

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

Dissertação de Mestrado

**Novas dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas e dialquifosforilidrazonas com potencial
atividade biológica.**

Andréa Janaina Macedo Nogueira

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

**Novas dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas e dialquilfosforilidrazonas
com potencial atividade biológica.**

Andréa Janaina Macedo Nogueira

Sob a Orientação do Professor
Dr. João Batista Neves da Costa
e Co-Orientação do Professor
Dr. Marco Edílson Freire de Lima

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências, área de
concentração em Química
Orgânica

**Seropédica, RJ
maio de 2007**

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

Autor

Andréa Janaina Macedo Nogueira

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica, área de concentração em Síntese Orgânica, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 09/05/2007.

Prof. Dr. João Batista Neves da Costa
DEQUIM – UFRuralRJ (Orientador-Presidente)

Prof. Dr. Marco Edílson Freire de Lima
DEQUIM – UFRuralRJ (co-orientador)

Prof. Dr. Marcos Costa de Souza
IQ - UFF

Prof. Dr. Alcino Palermo de Aguiar
SE-5 - IME

Prof. Dr. Wellington da Silva Cortes
IB-DCF-UFRuralRJ

Dedico este trabalho ao meu filho João Pedro, aos meus pais Evandro e Cléa, ao meu padrasto Venâncio, à minha irmã Andreza Carolina, ao meu sobrinho Bruno, aos meus avós David (*in memoriam*), Cleuza e Conceição pelo amor, apoio e estímulos constantes.

“O problema não é inventar. É ser
inventado hora após hora e nunca
ficar pronta nossa edição
convicente.”

Carlos Drummond de Andrade

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela oportunidade oferecida para o desenvolvimento deste trabalho e à CAPES pelo apoio financeiro.

Ao professor João Batista Neves da Costa, pela orientação, amizade, carinho e confiança, durante toda sua orientação precisa e dedicada em todos os momentos deste trabalho, que com sua competência científica auxiliou no enriquecimento deste trabalho, meus sinceros e profundos agradecimentos.

À Prof. Cláudia Rezende do Instituto de Química da UFRJ pelas análises de infravermelho de várias substâncias sintetizadas neste trabalho.

Ao Dr. Marcos André Vannier dos Santos, à Dra. Adriana Lanfredi Rangel e o aluno Tony da Fundação Oswaldo Cruz (Salvador-BA), pela execução dos ensaios biológico sobre protozoários.

Ao aluno de doutorado do PPGQ-Agrobioquímica Marcos André, sua orientadora Sônia Regina e o estagiário Márcio pela execução dos ensaios sobre germinação de sementes de tomate.

Ao Prof. Figueiroa do IME por alguns espectros de RMN-³¹P dos compostos sintetizados neste trabalho.

Ao Prof. Marco Edílson Freire de Lima pela amizade e co-orientação que muito ajudou a engrandecer este trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica desta Universidade, em especial aos professores Aurélio Baird Buarque, Rosane Nora Castro, Carlos Mauricio Rabello Sant'Anna, Áurea Echevarria, Mário Geraldo de Carvalho, Márcia Cristina, Victor Marcos Rumjanek pelas aulas ministradas e pelo conhecimento transmitido.

Aos membros da banca examinadora da dissertação, pelas considerações e sugestões para o enriquecimento e aprimoramento deste trabalho.

À Janaina M. R. Caixeiro, Vinícius Tomaz, Elisabete e Thaís meus companheiros no laboratório 53, pela amizade, ajuda e o agradável convívio.

Aos amigos e colegas, que conquistei e tornaram o meu período na pós-graduação bastante agradável: Ari, Andréa Rosane, Bauer, Regina Lúcia, Janaina, Maritzia, Adriano, Ana Paula, Ormino, Alessandra, Catarina, Fábio, Anivaldo, Virgínia Claudia, Luciano, Luis Eduardo, Luis Roberto, Marli Terezinha, Cláudio Eduardo, Francisco Eduardo, Kênia e Renata.

Aos funcionários do curso de Pós-graduação e da graduação: Eli, Carlão, Osmar, Fábio, Francis, Maurício, Rui e Conceição.

À minha família pelo incentivo e demonstração de carinho, principalmente, nos momentos difíceis.

Sumário

<i>1. Introdução</i>	1
1.1. Revisão da Literatura.....	1
1.1.1. Compostos Organofosforados	1
1.1.2. Hidrazonas	8
1.1.3. Pesticidas	9
1.1.3.1. Atividade Inseticida de Organofosforados	10
1.2. Estudos Biológicos	15
1.2.1. Ensaio sobre larvas de <i>Artemia salina</i> Leach	15
1.2.2. Ensaio sobre sementes de tomate.....	16
1.2.3. Parasitoses	16
1.2.3.1. Algumas protozooses “tropicais”.	17
1.2.1.2. Doenças negligenciadas.....	18
<i>2. Objetivos</i>	20
<i>3. Materiais e Métodos</i>	21
3.1. Considerações Gerais	21
3.2. Síntese do fosfonoacetato de trietila e fosfonoacetato de dimetil etila.....	21
3.2.1. Síntese do fosfonoacetato de trietila (1).	21
3.2.2. Síntese do fosfonoacetato de dimetil etila (1a).....	22
3.3. Síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).	22
3.3.1. Síntese do dietoxifosfonilidrazida acético (2).	22
3.3.2. Tentativa de síntese da dimetoxifosfonilidrazida acético.....	23
3.4. Síntese das dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilarilidrazonas (2a-2f).....	23
3.4.1. Síntese da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil-fenilidrazona (2a).	23
3.4.2. Síntese da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (2b).	23
3.4.3. Síntese da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (2c).	24
3.4.4. Síntese da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>m</i> -nitrofenilidrazona (2d).	24
3.4.5. Síntese da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (2e).	25
3.4.6. Síntese da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).	25
3.5. Síntese dos fosfonatos de dialquila simétricos.	26
3.5.1. Síntese do fosfonato de di(<i>n</i> -butila) (3).....	26
3.5.2. Síntese do fosfonato de diisobutila (5).	26
3.6. Síntese das dialquifosforilidrazinas.	27
3.6.1. Síntese da dibutilfosforilidrazina (4).	27
3.6.2. Síntese da diisobutilfosforilidrazina (6).	28
3.7. Síntese das dialquifosforilidrazonas.	28
3.7.1. Síntese da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).	28
3.7.2. Síntese da dibutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (4b).....	29
3.7.3. Síntese da dibutilfosforil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (4c).	29
3.7.4. Síntese da dibutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (4d).	30
3.7.5. Síntese da dibutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (4e).	30
3.7.6. Síntese da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).	30
3.7.7. Síntese da diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b).	31

3.7.8. Síntese da diisobutilfosforil- <i>p</i> -metoxifenilidrazona (6c).....	31
3.7.9. Síntese da diisobutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (6d).	32
3.7.10. Síntese da diisobutilfosforil- <i>p</i> -clorofenilidrazona (6e).	32
3.7.11. Síntese da diisobutilfosforil- <i>p</i> -dimetilaminafenilidrazona (6f).....	33
3.7.12. Síntese da diisobutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (6g).....	33
3.7.13. Síntese da diisobutilfosforil-dioximetilenofenilidrazona (6h).....	33
3.8. Ensaio de letalidade sobre larvas de <i>Artemia salina</i> Leach.....	34
4. Resultados e Discussão	35
4.1. Considerações Gerais	35
4.2. Síntese do fosfonoacetato de trietila (1) e fosfonoacetato de dimetil etila (1a).	35
4.2.1. Determinação estrutural do fosfonoacetado de trietila (1) e fosfonoacetato de dimetil etila (1a).....	36
4.2.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.....	36
4.2.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ¹ H.....	36
4.2.1.3. Análise por espectrometria de RMN- ¹³ C.	37
4.3. Síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).	37
4.3.1. Determinação estrutural da dietoxifosfonilidrazida acético (2).	38
4.3.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.....	38
4.3.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ¹ H.....	38
4.3.1.3. Análise por espectrometria de RMN- ¹³ C	39
4.3.1.4. Análise por espectrometria de massas.....	39
4.4. Síntese das dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas (2a-f).....	40
4.4.1. Determinação estrutural das dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas (2a-f).....	41
4.4.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.....	41
4.4.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ¹ H.....	42
4.4.1.3. Análise por espectrometria de RMN- ¹³ C	44
4.4.1.4. Análise por espectrometria de RMN- ³¹ P.....	45
4.4.1.5. Análise por espectrometria de massas.....	45
4.5. Síntese dos fosfitos de dialquila	46
4.5.1. Determinação estrutural dos fosfitos de dialquila	47
4.5.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.....	47
4.5.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ¹ H.....	48
4.5. Síntese das dialquifosforilidrazinas.....	48
4.5.1. Determinação estrutural das dialquifosforilidrazinas.....	49
4.5.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.....	49
4.5.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ¹ H.....	50
4.5.1.3. Análise por espectrometria de RMN- ¹³ C.	50
4.5.1.4. Análise por espectrometria de massas.....	51
4.6. Síntese das dialquifosforilidrazonas.....	51
4.6.1. Determinação estrutural das dialquifosforilidrazonas.....	55
4.6.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.....	55
4.6.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ¹ H.....	55
4.6.1.3. Análise por espectrometria de RMN- ¹³ C.	56
4.6.1.4. Análise por espectrometria de RMN- ³¹ P.....	62
4.6.1.5. Análise por espectrometria de massas.....	63

4.7. Ensaio biológico	63
4.7.1. Ensaio com protozoários.....	63
4.7.1.1. Ensaio em <i>Leishmania L. amazonensis</i>	64
4.7.1.2. Ensaio em <i>Giardia lamblia</i>	66
4.7.2. Ensaio sobre larvas de <i>Artemia salina</i> Leach.	67
4.7.3. Ensaio sobre sementes de tomate.....	67
5. Conclusão	70
6. Referências Bibliográficas	71

Índice de Esquemas

Esquema 1: Reação de Michaelis-Arbuzov	1
Esquema 2: Obtenção de fosfonatos, fosfinatos e óxidos de fosfina.....	2
Esquema 3: Formação do produto de Perkow.	3
Esquema 4: Obtenção de β -cetofosfonatos.....	3
Esquema 5: Reação de Michaelis-Becker.	4
Esquema 6: Obtenção de olefinas através reação de Wittig.....	4
Esquema 7: Obtenção de olefinas através da reação de Horner-Emmons	4
Esquema 8: Aplicações sintéticas do PCl_3	5
Esquema 9: Reação de cloretos de fósforo com aminas.....	5
Esquema 10: Preparação do inseticida crufomato.....	5
Esquema 11: Síntese do tabun a partir de fosforamidocloridato e dimetilamina	6
Esquema 12: Síntese de fosforamidas de fosfito de dialquila.	6
Esquema 13: Reação de fosfonatos de dialquila com aminas.	6
Esquema 14: Fosforilação de aminas em sistema bifásico com fosfito e CCl_4	6
Esquema 15: Fragmento triatômico mínimo que caracteriza as hidrazonas.	8
Esquema 16: Sínteses de heterociclos a partir de hidrazonas.....	9
Esquema 17: Reação de hidrólise da acetilcolina.....	14
Esquema 18: Mecanismo de hidrólise da Acetilcolina.....	14
Esquema 19: Mecanismo clássico de inibição da acetilcolinesterase por inseticidas organofosforados.	15
Esquema 20: Experimento com <i>Artemia salina</i>	34
Esquema 21: Síntese dos fosfonoacetatos (1 e 1a).	35
Esquema 22: Mecanismo de síntese dos fosfonoacetatos (1 e 1a).	36
Esquema 23: Síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).....	37
Esquema 24: Mecanismo de síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).	38
Esquema 25: Proposta de fragmentação para a dietoxifosfonilidrazida acético (2).....	40
Esquema 26: Proposta de fragmentação para a dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona ...	46
Esquema 27: Síntese dos fosfonatos de dialquila.	46
Esquema 28: Mecanismo para obtenção dos fosfonatos de dialquila	47
Esquema 29: Síntese das dialquifosforilidrazina.....	49
Esquema 30: Provável mecanismo da reação de síntese das dialquifosforilidrazinas.	49
Esquema 31: Proposta de fragmentação dos principais picos da diisobutilfosforilidrazina....	51
Esquema 32: Esquema provável da síntese das dialquifosforilidrazonas.	54
Esquema 34: Proposta de fragmentação para alguns picos da diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona.....	63

Índice de Figuras

Figura 1: Hidrazonas organofosforadas sintetizadas.....	XII
Figure 1: Organophosphorus hydrazones synthesized.....	XIV
Figura 2: Endoxan, utilizado como agente antitumoral.....	7
Figura 3: Glifosato (Roundup).....	7
Figura 4: Estrutura química geral dos BP's.....	7
Figura 5: Bisfosfonatos com atividade anti- <i>T.cruzi</i>	8
Figura 6: Gyromitrin, uma hidrazona de ocorrência natural.....	9
Figura 7: Compostos organofosforados com variadas atividades.....	10
Figura 8: Estrutura química básica de inseticidas organofosforados.....	11
Figura 9: Inseticidas organofosforados responsáveis pelo grande avanço de pesticidas na agricultura.....	12
Figura 10: Alguns inseticidas fosforamidatos.....	13
Figura 11: Pesticidas fracos inibidores da acetilcolinesterase para mamíferos.....	13
Figura 12: Estrutura química de alguns fármacos de ação antiprotozoária.....	18
Figura 13: Absorções do fosfonoacetato de trietila (1) e do fosfonoacetato de dimetil etila (1a) no IV.....	36
Figura 14: Dados de RMN- ¹ H do fosfonoacetato de trietila (1) e do fosfonoacetato de dimetil etila (1a).....	37
Figura 15: Dados de RMN- ¹³ C do fosfonoacetato de trietila (1).....	37
Figura 16: Dados de infravermelho da dietoxifosfonilidrazida acético (2).....	38
Figura 17: Dados de RMN- ¹ H da dietoxifosfonilidrazida acético (2).....	39
Figura 18: Dados de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonilidrazida acético (2).....	39
Figura 20: Dados de RMN- ¹ H dos fosfonatos de dialquila.....	48
Figura 22: Dados de RMN- ¹ H das dialquifosforilidrazinas.....	50
Figura 23: Dados de RMN- ¹³ C das dialquifosforilidrazinas.....	51
Figura 25: Provável estrutura do composto (2f).....	53
Figura 26: Ensaios sobre <i>Leishmania L. amazonensis</i> e porcentagem de inibição dos compostos testados em comparação ao controle (50 μM).....	64
.....	65
Figura 27: Ensaios sobre <i>Leishmania L. amazonensis</i> e porcentagem de inibição dos compostos testados em comparação ao controle (100 μM).....	65
Figura 28: Ensaios da diisobutil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b) e porcentagem de inibição em comparação ao controle sobre <i>Leishmania L. amazonensis</i>	65
Figura 30: Ensaios da diisobutil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b) e porcentagem de inibição em comparação ao controle sobre <i>Giardia Lambli</i> a.....	67
Figura 31: Imagem capturada após 7 dias na câmara de germinação.....	68
Figura 31: Ensaios sobre sementes de tomate, número de sementes germinadas e porcentagem de germinação.....	70
Figura 32 : Infravermelho do fosfonoacetato de trietila (1).....	76
Figura 33 : Espectro de massas do fosfonoacetato de trietila (1).....	76
Figura 34: Espectro de RMN- ¹ H do Fosfonoacetato de trietila (1).....	77
Figura 35: Espectro de RMN- ¹³ C do Fosfonoacetato de trietila (1).....	78
Figura 36: Espectro de IV do Fosfonoacetato de dimetil etila (1a).....	79
Figura 37: Espectro de massas do Fosfonoacetato de dimetil etila (1a).....	79
Figura 38: Espectro de RMN- ¹ H do Fosfonoacetato de dimetil etila (1a).....	80
Figura 39: Infravermelho da dietoxifosfonilidrazina acético (2).....	81
Figura 40: Espectro de massas da dietoxifosfonilidrazina acético (2).....	81

Figura 41: Espectro de RMN- ¹ H da dietoxifosfonilidrazina acético (2).	82
Figura 42: Espectro de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonilidrazina acético (2).	83
Figura 43: Espectro de massas do dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilfenilidrazona (2a).	84
Figura 44: Infraquvermelho da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilfenilidrazona (2a).	84
Figura 45: Espectro de RMN- ¹ H da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilfenilidrazona (2a).	85
Figura 46: Espectro de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilfenilidrazona (2a).	86
Figura 47: Espectro de RMN- ³¹ P da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilfenilidrazona (2a).	87
Figura 48: Espectro de massas do dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (2b).	88
Figura 49: Infravermelho da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (2b).	88
Figura 50: Espectro de RMN- ¹ H do dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (2b).	89
Figura 51: Espectro de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (2b).	90
Figura 52: Espectro de RMN- ³¹ P da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (2b).	91
Figura 53: Espectro de massas da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (2c).	92
Figura 54: Infravermelho da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (2c).	92
Figura 55: Espectro de RMN- ¹ H da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (2c).	93
Figura 56: Espectro de RMN- ³¹ P da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (2c).	94
Figura 57: Infravermelho da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>m</i> -nitrofenilidrazona (2d).	95
Figura 58: Espectro de massas da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>m</i> -nitrofenilidrazona (2d).	95
Figura 58: Espectro de RMN- ¹ H da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>m</i> -nitrofenilidrazona (2d).	96
Figura 59 : Espectro de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>m</i> -nitrofenilidrazona (2d).	97
Figura 60: Espectro de RMN- ¹³ P da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>m</i> -nitrofenilidrazona (2d).	98
Figura 61: Infravermelho da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (2e).	99
Figura 62: Espectro de RMN- ¹ H da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (2e).	100
Figura 63: Espectro de RMN- ¹ H da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (2e).	101
Figura 64: Espectro de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (2e).	102
Figura 65: Espectro de RMN- ³¹ P da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (2a).	103
Figura 66: Infravermelho da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).	104
Figura 68: Espectro de RMN- ¹³ C da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).	106
Figura 69 : Espectro de RMN- ³¹ P da dietoxifosfonil- <i>N</i> -acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).	107
Figura 70 : Infravermelho do fosfonato de dibutila.	108
Figura 71: Espectro de massas do fosfonato de dibutila.	108
Figura 72: Espectro de RMN- ¹ H do fosfonato de dibutila.	109
Figura 72: Infravermelho da dibutilfosforilidrazina.	110
Figura 73: Espectro de massas da dibutilfosforilidrazina.	110
Figura 74: Espectro de RMN- ¹ H da dibutilfosforilidrazina.	111
Figura 75 : Espectro de RMN- ¹³ C da dibutilfosforilidrazina.	112
Figura 76: Infravermelho da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).	113
Figura 77: Espectro de massas da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).	113
Figura 78: Espectro de RMN- ¹ H da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).	114
Figura 79: Espectro de RMN- ¹³ C da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).	115
Figura 80: Espectro de RMN- ³¹ P da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).	116
Figura 81: Espectro de massas da dibutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (4b).	117
Figura 82: Infravermelho da dibutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (4b).	117
Figura 83: Espectro de RMN- ¹ H da dibutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (4b).	118
Figura 84: Espectro de RMN- ¹³ C da dibutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (4b).	119
Figura 85: Espectro de RMN- ³¹ P da dibutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (4b).	120
Figura 86: Espectro de massas da dibutilfosforil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (4c).	121

Figura 87: Espectro de RMN- ¹ H da dibutilfosforil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (4c)	122
Figura 88: Espectro de RMN- ¹³ C da dibutilfosforil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (4c)	123
Figura 89: Espectro de RMN- ³¹ P da dibutilfosforil- <i>o</i> -nitrofenilidrazona (4c).....	124
Figura 90: Espectro de massas da dibutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (4d).	125
Figura 91: Infravermelho da dibutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (4d).....	125
Figura 92 : Espectro de RMN- ¹ H da dibutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (4d)	126
Figura 93: Infravermelho da dibutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (4e).....	127
Figura 94: Espectro de massas da dibutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (4e).	127
Figura 95: Espectro de RMN- ¹ H da dibutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (4e)	128
Figura 96: Espectro de RMN- ¹³ C da dibutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (4e).....	129
Figura 97: Espectro de RMN- ³¹ P da dibutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (4e)	130
Figura 98: Infravermelho do fosfonato de isobutila (5).	131
Figura 99: Espectro de massas do fosfonato de isobutila (5).	131
Figura 100: Espectro de RMN- ¹ H do diisobutilfosfito (5).	132
Figura 101: Infravermelho da diisobutilfosforilidrazina (6).	133
Figura 102: Espectro de massas da diisobutilfosforilidrazina (6).	133
Figura 103: Espectro de RMN- ¹ H da diisobutilfosforilidrazina (6)	134
Figura 104: Espectro de RMN- ¹³ C da diisobutilfosforilidrazina (6).	135
Figura 105: Espectro de massas da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).	136
Figura 106: Infravermelho da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).....	136
Figura 107 : Espectro de RMN- ¹ H da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).	137
Figura 108: Espectro de RMN- ¹³ C da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).	138
Figura 109: Espectro de RMN- ³¹ P da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).	139
Figura 110: Infravermelho da diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b)	140
Figura 111: Espectro de massas da diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b).....	140
Figura 112: Espectro de RMN- ¹ H da diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b).....	141
Figura 113: Espectro de RMN- ¹³ C diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b)	142
Figura 114: Espectro de RMN- ³¹ P diisobutilfosforil- <i>p</i> -nitrofenilidrazona (6b).....	143
Figura 115: Espectro infravermelho da diisobutilfosforil- <i>p</i> -metoxifenilidrazona (6c)	144
Figura 116: Espectro de massas da diisobutilfosforil- <i>p</i> -metoxifenilidrazona (6c).....	144
Figura 117: Espectro de RMN- ¹ H da diisobutilfosforil- <i>p</i> -metoxifenilidrazona (6c)	145
Figura 118: Espectro de RMN- ¹³ C da diisobutilfosforil- <i>p</i> -metoxifenilidrazona (6c)	146
Figura 119: Infravermelho da diisobutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (6d).....	147
Figura 120: Espectro de massas da diisobutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (6d)	147
Figura 121: Espectro de RMN- ¹ H diisobutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (6d).....	148
Figura 122: Espectro de RMN- ¹³ C diisobutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (6d).....	149
Figura 123: Espectro de RMN- ³¹ P diisobutilfosforil- <i>p</i> -carboxifenilidrazona (6d)	150
Figura 124: Infravermelho da diisobutilfosforil- <i>p</i> -clorofenilidrazona (6e).....	151
Figura 125: Espectro de massas da diisobutilfosforil- <i>p</i> -clorofenilidrazona (6e)	151
Figura 126: Espectro de RMN- ¹ H diisobutilfosforil- <i>p</i> -clorofenilidrazona (6e).....	152
Figura 127: Espectro de RMN- ¹³ C diisobutilfosforil- <i>p</i> -clorofenilidrazona (6e).....	153
Figura 128: Espectro de RMN- ³¹ P diisobutilfosforil- <i>p</i> -clorofenilidrazona (2e)	154
Figura 129: Espectro de massas da diisobutilfosforil- <i>p</i> -dimetilaminafenilidrazona (6f)	155
Figura 130: Infravermelho da diisobutilfosforil- <i>p</i> -dimetilaminafenilidrazona (6f)	155
Figura 131: Espectro de RMN- ¹ H diisobutilfosforil- <i>p</i> -dimetilaminafenilidrazona (6f)	156
Figura 132: Espectro de RMN- ³¹ P diisobutilfosforil- <i>p</i> -dimetilaminafenilidrazona (6f).....	158
Figura 133: Infravermelho da diisobutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (6g)	159
Figura 135: Espectro de massas da diisobutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (6g).....	159
Figura 136: Espectro de RMN- ¹ H diisobutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (6g)	160
Figura 137: Espectro de RMN- ¹³ C diisobutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (6g)	161

Figura 138: Espectro de RMN- ³¹ P diisobutilfosforil- <i>p</i> -cianofenilidrazona (6g).....	162
Figura 139: Infravermelho da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h)	163
Figura 140: Espectro de massas da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h).....	163
Figura 141: Espectro de RMN- ¹ H da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h).....	164
Figura 142: Espectro de RMN- ¹³ C da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h)	165

Índice de Tabelas

Tabela 1: Protozooses de maior impacto mundial.....	17
Tabela 2: Número de Fármacos desenvolvidos nos últimos 25 anos.....	19
Tabela 3: Dados estatísticos mundiais das doenças “tropicais”.....	19
Tabela 4: Dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilarilidrazonas sintetizadas.....	41
Tabela 5: Dados de infravermelho das dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilarilidrazonas (2a-f).....	42
Tabela 6: Dados de RMN- ¹ H das dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilarilidrazonas.....	43
Tabela 7: Dados de RMN- ¹³ C das dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilarilidrazonas.....	44
Tabela 8: Dados de RMN- ³¹ P das dietoxifosfonil- <i>N</i> -acilarilidrazonas.....	45
Tabela 9: Dados dos compostos sintetizados.....	52
Tabela 10: Principais absorções das dialquilfosforilidrazonas no IV.....	55
Tabela 11: Dados de RMN- ¹ H das dialquilfosforilidrazonas.....	57
Tabela 12: Dados de RMN- ¹³ C das dialquilfosforilidrazonas.....	59
Tabela 14: Dados de RMN- ³¹ P das dialquilfosforilidrazonas.....	62

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
d	duplete
DL ₅₀	Dose letal a 50%
IC ₅₀	Concentração mínima inibitória de 50% do crescimento
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
M	Molar
m	multiplete
ppm	partes por milhão
dq	duplo quarteto
RMN- ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN- ³¹ P	Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo 31
s	simpleto
T	Temperatura
dt	duplo tripleto
δ	Deslocamento químico (na análise pela espectrometria de RMN)
Δ	Aquecimento
TAS	Teste de <i>Artemia salina</i> Leach
t.a.	temperatura ambiente
AchE	Acetilcolinesterase

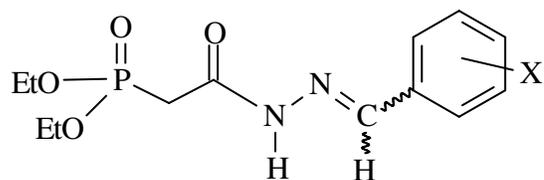
RESUMO

Nogueira, Andréa Janaina Macedo. Novas dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas e dialquilfosforilidrazonas com potencial atividade biológica. Seropédica, UFRRJ, 2007. (Dissertação de Mestrado, Mestre em Ciências, Química Orgânica).

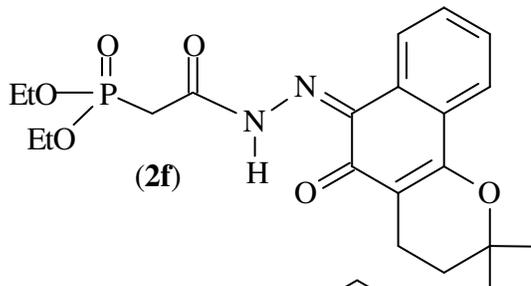
Duas classes diferentes de compostos organofosforados foram sintetizadas neste trabalho. A primeira trata de 6 novas dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas (**2a-f**) que foram obtidas através de 3 etapas de reação. A primeira etapa se dá através da reação de Michaelis-Arbuzov onde o fosfito de trietila reage com bromo acetato de etila, obtendo-se o fosfonoacetato de trietila com rendimento de 95%. A segunda etapa, o fosfonoacetato de trietila obtido é colocado a reagir com hidrazina monoidratada levando a uma fosfonacilidrazina que, posteriormente, por meio de uma condensação catalisada por ácido reage com diferentes aldeídos aromáticos substituídos (**2a-2e**) levando aos respectivos produtos, exceto no composto **2f** que nesta última etapa condensa com a β -lapachona. A análise dos espectros RMN de hidrogênio permitiu evidenciar uma mistura dos dois possíveis diastereoisômeros (*E/Z*) para os cinco primeiros compostos (**2a-2e**).

Da segunda classe foram sintetizadas 13 novas dialquilfosforilidrazonas (**4a-e** e **6a-h**), também em três etapas de reação. A primeira etapa consiste da síntese de diferentes fosfitos de dialquila que são obtidos através da reação do tricloreto de fósforo (PCl_3) com três mols do correspondente álcool. Na segunda etapa, a reação dos fosfitos de dialquila com a hidrazina, em um sistema bifásico, leva à formação das dialquilfosforilidrazinas. A última etapa é a condensação destas dialquilfosforilidrazinas com diferentes aldeídos aromáticos substituídos. A análise dos espectros de RMN- ^1H permitiu evidenciar apenas um único estereoisômero com provável estereoquímica *E*. Todos os compostos obtidos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C e ^{31}P , IV e massas.

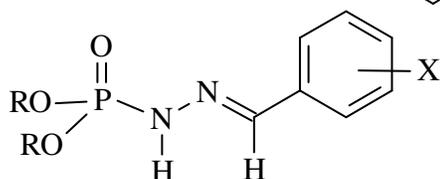
Dos compostos sintetizados, oito (**4a**, **4b**, **6a**, **6b**, **6d**, **6e**, **6f**, e **6g**) foram avaliados frente a *Artemia salina* Leach mostrando-se pouco tóxicos, cinco (**4e**, **6b**, **6d**, **6g** e **6g**) foram avaliados quanto ao potencial inibitório de germinação em sementes de tomate, sendo o **4e** muito ativo e seis (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **6b** e **6d**) avaliados preliminarmente quanto ao potencial inibitório de proliferação de dois protozoários (*Giardia lamblia* e *Leishmania amazonensis*), e nos dois casos o composto **6b** mostrou-se ativo sendo a maior atividade observada contra a *Leishmania amazonensis*.



X = H (**2a**); *p*-NO₂ (**2b**); *o*-NO₂ (**2c**); *m*-NO₂ (**2d**); *p*-CO₂H (**2e**)



(**2f**)



R = butil ; X = H (**4a**); *p*-NO₂ (**4b**); *o*-NO₂ (**4c**); *p*-CN (**4d**); *p*-CO₂H (**4e**).

R = isobutil; X = H (**6a**); *p*-NO₂ (**6b**); *p*-OMe (**6c**); *p*-CO₂H (**6d**); *p*-Cl (**6e**);
p-N(CH₃)₂ (**6f**); = *p*-CN (**6g**); OCH₂O (**6h**).

Figura 1: Hidrazonas organofosforadas sintetizadas.

Palavras chave: hidrazonas organofosforadas, dialquilfosforilidrazonas, atividade biológica.

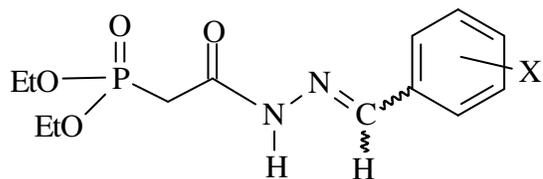
Abstract

Nogueira, Andréa Janaina Macedo. New diethoxiphosphonyl-*N*-acylarylhydrazones and dialkylphosphorylhydrazones with biological activity potential. Seropédica, UFRRJ, 2007. (Master thesis, Master in Science, Organic Chemistry).

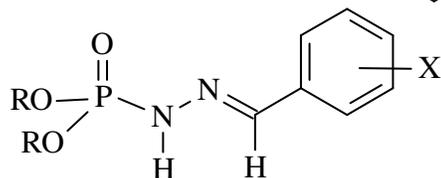
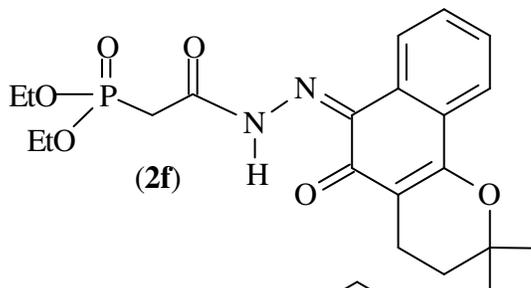
Two series of different organophosphorus compounds were synthesized in this work. The first one deals with 6 new diethoxiphosphonyl-*N*-acylarylhydrazones (**2a-f**) that were obtained through 3 reaction steps. The first step takes place through a Michaelis-Arbuzov reaction where the triethyl phosphite reacts with bromine ethyl acetate, giving the triethyl phosphono acetate with a 95% yield. The second step, involves reaction of triethyl phosphonacetate with monohydrated hidrazine to give a phosphonacyl hydrazine, through an acid-catalyzed condensation. The phosphonacyl hydrazine obtained then reacts with different substituted aromatic aldehydes to give the respective products (**2a-2e**) except in the case of compound **2f** where in the last step it reacts with β -lapachone. The analysis of the ^1H NMR spectra allowed to observe a mixture of the two possible diastereomers (*E/Z*) for the first five compounds (**2a-2e**).

The second series with 13 new dialkylphosphorylhydrazones (**4a-e** and **6a-h**) was synthesized, also in three reaction steps. The first one consists of the synthesis of different dialkyl phosphites which are obtained through the reaction of phosphorus trichloride (PCl_3) with three mols of the corresponding alcohol. In the second step, the reaction of the dialkyl phosphites with hydrazine, in a two-phase system, gives the respective dialkylphosphorylhydrazines. The last step is the condensation reaction of these dialkylphosphorylhydrazines with different substituted aromatic aldehydes. The analysis of the ^1H NMR spectra allowed to observe a single stereoisomer with probable *E* stereochemistry. All the compounds were characterized by ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR, IR and mass spectroscopy.

Eight of the synthesized compounds (**4a, 4b, 6a, 6b, 6d, 6e, 6f, e 6g**) were evaluated against *Artemia salina* Leach showing low toxicity, five of them (**4e, 6b, 6d, 6e** and **6g**) were evaluated for their ability to inhibit germination of tomato seeds and compound **4e** was found to be very active. Six of the compounds (**2b, 2c, 2d, 2e, 6b** and **6d**) were evaluated for their potential in inhibiting proliferation of two protozoa (*Giardia lamblia* and *Leishmania amazonensis*), and in both cases, compound **6b** showed the strongest activity.



X = H (**2a**); *p*-NO₂ (**2b**); *o*-NO₂ (**2c**); *m*-NO₂ (**2d**); *p*-CO₂H (**2e**)



R = butil ; X = H (**4a**); *p*-NO₂ (**4b**); *o*-NO₂ (**4c**); *p*-CN (**4d**); *p*-CO₂H (**4e**).

R = isobutil; X = H (**6a**); *p*-NO₂ (**6b**); *p*-OMe (**6c**); *p*-CO₂H (**6d**); *p*-Cl (**6e**);
p-N(CH₃)₂ (**6f**); = *p*-CN (**6g**); OCH₂O (**6h**).

Figure 1: Organophosphorus hydrazones synthesized.

Key words: organophosphorus hydrazones, dialkylphosphoril hydrazones, biological activity.

1. Introdução

1.1. Revisão da Literatura

1.1.1. Compostos Organofosforados

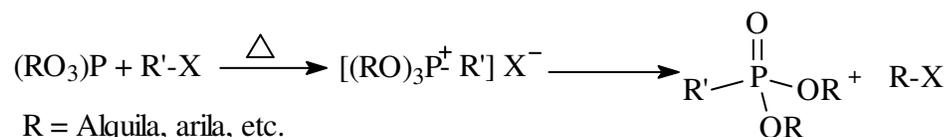
Os compostos de fósforos são um dos precursores necessários à vida e assim estão presentes na natureza desde os primórdios. No entanto, o estudo de sua química é relativamente recente.

A descoberta do fósforo em 1669 por Henning Brandt, é uma das muitas contribuições à química sistemática proveniente da denominada “Era Alquímica”. Os alquimistas contribuíram, substancialmente, para o avanço da ciência, embora muitas das descobertas fossem acidentalmente, enquanto tentavam a transmutação de metais ou a obtenção do medicamento universal (TOY, 1976).

Os compostos orgânicos de fósforo são os constituintes essenciais do protoplasma, tecidos nervosos e ossos, e são de fundamental importância para a manutenção da vida, como por exemplo, ácidos nucleicos, coenzimas nucleotídeos, intermediários metabólicos e fosfatídeos. Muitos compostos organofosforados são produzidos artificialmente para usos práticos como lubrificantes, plastificantes, estabilizantes, aditivos para combustíveis, antioxidantes, agentes de flotação de minério, fertilizantes, e pesticidas (FISHER & VAN WAZER, 1961; KIRK-OTHMER, 1951).

A pesquisa no campo da química orgânica de fósforo foi primeiramente iniciada por Lassaige em 1820, para preparar ésteres fosfatos (FEST & SCHMIDT, 1973). A química dos compostos organofosforados foi desenvolvida extensivamente por Michaelis na Alemanha, durante o século XIX e o início do século XX (KOSALOFF, 1950), conhecido como o fundador da química dos compostos organofosforados, explorou a nucleofilicidade do fósforo (MICHAELIS & KAEHNE, 1898), que foi estudada em detalhes por Arbuzov (1906) e vários outros cientistas subsequentes (HARVEY & DESOMBRE, 1964). Michaelis executou muitos trabalhos e forneceu um alicerce para este campo, particularmente para a química de compostos contendo a ligação P-N (MICHAELIS, 1903). Coincidindo com o último estágio de Michaelis, um químico Russo, A. E. Arbuzov, conduziu extensiva pesquisa, especialmente na química de compostos trivalentes, incluindo a famosa reação Michaelis-Arbuzov para formar a ligação P-C (ARBUZOV, 1906).

A reação de Michaelis-Arbuzov é uns dos caminhos mais versáteis para a formação da ligação carbono-fósforo que envolve a reação de um fosfito de trialquila com um halogeneto de alquila (CADOGAN, 1979). Um dos mais importantes exemplos da transformação dos compostos de fósforo pentavalente é a conversão de fosfitos de trialquila para fosfonatos, mais estáveis termodinamicamente **Esquema 1**.



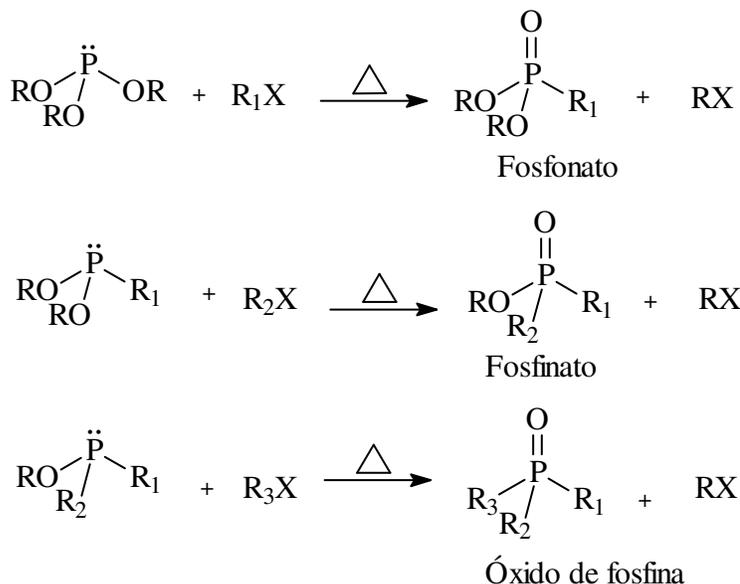
R = Alquila, arila, etc.

R' = Alquila, acila, etc.

X = Cl, Br e I.

Esquema 1: Reação de Michaelis-Arbuzov

Esta reação é uma das mais investigadas dentre as reações de compostos organofosforados e é amplamente empregada para a síntese de fosfonatos, fosfinatos e óxidos de fosfinas (BATTACHARYA & THYAGARAJAN, 1981), conforme é mostrado no **Esquema 2**.



R, R₁, R₂ = alquila, arila, etc.

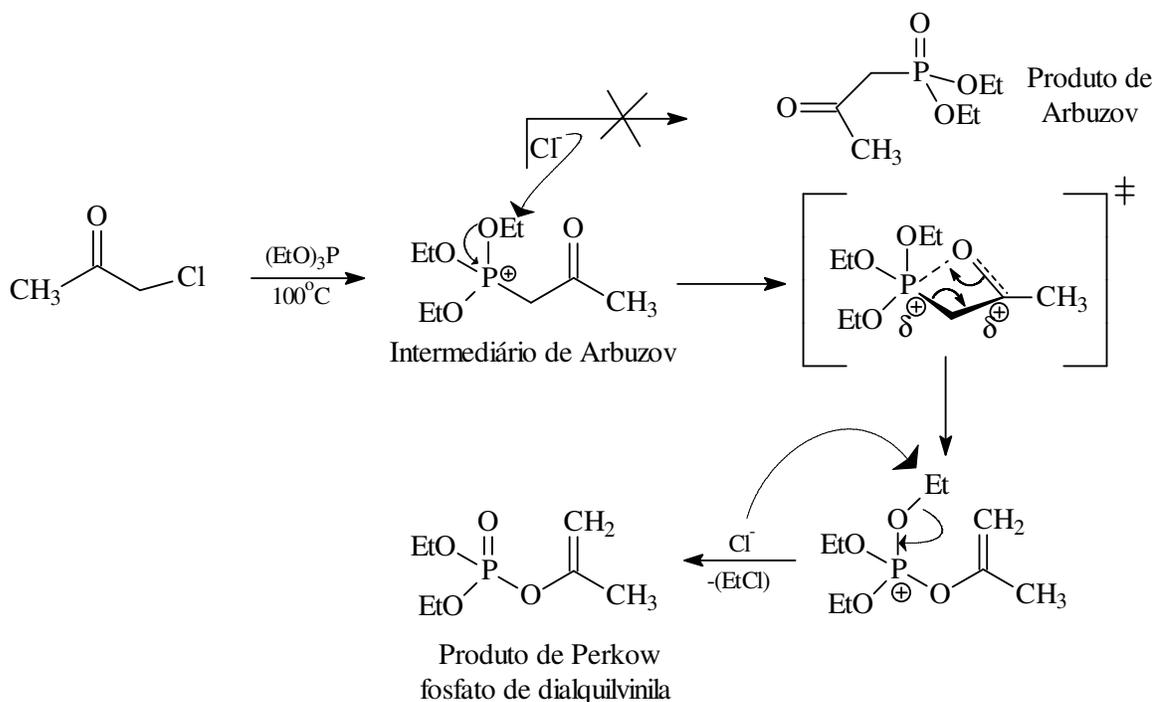
R₁, R₂, R₃ (halogeneto) = alquila, acila, etc.

X = Cl, Br e I

Esquema 2: Obtenção de fosfonatos, fosfinatos e óxidos de fosfina

A utilidade de reagentes organofosforados, em síntese orgânica geral, baseia-se na facilidade com que é possível progredir de um mais baixo, para um mais elevado número de coordenação [P(III) → P(IV) → P(V) → P(VI)] e, ocasionalmente, retornar [P(V) → P(VI)]. Isto se deve a alguns fatores: (a) a elevada nucleofilicidade de compostos contendo fósforo trivalente para uma ampla classe de eletrófilos; (b) as fortes ligações que o átomo de fósforo forma com o oxigênio (particularmente P=O e P-O), enxofre, nitrogênio halogênio e carbono; (c) e a capacidade do átomo de fósforo estabilizar ânions adjacentes (CADOGAN, 1979).

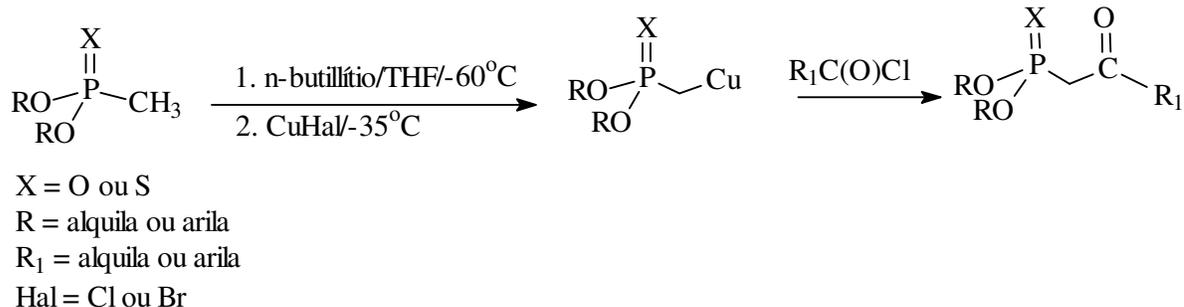
A reação de Michaelis-Arbuzov não é empregada com sucesso na síntese de β-cetofosfonatos provenientes de aldeídos e cetonas, α-halogenados. Durante o tratamento destes compostos com fosfito de trialquila, Arbuzov e Razumov observaram a liberação de haleto de alquila, mas eram incapazes de preparar o sal de sódio do suposto fosfonato de acil dialquila (ARBUZOV & RAZUMOV, 1934). Perkow foi o primeiro a descobrir que os compostos α-halogenados com fosfitos de trialquila não dão produtos derivados da Reação de Arbuzov, mas um novo tipo de composto, os fosfatos de dialquilvinila (PERKOW *et al.*, 1952), onde a ligação P-O é formada em detrimento à ligação P-C (RAMIREZ *et al.*, 1966; BOROWITZ *et al.*, 1971), como pode ser visto no **Esquema 3** a seguir.



Esquema 3: Formação do produto de Perkow.

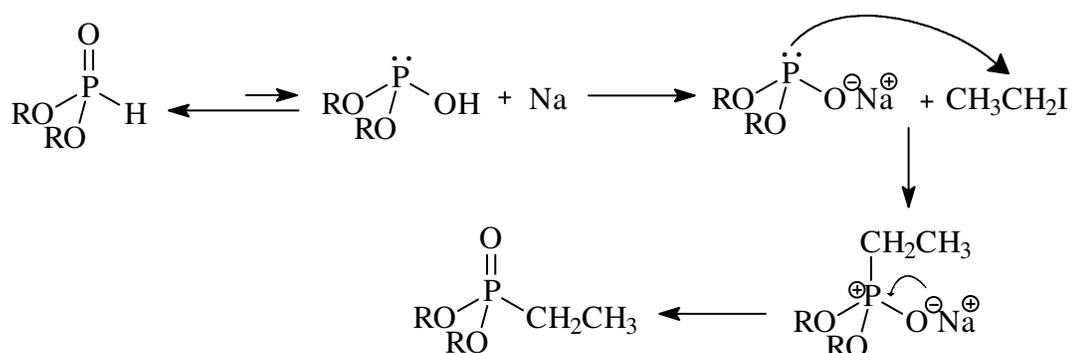
A literatura registra que a conversão de P-O-C para P(=O)-C (PIII \rightarrow PV) envolve uma quantidade de energia em torno de 32-65 Kcal/mol na estabilização total da ligação e, portanto, age como força diretora do rearranjo (MARK, 1969).

Assim, β -cetofosfonatos são convenientemente obtidos pela acilação do alquil carbânio correspondente, formado pela reação do fosfonato com uma base forte em presença de haleto cuproso, segundo **Esquema 4**.



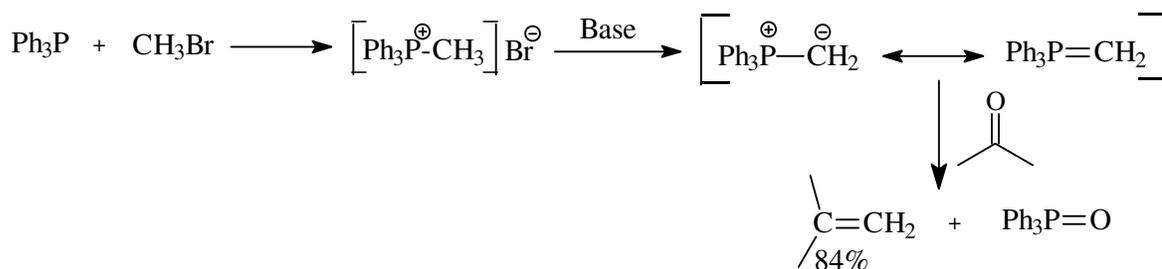
Esquema 4: Obtenção de β -cetofosfonatos.

Uma outra variação, conhecida como reação de Michaelis-Becker (MICHAELIS & BECKER, 1897), envolve a síntese de fosfonato de dialquilalquila, através do deslocamento nucleofílico entre o ânion formado pela reação de fosfito de dialquila em presença de base forte, com um halogeneto de alquila, conforme mostrado no **Esquema 5**.



Esquema 5: Reação de Michaelis-Becker.

Outra importante descoberta na história da química preparativa de compostos organofosforados foi à observação por G. Wittig de que íldeos de fósforo reagem com cetonas ou aldeídos formando olefinas (WITTIG, 1953), conforme apresenta o **Esquema 6**.



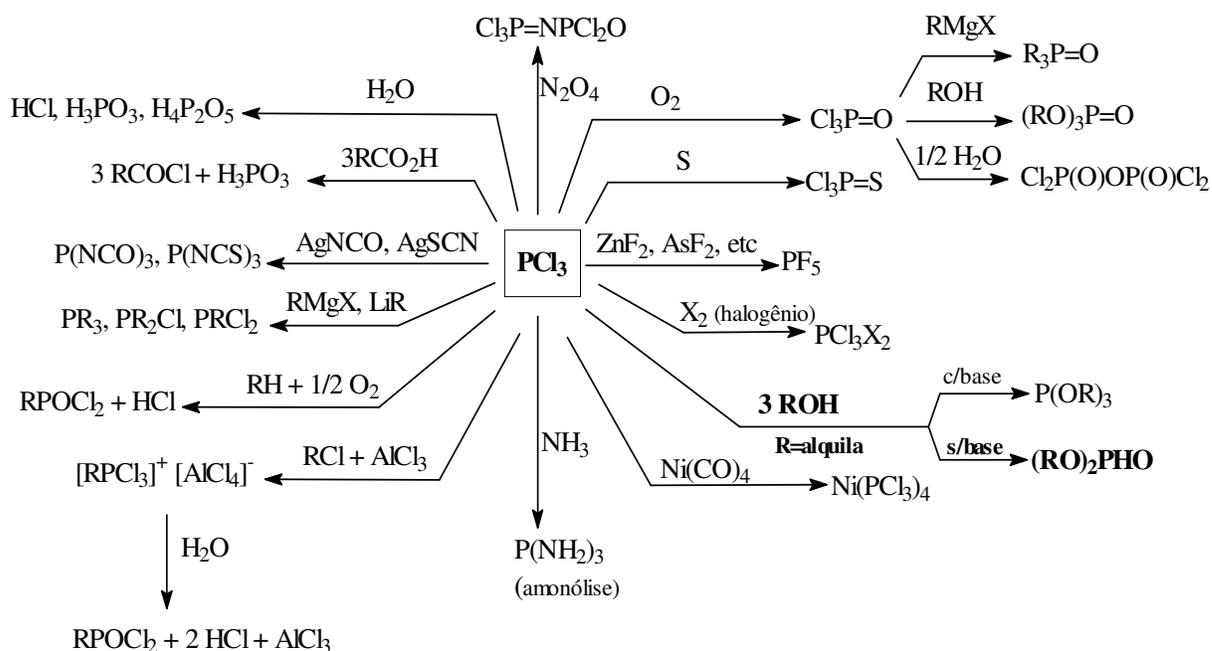
Esquema 6: Obtenção de olefinas através reação de Wittig.

Uma modificação da reação de Wittig é conhecida como “Reação de Horner-Emmons”, onde um íldeo é preparado a partir de um fosfonato, o qual deve possuir um grupo retirador de elétrons ligado ao carbono metilênico (WADSWORTH, 1957; 1961; HORNER *et al.*, 1958). Esta reação se torna interessante por possibilitar a síntese de olefinas importantes em reações que envolvem adições de Michel, **Esquema 7**.



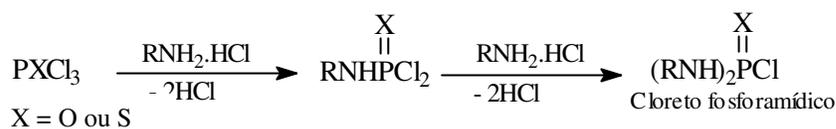
Esquema 7: Obtenção de olefinas através da reação de Horner-Emmons

Dentre os compostos de fósforo, o tricloreto de fósforo (PCl_3) se apresenta como o reagente fosforado mais utilizado na síntese de compostos organofosforados e demais compostos, por ser extremamente reativo, possuindo diversas aplicações sintéticas (COTTON, 1988), as quais são mostradas no **Esquema 8**.



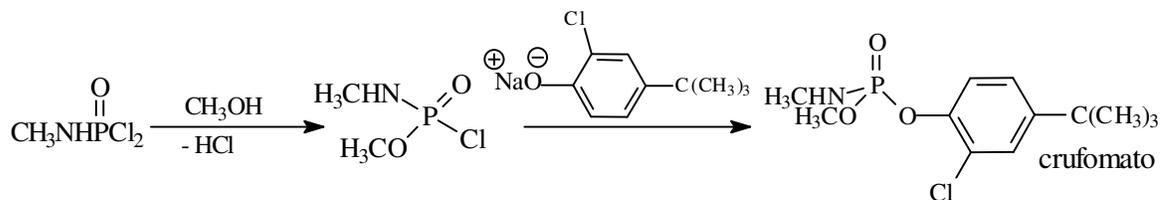
Esquema 8: Aplicações sintéticas do PCl_3

A ligação P-N, que caracteriza as fosforamidas, é geralmente formada por reações de cloretos de fósforo (PCl_3), cloreto de fosforila ou compostos trivalentes de fósforo com diferentes aminas ou amônia (TOY, 1976; FISHER & VAN WAZER, 1961), **Esquema 9**.



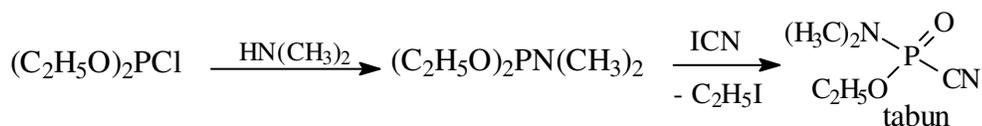
Esquema 9: Reação de cloretos de fósforo com aminas

A partir de cloretos fosforamídicos, uma variedade de pesticidas do tipo fósforo-alcoxi e fósforo-amido-ésteres podem ser produzidas, como por exemplo, a preparação do crufomato (RAJSKI & WILLIAMS, 1998), **Esquema 10**.



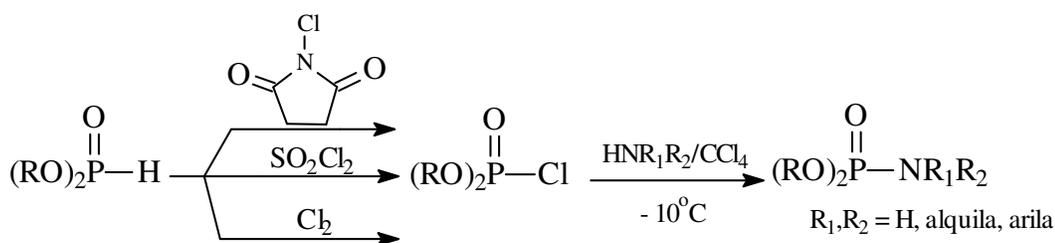
Esquema 10: Preparação do inseticida crufomato.

Os fosforamidocloridatos de dialquila reagem com aminas para preparação dos correspondentes amidetos, como na preparação do tabun, conhecido como gás do nervo, utilizado na II Guerra Mundial, por agir no sistema nervoso e, assim, interagir com a AChE de vertebrados e invetebrados, como é mostrado no **Esquema 11** (SAUNDERS, 1957).



Esquema 11: Síntese do tabun a partir de fosforamidocloridato e dimetilamina.

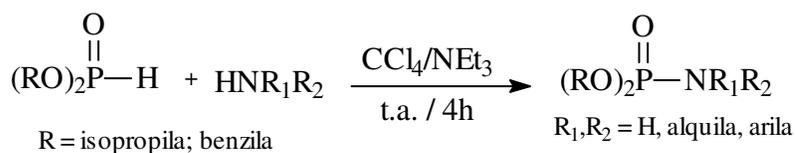
Os métodos de síntese de fosforamidas foram descritos a partir de 1945 com uma série de trabalhos realizados por Atherton et al. (ATHERTON & OPENSHAW, 1945). Nos trabalhos iniciais, fosforilcloridratos de dialquila formados como intermediário de reação eram usados como agentes de fosforilação, em meio anidro, conforme mostrado no **Esquema 12**.



R = isopropila; benzila

Esquema 12: Síntese de fosforamidas a partir de fosfonatos de dialquila.

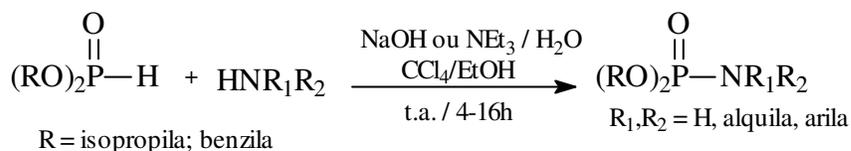
Posteriormente, foi descoberto que fosfonatos de dialquila reagem diretamente com aminas e tetracloreto de carbono em meio básico, de modo mais brando e com resultados igualmente satisfatórios. Os fosfonatos de dialquila reagem suavemente com aminas primárias, secundárias ou amônia em tetracloreto de carbono para fornecer fosforamidatos de dialquila em excelentes rendimentos, **Esquema 13** (ATHERTON & OPENSHAW, 1945).



R = isopropila; benzila

Esquema 13: Reação de fosfonatos de dialquila com aminas.

Com pequenas modificações dos métodos de Atherton, Zhao *et al.* (ZHAO *et al.*, 1984 e 1988) desenvolveram uma nova reação de fosforilação de aminas, que utiliza meio aquoso em reação bifásica com fosfito de diisopropila e tetracloreto de carbono, **Esquema 14**. Estas modificações melhoram, principalmente, os rendimentos das reações com aminoácidos e com aminas insolúveis em tetracloreto de carbono.



R = isopropila; benzila

Esquema 14: Fosforilação de aminas em sistema bifásico com fosfonato de dialquila e CCl₄.

Os compostos de fósforo pentavalente que possuem em sua estrutura os grupamentos funcionais P-O, P-S ou P-N funcionam como eficazes agentes de coordenação (COTTON & SCHUNN, 1963; HAUPT & TOM DICK, 1986), pois possuem, ligados ao átomo de fósforo, átomos que são eletrodoadores, o que propicia a coordenação com íons metálicos.

Os compostos organofosforados também se destacam na bioquímica e medicina, como o ciclofosfamida (Endoxan) mostrado na **Figura 2**, ativo como agente antitumoral (ARNOLD *et al.*, 1961).

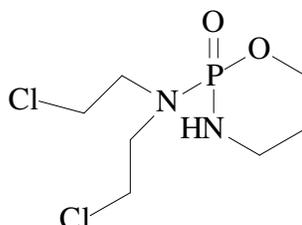


Figura 2: Endoxan, utilizado como agente antitumoral.

Dentre os compostos organofosforados os fosfonatos são os que mais tem despertado o interesse de pesquisadores voltados para as áreas de bioquímica e medicina. Os fosfonatos possuem atividade antibacteriana, antiviral e antitumoral e são também usados como retardantes de chama. Eles contêm uma ligação direta carbono-fósforo, quimicamente e termicamente muito estável e confere à molécula muito mais resistência a degradação não-biológica no ambiente do que seus análogos com ligação N-P, S-P ou O-P.

O fosfonato mais difundido é a N-fosfonometilglicina, mais conhecido como glifosato, designado pelo nome comercial de Roundup, utilizado como herbicida (**Figura 3**) (KERTZ *et al.*, 1994).

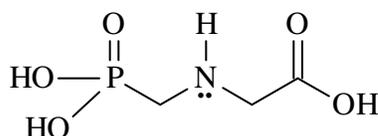


Figura 3: Glifosato (Roundup).

Os bisfosfonatos (BP's) formam uma classe de substâncias químicas que apresenta um grupo P-C-P em sua estrutura, como mostra a **Figura 4**, e agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. Estes compostos são extensivamente utilizados no tratamento de várias doenças ósseas, destacando-se a doença de Paget, a hipercalcemia maligna, a osteoporose e a doença metastática e osteolítica (FERNANDES *et al.*, 2005).

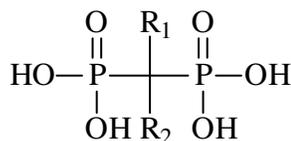


Figura 4: Estrutura química geral dos BP's.

Estudos recentes mostram que os BP's inibem o crescimento do protozoário *T. cruzi* *in vitro* e *in vivo*, por meio da competição com o pirofosfato em sua via metabólica, sem causar toxicidade nas células hospedeiras (SZAJNMAN, *et al.*, 2001). Foi verificada a ação dos BP's que possuem nitrogênio na cadeia lateral, sobre o crescimento dos parasitos *Trypanosoma*

brucei, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium falciparum*. O mecanismo de ação dos BP's consiste, basicamente, na inibição da formação de proteínas de importância vital para os parasitos (MARTIN, *et al.*, 2001). A **Figura 5** (URBINA & DOCAMPO, 2003) mostra algumas estruturas de bisfosfonatos com atividade anti-*T.cruzi*.

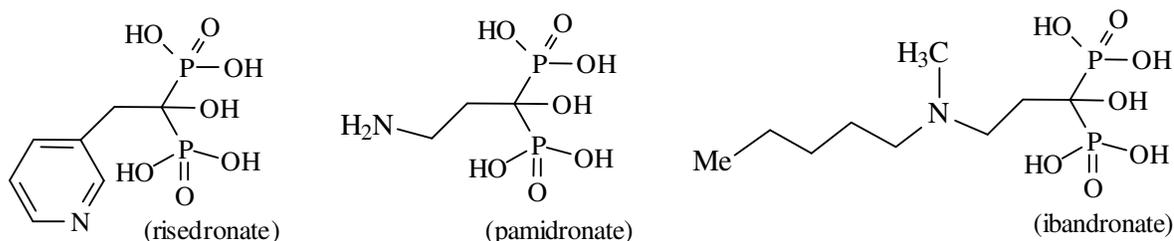
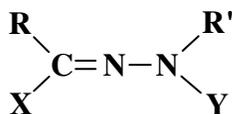


Figura 5: Bisfosfonatos com atividade anti-*T.cruzi*.

Devido à sua capacidade quelante, os bisfosfonatos também têm sido estudados para elaboração de novos medicamentos capazes de controlar a quantidade de íons ferro e alumínio no organismo humano (KONTECKA *et al.*, 2002).

1.1.2. Hidrazonas

Compostos cujas moléculas contêm a função hidrazona pertencem à classe das azometinas, na qual também estão as iminas e oximas, e se diferenciam destas pela presença de dois átomos de nitrogênio interligados. Na literatura as hidrazonas não são discutidas separadamente, mas citadas como derivados de compostos carbonílicos, ou como identificador de aldeídos e cetonas. (KITAEV & BUZYKIN, 1972; KITAEV *et al.*, 1970). São consideradas hidrazonas todas as moléculas contendo o fragmento triatômico **N-N=C**, podendo o nitrogênio aminíco e ou o carbono estarem formando um heterociclo não aromático, como especificado no **Esquema 15**.



R e R' = H, alquila, arila, acila, heterociclo;

Y = H, alquila, arila, heterociclo, acila, -P(O)(OR)₂;

X = H, alquila, arila, acila, heterociclo, halogênio, OR'', SR, CN,

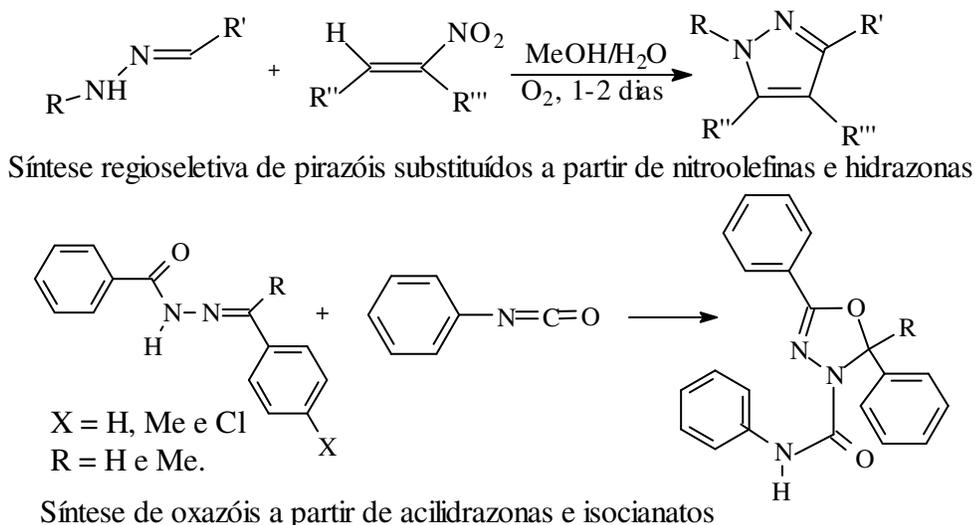
SO₂R, NO₂, NHNR''R''', NHR'', N=NR'', COOR'', CONR''R'''.

Esquema 15: Fragmento triatômico mínimo que caracteriza as hidrazonas.

As hidrazonas têm uma larga aplicação na síntese de moléculas com as mais variadas estruturas, isolamento de compostos carbonílicos, ligantes para um grande número de cátions metálicos. São aplicadas como plastificantes e estabilizadores para polímeros, iniciadores de polimerização, antioxidantes, etc. Porém, a mais valiosa propriedade das hidrazonas é a sua grande atividade fisiológica, entre elas, reguladores de crescimento de plantas, como atividade farmacofórica podemos citar ação antiinflamatória, antitrombótica, analgésica (BARREIRO *et al.*, 2002), hipotensiva, antileucemia, antissarcomas e outros neoplasmas malignos. São

investigadas as ações farmacofórica para tratamento de esquizofrenia, hanseníase e outras doenças (KITAIEV & BUZYKIN, 1972).

Uma importante aplicação das hidrazonas é a síntese de heterociclos, como pirazóis sintetizados a partir de hidrazonas monosubstituídas e nitroolefinas (DENG & MANI, 2006) e oxazóis a partir de acilidrazonas e isocianatos (AWADALLAH, 2006), como mostrado no **Esquema 16**.



Esquema 16: Sínteses de heterociclos a partir de hidrazonas.

A **Figura 6** mostra a Gyromitrin, uma hidrazona de ocorrência natural, extraída do falso cogumelo *Gyromitra esculenta*.

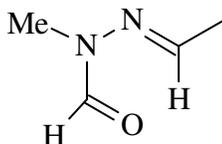


Figura 6: Gyromitrin, uma hidrazona de ocorrência natural.

1.1.3. Pesticidas

A qualidade da produção agrícola sempre foi intensamente afetada pelo aparecimento de formas de vida indesejáveis, tais como insetos e ervas daninhas. Desta forma, tornou-se necessária a utilização de agrotóxicos ou pesticidas de diversas classes químicas. Os primeiros grupos químicos utilizados como pesticidas foram substâncias tóxicas de origem natural, tais como a rotenona, a nicotina e o piretro (DECIS®), um inseticida extraído das flores do *Chrysanthemum cinerariaefolium* (HIRATA, 1995), conhecido desde o primeiro século da era cristã, como atesta o célebre livro chinês “CHOU LI”, além de elementos inorgânicos como o mercúrio e o enxofre (JONATAN, 1989).

Os agrotóxicos têm como funções básicas na agricultura o aumento da produtividade, a melhoria da qualidade dos produtos e a redução do trabalho e dos gastos com energia. Sem dúvida esses objetivos foram alcançados nas últimas décadas. No entanto, o uso indiscriminado e pouco criterioso de agrotóxicos trouxe e continuam trazendo problemas muitos sérios para o ambiente e para a saúde humana. Dados estatísticos da Associação

Nacional de Defensivos Agrícolas (ANDEF) mostram que o uso de pesticidas dobrou de volume na década de 90, sendo que os herbicidas representam cerca de 85% desse aumento (SILVA, 1999).

Pesticidas organofosforados incluem não somente inseticidas, mas fungicidas, herbicidas, acaricida, nematocida, anti-helmínticos e apresentam uma variedade de atividades biológicas, como mostra a **Figura 7**. É surpreendente saber que deste modo, as propriedades química, física e biológica são governadas pela seleção de grupos ligados ao átomo de fósforo.

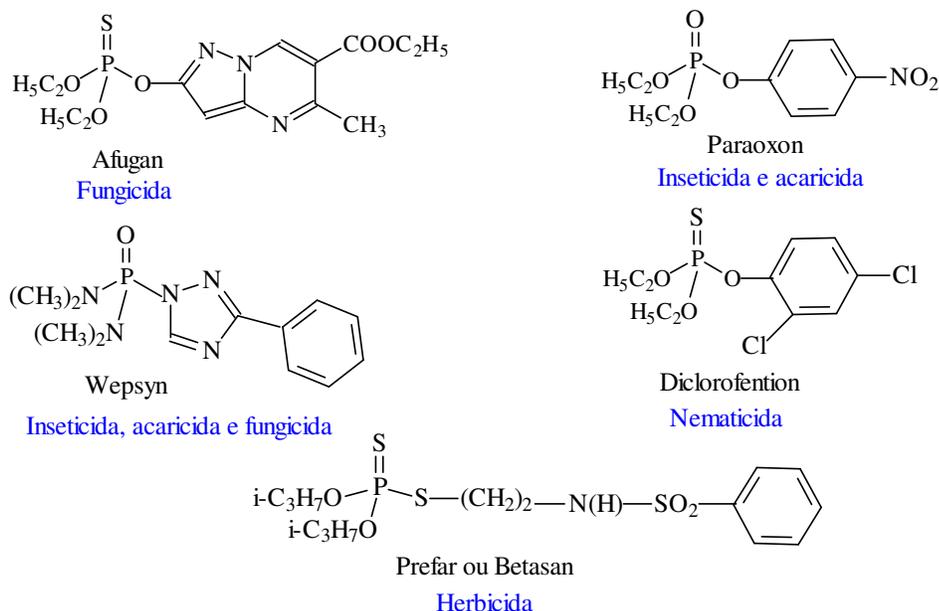


Figura 7: Compostos organofosforados com variadas atividades.

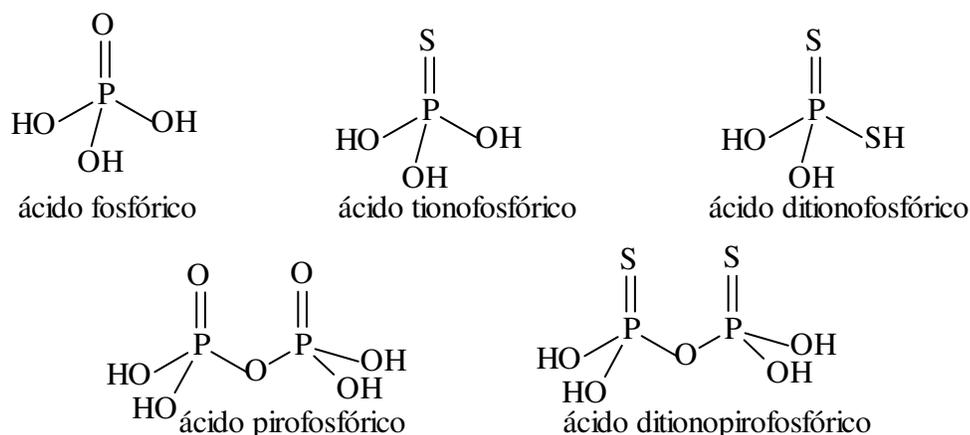
A venda total de agrotóxicos, em 2004, atingiu US\$ 4,495 bilhões, 43,3% a mais em faturamento do que em 2003 de acordo com o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola (Sindag) (COUTINHO *et al.*, 2005).

1.1.3.1. Atividade Inseticida de Organofosforados

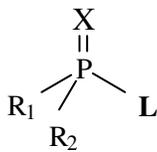
Atualmente, os inseticidas mais desenvolvidos são os compostos organofosforados, carbamatos e piretróides. Essas classes de compostos são biodegradáveis. O baixo risco que estes inseticidas causam para os mamíferos é baseado, principalmente, em sua biodegradação, que se traduz em uma meia vida em plantas da ordem de 2 até 10 dias. Compostos destas três famílias são espontaneamente hidrolisados, especialmente em pH alto e sofrem degradação por hidrolases. As enzimas com capacidade para hidrolisar estes compostos não são bem caracterizadas, e ainda não está claro se as enzimas que degradam os inseticidas destas três famílias estão interrelacionadas (SOGORB, 2002).

Cerca de 140 compostos de fósforo são ou foram usados como pesticidas práticos (incluindo reguladores de crescimento de plantas) no mundo. Mais de 60.000 toneladas de pesticidas organofosforados são produzidas por ano somente nos Estados Unidos (ETO, 1974).

Os inseticidas organofosforados são derivados das seguintes estruturas fundamentais:



Pesticidas organofosfatos geralmente são altamente tóxicos. Eles são caracterizados pela fórmula geral mostrada na **Figura 8**, onde **L** é um grupo de saída, que é liberado pelo átomo de fósforo quando o mesmo é hidrolisado pela fosfotriesterase (PTE), ou pela interação com o sítio da proteína (AChE) (CHAMBERS, 1992).



X = O, S e Se

R₁; R₂ = alquil, SR', OR' ou NHR'

L = halogênio; alquil ou heterocíclico

Figura 8: Estrutura química básica de inseticidas organofosforados.

A aplicação industrial e comercial de compostos organofosforados na agricultura começou com Schrader e colaboradores, que descobriram, em 1941, o inseticida octametilpirofosforamida (Scharadan), **Figura 9**. Depois deste, um grande número de inseticidas ésteres organofosforados também foram descobertos, incluindo o Bladan, primeiro com práticas inseticidas, que continha tetraetilpirofosfato, o TEEP, **Figura 9**, preparado na Alemanha em 1944. Mas o grande avanço nesta área se deu pela descoberta do composto chamado paration, fosforotionato dietil *p*-nitrofenila, por Schrader em 1944. Inseticidas menos tóxicos que o paration foram desenvolvidos com pequenas modificações estruturais, como por exemplo, clortion (SCHRADER, 1963), fention (SCHRADER, 1961) e fenitrocion (NISHIZAWA, 1960). Foram desenvolvidos outros compostos com alta atividade inseticida e com toxidez baixa, como é o caso do malation, e o demeton-S, **Figura 9**.

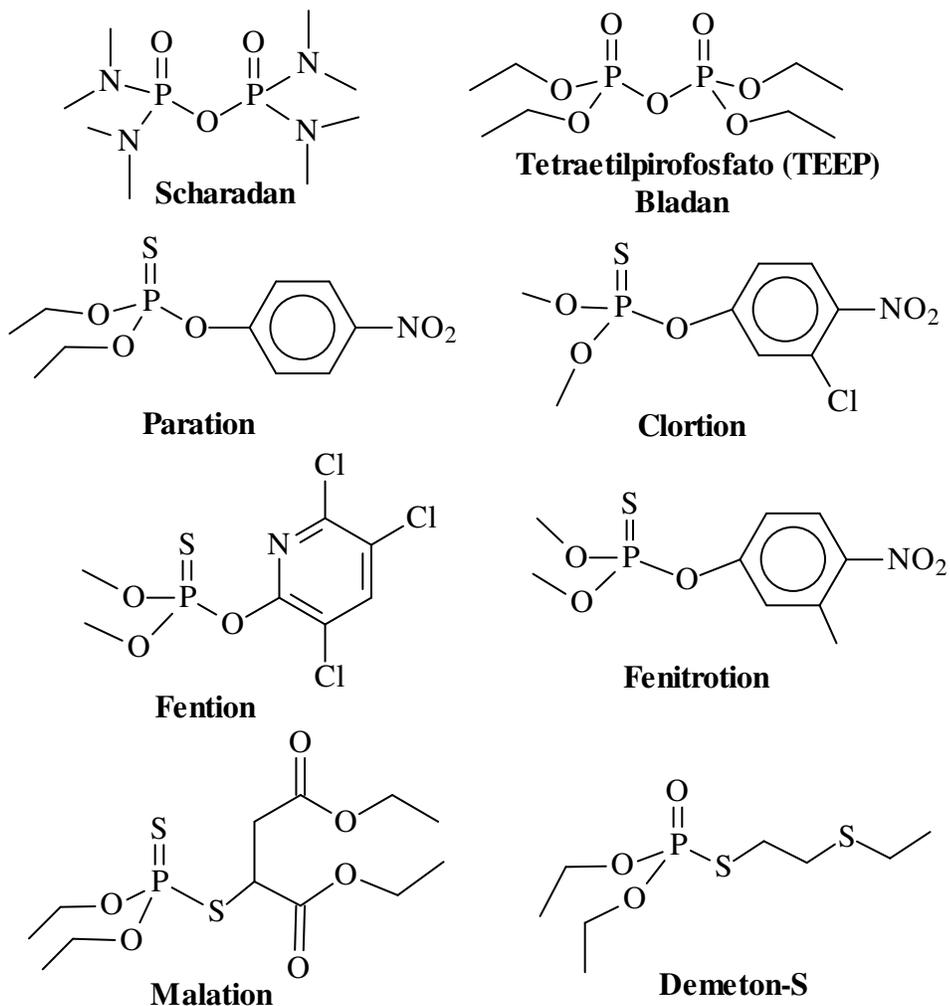


Figura 9: Inseticidas organofosforados responsáveis pelo grande avanço de pesticidas na agricultura.

Os inseticidas organofosforados da classe dos fosforamidatos derivados de amins secundárias e terciárias são geralmente menos ativos como inseticidas que os derivados de amins primárias e amônia. Alguns exemplos de inseticidas do tipo fosforamidatos estão mostrados na **Figura 10**.

