas primárias (**169**), CS₂ e H₂O₂. 48

Esquema 57. Sequência de reações que levam a formação do tioisocianato (**168**) utilizando amina (**169**), dissulfeto de carbono, 49

triethylamina e peróxido de hidrogênio.

Esquema 58. Preparação do tioisocianato de benzila (166).	49
Esquema 59. Tentativas de preparação do <i>N</i> -benzil- <i>m</i> -toluylcarbamato (172).	50
Esquema 60. Mecanismo do rearranjo de Curtius.	51
Esquema 61. Síntese do isocianato de metila (173).	51
Esquema 62. Síntese do <i>N</i> -metil- <i>m</i> -toluylcarbamato (9) utilizando isocianato de metila (173), THF e NaH.	52
Esquema 63. Preparação do <i>N</i> -metil- <i>m</i> -toluylcarbamato (9) utilizando isocianato de metila (173) em CH ₂ Cl ₂ .	53
Esquema 64. Formas canônicas do <i>N</i> -metil- <i>m</i> -toluylcarbamato (9).	54
Esquema 65. Preparação do <i>N</i> -metil- <i>m</i> -toluylcarbamato (9) utilizando isocianato de metila (173) em tolueno.	55
Esquema 66. Síntese do <i>N</i> -metil- <i>m</i> -toluylcarbamato (9) após preparação <i>in situ</i> do isocianato de metila (173).	55
Esquema 67. Tentativa de síntese do <i>m</i> -dimetilaminometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (152) a partir do <i>m</i> -dimetilaminometil fenol (154).	56
Esquema 68. Reações realizadas para a preparação do <i>m</i> -dimetilaminometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (152) seguindo a segunda rota sintética proposta.	56
Esquema 69. Terceira proposta retrossintética para a síntese do amino <i>N</i> -metilcarbamato (152) derivado do <i>m</i> -cresol (151).	57
Esquema 70. Síntese do bromocarbamato (176) do <i>m</i> -cresol (151).	58
Esquema 71. Síntese do aminocarbamato (152).	58

Esquema 72. Nova proposta retrossintética para a síntese do amino <i>N</i> -metilcarbamato (8) usando como matéria-prima os ácidos anacárdicos (7).	60
Esquema 73. Reação de descarboxilação dos ácidos anacárdicos (7).	60
Esquema 74. Preparação do cardanol hidrogenado (18) a partir dos ácidos anacárdicos (7).	61
Esquema 75. Síntese do <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (177) após preparação <i>in situ</i> do isocianato de metila (173).	61
Esquema 76. Síntese do 1'-bromo <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (178).	62
Esquema 77. Isômeros do 1'-bromo <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (178) e seus confôrmeros (178Ra), (178Rb), (178Rc), (178Sa), (178Sb) e (178Sc).	64
Esquema 78. Síntese do 1'-dimetilamino <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (8).	65
Esquema 79. Preparação do <i>N</i> -metil-fenilcarbamato (11) utilizando isocianato de metila (173) purificado.	67
Esquema 80. Preparação do <i>N</i> -metil- β -naftilcarbamato (10) e do <i>N</i> -metil- α -naftilcarbamato (2) utilizando isocianato de metila (173) purificado.	67
Esquema 81. Preparação do <i>N</i> -metil-fenilcarbamato (11) utilizando isocianato de metila (173) gerado <i>in situ</i> .	68
Esquema 82. Preparação do <i>N</i> -metil- β -naftilcarbamato (10) e do <i>N</i> -metil- α -naftilcarbamato (2) utilizando isocianato de metila (173) gerado <i>in situ</i> .	68
Esquema 83. Preparação dos <i>N</i> -metil-cardanilcarbamatos (181) após geração <i>in situ</i> do isocianato de metila (173).	69
Esquema 84 – Síntese e hidrólise da ACh (182).	70

Esquema 85 – Formação do ânion amarelo do 5-tio-2-nitrobenzoato (197), resultado da reação entre a tiocolina (195) e o íon 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoato (193). 72

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACh - acetilcolina

AChE - acetilcolinesterase

ACTI – iodeto de acetiltiocolina

CCD – cromatografia em camada delgada

CG – cromatografia gasosa

CI₅₀ – concentração inibitória em 50%

COX - cicloxigenase

d - o caminho ótico em milímetros

DBU - 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undeceno

DL₅₀ – dose letal 50%

DMC - dimetilcarbonato

DMF – *N, N* - dimetilformamida

DMPU - 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-dipiridinona

DMSO - dimetilsufóxido

DPPB - 1,4-bis(difenilfosfina)butano

DTNB - ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzóico)

HMPA - hexametilfosforamida

HPPDP - (4-[(4-hidroxi-2-pentadecenilfenil)diazenil] fenol)

IACHe – inibidor da acetilcolinesterase

LCC – líquido da casca da castanha de caju

NBS – *N*-bromosuccinimida

NHS - succinimida

PDE - *para*-fenilenodiamina

PDE-5 - fosfodiesterase-5

PE – polietileno

PVC - policloreto de vinila

Rf – fator de retenção

TBAI - iodeto de tetrabutilamônio

TEAP - perclorato de tetraetilamônio

TEAC - carbonato de tetraetilamônio

TEAPC - peroxodicarbonato de tetraetilamônio

TEPP - tetraetil pirofosfato

THF – tetraidrofurano

TL₅₀ - tempo letal médio

Ug⁻¹ – unidade por grama

Z/m – atividade catalítica enzimática em unidade enzimática por grama

ΔA - a variação de absorbância

Δt - variação do tempo em minutos

ε – coeficiente de absorção do ânion 5-tio-2-nitrobenzoato

ρ - concentração da amostra utilizada no ensaio em gramas por litros

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
2	OBJETIVOS	4
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3.1	Líquido da Casca da Castanha de Caju - LCC	6
3.1.1	Atividades Biológicas do LCC e de seus Derivados Sintéticos	8
3.1.2	Modificações Químicas do LCC e Aplicações como Materiais	12
3.2	Métodos para a Preparação de Carbamatos	18
3.2.1	Preparação de Carbamatos a partir de Isocianatos	19
3.2.2	Preparação de Carbamatos a partir de Derivados do Ácido Carbônico	26
3.2.3	Preparação de Carbamatos a partir da Carbonilação Utilizando CO e Metais de Transição	30
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
4.1	Resultados	34
4.1.1	Rota Sintética Proposta	34
4.1.2	Síntese do 1-Metoxi-3-metil-benzeno (155)	36
4.1.3	Síntese do Brometo de 3-Metoxibenzila (156)	37
4.1.4	Síntese da Dimetilamina (159)	40
4.1.5	Síntese do 3-Metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzilamina (157)	41
4.1.6	Síntese do <i>N</i> -Dimetilaminometilfenol (154)	43

4.1.7	Síntese do Tioisocianatos de <i>n</i> -Butila (165)	45
4.1.8	Síntese do Tioisocianato de Benzila (166) a partir de Benzilamina (167)	48
4.1.9	Síntese de Benzil <i>N</i> -(<i>m</i> -toluil)tiocarbamato (172)	49
4.1.10	Síntese do Isocianato de Metila (173)	51
4.1.11	Síntese do <i>N</i> -Metil- <i>m</i> -toluilcarbamato (Metolcarbe) (9)	52
4.1.12	Tentativa de Síntese do <i>m</i> -Dimetilaminometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (152)	56
4.1.13	Modificação na Rota Sintética Proposta	56
4.1.14	Síntese do <i>m</i> -Bromometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (176)	57
4.1.15	Síntese do <i>m</i> -Dimetilaminometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (152)	58
4.1.16	Síntese do Cardanol Hidrogenado (18)	60
4.1.17	Síntese do <i>N</i> -Metil-hidrocardanilcarbamato (177)	61
4.1.18	Síntese do 1'-Bromo <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (178)	62
4.1.19	Síntese do 1'-Dimetilamino <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (8)	64
4.1.20	Síntese do Metil <i>N</i> -fenilcarbamato (11), Metil <i>N</i> - α -naftilcarbamato (2) e Metil <i>N</i> - β -naftilcarbamato (10)	66
4.1.21	Síntese da mistura de <i>N</i> -Metil-cardanilcarbamatos (181)	69
4.1.22	Ensaio Anticolinesterásicos	69
4.1.23	Ensaio Moluscidas	83
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	91

6	EXPERIMENTAL	95
6.1	Sínteses	95
6.1.1	Síntese do 1-Metoxi-3-metilbenzeno (155)	96
6.1.2	Síntese do Brometo de 3-metoxibenzila (156)	97
6.1.3	Síntese da Dimetilamina (159)	98
6.1.4	Síntese do 3-metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzilamina (157)	99
6.1.5	Síntese <i>m</i> -Dimetilaminometil-fenol (154)	100
6.1.6	Síntese do Tioisocianato de Benzila (166) a partir da Benzilamina (167)	101
6.1.7	Síntese do Isocianato de Metila (173)	102
6.1.8	Síntese do Metil <i>N</i> -(<i>m</i> -toluil)carbamato (9)	103
6.1.9	Síntese do Metil <i>N</i> -(<i>m</i> -toluil)carbamato (9) com o Isocianato de Metila (173) Preparado <i>in situ</i>	104
6.1.10	Síntese do <i>m</i> -Bromometil fenil <i>N</i> -metilcarbamato (176)	105
6.1.11	Síntese do Cardanol (12)	106
6.1.12	Síntese do Hidrocardanol (18)	107
6.1.13	Síntese do <i>N</i> -Metil-hidrocardanilcarbamato (177) com o Isocianato de Metila (173) Preparado <i>in situ</i>	108
6.1.14	Síntese do 1'-Bromo <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (178)	109
6.1.15	Síntese do 1'-Dimetilamino <i>N</i> -metil-hidrocardanilcarbamato (8)	110
6.1.16	Síntese do Metil <i>N</i> -fenilcarbamato (11)	111

6.1.17	Síntese do Metil <i>N</i> - β -nafilcarbamato (10)	112
6.1.18	Síntese do Metil <i>N</i> - α -nafilcarbamato (2)	113
6.1.19	Síntese do Metil <i>N</i> -fenilcarbamato (11) com o Isocianato de Metila (173) Preparado <i>in situ</i>	114
6.1.20	Síntese do Metil <i>N</i> - β -nafilcarbamato (10) com o Isocianato de Metila (173) Preparado <i>in situ</i>	115
6.1.21	Síntese do Metil <i>N</i> - α -nafilcarbamato (2) com o Isocianato de Metila (173) Preparado <i>in situ</i>	116
6.1.22	Síntese do <i>N</i> -Metil-cardanilcarbamato (181) a partir do Cardanol (12)	117
6.2	Ensaio Biológicos	118
6.2.1	Reagentes	118
6.2.2	Instrumentos	118
6.2.3	Soluções	118
6.2.4	Determinação da Atividade Anticolinesterásica	119
6.2.5	Determinação da Atividade Moluscicida	121
6.2.6	Análises Estatísticas	121
	REFERÊNCIAS	122
	ANEXOS	138

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é um subproduto da indústria de beneficiamento da castanha de caju. Anualmente são produzidos cerca de 19.000 toneladas de LCC, sendo este produto exportado ao valor médio de US\$ 0,25/kg. O LCC é constituído por lipídeos fenólicos com atividade moluscicida, antioxidante, antibacteriana, antiinflamatória, larvicida e anticolinesterásica (DAS P. *et al.*, 2004), (CORREIA S. DE J. *et al.*, 2006), (GEDAM, P. H. e SAMPATHKUMARAN, P. S., 1986) e (MAZZETTO S. E. e LOMONACO D., 2009).

O LCC atualmente é exportado para ser utilizado como matéria-prima na produção de resinas e derivados poliméricos (LCC MERCADO INTERNACIONAL, 2010). No âmbito das ciências biológicas este biomaterial vem sendo empregado na preparação de novas moléculas bioativas. Os anticolinesterásicos fazem parte de um grupo de moléculas bioativas que despertam o interesse da comunidade científica, em razão da sua ampla aplicabilidade.

Os anticolinesterásicos são substâncias capazes de inibir a AChE (IACHÉ), sendo empregados na clínica médica para o tratamento de algumas patologias, tais como: *miastenia gravis*, glaucoma e reversão de sintomas da Doença de Alzheimer. Na agricultura, os IACHÉ são utilizados como defensivos agrícolas, sendo os organofosforados e os carbamatos, as duas principais classes de pesticidas com esta atividade. Os carbamatos, ésteres do ácido carbâmico (H₂NCOOH), são substâncias com elevado potencial de inibição da AChE. Nesta classe de substâncias estão os *N*-metilcarbamatos, como a fisostigmina (**1**), que se destaca na terapêutica médica, e o carbaril (**2**), que é vastamente empregado no controle de pragas (PATRICK, 1995) e (WILLIAMS D. A. *et al.*, 2002), **figura 1**.

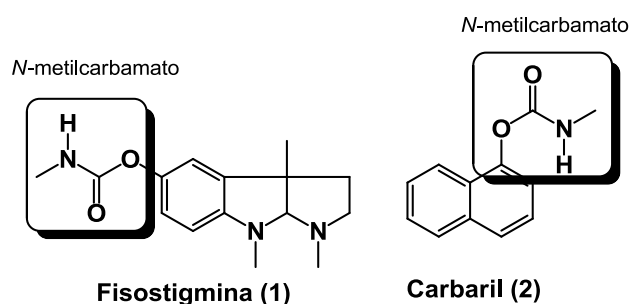


Figura 1. Estrutura molecular da Fisostigmina (**1**) e do Carbaril (**2**).

Em 1960, Wilson e colaboradores relacionaram a presença de substituintes *N*-alquila em carbamatos à velocidade de inibição da AChE apresentadas por esses

compostos. Seu trabalho concluiu que os carbamatos não alquilados reagem mais rapidamente que os dimetilados e que estes, por sua vez, são IChE mais eficientes que os dietilados, colocando assim, os *N*-metilcarbamatos em situação intermediária (WILSON I. B. *et al.*, 1960), **figura 2**.

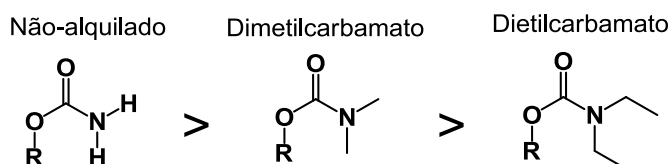


Figura 2. Velocidade de inibição da AChE pelos carbamatos.

Dentre as aplicações dos carbamatos como defensivo agrícola estar o controle da população de moluscos em plantações, os pesticidas que apresentam esta atividade são denominados moluscidas. O carbaril (**2**), o mexacarbato (**3**), o aldicarbe (**4**) e o isolan (**5**) são moluscidas do tipo carbamato (CORRÊA M. C. R., 2006), **figura 3**.

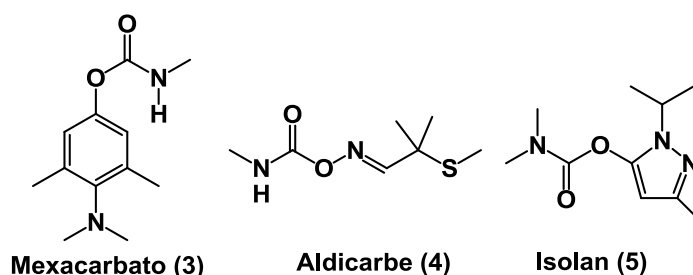
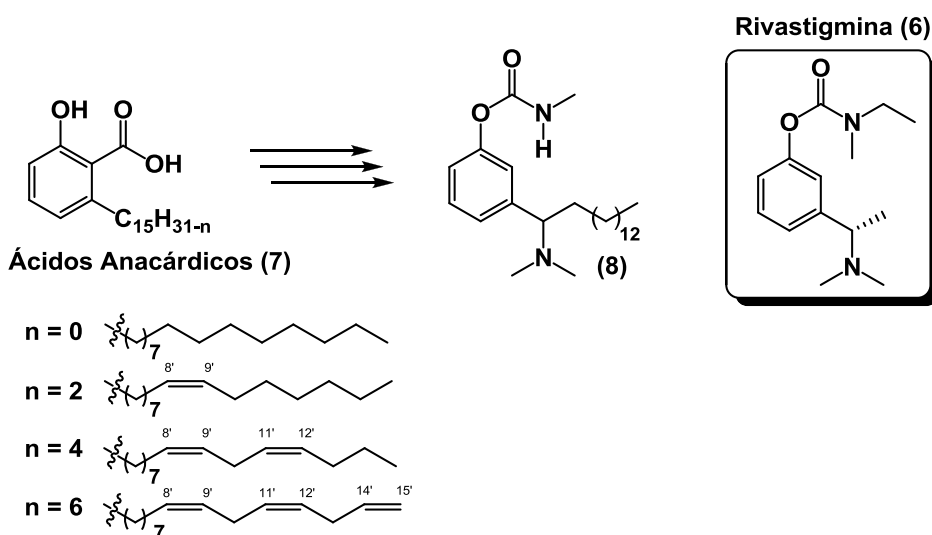


Figura 3. Estrutura molecular do mexacarbato (**3**), aldicarbe (**4**) e isolan (**5**).

A busca por novos moluscidas é motivada pelos prejuízos agrícolas promovidos pelos moluscos, além disto, estes animais podem atuar como intermediário para parasitas humanos e animais. O *Biomphalaria glabrata* é o molusco portador intermediário do *Schistosoma mansoni*, o trematódeo causador da esquistossomose, uma doença largamente disseminada no mundo e considerada a segunda maior doença tropical (PASSOS A. D. C., 1998). Em razão disto, uma das formas de controle da esquistossomose é através do combate do *B. glabrata*. Atualmente, a niclosamida é a única substância aprovada pela Organização Mundial de Saúde para ser utilizada com esta finalidade, entretanto, este composto exibe elevada toxicidade.

A Rivastigmina (**6**) é um fármaco anticolinesterásico do tipo carbamato que é largamente utilizado no controle da Doença de Alzheimer, em sua estrutura molecular é possível perceber a presença da função amina, além do carbamato. Então, frente aos relatos mencionados até o presente momento e, visando a redução de custos na produção de novas moléculas bioativas, a agregação de valor a uma matéria-prima oriunda da Região Nordeste brasileira e o combate à esquistossomose. Este projeto propõe o uso dos ácidos anacárdicos (**7**), componentes majoritários do LCC, como produto de partida para a preparação do *N*-metilcarbamato (**8**), análogo da Rivastigmina (**6**), um candidato a inibidor da AChE e a um agente moluscicida com atividade contra o *B. glabrata*, **esquema 1**.

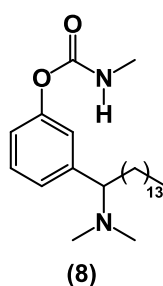


Esquema 1. *N*-metilcarbamato (**8**) derivado do ácido anacárdico (**7**).

2. OBJETIVOS

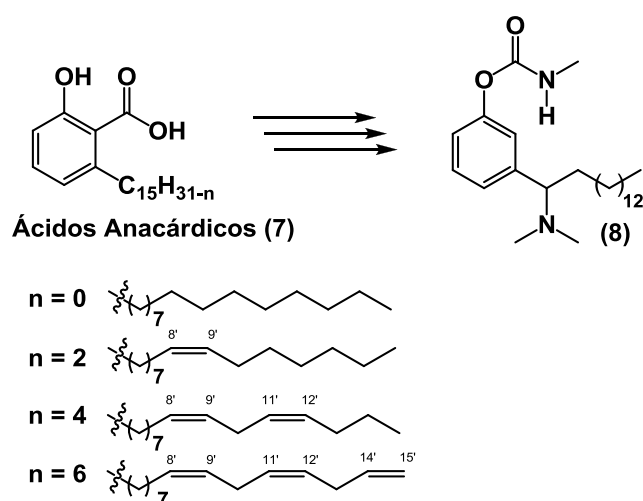
Objetivos Gerais

Considerando as vantagens em utilizar os componentes do LCC como material de partida para a preparação de novos compostos bioativos e a comprovada atividade anticolinesterásica apresentada pelos *N*-metilcarbamatos, o presente trabalho tem por objetivo a síntese do amino *N*-metilcarbamato **(8)** a partir dos ácidos anacárdicos **(7)**. Em seguida, será avaliada a capacidade que esse carbamato exibe em inibir a AChE, bem como, sua atividade moluscicida contra o *B. glabrata*.

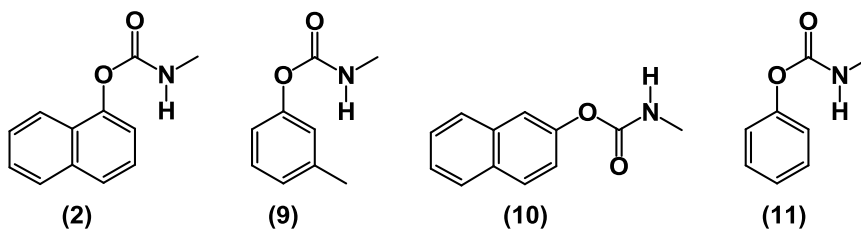


Objetivos Específicos

- I. Estudar as etapas de síntese para a preparação do amino *N*-metilcarbamato **(8)** utilizando como matéria-prima os ácidos anacárdicos **(7)**, principal constituinte do LCC natural.



- II. Sintetizar *N*-metilcarbamatos comercialmente disponíveis: carbaril (**2**) e metolcarbe (**9**) e os seus respectivos análogos (**10**) e (**11**).



- III. Avaliar a atividade anticolinesterásica dos *N*-metilcarbamatos (**8**), (**2**), (**9**), (**10**) e (**11**) preparados e dos intermediários da rota sintética para a obtenção de (**8**).
- IV. Avaliar a atividade moluscicida, contra *B. glabrata*, dos *N*-metilcarbamatos (**8**), (**2**), (**9**), (**10**) e (**11**) preparados e dos intermediários da rota sintética para a obtenção de (**8**).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA



3.1 Líquido da Casca da Castanha de Caju - LCC

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é um líquido viscoso, escuro, cáustico e inflamável, encontrado no mesocarpo do fruto do cajueiro, *Anacardium occidentale* Linn. O mesmo representa cerca de 25% em peso da massa total da castanha e está presente na casca do fruto do cajueiro num teor de 30 à 35% (DAS P. *et al.*, 2004). Além disso, o LCC é uma das fontes mais abundantes de lipídeos fenólicos não-isoprenóides de origem natural.

O LCC é constituído principalmente por 16 lipídeos fenólicos não-isoprenóides com cadeia lateral linear de 15 carbonos, onde esta pode ser mono, di ou triinsaturada nas posições $\Delta 8'$, $\Delta 11'$ e $\Delta 14'$. Neste contexto, os componentes majoritários deste biomaterial são denominados: ácidos anacárdicos (**7**), cardanóis (**12**), cardóis (**13**) e 2-metilcardóis (**14**) (TREVISAN, M. T. S. *et al.*, 2006), **figura 4**.

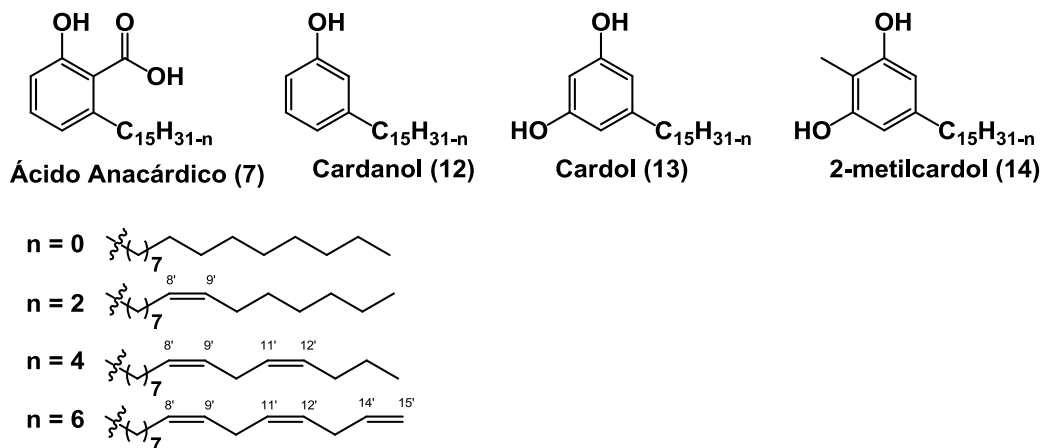
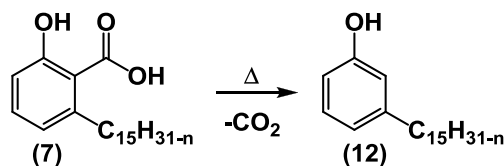


Figura 4. Principais constituintes fenólicos não-isoprenóides do LCC.

Basicamente, o LCC pode ser obtido a partir de duas técnicas; na primeira, extração à frio, o LCC é removido da castanha de caju por prensagem ou por extração com solvente orgânico, neste caso, ele é denominado de LCC natural e seus constituintes majoritários são os ácidos anacárdicos (**7**). No segundo processo, o líquido é obtido através do cozimento da castanha de caju no próprio LCC, originando o LCC técnico. Neste caso, o fato do LCC ser submetido a altas temperaturas (180°C), faz com que os ácidos anacárdicos (**7**) sofra reação de descarboxilação e converta-se a cardanóis (**12**) (GEDAM, P. H. e SAMPATHKUMARAN, P. S., 1986), **esquema 2**.



Esquema 2. Reação de descarboxilação dos ácidos anacárdicos (7) durante a produção do LCC técnico.

Além da forma de produção, outra diferença fundamental entre o LCC natural e o técnico é a proporção de seus constituintes fenólicos. Assim, os ácidos anacárdicos (7) representa de 72 a 80% no primeiro, ao passo que no segundo, há um alto percentual de cardanóis (12), variando entre 68 e 95% (GEDAM, P. H. e SAMPATHKUMARAN, P. S., 1986).

A indústria de beneficiamento da castanha de caju visa principalmente à produção das amêndoas, sendo o LCC técnico um subproduto do processo. Apesar do menor interesse comercial pelo LCC, ainda assim, este biomaterial é atualmente um produto de exportação brasileira (CORREIA S. DE J. *et al.*, 2006). Para fins de comparação, a exportação anual média de amêndoas e LCC no Brasil, no período entre 2001 e 2007, atingiu pouco mais de 40 mil toneladas / ano e 21 mil toneladas / ano para os respectivos produtos (MAZZETTO S. E. e LOMONACO D., 2009).

O parque industrial do agronegócio do caju no Brasil é capaz de processar até 360 mil toneladas/ano de castanha, e com isso, gerar cerca de 70 mil toneladas de amêndoas e 45 mil toneladas de LCC. Nos anos de 2006 e 2007 foram exportados pouco mais de 19 mil toneladas / ano de LCC ao valor médio de US\$ 0,25/kg, quando se considera as potencialidades do LCC este se torna um valor irrisório (MAZZETTO S. E. e LOMONACO D., 2009).

No mercado internacional, o LCC tem sido adquirido atualmente para o processamento do óleo, e posterior revenda a preços elevados, bem como, para a produção de resinas e derivados poliméricos (LCC MERCADO INTERNACIONAL, 2010). Entre outras aplicações industriais deste biomaterial pode-se citar seu emprego como aditivo de fluido de freio e embreagem e componente de vernizes, esmaltes, tintas, colas e plásticos (GEORGE J. e KUTTAN R., 1997).

Nos últimos anos, os lipídeos fenólicos de origem natural têm atraído atenção considerável em razão de algumas propriedades biológicas importantes apresentadas por esta classe de compostos. Dentre as características que estas

moléculas vêm demonstrando estão a atividade antibacteriana, antiviral, anticarcinogênica, anti-inflamatória, antioxidante e a vasodilatadora (JENNY A. J. e FERREIDON S., 2010). Visto que o líquido encontrado na casca da castanha de caju é rico em lipídeos fenólicos, este material se tornou uma nova fonte natural para obtenção de moléculas bioativas e, desta forma, se intensificaram as pesquisas com o LCC visando avaliar as propriedades biológicas de seus constituintes químicos e de novas moléculas sintetizadas a partir de seus lipídeos fenólicos.

3.1.1. Atividades Biológicas do LCC e de Derivados Sintéticos

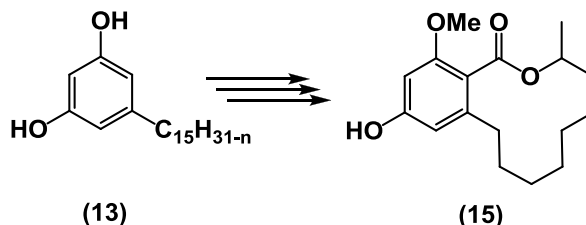
A atividade biológica dos constituintes do LCC já vem sendo investigada há algumas décadas. Trabalhos, nas mais diversas áreas, obtiveram bons resultados, o que evidencia a versatilidade e potencialidade destas substâncias.

Kubo se mostrou um pesquisador bastante interessado na bioatividade dos lipídeos fenólicos presentes no LCC e vários de seus trabalhos foram publicados nos últimos 30 anos. Bons resultados foram obtidos em 1986 por Kubo e colaboradores, neste estudo a atividade moluscicida, contra o caramujo *Biophlaria glabrata*, dos lipídeos fenólicos do LCC foram avaliadas. Os ácidos anacárdicos (**6**), os cardóis (**9**) e os metilcardóis (**10**) apresentaram $DL_{50} < 20$ ppm, assim, estas moléculas mostraram-se promissoras no combate à esquistossomose, uma doença negligenciada (KUBO I. *et al.*, 1986).

Em outros trabalhos Kubo e colaboradores demonstraram que os constituintes do LCC apresentam atividades antimicrobianas, contra *Streptococcus mutans* e a *Propionibacterium acnes*, citotoxicidade moderada contra células de carcinoma de mama e útero, bem como, atividade inibitória da lipoxigenase, enzima responsável pela produção de substâncias envolvidas no processo inflamatório HIMEJIMA M. e KUBO I., 1991; A - KUBO I. *et al.*, 1993), (B - KUBO I. *et al.*, 1993) e (KUBO I. e JOUNG HA T., 2005).

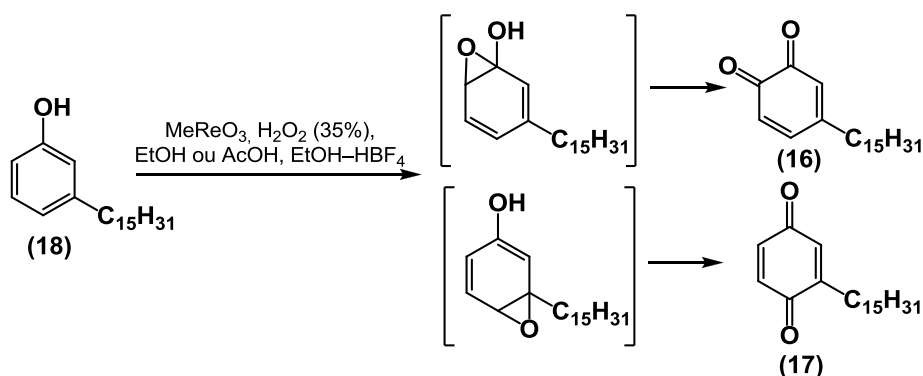
Em 1999, Santos e Magalhães perceberam as potencialidades do líquido extraído da casca da castanha de caju e, com o intuito de agregar valor a este subproduto da indústria cajueira, os pesquisadores sintetizaram a lasiodiplodina

(15), um potente antileucêmico, utilizando cardóis (13) como material de partida (DOS SANTOS M. L. e MAGALHÃES G. C., 1999), **esquema 3**.



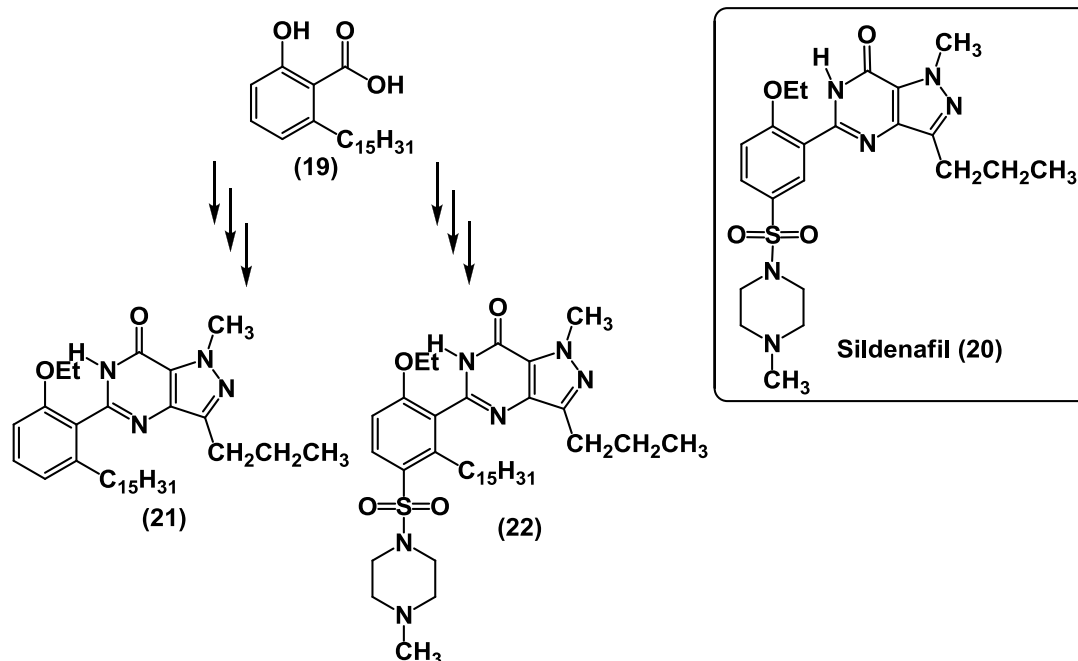
Esquema 3. Lasiodiplodina (15).

Saladino e colaboradores, em 2000, prepararam *orto* (16) e *para* (17) benzoquinonas derivadas do cardanol hidrogenado (18). A síntese destes derivados do LCC foi realizada utilizando o sistema catalítico H_2O_2 – $MeReO_3$. Após obtenção das moléculas almeçadas, seus potenciais antitumoral foram avaliados em linhagens de fibroblastos de ratos e, a *orto*-benzoquinona (16), apresentou resultado satisfatório com Cl_{50} de 9 μ L/mL, (SALADINO R. *et al.*, 2000), **esquema 4**.



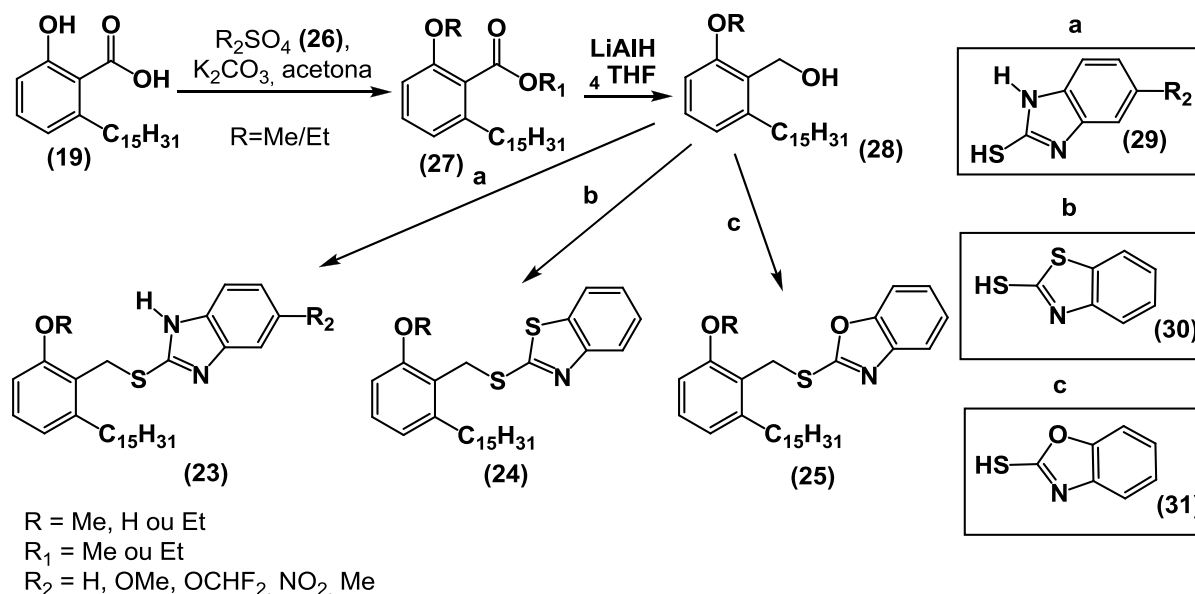
Esquema 4. Síntese da *orto* (16) e *para* (17) benzoquinonas a partir do cardanol hidrogenado (18).

Em 2002, o ácido anacárdico hidrogenado (19) foi utilizado como matéria-prima na preparação de análogos do sildenafil (20) (Viagra[®]), um potente inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5) utilizado por via oral no tratamento da disfunção erétil. O trabalho teve por objetivo avaliar o efeito da cadeia lateral ($C_{15}H_{31}$) na inibição da PDE-5. Assim foi observado que os análogos (21) e (22) apresentaram atividade ligeiramente inferior ao sildenafil (20), visto que a Cl_{50} das moléculas (21), (22) e do fármaco (20) foram, respectivamente, 145, 125 e 38 μ M (PARAMASHIVAPPA R. *et al.*, 2002), **esquema 5**.



Esquema 5. Preparação dos análogos (21) e (22) do Sildenafil (20).

O ácido anacárdico hidrogenado (19) foi utilizado por Paramashivappa e colaboradores, em 2003, na preparação de derivados benzimidazol (23), benzotiazol (24) e benzoxazol (25), candidatos a inibidores da cicloxigenase (COX), enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanas. A síntese das moléculas desejadas foi iniciada pela proteção do ácido anacárdico (19) utilizando um dialquilsulfato (26) em meio básico. O éster (27) obtido foi então reduzido ao álcool (28), a última etapa sintética, introdução de um dos anéis bicíclicos (29), (30) e (31) à função álcool (28), ocorreu via reação de substituição utilizando cloreto de tionila em meio básico e brometo de tetrabutilamônio como catalisador de fase (PARAMASHIVAPPA R. *et al.*, 2003), esquema 6.



Esquema 6. Benzimidazol (23), benzotiazol (24) e benzoxazol (25) preparados a partir do ácido anacárdico hidrogenado (19).

O benzotiazol (24), onde R = H e R₂ = OMe, e o benzimidazol (23), onde R = Me e R₂ = H, foram as moléculas que apresentaram os resultados mais promissores, com Cl₅₀ para COX tipo 2 de 1 µM para ambos. Além disso, estes derivados se mostraram cerca de 350 vezes mais seletivos para COX-2, enzima responsável diretamente pela resposta inflamatória, em comparação com a COX-1, enzima fisiológica (PARAMASHIVAPPA R. *et al.*, 2003).

A atividade inibitória da AChE dos constituintes do LCC foi investigada por Stasiuk e colaboradores em 2008. Neste experimento, foi utilizada a enzima da membrana de eritrócitos, já que a presença de regiões hidrofílica e hidrofóbica nas estruturas das moléculas dos lipídios fenólicos confere um caráter anfipático, responsável pela elevada afinidade entre estes e as bicamadas lipídicas e membranas biológicas. O grupo também propôs as seguintes estruturas derivadas dos constituintes do LCC: (32), (33), (34), (35) e (36). A Pharmaceutical Research Institute, em Varsóvia (Polônia), preparou as moléculas e, em seguida, suas atividades anticolinesterásicas foram avaliadas. Dentre os lipídeos fenólicos analisados, o ácido anacárdico hidrogenado (19) e o cardol hidrogenado (37) mostraram os melhores resultados, com Cl₅₀ de 22 e 15 µM, respectivamente. Entretanto, os outros constituintes do LCC: o cardanol hidrogenado (18) e o metilcardol (14), não inibiram a enzima de forma significativa na escala de

micromolar, de forma que os autores do trabalho não demonstraram os valores de CL_{50} para estes compostos (STASIUK M. *et al.*, 2008), **figura 5**.

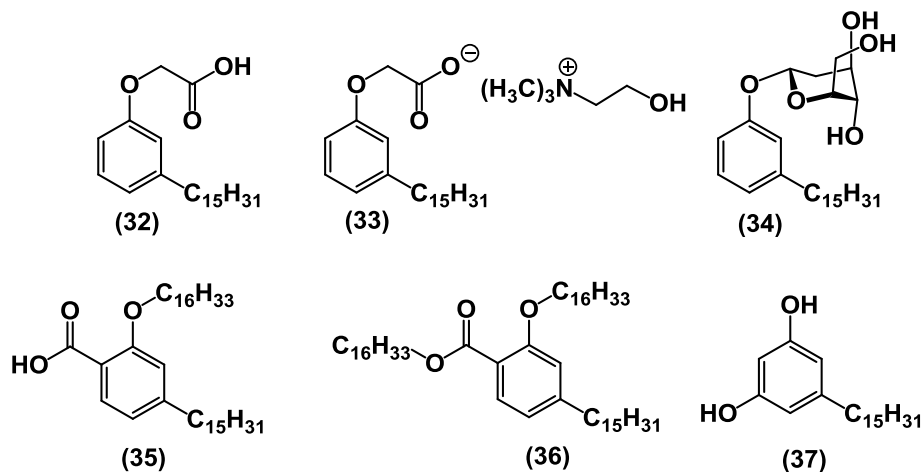


Figura 5. Possíveis inibidores da AChE derivados do LCC.

Estudo realizado em 2009 e publicado na revista *Green Chemistry* revelou resultados sobre a atividade larvicida, contra o *Aedes aegypti*, do LCC técnico (mistura), cardóis (**13**), cardanóis (**12**) e dos análogos hidrogenados (**37**) e (**18**). A CL_{50} destes compostos foram: 51, 14, 33, 500 e 68 ppm, respectivamente. Os autores sugerem inclusive que os cardóis (**13**) poderão vir a ser considerado o “larvicida verde” mais recente no combate à dengue (LOMONACO, D. *et al.*, 2009).

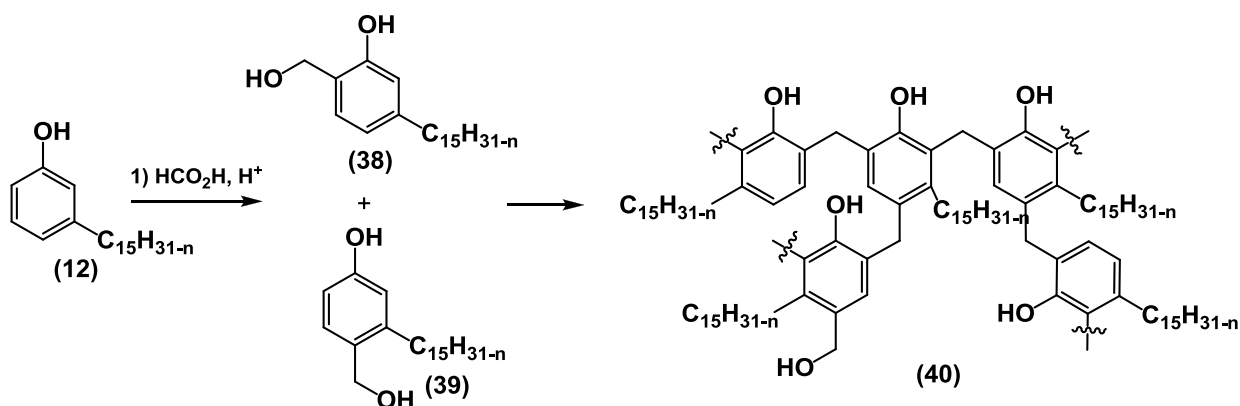
3.1.2. Modificações Químicas do LCC e Aplicações como Materiais

Do ponto de vista sintético, o LCC configura-se como uma matéria-prima versátil para uma série de transformações químicas, em razão da natureza dualística de seus lipídeos fenólicos constituintes: caráter aromático, associado a existência de diversos grupos funcionais no anel e, presença de múltiplas insaturações na cadeia acíclica. Em função destas características químicas, o LCC tem sido utilizado como matéria-prima para a fabricação de diversos produtos, bem como, para a síntese de moléculas bioativas.

Dentre os constituintes do LCC, os cardanóis (**12**) ocupam lugar de destaque, já que este é o principal constituinte do LCC técnico. Além disso, este fenol apresenta características desejáveis, tais como: baixa toxicidade, biodegradabilidade (configurando-se como uma substância ecologicamente correta) e estabilidade química (fotodegradação irrelevante em função de sua baixa pressão de vapor) (EPA, 2009).

