

# SÍNTESE DE AMIDAS POLIAROMÁTICAS CONDUZIDAS POR PROCESSO VERDE E INVESTIGAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Cynara Alves Cintra<sup>1</sup>  
Adriany da Silva<sup>2</sup>  
Jair Marques Junior<sup>3</sup>  
Claudemir Batalini<sup>4</sup>

## Resumo:

Amidas constituem um grupo de substâncias orgânicas que possuem o átomo de nitrogênio ligado a um grupo carbonila (C=O), podendo ser primárias, secundárias ou terciárias. As amidas aromáticas encontram amplo espectro de uso, como por exemplo, em repelentes, na composição de fármacos, em vitaminas, dentre outros. O objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar três amidas terciárias aromáticas derivadas do ácido benzoico, nomeadas *N,N*-difetilbenzamida (P<sub>1</sub>), *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida (P<sub>2</sub>) e *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida (P<sub>3</sub>) e avaliar os potenciais antioxidante qualitativo e tóxico dos produtos frente às larvas de *Artemia salina* Leach. As três sínteses foram conduzidas nas mesmas condições, empregando o clássico método de Schotten-Baumann, através de uma metodologia simples alinhada com a chamada “Química Verde”. A caracterização por ponto de fusão revelou valores concordantes para os produtos e diferentes dos materiais de partida. As três sínteses forneceram bons rendimentos reacionais. Análise por cromatografia em camada delgada (CCD), usando placas prontas de sílica gel G 60 e eluindo em clorofórmio revelou que as amostras encontram bom nível de pureza. Os espectros de infravermelho das substâncias fornecem os principais estiramentos esperados para os produtos (N-H, C=O amida, C-N e C=C aromático). Análise da atividade antioxidante qualitativa não revelou potencial antioxidante para os três produtos, comparando com padrão rotina, o que era esperado pela proposta reacional. Por fim, a análise termogravimétrica (TG) e de calorimetria exploratório diferencial (DSC) demonstrou comportamentos parecidos para P<sub>1</sub> e P<sub>2</sub>, enquanto para P<sub>3</sub> houve diferença de comportamento por sua geometria molecular.

## Palavras chave:

Amidas terciárias. Atividade antioxidante. Química Verde. Síntese orgânica. *Artemia salina* Leach.

## Abstract:

Amides are a group of organic substances that have a nitrogen atom attached to a carbonyl group (C=O), which can be primary, secondary or tertiary. Aromatic amides find a wide

<sup>1</sup> Farmacêutica. Universidade Federal de Mato Grosso - ICBS/CUA; cynaracina21@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4303-123X>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1716264342127844>.

<sup>2</sup> Farmacêutica. Mestranda em Ciência de Materiais - Universidade Federal de Mato Grosso - ICET/CUA; adriany.silva12@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-463X>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2653645035634266>.

<sup>3</sup> Farmacêutico. Mestre em Ciência de Materiais. Gerência de Medicina Legal Paul Harris - POLITEC, Barra do Garças (MT); jairmarquesjunior@yahoo.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0949-1139>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9858165071716051>.

<sup>4</sup> Doutorado em Química Orgânica. Universidade Federal de Mato Grosso - ICET/CUA - LAPQUÍM, Pontal do Araguaia (MT); pirapotimao@msn.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5915-0850>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7010971943766277>.

spectrum of use, for example, in repellents, in the composition of drugs, in vitamins, among others. The objective of this work was to synthesize and characterize three aromatic tertiary amides derived from benzoic acid, namely *N,N*-diphenylbenzamide (P<sub>1</sub>), *N*-phenyl-*N*-1-naphthylbenzamide (P<sub>2</sub>) and *N*-phenyl-*N*-2-naphthylbenzamide (P<sub>3</sub>) and to evaluate the qualitative and toxic antioxidant potential of the products against *Artemia salina* Leach larvae. The three syntheses were carried out under the same conditions, using the classic Schotten-Baumann method, through a simple methodology aligned with the so-called “Green Chemistry”. The characterization by melting point revealed concordant values for the products and different values for the starting materials. The three syntheses provided good reaction yields. Analysis by thin layer chromatography (TLC), using plates containing silica gel G 60 and eluting in chloroform, revealed that the samples found a good level of purity. The infrared spectra of the substances give the main expected stretches for the products (N-H, C=O amide, C-N and C=C aromatic). Analysis of qualitative antioxidant activity did not reveal antioxidant potential for the three products, compared to the rutin standard, which was expected by the reaction proposal. Finally, thermogravimetric (TG) and differential scanning calorimetry (DSC) analysis showed similar behavior for P<sub>1</sub> and P<sub>2</sub>, while for P<sub>3</sub> there was a difference in behavior due to its molecular geometry.

**Keywords:**

Tertiary amides. Antioxidant activity. Green Chemistry. Organic synthesis. *Artemia salina* Leach.

**Resumen:**

Las amidas son un grupo de sustancias orgánicas que tienen un átomo de nitrógeno unido a un grupo carbonilo (C=O), que puede ser primario, secundario o terciario. Las amidas aromáticas encuentran un amplio espectro de uso, por ejemplo, en repelentes, en la composición de fármacos, en vitaminas, entre otros. El objetivo de este trabajo fue sintetizar y caracterizar tres amidas terciarias aromáticas derivadas del ácido benzoico, a saber, *N,N*-difenilbenzamida (P<sub>1</sub>), *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida (P<sub>2</sub>) y *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida (P<sub>3</sub>) y evaluar el potencial antioxidante cualitativo y tóxico de los productos contra larvas de *Artemia salina* Leach. Las tres síntesis se realizaron en las mismas condiciones, utilizando el método clásico de Schotten-Baumann, a través de una metodología sencilla alineada con la denominada “Química Verde”. La caracterización por punto de fusión reveló valores concordantes para los productos y diferentes para los materiales de partida. Las tres síntesis proporcionaron buenos rendimientos de reacción. El análisis por cromatografía en capa fina (CCF), usando placas preparadas que contenían gel de sílice G 60 y eluyendo en cloroformo, reveló que las muestras encontraron un buen nivel de pureza. Los espectros infrarrojos de las sustancias dan los principales estiramientos esperados para los productos (N-H, C=O amida, C-N y C=C aromático). El análisis de la actividad antioxidante cualitativa no reveló el potencial antioxidante de los tres productos, en comparación con el estándar de rutina, que se esperaba por la propuesta de reacción. Finalmente, el análisis termogravimétrico (TG) y de calorimetría exploratorio diferencial (DSC) mostró un comportamiento similar para P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>, mientras que para P<sub>3</sub> hubo una diferencia en el comportamiento debido a su geometría molecular.

**Palabras clave:**

Amidas terciarias. Actividad antioxidante. Química verde. Síntesis orgánica. *Artemia salina* Leach.