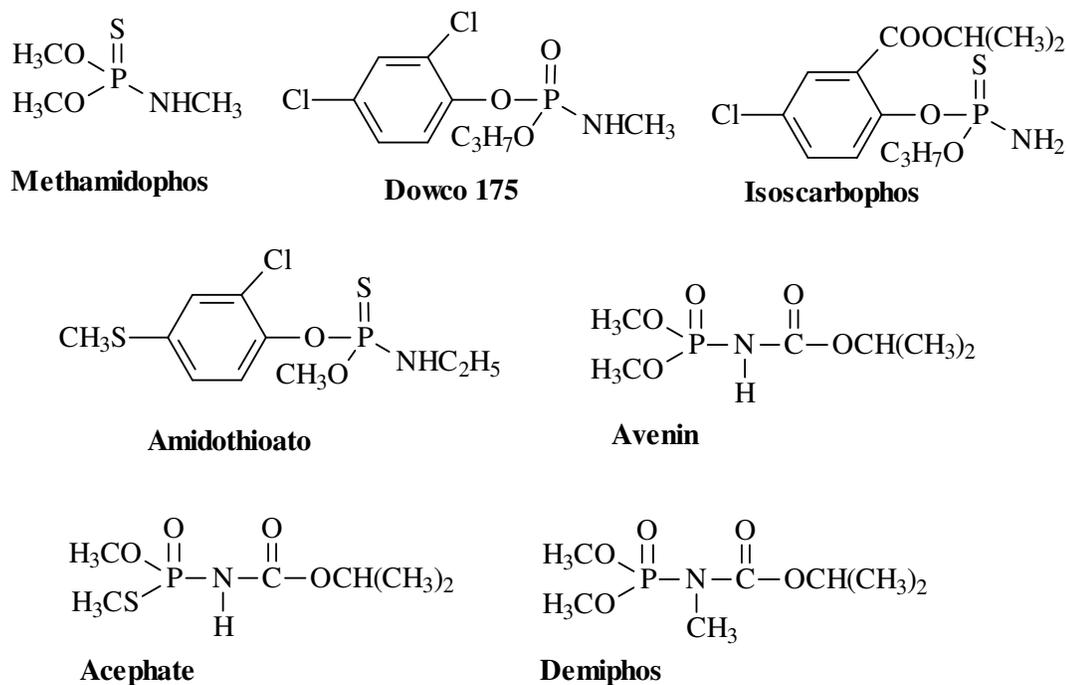


Figura 10: Alguns inseticidas fosforamidatos.

Visando a menor toxidez, é crescente o número de pesquisas buscando a obtenção de novos agentes pesticidas, que sejam cada vez inibidores mais fracos da acetilcolinesterase (AChE) para mamíferos, como é o caso de fosforamidatos sintetizados por Hudson em 1995 (HUDSON *et al.*, 1995), **Figura 11**.

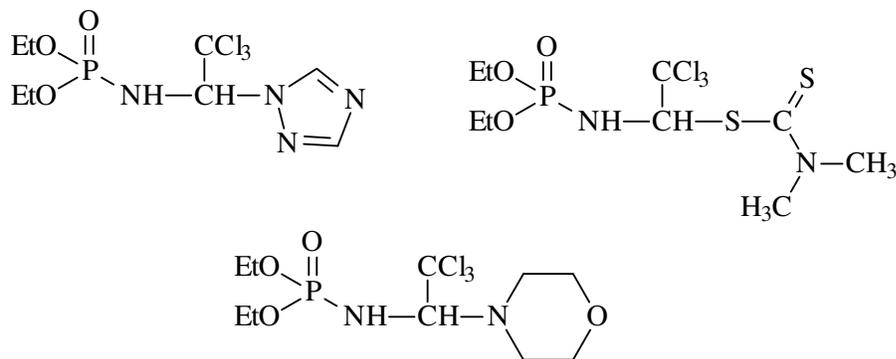
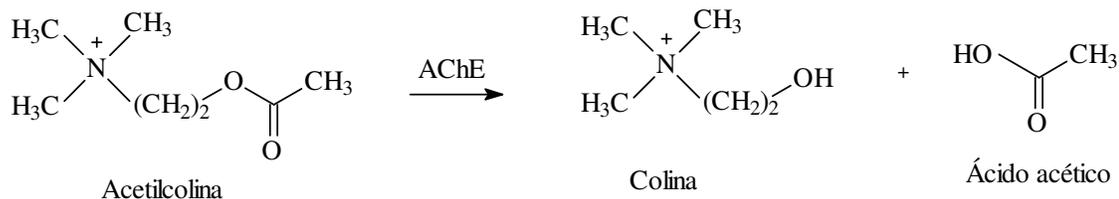


Figura 11: Pesticidas fracos inibidores da acetilcolinesterase para mamíferos.

Os organofosforados, os organoclorados, os ciclodienos e os piretróides têm como alvo comum o sistema nervoso dos insetos: os organofosforados e os carbamatos atuam como inibidores da acetilcolinesterase AChE; os ciclodienos têm como alvo os canais de cloreto dependentes do ácido γ -aminobutírico (GABA); e os piretróides e os organoclorados têm como alvo os canais de sódio dependentes de voltagem (Hollinworth, 1976; Chambers & Carr, 1995).

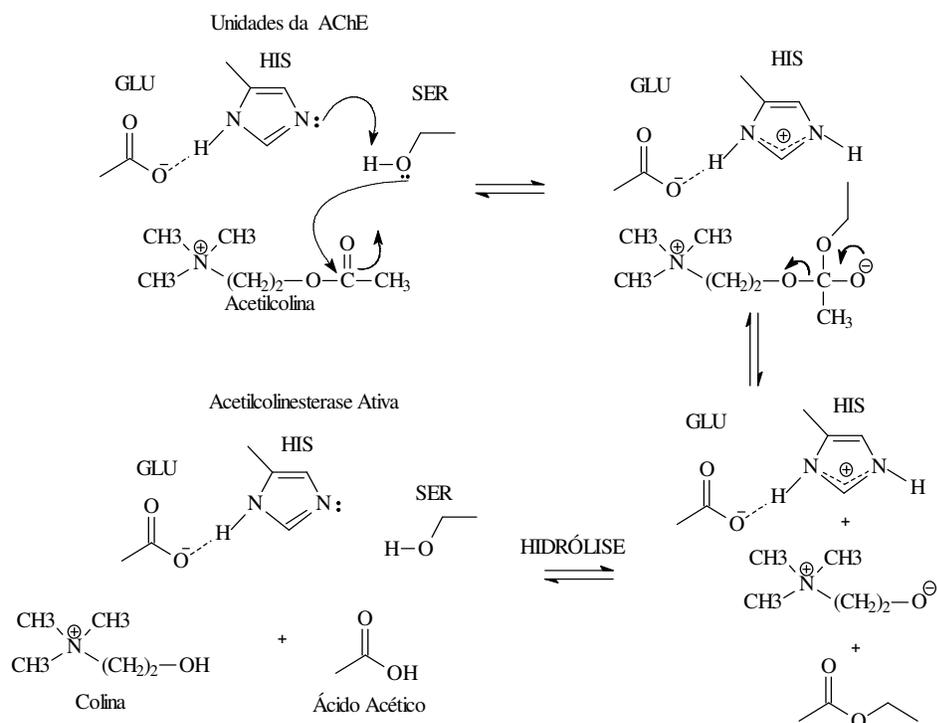
Os inseticidas organofosforados atuam no sistema nervoso (MURDOCK & HOPINKINS, 1968; SILVER, 1974; GALLO & LAWRYK, 1991; CHAMBERS & CHAMBERS, 1989; FORSYTH & CHAMBERS, 1989; MARRS, 1993) na junção neuromuscular, interagindo com a acetilcolinesterase, cuja função é catalisar a hidrólise da acetilcolina (AChE) em ácido acético e colina, **Esquema 17**, interrompendo a transmissão dos impulsos nervosos nas sinapses dos

neurônios colinérgicos dos sistemas nervosos central e periférico (ALDRIDGE & REINER, 1972; O'BRIEN, 1961; PADILHA *et al.*, 1994; KACZMAR, 1997; MILESON *et al.*, 1998, LIU *et al.*, 1999). A acetilcolina é um mediador químico necessário para a transmissão dos impulsos nervosos presente nos mamíferos e insetos e quando a AChE é inibida, acontece paralisia e morte. (ROSENBERRY, 1975; QUIAN & KOVACH, 1993; FOURNIER & MUTEREO, 1994).



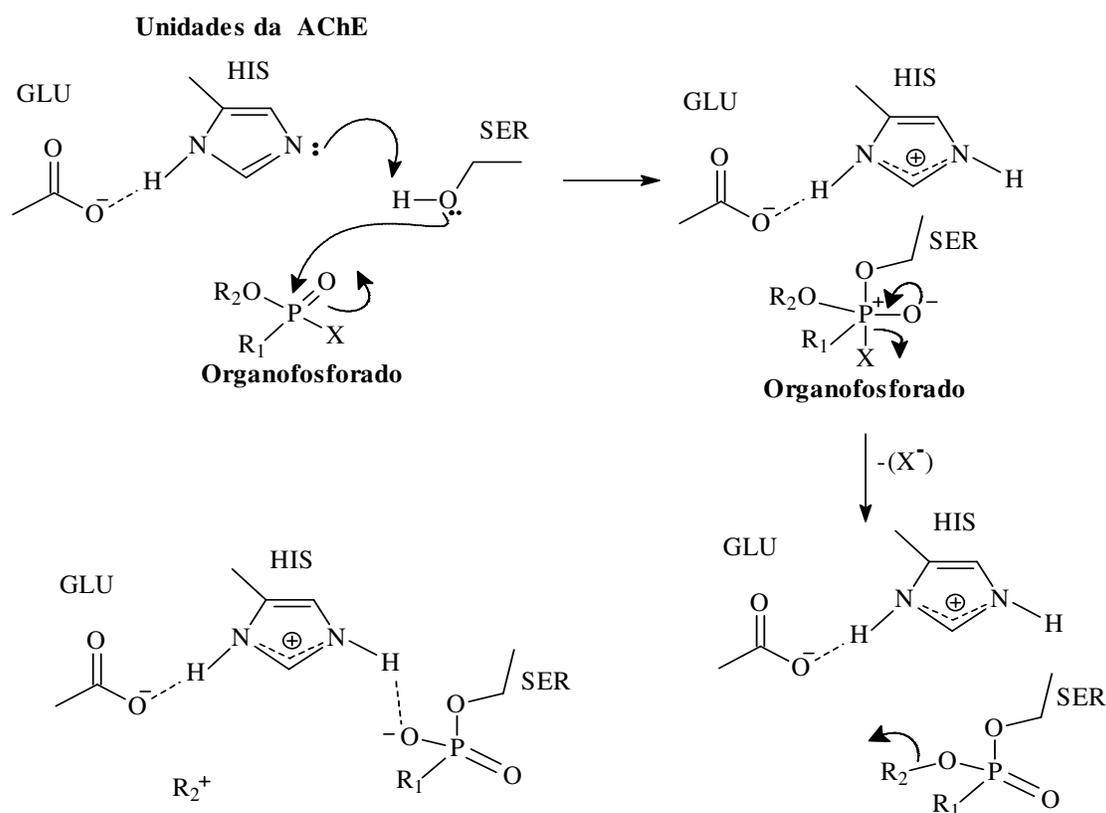
Esquema 17: Reação de hidrólise da acetilcolina.

O mecanismo de hidrólise catalisado pela AChE depende da adição de um resíduo de serina à carbonila do substrato ACh, **Esquema 18**. Na presença de organofosforados, este resíduo é prontamente fosforilado (QUIAN & KOVACH, 1993), **Esquema 19**. Ao contrário da enzima acetilada, a enzima fosforilada reage lentamente com água, o que permite a desalquilação do substituinte alcóxila ligado ao átomo de fósforo (processo conhecido como “envelhecimento”). Os compostos organofosforados inativam a acetilcolinesterase pela fosforilação no sítio ativo da enzima (SULTATOS, 1994). O resultado é o surgimento de uma forte ligação entre um resíduo da histidina protonada do sítio catalítico e o átomo de oxigênio negativamente carregado do inibidor. A histidina protonada não pode funcionar como um catalisador básico geral para a hidrólise da enzima fosforilada, necessária para a reativação da AChE. Evidências experimentais para a inserção da ligação P-O- no sítio ativo de adutos “envelhecidos” entre AChE e organofosforados foram obtidos por espectroscopia de RMN-³¹P (SEGALL *et al.*, 1983).



Esquema 18: Mecanismo de hidrólise da Acetilcolina.

O processo de inibição da AChE depende muito da estrutura química do organofosforado inibidor (LOTTI, 1992; ECOBICHON,1996). A interação entre a acetilcolinesterase e seu inibidor organofosforado parece envolver somente o sítio esterásico, formando um complexo bastante estável, sendo esta estabilidade relacionada fundamentalmente, com a estrutura química do inibidor. A inibição da acetilcolinesterase é irreversível, desta forma a acetilcolina é impedida de reagir com o sítio esterásico, ocorrendo um acúmulo da mesma onde é normalmente liberada, resultando em conseqüência, toda a sintomatologia da intoxicação por acetilcolina ocasionada por compostos organofosforados (SENANAYAKE & KARALIEDDE, 1987; SAVAGE *et al.*, 1988; ROSENSTOCK *et al.*,1991; STORM, 2000; JAMAL, 2002; KEY, 2002).



Esquema 19: Mecanismo clássico de inibição da acetilcolinesterase por inseticidas organofosforados.

1.2. Estudos Biológicos

1.2.1. Ensaio sobre larvas de *Artemia salina* Leach

A avaliação da bioatividade de compostos orgânicos, sejam eles de origem natural ou sintética, tem sido pouco explorada em laboratórios tradicionais de química. Geralmente, a não ser que existam programas de colaboração com biólogos ou farmacólogos, os laboratórios de química não estão adequadamente equipados para a realização de bioensaios de rotina, utilizando animais, tecidos ou órgãos isolados. A necessidade de realizar ensaios com procedimentos simples e rápidos levou os químicos à busca de screenings mais simples (Meyer, *et al.*, 1982; Cavalcante *et al.*, 2000).

O estudo da letalidade em organismos simples tem sido utilizado para um rápido e simples monitoramento da resposta biológica, onde existe apenas um parâmetro envolvido: morte ou vida. Os resultados podem ser facilmente tratados estatisticamente. O ensaio de

letalidade permite a avaliação da toxidez geral e, portanto é considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com potencial atividade biológica. Dentre esses ensaios encontra-se a toxicidade sobre *Artemia salina*, que se caracteriza por ser de baixo custo, rápido e não exigir técnicas assépticas (Solis, *et al.*, 1992; Siqueira, *et al.*, 1998).

Artemia salina é um microcrustáceo de água salgada que é utilizado como alimento vivo para peixe, sendo seus ovos facilmente encontrados em lojas de aquaristas. A simplicidade do bioensaio favorece sua utilização rotineira (FONTENELLE, 1982).

O bioensaio com larvas de *Artemia salina* Leach, foi empregado como uma avaliação preliminar da toxidez dos compostos sintetizados neste trabalho. Uma vez que esses compostos estão sendo avaliados como antiparasitários é importante que não venham a apresentar alta toxidez sobre outros organismos.

1.2.2. Ensaios sobre sementes de tomate.

Como alguns compostos organofosforados descritos na literatura são utilizados como herbicida, como por exemplo, o glifosato, comercialmente conhecido como Roundup (**Figura 3**) e o Prefar (**Figura 7**), resolveu-se estudar o efeito inibitório na germinação de sementes de tomates, pelo fato de algumas moléculas sintetizadas apresentarem alguma similaridade com esses compostos.

Diversos ensaios são citados na literatura visando à avaliação de substâncias químicas na germinação de sementes, na alongação de raízes e no crescimento de plântulas e avaliação da biomassa da parte aérea (KELSEY & LOCKEN, 1982).

Estes bioensaios são muito práticos, de baixo custo, além de utilizar em pequenas quantidades de material e baseiam-se na premissa de que a letalidade num organismo simples pode ser usada para monitoramento de atividades direcionando futuros estudos (NASCIMENTO *et al.*, 2001).

Sementes de tomate, disponíveis comercialmente, vêm sendo utilizadas para avaliação de germinação frente a substâncias ativas. O teste é simples e não necessita de muitos aparatos especiais para realização.

1.2.3. Parasitoses

Chama-se parasitismo a associação entre duas espécies onde uma (a parasita), vive às custas da outra (o hospedeiro), prejudicando a sua vida. Os parasitos que vivem sobre o corpo do hospedeiro (piolho, pulga, etc.) são os ectoparasitas e os que vivem dentro (lombrigas, vírus, bactérias, protozoários, etc.) são endoparasitas.

O parasitismo é inerente à vida. Os parasitos são encontrados em cada ser vivo de todas as espécies existentes na Terra (POULIN & MORAND, 2000) e, desde o início da vida, o parasitismo foi utilizado por proto-organismos para multiplicarem-se. Provavelmente o parasitismo deve ter ocorrido em um estágio primitivo da evolução (BREMERMANN, 1983), pois a uniformidade bioquímica dos seres vivos atuais aponta para uma origem comum em um antepassado que vivia há bilhões de anos (NASMITH, 1995; ORGEL, 1998). A vida na Terra somente foi possível em razão do parasitismo ainda no nível molecular, e as formas de vida atuais, demonstram ainda restos dessas associações antigas em seus genomas (GALTIER *et al.*, 1999; CAVALIER-SMITH, 2001).

Os parasitos conhecidos que vivem às custas do homem são:

- Protozoários, organismos unicelulares que causam no homem a amebíase, a doença de Chagas, a leishmaniose e a malária, entre outras doenças.
- Helmintos responsáveis pelas verminoses em geral (lombrigoses, teníases, etc.).

- Bactérias, organismos unicelulares primitivos, simples e flexíveis, que crescem e se reproduzem muito rapidamente, responsáveis por inúmeras doenças tais como a coqueluche, a difteria, o tétano, a meningite, a sífilis, a febre tifóide, a tuberculose e a hanseníase, entre outras.

- Os vírus são simplesmente um ácido nucléico, DNA ou RNA, com uma capa de proteína, são causadores de caxumba, de hepatite, de poliomielite, de raiva, de rubéola, de sarampo, de varíola, de febre amarela, de dengue, da AIDS e de febre hemorrágica do Ebola, entre outras graves doenças.

- Rickétsias são transmitidas ao ser humano pela mordida do carrapato, causando febres importantes, às vezes mortíferas.

- Os príons não têm núcleo, são apenas proteínas infectantes, responsáveis pelo mal-da-vaca-louca no gado e nas pessoas (www.correcotia.com/vermes/pesquisa/capitulo1).

1.2.3.1. Algumas protozooses “tropicais”.

Diversas doenças infecciosas graves têm como agente etiológico protozoários. Muitas destas enfermidades estão associadas aos baixos níveis de sanitário e à condição de vida precária de populações que vivem em bolsões de pobreza em diversas partes do mundo e mesmo no Brasil. Na tabela abaixo descrevemos as protozooses de maior impacto, associando-as aos seus respectivos agentes etiológicos, bem como relatando as áreas em que as mesmas são endêmicas.

Tabela 1: Protozooses de maior impacto mundial.

Doença	Agente etiológico	Principal forma de transmissão	Área geográfica afetada
Giardíase	<i>Giardia lamblia</i>	Oral, via alimentos e água contaminados	Distribuição mundial
Tricomoniase	<i>Trichomona vaginalis</i>	Contato sexual	Distribuição mundial
Amebíase	<i>Entamoeba histolytica</i>	Oral, via alimentos e água contaminados	Distribuição mundial, principalmente em áreas pobres.
Malária	<i>Plasmodium vivax, ovale, falciparum e malariae</i>	Vetorial (mosquitos do gênero <i>Anopheles</i>)	América Latina, Ásia e África
Doença de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Vetorial (barbeiro)	Cone sul do continente americano
Doença do sono	<i>Trypanosoma gambiense</i>	Vetorial (mosca Tse-Tse)	África
Leishmanioses	<i>Leishmania sp.</i>	Vetorial (flebotomo)	Distribuição mundial, com ênfase nas Américas Central e do Sul, África Central, partes do sul e do centro da Ásia, Europa Mediterrânea.

Um fator de importância em relação às doenças parasitárias, notadamente as protozooses, reside na escassez de fármacos aplicáveis ao tratamento destas enfermidades. Em sua maioria, estes apresentam elevada toxicidade e importantes efeitos colaterais. Além disso, a grande maioria já está no mercado há várias décadas. Na **Figura 12** vemos as estruturas de alguns fármacos com atividade antiparasitária

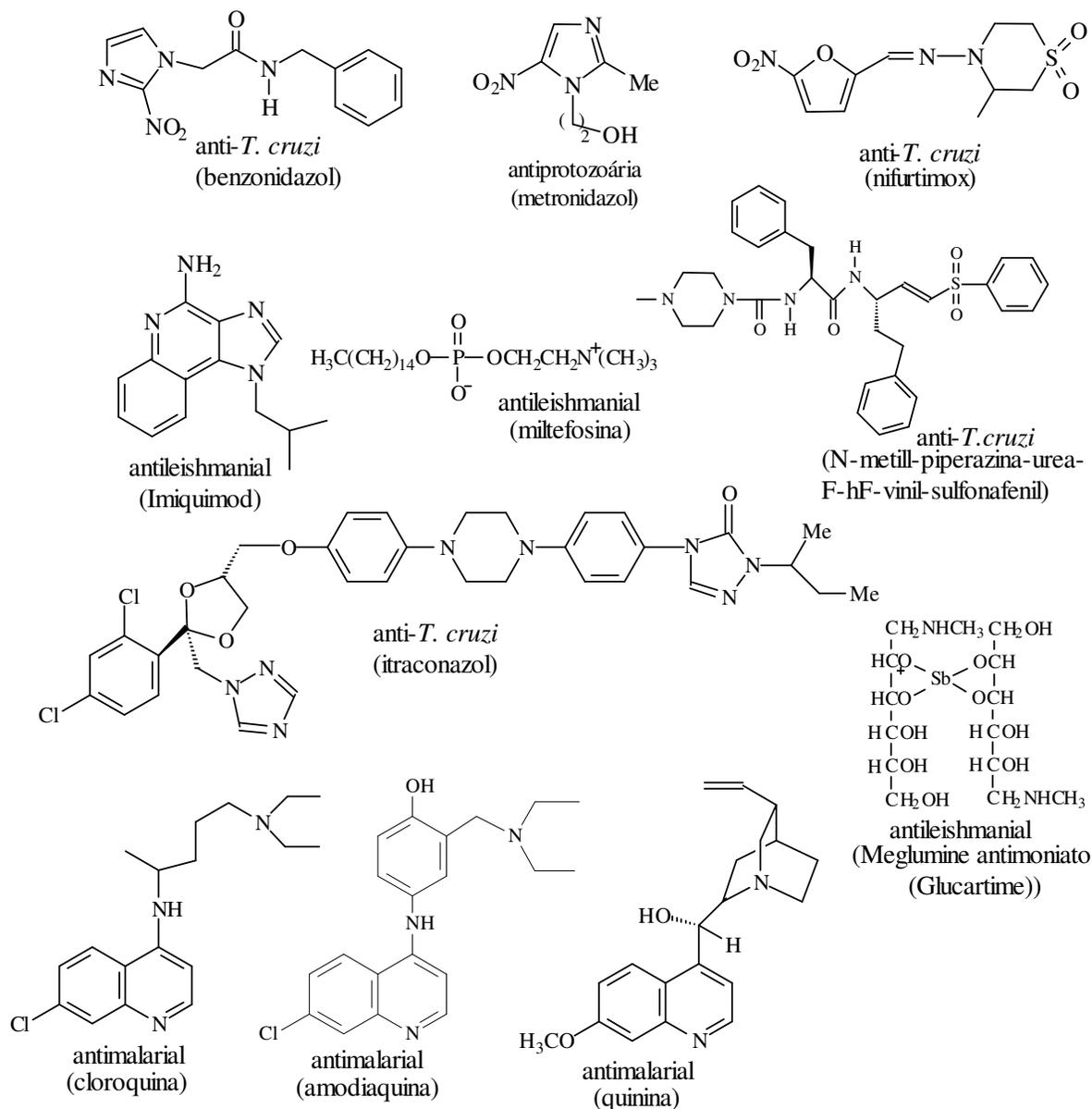


Figura 12: Estrutura química de alguns fármacos de ação antiprotozoária.

1.2.1.2. Doenças negligenciadas.

Há uma falta de fármacos efetivos, seguros, e disponíveis para controlar doenças infecciosas que causam alta mortalidade entre pessoas pobres nos países em desenvolvimento.

Para a indústria farmacêutica investir em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para as doenças negligenciadas, é muito caro e o retorno é baixo uma vez que essas doenças são associadas à pobreza e as más condições de vida acometendo uma parcela da população, seja local ou mundial, de pouco poder aquisitivo (TROUILLER *et al.*, 2002).

Como podemos observar na **Tabela 1** dos 1393 novos fármacos que entraram no mercado entre 1075 e 1999 menos de 1% (11 fármacos novos e 2 reformulações) eram para as doenças “tropicais” (TROUILLER *et al.*, 2002).

Tabela 2: Número de Fármacos desenvolvidos nos últimos 25 anos.

Áreas terapêuticas	Novos fármacos aprovados (1975-1999)
Sistema nervoso central	211 (15,1%)
cardiovascular	179 (12,8%)
neoplasmas	111 (8,0%)
Respiratórias (não infecciosas)	89 (6,4%)
Antiinfectivas / antiparasitoses	224 (16,1%)
HIV	26 (1,9%)
tuberculose	3 (0,2%)
Doenças tropicais	13 (0,9%)
Malária	4 (0,3%)
Outras categorias terapêuticas	579 (41,6%)
total	1393 (100%)

A iniciativa privada e o setor público tentam superar esta limitação de mercado. Pouco tem sido o progresso feito no conhecimento básico, no desenvolvimento e na descoberta de novos fármacos para as doenças infecciosas tropicais como malária, leishmaniose, filaríose linfática, doença de Chagas e schistosomose que continuam causando significativa mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento como mostra a **Tabela 2** (WATKINS, 2003).

Tabela 3: Dados estatísticos mundiais das doenças “tropicais”.

Doenças	População em risco (X 10⁶)	Casos (X 10⁶)	Mortalidade (X 10³)
Malária	>2100	70-400	120
Doença de Chagas	120	17	13
Tripanossomíase africana	> 60	0,3-0,5	49
Leishmaniose	350	12	57
Protozoários intestinais	3500	450	65

O nosso grupo de síntese do PPGQO-UFRRJ, realizou através de uma parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Salvador-Bahia), e no âmbito do Projeto “Quimioterapia Antiparasitária” (PROCAD-CAPES), ensaios biológicos dos compostos sintetizados neste trabalho em dois protozoários (*Leishmania L. amazonensis* e *Giardia lamblia*).

2. Objetivos

- Sintetizar e caracterizar novas dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas e dialquilfosforilidrazonas, visando à descoberta de potenciais inseticidas utilizando-se, como teste preliminar, o bioensaio contra *Artemia salina* Leach.
- Avaliar as atividades inibitórias dos compostos sintetizados na germinação de sementes de tomate.
- Avaliar a atividade antiprotozoose frente a *Leishmania amazonensis* e *Giardia lamblia*.

3. Materiais e Métodos

3.1. Considerações Gerais

Todos os solventes utilizados nas reações e nos métodos de purificação foram previamente destilados e, quando necessário, tratados e secos de acordo com os métodos usuais descritos na literatura (VOGEL, 1981).

Os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados em aparelho Buchi 510.

A técnica de cromatografia em camada fina foi realizada utilizando-se placas de alumínio Kiessel Gel 60 F 254, com 0,2 mm de espessura, sendo reveladas em lâmpada ultravioleta com comprimento de onda em 254 nm.

Na técnica de cromatografia em coluna aberta utilizou-se como adsorvente gel sílica 60, Merck, com partículas de 35-70 mesh.

A remoção dos solventes foi feita em evaporador rotatório Fisatom modelo 820.

Os aparelhos utilizados para a caracterização dos compostos foram; (a) espectrômetro de infravermelho Perkin-Elmer modelo 1600 FT, e os espectros foram obtidos utilizando-se um filme sobre células de NaCl, nas amostras líquidas e pastilhas de KBr nas amostras sólidas. As absorções foram medidas em centímetros recíprocos (cm^{-1}); (b) cromatógrafo de fase gasosa acoplado a espectrômetro de massas, modelo Saturn 2000-Varian. As condições de análise foram: coluna VF-5ms (30 x 0,25 x 0,25mm); temperatura 150-180°C/1'-10°C/min - 290°C/10'; injetor 270°C; EM trap 220°C, manifold 60°C txline 250°C ionização EI (70eV); (c) espectrômetro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200MHz), ^{13}C (50MHz) e ^{31}P (162MHz) Bruker modelo AC-200 e Avance, e os espectros foram obtidos utilizando-se tetrametilsilano (TMS), ou o próprio solvente como referência para os núcleos de ^1H e ^{13}C . Para o núcleo de ^{31}P , foi utilizado o ácido fosfórico 85% como referência externa. Os solventes deuterados são especificados em cada caso, sendo os deslocamentos químicos medidos em ppm e as constantes de acoplamento em Hertz (Hz).

3.2. Síntese do fosfonoacetato de trietila e fosfonoacetato de dimetil etila.

➤ Procedimento Geral

Em um balão monotubulado de 50 mL, equipado com condensador de refluxo munido de um borbulhador, adiciona-se o α -bromoacetato de etila e o fosfito de trietila ou trimetila em pequeno excesso, de forma a garantir o total consumo de α -bromoacetato de etila. A mistura reacional permanece sob refluxo e com agitação magnética, durante 6 horas a temperatura de 100°C. Ao término da reação a solução é submetida a vácuo no evaporador rotatório por 5 horas na temperatura de 80°C a fim de se remover o excesso do reagente remanescente.

3.2.1. Síntese do fosfonoacetato de trietila (1).

Utilizou-se 10 g ($5,98 \times 10^{-2}$ mol) de α -bromoacetato de etila e 10 g ($6,02 \times 10^{-2}$ mol) do fosfito de trietila. Obteve-se, após evaporação a pressão reduzida, 12,75 g do produto relativamente puro, correspondendo ao rendimento de 95%.

Caracterização:

Aspecto: líquido incolor.

IV (NaCl): 1736 (vC=O); 1211 (vC-O-C); 1272 (vP=O); 1025 (vP-O-C); 656 (vP-C).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,29 [t (C-O-CH₂CH₃), _{PHJ} = 7,19 Hz, 3H]; 1,36 [t (P-O-CH₂CH₃), _{PHJ} = 7,06 Hz, 6H]; 2,97 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PHJ} = 21,57 Hz, 2H]; 4,18 [d/q (-O-CH₂-CH₃), _{PHJ} = 7,06 Hz, 6H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 164,68 [d (C=O), 1C]; 61,64 [d (P-O-CH₂CH₃), 1C]; 60,38 [s (C-O-CH₂CH₃), 1C]; 33,13 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PCJ} = 133,88 Hz, 1C]; 15,22 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 13,00 [s (C-O-CH₂CH₃), 1C].

m/Z (%) : 225 (100), 197(55), 179(35), 169(35), 151(58), 141(10), 123(75), 109(20), 97(12,5), 81(11), 65(7,5), 47(3).

3.2.2. Síntese do fosfonoacetato de dimetil etila (1a).

Utilizou-se 7 g (4,2 x 10⁻² mol) de α-bromoacetato de etila e 5,40 g (4,3 x 10⁻² mol) do fosfito de trimetila. Após evaporação a pressão reduzida, foram obtidos 82% do produto bruto.

Caracterização:

Aspecto: líquido incolor.

IV (NaCl): 1727 (νC=O); 1236 (νP=O); 1035 (νP-O-C); 601(νO-C-O); 692 (νP-C) .

RMN ¹H (CDCl₃): 1,19 [t (C-O-CH₂CH₃), _{PHJ} = 7,19 Hz, 3H]; 2,92 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PHJ} = 19,92 Hz, 2H]; 3,73 [d (P-O-CH₃), _{PHJ} = 11,23 Hz, 2H]. 4,10 [q (C-O-CH₂-CH₃), 2H].

m/Z (%) : 197(100), 169(10), 151(66), 137(2,5), 124(15), 109(22), 94(30), 79(22), 63(2,5), 47(7,5).

3.3. Síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).



Procedimento Geral

Em um balão monotubulado de 50 mL, acoplado ao evaporador rotatório adiciona-se o fosfonoacetato de trietila e a hidrazina monoidratada (99%). A mistura reacional fica sob vácuo a temperatura de 50°C por cerca de 3 horas.

3.3.1. Síntese do dietoxifosfonilidrazida acético (2).

Utilizou-se 6,5 g (2,9 x 10⁻² mol) de fosfonoacetato de trietila e 1,8 g (3,5 x 10⁻² mol) da hidrazina monoidratada. Obteve-se 5,3 g do produto com pureza adequada para as sínteses subsequentes, correspondendo ao rendimento bruto de 87%. Após este procedimento deixa-se o produto descansar em baixa temperatura a fim de que solidifique.

Caracterização:

Aspecto: líquido incolor.

IV (NaCl): 3439 (νNH₂); 3325 (νNH); 1680 (νC=O); 1242 (νP=O); 1024 (νP-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,27 [dt (P-O-CH₂CH₃), _{PHJ} = 7,06 Hz, 6H]; 2,85 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PHJ} = 21,18 Hz, 2H]; 4,13 [dq (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 5,66 [s (largo) (NH-NH₂), 3H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 162,97 [d (C=O), 1C]; 62,17 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 32,78 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PCJ} = 132,78 Hz, 1C]; 16,58 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C].

m/Z (%) : 211 (100), 179(1), 164(1), 151(1), 137(1), 123(1), 109(1), 91(1), 81(1), 65(1), 47(1).

3.3.2. Tentativa de síntese da dimetoxifosfonilidrazida acético.

Utilizou-se 5,5 g ($2,8 \times 10^{-2}$ mol) de fosfonoacetato de dimetil etila e 1,6 g ($3,2 \times 10^{-2}$ mol) da hidrazina monoidratada. Obteve-se 5,9 g da mistura do produto impuro.

3.4. Síntese das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (2a-2f).

➤ Procedimento Geral

Em um balão monotubulado de 50 mL adiciona-se a fosfonilacilidrazina solubilizada em 3 mL de EtOH, o aldeído correspondente, previamente dissolvido em 3 mL de EtOH seguidos de 2 gotas de HCl 37%. Mantem-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente. Terminado o tempo de reação (24 horas) o conteúdo do meio reacional é vertido em gelo, após meia hora o precipitado formado é filtrado a vácuo e seco ao ar. Os tratamentos posteriores estão descritos em cada caso.

3.4.1. Síntese da dietoxifosfonil-*N*-acil-fenilidrazona (2a).

Utilizou-se 0,50 g ($4,72 \times 10^{-3}$ mol) de benzaldeído e 1 g ($4,76 \times 10^{-3}$ mol) da dietoxifosfonil hidrazida acético. Obteve-se um sólido branco, correspondendo a um rendimento bruto de 75%.

Caracterização:

Aspecto: sólido branco.

p.f.: 100-103 °C.

IV (KBr): 3430 e 3197 (vNH); 1670 (vC=O); 1255 (vP=O); 1022 (vP-O-C); 1648 (vC=N); 644 (vP-C).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,28 e 1,34 [t (P-O-CH₂CH₃), _{PHJ} = 7,06 e 7,31 Hz, 6H]; 3,05 e 3,52 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PHJ} = 21,19 e 22,07 Hz, 2H]; 4,17 [m (P-O-CH₂-CH₃), 4H]; 7,92 e 8,08 [s (N=CH), 1H]; 7,35 e 7,64 [m (aromáticos), 3 e 2H]; 10,50 e 10,75 [s (NHN=C), 1H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 16,32 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 32,05 e 34,38 [d (P(O)-H₂C-C(O)), _{PCJ} = 134,62 e 130,95 Hz, 1C]; 62,65 e 63,29 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 145,15 e 148,71 [s (N=CH), 1C]; 168,11 e 160,68 [d (C=O), 1C]; [133,67 (CCH=N); 128,34 e 128,74 (CH); 127,25 e 127,81 (CH); 130,29 (CH); aromáticos].

RMN ³¹P (CDCl₃): 21,29 e 22,35 (t/t) (acoplado).

m/Z (%): 299 (100), 253(1), 225(1), 209(1), 195(1), 179(3), 168(4), 151(6), 140(2), 125(9), 109(2), 97(7), 65(4).

3.4.2. Síntese da dietoxifosfonil-*N*-acil-*p*-nitrofenilidrazona (2b).

Utilizou-se 0,70 g ($4,63 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-nitrobenzaldeído e 1 g ($4,76 \times 10^{-3}$ mol) da dietoxifosfonil hidrazida acético. Obteve-se após tratamento e recristalização em etanol, um sólido amarelo, correspondendo a um rendimento de 40%.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo.

p.f.: 140-145 °C.

IV (KBr): 3207 e 3056 (vNH); 1693 (vC=O); 1224 (vP=O); 1033 (vP-O-C); 1556 (vC=N); 850 (δ C-N ArNO₂); 694 (vP-C).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,31 e 1,37 [t (P-O-CH₂CH₃), $\text{P}_{\text{HJ}} = 7,06$ e $6,93$ Hz, 6H]; 3,11 e 3,53 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{P}_{\text{HJ}} = 21,06$ e $21,94$ Hz, 2H]; 4,19 [m (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 8,12 e 8,16 [s (N=CH), 1H]; 7,77 e 8,15 [m (aromáticos), 2 e 2H]; 11,09 e 11,27 [s (NHN=C), 1H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 16,29 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 62,79 e 63,60 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 32,34 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{P}_{\text{CJ}} = 134,09$ Hz, 1C]; [123,65 e 123,99 (CH); 128,18 e 128,72 (CH); 139,66 (N=C-C); 148,40 (C-NO₂); aromáticos]; 142,49 e 145,86 [s (N=CH), 1C]; 160,96 e 168,18 [s (C=O), 1C].

RMN ³¹P (CDCl₃): 23,80 e 24,05 (s) (desacoplado).

m/Z (%): 344 (100), 326(2), 298(2,5), 286(1), 270(2,5), 246(1), 228(2), 195(7,5), 179(25), 151(35), 123(40), 109(15), 97(17), 63(7,5).

3.4.3. Síntese da dietoxifosfonil-*N*-acil-*o*-nitrofenilidrazona (2c).

Utilizou-se 0,70 g ($4,63 \times 10^{-3}$ mol) de *o*-nitrobenzaldeído e 1 g ($4,76 \times 10^{-3}$ mol) da dietoxifosfonil hidrazida acético. Obteve-se após tratamento e recristalização em etanol, um sólido amarelo, correspondendo a um rendimento de 38%.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo.

p.f.: 70-75°C

IV (KBr): 3418 e 3207 (vNH); 1693 (vC=O); 1225 (vP=O); 1032 (vP-O-C); 1557 (vC=N); 845 (δ C-N ArNO₂); 693 (vP-C).

RMN ¹H (acetona-d₆): 1,27 e 1,31 [t (P-O-CH₂CH₃), $\text{P}_{\text{HJ}} = 7,30$ e $6,97$ Hz, 6H]; 3,05 e 3,49 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{P}_{\text{HJ}} = 21,23$ e $22,22$ Hz, 2H]; 4,14 [m (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 8,56 e 8,57 [s (N=CH), 1H]; 7,77-8,58 [m (aromáticos), 4H]; 10,74 e 11,00 [s (NH), 1H].

RMN ³¹P (CDCl₃): 23,90 e 24,13 (s) (desacoplado).

m/Z (%): 344 (100), 326(1), 314(1), 298(5), 286(1), 270(4), 246(1), 228(1), 195(7,5), 179(17), 168(17), 151(32), 123(40), 109(15), 97(17), 63(7,5).

3.4.4. Síntese da dietoxifosfonil-*N*-acil-*m*-nitrofenilidrazona (2d).

Utilizou-se 0,70 g ($4,63 \times 10^{-3}$ mol) de *m*-nitrobenzaldeído e 1 g ($4,76 \times 10^{-3}$ mol) da dietoxifosfonil hidrazida acético. Obteve-se após tratamento e recristalização em etanol, um sólido amarelo, correspondendo a um rendimento de 48%.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo.

p.f.: 120-125°C

IV (KBr): 3422 e 3193 (vNH); 1686 (vC=O); 1260 (vP=O); 1024 (vP-O-C); 1642 (vC=N); 832 (δ C-N ArNO₂); 676 (vP-C).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34 e 1,38 [t (P-O-CH₂CH₃), $\text{P}_{\text{HJ}} = 7,06$ e $7,31$ Hz, 6H]; 3,12 e 3,56 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{P}_{\text{HJ}} = 21,43$ e $22,07$ Hz, 2H]; 4,21 [m (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 8,35 e 8,41 [s (N=CH), 1H]; 7,43-8,17 [m (aromáticos), 4H]; 11,08 e 11,28 [s (NH), 1H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 16,41 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 62,92 e 63,53 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 32,29 e 34,50 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{P}_{\text{CJ}} = 133,88$ e $130,95$ Hz, 1C]; [121,61 à 133,75 [s (CH), 4C]; 135,79 e 135,72 [s (C-C=N), 1C]; 142,52 e 146,05 [s (C-NO₂), 1C]; aromáticos]; 148,58 e 148,38 [s (N=CH), 1C]; 168,18 e 161,16 [s (C=O), 1C].

RMN ³¹P (CDCl₃): 23,90 e 24,14 (s) (desacoplado).

m/Z (%): 344 (100), 329(2), 314(1), 298(2,5), 270(2), 246(1), 228(1), 195(5), 179(15), 168(15), 151(17), 123(30), 109(12), 97(12), 63(5).

3.4.5. Síntese da dietoxifosfonil-*N*-acil-*p*-carboxifenilidrazona (2e).

Utilizou-se 0,5 g ($3,31 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-carboxibenzaldeído e 0,70 g ($3,33 \times 10^{-3}$ mol) da dietoxifosfonil hidrazida acético. Obteve-se após tratamento e recristalização em etanol um sólido branco, correspondendo a um rendimento de 60%.

Caracterização:

Aspecto: sólido branco.

p.f.: 200-205°C

IV (KBr): 3425 e 3206 (vNH); 1686 (vC=O); 1272 (vP=O); 1027 (vP-O-C); 1601 (vC=N); 2986 (vOH); 910 (vC-OH); 643 (vP-C).

RMN ¹H (MeOD): 1,28 e 1,34 [t (P-O-CH₂CH₃), $\text{PHJ} = 6,94$ Hz, 6H]; 3,02 e 3,55 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{PHJ} = 21,69$ e $22,19$ Hz, 2H]; 4,19 [m (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 7,86 e 8,13 [s (N=CH), 1H]; 7,76-8,06 [m (aromáticos), 4H].

RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,18 e 1,23 [t (P-O-CH₂CH₃), $\text{PHJ} = 7,34$ e $6,94$ Hz, 6H]; 2,99 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{PHJ} = 21,25$ Hz, 2H]; 4,02 [m (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 8,05 e 8,20 [s (N=CH), 1H]; 7,81-7,96 [m (aromáticos), 4H]; 11,68 [s (NH), 1H].

RMN ¹³C (DMSO-D₆): 16,24 [t (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 61,76 e 62,00 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 31,40 e 33,86 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{PCJ} = 131,24$ e $131,25$ Hz, 1C]; [126,96 e 129,69 [d (CH), 4C]; 145,24 e 145,85 [s (C-C=N), 1C]; 141,94 e 142,52 [s (C-CO₂H), 1C]; aromáticos]; 138,18 [s (N=CH), 1C]; 160,90 [s (C=O), 1C]; 168,87 e 166,99 [s (CO₂H), 1C].

RMN ³¹P (CDCl₃): 23,93 e 24,20 (s) (desacoplado).

3.4.6. Síntese da dietoxifosfonil-*N*-acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).

Utilizou-se 0,146 g (5×10^{-4} mol) de β-lapachona e 0,110g ($5,23 \times 10^{-4}$ mol) da dietoxifosfonil hidrazida acético. Após tratamento e purificação em coluna (50% hexano/acetato de etila), obteve-se um sólido laranja, correspondendo ao rendimento de 68%.

Caracterização:

Aspecto: sólido laranja.

p.f.: 103-108°C

IV (KBr): 3440 e 3089 (vNH); 1691 (vC=O); 1253 (vP=O); 1033 (vP-O-C); 1600 (vC=N); 663 (vP-C).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,30 [m (P-O-CH₂CH₃), 6H]; 1,46 [s (C(CH₃)₂), 6H]; 1,86 [t (CH₂CH₂), 2H]; 2,58 [t (CH₂CH₂), 2H]; 3,67 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{PHJ} = 22,19$ Hz, 2H]; 4,19 [m (P-O-CH₂CH₃), 4H]; 7,46-8,24 [m (aromáticos), 4H]; 14,76 [s (NH), 1H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,73 [s (C(CH₃)₂), 2C]; 16,09 [t (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 26,52 [t (CH₂CH₂), 1C]; 31,38 [t (CH₂CH₂), 1C]; 31,37 [d (P(O)-H₂C-C(O)), $\text{PCJ} = 134,25$ Hz, 1C]; 62,52 [d (P-O-CH₂CH₃), 2C]; 78,46 [s (C(CH₃)₂), 1C]; 111,11 [s (C=C), 1C]; 131,74 [s (HNN=C), 1C]; 168,83 [s (C=C), 1C]; 123,09 à 131,17 (Carom.); 162,06 (C=O amida) e 181,13 (C=O cetona).

RMN ³¹P (CDCl₃): 16,14 (s) (desacoplado)

3.5. Síntese dos fosfonatos de dialquila simétricos.

➤ Procedimento Geral

Em um balão bitubulado de 200 mL, equipado com um funil de adição contínua, condensador de refluxo e munido de um borbulhador, capaz de impedir a entrada de umidade e ao mesmo tempo permitir a saída do ácido clorídrico (HCl) liberado na reação, adiciona-se o álcool correspondente. Em seguida, através de funil de adição, goteja-se cuidadosamente o tricloreto de fósforo (PCl₃) recém destilado, sob agitação magnética, mantendo-se a mistura reacional a uma temperatura em torno de 0°C. Quando cerca da metade do PCl₃ tiver sido adicionado, observa-se forte desprendimento de HCl.

Ao término da adição, submete-se o conteúdo do balão a um aquecimento (50°C) por aproximadamente 1 hora.

Finalmente, coloca-se a mistura reacional sob vácuo a fim de que seja retirado todo o HCl residual.

O manuseio de PCl₃ deve ser extremamente cuidadoso, pois o mesmo é instável por ser facilmente hidrolisado, através de uma reação altamente exotérmica. Isto é devido ao poder eletrofílico do átomo de fósforo, que está ligado a três átomos de cloro (COTTON, 1988).

3.5.1. Síntese do fosfonato de di(n-butila) (3).

Utilizou-se 25,43 g (3,34 x 10⁻¹ mol) de n-butanol e 15,75 g (1,14 x 10⁻¹ mol) de tricloreto de fósforo. Obteve-se, após evaporação a pressão reduzida, 17,5 g do produto com pureza satisfatória para as sínteses subseqüentes. O rendimento do fosfonato de di n-butila foi de 78%.

Caracterização:

Aspecto: líquido incolor.

p.e.: 67-69°C (3mmHg).

IV (NaCl): 3410 (νOH); 2963, 2876 (νCH₂ e CH₃); 2434 (νP-H); 1468 (δ_{as}.CH₂ e CH₃); 1381 (δ_{sim}.CH₃); 1216 (νP=O); 1006 (νP-O-C); 970 (δ_{as}.P-H).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 6H]; 1,38 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,65 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 4,03 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 6,72 [d (P-H), _{PHJ} = 699 Hz, 1H].

m/Z (%): 195(50), 167(1), 157(1), 147(1), 139(12), 123(5), 109(10), 97(5), 83(100), 65(12), 57(7,5), 47(5).

3.5.2. Síntese do fosfonato de diisobutila (5).

Utilizou-se 12,7 g (1,76 x 10⁻¹ mol) de isobutanol e 7,87 g (5,72 x 10⁻² mol) de tricloreto de fósforo. Obteve-se, após evaporação a pressão reduzida, 10 g do produto puro. O rendimento do fosfonato de diisobutila foi de 90%.

Caracterização:

Aspecto: líquido incolor.

p.e.: 56-57°C (2mmHg).

IV (NaCl): 3445 (νOH); 2964, 2881 (νCH₂ e CH₃); 2426 (νP-H); 1469 (δ_{as}.CH, CH₂ e CH₃); 1395 e 1372 (δ_{sim}. CH, CH₂ e CH₃); 1255 (νP=O); 1039 (νP-O); 983 (δ_{as}.P-H).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 1,93 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,84 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 6,81 [d(P-H), $\rho_{\text{HJ}} = 692,3\text{Hz}$, 1H].

m/Z (%): 195(51), 139(12), 123(5), 109(11), 97(5), 83(100), 65(12), 57(8), 47(5).

3.6. Síntese das dialquilfosforilidrazinas.



Procedimento Geral

Em um balão bitubulado de 100 mL, munido de condensador de refluxo e funil de adição contínua, adiciona-se quantidades estequiometricamente calculadas de hidrazina e hidróxido de sódio dissolvida em volumes iguais de água destilada e álcool etílico.

No funil de adição é colocado o respectivo fosfito de dialquila e tetracloreto de carbono com excesso de 40%. Com o balão imerso em banho de gelo e sob agitação magnética, começa-se a adição, gota a gota, do conteúdo do funil. Ao funil da adição, deixa-se a mistura reacional sob agitação até que o banho atinja a temperatura ambiente e em seguida por mais 1 hora a 50°C.

Ao término da reação, adiciona-se ao balão cloreto de metileno (CH₂Cl₂) e igual volume de água destilada. Transfere-se todo o conteúdo do balão para um funil de separação de tamanho adequado. A fase orgânica é então separada da fase aquosa. Este procedimento de extração é repetido por mais duas vezes. Finalmente, adiciona-se à fase orgânica sulfato de magnésio (MgSO₄) anidro, agita-se por alguns segundos, filtra-se e evapora-se, através de um rotavapor, todo o solvente.

3.6.1. Síntese da dibutilfosforilidrazina (4).

Utilizou-se 10 g ($5,15 \times 10^{-2}$ mol) do fosfonato de dibutila, 11,10 g ($7,21 \times 10^{-2}$ mol) de tetra cloreto de carbono, 2,60 g ($5,20 \times 10^{-2}$ mol) de hidrazina monoidratada, 2,06 g ($5,15 \times 10^{-2}$ mol) de hidróxido de sódio, 10mL de água destilada e 10 mL de etanol. Obteve-se, após evaporação a pressão reduzida, 8,65 g do produto puro. O rendimento da dibutilfosforilidrazina foi de 75%.

Caracterização:

Aspecto: Líquido viscoso incolor.

IV (NaCl): 3351 (νNH); 2960 e 2878 (νCH₂ e CH₃); 1225 (νP=O); 1027 (νP-O-C); 1067 (νP-N); 1460 (δ_{as}.CH₂ e CH₃); 1381(δ_{sim}.CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,81 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), $\rho_{\text{HJ}} = 3,28$, 6H]; 1,28 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,52 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 3,90 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 5,23 [s (NHNH₂), 3H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,17 [d (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 2C]; 18,36 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 2C]; 32,05 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 2C]; 65,55 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 2C].

m/Z (%): 225(100), 211(2), 195(1), 183(1), 169(7,5), 155(2), 139(2,5), 125(2), 112(60), 99(12), 82(5), 65(4), 57(2), 47(1).

3.6.2. Síntese da diisobutilfosforilidrazina (6).

Utilizou-se 10 g ($5,15 \times 10^{-2}$ mol) do fosfonato de diisobutila, 11,10 g ($7,21 \times 10^{-2}$ mol) de tetracloreto de carbono, 2,60 g ($5,20 \times 10^{-2}$ mol) de hidrazina monoidratada, 2,06 ($5,15 \times 10^{-2}$ mol) de hidróxido de sódio, 10mL de água destilada e 10 mL de etanol. Obteve-se, após evaporação a pressão reduzida, 10,22 g do produto com pureza adequada à sua utilização posterior. O rendimento da diisobutilfosforilidrazina foi de 92%.

Caracterização:

Aspecto: Líquido viscoso incolor.

IV (NaCl): 3351 (vNH); 2961, 2878 e (vCH₂, CH₃ e CH); 1230 (vP=O); 1023 (vP-O-C); 1166 (vP-N); 1468 (δ_{as} .CH₂ e CH₃); 1395 (δ_{sim} .CH₃).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 [dd ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{HJ} =2,02, 12H]; 1,89 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{HJ} =1,89, 2H]; 3,75 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{HJ} =2,27, 4H]; 4,82 [(NHNH₂), 1H]; 3,98 [(NHNH₂), 2H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,81 [s(CH₃(CH₂)₃O-), 2C]; 18,64 [s (CH₃CH₂(CH₂)₂O-), 2C]; 32,18 [d(CH₃CH₂CH₂CH₂O-), ρ_{CJ} = 6,23 Hz, 2C]; 66,54 [d (-CH₃(CH₂)₂CH₂O-), ρ_{CJ} = 5,87 Hz, 2C]
m/Z : 225(60), 1931), 169(17), 153(3), 139(2,5), 125(2,5), 112(100), 98(2,5), 82(5), 73(2,5), 65(5), 57(5), 47(2,5).

3.7. Síntese das dialquilfosforilidrazonas.



Procedimento Geral

Em um balão monotubulado de 50 mL adiciona-se a fosforilidrazina solubilizada em 3 mL de EtOH, o aldeído correspondente previamente dissolvido em 3 mL de EtOH seguidos de duas 2 gotas de HCl 37%. Mantem-se a mistura reacional sob agitação a temperatura ambiente. Terminado o tempo de reação (3 horas para as reações em que o aldeído tem substituintes retiradores de elétrons na posição para do anel aromático e 24 horas quando o substituinte é doador de elétrons), o meio reacional é vertido em água destilada gelada e deixada em banho de gelo por meia hora, depois filtrado a vácuo e seco ao ar.

3.7.1. Síntese da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).

Utilizou-se 0,74 g ($6,98 \times 10^{-3}$ mol) de benzaldeído e 1,56 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de dibutilfosforilidrazina. Após recristalização em etanol foi obtido

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo claro.

p.f.: 55-58°C

IV (KBr): 3398 e 3168 (vNH); 2960 e 2873 (vCH₂ e CH₃); 1240 (vP=O); 1064 (vP-N); 1029 (vP-O-C); 1606 (vC=N); 1477 (δ_{as} .CH₂ e CH₃); 1380 (δ_{sim} .CH₃); 698 e 763 (aromático).

RMN ¹H (DMSO): 0,84 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 6H]; 1,36 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,58 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 3,97 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 7,91 [s (-N=CH), 1H]; 9,60 [d (P-NH-), ρ_{NHJ} = 28,12 Hz, 1H]; 7,53 e 7,91 [m (arom.), 3H e 2H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,43 [s (CH₃(CH₂)₃O-), 2C]; 18,26 [s (CH₃CH₂(CH₂)₂O-), 2C]; 31,80 [d (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), _{PCJ} = 6,23 Hz, 2C]; 65,95 [d (-CH₃(CH₂)₂CH₂O-), _{PCJ} = 5,87 Hz, 2C]; 143,77 [d (-N=CH), _{PCJ} = 19,44 Hz, 1C]; [129,15 ((N=CC), 1C arom.); 128,76; 126,52; 134,78 (CH), 5C arom.].

RMN ³¹P (CDCl₃): 2,33 dq (acoplado).

m/Z (%) : 313(97), 285(1), 269(1), 257(5), 241(1), 227(1), 213(1), 201(6), 183(5), 183(4), 165(5), 154(25), 137(1), 124(5), 98(100), 80(10), 65(10).

3.7.2. Síntese da dibutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (4b).

Utilizou-se 0,67 g (4,43 x 10⁻³ mol) de *p*-nitrobenzaldeído e 1 g (6,96 x 10⁻³ mol) de dibutilfosforilidrazina. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, obtendo-se 80% de rendimento.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo

p.f.: 225-228°C

IV (KBr): 3434 e 3085 (vNH); 2958 e 2933 (vCH₂ e CH₃); 1240 (vP=O); 1076 (vP-N); 1035 (vP-O-C); 1515 e 1346 (vNO₂(arom.)); 1596 (vC=N); 850 (aromático).

RMN ¹H (Piridina): 0,83 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 6H]; 1,40 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,71 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 4,36 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 8,37 [s (-N=CH), 1H]; 11,32 [d (P-NH-), _{PNHJ} = 28,63 Hz, 1H]; 7,92 e 8,26 [d (arom.), 2H e 2H].

RMN ¹³C (Piridina): 13,61 [s (CH₃(CH₂)₃O-), 2C]; 18,97 [s (CH₃CH₂(CH₂)₂O-), 2C]; 32,61 [d (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), _{PCJ} = 6,97 Hz, 2C]; 67,06 [d (-CH₃(CH₂)₂CH₂O-), _{PCJ} = 5,87 Hz, 2C]; 141,85 [d (-N=CH), _{PCJ} = 19,81 Hz, 1C]; [141,79 ((N=CC), 1C); 148,79 ((C-NO₂), 1C); 124,22; 127,26 ((CH), 4C); arom.].

RMN ³¹P (Piridina): 2,12 dq (acoplado)

m/Z (%): 358(100), 329(1), 302(1), 273(1), 246(1), 228(1), 205(1), 182(1), 154(7), 118(1), 98(20), 63(1).

3.7.3. Síntese da dibutilfosforil-*o*-nitrofenilidrazona (4c).

Utilizou-se 0,67 g (4,43 x 10⁻³ mol) de *o*-nitrobenzaldeído e 1 g (6,96 x 10⁻³ mol) de dibutilfosforilidrazina. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, obtendo-se 70% de rendimento.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo

p.f.: 58-61°C

RMN ¹H (DMSO): 0,84 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 6H]; 1,32 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,59 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 3,97 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 8,29 [s (-N=CH), 1H]; 9,97 [d (P-NH-), _{PNHJ} = 28,88 Hz, 1H]; 7,58-8,01 [m (arom.), 4H].

RMN ¹³C (DMSO): 13,37 [s (CH₃(CH₂)₃O-), 2C]; 18,20 [s (CH₃CH₂(CH₂)₂O-), 2C]; 31,75 [d (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), _{PCJ} = 6,60 Hz, 2C]; 66,07 [d (-CH₃(CH₂)₂CH₂O-), _{PCJ} = 5,87 Hz, 2C]; 138,97 [d (-N=CH), _{PCJ} = 20,54 Hz, 1C]; [147,58 ((C-NO₂)); 124,51-133,44 (CH), 5C arom.].

RMN ³¹P (DMSO): 1,25 dq (acoplado).

m/Z (%): 358(100), 329(1), 302(3), 268(1), 154(1), 137(7), 119 (5), 98(10), 57(5).

3.7.4. Síntese da dibutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (4d).

Utilizou-se 0,58 g ($4,43 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-cianobenzaldeído e 1 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de dibutilfosforilidrazina. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, obtendo-se 49% de rendimento.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo.

p.f.: 265-270°C

IV (KBr): 3434 e 3085 (νNH); 2960 e 2927 (νCH₂, CH₃); 2227 (νCN_(arom.)); 1241 (νP=O); 1066 (νP-N); 1033 (νP-O-C); 1594 (νC=N); 835 (aromático).

RMN ¹H (DMSO): 0,84 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 6H]; 1,34 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,58 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 3,97 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 7,95 [s (-N=CH), 1H]; 9,89 [d (P-NH-), $\rho_{\text{NHJ}} = 28,37$ Hz, 1H], 7,62 e 7,85 [d (arom.), 2H e 2H].

m/Z (%): 358(100), 283(1), 260(1), 230(1), 211(1), 185(1), 156(2), 114(1), 98(3), 63(1).

3.7.5. Síntese da dibutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (4e).

Utilizou-se 0,66 g ($4,40 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-carboxibenzaldeído e 1 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de dibutilfosforilidrazina. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, obtendo-se 58% de rendimento.

Caracterização:

Aspecto: sólido branco.

p.f.: 115-118°C

IV (KBr): 3436 e 3089 (νNH); 2960 e 2930 (νCH₂, CH₃); 1679 (νC=O); 1245 (νP=O); 1064 (νP-N); 1033 (νP-O-C); 1598 (νC=N); 848 (aromático).

RMN ¹H (DMSO): 0,83 [t (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 6H]; 1,34 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 1,58 [m (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 3,98 [m (-CH₃CH₂CH₂CH₂O-), 4H]; 7,96 [s (-N=CH), 1H]; 9,81 [d (P-NH-), $\rho_{\text{NHJ}} = 28,63$ Hz, 1H]; 7,65 e 7,94 [d (arom.), 2H e 2H]; 12,94 [s (OH), 1C].

RMN ¹³C (DMSO): 13,79 [s (CH₃(CH₂)₃O-), 2C]; 18,63 [s (CH₃CH₂(CH₂)₂O-), 2C]; 32,20 [d (CH₃CH₂CH₂CH₂O-), $\rho_{\text{CJ}} = 6,23$ Hz, 2C]; 66,42 [d (-CH₃(CH₂)₂CH₂O-), $\rho_{\text{CJ}} = 5,87$ Hz, 2C]; 142,66 [d (-N=CH), $\rho_{\text{CJ}} = 19,81$ Hz, 1C]; 139,23 [s (=CC, arom.), 1C]; 126,49; 131,26 [s (CH, arom.), 4C]; 130,14 [s (CCO₂H), 1C]; 166,97 [s (CO₂H), 1C].

RMN ³¹P (DMSO): 1,85 dq (acoplado).

m/Z (%): 357(7), 340(8), 301(1), 283(1), 260(2), 243(1), 227(5), 204(1), 183(1), 154(35), 130(5), 98(100), 80(7), 57(6).

3.7.6. Síntese da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).

Utilizou-se 0,47 g ($4,43 \times 10^{-3}$ mol) de benzaldeído e 1 g ($4,46 \times 10^{-3}$ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: sólido branco.

p.f.: 101-105°C

IV (KBr): 3409 e 3178 (vNH); 2960 (vCH₂, CH₃); 1236 (vP=O); 1060 (vP-N); 1018 (vP-O-C); 1606 (vC=N); 1471 (δ_{as}.CH); 1396 e 1369 (δ_{sim}.CH); 700 e 765 (aromático).

RMN ¹H (DMSO): 0,87 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 1,89 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,75 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,91 [s (-N=CH), 1H]; 9,56 [d (P-NH-), _{PNH}J = 28,38 Hz, 1H], 7,53 e 7,36 [m (arom.), 5H].

RMN ¹³C (DMSO): 18,96 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 28,96 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), _{PC}J = 6,97 Hz, 2C]; 72,50 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), _{PC}J = 5,87 Hz, 2C]; 143,73 [d (-N=CH), _{PC}J = 19,44 Hz, 1C]; 129,48 [s (=CC, arom.), 1C]; 128,91 à 134,76 [s (CH, arom.), 5C].

RMN ³¹P (DMSO): 1,93 dq (acoplado).

m/Z (%): 313(70), 288(1), 277(1), 257(25), 241(5), 213(1), 201(10), 183(6), 165(6), 154(8), 138(7), 98(100), 80(8), 65(8).

3.7.7. Síntese da diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (6b).

Utilizou-se 1 g (6,62 x 10⁻³ mol) de *p*-nitrobenzaldeído e 1,48 g (6,60 x 10⁻³ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: Sólido amarelo.

p.f.: 132-135°C

IV (KBr): 3446 e 3091 (vNH); 2932 e 2834 (vCH₂, CH₃); 1243 (vP=O); 1090 (vP-N); 1033 (vP-O-C); 1580 (vC=N); 1480 (δ_{as}.CH); 1516 e 1343 (vNO_{2(arom.)}); 863 (aromático).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 2,00 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,88 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,92 [s (=CH), 1H]; 9,35 [d (P-NH-), _{PNH}J = 29,75 Hz, 1H], 7,72 e 8,20 [d (arom.), 2H e 2H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 18,68 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 29,03 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), _{PC}J = 6,97 Hz, 2C]; 73,53 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), _{PC}J = 5,87 Hz, 2C]; 142,04 [d (-N=CH), _{PC}J = 19,81 Hz, 1C]; 147,81 [s (=CC, arom.), 1C]; 123,97; 126,94 [s (CH, arom.), 4C]; 140,85 [s (CNO₂ arom), 1C].

RMN ³¹P (CDCl₃): 1,55 dq (acoplado).

m/Z (%): 358(35), 328(10), 302(17), 286(5), 272(1), 246(60), 228(5), 205(1), 182(1), 165(6), 154(7), 138(6), 118(6), 98(100), 80(7), 57(7).

3.7.8. Síntese da diisobutilfosforil-*p*-metoxifenilidrazona (6c).

Utilizou-se 0,60 g (4,41 x 10⁻³ mol) de *p*-metoxibenzaldeído e 1 g (6,96 x 10⁻³ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: óleo amarelo denso.

IV (KBr): 3410 e 3150 (vNH); 2961 e 2840 (vCH₂, CH₃); 1270 (vP=O); 1172 (vP-N); 1024 (vP-O-C); 1607 (vC=N); 1467 (δ_{as}.CH); 1395 e 1370 (δ_{sim}.CH); 866 (aromático).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 2,00 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,81 [s (-OCH₃), 3H]; 3,88 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,83 [s (=CH), 1H]; 8,64 [d (P-NH-), _{PNH}J = 28,44 Hz, 1H]; 6,88 e 7,54 [d (arom.), 2H e 2H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 18,56 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 28,85 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), _{PC}J = 7,63 Hz, 2C]; 55,10 [s (OCH₃), 1C]; 73,03 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), _{PC}J = 6,11 Hz, 2C]; 144,27 [d (-

N=CH), ρ_{CJ} = 19,83 Hz, 1C]; 129,95 [s (=CC, arom.), 1C]; 113,82; 127,83 [s (CH, arom.), 4C]; 160,30 [s (C OCH₃ arom), 1C].

m/Z (%) : 343 (100), 307 (1), 287 (10), 271 (2), 231 (2), 213 (2), 195(1), 154 (7), 133 (8), 120 (1), 98 (45).

3.7.9. Síntese da diisobutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (6d).

Utilizou-se 0,67g ($4,46 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-carboxibenzaldeído e 1g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: sólido branco.

p.f.: 179-181°C

IV (KBr): 3788 e 3663 (νOH); 3432 e 3123 (νNH); 2961 (νCH₂, CH₃); 1243 (νP=O); 1089 (νP-N); 1029 (νP-O-C); 1600 (νC=N); 1691 (νC=O); 1471 (δ_{as}.CH); 1422 e 1313 (δ_{sim}.CH); 858 (aromático).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,98 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 2,03 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,92 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,94 [s (=CH), 1H]; 8,97 [d (P-NH-), ρ_{NHJ} = 28,75 Hz, 1H], 7,71e 8,12 [d (arom.), 2H e 2H]; 9,53 [s (-OH), 1H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 18,70 [s ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 29,02 [s ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{CJ} = 6,97 Hz, 2C]; 73,66 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{CJ} = 6,23 Hz, 2C]; 144,66 [d (-N=CH), ρ_{CJ} = 19,44 Hz, 1C]; 126,49; 130,43 [s (CH, arom.), 4C]; 139,14 [s (CCO₂H arom), 1C]; 170,27 [s (CO₂H), 1C].

RMN ³¹P (CDCl₃): 1,88 dq (acoplado).

m/Z (%): 357 (17), 339 (18), 326 (1), 301 (15), 283 (1), 260 (1), 245 (1), 227 (7), 209 (1), 183 (1), 154 (8), 130 (7), 98 (100), 80 (7), 57 (7).

3.7.10. Síntese da diisobutilfosforil-*p*-clorofenilidrazona (6e).

Utilizou-se 0,62 g ($4,42 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-clorobenzaldeído e 1 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo claro.

p.f.: 83-86°C

IV (KBr): 3376 e 3160 (νNH); 2961 (νCH₂, CH₃); 1234 (νP=O); 1087 (νP-N); 1029 (νP-O-C); 1604 (νC=N); 1484 (δ_{as}.CH); 1471 (δ_{sim}.CH); 692 (νC-Cl_(arom.)); 854 (aromático).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 2,00 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,88 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,82 [s (-N=CH), 1H]; 8,69 [d (P-NH-), ρ_{NHJ} = 27,24 Hz, 1H], 7,32 e 7,53 [d (arom.), 2H e 2H].

RMN ¹³C (DMSO): 18,73 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 29,02 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{CJ} = 6,97 Hz, 2C]; 73,34 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), ρ_{CJ} = 6,23 Hz, 2C]; 143,52 [d (-N=CH), ρ_{CJ} = 19,81 Hz, 1C]; 133,23 [s (=CC, arom.), 1C]; 127,72; 128,80 [s (CH, arom.), 4C]; 134,92 [s (CCl arom), 1C].

RMN ³¹P (CDCl₃): 1,97 dq (acoplado)

m/Z (%): 347(100), 291(35), 275(1), 262(1), 235(18), 217(2), 194(1), 179(1), 154 (10), 138 (7), 118 (2), 98(72), 57(5).

3.7.11. Síntese da diisobutilfosforil-*p*-dimetilaminafenilidrazona (6f).

Utilizou-se 0,62 g ($4,42 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-dimetilaminabenzaldeído e 1 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: sólido vermelho

p.f.: 58-61°C

IV (KBr): 3394 e 3167 (vNH); 2959 e 2893 (vCH₂, CH₃); 1236 (vP=O); 1172 (vP-N); 1025 (vP-O-C); 1610 (vC=N); 1473 (δ_{as}.CH); 1361 e 1184 (vC-N(CH₃)₂(arom.)); 871 (aromático).

RMN ¹H (DMSO): 0,87 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 1,87 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,75 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,78 [s (=CH), 1H]; 9,17 [d (P-NH-), $p_{NHJ} = 27,49$ Hz, 1H], 6,68 e 7,35 [d (arom.), 2H e 2H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 18,47 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 28,62 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), $p_{CJ} = 6,61$ Hz, 2C]; 39,84 [d N(CH₃)₂, 2C]; 71,94 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), $p_{CJ} = 5,87$ Hz, 2C]; 144,38 [d (-N=CH), $p_{CJ} = 19,80$ Hz, 1C]; 111,04 [s (=CC, arom.), 1C]; 127,21; 111,93 [s (CH, arom.), 4C]; 122,59 [s (CN(CH₃)₂ arom.), 1C].

RMN ³¹P: 2,61 dt (acoplado).

m/Z (%): 355(100), 320(1), 299(12), 284(1), 243(10), 226(3), 196(2), 162(22), 146(28), 132(7), 118(8), 98(37), 57(5).

3.7.12. Síntese da diisobutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (6g).

Utilizou-se 0,62 g ($4,42 \times 10^{-3}$ mol) de *p*-cianobenzaldeído e 1 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: sólido amarelo

p.f.: 81-85°C

IV (KBr): 3359 e 3156 (vNH); 2958 (vCH₂, CH₃); 2227 (vCN_(arom.)); 1243 (vP=O); 1091 (vP-N); 1025 (vP-O-C); 1596 (vC=N); 1471 (δ_{as}.CH); 854 (aromático).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 2,00 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,87 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 7,87 [s (=CH), 1H]; 9,14 [d (P-NH-), $p_{NHJ} = 29,76$ Hz, 1H], 7,62 e 7,69 [d (arom.), 2H e 2H].

RMN ¹³C (CDCl₃): 18,70 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 29,52 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), $p_{CJ} = 6,97$ Hz, 2C]; 73, 74 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), $p_{CJ} = 6,24$ Hz, 2C]; 143,52 [d (-N=CH), $p_{CJ} = 19,81$ Hz, 1C]; 139,01 [s (=CC, arom.), 1C]; 126,83; 132,39 [s (CH, arom.), 4C]; 112,20 [s (CCN arom), 1C]; 118,72 [s (CN)].

RMN ³¹P: 1,17 dt (acoplado).

m/Z (%): 338(80), 315(3), 296(1), 282(35), 266(7), 226(56), 208(2), 185(1), 154(5), 138(5), 117(4), 98(100), 80(8), 57(7).

3.7.13. Síntese da diisobutilfosforil-dioximetilenofenilidrazona (6h).

Utilizou-se 0,62 g ($4,42 \times 10^{-3}$ mol) de piperonal e 1 g ($6,96 \times 10^{-3}$ mol) de diisobutilfosforilidrazina.

Caracterização:

Aspecto: sólido branco.

p.f.: t.a.

IV (KBr): 3359 e 3156 (vNH); 2958 (vCH₂, CH₃); 1243 (vP=O); 1129 (vP-N); 1017 (vP-O-C); 1608 (vC=N); 1477 (δ_{as}.CH); 1450 e 1396 (δ_{sim}.CH); 872 (aromático).

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 12H]; 2,00 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 2H]; 3,90 [m ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4H]; 6,03 [d (-OCH₂O-), 2H]; 7,77 [s (=CH), 1H]; 8,41 [d (P-NH-), P_{NH}J = 26,33 Hz, 1H]; 6,78, 6,93 e 7,23 [d,d e s (arom.), 1H,1H e 1H].

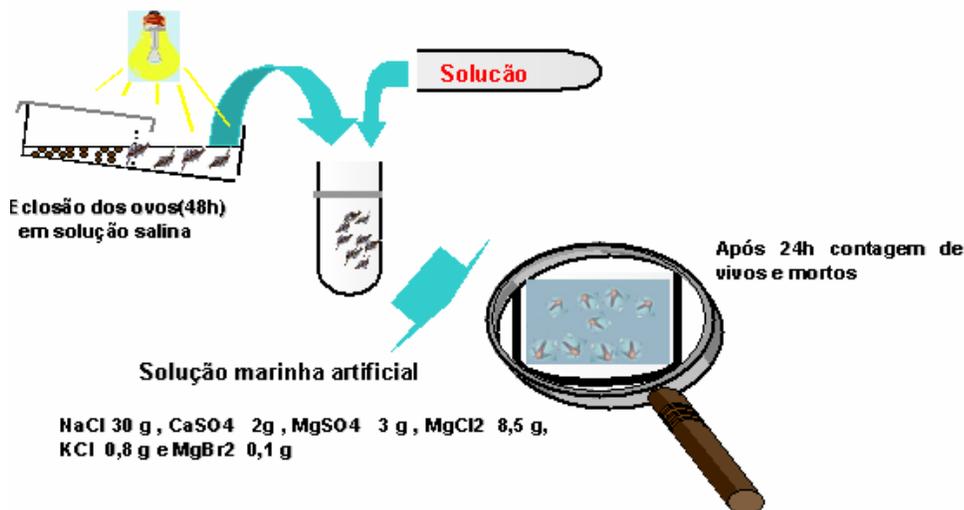
RMN ¹³C (CDCl₃): 18,71 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), 4C]; 28,53 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), P_CJ = 6,10 Hz, 2C]; 73,21 [d ((CH₃)₂CHCH₂O-), P_CJ = 6,10 Hz, 2C]; 144,29 [d (-N=CH), P_CJ = 18,31 Hz, 1C]; 129,19 [s (=CC, arom.), 1C]; 105,20; 108,02; 122,40 [s (CH, arom.), 3C]; 148,08 e 148,66 [s (COC arom), 2C]; 101,20 [s (OCH₂O)].

m/Z (%): 357(100), 302(1), 283(1), 268(1), 245(1), 203(1), 188(1), 155(1), 134(1), 134(1), 98(10), 80(1), 57(1).

3.8. Ensaio de letalidade sobre larvas de *Artemia salina* Leach

Procedimento Geral

As ovas de *Artemia salina* foram deixadas por 48 horas para eclodirem em água do mar artificial, que se constitui de uma solução salina (48,0 g de NaCl, 3,0 g de CaCl₂.2H₂O, 0,2 g de KBr, 1,4 g de KCl, 8,0 g de Na₂SO₄, 0,4 g de NaHCO₃ e 22,0 g de MgCl₃.6H₂O). As larvas foram coletadas com o auxílio de uma pipeta Pasteur e, assim, em torno de 10 larvas foram colocadas em cada tubo de teste contendo 5 mL de solução salina. As soluções estoques foram preparadas a partir de 40 mg para as dialquilfosforilidrazonas e foram dissolvidas em 500 µL de Tween 80 e o volume foi completado para 25 mL com água destilada. Foram realizados 5 ensaios com 5 diferentes volumes das soluções estoques sendo todos os ensaios realizados em quadruplicata. Os ensaios em branco, para as dialquilfosforilidrazona, foram realizados utilizando o Tween 80, a solução salina e cerca de 10 larvas. Os tubos testes foram deixados sob luz e a contagem de organismos vivos e mortos foi realizada após 24h. O **Esquema 20** mostra como é realizado o teste.



Esquema 20: Experimento com *Artemia salina*.

4. Resultados e Discussão

4.1. Considerações Gerais

Este capítulo está dividido em quatro tópicos; no primeiro a síntese dos compostos, e suas caracterizações através dos métodos espectroscópicos no infravermelho, massas e ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P .

O segundo tópico descreve a análise da toxidez de oito dialquilfosforilidrazonas (**4a**, **4b**, **6a**, **6b**, **6d**, **6e**, **6g**, e **6g**) sobre larvas de *Artemia salina* Leach, bioensaio preliminar considerado essencial no estudo de compostos com potencial atividade biológica.

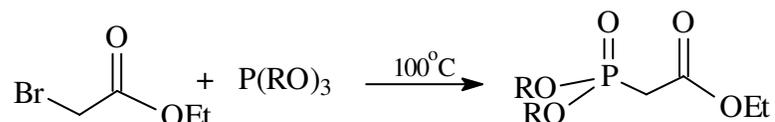
O terceiro tópico diz respeito aos estudos de atividade antiprotozoose realizados através de colaboração do nosso grupo com a Fundação Oswaldo Cruz de Salvador onde foram testados seis compostos (**2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **6b** e **6d**) sobre *Leishmania L. amazonensis* e *Giardia lamblia*.