Nas últimas décadas, os estudos com o LCC se concentraram na utilização de seus constituintes, e de compostos derivados destes, para a produção de polímeros e resinas, destacando inclusive, seu potencial como possível substituto de alguns derivados do petróleo. Os polímeros dos constituintes do LCC podem ser obtidos a partir da policondensação com eletrófilos (formaldeído), polimerização das insaturações da cadeia lateral (catalisadores ácidos) ou, a partir de reações do grupamento hidroxila seguido de oligomerização, processo no qual pode-se obter pré-polímeros funcionalizados.

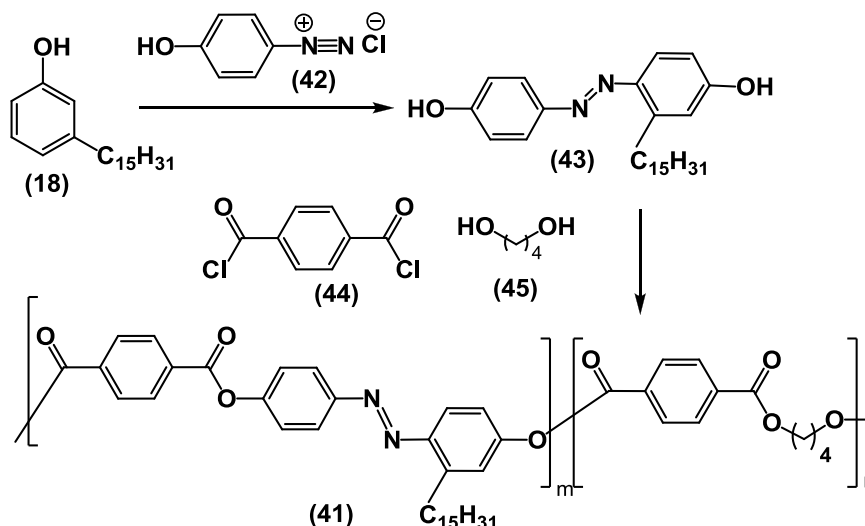
Várias técnicas de polimerização fenólica do LCC já foram desenvolvidas, visto que as resinas obtidas adquiriram grande importância comercial, em razão de estarem sendo largamente aplicadas na indústria. Diferente das resinas comuns, normalmente rígidas, as obtidas a partir do LCC são mais maleáveis e demonstram maior solubilidade em solventes orgânicos. Outro aspecto interessante é o seu caráter hidrofóbico, o que lhe confere resistência a bases e ácidos, propriedades decorrentes da presença da cadeia alifática de 15 carbonos na posição *meta* do anel fenólico. Em 2000, Lubi e Thachil prepararam resinas fenólicas através da reação de substituição aromática eletrofílica dos cardanóis (**12**) com aldeídos, como o formaldeído (LUBI M. C. e THACHIL E. T., 2000), **esquema 7**.



Esquema 7. Polimerização dos cardanóis (**12**) com formaldeído.

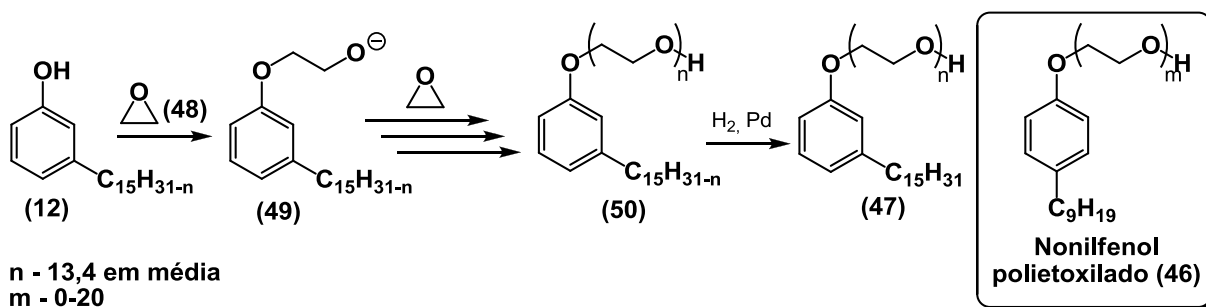
Bhunia e colaboradores obtiveram o HPPDP, (4-[(4-hidroxi-2-pentadecenilfenil)diazenil] fenol) (**41**), a partir de uma reação de substituição eletrofílica aromática do cardanol hidrogenado (**18**) com o sal de diazônio (**42**). O diazeno (**43**)

inicialmente formado foi então polimerizado, utilizando cloreto de tereftaloíla (**44**) e 1,4-butanodiol (**45**), para fornecer a resina (BHUMIA, H. P. *et al.*, 1999), **esquema 8**.



Esquema 8. Reação do cardanol hidrogenado (**18**) com sal de diazônio (**42**) seguida de polimerização com cloreto de tereftaloíla (**44**) e 1,4-butanodiol (**45**).

Outra área em ascensão são os surfactantes derivados do LCC. Uma importante família de surfactantes não iônicos são os polietoxilatos, como o nonilfenol polietoxilado (**46**). Estes compostos apresentam alto poder tensoativo e possuem uso industrial e doméstico. Tyman e Bruce obtiveram um polietoxilado do cardanol (**47**) utilizando óxido de etileno (**48**). O novo surfactante apresentou detergência similar ao nonilfenol polietoxilado (**46**) com a vantagem de possuir biodegradabilidade superior (TYMAN, J. H. P. e BRUCE, I. E, 2003), **esquema 9**.



n - 13,4 em média
m - 0-20

Esquema 9. Síntese do surfactante polietoxilado do cardanol (**47**).

Em 2006, Kubo e colaboradores demonstraram a atividade antioxidante preventiva, por inibição da formação de radicais livres, dos ácidos anacárdicos (**7**) (KUBO I. *et al.*, 2006) e, em 2008, De Lima mostrou que os lipídeos fenólicos não-

isoprenóides também possuem um outro mecanismo antioxidante, a inibição das espécies reativas de oxigênio (DE LIMA S.G. *et al.*, 2008).

Vários trabalhos prepararam derivados dos cardanóis (**12**) com o intuito de incrementar sua atividade antioxidante para que estes pudessem ser utilizados como aditivos. Alquilfosforado e tiofosforado foram sintetizados a partir de uma reação de substituição nucleofílica entre o cardanol hidrogenado (**18**) e o cloreto de O,O - dietilfosforotioato. Lima demonstrou neste trabalho que os derivados fosforilados obtidos (**51**) e (**52**) aumentou a estabilidade termo-oxidativa dos óleos naftênicos NH10 e NH20, sendo estes aplicados como base para óleos isolantes e lubrificantes, respectivamente (LOPES, A. A. S. *et al.*, 2008), **figura 6**.

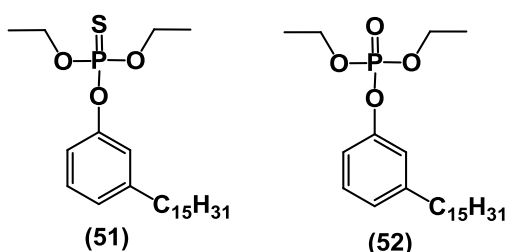
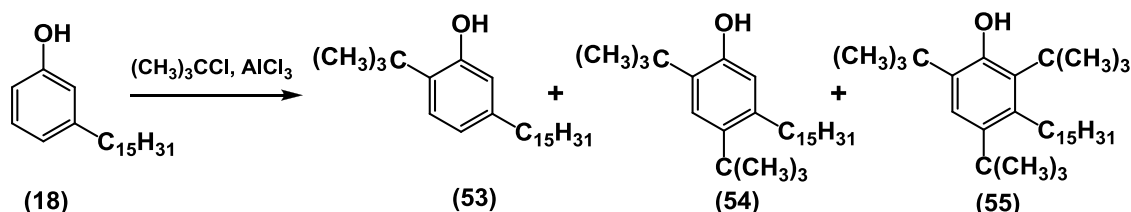


Figura 6. Derivados tiofosforado (**51**) e alquilfosforilado (**52**) do cardanol hidrogenado (**18**).

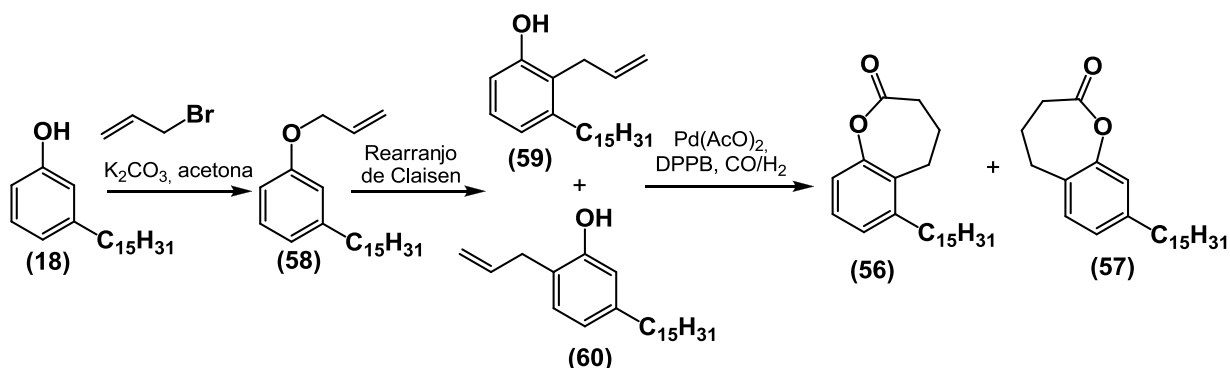
Dantas e colaboradores sintetizaram antioxidantes fenólicos mono (**53**), di (**54**) e trialquilados (**55**), a partir do cardanol hidrogenado (**18**), via reação de Friedel-Crafts, **esquema 10**. Os resultados, após a preparação dos derivados alquilados do cardanol, mostraram-se satisfatórios quando a eficiência dos mesmos foi comparada com a do aditivo comercial *para*-fenilenodiamina (PDE), substância largamente empregada nas refinarias de petróleo (DANTAS, T. N. C. *et al.*, 2003).



Esquema 10. Síntese de derivados mono (**53**), di (**54**) e trialquilados (**55**) do cardanol hidrogenado (**18**).

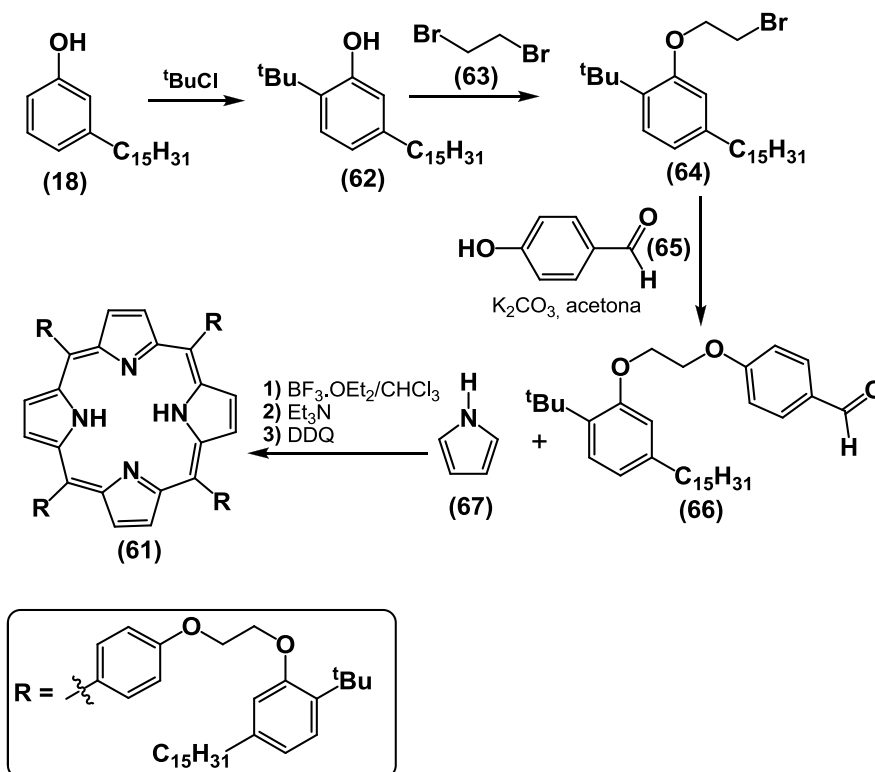
Com o intuito de obter um antioxidante potente e proveniente de fonte renovável, Amorati e colaboradores utilizaram o cardanol hidrogenado (**18**) para preparar lactonas. As lactonas (**56**) e (**57**) foram facilmente sintetizadas através de reações de ciclocarbonilação, neste experimento utilizou-se acetato de paládio e 1,4-

bis(difenilfosfina)butano (DPPB) como sistema catalítico de carbonilação (AMORATI, R. *et al.*, 2002), **esquema 11**.



Esquema 11. Síntese das lactonas (56) e (57) a partir do cardanol hidrogenado (18).

Usufruindo da capacidade que os fenóis possuem em sofrer reação de alquilação no anel aromático e substituição nucleofílica, Atanassi e colaboradores prepararam meso-tetraarilporfirinas (61) utilizando o cardanol hidrogenado (18) como material de partida. Estas macromoléculas têm extensas aplicações em diferentes áreas, tais como: novos materiais, tecnologia química, medicina e eletrônicos. Neste trabalho, o cardanol hidrogenado (18) foi inicialmente alquilado, utilizando cloreto de *ter*-butila e, em seguida, o fenol (62) obtido sofreu uma substituição nucleofílica com o 1,2 dibromo etano (63). O éter formado (64) reagiu com o 4-hidroxibenzaldeído (65), em presença de carbonato de potássio, e por fim, a meso-tetraarilporfirinas almejada (61) foi obtida pela reação entre o produto (66) com o pirrol (67) (ATTANASI, O. A. *et al.*, 2004), **esquema 12**.



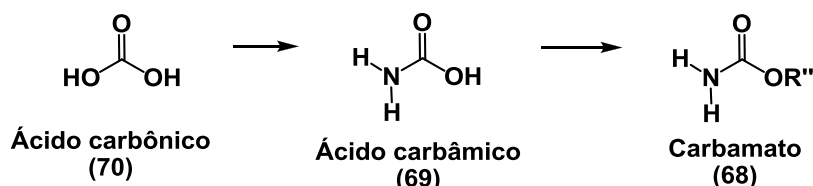
Esquema 12. Síntese da meso-tetraarilporfirinas (61) utilizando cardanol hidrogenado (18).

Bons resultados foram obtidos nas pesquisas que avaliaram as atividades biológicas e as aplicações, como materiais, dos lipídeos fenólicos do LCC e de alguns de seus derivados sintéticos. Estas observações reforçam e tornam os estudos com estas biomoléculas cada vez mais atraentes e promissores. Desta forma, são crescentes os esforços para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas e materiais derivados do LCC, já que esta seria uma alternativa ecologicamente correta e economicamente viável, por se tratar da utilização de um subproduto industrial de baixo custo, biodegradável e de fonte renovável e abundante.



3.2. Métodos para a Preparação de Carbamatos

Os carbamatos (**68**), compostos também denominados uretanos, são ésteres derivados do ácido carbâmico (**69**), sendo este último obtido a partir do ácido carbônico (**70**). Estes compostos constituem o grupo de substâncias orgânicas que possuem como estrutura geral $RR'-N(CO)O-R''$, na qual, grupos alquilas ou arilas podem ser substituintes ligados ao nitrogênio e oxigênio, **esquema 13**.

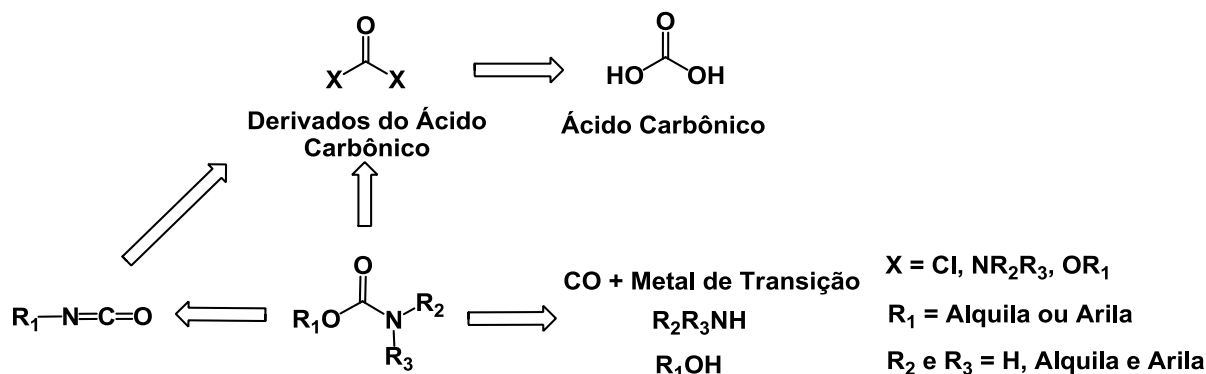


Esquema 13 – Ácido carbônico (**70**), ácido carbâmico (**69**) e carbamato (**68**).

Os carbamatos possuem propriedades biológicas de interesse farmacológico e agroquímico, sendo utilizados como pesticidas, fungicidas e herbicidas (KATO T. *et al.*, 1984, PICARDI, P., 1986 e TAI-THE W. *et al.*, 1987). Na indústria, estes compostos são utilizados na produção de poliuretanos, na síntese química de polipeptídeos e como grupos de proteção de aminas (A - GREENE, T. W. e WUTS, P. G. M., 1991 e B - GREENE, T. W. e WUTS, P. G. M., 1999).

A importância dos carbamatos na síntese orgânica e, em razão das bioatividade normalmente apresentadas por estes compostos, desperta o interesse da comunidade científica pela preparação de compostos com este grupo funcional. Diante destes motivos, o estudo de estratégias de síntese para obtenção de carbamatos tornou-se relevante.

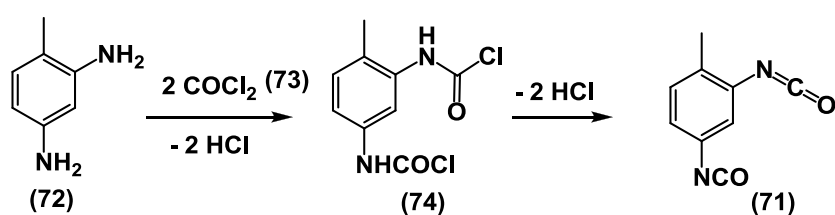
Existem várias metodologias sintéticas descritas na literatura para obtenção de carbamatos. Neste contexto, o presente capítulo tem por objetivo reunir várias rotas de síntese deste grupo funcional. Para fins didáticos, as metodologias que serão apresentadas para a obtenção de carbamatos estarão organizadas considerando que estes compostos podem ser preparados de três maneiras: a partir de isocianatos, de compostos derivados do ácido carbônico, e a partir da carbonilação de aminas e alcoóis utilizando CO e metais de transição. Vale salientar que, apesar dos isocianatos possam ser preparados a partir de fosgênio, um derivado do ácido carbônico, os métodos sintéticos associados com o emprego desta substância serão abordados em seção independente, **esquema 14**.



Esquema 14. Retrossíntese para a preparação de carbamatos.

3.2.1. Preparação de Carbamatos a partir de Isocianatos

Os isocianatos orgânicos são compostos estratégicos para obtenção de carbamatos, e por isso, possuem grande importância comercial na fabricação de poliuretanos e carbamatos de interesse para a indústria farmacêutica e agrícola. Os isocianatos comerciais (71) são convenientemente produzidos através de reações de substituição nucleofílica entre aminas primárias (72) e fosgênio (73), contudo, esta reação possui algumas desvantagens, tais como: liberação de HCl durante o processo reacional e utilização de reagente extremamente tóxico, o fosgênio (73) (CAIRES A. C. F. *et al.*, 2006), **esquema 15**.

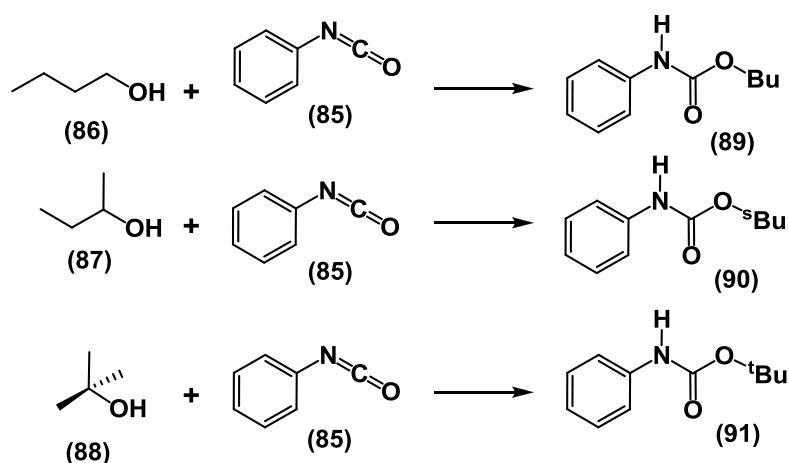


Esquema 15. Obtenção industrial de isocianatos (71).

Os isocianatos também podem ser obtidos por outros métodos:

1 - Alquilação de cianato inorgânico (KNCO) com éster fosfórico (75) (76). Este é um método apropriado para preparação de isocianato de etila com rendimentos moderados a uma temperatura de 200°C. Os isocianatos de etila (77) e de butila (78) foram preparados com rendimentos de 63 e 29%, respectivamente, após purificação por destilação (BIEBER T. U., 1952), **esquema 16**.

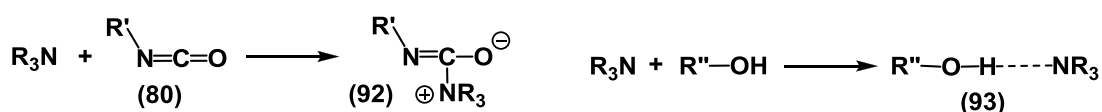
carbamatos, na ausência de catalisador, utilizando isocianato de fenila (**85**) e alcoóis primários, secundários e terciários. Neste trabalho, os autores mostraram que a velocidade de formação dos carbamatos depende do tipo de álcool utilizado. As reações empregando alcoóis primários ocorrem mais rapidamente, que nas reações onde os alcoóis eram secundários e terciários. Em um dos experimentos realizados neste trabalho, o butanol (**86**), sec-butanol (**87**) e ter-butanol (**88**) foram colocados para reagir com o isocianato de fenila (**85**) e, ao comparar os resultados obtidos, foi observado que as razões relativas de formação dos carbamatos (**89**), (**90**) e (**91**) foram, respectivamente de 100 : 33 : 1, **esquema 19** (DAVIS T. L. e FARNUM J. M., 1934).



Proporção de formação de carbamatos derivados de álcool primário (**86**), secundário (**87**) e terciário (**88**) 100:33:1.

Esquema 19. Preparação dos carbamatos (**89**), (**90**) e (**91**) a partir de isocianato de fenila (**85**) e alcoóis.

Catalisadores podem ser utilizados para acelerar a reação entre isocianatos e alcoóis, sendo as aminas terciárias extensivamente empregadas com este propósito. O possível mecanismo de catálise básica inclui inicialmente a ativação do isocianato, formando o complexo base-isocianato (**92**), e a posterior ativação do álcool, produzindo o complexo base-álcool (**93**), **esquema 20** (BURKUS J., 1961).



Esquema 20. Formação dos complexos isocianato e álcool com aminas terciárias.

Em 1962, Burkus testou a capacidade catalítica de várias aminas terciárias frente à síntese do carbamato (**89**) a partir do isocianato de fenila (**85**) e 1-butanol (**86**). Neste trabalho, a capacidade catalítica das aminas terciárias foi determinada considerando a *N*-metilmorfolina (**94**) como referência. Os melhores resultados foram apresentados pelos seguintes compostos: 1,4-diazobiciclo(2,2,2)octano (**95**), 1,2 dimetilimidazol (**96**) e quinina (**97**). Estas aminas terciárias apresentaram atividade catalítica 24, 14 e 11 vezes maior, respectivamente, que a da *N*-metilmorfolina (**94**), **esquema 19 e figura 7** (BURKUS J., 1961).

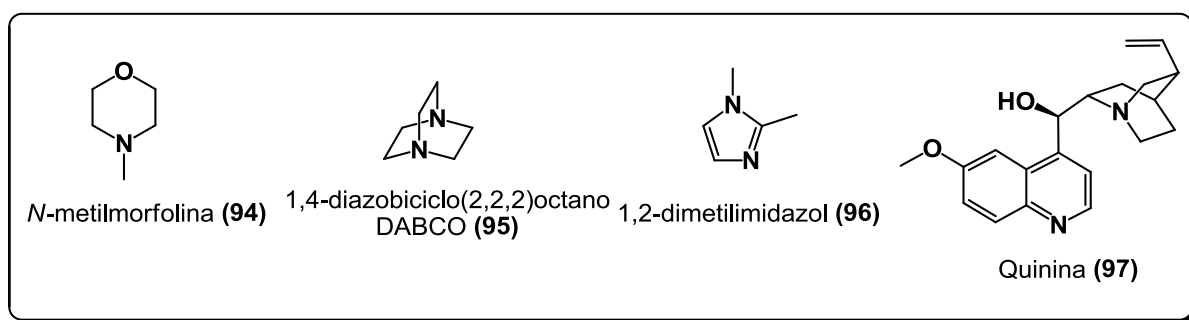
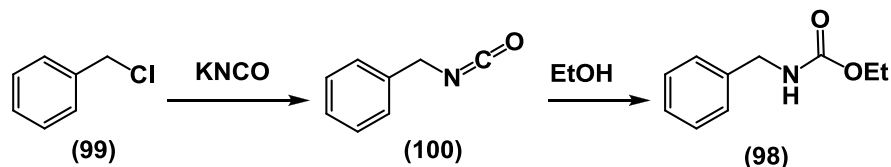


Figura 7. Estrutura molecular de aminas terciárias utilizadas como catalisadores.

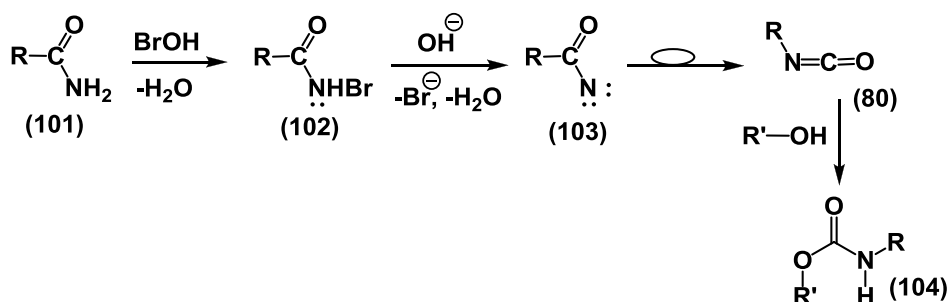
Catalisadores de estanho, como diacetato de dibutil estanho, e lítio também já foram utilizados para catalisar a reação de preparação de *N*-fenilcarbamatos a partir da reação do isocianato de fenila (**85**) com um álcool primário. Estes catalisadores apresentaram desempenho superior ao comparar com os rendimentos obtidos quando a trimetilamina foi empregada (COX E. F., 1959) e (BAILEY W. J., 1978).

Além de atuarem como matéria-prima em algumas metodologias para obtenção de carbamatos, os isocianatos ainda podem estar presentes como intermediários. A síntese de uretanos a partir de halogenetos de alquila, cianato inorgânico e álcool foi primeiramente demonstrada por Kaiser, apresentando baixos rendimentos (KAISER D. W., 1954). Em 1965, Argabright e colaboradores estudaram a cinética da reação para obtenção do *N*-benziletilcarbamato (**98**), a partir de cloreto de benzila (**99**), cianato de potássio e etanol. Neste experimento, o isocianato orgânico (**100**) aparece como intermediário, resultando da substituição nucleofílica entre o íon isocianato e o cloreto de benzila (**99**), **esquema 21** (ARGABRIGHT P. A. *et al.*, 1965).



Esquema 21. Síntese do *N*-benziletilcarbamato (**98**) a partir de cloreto de benzila (**99**), cianato de potássio e etanol.

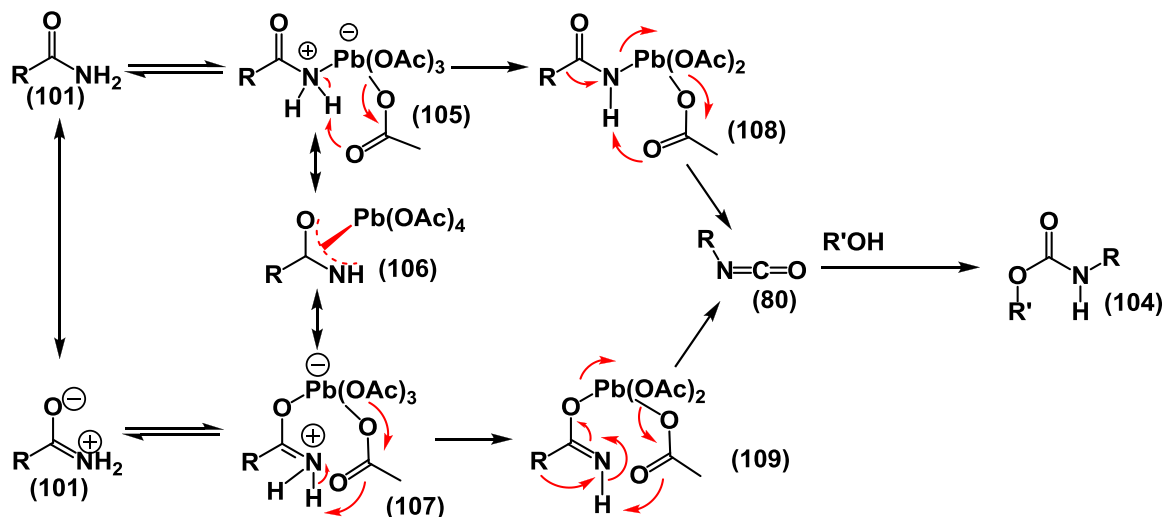
Os carbamatos também podem ser obtidos a partir de amidas. Neste caso, a amida sofre rearranjo oxidativo de Hoffman para originar o isocianato como intermediário da reação. Quando os reagentes utilizados são amida (**101**) e hipohalogenito em solução alcoólica, o mecanismo envolve inicialmente a formação de uma halogenamida (**102**) que, em presença do íon hidróxido, dá origem ao diânion (**103**). Em seguida, o intermediário (**103**) sofre rearranjo oxidativo de Hoffman produzindo o isocianato orgânico (**80**). Por fim, o carbamato (**104**) é alcançado por ataque nucleofílico de um álcool ao isocianato (**80**) esquema 22 (1946, A - LOUDON G. M., *et al.*, 1984 e B - LOUDON G. M. e BOUTIN R. H., 1984).



Esquema 22. Preparação de carbamatos (**104**) a partir de amidas (**101**) via rearranjo oxidativo de Hoffman.

O acetato de chumbo $[Pb(OAc)_4]$ pode ser usado como catalisador, para a preparação de carbamatos a partir de amidas, via rearranjo oxidativo de Hoffman. Neste tipo de reação, amidas primárias (**101**) são convertidas em isocianatos (**80**). O mecanismo de preparação destes isocianatos ainda não está totalmente elucidado, existindo três possibilidades para explicar sua formação. Inicialmente, o chumbo liga-se ao nitrogênio, oxigênio ou a ambos, como no caso dos intermediários (**105**), (**106**) e (**107**). O isocianato (**80**) é obtido após rearranjo do grupo alquila ou arila ligados diretamente à carbonila das amidas (**108**) e (**109**) seguido de eliminação redutiva do chumbo. Este é então tratado *in situ* com álcool para preparar o

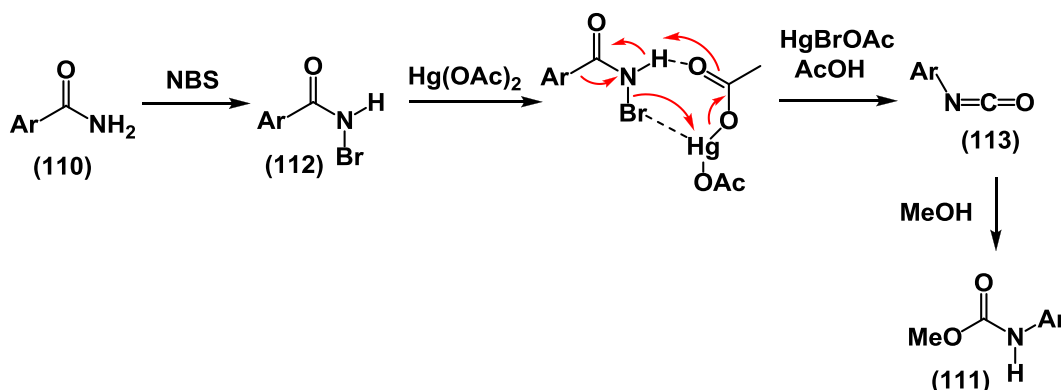
carbamato (104) convenientemente, **esquema 23** (BAUMGARTEN H. E. *et al.*, 1975).



Esquema 23 – Prováveis mecanismos de formação do isocianato (80) a partir de amida (101) e $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ seguido de rearranjo de Hoffman.

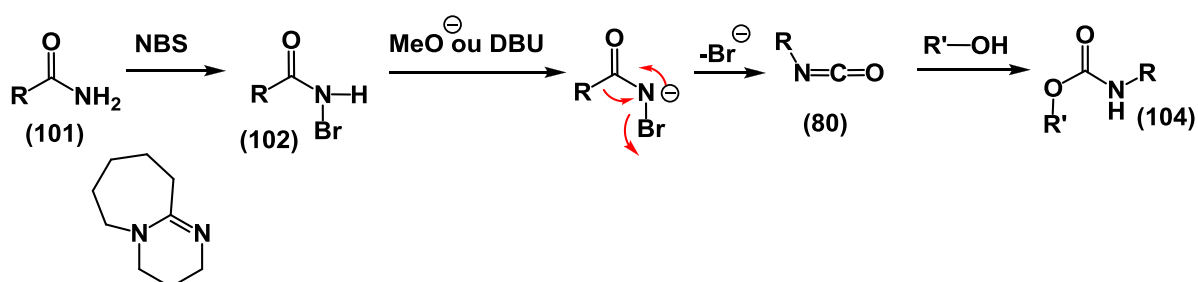
Os melhores rendimentos são alcançados quando o álcool é usado como solvente em presença de um ácido ou base de Lewis como catalisador, sendo a ordem de reatividade a seguinte: $\text{Et}_3\text{N} \ll \text{SnCl}_4 < {}^n\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OCOC}_{11}\text{H}_{23})$, **esquema 23** (BAUMGARTEN H. E. *et al.*, 1975).

Jew e colaboradores, em 1990, desenvolveram uma condição reacional, via rearranjo oxidativo do tipo Hoffman, para conversão de amidas alifáticas primárias e aromáticas (110) nos respectivos carbamatos (111) com ótimos rendimentos (90% a 100%). Nestes experimentos, foram usados *N*-bromosucinimida (NBS) e $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, SnBr_2 e $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, NBS e AgOAc ou SnBr_2 e AgOAc na presença de metanol e em dimetilformamida (DMF). O mecanismo desta reação envolve inicialmente a bromação da amida (112) via radical livre, seguido de rearranjo oxidativo do tipo Hoffman, para a geração do isocianato (113) que, por sua vez, sofre adição do álcool para produzir o carbamato (111), **esquema 24** (JEW S.-S. *et al.*, 1990).



Esquema 24. Preparação de carbamatos aromáticos (111) a partir de amidas aromáticas (110) via rearranjo oxidativo de Hoffman.

Em 1997, Huang e colaboradores, demonstraram que o rearranjo oxidativo de Hoffman é um método eficiente para a preparação de metilcarbamatos com elevados rendimentos a partir de amidas primárias (101) e metanol. Nestes experimentos foram utilizados NBS e NaOMe ou NBS e 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undeceno (DBU) (114). O mecanismo desta reação envolve inicialmente a formação da halogenamida (102) e, em seguida, o NaOMe ou o DBU promovem o rearranjo de Hoffman, gerando o isocianato (80) que reage com o álcool para formar o carbamato (104), **esquema 25** (A - HUANG X., SEID M., KEILLOR J. W., 1997; B - HUANG X., SEID M., KEILLOR J. W., 1997).

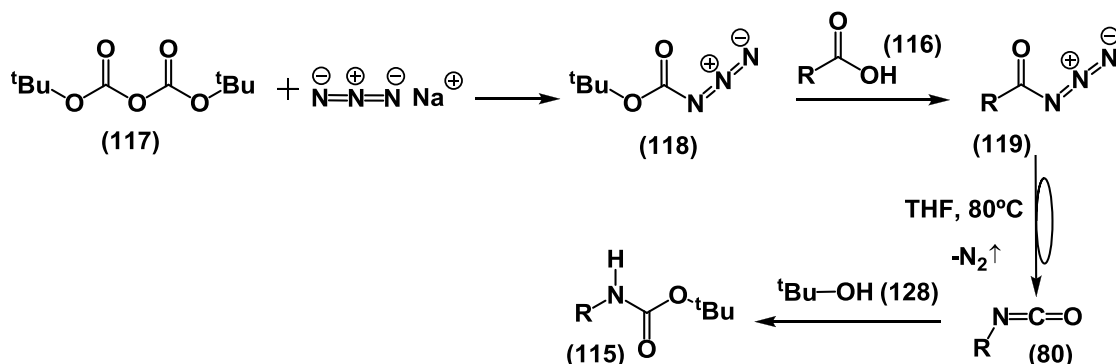


1,8-diazobicyclo[5.4.0]undeceno - DBU (114)

Esquema 25. Preparação de carbamato (104) a partir de amida (101) utilizando NBS ou DBU.

Os carbamatos (115) também podem ser preparados a partir de ácido carboxílico (116), anidrido (Boc₂O (117)) e azida inorgânica. O mecanismo desta reação envolve inicialmente a formação do azidoformiato de *ter*-butila (BocN₃) (118), intermediário que dificilmente é isolado. Visto que, as azidas orgânicas quando puras tornam-se sensíveis às altas temperaturas e ao choque, podendo ocorrer detonação. A adição do ácido carboxílico (116) à solução contendo BocN₃ (118) provoca a formação da azida (119), que sofre rearranjo de Curtius a 80°C, para originar o isocianato (80). Finalmente, o carbamato (115) é preparado após adição

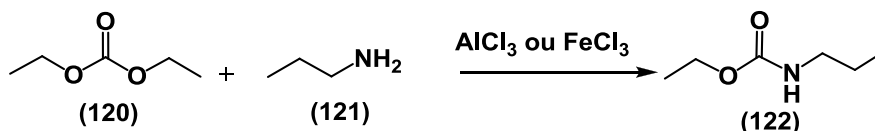
do álcool *ter*-butílico (**88**) ao isocianato (**80**). Esta etapa pode ocorrer sob a influência de alguns catalisadores como: trifluorato de zinco, cloreto de zinco ou brometo de zinco, **esquema 26** (LABEL H., 2005 e LABEL H., 2006).



Esquema 26. Preparação de carbamato a partir de ácido carboxílico (**116**), azida inorgânica e anidrido (**117**) via rearranjo de Curtius.

3.2.2. Preparação de Carbamatos a partir de Derivados do Ácido Carbônico

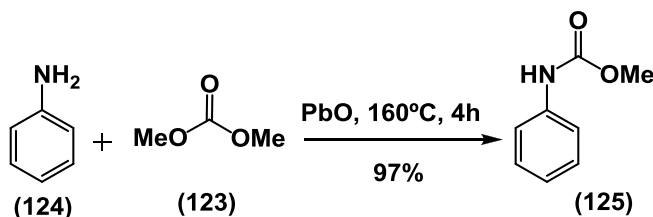
Os carbamatos podem ser obtidos a partir de moléculas derivadas do ácido carbônico (**70**). Dentre estes compostos estão os cloroformatos, o CO₂ e os carbonatos. Os dialquilcarbonatos, como o dimetilcarbonato (DMC), reagem com aminas para formar os carbamatos. Porta e colaboradores reportaram em 1985 que a reação entre dietilcarbonato (**120**) e propilamina (**121**) visando a obtenção do etil *N*-propilcarbamato (**122**) ocorre em presença de catalisadores metálicos como AlCl₃ e FeCl₃, **esquema 27** (PORTA F. *et al.*, 1985).



Esquema 27. Preparação do etil *N*-propilcarbamato (**122**) a partir do DMC (**120**) e *n*-propilamina (**121**).

Carbamatos aromáticos também são sintetizados através da reação entre aminas aromáticas e DMC (**123**), utilizando como catalisador compostos de zinco como o ZnCl₂, o ZnCO₃·2Zn(OH)₂·4H₂O e Zn(OAc)₂ (BABA T. *et al.*, 2002) e (FU Y. *et al.*, 2001).

Compostos de chumbo também podem catalisar a síntese de carbamatos alifáticos através da carbonilação de aminas com DMC (**123**). Fu e Ono reportaram que compostos de chumbo, como PbO, catalisa a metoxycarbonilação da anilina (**124**) com DMC (**123**) para produzir eficientemente a metil *N*-fenil-carbamato (**125**), **esquema 28** (FU Z., 1994).

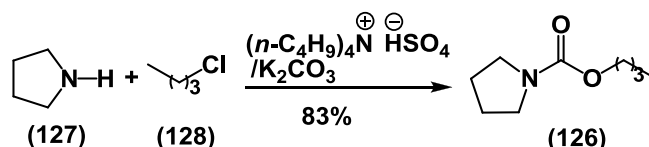


Esquema 28. Preparação do metil *N*-fenil-carbamato (**125**) a partir de anilina (**124**) e DMC (**123**) utilizando Pb, como catalisador.

Em 2002, Baba e colaboradores obtiveram bons rendimentos ao utilizar sais de chumbo para catalisar a reação entre aminas alifáticas e DMC. Dentre os sais testados, em ordem decrescente de eficiência, estavam o Pb(NO₃)₂, o Pb(OAc)₂, o Pb(OAc)₂•Pb(OH)₂, o PbO (amarelo), o PbO (vermelho) e o PbCO₃ (BABA T., *et al.*, 2002.).

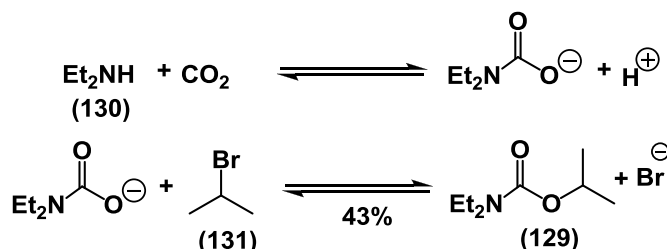
Carbamatos podem ser obtidos a partir da condensação de aminas secundárias com dióxido de carbono (CO₂), seguida de adição nucleofílica com um halogeneto de alquila. Estas condições reacionais evita o uso de reagentes tão perigosos e tóxicos como fosgênio e isocianatos (YOSHIDA Y., *et al.*, 1984).

Bons rendimentos foram alcançados por Gómez-Parra e colaboradores usando aminas secundárias, halogeneto de alquila, K₂CO₃ (como fonte de CO₂) e hidrogenosulfato de tetrabutilamônio. Nestas condições, foram isolados dois produtos: um carbamato e uma amina terciária, sendo a seletividade dependente da proporção do K₂CO₃ e o catalisador de fase utilizado. Os melhores rendimentos para a formação do éster do ácido carbâmico ocorreram quando um excesso maior que 4 equivalentes de K₂CO₃ para 0,8 equivalente de catalisador de fase e 1 equivalente de amina foram utilizados. Neste experimento, o butil carbamato de pirrolidina (**126**) foi obtido com 83% de rendimento a partir de pirrolidina (**127**) e cloreto de *n*-butila (**128**), **esquema 29** (GÓMEZ-PARRA V. *et al.*, 1984).



