

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
**ADRIANA DOS SANTOS LAGES**

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE LEISHMANICIDA. À PROCURA DE  
NOVOS PROTÓTIPOS

VOLUME 1

(2 Volumes)

RIO DE JANEIRO  
2008

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

Adriana dos Santos Lages

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE LEISHMANICIDA. À PROCURA DE  
NOVOS PROTÓTIPOS.

VOLUME 1

(2 Volumes)

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador:

Dr. Warner Bruce Kover – IQ/UFRJ

Dra. Núbia Boechat – Far-Manguinhos/FIOCRUZ

Rio de Janeiro  
2008

Lages, Adriana dos Santos. L..

Síntese e avaliação farmacológica de substâncias com potencial atividade leishmanicida. À procura de novos protótipos / Adriana dos Santos Lages. -- 2008.

294 f. (vol 1); 174 f. (vol 2).

Dissertação (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, 2008.

Orientador: Warner Bruce Kover e Núbia Boechat

1. Gem-difluor 2. Triazol 3. Tiadiazol 4. oxadiazol  
5. Leishmaniose – Teses.

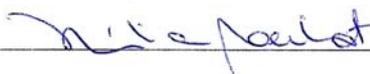
I. Kover, Warner Bruce (Orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Química. III. Título.

Adriana dos Santos Lages

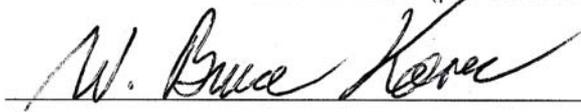
SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS COM  
POTENCIAL ATIVIDADE LEISHMANICIDA. À PROCURA DE NOVOS  
PROTÓTIPOS.

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em Ciências em  
Química Orgânica, Instituto de Química,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
como requisito parcial à obtenção do título de  
Doutor em Ciências.

Aprovada em 28 de maio de 2008.



Dra. Núbia Boechat Andrade (presidente, FIOCRUZ)



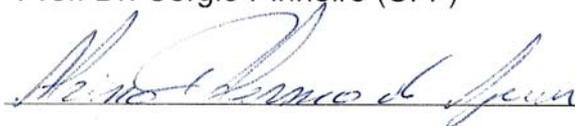
Prof. Dr. Warner Bruce Kover (orientador, IQ-UFRJ)



Profa. Dra. Áurea Echevarria (UFRRJ)



Prof. Dr. Sérgio Pinheiro (UFF)



Prof. Dr. Alcino Palermo de Aguiar (IME)



Prof. Dr. Carlos Roland Kaiser (IQ-UFRJ)

*A minha mãe, quem  
tornou tudo possível.*

## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores. A Dra. Núbia pelo apoiado, incentivo para o crescimento profissional e exemplo de dignidade. Ao Dr. (Prof.) Kover por todos ensinamentos como professor e como orientador; por ser um grande exemplo profissional, em quem procuro me espelhar, e pela paciência.

A minha querida amiga Alessandra, por estar ao meu lado em todos os momentos e por ter me ensinado o sentido da palavra “amigo”.

Aos amigos da Síntese I, Lúcia, Alcione, Jorjão e Jorge Mendonça, pela convivência, por ter suportado minhas crises de mau humor e pelo *suporte técnico* de última hora.

Aos amigos de Far-Manguinhos, Nelilma, Paula, Lindalva, Guida, Paulo, Monicão, Vanderléia, Vivi, Bruna, Moniquinha, Lourdes, Aline, Viviane, Wagner, Márcio e Elza, pela agradável convivência (muito querida em minhas memórias de Far).

Ao Dr. Marcelo da Silva Genestra pela realização dos testes farmacológicos.

A todos da Central Analítica de Far-Manguinhos, principalmente, Eliane, Zé, Pedro e Léo, sempre dispostos a atenderem meus pedidos.

Aos meus amigos, Márcia e Fabrício, pelo companheirismo, por serem “minha família” quando estamos longe de casa, pela compreensão destes últimos meses, pelo apoio e suporte e por eu me sentir tão bem só por estar com eles.

Ao meu pai e meus irmãos, Daniel, Dayanna e Luciana, pelo apoio e incentivo.

A minha irmã Andréa, uma grande companheira.

A minha mãe, meu bem mais precioso.

E a Deus

*“... when it comes to drug discovery you’re  
not trying to make complicated molecules,  
but make molecules that will be effective ... “*

Barry J. Price

*Se soubéssemos o que estamos fazendo, não  
chamaríamos de pesquisa.*

Albert Einstein

## RESUMO

A leishmaniose se encontra entre as doenças tropicais mais negligenciadas. O aparecimento de resistência aos tratamentos convencionais e o aumento de casos de co-infecção leishmaniose/AIDS têm preocupado as autoridades. Desta forma, o desenvolvimento de uma nova terapia, eficiente e segura, para o tratamento desta patologia é de grande importância para a saúde pública.

O presente trabalho teve interesse em sintetizar e avaliar substâncias com potencial atividade leishmanicida. Neste contexto, 51 compostos de diferentes classes químicas, agrupados em 5 séries (A–E), foram selecionados síntese.

Substâncias na Série A contém grupos hidrofílicos, como guanidina, uréia, tiouréia, biguanida e amidinouréia, em posição *para* ao ácido benzóico ou benzoato de etila. Na série B, o grupo carboxi é substituído por um difluormetil, enquanto a Série C contém *p*-trifluormetilsulfonilamidas substituídas. Na Série D, os compostos são derivados 2-(trifluoracetamida)-5-*aril*-1,3,4-tiadiazóis ou 2-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilsulfanil)-5-*aril*-1,2,4-triazóis. Na quinta série os compostos são derivados de *N*-Hidroxi-benzamidinas, como 5-*alquil*-3-*aril*-1,2,4-oxadiazóis e *p*-amidinas substituídas.

Dezesseis moléculas sintetizadas não se encontram descritas na literatura. Deu-se ênfase na síntese de moléculas sinteticamente simples a fim de se obter agentes terapêuticos economicamente viáveis para serem utilizados países pobres e em desenvolvimento.

Das substâncias propostas, 6 não puderam ser obtidas, e as demais foram sintetizadas em rendimentos globais de razoáveis a bons. Foram avaliados 34 compostos quanto à propriedade leishmanicida preliminar. Dois destes podem ser considerados como futuros protótipos de agentes leishmanicidas.

## ABSTRACT

The leishmaniasis is among the most neglected of the tropical diseases. The development of the clinical resistance and the leishmaniasis/AIDS co-infection increase worries health authorities. Thus, the development of new efficient safe therapy for the treatment of this disease is a public health priority.

The present work covers the synthesis and pharmacological evaluation of potential leishmanicidal agents. In this context, fifty-one compounds of different chemical classes, grouped in five series (Series A–E), were selected for synthesis.

Substances in Series A contain hydrophilic groups, such as guanidine, urea, thiourea, biguanide, and amidineurea, attached *para* to a benzoic acid or ethyl benzoate. In Series B, the carboxy group is exchanged for difluoromethyl, whereas series C uses *para* substituted trifluoromethyl-sulfonilamides. In Series D, the substances are 2-(trifluoroacetamide)-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles or 2-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propylsulfanyl)-5-aryl-1,2,4-triazoles derivatives. In the fifth series, the compounds are derived from *N*-hydroxy-benzamidines, like 5-alkyl-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles and *para* substituted amidines.

Sixteen molecules synthesized are not described in literature. This work focused on synthetically simple molecules hoping for economically feasible therapeutic agents producible in poor or developing countries.

Among the proposed substances, six were not obtained, and the others were synthesized in regular to good global yield. Thirty-four compounds had their preliminary leishmanicidal properties evaluated. Two of them may be seen as future prototypes in leishmanicidal research therapy.