O quarto tópico consiste na análise do efeito de três dialquilfosforilidrazinonas (**4e**, **6b** e **6d**) na germinação e no desenvolvimento de sementes de tomate.

4.2. Síntese do fosfonoacetato de trietila (1) e de dimetil etila (1a).

Os fosfonoacetatos de trietila (**1**) e de dimetil etila (**1a**) são os reagentes de partida para a síntese das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas e dimetoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas, porém essa segunda série não chegou a ser sintetizada.

A síntese foi realizada de acordo com o **Esquema 21**.

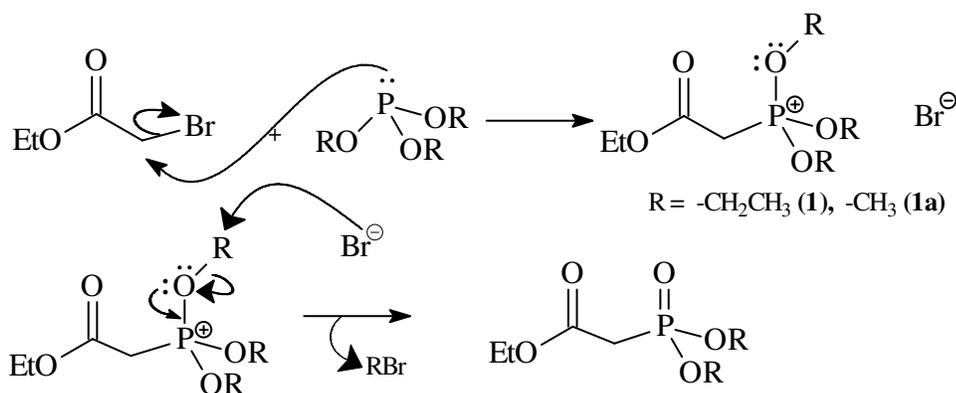


R= metila (**1**) ou etila (**1a**).

Esquema 21: Síntese dos fosfonoacetatos (1 e 1a).

A síntese dos fosfonoacetatos se passa através da reação de Arbuzov em quantidades equimolares do fosfonato e do α -bromoacetato de etila, havendo a liberação de brometo de alquila, o qual, por possuir baixo ponto de ebulição, é eliminado a medida que a reação vai ocorrendo. A reação se processa durante aproximadamente 6 horas a temperatura de 100°C , e ao seu término basta colocar o produto da reação sob vácuo a temperatura de cerca de 80°C de forma a se obter o composto puro com rendimento de 95%.

O **Esquema 22** mostra as etapas envolvidas no mecanismo de síntese dos fosfonoacetatos.



Esquema 22: Mecanismo de síntese dos fosfonoacetatos (1 e 1a).

4.2.1. Determinação estrutural do fosfonoacetado de trietila (1) e fosfonoacetato de dimetil etila (1a).

4.2.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho

No espectro de infravermelho destes compostos uma banda de absorção importante que caracteriza a formação do produto é a referente ao estiramento de P-C em $656\text{-}692\text{ cm}^{-1}$, outras bandas importantes são as referentes às absorções de estiramento de C=O e C-O-C de éster, P=O, P-O-C, P-O em $1736\text{-}1727$, $1211\text{-}1120$, $1272\text{-}1236$, $1025\text{-}1027$ e em 973 cm^{-1} , respectivamente, como mostra a **Figura 13**.

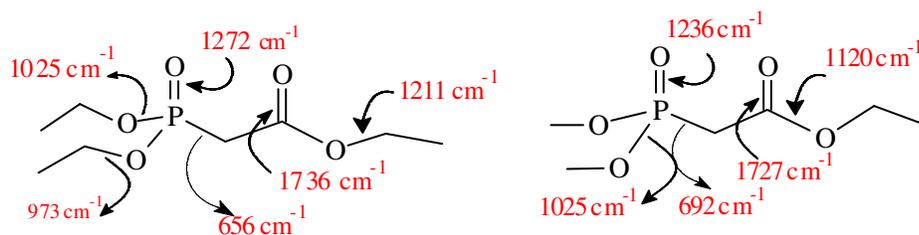


Figura 13: Absorções do fosfonoacetato de trietila (1) e de dimetil etila (1a) no IV.

4.2.1.2. Análise por espectrometria de RMN-¹H

No espectro de RMN-¹H dos fosfonoacetatos de trietila (1) e do fosfonoacetato de dimetil etila (1a) é observado um duplete característico cuja constante de acoplamento é em torno de $19,0\text{-}21,0\text{ Hz}$, referente aos hidrogênios metilênicos com o fósforo, com deslocamento químico em torno de $3,0\text{ ppm}$.

No fosfonoacetato de trietila, os hidrogênios da cadeia etílica, da porção éster carboxílica apresentam deslocamento químico na mesma região dos hidrogênios da cadeia etílica da porção fosfonato, com deslocamento químico de aproximadamente $4,0\text{ ppm}$ para o sinal com multiplicidade duplo quarteto.

Na **Figura 14** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos e as multiplicidades dos hidrogênios dos fosfonoacetatos de trietila e de dimetil etila.

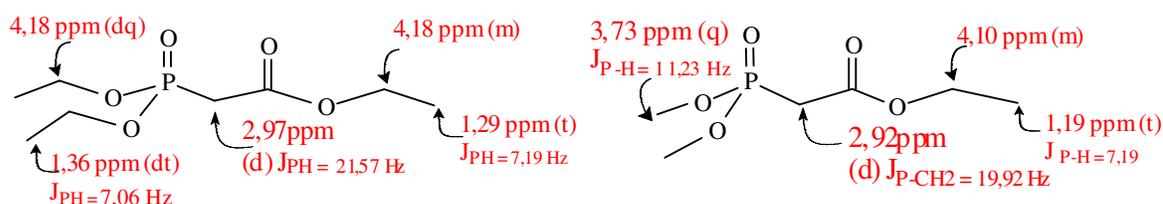


Figura 14: Dados de RMN-¹H do fosfonoacetato de trietila (1) e do fosfonoacetato de dimetil etila (1a).

4.2.1.3. Análise por espectrometria de RMN-¹³C.

No espectro de RMN-¹³C do fosfonoacetato de trietila (1) é possível observar o acoplamento do fósforo com o carbono metilênico em torno de 33 ppm, com uma constante de acoplamento de aproximadamente 133 Hz que é característico deste composto. Outro sinal importante é o duplete da carbonila do éster centrado em 164,86 ppm.

A **Figura 15** apresenta os valores dos deslocamentos químicos e as multiplicidades dos carbonos do composto sintetizado.

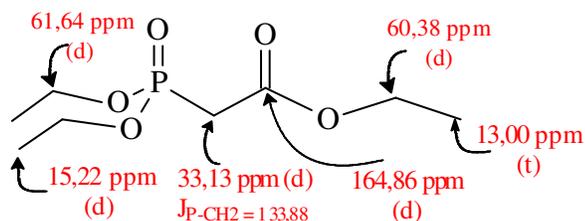
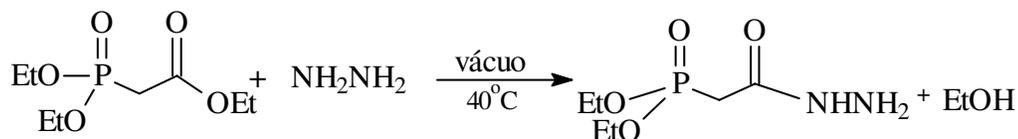


Figura 15: Dados de RMN-¹³C do fosfonoacetato de trietila (1).

4.3. Síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

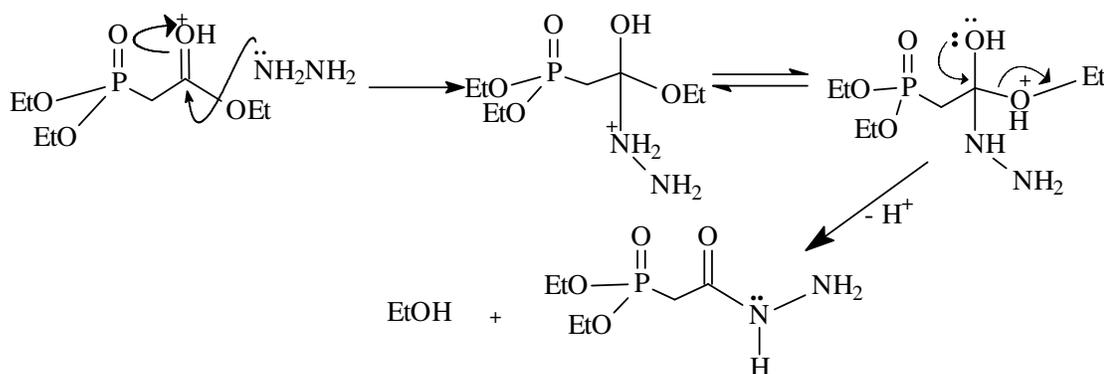
A síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2) se passa sob vácuo em temperatura de cerca de 40°C onde reagem quantidades equimolares de fosfonoacetato de trietila e hidrazina monoidratada (99%), havendo a liberação de etanol, que vai sendo eliminado durante a reação, deslocando assim o equilíbrio na direção dos produtos, segundo princípio de Le'Chatelier. A reação se processa durante aproximadamente 3 horas.

A síntese foi realizada de acordo com o **Esquema 23**.



Esquema 23: Síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

O **Esquema 24** mostra simplificada as etapas envolvidas na síntese do dietoxifosfonilidrazida acético.



Esquema 24: Mecanismo de síntese da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

4.3.1. Determinação estrutural da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

4.3.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho.

No espectro de infravermelho deste composto as principais absorções são referentes à banda de estiramento de C=O da carbonila de amida em aproximadamente 1680 cm^{-1} que evidencia a formação da ligação C-N e bandas de estiramento axial de ligação N-H em 3325 e 3439 cm^{-1} confirmando a formação da fosforilacilidrazina.

A **Figura 16** mostra as principais bandas de absorção referentes a esta substância.

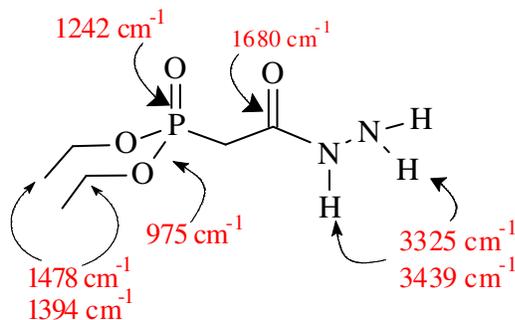


Figura 16: Dados de infravermelho da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

4.3.1.2. Análise por espectrometria de RMN- ^1H

Podemos observar no espectro de RMN- ^1H da dietoxifosfonilidrazida acético (2) um duplete de triplete referentes aos hidrogênios metílicos, em 1,27 ppm um duplete de quarteto referentes aos hidrogênios metilênicos ligados a oxigênio e outro sinal importante que confirma a estrutura do produto é o duplete em 2,85 ppm com constante de acoplamento dos hidrogênios com o fósforo de 21,18 Hz. Também é característico deste composto um simpleto largo em 5,66 ppm referente aos hidrogênios hidrazínicos. Podemos observar o acoplamento hidrogênio-fósforo a uma distância de até quatro ligações.

Na **Figura 17** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos e as multiplicidades do composto sintetizado.

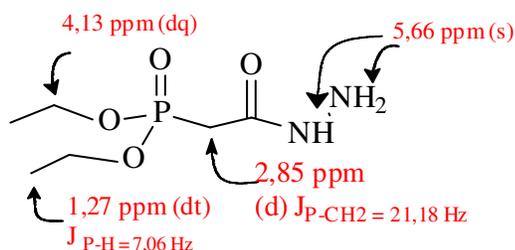


Figura 17: Dados de RMN-¹H da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

4.3.1.3. Análise por espectrometria de RMN-¹³C

A **Figura 18** apresenta os valores dos deslocamentos químicos e as multiplicidades dos carbonos do composto sintetizado, podendo ser observado o deslocamento do carbono metilênico localizado entre a fosforila e a carbonila em 34,25 ppm com constante de acoplamento de 133 Hz que é característico desse composto.

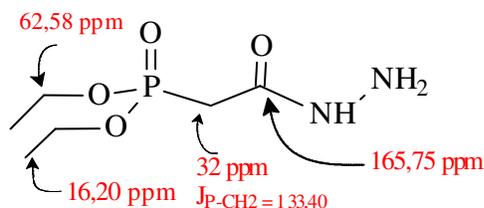


Figura 18: Dados de RMN-¹³C da dietoxifosfonilidrazida acético (2).

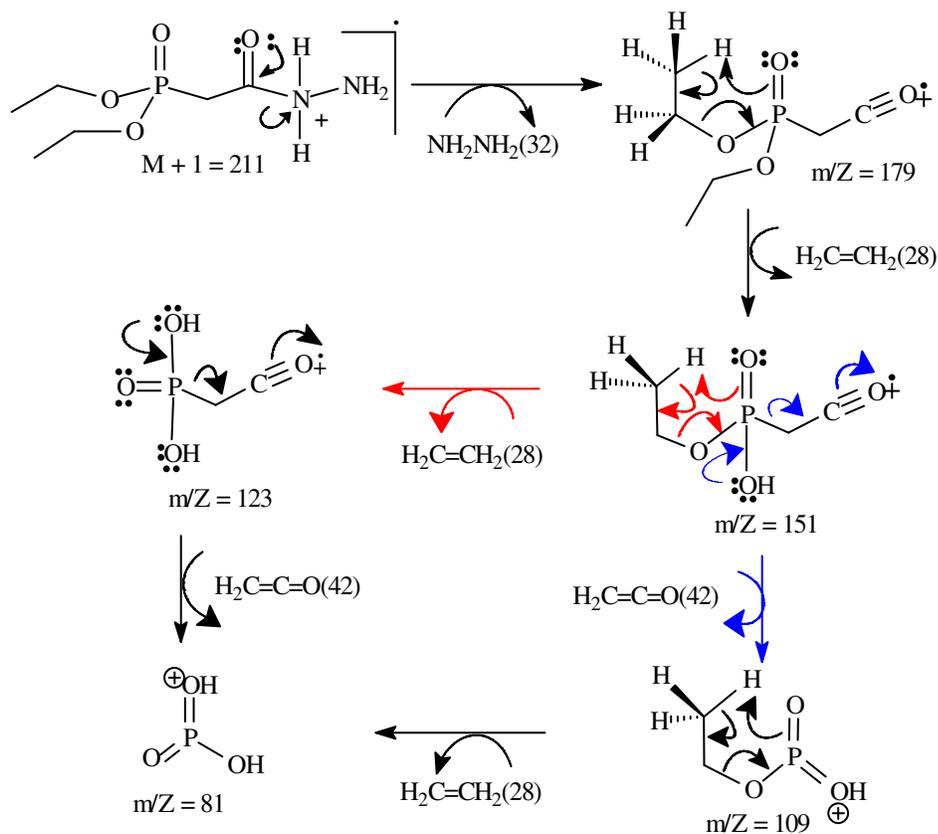
4.3.1.4. Análise por espectrometria de massas.

No espectro de massas da dietoxifosfonilidrazida acético (2) o pico base apresenta uma relação m/Z igual a 211 referente ao $M + 1$. O aparecimento no espectro de massas do pico do $M + 1$ (ou $M + H$) em detrimento do M (íon molecular) ocorre usualmente com moléculas que têm heteroátomos em sua estrutura devido à protonação. Estes íons $M + 1$ obtidos por ionização química têm freqüentemente alta intensidade (SILVERSTEIN *et al.*, 1994; WATSON, 1997).

Em sua maioria as fragmentações que dão origem aos picos deste composto são referentes à perda de C_2H_4 , resultante da quebra homolítica do tipo McLafferty.

O fragmento m/Z 179 foi obtido a partir do íon molecular pela perda de hidrazina.

O **Esquema 25** apresenta a proposta de fragmentação para a dietoxifosfonilidrazida acético.



Esquema 25: Proposta de fragmentação para a dietoxifosfonilidrazida acético (2)

4.4. Síntese das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (2a-f).

A partir do intermediário chave (dietoxifosfonilidrazida acético (2)) os derivados fosforilacilidrazônicos foram obtidos explorando a clássica condensação catalisada por ácido com os respectivos aldeídos benzóicos *orto*, *meta* e *para*-substituídos (2a-2e), em temperatura ambiente (Esquema 26), exceto no composto 2f no qual a fosfonilidrazina foi condensada com a β -lapachona (substância derivada do lapachol que é extraído do Ipê). O esquema mecanístico simplificado desta síntese, bem como sua discussão está ilustrado no Esquema 33 (pág. 54). (FREITAS, A. C.C., 1991).

Na Tabela 4 estão os rendimentos, as massas moleculares, os pontos de fusão e aspectos físicos da mistura diastereisomérica das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (2a-2e) sintetizadas e do composto 2f.

Tabela 4: Dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas sintetizadas.

Nº	X	MM	P.f.(°C)	Rend. %	Aspecto
2a	H	298	100-103	75	Sólido branco
2b	<i>p</i> -NO ₂	343	140-145	40	Sólido amarelo
2c	<i>o</i> -NO ₂	343	70-75	38	Sólido amarelo
2d	<i>m</i> -NO ₂	343	120-125	48	Sólido amarelo
2e	<i>p</i> -CO ₂ H	342	200-205	60	Sólido branco

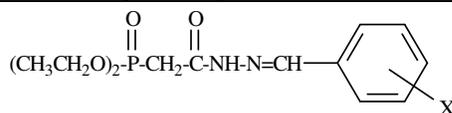
2f
Sólido laranja (68%)
MM = 434
P.f. = 103-108°C

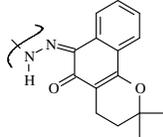
4.4.1. Determinação estrutural das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (2a-f).

4.4.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho

As dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (**2a-f**) têm bandas características nas seguintes faixas 3422 – 3111 cm⁻¹, 1686 - 1601 cm⁻¹, 1686 cm⁻¹, 1280 – 1272 cm⁻¹, 924 – 1027 cm⁻¹, correspondentes às vibrações axiais das ligações N-H, N=O, C=O, P=O, P-O, respectivamente. Também se observa, nos espectros, as bandas em torno de 860 – 736 cm⁻¹ correspondente às vibrações das ligações C-H do anel aromático.

A **Tabela 5** mostra as principais bandas de absorção referentes a estas substâncias.

Tabela 5: Dados de infravermelho das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (2a-f)Absorções expressas em cm^{-1} 

Nº	X	N-H	N=C	C=O	P-O	P=O	P-C
2a	H	3430 3197	1648	1670	1022	1255	644
2b	<i>p</i> -NO ₂ 850 ($\delta\text{C-N ArNO}_2$)	3207 3056	1556	1693	1033	1224	694
2c	<i>o</i> -NO ₂ 845 ($\delta\text{C-N ArNO}_2$)	3418 3207	1557	1693	1032	1225	693
2d	<i>m</i> -NO ₂ 832 ($\delta\text{C-N ArNO}_2$)	3422 3193	1642	1686	1024	1260	676
2e	<i>p</i> -CO ₂ H 3425 (OH) 910 (OH)	3425 3206	1601	1686	1027	1272	643
2f		3440 3089	1600	1691	1033	1253	663

4.4.1.2. Análise por espectrometria de RMN-¹H

A análise dos espectros de RMN-¹H das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas permitiu evidenciar a presença dos dois diastereoisômeros (*E/Z*), (exceto a **2f**) devido a presença de dois dupletos por volta de 3,1 e 3,5 ppm ambos com cerca de 22 Hz referentes ao acoplamento dos hidrogênios metilênicos com o fósforo. São característicos destes compostos dois simpletos referentes aos hidrogênios imídicos na região de aromáticos (7,90-8,40 ppm) e dois simpletos referentes aos hidrogênios amídicos 10,5-11,30 ppm, o que evidencia os diastereoisômeros.

A relação entre os diastereoisômeros (*E/Z*) é de 1/0,83 para o composto **2b**, 1/0,87 para o **2a** e **2d**, 1/0,56 para o **2c** e 1/0,90 para o **2e**. Essas proporções foram calculadas sobre a integração dos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos localizados entre a carbonila e a fosforila. Ainda não podemos afirmar qual a conformação dos compostos em maior proporção na mistura.

Várias tentativas de separação desses diastereoisômeros foram efetuadas sem sucesso, como por exemplo, recristalizações, colunas cromatográficas e cromatografias de camada fina preparativa, com diferentes solventes e misturas de solventes em diferentes proporções.

Os sinais dos hidrogênios dos grupos NH e OH da dietoxifosfonil-*N*-acil-*p*-carboxifenilidrazona não aparecem no espectro feito usando o metanol-D como solvente, mas em DMSO o simpleto referente ao NH (amídico) aparece em 11,68 ppm e o H da hidroxila continuou sem aparecer.

Na **Tabela 6** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas sintetizadas.

Tabela 6: Dados de RMN-¹H das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas

RMN- ¹ H σ_{ppm} (multiplicidade)							
N ^o	X	H ₁	H ₂	H ₃ / J (Hz)	H ₄	H ₅	H ₆₋₁₀
2a	H	1,28 (t), 7,06	4,17 (m)	3,05 (d), 21,19	10,50 (s)	7,92 (s)	7,35 (m) H _{6/10}
		1,34 (t), 7,31		3,52 (d), 22,07	10,75 (s)	8,08 (s)	7,64 (m) H ₇₋₉
2b	<i>p</i> -NO ₂	1,31 (t), 7,06	4,19 (m)	3,11 (d), 21,06	11,09 (s)	8,12 (s)	7,77 (m) H ₇₋₉
		1,37 (t), 6,93		3,53 (d), 21,94	11,27 (s)	8,16 (s)	8,15 (m) H ₆₋₁₀
2c	<i>o</i> -NO ₂ [*]	1,27 (t), 7,30	4,14 (m)	3,05 (d), 21,23	10,74 (s)	8,56 (s)	7,77 à 8,58 (m) H ₆₋₉
		1,31 (t), 6,97		3,49 (d), 22,22	11,00 (s)	8,57 (s)	
2d	<i>m</i> -NO ₂	1,34 (t), 7,06	4,21 (m)	3,12 (d), 21,43	11,08 (s)	8,35 (s)	7,43 à 8,17 (m)
		1,38 (t), 7,31		3,56 (d), 22,07	11,28 (s)	8,41 (s)	
2e	<i>p</i> -CO ₂ H ^{**}	1,31 (t), 7,06	4,19 (m)	3,08 (d), 21,69	---	7,86 (s)	7,80 (m) H _{6/10}
		1,36 (t), 6,94		3,57 (d), 22,19		8,13 (s)	8,06 (m) H _{7/9}
2f							

Solvente: Clorofórmio-D, exceto; *acetona-D; **metanol-D.

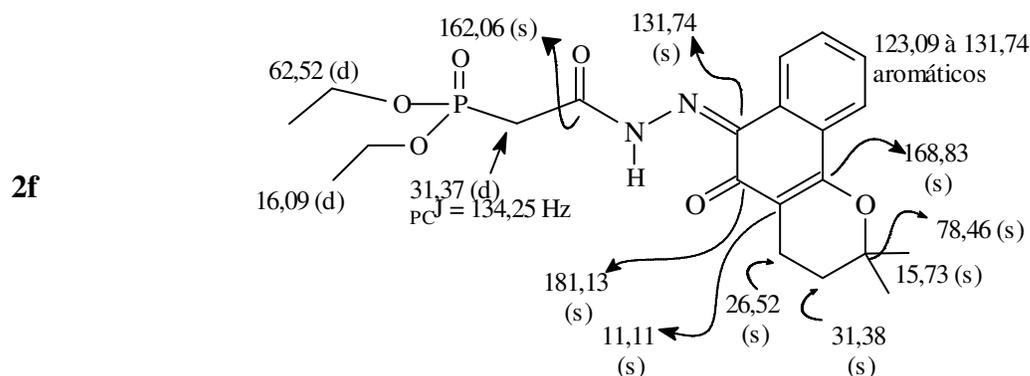
4.4.1.3. Análise por espectrometria de RMN-¹³C

Um sinal que caracteriza esses compostos é duplete em 31-34,5 ppm com contante de acoplamento de 131-135 Hz, referente ao carbono metilênico que está entre a fosforila e a carbonila.

A **Tabela 7** apresenta os valores dos deslocamentos químicos e as multiplicidades dos carbonos dos compostos sintetizados.

Tabela 7: Dados de RMN-¹³C das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas
RMN-¹³C σ_{ppm} (multiplicidade),

Nº	X	C ₁ (d)	C ₂ (d)	C ₃ (d) / _{PCJ} (Hz)	C ₄ (s)	C ₅ (s)	aromáticos
2a	H	16,32	62,65	32,05 / 134,62	168,11	145,15	127,25 à 130,29 C ₇₋₁₁
			63,29		34,38 / 130,95	160,68	148,71
2b	<i>p</i> -NO ₂	16,29	62,79	32,34 / 134,09	160,96	142,49	139,66 C ₆ ; 123,65 C _{7/11} ;
			63,60		168,18	145,86	128,72 C _{8/10} ; 148,40 C ₉
2d	<i>m</i> -NO ₂	16,41	62,92	32,29 / 133,88	168,18	148,58	121,61 à 133,75 C _{7,8,10,11} ;
			63,53		34,50 / 130,95	161,16	148,38
2e	<i>p</i> -CO ₂ H*	16,24	61,76	31,40 / 131,24	160,90	138,18	145,24 e 145,85 C ₆ ;
			62,00				33,86 / 131,25
		166,99 (s)					126,96 C _{8/10} ;
							141,94 e 142,52 C ₉



Solvente: clorofórmio, exceto * DMSO.

4.4.1.4. Análise por espectrometria de RMN-³¹P.

Nos espectros de ³¹P são observados dois sinais de deslocamentos de fósforo na região de 16,14 à 24,20 ppm o que confirma a coexistência dos diastereoisômeros (*E/Z*) nos compostos **2a** a **2e** e um único diastereoisômero **2f**.

A **tabela 8** apresenta os deslocamentos químicos referentes aos sinais de fósforo das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas sintetizadas. Como se pode notar, somente o espectro do composto **2a**, mostra o acoplamento do átomo de fósforo com os hidrogênios metilênicos adjacentes, e com os hidrogênios da cadeia do etóxido, nos demais espectros os fósforos estão desacoplados.

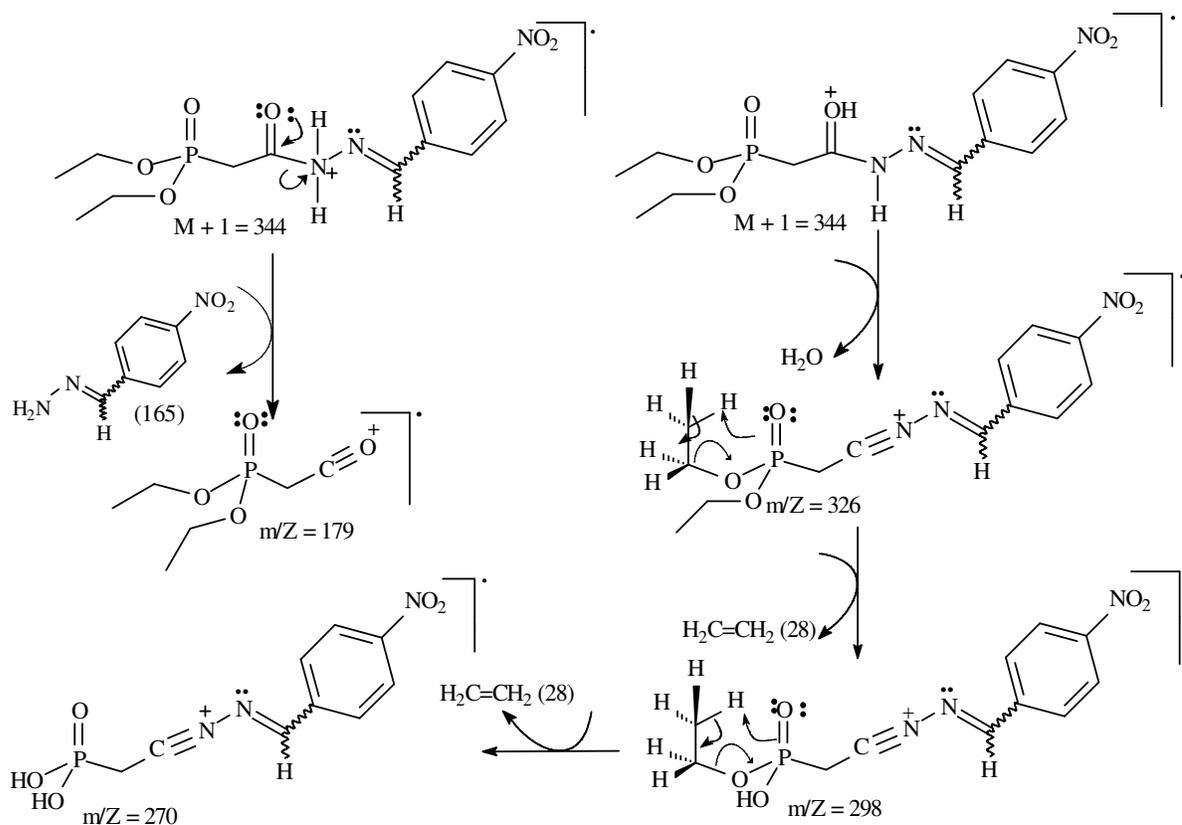
Tabela 8: Dados de RMN-³¹P das dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas.

RMN- ³¹ P	
Composto	P=O (δ ppm)
2a	21,29 e 22,35 (t/t)
2b	23,80 e 24,05 (s)
2c	23,90 e 24,13 (s)
2d	23,90 e 24,14 (s)
2e	23,93 e 24,20 (s)
2f	16,14 (s)

4.4.1.5. Análise por espectrometria de massas.

No espectro de massas da dietoxifosfonil-*N*-acilaril-*p*-nitrofenilidrazona há um sinal relativamente intenso correspondente a relação massa/carga (*m/Z*) 179 obtido da quebra da ligação C-N, com formação do íon acílio tal como a quebra mostrada no esquema **Esquema 25**, outros dois fragmentos (*m/Z* 298 e *m/Z* 270) foram obtidos através da quebra homolítica do tipo McLafferty, outros fragmentos deste espectro comuns aos fragmentos dos espectros de massa dos outros derivados do ácido dietoxifosfonilidrazida acético podem ser observados no esquema de fragmentação do ácido dietoxifosfonilidrazida acético, (pág. 39).

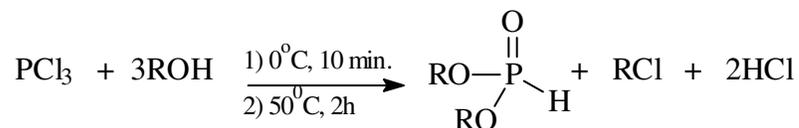
O **Esquema 26** apresenta a proposta de fragmentação para dietoxifosfonil-*N*-acil-*p*-nitrofenilidrazona.



Esquema 26: Proposta de fragmentação para a dietoxifosfonil-*N*-acil-*p*-nitrofenilidrazona

4.5. Síntese dos fosfonatos de dialquila

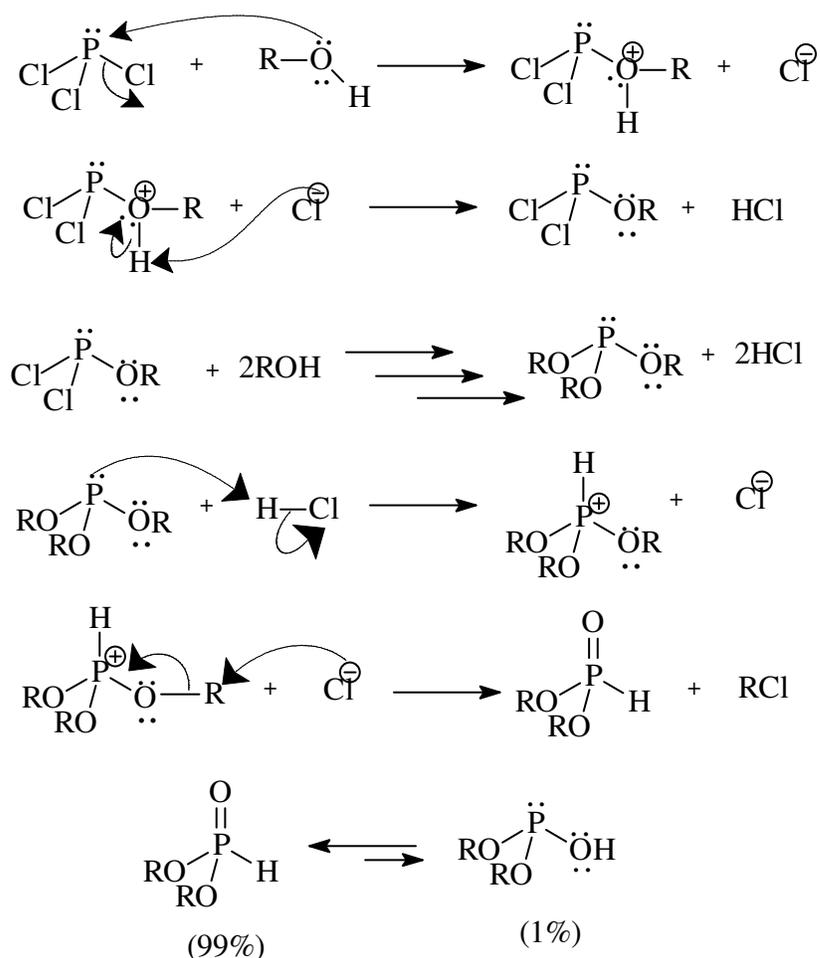
Um dos principais reagentes para a síntese das dialquifosforilidrazonas é o fosfito de dialquila e sua síntese foi realizada de acordo com o **Esquema 27**.



R = butil ou isobutil

Esquema 27: Síntese dos fosfonatos de dialquila.

Esta síntese tem como matéria prima principal o tricloreto de fósforo (PCl_3), o qual reage com três mols do álcool correspondente, para formar o fosfonato de trialquila liberando dois mols de ácido clorídrico e um mol de cloreto de alquila, eliminado através de pressão reduzida ou evaporador rotatório. Devido ao fato de o meio reacional encontrar-se ácido, ocorre a protonação do fosfito de trialquila, através dos pares de elétrons do fósforo, levando a formação de um cátion trivalente que posteriormente é atacado pelo ânion cloreto no carbono do grupo alquila, formando 1 mol do fosfito de dialquila e 1 mol do cloreto de alquila correspondente. A síntese dos fosfonatos de dialquila envolve reações do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (TODD-ATHERTON *et al.*, 1945; 1948), conforme o **Esquema 28**.



Esquema 28: Mecanismo para obtenção dos fosfonatos de dialquila

Os fosfitos de dialquila apresentam-se sob duas formas de equilíbrio, porém a forma na qual o átomo de fósforo está no estado tetracoordenado é a preferencial (COOK *et al.*, 1949; KOSALOPOFF & MAIER, 1973).

Os fosfitos de dialquila foram utilizados sem a necessidade de destilação, pois apresentaram grau de pureza satisfatório para seu uso subsequente.

4.5.1. Determinação estrutural dos fosfonatos de dialquila

4.5.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho

Os fosfonatos de dialquila apresentam bandas de absorções características nas seguintes faixas 2423-2431 cm^{-1} , 1252-1261 cm^{-1} e 1039-1110 cm^{-1} , que são, respectivamente, vibrações de deformações axiais das ligações P-H, P=O e P-O (THOMAS, 1974). É também possível observar, no espectro, uma banda de absorção fraca em torno de 3400 cm^{-1} , que é atribuída à hidroxila, evidenciando o equilíbrio entre as duas formas de equilíbrio dos fosfonatos, mostrado no **Esquema 28**.

A **Figura 19** mostra as principais bandas de absorção referentes a estas substâncias.

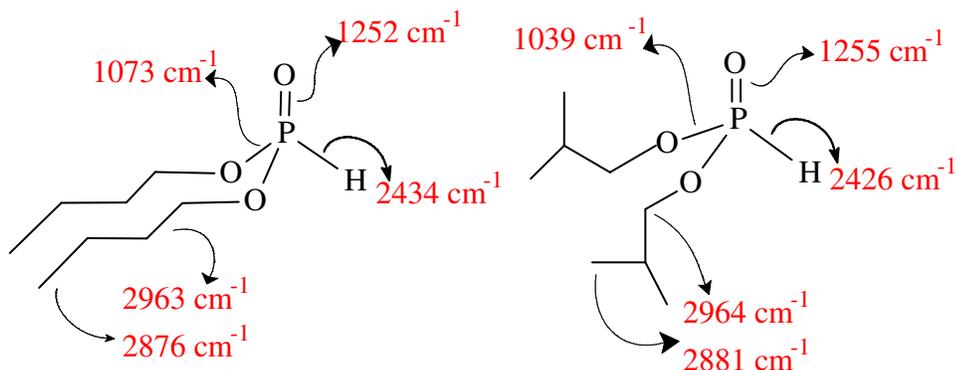


Figura 19: Principais absorções dos fosfonatos de dialquila no infravermelho.

4.5.1.2. Análise por espectrometria de RMN-¹H

Nos espectros de RMN-¹H dos fosfonatos de dialquila, observa-se sempre sinais em duas regiões características, uma em torno de 4,0 ppm, correspondente aos hidrogênios do carbono ligado aos oxigênios do grupo fosforila e a outra, um duplete referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de fósforo em, aproximadamente, 7,0 ppm com uma constante de acoplamento P-H elevada, em torno de 690 Hz. Pode-se também encontrar acoplamento de fósforo-hidrogênio a uma distância de até 4 ligações.

Na **Figura 20** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos, as multiplicidades para todos os hidrogênios presentes nos fosfitos de dialquila, assim como os valores para das constantes de acoplamento P-H.

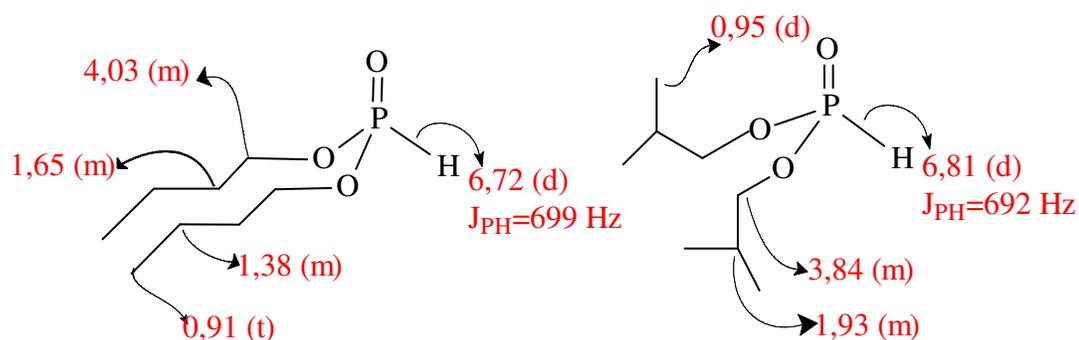
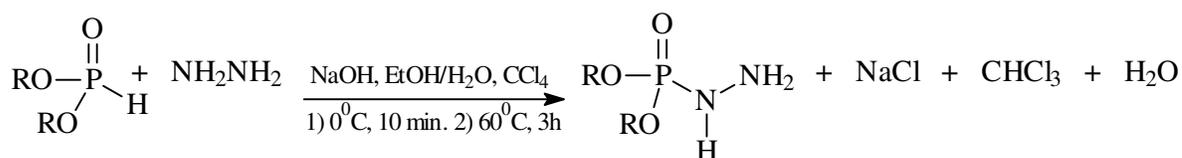


Figura 20: Dados de RMN-¹H dos fosfonatos de dialquila

4.5. Síntese das dialquilfosforilidrazinas.

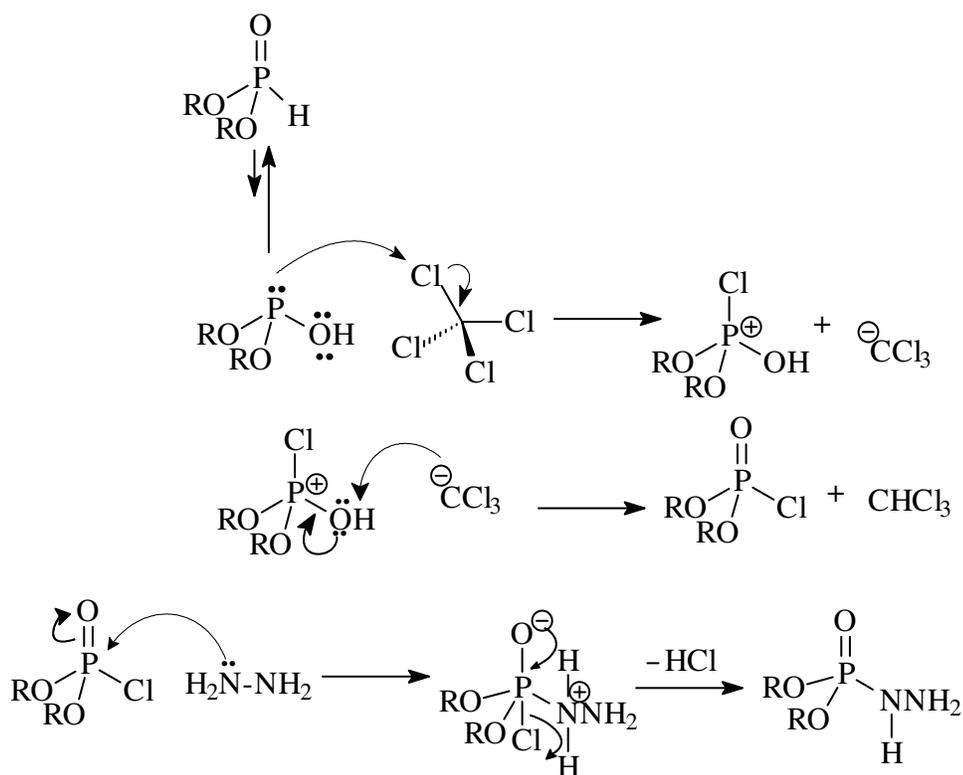
As sínteses destes compostos envolvem um sistema bifásico onde são utilizados tetracloreto de carbono, água e etanol em meio alcalino segundo a reação de Todd-Atherton modificada, conforme o **Esquema 29**. A água e o etanol funcionam como solventes, já que a hidrazina é solúvel neste solvente e o tetracloreto de carbono é o eletrófilo.



R = butil ou isobutil

Esquema 29: Síntese das dialquifosforilidrazina.

Apesar do equilíbrio, mostrado no **Esquema 28**, estar somente 1% deslocado para a forma trivalente do fosfonato de dialquila, o par de elétrons do fósforo ataca o átomo de cloro da molécula de CCl_4 levando ao correspondente cátion tetravalente de fósforo, que por sua, é atacado ou pela hidrazina ou pela base presente no meio reacional. O mecanismo simplificado provável é mostrado no **Esquema 30**.



Esquema 30: Provável mecanismo da reação de síntese das dialquifosforilidrazinas.

4.5.1. Determinação estrutural das dialquifosforilidrazinas.

4.5.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho

Uma absorção importante na confirmação da obtenção das dialquifosforilidrazinas é a referente ao estiramento P-N, em 1067 e 1166 cm^{-1} , também são características às bandas em 3351 cm^{-1} referentes as bandas de estiramento axial N-H.

A **Figura 21** mostra as principais bandas de absorção referentes a estas substâncias.

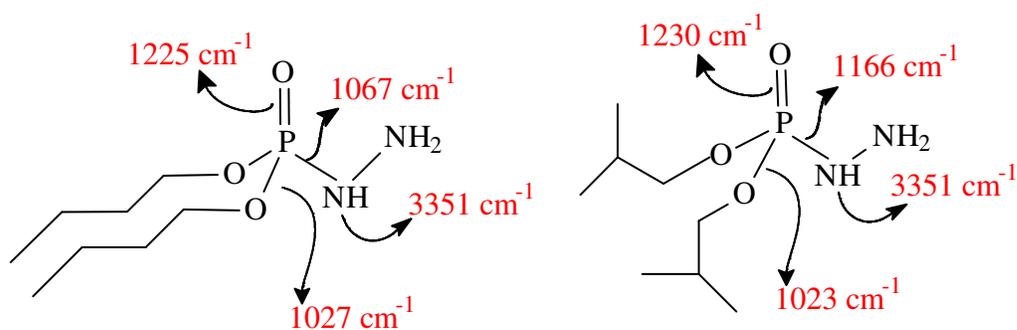


Figura 21: Principais absorções das dialquilfosforilidrazinas no IV.

4.5.1.2. Análise por espectrometria de RMN-¹H.

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da dibutilfosforilidrazina podemos observar a presença de um simpleto largo referente aos três hidrogênios hidrazínicos e no espectro da diisobutilfosforilidrazina dois simpletos largos referentes também aos hidrogênios hidrazínicos e nos dois espectros os hidrogênios metilênicos e metílicos da cadeia alcoxídica.

Compostos contendo hidrogênio ligado a nitrogênio às vezes, devido à troca dos hidrogênios com o solvente, são totalmente ou parcialmente desacoplados, logo, não se observa o acoplamento desses com hidrogênios adjacentes, assim o sinal é um simpleto. O simpleto estreito e alto indica que a velocidade da troca é rápida, o largo que a troca é moderada e o bem relaxado indica troca lenta, no caso das dialquilfosforilidrazonas temos os dois últimos casos.

Na **Figura 22** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos, as multiplicações e as constantes de acoplamento das dialquilfosforilidrazinas sintetizadas.

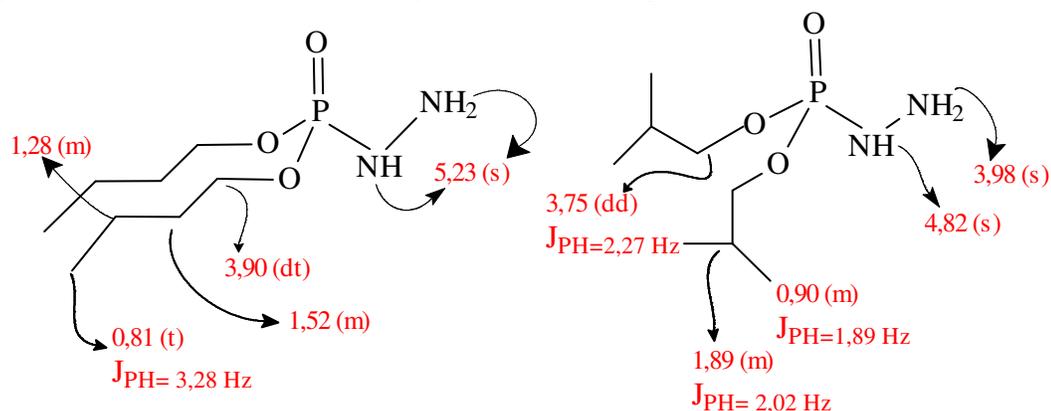


Figura 22: Dados de RMN-¹H das dialquilfosforilidrazinas.

4.5.1.3. Análise por espectrometria de RMN-¹³C.

Os espectros de RMN-¹³C das dialquilfosforilidrazinas são extremamente simples uma vez que estes compostos só possuem os carbonos da cadeia alcoxídica que são simétricas, logo o espectro da dibutilfosforilidrazinas tem 4 sinais de deslocamento químico e o da diisobutilfosforilidrazina tem 3 sinais de deslocamento químico de carbono.

Na **Figura 23** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento das dialquilfosforilidrazinas sintetizadas.

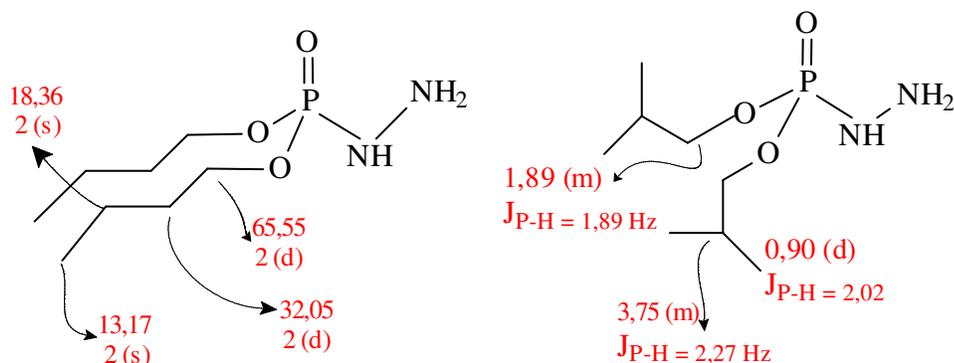
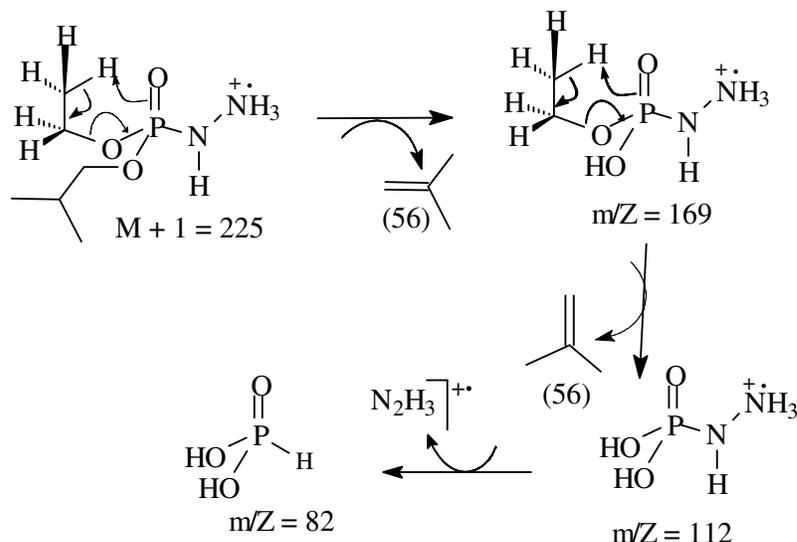


Figura 23: Dados de RMN-¹³C das dialquilfosforilidrazinas.

4.5.1.4. Análise por espectrometria de massas.

No espectro de massas da dibutilfosforilidrazina temos como pico base o $M + 1 = 225$ e o segundo pico de maior abundância é o m/Z 112 e no massas da diisobutilfosforilidrazina temos como pico base o pico m/Z 112 e o segundo de maior abundância o $M + 1$.

O **Esquema 31** apresenta a proposta de fragmentação para diisobutilfosforilidrazina



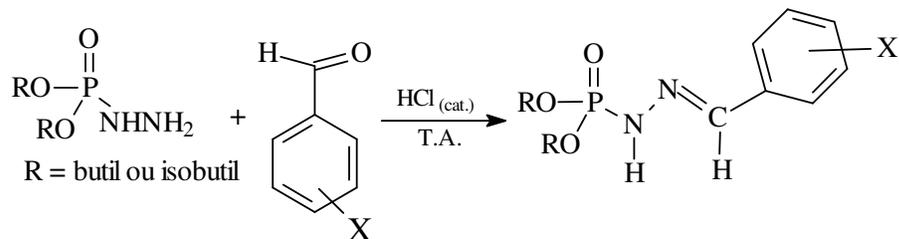
Esquema 31: Proposta de fragmentação dos principais picos da diisobutilfosforilidrazina

4.6. Síntese das dialquilfosforilidrazonas.

A partir do intermediário chave (dialquilfosforilidrazinas) os derivados fosforilidrazônicos foram obtidos explorando a clássica condensação catalisada por ácido com os respectivos aldeídos benzóicos *orto* ou *para*-substituídos, à temperatura ambiente.

Na **Tabela 9** estão os rendimentos, as massas moleculares, os pontos de fusão e aspectos físicos das dialquilfosforilidrazonas (**4a-e** e **6a-h**) sintetizadas neste trabalho.

Tabela 9: Dados dos compostos sintetizados.



R = butil e X = H (**4a**); *p*-NO₂ (**4b**); *o*-NO₂ (**4c**); *p*-CN (**4d**) e *p*-CO₂H (**4e**)
 R = isobutil e X = H (**6a**); *p*-NO₂ (**6b**); *p*-OMe (**6c**); *p*-CO₂H (**6d**); *p*-Cl (**6e**);
p-N(CH₃)₂ (**6f**); *p*-CN(**6g**); OCH₂O (**6h**).

No	massa	Rend. (%)	P.F.(°C)	Aspecto físico
4a	312	81	55-58	Sólido branco
4b	357	80	225-228	Sólido amarelo
4c	357	75	58-61	Sólido branco
4d	356	49	265-270	Sólido amarelo
4e	337	58	115-118	Sólido branco
6a	312	82	101-105	Sólido branco
6b	357	85	132-135	Sólido amarelo
6c	342	48	--	Óleo amarelo
6d	356	78	179-181	Sólido branco
6e	346	85	83-86	Sólido branco
6f	354	80	58-61	Sólido vermelho
6g	337	87	81-85	Sólido amarelo
6h	356	75	---	Sólido branco

A análise dos espectros de RMN das dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas mostram a coexistência dos dois possíveis diastereoisômeros *E* e *Z*, exceto para o composto 2f derivado da β-lapachona, enquanto que para as dialquilfosforilidrazonas apenas um dos dois diastereoisômeros é observado.

A diferença na seletividade dos produtos obtidos, nos dois sistemas sintetizados, pode ser avaliada levando-se em consideração um possível impedimento estérico que o grupo fenila pode causar em virtude da disposição conformacional antiperiplanar, que favorece a saída do grupo abandonador. Esta diferença entre os dois sistemas pode ser observada através dos esquemas mecanísticos **32** e **33**, apresentados abaixo.

No sistema para obtenção das dialquilfosforilidrazonas (**Esquema 32**) o ataque do par de elétrons do nitrogênio da fosforilidrazina se dá pelas duas faces da carbonila aldeídica, levando, a princípio, a um par de enantiômeros, que por sua vez, em cada estereoisômero, elimina água para gerar a hidrazona correspondente. Neste caso existem duas possibilidades de eliminação, como pode ser observado no **Esquema 32**, na etapa **3a** a fenila encontra-se entre um hidrogênio e o par de elétrons livre do nitrogênio ao passo que na etapa **3b**, a fenila está entre a fosforila, que é um grupo volumoso (sp³) e o par de elétrons livre, resultando em um acentuado impedimento estérico. Assim, o ataque pelo caminho **a** é preferencial e apenas o diastereoisômero *E* é formado.

Na tentativa de comprovar esta hipótese foi realizado experimento de RMN de ^1H NOESY, que não mostrou correlação espacial alguma com o hidrogênio imínico. No entanto, como é sabido, a ausência de efeito Overhauser nuclear não elimina, necessariamente, a possibilidade dos hidrogênios estarem próximos ou distantes.

Para verificar essa hipótese, foi feito um estudo de modelagem molecular de ambos os diastereoisômeros. Os cálculos foram realizados com estruturas tendo metilas como substituintes, para simplificação. Utilizou-se previamente o Halmitoniano PM3 para otimização da estrutura, seguido de cálculo *ab initio*, com o Programa PC Spartan Pro (Wavefunction Inc.). As estruturas foram completamente otimizadas no nível HF/3-21G* seguida do cálculo HF/6-31+G* no ponto de mínimo para cada estrutura. Foi observado que, nos dois diastereoisômeros, a distância entre o hidrogênio imínico e os hidrogênios dos substituintes metila é bastante semelhante (3,824 Å no diastereoisômero *Z* e 3,361 Å no diastereoisômero *E*, **Figura 24**), mostrando que, de fato, os experimentos de RMN de ^1H NOESY não poderiam comprovar a configuração da dupla.

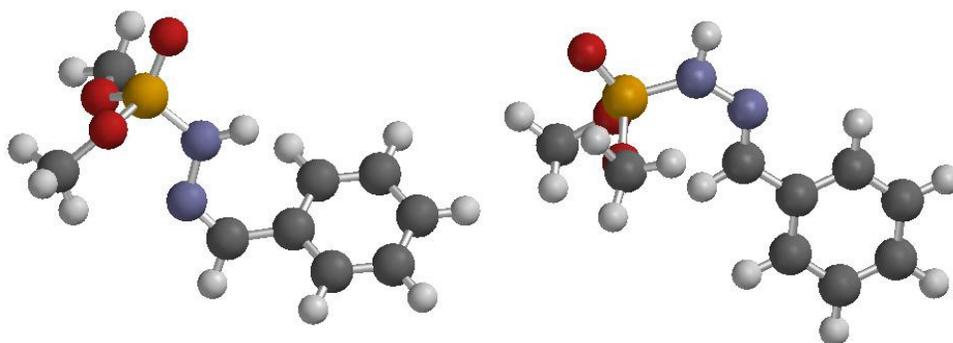


Figura 24: Configuração dos possíveis estereoisômeros

No caso dos derivados da fosfonilacilidrazina observa-se uma mistura diastereoisomérica dos dois possíveis estereoisômeros em cinco dos seis compostos sintetizados (**2a-e**).

Analisando o **Esquema 33**, na etapa **3a** a fenila está entre o hidrogênio e o par de elétrons livre do nitrogênio ao passo que em **3b** está entre o par de elétrons livre do nitrogênio e a carbonila. Neste caso, como a carbonila é plana (sp^2), esta oferece menor impedimento estérico, logo não há significativa diferença de energia nas etapas **3a** e **3b**, levando a uma possibilidade equivalente dos dois ataques **a** e **b** resultarem nos produtos *E* e *Z*.

No composto **2f** há uma ligação hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio amídico e a carbonila da β -lapachona que favorece a configuração *Z*, como podemos observar na **Figura 25** abaixo e é confirmado no espectro de RMN- ^1H , onde o sinal de deslocamento químico do hidrogênio amídico que nos demais compostos (**2a-2e**) ocorre em 10,50 à 11,50ppm para este composto ocorre em 14,76 ppm, que é característico de hidrogênio em ponte.

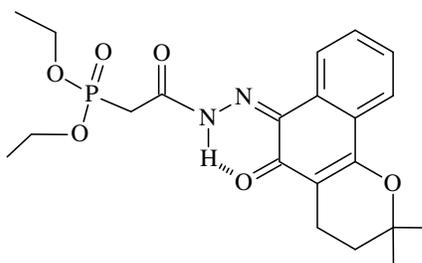
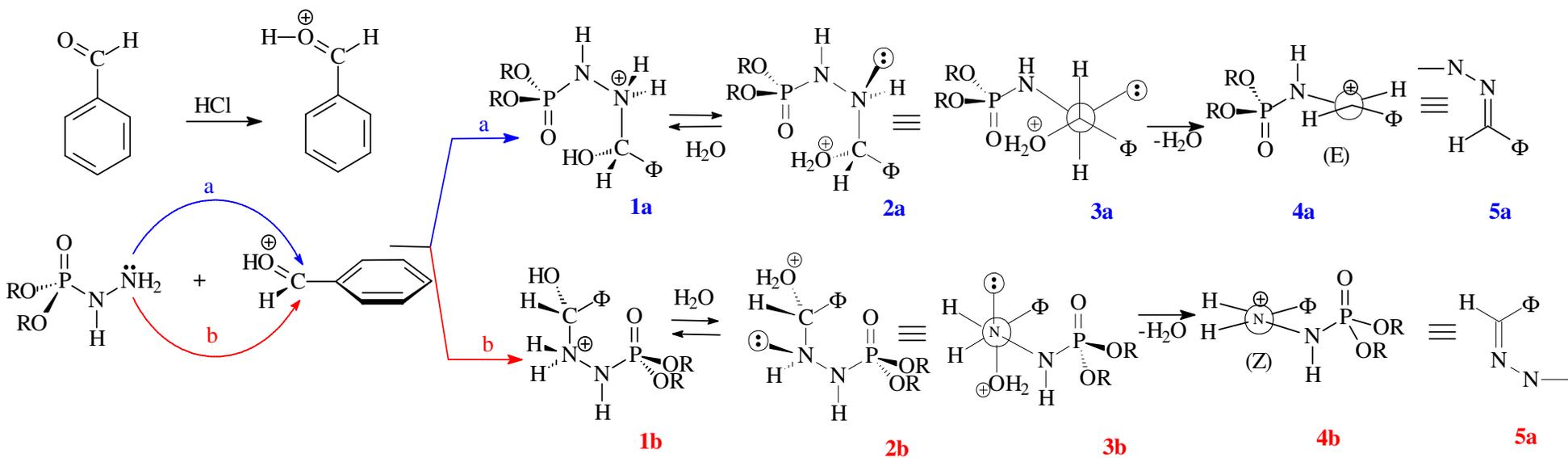
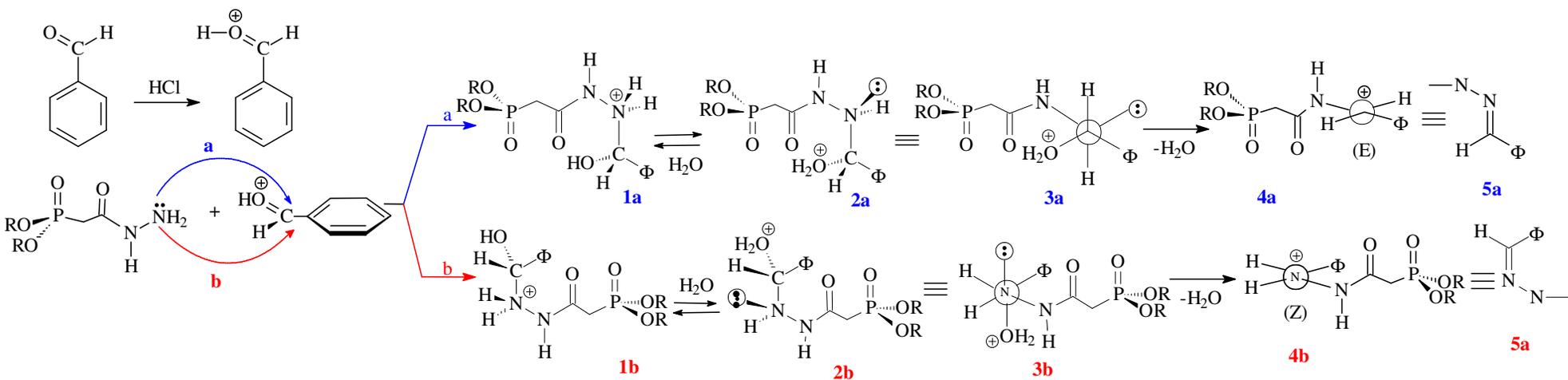


Figura 25: Provável estrutura do composto (**2f**).



Esquema 32: Esquema provável da síntese das dialquilfosforilidrazonas.



Esquema 33: Esquema provável da síntese das dietoxifosfonil-N-acilarilidrazonas.

4.6.1. Determinação estrutural das dialquilfosforilidrazonas.

4.6.1.1. Análise por espectrometria de infravermelho

As absorções referentes às funções das dialquilfosforilidrazonas sintetizadas são bem definidas e podem ser observadas nos espectros analisados, como mostrado resumidamente na Tabela 10.

Tabela 10: Principais absorções das dialquilfosforilidrazonas no IV.

Absorções expressas em cm^{-1}						
No	X	P=O	P-O-C	C=N	NH	P-N
4a	H	1240	1029	1606	3398	1064
4b	<i>p</i> -NO ₂ 1515 e 1346 ($\nu\text{NO}_{2(\text{arom.})}$)	1240	1035	1596	3434	1076
4d	<i>p</i> -CN 2227 ($\nu\text{CN}_{(\text{arom.})}$)	1241	1033	1594	3434	1066
4e	<i>p</i> -CO ₂ H 1679 ($\nu\text{C=O}$)	1245	1033	1598	3436	1064
6a	H	1236	1018	1606	3409	1060
6b	<i>p</i> -NO ₂ 1516 e 1343 ($\nu\text{NO}_{2(\text{arom.})}$)	1243	1033	1580	3446	1090
6c	<i>p</i> -OMe 2840 O-C	1247	1024	1607	3410	1172
6d	<i>p</i> -CO ₂ H 3788 e 3663 (νOH) 1691 C=O	1243	1029	1600	3432	1089
6e	<i>p</i> -Cl 692 ($\nu\text{C-Cl}_{(\text{arom.})}$)	1234	1029	1604	3376	1087
6f	<i>p</i> -CN 2227 ($\nu\text{CN}_{(\text{arom.})}$)	1243	1025	1596	3359	1091
6g	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ 1361 e 1184 ($\nu\text{C-N(CH}_3)_2_{(\text{arom.})}$)	1236	1025	1610	3394	1172
6h	OCH ₂ O 1129 C-O-C	1236	1017	1608	3394	1129

4.6.1.2. Análise por espectrometria de RMN-¹H.

Essa série de compostos sintetizados tem como característico um duplete com deslocamento químico centrado em 8,41 à 9,56 ppm referente ao hidrogênio ligado ao

nitrogênio, com constante de acoplamento com o fósforo de 27,49 à 29,75 Hz e um simpleto com deslocamento químico em 7,77 à 7,94 referente ao hidrogênio imídico.

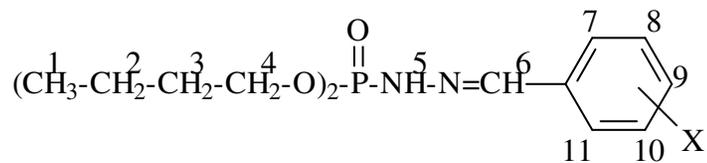
Na **tabela 11** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento das dialquilfosforilidrazinas sintetizadas.

4.6.1.3. Análise por espectrometria de RMN-¹³C.

São característicos desses compostos um duplete com deslocamento químico em aproximadamente 143 ppm relativo ao carbono imídico com constante de acoplamento de 19 à 20 Hz.

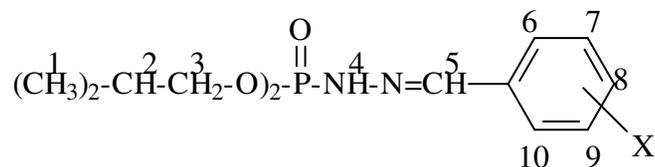
Na **Tabela 12** estão apresentados os dados referentes aos deslocamentos químicos, as multiplicidades e as constantes de acoplamento das dialquilfosforilidrazinas sintetizadas.

Tabela 11: Dados de RMN-1H das dialquilfosforilidrazonas.



No	X	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅ /J**	H ₆	Aromáticos
4a	H	0,84 (t)	1,36 (m)	1,58 (m)	3,97 (m)	9,60 (d)	7,91 (s)	7,53 (d) H _{7/11}
						28,12		7,38 (m) H ₈₋₁₀
4b	<i>p</i> -NO ₂ *	0,83 (t)	1,40 (m)	1,71 (m)	4,36 (m)	11,32 (d)	8,37 (s)	7,92 (d) H _{7/11}
						28,63		8,26 (d) H _{8/10}
4c	<i>o</i> -NO ₂	0,84 (t)	1,32 (m)	1,59 (m)	3,97 (m)	9,97 (d)	8,29 (s)	7,90 (d) H ₇ 7,99 (d) H ₁₀
						28,88		7,74 (t) H ₉ 7,59 (t) H ₈
4d	<i>p</i> -CN	0,84 (t)	1,34 (m)	1,58 (m)	3,97 (m)	9,60 (d)	7,95 (s)	7,62 (d) H _{7/11}
						28,12		7,85 (d) H _{8/10}
4e	<i>p</i> -CO ₂ H	0,83 (t)	1,34 (m)	1,58 (m)	3,98 (m)	9,81 (d)	7,96 (s)	7,65 (d) H _{7/11}
						28,63		7,94 (d) H _{8/10} 12,94 (s) CO ₂ H

Solvente : DMSO, exceto*(piridina); P-HJ em Hz.

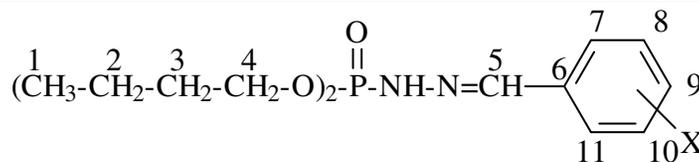


No	X	H ₁ /J	H ₂ /J	H ₃ /J	H ₄ /J	H ₅	aromáticos		
6a	H*	0,87 (d)	1,89 (m)	3,75 (m)	9,56 (d)	7,91 (s)	7,53 (d) H _{6/10}		
		6,68	6,68	4,42	28,38		7,36 (t) H ₇₋₉		
6b	<i>p</i> -NO ₂	0,94 (d)	2,00 (m)	3,88 (m)	9,35 (d)	7,92 (s)	7,72 (d) H _{6/10} P-H J = 8,88		
		6,57	6,57		29,75		8,20 (d) H _{7/9} P-H J = 8,50		
6c	<i>p</i> -OMe	0,95 (d)	2,00 (m)	3,88 (m)	8,64 (d)	7,83 (s)	7,54 (d)	6,88 (d)	3,81 (s)
		6,56			28,44		P-H J = 8,67	P-H J = 9,02	OCH ₃
6d	<i>p</i> -CO ₂ H	0,98 (d)	2,03 (m)	3,92 (m)	8,97 (d)	7,94 (s)	7,71 (d) H _{6/10} P-H J = 8,33		
		6,68			28,75		8,12 (d) H _{7/9} P-H J = 8,32		
6e	<i>p</i> -Cl	0,94 (d)	2,00 (m)	3,98 (m)	9,56 (d)	7,91 (s)	7,32 (d) H _{6/10} P-H J = 8,45		
		6,68	6,68	28,38	7,53 (d) H _{7/9} P-H J = 8,45				
6f	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ *	0,87 (d)	1,87 (m)	3,75 (m)	9,17 (d)	7,78 (s)	7,75 (d) H _{6/10} P-H J = 8,83		2,91 (s)
		6,68	6,68	27,49	6,68 (d) H _{7/9} P-H J = 8,95		3,02 (s)	N(CH ₃) ₂	
0,94 (d) 6,81	2,00 (m) 6,68	3,87 (m)	9,14 (d) 29,51	7,87 (s)	7,62 (d) H _{6/10} 7,69 (d) H _{7/9}				

6h	OCH ₂ O	0,94 (d)	2,00 (m)	3,90 (m)	8,41 (d)	7,77 (s)	6,93 (d) H ₉	7,23 (s) H ₆	6,03 (s)
		6,79	6,78		27,49		6,78 (d) H ₁₀		OCH ₂ O

Solvente: CDCl₃, exceto *(DMSO); P-HJ em Hz

Tabela 12: Dados de RMN-¹³C das dialquilfosforilidrazonas.



N°	X	C ₁	C ₂	C ₃ /J	C ₄ /J	C ₅ /J	aromáticos			
4a	H	13,43 (s)	18,26 (s)	31,80 (d) 6,23	65,95 (d) 5,87	143,50 (d) 19,44	129,15 (s) C ₆	128,76 (s) 126,52 (s)	134,78 (s)	
4b	p-NO ₂ *	13,67 (s)	19,03 (s)	32,66 (d) 6,97	67,06 (d) 5,87	141,85 (d) 19,81	137,96 (s) C ₆	123,99 (s) 127,03 (s)	147,96 (s) C ₉	
	4c			o- NO ₂	13,37 (s)	18,20 (s)	31,75 (d) 6,60	66,07 (d) 5,87	138,97 (d) 20,54	124,51-133,44 C ₆₋₁₀ 147,58 (s) C ₁₁
		13,79 (s)		16,63 (s)	32,20 (d) 6,23	66,42 (d) 5,87	143,08 (d) 19,81	139,23 (s) C ₆ 126,49 (s) C _{8/10} 131,26 (s) C _{7/11}	130,14 (s) C ₉ 166,97 (s) CO ₂ H	

Solvente : DMSO, exceto*(piridina); P-CJ em Hz.



		N ^o	X	C ₁	C ₂ /J	C ₃ /J	C ₄	arom
6a	H*	18,96 (d)	28,96 (d) 6,97	72,50 (d) 5,87	143,73 (d) 19,44	129,48 (s) C ₅	128,91 (s) C _{6/10} 126,84 (s) C _{7/9}	134,76 (s) C ₈
6b	<i>p</i> -NO ₂	18,68 (d)	29,03 (d) 6,97	73,53 (d) 5,87	142,04 (d) 19,81	140,85 (s) C ₈	123,97 (s) C _{7/9} 126,94 (s) C _{6/10}	147,81 (s) C ₅
	<i>p</i> -OMe	18,56 (d)	28,85 (d) 7,63	73,03 (d) 6,11	144,27 (d) 19,83	129,95 (s) C ₅	113,82 (s) C _{7/9} 127,83 (s) C _{6/10}	160,30 (s) C ₈ 55,10 (s) OCH ₃
			139,14 (s) C ₈ 170,27 (s) CO ₂ H					
			<u>134,92 (s) C₈</u>					
				<u>122,59 (s) C₈ 39,84 (d)</u>				

N(CH
3)2

		29,52	73, 74	143,52	126,83	112,20
18,70 (d)		(d)	(d)	(d)	(s) C _{6/10}	(s) C ₈
		6,97	6,24	19,81	139,01	118,72
					(s) C ₅	(s) CN
					132,39	
					(s) C _{7/9}	
6h	OCH ₂ O	28,53	73,21	144,29	105,20 ,108,02	148,08
		(d)	(d)	(d)	122,40 (s)	(s) C _{7/8}
		6,10	6,10	18,31	C _{6,9,10}	148,66
						(s)

Solvente: CDCl_3 , exceto *(DMSO); $\rho\text{-HJ}$ em Hz.

4.6.1.4. Análise por espectrometria de RMN-³¹P.

Tabela 14: Dados de RMN-³¹P das dalquilfosforilidrazonas.

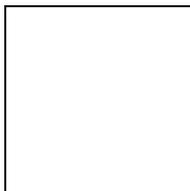
RMN- ³¹ P	
Composto	P=O (δ ppm)
4a	2,33 dq
4b	2,12 dq
<hr/>	
4c	
4e	1,85 dq
<hr/>	
6a	
<hr/>	
	1,55 dq
<hr/>	
6d	1,88 dq
<hr/>	
6e	1,97 dq
6f	2,61 dq
<hr/>	
6h	

4.6.1.5. Análise por espectrometria de massas.

Os fragmentos m/Z 302 e m/Z 246 vêm do rearranjo 1,4 dos hidrogênios da cadeia alcóxida das dialquilfosforilidrazonas, esse tipo de rearranjo é comum para todos os compostos desse sistema.

Podemos observar que o pico m/Z 98 ocorre em todos os espectros de massa dessa série de moléculas e em metade dos casos se trata do pico base quando este não é o $M + 1$.

O **Esquema 34** apresenta a proposta de fragmentação para diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona



Esquema 34: Proposta de fragmentação para alguns picos da diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona

4.7. Ensaio biológicos

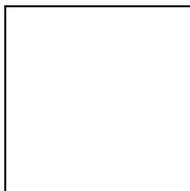
4.7.1. Ensaio com protozoários.

O nosso grupo teve a oportunidade, através de uma colaboração com a Fundação Oswaldo Cruz de Salvador (BA), de ter alguns dos compostos sintetizados neste trabalho testados em alguns protozoários a fim de se avaliar o potencial antiparasitário dos mesmos.

Os resultados que serão descritos dizem respeito a um grupo de seis compostos sendo duas diisobutilfosforilidrazonas (**6b** e **6d**) e quatro dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas (**2b**, **2c**, **2d** e **2e**), porém os demais compostos também serão testados. Os resultados são preliminares, pois os ensaios estão em andamento.

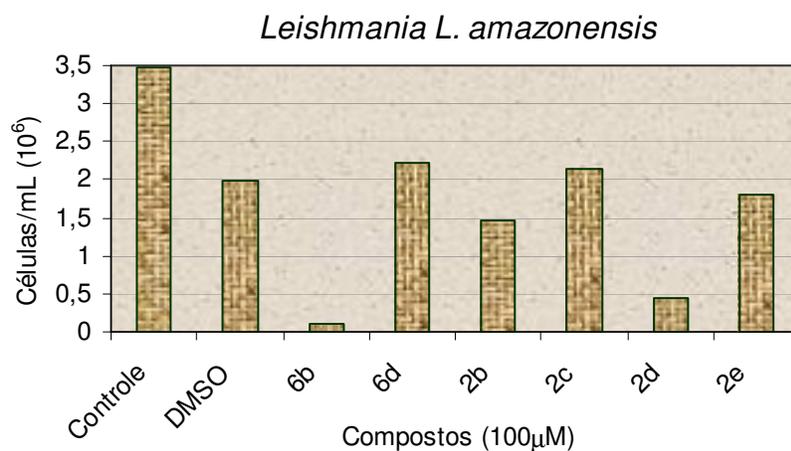
4.7.1.1. Ensaio em *Leishmania L. amazonensis*.

Os ensaios foram realizados em duas concentrações (50 μ M e 100 μ M) (**Figuras 26 e 27**), por 72 horas cada ensaio, período que as células chegam a sua fase estacionária. Podemos observar que a diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (**6b**) foi o composto que mostrou maior atividade nas duas concentrações testadas, assim, estão sendo feitos novos ensaios em diferentes concentrações, a fim de se calcular o IC_{50} para esta substância (**Figura 28**).