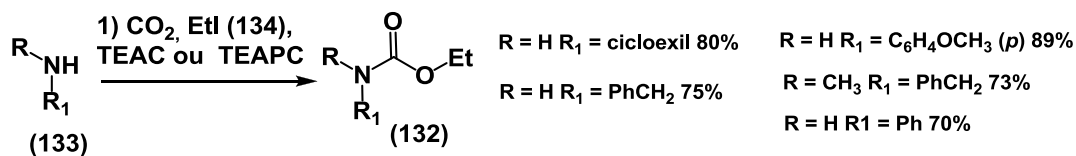
Esquema 29. Preparação de carbamato utilizando amina, halogeneto de alquila e K_2CO_3 .

Yoshida e colaboradores obtiveram carbamatos (**129**) a partir da adição de aminas secundárias (**130**) ao CO_2 , sob alta pressão, seguido de reação de substituição nucleofílica com halogeneto de alquila (**131**). Esta reação envolve inicialmente a formação do ânion carbamato e posterior ataque ao brometo orgânico (**131**), **esquema 30** (YOSHIDA Y. *et al.*, 1984).



Esquema 30. Preparação de carbamato a partir de amina, CO_2 e halogeneto de alquila.

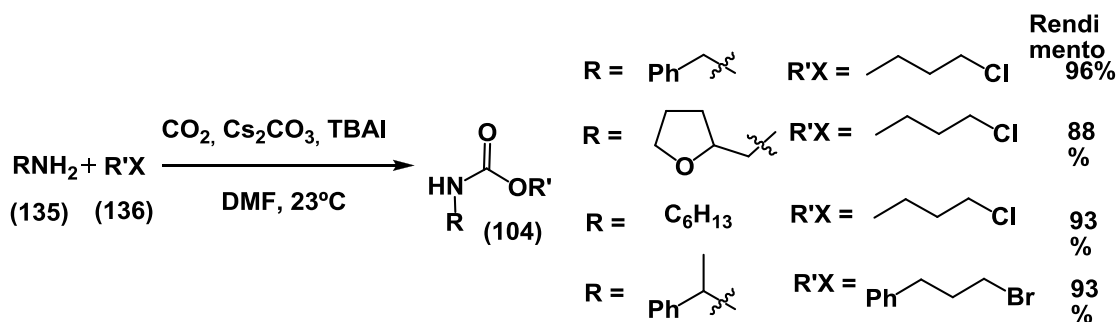
Em 2000, Feroci e colaboradores utilizaram carbonato de tetraetilamônio (TEAC) e peroxodicarbonato de tetraetilamônio (TEAPC) na síntese de carbamatos (**132**) a partir de amina secundária (**133**), halogeneto de alquila (**134**) e CO_2 . Este grupo obteve rendimentos que variaram de entre 70 e 90%, **esquema 31** (FEROCI M. *et al.*, 2000 e FEROCI M. *et al.*, 2003).



Esquema 31. Preparação de carbamatos (**134**) a partir de amina secundária (**133**), halogeneto de alquila (**134**) e CO_2 e TEAC ou TEAPC.

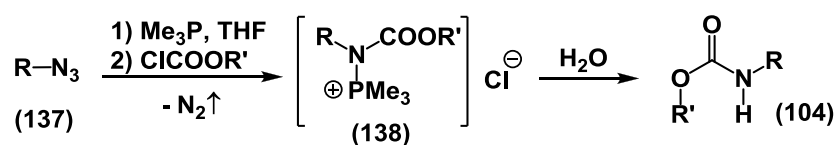
Carbamatos foram sintetizados em 2001 a partir de aminas primárias (**135**), halogenetos de alquila (**136**) e CO_2 utilizando base de césio como promotor da carbonilação. Neste experimento, a reação foi realizada em uma mistura de DMF, Cs_2CO_3 e iodeto de tetrabutylamônio (TBAI) saturada com CO_2 . Altos rendimentos

foram alcançados utilizando cloreto de *n*-butila e 2-bromoetilbenzeno, aminas alifáticas ou aromáticas, **esquema 32**, (A - SALVATORE R. N. *et al.*, 2001 e B - SALVATORE R. N. *et al.*, 2001).



Esquema 32 – Preparação de carbamatos a partir de amina, halogeneto de alquila, CO₂, Cs₂CO₃ e TBAI.

Cloroformiatos, compostos derivados do ácido carbônico, também podem ser usados para preparar ésteres do ácido carbâmico (**104**) com bons rendimentos. Para que ocorra a reação, além do cloroformiato também é necessário uma azida orgânica (**137**) e Me₃P. O mecanismo desta reação envolve a formação de um intermediário de fósforo carregado positivamente, a trimetilfosfazina (**138**), **esquema 33**. Ariza e colaboradores prepararam vários carbamatos, com rendimentos que variaram de 84 a 97%, utilizando azidas orgânicas, cloroformiatos comercialmente disponíveis e Me₃P (ARIZA X. *et al.*, 1999).

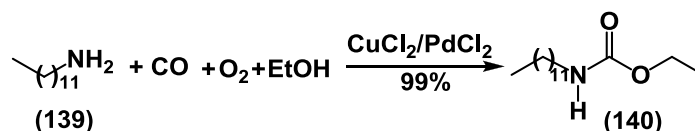


Esquema 33. Preparação de carbamatos (**104**) a partir de azidas orgânicas (**137**).

3.2.3. Preparação de Carbamatos a partir da Carbonilação Utilizando CO e Metais de Transição

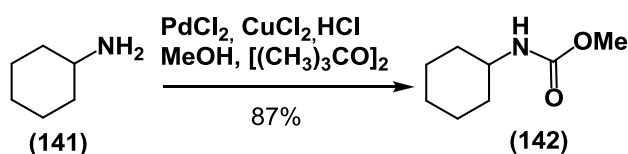
Em 1987, Alper e colaboradores descreveram reações de aminas aromáticas primárias com monóxido de carbono (CO), oxigênio (O₂), álcool, ácido clorídrico e cloreto de cobre e paládio, como catalisadores, para obter carbamatos com

rendimentos que variaram de 16 a 99%. Os melhores resultados foram obtidos usando dodecilamina (**139**), CO, O₂, etanol, HCl, CuCl₂ e PdCl₂. O etil dodecilcarbamato (**140**) foi obtido com 99% de rendimento, **esquema 34** (ALPER H. *et al.*, 1987).



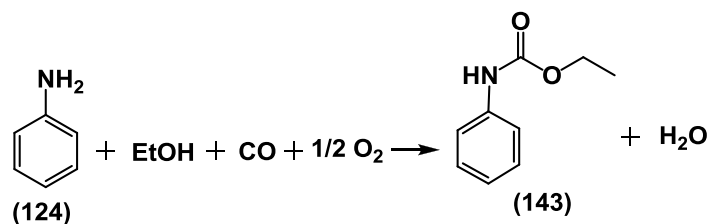
Esquema 34. Preparação do etil dodecilcarbamato (**140**) a partir da dodecilamina (**139**) e usando como catalisador CuCl₂/PdCl₂.

Embora a reação ocorra à temperatura ambiente e elevada pressão, a mesma é pouco viável comercialmente, já que o uso de uma mistura de O₂ e CO sob pressão elevada é naturalmente explosiva. Com o intuito de melhorar as condições reacionais foi realizado um esforço para utilizar um substituinte para o oxigênio. O uso de peróxido de di-*t*-butila [(CH₃)₃CO]₂ para a carbamatação oxidativa mostrou-se efetiva com catalisadores de paládio (PdCl₂) e cobre (CuCl₂) e um dos seguintes ácidos: HCl, BF₃ ou HBF₄. Um dos melhores rendimentos, 87%, foi alcançado utilizando a cicloexilamina (**141**), PdCl₂, CuCl₂ e [(CH₃)₃CO]₂ em metanol e HCl. Diante disso, o peróxido foi utilizado eficientemente como substituinte do O₂ na conversão de aminas alifáticas e aromáticas em carbamatos, **esquema 35** (ALPER H. *et al.*, 1987).



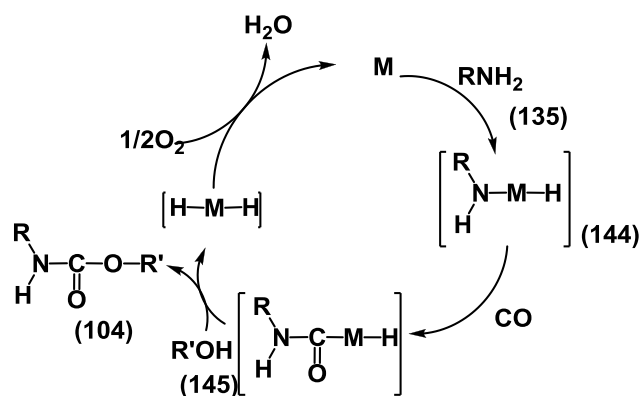
Esquema 35. Preparação do *N*-cicloexil metilcarbamato (**142**) a partir de cicloexilamina (**141**), peróxido de di-*t*-butila, PdCl₂, CuCl₂ em solução de metanol e HCl.

A síntese de carbamatos via carbonilação catalítica oxidativa de aminas com metanol, utilizando um catalisador de metal nobre, tem sido um dos processos mais atrativos devido à alta seletividade, estabilidade dos carbamatos formados e da não utilização de derivados de fósforo, **esquema 36** (ALPER H. *et al.*, 1987). Um importante exemplo de interesse prático para a preparação de carbamatos é a conversão de anilina (**124**) e etanol em etilfenil carbamato (**143**) por uma rota livre de fósforo, **esquema 36** (ALPER H. *et al.*, 1987).



Esquema 36. Preparação de carbamato via carbamatação oxidativa.

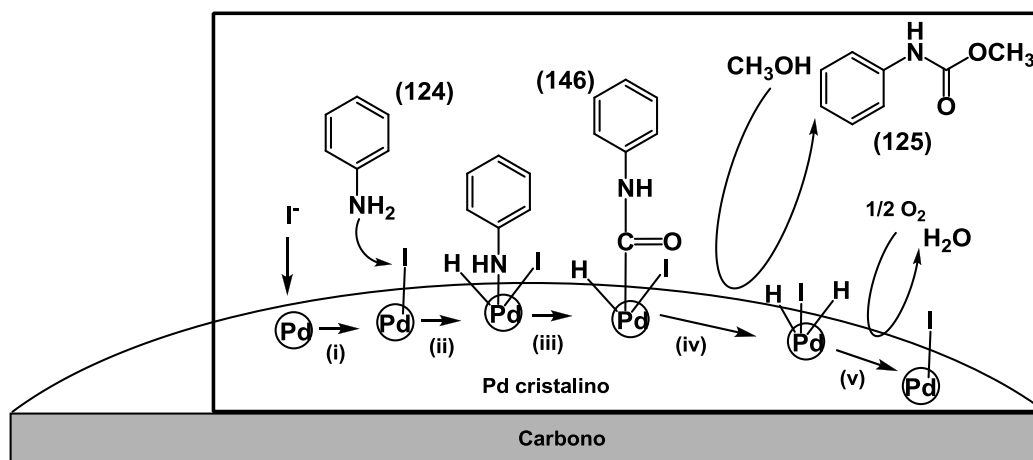
Fukuka e Chono reportaram o uso do catalisador Pd/C e NaI na síntese do etilfenil carbamato com 90% de conversão da anilina e 95% de seletividade. Outros catalisadores como Rh, Ru, e Pt também foram reportados (FUKUOKA S. *et al.*, 1984). O mecanismo provavelmente envolve a formação de intermediários resultantes da interação da amina (**135**) com o metal (**144**), seguida de oxidação com o CO e o posterior ataque nucleofílico do álcool (**145**), para produzir o carbamato (**104**). Entretanto, esta reação apresenta quatro grandes problemas: dificuldade de recuperação do catalisador, uso de altas pressões, rápida desativação do complexo catalítico por um processo de excursão e limitada solubilidade do CO e O₂ em aminas e alcoóis. Entretanto, a limitada solubilidade dos gases diminui à medida que a reação se processa, **esquema 37** (FUKUOKA S., *et al.*, 1984).



Esquema 37. Mecanismo de reação para obtenção de carbamato (**104**) utilizando amina (**135**), metal, CO e álcool (**145**).

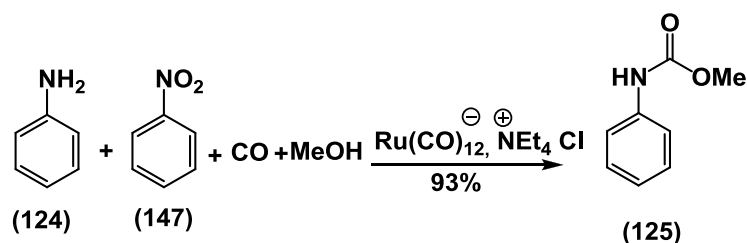
Fukuoka e colaboradores, em 2004, propuseram o mecanismo para a síntese do metil-*N*-fenilcarbamato (**125**) utilizando NaI-Pd/C. Inicialmente (i) há a formação de espécies ativas Pd⁺I⁻; (ii) seguida de metalação da anilina (**124**); (iii) inserção do CO à ligação Pd–NHAr para gerar a espécie carbamoíla (**146**); (iv) reação da espécie carbamoíla (**146**) com metanol para produzir o carbamato (**125**) e a (v)

reoxidação do Pd para a regeneração das espécies iniciais Pd⁺I⁻, **esquema 38** (LI, Q.-F, 2006).



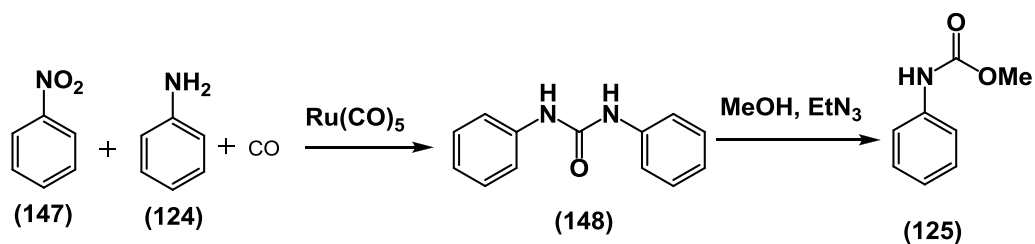
Esquema 38. Mecanismo proposto para a preparação de carbamato por carboxilação oxidativa utilizando NaI – Pd/C.

Uréias podem ser obtidas a partir de aminas aromáticas primárias, nitro compostos aromáticos, atmosfera de CO e em presença de catalisadores como sais de paládio III, fosfinas orgânicas, aminas terciárias e cloreto de tetraetilamônio (WEIGERT F. J., 1973 e DIECK H. A. *et al.*, 1974). Partindo do mesmo princípio, os carbamatos também podem ser obtidos a partir de uma solução de nitrobenzeno (147), anilina (124), metanol, sob atmosfera de CO e na presença de catalisadores de rutênio ([Ru₃(CO)₁₂ ou Ru(CO)₃(PPh₃)₂]) e de um sal de tetralquilamônio como co-catalisador, **esquema 39** (CENINI S. *et al.*, 1988 e RAGAINI F. e CENINI S., 2000).



Esquema 39. Preparação do metil-N-fenilcarbamato (125) usando nitrobenzeno (147) e Ru(CO)₁₂, como catalisador.

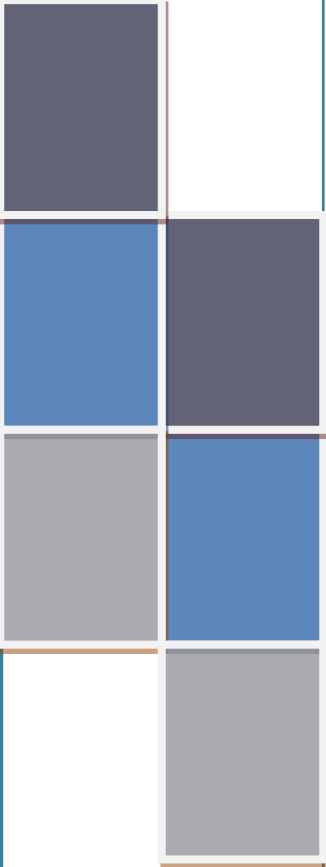
Nestes experimentos, o Ru(CO)₅, a forma ativa do catalisador, promove a formação de difeniluréias (148) a partir de nitrobenzeno (147), anilina (124) e CO. Posteriormente, a uréia (148) sofre um ataque nucleofílico do MeOH, sob a ação catalítica da trietilamina, **esquema 40**.



Esquema 40. Preparação do metil-*N*-fenilcarbamato (125) via intermediário de uréia (148).

A revisão bibliográfica apresentada ao longo deste capítulo deixa evidente o interesse da comunidade científica para obtenção de condições reacionais que visem à preparação de carbamatos. Em razão destes estudos, atualmente existem várias metodologias disponíveis para a síntese de ésteres derivados do ácido carbâmico, sendo a escolha de uma delas em particular dependente do reagente de partida, das condições estruturais que o laboratório disponibiliza e dos recursos financeiros disponíveis para a realização da síntese.

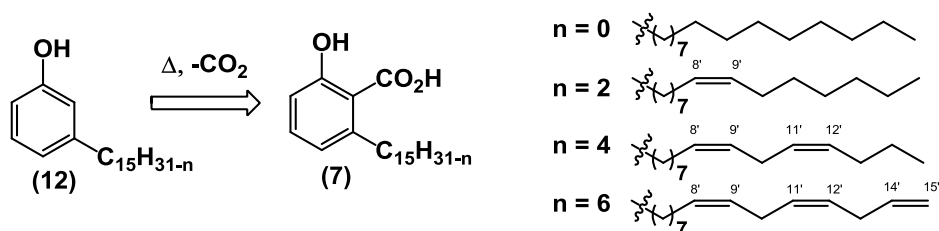
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES



***4.1. Preparação dos
N-metilcarbamatos e Avaliação
da Atividade Anticolinesterásica
e Moluscicida***

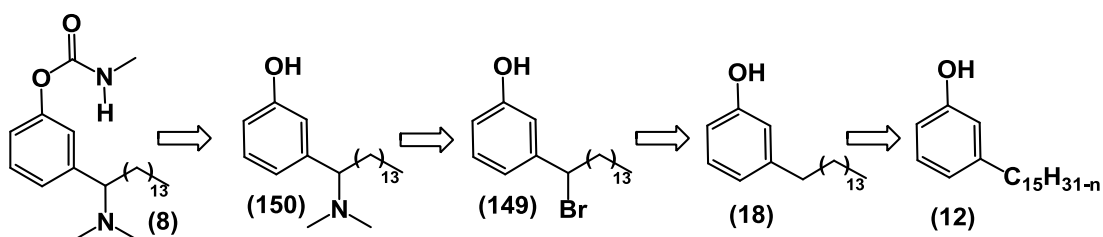
4.1.1. Rota Sintética Proposta

Sendo o LCC natural uma mistura complexa de lipídeos fenólicos saturados e insaturados pretende-se iniciar o trabalho com a simplificação desta solução viscosa, **figura 4** (p. 6). Então a mistura de fenóis será convertida a cardanóis (**12**) através da descarboxilação dos ácidos anacárdicos (**7**), via aquecimento do LCC natural seguido de destilação à pressão reduzida, **esquema 41**.



Esquema 41. Rota retró sintética para a preparação dos cardanóis (**12**) a partir dos ácidos anacárdicos (**7**).

A rota retró sintética inicialmente proposta para a preparação do amino *N*-metilcarbamato (**8**), será iniciada pela hidrogenação dos cardanóis (**12**) para obter o fenol saturado (**18**). Em seguida, a posição benzílica de sua cadeia lateral será ativada através de uma bromação, usando *N*-bromossuccinimida (NBS) em presença de um iniciador de radical livre (ANZOLONE *et al.*, 1985; GILBERT *et al.*, 1985; DUBEY *et al.*, 1986; TASHIRO *et al.*, 1985). O bromofenol (**149**) será então convertido diretamente no aminofenol (**150**), via reação com *N,N*-dimetilidrazina (LANDINI *et al.*, 1976; SOAI *et al.*, 1982). A síntese será finalizada com a introdução do grupo carbamato no aminofenol (**150**), usando fosgênio e metilamina, para obtenção do produto final (**8**) (WEINSTOCK R. M. *et al.*, 1986), **esquema 42**.



Esquema 42. Rota retró sintética inicialmente proposta para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**8**) usando como matéria-prima o cardanol (**12**).

Os estudos serão iniciados pela determinação das condições reacionais capazes de concretizar as etapas sintéticas expostas anteriormente. Com este propósito, uma molécula mais simples será utilizada como modelo experimental. Assim, o *m*-cresol (**151**) foi a molécula selecionada para substituir o cardanol hidrogenado (**18**) nestes estudos iniciais. Dentre os motivos que levaram à escolha desta molécula pode-se citar: sua semelhança estrutural com cardanol hidrogenado (**18**), a baixa complexidade dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e IV e seu baixo valor comercial, **figura 8**.

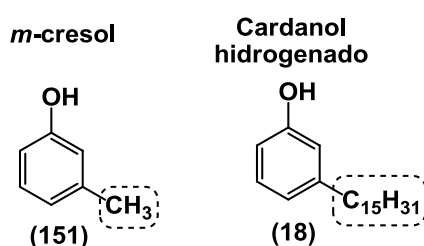
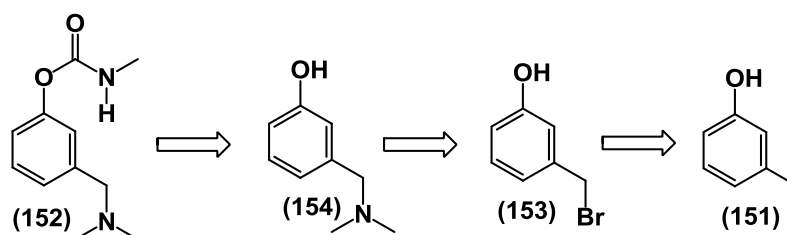


Figura 8. Comparação entre o cardanol hidrogenado (**18**) e o *m*-cresol (**151**).

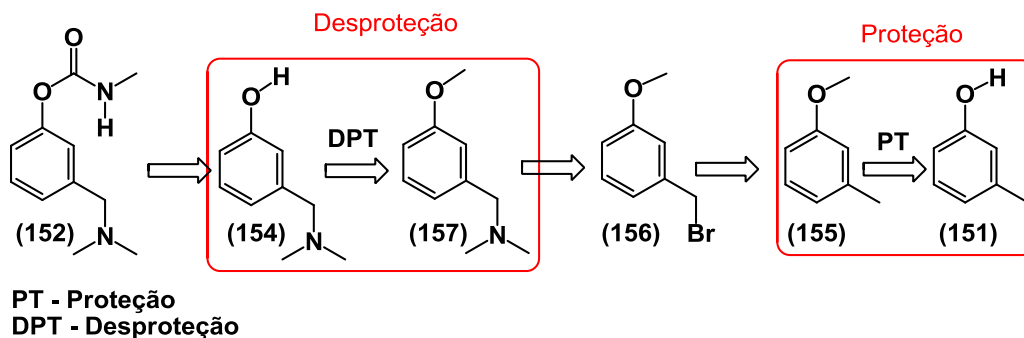
A mesma proposta para preparar o amino *N*-metilcarbamato (**8**), a partir do LCC foi adotada para sintetizar o amino *N*-metilcarbamato (**152**) a partir do *m*-cresol (**151**). Depois de estabelecer as condições reacionais de cada etapa da rota retrossintética, utilizando como matéria-prima o *m*-cresol (**151**), estas deverão ser aplicadas, usando o cardanol hidrogenado (**18**), para a síntese do carbamato proposto (**8**), **esquema 43**.



Esquema 43. Primeira rota retrossintética proposta para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**152**) a partir do *m*-cresol (**151**).

Considerando experiências adquiridas no desenvolvimento da dissertação de mestrado, onde foram encontradas dificuldades na preparação de um *orto* – aminofenol derivado do *m*-cresol (**151**), obstáculo superado após a proteção da hidroxila do *m*-cresol (**151**) na forma de éter. Modificações na rota sintética inicial

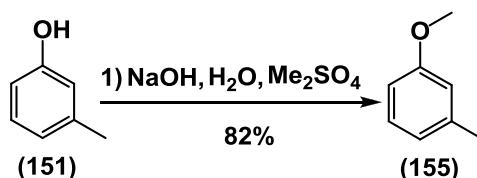
foram realizadas e a partir deste ponto, duas novas etapas foram incluídas: a proteção do grupo hidroxila do *m*-cresol (**151**), antes da reação de bromação, e a desproteção, antes da carbamatação, **esquema 44**.



Esquema 44. Segunda rota retrossintética proposta para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**152**) a partir do *m*-cresol (**151**).

4.1.2. Síntese do 1-Metoxi-3-metil-benzeno (**155**)

De acordo com a rota de reações proposta no **esquema 44** a primeira etapa para a síntese do aminocarbamato (**152**) é a proteção da hidroxila do *m*-cresol (**151**) para obtenção do 1-metoxi-3-metil-benzeno (**155**). Nesta etapa reacional, o dimetilsulfato foi empregado como agente alquilante e o NaOH como base em meio aquoso. Sob estas condições, o produto 1-metoxi-3-metil-benzeno (**155**) foi obtido com 82% de rendimento após purificação, via destilação a 70 °C e 0,1 mmHg, utilizando um sistema de Kugelhor, **esquema 45**.

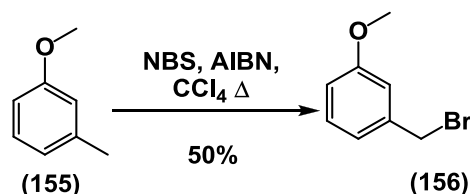


Esquema 45. Síntese do 1-metoxi-3-metil-benzeno (**155**).

4.1.3. Síntese do Brometo de 3-metoxibenzila (156)

Dando continuidade à rota sintética do **esquema 44**, a próxima reação visou obter o bromocomposto **(156)** a partir da bromação do 1-metoxi-3-metil-benzeno **(155)** utilizando NBS, como fonte de bromo, e um iniciador de radical livre, a azobisisobutironitrila (AIBN). Várias proporções de NBS e metoxicomposto **(155)** foram testadas com o intuito de alcançar os melhores rendimentos na preparação do bromocomposto **(156)**. Nesta reação, o solvente utilizado foi o CCl₄ sob refluxo. O aquecimento prosseguiu até o consumo do NBS e a geração da succinimida (NHS), fato observado pelo desaparecimento do sólido decantado (NBS) e o surgimento do NHS em suspensão. Após o término da reação, o NHS formado e o excesso de NBS foram separados da mistura reacional por filtração e cristalização.

Nas primeiras tentativas de bromação do 1-metoxi-3-metil-benzeno **(155)**, duas proporções de NBS e metoxicomposto **(155)** foram testadas: 1:1 e 1:1,2. Em ambas as condições, o produto bromado **(156)** foi obtido, em média, com 50% de rendimento, restando ainda matéria-prima **(155)** em solução, **esquema 46**.



Esquema 46. Síntese inicial do brometo de 3-metoxibenzila **(156)**.

A presença do éter metílico **(155)** ao final da reação fica claramente evidenciada ao analisar o espectro de RMN ¹H da mistura reacional bruta. Os simpletos, com deslocamentos químicos de δ 2,38 ppm e δ 3,8 ppm, correspondem aos hidrogênios benzílicos e os da metoxila, respectivamente, os quais, encontram-se numa proporção de 1 : 1, o que sugere a presença do éter metílico **(155)** que não reagiu na mistura. A presença do bromocomposto **(156)** no RMN ¹H é confirmada pelos simpletos, na proporção de 1:1,5 e com deslocamentos químicos de δ 4,48 ppm e δ 3,83 ppm, que correspondem, respectivamente, aos hidrogênios ligados ao carbono bromado e aos da metoxila, **figura 9**.

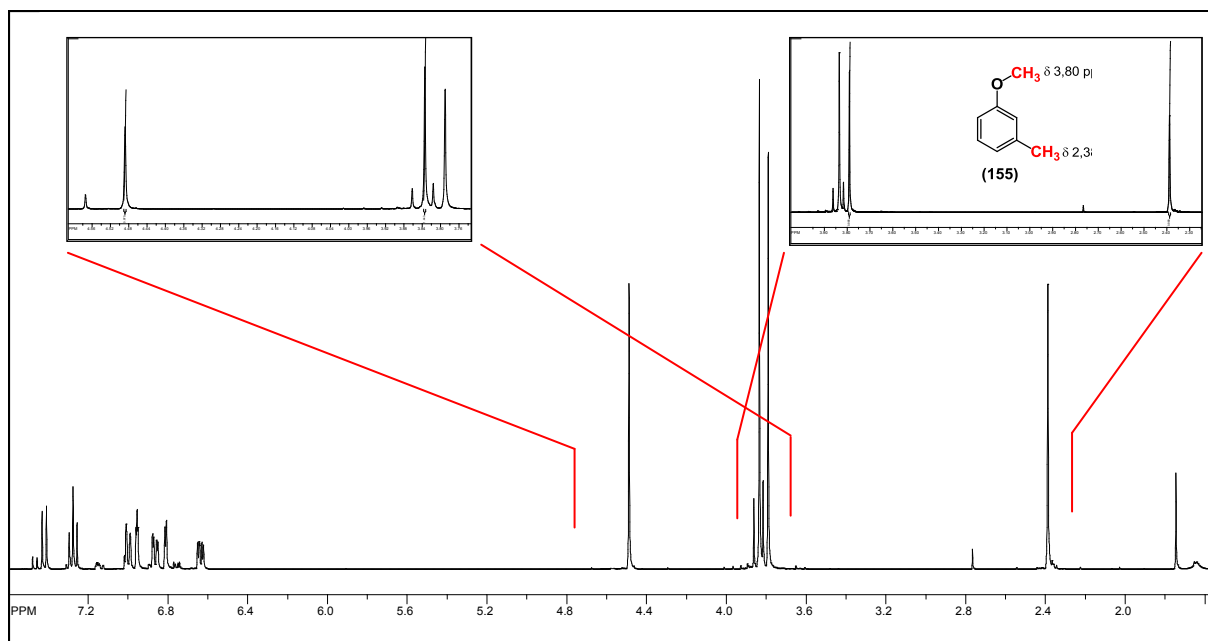
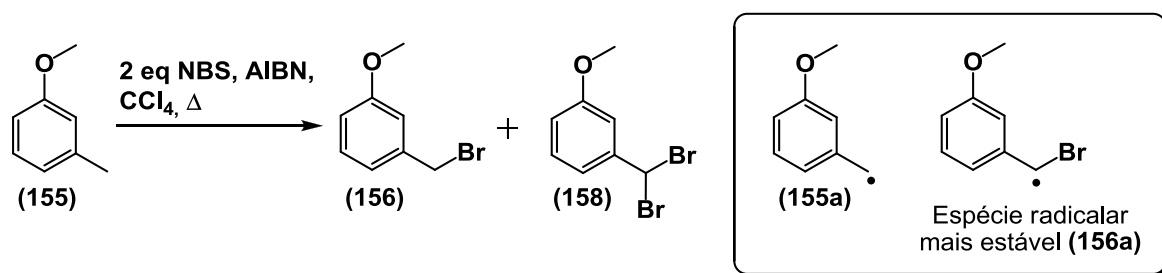


Figura 9. RMN ^1H da mistura reacional da bromação do 1-metoxi-3-metil-benzeno (**155**).

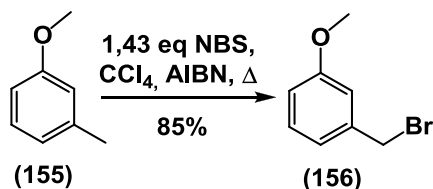
Com o intuito de melhorar os rendimentos da reação, um excesso de 100% de NBS foi utilizado. Ao analisar o espectro de RMN ^1H da reação nestas condições experimentais, foi observada a formação do produto de dibromação (**158**), contudo, restando ainda matéria-prima (**155**) em solução. O evento observado deve-se ao fato de que o radical livre do bromocomposto (**156a**) é mais rapidamente formado, visto que esta espécie é mais estável que o radical livre do 1-metoxi-3-metil-benzeno (**155a**). Após a formação do radical (**156a**) este é bromado dando origem ao dibromocomposto (**158**), esquema 47.



Esquema 47. Síntese inicial do brometo de 3-metoxibenzila (**156**).

Visto a marcante influência que a proporção de NBS na mistura reacional tem no rendimento do produto desejado, o 1-bromometil-3-metoxibenzeno (**156**), e do éter dibromado (**158**), outras proporções entre NBS e o 1-metoxi-3-metil-benzeno

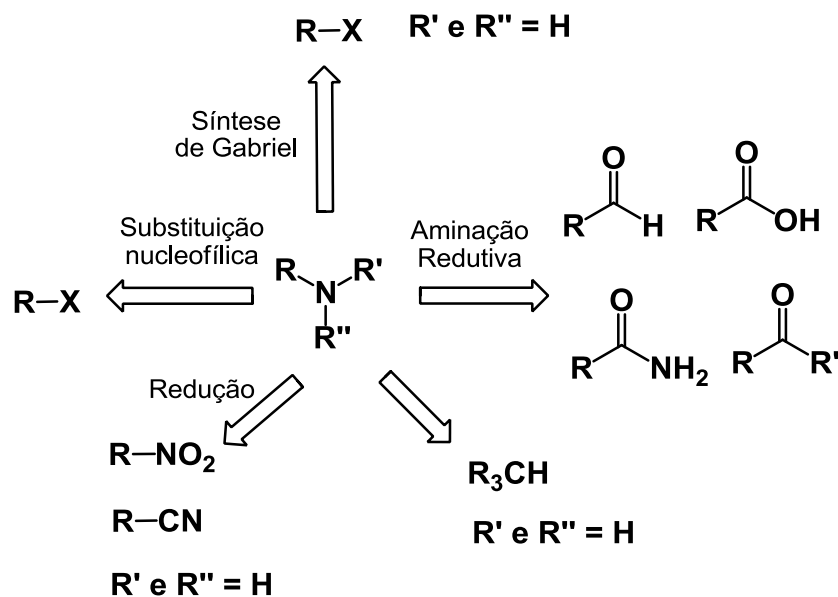
(155) foram testadas. Após avaliar algumas condições reacionais, a mais promissora delas foi utilizando um excesso de 43% de NBS. Neste experimento, o produto monobromado (156) foi alcançado com rendimentos de 85% após remoção NHS e NBS via cristalização, **esquema 48**.



Esquema 48. Reação de preparação do 1-bromometil-3-metoxibenzeno (156).

Com o bromocomposto (156) preparado, a etapa seguinte consistiu em sua aminação. Segundo o **esquema 44**, rota sintética proposta, a aminação do 1-bromometil-3-metoxibenzeno (156) seria realizada utilizando a *N,N*-dimetilidrazina (LANDINI *et al.*, 1976; SOAI *et al.*, 1982). Nesta ocasião, entretanto, a *N,N*-dimetilidrazina não estava disponível no laboratório, então, uma pesquisa bibliográfica foi realizada com intuito de encontrar um método alternativo para aminação do bromocomposto (156), a metodologia escolhida teria que ser passível de realizar no laboratório.

Várias são as metodologias encontradas para a preparação de aminas primárias e secundárias e, dentre estas, estão a síntese de Gabriel, a aminação alílica, a reação de aminação de carbonos terciários usando NCl_3 e AlCl_3 , e a aminação aromática. Reações de redução de nitrocompostos, amidas, nitrilas, oximas e hidroxilaminas também levam à formação de aminas. Contudo, as metodologias que visam à preparação de aminas terciárias são mais restritas, sendo a aminação redutiva de compostos carbonílicos e a substituição nucleofílica de halogenetos de alquila as mais comuns, **esquema 49** (SMITH M. B. e MARCH J., 2001).



Esquema 49. Retrossíntese para a preparação de aminas.

4.1.4. Síntese da Dimetilamina (159)

Após avaliar tanto as metodologias de preparação de aminas terciárias quanto às matérias-primas disponíveis no laboratório, a aminoação através de uma substituição nucleofílica utilizando dimetilamina (**159**) se mostrou a maneira mais viável de sintetizar o aminoéter (**157**) almejado (SMITH M. B. e MARCH J., 2001). Porém, para que a reação pudesse ser testada, foi necessária inicialmente a síntese da dimetilamina (**159**). Então, o agente de aminoação (**159**) foi continuamente destilado de uma solução de *N,N*-dimetilformamida (**160**) e NaOH, **esquema 50**. Esta reação apresenta uma grande dificuldade na etapa de isolamento do produto, já que a dimetilamina (**159**) é bastante volátil e extremamente irritante (ponto de ebulição 7°C). Este problema foi solucionado empregando um sistema composto por: balão, coluna de refluxo e aparato de destilação, sendo os dois últimos resfriados por água gelada, e o balão de recolhimento mergulhado em um banho de etanol a -60°C. A água utilizada no refluxo foi resfriada ao atravessar uma serpentina de cobre colocada em uma caixa de isopor com gelo, **figura 10**.

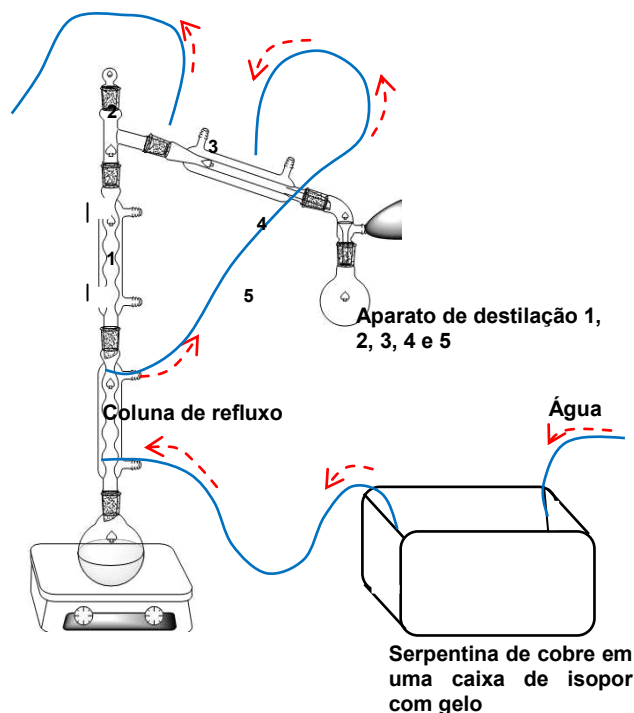
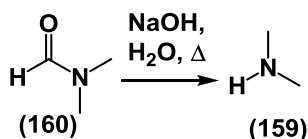


Figura 10. Sistema utilizado para a síntese da dimetilamina (159).

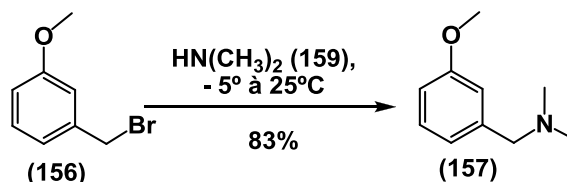


Esquema 50. Síntese da dimetilamina (159).

4.1.5. Síntese do 3-Metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (157)

A síntese do aminoéter (157) ocorreu via substituição nucleofílica do 1-bromometil-3-metoxibenzeno (156) pela dimetilamina (159). Esta foi uma escolha perspicaz, pois a reação que concorre com as substituições são as eliminações e, neste caso, a desidroalogenação é impossível, visto que a molécula (156) não apresenta hidrogênios β. Este experimento foi iniciado à baixa temperatura (-5 °C) e, em seguida, esta foi aumentando aos poucos até atingir a temperatura ambiente (25 °C). Neste processo, a própria amina (159) foi utilizada como solvente. Com o intuito de realizar uma purificação prévia, a mistura reacional foi submetida a uma separação ácido-base. Inicialmente, a dimetilamina (159) foi evaporada e a mistura obtida foi lavada com uma solução aquosa de HCl. Em seguida, as fases aquosas tiveram seu pH elevado até 12 com auxílio de uma solução saturada de NaOH. A

etapa seguinte foi a extração do amino éter (**157**) com éter etílico. Ao final da síntese, o composto (**157**) foi obtido com 83% de rendimento. A manipulação da dimetilamina (**159**) foi a maior dificuldade encontrada na realização do experimento, já que se trata de uma substância extremamente volátil e irritante, **esquema 51**.



Esquema 51. Síntese do 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (**157**).

Após o tratamento ácido-base descrito acima, o solvente foi evaporado da amostra para obter um líquido transparente que, por meio de RMN ¹H foi provado ser o aminoéter (**157**). O espectro apresentou três simpletos com deslocamentos químicos de δ 2,25 ppm, δ 3,40 ppm e δ 3,80 ppm, nas proporções de 3 : 1 : 1,5, que correspondem, respectivamente, aos hidrogênios das metilas ligadas à amina, aos do carbono benzílico e aos da metoxila, **figura 11**.

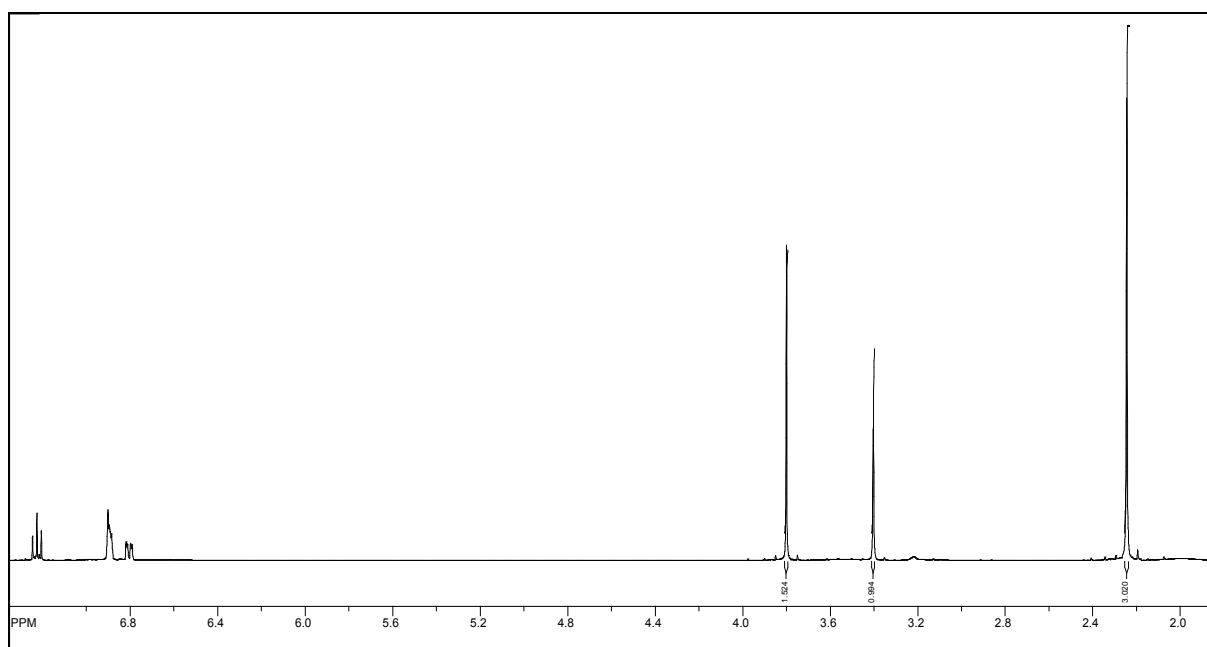
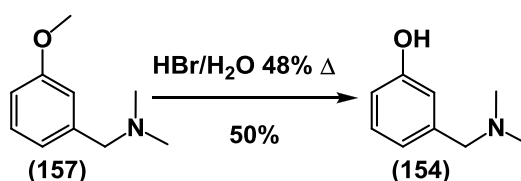


Figura 11. RMN H¹ do 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (**157**).

4.1.6. Síntese do *N*-Dimetilaminometil-fenol (154)

Dando continuidade à rota proposta (**esquema 44** p. 36), o próximo passo é a carbamatação. Contudo, para que esta etapa pudesse ser realizada, a hidroxila do 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (**157**) deveria ser previamente desprotegida. A desproteção do aminoéter (**157**) foi realizada por hidrólise ácida, empregando HBr 48% sob refluxo por 12 horas, o aminofenol (**154**) foi então obtido com 50% de rendimento (A - GREENE, T. W., WUTS, P. G. M., 1991), **esquema 52**.

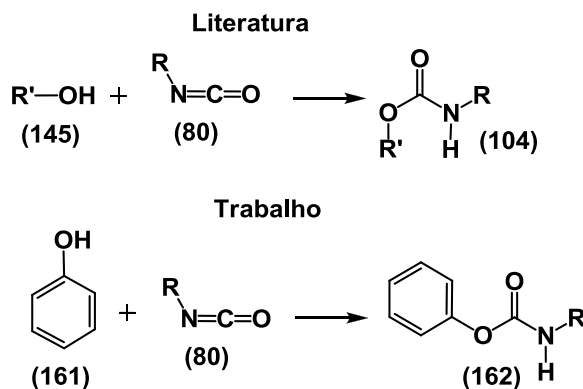


Esquema 52. Síntese do *N*-dimetilaminometil-fenol (**154**).