## SUMÁRIO

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>I.1. Leishmaniose</b> .....	<b>1</b>
<b>I.2. Tratamento disponível e em desenvolvimento</b> .....	<b>6</b>
<b>I.3. Arginase e Leishmania</b> .....	<b>10</b>
<i>I.3.1- Inibidores de Arginase</i> .....	<b>15</b>
<b>I.4. Outras substâncias com atividade leishmanicida/tripanicida</b> ....	<b>21</b>
<b>II. REVISÃO DE MÉTODOS SINTÉTICOS</b> .....	<b>31</b>
<b>II.1. Funções hidrofílicas: guanidina, uréia, tiouréia, biguanida e amidinouréia</b> .....	<b>31</b>
<i>II.1.1- Guanidinas</i> .....	<b>32</b>
<i>II.1.2- Uréias e Tiouréias</i> .....	<b>34</b>
<i>II.1.3- Biguanidas e Amidinouréias</i> .....	<b>38</b>
<b>II.2. Grupo gem-difluormetil</b> .....	<b>46</b>
<i>II.2.1- gem-Difluoração direta</i> .....	<b>47</b>
<i>II.2.1-a) Fluoração nucleofílica</i> .....	<b>47</b>
1º A partir de aldeídos e cetonas .....	<b>47</b>
2º A partir de ditioacetais e ditiocetais .....	<b>50</b>
3º A partir de hidrazonas e oximas .....	<b>52</b>
4º A partir de gem-dialetos .....	<b>54</b>
5º A partir de tiocarbonilas .....	<b>54</b>
6º Fluoração eletrolítica .....	<b>55</b>
<i>II.2.1-b) Fluoração eletrofílica</i> .....	<b>56</b>
<i>II.2.2- gem-Difluoração a partir de síntons gem-difluorados</i> .....	<b>58</b>

<b>II.3. Trifluormetilsulfonamida</b> .....	<b>60</b>
<b>II.4. Heterocíclcos: anéis 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,2,4-oxadiazol</b>	<b>62</b>
<i>II.4.1- Anel 1,2,4-triazol</i> .....	<b>62</b>
<i>II.4.1-a) Reatividade</i> .....	<b>66</b>
<i>II.4.1-b) Obtenção</i> .....	<b>68</b>
<i>II.4.2- Anel 1,3,4-tiadiazol</i> .....	<b>71</b>
<i>II.4.2-a) Reatividade</i> .....	<b>72</b>
<i>II.4.2-b) Obtenção</i> .....	<b>74</b>
<i>II.4.3- Anel 1,2,4-oxadiazol</i> .....	<b>75</b>
<i>II.4.3-a) Reatividade</i> .....	<b>77</b>
<i>II.4.3-b) Obtenção</i> .....	<b>79</b>
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	<b>81</b>
<b>IV. JUSTIFICATIVAS</b> .....	<b>82</b>
<b>IV.1. Série A</b> .....	<b>82</b>
<b>IV.2. Série B</b> .....	<b>83</b>
<b>IV.3. Série C</b> .....	<b>85</b>
<b>IV.4. Série D</b> .....	<b>87</b>
<b>IV.5. Série E</b> .....	<b>88</b>
<b>V. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>90</b>
<b>V.1. Série A</b> .....	<b>90</b>
<i>V.1.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série A</i> .....	<b>102</b>
<b>V.2. Série B</b> .....	<b>104</b>
<i>V.2.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série B</i> .....	<b>127</b>
<b>V.3. Série C</b> .....	<b>130</b>

V.3.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série C.....	142
<b>V.4. Série D .....</b>	<b>144</b>
V.4.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série D.....	166
<b>V.5. Série E.....</b>	<b>168</b>
V.5.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série E.....	194
<b>V.6. Avaliação Farmacológica.....</b>	<b>196</b>
V.6.1- Conclusão da Avaliação Farmacológica.....	203
<b>VI. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>205</b>
<b>VII. EXPERIMENTAL.....</b>	<b>207</b>
<b>VII.2. Materiais e Métodos .....</b>	<b>207</b>
<b>VII.3. Metodologia Sintética .....</b>	<b>209</b>
VII.3.1- Série A.....	209
VII.3.1-a) Ácido 4-aminobenzóico ( <b>47a</b> ).....	209
VII.3.1-b) Obtenção das aminas ( <b>47a</b> ) e ( <b>47b</b> ) em pote único.....	210
VII.3.1-c) Procedimento para obtenção dos cloridratos ( <b>47'a,b</b> ) ...	211
VII.3.1-d) Procedimento para obtenção dos cloridratos de guanidina ( <b>1'a,b</b> ).....	212
VII.3.1-e) Procedimento para obtenção das uréias ( <b>2a,b</b> ).....	213
VII.3.1-f) Procedimento para obtenção das tiouréias ( <b>3a,b</b> ) .....	215
VII.3.1-g) Procedimento para obtenção dos cloridratos de biguanida ( <b>4'a,b</b> ).....	216
VII.3.1-h) Procedimento para obtenção dos cloridratos de amidínouréia ( <b>5'a,b</b> ).....	217
VII.3.2- Série B.....	219

VII.3.2-a) 1-Diflúormetil-4-nitrobenzeno (50).....	219
VII.3.2-b) Reações de redução do grupo nitro do 1-diflúormetil-4-nitrobenzeno (50) .....	221
VII.3.2-b.i) Redução com Fe/NH <sub>4</sub> Cl .....	221
VII.3.2-b.ii) Redução com SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O .....	222
VII.3.2-b.iii) Hidrogenação catalítica.....	222
VII.3.2-b.iv) Redução com NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O e Pd/C .....	223
VII.3.2-c) Formação do ditiolano (50) .....	224
VII.3.2-c.i) Catalisada por CAN .....	224
VII.3.2-c.ii) Catalisada por I <sub>2</sub> .....	224
VII.3.2-c.iii) Catalisada por BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O.....	225
VII.3.2-c.iv) Catalisada por SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O .....	226
VII.3.2-d) Formação do cloridrato (62').....	227
VII.3.2-e) Formação da uréia (58) e tiouréia (59).....	227
VII.3.2-f) Fluordessulfurização oxidativa .....	229
VII.3.3- Série C.....	230
VII.3.3-a) Procedimento geral para obtenção das 1,1,1-trifluormetilsulfonamidas (11-14) .....	230
VII.3.3-b) Ácido 4-(trifluorometanosulfonilamino)benzóico (11) .....	233
VII.3.3-c) N-(4-nitrofenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (15)...	234
VII.3.4- Série D .....	234
VII.3.4-a) 4-trifluormetilbenzoato de metila (8).....	234
VII.3.4-b) Procedimento para obtenção das hidrazinas (80–82)....	235
VII.3.4-c) Procedimento para obtenção das tiosemicarbazidas (77–79) e semicarbazidas (88–90).....	236

VII.3.4-d) Procedimento para formação do anel tiadiazol .....	229
VII.3.4-e) Procedimento para formação do anel triazol.....	240
VII.3.4-f) Procedimento para formação das 2,2,2-trifluoracetamidas (16-18).....	241
VII.3.4-g) Procedimento para formação das trifluormetilcetonas (19- 21) .....	242
VII.3.5-Série E.....	244
VII.3.5-a) Procedimento para obtenção das nitrilas (108 e 111)....	244
VII.3.5-b) Procedimento para obtenção das amidoximas (100-105) .....	246
VII.3.5-c) Procedimento para obtenção dos compostos 5-clorometil- 1,2,4-oxadiazol (94–99).....	248
VII.3.5-d) Procedimento para obtenção dos compostos 5- tiocianometil-1,2,4-oxadiazóis (22–27).....	250
VII.3.5-e) Procedimento para obtenção dos compostos 5-metil-1,2,4- oxadiazóis (28–31 e 33–34).....	253
VII.3.5-f) Obtenção do 5-metil-1,2,4-oxadiazóis (32) .....	255
VII.3.5-g) Procedimento para obtenção dos compostos 5-trifluormetil- 1,2,4-oxadiazóis (35–40).....	256
VII.3.5-h) Procedimento para obtenção dos acetatos de amidina (42–46).....	258
<b>VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>261</b>
<b>IX. ANEXO.....</b>	<b>295</b>

## ÍNDICE GERAL

<b>RESUMO</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>xxi</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>xxv</b>
<b>ÍNDICE DE QUADROS</b> .....	<b>xxvi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>xxvii</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

### Figura I

<b>Figura I.1:</b> formas evolutivas da Leishmania .....	<b>1</b>
<b>Figura I.2:</b> ciclo de vida da Leishmania .....	<b>2</b>
<b>Figura I.3:</b> fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose .....	<b>7</b>
<b>Figura I.4:</b> produção de NO pela NOS .....	<b>10</b>
<b>Figura I.5:</b> modulação da AI e da iNOS pelas citocinas T <sub>A1</sub> e T <sub>A2</sub> .....	<b>14</b>
<b>Figura I.6:</b> inibidor natural da arginase, NOHA <b>(i)</b> , e seu homólogo reduzido, nor-NOHA <b>(ii)</b> .....	<b>16</b>
<b>Figura I.7:</b> complexo arginase com dois ligantes .....	<b>17</b>
<b>Figura I.8:</b> L-ornitina <b>(iii)</b> e DFMO <b>(iv)</b> .....	<b>18</b>