## Introdução

A síntese orgânica é um importante processo para os estudos químicos e farmacêuticos, de avanço constante, onde são inovadas as condições reacionais mais simples, feitos acoplamentos de reações, estudos de novas sínteses, etc. Antigamente, a obtenção desses produtos orgânicos para fins terapêuticos eram feitos por fermentação ou isolamentos de fontes naturais. Os produtos naturais deixaram de ser a maior fonte de novos fármacos, devido crescente demanda de desenvolvimento dos métodos de síntese orgânica, de modo que pode-se observar que as indústrias farmacêuticas, visando o lucro mais rápido, substituiu os produtos naturais por compostos sintéticos. As indústrias farmoquímicas precisam estar atentas a esta evolução, tendo em vista não só a preparação de novas substâncias ativas, mas também os processos implantados, escolhendo sempre às novas demandas ambientais (ROCHA; FERREIRA; SANTOS, 2008; SANGI, 2016).

Um grande desafio para os pesquisadores de novos fármacos é a continuidade do desenvolvimento, diminuindo os danos causados ao meio ambiente, tendo em vista que a produção química gera inúmeros inconvenientes, como a formação de subprodutos tóxicos e a contaminação do ambiente e do próprio homem expostos a estes xenobióticos. Portanto, processos que são pensados e conduzidos seguindo os preceitos da Química Verde vem conquistando cada vez mais espaço em todo mundo, seja em universidades ou indústrias. Nesses tipos de processos, há uma constante preocupação no desenvolvimento de tecnologias incapazes de causar poluição (PRADO, 2003; FARIAS; FÁVARO, 2011).

Em virtude disso, em nossos laboratórios de pesquisa, o LAPQUÍM/UFMT-CUA, visamos uma rota alternativa para a preparação de ésteres e amidas, tendo sido escolhido o procedimento sob alguns princípios da Química Verde de Schotten-Baumann, que é conduzida em meio aquoso, temperatura ambiente e ausência de solventes tóxicos, visando a conservação do meio ambiente, trazendo a ideologia da química menos agressiva ao meio e ao experimentador, avançando no conhecimento sintético sem prejudicar o natural. Nessa reação, cloretos de ácido aromático podem combinar com fenóis e aminas aromáticas para a produção de ésteres e amidas aromáticas (SCHOTTEN, 1884; BAUMANN, 1886; SILVA, JUNIOR; BATALINI, 2021; REZENDE *et al.*, 2021).

As amidas são importantes nas sínteses de outros compostos orgânicos e como compostos intermediários na preparação de produtos farmacológicos, sendo matérias primas bastante utilizadas em laboratórios químicos e farmacêuticos, uma vez que este grupo é a

parte sede de diversos produtos que é o ponto de partida para a obtenção de produtos naturais (ANGELES *et al.*, 2010; FONSECA, 2010).

A pesquisa apresentada teve como objetivo sintetizar três amidas terciárias derivadas do ácido benzoico, para a obtenção de moléculas poliaromáticas, a partir do cloreto de benzoíla, sendo elas nomeadas de *N,N*-difenilbenzamida (P<sub>1</sub>), *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida (P<sub>2</sub>) e *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida (P<sub>3</sub>) (Figura 1). Após sintetizados, os produtos foram caracterizados por ponto de fusão, cromatografia em camada delgada, espectroscopia no infravermelho, análise termogravimétrica e calorimetria exploratório diferencial, sendo também as substâncias avaliadas com relação à atividade antioxidante qualitativa e potencial tóxico.

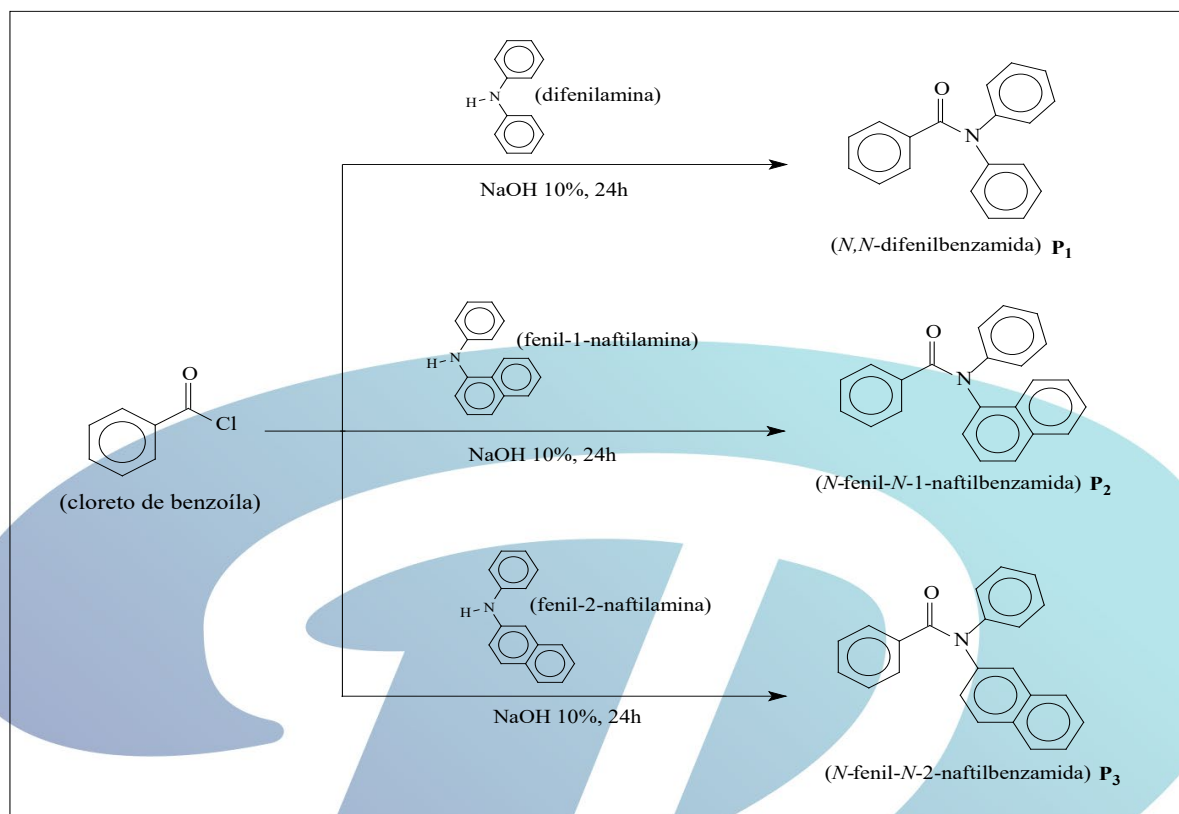
## **Metodologia**

### **Sínteses das amidas poliaromáticas**

O trabalho em questão visou sintetizar três amidas terciárias a partir do cloreto de benzoíla. As três reações seguiram alguns dos princípios da Química Verde, pois foram conduzidas à temperatura ambiente, não sendo necessário solvente para extração e o meio reacional foi aquoso. O produto 1 (P<sub>1</sub>) foi obtido da reação do cloreto de benzoíla com difenilamina. O produto 2 (P<sub>2</sub>) e o produto 3 (P<sub>3</sub>), ambos isômeros, foram obtidos das reações do cloreto de benzoíla, respectivamente com fenil-1-naftilamina e fenil-2-naftilamina (Figura 1).