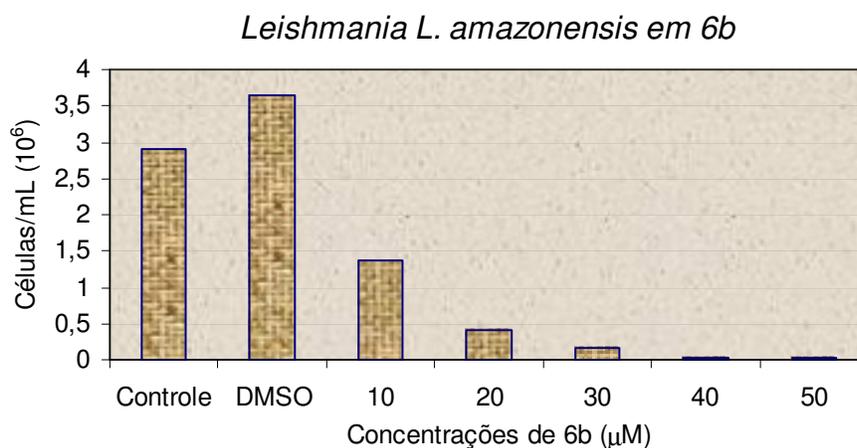
Compostos	6b	6d	2b	2c	2d	2e
% de inibição	99,4	20,3	12,4	0	9,6	15,4

Figura 26: Ensaio sobre *Leishmania L. amazonensis* e porcentagem de inibição dos compostos testados em comparação ao controle (50 μ M).



Compostos	6b	6d	2b	2c	2d	2e
% de inibição	100	0	32,9	1	79,0	17,2

Figura 27: Ensaio sobre *Leishmania L. amazonensis* e porcentagem de inibição dos compostos testados em comparação ao controle (100 μ M).



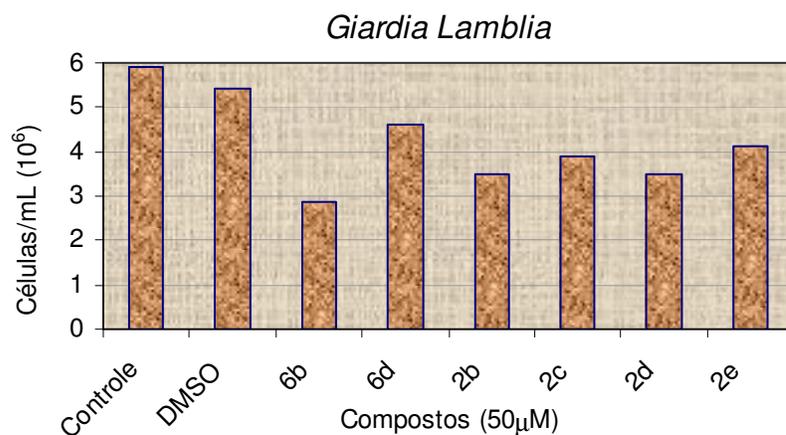
Concentração (μ M)	10	20	30	40	50
% de inibição	62,3	88,7	93,7	98,9	99,6

Figura 28: Ensaio da diisobutil-*p*-nitrofenilidrazona (6b) e porcentagem de inibição em comparação ao controle sobre *Leishmania L. amazonensis*.

Observando os resultados dos ensaios das diferentes concentrações da diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (**6b**), podemos concluir que o IC₅₀ desta substância deverá ser menor que 10 μM (**Figura 28**).

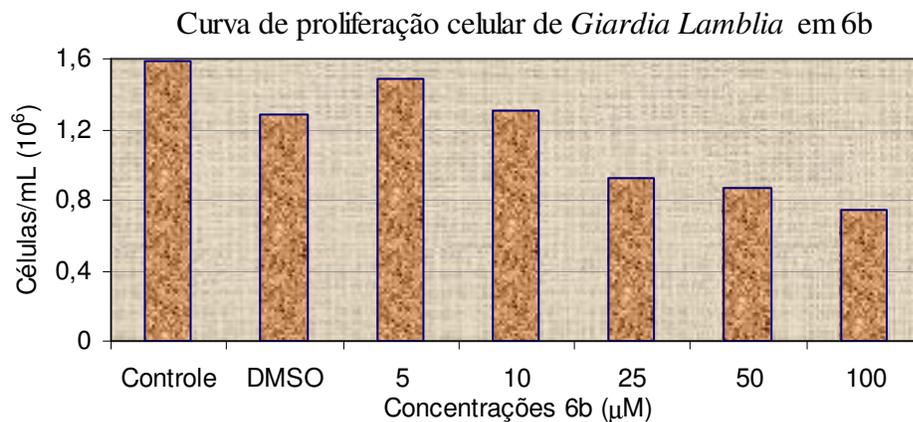
4.7.1.2. Ensaios em *Giardia lamblia*.

Os ensaios foram realizados a uma concentração de 50 μM (**Figura 29**) por 24 horas cada ensaio. Podemos observar que a diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (**6b**) foi a que mostrou maior grau de inibição proliferativa, assim estão sendo feitos novos ensaios em diferentes concentrações, a fim de se calcular o IC₅₀ desta substância (**Figura 30**). Também mostraram resultado inibitório satisfatório as dietoxifosfonil-*N*-acil-*p*-nitrofenilidrazona (**2b**) e dietoxifosfonil-*N*-acil-*m*-nitrofenilidrazona (**2d**).



Compostos	6b	6e	2b	2c	2d	2e
% de inibição	51,7	22,0	40,7	33,9	40,7	30,5

Figura 29: Ensaios sobre *Giardia lamblia* e porcentagem de inibição dos compostos testados em comparação ao controle (50μM).



Concentração (μM)	5	10	25	50	100
% de inibição	6,7	17,6	41,9	45,5	53,8

Figura 30: Ensaios da diisobutil-*p*-nitrofenilidrazona (6b) e porcentagem de inibição em comparação ao controle sobre *Giardia lamblia*.

4.7.2. Ensaios sobre larvas de *Artemia salina* Leach.

O bioensaio com larvas de *Artemia salina* Leach, tem sido empregado com sucesso na descoberta de novos agentes pesticidas, o que motivou a análise da toxidez das novas dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas e dialquilfosforilidrazonas sintetizados neste trabalho.

Foram testadas em *Artemia salina* oito dialquilfosforilidrazonas (**4a**, **4b**, **6a**, **6b**, **6d**, **6e**, **6f** e **6h**). O composto que mostrou maior atividade foi o **6d** (DL₅₀ 332,12 ppm) e o que apresentou menor atividade foi o **6a** (DL₅₀ 1337,96 ppm), os demais compostos tiveram a DL₅₀ nesse intervalo, sendo a DL₅₀ da **4a** próxima a da **6a** e os outros compostos com grupos retiradores de elétrons no anel aromático tiveram DL₅₀ próxima a da **6d**, mostrando a influência dos substituintes do anel aromático na atividade do composto.

Os valores de DL₅₀ obtidos foram pouco expressivos comparados ao do inseticida comercial “crufomato” (DL₅₀ 18,4 ppm), usado como controle. Esses resultados são interessantes. Visto que alguns compostos foram bastante ativos contra os dois protozoários sobre os quais trabalhamos podemos vislumbrar a possibilidade de obtermos toxicidade seletiva.

4.7.3. Ensaios sobre sementes de tomate.

Os ensaios foram realizados em quadruplicatas, utilizando dois controles, um apenas com água e outro contendo diclorometano, solvente utilizado para solubilizar os compostos testados, e cinco ensaios com as dialquilfosforilidrazonas sintetizadas neste trabalho (**4e**, **6b**, **6d**, **6e** e **6g**). Em cada ensaio foram utilizadas 50 sementes previamente tratadas com 2 mL de cada solução (100 mg.L⁻¹) contendo as dialquilfosforilidrazonas. A germinação foi avaliada

no 7º dia após o início dos ensaios e somente as sementes que apresentaram a radícula e as primeiras duas folhas visíveis e soltas foram aceitas como germinadas.

Na **Figura 31** estão as imagens capturadas após 7 dias na câmara de germinação.

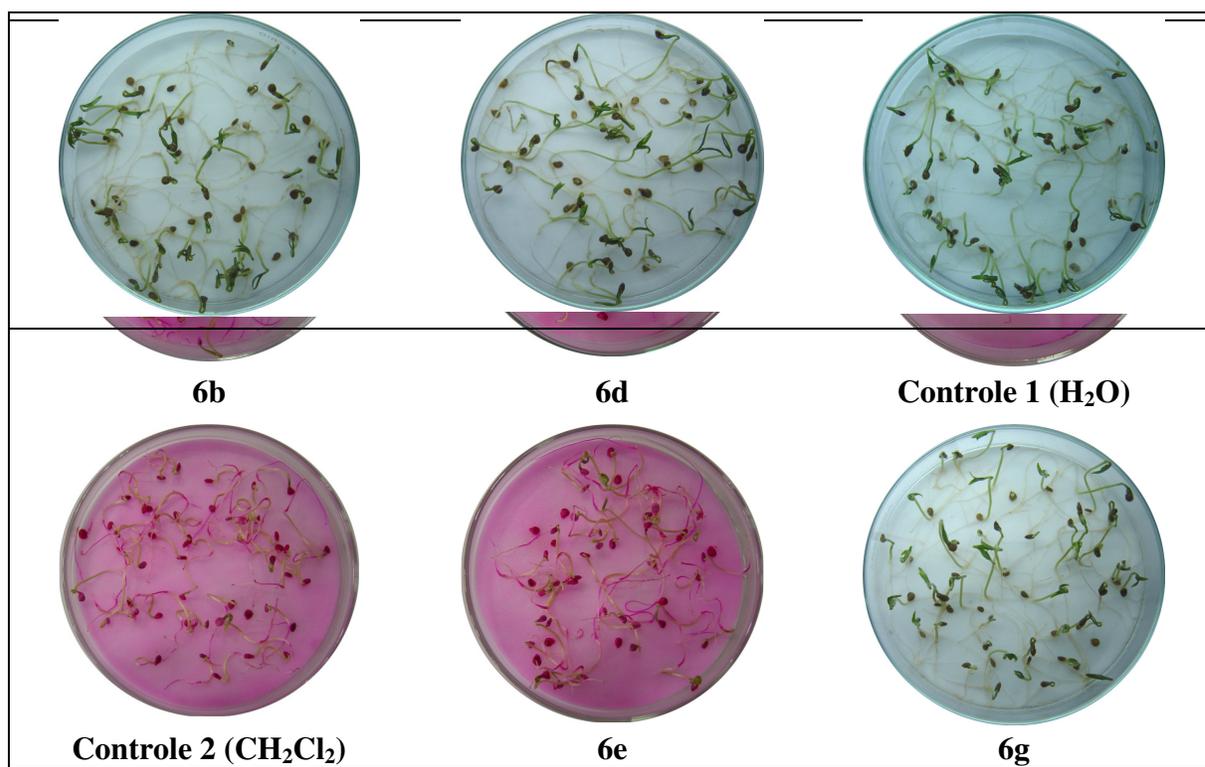
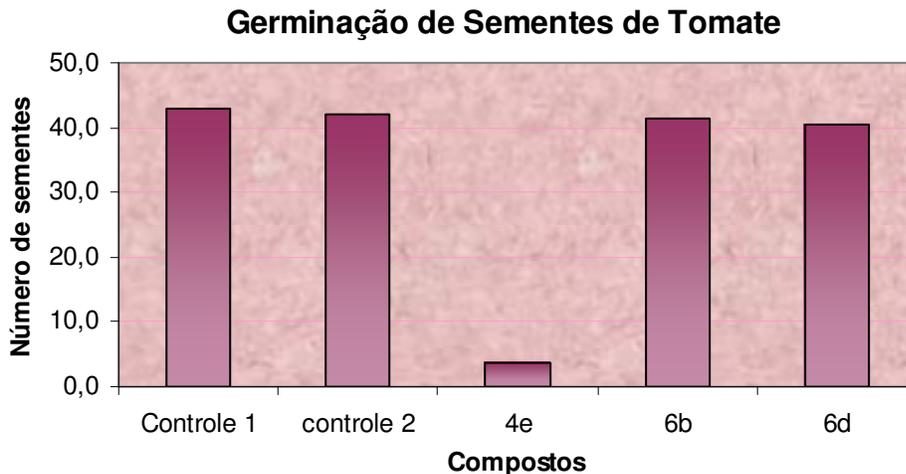


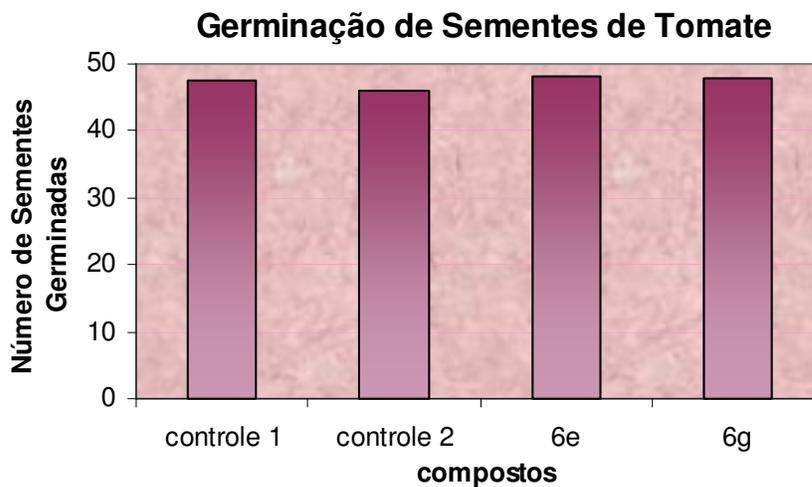
Figura 31: Imagem capturada após 7 dias na câmara de germinação.

Podemos observar que houve uma alta inibição da germinação das sementes quando se utilizou o composto **4e**. Para as demais substâncias testadas a germinação foi bem próxima à dos controles, como podemos observar na **Figura 32**.

O glifosato, um herbicida organofosforado sistêmico não seletivo (Figura pg.7), atua inibindo a síntese de aminoácidos, levando a planta à morte, mas não podemos afirmar que o composto **4e** age pelo mesmo mecanismo, porém, podemos supor que um grupo importante na estrutura é a carboxila, já que tanto o glifosato quanto o composto **4e** apresentam este grupo. Por outro lado, o composto **6b** também apresenta a carboxila, mas não mostrou nenhum tipo de inibição. Desta forma pode-se concluir, num primeiro momento, que a cadeia lateral também participa na interação com o sítio ativo. Provavelmente, em função do maior impedimento estérico, já que se trata de isobutila, que apresenta maior volume, não permitindo que o composto penetre no sítio para interagir apropriadamente. Deve-se ressaltar que esses resultados são preliminares e os testes ainda estão em andamento, sendo prematura qualquer suposição a respeito do modo de ação deste composto.



Compostos	4e	6b	6d
% de germinação	8,7	96,5	94,2



Compostos	6e	6g
% de germinação	101,1	100,5

Figura 31: Ensaio sobre sementes de tomate, número de sementes germinadas e porcentagem de germinação.

5. Conclusão

A obtenção das novas dietoxifosfonil-*N*-acilarilidrazonas é relativamente simples, porém leva à formação dos dois possíveis diastereoisômeros (*E/Z*). Apesar de várias tentativas, não se obteve sucesso na separação desses diastereoisômeros. Novas tentativas serão feitas com esse intuito, pois a mistura de diastereoisômeros do composto **2b** e **2d**, mostrou um resultado interessante no ensaio biológico sobre *Leishmania amazonensis* e *Giardia lamblia*, a fim de encontrar qual dos dois compostos apresenta atividade ou se é efeito de sinergismo.

Na série das novas dialquilfosforilidrazonas a síntese é seletiva resultando apenas em um produto com provável conformação *E*. O composto **6b** teve uma excelente atividade inibitória nos ensaios sobre *Leishmania amazonensis* e *Giardia lamblia*, e o composto **2e** teve atividade inibitória acentuada sobre sementes de tomate. Nos ensaios sobre *Artemia salina* Leach as dialquilfosforilidrazonas mostraram-se pouco tóxicas indicando a possibilidade de toxicidade seletiva.

Todos os compostos sintetizados são inéditos.

Estão ainda sendo concluídos os ensaios biológicos a fim de se calcular o IC₅₀ das substâncias mais ativas sobre esses dois protozoários e em outros protozoários tais como *Trypanosoma cruzi*, *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus*, *Entamoeba Histolytica* os ensaios estão na fase inicial.

6. Referências Bibliográficas

- ADDOR, R.W. **1994**. Agroquímical from Natural Products, GODFREY, C. R. A. ed. Marcel Dekker Inc.: New York.
- ALDRIDGE, W. N. & REINER, E. **1972**. Enzyme inhibitors as substrates. Interaction of esterases with esters of organophosphorus and carbamic acids. In Frontiers of biology (A Neuberger and E. L. Tatum, Eds), vol. 26. North-Holland, Amsterdam.
- ARBUZOV, A. E. **1906**. J. Russ. Phys. Chem. Soc. 38: 697.
- ARBUZOV, A. E. & RAZUMOV, A. **1934**. Zh. Obshch Khim. 4: 834.
- ARNOLD, H.; BOURSEAUX, F. & BROCK, N.; **1961**. Arzneim Forsch. 11:143.
- ATHERTOON, F. R. OPENSHAW, H. T. & TODD, A. R. **1945**. J. Chem. Soc. 660.
- AWADALLAH, A.M. The Islamic University Journal (Series of Natural Studies and Engineering). **2006**, 14 (1),129-133. (<http://www.iugzaza.edu.ps/ara/research/>)
- BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M., MIRANDA A. L. P., RODRIGUES C. R. Quím. Nova, **2002**, 25(1), 129.
- BATTACHARYA, L. K. & THYAGARAJAN, G., **1981**. Chem. Rev. 81:415.
- BARNAD, C. F. J.; CLEARE, M. J.; HYDES, P. C.; Chemistry in Britain **1986**, 22, 1001.
- BIAGINI, G.A.; O'NEIL, P.M.; NZILA, A.; WARD, S.A.; BRAY, P.G.; TRENDS in Parasitology, **2003**, 19 (11), 479-487.
- BOROWITZ, I. T.; ANSHEL, M.; READIO, P. D., Journal Organic Chemistry **1971**, 36, 553.
- BREMERMAN, H.J. J MATH Biol , **1983**, 16, 165-180.
- BRENER, Z., ANDRADE, Z.A., Eds., Trypanosoma cruzi e doença de Chagas, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, **1979**.
- CADOGAN, J. I. G. **1979**. Organophosphorus Reagents in Organic Síntesis. 1st Ed. Academic Press Inc. London.
- CAVALCANTE, M. F.; DE OLIVEIRA, M. C. C.; VELANDIA, J. R. & ECHEVARRIA, A. Química Nova. **2000**. 23 (1): 20-22.
- CAVALIER-SMITH T. J Mol Evol, **2001**, 53, 555-595.
- CHAMBERS, H.W.; **1992**. Organophosphorus compounds: an overview. In: Chambers, P.E., Levi, J.E. (Eds.), Organophosphorus. Chemistry, Fate and Effects. Academic Press, San Diego, CA, p. 3-18.
- CHAMBERS, J. E. & CARR, R. L. **1995**. Toxicology 105: 291-304.
- Chambers, J. E. & Chambers, H. W. **1989**. J. Biochem. Toxicol. 4: 201-203.
- COLUCCIA, M.; NATILE, G.; Coord. Chem. Rev. **2001**, 384, 216.
- COTTON, F. A. & SCHUNN, P. A.; **1963**. J. Am. Chem. Soc. 85:2394.
- COTTON, F. A. **1988**. Advanced Inorganic Chemistry. In: USA. 5th Ed. John Wiley and Sons.
- COUTINHO, C.F.B.; TANIMOTO, S.T.; GALLI, A.; GARBELLINI, G.S.; TAKAYAMA, M.; DO AMARAL, R.B.; MAZO, L.H.; AVACA, L.A.; MACHADO S.A.S.; Pesticidas: r.ecotoxicol. e meio ambiente, Curitiba, **2005**, 15, 65-72.
- ECOBICHON, D. J. **1996**. Toxic effects of pesticides. In Casarett and Doull's Toxicology. 5th ed., (C. D. Klaussen, Ed.). pp 643-698. NY.
- ETO, M. **1974**. In: Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry. 1ª ed., CRC Press.Fukuoka, Japan.
- FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS, F.M.; Química Nova. 2005, 28, 274.
- FEST, C. & SCHMIDT, K. J.; **1973**. The Chemistry of Organophosphorus Pesticides, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- FIORENTINO, M. V.; GHIOTTO, C.; Inorg. Chim. Acta **1987**, 59, 13.

- FISHER, E. B. & VAN WAZER, J. R., **1961**. Uses of organic phosphorus compounds, in Phosphorus and Its Compounds. Vol.II. Ed. Interscience, New York,**1897**.
- FONTENELE, A. F.; CARVALHO, U.; MELO, V. M. M.; BRAGA, L. M.; AGUIAR, A. & MATOS, J. B. F. **1988**. *Ciência e Cultura* 40 (11): 1109-1111.
- FONTES, A. P. S.; GUERRA, W.; MACHADO, F. C.; DE ALMEIDA, M. V.; ALVES, W. A.; FERREIRA, A. M. C.; PADUAN-FILHO, A.; *Transition Met. Chem.* **2004**, 29, 382.
- FORSYTH, C. S. & CHAMBERS, J. E. **1989**. *Biochem. Pharmacol.* 38: 1597-1603.
- FOUNIER, D. & MUTERO, A. **1994**. *Comp. Biochem. Physiol.* 108C: 19-31.
- GALLO, M.A. & LAWRYNK, N. J.; **1991**. Organic Phosphorus Pesticides. In: Hayes, W. (Ed.), *Handbook of Pesticides Toxicology*, vol. II. Academic Press, New York, p 917-1090.
- GALTIER N, TOURASSE N, *Gouny MScience* 283: 220-221, 1999
- GUERRA W., FONTES A. P. S., ALMEIDA M. V. E SILVA H.; *Química Nova*, Vol. 28, No. 5, 809-812, **2005**.
- HARVEY, R. G.; DESOMBRE, E. R., *Topics in Phosphorus Chemistry*, Interscience, **1964**, vol. 1, 57.
- HAUPT, E. T. K. & TOM DICK, H.; **1986**. *Phosphorus and Sulfur.* 27: 285.
- HIRATA, R. **1995**. *Química Nova.* 18 (4): 368-374.
- HOLLINGWORTH, R. M. **1976**. The biochemical and physiological basis of seletive toxicity. In: *Insecticides biochemistry and physiology.* (Wilkinson, C. F. Ed.). New York: Plenum, p.431-506.
- HORNER, L.; HOFFMAN, H. & WIPPEL, H. G. **1958**. *Chem. Ber. Stch. Ges.* 91: 61.
- HORNER, L.; HOFFMAN, H. & WIPPEL, H. G. **1959**. *Chem. Ber. Stch. Ges.* 92: 2499.
- HUDSON, H. R.; MAVROMATIS, C. N. & PIANKA, M. **1995**. *Phophorus, Sulfur, and Silicon.* 108: 141-153.
- JAMAL, A. G.;HANSEN, S. & JULU, P. O. O. **2002**. *Toxicology*, 23-33: 181-182.
- JONATAN, T. *Introduction of environmental studies.* 3rd ed. NY. Saunders College, **1989**. 304 p.
- KADO, M. & YOSHINAGA, E. **1969**. Fungicidal action of organophosphorus compounds, *Residue Rev.* 25: 133.
- KARCZMAR, A. **1998**. *Neurochem. Int.* 32: 401-411.
- KELSEY, R. G. & LOCKEN, L. **1982**. *Journal of Chemical Ecology.* 13: 19-33.
- KERTESZ, M. A.; COOK, A.M. & LEISINGER, T.; **1994**. *Microbiology Reviews* 15: 195-215.
- KEY, B. P. & FUTON, H. M. **2002**. *Biochemistry. Physiology.* 72: 186-192.
- KIRK-OTHMER. **1951**. *Encyclopedia of Chemical Tecnology.* J. Wiley and Sons. In. 7, 507.
- KITAEV, YU P.; BUZYKIM, B. I.; TRORPOL'SKAYA, T.V.; *Russian Chemical Reviews*, **1970**, 6, 39, 441-456.
- KONTECKA, E. G.; SILVAGNI, R.; LIPINSKI, R.; LECOUEVEY, M.; MARINCOLA, F. C.; CRISPONI, G.; NURCHI, V. M.; LEROUX, Y.; KOZLOWSKI, H.; *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 339, 111.
- KOSALOPOFF, G. M. **1950**. *Organophosphorus Compounds*, Jhon Willey, New York.
- LARINI, L. **1979**. *Toxicologia dos Inseticidas.* Ed. Sarvier: São Paulo.
- LIU, J.; OLIVIER, K. & PODE, N. C. **1999**. *Toxicology and Applied Pharmacology* 158: 186-196.
- LOTTI, M., **1992**. *Crit. Review toxicol.* 21: 465-487.
- MARICONI, F. A. **1963**. *Inseticidas e seu Emprego no Combate às Pragas*, 2^a. Ed., Agron. Ceres Ltda.: São Paulo.
- MARICONE, F. A. M. **1981**. *Inseticidas e seu Emprego no Combate às Pragas*, 5^a. Ed., Nobel: São Paulo. Vol 1.
- MARK, V. **1969**, *Mech. Mol. Migr.* 2: 319.

- Mars, T. C.; **1993**. Pharmacol. Ther. 58: 51-56.
- MARTIN, M. B.; GRIMLEY, J. S.; LEWIS, J. C.; HEATH, H. T.; BAILEY, B. N.; KENDRICK, H.; YARDLEY, V.; CALDERA, A.; LIRA, R.; URBINA, J. A.; MORENO, S. N. J.; DOCAMPO, R.; CROFT, S. L.; OLDFIELD, E.; J. Med. Chem. **2001**, 44, 909.
- MELO, J.O.F.; DONNICI, C.L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V.F.; DE SOUZA, M.C.B.V.; FERREIRA, M.L.G.; CUNHA, A.C.; Quím. Nova, **2006**, 29, 3, 569-579.
- MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E. & MCLAUGHILIN, J. L. **1982**. Journal of Medicinal Planta Research, Planta Medica. 45: 31-34.
- MICHAELIS, A. E.; KAEHENE, R., Ber. Stsh. Chem. Ges., **1898**, 31, 1048.
- MICHAELIS, A.; BECKER, T. **1897**. Ber. Stsch. Chem. Ges. 30: 1003.
- MICHAELIS, C. A. **1903**. Ann. Chem. 326: 129.
- MILESON, B. E.; CHAMBERS, J. E.; CHEN, W. L.; EHRICH, M.; ELDEFRAWI, A. L.; GAYLOR, D. W.; HARMENICK, K.; HODGSON, E.; KARCZMAR, A. G.; PADILHA, S.; PODE, C. N.; RICHARDSON, R. J.; SAUNDERS, D. R.; SHEETS, L. P.; SULTATOS, L. G. & WALLECE, K. B. **1998**. Toxicolo. Sci. 41: 8-20.
- MURDOCK, L. L. & HOPIKINS, T. L. **1968**. J. Agric. Food, Chem. 16: 954.
- NISHIZAWA, Y. **1960**. Bull. Agric. Chem. Soc. Jap. 24: 744.
- NASMITH K. Phil Trans R Soc Lond 349: 271-281, **1995**.
- O'BRIEN, R. D. **1960**. Toxic phosphorus esters. New York : Academica, 434 p.
- ORGEL LE. TIBS 23: 491-495, **1998**.
- OZOLS, R. F.; Seminars in Oncology **1989**, 16, 22.
- PADILHA, S.; WILSON, V. Z. & BUSHNELL, P. J. **1994**. Toxicology. 92: 11-25.
- PECHMANN, H. V.; WESHARG, K.; Ber. **1888**, 21, 2992.
- PECHMANN, H. V.; BALTAZER, O.; Ann. **1891**, 262, 302.
- PECHMANN, H. V.; Ber. **1888**, 21, 2756.
- PERKOW, W.; ULLERICH, K. & MEYER, F. **1952**. Naturwissenschaften 39: 353 (received 14.6.1954).
- POULIN R, MORAND S. Q Rev Biol 75: 277-293, 2000.
- QUIAN, N. & KOVACH, I. M. **1993**. FEBS Let. 336: 263-266.
- RAMIREZ, F.; MADAN, O. P.; SMITH, C. P., Tetrahedron, **1966**, 22, 567.
- RAJSKI, R. S.; WILLIAMS, R. M.; Chem. Rev. **1998**, 98, 2733.
- ROSENBERRY, T. L. **1995**. For reviews of acetylcholinesterase. Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 43: 103.
- ROSENSTOCK, L.; KEIFER, M.; DANIELL, W. E.; MCCONNEL, R.; & CLAYPOOLE, K. **1991** Lancet 338: 223-227.
- SAUDERS, B. **1957**. Some Aspects of The Chemistry and Toxic Action of Organic Compounds Containig Phosphorus and fluorine, Cambridge University Press. London.
- SAVAGEG, E. P.; KEEF, T. J.; MOUNGE, L. M.; HEATON, R. K.; LEWIS, J. A.; BURCAR, P. J. **1988**. Arch. Environ. Health. 43: 38-45.
- SCHRADER, G. **1961**. Angew. Chem. 73:331.
- SCHRADER, G. **1963**. Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsaure-Ester, Verlag Chemie, Weinheim, 281.
- SEGALL, Y. & CASIDA, J. E. **1983**. Phosphorus Sulfur. 18: 209.
- SENANAYAKE, N. W.; KARALLIEDE, L. **1987**. J. Med. 316: 761-763.
- SILVA, S.C. Brasil é o quarto maior consumidor de agrotóxico. O Estado de São Paulo, 18/07/1999., p.A16, Geral Ambiente.
- SILVER, A. **1974**. The biology of cholinesterase. Elsevier, Amsterdam, Oxford.

- SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C.; **1994**. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 5ª ed., Ed. Guanabara Koogan, RJ/RJ.
- SIQUEIRA, J. M.; BOMM, M. D.; & NÚBIA, F. G. P. **1998**. Química Nova. 21 (5): 557-559.
- SOGORB, M. A. & VILANOVA, E. **2002**. Toxicology Letters 128: 215-228.
- SOLIS, P.N.; WRIGHT, M. M.; GUPTA, M. P. & PHILIPSON, J. D. **1993**. Planta Med. 59.
- STORM, J.E.; ROZAMAN, K. & DOULL, J. **2000**. Toxicology. 150: 1-29.
- SULTATOS, L. G. **1994**. Journal of Toxicology and Environmental Health. 43: 271-289.
- SZAJNMAN, S. H.; BAILEY, B. N.; DOCAMPO, R.; RODRIGUEZ, J. B.; Bioorg Med. Chem. Lett. **2001**, 11, 789.
- TOY, A. D. F., **1976**. Phosphorus Chemistry in Everyday Living, 2nd Ed. Am. Chem. Soc. UB.
- TROUILLER, P.; OLLIARO, P.; TORREELE, E.; ORBINSKI, J.; LAING, R.; FORD N., The Lancet/ Vol 359 / June 22, **2002**/ www.thelancet.com
- URBINA, J.A.; DOCAMPO, R.; TRENDS in Parasitology; **2003**, 19,11, 495-501.
- VIEGAS, C. JR. **2003**. Química Nova. 26 (3): 390-400.
- VIEIRA, P. C. & FERNANDES, J. B. **1999**. Em Farmacognosia: da planta ao Medicamento; SIMÕES, C. M. O.; (Schenckel, E. P.; Gosman, G.; De mello , J. C. P.; Mentz, L. A. & Petrovick, P. R., eds.).1ª ed., Ed. UFSC e UFRGS, Florianópolis/Porto Alegre.
- VOGEL, A.I., **1981**. Análise Orgânica Qualitativa, Ao Livro Técnico S.A., RJ.
- X. DENG, N. S. MANI, Org. Lett., **2006**, 8, 3505-3508.
- ZHAO, Y. F.; XI, S. K.; SONG, A. T. & JI, G. J. **1984**. J. Org. Chem. 49: 4549.
- ZHAO, Y. F.; XI, S. K.; SONG, A. T. & TIAN, Y. F. **1983**. Tetrahedron Letters. 24: 1617.
- ZHAO, Y. F.; XUE, C. B.; ZENG, J. N. & JI, G. J. **1988**. Synthesis-Stuttgart. 6: 444.
- WADSWORTH, W. S & EMMONS, W. D. **1961**. J. Am. Chem. Soc. 83: **1733**.
- WATSON, J.T., **1997**. Introduction to Mass Spectrometry. 3ª ed., Ed. Lippincott-Raven Publishers – New York.
- WATKINS, B. M, TRENDS in Parasitology; Vol.19, 11, **2003**.
- WITTIG, G. & GEISSLER, G. **1953**. LiebigsAnn. Chem. 44: 580.
- www.correcotia.com/vermes/pesquisa/capitulo1

Apêndice A

Espectros de Infravermelho, RMN-¹H, ¹³C e ³¹P e massas.

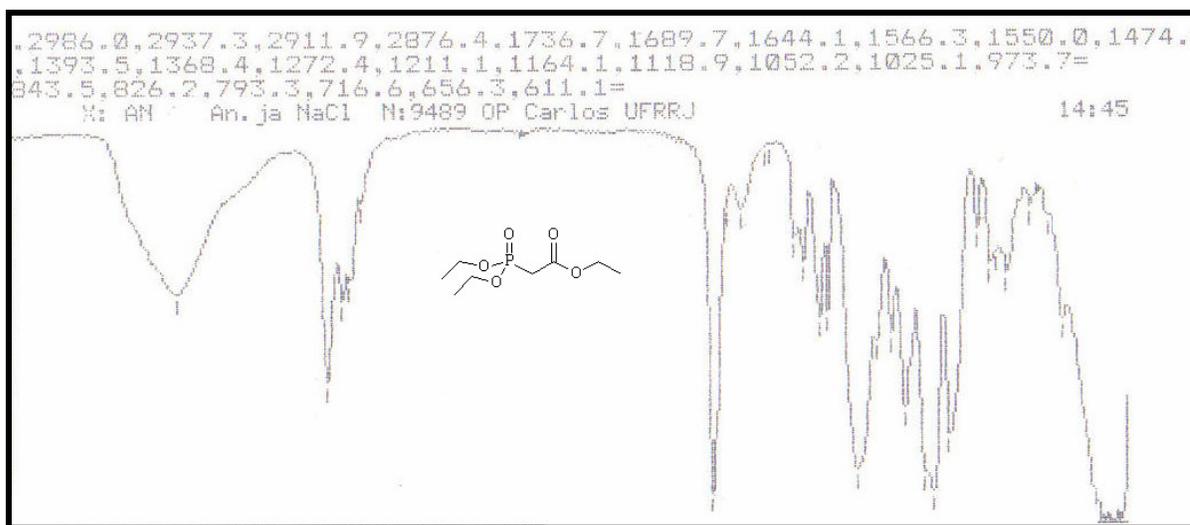


Figura 32 : Infravermelho do fosfonoacetato de trietila (1).

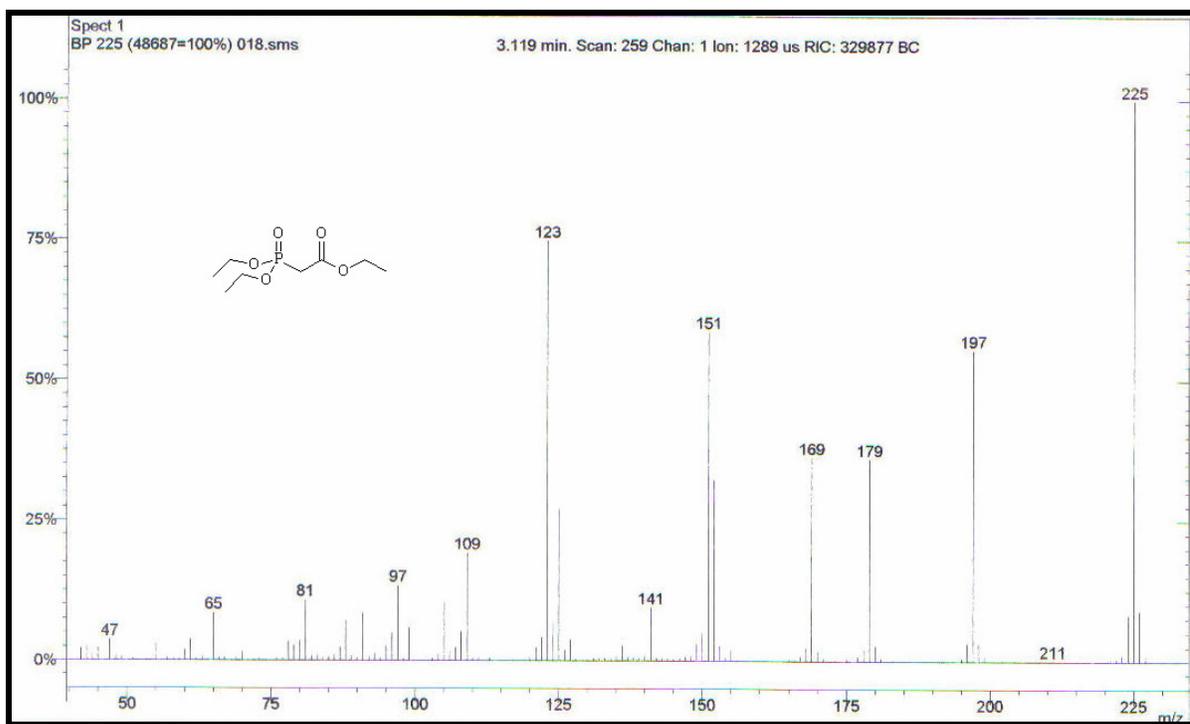


Figura 33 : Espectro de massas do fosfonoacetato de trietila (1).

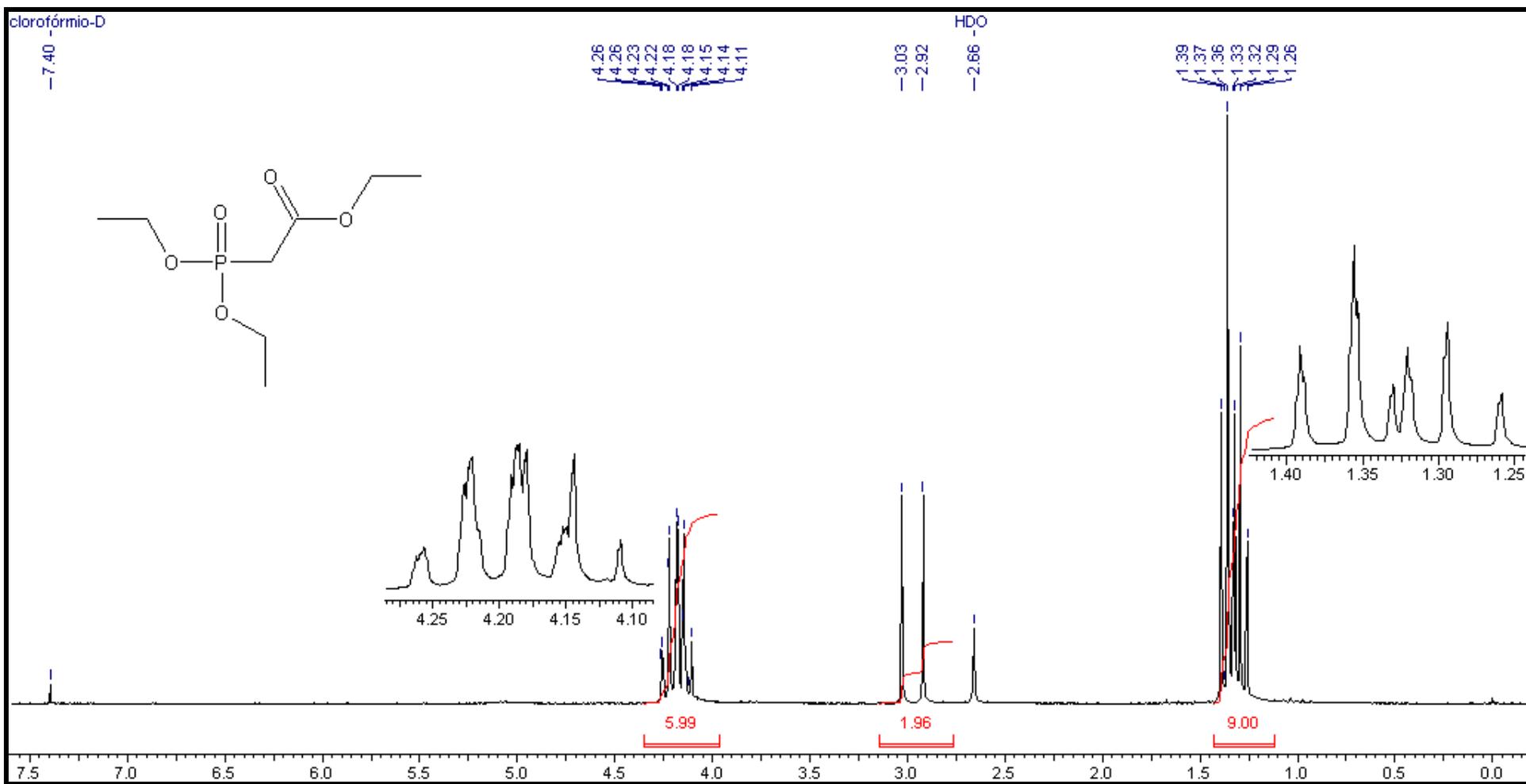


Figura 34: Espectro de RMN-¹H do Fosfonoacetato de trietila (1).

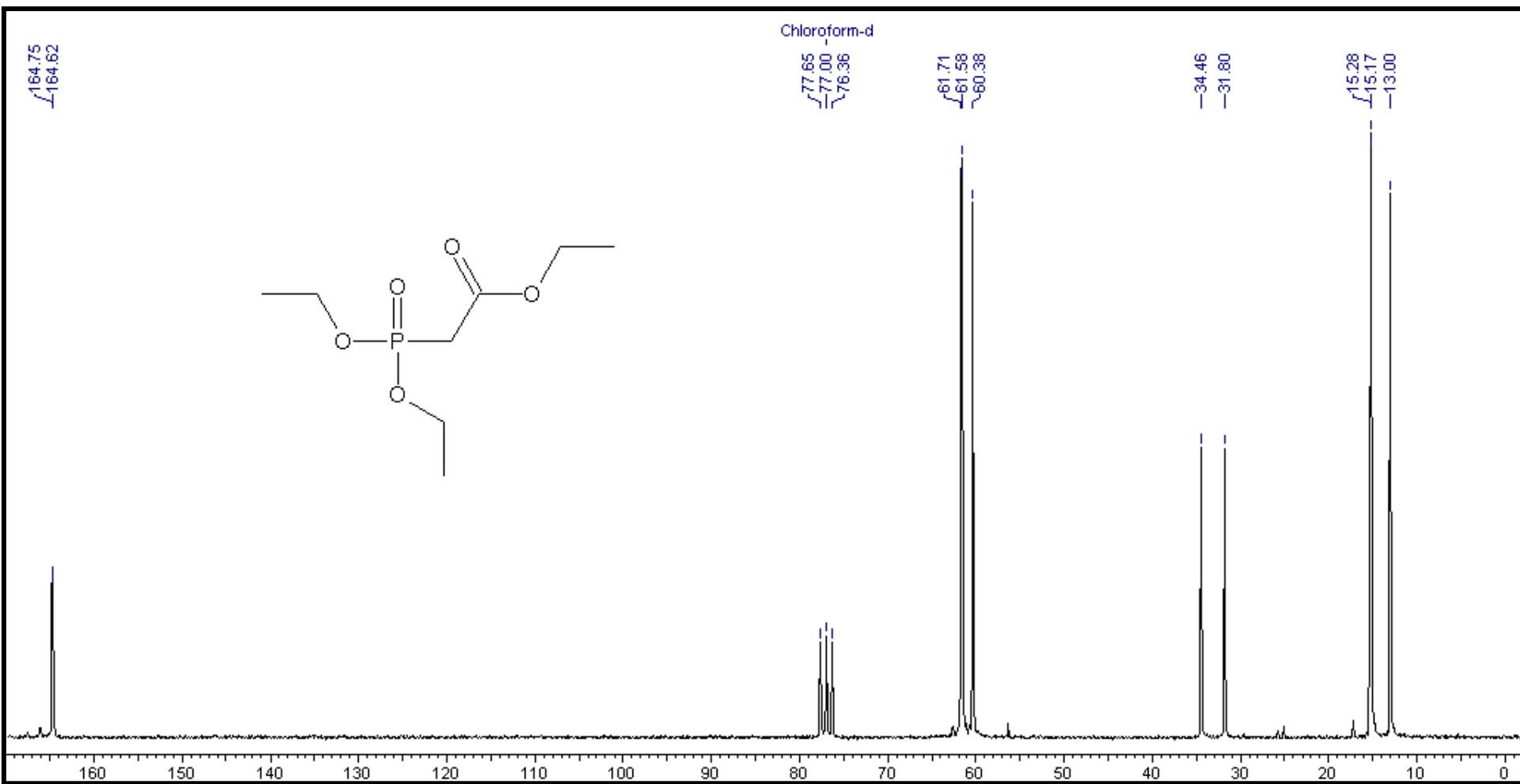


Figura 35: Espectro de RMN- ^{13}C do Fosfonoacetato de trietila (1).

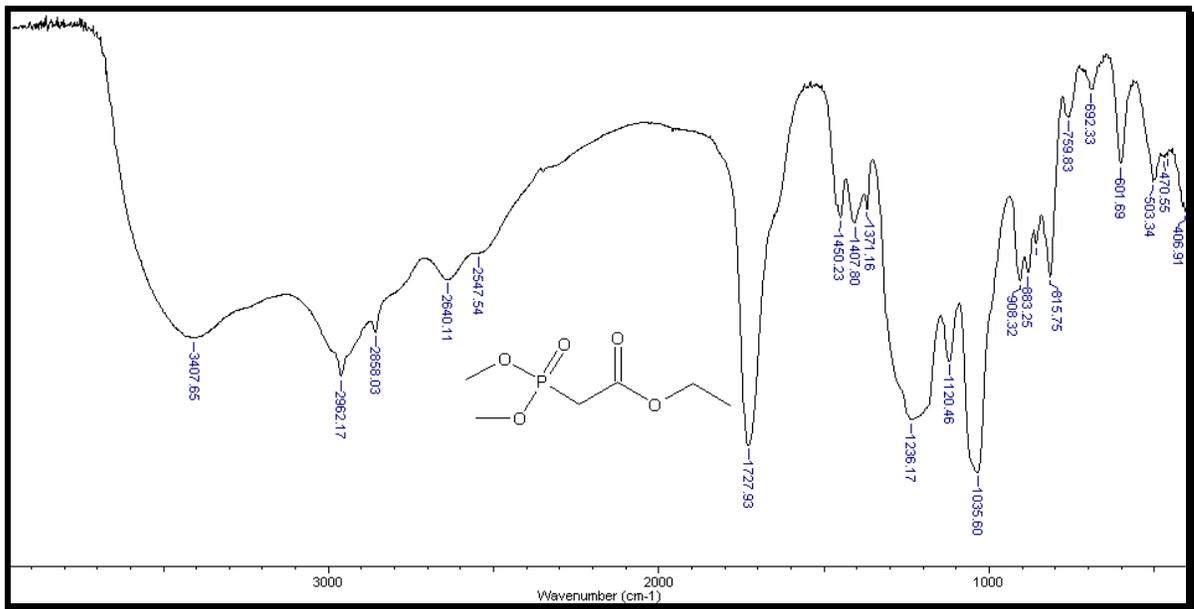


Figura 36: Espectro de IV do Fosfonoacetato de dimetil etila (1a).

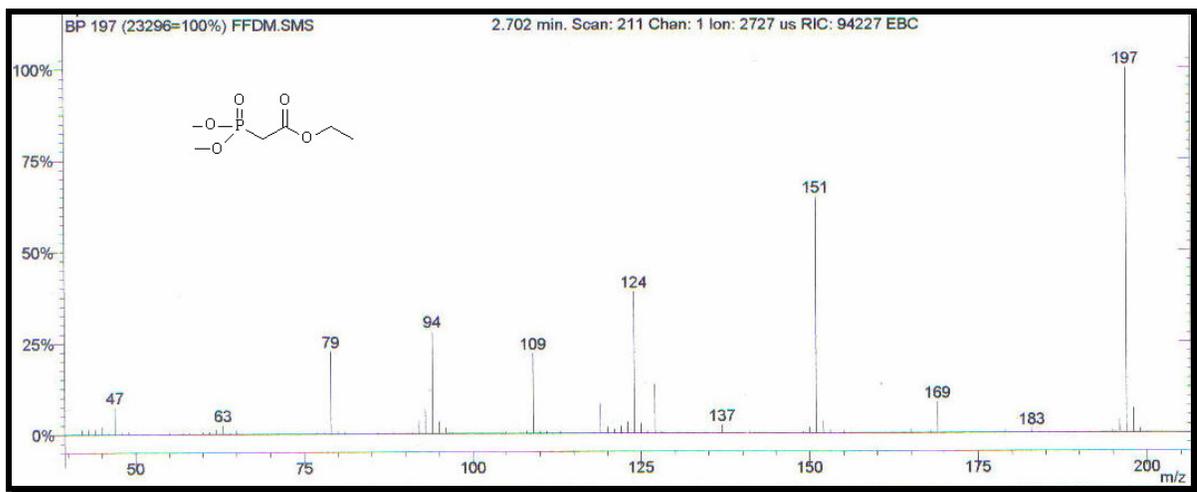


Figura 37: Espectro de massas do Fosfonoacetato de dimetil etila (1a).

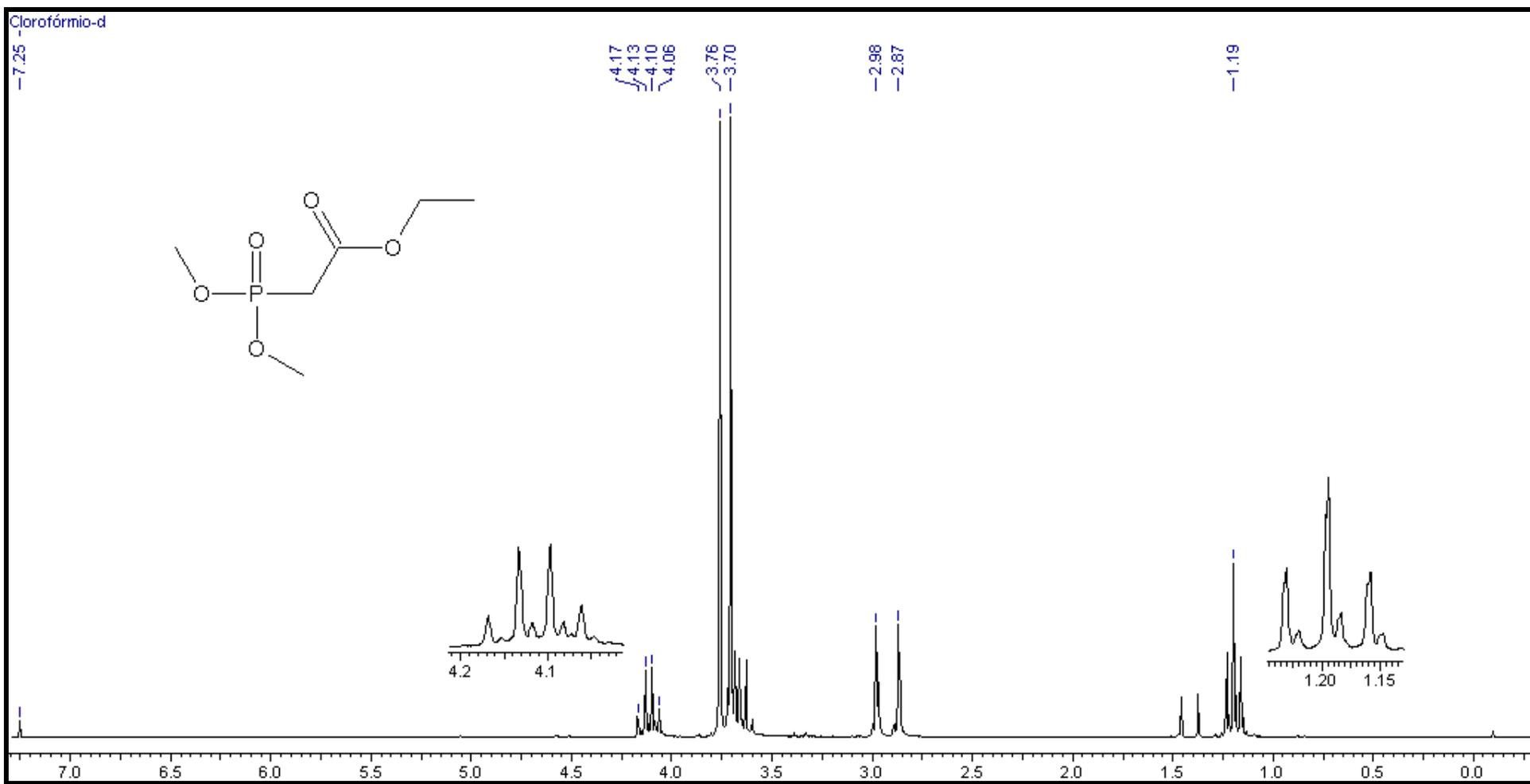


Figura 38: Espectro de RMN- ^1H do Fosfonoacetato de dimetil etila (1a).

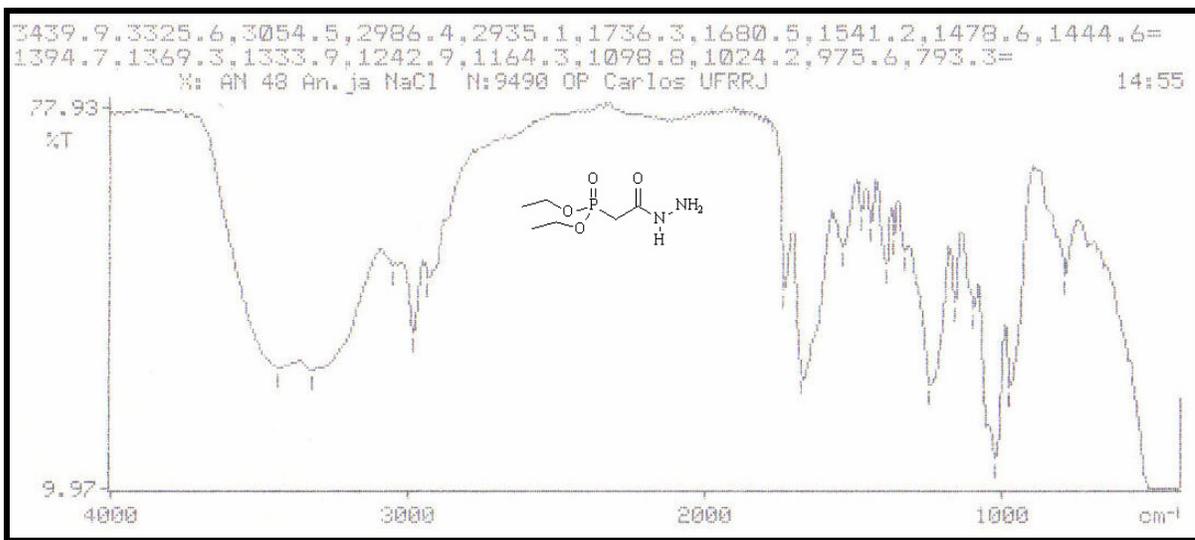


Figura 39: Infravermelho da dietoxifosfonilidrazina acético (2).

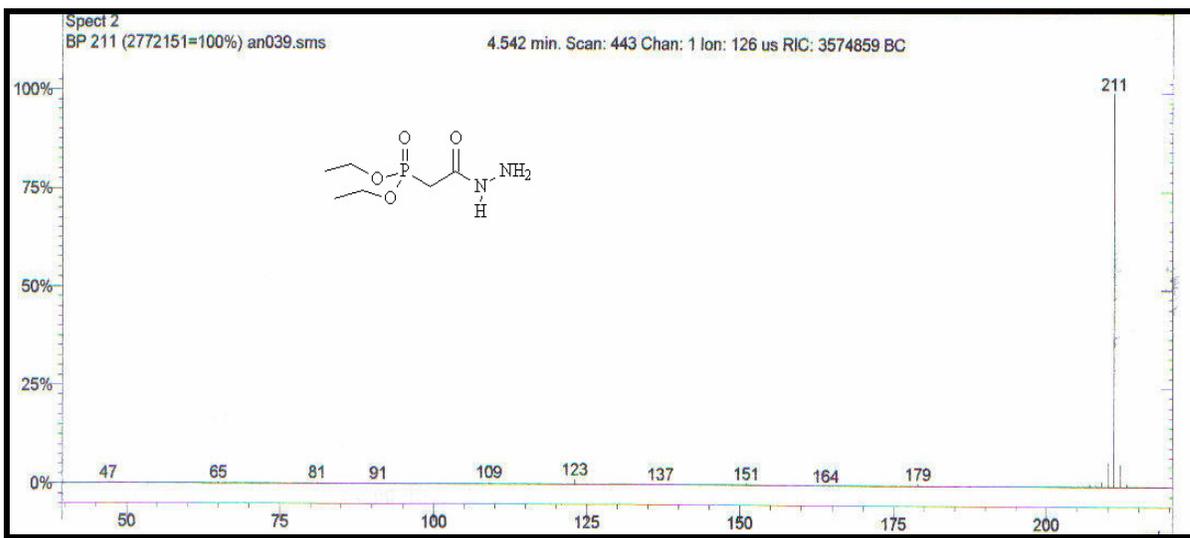


Figura 40: Espectro de massas da dietoxifosfonilidrazina acético (2).

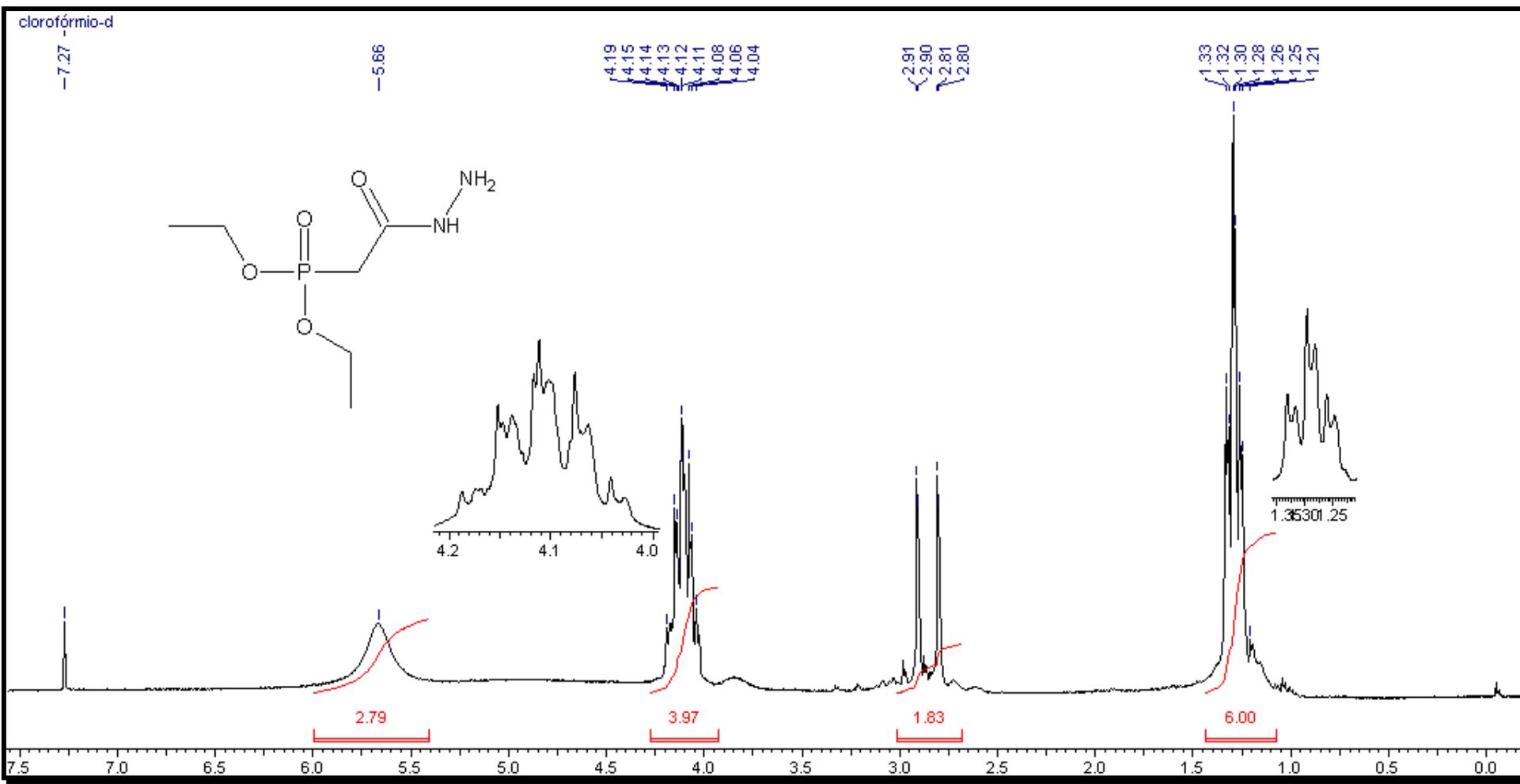


Figura 41: Espectro de RMN- ¹H da dietoxifosfonilidrazina acético (2).

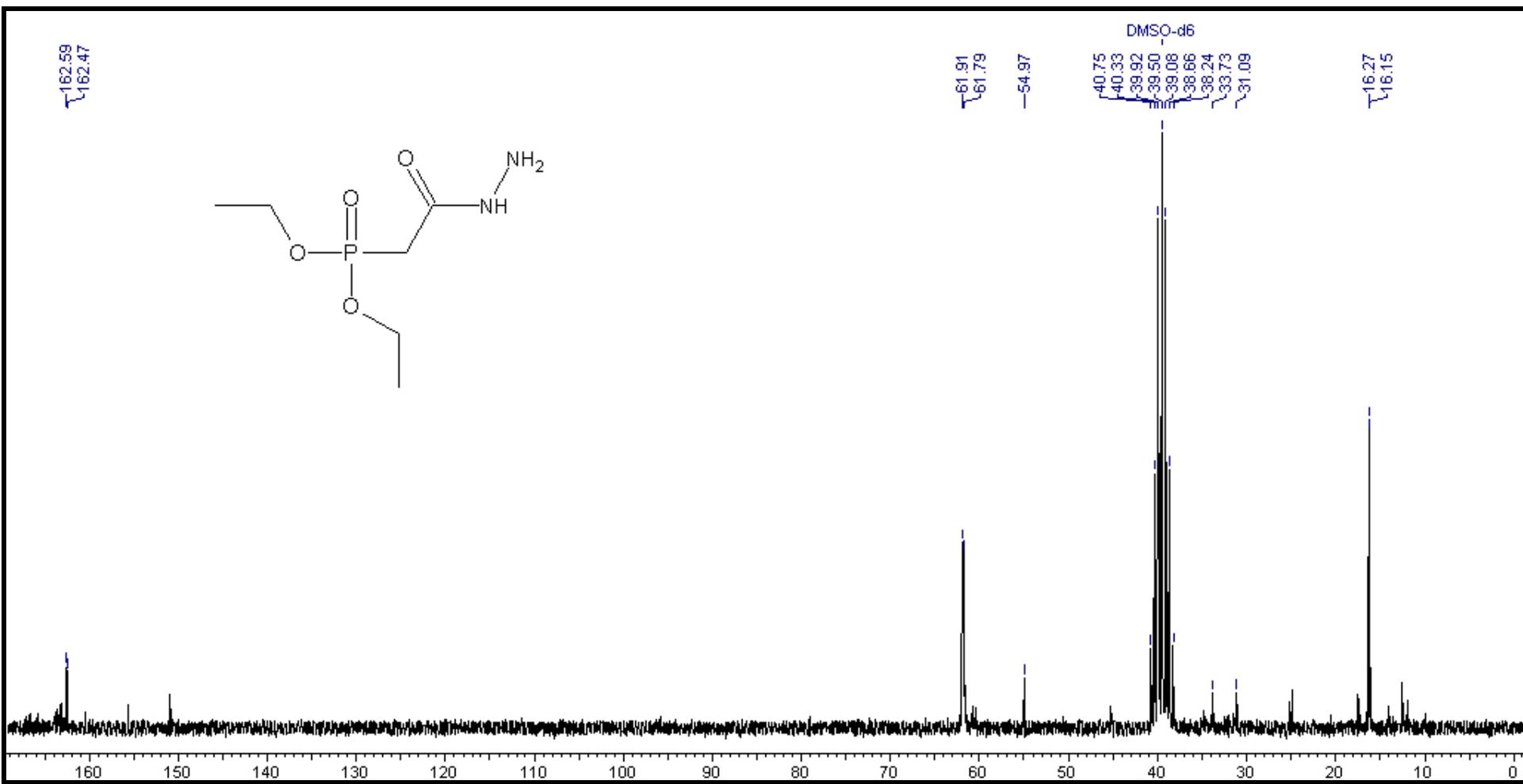


Figura 42: Espectro de RMN- ^{13}C da dietoxifosfonidrazina acético (2).

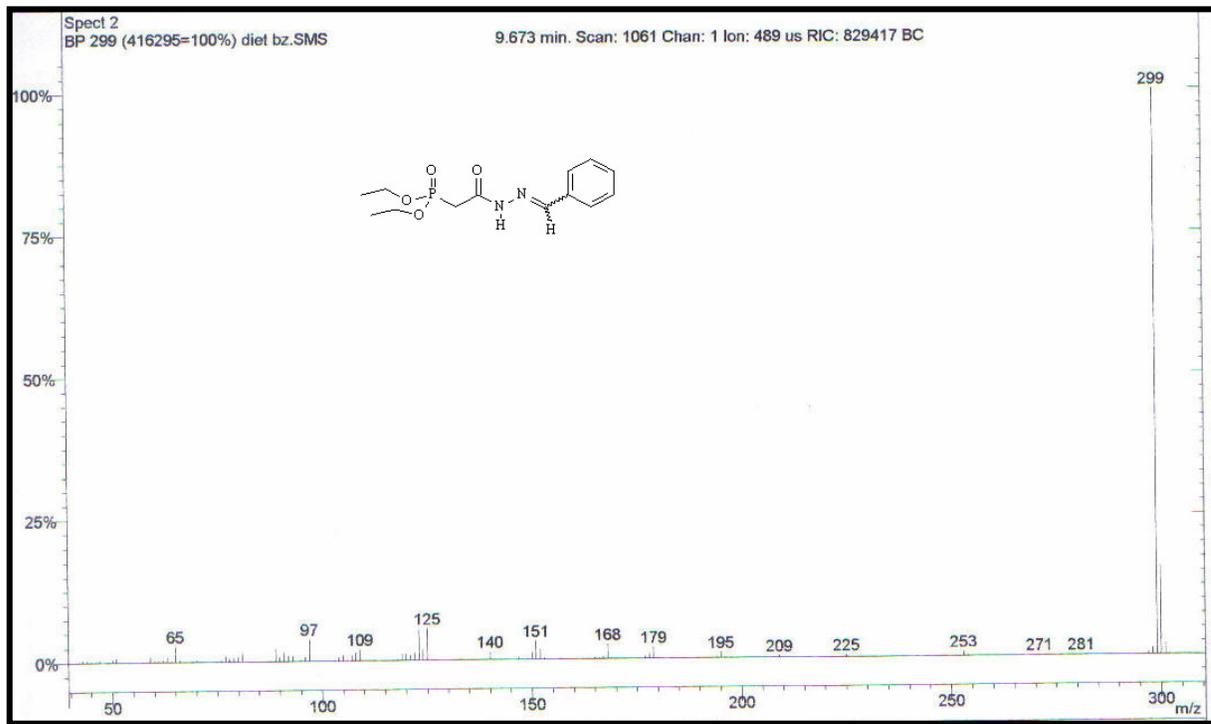


Figura 43: Espectro de massas do dietoxifosfonil-N-acilfenilidrazona (2a).

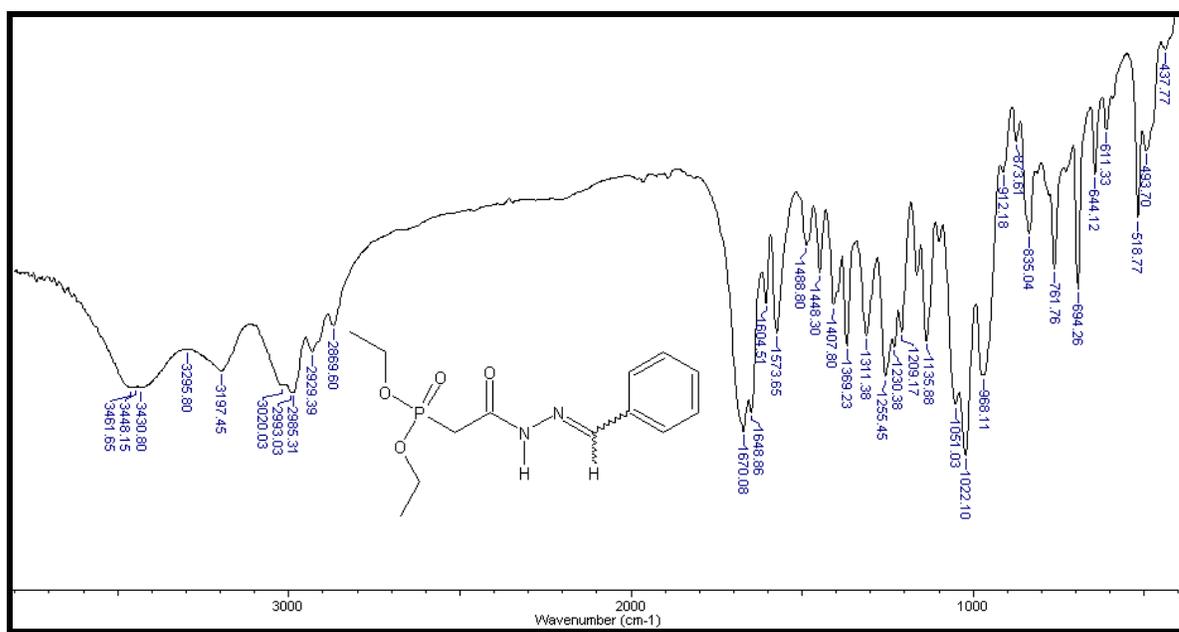


Figura 44: Infraquermelho da dietoxifosfonil-N-acilfenilidrazona (2a).

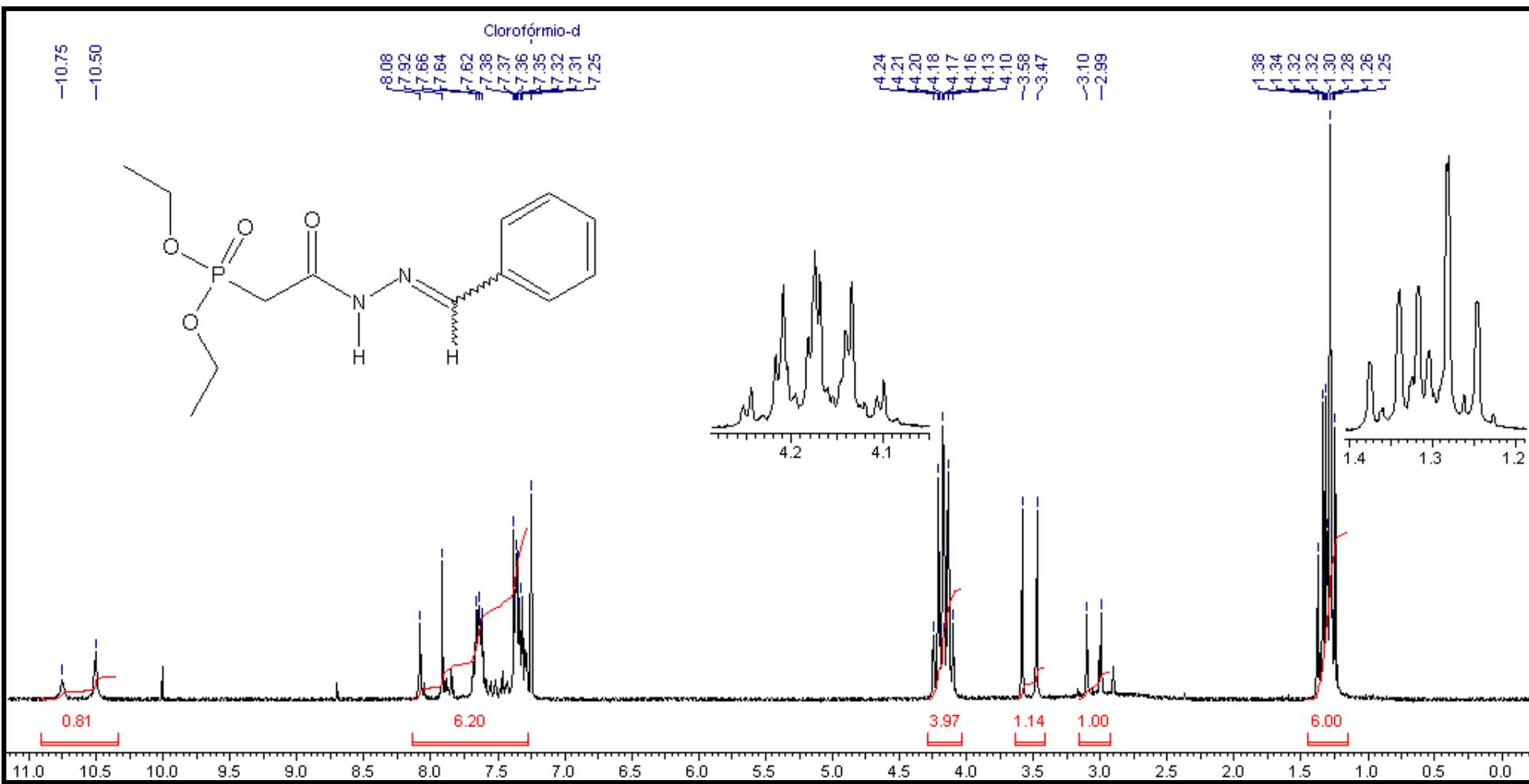


Figura 45: Espectro de RMN-¹H da dietoxifosfonil-N-acilfenilidrazona (2a).

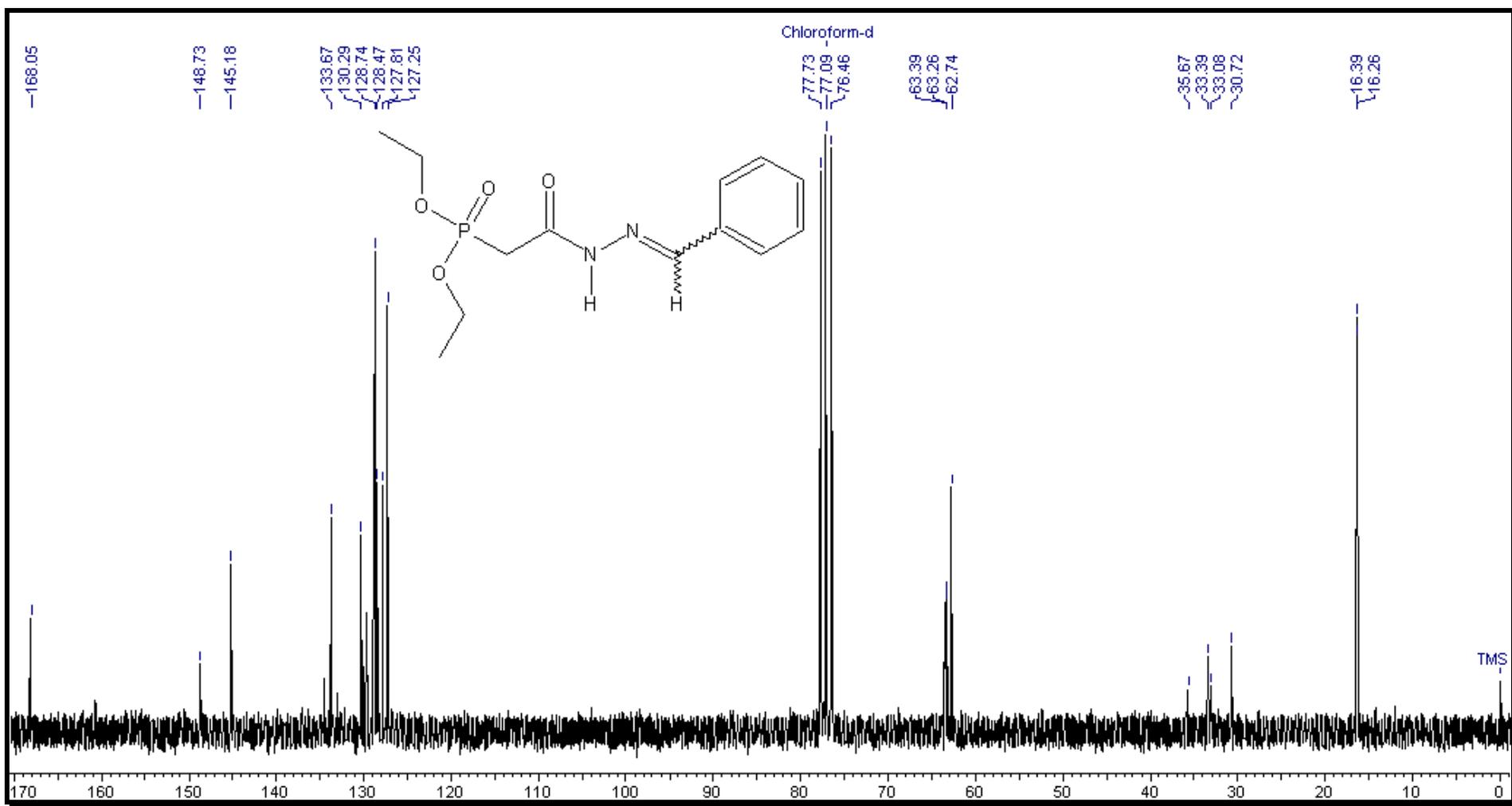


Figura 46: Espectro de RMN- ^{13}C da dietoxifosfonil-N-acilfenilidrazona (2a).