<b>Figura I.9:</b> ABH (v) e BEC (iv).....	19
<b>Figura I.10:</b> interação da arginase com o ABH.....	19
<b>Figura I.11:</b> ASH (vii), SEC (viii) e ASP (ix) .....	20
<b>Figura I.12:</b> Inibidores de arginase não aminoácidos (x e xi).....	21
<b>Figura I.13:</b> substâncias leishmanicidas do tipo tetraazaacenafteno, tetraazafenaleno e 1,3,4-tiadiazol (xii-xv).....	22
<b>Figura I.14:</b> substâncias leishmanicidas do tipo triazolo[1,5-a]pirimidinas (xvi-xx).....	22
<b>Figura I.15:</b> antifúngicos, cetoconazol (xxi), itraconazol (xxii) e SC 56592 (xxiii), inibidores da síntese de ergosterol da Leishmania .....	23
<b>Figura I.16:</b> compostos imidazólicos (xxvii) com atividade leishmanicida .....	24
<b>Figura I.17:</b> substâncias leishmanicidas que apresentam núcleo pirazólico (xxviii-xxxiv).....	24
<b>Figura I.18:</b> compostos do tipo tiadiazólicos (xxxv - xl) com atividade leishmanicida.....	25
<b>Figura I.19:</b> atividade leishmanicida do megazol (xli) e seus análogos (xli - xliv).....	25
<b>Figura I.20:</b> compostos 1,2,4-oxadiazólicos (xlv - xlix) com atividade leishmanicida.....	26
<b>Figura I.21:</b> atividade leishmanicida de compostos nitro-furanos (li, liii, lv e lvii) e nitro-tiofenos (lii, liv, lvi e lviii) .....	27
<b>Figura I.22:</b> compostos (lix-lxii) com atividade leishmanicida sintetizados por nosso grupo de pesquisas .....	28
<b>Figura I.23:</b> compostos (lxii-lxx) com atividade leishmanicida sintetizados por nosso grupo de pesquisas .....	28

**Figura I.24:** padrão estrutural apresentado por compostos leishmanicidas .... **29**

## **Figura II**

**Figura II-1.1:** funções derivadas do ácido carbônico ou da sua amida (ácido carbâmico)..... **31**

**Figura II-1.2:** síntese de guanidinas a partir da reação de aminas com cianamida..... **32**

**Figura II-1.3:** síntese de guanidinas via intermediário *pseudouréia* ..... **33**

**Figura II-1.4:** síntese de guanidinas *via* acoplamento de 1-aminometilimino-3,5-dimetilpirazol com aminas ..... **33**

**Figura II-1.5:** primeira síntese da uréia..... **34**

**Figura II-1.6:** síntese de uréias 1-substituídas *via* reação de cloridrato de aminas com cianatos metálicos..... **35**

**Figura II-1.7:** síntese de uréias 1-substituídas *via* reação de cloridrato de aminas com uréia..... **35**

**Figura II-1.8:** esquema para formação do subproduto *sym*-diariluréia ..... **36**

**Figura II-1.9:** síntese de uréias dissubstituídas *via* reação de aminas com isocianatos ..... **37**

**Figura II-1.10:** síntese de tiouréias dissubstituídas *via* reação de aminas com tiocianato de amônia e isotiocianatos..... **37**

**Figura II-1.11:** síntese de tiouréias dissubstituídas *via* reação de cianamida com ácido sulfídrico amônia..... **38**

**Figura II-1.12:** formação de biguanidina e amidinouréia a partir de cianoguanidina ..... **38**

**Figura II-1.13:** formação de biguanidinas catalisada por sulfato de cobre (II) . **39**

<b>Figura II-1.14:</b> formação de cloridrato de biguanidas di, tri e tetra-substituídas .....	<b>39</b>
<b>Figura II-1.15:</b> síntese de biguanidas <i>N</i> -substituídas ou <i>N,N</i> -dissubstituídas..	<b>40</b>
<b>Figura II-1.16:</b> algumas alquilaminas não produzem biguanidas.....	<b>41</b>
<b>Figura II-1.17:</b> obtenção de 3-aryl-1-amidinouréia a partir da hidrólise ácida das <i>N</i> -arylbiguanidas correspondentes.....	<b>41</b>
<b>Figura II-1.18:</b> a síntese de derivados pirimidínicos confirma a produção do isômero 3-aryl-1-amidinouréias .....	<b>42</b>
<b>Figura II-1.19:</b> <i>N</i> -alquilbiguanidas são resistentes à hidrólise ácida.....	<b>42</b>
<b>Figura II-1.20:</b> 3-aryl-1-amidinouréias a partir da diazotação das 3-arylbiguanidas correspondentes.....	<b>43</b>
<b>Figura II-1.21:</b> outros métodos de obtenção de 3-aryl-1-amidinouréias .....	<b>43</b>
<b>Figura II-1.22:</b> obtenção de biguanidas 3,3-dissubstituídas empregando irradiação de microondas .....	<b>43</b>
<b>Figura II-1.23:</b> obtenção de biguanidas 3-dissubstituídas utilizando TMSOTf como catalisador .....	<b>44</b>
<b>Figura II-1.24:</b> tautômero mais estável da biguanida.....	<b>44</b>
<b>Figura II-1.25:</b> os dois tautômeros mais estáveis da biguanida protonada.....	<b>45</b>
<b>Figura II-1.26:</b> deslocalização eletrônica no tautômero B.....	<b>45</b>
<b>Figura II-1.27:</b> tautômeros de biguanidas monossubstituídas .....	<b>46</b>
<b>Figura II-2.1:</b> métodos para obtenção de compostos <i>gem</i> -difluorados.....	<b>47</b>
<b>Figura II-2.2:</b> fluoração nucleofílica com SF <sub>4</sub> .....	<b>48</b>
<b>Figura II-2.3:</b> fluoração nucleofílica com DAST .....	<b>48</b>
<b>Figura II-2.4:</b> mecanismo proposto da reação com DAST.....	<b>49</b>
<b>Figura II-2.5:</b> fluordessulfurização oxidativa .....	<b>50</b>

<b>Figura II-2.6:</b> exemplos de reações de fluordessulfurização oxidativa .....	<b>51</b>
<b>Figura II-2.7:</b> mecanismo da reação de fluoração nucleofílica de hidrazonas .	<b>52</b>
<b>Figura II-2.8:</b> fluoração nucleofílica de hidrazonas e cetoximas .....	<b>52</b>
<b>Figura II-2.9:</b> fluoração nucleofílica com $\text{BrF}_3$ .....	<b>53</b>
<b>Figura II-2.10:</b> fluoração nucleofílica com $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$ .....	<b>53</b>
<b>Figura II-2.11:</b> mecanismo proposto para fluoração nucleofílica de <i>gem</i> - dialetos.....	<b>54</b>
<b>Figura II-2.12:</b> reações de fluoração nucleofílica de <i>gem</i> -dialetos .....	<b>54</b>
<b>Figura II-2.13:</b> reações de fluoração nucleofílica de tioésteres .....	<b>55</b>
<b>Figura II-2.14:</b> mecanismo da fluoração eletrolítica.....	<b>56</b>
<b>Figura II-2.15:</b> reações de fluoração eletrolítica de ditioacetais.....	<b>56</b>
<b>Figura II-2.16:</b> reagentes fluorantes eletrofílicos mais seletivos e brandos .....	<b>57</b>
<b>Figura II-2.17:</b> reações de fluoração eletrofílica .....	<b>58</b>
<b>Figura II-2.18:</b> reações empregando síntons <i>gem</i> -difluorados nucleofílicos ...	<b>59</b>
<b>Figura II-2.19:</b> reações empregando síntons <i>gem</i> -difluorados eletrofílicos .....	<b>59</b>
<b>Figura II-3.1:</b> exemplos de reações do Procedimento A.....	<b>60</b>
<b>Figura II-3.2:</b> exemplos de reações do Procedimento B.....	<b>61</b>
<b>Figura II-3.3:</b> exemplos de reações do Procedimento C .....	<b>62</b>
<b>Figura II-3.4:</b> exemplos de reações do Procedimento D .....	<b>62</b>
<b>Figura II-4.1:</b> valores de $\text{pK}_a$ para o 1,2,3-triazol e o 1,2,4-triazol .....	<b>63</b>
<b>Figura II-4.2:</b> 1 <i>H</i> - e 4 <i>H</i> -1,2,4-triazóis .....	<b>63</b>
<b>Figura II-4.3:</b> formas tautoméricas das triazolinonas e triazolinonas .....	<b>64</b>
<b>Figura II-4.4:</b> formas tautoméricas dos 1,2,4-triazóis .....	<b>64</b>
<b>Figura II-4.5:</b> equilíbrio entre as formas tautoméricas de triazóis não substituídos no nitrogênio .....	<b>65</b>