As amidas terciárias foram sintetizadas usando a reação de Schotten-Baumann, seguindo algumas referências (SCHOTTEN, 1884; BAUMANN, 1886; SOARES; SOUZA; PIRES, 1988; BALAJI; DALAL, 2018). A reação de Schotten-Baumann requer uma grande quantidade de base em solução para absorver o ácido que é produzido. Nessa estratégia, o cloreto de benzoíla, um derivado reativo do ácido carboxílico, combina com as amins secundárias de partida, em meio aquoso básico (NaOH 10%), à temperatura ambiente. Ao final da reação, HCl foi adicionado para a obtenção dos cristais, que foram filtrados, lavados com água destilada e secos em estufa à cerca de 50°C.

**Figura 1-** Esquema sintético para a preparação das amidas P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub>.



**Fonte:** Os autores.

Para as sínteses, foram utilizadas 0,0118 mols do reagente de partida difenilamina e 0,0091 mols dos reagentes de partida isoméricos fenil-1-naftilamina e fenil-2-naftilamina, com o excesso de cinco vezes do cloreto de benzoíla (0,059 mols e 0,0455 mols, respectivamente). Em um Erlenmeyer, a primeira e a segunda reação foram feitas com 200 mL de NaOH 10% e a terceira, devido a dificuldade de solubilização, com 300 mL de NaOH 10%, sob agitação magnética, sendo acrescentados os reagentes de partida de cada reação. Após solubilização, foi adicionado o cloreto de benzoíla e continuou-se sob as mesmas condições por 24 horas (Figura 1). Depois desse tempo, foi desligado a agitação e foram adicionados gotas de HCl concentrado às reações até o pH ser ajustado a 5,0 e se obter a formação de cristais. Os cristais foram filtrados à vácuo, lavados com água destilada em abundância e depois foram levados em estufa para a secagem. Os produtos sólidos obtidos após secagem foram pulverizados com o auxílio de gral e pistilo de porcelana e foram devidamente armazenados em local seco.

## **Caracterizações das amidas sintetizadas**

Para a caracterização por ponto de fusão, usou-se o método manual em tubos de Thiele, preenchido com glicerina, acoplado a um termômetro, aquecidos por um bico de Bunsen, feitos em duplicata para a confirmação. Para as análises de caracterizações por cromatografia em camada delgada (CCD), foram empregadas placas prontas de sílica gel G 60 como fase estacionária e como fase móvel eluente usou-se clorofórmio, observando as manchas que caracterizam as substâncias em câmara escura contendo lâmpada de ultravioleta-visível (COLLINS; BRAGA; BONATO, 1997). As caracterizações por espectroscopia no infravermelho foram realizadas em espectrofotômetro com transformada de Fourier, modelo Perkin Elmer Spectrometer 100, resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , na região compreendida entre  $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN *et al.*, 2006; PAVIA *et al.*, 2010), na Unidade II da UFMT/CUA. A caracterização térmica das amidas sintetizadas teve como princípio a análise termogravimétrica (TG) e a calorimetria exploratório diferencial (DSC); as análises foram realizadas sob atmosfera de ar seco, com razão de aquecimento de  $10^{\circ}\text{C}$  por minuto, vazão de 60 mL por minuto e foi utilizado um cadinho de platina de 70 microlitros. A faixa de temperatura utilizada para o estudo foi de  $25^{\circ}\text{C}$  a  $600^{\circ}\text{C}$ , finalizando o estudo com gráficos que demonstram essa perda ou ganho de material em função do aquecimento que as amostras foram submetidas.

## **Avaliação qualitativa da atividade antioxidante das amidas**

Para a avaliação qualitativa da atividade antioxidante, as amidas terciárias poliaromáticas (P<sub>1</sub> a P<sub>3</sub>) foram analisadas por CCD (cromatografia de camada delgada), usando rutina (P.A. - Sigma Aldrich) como padrão positivo de comparação. As placas foram eluídas em clorofórmio e após secagem das placas, foram observadas em câmara de ultravioleta-visível e a seguir nebulizadas com solução  $0,4\text{ mmol.L}^{-1}$  do radical difenilpicrilhidrazil (DPPH) em metanol, para observação do aparecimento de manchas amarelas sob o fundo de coloração púrpura, indicativo de possível atividade antioxidante (SOUSA *et al.*, 2007).

## Investigação do potencial tóxico das amidas sintetizadas

A avaliação da atividade tóxica das amidas sintetizadas P1 a P3 foram realizadas frente às larvas de *Artemia salina* Leach, seguindo-se procedimentos de Meyer e colaboradores (1982), com algumas modificações, além do suporte de outras literaturas (SORGELOOS; VAN DER WIELEN; PERSOONE, 1978; PARRA *et al.*, 2001; POUR; SASIDHARAN, 2011; BATALINI *et al.*, 2020). Para a obtenção das larvas de *Artemia salina*, ovos foram mantidos em uma solução aquosa de sal marinho  $0,037 \text{ g.mL}^{-1}$  (m/v), com pH ajustado para 7,0 (pela adição de solução de NaOH  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ), sob aeração e iluminação constante com uma lâmpada de 40 W ( $28^{\circ}\text{C}$ ) por 24 horas para a eclosão dos mesmos. Em seguida foi preparada uma solução de concentração  $5 \text{ mg.mL}^{-1}$ , a partir da diluição de  $125 \text{ mg}$  de cada amida sintetizada em  $25 \text{ mL}$  de etanol. Desta solução padrão, foram transferidos  $25 \mu\text{L}$ ,  $50 \mu\text{L}$ ,  $100 \mu\text{L}$ ,  $300 \mu\text{L}$ ,  $500 \mu\text{L}$ ,  $700 \mu\text{L}$ ,  $1000 \mu\text{L}$ ,  $1300 \mu\text{L}$ ,  $1500 \mu\text{L}$  e  $2000 \mu\text{L}$  para tubos de ensaio, que foram mantidos em estufa a  $50^{\circ}\text{C}$  até evaporação total do solvente. Este procedimento foi realizado em triplicata. Após a evaporação total do solvente foram adicionados a cada tubo  $3 \text{ mL}$  da solução salina,  $10$  larvas de *Artemia salina* Leach e completado o volume do tubo de ensaio com a adição de solução salina até  $5 \text{ mL}$ , obtendo as concentrações finais nos tubos de  $25 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $300 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $500 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $700 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $1300 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $1500 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e  $2000 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente. O tubo controle foi preparado contendo somente  $5 \text{ mL}$  de solução salina e  $10$  larvas de *A. salina*. Decorridos  $24$  horas de exposição, foi feita a contagem do número de larvas sobreviventes, sendo consideradas mortas aquelas larvas que permaneceram imóveis por mais de  $10$  segundos após agitação branda dos tubos. Ao final, foi feito o cálculo da concentração letal média ( $\text{CL}_{50}$ ) das amidas poliaromáticas sintetizadas a partir das três concentrações estudadas, utilizando o programa Statplus 2008 (LHULLIER; HORTA; FALKENBERG, 2006).