Neste estágio do trabalho, a rota sintética para obtenção do amino *N*-metilcarbamato (**152**) estava quase definida, restando apenas a última etapa reacional a ser estudada, a carbamatação. Contudo, para realizar este estudo seguindo a metodologia inicialmente proposta (**esquemas 44**, p. 36), seria necessário adquirir o fosgênio (**73**), mas infelizmente, não se obteve êxito na aquisição do reagente. O insucesso na compra do cloreto de carbonila (**73**) provavelmente ocorreu devido às exigências que o exército brasileiro impõe para a sua fabricação, utilização, importação, exportação e comercialização (EXÉRCITO BRASILEIRO, 1994). O fosgênio (**73**) tem um controle criterioso por ser considerado uma “arma química”, sendo inclusive utilizado com esta finalidade na 2ª Guerra Mundial. O fosgênio (**73**) apresenta elevada periculosidade quando inalado ou após o contato com a pele, a exposição a esta substância acarreta queimaduras graves e até a morte do indivíduo (FOSGÊNIO SEGURANÇA, 2009).

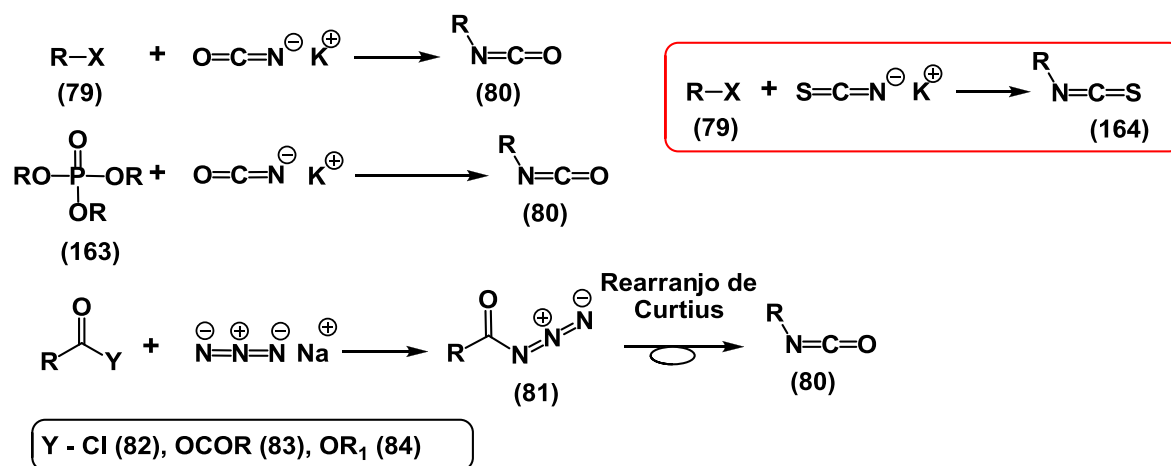
Uma revisão bibliográfica foi realizada com o intuito de encontrar uma metodologia alternativa para prosseguir a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**152**) sem que fosse necessária a utilização do fosgênio (**73**). Ao analisar a estrutura da molécula desejada (**152**), bem como, os reagentes disponíveis no laboratório e algumas vias de preparação de carbamatos, concluiu-se que a melhor forma de dar continuidade ao projeto era empregando o isocianato para preparar os carbamatos.

Diversos pesquisadores já publicaram trabalhos onde os isocianatos foram utilizados para sintetizar carbamatos a partir de álcoois e um número mais restrito de publicações empregam fenóis em substituição aos alcoóis, **esquema 53** (DAVIS T. L. e FARNUM J. M., 1934) e (BURKUS J., 1961).



Esquema 53. Preparação de carbamatos utilizando isocianatos.

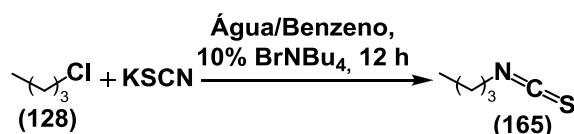
A síntese de isocianatos orgânicos era um requisito fundamental para dar início aos experimentos de preparação dos carbamatos. As três principais vias de obtenção de isocianatos são: alquilação de halogenetos de alquila (**79**) ou ésteres fosfóricos (**163**) com cianatos inorgânicos (KOCN) (BIEBER T. U., 1952; HIMMELL C. M., 1958) e via rearranjo de Curtius de azidas de acila (**81**) (LINKE S. *et al.*, 1967; LEMMENS J. M. e BLOMMERD W. W. J. M., 1984). Ao analisar as metodologias de obtenção dos isocianatos orgânicos, optou-se por iniciar os estudos preparando tiosocianatos (**164**) a partir de KSCN, ao invés dos isocianatos (**80**) propriamente adequados já que, naquele momento, o cianato de potássio (KOCN) não estava disponível, **esquema 54**.



Esquema 54. Métodos de preparação de isocianatos (80) e tioisocianatos (164).

4.1.7. Síntese do Tioisocianato de *n*-butila (165)

As primeiras tentativas de preparação de tioisocianatos tinham como objetivo sintético o tioisocianato de *n*-butila (165). O tioisocianato (165) seria obtido através de uma reação de substituição do cloreto de *n*-butila (128) com KSCN. Nesta reação, a mistura heterogênea de água e benzeno foi utilizada como solvente e o brometo de tetrabutilamônio (BrNBu₄) como catalisador de fase. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente (25° C), **esquema 55**.



Esquema 55. Tentativa de síntese do tioisocianato de *n*-butila (128) utilizando como solvente H₂O/Benzeno e BrNBu₄, como catalisador de fase.

O espectro de IV da mistura reacional poderia determinar se o experimento foi bem sucedido. A presença da banda entre 2280 e 2000 cm⁻¹, característica da ligação dupla acumulada, no espectro de IV indicaria a presença do tioisocianato de *n*-butila (165) na mistura. Contudo, no período em que estas reações estavam sendo estudadas, a realização de um experimento de IV era inviável, haja vista, que o Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL não tinha disponível um espectrômetro de IV em pleno funcionamento e o envio da amostra para outros centros seria

demorado (B - SILVERSTEIN R. M. *et al.*, 2005). Então, para contornar este inconveniente, foi realizado um espectro de RMN ^1H da mistura reacional desta tentativa de preparação do tioisocianato de *n*-butila (**165**). Este espectro não foi conclusivo, pois o tripleto com deslocamento químico em δ 3,67 ppm pode ser referente tanto aos hidrogênios do tioisocianato (**165**) quanto aos do cloreto de *n*-butila (**128**), figura 12.

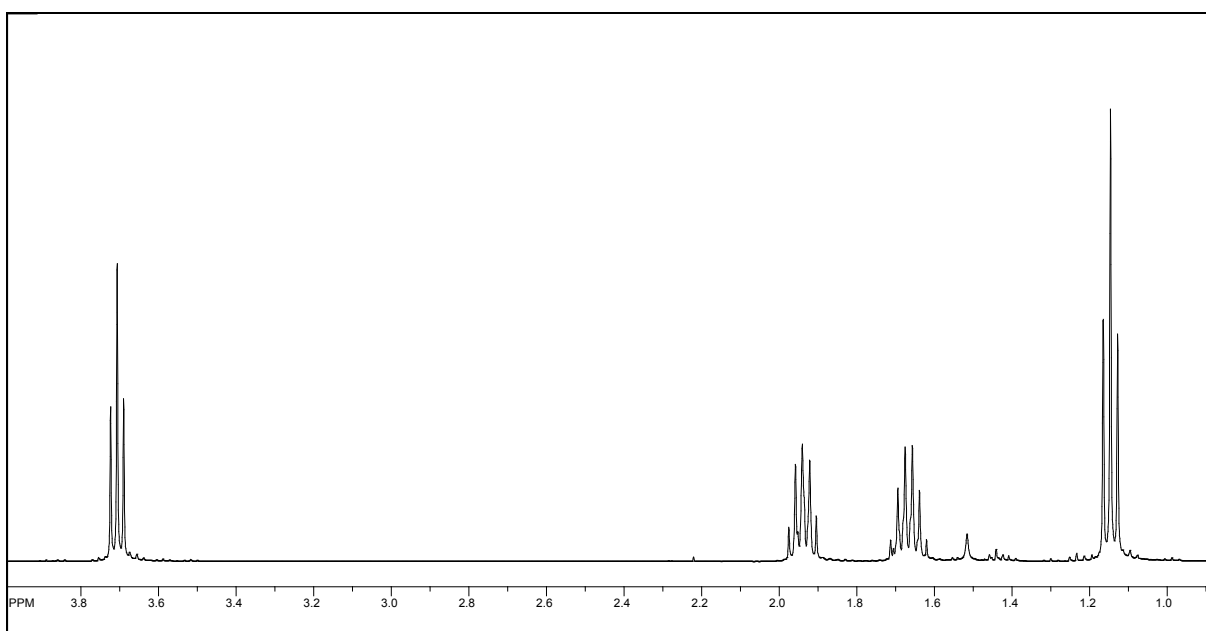


Figura 12. RMN ^1H da tentativa de preparação do tioisocianato de *n*-butila (**165**).

Visto que o sucesso da reação não poderia ser confirmado via espectro de RMN ^1H e o espectro de IV não poderia ser realizado, um método no aparelho de cromatografia gasosa (CG) foi especialmente desenvolvido para que pudesse se distinguir a matéria-prima, o cloreto de *n*-butila (**128**), do produto, o tioisocianato de *n*-butila (**165**). Usando a CG foi possível perceber que os experimentos de preparação do tioisocianato de *n*-butila (**165**), utilizando a mistura heterogênea de água/bezeno e catalisador de fase, não obtiveram êxito, pois a mistura reacional demonstrava apenas cloreto de *n*-butila (**128**).

Como as reações na mistura de solventes anteriormente citadas não foram bem sucedidas foi realizado outro experimento utilizando apenas solvente orgânico, o hexametilfosforamida (HMPA), sob refluxo. Neste caso, foi observado por CG na mistura reacional tanto matéria-prima (**128**) quanto tioisocianato de *n*-butila (**165**), o produto almejado. Com o intuito de obter melhores rendimentos, outros solventes

orgânicos foram testados e as respectivas reações foram acompanhadas por CG. Amostras em diferentes fases das respectivas reações foram analisadas por CG e as percentagens de cloreto de *n*-butila (**128**) e tioisocianato de *n*-butila (**165**) calculadas com o intuito de identificar as melhores condições reacionais.

Os seguintes solventes orgânicos apróticos: HMPA, dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-dipiridinona (DMPU) e dimetilsulfóxido (DMSO) foram os escolhidos para realizar os experimentos. Os resultados foram expostos em um gráfico que mostra a percentagem de tioisocianato de *n*-butila (**165**) no decorrer de cada reação. O solvente que mostrou o melhor desempenho foi o HMPA o qual, após 19,5 horas de aquecimento, favoreceu a conversão praticamente de todo o reagente em produto, **gráfico 1**.

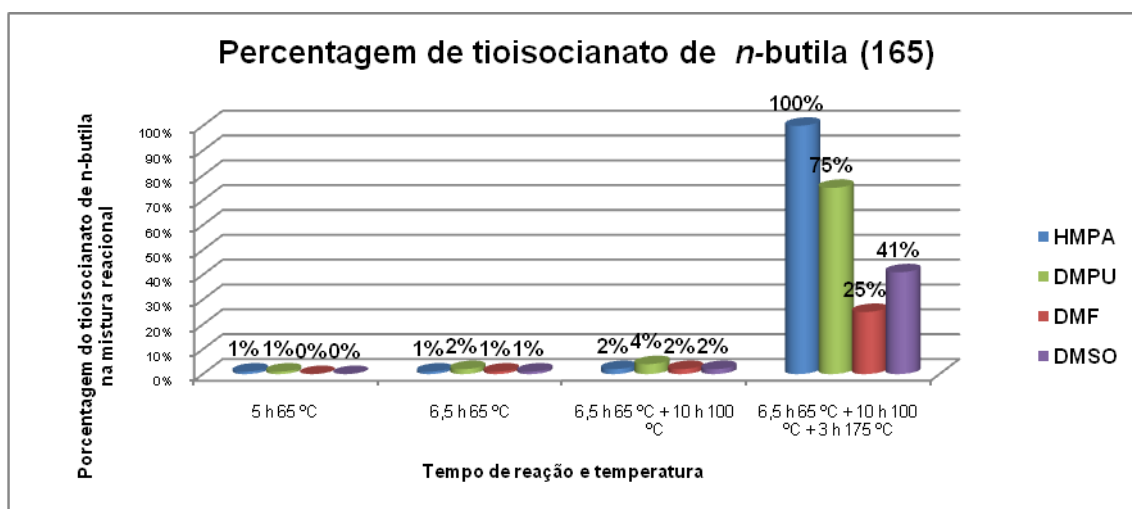
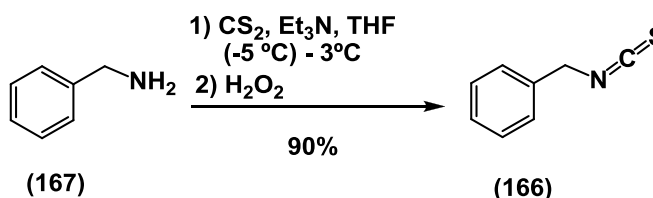


Gráfico 1. Representação gráfica da percentagem de tioisocianato de *n*-butila (**165**) no decorrer da reação utilizando HMPA, DMPU, DMF e DMSO, como solventes.

Com as condições reacionais de síntese do tioisocianato de *n*-butila (**165**) determinadas, o próximo passo seria obtê-lo puro e em quantidade suficiente para testar a síntese de tiocarbamatos. Contudo, a metodologia desenvolvida para a preparação do tioisocianato se mostrou inviável, devido à grande quantidade de HMPA empregada no experimento que, além de tornar a síntese financeiramente custosa (500 mL de HMPA custa R\$ 1.600,00), ainda expõe de forma excessiva os manipuladores aos riscos toxicológicos do HMPA (HMPA, 2010).

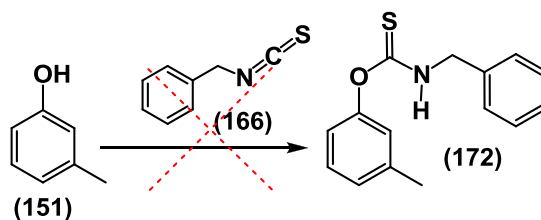
O tioisocianato de benzila (**166**) foi então preparado a partir da benzilamina (**167**) e sulfeto de carbono (CS₂) em presença de trietilamina e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O CS₂ foi adicionado lentamente a uma mistura contendo benzilamina (**167**) e trietilamina em THF a -5 °C. A temperatura da solução variou de -5° a 3 °C durante a adição do CS₂, sendo a mesma posteriormente mantida durante 1,5 horas a 0 °C. Passado este período, o H₂O₂ foi lentamente adicionado à mistura reacional para produzir o tioisocianato de benzila (**166**). Este experimento apresentou um rendimento de 90% após purificação do produto por destilação, **esquema 58**.



Esquema 58. Preparação do tioisocianato de benzila (**166**).

4.1.9. Síntese do Benzil *N*-(*m*-toluil)tiocarbamato (**172**)

Com o tioisocianato de benzila (**166**) pronto, o próximo passo foi testar a tiocarbamatação de um composto fenólico para obter o tiocarbamato. Neste estudo, o *m*-cresol (**151**) foi o fenol escolhido para avaliar a viabilidade da reação. Três condições reacionais para a preparação do *N*-benzil-*m*-toluilitiocarbamato (**172**) foram testadas. Na primeira tentativa, o CH₂Cl₂ foi utilizado como solvente e o SnCl₄ como catalisador. Na mistura reacional obtida neste experimento foi observada por CG a formação de vários compostos, nenhum deles majoritário, sendo que o produto desejado (**172**) não foi obtido. Na segunda tentativa de preparação do tiocarbamato (**172**) uma base foi utilizada, o NaH. O uso da base tem o intuito de aumentar a nucleofilicidade do oxigênio do *m*-cresol (**151**) via preparação do fenóxido, contudo, esta reação não foi bem sucedida. A última condição reacional testada para a preparação do *N*-metil-*m*-toluilitiocarbamato (**172**) foi utilizando como catalisador o AlCl₃. Neste experimento, o tiocarbamato (**172**) foi obtido com 5% de rendimento, **esquema 59**.

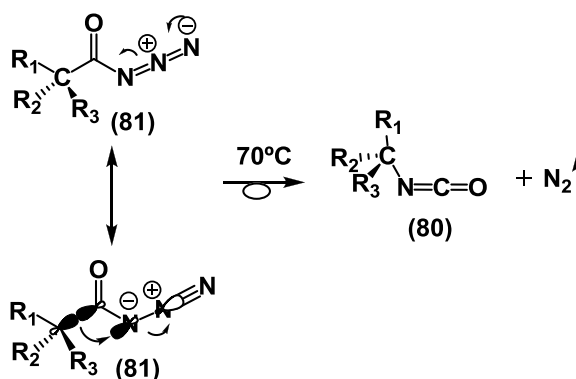


CONDIÇÃO REACIONAL	CATALISADOR	BASE	SOLVENTE	RENDIMENTO
1 ^a	SnCl ₄	—	CH ₂ Cl ₂	0 %
2 ^a	—	NaH	Tolueno	0 %
3 ^a	AlCl ₃	—	CH ₂ Cl ₂	5 %

Esquema 59. Tentativas de preparação do *N*-benzil-*m*-toluilcarbamato (172).

Visto que as tentativas de tiocarbamatação foram mal sucedidas, a preparação de tioisocianatos não se mostrou mais necessária. Diante desta situação, escolher uma metodologia para a síntese de isocianatos orgânicos se mostrou a atitude mais coerente. Como a reação de substituição nucleofílica não se demonstrou satisfatória nos estudos de síntese do tioisocianato de *n*-butila (165), outra metodologia de obtenção de isocianatos a ser testada seria via rearranjo de Curtius de azidas de acila, **esquema 54** (p. 45).

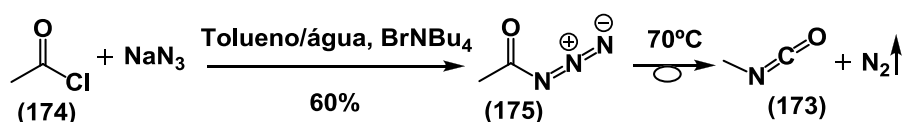
O mecanismo do rearranjo de Curtius de azidas de acila (81) é um processo coordenado e estereoespecífico não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons, conforme **esquema 60** (CAREY F. A.; SUNDBERG R. J., 2001).



Esquema 60. Mecanismo do rearranjo de Curtius.

4.1.10. Síntese do Isocianato Metila (173)

As azidas de acila (**81**) podem ser sintetizadas a partir de azidas inorgânicas e cloreto de ácido (**82**), **esquema 54** (p. 45). Diante disto, uma alternativa foi preparar o isocianato de metila (**173**), composto com baixo ponto de ebulição (37 °C), a partir de cloreto de acetila (**174**) e azida de sódio (NaN₃). Na primeira tentativa de preparar o isocianato de metila (**173**), tolueno e água foram utilizados como solventes na presença do catalisador de fase o BrNBu₄. Segundo esta metodologia, inicialmente ocorre a formação da azida orgânica (**175**), quase que imediatamente após a adição do cloreto de acetila (**174**) à solução e, em seguida, o isocianato de metila (**173**) é formado após rearranjo de Curtius. Neste experimento, o cloreto de acetila (**174**) foi adicionado a uma solução de NaN₃, tolueno, água e BrNBu₄. Em seguida, o sistema foi aquecido a 70 °C durante uma hora, momento a partir do qual houve grande evolução de gás nitrogênio e, posteriormente, à medida que o isocianato de metila (**173**) era formado, o mesmo foi continuamente destilado até o final da reação, a qual conferiu um rendimento de 60%, **esquema 61**.



Esquema 61. Síntese do isocianato de metila (**173**).

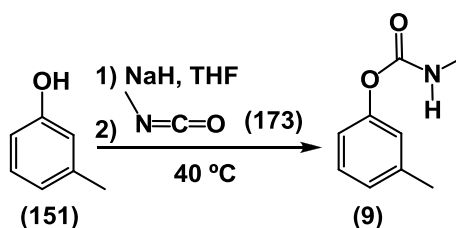
Em outra condição reacional testada para a preparação do isocianato de metila (**173**), apenas o tolueno foi utilizado como solvente. Neste experimento, o cloreto de acetila (**174**) foi adicionado a uma mistura de NaN₃ e tolueno. Em seguida, o isocianato de metila (**173**) foi continuamente destilado da mistura reacional à medida que ia sendo formado. Infelizmente, este procedimento não proporcionou rendimentos satisfatórios (15-30%).

Como o cloreto de acetila (**174**), matéria prima da presente reação, tem ponto de ebulição de 41 °C e, a síntese do produto almejado ocorreu a 70 °C, surgiu a necessidade de utilizar um aparato capaz de evitar a destilação do cloreto de acetila (**174**) juntamente com o isocianato de metila (**173**). Para contornar este problema, o mesmo sistema usado na preparação da dimetilamina (**159**) foi aplicado para a

realização desta reação, então o rendimento passou de 15% para 60%, **figura 10** (p. 41).

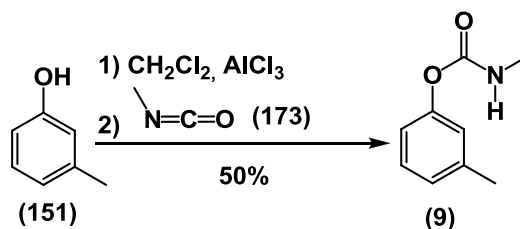
4.1.11. Síntese do *N*-Metil-*m*-toluilcarbamato (*Metolcarbe*) (**9**)

Com o isocianato de metila (**173**) preparado, foi possível testar a síntese do *N*-metilcarbamato usando um composto fenólico, o *m*-cresol (**151**). Na primeira tentativa de obtenção do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) utilizando isocianato de metila (**173**) adotou-se o NaH para desprotonar o *m*-cresol (**151**) e tetrahidrofurano (THF) a 40 °C como solvente. Neste experimento, provavelmente houve formação do carbamato (**9**), fato observado por cromatografia gasosa, **esquema 62**.



Esquema 62. Síntese do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) utilizando isocianato de metila (**173**), THF e NaH.

A reação de obtenção do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) também foi realizada utilizando diclorometano (CH₂Cl₂) como solvente, na ausência de base, e em presença de um ácido de Lewis, o AlCl₃. O isocianato de metila (**173**) foi inicialmente adicionado a uma solução de *m*-cresol (**151**) e AlCl₃ em CH₂Cl₂. O *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) foi preparado com 75% e 50% de rendimento, respectivamente, via CG e após purificação por cromatografia em sílica gel, **esquema 63**.



Esquema 63. Preparação do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) utilizando isocianato de metila (**173**) em CH₂Cl₂.

No espectro de RMN ^1H obtido após purificação da mistura reacional foi possível observar sinais com deslocamentos químicos em: δ 2,36 ppm, δ 2,02 - 2,88 ppm, δ 4.64 - 5,05 ppm e δ 6,88 – 7,32 ppm na proporção de 3 : 3 : 1 : 4. Estes sinais são referentes, respectivamente, aos hidrogênios benzílicos, aos hidrogênios da metila do carbamato, ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e aos hidrogênios do anel aromático, **figura 13**.

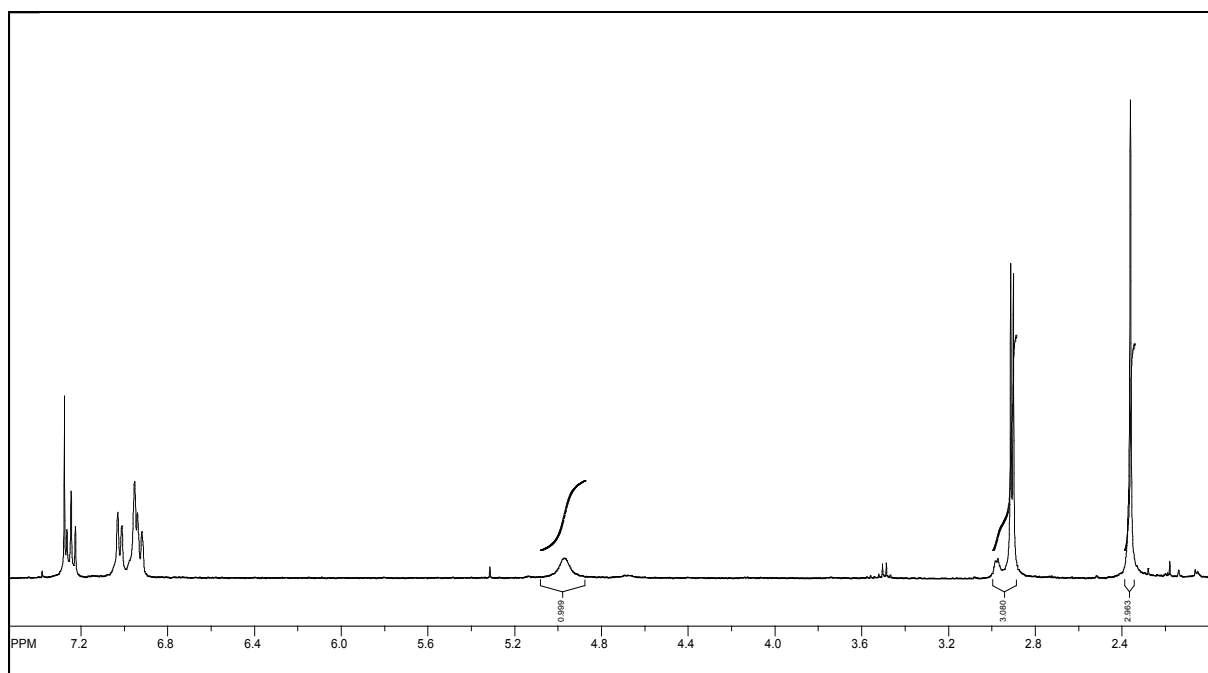
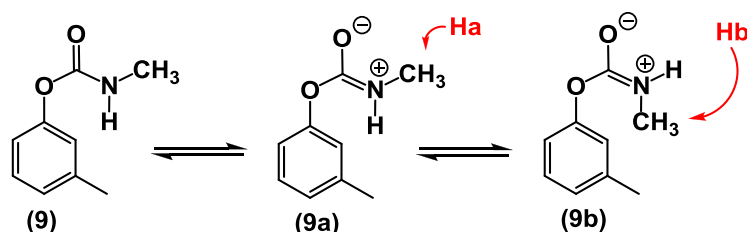


Figura 13. RMN ^1H do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**).

Neste espectro de RMN ^1H os sinais relativos aos hidrogênios próximos ao nitrogênio merecem uma análise mais detalhada, visto que, pode ocorrer o acoplamento do ^{14}N com outros núcleos. Sendo o ^{14}N um núcleo de spin I igual a 1 onde, de acordo com a fórmula $2I + 1$, o hidrogênio ligado diretamente a este núcleo aparece como um conjunto de três picos de igual intensidade. Contudo o sinal referente ao NH na molécula (**9**) aparece como um pico largo, este fenômeno é resultado da lenta velocidade de troca do hidrogênio ligado ao nitrogênio, devido à relaxação moderadamente eficiente induzida pelo momento elétrico de quadrupolo do núcleo de nitrogênio e ao conseqüente aumento da meia-vida dos estados de spin deste núcleo. O hidrogênio sofre, assim, o efeito dos três estados de spin do

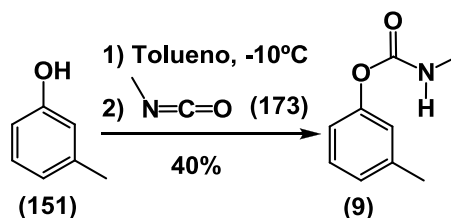
núcleo de nitrogênio, que estão mudando a uma velocidade moderada, e responde produzindo um pico largo (A - SILVERSTEIN R. M. *et al.*, 2005).

Outra particularidade deste espectro de RMN ¹H estar no sinal referente aos hidrogênios da metila do carbamato que são equivalentes e se apresentam como dois dupletos de intensidade diferentes. A presença do duplete é decorrente do acoplamento H-N-C-H através das ligações C-H, C-N e N-H. O par de duplete observado é consequência da baixa velocidade de rotação da ligação C-N provocada pela contribuição das formas canônicas (9a) e (9b), desta forma, o deslocamento químico dos hidrogênios **a** e **b** nas formas canônicas (9a) e (9b) são diferentes, **esquema 64** (A - SILVERSTEIN R. M. *et al.*, 2005).



Esquema 64. Formas canônicas do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (9).

Em outro experimento, o *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (9) foi obtido quando 2 equivalentes de isocianato de metila (173) foi adicionado a uma solução de tolueno e *m*-cresol (151) a -10 °C. Em seguida, a temperatura da solução foi elevada lentamente até atingir a temperatura ambiente, onde permaneceu por 12 horas. Neste processo, o carbamato (9) foi obtido com 40% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, **esquema 65**.

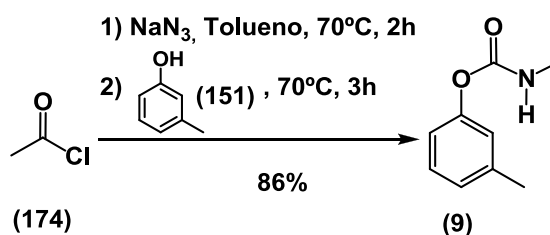


Esquema 65. Preparação do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (9) utilizando isocianato de metila (173) em tolueno.

O grande inconveniente da síntese do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (9) estar na preparação e manipulação da matéria-prima, o isocianato de metila (173). A síntese deste composto (9) apresenta baixo rendimento (60%) e, além disto, existe uma grande dificuldade em manipular este isocianato, já que seu ponto de ebulição é de

7 °C e a substância é um irritante acentuado das vias aéreas, pele e mucosas. Diante destas dificuldades, surgiu a necessidade de evitar ao máximo a manipulação do isocianato de metila (**173**). Uma alternativa atraente encontrada nesta ocasião foi a preparação deste isocianato *in situ*, ou seja, juntamente com a etapa de carbamatação. O sucesso neste processo elevaria o rendimento da reação e evitaria a manipulação deste agente nocivo.

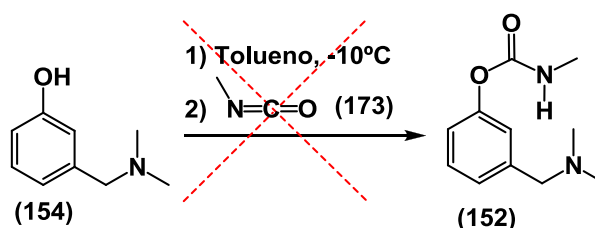
O *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) foi preparado utilizando a metodologia citada anteriormente. Neste experimento, o cloreto de acetila (**174**) foi adicionado a uma solução de NaN₃ em tolueno e, em seguida, a solução foi aquecida a 70 °C e mantida nesta temperatura por 2 horas. Passado este período, o *m*-cresol (**151**) foi introduzido na solução, a qual permaneceu por mais 3 horas a 70 °C. O *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) foi obtido, após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel seguida de cristalização, com 86% de rendimento, **esquema 66**.



Esquema 66. Síntese do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (**9**) após preparação *in situ* do isocianato de metila (**173**).

4.1.12. Tentativa de Síntese do *m*-Dimetilaminometil fenil *N*-metilcarbamato (**152**)

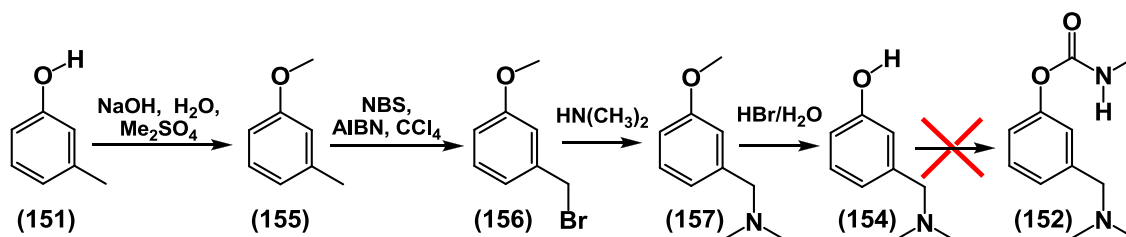
As condições reacionais para obtenção de carbamatos foram determinadas, com isso, dando continuidade à rota sintética proposta para a síntese do aminocarbamato (**152**), a próxima etapa a ser realizada seria a carbamatação do aminofenol (**154**), **esquema 44** (p. 36). O *m*-dimetilaminometil fenol (**154**) foi adicionado à mistura reacional contendo o isocianato de metila (**173**) que havia sido previamente gerado *in situ*. A reação foi então aquecida a 70 °C e mantida por 3 horas. Após elaboração, foi observada uma mistura complexa de produtos. Este resultado provavelmente foi consequência da presença de dois sítios nucleofílicos na molécula de partida (**154**): a hidroxila e a amina, **esquema 67**.



Esquema 67. Tentativa de síntese do *m*-dimetilaminometil fenil *N*-metilcarbamato (**152**) a partir do *m*-dimetilaminometil fenol (**154**).

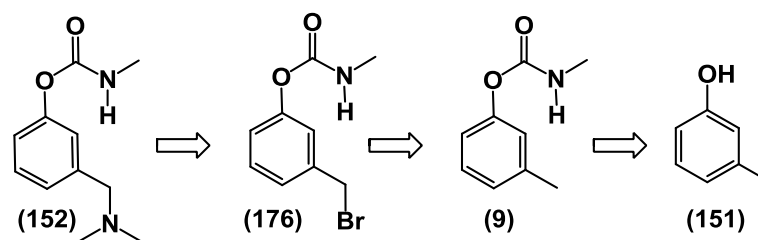
4.1.13. Modificação na Rota Sintética Proposta

Após testar as cinco etapas da rota sintética proposta para obtenção do aminocarbamato (**152**) a partir do *m*-cresol (**151**), foi verificado que a última etapa, a carbamatação, não foi bem sucedida, **esquema 68**.



Esquema 68. Reações realizadas para a preparação do *m*-dimetilaminometil fenil *N*-metilcarbamato (**152**) seguindo a segunda rota sintética proposta.

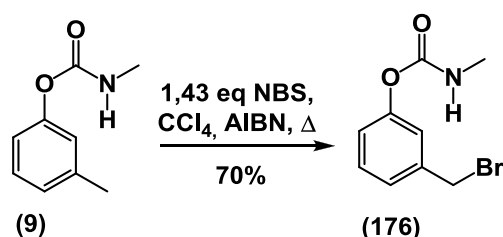
Desta maneira, com o intuito de transpor este contratempo, foi proposta uma alteração na sequência de reações da rota sintética para a preparação do amino *N*-metilcarbamato (**152**) derivado do *m*-cresol (**151**). Nesta terceira metodologia, a primeira etapa reacional passou a ser a carbamatação do *m*-cresol (**151**), processo que inclusive, protege a hidroxila fenólica para as etapas posteriores. Em seguida, a posição benzílica do carbamato (**9**) será ativada através de uma bromação (ANZOLONE *et al.*, 1985; GILBERT *et al.*, 1985; DUBEY *et al.*, 1986; TASHIRO *et al.*, 1985). A síntese será finalizada com a aminação do bromocomposto (**176**) através de uma substituição nucleofílica com dimetilamina (**159**) (SMITH M. B. e MARCH J., 2001), **esquema 69**.



Esquema 69. Terceira proposta retrossintética para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (152) derivado do *m*-cresol (151).

4.1.14. Síntese do *m*-bromometil fenil *N*-metilcarbamato (176)

A terceira série de reações proposta para a preparação do *m*-dimetilaminometil fenil *N*-metilcarbamato (152) foi iniciada pela síntese do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (9), etapa já determinada, **esquema 66** (p. 55). Em seguida, a halogenação do *N*-metil-*m*-toluilcarbamato (9) ocorreu por mecanismo radicalar, onde o NBS e o AIBN foram utilizados, respectivamente, como fonte de bromo e iniciador de radical livre. O solvente empregado neste experimento foi o CCl_4 sob refluxo (77°C). Ao término da reação, foi observado o consumo de NBS e o surgimento do NHS em suspensão. O sólido foi então filtrado da mistura reacional e o solvente evaporado. O bromocarbamato (176) foi obtido com 70% de rendimento após purificação via cristalização em uma mistura de acetato de etila e hexano (1:3), **esquema 70**.

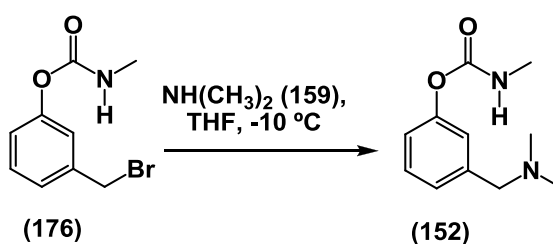


Esquema 70. Síntese do bromocarbamato (176) do *m*-cresol (151).

4.1.15. Síntese do *m*-Dimetilaminometil fenil *N*-metilcarbamato (152)

Dando sequência à terceira rota proposta, **esquema 69**, o bromocarbamato (176) obtido na etapa anterior foi aminado através de uma reação de substituição

nucleofílica. O nucleófilo utilizado foi a dimetilamina (**159**), a qual foi previamente sintetizada através da hidrólise da *N, N*-dimetilformamida (**160**), **esquema 50** (p. 41). A dimetilamina (**159**) foi adicionada a uma solução do bromocarbamato (**176**) em THF à -10 °C, sendo a reação mantida nesta temperatura e sob agitação por 8 horas. Ao final da reação, a amina (**159**) remanescente e o solvente foram evaporados sob pressão reduzida e à temperatura ambiente. Uma alíquota da mistura reacional foi submetida à análise de RMN ¹H, que indicou que o produto almejado, o *N*-metilcarbamato (**152**), foi sintetizado, **figura 14, esquema 71**.



Esquema 71. Síntese do aminocarbamato (**152**).

Ao analisar o espectro de RMN ¹H obtido da mistura reacional bruta, **esquema 71**, foi possível observar sinais que indicam a presença do amino *N*-metilcarbamato (**152**). O espectro apresentou quatro sinais com deslocamentos químicos de δ 2,31 ppm, δ 2,92 ppm, δ 3,55 ppm e δ 7,98 ppm, nas proporções de 6 : 3 : 2 : 1, que correspondem respectivamente aos hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio, da metila do carbamato, do carbono benzílico e do hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio do grupo carbamato, **figura 14**.

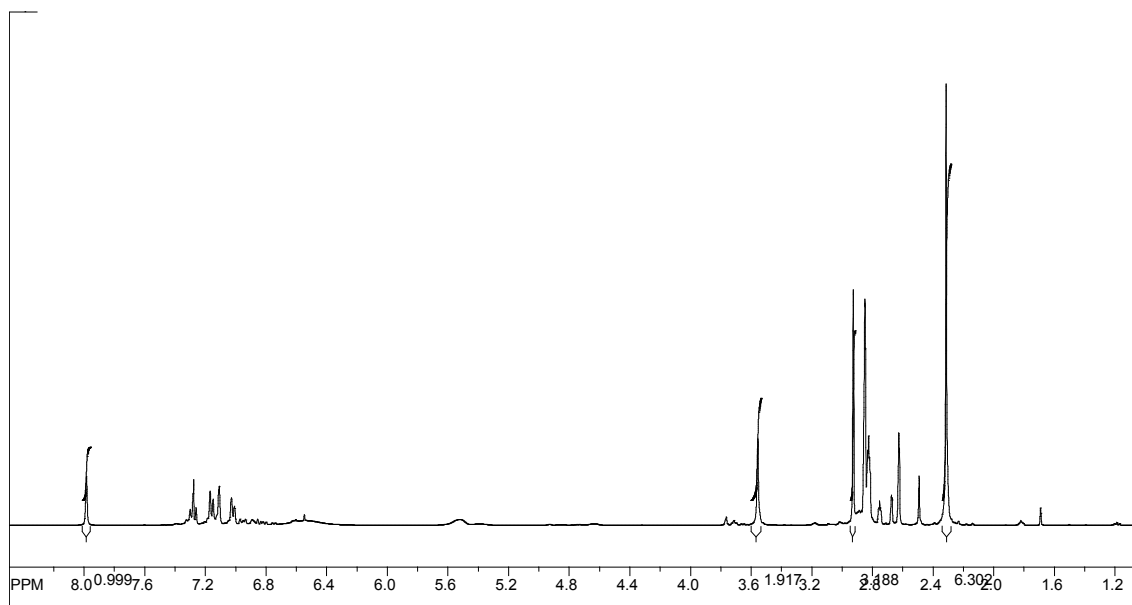
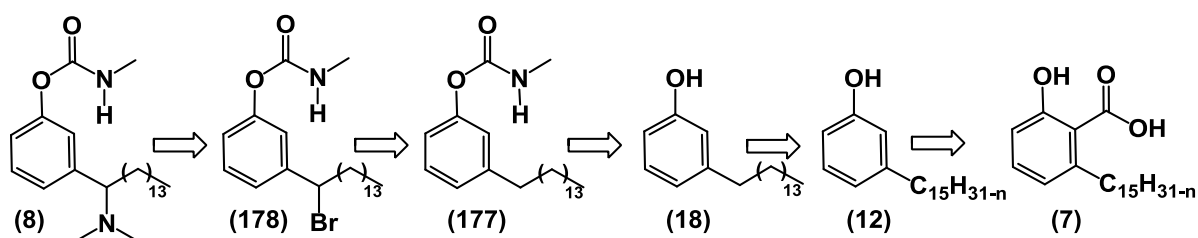


Figura 14. RMN ^1H do produto bruto da reação de preparação do *m*-dimetilaminometil fenil *N*-metilcarbamato (**152**).

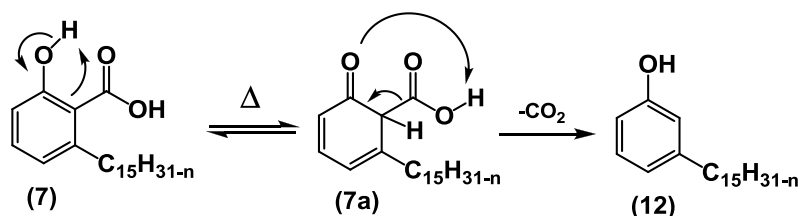
O sucesso obtido na preparação do amino *N*-metilcarbamato (**152**), a partir do *m*-cresol (**151**), seguindo a terceira rota sintética proposta, **esquema 69** (p. 57), torna esta sequência de reações promissora para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**8**) derivado do LCC. Dentro deste contexto, a nova rota sintética para a preparação do amino *N*-metilcarbamato (**8**) será iniciada pela descarboxilação do ácido anacárdico (**7**). A mistura de fenóis insaturados (**12**) obtida será então hidrogenada para produzir apenas um fenol saturado, o cardanol hidrogenado (**18**). A etapa seguinte trata-se da carbamatação do cardanol hidrogenado (**18**) para obtenção do carbamato (**177**) derivado do LCC. Esta molécula terá a posição benzílica de sua cadeia lateral ativada através de uma bromação. O produto final, o amino *N*-metilcarbamato (**8**) será então preparado através de uma substituição nucleofílica do produto bromado (**178**) utilizando dimetilamina (**159**), **esquema 72**.



Esquema 72. Nova proposta retrosintética para a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**8**) usando como matéria-prima os ácidos anacárdicos (**7**).

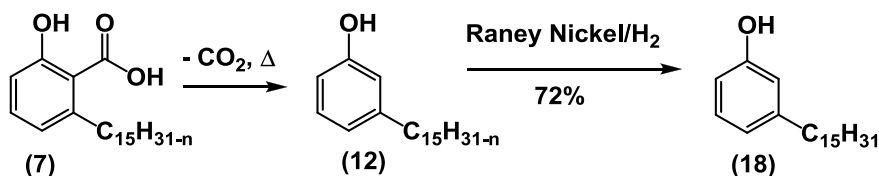
4.1.16. Síntese do Cardanol Hidrogenado (18)

A preparação da mistura de fenóis insaturados (12) a partir dos ácidos anacárdicos (7) foi realizada através do aquecimento (280°C), seguido de destilação à pressão reduzida (0,1 mmHg), do LCC natural. A descarboxilação dos ácidos anacárdicos (7) é favorecida pela presença do grupo hidroxila *orto* à função ácido carboxílico. Nesta reação inicialmente os ácidos anacárdicos (7) sofrem tautomerização para seus isômeros (7a) e em seguida ocorre a descarboxilação, onde a hidroxila da função ácido doa o próton para a cetona de acordo com o esquema 73.