<b>Figura II-4.6:</b> forma tautomérica predominante dos 3- <i>p</i> -fenil- e 3-piridinil-5- <i>S</i> -metil triazóis .....	<b>65</b>
<b>Figura II-4.7:</b> reações de <i>S</i> -alquilação e acilação de triazolinas.....	<b>66</b>
<b>Figura II-4.8:</b> reação de <i>N</i> -acilação de triazolinas .....	<b>66</b>
<b>Figura II-4.9:</b> reatividade e 3-ciano-5-carboxi-1,2,4-triazóis .....	<b>67</b>
<b>Figura II-4.10:</b> <i>S</i> -oxidação de triazolinas .....	<b>68</b>
<b>Figura II-4.11:</b> <i>S</i> -oxidação de <i>S</i> -metil triazóis.....	<b>68</b>
<b>Figura II-4.12:</b> reação de <i>Pellizzari</i> na obtenção de 1,2,4-triazóis.....	<b>69</b>
<b>Figura II-4.13:</b> reação de <i>Einhorn-Brunner</i> na obtenção de 1,2,4-triazóis.....	<b>69</b>
<b>Figura II-4.14:</b> métodos de obtenção de triazolinas 3,5-dissubstituídas ..	<b>69</b>
<b>Figura II-4.15:</b> outros métodos de obtenção de 1,2,4-triazóis 3-substituídos...	<b>70</b>
<b>Figura II-4.16:</b> métodos de obtenção de 1,2,4-triazóis perfluoralquilados .....	<b>71</b>
<b>Figura II-4.17:</b> eixo de simetria do 1,3,4-triazol e comprimento das ligações dos sistemas tiadiazólicos.....	<b>71</b>
<b>Figura II-4.18:</b> formas tautoméricas do sistema 1,3,4-tiadiazólico.....	<b>72</b>
<b>Figura II-4.19:</b> reações de <i>N</i> -alquilação de 2-aminotiadiazóis.....	<b>73</b>
<b>Figura II-4.20:</b> reação de diazotação de aminotiadiazóis .....	<b>73</b>
<b>Figura II-4.21:</b> reações de <i>N</i> -acilação de 2-aminotiadiazóis.....	<b>74</b>
<b>Figura II-4.22:</b> obtenção de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos .....	<b>74</b>
<b>Figura II-4.23:</b> obtenção de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis por ciclização oxidativa de tiosemicarbonas .....	<b>75</b>
<b>Figura II-4.24:</b> 1,2,4-oxadiazóis .....	<b>75</b>
<b>Figura II-4.25:</b> comprimentos das ligações de dois sistemas 1,2,4-oxadiazol .....	<b>76</b>
<b>Figura II-4.26:</b> as formas hidratadas estabilizadas por ligação de hidrogênio .	<b>76</b>

<b>Figura II-4.27:</b> oxidação do C $\alpha$ do 3- e 5-alkil-oxadiazol .....	<b>77</b>
<b>Figura II-4.28:</b> reações de condensação no grupo 5-alkil .....	<b>77</b>
<b>Figura II-4.29:</b> acidez nos carbonos 3 e 5-alkil.....	<b>78</b>
<b>Figura II-4.30:</b> reações de redução no sistema 1,2,4-triazol.....	<b>78</b>
<b>Figura II-4.31:</b> mecanismo propostos Ooi e Wilson (1980) para a síntese do sistema 1,2,4-triazol .....	<b>79</b>
<b>Figura II-4.32:</b> outro método de obtenção do anel 1,2,4-triazol.....	<b>80</b>

### Figura IV

<b>Figura IV.1:</b> justificativa para síntese dos compostos da Série A (1–5).....	<b>82</b>
<b>Figura IV.2:</b> justificativa para síntese dos compostos da Série B (6-10) .....	<b>84</b>
<b>Figura IV.3:</b> justificativa para síntese dos compostos da Série C (11–15) .....	<b>85</b>
<b>Figura IV.4:</b> Log P e pKa de sulfonamidas .....	<b>86</b>
<b>Figura IV.5:</b> justificativa para síntese dos compostos da Série D (16-21) .....	<b>87</b>
<b>Figura IV.6:</b> justificativa para síntese dos compostos da Série E (22-46) .....	<b>88</b>

### Figura V

<b>Figura V-1.1:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série A (1–5) .....	<b>90</b>
<b>Figura V-1.2:</b> esquema retrosintético para a obtenção dos derivados anilina (47a,b).....	<b>91</b>
<b>Figura V-1.3:</b> redução de <b>48a</b> com ferro.....	<b>91</b>
<b>Figura V-1.4:</b> redução de <b>48a</b> com SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O produz <b>47a</b> e <b>47b</b> em pote único.....	<b>92</b>
<b>Figura V-1.5:</b> síntese dos cloridratos de amina <b>47'a</b> e <b>47'b</b> .....	<b>94</b>
<b>Figura V-1.6:</b> síntese das guanidina <b>1'a</b> e <b>1'b</b> .....	<b>94</b>

<b>Figura V-1.7:</b> reações de obtenção dos derivados uréia <b>2a</b> e <b>2b</b> .....	<b>95</b>
<b>Figura V-1.8:</b> síntese dos derivados tiouréia <b>3a</b> e <b>3b</b> .....	<b>97</b>
<b>Figura V-1.9:</b> deslocalização do par de elétrons livres de N <sub>6</sub> .....	<b>99</b>
<b>Figura V-1.10:</b> síntese dos derivados biguanida <b>4'a</b> e <b>4'b</b> .....	<b>100</b>
<b>Figura V-1.11:</b> síntese dos derivados amidinouréia <b>5'a</b> e <b>5'b</b> .....	<b>101</b>
<b>Figura V-1.12:</b> rendimento global dos compostos sintetizados na Série A....	<b>103</b>
<b>Figura V-2.1:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série B (6–10) .....	<b>104</b>
<b>Figura V-2.2:</b> síntese do derivado <b>50</b> .....	<b>105</b>
<b>Figura V-2.3:</b> subproduto ( <b>52</b> ) formado na reação de <b>51</b> com DAST .....	<b>106</b>
<b>Figura V-2.4:</b> formação de <b>52</b> na reação do benzaldeído ( <b>51</b> ) com SF <sub>4</sub> .....	<b>107</b>
<b>Figura V-2.5:</b> proposta para a fragmentação do composto <b>52</b> no EM .....	<b>108</b>
<b>Figura V-2.6:</b> proposta mecanística para formação do subproduto <b>52</b> .....	<b>109</b>
<b>Figura V-2.7:</b> reação de redução de <b>50</b> com ferro .....	<b>110</b>
<b>Figura V-2.8:</b> reação de redução de <b>50</b> com cloreto de estanho hidratado...	<b>112</b>
<b>Figura V-2.9:</b> hidrogenação catalítica de <b>50</b> com Pb/C Ni-Ra .....	<b>112</b>
<b>Figura V-2.10:</b> reação de redução de <b>50</b> com hidrato de hidrazina Pb/C .....	<b>113</b>
<b>Figura V-2.11:</b> reação de desfluoração assistida pelo par de elétrons do nitrogênio indólico .....	<b>113</b>
<b>Figura V-2.12:</b> reação de desfluoração 3,5-diamino-trifluormetil-benzeno ...	<b>114</b>
<b>Figura V-2.13:</b> reação de desfluoração em derivado imidazólico difluormetilado .....	<b>114</b>
<b>Figura V-2.14:</b> reação de desfluoração na construção do anel quinolínic ..	<b>114</b>
<b>Figura V-2.15:</b> esquema mecanístico proposto para a reação de desfluoração .....	<b>115</b>

<b>Figura V-2.16:</b> nova estratégia sintética para obtenção dos compostos Série B (6–10) .....	<b>116</b>
<b>Figura V-2.17:</b> resultado (CG/EM) da proteção de <b>51</b> empregando CAN como catalisador .....	<b>116</b>
<b>Figura V-2.18:</b> proposta para os subprodutos <b>A</b> e <b>C</b> .....	<b>117</b>
<b>Figura V-2.19:</b> resultado (CG/EM) da proteção de <b>51</b> empregando I <sub>2</sub> como catalisador .....	<b>118</b>
<b>Figura V-2.20:</b> proteção de <b>51</b> empregando BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O como catalisador .....	<b>118</b>
<b>Figura V-2.21:</b> reação de <b>51</b> com SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O forma <b>62</b> .....	<b>119</b>
<b>Figura V-2.22:</b> otimização da reação de obtenção de <b>62</b> em pote único .....	<b>119</b>
<b>Figura V-2.23:</b> formação de <b>62</b> pela redução de <b>63</b> .....	<b>120</b>
<b>Figura V-2.24:</b> formação do cloridrato <b>62'</b> .....	<b>120</b>
<b>Figura V-2.25:</b> síntese dos derivados uréia ( <b>58</b> ) e tiouréia ( <b>59</b> ) .....	<b>121</b>
<b>Figura V-2.26:</b> reação de fluordessulfurização oxidativa do ditiolano <b>63</b> .....	<b>122</b>
<b>Figura V-2.27:</b> tentativa para obter os compostos <b>7</b> e <b>8</b> .....	<b>122</b>
<b>Figura V-2.28:</b> modificações realizadas nas reações de fluordessulfurização oxidativa dos derivados <b>58</b> e <b>59</b> .....	<b>123</b>
<b>Figura V-2.29:</b> no espectro de massas, os compostos <b>50</b> , <b>7</b> e <b>8</b> formam um pico m/z = 127 .....	<b>124</b>
<b>Figura V-2.30:</b> reação de fluordessulfurização oxidativa do ditiolano <b>62</b> .....	<b>125</b>
<b>Figura V-2.31:</b> reação de <b>59</b> com íon fluoreto nucleofílico .....	<b>127</b>
<b>Figura V-2.32:</b> reação de <b>51</b> com DAST produziu um subproduto ( <b>52</b> ) .....	<b>128</b>
<b>Figura V-2.33:</b> a redução de <b>50</b> não formou o produto esperado ( <b>49</b> ) .....	<b>128</b>
<b>Figura V-2.34:</b> reações de redução e adição nucleofílica em pote único .....	<b>129</b>