## Resultados e Discussões

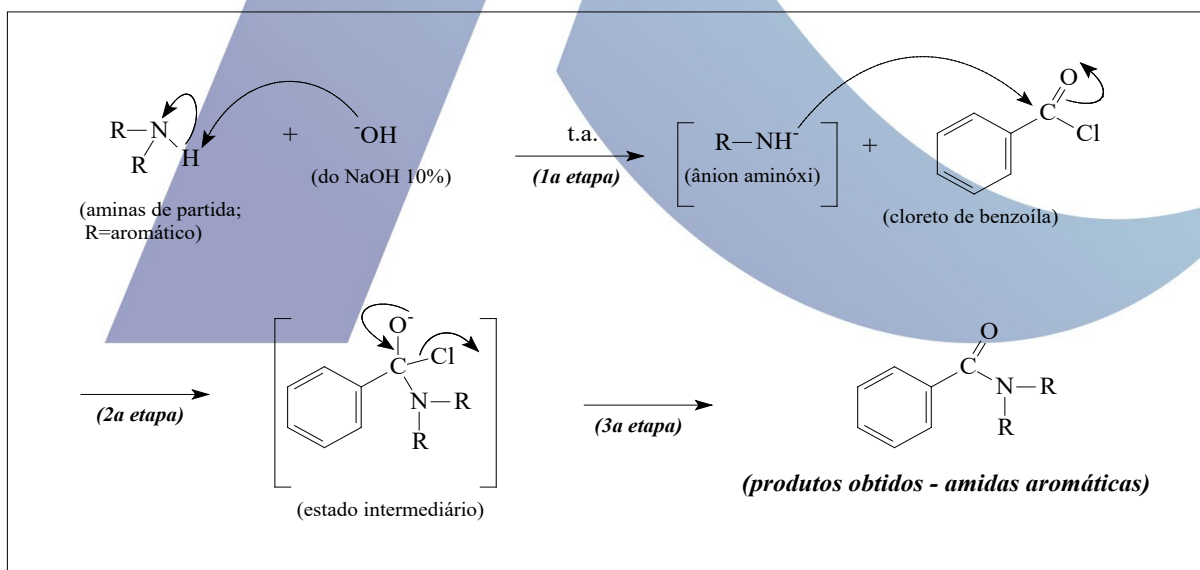
As amidas são estudadas e testadas para diversas funcionalidades de potencial farmacológico. Podemos citar trabalhos de Barboza (2020), que investigou a atividade antifúngica de inúmeras amidas cinâmicas sintéticas frente às cepas de *Candida spp*; D'oca *et*

al. (2010) encontraram expressivos resultados de atividade antituberculose de amidas graxas inéditas sintetizadas e Costa e colaboradores (2019), estudando amidas terciárias, produziram bicompostos a partir de célula combustível microbiológica. Por apresentar potenciais farmacológicos interessantes, foram escolhidas tais sínteses a serem efetuadas e estudadas.

## Mecanismo de Reação

A Figura 2 demonstra o mecanismo de reação proposto para as sínteses das amidas terciárias desta pesquisa P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub>. Na primeira etapa, o meio básico (NaOH 10%) favorece a desprotonação da amina de partida, gerando um ânion aminóxi. Seguindo mecanismo SN<sub>2</sub> (substituição nucleofílica bimolecular), o ânion aminóxi é fortemente básico para atacar a carbonila do cloreto de benzoíla, na segunda etapa, gerando um intermediário iônico com carbono sp<sup>3</sup> tetraédrico, cuja estabilidade é intermediária. A terceira e última etapa é o do restabelecimento da carbonila, com retorno a um carbono de hibridização sp<sup>2</sup> estabilizado, mediante a saída do grupo fortemente eletronegativo cloro, formando assim o produto orgânico amida aromática (CAREY, 2011).

**Figura 2-** Mecanismo de reação proposto para a benzoilação das aminas de partida que levaram à formação das amidas *N,N*-difenilbenzamida (P<sub>1</sub>), *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida (P<sub>2</sub>) e *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida (P<sub>3</sub>).



Fonte: Os autores.



## Sínteses das amidas poliaromáticas

Na literatura encontramos algumas preparações clássicas de amidas que não trazem sintonia a vários princípios da Química Verde revelados nas reações de Schotten-Baumann explorados nesta pesquisa. Algumas preparações clássicas de amidas citadas na literatura não absorvem a significativa quantidade de princípios da Química Verde preconizados nas reações de Schotten-Baumann. Como exemplos, temos que ésteres podem reagir com aminas primárias e secundárias para gerar amidas secundárias e terciárias, respectivamente. Nessas reações há necessidade de calor e álcool é gerado como subproduto, requerendo purificações adicionais (CAREY, 2011). Outro procedimento revela que anidridos acéticos também reagem com aminas, com uso de aquecimento, para produzir amidas, dando ainda sal de carboxilato de amônia (CAREY, 2011). Um terceiro procedimento realça a preparação de amidas a partir de nitrilas em meio básico, catalisadas com peróxido de hidrogênio, a temperaturas controladas entre 40 a 50°C. Essa metodologia oferece reais riscos de explosão devido à formação de O<sub>2</sub> no processo (VOGEL, 1989).

A metodologia empregada de Schotten-Baumann levou à geração de amidas com bons rendimentos, como destacados na Tabela 1, que também revela a cor predominante dos cristais obtidos nas sínteses, após lavagem extensiva com água destilada e secagem apropriada.

**Tabela 1-** Rendimentos das reações e cores das amidas sintetizadas P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub>.

<b>Produtos</b>	<b>Cor predominante dos cristais</b>	<b>Rendimentos ( % )</b>
<i>N,N</i> – difenilbenzamida (P <sub>1</sub> )	Branco	62,3
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -1-naftilbenzamida (P <sub>2</sub> )	Branco	74,2
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -2-naftilbenzamida (P <sub>3</sub> )	Cinza	81,2

**Fonte:** Os autores.

## Caracterizações das amidas sintetizadas

As três amidas sintetizadas foram caracterizadas por ponto de fusão, cromatografia em camada delgada, espectroscopia no infravermelho, análise termogravimétrica e calorimetria exploratório diferencial, como se descreve a seguir.

## Caracterização por ponto de fusão e cromatografia em camada delgada

Na tabela 2 encontram-se os resultados obtidos pelas caracterizações por ponto de fusão e cromatografia em camada delgada (CCD), usando clorofórmio como solvente, tanto dos materiais de partida como dos produtos.

**Tabela 2-** Resultados obtidos de ponto de fusão e de cromatografia em camada delgada (CCD) das amidas sintetizadas P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> e dos materiais de partida.

<b>Produtos</b>	<b>Pontos de Fusão (°C)</b>	<b>Fatores de Retenção (CCD)</b>
difenilamina	53-54 (lit.)	0,74
<i>N,N</i> -difenilbenzamida (P <sub>1</sub> )	123-125 (exp.)	0,37
fenil-1-naftilamina	60-62 (lit.)	0,69
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -1-naftilbenzamida (P <sub>2</sub> )	120-123 (exp.)	0,46
fenil-2-naftilamina	105-107 (lit.)	0,73
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -2-naftilbenzamida (P <sub>3</sub> )	90-95 (exp.)	0,47

(lit.) = literatura; (exp.) = experimental.