Esquema 73. Reação de descarboxilação dos ácidos anacárdicos (7).

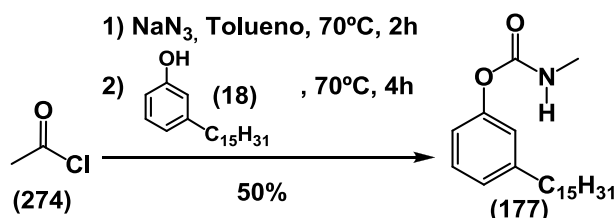
A etapa de hidrogenação dos cardanóis (12) foi realizada em solução etanólica, utilizando Nickel Raney ativado como catalisador, e em atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente até que não fosse mais observado o consumo de gás hidrogênio. A reação levou à transformação da mistura de fenóis *meta*-alquila substituídos em um único produto, o cardanol hidrogenado (18). As etapas de descarboxilação e hidrogenação apresentaram rendimento global de 72% após a destilação do último produto, esquema 74.



Esquema 74. Preparação do cardanol hidrogenado (18) a partir dos ácidos anacárdicos (7).

4.1.17. Síntese do *N*-Metil-hidrocardanilcarbamato (177)

Com o cardanol hidrogenado (18) preparado, a etapa seguinte foi a introdução do grupo *N*-metilcarbamato no lipídeo fenólico. A síntese do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177) foi iniciada pela preparação do isocianato de metila (173) *in situ*, a partir de cloreto de acetila (174) e NaN_3 em tolueno. Esta mistura permaneceu sob agitação a 70 °C por 2 horas e, em seguida, foi adicionado à solução o cardanol hidrogenado (18), a mistura foi mantida a 70 °C por mais 4 horas. O *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177) foi produzido com 50% de rendimento após purificação via cristalização, **esquema 75**.



Esquema 75. Síntese do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177) após preparação *in situ* do isocianato de metila (173).

No espectro de RMN ^1H do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177) foi possível observar um duplete ($J = 4,92$ Hz) com deslocamento químico em δ 2,88 ppm, sinal característico de *N*-metilcarbamatos. Este duplete é originado do acoplamento químico dos hidrogênios metílicos com o hidrogênio ligado ao nitrogênio. O sinal largo em δ 2,95 ppm também é correspondente aos hidrogênios metílicos, em razão da baixa velocidade de rotação da ligação C-N, contribuição das formas canônicas da molécula (177a) e (177b). O sinal do hidrogênio diretamente ligado ao nitrogênio se apresenta como uma banda larga com deslocamento químico em δ 5,09 ppm, em razão do acoplamento deste hidrogênio com o núcleo de nitrogênio, que tem número de spin I igual a 1, **figura 15**.

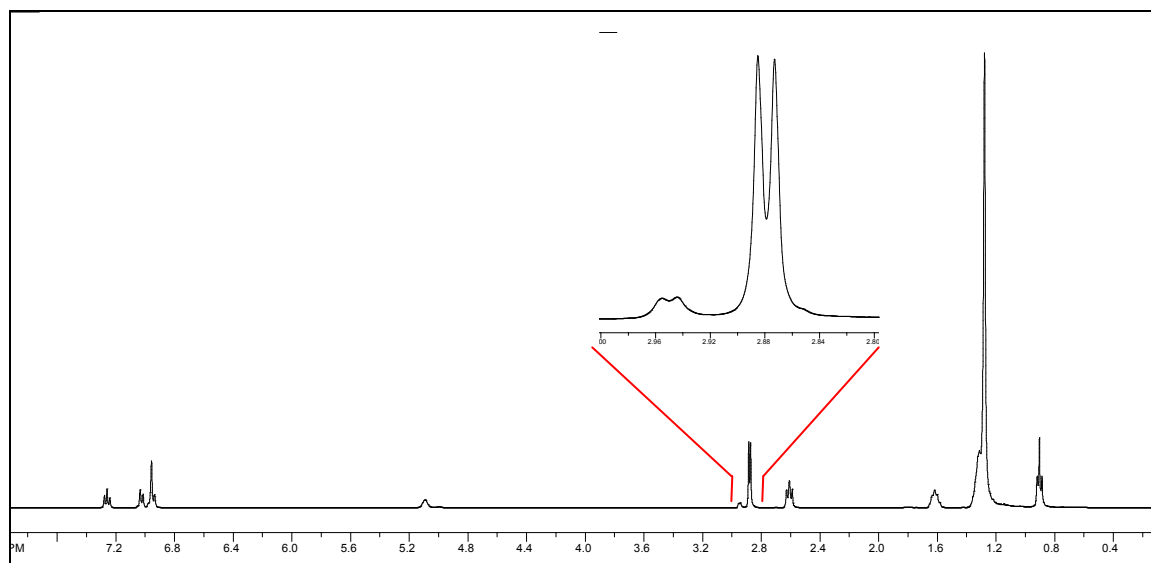
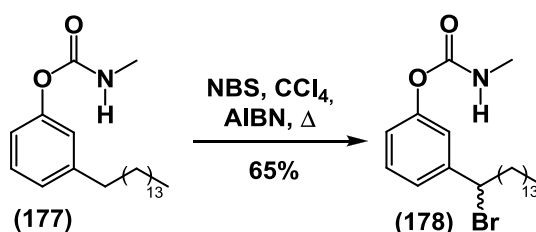


Figura 15. RMN ^1H do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**).

4.1.18. Síntese do 1'-Bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**)

Seguindo a rota sintética proposta para a preparação do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), esquema 72 (p. 60), a próxima etapa consistiu na halogenação da posição benzílica da cadeia lateral do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**). A bromação do carbamato (**177**) ocorreu via reação de radical livre, utilizando AIBN como iniciador e NBS como fonte de bromo. A reação aconteceu sob refluxo de CCl_4 ($77\text{ }^\circ\text{C}$), sendo a mistura racêmica do bromo carbamato (**178**) obtida com 65% de rendimento após purificação por cristalização, esquema 76.



Esquema 76. Síntese do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**).

A identificação do bromo carbamato (**178**) foi realizada através da análise do espectro de RMN ^1H do produto purificado. Os hidrogênios localizados na posição 2 da cadeia alquílica do *N*-metilcarbamato (**177**) dão origem a apenas um sinal em δ 1,60 ppm, visto que estes hidrogênios possuem relação enantiomérica, figura 15.

Os sinais referentes aos mesmos prótons no bromo carbamato (**178**), Ha e Hb, possuem deslocamentos químicos em δ 2,12 e δ 2,24 ppm, respectivamente, já que a introdução do halogênio na posição benzílica promoveu a formação de um centro quiral, e assim, a relação entre Ha e Hb passou a ser diastereoisomérica. O duplo duplete ($J = 6,74$ Hz) encontrado em δ 4,92 ppm é referente ao hidrogênio benzílico, e resulta do acoplamento deste com os vizinhos Ha e Hb, **figura 16**.

Ao analisar e comparar os deslocamentos químicos dos hidrogênios benzílicos, Ha e Hb do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) (benzílico δ 2,60 ppm e Ha = Hb = δ 1,60 ppm) e do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) (benzílico = δ 4,92 ppm, Ha = δ 2,12 ppm e Hb = δ 2,24 ppm) é possível verificar que os sinais referentes a estes núcleos estão em campo mais baixo no bromocarbamato (**178**). Esta mudança no deslocamento químico do sinal para campo mais baixo é resultado da propriedade eletroretiradora do bromo que provoca desblindagem nestes núcleos de hidrogênio, **figura 16**.

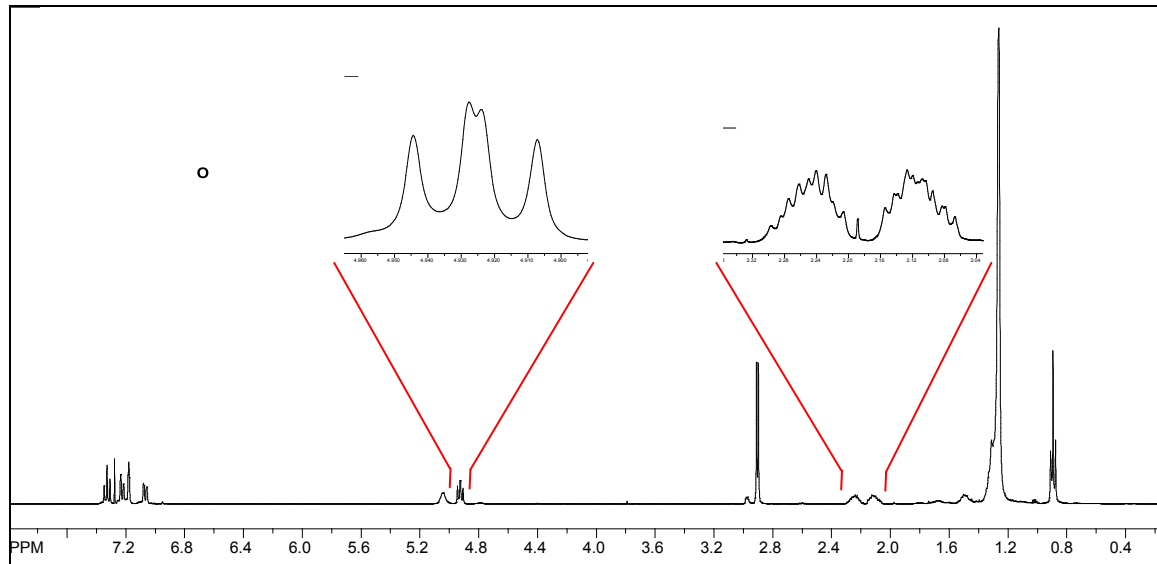
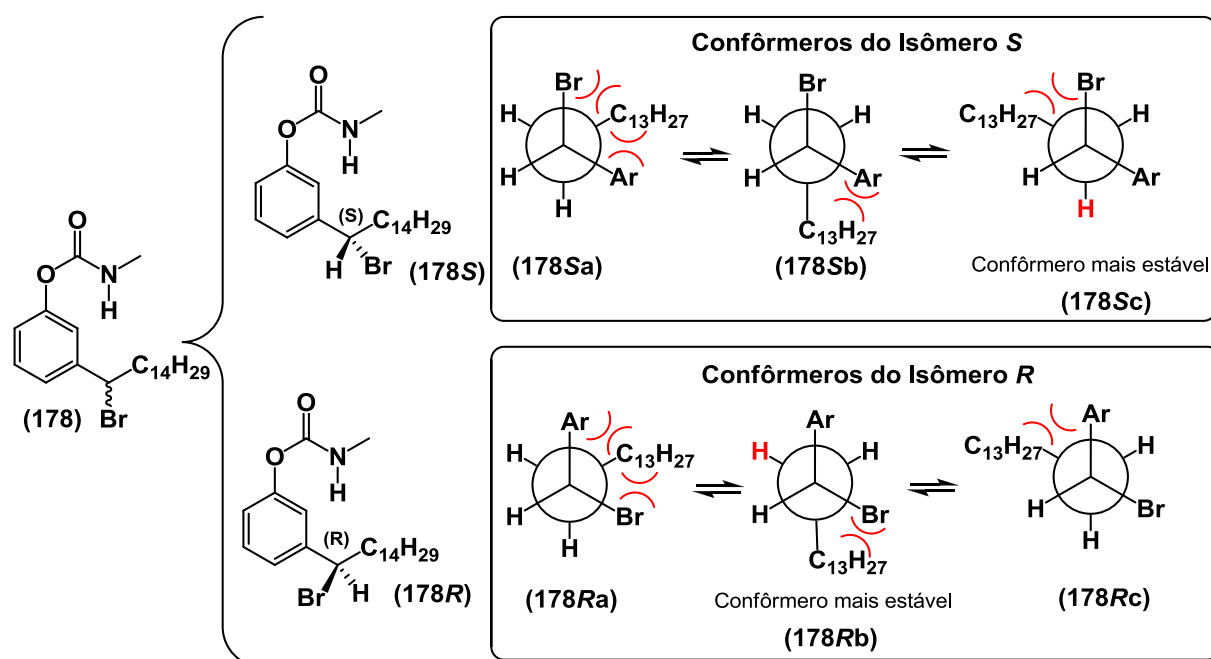


Figura 16. RMN ^1H do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**).

4.1.19. Síntese do 1'-Dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (8)

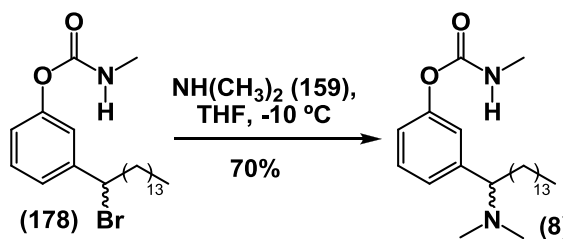
Após preparar e identificar o bromo carbamato (178) a próxima etapa, de acordo com o **esquema 72** (p. 60), é a obtenção do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (8) através de uma reação de substituição nucleofílica utilizando dimetilamina (159). O mecanismo desta reação provavelmente envolve a formação inicial do carbocátion secundário e em seguida este reage com o nucleófilo, a dimetilamina (159), então é uma substituição nucleofílica unimolecular (SN1). A reação que concorre com a substituição é a eliminação e para que esta última ocorra é necessário que o hidrogênio β e o halogênio estejam em posição antiperiplanar.

A síntese do bromo carbamato (178) levou a formação de uma mistura racêmica, então estão presentes tanto o isômero *R* (178*R*) quanto o *S* (178*S*), **esquema 76**. Ao observar os confôrmeros dos isômeros (178*R*) e (178*S*) é possível perceber que as formas mais estáveis destes, o (178*Rb*) e o (178*Sc*), apresentam hidrogênios β na posição antiperiplanar em relação ao bromo. Com esta análise torna-se evidente que tanto o isômero *R* (178*R*) quanto o *S* (178*S*) são susceptíveis a sofrer β-eliminação, **esquema 77**.



Esquema 77. Isômeros do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (178) e seus confôrmeros (178*Ra*), (178*Rb*), (178*Rc*), (178*Sa*), (178*Sb*) e (178*Sc*).

Visto a possibilidade de ocorrer reação de eliminação, durante a substituição nucleofílica do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) utilizando dimetilamina (**159**), as condições reacionais escolhidas teve como intuito favorecer a substituição e evitar a desidroalogenação. Então, a reação foi conduzida a baixa temperatura em THF, um solvente polar aprótico. Neste experimento, a amina (**159**) previamente sintetizada foi adicionada a uma solução do bromo composto (**178**) em THF à -10 °C. A mistura reacional permaneceu nesta temperatura e sob agitação por 24 horas. Em seguida, a amina remanescente e o solvente foram evaporados, à baixa pressão e sob temperatura ambiente, e o amino *N*-metilcarbamato (**8**) foi obtido com 70% de rendimento após purificação por cromatografia em sílica gel, **esquema 78**.



Esquema 78. Síntese do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**).

O amino *N*-metilcarbamato (**8**) foi identificado por RMN ¹H, o duplo duplete ($J = 4,85$ Hz) em δ 3,18 ppm e o simpleto em δ 2,18 ppm correspondem, respectivamente, ao hidrogênio benzílico e aos metílicos da amina, numa relação de 1:6, mostrando assim que a reação de substituição foi bem sucedida. O sinal do hidrogênio benzílico se apresenta como um duplo duplete em razão do acoplamento deste com os hidrogênios Ha e Hb, que possuem relação diastereoisoméricas. Outro fato que merece menção neste espectro de RMN ¹H se refere aos deslocamentos químicos dos sinais dos hidrogênios benzílico, Ha e Hb (benzílico = δ 3,18 ppm, Ha = δ 1,86 ppm e Hb = δ 1,72 ppm) que agora estão em campo mais alto se comparado com o espectro do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) (benzílico = δ 4,92 ppm, Ha = δ 2,12 ppm e Hb = δ 2,24 ppm). A mudança no deslocamento químico dos sinais destes núcleos é resultado da influência do grupo dimetilamino, que provoca uma desblindagem menos efetiva que a do átomo de bromo, **figura 17**.

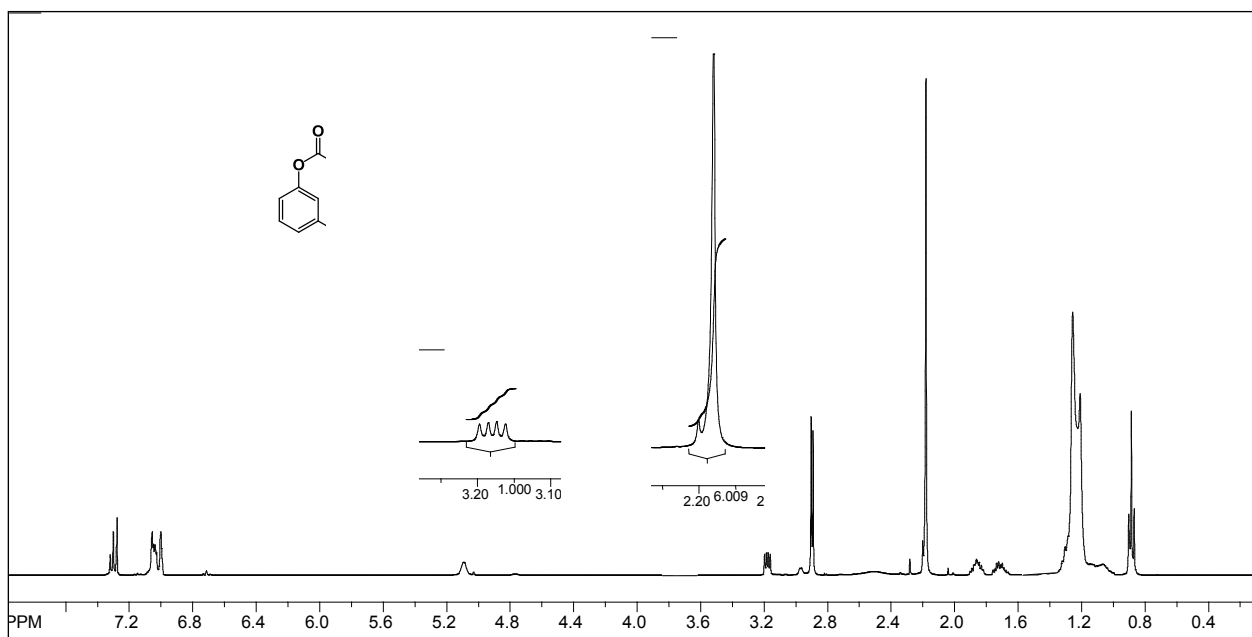


Figura 17. RMN ^1H do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**).

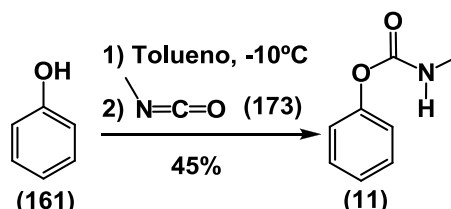
4.1.20. Síntese do metil *N*-fenilcarbamato (**11**), metil *N*- α -naftilcarbamato (**2**) e metil *N*- β -naftilcarbamato (**10**)

Após a síntese do amino *N*-metilcarbamato (**8**) derivado do LCC outros *N*-metilcarbamatos foram preparados. A síntese destes últimos carbamatos teve como objetivo a sua utilização como referência para comparar as atividades anticolinesterásicas e moluscícidas destas moléculas com as das substâncias inéditas, derivadas do LCC, que foram preparadas neste trabalho.

Os carbamatos escolhidos para serem sintetizados foram o *N*-metil- α -naftilcarbamato (carbaril) (**2**) e o *N*-metil-*m*-toluylcarbamato (metolcarbe) (**9**), ambos pesticidas comerciais, bem como seus respectivos análogos, o *N*-metil- α -naftilcarbamato (**10**) e o *N*-metil-fenilcarbamato (**11**). A síntese do metolcarbe (**9**) já foi relatada anteriormente neste trabalho, também sendo realizada utilizando o isocianato de metila (**173**) gerado *in situ*, esquema 66 (p. 55).

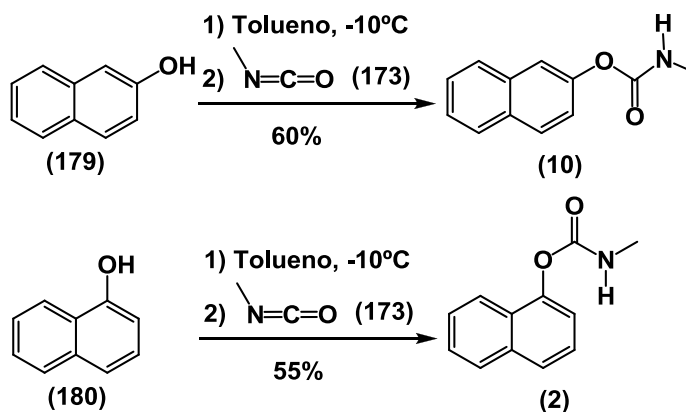
Os carbamatos (**11**), (**10**) e (**2**) foram preparados utilizando duas metodologias distintas. Na primeira delas, dois equivalentes de isocianato de metila (**173**) purificado foram adicionados a uma solução de tolueno e fenol (**161**) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$.

Em seguida, a temperatura foi elevada lentamente até atingir a temperatura ambiente, onde permaneceu por 12 horas. Neste processo, o *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) foi obtido com 45% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, **esquema 79**.



Esquema 79. Preparação do *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) utilizando isocianato de metila (**173**) purificado.

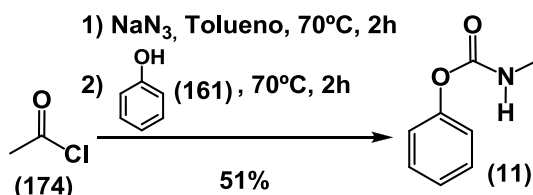
Utilizando a mesma metodologia, o *N*-metil- β -naftilcarbamato (**10**) e o *N*-metil- α -naftilcarbamato (**2**) foram preparados a partir do β -naftol (**179**) e do α -naftol (**180**), respectivamente, sendo que as reações nestes casos apresentaram rendimentos de 60% e 55% após purificação através de cristalização, **esquema 80**.



Esquema 80. Preparação do *N*-metil- β -naftilcarbamato (**10**) e do *N*-metil- α -naftilcarbamato (**2**) utilizando isocianato de metila (**173**) purificado.

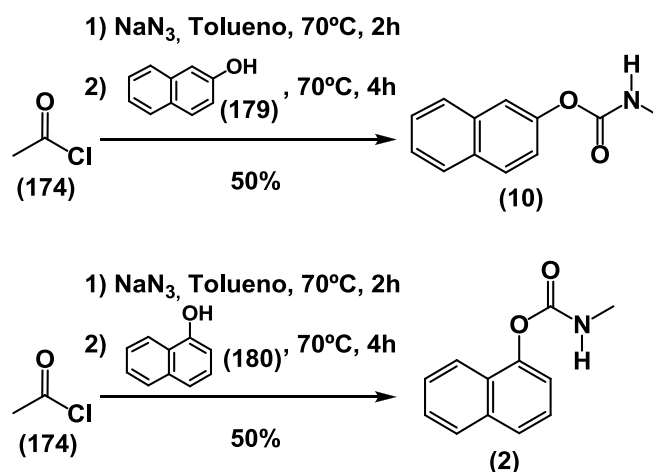
Na segunda metodologia empregada para obtenção dos carbamatos (**11**), (**10**) e (**2**), o isocianato de metila foi gerado *in situ*. Inicialmente, o cloreto de acetila (**174**) foi adicionado a uma mistura de azida de sódio em tolueno e, em seguida, o sistema foi aquecido a 70 °C, permanecendo nesta condição por 2 horas. O fenol (**161**) foi então adicionado à mistura reacional, a qual foi mantida a 70 °C por mais 2 horas para obtenção do *N*-metil-fenilcarbamato (**11**). A reação apresentou um

rendimento de 51% após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, **esquema 81**.



Esquema 81. Preparação do *N*-metil-fenilcarbamato (11) utilizando isocianato de metila (173) gerado *in situ*.

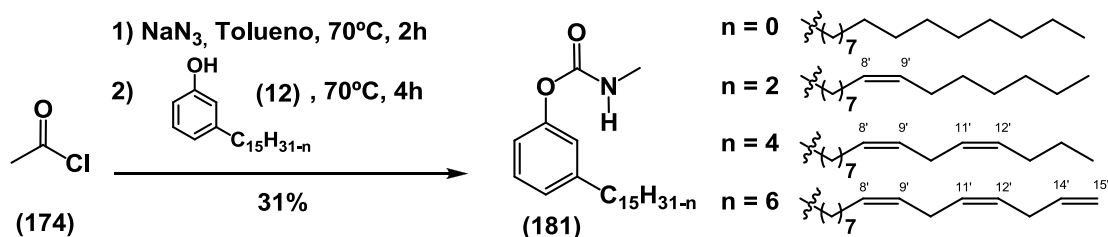
A síntese do *N*-metil- β -naftilcarbamato (10) e do *N*-metil- α -naftilcarbamato (2) foi realizada empregando a mesma metodologia. Neste caso, ambas as reações apresentaram 50% de rendimento após purificação dos compostos por cromatografia em sílica gel, seguida de cristalização em hexano. Contudo, as misturas reacionais contendo o β -naftol (179) e o α -naftol (180) permaneceram a 70°C por 4 horas, contadas a partir da adição dos respectivos naftóis à solução contendo o isocianato de metila, **esquema 82**.



Esquema 82. Preparação do *N*-metil- β -naftilcarbamato (10) e do *N*-metil- α -naftilcarbamato (2) utilizando isocianato de metila (173) gerado *in situ*.

4.1.21. Síntese da mistura de *N*-metil-cardanilcarbamatos (181)

Visto que o *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177), **esquema 75** (p.61), havia sido preparado, surgiu a necessidade de sintetizar os *N*-metil-cardanilcarbamatos (181), a mistura de seus análogos saturados e insaturados, para que a bioatividade destes carbamatos pudessem ser comparadas. A preparação dos *N*-metil-cardanilcarbamato (181) a partir dos cardanóis (12) foi iniciada pela preparação *in situ* do isocianato de metila (173) empregando cloreto de acetila (174) e NaN_3 em tolueno, a reação permaneceu a 70 °C por 2 horas. Passado este período, a mistura de cardanóis (12) foi adicionada à solução, a reação permaneceu por mais 4 horas a 70 °C. Ao término, a mistura de *N*-metil-cardanilcarbamatos (181) foi obtida com 31% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, **esquema 83**.



Esquema 83. Preparação dos *N*-metil-cardanilcarbamatos (181) após geração *in situ* do isocianato de metila (173).

4.1.22. Ensaios Anticolinesterásicos

A acetilcolinesterase (AChE) é a enzima responsável por acelerar a hidrólise da acetilcolina (ACh) (182), molécula responsável por transmitir o impulso nervoso de um neurônio a outro na fenda sináptica colinérgica. A ACh (182) é uma molécula simples, que possui um grupo éster e uma amina quaternária. Ela é sintetizada nos neurônios pré-sinápticos a partir de colina e coenzima A, sob catálise da colina acetiltransferase, **esquema 84**. Após sua formação, ela é armazenada em vesículas, onde fica depositada até que haja um estímulo que resulte em sua liberação na fenda sináptica. A partir deste ponto, a ACh (182) liga-se ao receptor pós-sináptico propagando o impulso. Após transmitir a mensagem, a molécula de ACh (182)

desliga-se do receptor pós-sináptico e volta à fenda sináptica, onde sofre hidrólise catalisada pela AChE. A degradação enzimática da ACh (**182**) pela AChE dá origem ao ácido acético (**183**) e colina (**184**), **esquema 84** (SILVA P., 2002) (WILLIAMS D. A. *et al.*, 2002).



Esquema 84 – Síntese e hidrólise da ACh (**182**).

Algumas moléculas, os inibidores da acetilcolinesterase (IACHE), são capazes de bloquear a ação da AChE, retardando a degradação da ACh (**182**) na fenda sináptica. Assim, com a hidrólise inibida, uma mesma molécula de ACh (**182**) será capaz de estimular mais de um receptor, intensificando desta forma a transmissão colinérgica. Os IACHE(s) têm importância principalmente como fármacos ou pesticidas.

Em situações clínicas em que ocorre uma diminuição da ACh (**182**) no sistema nervoso, o uso de um IACHE é terapeuticamente indicado, já que esta medida proporciona um aumento do tempo de meia-vida da ACh (**182**) e por fim, minimiza o déficit colinérgico (RANG *et al.*, 2003). Os anticolinesterásicos são terapeuticamente utilizados no tratamento farmacológico de algumas patologias, tais como: *miastenia gravis* (aumentando a força muscular), glaucoma (reduzindo a pressão ocular) e na reversão de sintomas da Doença de Alzheimer (A - PATRICK, G. L., 1995).

Os IACHE(s) são usados na agricultura principalmente para combater insetos e outros artrópodes, sendo que sua ação praguicida baseia-se na superestimulação do sistema colinérgico do inseto. Os organofosforados foram os primeiros inseticidas anticolinesterásicos utilizados, sendo o tetraetilpirofosfato (TEPP) (**185**) sintetizado por Clermont em 1854 o primeiro representante. Mas foi Schrader, em 1952, que após sintetizar mais de 2.000 compostos desta classe, visando desenvolver agentes químicos bélicos, quem definiu as exigências estruturais para a atividade inibitória da AChE. Dentre as primeiras substâncias desenvolvidas pode-se destacar o paration (**186**), um inseticida anticolinesterásico amplamente utilizado, o sarin (**187**), o soman

(188) e o tabun (189), que por serem extremamente tóxicos, já foram inclusive utilizados como armas químicas, **figura 18** (HARDMAN J. G. e LIMBIRD L. E., 2005).

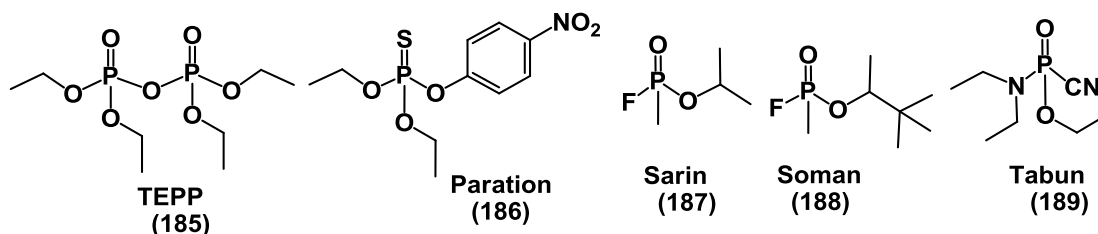


Figura 18 – Estrutura molecular do tetraetilpirofosfato (TEPP) (185), paration (186), sarin (187), soman (188) e tabun (189).

Os inseticidas carbamatos também são IChE(s) que possuem em comum a estrutura fundamental de ésteres do ácido *N*-metilcarbâmico (190). Os principais compostos desta classe de defensivos organossintéticos são: carbaril (2) (p. 1), isolan (5) (p. 2), pirolan (191), carbofuran (192) e metolcarbe (9) (p. 55), **figura 19**.

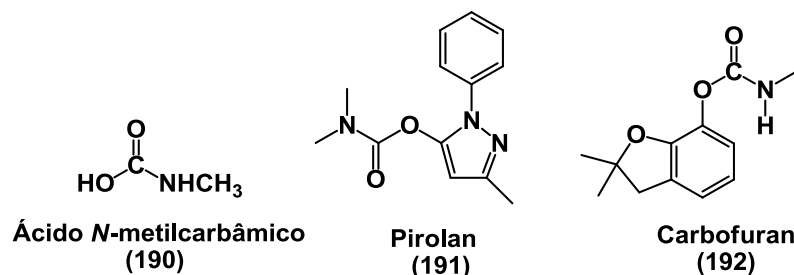


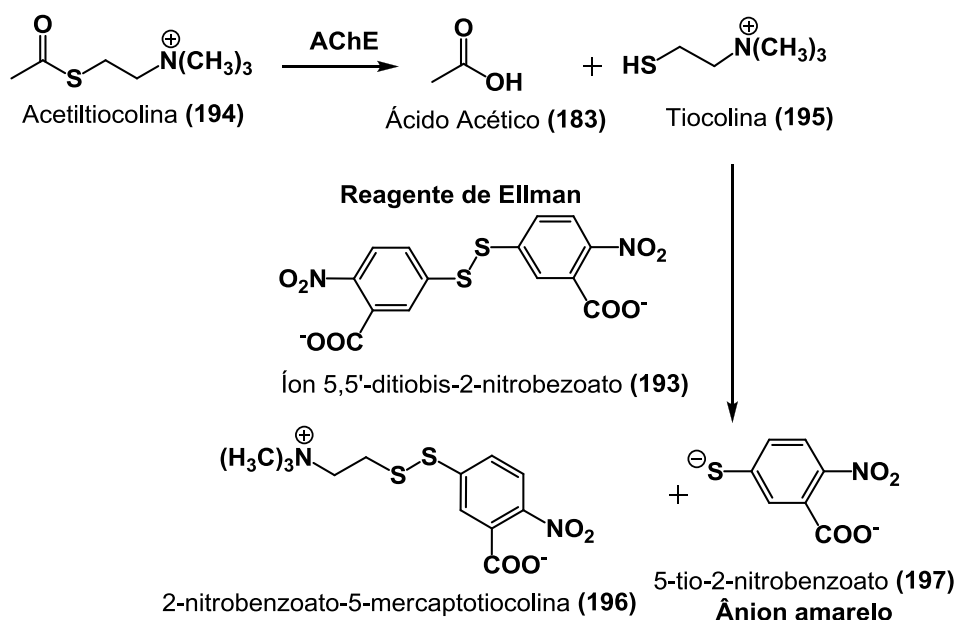
Figura 19 – Estrutura molecular do ácido *N*-metilcarbâmico (190), pirolan (191), carbofuran (192).

Avaliar a habilidade de uma molécula, de origem natural ou sintética, em inibir a AChE é de grande interesse para a comunidade científica atualmente, já que o uso de um IChE mostra-se útil tanto na área da farmacologia como também na agricultura. A capacidade que determinada molécula tem de inibir a AChE pode ser verificada através da atividade enzimática de uma solução onde estão presentes a AChE e a molécula que está sendo estudada. A atividade enzimática da AChE é experimentalmente definida pela quantidade de produtos de hidrólise da ACh (182), **esquema 84** (p.70). Várias metodologias foram desenvolvidas para quantificar o ácido acético (183) ou a colina (184), visando determinar a atividade catalítica da AChE.

Em 1961, Ellman e colaboradores criaram um procedimento colorimétrico para avaliação da atividade catalítica da AChE em vários tipos de amostras. Este

procedimento foi desenvolvido pela combinação dos conhecimentos divulgados por Koelle (1951) e Ellman (1951), onde neste último é exposto o emprego do ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzóico) (DTNB) (**193**), reagente de Ellman, na quantificação de compostos de enxofre em tecidos celulares (ELLMAN G. L., 1959).

O método de Ellman é baseado na hidrólise da acetiltiocolina (ACTI) (**194**), pela AChE, dando origem à tiocolina (**195**), que reage com o carboxilato do DTNB (**193**), formando o 2-nitrobenzoato 5-mercaptotiocolina (**196**) e um ânion de coloração amarela, o 5-tio-2-nitrobenzoato (**197**), o qual é quantificado espectrofotometricamente no comprimento de onda de 412 nm, **esquema 85** (ELLMAN G. L., *et al.*, 1961).



Esquema 85 – Formação do ânion amarelo do 5-tio-2-nitrobenzoato (**197**), resultado da reação entre a tiocolina (**195**) e o íon 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoato (**193**).

A atividade enzimática é experimentalmente calculada a partir da inclinação (coeficiente angular) da região linear da curva de cinética obtida por espectrofotometria de absorção molecular, a qual corresponde, numericamente, à variação de absorbância no decorrer do tempo ($\Delta A/\Delta t$), **equação 1** (RAZZINO, 2007).

$$Z/m = \frac{\Delta A}{\Delta t} \times \frac{V \times 1000}{\epsilon \times d \times v \times \rho} \quad \text{Eq. 1}$$

Na **equação 1**, a atividade catalítica enzimática Z/m é dada em Ug^{-1} ; ΔA , a variação de absorbância; V , o volume total do ensaio em (L); ϵ , coeficiente de absorção do ânion 5-tio-2-nitrobenzoato (**197**) ($1,36 \text{ mmol}^{-1}\text{mm}^{-1}$); d , o caminho óptico da cubeta (mm); Δt , a variação do tempo do ensaio cinético (min); v , volume da amostra utilizada no ensaio (L) e ρ , a concentração da enzima utilizada no ensaio (gL^{-1}).

Rhee, em 2001, desenvolveu uma adaptação do ensaio de Ellman, onde ao invés de utilizar cubetas com volumes que variam de 1,5 mL a 3,0 mL foram utilizados microplacas. Cada microplaca possui 96 poços, onde cada poço suporta aproximadamente 0,5 mL. Diante disto, aproximadamente 95 amostras podem ser avaliadas de uma única vez e, um volume reduzido de solução é necessário para realizar o ensaio (RHEE K. *et al.*, 2001).

Atualmente, o ensaio de Ellman é o método mais extensivamente utilizado para se determinar a atividade inibitória da AChE de compostos tanto de origem natural quanto sintética. O grande número de adeptos desta metodologia está relacionado à sua praticidade, sensibilidade e reprodutibilidade.

A atividade anticolinesterásica dos *N*-metilcarbamatos sintetizados (**2**), (**8**), (**9**), (**10**), (**11**) (**177**), (**178**) e (**181**) e de suas matérias-primas (**12**) e (**18**) foram determinadas empregando a adaptação de Rhee do ensaio de Ellman. A capacidade em inibir a AChE foi expressa em porcentagem de inibição da enzima, que são determinadas por comparação da atividade da enzima frente a um branco positivo e a uma solução contendo a amostra a ser analisada, **figura 20**.

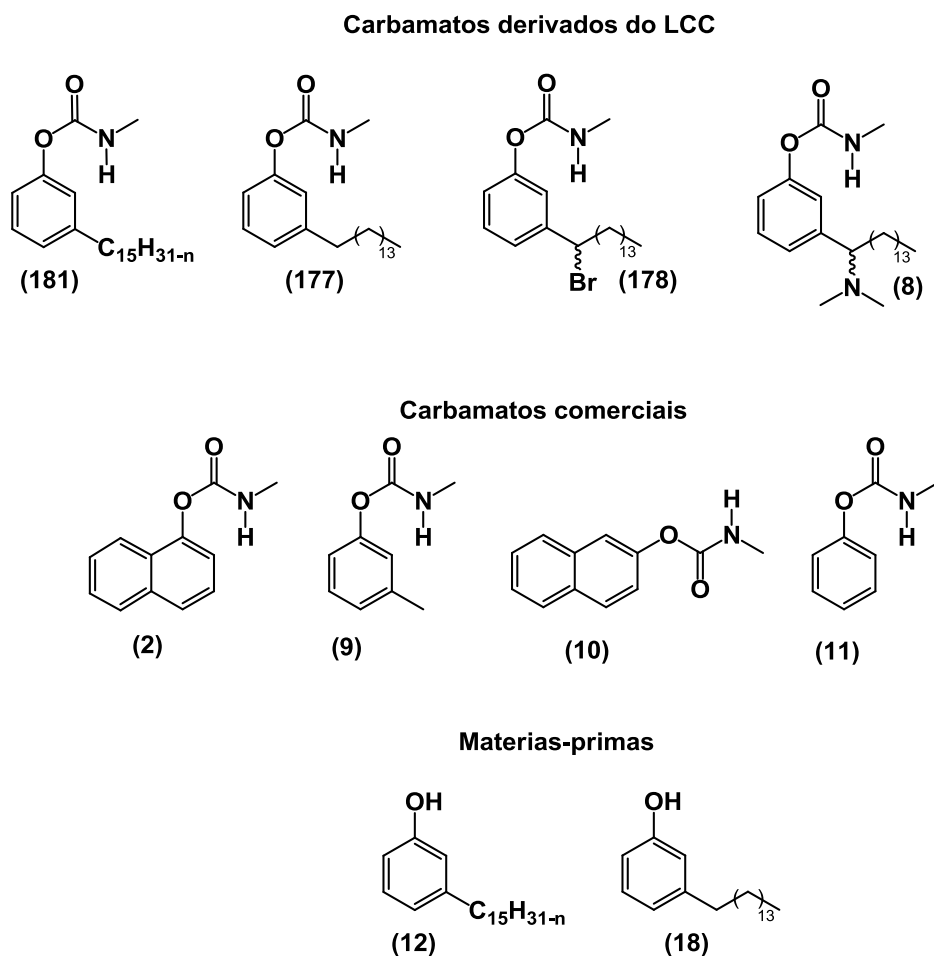


Figura 20. Carbamatos sintetizados cujas atividades anticolinesterásicas foram avaliadas.

A atividade catalítica da AChE foi determinada pelo método espectrofotométrico proposto por Ellman e colaboradores (ELLMAN G.L. *et al.*, 1961). Ao invés de utilizar cubetas com volumes que variam de 1,5 mL a 3,0 mL foram utilizadas microplacas de 96 poços, uma adaptação realizada por Rhee e colaboradores (2001), onde cada poço suporta aproximadamente 0,3 mL. Nesta metodologia, um volume reduzido de reagentes é empregado e as leituras das amostras ocorrem ao mesmo tempo, o que torna o experimento mais rápido, confiável e econômico (RHEE K. *et al.*, 2001).

Cada amostra teve seu potencial inibitório da AChE avaliado em diferentes concentrações. A escolha destas concentrações seguiu o seguinte critério: uma delas deveria apresentar inibição da AChE próxima de 100%, outra perto de 0% e pelo menos em uma concentração, a percentagem de inibição da enzima deveria ficar entre estes dois extremos. Este critério foi adotado para que fosse possível se

determinar a concentração dos compostos capaz de inibir 50% da AChE, ou seja, a Cl_{50} .

Os primeiros carbamatos a ter sua atividade anticolinesterásica determinada foram os pesticidas comerciais carbaril (**2**) e metolcarbe (**9**). O carbaril (**2**) inibiu 93% da AChE em uma concentração de 0,1 mM. Outras concentrações também foram avaliadas: 0,05, 0,01 e 0,001 mM, onde as percentagens de inibição foram, respectivamente, 88%, 49% e 11%. O carbaril (**2**) apresentou Cl_{50} de 0,012 mM, sendo este valor calculado a partir dos dados obtidos experimentalmente e utilizando o software Graph Pad Prism 5.0, **gráfico 2**.

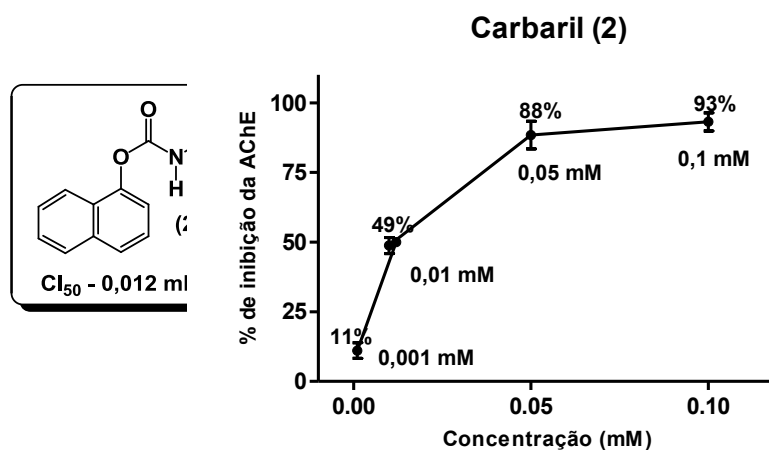


Gráfico 2. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo carbaril (**2**) em diferentes concentrações.

Na concentração de 0,5 mM, o metolcarbe (**9**) inibiu 95% da AChE. Além desta, o carbamato foi avaliado em outras molaridades: 0,1, 0,05 e 0,01 mM, onde as percentagens de inibição foram, respectivamente, 59%, 31% e 4%. A Cl_{50} apresentada pelo carbamato (**9**) foi de 0,090 mM, **gráfico 3**.