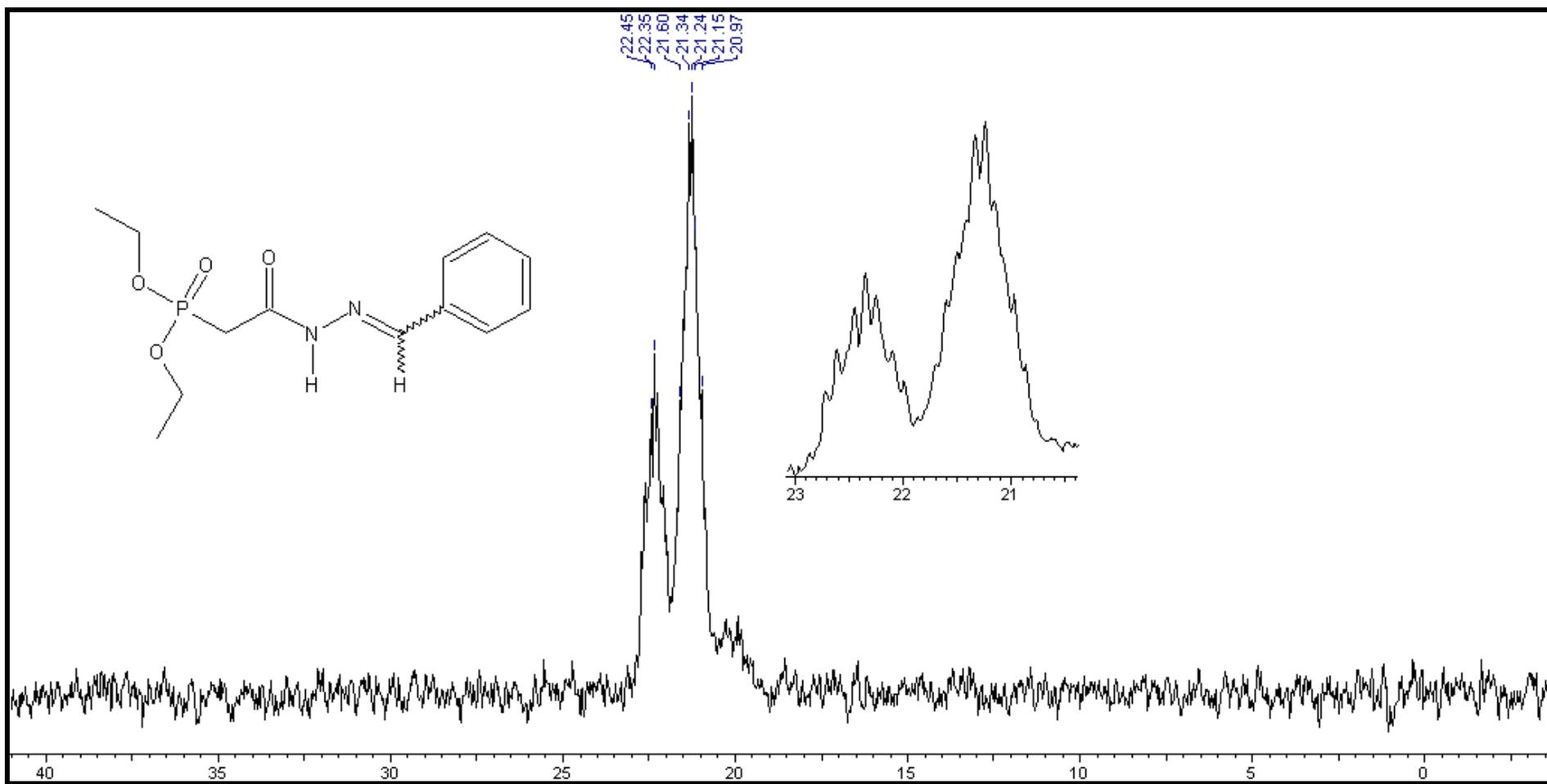


Figura 47: Espectro de RMN- ^{31}P da dietoxifosfonil-N-acilfenilidrazona (2a).

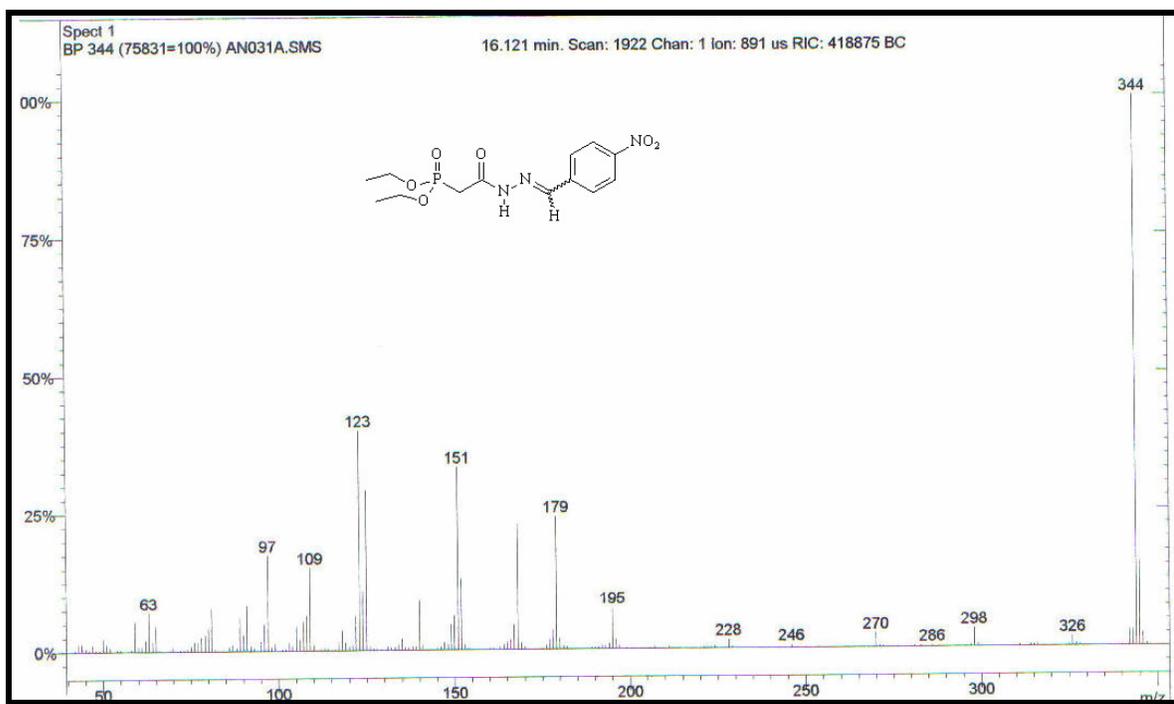


Figura 48: Espectro de massas do dietoxifosfonil-N-acil-*p*-nitrofenilidrazona (2b).

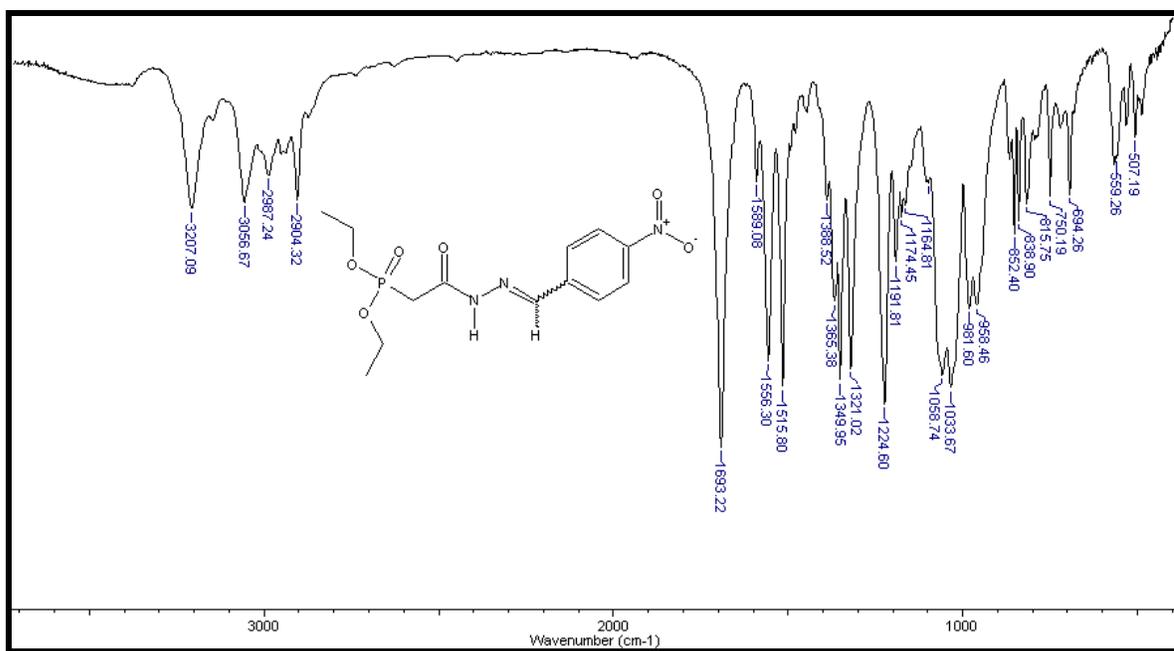


Figura 49: Infravermelho da dietoxifosfonil-N-acil-*p*-nitrofenilidrazona (2b).

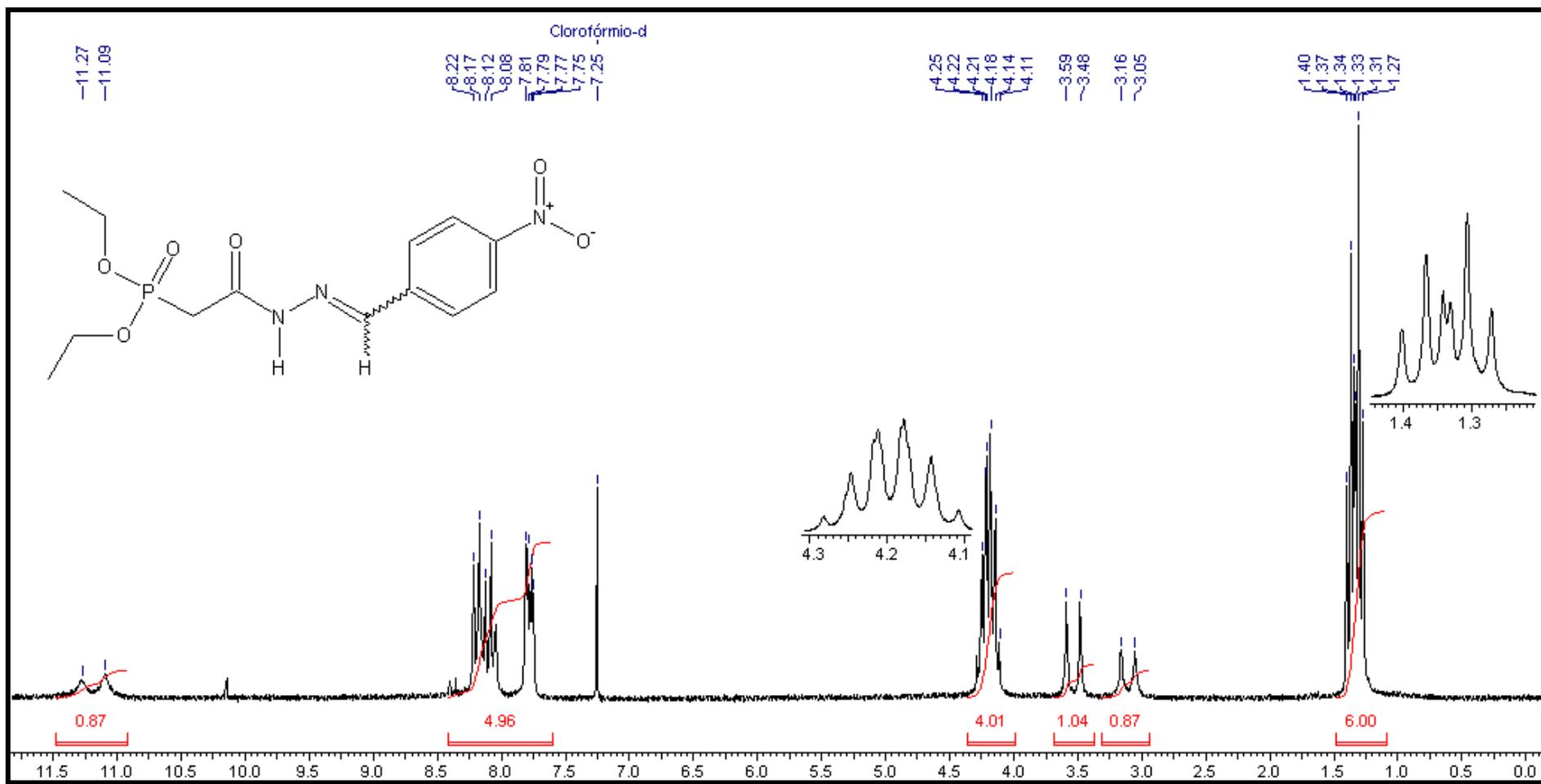


Figura 50: Espectro de RMN-¹H do dietoxifosfonil-N-acil-*p*-nitrofenilidrazona (2b).



Figura 51: Espectro de RMN-¹³C da dietoxifosfonil-N-acil-p-nitrofenilidrazona (2b)

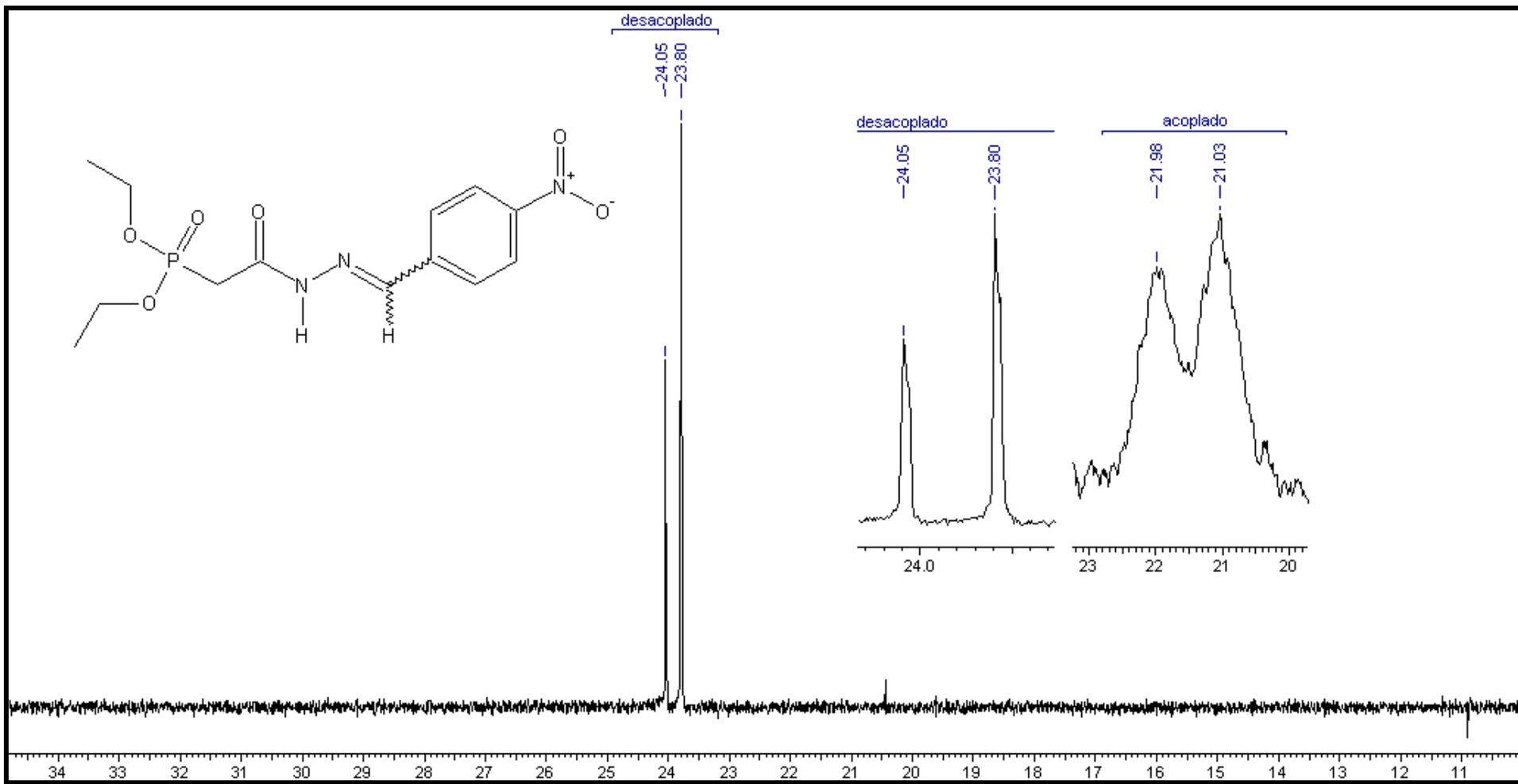


Figura 52: Espectro de RMN- ^{31}P da dietoxifosfonil-N-acil-p-nitrofenilidrazona (2b)

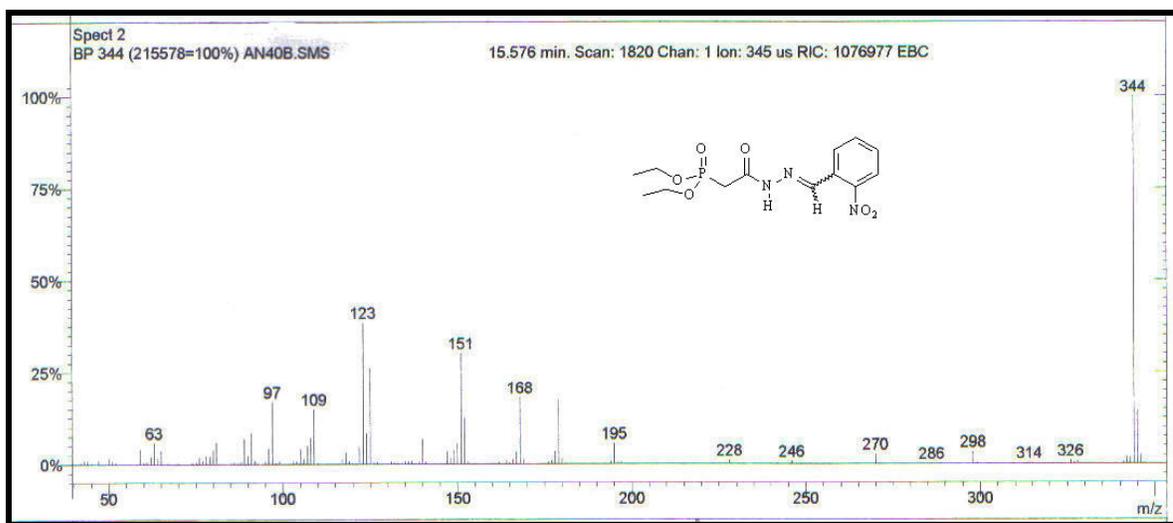


Figura 53: Espectro de massas da dietoxifosfonil-N-acil-*o*-nitrofenilidrazona (2c).

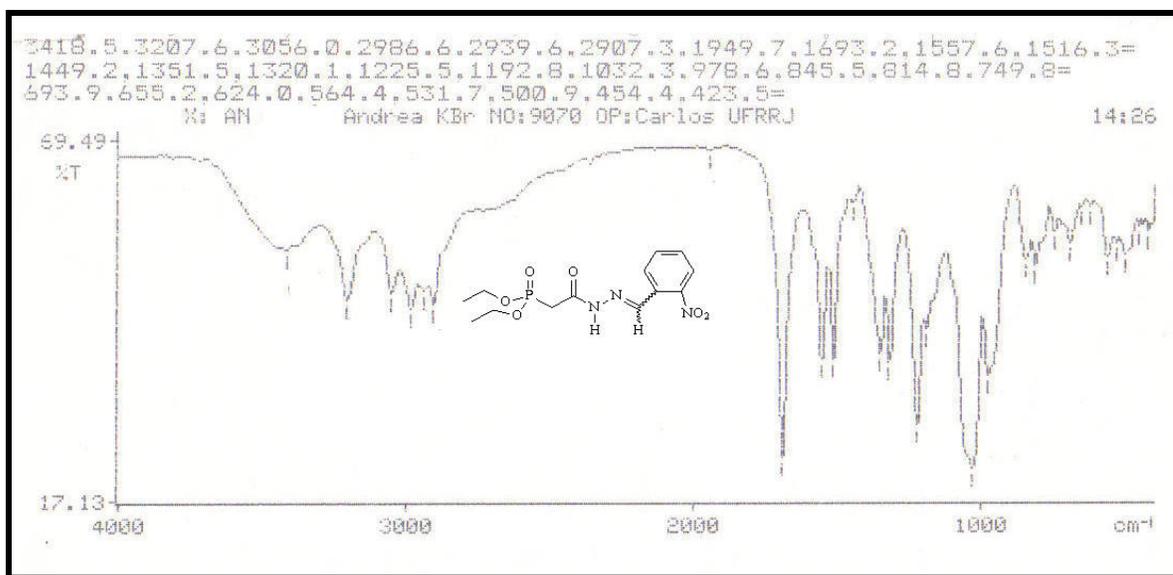


Figura 54: Infravermelho da dietoxifosfonil-N-acil-*o*-nitrofenilidrazona (2c).

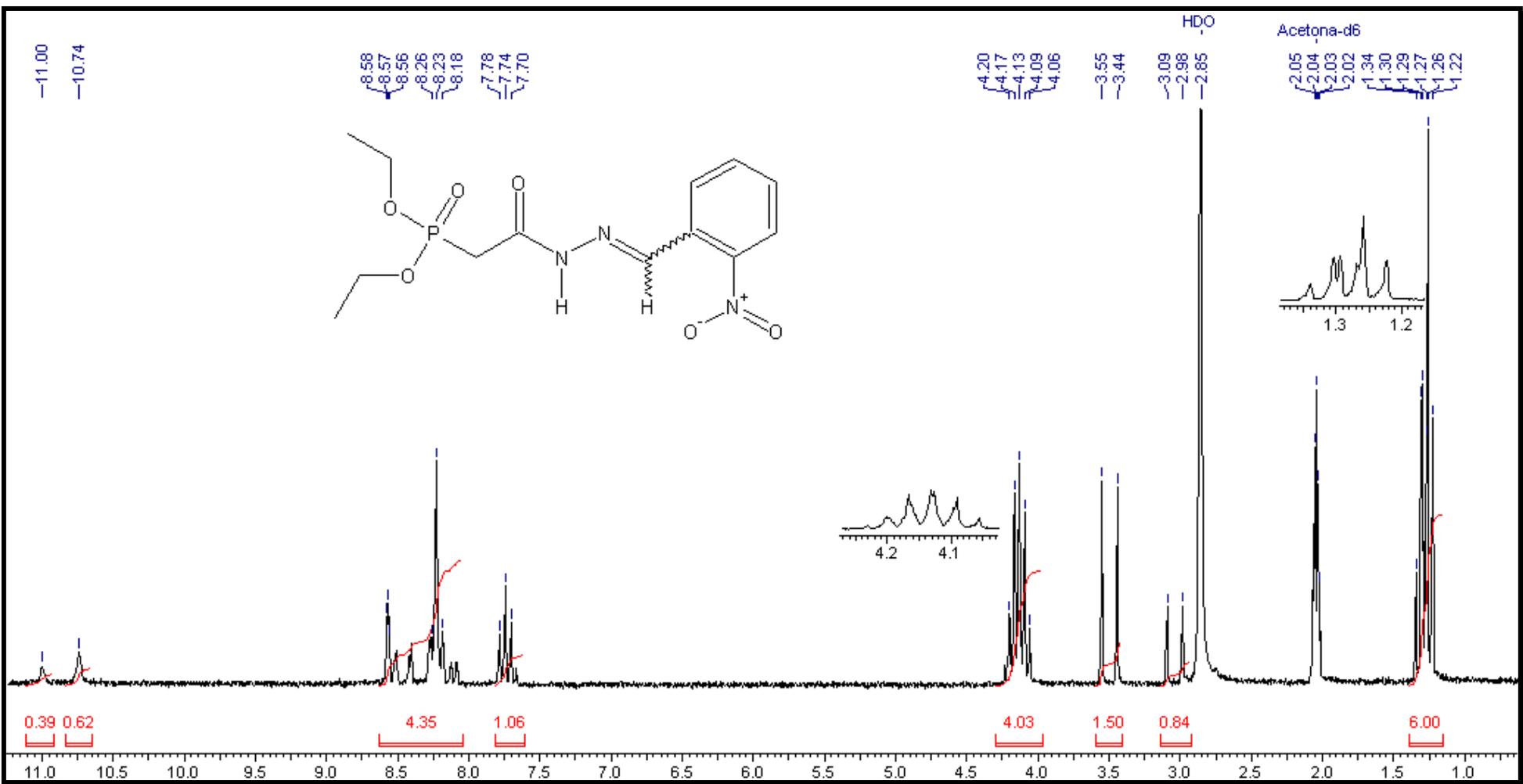


Figura 55: Espectro de RMN-¹H da dietoxifosfonil-N-acil-*o*-nitrofenilidrazona (2c).

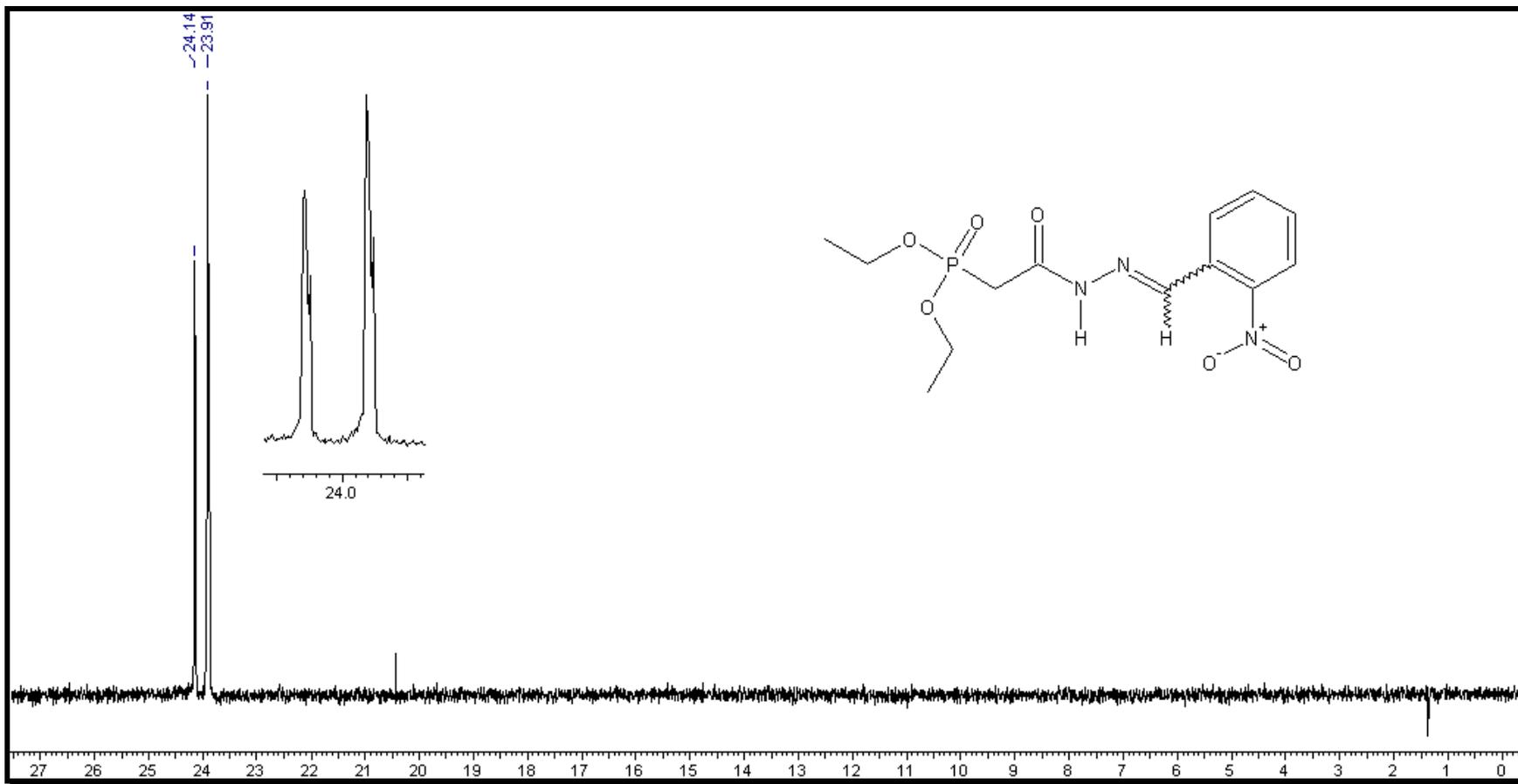


Figura 56: Espectro de RMN- ^{31}P da dietoxifosfonil-N-acil-*o*-nitrofenilidrazona (2c)

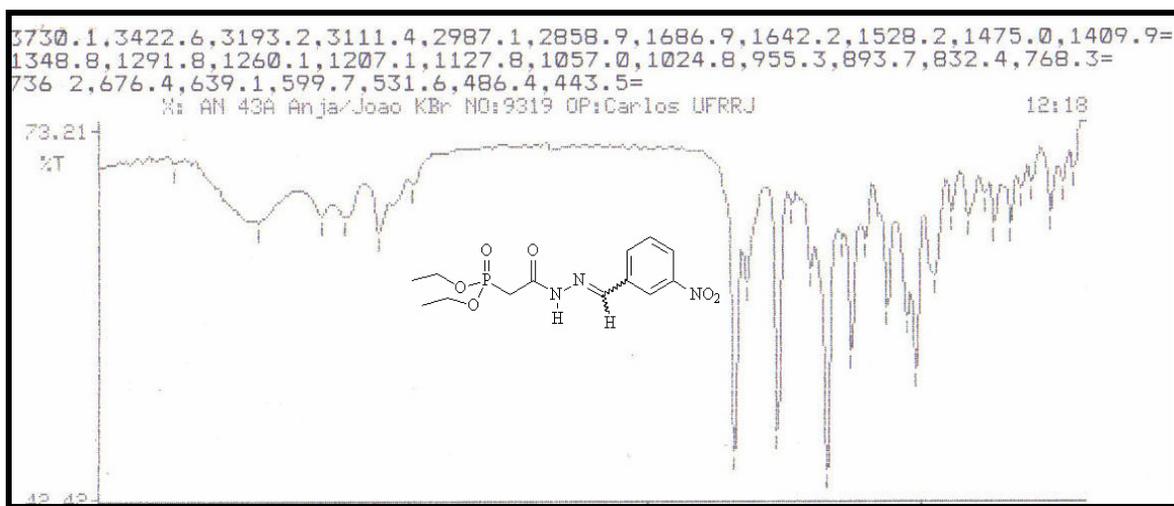


Figura 57: Infravermelho da dietoxifosfonil-N-acil-*m*-nitrofenilidrazona (2d).

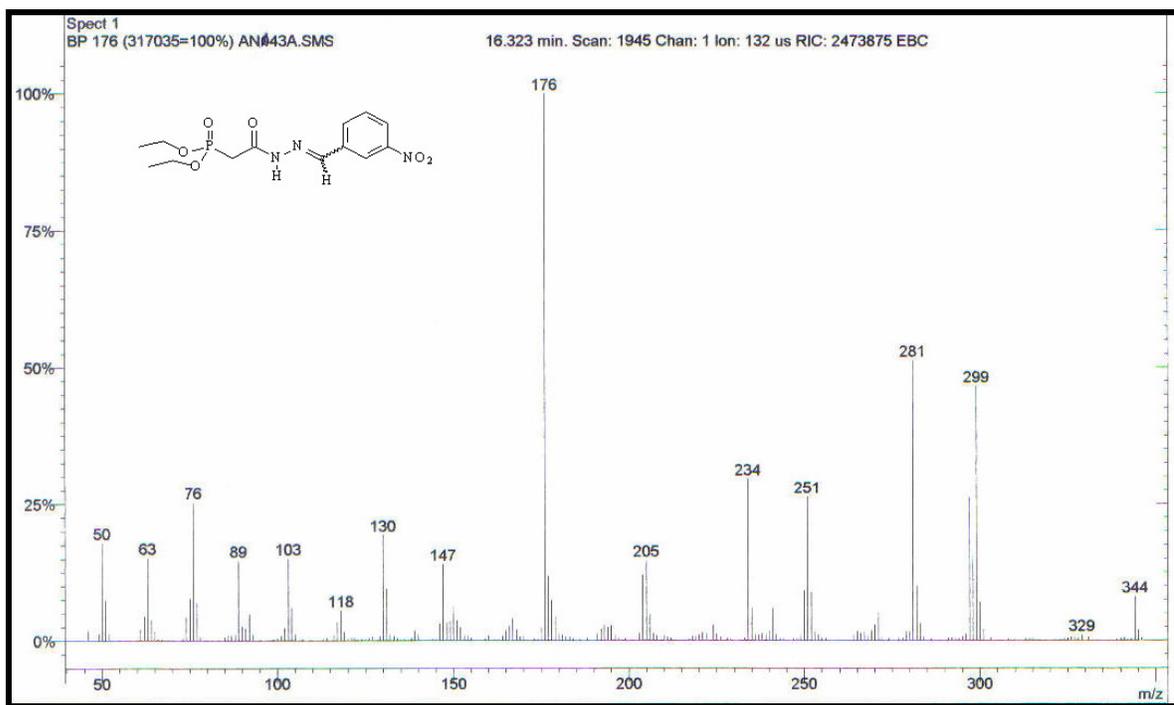


Figura 58: Espectro de massas da dietoxifosfonil-N-acil-*m*-nitrofenilidrazona (2d).

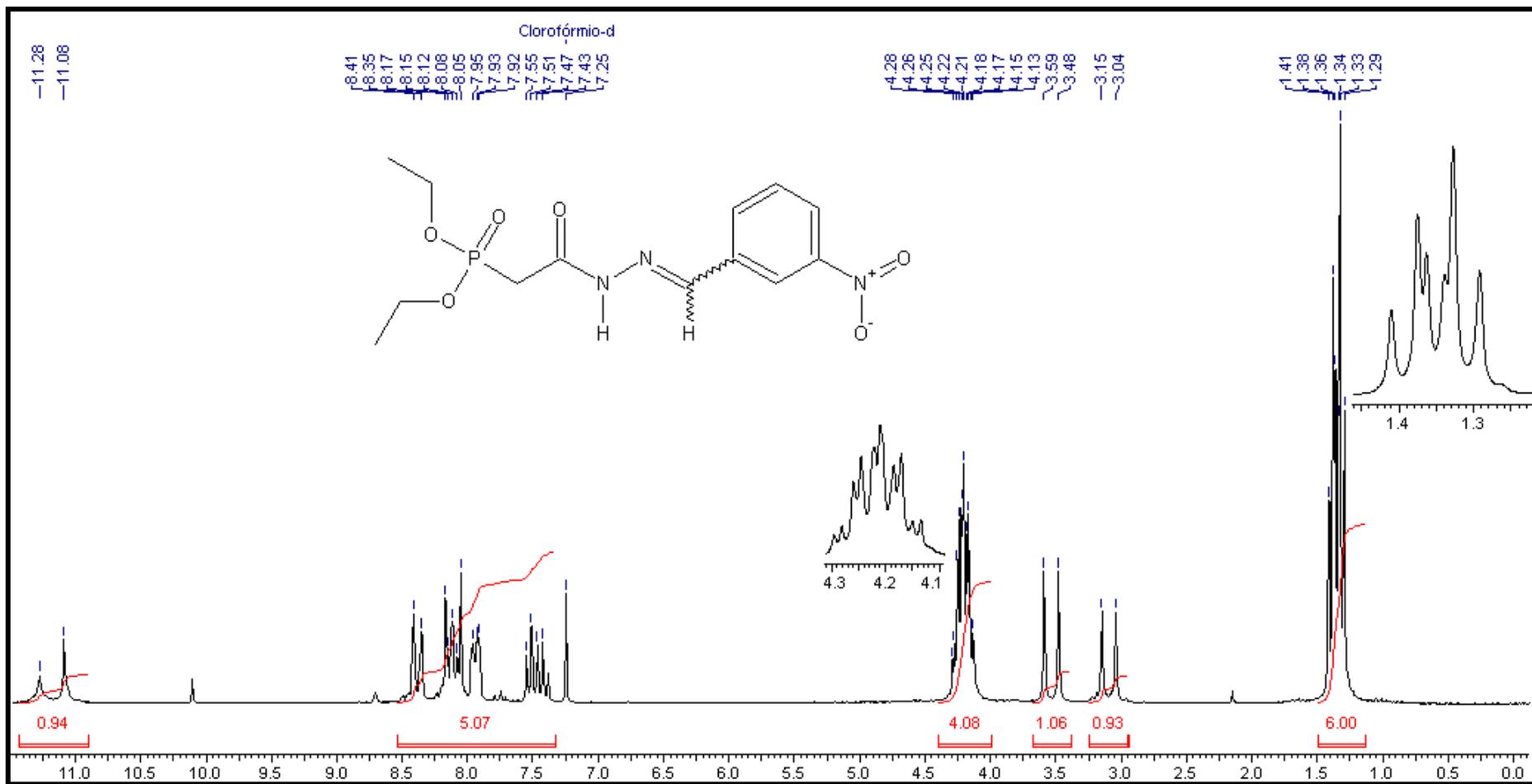


Figura 58: Espectro de RMN-¹H da dietoxifosfonil-N-acil-*m*-nitrofenilidrazone (2d).

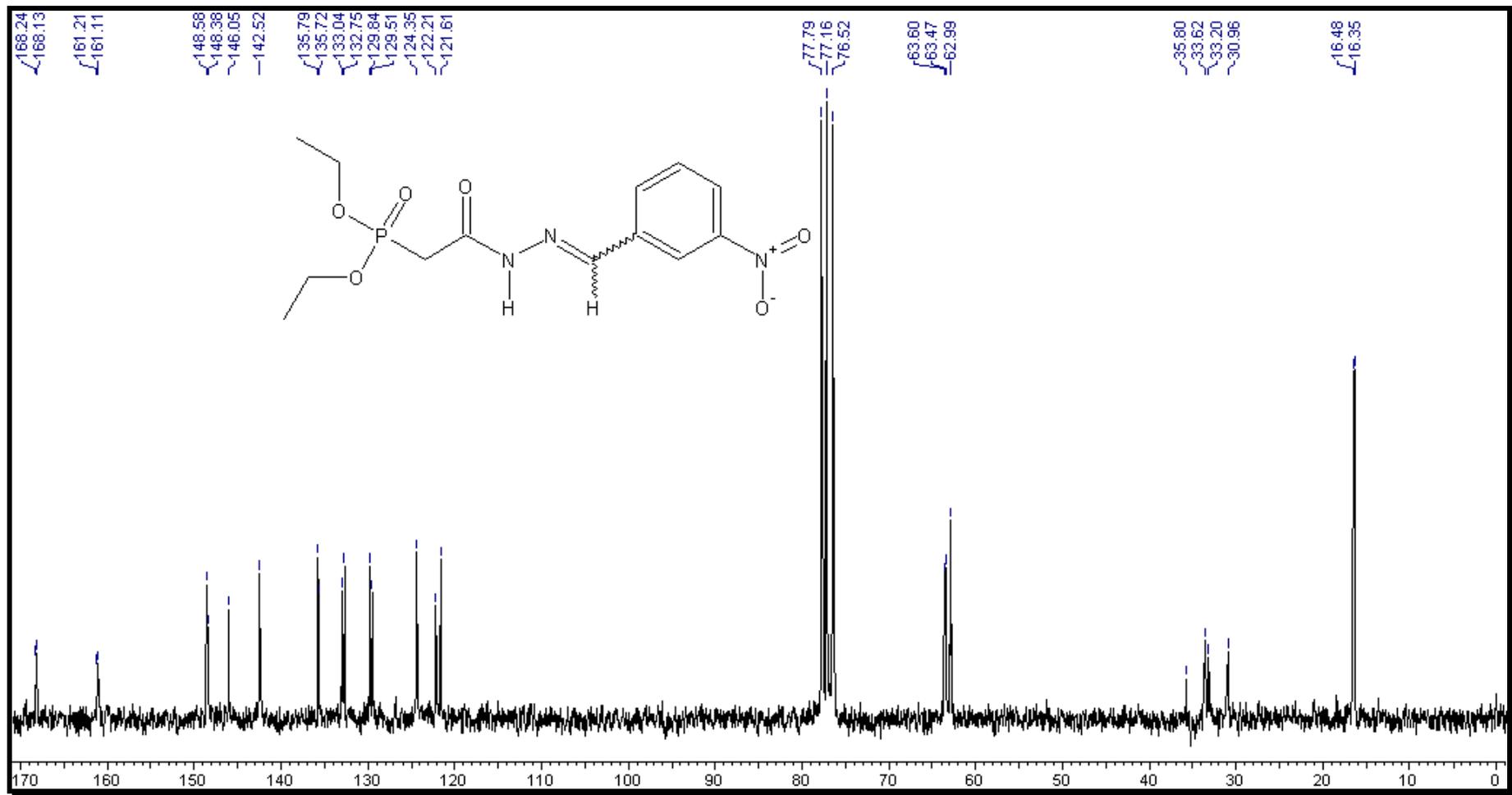


Figura 59 : Espectro de RMN- ^{13}C da dietoxifosfonil-N-acil-*m*-nitrofenilidrazona (2d).

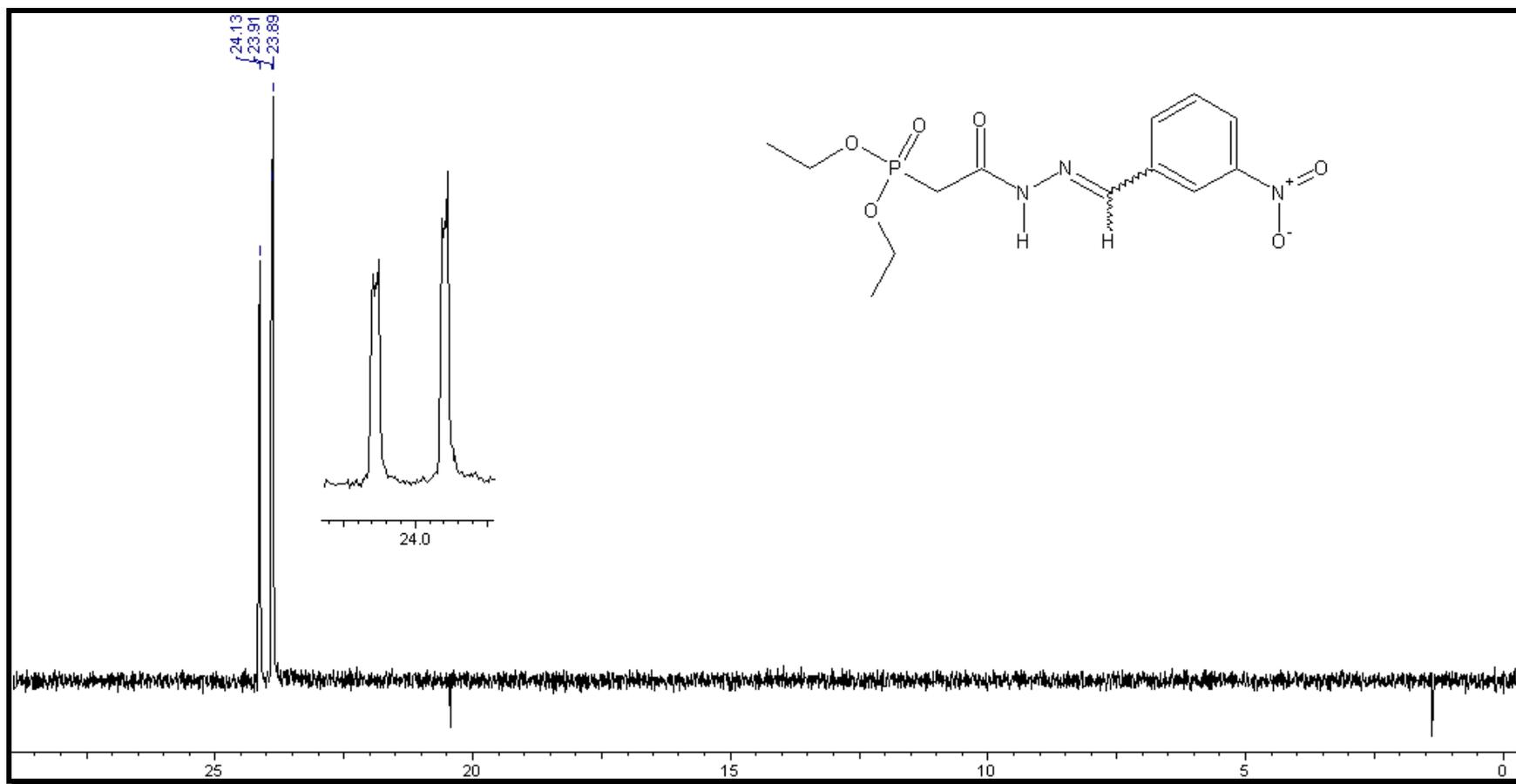


Figura 60: Espectro de RMN- ^{13}P da dietoxifosfonil-N-acil-*m*-nitrofenilidrazona (2d)

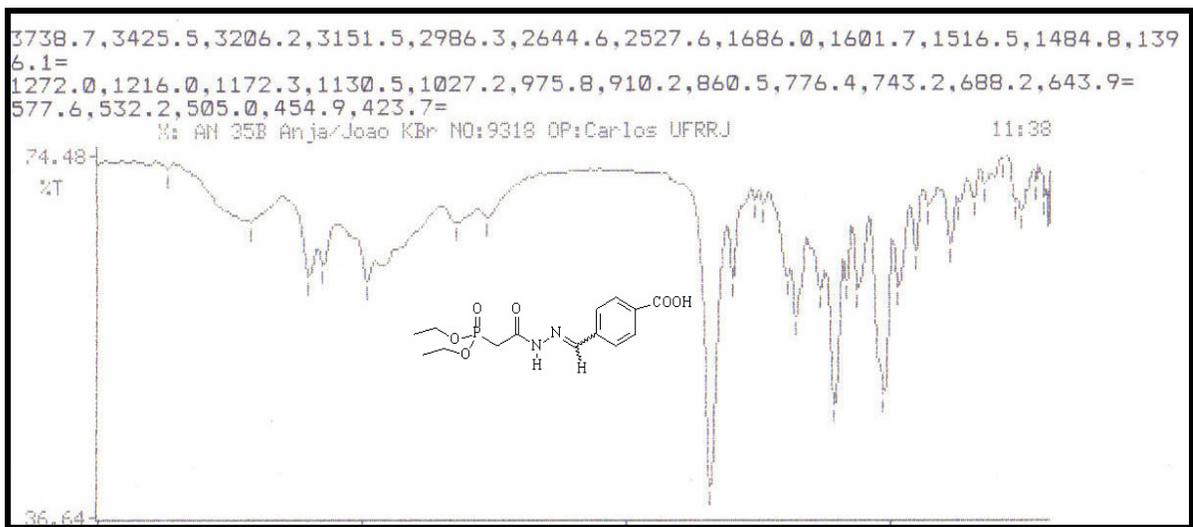


Figura 61: Infravermelho da dietoxifosfonil-N-acil-*p*-carboxifenilidrazona (2e).

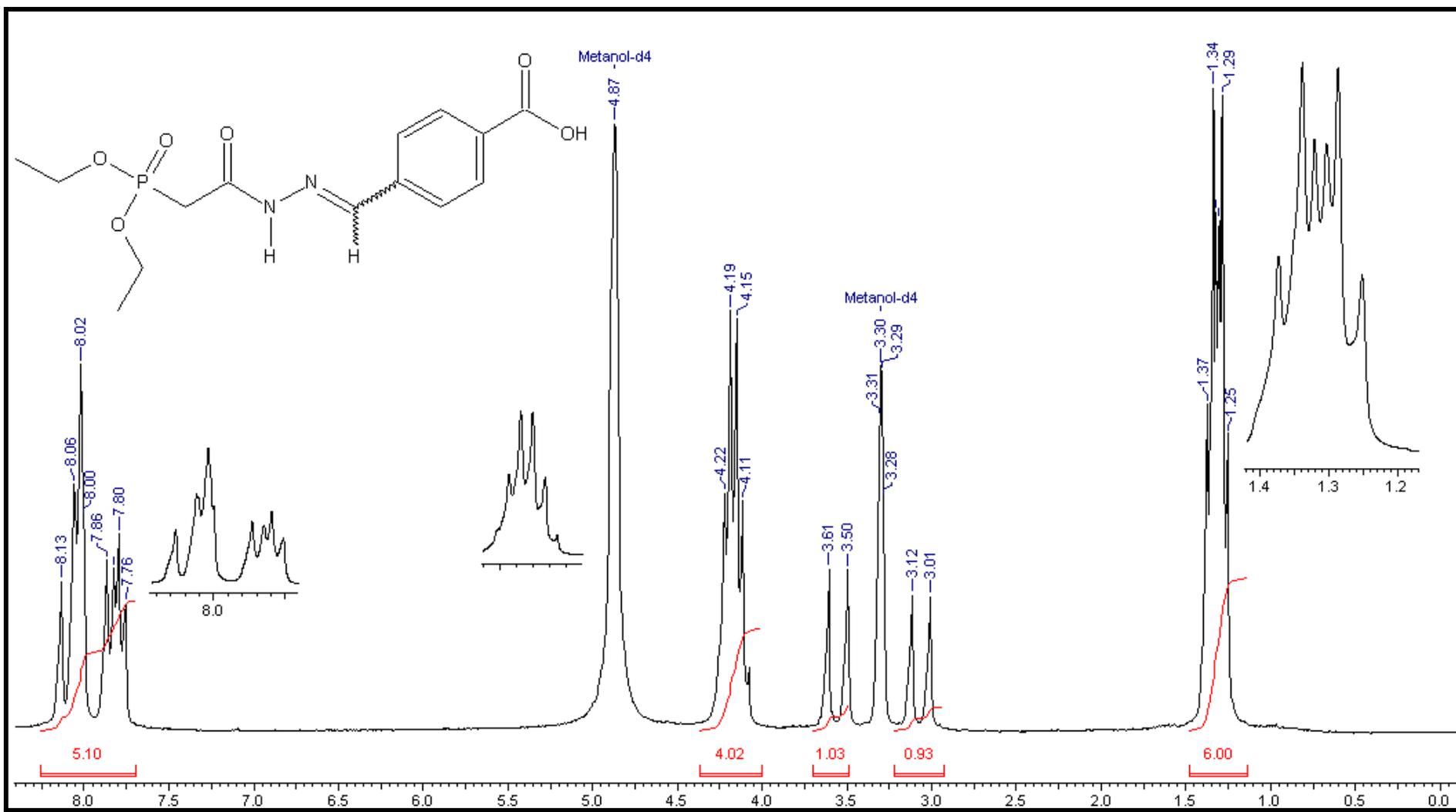


Figura 62: Espectro de RMN-¹H da dietoxifosfonil-N-acil-*p*-carboxifenilidrazone (2e).

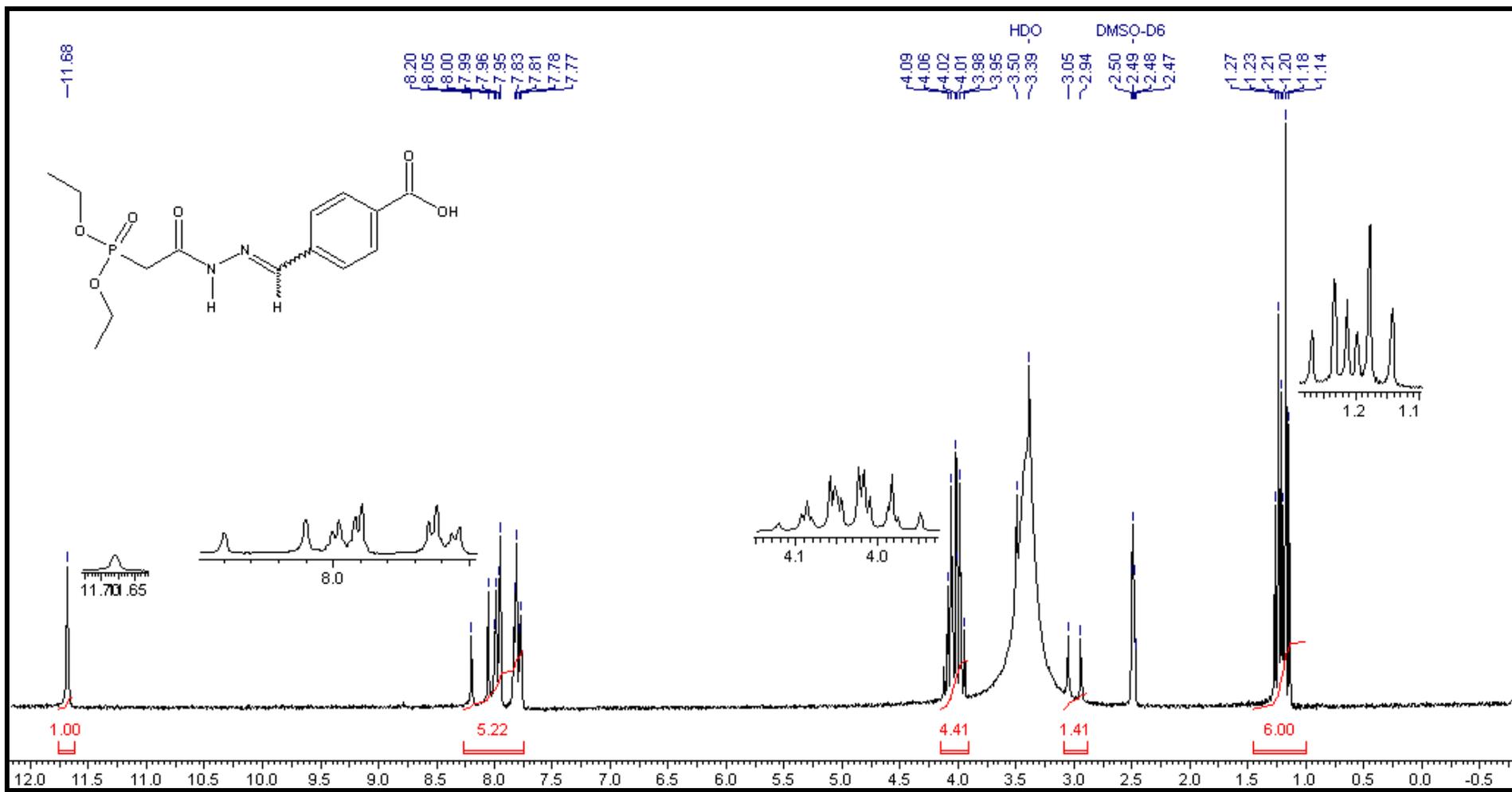


Figura 63: Espectro de RMN-¹H da dietoxifosfonil-N-acil-*p*-carboxifenilidrazona (2e).

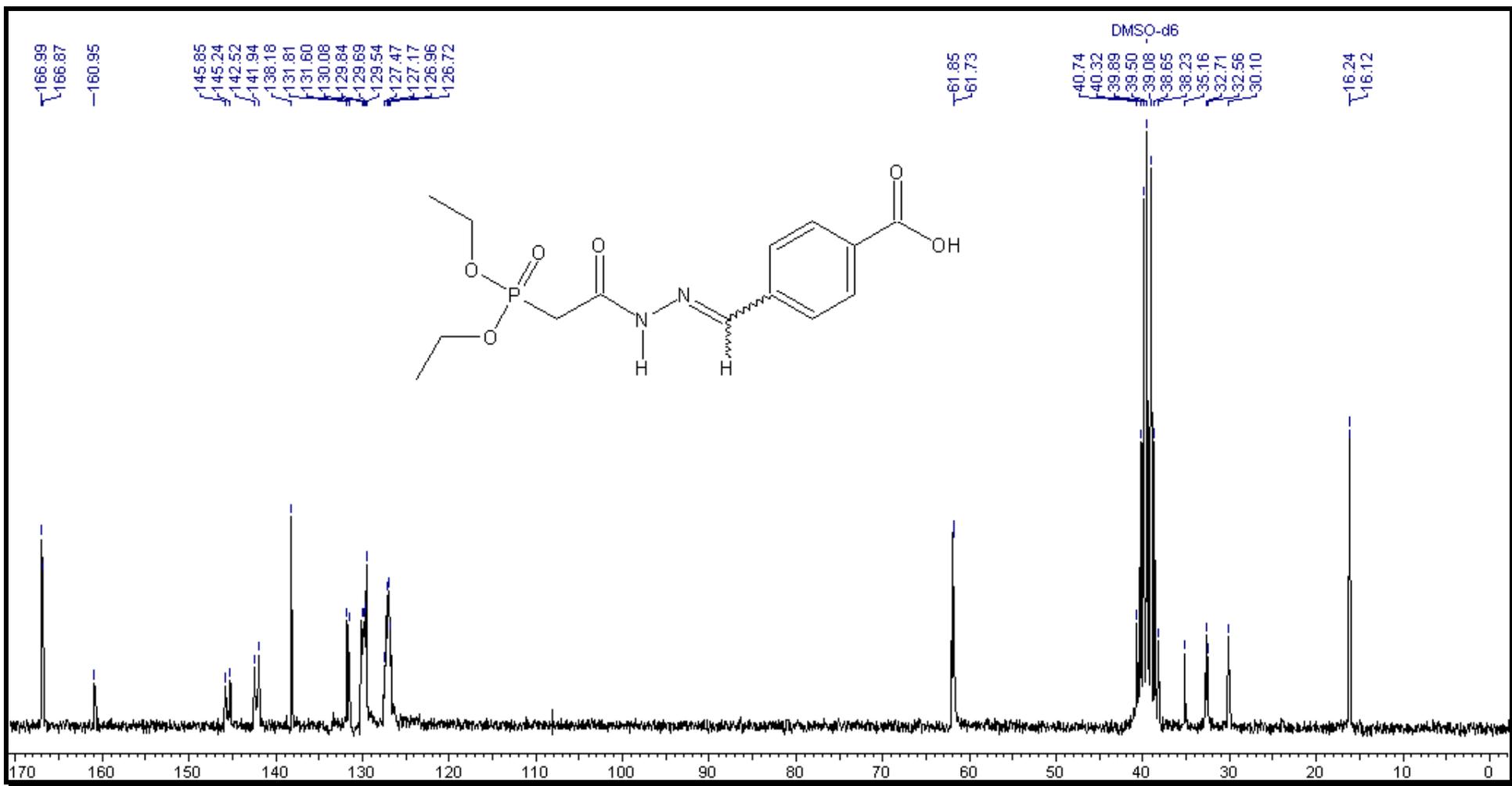


Figura 64: Espectro de RMN-¹³C da dietoxifosfonil-N-acil-p-carboxifenilidrazona (2e).

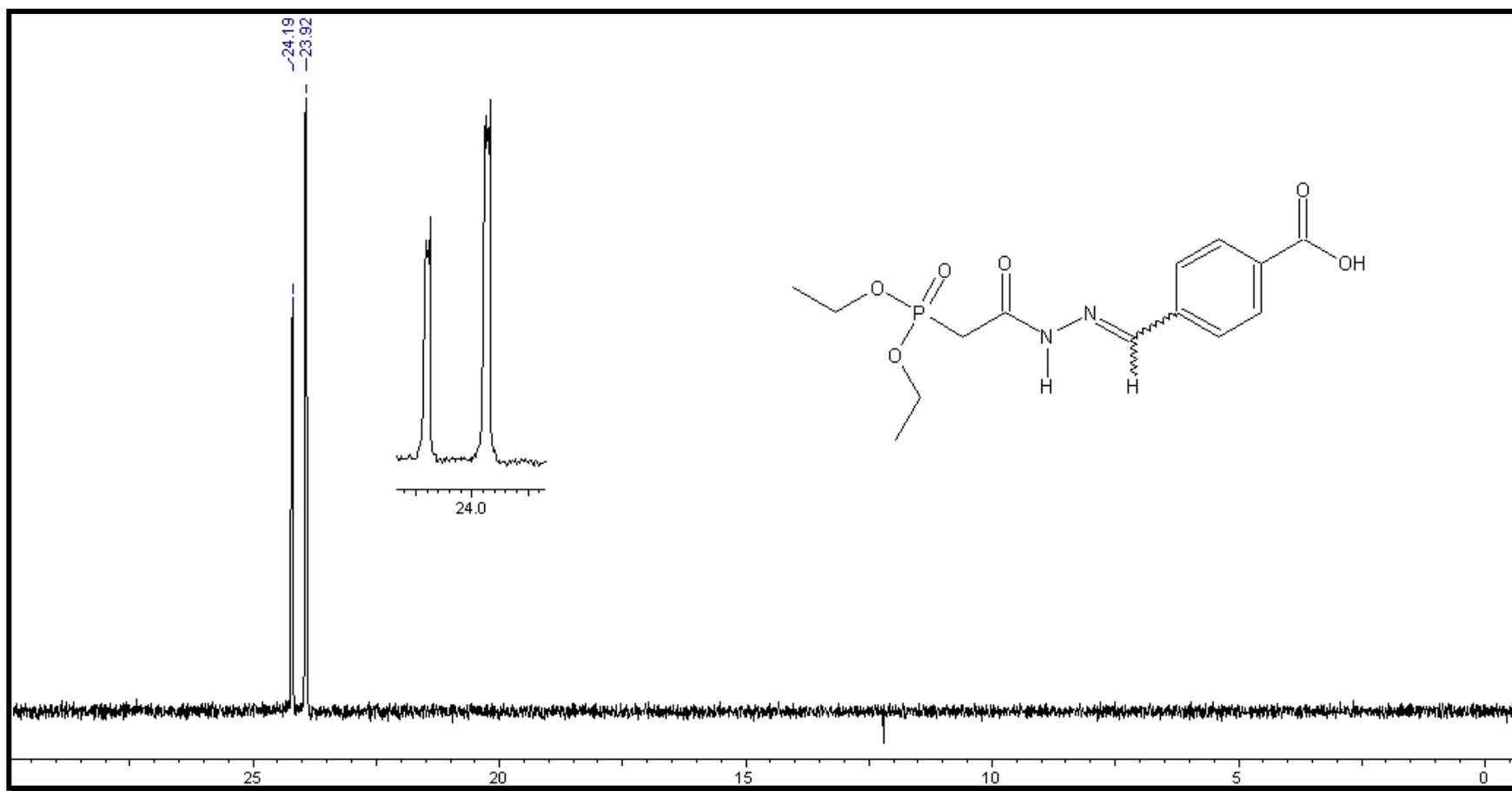


Figura 65: Espectro de RMN- ^{31}P da dietoxifosfonil-N-*acil-p*-carboxifenilidrazona (2a).

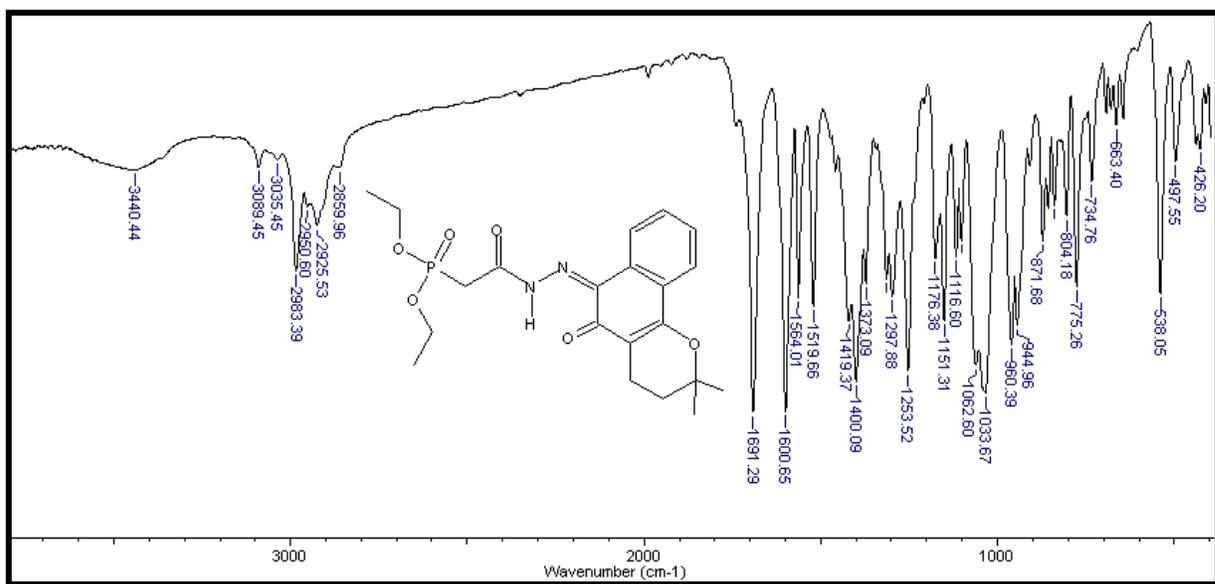


Figura 66: Infravermelho da dietoxifosfonil-N-acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).

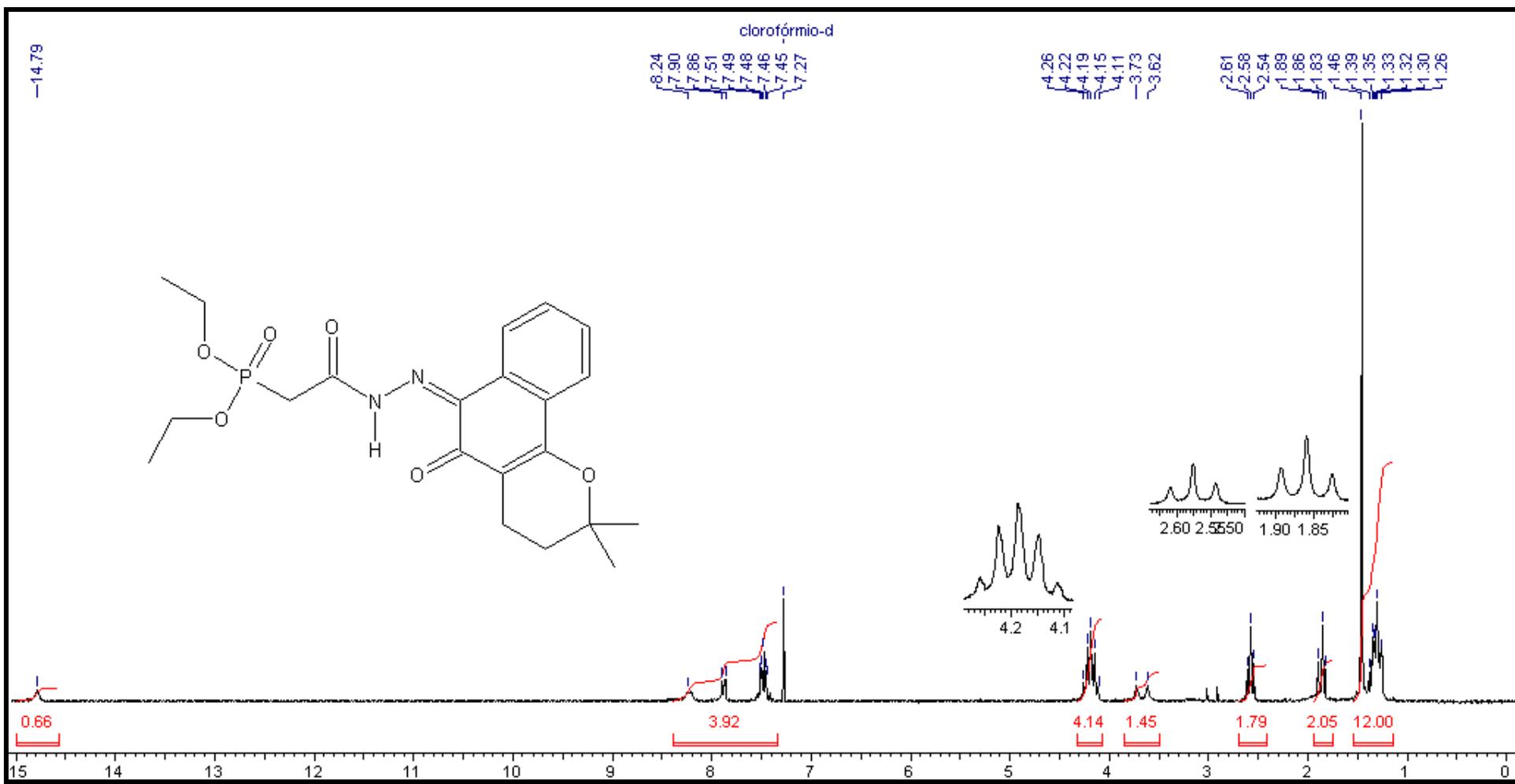


Figura 67: Espectro de RMN-¹H da dietoxifosfonil-N-acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).

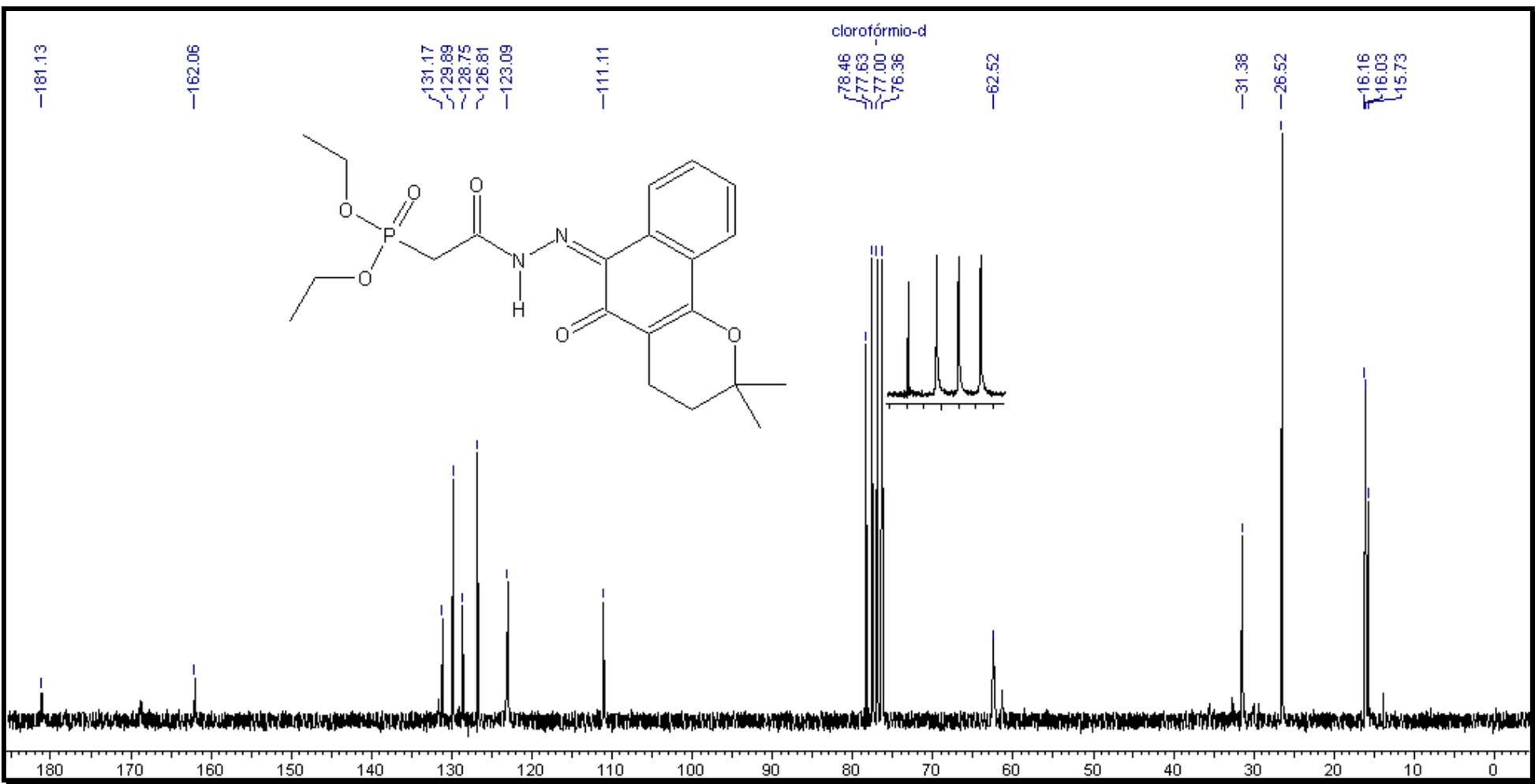


Figura 68: Espectro de RMN-¹³C da dietoxifosfonil-N-acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).

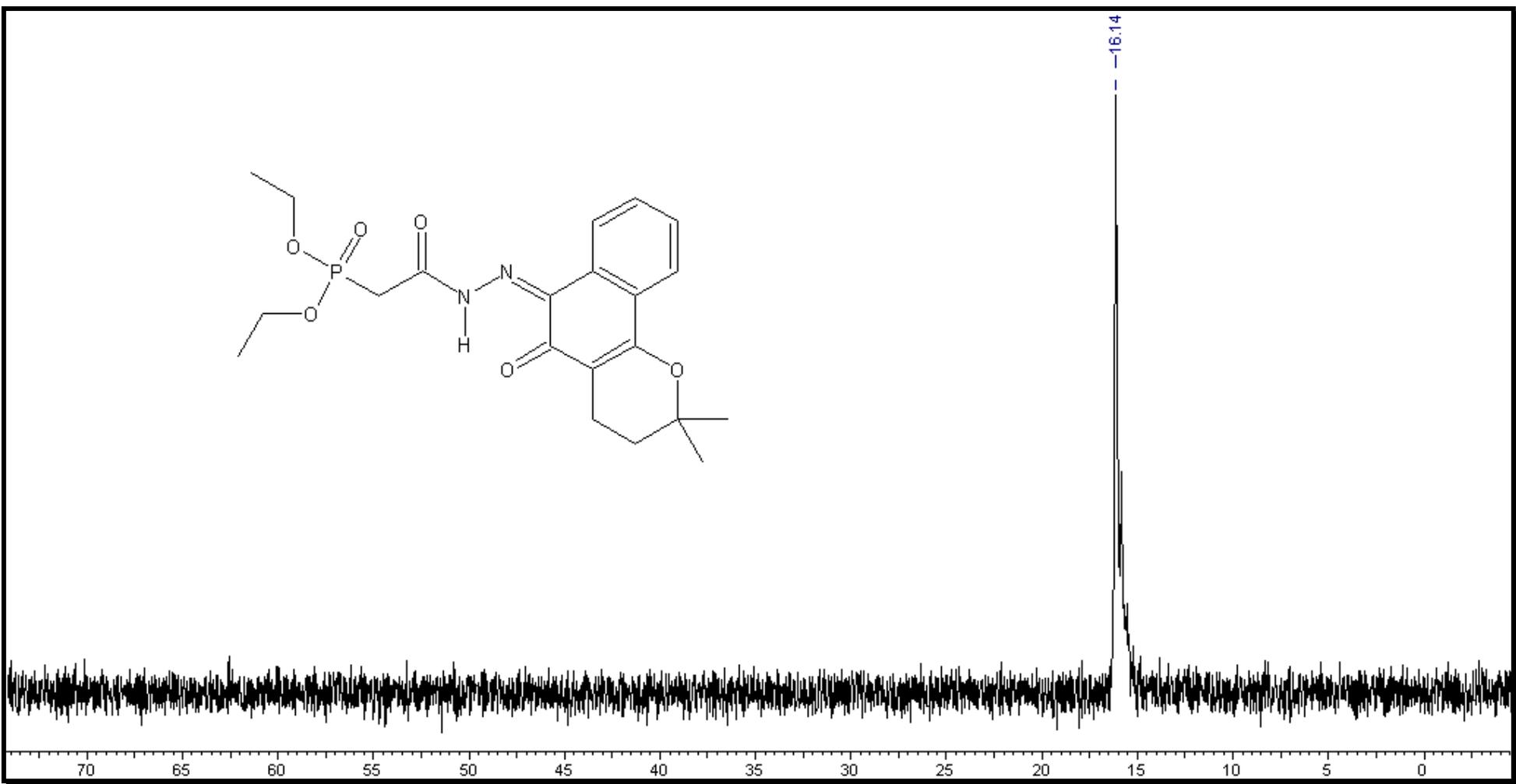


Figura 69 : Espectro de RMN- ^{31}P da dietoxifosfonil-N-acil-(2,2-dimetil-5-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[h]cromem-6(5H)-ilideno)hidrazina (2f).