**Fonte:** Os autores.

O ponto de fusão é um importante parâmetro para a caracterização de moléculas, demonstrando também a pureza obtida no processo; quanto menor a variação de temperatura de fusão mais puro o produto se revela. Diante dos valores de pontos de fusão obtidos para as três amidas, apenas a amida P<sub>3</sub> apresentou uma variação um pouco maior que as outras duas, sugerindo alguma purificação adicional. Os valores experimentais obtidos de pontos de fusão dos produtos P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> são bem diferentes dos valores de pontos de fusão dos materiais de partida difenilamina, fenil-1-naftilamina e fenil-2-naftilamina, extraídos dos rótulos dos

frascos dos reagentes utilizados, o que é um bom parâmetro de que as reações se processaram no sentido de formação das amidas.

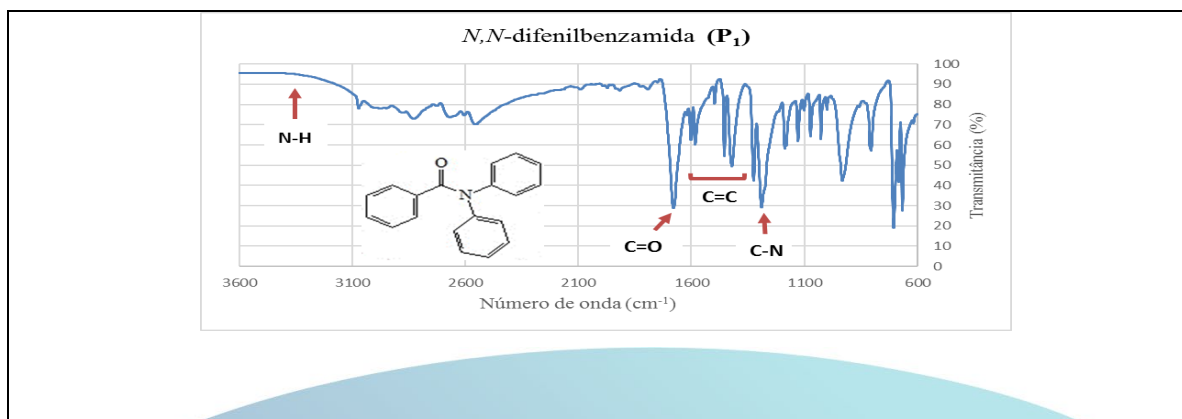
Com relação à caracterização por cromatografia em camada delgada (CCD), temos que diferentes compostos ascendem a diferentes alturas dependendo de suas estruturas moleculares (AMORIM, 2019). Nas placas de CCD, portanto, foram colocados o material de partida e o produto de cada síntese efetivada, lado a lado, para que fosse feita a análise comparativa de seus valores (Tabela 2). Como pode-se destacar, os três materiais de partida apresentaram valores de fator de retenção (FR) bem diferentes das amidas preparadas P<sub>1</sub> a P<sub>3</sub>. Algo que se pode observar claramente é que os valores de FR dos materiais de partida situaram-se acima de 0,60, enquanto os valores de FR das três amidas situaram-se abaixo de 0,50. Esse era exatamente o comportamento esperado nesse teste, uma vez que a formação das amidas terciárias leva à diminuição da polaridade quando comparada aos materiais de partida e isso acarretaria uma diminuição do valor de FR, como observado. Dessa maneira, essa avaliação por CCD, que se configura como simples, rápida e econômica, corroboraram para assinalar a positividade das reações processadas.

### **Caracterização por espectroscopia no Infravermelho**

Os espectros de infravermelho das substâncias sintetizadas fornecem os principais estiramentos esperados (Figuras 3, 4 e 5). O estiramento C=O amida, que apresenta em torno de 1700 cm<sup>-1</sup>, C-N aproximadamente 1300 cm<sup>-1</sup> e C=C aromático entre 1600cm<sup>-1</sup> e 1400 cm<sup>-1</sup>. Outro ponto bastante positivo para a caracterização dos produtos foi a ausência do estiramento N-H (em torno de 3300 cm<sup>-1</sup>), uma vez que as amidas sintetizadas são terciárias e não devem, portanto, apresentar esse estiramento, que configuraria impureza, por exemplo, tendo ainda material de partida, já que os materiais de partida apresentam o grupo N-H.

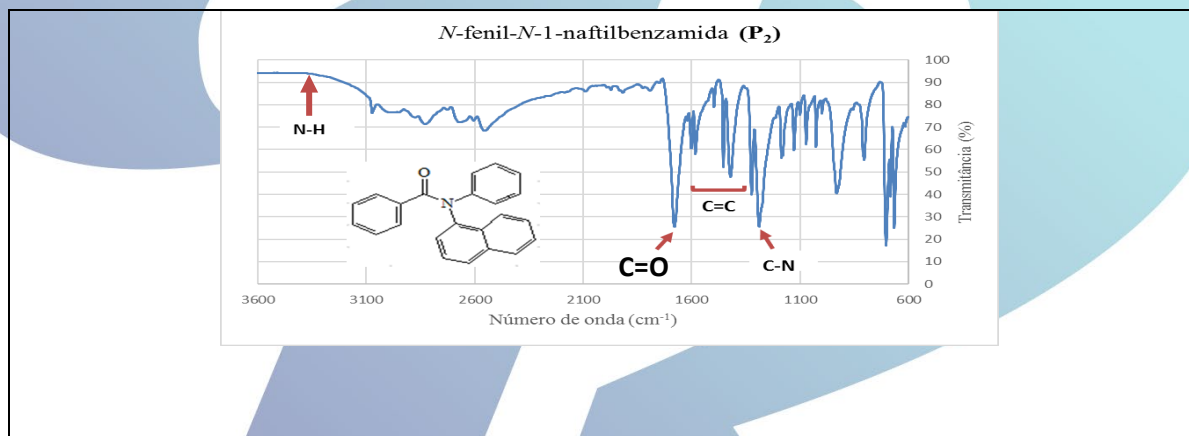
Cada espécie molecular possui um espectro de infravermelho de absorção que é único, devido a isso é possível identificar as bandas específicas no espectro referente aos principais grupos presentes na molécula (AMORIM *et al.*, 2020). Amidas terciárias que não podem formar ligações de hidrogênio, têm frequências C=O não influenciadas pelo estado físico e absorvem aproximadamente na mesma faixa que amidas primárias e secundárias (1680-1630 cm<sup>-1</sup>) (PAVIA *et al.*, 2010).

**Figura 3-** Espectroscopia no infravermelho da amida *N,N*-difetilbenzamida ( $P_1$ ).



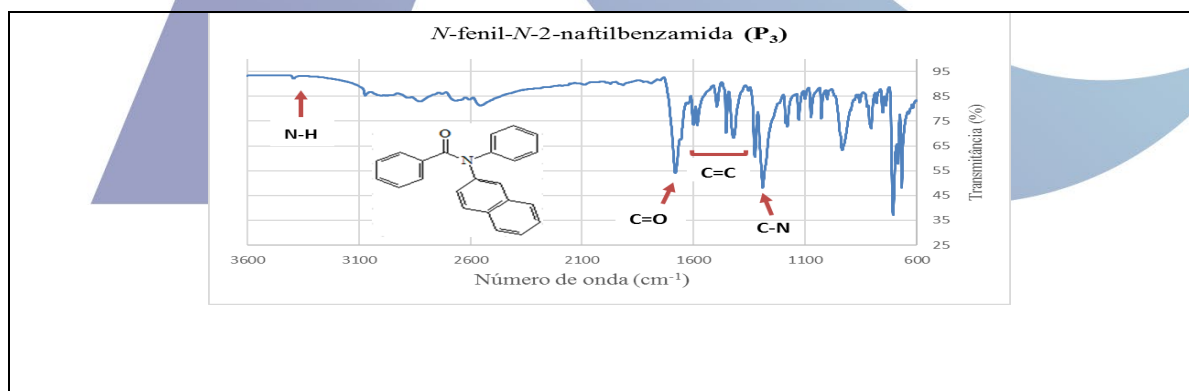
Fonte: Os autores.