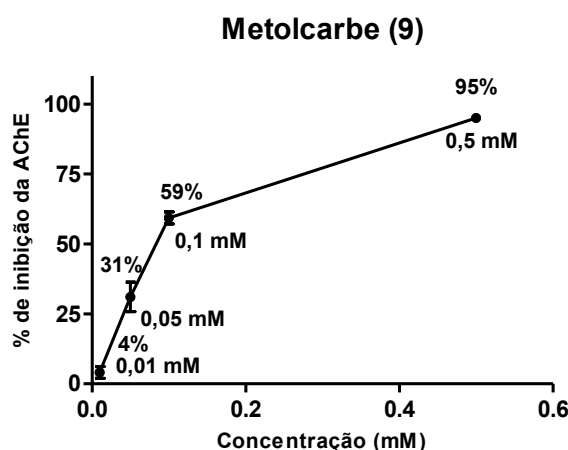


Gráfico 3. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo metolcarbe (9) em diferentes concentrações.

Após avaliar a atividade anticolinesterásica do *N*-metil- β -naftilcarbamato (10) foi notado que este carbamato apresenta um potencial consideravelmente menor, de inibir a AChE, que o seu análogo carbaril (2). Na concentração de 5,0 mM, apenas 65% da enzima foi inibida. Esta foi a concentração mais alta em que o ensaio utilizando o *N*-metil- β -naftilcarbamato (10) pôde ser realizado, isso decorreu da baixa solubilidade deste composto em água. A CI_{50} calculada a partir dos dados experimentais foi de 0,26 mM. Este dado deixa evidente a importância da posição do grupo carbamato em relação ao sistema de anéis aromáticos. No caso do carbaril (2), o *N*-metilcarbamato encontra-se na posição 1, enquanto que o seu análogo (10) apresenta o mesmo na posição 2, **gráfico 4**.

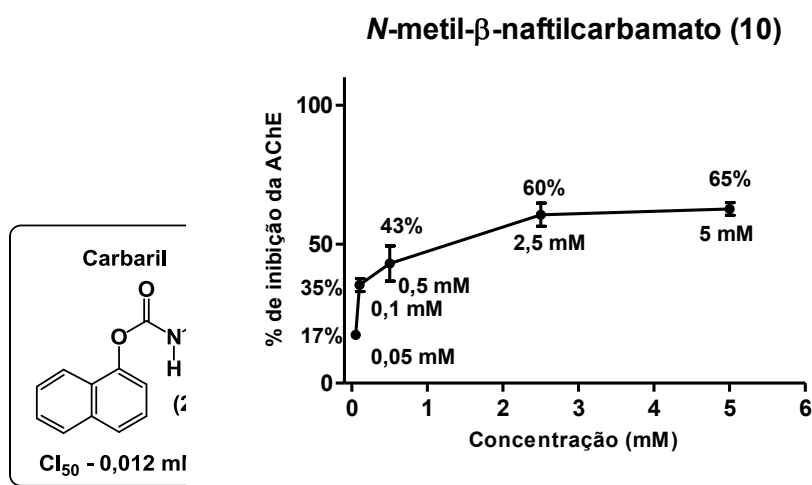


Gráfico 4. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo *N*-metil- β -naftilcarbamato (10) em diferentes concentrações.

A capacidade que o *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) tem de inibir a AChE é inferior à atividade de seu análogo, o pesticida metolcarbe (**9**), visto que sua Cl_{50} foi de 0,77 mM, dado calculado a partir dos resultados experimentais. O *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) inibiu 84%, 63%, 30% e 11% da AChE nas concentrações de 5,0, 1,0, 0,5 e 0,1 mM, respectivamente, **gráfico 5**.

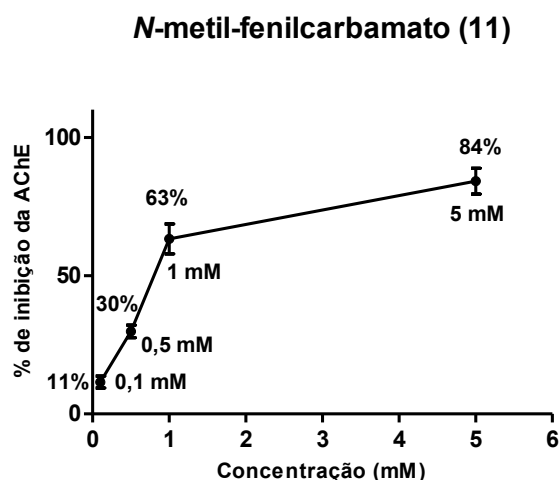


Gráfico 5. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) em diferentes concentrações.

O resultado acima exposto, **gráfico 5**, mostra que o grupo alquila *meta* à função carbamato incrementa a atividade anticolinesterásica. Este aumento ocorre provavelmente devido a uma maior afinidade do metolcarbe (**9**) pela AChE, resultado de uma interação hidrofóbica entre um “bolso” hidrofóbico da enzima e o grupo metila em posição *meta* presente na molécula. Esta hipótese é embasada pela existência de uma série de inseticidas do tipo carbamato que possuem grupos alquila *meta* à função carbamato, como o mexacarbate (**198**), o metiocarbe (**199**), o pirimicarbe (**200**) e o promecarbe (**201**), **figura 21**.

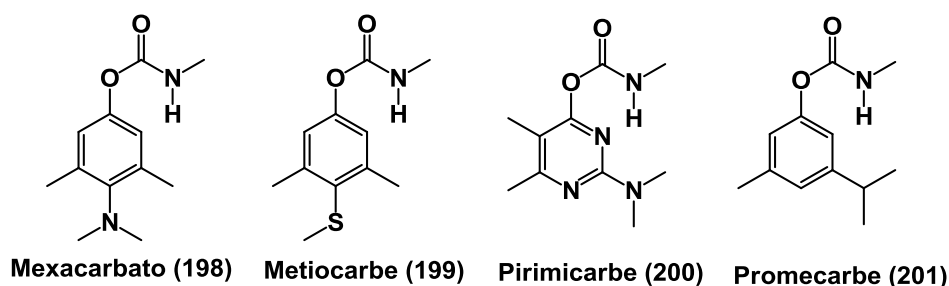


Figura 21. Estrutura molecular de inseticidas do tipo carbamato.

O primeiro derivado do LCC a ter sua atividade anticolinesterásica avaliada foi o *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) (p. 60). Infelizmente, em razão de sua baixa solubilidade em meio aquoso, não foi possível realizar os experimentos em concentrações maiores, e assim, obter os dados necessários para calcular a sua Cl_{50} . Desta forma, o experimento foi realizado em duas concentrações: 1,0 e 0,5 mM, onde as percentagens de inibição foram, respectivamente, 25% e 13%, **gráfico 6**.

Para verificar se a função carbamato do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) exerce alguma influência na atividade anticolinesterásica, foi realizado um ensaio comparativo com o cardanol hidrogenado (**18**) (p. 34). Neste experimento, as concentrações avaliadas de ambas as substâncias também foram iguais a 1,0 e 0,5 mM. Assim, para o cardanol hidrogenado (**18**), as percentagens de inibição correspondentes foram iguais a 34% e 25%. De posse dos resultados, decidiu-se aplicar o teste estatístico *t* de *Student*, o qual permitiu concluir que não houve diferença significativa entre a atividade inibitória frente a AChE de ambas as moléculas nas concentrações testadas, **gráfico 6**.

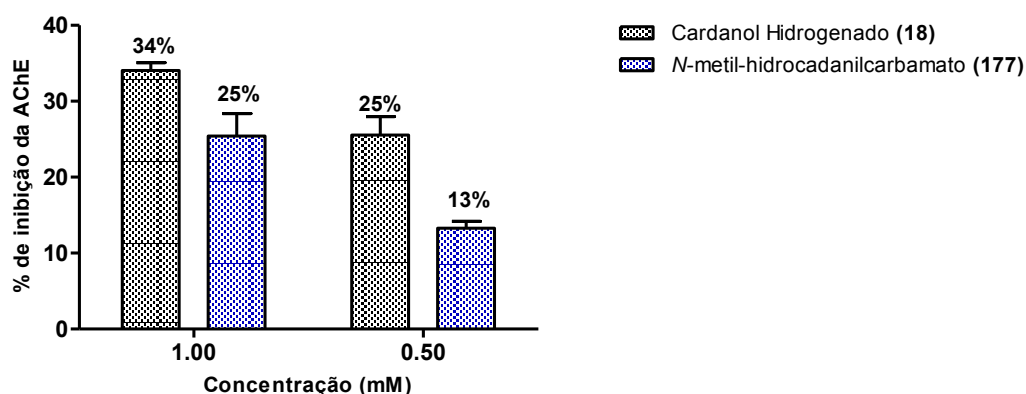


Gráfico 6. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo cardanol hidrogenado (**18**) e *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) nas concentrações de 0,5 e 1,0 mM.

É intrigante verificar que a introdução do grupo *N*-metilcarbamato no cardanol hidrogenado (**18**) não provocou incremento da atividade anticolinesterásica, visto que, a capacidade que os carbamatos apresentam em inibir a AChE é uma propriedade característica deste grupo funcional (A - PATRICK, G. L., 1995). Diante destas observações pode-se acreditar que o grupo *N*-metilcarbamato do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) provavelmente não alcançou o sítio catalítico da AChE.

A capacidade em inibir a AChE da mistura dos *N*-metil-cardanilcarbamatos (**181**) e dos cardanóis (**12**) também foram avaliadas e comparadas. Neste estudo, as concentrações avaliadas de ambas as misturas foram: 0,5, 0,25 e 0,1 mM. Analisando o gráfico da **gráfico 7**, é possível perceber que a função carbamato na molécula levou a um aumento na taxa de inibição da AChE apresentada pelo cardanol (**12**). Em termos numéricos, as percentagens de inibição do *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) e do cardanol (**12**), considerando as concentrações testadas, foram, respectivamente, 70%, 62% e 46% e 33%, 10% e 7%.

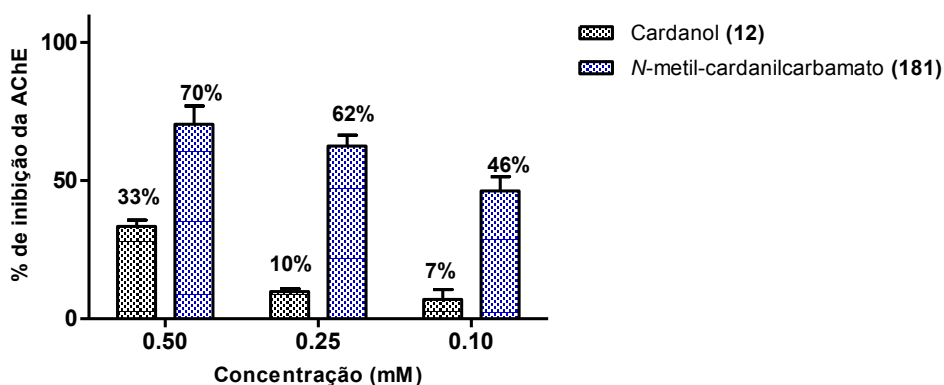


Gráfico 7. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo cardanol (**12**) e *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) nas concentrações de 0,5, 0,25 e 0,1 mM.

Ao confrontar os resultados apresentados pela mistura de cardanóis (**12**), cardanol hidrogenado (**18**), mistura de *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) e *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**), na concentração de 0,5 mM, fica evidente que a cadeia lateral insaturada intensifica bastante o potencial de inibição da AChE, **gráfico 8**. Este resultado deve ser consequência de sítios hidrofóbicos na enzima, onde as insaturações produzem interações mais efetivas que a cadeia saturada (B - PATRICK, G. L., 1995).

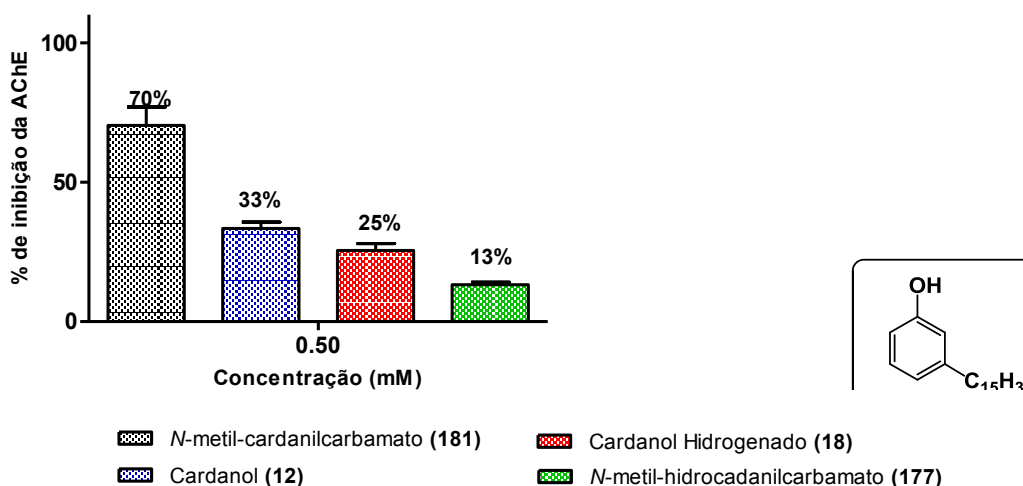


Gráfico 8. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo cardanol (**12**), cardanol hidrogenado (**18**), *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) e *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) na concentração de 0,5 mM.

A atividade anticolinesterásica do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**), intermediário da síntese do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), também foi determinada. As concentrações estudadas foram de 2,0, 1,0 e 0,5 mM, onde as percentagens de inibição observadas foram, respectivamente, 36%, 16% e 11%, **gráfico 9**.

1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (178)

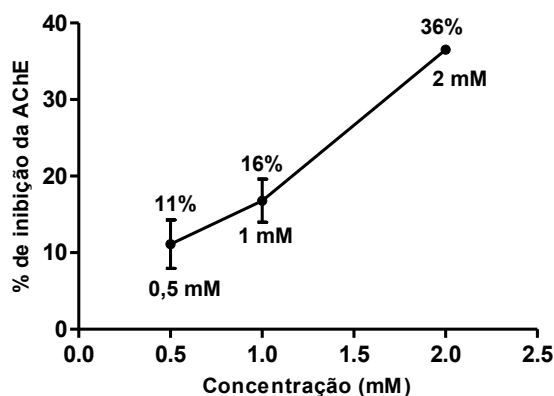


Gráfico 9. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) nas concentrações de 0,5, 1,0 e 2,0 mM.

O último composto avaliado quanto à capacidade de inibição da AChE foi o 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), o amino *N*-metilcarbamato

derivado do LCC almejado. Na concentração mais alta, 2,0 mM, o composto inibiu 92% da AChE e, quando presente em solução nas concentrações molares de 1,0, 0,5 0,25, 0,1 e 0,05 mM, as percentagens de inibição enzimática apresentadas foram: 78%, 68%, 63%, 48% e 27%, respectivamente. A partir destes dados, a CI_{50} do composto pôde ser determinada, sendo equivalente a 0,17 mM, **gráfico 10**.

1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**)

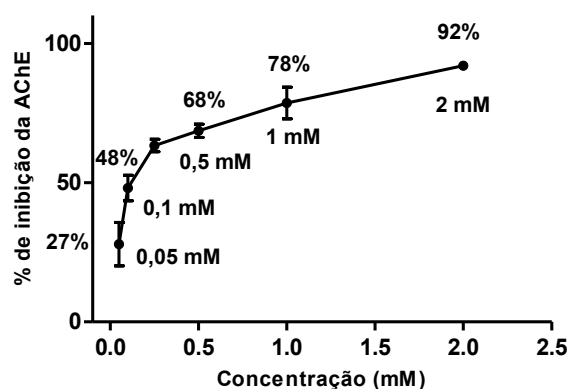


Gráfico 10. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) em diferentes concentrações.

Ao confrontar as atividades inibitórias nas concentrações de 1,0 e 0,5 mM do cardanol hidrogenado (**18**), de seu derivado carbamato (**177**), do bromo carbamato (**178**) e do amino carbamato (**8**) foi possível verificar que a atividade anticolinesterásica do cardanol hidrogenado (**18**) foi significativamente incrementada quando, além da função carbamato, estava também presente na molécula o grupamento dimetilamino, **gráfico 11**.

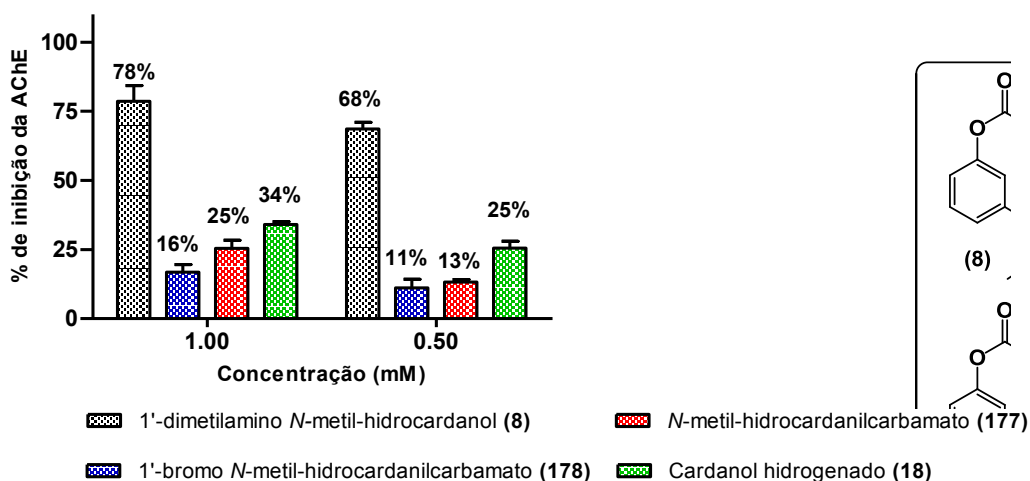


Gráfico 11. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (8), 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (178), *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177) e cardanol hidrogenado (18) nas concentrações de 0,5 e 1,0 mM.

Em razão de sua basicidade ($pK_a \cong 10$) o grupo dimetilamino do aminocarbamato (8) quando em meio aquoso tamponado $pH = 8$, condições utilizadas nos ensaios, torna-se protonado, gerando um centro carregado positivamente. Este centro positivo provavelmente está interagindo com o sítio aniônico presente na cavidade catalítica da AChE, o que provoca um aumento da afinidade do 1'-dimetil *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (8) pela enzima, e conseqüente incremento da atividade anticolinesterásica. Então, tanto o grupo *N*-metilcarbamato quanto o dimetilamino, são responsáveis pela capacidade que a molécula tem em inibir a enzima AChE (WILLIAMS D. A. *et al.*, 2002).

O 1'-dimetil *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (8), derivado do LCC almejado, mostrou atividade anticolinesterásica comparável a do metolcarbe (9), já que suas Cl_{50} foram, respectivamente, 0,14 e 0,090 mM. Ao realizar o teste *t* para confrontar os dados obtidos com o amino carbamato (8) e o metolcarbe (9) foi constatado que o potencial de inibir a AChE destas moléculas não são significativamente diferentes. Contudo, o carbaril (2) se mostrou um anticolinesterásico mais eficaz, com Cl_{50} de 0,012 mM. Ao comparar a percentagem de inibição da AChE do 1'-dimetil *N*-metilhidrocardanilcarbamato (8), do metolcarbe (9) e do carbaril (2), nas concentrações de 0,1 e 0,05 mM, esses resultados tornam-se mais evidentes, gráfico 12.

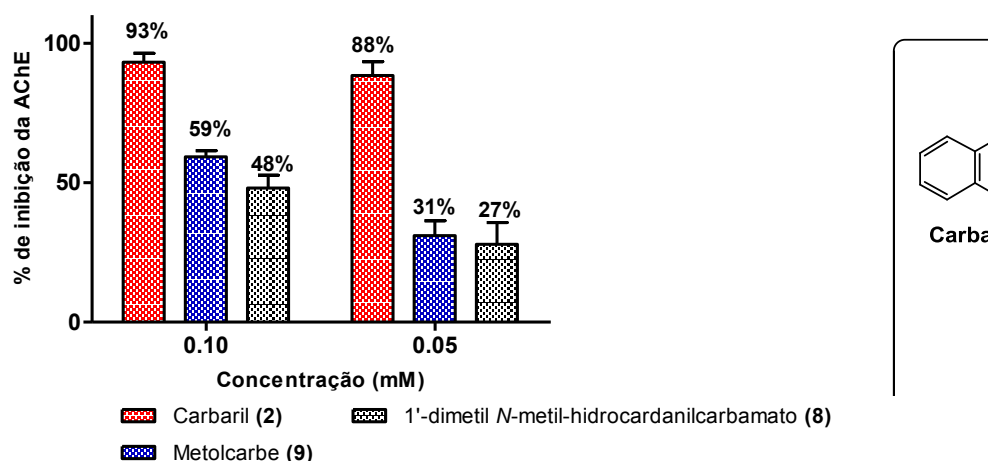


Gráfico 12. Percentagem de inibição da AChE apresentada pelo 1'-dimetilamino N-metil-hidrocardanilcarbamato (8), metolcarbe (9) e carbaril (2) nas concentrações de 0,1 e 0,05 mM.

4.1.23. Ensaios Moluscidas

A esquistossomose caracteriza-se como uma doença parasitária transmissível e endêmica provocada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907). A enfermidade pode-se apresentar na forma assintomática e evoluir gradativamente até quadros clínicos extremamente graves. A parasitose tornou-se alvo de estudos devido a seu alto grau de prevalência e infecção em áreas endêmicas de regiões tropicais e subtropicais, onde milhões de pessoas estão expostas ao risco de contaminação (WHO 2010). Em adição, a esquistossomose é considerada a segunda maior doença tropical devido à sua repercussão econômica e de saúde pública, sendo superada apenas pela malária, (PASSOS A. D. C., 1998).

A esquistossomose afeta mais de 200 milhões de pessoas na África, Ásia e América Latina. Além disso, mais de 600 milhões de pessoas encontra-se em área considerada de risco à enfermidade, distribuídas em mais de 76 países com casos registrados desta parasitose (KATZ N., 1997). No Brasil, no ano de 2007, foram confirmados cerca de 114 mil novos casos de esquistossomose. Destes, 83 mil estão no nordeste brasileiro, sendo esta a região do país mais acometida pela parasitose. Em segundo lugar encontra-se a região sudeste, que apresentou, no mesmo ano, aproximadamente 30 mil novos pacientes com a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

No Brasil, os hospedeiros intermediários do helminto *Schistosoma mansoni* são moluscos do gênero *Biomphalaria* (Planorbidae). Das três espécies brasileiras hospedeiras intermediárias do *S. mansoni* (*B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*), a *B. glabrata* (Say, 1818) é a mais importante, sendo os moluscos desta última espécie os principais responsáveis pela vasta distribuição e alta morbidade da esquistossomose mansônica no Brasil. O molusco, hospedeiro intermediário, tem um papel crucial no desenvolvimento desta parasitose, pois é um membro obrigatório no ciclo do helminto. A presença deste molusco já foi notificada em 16 estados brasileiros, além do Distrito Federal, e em 799 municípios da região sul, sudeste, centro-oeste e nordeste do Brasil (SILVA N. F. S. *et al.*, 2008).

O *Biomphalaria glabrata*, também conhecido popularmente no Brasil como corondó, é um caramujo de água-doce pertencente ao filo Mollusca, classe Gastropoda, família Planorbidae. Este molusco habita águas rasas, estagnadas ou de fluxo lento, com quantidades moderadas de matéria orgânica e com incidência de luz. Também pode estar presente em poças d'água distantes de rios, bem como, em represas para produção de energia e canais de irrigação destinados à agricultura (CORRÊA M. C. R., 2006). Os criadouros de *B. glabrata* podem ainda estar situados em áreas de ocupação humana, tais como: cidades, vilas e assentamentos urbanos e rurais. As maiores concentrações de criadouros estão em locais onde as condições de higiene da população são precárias e não há rede de tratamento de esgoto, ou, que este seja lançado diretamente em rios próximos às cidades. Em áreas rurais, geralmente, este caramujo habita locais destinados à agricultura irrigada e ao cultivo de hortaliças.

Além do tratamento das pessoas infectadas, uma das maneiras mais eficiente e rápida de redução da transmissão da esquistossomose é a interrupção do ciclo de vida do parasito por meio do combate aos moluscos com moluscidas. Os moluscidas são substâncias utilizadas para controlar populações de moluscos, seja os considerados vetores de parasitos ou apenas os caramujos que vivem e se alimentam de folhagens em estufas, jardins, lavouras e campos.

A aplicação de moluscidas no sentido de combater ou controlar a população do caramujo transmissor da esquistossomose data muitos anos (ALCANFOR J. D. X. *et al.*, 2001). Inicialmente, empregava-se o sulfato de cobre no combate a este molusco, mas, já há algumas décadas, vários grupos de pesquisa investigam a

capacidade moluscicida de uma grande variedade de produtos naturais, com intuito de que estes possam ser usados na prevenção da esquistossomose. Atualmente apenas uma substância sintética, a niclosamida (**202**) (Bayluscide[®]), é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como moluscicida para o controle do *B. glabrata*, **figura 22** (CORRÊA M. C. R., 2006).

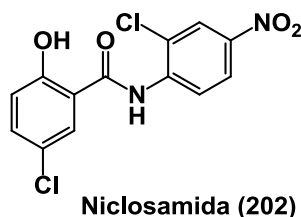


Figura 22. Niclosamida (**202**), substância utilizada no controle da população de *B. glabrata*.

A niclosamida (**202**) destaca-se por sua alta toxicidade para os moluscos, tendo atividade letal de 100% na concentração de 1,0 ppm. Os inconvenientes deste praguicida são o custo elevado e a toxicidade para peixes e outros pequenos animais (MENDES N. V. *et al.*, 1999). Em razão disto, este moluscicida é mais indicado para emprego em canais de irrigação, onde não haja criação de peixes, nem que estes sejam empregados concomitantemente como bebedouros de animais (GASPAROTTO A. Jr. *et al.*, 2005).

O uso de compostos sintéticos no controle da população de caramujos é uma prática comum, sendo os principais moluscicidas sintéticos o metaldeído (**203**), a niclosamida (**202**) e alguns organofosforados e carbamatos. Os moluscicidas organofosforados inibidores irreversíveis da AChE mais utilizados no controle da população de caramujos são o triclorfon (**204**), o formation (**205**) e o forate (**206**). Já dentre os moluscicidas carbamatos, que são inibidores reversíveis da AChE, os mais empregados são o carbaril (**2**) (p.1), o mexacarbato (**3**) (p.2), o aldicarbe (**4**) (p.2) e o isolan (**5**) (p.2), **figura 23** (SINGH S. K. *et al.*, 2010).

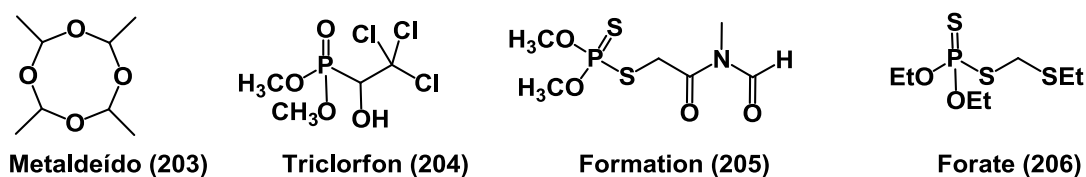


Figura 23. Estrutura de alguns moluscicidas.

Em 1992, a atividade moluscicida contra *Theba pisana* dos carbamatos aldicarbe (**4**) (p.2), aldoxicarbe (**207**), oxamil (**208**), metomil (**209**) e tiofanox (**210**) foram avaliadas, bem como, seus respectivos potencial de inibição da AChE. Os resultados mostraram que metomil (**209**) foi a substância mais potente, enquanto que o tiofanox (**210**) foi a menos eficaz contra os caramujos. O tempo letal médio (TL₅₀) do aldicarbe (**4**), aldoxicarbe (**207**), oxamil (**208**), metomil (**209**) e tiofanox (**210**) foram 5,8, 4,7, 2,3, 4,0 e 6,7 dias, respectivamente. O metomil (**209**), o moluscicida mais potente, também foi o que exibiu a melhor atividade anticolinesterásica dentre os pesticidas testados, figura 24 (RADWAN M. A. *et al.*, 1992).

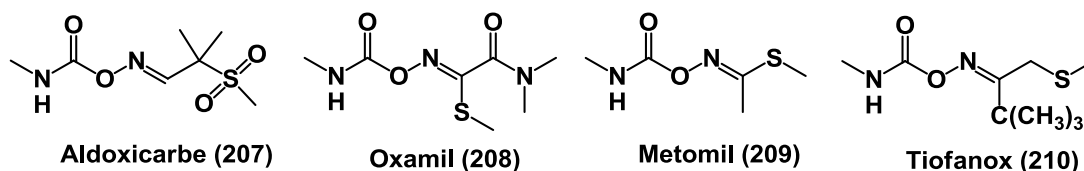


Figura 24. Estrutura de carbamatos moluscicida.

O *Eobania vermiculata*, caramujo terrestre típico ou caracol verdadeiro, também mostrou-se susceptível ao metomil (**209**) e metiocarbe (**199**) (p. 78), tanto através de aplicação tópica quanto por meio de armadilhas impregnadas com pesticidas. As DL₅₀ dos carbamatos (**209**) e (**199**) aplicados por via tópica foram de 90 e 413 µg/caramujo e, quando armadilhas de farelo contendo os moluscicidas foram utilizadas, as substâncias apresentaram DL₅₀ nas concentrações de 0,3 e 0,9% (m/m), respectivamente (RADWAN M.A. *et al.*, 2008).

Em 2009, foram avaliadas o potencial de inibição da AChE presente no *Eobania vermiculata* do metomil (**209**) e do metiocarbe (**199**). Neste estudo, o caramujo foi exposto a ¼ da DL₅₀ dos pesticidas, tanto por via tópica, quanto utilizando armadilhas tóxicas. A maior percentagem de inibição da enzima foi observada após 5 horas, sendo que o metomil (**209**) e o metiocarbe (**199**) foram

capazes de inibir cerca de 80 e 70% da AChE, respectivamente, quando aplicados por via tópica. Ao utilizar armadilhas contendo os carbamatos (209) e (199), ambos inibiram aproximadamente 82% da AChE do molusco (ESSAWY A. E. *et al.*, 2009).

Visto as atividades moluscicidas apresentadas por algumas substâncias da classe dos carbamatos, outros compostos contendo esta função orgânica foram sintetizados e suas atividades pesticidas avaliadas. Em 2008, Radwan e colaboradores avaliaram a atividade moluscicida de *N*-metilcarbamatos derivados de monoterpênóides naturais contra o *Biomphalaria alexandrina*, hospedeiro intermediário do *S. mansoni* no Egito. Neste trabalho foram preparados os derivados carbamatos do borneol (211), timol (212), carvacrol (213), eugenol (214), geraniol (215), mentol (216), carveol (217) e β -citronelol (218). Dentre estes, o derivado que obteve o melhor desempenho contra o *B. alexandrina* foram (212), (213), (214) e (215), com DL₅₀ de 14,0, 21,0, 22,0 e 24,0 ppm, respectivamente, **figura 25** (RADWAN M.A. *et al.*, 2008).

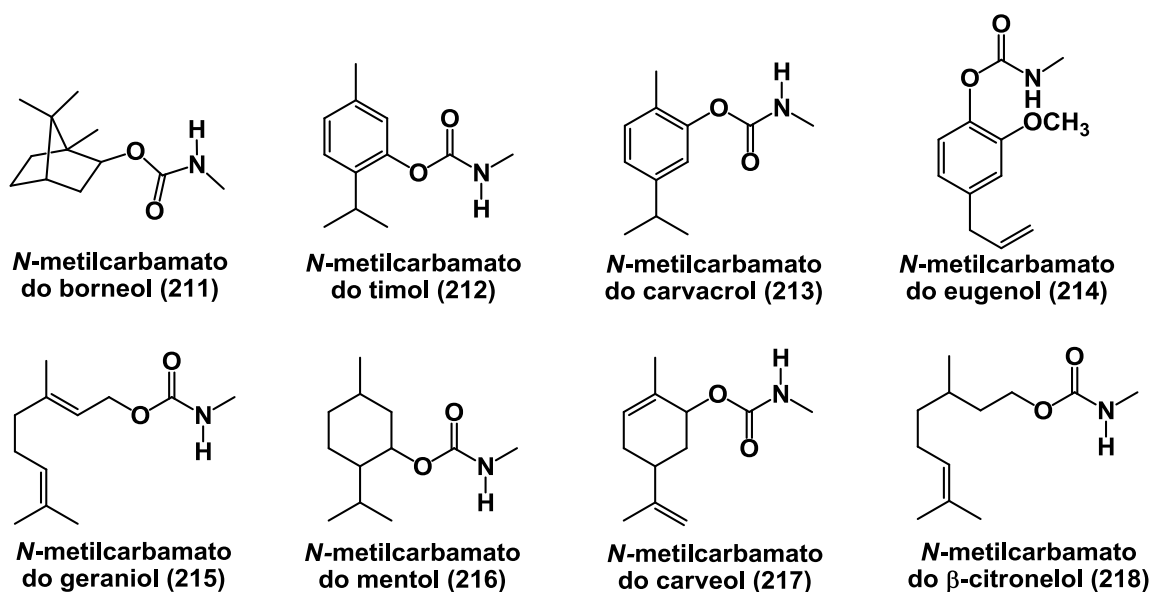


Figura 25. *N*-metilcarbamatos derivados de monoterpênóides naturais.

Os sucessos obtidos na utilização de carbamatos no controle de população de caramujos despertou o interesse em avaliar o potencial moluscicida dos *N*-metilcarbamatos preparados: (2), (9), (10), (11), (177), (178), (181) e (8); contra o *B. glabrata*. Para este teste foram utilizados caramujos criados no Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais (LPqRN) da Universidade Federal de Alagoas.

Os ensaios foram realizados utilizando adultos de caramujos da espécie *B. glabrata*. Nos testes preliminares o potencial moluscicida dos *N*-metilcarbamatos foi

avaliado numa concentração de 20 ppm. O *N*-metil- β -naftilcarbamato (**10**), o *N*-metil-fenilcarbamatos (**11**) e o *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) não apresentaram atividade moluscicida nesta concentração. O carbaril (**2**), o *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**) e o 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) mataram 50% dos moluscos utilizados no ensaio. Já o metolcarbe (**9**) e o 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) eliminaram respectivamente, 17% e 85% dos gastrópodes, **gráfico 13**.

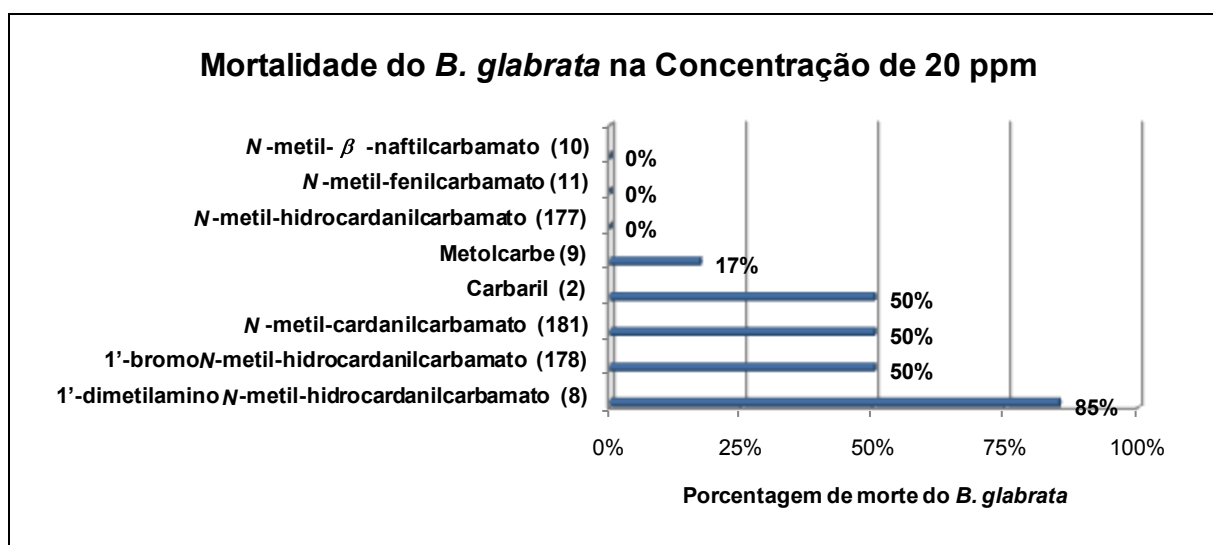


Gráfico 13. Percentagem de morte do *B. glabrata* apresentada pelo *N*-metil- β -naftilcarbamato (**10**), *N*-metil-fenilcarbamato (**11**), *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**), metolcarbe (**9**), carbaril (**2**), *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**), 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**178**) e 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) na concentração de 20 ppm.

Os resultados do teste preliminar foram utilizados para avaliar quais as moléculas com atividade moluscicida, contra o *B. glabrata*, mais promissoras. Haja vista, que apenas uma molécula, o 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), eliminou mais que 50% dos moluscos na concentração de 20 ppm, ensaios com outras concentrações deste carbamato foram realizados para que fosse possível calcular as concentrações letais em 10 (CL₁₀), 50 (CL₅₀) e 90% (CL₉₀) dos caramujos. Os dados obtidos de concentração do amino *N*-metilcarbamato (**8**) versus mortalidade dos moluscos foram submetidos a tratamentos estatísticos utilizando o programa Probit para determinação da CL₉₀, CL₅₀ e CL₁₀. Nas concentrações de 7,22 ppm (0,0178 mmol/L), 12,81 ppm (0,0317 mmol/L) e 22,73 ppm (0,0562 mmol/L), o 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) eliminou 10, 50 e 90% dos caramujos utilizados nos ensaios.

Ao comparar a atividade moluscicida do amino carbamato **(8)**, do cardanol hidrogenado **(18)** (LAURENS A. *et al.*, 1997) e do bromo carbamato **(178)**. Torna-se evidente que a presença dos grupos carbamato e amina incrementam o potencial destas moléculas eliminarem o *B. glabrata*, **tabela 1**.

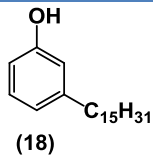
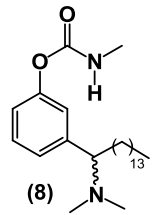
Molécula	CL ₅₀	Mortalidade na concentração de 20 ppm
 (18)	> 100 ppm	Não calculado
	Não calculado	50%
 (8)	12,8 ppm	85%

Tabela 1. Atividade moluscicida contra o *B. glabrata* do cardanol hidrogenado **(18)**, do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato **(178)** e do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato **(8)**.

O 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato **(8)** apresentou potencial moluscicida, como também inibiu de forma significativa a enzima AChE. Desta forma, acredita-se que a morte dos *B. glabrata* causada por este *N*-metilcarbamato é consequência do bloqueio da AChE do molusco.

A niclosamida **(202)**, substância recomendado pela OMS para controlar as populações de *B. glabrata*, apresenta CL₅₀ e CL₉₀ de 0,077 ppm (0,000235 mmol/L) e 0,175 ppm (0,000535 mmol/L), respectivamente (GIOVANELLI A. *et al.*, 2002; RIBEIRO K. A. L. *et al.*, 2009). Ao confrontar a atividade moluscicida do amino *N*-metilcarbamato **(8)** e da niclosamida **(202)** é possível perceber que esta última substância **(202)** tem capacidade superior em eliminar o *B. glabrata*, hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni*. Apesar de possuir atividade moluscicida inferior à apresentada pela niclosamida **(202)** o 1'-dimetilamino *N*-metil-

hidrocardanilcarbamato (**8**) ainda se enquadra como uma substância alternativa para ser utilizada no controle da esquistossomose, uma vez que se trata de um derivado do LCC, um composto de origem vegetal, de baixo custo, biodegradável e com baixa toxicidade, **tabela 2**.

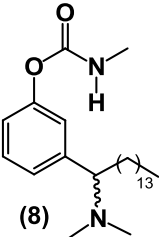
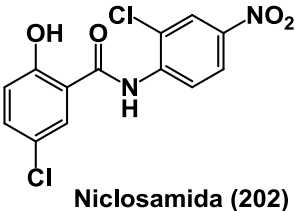
Molécula	CL ₅₀ ppm	CL ₉₀ ppm	CL ₅₀ mmol/L	CL ₉₀ mmol/L
 <p>(8)</p>	12,81	22,73	0,0317	0,0562
 <p>Niclosamida (202)</p>	0,077	0,175	2,35 x 10 ⁻⁴	5,35 x 10 ⁻⁴

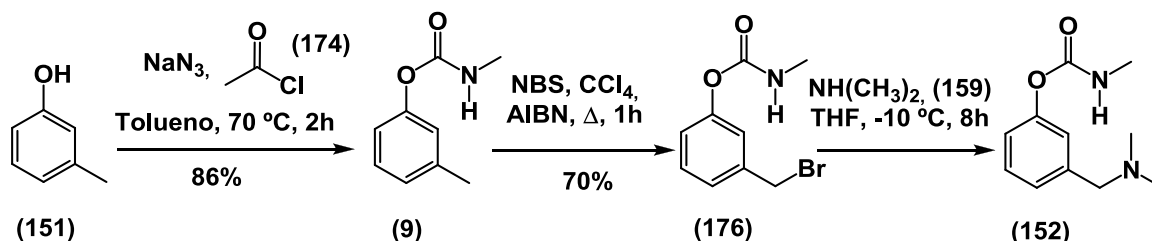
Tabela 2. Atividade moluscicida contra o *B. glabrata* do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) e da niclosamida (**202**).

Os resultados apresentados torna o 1'-dimetil *N*-metil-hidrocardonilcarbamato (**8**), amino carbamato derivado do LCC, uma molécula promissora para ser empregada como praguicida anticolinesterásico semi-sintético derivado de um produto de origem vegetal de baixo custo.