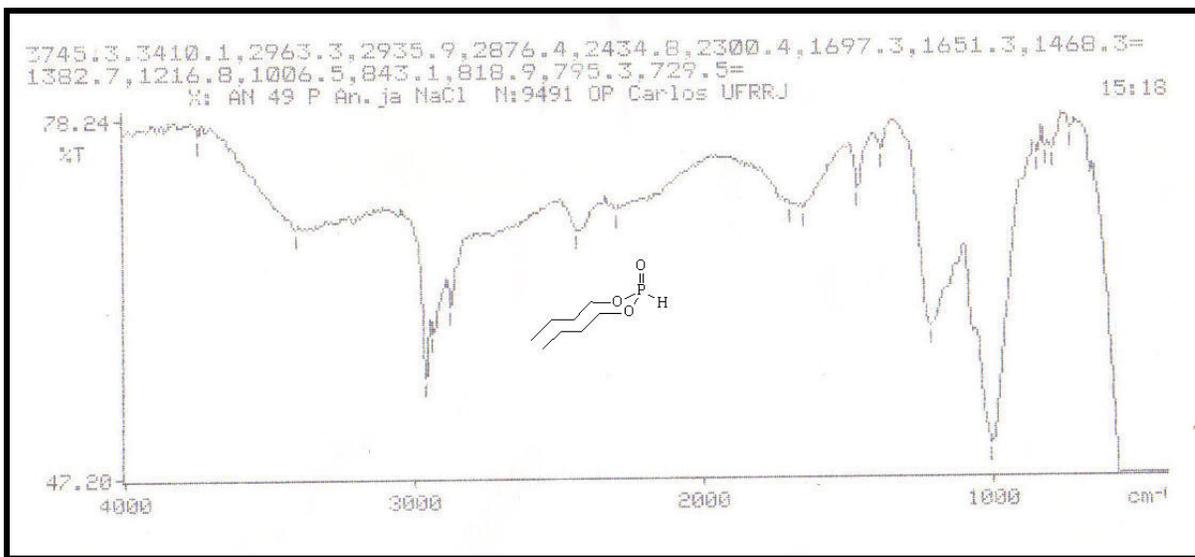


Figura 70 : Infravermelho do fosfito de dibutila.

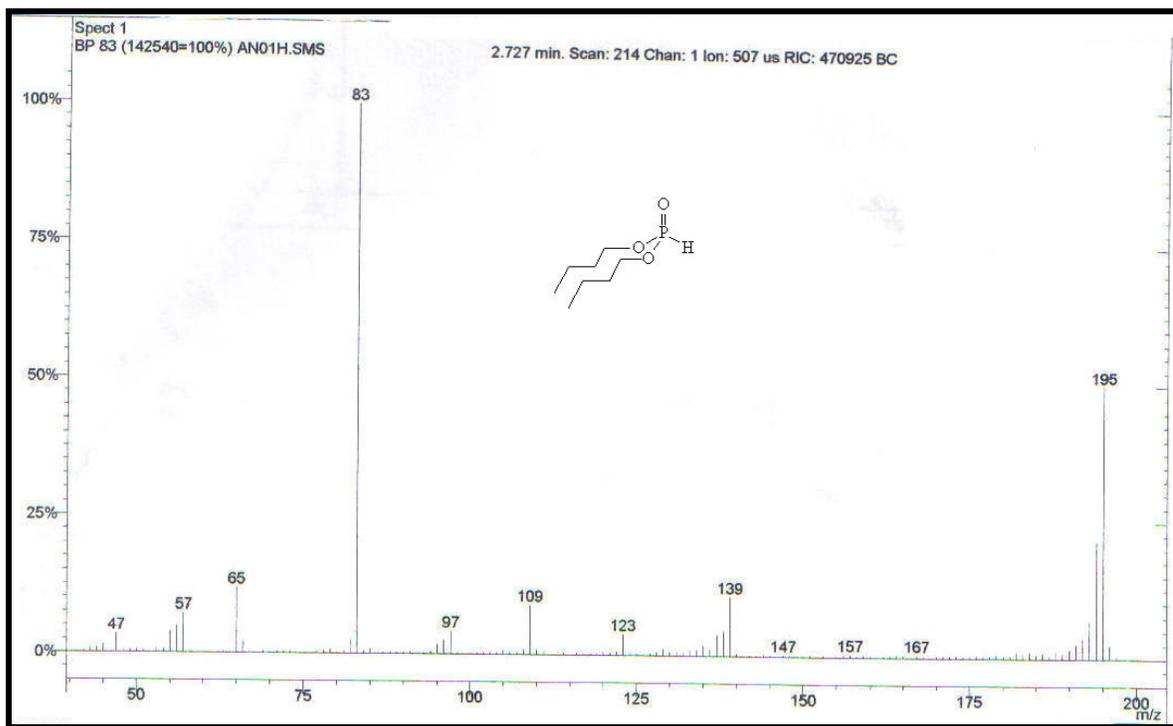


Figura 71: Espectro de massas do fosfito de dibutila.

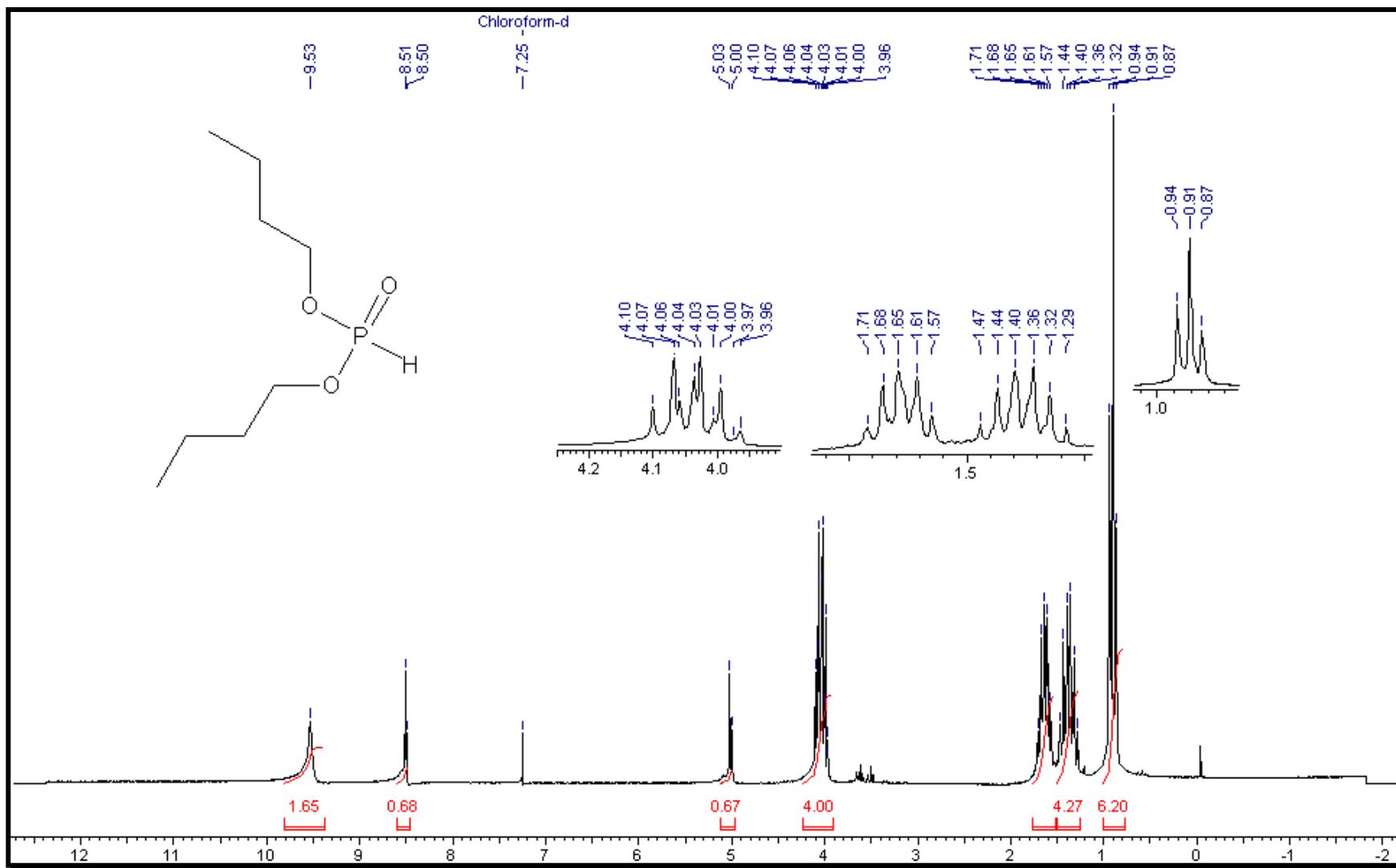


Figura 72: Espectro de RMN-¹H do fosfito de dibutila.

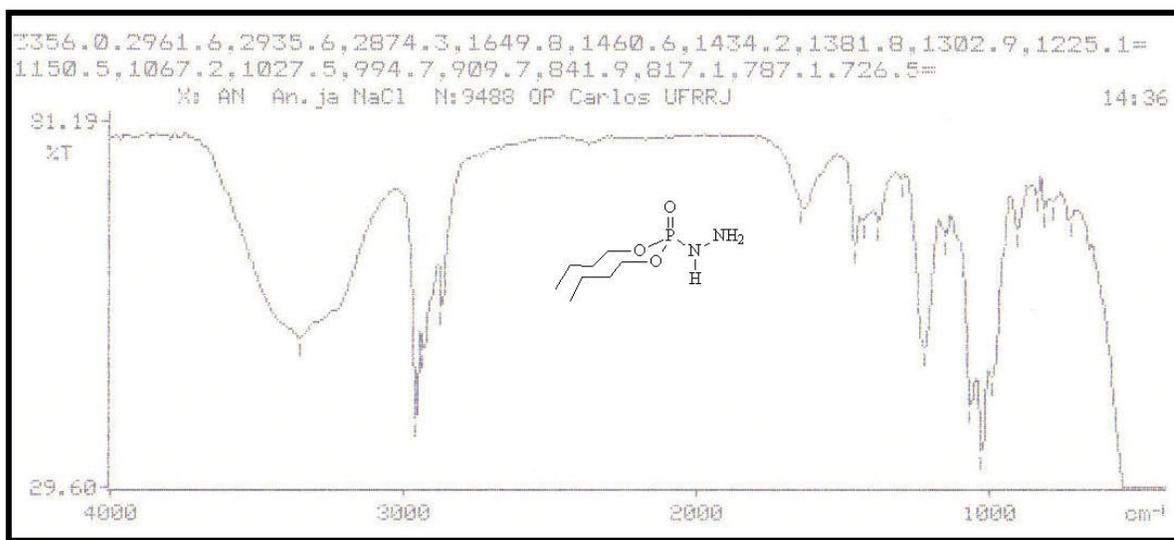


Figura 72: Infravermelho da dibutilfosforilidrazina.

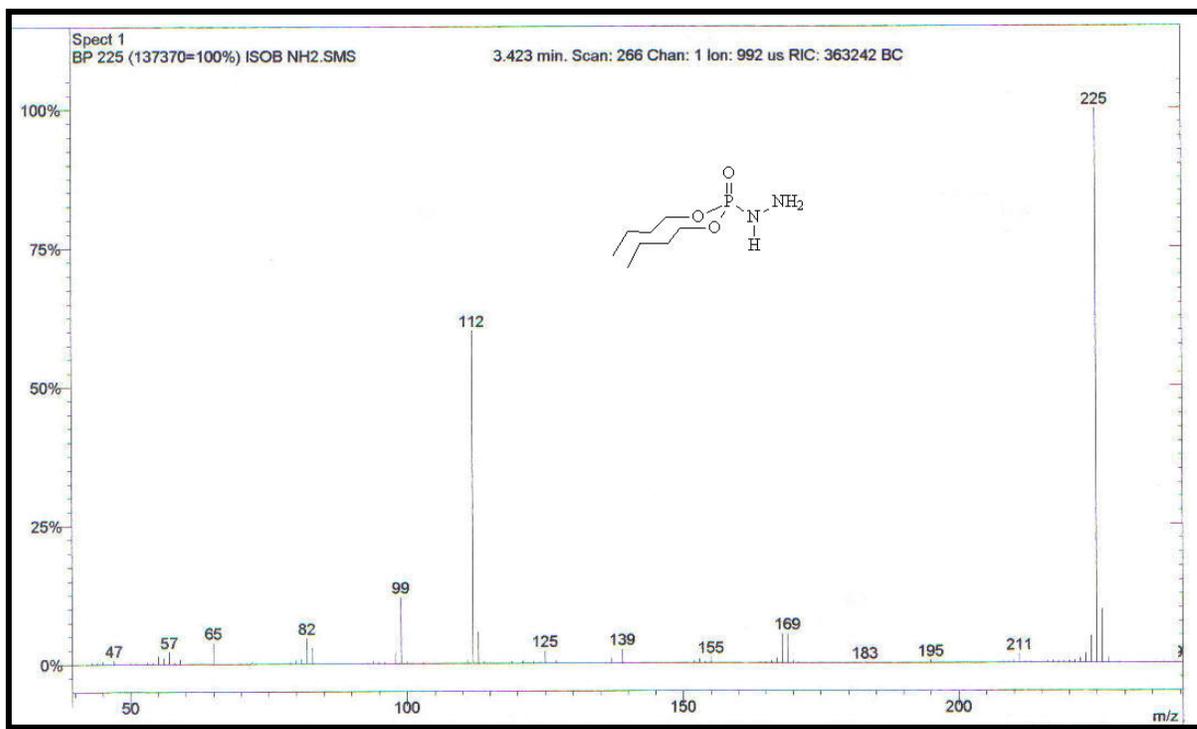


Figura 73: Espectro de massas da dibutilfosforilidrazina.

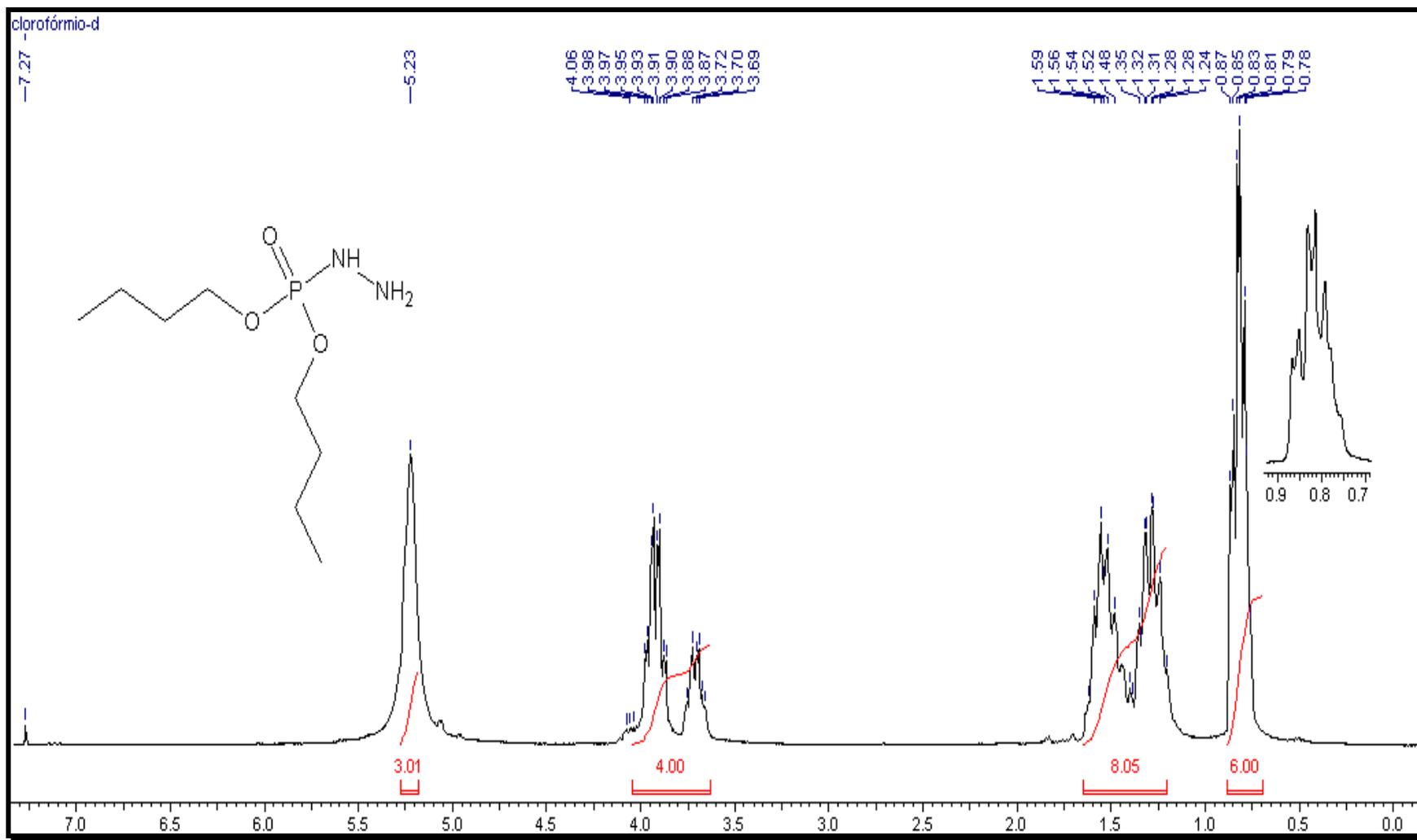


Figura 74: Espectro de RMN-¹H da dibutilfosforilidrazina.

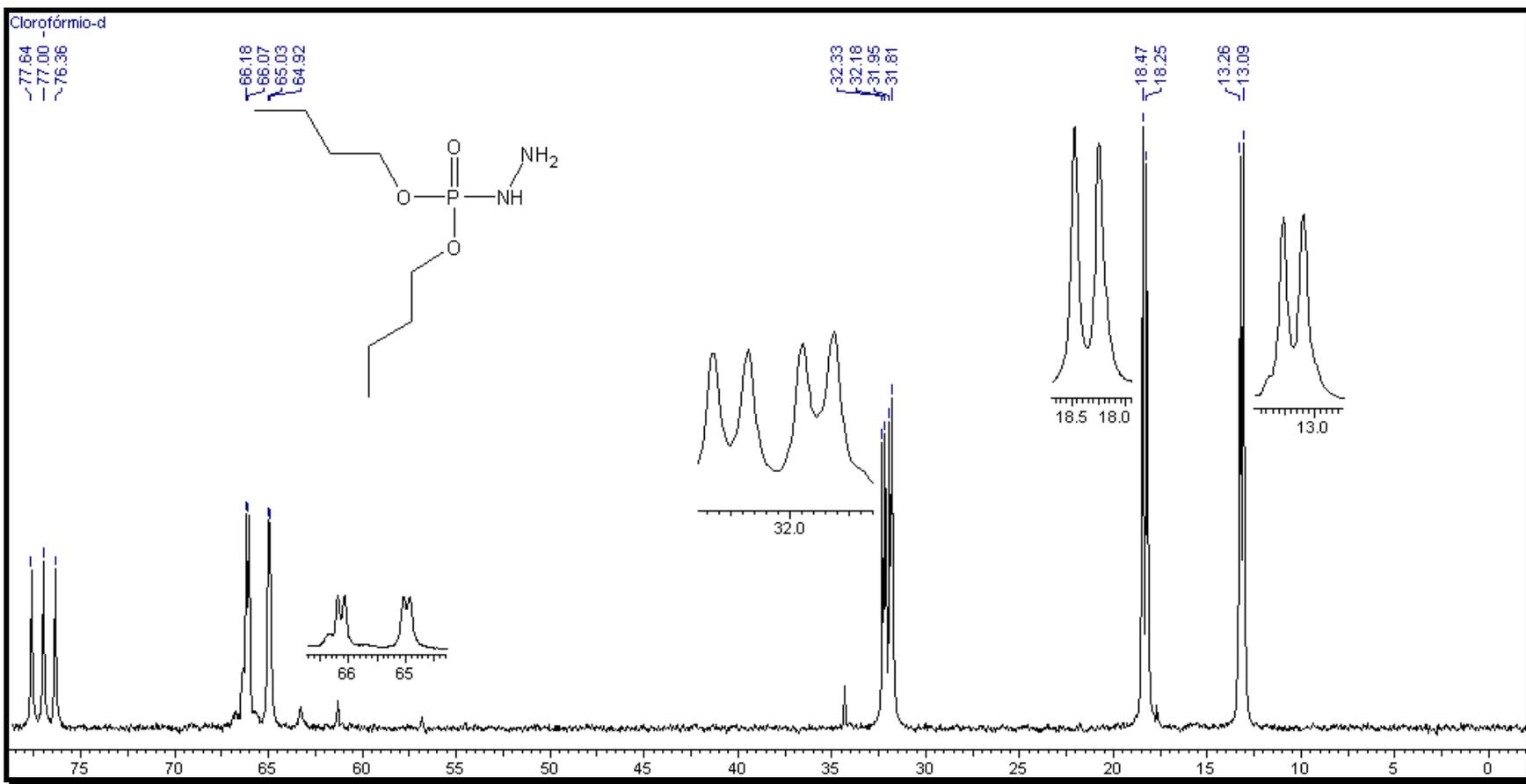


Figura 75 : Espectro de RMN-¹³C da dibutilfosforilidrazina

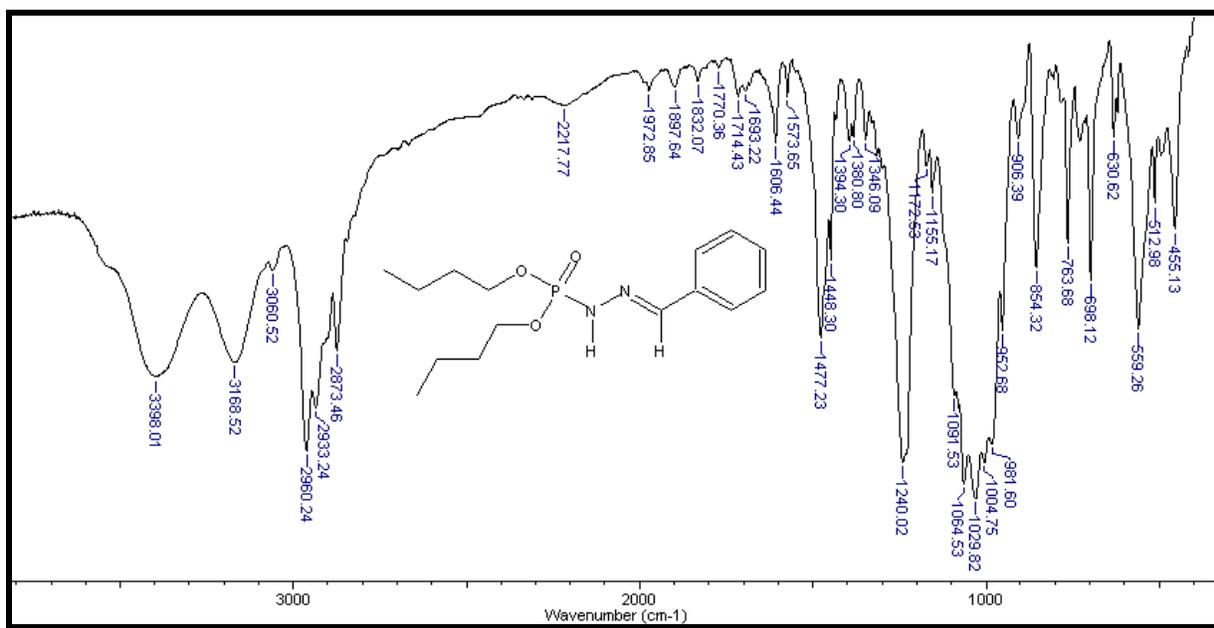


Figura 76: Infravermelho da dibutilfosforilfenilhidrazona (4a).

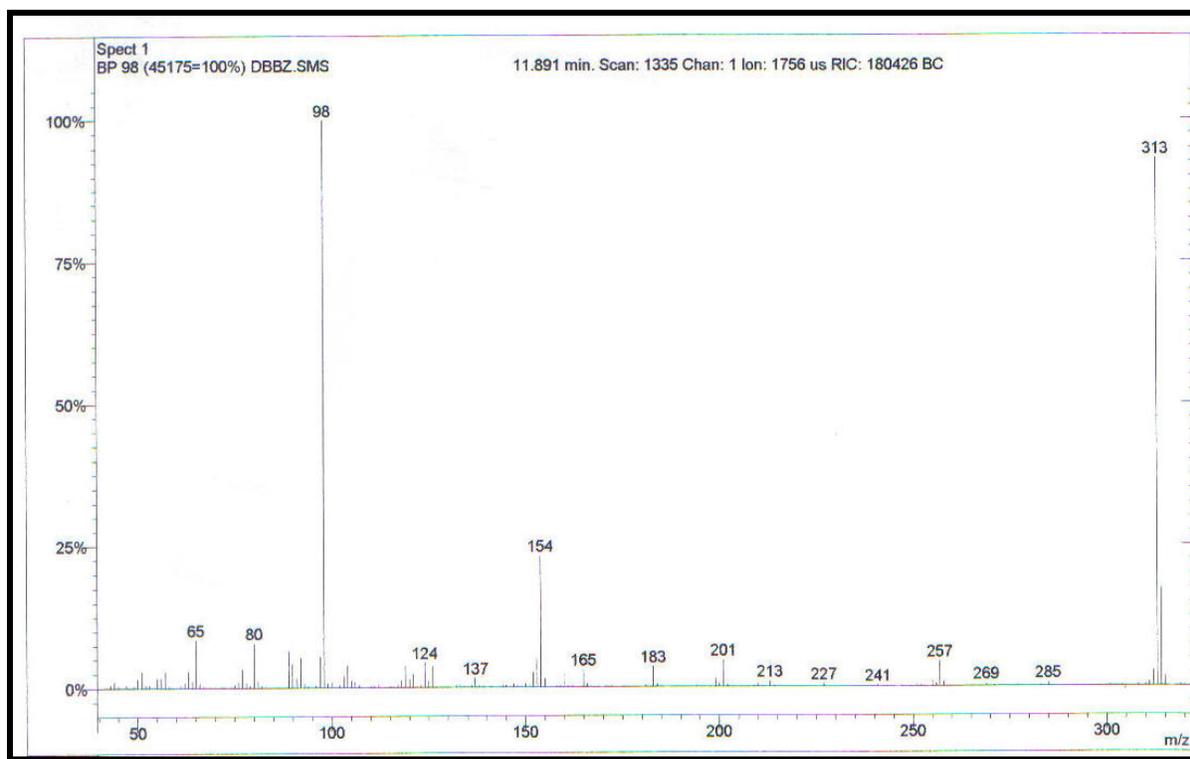


Figura 77: Espectro de massas da dibutilfosforilfenilhidrazona (4a).

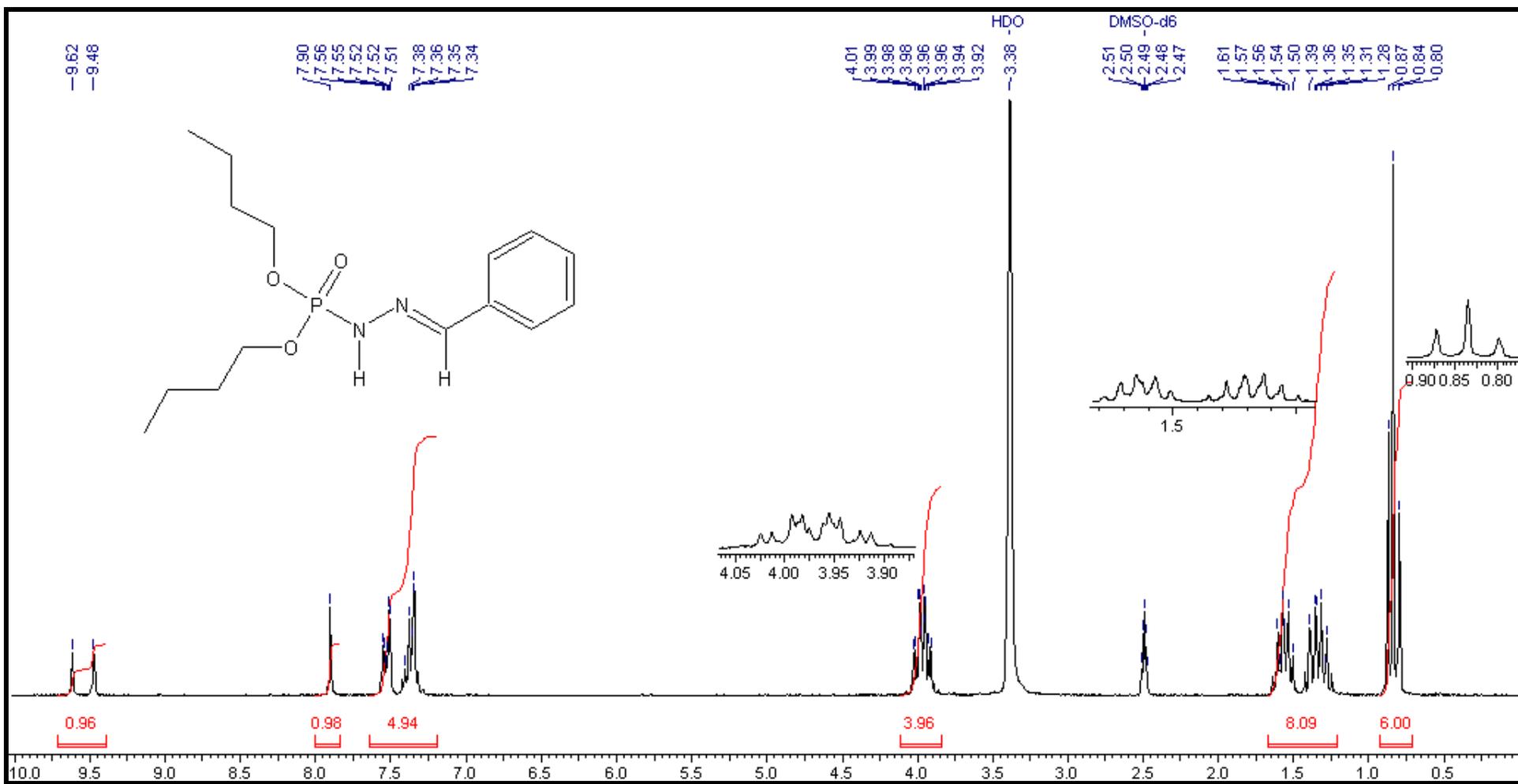


Figura 78: Espectro de RMN-¹H da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).

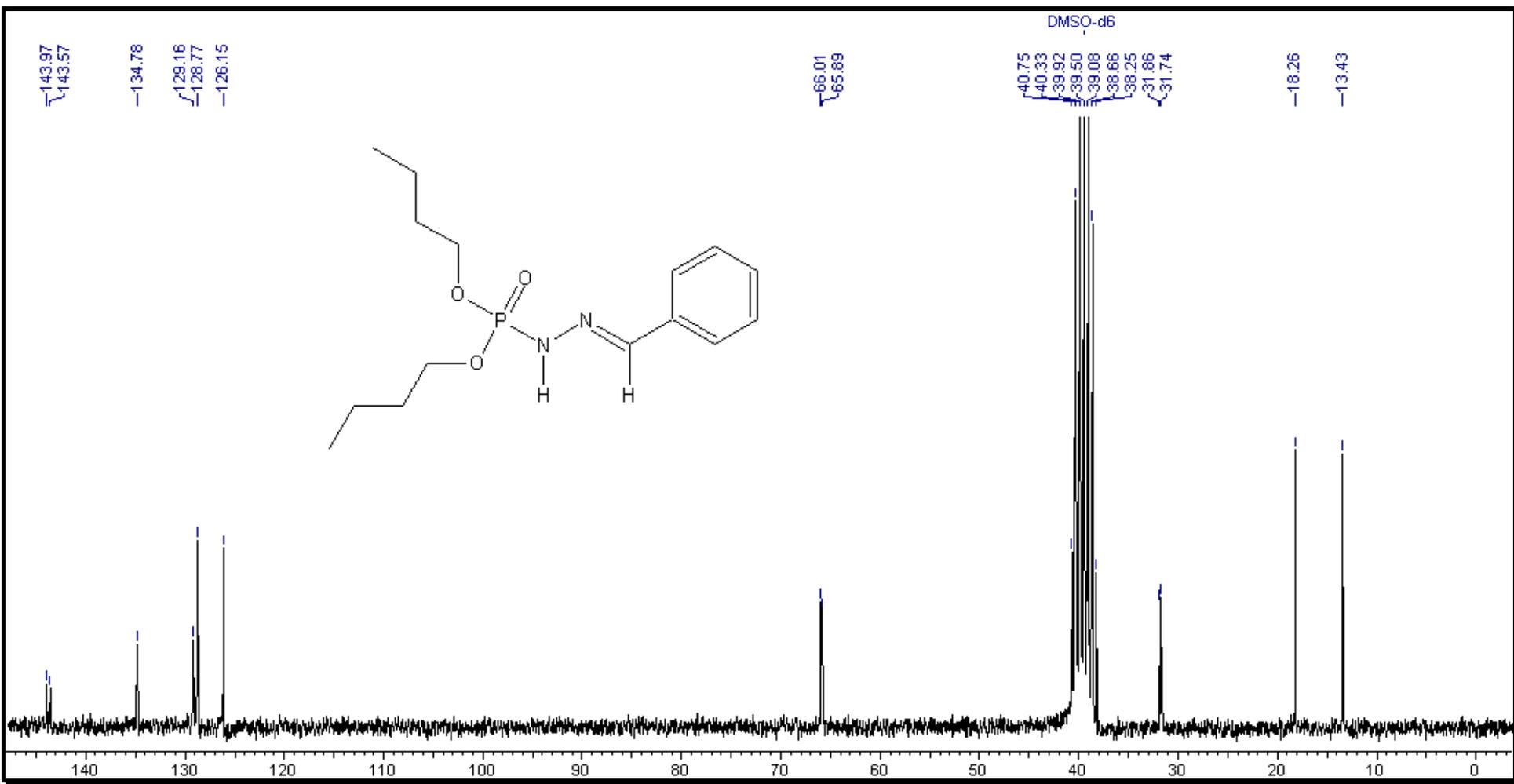


Figura 79: Espectro de RMN- ^{13}C da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).

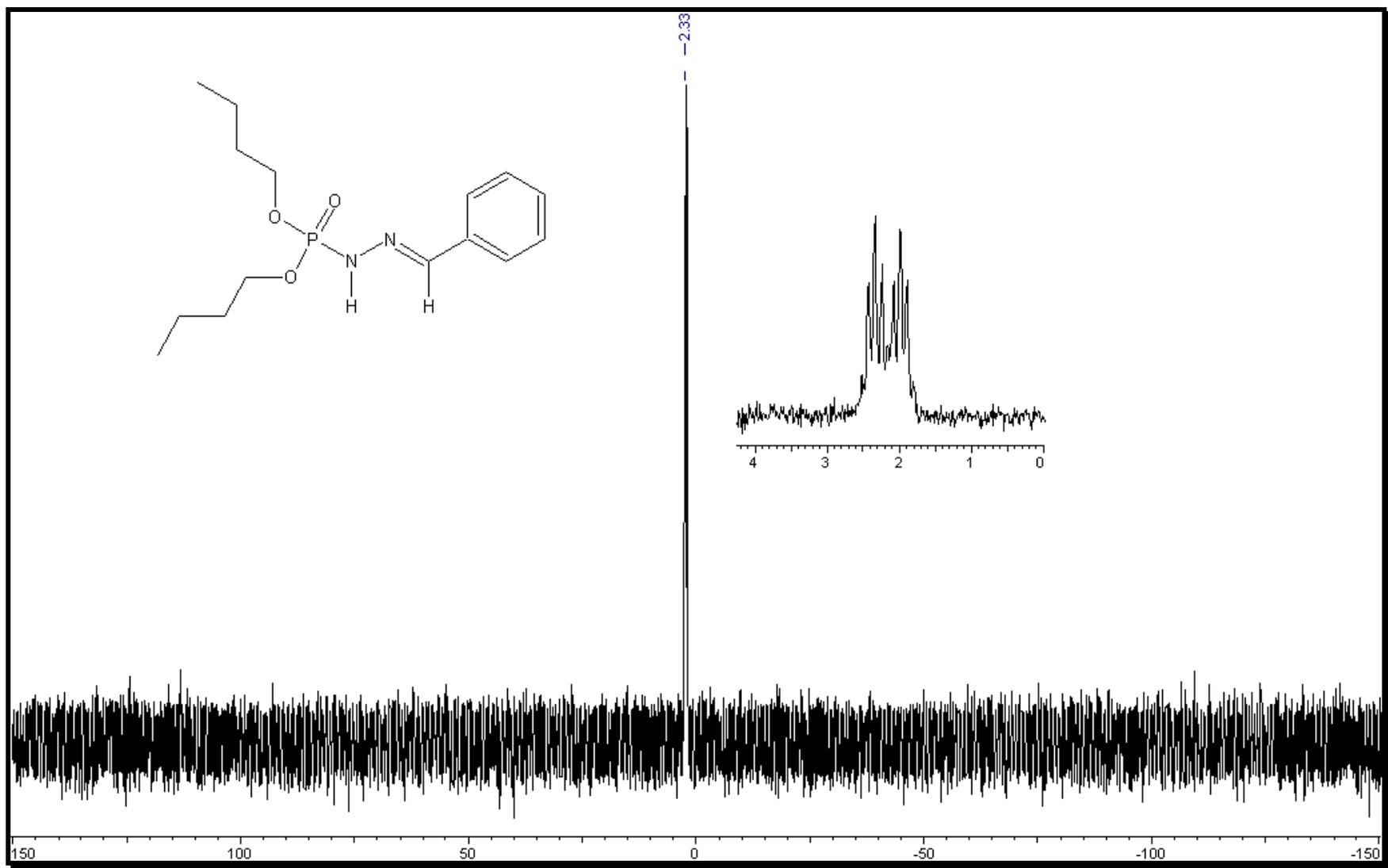


Figura 80: Espectro de RMN- ^{31}P da dibutilfosforilfenilidrazona (4a).

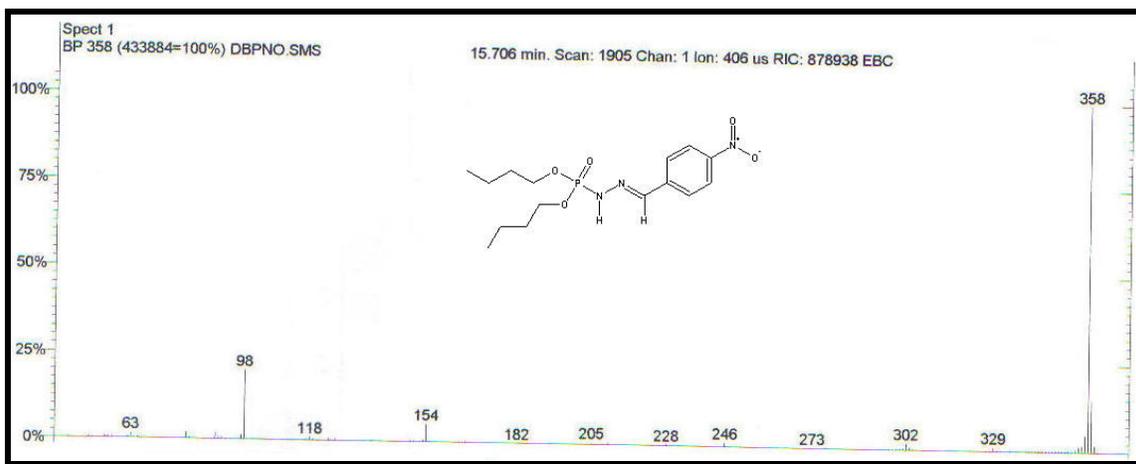


Figura 81: Espectro de massas da dibutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (4b).

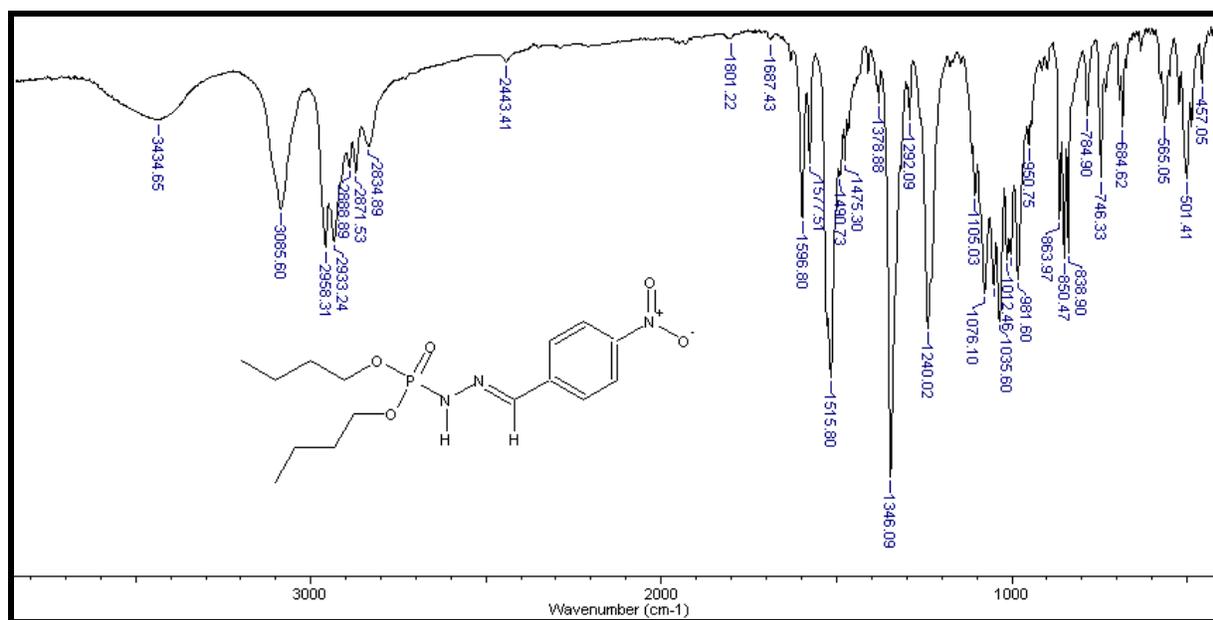


Figura 82: Infravermelho da dibutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (4b).

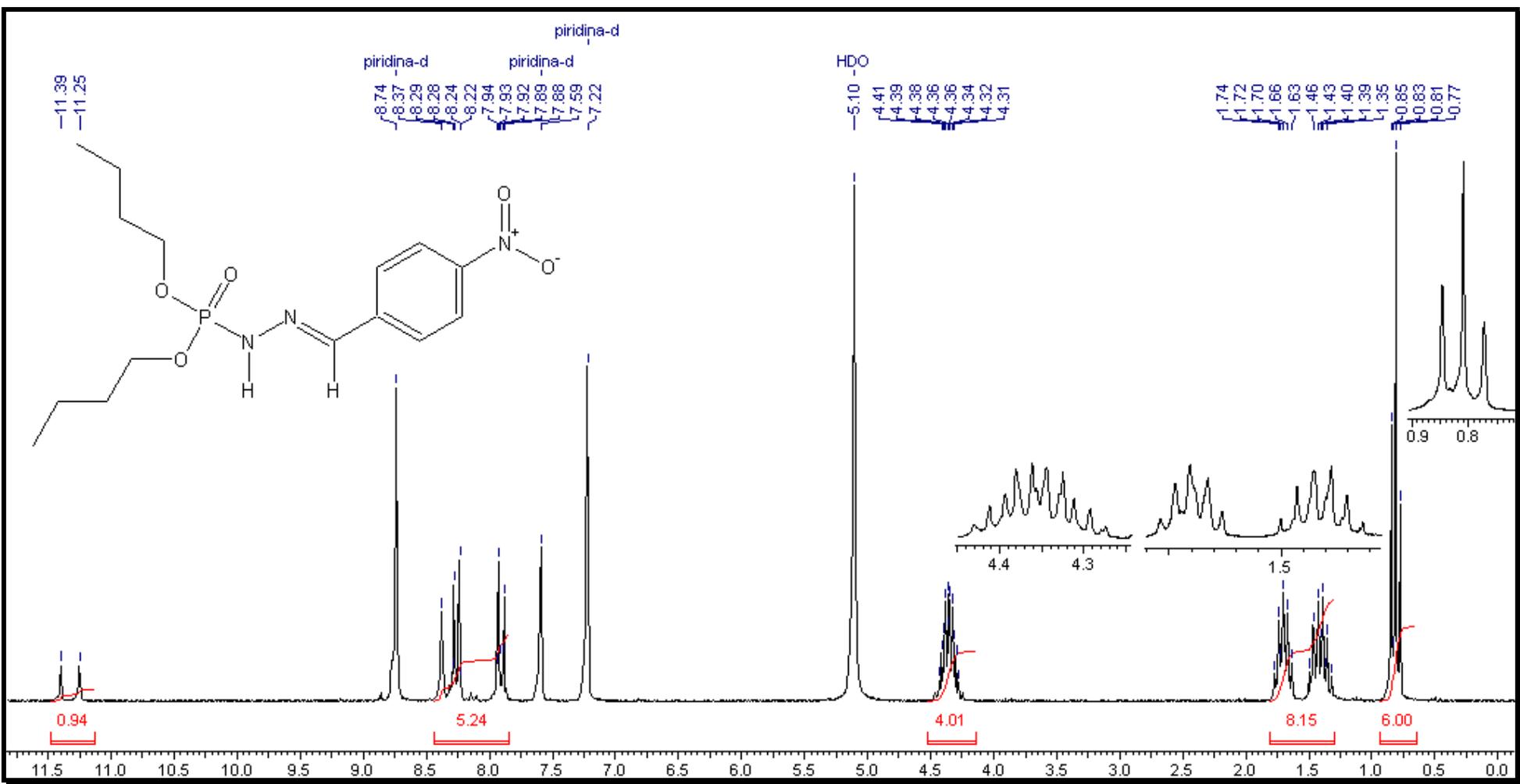


Figura 83: Espectro de RMN-¹H da dibutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (4b).

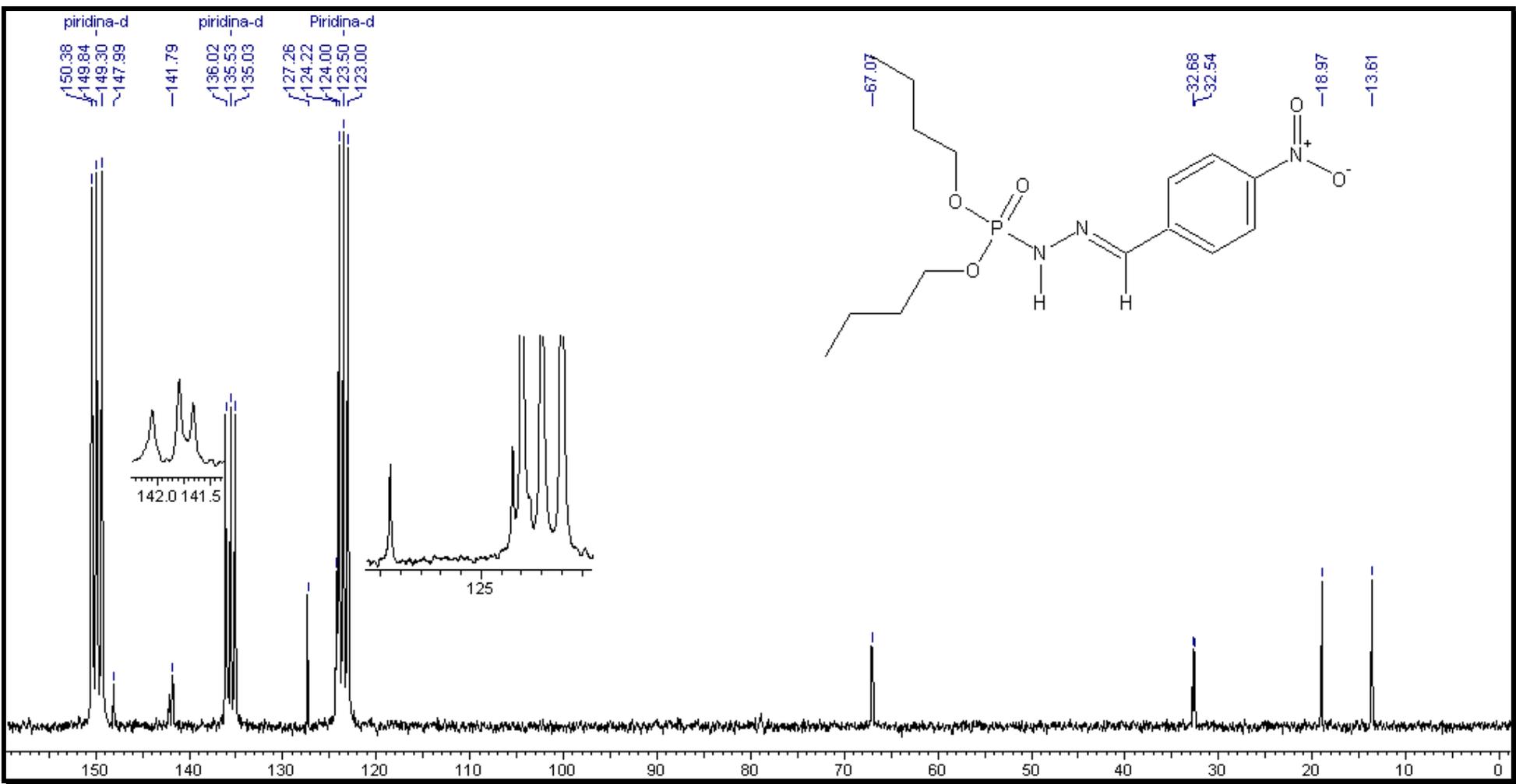


Figura 84: Espectro de RMN-¹³C da dibutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (4b).

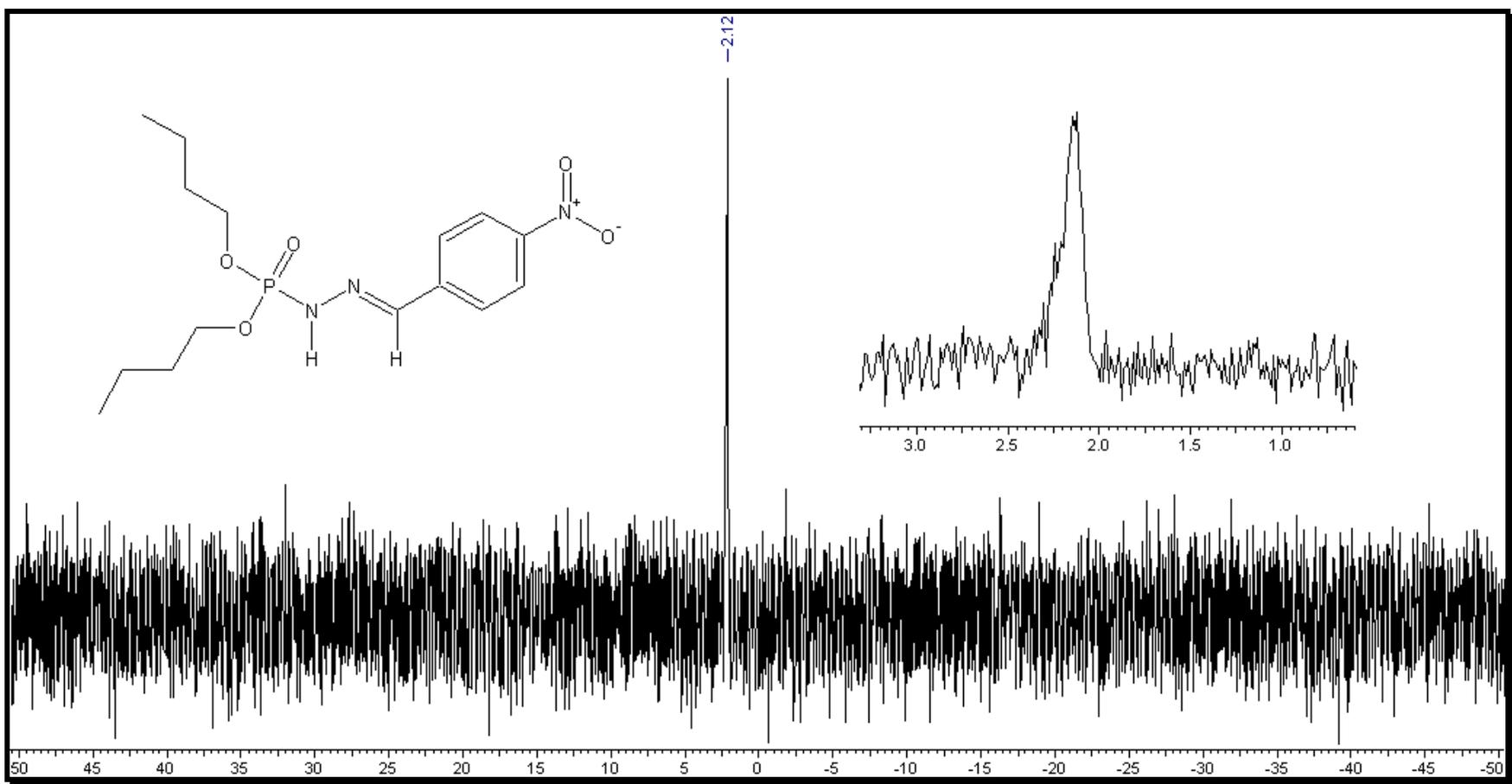


Figura 85: Espectro de RMN- ^{31}P da dibutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (4b).

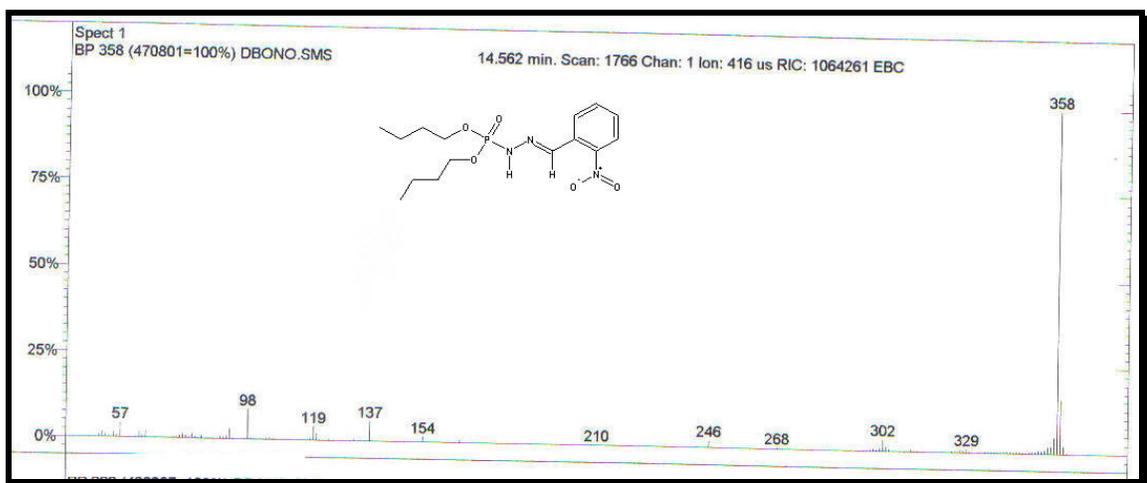


Figura 86: Espectro de massas da dibutilfosforil-*o*-nitrofenilidrazona (4c).

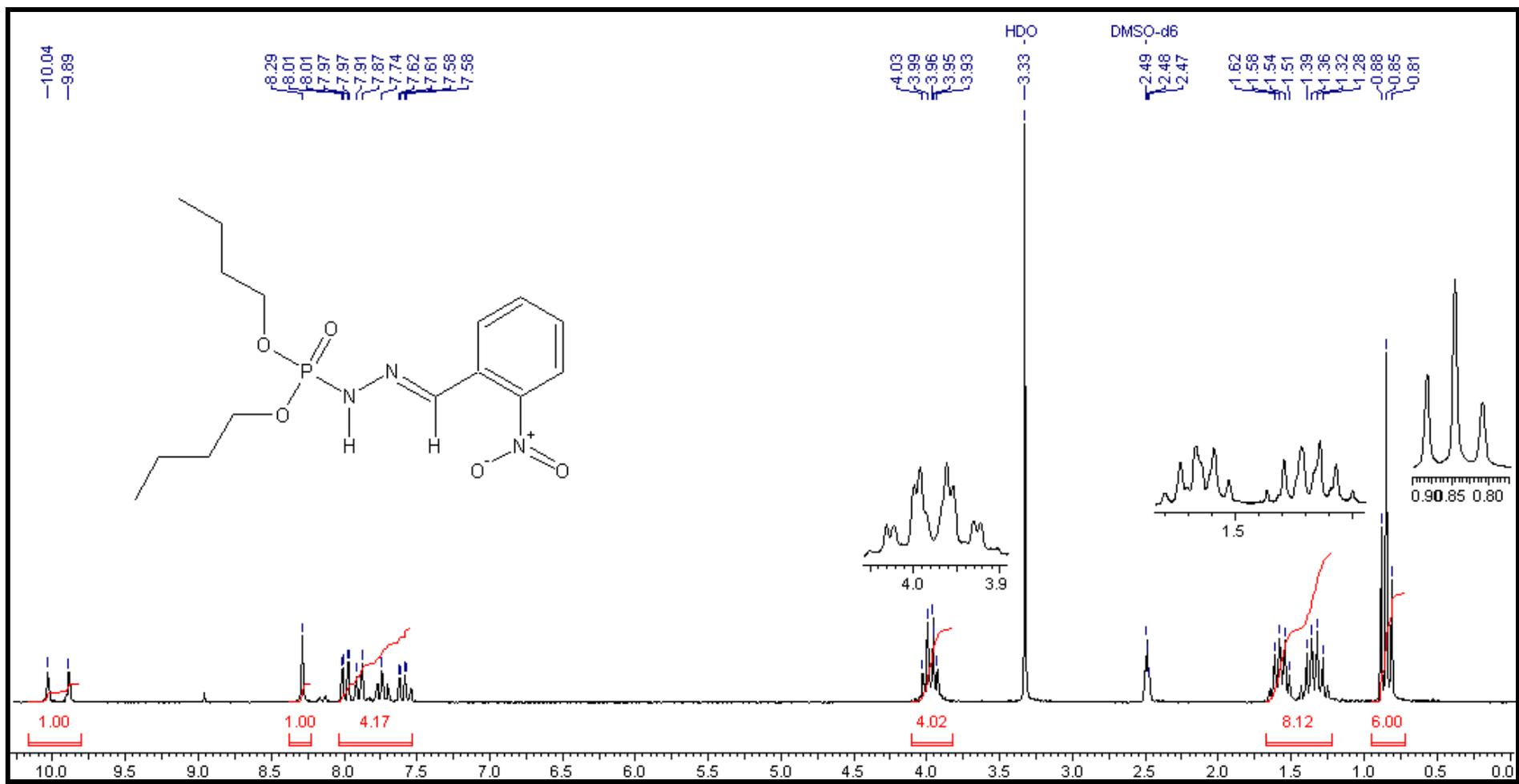


Figura 87: Espectro de RMN-¹H da dibutilfosforil-*o*-nitrofenilidrazone (4c)

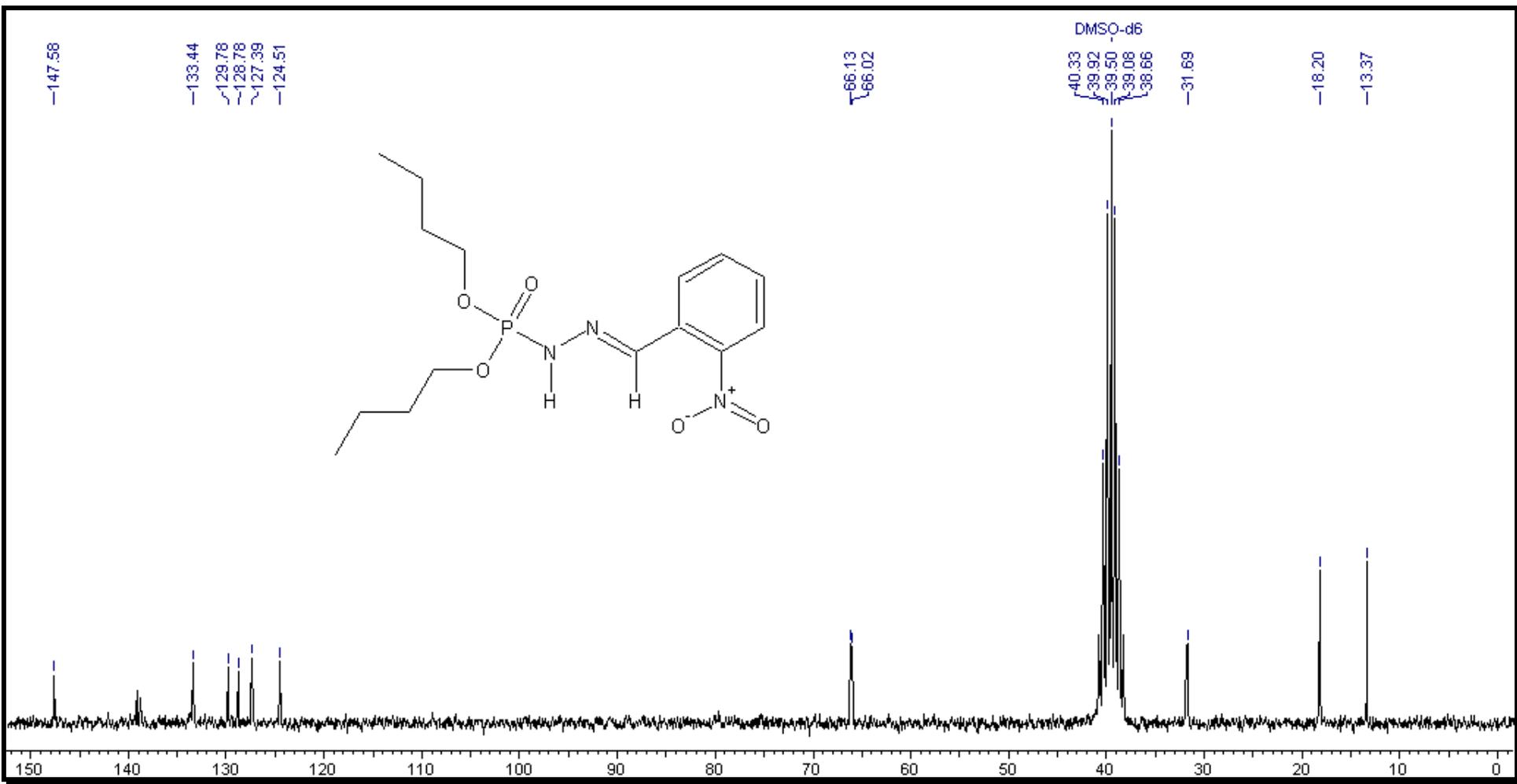


Figura 88: Espectro de RMN- ^{13}C da dibutilfosforil-*o*-nitrofenilidrazona (4c)

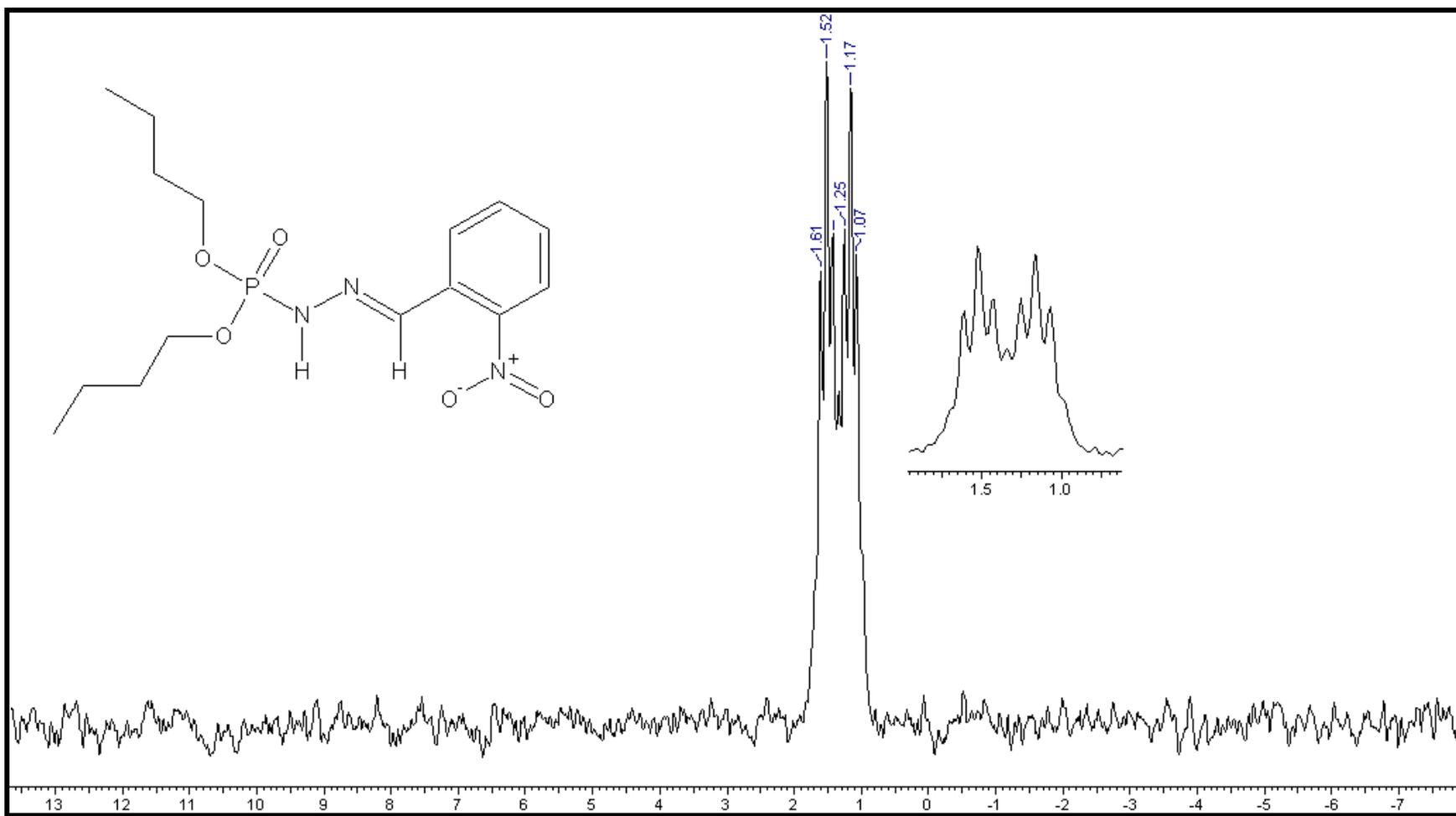


Figura 89: Espectro de RMN- ^{31}P da dibutilfosforil-*o*-nitrofenilidrazona (4c)

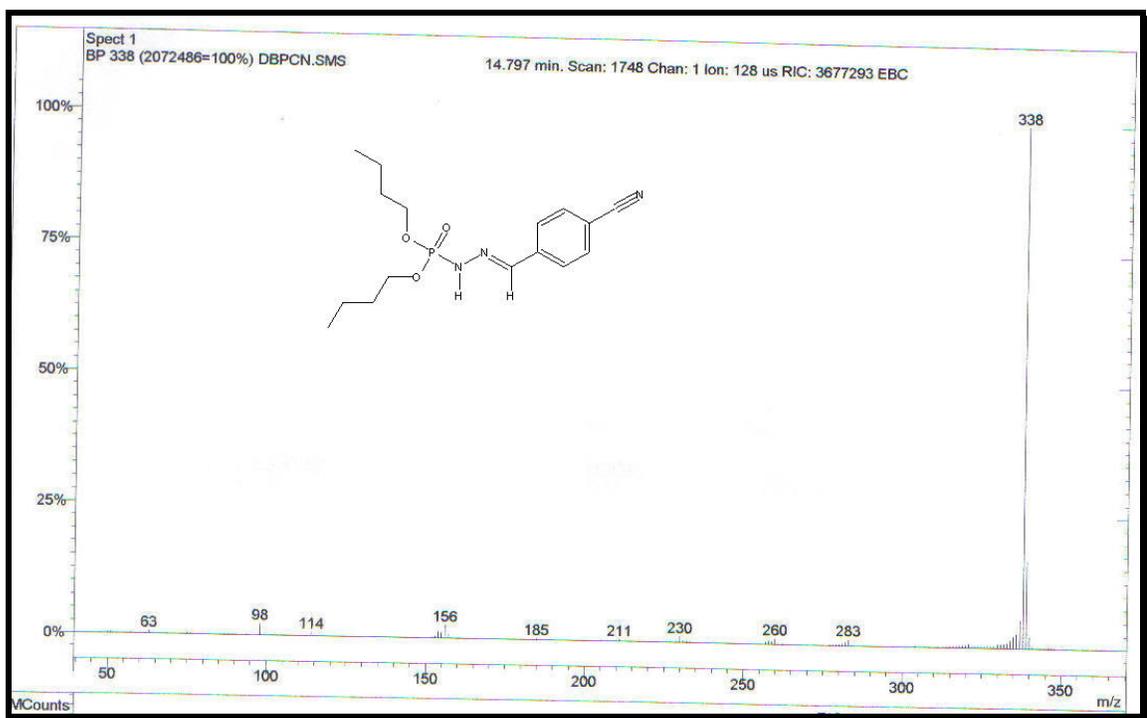


Figura 90: Espectro de massas da dibutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (4d).

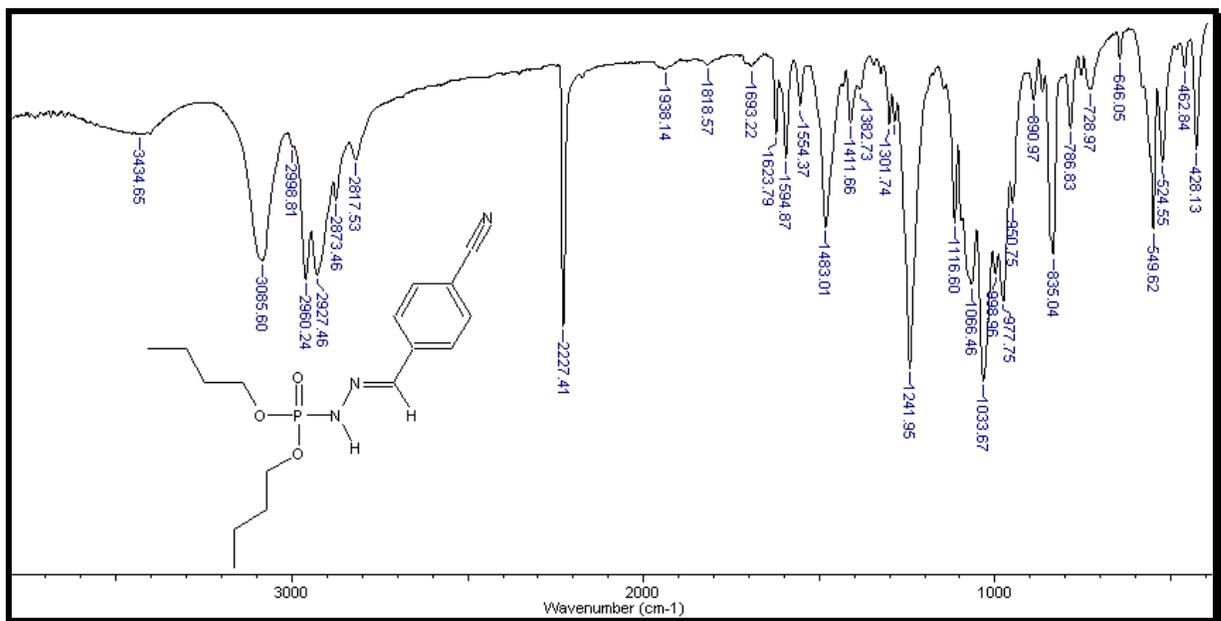


Figura 91: Infravermelho da dibutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (4d)

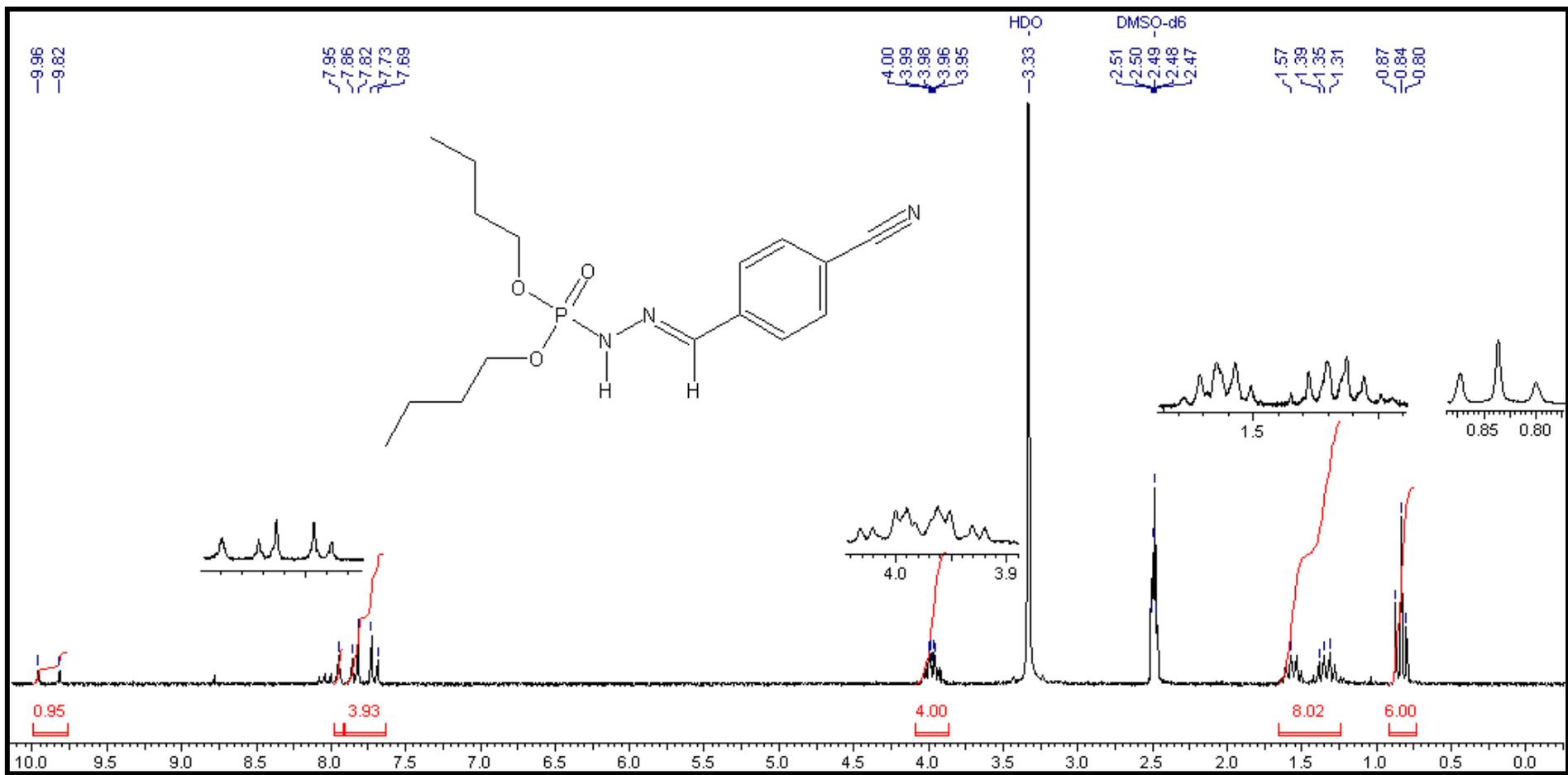


Figura 92 : Espectro de RMN-¹H da dibutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (4d)

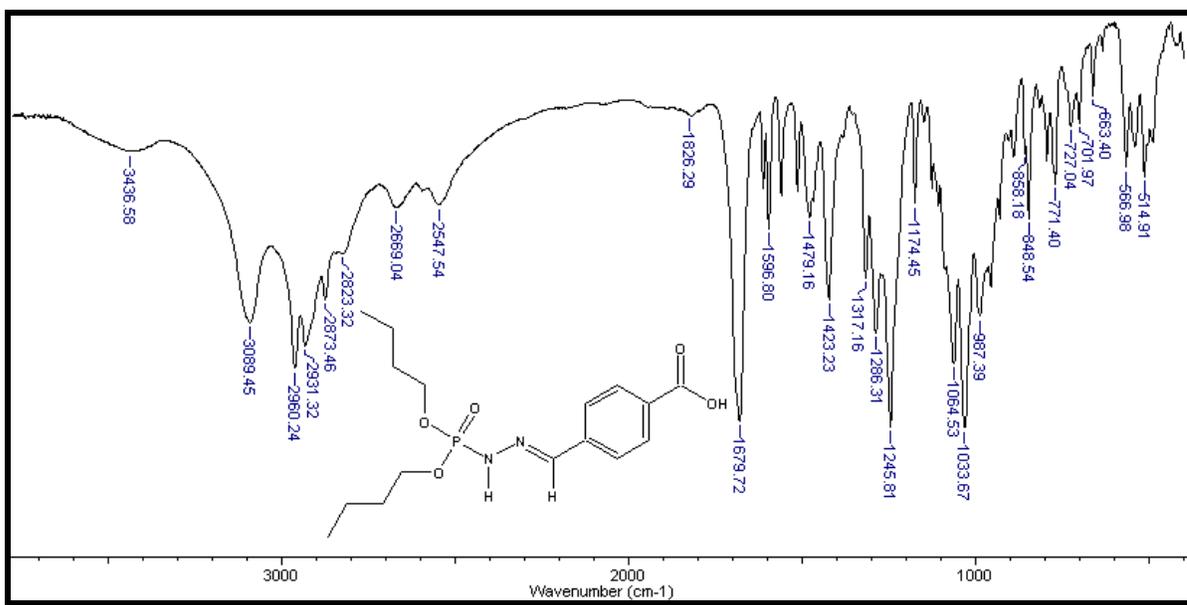


Figura 93: Infravermelho da dibutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (4e).