**Figura 4-** Espectroscopia no infravermelho da amida *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida ( $P_2$ ).



Fonte: Os autores.

**Figura 5-** Espectroscopia no infravermelho da amida *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida ( $P_3$ ).

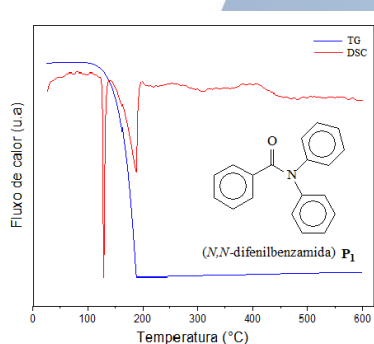


Fonte: Os autores.

## Caracterização por Análise Termogravimétrica (TG) e Calorimetria Exploratório Diferencial (DSC)

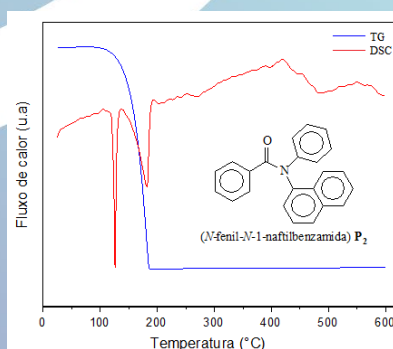
A curva TG-DSC da decomposição térmica da amida *N,N*-difetilbenzamida ( $P_1$ ) (Figura 6), sugere que seja uma reação de apenas uma etapa, onde sua conformação molecular foi alterada pela presença da molécula difetilamina substituindo o átomo de Cl no cloreto de benzoíla. A curva mostra que ele possui estabilidade até 100°C com pouca perda de umidade. A temperatura inicial do decaimento ocorre a partir de 110°C, demonstrando que o composto teve uma perda de massa acentuada, finalizando sua degradação em 190°C. A DSC sobreposta (Figura 6), representa a derivada do gráfico indica uma reação de duas etapas, onde o primeiro pico de decaimento ocorre em 110 °C, onde tem-se o declínio máximo que indica que a massa degradou em sua maioria, e o segundo pico de decaimento em 220°C indicando que a massa restante degradou os possíveis compostos intermediários até atingir a degradação total à medida que a temperatura aumentava.

**Figura 6-** Curva de TG-DSC para a amida *N,N*-difetilbenzamida ( $P_1$ ).



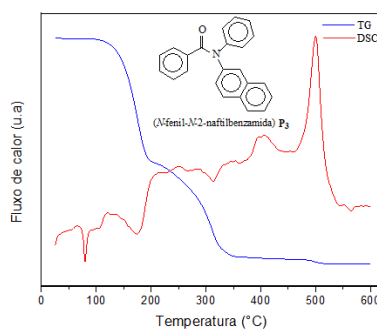
**Fonte:** Os autores.

**Figura 7-** Curva de TG-DSC para a amida *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida ( $P_2$ ).



**Fonte:** Os autores.

**Figura 8-** Curva de TG-DSC para a amida *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida ( $P_3$ ).



**Fonte:** Os autores.

Na curva para o produto *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida ( $P_2$ ) (Figura 7), mostra que manteve o comportamento térmico semelhante ao composto  $P_1$ . Apesar de sua conformação molecular ter sido alterada na presença do grupamento naftil ligado ao nitrogênio, é possível observar a reação de uma etapa na TG, cujo composto possui estabilidade até 100°C. Sua temperatura inicial do decaimento ocorre a partir de 112°C, demonstrando que o composto teve uma perda de massa acentuada, finalizando sua degradação em torno de 180 a 190°C. A DSC sobreposta (Figura 7), indica uma reação de duas etapas, onde o primeiro pico de decaimento ocorre em 114°C, com um declínio máximo indicando que a massa degradou em sua maioria, e o segundo pico de decaimento em 220°C, indicando que a massa remanescente dos compostos começou a se degradar até atingir massa zero à medida em que a temperatura aumenta.

Por fim, a curva TG-DSC da decomposição térmica do composto *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida ( $P_3$ ) (Figura 8) demonstra um comportamento térmico diferente de seu isômero  $P_2$  (Figura 7); apresentando o grupamento naftil na posição 2 ligado ao átomo de nitrogênio, sugere indicar um incremento na estabilidade térmica da molécula, comparada ao seu isômero, a amida  $P_2$ , cujo grupamento naftil encontra-se ligada ao nitrogênio pela posição 1 aromática. É possível perceber que a reação térmica consiste em três etapas na análise de TG. Sua temperatura inicial do decaimento ocorre a partir de 113°C, demonstrando que o composto teve perda de massa. No entanto, o decaimento final da primeira etapa entre 180 a 190°C indica evaporação do composto, enquanto a segunda etapa da decomposição presente no intervalo que vai de 210 até 330°C, indica a possível degradação de substâncias intermediárias referentes ao composto  $P_3$ . Por tanto, temos uma curva na linha TG com pouca expressividade que menciona a degradação final do composto em torno de 470 a 530°C até a decomposição total. A DSC sobreposta (Figura 8), sugere uma reação de cinco etapas, sendo uma principal, seguida por reações secundárias. O primeiro pico de decaimento ocorre em 90°C, indicando uma degradação inicial da massa, enquanto o pico subsequente ocorre em torno de 170°C. À medida que a temperatura aumenta, observa-se dois picos de decaimento, um em 330°C e outro em 410°C. Já em 500°C, nota-se o pico mais expressivo em relação à degradação da massa do composto, e em seguida, após essa última etapa, tem-se a degradação total dos compostos restantes, sugerindo que a estabilidade do composto  $P_3$  foi alterada com modificação de sua estrutura molecular.

Os estudos por TG/DSC, associados à observação das estruturas moleculares dos dois isômeros ( $P_2$  e  $P_3$ ) (Figura 1) pode nos orientar ao entendimento dos diferentes

comportamentos de estabilidade. De fato, os resultados apresentados indicando uma maior estabilidade para P<sub>3</sub> tem relação direta com a disposição espacial da molécula, uma vez que em P<sub>3</sub> o grupamento naftil, estando ligado pela posição 2, mais rente ao plano do anel naftalênico, tende a estabilizar a molécula quando comparada à posição 1, encontrada na amida P<sub>2</sub>, em que o grupamento naftil encontra-se mais perpendicular ao plano aromático. Os valores mais altos para a degradação total de P<sub>3</sub> frente à P<sub>2</sub> seria desta maneira devidamente associada aos diferentes padrões de fatores estéricos encontrados nas duas substâncias (GRASEL; FONTOURA, 2016). A mudança no comportamento térmico das moléculas decorrente a efeitos estéricos é citada na literatura no trabalho de Mukherjee, Amarnath e Lochab (2021), os quais descrevem esses efeitos em substituintes fenila em polímeros e monômeros.