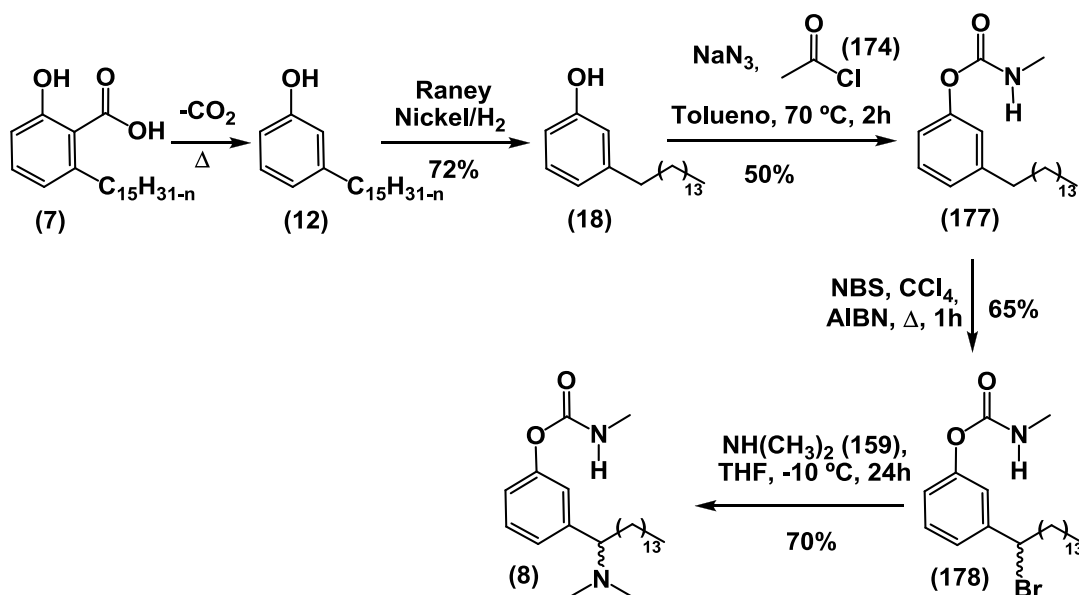
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Após a apresentação e discussão dos resultados e, tendo como parâmetros os objetivos propostos para o desenvolvimento deste trabalho, é possível concluir que:

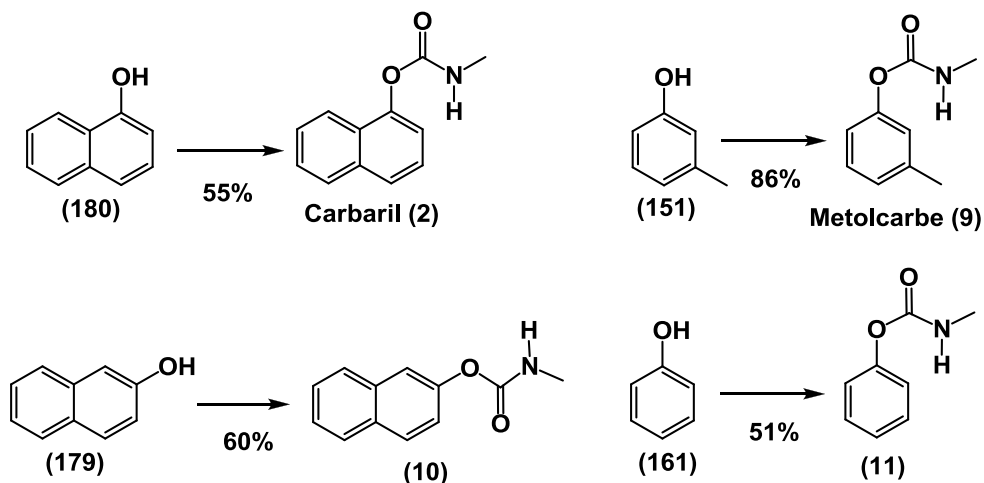
- ◆ A rota de síntese para a preparação do amino *N*-metilcarbamato (**152**) foi estudada e definida;



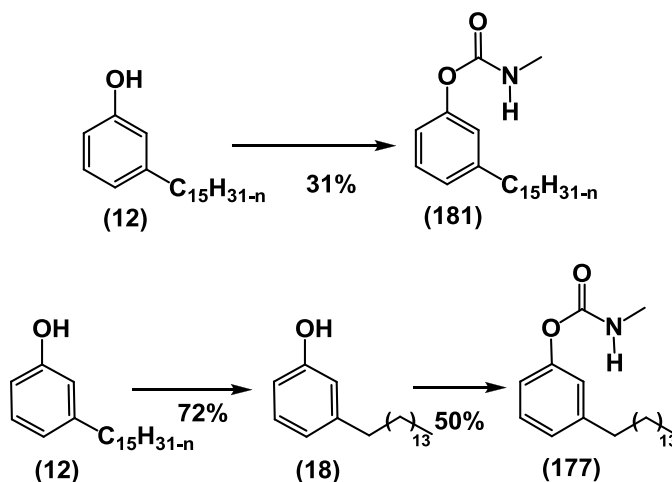
- ◆ As etapas sintéticas para a preparação do amino *N*-metilcarbamato (**8**) foram realizadas e aperfeiçoadas. O 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**), derivado do LCC, foi obtido por meio de uma síntese linear em 5 etapas, com rendimento global de aproximadamente 17%;



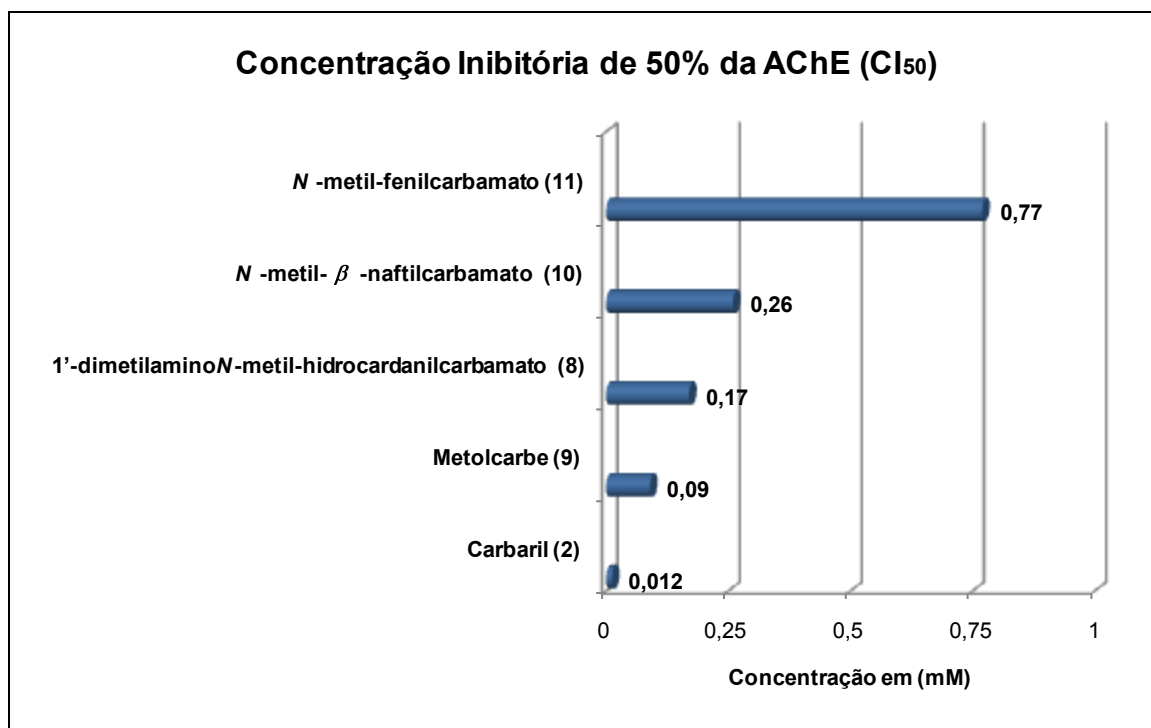
- ◆ Os *N*-metilcarbamatos comerciais: carbaril (**2**) e metolcarbe (**9**), bem como seus análogos (**11**) e (**10**), foram sintetizados com rendimentos bons e moderados. A metodologia utilizada foi a mesma empregada na carbamatação dos compostos (**151**) e (**18**), ou seja, por meio da geração do isocianato de metila *in situ*;



- ◆ Os carbamatos, *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**177**) e *N*-metil-cardanilcarbamato (**181**), ambos derivados do LCC, foram preparados com 31% e 36% de rendimento, respectivamente;



- ◆ As atividades anticolinesterásicas dos carbamatos preparados foram avaliadas e comparadas. Os carbamatos comerciais, carbaril (**2**), metolcarbe (**9**), e seus análogos, o *N*-metil-β-naftilcarbamato (**10**) e o *N*-metil-fenilcarbamato (**11**) apresentaram Cl_{50} de, respectivamente, 0,012, 0,090, 0,26 e 0,77 mM. A Cl_{50} do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) foi de 0,17 mM, dessa forma, o amino *N*-metilcarbamato derivado do LCC mostrou atividade anticolinesterásica comparável a do metolcarbe (**9**) e superior a dos análogos (**10**) e (**11**);



- ◆ A atividade moluscicida, contra o *B. glabrata*, dos metilcarbamatos preparados foi avaliada. O 1'-dimetil N-metil-hidrocardonilcarbamato (**8**) se mostrou a molécula mais promissora, apresentando CL₁₀, CL₅₀ e CL₉₀ de 7,22 ppm (0,0178 mmol/L), 12,81 ppm (0,0317 mmol/L) e 22,73 ppm (0,0562 mmol/L), respectivamente;
- ◆ Os resultados obtidos com a determinação da atividade anticolinesterásica do 1'-dimetil N-metil-hidrocardonilcarbamato (**8**), torna o emprego deste amino N-metilcarbamato para o controle de pragas uma alternativa atraente, visto que a substância semi-sintética é derivada de um produto de origem vegetal de baixo custo. A utilização do LCC para a síntese de um pesticida agregaria valor a esta commodity, o que produziria benefícios econômicos e sociais, visto que a utilização deste biomaterial para a síntese de um pesticida agregaria valor a este subproduto do agronegócio do caju, um dos mais importantes setores da agroindústria nordestina. Além disto, o uso de matérias-primas de origem vegetal, uma fonte renovável e biodegradável, torna a síntese ecologicamente correta e de acordo com alguns preceitos da Química Verde, a qual incentiva e privilegia a busca e aplicação de processos ecologicamente corretos.

É necessário continuar investigando a bioatividade do 1'-dimetilamino *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (**8**) frente a outros alvos biológicos. Dentre os testes que podem ser realizados estão a avaliação de sua toxicidade, atividade larvicida e ensaios que possibilitem identificar quais são as pragas susceptíveis ao composto.

6. EXPERIMENTAL

A decorative graphic on the left side of the page consists of a grid of colored squares. The top row has one dark blue square. The second row has a medium blue square on the left and a dark blue square on the right. The third row has a light grey square on the left and a medium blue square on the right. The fourth row has a light grey square on the right. The squares are arranged in a staggered pattern.

6.1. Sínteses

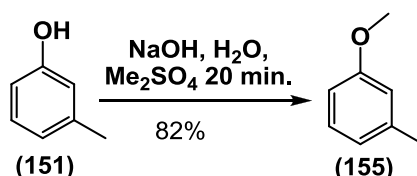
A seguir, serão descritos, detalhadamente, todos os procedimentos realizados para sintetizar as moléculas deste trabalho. Antes de iniciar cada experimento, todas as vidrarias que seriam utilizadas foram previamente lavadas com álcool etílico, secas em estufa a 150 °C por 2 horas e resfriadas em atmosfera ambiente ou em dessecador. Os solventes tetraidrofurano e tolueno foram secos sob sódio metálico na presença de benzofenona. O NBS utilizado nos experimentos foi purificado por cristalização em água destilada. Todos os demais reagentes empregados nas sínteses foram devidamente purificados previamente aos experimentos (ARMAREGO W. L. F e CHAI C. L. L., 2002). As colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel, Merck Keisegel 60 (mesh 70-230).

As reações ocorreram sob agitação magnética, em placa de agitação, sendo aquecidas, quando necessário, em banho de óleo mineral. Os resfriamentos das misturas reacionais, quando necessário, foram realizadas em banho de gelo e sal. As soluções de produtos elaborados foram concentradas em evaporador rotatório e os resíduos de solventes e reagentes voláteis removidos em sistema de alto vácuo.

O andamento das reações foi acompanhado, prioritariamente, por cromatografia em camada delgada utilizando folhas de alumínio recobertas de sílica gel 60 F 254 (Aldrich®). A visualização dos compostos foi realizada, de acordo com cada caso, usando-se um dos seguintes reveladores: iodo, solução etanólica de ácido fosfomolibdico ou luz ultravioleta. Em algumas reações, empregou-se a cromatografia gasosa para seu acompanhamento. As análises de cromatografia gasosa foram realizadas no CG-17A (Shimadzu®), utilizando coluna DB-Wax, com 30 m, 0,25 mm de espessura e um filme de 0,25 µm.

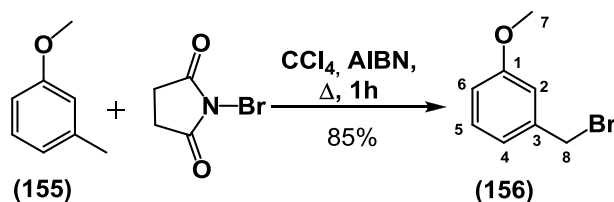
A confirmação da estrutura química dos compostos sintetizados foi realizada mediante análise dos espectros de IV, RMN de ¹H e ¹³C. Os espectros de RMN foram registrados no espectrômetro Brunker 400 UltraShield®, utilizando o próprio solvente deuterado como padrão interno. Os espectros na região do IV foram registrados no espectrômetro Perkin-Elmer 1600 Série FT IR ou FT/IR Bomen Hartmann & Braun Micxelson MB-100. O ponto de fusão foi registrado em um aparelho digital, modelo MQAPF – 302.

6.1.1. Síntese do 1-Metoxi-3-metilbenzeno (155)



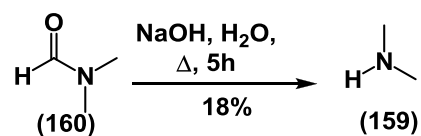
A uma solução de NaOH (60,0 g; 1500,0 mmol) em água (200,0 mL) foram adicionados lentamente *m*-cresol (52,5 mL; 500,0 mmol) seguido de dimetilsulfato (162,0 mL; 1500,0 mmol). A solução foi agitada durante 20 minutos. A mistura reacional foi então diluída em 100,0 mL de água e extraída com acetato de etila (3 x 50,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaCl (3 x 50,0 mL), secas sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O produto bruto da reação foi destilado a 70 °C no sistema de Kugelhor, sob vácuo de 0,1 mmHg, obtendo um líquido transparente, o 1-metoxi-3-metil-benzeno (50,0 g; 0,41 mmol), com 82% de rendimento. Dado: **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,41 (s, 3H, ArCH₃); 3,85 (s, 3H, ArOCH₃); 6,76 – 6,88 (m, 3H); 7,29 – 7,30 (m, 1H). **Anexo 1.**

6.1.2. Síntese do brometo de 3-metoxibenzila (156)



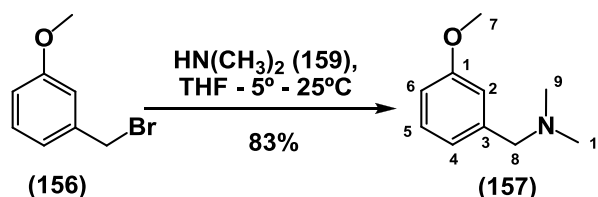
A uma mistura de *N*-bromosuccinimida (2,54 g; 14,3 mmol) em CCl₄ (75,0 mL) foram adicionados o 1-metoxi-3-metilbenzeno (1,26 mL; 10,0 mmol) e o azobisisobutironitrila (28,6 mg). A mistura reacional permaneceu sob agitação e aquecimento em refluxo de CCl₄ (77 °C) por, aproximadamente, 1 hora. A mistura reacional foi resfriada até atingir a temperatura ambiente, a NHS sólida foi filtrada e o solvente evaporado. O líquido amarelo escuro obtido foi diluído em hexano (30,0 mL) e colocado a 10 °C por 2 horas. O precipitado formado foi filtrado e o solvente evaporado até produzir um líquido amarelo pálido. O material bruto foi destilado a uma temperatura de 70 °C e 0,1 mmHg para gerar um líquido transparente, o brometo de 3-metoxibenzila (1,7 g; 8,5 mmol), com 85% de rendimento. Dados: **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3,83 (s, 3H, H7); 4,49 (s, 2H, H8); 6,87 (dd $J=2,54$ Hz, 1H, H4); 6,95-7,02 (m, 2H, H6 e H2); 7,28 (t, $J = 7,94$ Hz, 1H, H5). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 55,3 (C8); 114,2 (C2); 114,4 (C6); 121,3 (C4); 129,8 (C5); 139,2 (C3); 159,8 (C1). **Anexos 2 e 3.**

6.1.3. Síntese da Dimetilamina (159)



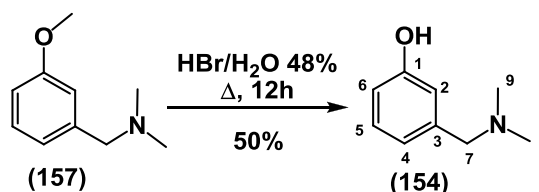
Uma mistura de dimetilformamida (200,0 mL; 2,5 mmol) e NaOH (50,0 g; 1,25 mmol) foi aquecida até refluxo durante 5 horas. O produto formado foi destilado continuamente e coletado em recipiente imerso em banho de etanol a -60 °C. A dimetilamina (20,45 g; 0,45 mmol) foi obtida como um líquido incolor, de odor característico, com apenas 18% de rendimento.

6.1.4. Síntese do 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (157)



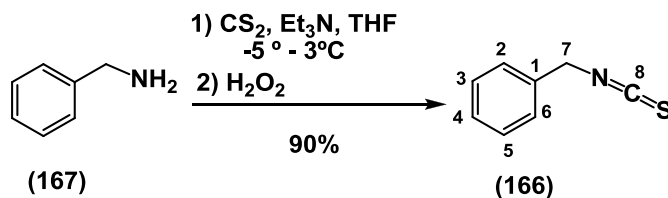
A uma solução de brometo de 3-metoxibenzila (1,6 g; 6,95 mmol) em THF à -5 °C foi adicionada dimetilamina (5,0 mL; 75,0 mmol). A temperatura da mistura reacional foi lentamente elevada até atingir a temperatura ambiente. Passado este período, o THF e a dimetilamina foram evaporados e um líquido amarelo escuro foi obtido. O líquido foi diluído em 75,0 mL de água destilada e ácido clorídrico concentrado para obter uma solução com pH 1. A solução ácida foi então extraída com éter etílico (3 x 50,0 mL), e a solução aquosa teve seu pH elevado a 14 com solução saturada de NaOH. A solução alcalina foi extraída com éter etílico (3 x 50,0 mL) e as fases orgânicas reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 50,0 mL), seca sob Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado até produzir um líquido transparente, o 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (0,95 g; 5,75 mmol), com 83% de rendimento. Dados: **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 2940, 2854, 2814, 2773, 1601, 1586, 1488, 1455, 1361, 1266, 1150, 1043, 780, 745, 693 cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,24 (s, 6H, H9 e H10); 3,40 (s, 2H, H8); 3,80 (s, 3H, H7); 6,78-6,82 (m, 2H, H6 e H4); 6,87-6,91 (m, 2H, H2); 7,22 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H, 5H). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 45,3 (C9 e C10); 55,1 (C7); 64,3 (C8); 112,7 (C6); 114,3 (C2); 121,4 (C4); 129,19 (C5); 140,49 (C3); 159,69 (C1). **Anexos 4, 5 e 6.**

6.1.5. Síntese *m*-dimetilaminometil-fenol (154)



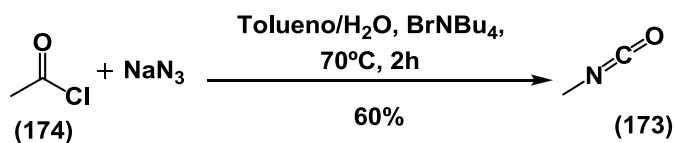
Uma mistura de 3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzilamina (0,59 g; 3,6 mmol) e HBr 48% (1,0 mL) foi refluxada por 12 horas. A solução castanha escura foi concentrada e o resíduo diluído em água (5,0 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 25,0 mL). A fase aquosa teve seu pH elevado a 12, usando solução saturada de carbonato de sódio, e extraída com acetato de etila (3 x 25,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (2 x 25,0 mL), seca sob Na₂SO₄ e o solvente removido até gerar um líquido castanho escuro, o *m*-dimetilaminometil-fenol (0,272 g; 1,8 mmol), com 50% de rendimento. Dados: **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (s, 6H, H8 e H9); 3,43 (s, 2H, H7); 6,69-6,79 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,11 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H, H5). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 44,6 (C8 e C9); 63,7 (C7); 115,3 (C6); 117,3 (C2); 121,1 (C4); 129,5 (C5); 138,0 (C3); 157,3 (C1). **Anexos 7 e 8.**

6.1.6. Síntese do Tioisocianato de Benzila (166) a partir da Benzilamina (167)



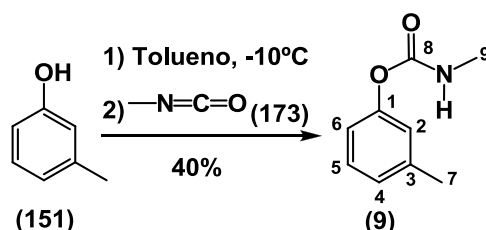
A uma solução de benzilamina (0,33 mL; 3,0 mmol) e trietilamina (0,42 mL; 3,0 mmol) em THF (5,0 mL) a -5 °C foi adicionado CS₂ (0,9 mL; 15,0 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação a -5 °C por 1,5 hora e, em seguida, o H₂O₂ (0,81 mL; 9,0 mmol) foi adicionado à solução. O solvente da mistura reacional foi evaporado até formar um líquido amarelado. O produto bruto da reação foi diluído em água (10,0 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 25,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na₂SO₄ e o solvente removido para produzir um líquido transparente. A matéria bruta obtida foi então destilada a 115 °C e 0,1 mmHg para gerar um líquido transparente, o tioisocianato de benzila (0,40 g; 2,7 mmol), com 90% de rendimento. Dados: **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3065, 3032, 2922, 2863, 2177, 2089, 1800, 1604, 1495, 1454, 1347, 1200, 1028 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 4,72 (s, 2H, H7); 7,32-7,45 (m, 5H, H1, H2, H3, H4 e H5). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 48,7 (C7); 126,9 (C8); 127,0 (C4); 128,4 (C2 e C6); 129,0 (C3 e C5); 134,3 (C1). **Anexos 9, 10 e 11.**

6.1.7. Síntese do Isocianato de Metila (173)



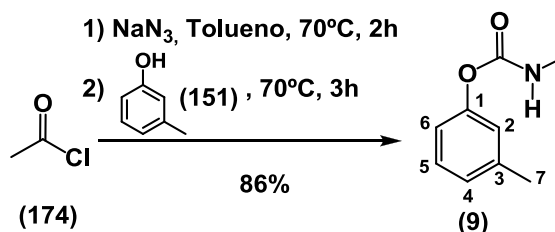
O cloreto de etila (6,0 mL; 70,3 mmol) foi adicionado a uma suspensão composta por azida de sódio (5,5 g; 85,0 mmol), tolueno (50,0 mL), água destilada (50,0 mL) e BrNBu₄ (2,74 g; 8,5 mmol). A temperatura da mistura reacional foi elevada até 70 °C e mantida nesta condição por 2 horas. O isocianato de metila (2,4 g; 42,2 mmol) foi destilado com 60% de rendimento. Em razão do baixo ponto de ebulição do isocianato de metila, 7 °C, não foi possível obter seus espectros de IV, RMN ¹H e ¹³C.

6.1.8. Síntese do metil *N*-(*m*-toluol)carbamato (9)



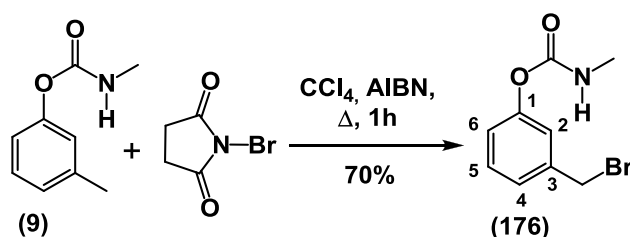
A uma solução de *m*-cresol (0,52 mL; 5,0 mmol) em tolueno (10,0 mL) à -10 °C foi adicionado isocianato de metila (0,6 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura reacional foi elevada lentamente até atingir 25 °C, onde permaneceu por 12 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto bruto diluído em água destilada (10,0 mL) e extraído com éter etílico (3 x 10,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 10,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado para produzir um sólido amarelado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel para gerar um sólido branco, o metil *N*-(*m*-toluol)carbamato (0,33 g; 2,0 mmol), com 40% de rendimento. Dados: **Ponto de fusão:** 73,5-74,3 °C. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3350, 2924, 2852, 2734, 2327, 2158, 2075, 1960, 1901, 1879, 1821, 1747, 1455, 1376, 1154, 1001, 920, 876, 801 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,36 (s, 3H, H7); 2,84 (d, $J = 4,84$ Hz, 3H, H9); 6,91- 7,07 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,25 (t, $J = 7,73$ Hz, 1H, H5). **RMN ^{13}C** (100M Hz, CDCl_3): δ 21,4 (C7); 29,7 (C9); 118,7 (C6); 122,4 (C2); 126,1 (C4); 129,0 (C5); 139,4 (C3); 151,2 (C1); 155,6 (C8). **Anexos 12, 13 e 14.**

6.1.9. Síntese do metil *N*-(*m*-toluol)carbamato (9) com o isocianato de metila (173) preparado *in situ*



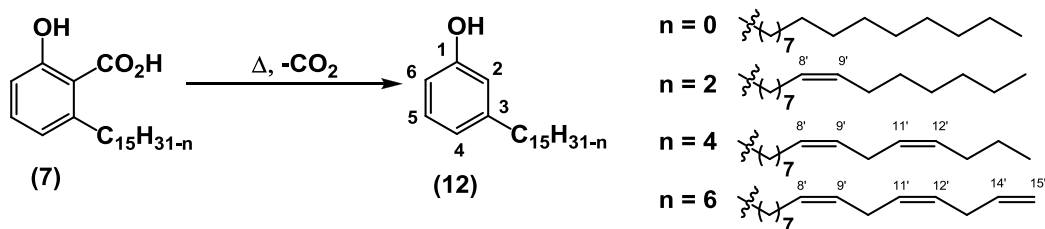
Em uma suspensão de azida de sódio (0,975 g; 15,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) foi acrescentado cloreto de acetila (0,71 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura foi elevada até 70°C , sendo mantida nesta condição por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado a 25°C e o *m*-cresol (0,52 mL; 5,0 mmol) adicionado. A mistura reacional permaneceu sob agitação a 70°C por 3 horas. O precipitado formado foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 25,0 mL), as fases orgânicas reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado para obter um sólido amarelado. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em sílica gel, seguido de cristalização em hexano, para originar um sólido branco, o metil *N*-(*m*-toluol)carbamato (0,71 g; 4,3 mmol), com 86% de rendimento. Dados: **Ponto de fusão:** $73,5\text{-}74,3^\circ\text{C}$. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3350, 2924, 2852, 2734, 2327, 2158, 2075, 1960, 1901, 1879, 1821, 1747, 1455, 1376, 1154, 1001, 920, 876, 801 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,36 (s, 3H, H7); 2,84 (d, $J = 4,84$ Hz, 3H, NCH_3); 6,91- 7,07 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,25 (t, $J = 7,73$ Hz, 1H, H5). **RMN ^{13}C** (100MHz, CDCl_3): δ 21,4 (ArCH_3); 29,7 (NCH_3); 118,7 (C6); 122,4 (C2); 126,1 (C4); 129,0 (C5); 139,4 (C3); 151,2 (C1); 155,6 (C=O). **Anexos 12, 13 e 14.**

6.1.10. Síntese do *m*-Bromometil fenil *N*-metilcarbamato (176)



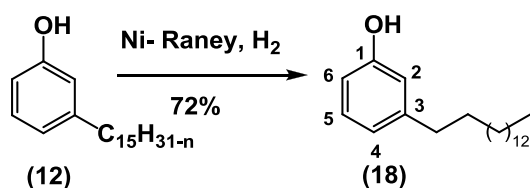
A uma mistura de *N*-bromosuccinimida (2,54 g; 14,3 mmol) em CCl_4 (75,0 mL) foram adicionados metil *N*-(*m*-toluila)carbamato (1,65 g; 10,0 mmol) e azobisisobutironitrila (28,6 mg). A mistura reacional permaneceu sob agitação, e em refluxo de CCl_4 (77 °C), por aproximadamente 1 hora. A mistura reacional foi resfriada até atingir a temperatura ambiente, sendo a NHS sólida filtrada e o solvente evaporado. O material bruto foi cristalizado em hexano para gerar um sólido branco, o *m*-bromometil fenil *N*-metilcarbamato (1,15 g; 7,0 mmol), com 70% de rendimento. Dados: **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,86 (d, $J = 4,92$ Hz, 3H, NCH_3); 4,47, (s, 2H, CH_2); 7,04-7,24 (m, 3H, H2, H4 e H6), 7,32 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H, H5). **RMN ^{13}C** (100M Hz, CDCl_3): δ 27,7 (NCH_3); 32,8 (CH_2); 121,7 (C2); 122,2 (C6); 125,9 (C4); 129,6 (C5); 139,0 (C3); 151,1 (C1); 155,0 (C=O). **Anexos 15 e 16.**

6.1.11. Síntese do Cardanol (12)



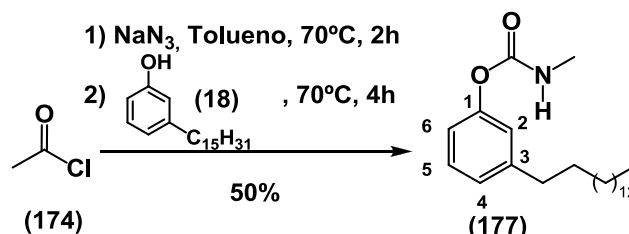
O LCC natural foi aquecido a 280 °C, em banho de óleo mineral e sob vácuo de bomba de tropa d'água, até que não houvesse mais evolução de gás. Em seguida, a solução foi destilada a 300 °C e 0,1 mmHg para produzir um líquido viscoso e amarelo pálido. Dados: **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3008, 2924, 2852, 2360, 1736, 1589, 1454, 1261, 1153, 989, 910, 872, 779, 692 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,84-0,97 (m, CH_3); 1,23-1,46 (m, CH_2); 1,55-1,66 (m, CH_2); 1,98-2,11 (m, CH_2), 2,57 (t, $J = 7,70$ Hz, H3), 2,77-2,88 (m, H1), 4,97-5,11 (m, $\text{C}=\text{CH}_2$); 5,31-5,51 (m, $\text{HC}=\text{CH}$), 5,78-5,90 (m, $\text{HC}=\text{CH}_2$); 6,63-6,79 (m, 3H, H2, H4 e H6), 7,15 (t, $J = 7,60$ Hz, 1H, H5). **RMN ^{13}C** (100M Hz, CDCl_3): δ 13,8 (CH_3); 14,1 (CH_3); 25,3-32,2 (CH_2); 35,8 (ArCH_2); 112,4 (C6); 114,7 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 115,34 (C1); 120,9 (C4); 126-130 ($\text{CH}=\text{CH}$); 136,8 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 144,9 (C3); 155,5 (C1). **Anexos 17, 18 e 19.**

6.1.12. Síntese do Hidrocardanol (18)



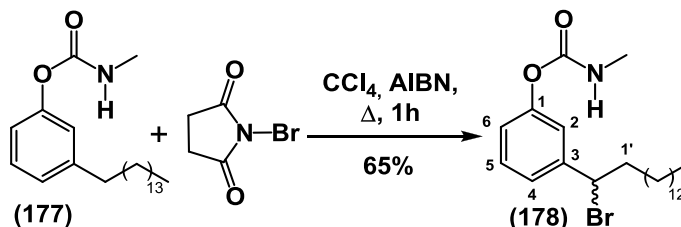
Em uma suspensão de Raney Nickel ativado (50,0 g) em etanol absoluto (1000,0 mL), após purga com gás hidrogênio, foi adicionado o cardanol (100,0 g; 333,3 mmol). A mistura permaneceu sob agitação e em atmosfera de H₂ até que o consumo deste gás cessou. Em seguida, a suspensão foi filtrada e o solvente evaporado para originar um sólido amarelado, o hidrocardanol (72,84 g; 239,6 mmol), com 72% de rendimento. Dados: **Ponto de fusão:** 44,5-46,5 °C. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3356, 2914, 2846, 1585, 1477, 1363, 1253, 1147, 1074, 941, 866, 785, 696 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400M Hz, CDCl₃): δ 0,87-0,97 (m, 3H, CH₃); 1,22-1,40 (m, 24H, CH₂); 1,56-1,66 (m, 2H, H1); 2,52-2,62 (m, 2H, ArCH₂); 6,65-6,80 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,15 (t, $J = 7,67$ Hz, 1H, H5). **RMN ¹³C** (100M Hz, CDCl₃): δ 14,3 (CH₃); 22,8 (CH₂CH₃); 29,2-29,9 (CH₂); 31,7 (CH₂); 31,9 (CH₂); 35,9 (ArCH₂); 112,5 (C6); 115,3 (C2), 120,9 (C4); 129,3 (C5); 144,9 (C3); 155,5 (C1). **Anexos 20, 21 e 22.**

6.1.13. Síntese do *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (177) com o isocianato de metila (173) preparado *in situ*



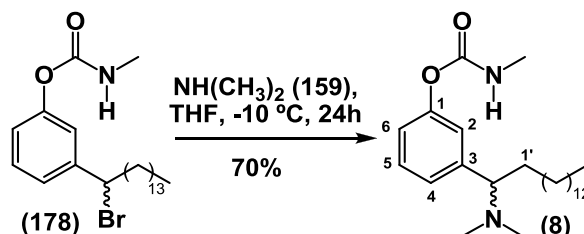
Em uma suspensão de azida de sódio (0,975 g; 15,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) foi acrescentado cloreto de acetila (0,71 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura foi elevada até 70°C , permanecendo nesta condição por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado até 25°C e uma solução de cardanol hidrogenado (1,52 g; 5,0 mmol) em tolueno (5,0 mL) foi adicionada. A temperatura do sistema foi elevada a 70°C , sendo mantida por 4 horas. Em seguida, o precipitado formado na mistura reacional foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 25,0 mL), as soluções orgânicas reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado até produzir um sólido amarelado. O produto bruto da reação foi purificado por cristalização em hexano para gerar um sólido branco, o *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (0,90 g; 2,5 mmol), com 50% de rendimento. Dados: **Ponto de fusão:** $73,9\text{-}75,17^\circ\text{C}$. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3346, 2919, 2850, 1706, 1613, 1537, 1469, 1412, 1376, 1258, 1242, 1228, 1159, 1081, 1001, 959, 929, 866, 793, 772, 759, 718, 683 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,86-0,93 (m, 3H, CH_3); 1,20-1,38 (m, 24H, CH_2); 1,56-1,66 (m 2H, H1); 2,57-2,64 (m, 2H, ArCH_2); 2,87 (d, $J = 4,79\text{ Hz}$, 3H, NCH_3); 6,92-7,31 (m, 4H, H2). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CH_3); 22,7 (CH_2); 27,7 (NCH_3); 29,3 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,5-29,7 (CH_2); 31,2 (CH_2); 31,9 (CH_2); 35,8 (ArCH_2); 118,7 (C6); 121,4 (C2); 125,3 (C4); 128,9 (C5); 144,5 (C3); 151,0 (C1); 155,4 (C=O). **Anexos 23, 24 e 25.**

6.1.14. Síntese do 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (178)



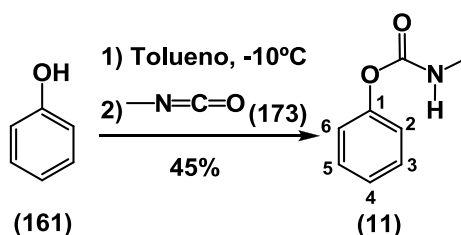
A uma mistura de *N*-bromosuccinimida (2,54 g; 14,3 mmol) em CCl_4 (75,0 mL) foram adicionados o *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (3,61 g; 10,0 mmol) e o azobisisobutironitrila (28,6 mg). A mistura reacional permaneceu sob agitação, e em refluxo de CCl_4 (77 °C), por aproximadamente 1 hora. A mistura reacional foi resfriada até atingir a temperatura ambiente e então a NHS sólida foi filtrada e o solvente evaporado até gerar um sólido amarelo. O material bruto foi cristalizado, em hexano/acetato de etila, para originar um sólido branco, o 1'-bromo *N*-metil-hidrocardanilcarbamato (2,86 g; 6,5 mmol), com 65% de rendimento. Dados: **Ponto de fusão:** 50,2 - 52,0 °C. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3350, 2916, 2848, 1711, 1543, 1487, 1466, 1230, 1155, 1103, 951, 800, 700 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,85-0,93 (m, 3H, CH_3); 1,22-1,38 (m, 24H, CH_2); 2,05-2,18 (m, 1H, H1'); 2,18-2,31 (m, 1H, H1); 2,9 (d, $J = 4,89$ Hz, 3H, NCH_3); 4,92 (dd, $J = 4,66$ Hz, 1H, ArCHBr); 7,04-7,26 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,32 (t, $J = 7,90$ Hz, 1H, H5). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 27,7 (NCH_3), 28,2 (CH_2); 28,9 (CH_2); 29,5-29,7 (CH_2); 31,9 (CH_2); 39,9 (C1'); 55,0 (ArCBr); 120,5 (C6); 121,4 (C2); 124,1 (C4); 129,5 (C5); 143,8 (C3); 151,1 (C1); 155,0 (C=O). **Anexos 26, 27 e 28.**

6.1.15. Síntese do 1'-dimetilamino N-metil-hidrocardanilcarbamato (8)



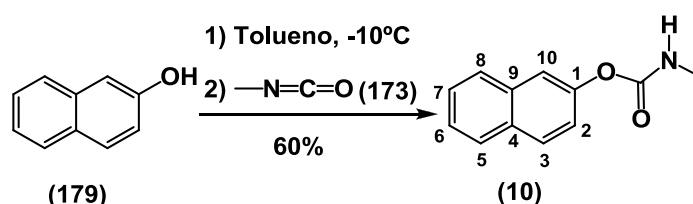
A uma solução de brometo de 1'-bromo N-metil-hidrocardanilcarbamato (4,40 g; 10,0 mmol) em THF à -10 °C foi adicionada dimetilamina (5,0 mL; 75,0 mmol), onde permaneceu sob agitação por 24 horas. A temperatura da mistura reacional foi lentamente elevada até atingir a temperatura ambiente e, em seguida, o THF e a dimetilamina foram evaporados gerando um líquido viscoso amarelo. O 1'-dimetilamino N-metil-hidrocardanilcarbamato (2,83 g; 7,0 mmol) foi obtido como um sólido amarelo pálido com 70% de rendimento, após purificação por cromatografia em sílica gel. Dados: IV (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3332, 2912, 2848, 2360, 1709, 1531, 1469, 1226, 1149, 1111, 1001, 931, 876, 783, 702, 650 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,85-0,91 (m, 3H, CH_3); 1,16-1,35 (m, 24H, CH_2); 1,65-1,77 (m, 1H, $\text{H}1'$); 1,80-1,92 (m, 1H, $\text{H}1'$); 1,18 (s, 6H, $\text{N(CH}_3)_2$); 2,89 (d, $J = 4,92$ Hz, 3H, NCH_3); 3,17 (dd, $J = 4,86$ Hz, 1H, $\text{ArCHN(CH}_3)_2$); 6,97-7,09 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,30 (t, $J = 7,80$ Hz, 1H, H5). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 26,4 (CH_2); 27,7 (NCH_3); 29,2-28,8 (CH_2); 31,9 (CH_2); 33,6 ($\text{C}1'$); 42,6 ($\text{N(CH}_3)_2$); 70,4 ($\text{CHN(CH}_3)_2$); 120,1 (C6); 121,6 (C2); 125,4 (C4); 128,7 (C5); 142,0 (C3); 150,9 (C1); 155,2 (C=O). **Anexos 29, 31 e 31.**

6.1.16. Síntese do metil *N*-fenilcarbamato (11)



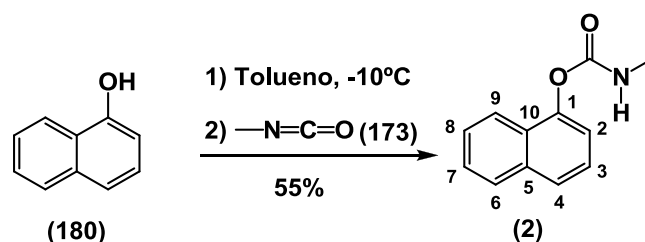
O isocianato de metila (0,6 mL; 10,0 mmol) foi adicionado a uma solução de fenol (0,47 g; 5,0 mmol) em tolueno (10,0 mL) à -10 °C. A temperatura da mistura reacional foi elevada lentamente até alcançar 25 °C, permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto bruto diluído em água destilada (10,0 mL) e extraído com éter etílico (3 x 10,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 10,0 mL), seca sob Na₂SO₄ e o solvente removido até produzir um sólido amarelado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel onde se obteve um sólido branco, o metil *N*-fenilcarbamato (0,34 g; 2,25 mmol), com 45% de rendimento. Dados: **Ponto de Fusão:** 83,23-84,1 °C. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3350, 2922, 2853, 2358, 2352, 2235, 2202, 2037, 1954, 1871, 1736, 1456, 1376, 942, 904 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (d, J = 4,92 Hz, 3H, NCH₃); 7,12- 7,23 (m, 3H, H₂, H₄ e H₆); 7,36 (t, J = 7,67 Hz, 2H, H₃ e H₅). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 27,7 (NCH₃); 121,7 (C₂ e C₆); 125,3 (C₄); 129,3 (C₃ e C₅); 151,2 (C₁); 155,6 (C=O). **Anexos 32, 33 e 34.**

6.1.17. Síntese do metil *N*-β-nafilcarbamato (10)



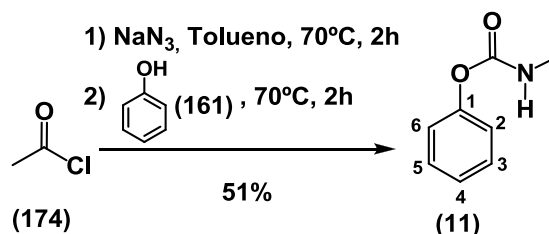
O isocianato de metila (0,6 mL; 10,0 mmol) foi adicionado a uma solução de β-naftol (0,72 g; 5,0 mmol) em tolueno (10 mL) à -10 °C. A temperatura da mistura reacional foi elevada lentamente até alcançar 25 °C, permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Passado este período, o solvente foi evaporado e o produto bruto diluído em água destilada (10,0 mL) e extraído com éter etílico (3 x 10,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 10,0 mL), seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado até gerar um sólido marron. O produto bruto foi purificado por cristalização em hexano onde se obteve um sólido amarelado, o metil *N*-β-nafilcarbamato (0,60 g; 3,0 mmol), com 60% de rendimento. Dados: **Ponto de Fusão:** 114-115,5 °C. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3322, 2951, 2926, 2854, 1752, 1459, 1376, 1212, 1157, 1094, 903, 860, 830, 754, 722 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (d, *J* = 4,93 Hz 3H, NCH₃); 7,79- 7,89 (m, 3H, H3, H5 e H8); 7,28-7,65 (m, 4H, H2, H6, H7 e H10). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 27,7 (NCH₃); 118,3 (C10); 121,4 (C2); 125,4 (C6); 126,4 (C8); 127,6 (C7); 127,7 (C5); 129,2 (C4); 131,2 (C3); 133,8 (C9); 148,8 (C1); 155,5 (C=O). **Anexos 35, 36 e 37.**

6.1.18. Síntese do metil *N*- α -nafilcarbamato (2)



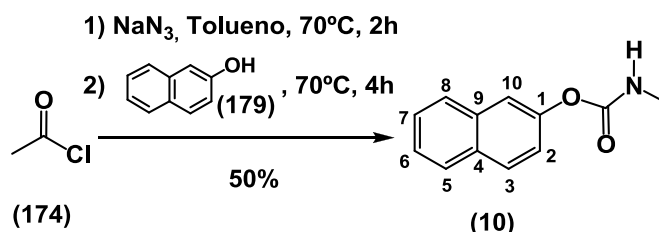
O isocianato de metila (0,6 mL; 10,0 mmol) foi adicionado a uma solução de α -naftol (0,72 g; 5,0 mmol) em tolueno (10,0 mL) à -10°C . A temperatura da mistura reacional foi elevada lentamente até atingir 25°C , onde permaneceu agitando por 24 horas. Passado este período, o solvente foi evaporado e o produto bruto diluído em água destilada (10,0 mL) e extraído com éter etílico (3 x 10,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 10,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente removido até originar um sólido marron. O produto bruto foi purificado por cristalização em hexano onde se obteve um sólido amarelado, o metil *N*- α -nafilcarbamato (0,55 g; 2,75 mmol), com 55% de rendimento. Dados: **Ponto de Fusão:** $142,8 - 143,9^{\circ}\text{C}$. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3326, 2953, 2923, 2853, 1711, 1458, 1376, 1252, 1225, 1113, 1011, 933, 805, 773, 722 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,94 (d, $J = 4,86$ Hz, 3H, NCH_3); 7,27- 7,36 (m 1H, H2); 7,44-7,57 (m, 3H, H3, H7 e H8); 7,71-7,77 (d, $J = 7,73$ Hz, 1H, H6); 7,85-7,91 (m, 1H, H4); 7,94-8,00 (m, 1H, H9). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 27,8 (NCH_3); 121,2 (C2); 125,5 (C4); 125,6 (C3); 126,3 (C9); 126,3 (C10); 127,7 (C8); 127,5 (C7); 127,9 (C6); 134,6 (C5); 146,7 (C1); 155,4 (C=O). **Anexos 38, 39 e 40.**