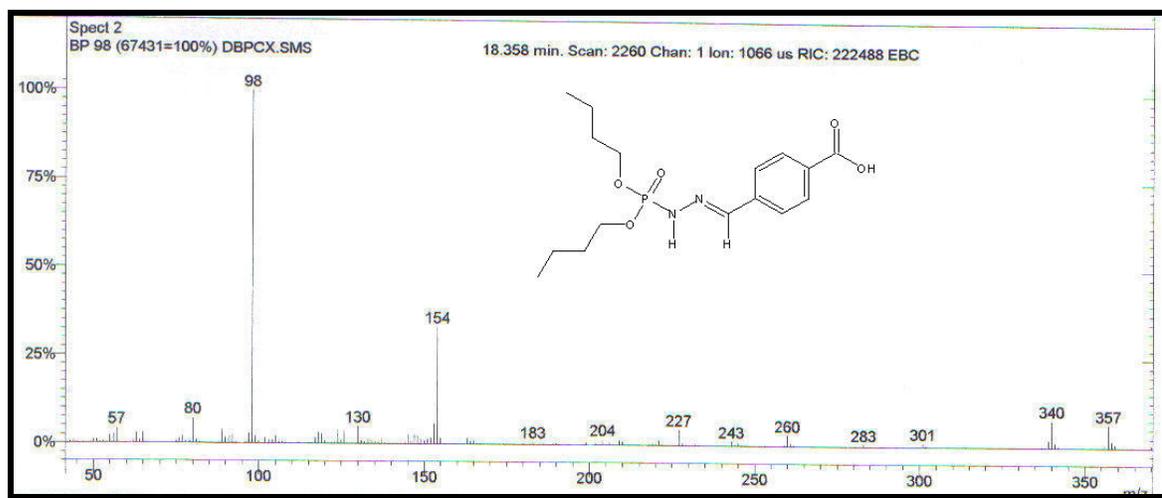


Figura 94: Espectro de massas da dibutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (4e).

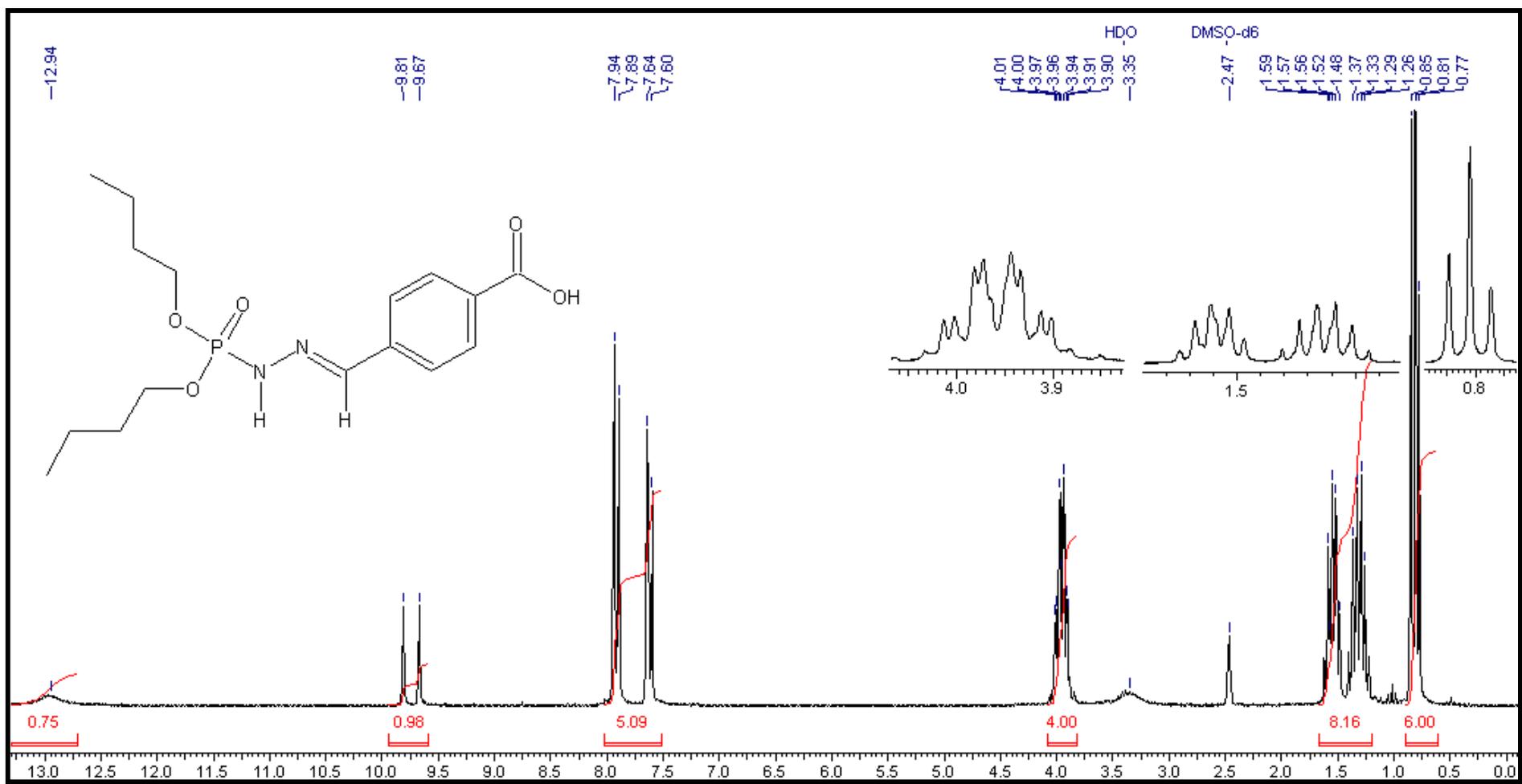


Figura 95: Espectro de RMN-¹H da dibutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (4e)

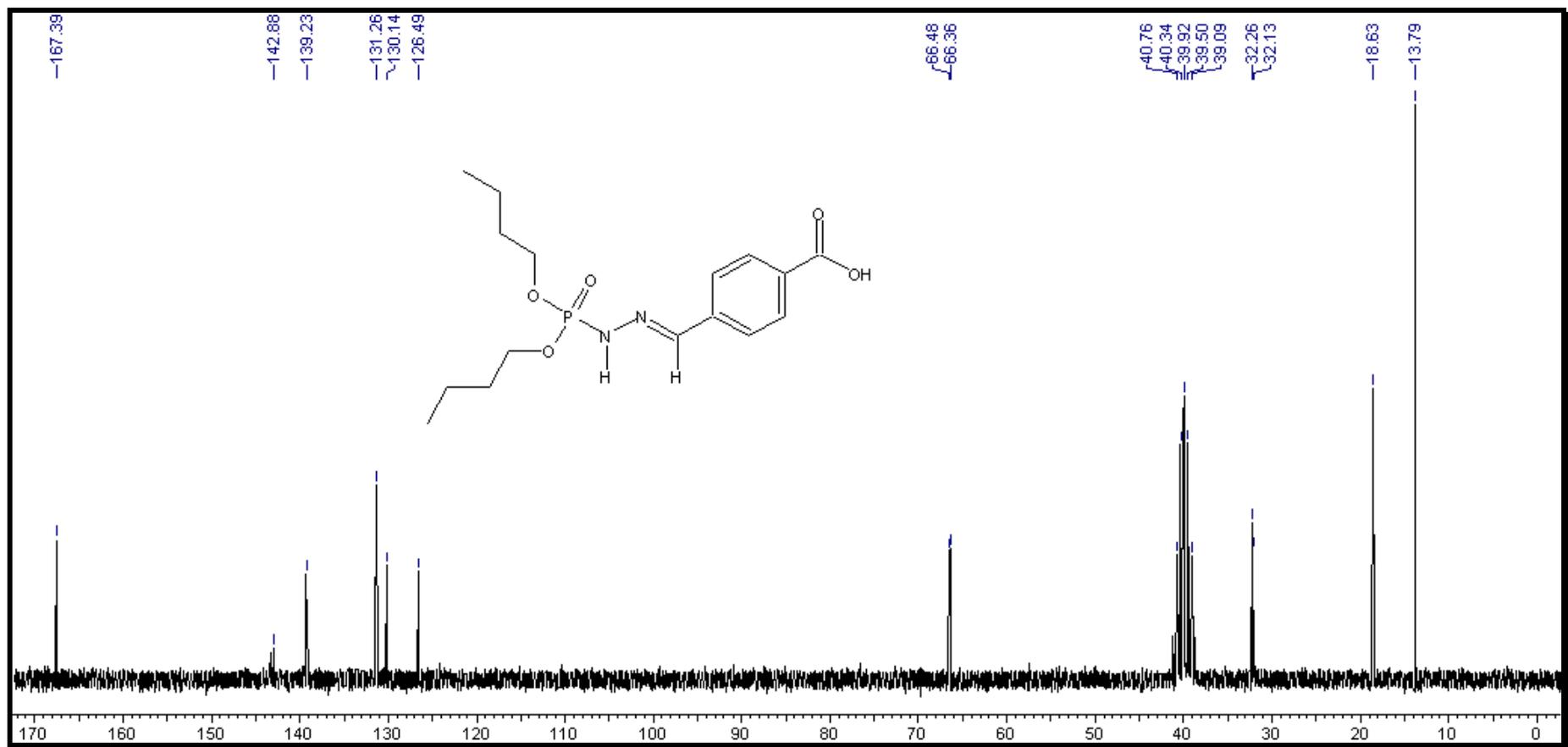


Figura 96: Espectro de RMN-¹³C da dibutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (4e)

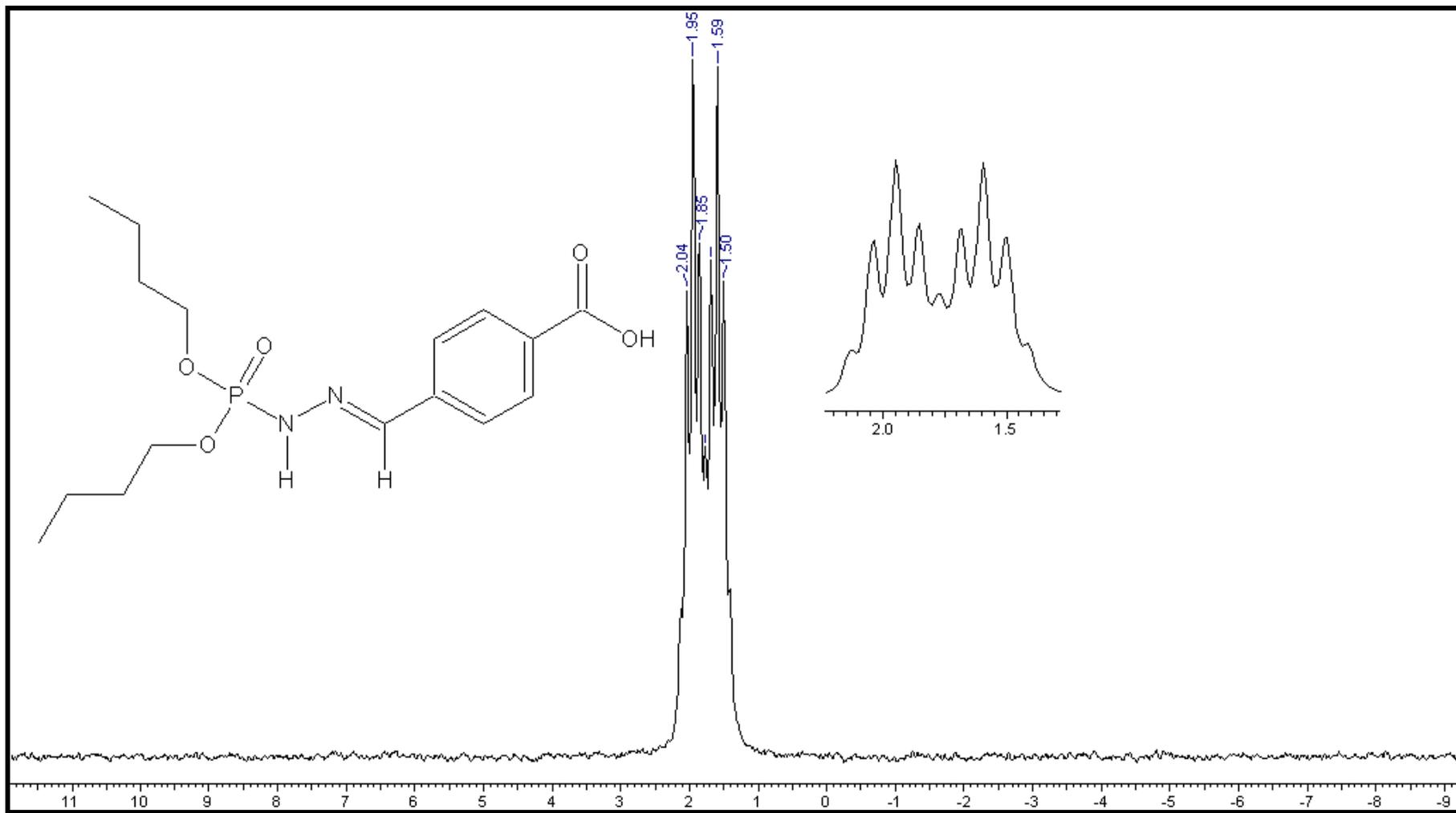


Figura 97: Espectro de RMN-³¹P da dibutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (4e)

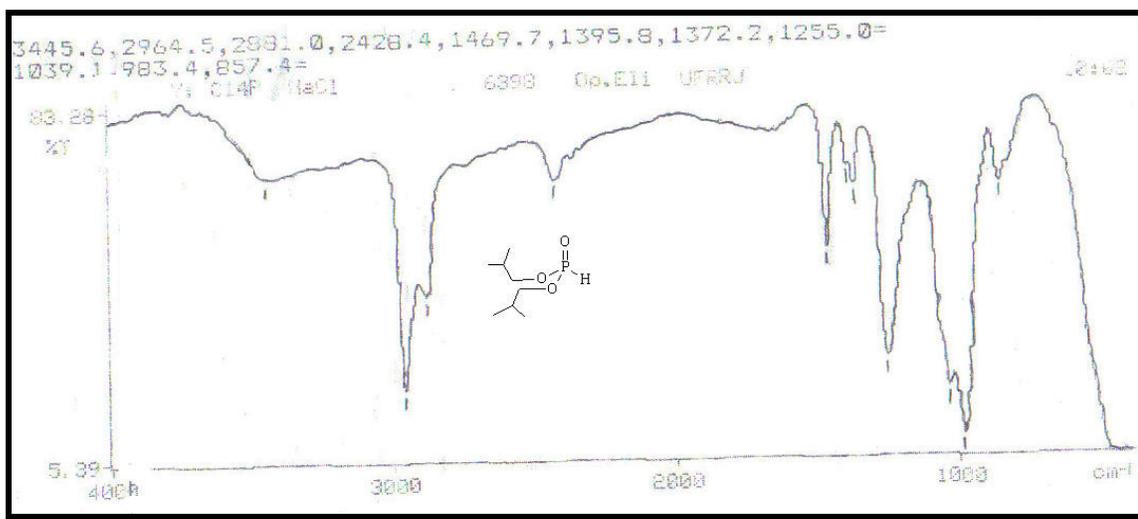


Figura 98: Infravermelho do fosfito de isobutila (5).

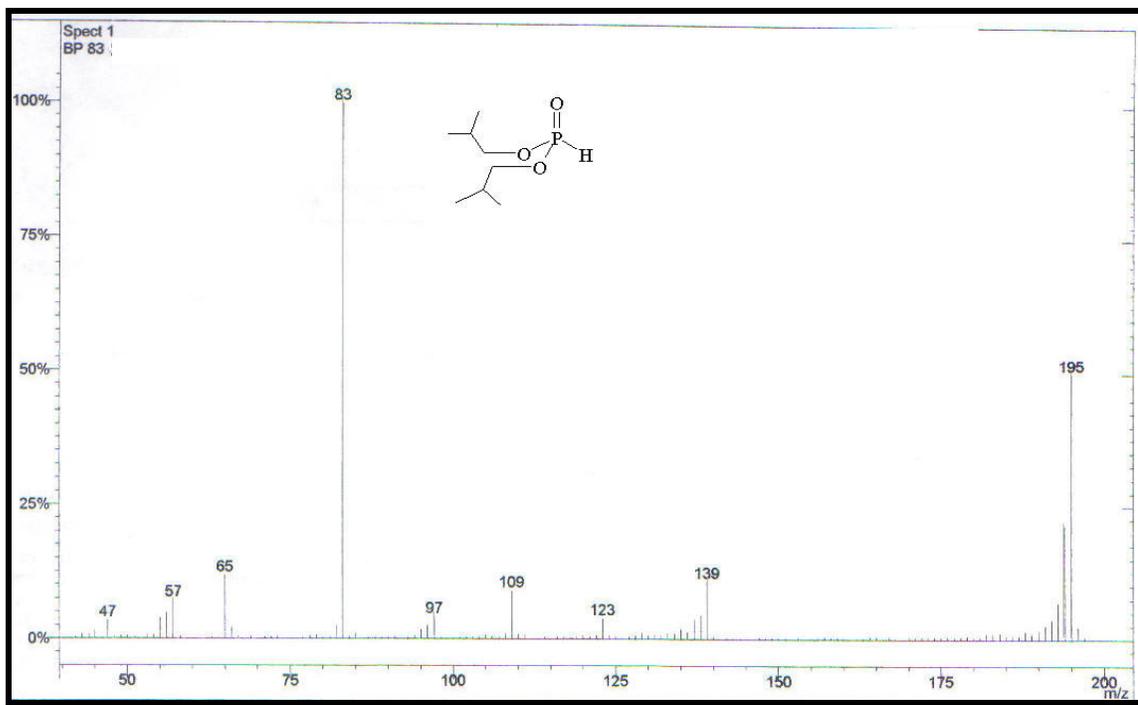


Figura 99: Espectro de massas do fosfito de isobutila (5).

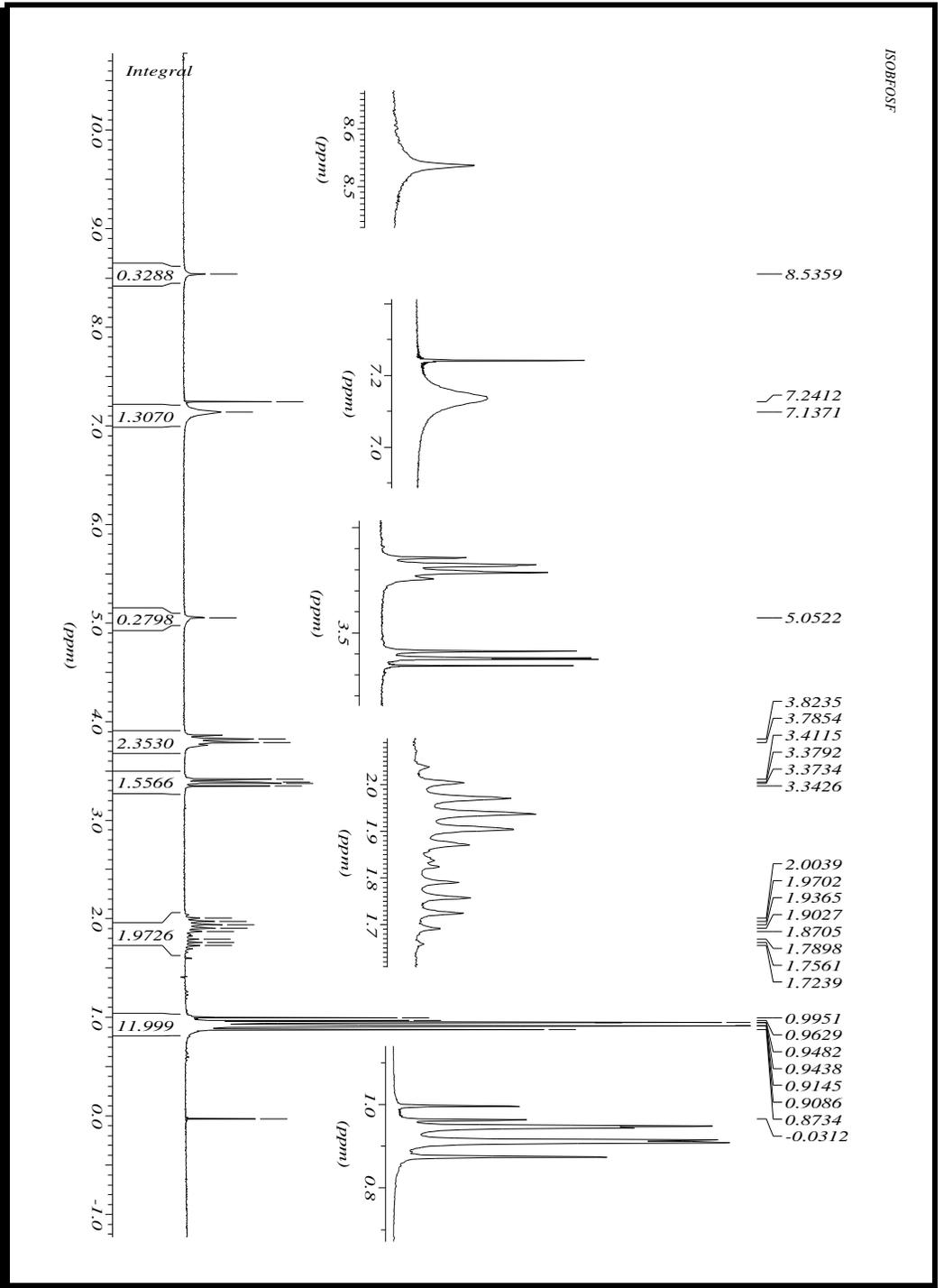


Figura 100: Espectro de RMN- ^1H do disobutilfosfito (5).

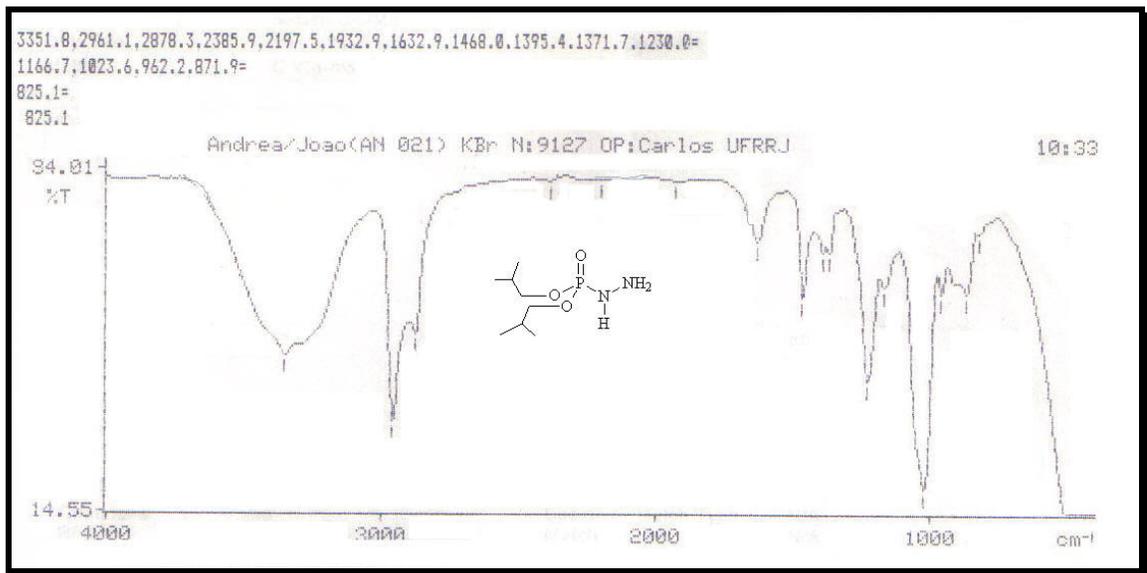


Figura 101: Infravermelho da diisobutilfosforilidrazina (6).

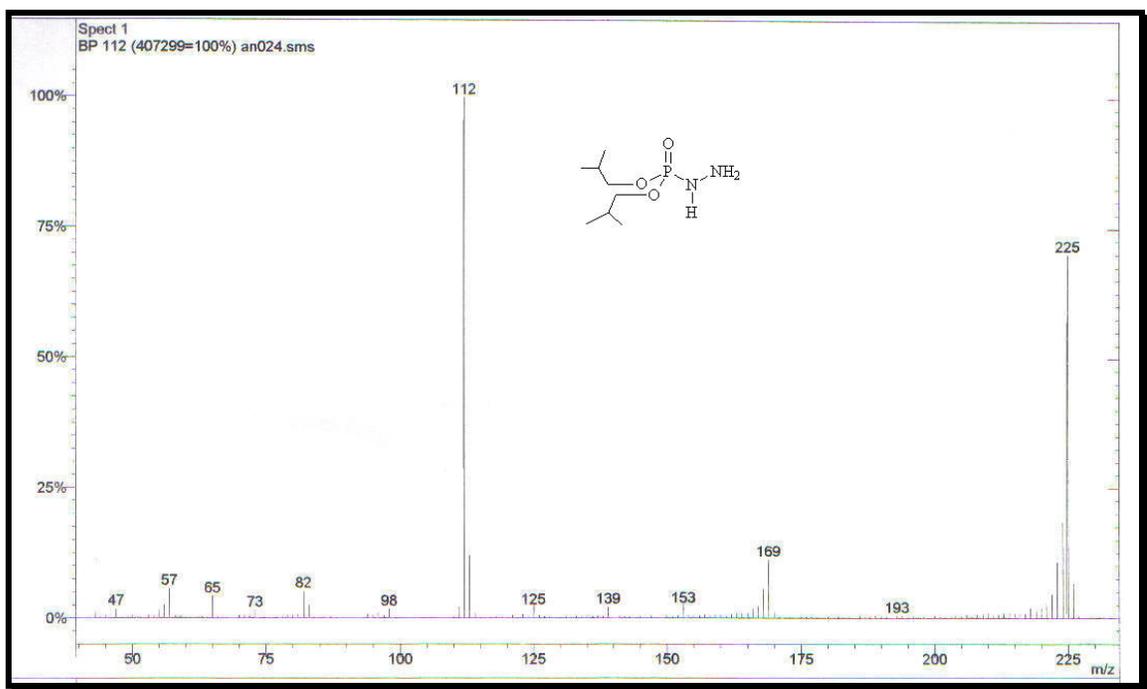


Figura 102: Espectro de massas da diisobutilfosforilidrazina (6).

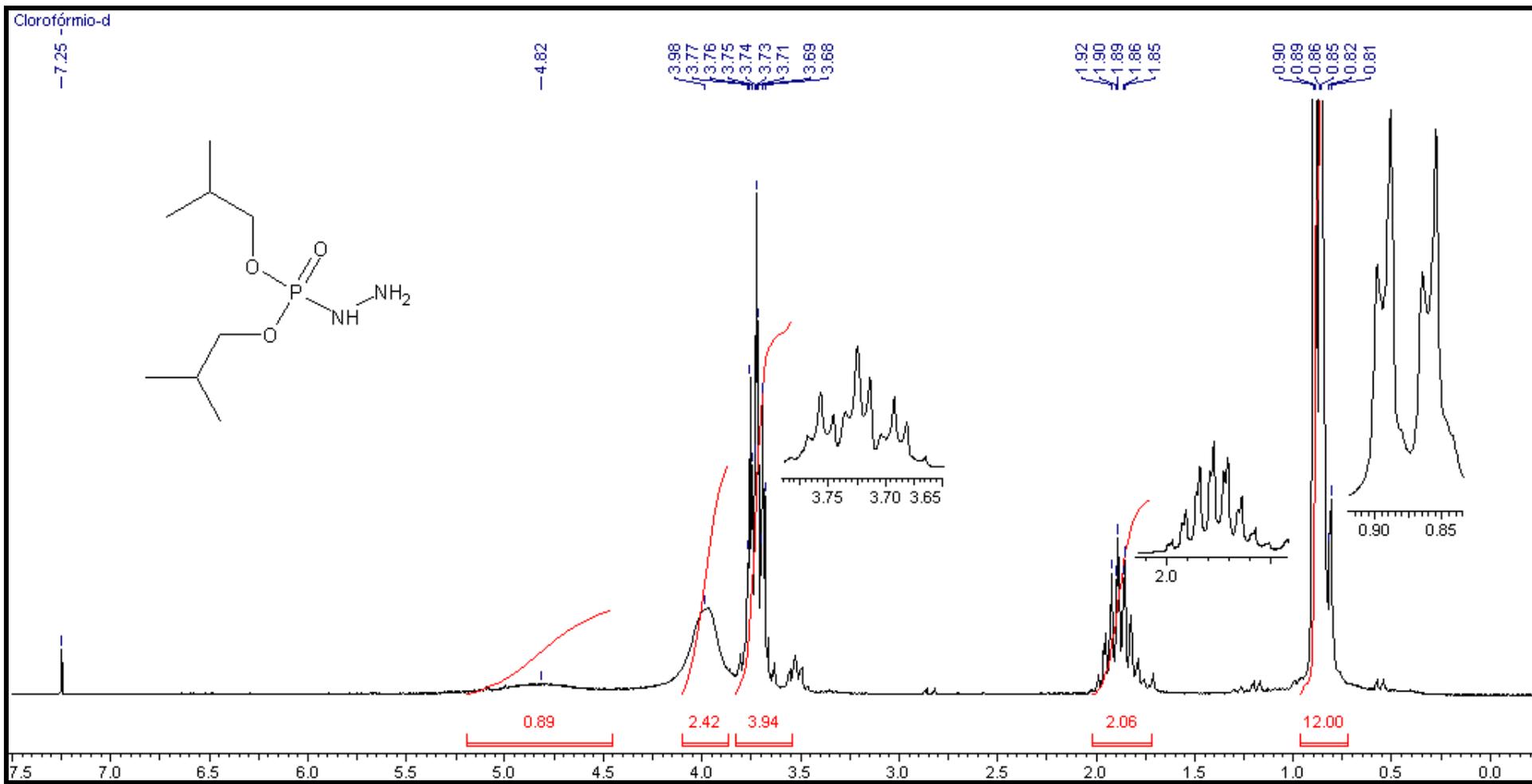


Figura 103: Espectro de RMN-¹H da diisobutilfosforilidrazina (6).

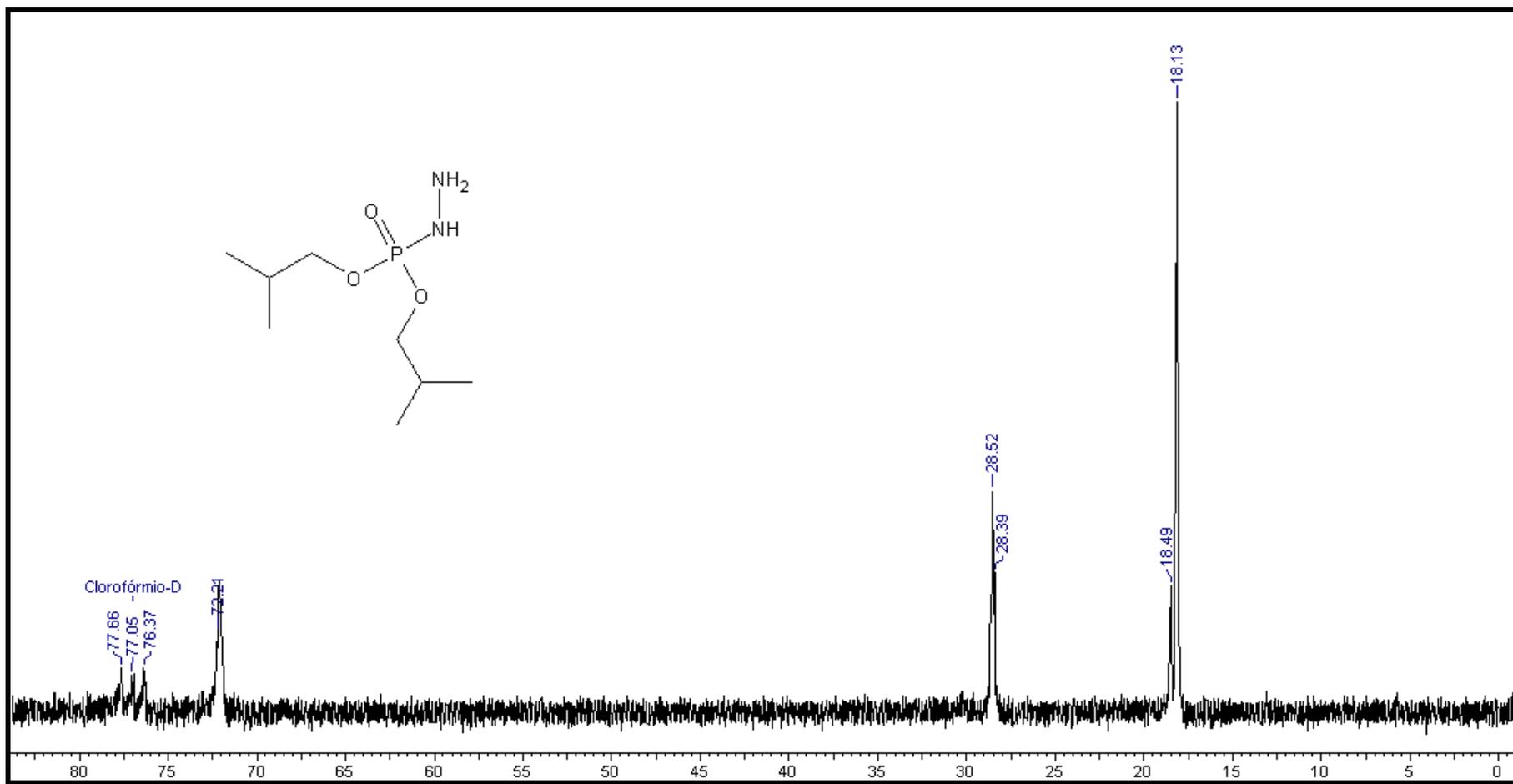


Figura 104: Espectro de RMN-¹³ C da diisobutilfosforilidrazina (6).

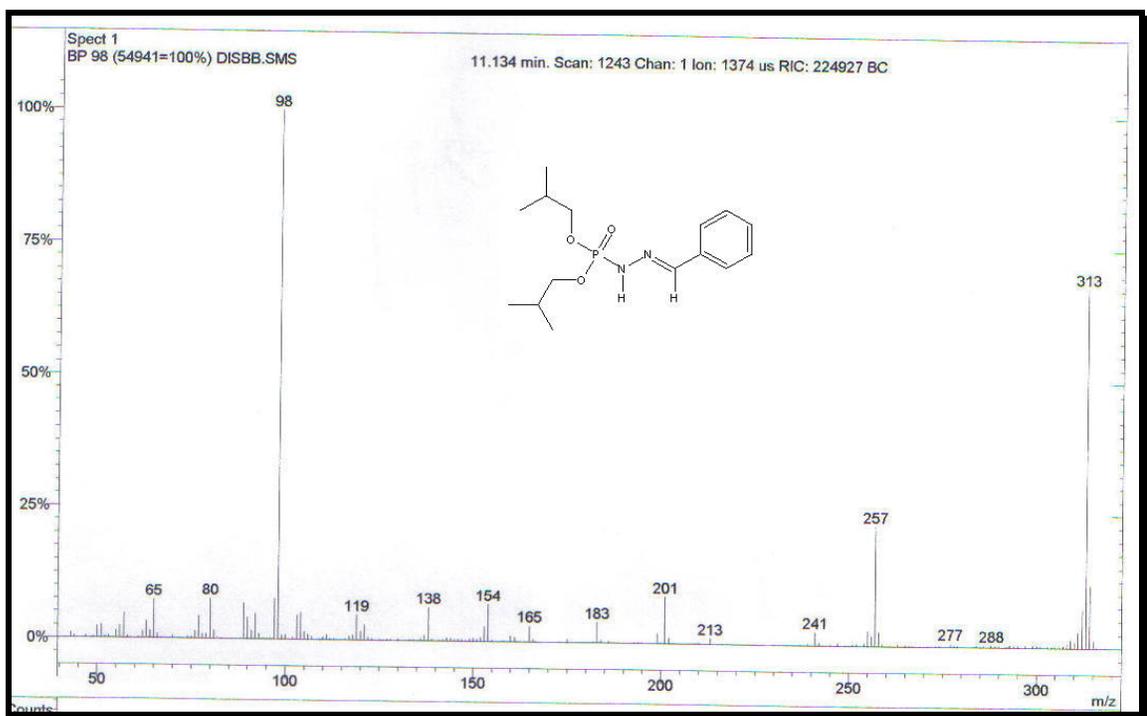


Figura 105: Espectro de massas da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).

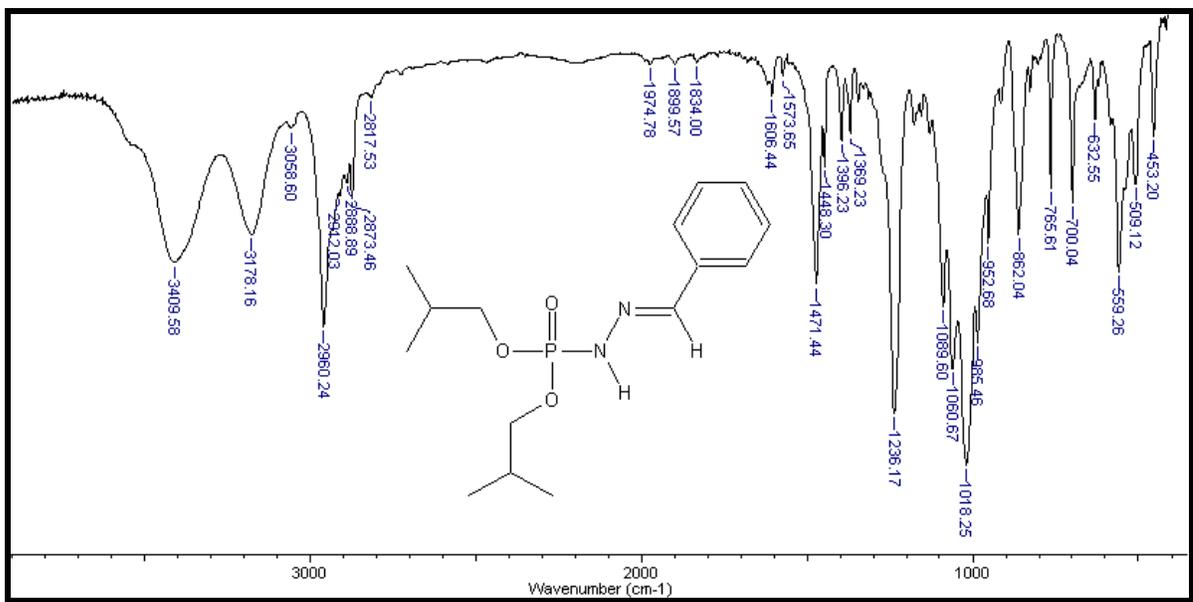


Figura 106: Infravermelho da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).

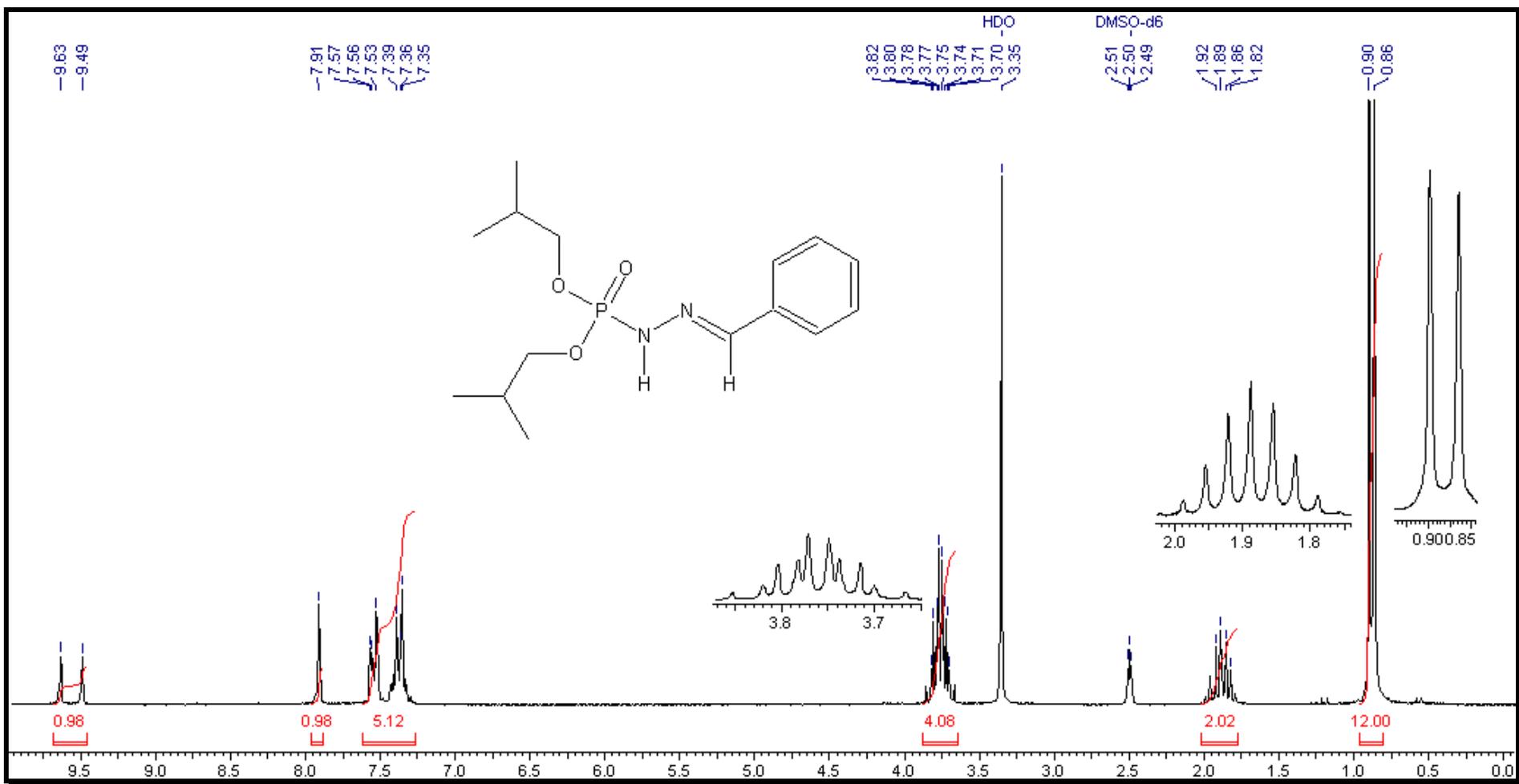


Figura 107 : Espectro de RMN-¹H da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).

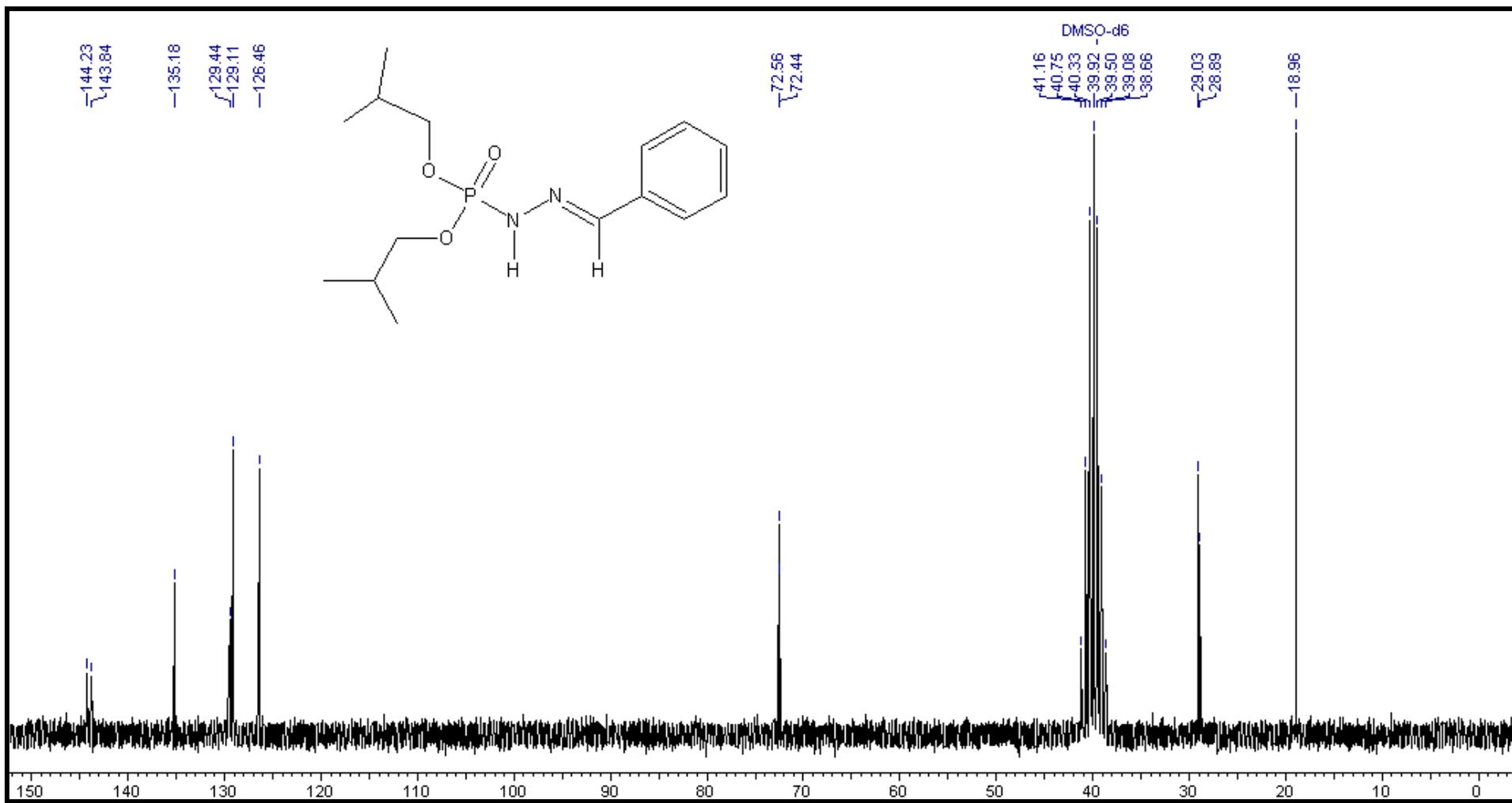


Figura 108: Espectro de RMN-¹³C da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).

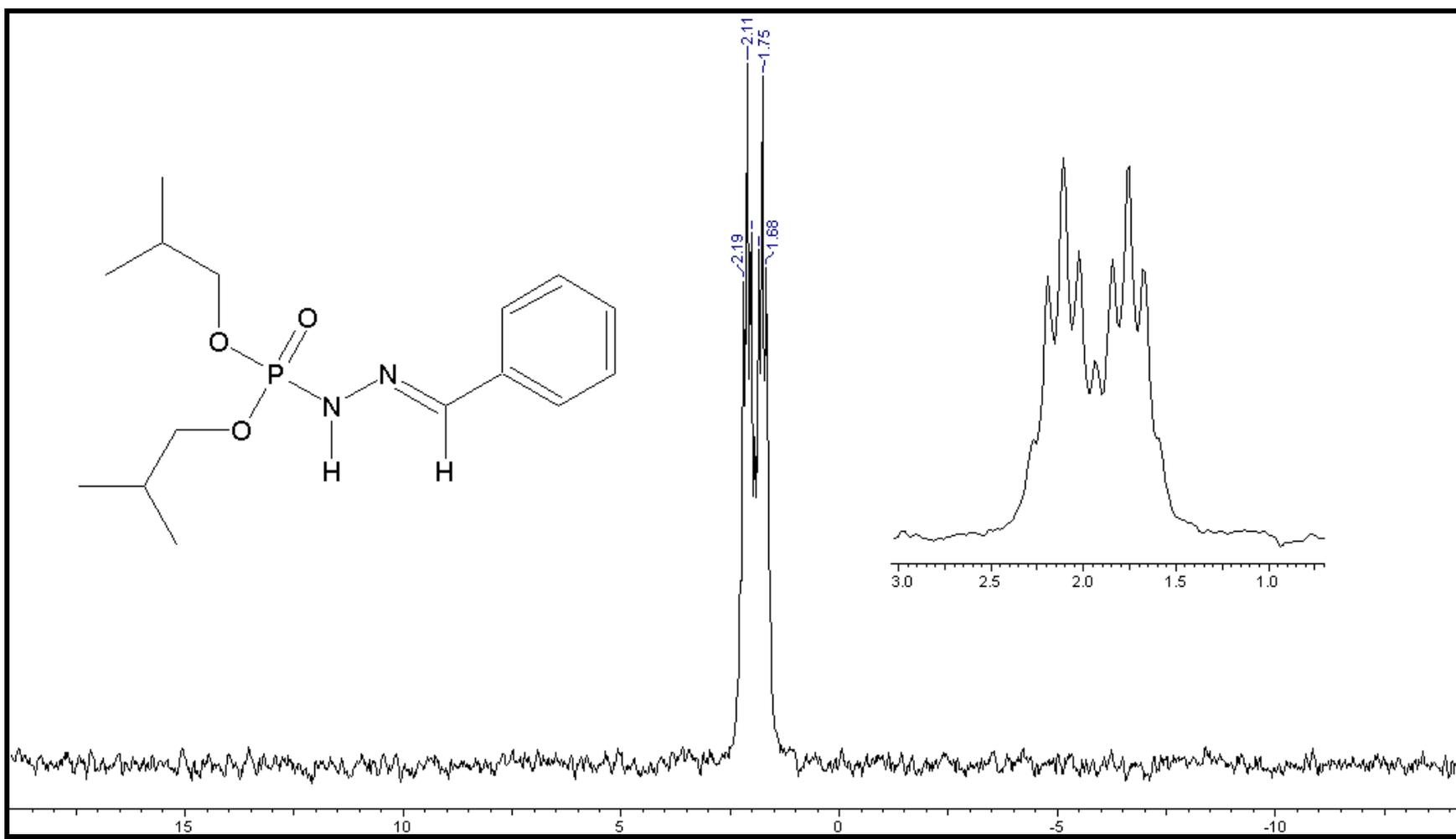


Figura 109: Espectro de RMN- ^{31}P da diisobutilfosforilfenilidrazona (6a).

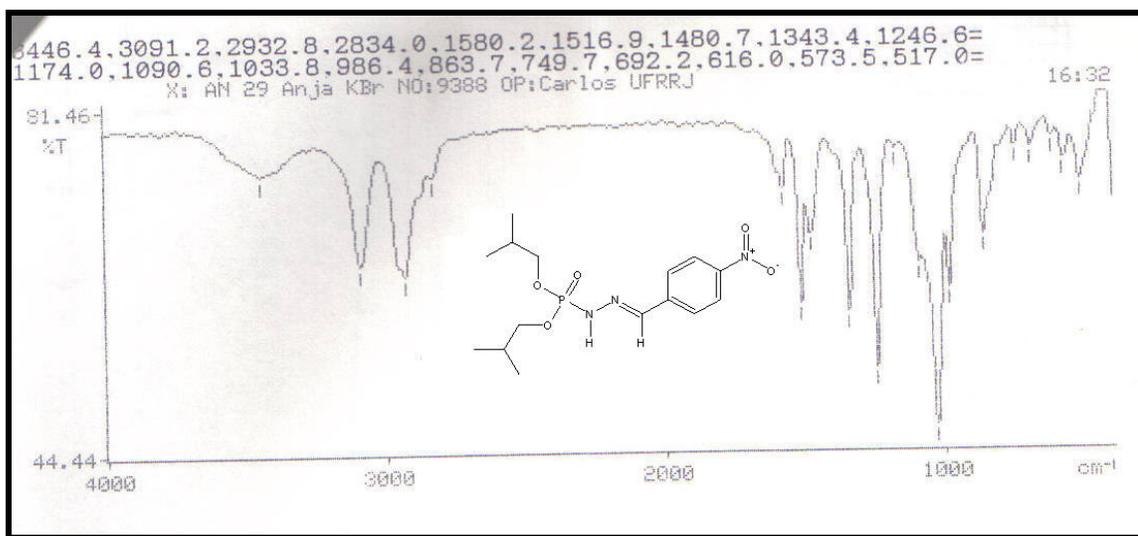


Figura 110: Infravermelho da diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (6b)

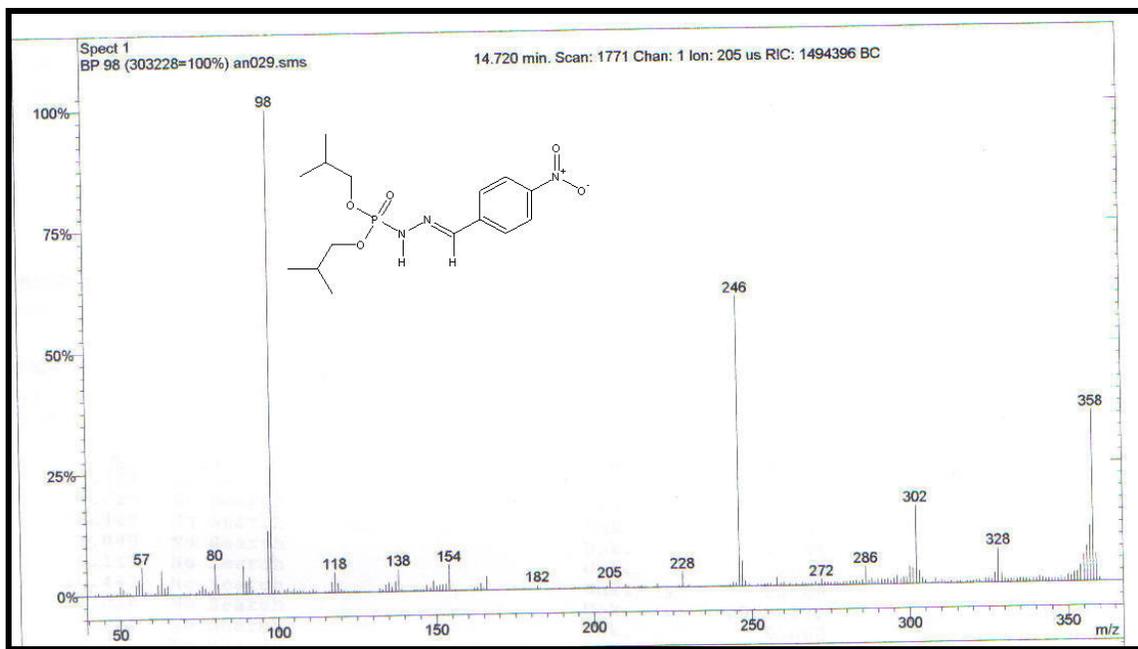


Figura 111: Espectro de massas da diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (6b)

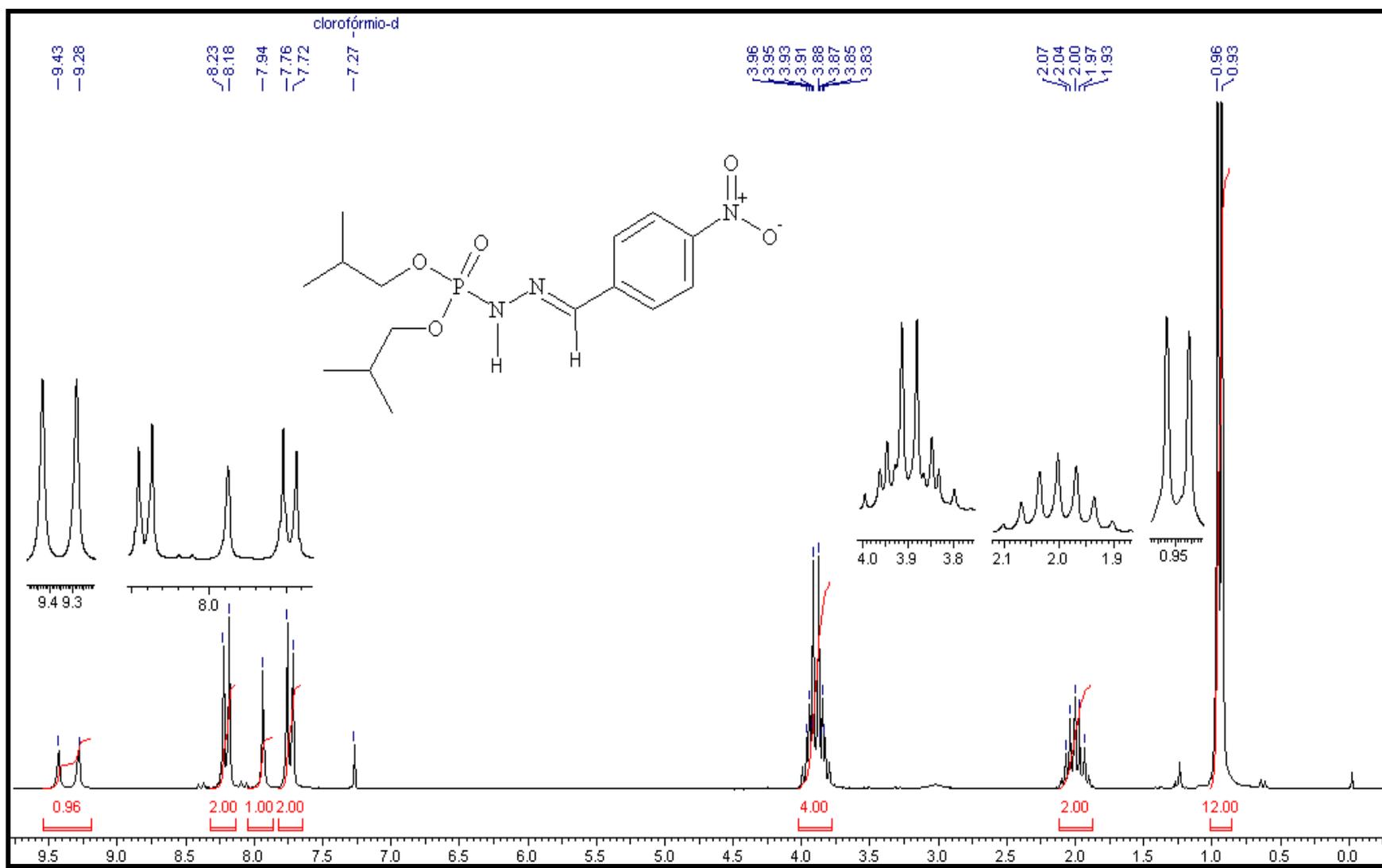


Figura 112: Espectro de RMN-¹H da diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (6b)

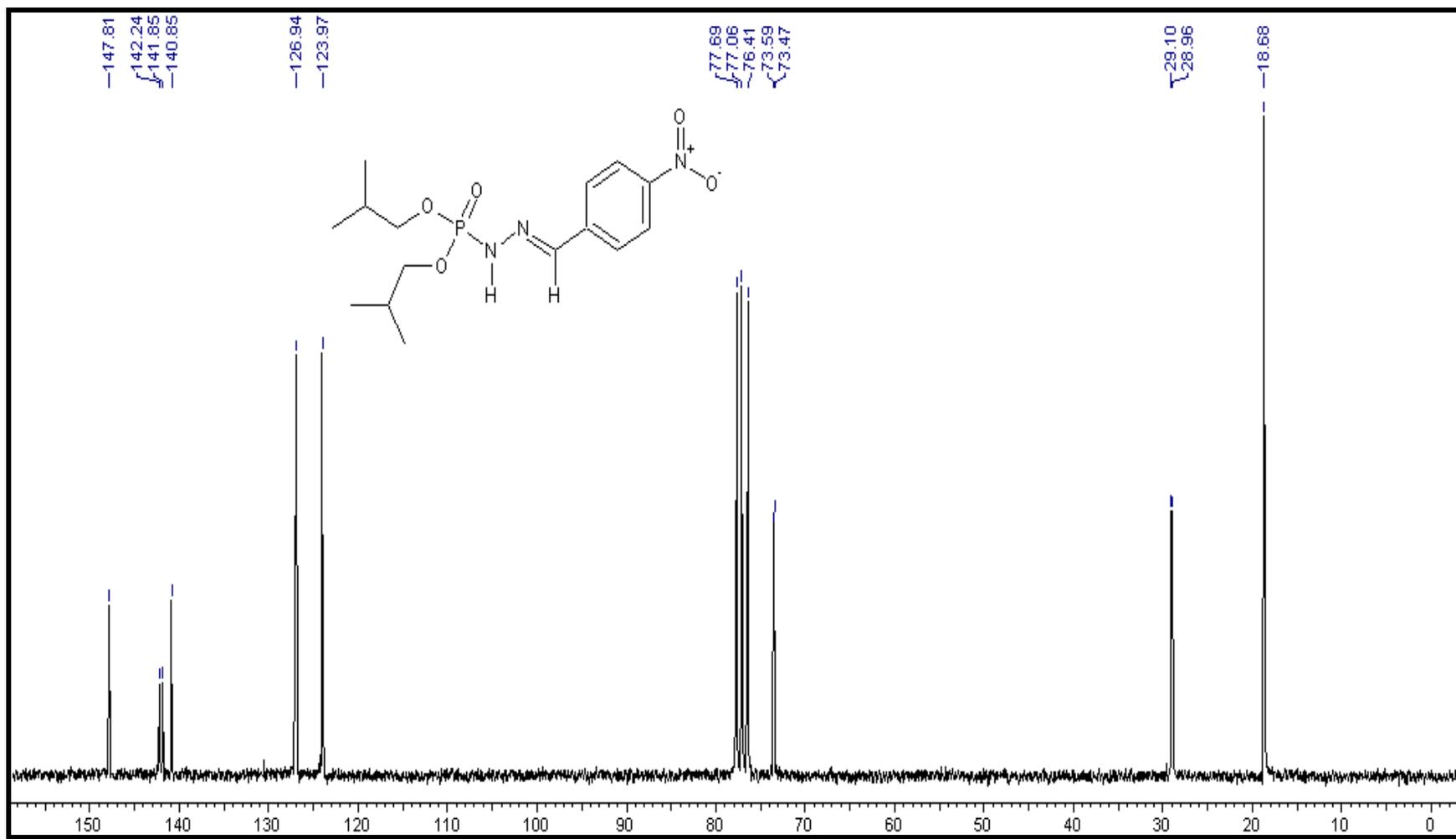


Figura 113: Espectro de RMN- ^{13}C diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (6b)

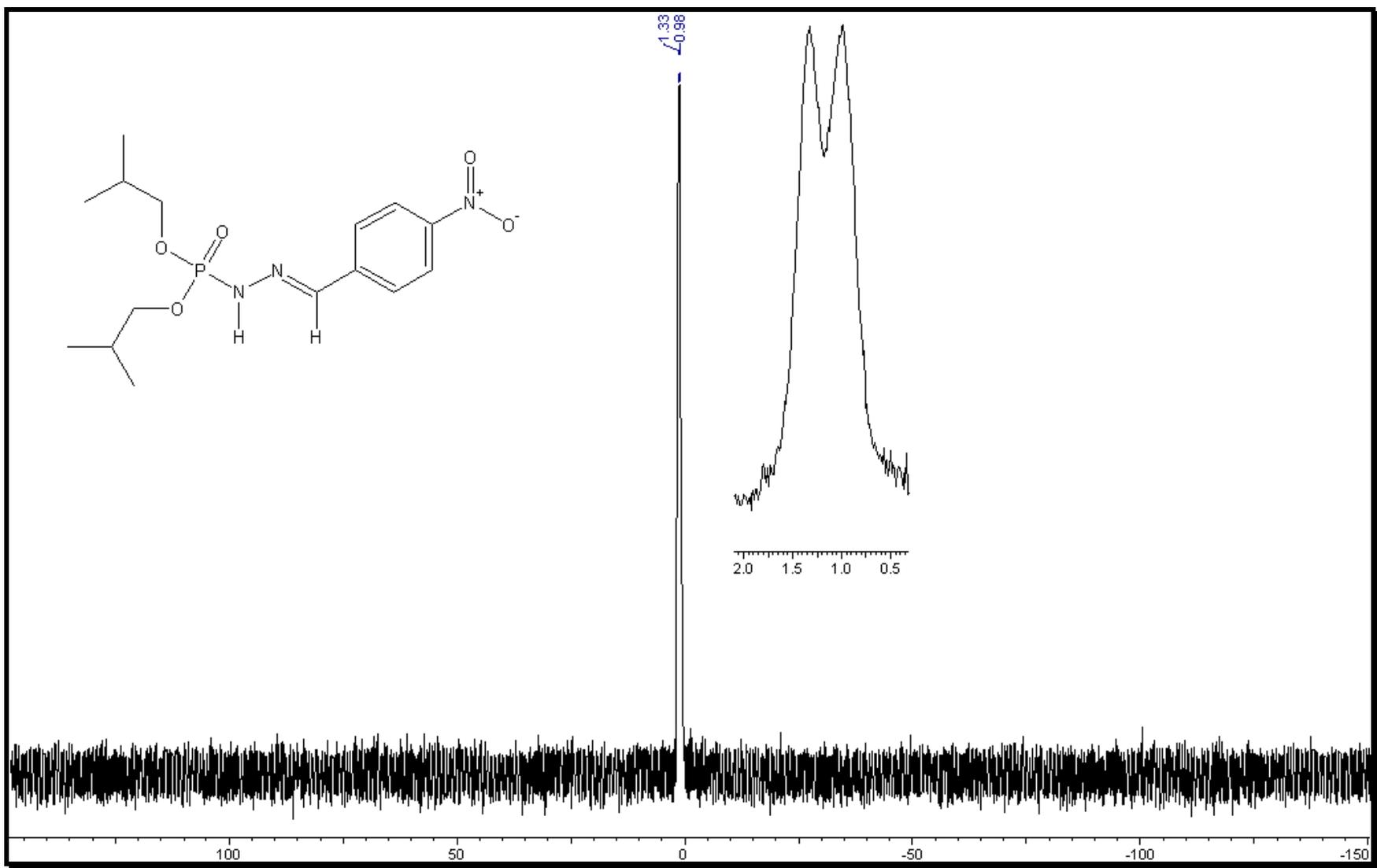


Figura 114: Espectro de RMN- ^{31}P diisobutilfosforil-*p*-nitrofenilidrazona (6b)

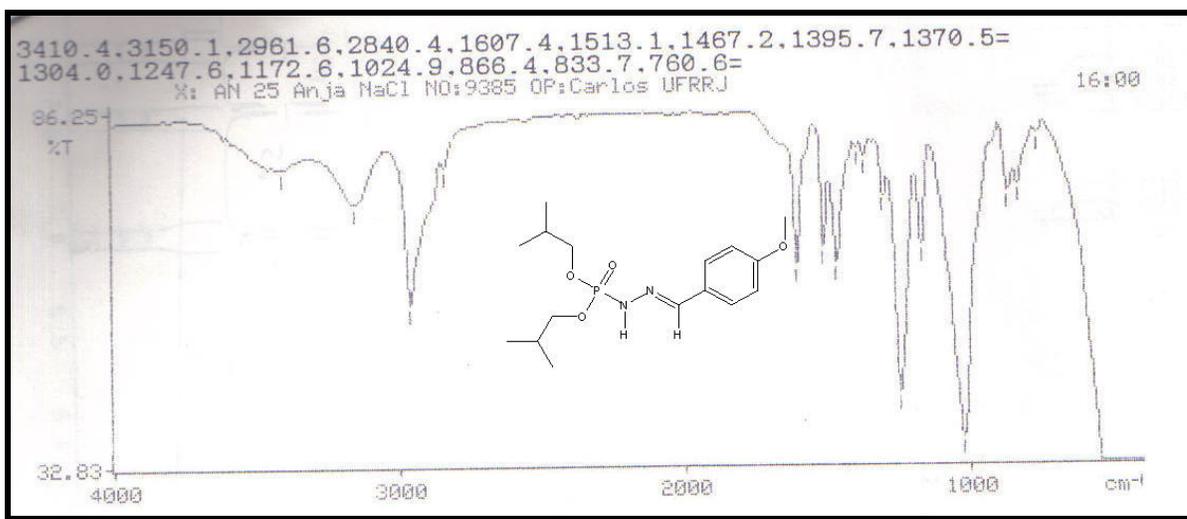


Figura 115: Espectro infravermelho da diisobutilfosforil-*p*-metoxifenilidrazona (6c)

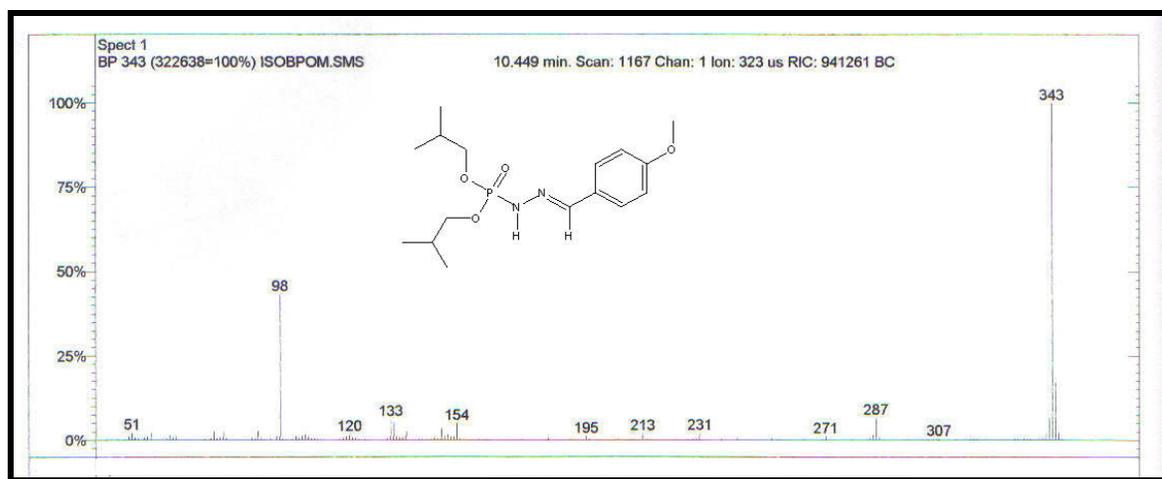


Figura 116: Espectro de massas da diisobutilfosforil-*p*-metoxifenilidrazona (6c)

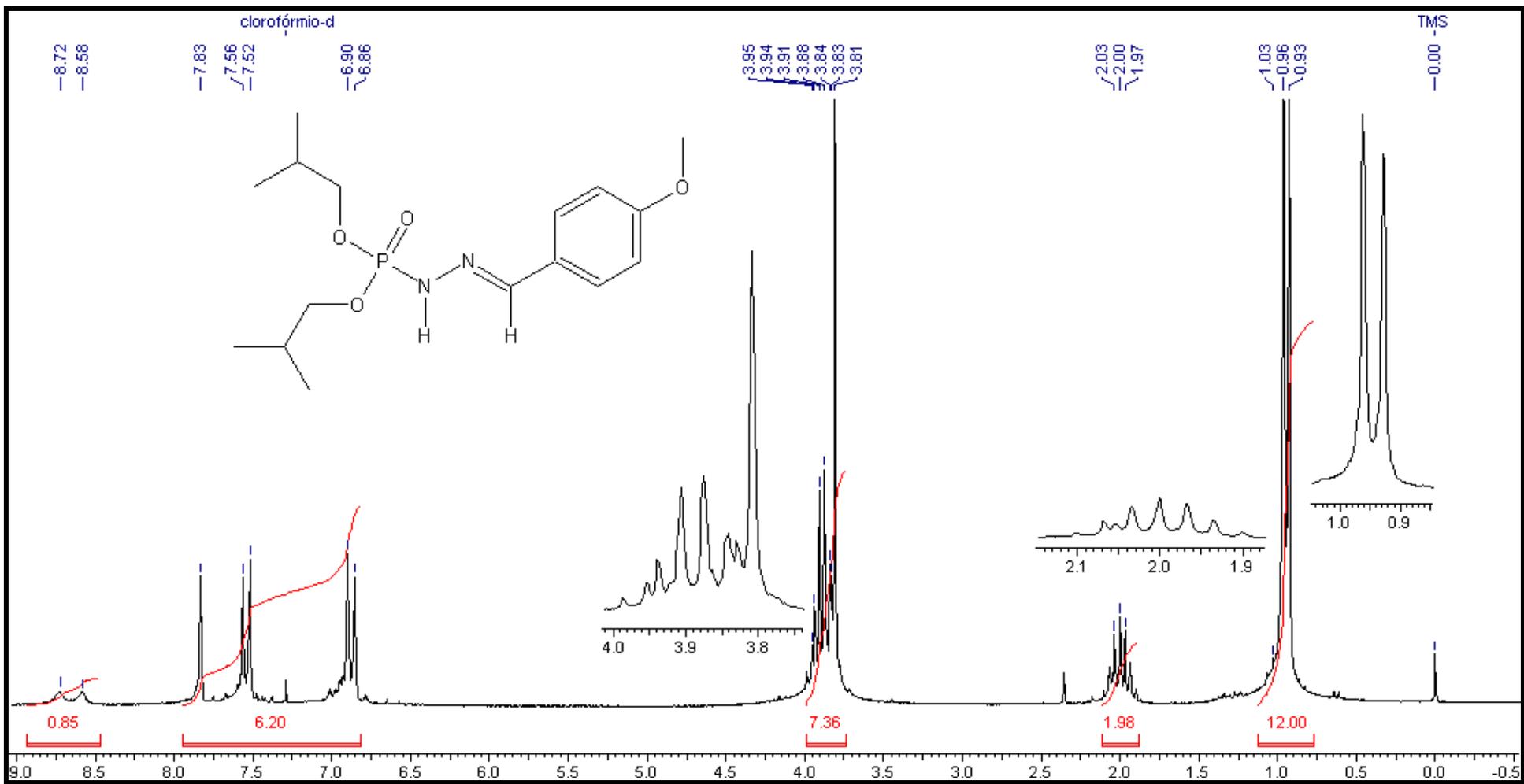


Figura 117: Espectro de RMN-¹H da diisobutilfosforil-*p*-metoxifenilidrazona (6c)

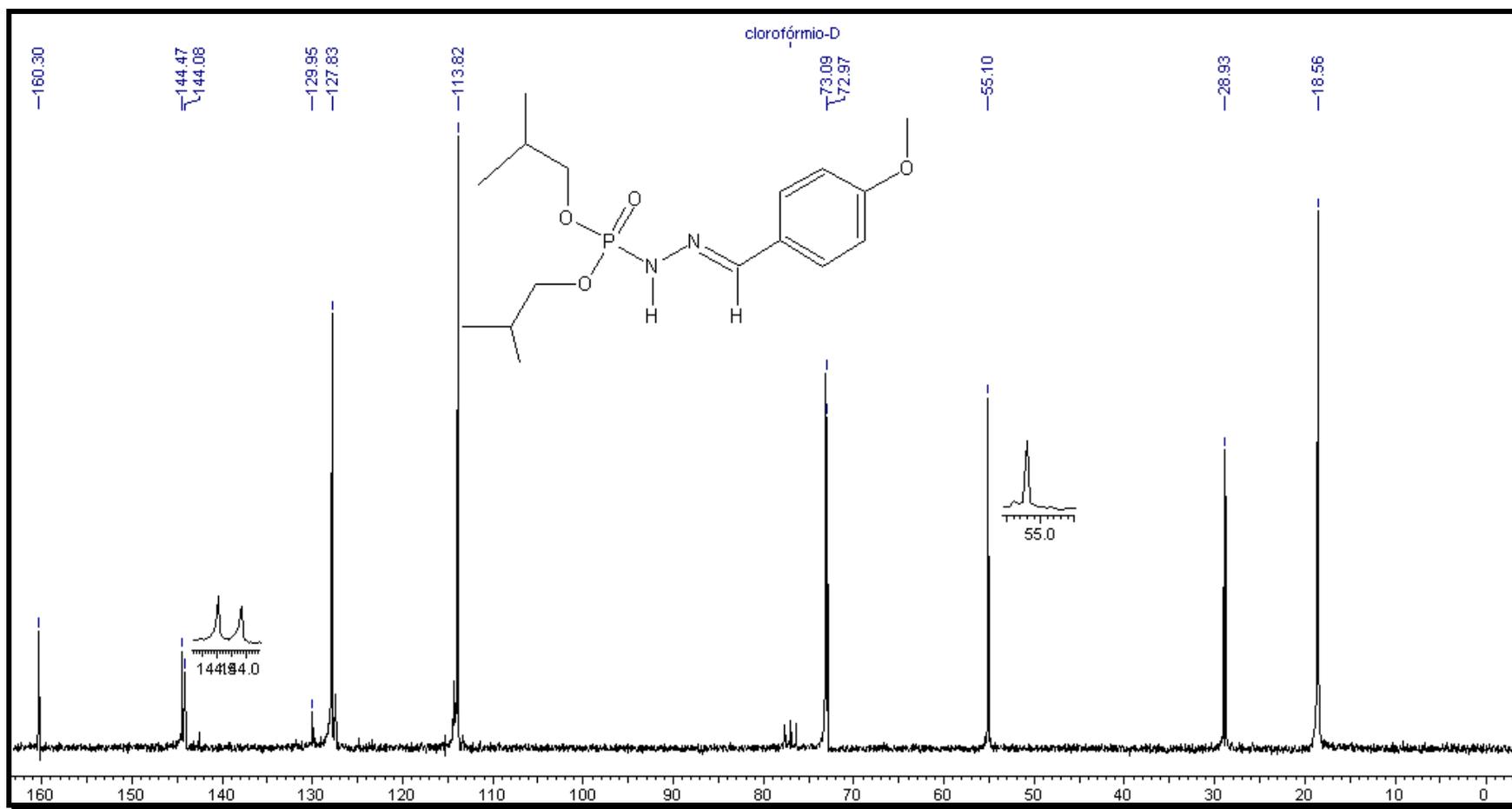


Figura 118: Espectro de RMN- ^{13}C da diisobutilfosforil-*p*-metoxifenilidrazona (6c)