### **Avaliação qualitativa da atividade antioxidante das amidas**

A investigação qualitativa preliminar da atividade antioxidante das substâncias P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> foram realizadas por CCD, usando rutina como padrão positivo de comparação, para a observação do aparecimento de manchas amarelas sob o fundo de coloração roxa.

Uma das técnicas atualmente utilizada para detectar a presença de compostos antioxidantes é um método baseado na eliminação do radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH•). Este método é considerado fácil, preciso, rápido, simples, e econômico, sendo adequado para a determinação da capacidade antioxidante de substâncias puras e misturas (OLIVEIRA, 2015).

Os antioxidantes são definidos como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável, seja capaz de atrasar ou inibir a oxidação deste de maneira eficaz. Tais substâncias podem agir diretamente, neutralizando a ação dos radicais livres e espécies não-radicaais, ou indiretamente, participando dos sistemas enzimáticos com tal capacidade (BARBOSA *et al.*, 2010).

Na Tabela 3 encontram-se os resultados obtidos da atividade antioxidante qualitativa dos materiais de partida e das amidas sintetizadas.

**Tabela 3-** Resultados obtidos teste de avaliação de atividade antioxidante das amidas P<sub>1</sub> a P<sub>3</sub>.

Substâncias analisadas	Resultado da atividade antioxidante
Difenilamina	+
<i>N,N</i> -difenilbenzamida (P <sub>1</sub> )	-
Fenil-1-naftilamina	+
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -1-naftilbenzamida (P <sub>2</sub> )	-
Fenil-2-naftilamina	+
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -2-naftilbenzamida (P <sub>3</sub> )	-

**Fonte:** Os autores.

Verificou-se atividade antioxidante positiva para os três materiais de partida (aminas de partida) e resultados negativos para as amidas sintetizadas. Esse teste antioxidante foi estrategicamente proposto neste trabalho, uma vez que deveria funcionar como mais um fator positivo no sentido de legitimar as sínteses realizadas; devido os materiais de partida serem aminas secundárias, apresentando desta maneira um hidrogênio ligado ao nitrogênio, apresentam uma maior facilidade de capturar radicais livres, sendo então com características antioxidantes frente ao DPPH; por outro lado, nossos produtos sintetizados (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub>), sendo amidas terciárias, perderiam essa função, o que foi devidamente comprovado experimentalmente (Tabela 3). Segundo Bandeira (2011), vários pesquisadores comprovaram a capacidade antioxidante da poliaminas em sistemas biológicos, atuando de diferentes formas.

### **Investigação do potencial tóxico das amidas sintetizadas**

O ensaio de letalidade permite a avaliação da toxicidade geral e, portanto, é considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com potencial atividade biológica (CAVALCANTE *et al.*, 2000). Esta investigação teve os resultados obtidos de potencial tóxico das amidas sintetizadas, expressos em termos de dose letal média (CL50), comparados aos valores da literatura de Nguta *et al.* (2011). Conforme essa



referência, as substâncias são classificadas como muito tóxicas caso o valor de  $CL_{50}$  situar-se menor que  $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , moderadamente tóxicos entre  $100$  e  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , fraca toxicidade entre  $500$  e  $1000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e atóxicos quando apresentar  $CL_{50}$  acima de  $1000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

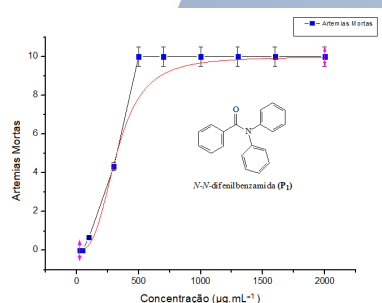
A Tabela 4 demonstra os valores de concentração letal média ( $CL_{50}$ ) obtidos para os três produtos sintetizados e nas Figuras 6, 7 e 8 se encontram os gráficos de  $CL_{50}$  obtidos para os produtos, respectivamente.

**Tabela 4-** Resultados de  $CL_{50}$  para as análises de toxicidade das amidas aromáticas  $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$ .

AMOSTRA ANALISADA	$CL_{50}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	PADRÃO ENCONTRADO
<i>N,N</i> -difenilbenzamida ( $P_1$ )	322,6	Moderadamente tóxico
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -1-naftilbenzamida ( $P_2$ )	303,4	Moderadamente tóxico
<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -2-naftilbenzamida ( $P_3$ )	300,0	Moderadamente tóxico

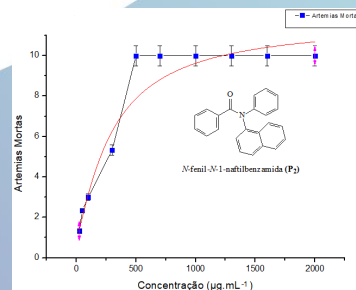
**Fonte:** Os autores.

**Figura 6-** Gráfico de  $CL_{50}$  para a amida *N,N*-difenilbenzamida ( $P_1$ ).



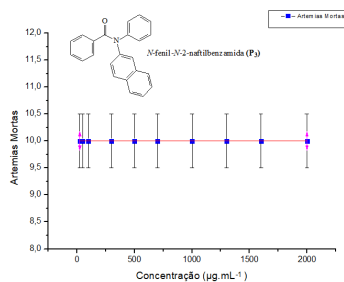
**Fonte:** Os autores.

**Figura 7-** Gráfico de  $CL_{50}$  para a amida *N*-fenil-*N*-1-naftilbenzamida ( $P_2$ ).



**Fonte:** Os autores.

**Figura 8-** Gráfico de  $CL_{50}$  para a amida *N*-fenil-*N*-2-naftilbenzamida ( $P_3$ ).



**Fonte:** Os autores.

A literatura determina que a relação entre o grau de toxicidade, frente às larvas de *Artemia salina* Leach, e a concentração letal média (CL<sub>50</sub>) que apresenta a presença de substâncias potencialmente ativas, terão os valores abaixo de 1000 µg.mL<sup>-1</sup> (MEYER *et al.*, 1982). Portanto, os resultados de CL<sub>50</sub> para as análises de toxicidade das amidas aromáticas sintetizadas P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub>, demonstraram um padrão moderadamente tóxico, pois estão bem abaixo de tal valor (Tabela 4), o que as credenciaríamos como possíveis substâncias com potencial biológico.

### **Considerações finais**

O método de Schotten-Baumann utilizado nessa pesquisa para a síntese de amidas, com princípios de Química Verde, revelou-se simples, econômico e menos agressivo ao meio ambiente. Bons rendimentos foram obtidos nessa estratégia, demonstrando ser uma boa opção para os processos industriais que se preocupam com sistemas ecologicamente mais amigáveis. As sínteses conduzidas se alinham com vários princípios verdes, como a não geração de resíduos, o emprego de meio aquoso, não se utiliza solventes tóxicos para extração, não emprega calor e leva à formação de um único produto.