6.1.19. Síntese do metil *N*-fenilcarbamato (11) com o isocianato de metila (173) preparado *in situ*



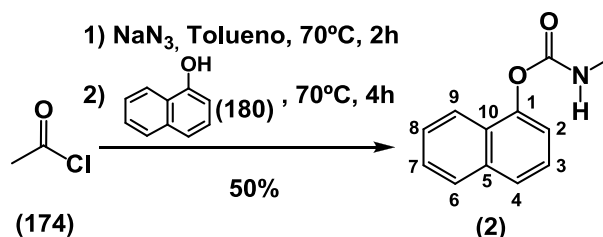
A uma suspensão de azida de sódio (0,975 g; 15,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) foi acrescentado cloreto de acetila (0,71 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura foi elevada até 70°C , permanecendo nesta condição por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado até alcançar 25°C e o fenol (0,47 g; 5,0 mmol) adicionado. A temperatura do sistema foi novamente elevada até 70°C , onde permaneceu por 2 horas. Em seguida, o precipitado formado na mistura reacional foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 25,0 mL). As soluções orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado até gerar um sólido amarelado. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em sílica gel para produzir um sólido branco, o metil *N*-fenilcarbamato (0,38 g; 2,55 mmol), com 51% de rendimento. Dados: **Ponto de Fusão:** $83,2 - 84,1^\circ\text{C}$. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3350, 2922, 2853, 2358, 2352, 2235, 2202, 2037, 1954, 1871, 1736, 1456, 1376, 942, 904 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,82 (d, $J = 4,92$ Hz, 3H, NCH_3); 7,12- 7,23 (m, 3H, H2, H4 e H6); 7,36 (t, $J = 7,67$ Hz, 2H, H3 e H5). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 27,7 (NCH_3); 121,7 (C2 e C6); 125,3 (C4); 129,3 (C3 e C5); 151,2 (C1); 155,6 (C=O). **Anexos 32, 33 e 34.**

6.1.20. Síntese do metil *N*-β-nafilcarbamato (10) com o isocianato de metila (173) preparado *in situ*



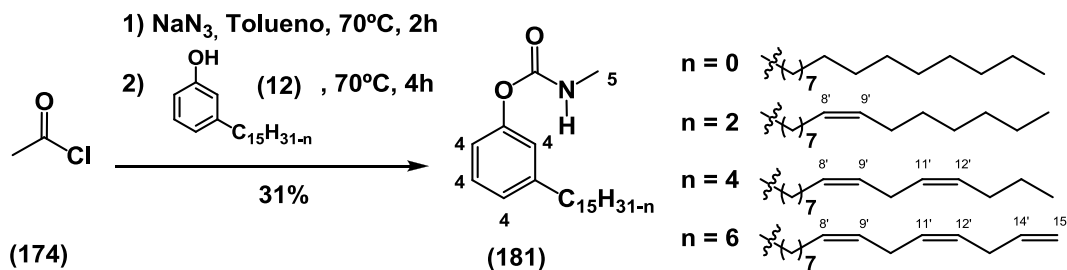
A uma suspensão de azida de sódio (0,975 g; 15,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) foi acrescentado cloreto de acetila (0,71 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura foi elevada até 70 °C, onde permaneceu sob agitação por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado a 25 °C, e uma solução de β-naftol (0,72 g; 5,0 mmol) em tolueno (5,0 mL) foi adicionada. A temperatura do sistema foi novamente elevada até 70 °C, onde permaneceu por 4 horas. Passado este período, o precipitado formado na mistura reacional foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 25,0 mL). As soluções orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado até produzir um sólido marron. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em sílica gel seguida de cristalização em solução 40% (v/v) de hexano/acetato de etila para gerar um sólido amarelado, o metil *N*-β-nafilcarbamato (0,5 g; 2,5 mmol), com 50% de rendimento. Dados: **Ponto de Fusão:** 114-115,5 °C. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3322, 2951, 2926, 2854, 1752, 1459, 1376, 1212, 1157, 1094, 903, 860, 830, 754, 722 cm⁻¹. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89 (d, *J* = 4,93 Hz 3H, NCH₃); 7,79- 7,89 (m, 3H, H3, H5 e H8); 7,28-7,65 (m, 4H, H2, H6, H7 e H10). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 27,7 (NCH₃); 118,3 (C10); 121,4 (C2); 125,4 (C6); 126,4 (C8); 127,6 (C7); 127,7 (C5); 129,2 (C4); 131,2 (C3); 133,8 (C9); 148,8 (C1); 155,5 (C=O). **Anexos 35, 36 e 37.**

6.1.21. Síntese do metil *N*- α -nafilcarbamato (2) com o isocianato de metila (173) preparado *in situ*



A uma suspensão de azida de sódio (0,975 g; 15,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) foi acrescentado cloreto de acetila (0,71 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura foi elevada até 70°C , onde permaneceu sob agitação por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado a 25°C , e uma solução de α -naftol (0,72 g; 5,0 mmol) em tolueno (5,0 mL) foi adicionada. A temperatura do sistema foi elevada a 70°C , onde permaneceu agitando por mais 4 horas. Passado este período, o precipitado formado na mistura reacional foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 25,0 mL). As soluções orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado até originar um sólido marron. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em sílica gel seguida de cristalização em solução 40% (v/v) de hexano/acetato de etila para produzir um sólido amarelado, o metil *N*- α -nafilcarbamato (0,50 g; 2,5 mmol), com 50% de rendimento. Dados: **Ponto de Fusão:** $142,8\text{-}143,9^\circ\text{C}$. **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3326, 2953, 2923, 2853, 1711, 1458, 1376, 1252, 1225, 1113, 1011, 933, 805, 773, 722 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2,94 (d, $J = 4,86$ Hz, 3H, NCH_3); 7,27- 7,36 (m 1H, H2); 7,44-7,57 (m, 3H, H3, H7 e H8); 7,71-7,77 (d, $J = 7,73$ Hz, 1H, H6); 7,85-7,91 (m, 1H, H4); 7,94-8,00 (m, 1H, H9). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 27,8 (NCH_3); 121,2 (C2); 125,5 (C4); 125,6 (C3); 126,3 (C9); 126,3 (C10); 127,7 (C8); 127,5 (C7); 127,9 (C6); 134,6 (C5); 146,7 (C1); 155,4 (C=O). **Anexos 38, 39 e 40.**

6.1.22. Síntese do *N*-metil-cardanilcarbamato (181) a partir do Cardanol (12)



A uma suspensão de azida de sódio (0,975 g; 15,0 mmol) em tolueno (25,0 mL) foi acrescentado cloreto de acetila (0,71 mL; 10,0 mmol). A temperatura da mistura foi elevada até 70°C , onde permaneceu agitando por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado até 25°C e o cardanol (1,5 g; 5,0 mmol) adicionado. A temperatura do sistema foi novamente elevada a 70°C , onde permaneceu sob agitação por mais 2 horas. Passado este período, o precipitado formado na mistura reacional foi filtrado e lavado com éter etílico (3 x 25,0 mL). As soluções orgânicas foram reunidas, lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25,0 mL), seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado até produzir um líquido amarelado. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em sílica gel para originar um líquido transparente, o *N*-metil-cardanilcarbamato (0,55 g; 1,55 mmol), com 31% de rendimento. Dados: **IV** (filme) $\nu_{\text{máx}}$ 3342, 3008, 2925, 2854, 2360, 1718, 1610, 1522, 1485, 1444, 1348, 1226, 1153, 1097, 951, 769, 692 cm^{-1} . **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 0,87-0,95 (m, CH_3); 1,26-1,44 (m, CH_2); 1,72 (s, CH_2); 1,56-1,66 (m, H1); 1,95-2,21 (m, H2); 2,61 (t, $J = 7,56$ Hz, H3); 2,88 (d, $J = 4,87$ Hz, 3H); 4,97-5,1 (m, $=\text{CH}$); 5,31-5,50 (m, $=\text{CH}$); 5,77-5,90 (m, $=\text{CH}$); 6,91-7,3 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 13,8 (CH_3); 14,1 (CH_3); 22,7 (CH_2); 22,8 (CH_2); 25,6-31,8 (CH_2); 35,7 (ArCH_2); 114,7 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 118,7 (C4); 121,5 (C2); 125,3 (C4); 126,8-130,4 ($\text{CH}=\text{CH}$); 136,8 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 144,4 (C3); 151 (C1); 155,5 (C=O). **Anexos 41, 42 e 43.**



6.2. Ensaaios Biológicos

6.2.1. Reagentes

Os reagentes sólidos utilizados nesses ensaios foram: acetilcolinesterase de eritrócito bovino 349 U mg^{-1} liofilizada (Sigma[®]); iodeto de acetilticolina 98% (Sigma[®]); ácido 5,5' ditiobis(2-nitrobenzóico) (DTNB) 99% (Sigma[®]); albumina bovina 99% (Sigma[®]); tris(hidroximetil)aminometano 99% (Sigma[®]).

6.2.2. Instrumentos

Os reagentes sólidos foram pesados utilizando a balança analítica modelo Mark 210A (Bel engineering[®]). Para realizar os ensaios foram usadas micropipetas de volumes variáveis da Labmater[®] e microcubetas de plástico com 96 poços de fundo chato, cada um com capacidade de 0,3 mL de volume e 1,0 cm de percurso óptico. As leituras foram realizadas no leitor de microplacas Multiskan Spectrum (Thermo Scientific[®]) e o software utilizado pelo aparelho foi o Thermo Scientific SkanIt.

6.2.3. Soluções

Todas as soluções foram preparadas utilizando como solvente água ultrapura (resistividade: $18 \text{ m}\Omega \text{ cm}$) de um sistema de purificação Milli-Q (Millipore Inc[®]). Todas as vidrarias utilizadas durante os experimentos foram adequadamente limpas previamente aos ensaios.

Solução A: tampão Tris/HCl pH 8,0

A solução tampão foi preparada partindo de uma solução de Tris 50 mM cujo pH foi ajustado para 8,0, com auxílio de um pHmetro Quimi[®] modelo Q400A, usando uma solução 1,0 M de ácido clorídrico, sendo o volume final da solução completada para 250 mL em balão volumétrico.

Solução B: albumina bovina 1,0% (m/v) em tampão Tris/HCl pH 8,0

A solução de albumina bovina 1,0% (m/v) foi preparada dissolvendo 1,00 g da proteína em tampão Tris/HCl pH 8,0 até o volume final ser ajustado para 100 mL em balão volumétrico.

Solução C: iodeto de acetiltiocolina 15,0 mM

A solução de iodeto de acetilcolina 15,0 mM foi preparada dissolvendo 0,043 g do reagente em água ultrapura até o volume final de 10,0 mL ajustado em balão volumétrico.

Solução D: DTNB 3,0 mM

A solução de DTNB 3,0 mM foi preparada dissolvendo 0,119 g da substância em solução tampão Tris/HCl pH 8,0 até o volume final de 100,0 mL ajustado com balão volumétrico. Para a completa dissolução do reagente, empregou-se o sonicador Ultracleaner 1400A (Unique®).

Solução E: acetilcolinesterase 0,22 UmL⁻¹

A solução de Acetilcolinesterase 0,22 UmL⁻¹ foi preparada a partir de diluições sucessivas adequadas de uma solução estoque 1000,0 UmL⁻¹, previamente preparada utilizando solução de albumina bovina 1,0% (m/v) em tampão Tris/HCl pH 8,0. Essas soluções foram mantidas sob refrigeração até o momento da realização dos testes.

6.2.4. Determinação da atividade anticolinesterásica

A atividade anticolinesterásica dos compostos foi determinada por comparação com a atividade catalítica da AChE através de duas soluções: o branco positivo e a amostra teste. O branco positivo foi a solução sem o inibidor da AChE, onde teoricamente a enzima exibe 100% de atividade. Já a amostra teste foi a solução contendo a substância cuja atividade anticolinesterásica estava sendo avaliada. Cada análise foi realizada em triplicata para permitir o cálculo da média e da estimativa do desvio padrão.

Para análise da atividade anticolinesterásica de cada substância sintetizada utilizou-se o procedimento a seguir. Em cada poço da microplaca foram adicionados, nessa sequência, 150 µL da solução D (DTNB), 50 µL da solução B (albumina), 25 µL da solução da amostra teste (substância sintetizada) e 25 µL da solução E (AChE). No poço do branco positivo, os 25 µL da solução da amostra teste foi substituído unicamente pelo solvente empregado para a dissolução da respectiva substância sintetizada em estudo.

As soluções foram agitadas por 10 segundos e, em seguida, foram registradas 10 leituras consecutivas de absorbância (412 nm) em intervalos de 13 segundos. Esse procedimento inicial serve para a realização do branco de cada ponto da curva cinética. A microplaca foi então retirada do aparelho e cada poço recebeu 25 µL da solução C (acetilticolina). A placa foi novamente agitada por 10 segundos e 10 leituras sucessivas registradas em intervalos de 13 segundos.

A atividade catalítica da AChE foi calculada a partir da inclinação (coeficiente angular) da região linear da curva de cinética obtida por espectrofotometria de absorção molecular, a qual corresponde à variação de absorbância no decorrer do tempo ($\Delta A/\Delta t$), **equação 1** (RAZZINO, 2007).

$$Z/m = \frac{\Delta A}{\Delta t} \times \frac{V \times 1000}{\epsilon \times d \times v \times \rho} \quad \text{Eq. 1}$$

Na **equação 1**, a atividade catalítica enzimática Z/m é dada em Ug^{-1} ; ΔA a variação de absorbância; V o volume do ensaio em (L); ϵ coeficiente de absorção do ânion 5-tio-2-nitrobenzoato (**89**) ($1,36 \text{ mmol}^{-1}\text{mm}^{-1}$); d o caminho ótico (mm); Δt variação do tempo (minutos); v volume da amostra utilizada no ensaio (L) e ρ a concentração da amostra utilizada no ensaio ($g\text{L}^{-1}$).

6.2.5. Determinação da Atividade Anticolinesterásica

Os ensaios moluscidas foram realizados segundo o protocolo da Organização Mundial de saúde, utilizando caramujos da espécie *Biomphalaria glabrata* na fase adulta (WHO, 1965 e 1983). Os animais foram criados no Laboratório de Pesquisa de Recursos Naturais (LPqRN) da Universidade Federal de Alagoas.

O teste moluscida consiste basicamente em emergir o caramujo em uma solução aquosa da substância sob investigação nas concentrações apropriadas. Inicialmente foi realizado um ensaio preliminar em duplicata, onde 5 caramujos foram usados para cada concentração da substância estudada. No experimento final foram utilizados 10 caramujos, mantendo sempre a relação de 25 mL de solução por animal, nesse caso, cada substância foi testada em triplicata.

As amostras que nos ensaios preliminares mataram mais que 50% dos caramujos na concentração de 20 ppm tiveram sua concentração letal de 50% calculada. Para cada experimento um controle negativo foi realizado, onde os moluscos foram imersos em solução contendo DMSO 1%.

6.2.6. Análises Estatísticas

Para realizar o cálculo da concentração inibitória de 50% da enzima (CI₅₀) foi utilizado o software Graph Pad Prism 5.0. O software Microsoft Excel foi empregado para obter as estimativas dos desvios padrões e a quantificação enzimática. As análises estatísticas foram realizadas através do teste *t* de *Student* ($p < 0,05$) usando o programa Microcal Origin 6.0. Os dados de concentração versus mortalidade dos moluscos foram submetidos a tratamentos estatísticos utilizando o programa Probit para a determinação das concentrações letais (CL₉₀, CL₅₀ e CL₁₀).

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

REFERÊNCIAS

ADAMS P.; BARON, F. A. Esters of Carbamic Acid. **Chemical. Review**, v. 65, n. 5, p. 567-602, 1965.

ALCANFOR J. D. X.; FERRI P. H.; SANTOS S. C.; BEZERRA J. C. B. Plantas moluscicidas no controle dos caramujos transmissores da esquistossomose, com ênfase na ação de taninos. **Rev. Pat. Trop.**, v. 30, n.2, p. 167-175, 2001.

ALLINGER N. L.; CAVA M. P.; JONGH D. C.; LEBEL N. A.; STEVENS C. L. Aminoácidos, péptidos y proteínas In:___ Química Orgánica. Tradução por Jarqe R. G., Andreu E. M., Olmo V. S. Barcelona: Editorial Reverté, 1976. Cap. 29, p. 1073-1168.

ALPER H.; VASAPOLLO G.; HARTSTOCK F. W.; MLEKUZ M. Conversion of Primary Amines to Carbamate Esters Using Palladium Chloride and Di-teff -butyl Peroxide. Double Carbonylation of Secondary Amines. **Organometallics**, v. 6, p. 2391-2393, 1987.

AMORATI, R.; ATTANASI, O. A.; EL ALI, B.; FILIPPONE, P.; MELE, G.; SPADAVECCHIA, J.; VASAPOLLO, G Synthesis of New Cardanol and Cardol Derivatives by Allylation and Regioselective Cyclocarbonylation Reactions. **Synthesis**, v.18, p.2749, 2002.

ANZOLONE L.; HIRSCH J. A. Substituent Effects on Hydrogenation of Aromatic Rings: vs. Hydrogenolysis in Cyclic Analogues of Benzyl Hydrogenation Ethers. **Journal Organic Chemistry**, v. 50, n. 12, p. 2128-2133, 1985.

ARGABRIGHT P. A.; RIDER H. D.; SIECK R. Reaction of Inorganic Cyanates with Organic Halides. I. Direct Synthesis of Urethans. **Journal Organic Chemistry**, v. 30, n. 10, p. 3317-3321, 1965.

ARIZA X.; URPÍ F.; VILARRASA J. A practical procedure for the preparation of carbamates from azides. **Tetrahedron Letters**, v. 40, p. 7515-7517, 1999.

ARMAREGO W. L. F; CHAI C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. Butterwort Heinemann, 5^a ed., 2002.

ATTANASI, O. A.; DEL SOLE, R.; FILIPPONE, P.; MAZZETTO, S. E.; MELE, G.; VASAPOLLO, G. Synthesis of novel lipophilic porphyrin-cardanol derivatives. **J. Porphyrins and Phthalocyanines**, v.11, p.1276, 2004.

ATTANASI, O. A.; STEFANO, B.; FIANI, C.; FILIPONE, P.; MELE, G.; SALADINO, R.; Synthesis and reactions of nitro derivatives of hydrogenated cardanol. **Tetrahedron**, v.62, p.6113, 2006.

BABA T.; KOBAYASHI A.; YAMAUCHI T.; TANAKA H.; ASO S.; INOMATA M.; KAWANAMI Y. Catalytic Methoxycarbonylation of Aromatic Diamines with Dimethyl Carbonate to Their Dicarbamates Using Zinc Acetate. **Catalysis Letters**, v.82, n. 3-4, p.193-197, 2002.

BAILEY W. J. A Convenient Synthesis of Tertiary Alkyl N-Phenylcarbamates from Tertiary Alcohols and Phenyl Isocyanate with a Lithium Alkoxide Catalyst. **Journal Organic Chemistry**, v. 43, n. 13, p. 2690, 1978.

BAUMGARTEN H. E.; SMITH H. L.; STAKLIS A. Reactions of Amines. **XVIII**. The Oxidative Rearrangement of Amides with Lead Tetraacetate **Journal Organic Chemistry**, v. 40, n. 24, p.3554-3561, 1975.

BHUMIA, H. P.; NANDO, G. B.; BASAK, A.; LENKA, S.; NAYAK, P. L. **Eur. Polym. J.**, v.35, p.1713, 1999.

BIEBER T. U. Preparation of Alkyl Isocyanates Using Alkyl Phosphates. **Journal American Chemical Society**, v. 74, p. 4700, 1952.

BURKUS J. Tertiary Amine Catalysis of the Reaction of Phenyl Isocyanate with Alcohols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 3, p. 779, 1961.

CAIRES A. C. F.; MAURO A. E.; MORO A. C.; LEGENDRE A. O.; ANANIAS S. R. Síntese e Emprego do Ciclometalado [Pd(DMBA)(N₃)(PPh₃)] em Processos Catalíticos Envolvendo a n-carbonilação Redutiva de Nitroarenos a Carbamatos e na Síntese de Derivados da Uréia. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 750-754, 2006.

CAREY F. A.; SUNDBERG R. J. **Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis**. 4 ed., New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001, p. 646.

CASADEI M. A.; MORACCI F. M.; ZAPPIA G. Eletrogenerated Superoxide-Activated Carbon Dioxide. A New Mild and Safe Approach to Organic Carbamates. **Journal Organic Chemistry**, v. 62, p. 6754-6759, 1997.

CENINI S.; CROTTI C.; PIZZOTTI M.; PORTA F. Ruthenium Carbonyl Catalyzed Reductive Carbonylation of Aromatic Nitro Compounds. A Selective Route to Carbamates **Journal Organic Chemistry**, v. 53, p. 1243-1250, 1988.

CORRÊA M. C. R. **Avaliação moluscicida das plantas *Pterodon emarginatus* Vogel 1837, *Magonia pubescens* St. Hil, e *Croton urucurana* Baill 1864, sobre *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) e cercaricida sobre *Schistosoma mansoni* (Sambon, 1907)**. Goiás, 2006, Dissertação, UFG - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública.

CORREIA S. DE J.; DAVID J. P.; DAVID J. M. Metabólitos Secundários de Espécies de Anacardiaceae. **Quimica Nova**, v. 29, n.6, p.1287-1300, 2006.

COX E. F.; HOSTETTLER, Abstract of Papers, **135^o National Meeting of the American chemical Society, Boston**, Mass., April 1959, p 112

DANTAS, T. N. C.; DANTAS, M. S. G.; DANTAS NETO, A. A.; D'ORNELLAS, C. V.; QUEIROZ, L. R. Novel antioxidants from cashew nut shell liquid applied to gasoline stabilization. **Fuel**, v.82, p.1465, 2003.

DAS P.; SREELATHA T.; GANESH A. Bio oil from pyrolysis of cashew nut shell-characterisation and related properties. **Biomass and Bioenergy**, v.27, p.265 – 275, 2004.

DAVIS T. L.; FARNUM J. M. Relative Velocities of Reaction of Alcohols with Phenyl Isocyanate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 56, p. 883, 1934.

DE LIMA S.G.; FEITOSA C.M.; CITÓ A.M.G.L.; MOITA NETO J.M.; LOPES J.A.D.; LEITE A.S.; BRITO M.C.; DANTAS S.M.M.; MELO CAVALCANTE A.A.C. Effects of immature cashew nut-shell liquid (*Anacardium occidentale*) against oxidative damage in *Saccharomyces cerevisiae* and inhibition of acetylcholinesterase activity. **Genetics and Molecular Research**, v.7, n.3, p.806-818, 2008.

DIECK H. A.; LAINE R. M.; HECK R. F. A Low-Pressure, Palladium-Catalyzed N,N'-Diaryurea Synthesis from Nitro Compounds, Amines, and Carbon Monoxide **Journal Organic Chemistry**, v. 40, n. 19, p. 2819-2822, 1974.

DOS SANTOS M. L.; MAGALHÃES G. C. Utilisation of Cashew Nut Shell Liquid from *Anacardium occidentale* as Starting Material for Organic Synthesis: A Novel Route to Lasiodiplodin from Cardols. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.10, n.1, p.13-20, 1999.

DUBEY S. K.; KUMAR S. Synthesis of Dihydro Diols and Diol Epoxides of Benzo[f]quinoline. **Journal Organic Chemistry**, v. 51, n. 18, p. 3407-3412, 1986.

DYER E.; TAYLOR H.A.; MANSON S. J.; SAMSON J. The Rates of Reaction of Isocyanates with Alcohols. I. Phenyl Isocyanate with 1- and 2-Butanol. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 71, p. 4106-4109, 1949.

ELLMAN G. L. Tissue Sulfhydryl Groups. **Archive Biochemical Biophysical**, v. 82, n. 1, p. 70, 1959.

ELLMAN G.L.; COURTNEY K. D., ANDRES V.; FEATHERSTONE R. M. A New Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 7, p.88-95, 1961.

EPA - <http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/casntliq/c13793.pdf>, acessada em setembro de 2010.

ESSAWY A. E.; ABDELMEGUIED N. E.; RADWAN M. A.; HAMED S. S.; HEGAZY A. E. Neuropathological effect of carbamate molluscicides on the land snail, *Eobania vermiculata*. **Cell. Biol. Toxicol.**, v. 25, p. 275–290, 2009.

EXÉRCITO BRASILEIRO- Portaria Ministerial nº 478, de 19 de setembro de 1994.

FEROCI M.; CASADEI M. A.; ORSINI M., PALOMBI L.; INESI A. Cyanomethyl Anion/Carbon Dioxide System: An Electrogenated Carboxylating Reagent. Synthesis of Carbamates under Mild and Safe Conditions. **Journal Organic Chemistry**, v. 68, p. 1548-1551, **2003**.

FEROCI M.; INESI A.; ROSSI L. The Reaction of Amines with an Eletrogenerated base. Improved synthesis of arylcarbamic esters. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 963-966, 2000.

FOSGÊNIO SEGURANÇA - <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?>, acessada em setembro de 2010.

FU Y., BABA T.; ONO Y. Carbonylation of o-Phenylenediamine and o-Aminophenol with Dimethyl Carbonate Using Lead Compounds as Catalysts **Journal Catalysis**, v. 197, n. 2, p. 91-97, 2001.

FU Z.; ONO Y. Synthesis of methyl N-phenyl carbamate by methoxycarbonylation of aniline with dimethyl carbonate using Pb compounds as catalysts. **Journal Molecular Catalysis**, v. 91, p.399, 1994.

FUKUOKA S.; CHONO M.; KOHNO M. A Novel Catalytic Synthesis of Carbamates by the Oxidative Alkoxy carbonylation of Amines in the Presence of Platinum Group Metal and Alkali Metal Halide or Onium Halide **Journal Organic Chemistry**, v.49, n. 8, p.1458-1460, 1984.

GA - GREENE T. W.; WUTS, P. G. M. **Protective Groups in Organic Synthesis**, New York, John Wiley and Sons, 2^a ed., 1991; p. 315 - 348.

GA - GREENE T. W.; WUTS, P. G. M. **Protective Groups in Organic Synthesis**, New York, John Wiley and Sons, 2^a ed., 1991; p. 249 - 256.

GASPAROTTO A. Jr.; BRENZAN M. A.; PILOTO I. C.; CORTEZ D. A. G.; NAKAMURA C. V.; DIAS FILHO B. P.; RODRIGUES FILHO E.; FERREIRA A. G. ESTUDO FITOQUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE MOLUSCICIDA DO *Calophyllum brasiliense* CAMB (CLUSIACEAE). **Química Nova**, v.28, n.4, p.575-578, 2005.

GB - GREENE T. W.; WUTS, P. G. M. **Protective Groups in Organic Synthesis**, New York, John Wiley and Sons, 3^a ed., 1999, p. 503 - 550.

GEDAM, P. H.; SAMPATHKUMARAN, P. S. [Cashew nut shell liquid: Extraction, chemistry and applications](#). **Prog. Org. Coat.**, v.14, p.115, 1986.

GEORGE J.; KUTTAN R. Mutagenic, carcinogenic and cocarcinogenic activity of cashewnut shell liquid. **Cancer Letters**, v.112, p.11 – 16, 1997.

GILBERT J. C.; GIAMALVA D. H.; BAZE M. E. Intramolecular C-H Insertions of Alkylidenecarbenes. 2. Stereochemistry and Isotope Effects. **Journal Organic Chemistry**, v. 50, n 14, p. 2557-2563, 1985.

GIOVANELLI A.; SILVA C. L. P. A. C.; MEDEIROS L.; VASCONCELLOS M. C. The Molluscicidal Activity of Niclosamide (Bayluscide WP70®) on *Melanooides tuberculata* (Thiaridae), a Snail Associated with Habitats of *Biomphalaria glabrata* (Planorbidae). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, n.5, p.743-745, 2002.

GÓMEZ-PARRA V.; SÁNCHEZ F.; TORRES T. Carbamates from Secondary Amines and Alkyl Chlorides under Phase-Transfer Conditions. **Synthesis Communications**, p.282-2844, 1984.

GREWAL K. S. Observations on the pharmacology of mitragynine. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 46, p. 251-271, 1932.

HARDMAN J. G.; LIMBIRD L. E. Goodman e Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro, Mc Graw Hill, 2005, p. 89-163.

HENDRICKSON J. B.; CRAM D. J.; HAMMOND G. S. Amino acids and proteins. In:___ Organic Chemistry. Tokio, McGraw-Hill Book Company, 3º ed. 1970. Cap. 25-4, p.995-1006.

HIMEJIMA M.; KUBO I. Antibacterial Agents from the Cashew *Anacardium occidentale* (Anacardiaceae) Nut Shell Oil. **J. Agric. Food Chem.**, v.39, p.418-421, 1991.

HIMMELL C. M., U. S. Patent 2, 866, 801, 1958.

HMPA - <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=pt&N4=52730>, acessada em setembro de 2010.

HUANG X.; KEILLOR J. W. Preparation of Methyl Carbamates via a Modified Hofmann Rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 3, p. 313-316, 1997.

JANSEN, K. L.; PRAST, C. J. Ethnopharmacology of kratom and the Mitragyna alkaloids. **Journal Ethnopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 115, 1988.

JENNY A. J.; FERREIDON S.; Phenolic compounds and antioxidant activity of Brazil nut (*Bertholletia excelsa*). **Journal of Functional Foods**, n.2, p.196 –209, 2010.

JEW S.-S.; PARK H. G.; PARK H.-J.; PARK M.-S.; CHO Y.-S. New method for Hofmann rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 11, p. 1559-1562, 1990.

KAISER D. W. (to American Cyanamid), U. S. Patent 2, 697, 720 (1954).

KATZ N. Vacina Polivalente Anti-helmintos? **Biociencia, Ciência e Desenvolvimento**, v.1, n.2, p. 34-35, 1997.

A - KUBO I.; MUROI H.; HIMEJIMA M. Structure-Antibacterial Activity Relationships of Anacardic Acids. **J. Agric. Food Chem.**, v.41, p.1016-1019, 1993.

B - KUBO I.; OCHI M.; VIEIRA P. C.; KOMATSU S. **Antitumor** Agents from the Cashew (*Anacardium occidentale*) Apple Juice. **J. Agric. Food Chem.**, v.41, p.1012-1015, 1993.

KUBO I.; JOUNG HA T. Lipoygenase Inhibitory Activity of Anacardic Acids. **J. Agric. Food Chem.**, v.53, n.11, p. 4350-4354, 2005

KUBO I.; KOMATSU S.; OCHI M. Molluscicides from the Cashew *Anacardium occidentale* and Their Large-Scale Isolation. **J. Agric. Food Chem.**, v.34, p.970-973, 1986.

KUBO I.; MASUOKA N.; JOUNG HA T.; TSUJIMOTO K. Antioxidant activity of anacardic acids. **Food Chemistry**, v.99, p.555–562, 2006.

LABEL H.; LEOGANE O. Curtius Rearrangement of Aromatic Carboxylic Acids to Access Protected Anilines and Aromatic Ureas. **Organic Letters**, v. 8, n. 25, p. 5717-5720, 2006.

LABEL H.; LEOGANE O. Stereochemical Assignment of the C1-C6 Fragment of Psymberin by Synthesis and Natural Product Degradation. **Organic Letters**, v 7, n. 19, p. 4107-4110, 2005.

LANDINI D.; ROLLA F. A Convenient Synthesis of *N*-Alkylphthalimides in a Solid-Liquid Two-Phase System in the Presence of Phase-Transfer Catalysts. **Synthesis**; v. 6, p.389, 1976.

LAURENS A.; FOURNEAU C.; HOCQUEMILLER R.; CAVÉ A.; BORIES C.; LOISEAU P. M. Antivectorial Activities of Cashew Nut Shell Extracts from *Anacardium occidentale* L. **PHYTOTHERAPY RESEARCH**, v. 11, p. 145–146, 1997.

LCC MERCADO INTERNACIONAL - http://www.hoovers.com/cardolite/--ID_118730--/free-co-factsheet.xhtml;
<http://www.sccpl.com/>, <http://www2spi.com/catalog/chem/labels/car.shtml>,
<http://www.cardolite.com>, acessadas em Agosto de 2010.

LEMMENS J. M.; BLOMMERD W. W. J. M.; THIJIS L.; ZWANENBURG B. Synthesis of Epoxyacyl Azides and Their Rearrangement to Epoxy Isocyanates and 3- and 4-Oxazolin-2-ones **Journal Organic Chemistry**, v. 49, p. 2231-2235, 1984.

LI G.; TAJIMA H.; OHTANI T. An Improved Procedure for the Preparation of Isothiocyanates from Primary Amines by Using Hydrogen Peroxide as the Dehydrosulfurization Reagent. **Journal Organic Chemistry**, v. 62, p. 4539-4540, 1997.

LI, Q.-F; MIAO J.; WANG, Y.; ZHAO X. Synthesis of Methyl *N*-Phenyl Carbamate from Aniline and Dimethyl Carbonate over Supported Zirconia Catalyst. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 14, n. 14, p. 4892-4897, 2006.

LINKE S.; TISUE G. T.; LWOWSKI W. Curtius and Lossen Rearrangements. II. Pivaloyl. **Azide Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n.24, p. 6308-6311, 1967.

LOMONACO, D.; SANTIAGO, G. M. P.; FERREIRA, Y. S.; ARRIAGA, A. M. C.; MAZZETTO, S. E.; MELE, G.; VASAPOLLO, G. Study of technical CNSL and its main components as new green larvicides **Green Chem.**, v.11, p.31, 2009.

LOPES A. A. S.; CARNEIRO E. A.; MAZZETTO S. E.; RIOS M. A. S.; CARIOCA J. O. B.; FILHO J. J. H.; BARROS G. G. Study Of Antioxidant Property Of A

Thiophosphorated Compound Derived From Cashew Nut Shell Liquid In Hydrogenated Naphthenics Oils. **Braz. J. Chem. Eng.**, v.25, p.1, 2008.

A - LOUDON G. M.; RADHAKRISHNA A.S.; ALMOND M. R.; BLODGETT J. K.; BOUTIN R. H. Conversion of Aliphatic Amides into Amines with [1,1-Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene. 1. Scope of the Reaction **Journal Organic Chemistry**, v. 49, p. 4272-4276, 1984.

B - LOUDON G. M.; BOUTIN R. H. Conversion of Aliphatic Amides into Amines with [1,1-Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene. 2. Kinetics and Mechanism **Journal Organic Chemistry**, v. 49, p. 4277-4282, 1984.

LUBI M. C.; THACHIL E. T. Cashew nut shell liquid (CNSL): a versatile monomer for polymer synthesis. **Designed Monomers and Polymers**, v.3, n.2, p.123-153, 2000.

MA J.; YIN W.; ZHOU H.; LIAO X.; COOK J. M. General Approach to the Total Synthesis of 9-Methoxy-Substituted Indole Alkaloids: Synthesis of Mitragynine, as well as 9-Methoxygeissoschizol and 9-Methoxy-Nb-methylgeissoschizol. **Journal Organic Chemistry**, v.74, n. 1, p.264-273, 2009.

A - MATSUMOTO K.; MIZOWAKI M.; SUCHITRA T.; MURAKAMI Y.; TAKAYAMA H.; SAKAI S.-I.; AIMI N.; WATANABE H. Central antinociceptive effects of mitragynine in mice: contribution of descending noradrenergic and serotonergic systems. **European Journal Pharmacology**, v. 317, p. 75, 1996.

B - MATSUMOTO K.; MIZOWAKI M.; SUCHITRA T.; TAKAYAMA H.; SAKAI S.-I.; AIMI N.; WATANABE H. Antinociceptive action of mitragynine in mice: Evidence for the involvement of supraspinal opioid receptors. **Life Science**, v. 59, p. 1149, 1996.

MAZZETTO S. E.; LOMONACO D. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. **Química Nova**, v.32, n.3, p.732-741, 2009.

MENDES N. V.; QUEIROZ R. O.; GRANDI T. M. S.; ANJOS A. M. G.; OLIVEIRA A. B.; ZANI C. L.; Screenig of Asteraceae (compositae) Plant Extracts for Molluscicidal activity. **Mem. do Inst. Oswaldo Cruz**, v.94, n.3, p.411-412, 1999.

MORIARTY R. M.; CHANY II C. J.; VAID R. K.; PRAKASH O.; TULADHAR S. M.; Preparation of Methyl Carbamates from Primary Alkyl- and Arylcarboxamides Using Hypervalent Iodine. **Journal Organic Chemistry**, v. 58, p. 2478-2482, 1993.

PARAMASHIVAPPA R.; KUMAR P. P.; RAO P. V. S. Rao S. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v.13, p. 657, 2003.

PARAMASHIVAPPA R.; KUMAR P. P.; SUBBA RAO P. V. Synthesis of Sildenafil Analogues from Anacardic Acid and Their Phosphodiesterase-5 Inhibition. **J. Agric. Food Chem.**, v.50, p.7709-7713, 2002.

PASSOS A. D. C. **Controle de esquistossomose: diretrizes técnicas**. Brasília, Ministério da Saúde: Fundação Nacional da Saúde, 2 ed.1998, p.28.

A - PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**; Oxford University Press, 1^a ed., 1995, ch 11.

B - PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**; Oxford University Press, 1^a ed., 1995, p. 189.

PORTA F.; CENNI S.; PIZZOTT M.; CROTTI C. **Gazz. Chim. Ital.** v. 115 p. 275, 1985.

RADWAN M. A.; EL-WAKILH. B.; OSMAN K. A. Toxicity and biochemical impact of certain oxime carbamate pesticides against terrestrial snail, *Theba pisana* (Muller). **Journal Environmental Health B**, v. 27, n. 6, p. 759, 1992.

RADWAN M.A.; EL-ZEMITY S.R.; MOHAMED S.A.; SHERBY S.M. Potential of some monoterpenoids and their new N-methyl carbamate derivatives against Schistosomiasis snail vector, *Biomphalaria alexandrina*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, n. 71, p. 889–894, 2008.

RADWAN M.A.; ESSAWY A.E.; ABDELMEGUIED N.E.; HAMED S.S.; AHMED A.E. Biochemical and histochemical studies on the digestive gland of *Eobania vermiculata* snails treated with carbamate pesticides. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 90, p. 154–167, 2008.

RAGAINI F.; CENINI S. Mechanistic Study of the Ru₃(CO)₁₂/Chloride Catalyzed Carbonylation Reactions of Nitroarenes to Carbamates and Ureas; the Role of the Alkylammonium Cation . **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 161, p. 31-38, 2000.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**, Elsevier, 5ª ed., 2003, ch 9 E 38.

RAZZINO Claudia do Amaral. Desenvolvimento, Caracterização e Utilização de um Nanobiossensor Enzimático para Detecção de Carbaril. São Carlos, 2007, p.88. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.

RHEE K.; MEENT M.; INGKANINAN K.; VERPOORTE R. Screening for Acetylcholinesterase Inhibitors from Amaryllidaceae Using Silica Gel Thin – Layer Chromatography in Combination with Bioactivity Staining. **Journal of Chromatography A**, v. 915, p. 217-223, 2001.

RIBEIRO K. A. L.; CARVALHO C. M.; MOLINA M. T.; LIMAC E. P.; MONTERO E. L.; REYS J. R. M.; OLIVEIRA M. B. F.; PINTO A. V.; SANTANA A. E. G.; GOULART M. O. F. Activities of naphthoquinones against *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae), vector of dengue and *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), intermediate host of *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, v. 111, p. 44–50, 2009.

SALADINO R.; NERI V.; MINCIONE E.; MARINI S.; COLETTA M.; FIORUCCI C.; FILIPPONE P. A new and efficient synthesis of *ortho*- and *para*-benzoquinones of cardanol derivatives by the catalytic system MeReO₃–H₂O₂. **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**, n.1, p.581–586, 2000.

A - SALVATORE R. N.; SHIN S. II; NAGLE A. S.; JUNG K. W. Efficient Carbamate Synthesis via a Three – Component Coupling of an Amine, CO₂, and Alkyl Halides in the Presence of Cs₂CO₃ and Tetrabutylammonium Iodide. **Journal Organic Chemistry**, v. 66, p. 1035-1037, 2001.

B - SALVATORE R. N.; LEDGER J. A.; JUNG K. W. An Efficient One-Pot Synthesis of N-alkyl Carbamates from Primary Amines Using Cs₂CO₃. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 6023-6025, 2001.

B - SMITH M. B.; MARCH J. **March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms, and Structure. United State of American**, John Wiley and Sons, 2001, ch. 10.

SCHNOLZER M. S.; ALEWOOD P.; JONES A.; ALEWOOD D.; KENT S. B. H. In Situ Neutralization in Boc-chemistry Solid Phase Peptide Synthesis. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, vol. 13, n. 1–2, pp. 31–44 June 2007.

SILVA N. F. S.; COGO J.; WIEPIESKI C. C. P.; LAVERDE Jr. Bioensaio de atividade moluscicida adaptado para a avaliação de extratos de plantas medicinais. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar**, v.11, n.2, p.179-181, 2008.

SILVA, P.ed., **Farmacologia**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002, 6ª ed., cap. 32.

A - SILVERSTEIN R. M.; WEBSTER F. X.; KIEMLE D. J.; Espectrometric Identification of Organic Compounds. 7ª ed., United States of America, Jonh Wiley & Sons, 2005, p.127-203.

B - SILVERSTEIN R. M.; WEBSTER F. X.; KIEMLE D. J.; Espectrometric Identification of Organic Compounds. 7ª ed., United States of America, Jonh Wiley & Sons, 2005, p.104.

SINGH S. K.; YADAV R. P.; SINGH A. Molluscicides from some Common Medicinal Plants of Eastern Uttar Pradesh, India. **J. Appl. Toxicol.**; v.30, p.1–7, 2010.

SIVAKAMASUNDARI S.; GANESAN R. Kinetics and Mechanism of the Reaction Between Phenyl Isocyanate and Alcohols in Benzene Medium. **Journal Organic Chemistry**, v. 49, p. 720-722, 1984.

SOAI K.; OOKAMA A.; KATO K. A Facile One-Pot Synthesis of N-Substituted Phthalimides Using a Catalytic Amount of Crown Ether. **Bulletin Chemical Society of the Japan**, v. 55, n. 5, p. 1671, 1982.

STASIUK M.; BARTOSIEWICZ D.; KOZUBEK A. Inhibitory effect of some natural and semisynthetic phenolic lipids upon acetylcholinesterase activity. **Food Chemistry**, v.108, p.996–1001, 2008.

TASHIRO M.; YAMATO T. Metacyclophanes and Related Compounds. Preparation of 8,16-Difluoro[2.2]metacyclophane. **Journal Organic Chemistry**, v. 50, n. 16, p. 2939-2942, 1985.

TOOCHINDA P.; CHUANG S. S. C. Carbamate Synthesis on Pd/C Catalysts: Gas-Solid versus Slurry Processes. **Industrial and Engineering Chemical Research**, v. 43, n. 5, p. 1192-1199. 2004.

TREVISAN M. T. S.; PFUNDSTEIN B.; HAUBNER R.; WURTELE G.; SPEIGELHALDER B.; BARTSCH H.; OWEN R. W. Characterization of alkyl phenols in cashew (*Anacardium occidentale*) products and assay of their antioxidant capacity. **Food Chem. Toxicol.**, v.44, p.188. 2006.

TYMAN J. H. P.; BRUCE I. E. Synthesis and characterization of polyethoxylate surfactants derived from phenolic lipids. **J. Surfactants Deterg.**, v.6, p.291, 2003.

WEIGERT F. J. Synthesis of aryl isocyanates from nitro compounds and carbon monoxide. **Journal Organic Chemistry**, v. 38, n. 7, p.1316 – 1319, 1973.

WEINSTOCK R. M.; CHOREV M.; TASHMA Z. Fenilcarbamatós/ Patente Européia n. 1 193 926 A2/.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Memoranda - molluscicide screening and evaluation. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 33, n. 4, p. 567-581, 1965. World Health Organization, Reports Of The Scientific Working Group On Plant Molluscicides. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 61, n. 6, p. 927-929, 1983.

WHO 2010 World Health Organization, Schistosomiasis - [http://www.who.int/health topics/schistosomiasis/en/](http://www.who.int/health_topics/schistosomiasis/en/), acessado em setembro de 2010.

WILLIAMS D. A.; LEMKE T. L. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**; Lippincott Williams & Wilkins, 5^a ed., 2002, ch 10.

WILSON I. B.; HATCH M. A.; GINSBURG S. **Carbamylation of Acetylcholinesterase**. The Journal of Biological Chemistry. v. 235, n. 8, p. 2312-2315, 1960.

YOSHIDA Y.; ISHII S.; YAMASHITA T. **Chemistry Letters**, p.1571-1572, 1984.

ANEXOS