<b>Figura V-2.35:</b> a fluordessulfurização oxidativa se mostrou ineficaz em produzir os compostos da Série B .....	<b>129</b>
<b>Figura V-3.1:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série C (11–15) .....	<b>130</b>
<b>Figura V-3.2:</b> reação de obtenção dos compostos 11,13 e 14 .....	<b>131</b>
<b>Figura V-3.3:</b> síntese da sulfonamida 12 .....	<b>132</b>
<b>Figura V-3.4:</b> síntese da sulfonamida 15 .....	<b>133</b>
<b>Figura V-3.5:</b> blindagem nos carbonos <i>orto</i> e <i>para</i> de acetanilidas.....	<b>139</b>
<b>Figura V-3.6:</b> sulfonamidas sintetizadas na Série C .....	<b>142</b>
<b>Figura V-3.7:</b> subprodutos formados durante a formação de 11, 13 e 14 .....	<b>142</b>
<b>Figura V-4.1:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série D (16–18) .....	<b>144</b>
<b>Figura V-4.2:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série D (19–21) .....	<b>145</b>
<b>Figura V-4.3:</b> esquema retrosintético para obtenção das aciltiosemicarbazidas (77–79) .....	<b>145</b>
<b>Figura V-4.4:</b> síntese do éster 85 por dois métodos diferentes .....	<b>146</b>
<b>Figura V-4.5:</b> síntese das hidrazinas (80–82).....	<b>147</b>
<b>Figura V-4.6:</b> síntese das aciltiosemicarbazidas (77–79) .....	<b>148</b>
<b>Figura V-4.7:</b> síntese das acilsemicarbazidas (88–90).....	<b>149</b>
<b>Figura V-4.8:</b> espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 77 (4 mg/0,6 mL) em diferentes temperaturas .....	<b>152</b>
<b>Figura V-4.9:</b> estrutura cristalina da tiosemicarbazida 77.....	<b>153</b>
<b>Figura V-4.10:</b> síntese dos derivados tiadiazol (71–73) e triazol (74–76).....	<b>154</b>

<b>Figura V-4.11:</b> síntese das nas 1,1,1-trifluoracetamidas (16-18).....	<b>157</b>
<b>Figura V-4.12:</b> efeito da N-substituição nos $\delta$ de C <sub>2</sub> e C <sub>5</sub> .....	<b>159</b>
<b>Figura V-4.13:</b> frequência de absorção de $\nu_{C=O}$ de cetona e amida .....	<b>161</b>
<b>Figura V-4.14:</b> síntese dos triazóis S-alquilados (19–21) .....	<b>161</b>
<b>Figura V-4.15:</b> formas ceto (19–21) e hidrato (91–93) dos S-alquil-triazóis ..	<b>162</b>
<b>Figura V-4.16:</b> ligação de hidrogênio intramolecular em hidratos de $\beta$ -tioéteres ou sulfonas .....	<b>162</b>
<b>Figura V-4.17:</b> formas ceto, hidrato e enólica de 1,1,1- trifluormetilcetonas..	<b>163</b>
<b>Figura V-4.18:</b> variação de $^2J_{HH}$ com o ângulo ( $\theta$ ) entre os núcleos (Gutowsky <i>et al.</i> , 1959) .....	<b>165</b>
<b>Figura V-4.19:</b> representação tridimensional do hidrato 91 .....	<b>166</b>
<b>Figura V-4.20:</b> rendimento global médio dos compostos obtidos na Série D	<b>166</b>
<b>Figura V-4.21:</b> aciltiosemicarbazidas 77–79 e acilsemicarbazidas 88–90.....	<b>167</b>
<b>Figura V-4.22:</b> comprimento das ligações C(8)–N(9) e C(8)–S(1) obtido por cristalografia de 77 .....	<b>167</b>
<b>Figura V-5.1:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos (22–27) da Série E .....	<b>168</b>
<b>Figura V-5.2:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos (28–34) da Série E .....	<b>169</b>
<b>Figura V-5.3:</b> esquema retrosintético para obtenção do composto 32 .....	<b>169</b>
<b>Figura V-5.4:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos (35–40) da Série E .....	<b>170</b>
<b>Figura V-5.5:</b> esquema retrosintético para obtenção dos compostos (41–46) da Série E .....	<b>170</b>

<b>Figura V-5.6:</b> síntese das nitrilas <b>108</b> e <b>111</b> .....	<b>171</b>
<b>Figura V-5.7:</b> mecanismo para obtenção de nitrilas a partir de aldeídos.....	<b>172</b>
<b>Figura V-5.8:</b> deslocalização eletrônica na <i>p</i> -nitro-benzaldoxima .....	<b>172</b>
<b>Figura V-5.9:</b> tentativa de formar nitrila a partir do aldeído <b>121</b> .....	<b>173</b>
<b>Figura V-5.10:</b> síntese das amidoximas <b>100–105</b> .....	<b>174</b>
<b>Figura V-5.11:</b> formas tautôméricas das amidoximas .....	<b>174</b>
<b>Figura V-5.12:</b> isômeros nas amidoximas .....	<b>175</b>
<b>Figura V-5.13:</b> estrutura cristalográfica da 4-clorobenzamidoxima, 4-nitrobenzamidoxima e 2-metilbenzamidoxima.....	<b>175</b>
<b>Figura V-5.14:</b> efeito do grupo C(NOH)NH <sub>2</sub> nos $\delta$ dos carbonos aromáticos.....	<b>177</b>
<b>Figura V-5.15:</b> atribuição do $\delta$ dos carbonos de <b>105</b> empregando auxílio de técnicas de RMN-2D .....	<b>179</b>
<b>Figura V-5.16:</b> síntese compostos 5-clorometil-1,2,4-oxadiazol ( <b>94–99</b> ).....	<b>180</b>
<b>Figura V-5.17:</b> síntese dos 5-tiocianometil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>22–27</b> ).....	<b>181</b>
<b>Figura V-5.18:</b> síntese dos 5-aril-3-metil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>28–31, 33 e 34</b> ) .	<b>182</b>
<b>Figura V-5.19:</b> síntese do 5-(4-amino-fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol ( <b>32</b> ) .....	<b>183</b>
<b>Figura V-5.20:</b> síntese dos 5-aril-3-trifluormetil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>35–40</b> ) .....	<b>184</b>
<b>Figura V-5.21:</b> efeito do grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il nos $\delta$ dos carbonos aromáticos.....	<b>189</b>
<b>Figura V-5.22:</b> síntese das amidinas ( <b>42–46</b> ).....	<b>190</b>
<b>Figura V-5.23:</b> obtenção de amidinas a partir de nitrilas <i>via</i> intermediário imido-éter .....	<b>191</b>
<b>Figura V-5.24:</b> outro método de obtenção de amidinas a partir de nitrilas ....	<b>192</b>