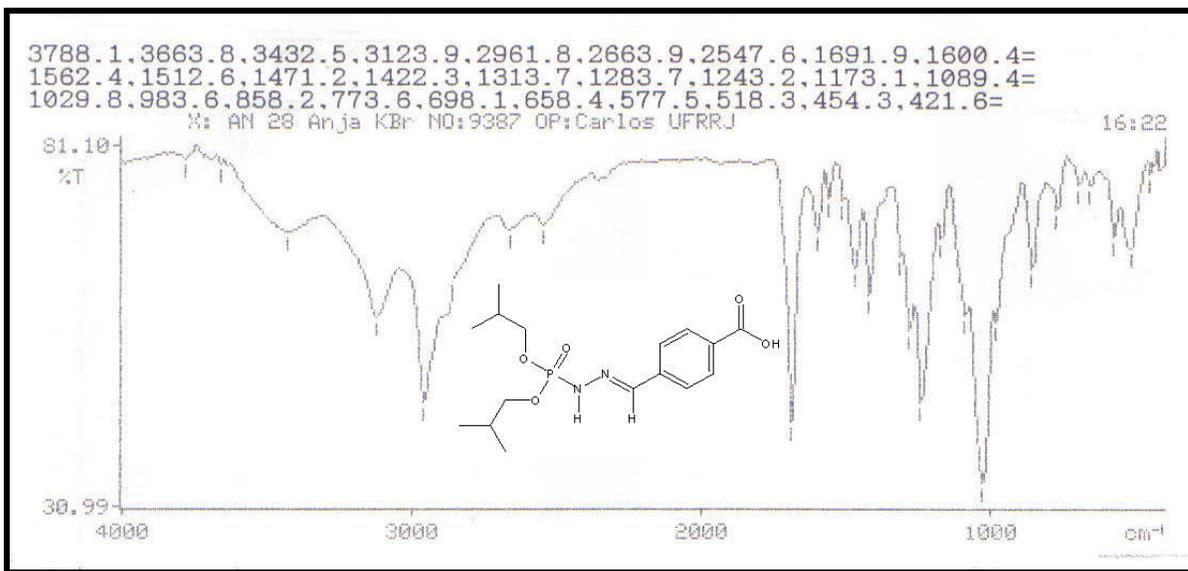


Figura 119: Infravermelho da diisobutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (6d)

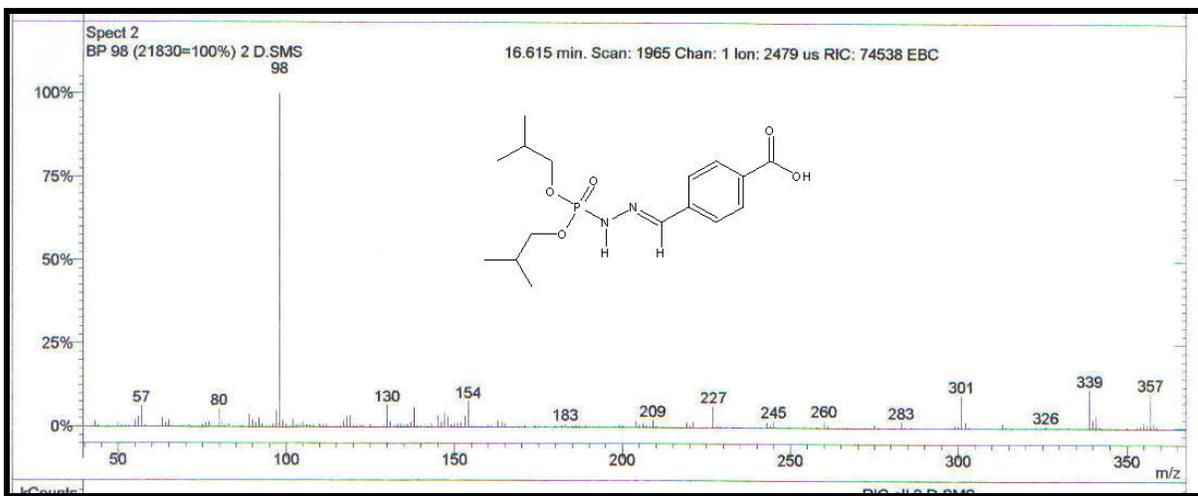


Figura 120: Espectro de massas da diisobutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (6d)

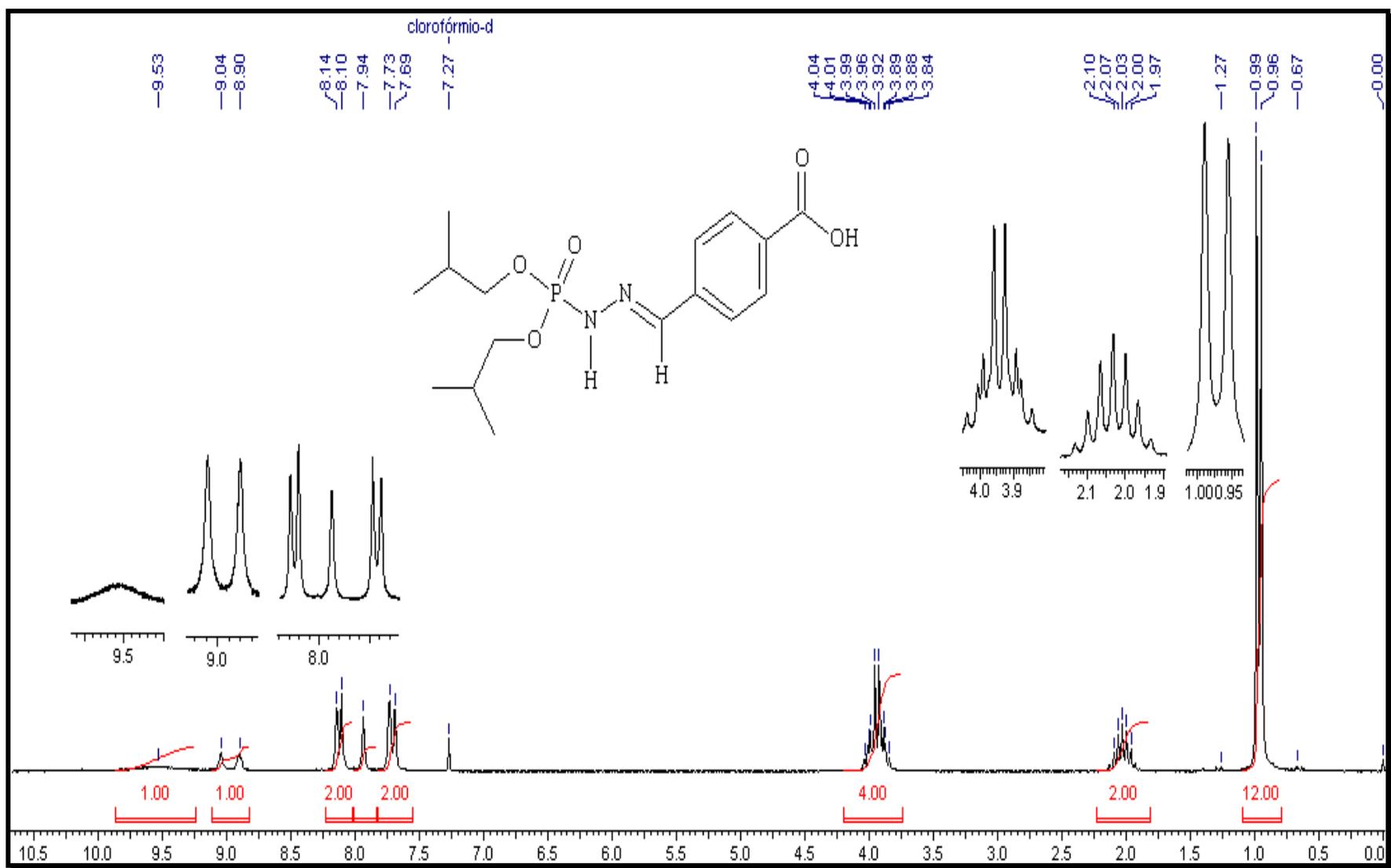


Figura 121: Espectro de RMN-¹H diisobutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (6d)

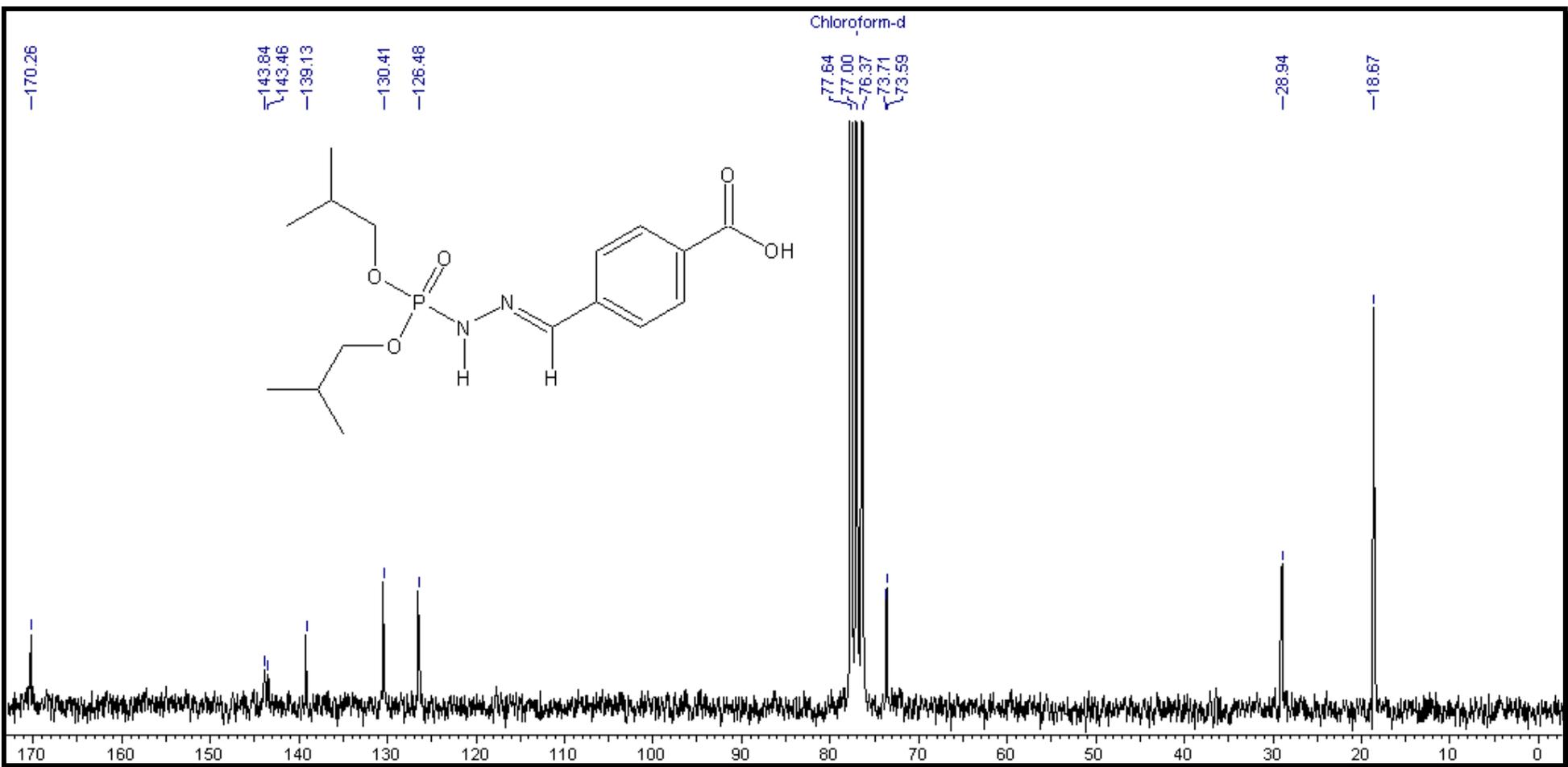


Figura 122: Espectro de RMN- ^{13}C diisobutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (6d)

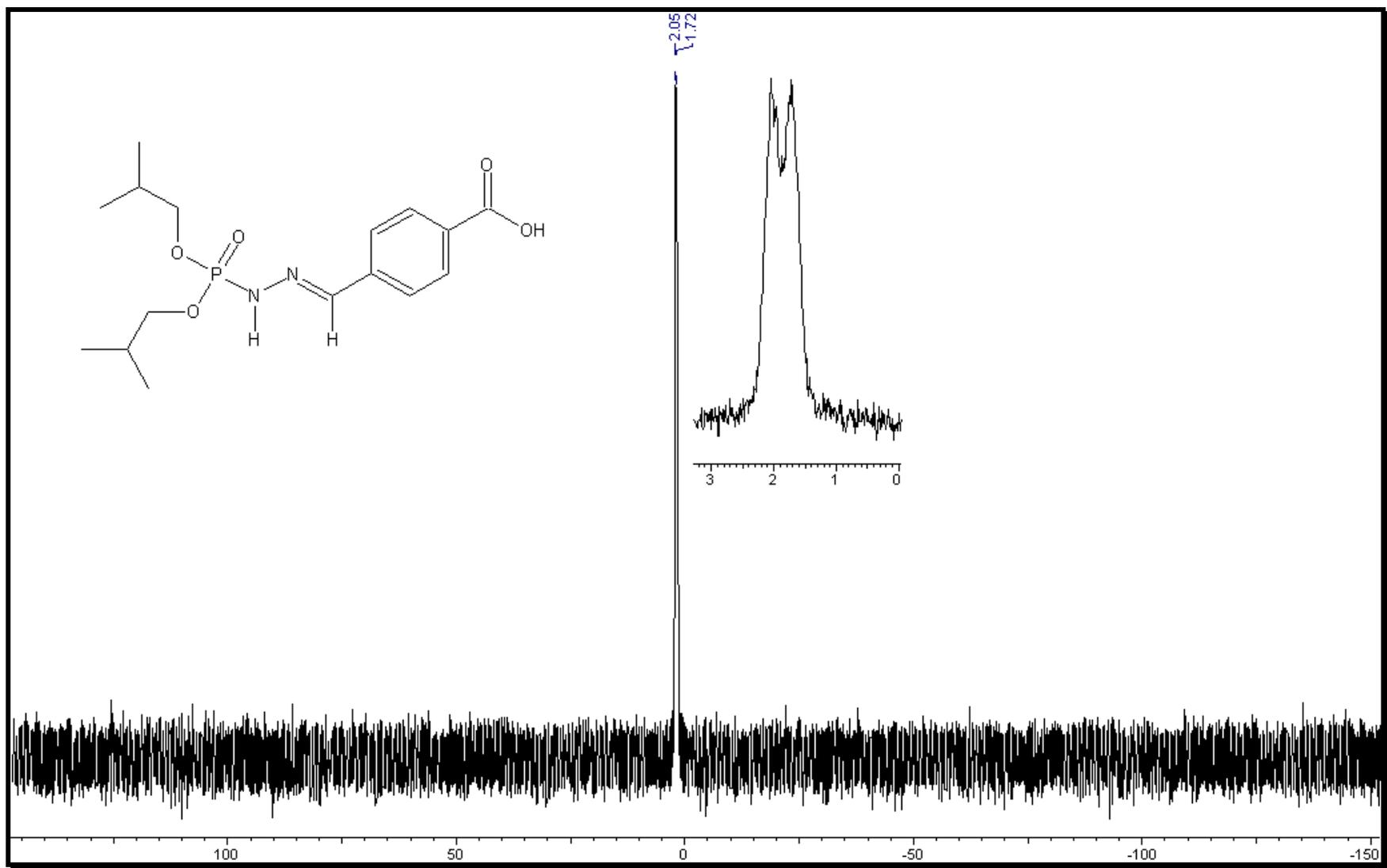


Figura 123: Espectro de RMN- ^{31}P diisobutilfosforil-*p*-carboxifenilidrazona (6d)

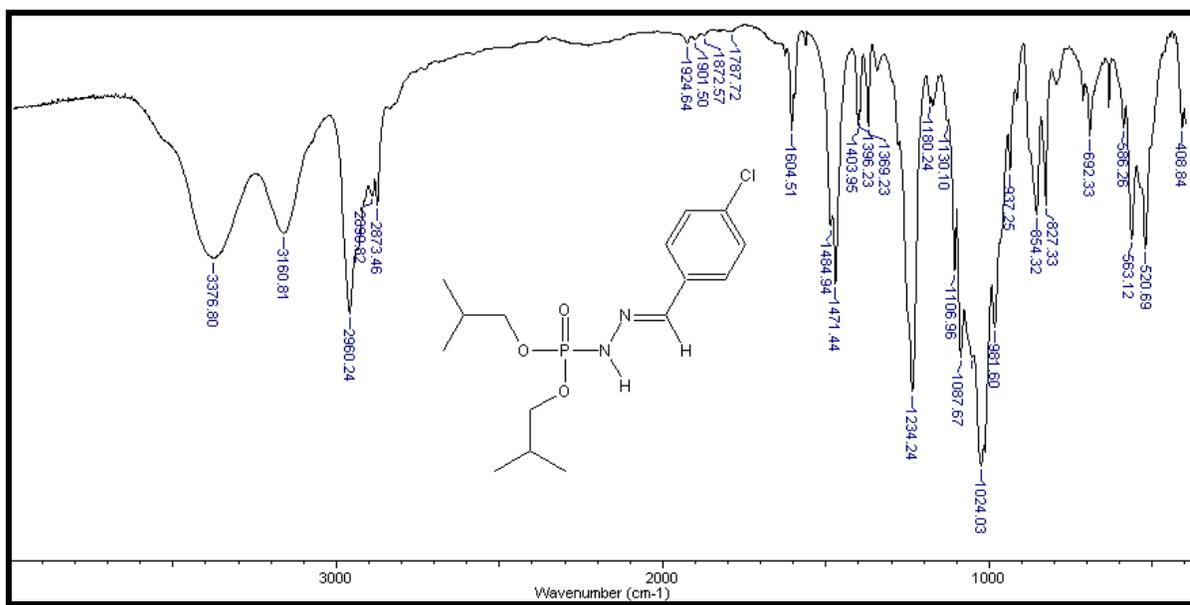


Figura 124: Infravermelho da diisobutilfosforil-*p*-clorofenilidrazona (6e)

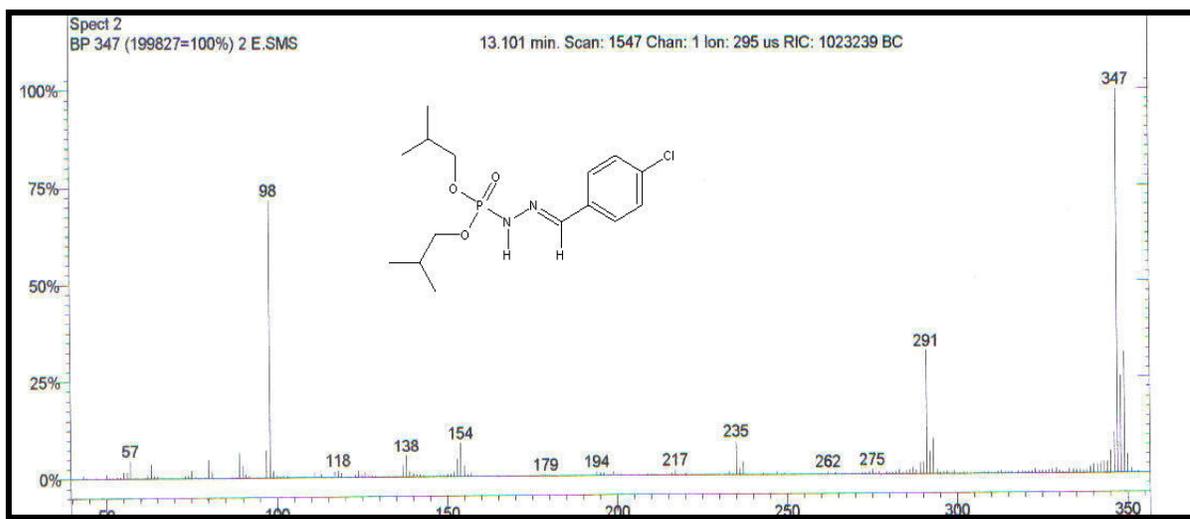


Figura 125: Espectro de massas da diisobutilfosforil-*p*-clorofenilidrazona (6e)

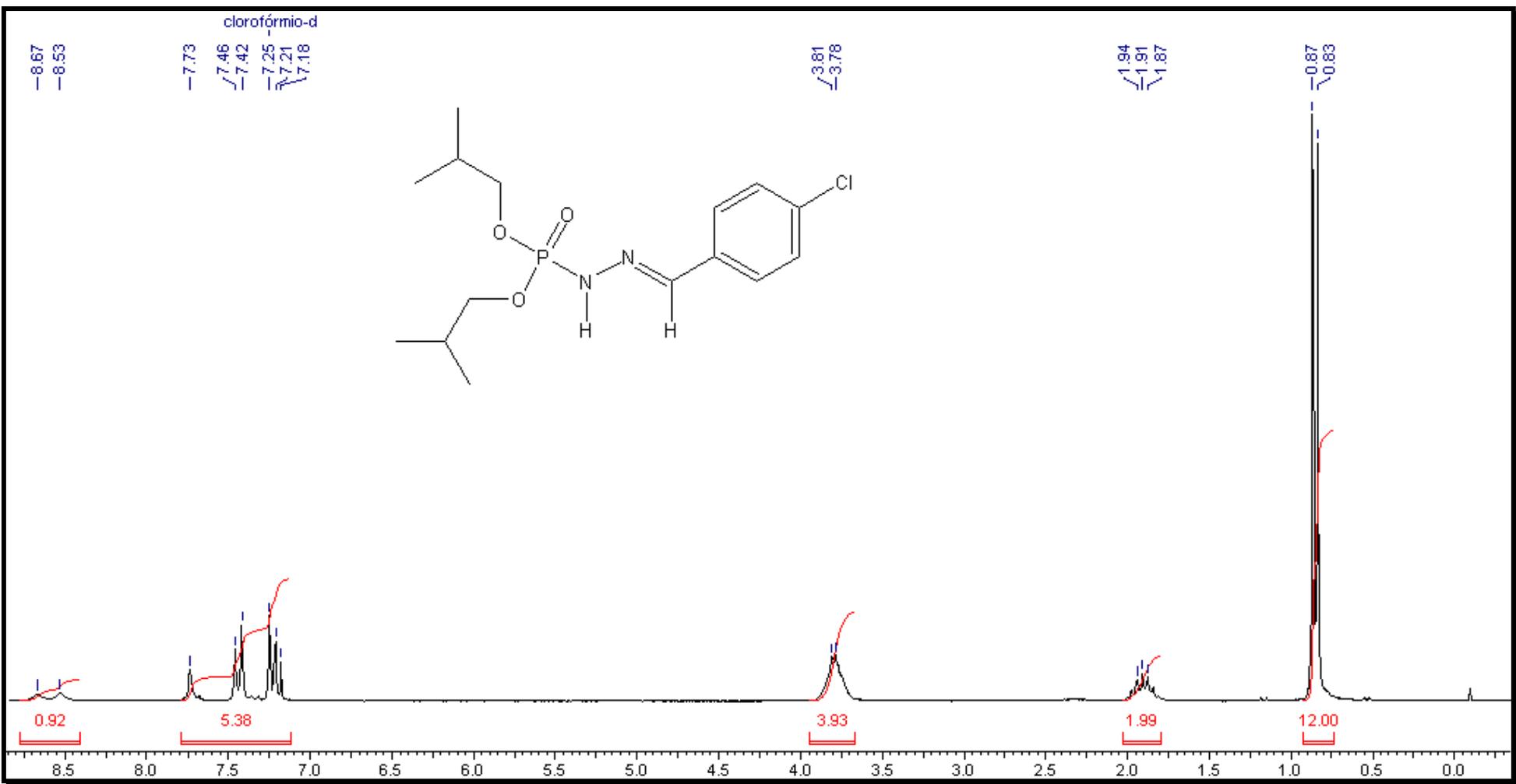


Figura 126: Espectro de RMN-¹H diisobutilfosforil-*p*-clorofenilidrazona (6e)

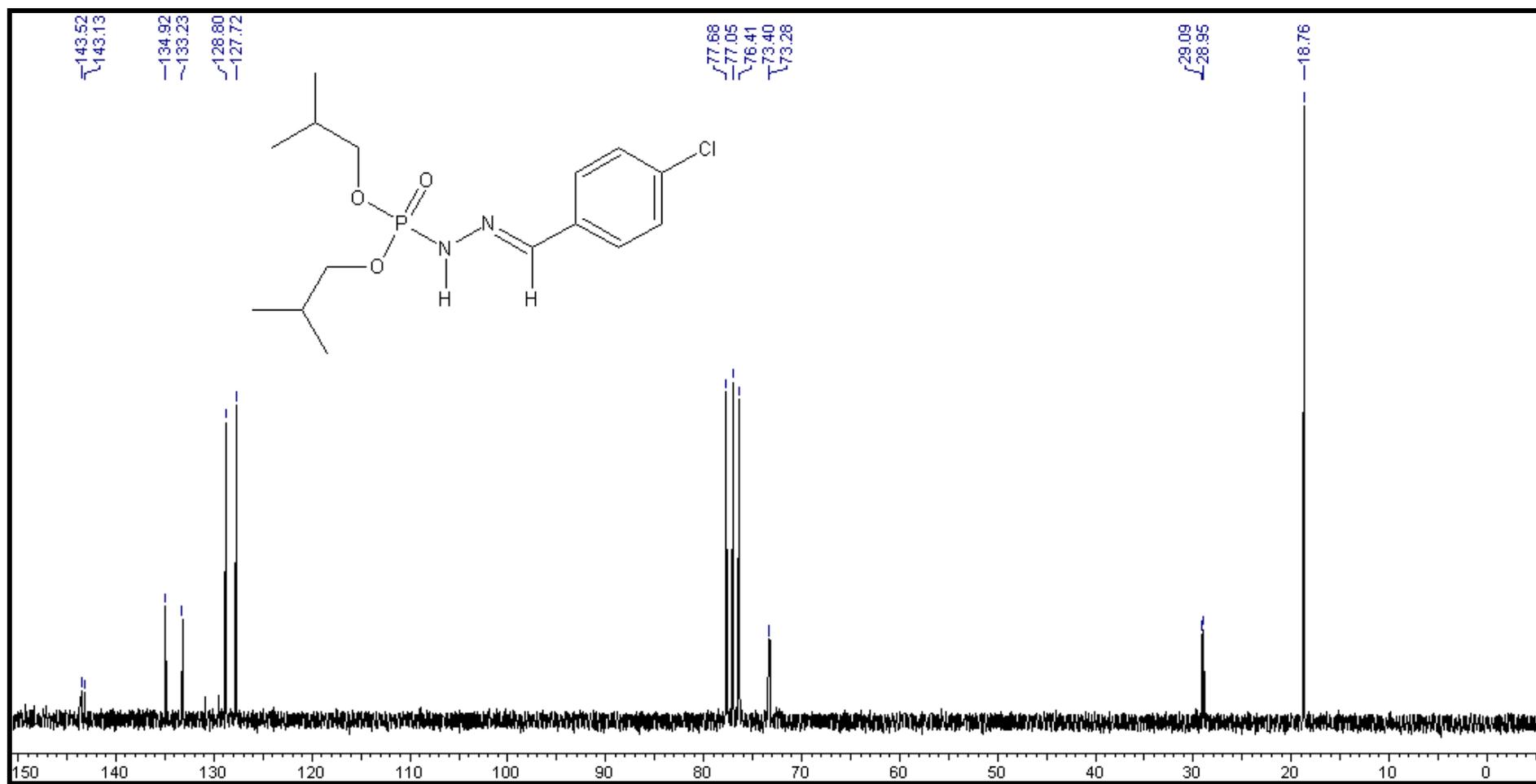


Figura 127: Espectro de RMN-¹³C diisobutilfosforil-*p*-clorofenilidrazona (6e)

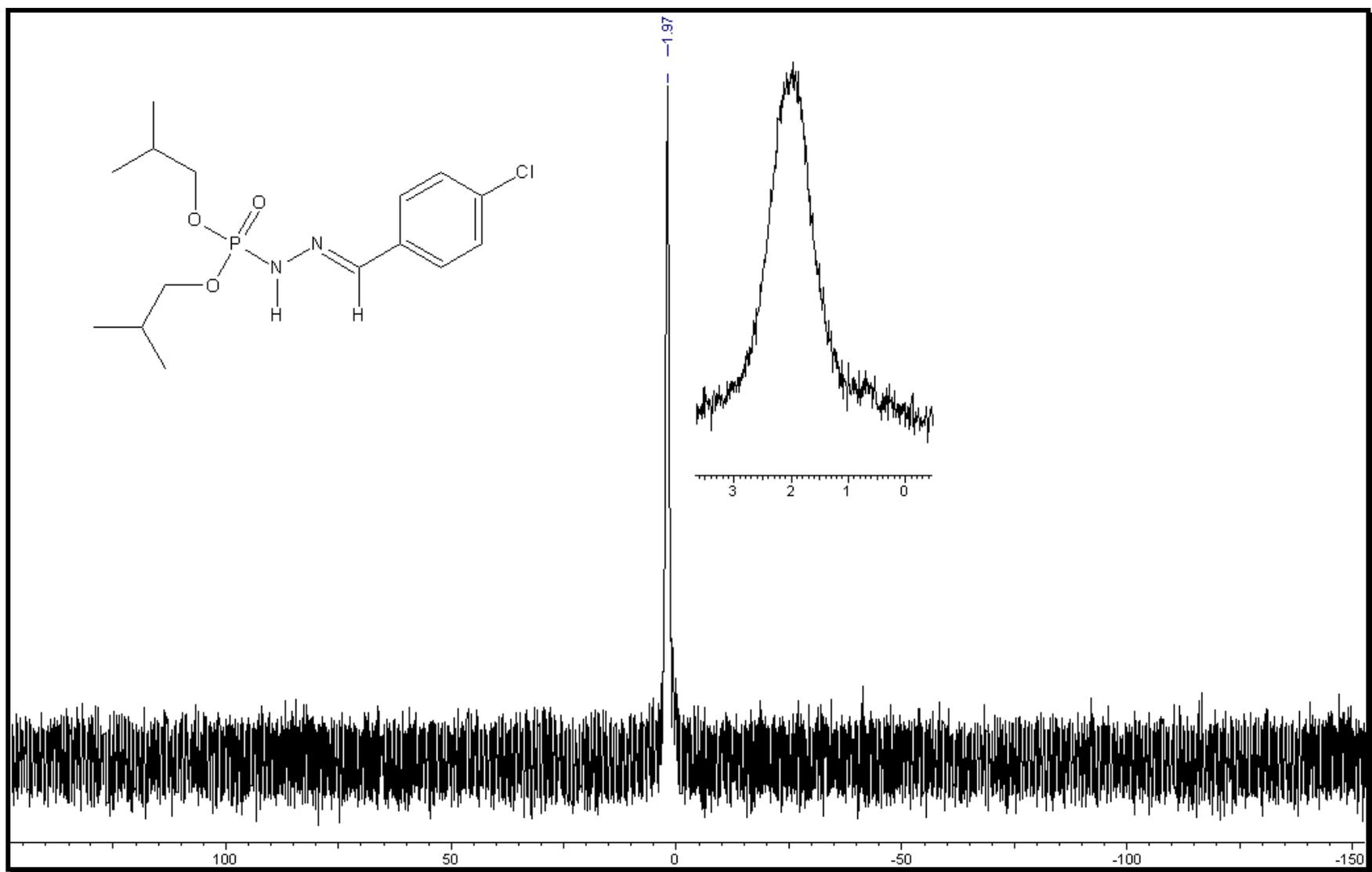


Figura 128: Espectro de RMN- ^{13}P diisobutilfosforil-*p*-clorofenilhidrazona (2e)

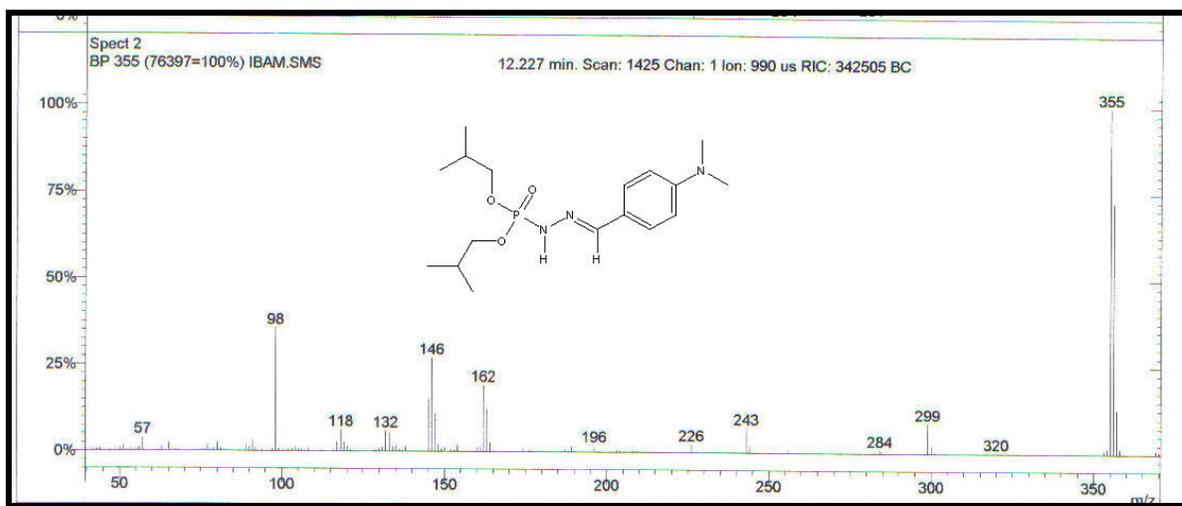


Figura 129: Espectro de massas da diisobutilfosforil-*p*-dimetilaminafenilidrazona (6f)

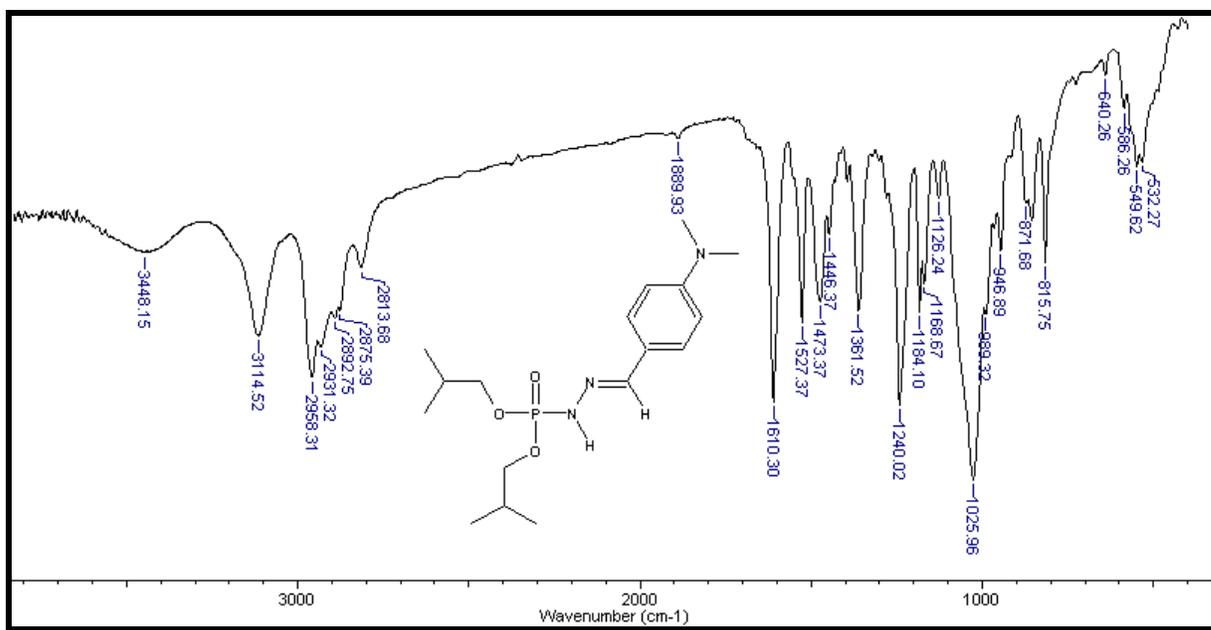


Figura 130: Infravermelho da diisobutilfosforil-*p*-dimetilaminafenilidrazona (6f)

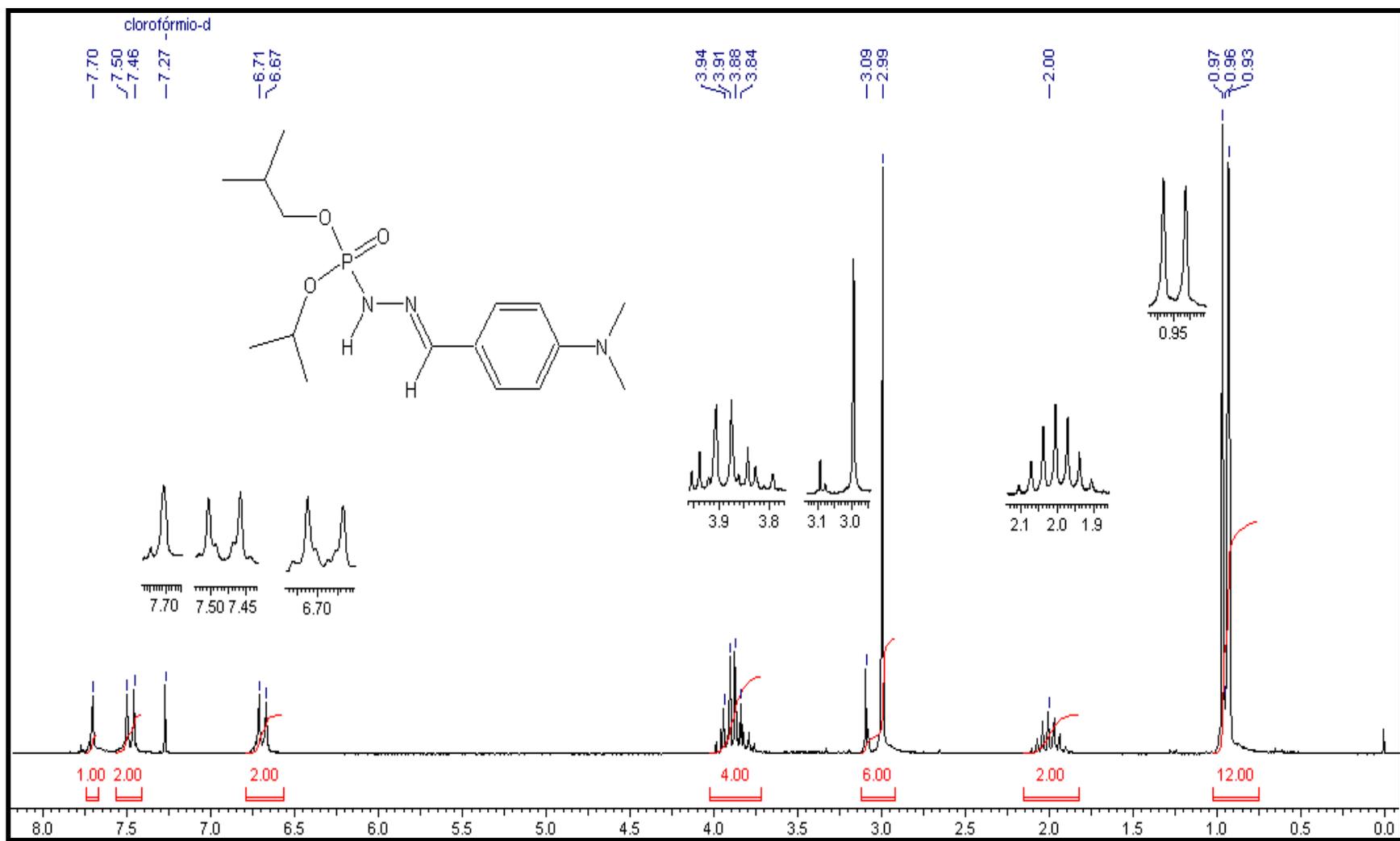


Figura 131: Espectro de RMN-¹H diisobutilfosforil-*p*-dimetilaminafenilidrazona (6f)

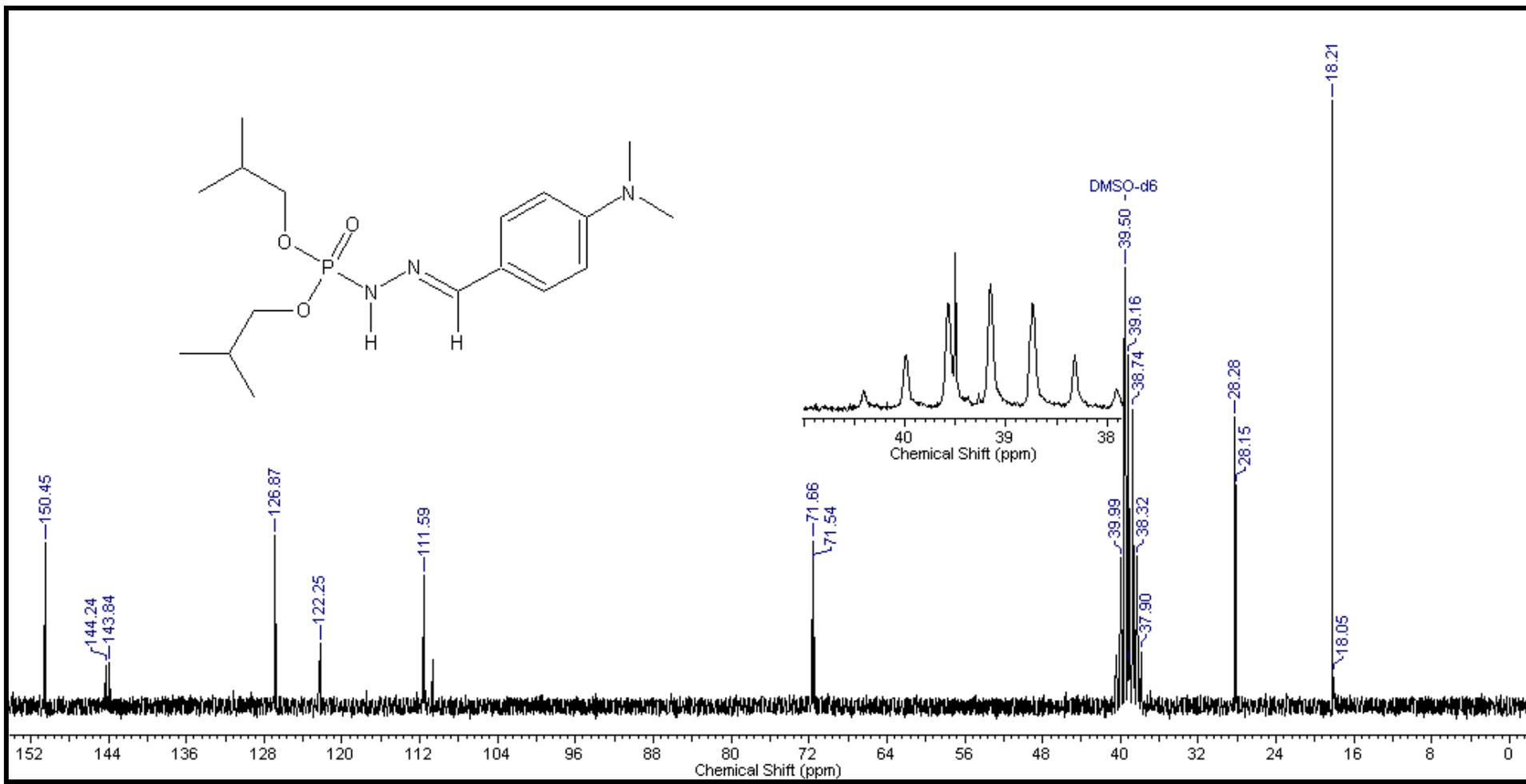


Figura 132 : Espectro de RMN- ^{13}C diisobutilfosforil-*p*-dimetilaminafenilidrazona (6f)

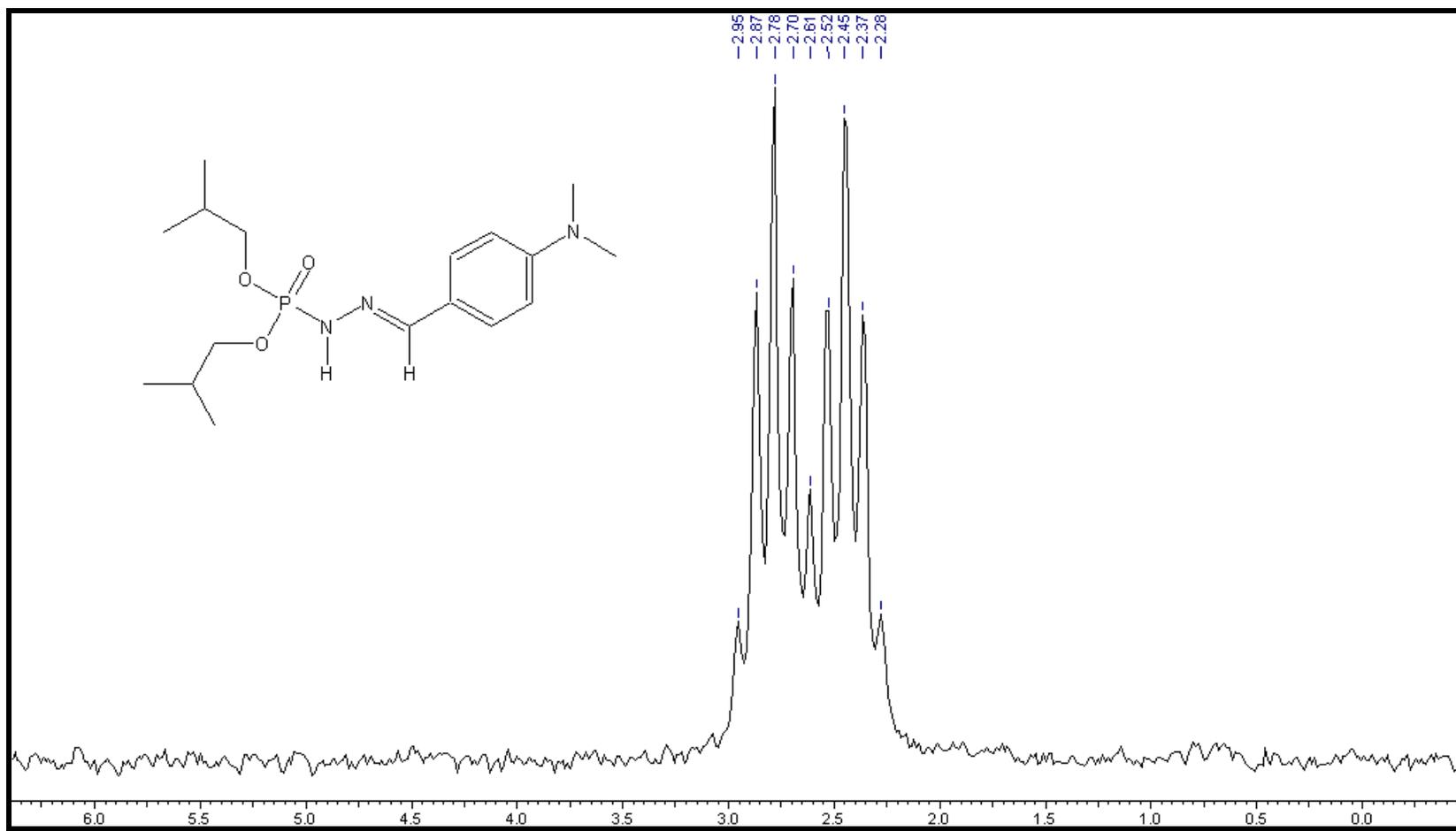


Figura 132: Espectro de RMN- ^{31}P diisobutilfosforil-*p*-dimetilaminafenilidrazona (6f)

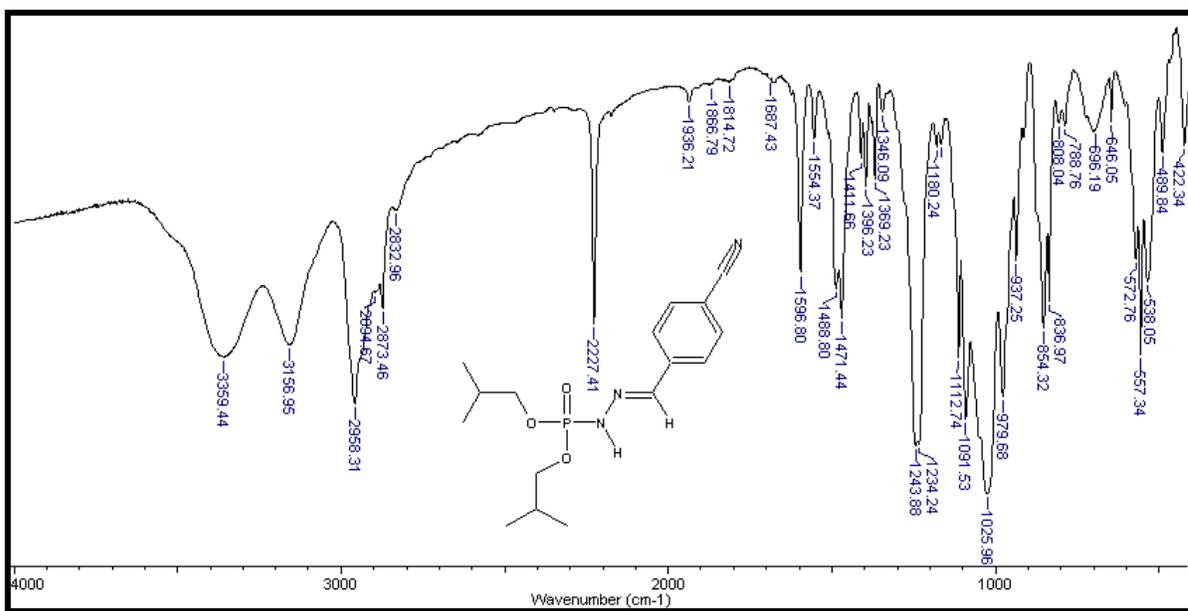


Figura 133: Infravermelho da diisobutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (6g)

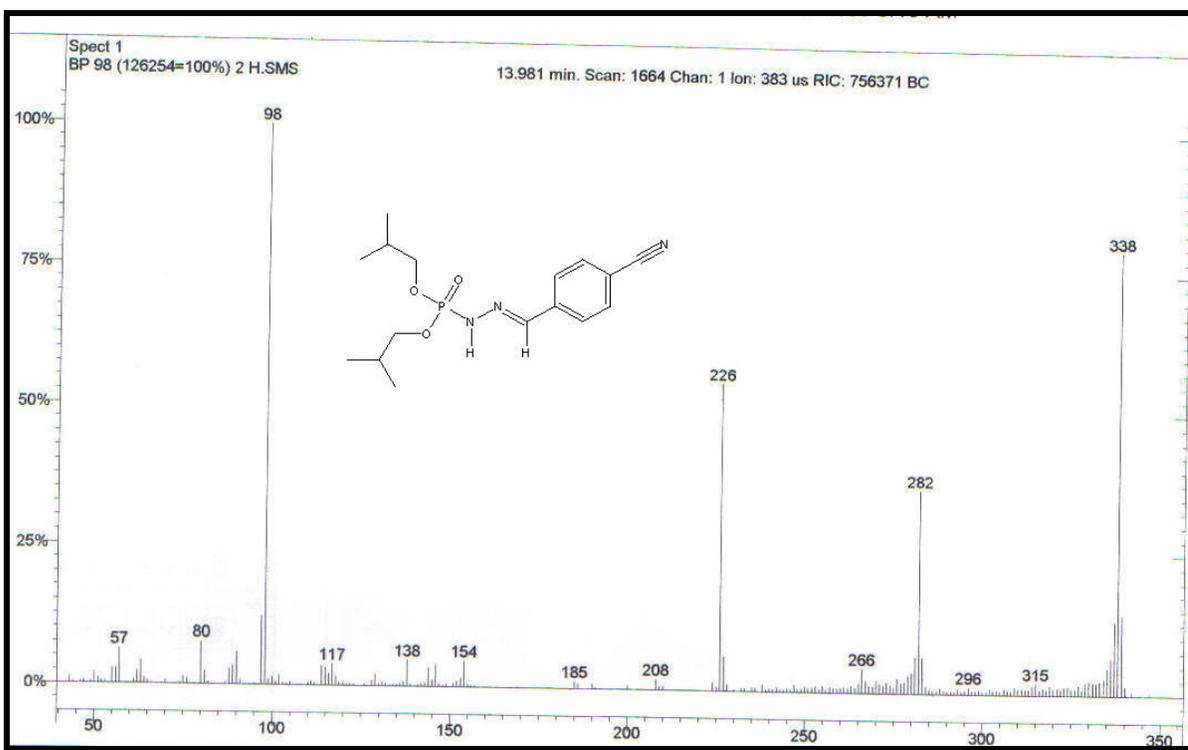


Figura 135: Espectro de massas da diisobutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (6g)

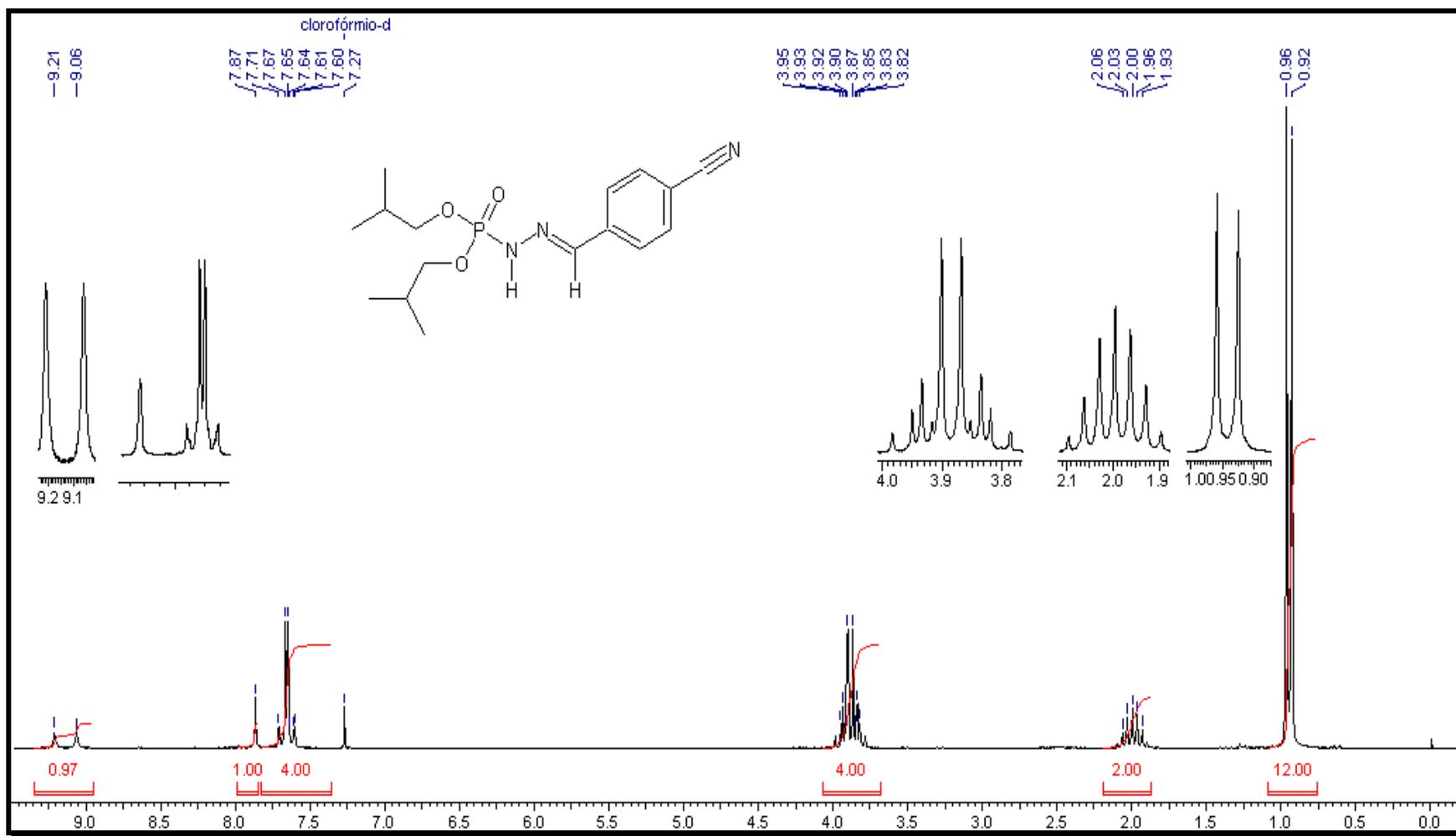


Figura 136: Espectro de RMN-¹H diisobutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (6g)

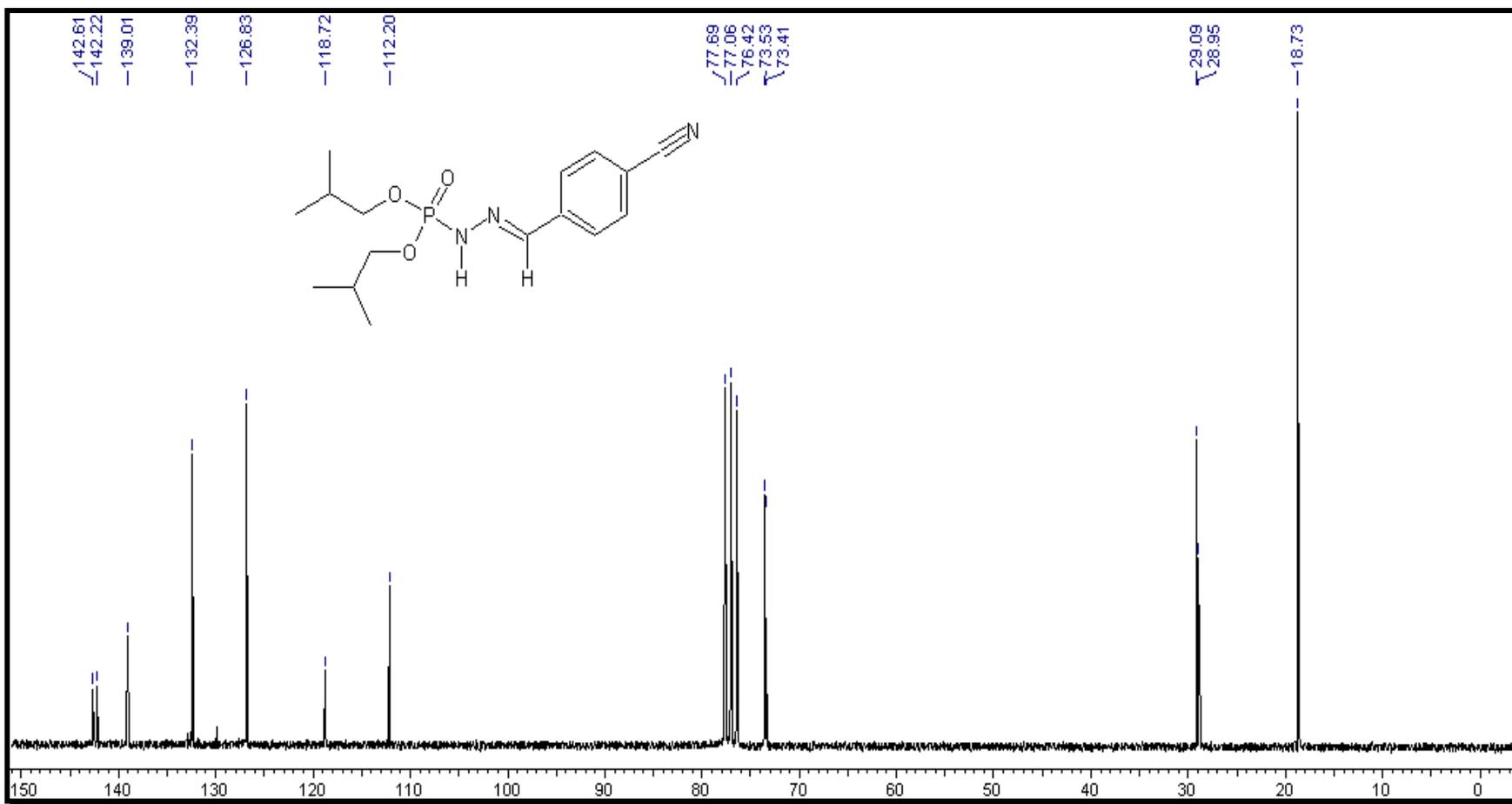


Figura 137: Espectro de RMN- ^{13}C diisobutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (6g)

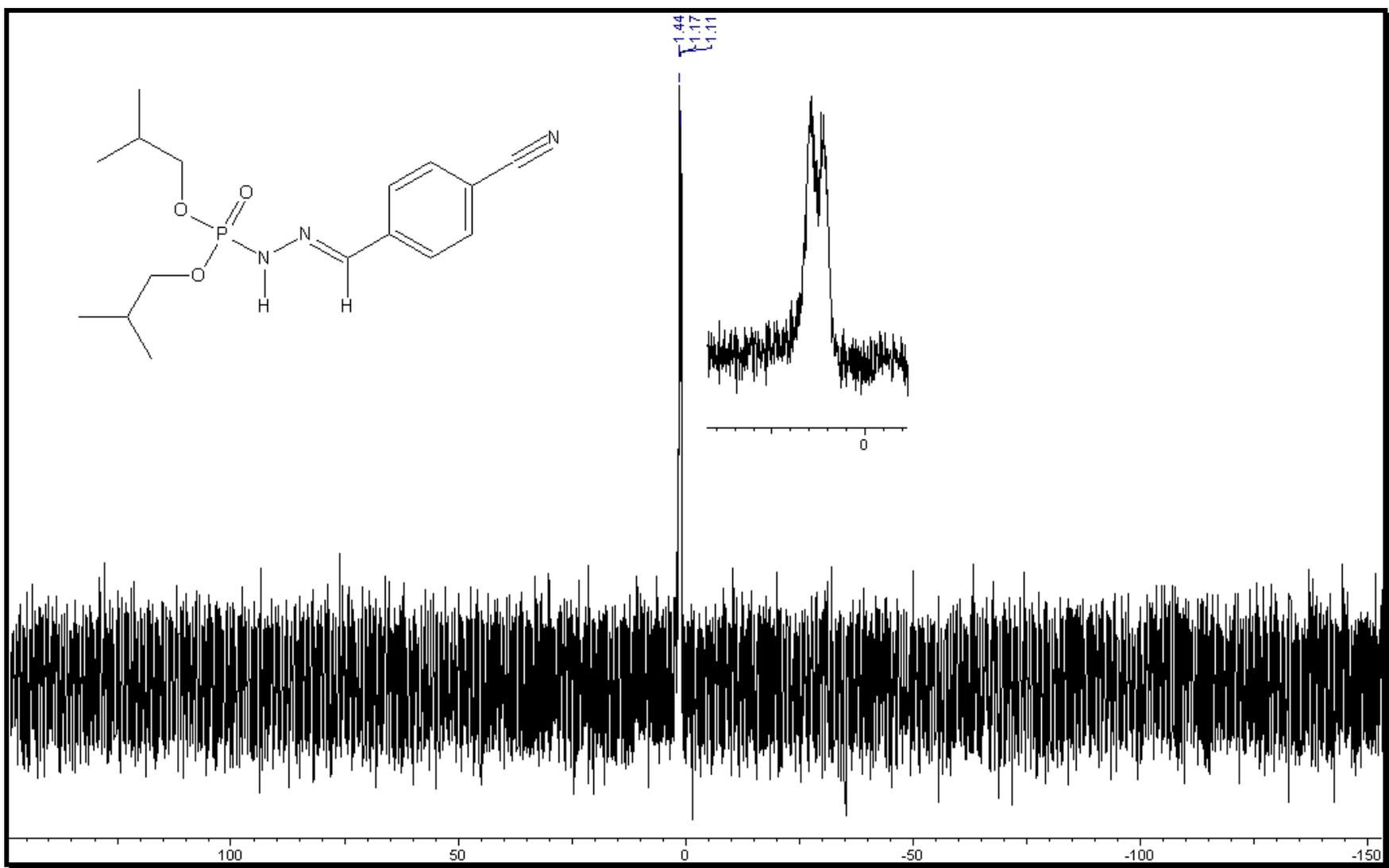


Figura 138: Espectro de RMN- ^{31}P diisobutilfosforil-*p*-cianofenilidrazona (6g)

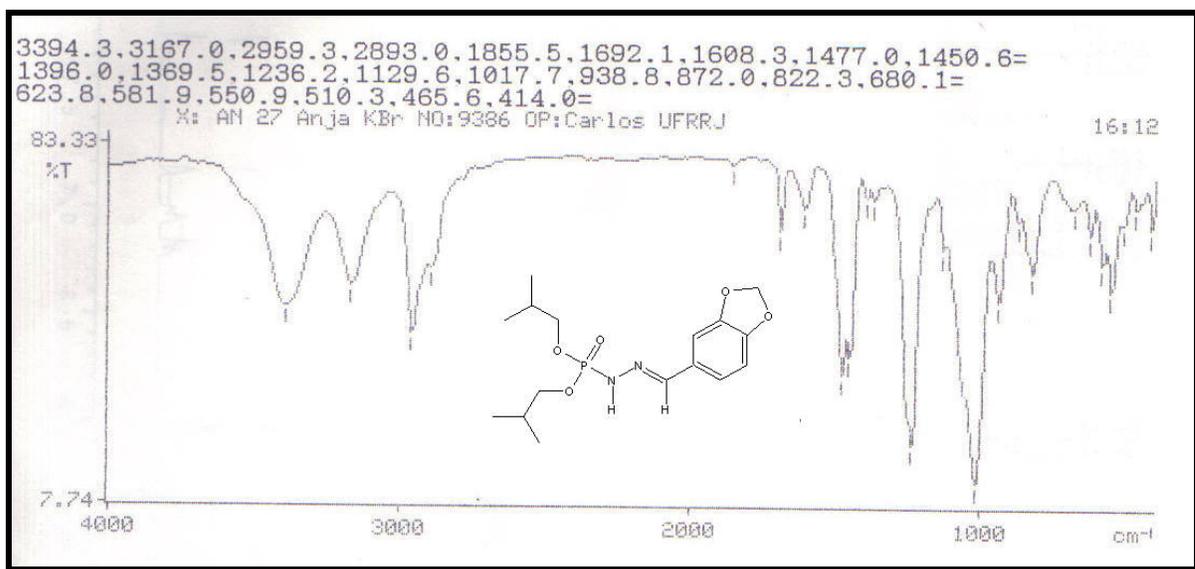


Figura 139: Infravermelho da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h)

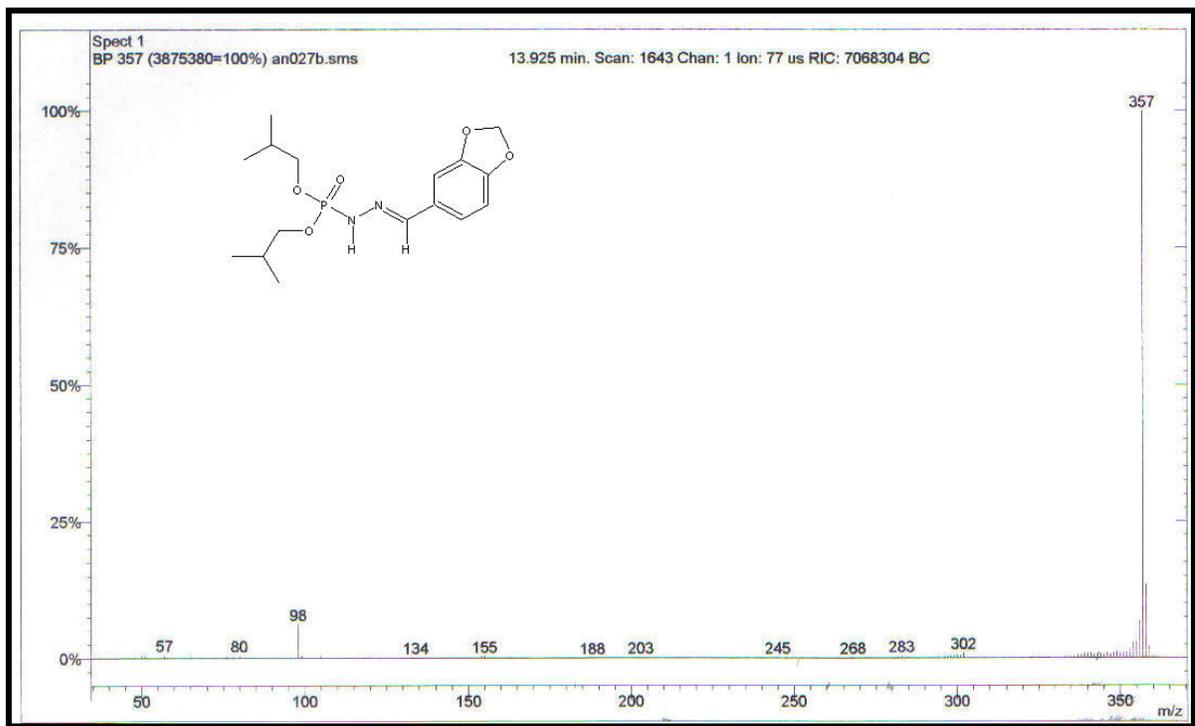


Figura 140: Espectro de massas da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h)

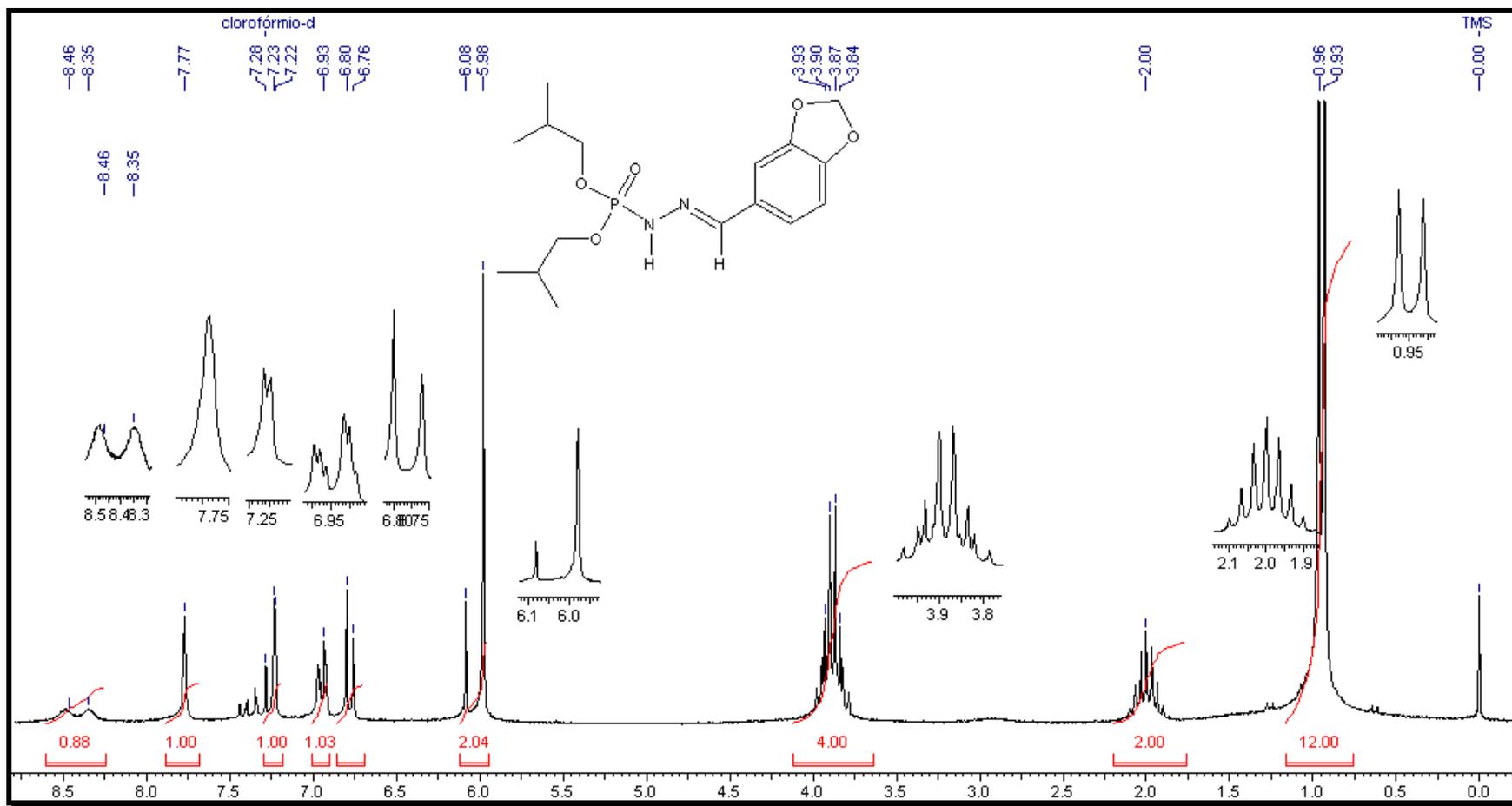


Figura 141: Espectro de RMN- ^1H da diisobutilfosforilmetilenodioxifenilidrazona (6h)

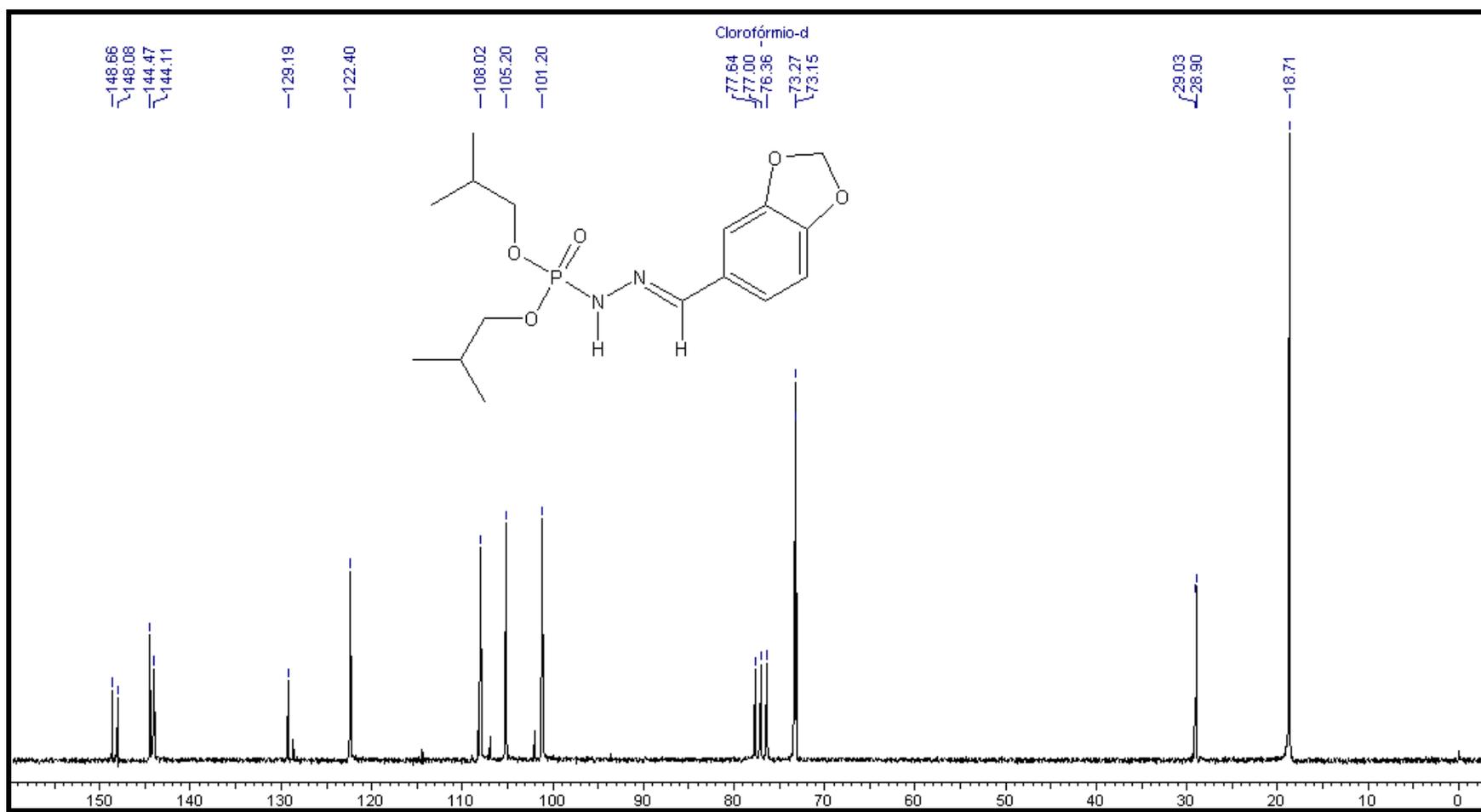


Figura 142: Espectro de RMN-¹³C da diisobutilfosforilmetenodioxifenilidrazona (6h)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)