Os resultados expressados para as diferentes caracterizações realizadas nas amidas sintetizadas (ponto de fusão, cromatografia, infravermelho e TG/DSC) as diferenciam dos materiais de partida utilizados, portanto, foram essenciais para indicar que as reações se processaram no sentido de formação dos produtos. A comparação da inatividade antioxidante das três amidas com os materiais de partida também serviram como padrão para a positividade das preparações.

As três substâncias apresentaram potencial tóxico moderado, o que não as elimina totalmente de possíveis investigações e aplicações para outras atividades biológicas.

## Referências

AMORIM, A. F. V. **Química - Métodos Cromatográficos**. 1 ed. Fortaleza: Editora da Universidade Estadual do Ceará, 2019.

AMORIM, A. L.; GUERREIRO, A.; GLITZ, V. A.; COIMBRA, D. F.; BORTOLUZZI, A. J.; CARAMORI, G. F.; BRAGA, A. L.; NEVES, A.; BERNARDES, G. J. L.; PERALTA, R. A. Synthesis, characterization and photoinduced CO-release by manganese (I) complexes. **New Journal of Chemistry**, v. 44, p. 10892-10901, 2020.

ANGELES, N. A.; VILLAVICENCIO, F.; GUADARRAMA, C.; CORONA, D.; CUEVAS-YAÑEZ, E. Novel synthesis of primary arylamides from aryl methyl ketone oxidations using iodine in aqueous ammonia. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 5, p. 905-908, 2010.

BALAJI, B. S.; DALAL, N. An expedient and rapid green chemical synthesis of N-chloroacetanilides and amides using acid chloride under metal-free neutral conditions. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 11, n. 4, p. 552-558, 2018.

BANDEIRA, C. M. **Fontes de espermina e atividade antioxidante *in vivo***. Tese de Doutorado. Faculdade de Farmácia da UFMG, Belo Horizonte, MG, 2011.

BARBOZA, J. N. **Amidas cinâmicas sintéticas e investigação da atividade antifúngica frente às cepas de *Candida spp.*** Dissertação de Mestrado. 138 f. Universidade Federal da Paraíba, 2020.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BATALINI, C.; STOCCO, L. O.; FERNANDES, R. T. S.; JUNIOR, J. M. Avaliações fitoquímica, fitotóxica e antifúngica da entrecasca do caule de *Pterodon pubescens* Benth (sucupira branca). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77589-77607, 2020.

BAUMANN, E. Ueber eine einfache methode der darstellung von benzoësäureäthern. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 19, n. 2, p. 3218-3222, 1886.

CAVALCANTE, M. F.; OLIVEIRA, M. C. C.; VELANDIA, J. R.; ECHEVARRIA, A. Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina* Leach. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 20-22, 2000.

CAREY F. A. **Organic chemistry**. 9 ed. New York (EUA): McGraw-Hill Higher Education, 2011.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Introdução a Métodos Cromatográficos**. 7 ed. Campinas: Ed. da UNICAMP, 1997.

COSTA, L. N.; BRANCO R. P.; SOUZA, T. D.; OGRODOWSKI, C. S. Produção de biocompostos a partir de célula combustível microbiológica. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 7, p. 8544-8550, 2019.

D'OCA, C. R. M.; COELHO, T.; MARINHO, T. G.; HACK, C. R. L.; DUARTE, R. C.; SILVA, P. A.; D'OCA, M. G. M. Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 5255-5257, 2010.

FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios, **Química Nova**, v. 34, n. 6, p. 1089-1093, 2011.

FONSECA, M. R. M. **Química: meio ambiente, cidadania, tecnologia**. 1 ed., v. 3. São Paulo: FTD, 2010.

GRASEL, F. S.; FONTOURA, L. A. M. Estudo computacional dos efeitos eletrônicos na barreira rotacional da ligação N-CO de N-arilcarbamatos. **Periódico Tchê Química**, v. 13, n. 25, p. 7-15, 2016.

LHULLIER, C.; HORTA, P. A.; FALKENBERG, M. Avaliação de extratos de macroalgas bênticas do litoral catarinense utilizando o teste de letalidade para *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 158-163, 2006.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E.; McLAUGHLIN, J. L. Brine Shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, p. 31-34, 1982.

MUKHERJEE, S.; AMARNATH, N.; LOCHAB, B. Oxazine ring-substituted 4th generation benzoxazine monomers & polymers: stereoelectronic effect of phenyl substituents on thermal properties. **Macromolecules**, v. 54, n. 21, p. 10001-10016, 2021.

NGUTA, J. M.; MBARIA, J. M.; GAKUYA, D. W.; GATHUMBI, P. K.; KABASA, J. D.; KIAMA, S. G. Biological screening of kenya medicinal plants using *Artemia salina* L. (Artemiidae). **Pharmacologyonline**, v. 2, p. 458-478, 2011.

OLIVEIRA, G.L.S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 36-44, 2015.

PARRA, A. L. ; SARDIÑAS, I. G. ; YHEBRA, R. S. ; BUELBA, L. I. Comparative study of the assay of *Artemia salina* Leach and the estimate of the medium lethal dose (LD<sub>50</sub> value) in

mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 395-400, 2001.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. Trad. 4 ed. norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

POUR, B. M.; SASIDHARAN, S. In vivo toxicity study of *Lantana camara*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, n. 3, p. 230-232, 2011.

PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

REZENDE D. V. A.; REZENDE B. A.; OLIVEIRA M. V. M.; BATALINI C. Preparação e caracterização de ésteres e amidas aromáticas seguindo alguns dos princípios da Química Verde. **Disciplinarum Scientia - Série: Naturais e Tecnológicas**, v. 22, n. 1, p. 55-66, 2021.

ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F.; SANTOS, W. C. Aspectos da síntese orgânica no desenvolvimento de métodos e de moléculas biologicamente ativas. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 3, p. 9-22, 2008.

SANGI, D. P. Synthetic strategies in drug discovery: Employing diversity-oriented synthesis. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995-1006, 2016.

SCHOTTEN, C. Ueber die oxydation des piperidins. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 2544-2547, 1884.

SILVA A.; JUNIOR J. M.; BATALINI C. Síntese e caracterização de derivados da L-fenilalanina e L-tirosina alinhada à Química Verde e avaliação da toxicidade. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 1614-1631, 2021.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SOARES, B. G.; SOUZA, N. A.; PIRES, D. X. **Teoria e técnicas de preparação, purificação e identificação de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.

SORGELOOS, P.; REMICHE-Van Der WIELEN, C.; PERSOONE, G. The use of *Artemia nauplii* for toxicity tests. A critical analysis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 2, n. 3, p. 249-255, 1978.

SOUSA, C. M. M.; SILVA, H. R.; VIEIRA JUNIOR, G. M. ; AYRES, M. C. C.; COSTA, C. L. S.; ARAÚJO, D. S.; CAVALCANTE, L. C. D.; BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007.

VOGEL, A. I. **Vogel's textbook of practical Organic Chemistry**. 5 ed. New York: John Wiley & Sons, 1989.