<b>Figura V-5.25:</b> Rendimento global médio dos compostos obtidos na Série E .....	<b>192</b>
<b>Figura V-5.26:</b> Rendimento global médio dos compostos obtidos na Série E .....	<b>195</b>
<b>Figura V-6.1:</b> Série A – compostos submetidos a avaliação farmacológica ..	<b>196</b>
<b>Figura V-6.2:</b> Série E – compostos submetidos a avaliação farmacológica ..	<b>197</b>
<b>Figura V-6.3:</b> similaridade estrutural entre o cicloguanil e a biguanida <b>4b</b> ....	<b>199</b>
<b>Figura V-6.4:</b> Relação bioisotérica entre os compostos <b>1–3</b> .....	<b>200</b>
<b>Figura V-6.5:</b> amidinas com atividade leishmanicida.....	<b>201</b>
<b>Figura V-6.6:</b> atividade leishmanicida das amidinas <b>42–46</b> .....	<b>201</b>
<b>Figura V-6.7:</b> atividade leishmanicidade de <b>(Ix)</b> e <b>(45)</b> .....	<b>202</b>
<b>Figura V-6.8:</b> similaridade estrutural entre a amidina <b>(43)</b> e dois inibidores de arginase <b>(x e xi)</b> .....	<b>203</b>
<b>Figura V-6.9:</b> possíveis modificações moleculares para o protótipo <b>4b</b> .....	<b>203</b>
<b>Figura V-6.10:</b> possíveis modificações moleculares para o protótipo <b>43</b> .....	<b>204</b>
<b>Figura V-6.11:</b> relação bioisotérica entre as funções amidina e amidoxima .....	<b>204</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela IV-1.1:</b> $\delta$ (ppm) de $^1\text{H}$ dos derivados ( <b>1'a,b</b> ), ( <b>2a,b</b> ) e ( <b>3a,b</b> ) .....	<b>98</b>
<b>Tabela IV-1.2:</b> $\delta$ (ppm) de $^{13}\text{C}$ dos derivados ( <b>1'a,b</b> ), ( <b>2a,b</b> ) e ( <b>3a,b</b> ) .....	<b>98</b>
<b>Tabela IV-1.3:</b> $\delta$ (ppm) dos hidrogênios da função biguanidina de <b>4'a</b> e <b>4'b</b> e da função amidinouréia de <b>5'a</b> e <b>5'b</b> .....	<b>101</b>
<b>Tabela IV-1.4:</b> $\delta$ (ppm) dos carbonos da função biguanidina de <b>4'a</b> e <b>4'b</b> e da função amidinouréia de <b>5'a</b> e <b>5'b</b> .....	<b>102</b>
<b>Tabela IV-2.1:</b> resultado do CG/EM para a mistura obtida na reação de <b>51</b> com DAST .....	<b>105</b>
<b>Tabela IV-2.2:</b> Deslocamento químico (ppm) de hidrogênio e flúor dos compostos <b>52</b> .....	<b>107</b>
<b>Tabela IV-2.3:</b> Deslocamento químico (ppm) de carbono dos compostos <b>52a,b,c</b> (RMN- $^{13}\text{C}$ : 50 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ ) .....	<b>108</b>
<b>Tabela IV-2.4:</b> formação dos possíveis isômeros de <b>52</b> .....	<b>110</b>
<b>Tabela IV-2.5:</b> $\delta$ (ppm)* da mistura obtida na redução de <b>50</b> .....	<b>111</b>
<b>Tabela IV-2.6:</b> $\delta$ (ppm)* da mistura obtida na reação de <b>62</b> com NBS/HF-Py .....	<b>125</b>
<b>Tabela IV-3.1:</b> derivados sulfonamidas mono ( <b>11 a 15</b> ) e di ( <b>68 a 70</b> ) substituídos .....	<b>133</b>
<b>Tabela IV-3.2:</b> $\delta$ (ppm) dos hidrogênios aromáticos e do NH das sulfonamidas ( <b>11 – 15</b> ) .....	<b>132</b>
<b>Tabela IV-3.3:</b> efeito do substituinte no deslocamento químico de $^{13}\text{C}$ em benzenos monossustituídos (Pretsch <i>et al.</i> , 1989) .....	<b>136</b>

<b>Tabela IV-3.4:</b> $\delta$ dos carbonos aromáticos quaternários e terciários ( $C_o$ e $C_H$ ) dos derivados <b>11–15</b> .....	<b>137</b>
<b>Tabela IV-3.5:</b> valores de $Z_i$ do grupo $NHSO_2CF_3$ em função de R .....	<b>138</b>
<b>Tabela IV-3.6:</b> a média ( $\bar{x}$ ) e o desvio padrão (S) para $Z_{S_j}$ .....	<b>139</b>
<b>Tabela IV-4.1:</b> $\delta$ (ppm) de $^1H$ e de $^{19}F$ ( $DMSO-d_6$ ) dos derivados aciltiosemicarbazidas ( <b>77–79</b> ) .....	<b>149</b>
<b>Tabela IV-4.2:</b> $\delta$ (ppm) de $^{13}C$ ( $DMSO-d_6$ ) dos derivados aciltiosemicarbazidas ( <b>77–79</b> ) .....	<b>149</b>
<b>Tabela IV-4.3:</b> $\delta$ (ppm) de $^1H$ e de $^{19}F$ ( $DMSO-d_6$ ) dos derivados acilsemicarbazidas ( <b>88–90</b> ) .....	<b>150</b>
<b>Tabela IV-4.4:</b> $\delta$ (ppm) de $^{13}C$ ( $DMSO-d_6$ ) dos derivados acilsemicarbazidas ( <b>89–90</b> ) .....	<b>150</b>
<b>Tabela IV-4.5:</b> $\delta$ (ppm)* de $H_9$ da tiosemicarbazida <b>77</b> em função da temperatura e da concentração.....	<b>151</b>
<b>Tabela IV-4.6:</b> comprimentos de ligação C–N e C–S .....	<b>153</b>
<b>Tabela IV-4.7:</b> Ponto de fusão dos compostos tiadiazol ( <b>71–73</b> ) e triazol ( <b>74–76</b> ) .....	<b>155</b>
<b>Tabela IV-4.8:</b> Deslocamento químico (ppm) de $^1H$ e de $^{19}F^*$ ( $DMSO-d_6$ ) dos derivados <b>71–76</b> .....	<b>156</b>
<b>Tabela IV-4.9:</b> Deslocamento químico (ppm) de $^{13}C$ ( $DMSO-d_6$ ) dos derivados <b>71–76</b> .....	<b>156</b>
<b>Tabela IV-4.10:</b> $\delta$ (ppm) de $^1H$ e de $^{19}F^*$ [ $(CD_3)_2CO$ ] dos compostos <b>16–18</b> ..	<b>158</b>
<b>Tabela IV-4.11:</b> $\delta$ (ppm) de $^{13}C$ [ $(CD_3)_2CO$ ] dos compostos <b>16–18</b> .....	<b>159</b>
<b>Tabela IV-4.12:</b> $\Delta\delta$ para os $C_2$ e $C_5$ dos tiadiazóis <i>N</i> -acilados ( <b>16–18</b> ) .....	<b>160</b>

<b>Tabela IV-4.13:</b> razão entre as formas hidrato/cetona.....	<b>164</b>
<b>Tabela IV-4.14:</b> $\delta$ (ppm) dos $H_{\alpha}$ dos compostos <b>91–93</b> .....	<b>165</b>
<b>Tabela IV-5.1:</b> Deslocamento químico (ppm) de $^1H$ das amidoximas ( <b>100–105</b> ).....	<b>176</b>
<b>Tabela IV-5.2:</b> Cálculo do deslocamento químico dos carbonos aromáticos dos composto <b>100–104</b> .....	<b>177</b>
<b>Tabela IV-5.3:</b> $\delta$ (ppm) de $^{13}C$ das amidoximas ( <b>100–105</b> ).....	<b>178</b>
<b>Tabela IV-5.4:</b> $\Delta\delta$ ( $\delta_{\text{experimental}} - \delta_{\text{calculado}}$ ) para os carbonos aromáticos dos compostos <b>100–104</b> .....	<b>178</b>
<b>Tabela IV-5.5:</b> Ponto de fusão dos compostos 5-clorometil-1,2,4-oxadiazol ( <b>94– 99</b> ).....	<b>180</b>
<b>Tabela IV-5.6:</b> Ponto de fusão dos 5-tiocianometil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>22–27</b> )	<b>181</b>
<b>Tabela IV-5.7:</b> Ponto de fusão dos compostos 5-aril-3-metil-1,2,4-oxadiazóis ( <b>28–34</b> ).....	<b>183</b>
<b>Tabela IV-5.8:</b> Ponto de fusão dos compostos 5-aril-3-trifluormetil-1,2,4- oxadiazóis ( <b>35–40</b> ).....	<b>184</b>
<b>Tabela IV-5.9:</b> $\delta$ (ppm) dos hidrogênios dos derivados 1,2,4-oxadiazóis ( <b>22–40 e 94–99</b> ).....	<b>185</b>
<b>Tabela IV-5.10:</b> $\delta$ (ppm) dos carbonos dos derivados 1,2,4-oxadiazóis ( <b>22–40 e 94–99</b> ).....	<b>187</b>
<b>Tabela IV-5.11:</b> Ponto de fusão dos acetato de amidina ( <b>42–46</b> ).....	<b>193</b>
<b>Tabela IV-5.12:</b> $\delta$ (ppm) de $^1H$ das O-acetilamidoximas ( <b>112–117</b> ) e das amidinas ( <b>42–46</b> ).....	<b>193</b>
<b>Tabela IV-5.13:</b> Principais deslocamento químico (ppm) de $^{13}C$ das O- acetilamidoximas ( <b>112–117</b> ) e das amidinas ( <b>42–46</b> ).....	<b>194</b>

**Tabela IV-6.1:** resultado da avaliação farmacológica obtida para os compostos da Série A ..... **197**

**Tabela IV-6.2:** resultado da avaliação farmacológica obtida para os compostos da Série E ..... **198**

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico IV-3.1:</b> valores de $Z_i$ do grupo $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ em função de R.....	<b>140</b>
<b>Gráfico IV-3.2:</b> correlação linear entre $Z_{S_o}$ e $\sigma_p$ .....	<b>141</b>
<b>Gráfico IV-3.3:</b> correlação linear entre $Z_{S_p}$ e $\sigma_p$ .....	<b>141</b>

## ÍNDICE DE QUADROS

<b>Quadro I.1:</b> número de casos de leishmaniose no Brasil (1980-2006).....	<b>5</b>
---	----------

## LISTA DE ABREVIATURAS

- $\delta$  – deslocamento químico
- $\Delta\delta$  → diferença de deslocamento químico
- $\mu\text{m}$  – micrometro
- $\sigma_p$  – constante do substituinte de Hammett
- $\pi_x$  – contribuição hidrofóbica do grupo substituinte, X.
- 18-crown-6 → éter de coroa
- AcOEt – acetato de etila
- AIDS – síndrome da imunodeficiência adquirida (sigla do inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)
- BOC – *tert*-butoxicarbonila
- Bz → grupo benzóil ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$ )
- c.c.f. – cromatografia de camada fina
- CAN → nitrato de cério e amônio
- CG – cromatografia gasosa
- CG-EM – cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas
- $\text{cm}^{-1}$  – centímetro recíproco
- conc. – concentrado
- DAST – Dietilamino trifluoreto de enxofre
- DBH → 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína
- $\text{DL}_{50}$  – dose que causa morte em 50% da população
- DME → dimetoxietano

- DMF → dimetilformamida
- EM – espectroscopia de massas
- eq – equivalente
- Et<sub>2</sub>O → éter etílico
- Et<sub>3</sub>N → trietilamina
- EtOH – etanol
- eV –elétronvolts
- FT-IV – espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
- h – hora
- HFP-DA → hexafluorpropeno de dietilamina
- HF-Py → ácido polifluorídrico em piridina
- HIV – vírus humano da imunodeficiência (sigla do inglês *Human Immunodeficiency Virus*)
- Hz – hertz
- IP – impacto de elétrons
- *i*Pr<sub>2</sub>EtN → diisopropiletilamina
- IV – infravermelho
- J – constantes de acoplamento
- LC – leishmaniose cutânea
- LCD – leishmaniose cutânea difusa
- LMC – leishmaniose mucocutânea
- Log P – coeficiente de partição (octanol/H<sub>2</sub>O)
- LV – leishmaniose visceral

- m – metro
- MCPBA → ácido *m*-cloro-perbenzóico
- MeOH – metanol
- MHz – megahertz
- min – minuto
- mL – mililitro
- mL/min – mililitro por minuto
- mm – milímetro
- NBS → *N*-bromosuccinimida
- Ni-Ra → níquel de Raney
- NIS → *N*-iodosuccinimida
- nm – nanômetro
- NO – óxido nítrico (sigla do inglês *Oxide Nitric*)
- $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$  → tetrafluorborato de nitrosônio
- °C – grau Celsius
- °C/min – grau Celsius por minuto
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- Pb/C → paládio sobre carbono
- PPA → ácido polifosfórico
- ppm – partes por milhão
- r.f. → fator de retenção
- $\text{R}_f$  → grupo perfluoralquil
- RMN – ressonância magnética nuclear

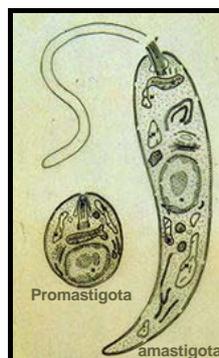
- RMN-<sup>13</sup>C – ressonância magnética nuclear de carbono
- RMN-<sup>19</sup>F – ressonância magnética nuclear de flúor
- RMN-<sup>1</sup>H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- S → desvio padrão
- t.a. – temperatura ambiente
- Tf → trifila
- Tf<sub>2</sub>O → anidrido tríflico
- TfX → haleto de trifila
- THF – tetraidrofurano
- TMAF → fluoreto de tetrametilamônio
- TMS – trimetilsilano
- TMSCl – cloreto de trimetilsilano
- TMSOTf – trifluormetanossulfotano de trimetilsilano
- UV – ultravioleta
- $\bar{x}$  → média
- $Z_i$  → incremento de deslocamento químico provocado pelo substituinte em benzenos substituídos

## I. INTRODUÇÃO

### I.1. Leishmaniose

A leishmaniose é um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e da família *Trypanosomatidae*, sendo transmitida por diferentes insetos vetores (flebotomíneos) da família *Psychodidae* e subfamília *Phlebotaminae* (Ashford, 2000; Barata *et al.*, 2000; Pitzer *et al.*, 1998).

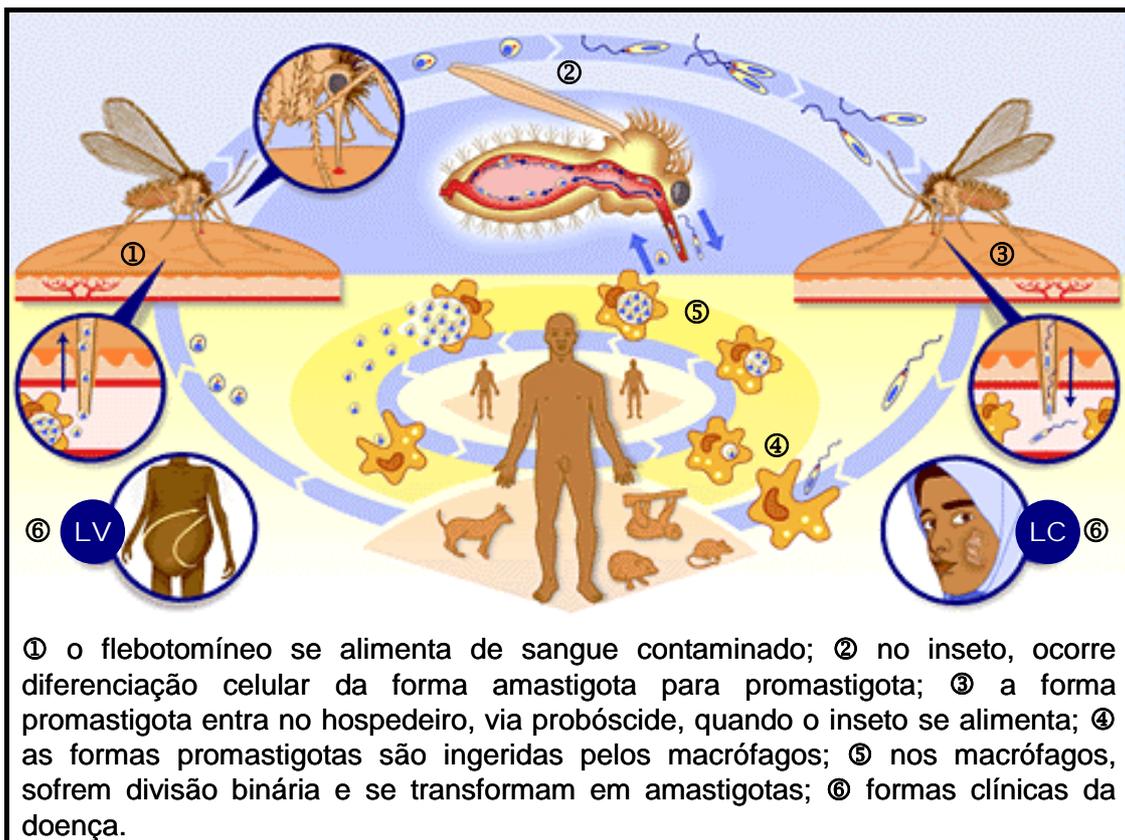
O protozoário, em seu ciclo de desenvolvimento, assume duas formas evolutivas: amastigota e promastigota (flagelada) (Figura I.1). A primeira se desenvolve no interior dos macrófagos do hospedeiro (homem ou animais). Quando o flebotomíneo se alimenta do sangue de um hospedeiro infectado, ingere os amastigotas que, então, se transformam em promastigotas. Na seqüência, os promastigotas reproduzem-se no tubo digestivo do inseto e, ao final de um processo de modificação, os promastigotas são inoculados em novos hospedeiros pela picada do flebotomíneo, voltando a assumir a forma de amastigotas, dando seqüência ao ciclo evolutivo do parasito (Figura I.2) (Croft & Coombs, 2003<sup>1</sup>).



**Figura I.1:** formas evolutivas da *Leishmania*.

---

<sup>1</sup> [www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=353&sid=6](http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=353&sid=6) (acesso em 22 de abril de 2008).



**Figura I.2:** ciclo de vida da *Leishmania*<sup>2</sup>.

Mais de 20 espécies e subespécies infectam o homem e, de acordo com a espécie, bem como com a capacidade de resposta imune de cada indivíduo à infecção, esta patogenia pode apresentar diferentes espectros de sintomas. Desta forma, a leishmaniose pode ser classificada em quatro formas principais (Avlonitis *et al.*, 2003, Croft & Coombs, 2003; Herwaldt, 1999;<sup>3</sup>):

- Leishmaniose cutânea (LC): é a forma mais comum, causando ulcerações na pele que podem se autocurar dentro de poucos meses, porém deixam cicatrizes desfigurantes. Pode ser causada, por exemplo, pela espécie *L. major*.
- Leishmaniose mucocutânea (LMC): a infecção, causada pela *L.*

<sup>2</sup> [www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm](http://www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm) (acesso em 18 de setembro de 2005).

<sup>3</sup> [www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm](http://www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm) (acesso em 18 de setembro de 2005).

*braziliensis*, começa com ulcerações na pele que se espalham e acarretam distribuição massiva do tecido, principalmente na mucosa do nariz e da boca.

- Leishmaniose cutânea difusa (LCD): as ulcerações na pele são disseminadas e crônicas, lembrando as da hanseníase, e são difíceis de serem tratadas. São causadas pela espécie *L. amazonensis*.
- Leishmaniose visceral (LV)<sup>4</sup>: esta é a forma mais severa, podendo ser fatal se não for tratada. As principais espécies que originam esta forma da doença são *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*.

A leishmaniose é endêmica em 88 países em 4 continentes, principalmente nos trópicos e subtropicais. Mais de 90% dos casos da LC ocorrem no Afeganistão, Algéria, Arábia Saudita, Brasil, Irã, Peru e Síria; enquanto que mais de 90% dos casos de LV ocorrem em Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal e Sudão. A estimativa de incidência anual é de 1 a 1,5 milhões de casos de LC e 500 mil casos de LV. A prevalência global é de 12 milhões de pessoas e acredita-se que 350 milhões vivam em áreas de risco de contaminação (Avlonitis *et al.*, 2003; Croft & Coombs, 2003; Piscopo & Azzopardi, 2006;<sup>5</sup>).

Pelo fato da maior incidência de leishmaniose ser encontrada em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, não há grande interesse das indústrias

---

<sup>4</sup> A leishmaniose visceral é também conhecida como calazar, porém, de acordo com Sergio Mendonça, chefe do Laboratório de Imunoparasitologia da Fiocruz, o termo calazar não é um bom sinônimo para a leishmaniose visceral americana, pois deriva de *kala azar* (febre negra) devido a coloração escura da pele caracterizada pela doença na Índia, onde é causada pela *L. donovani*. Na América, a leishmaniose visceral é ocasionada pela *L. chagasi* e a pele não fica escurecida ([www.fiocruz.br/ccs/glossario/leishmanioses.htm#](http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/leishmanioses.htm#), acesso em 17 de outubro de 2005).

<sup>5</sup> [www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis\\_hiv\\_coinfection5.pdf](http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_hiv_coinfection5.pdf) (acesso em 22 de abril de 2008).

farmacêuticas em investir no tratamento/prevenção desta patologia, sendo enquadrada como uma doença negligenciada pela OMS e foi reconhecida, na 60ª Assembléia Mundial de Saúde realizada em 2007<sup>5</sup>, como uma das doenças tropicais mais negligenciadas.

Em várias áreas do mundo, há um aumento perturbador no número de casos de leishmaniose. Isto está relacionado ao desenvolvimento econômico e às modificações comportamentais e ambientais que aumentam a exposição aos vetores<sup>6</sup>.

Nos últimos anos, a leishmaniose, principalmente a visceral, tem sido reconhecida como uma infecção oportunista em pacientes com o sistema imune debilitado. Na Europa Meridional, por exemplo, 25 a 70% dos casos de LV em adultos estão associados com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) (Alvar *et al.*, 2008; Cruz *et al.*, 2002; Sindermann *et al.*, 2004). Até 2001, cerca de 2.000 casos de coinfeção foram identificados, dos quais 90% foram relatados na Espanha, Itália, França e Portugal (Alvar *et al.*, 2008).

Estatísticas de dezembro de 2006 mostram que 39,5 milhões de pessoas estavam coinfectados com leishmania/HIV (vírus humano da imunodeficiência, sigla do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), dos quais 95% residiam em países em desenvolvimento<sup>5</sup>.

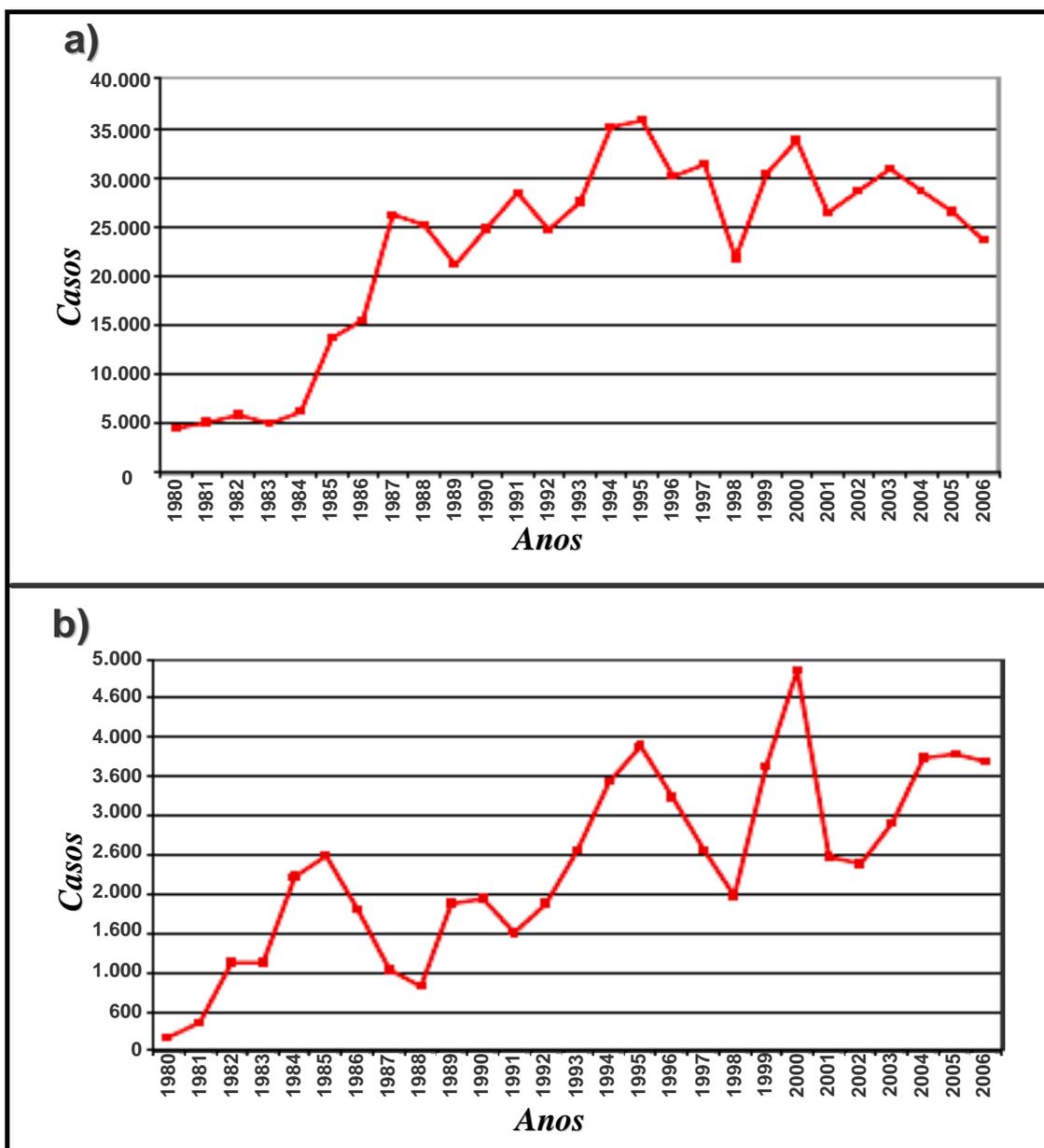
Em algumas áreas da África, o número de casos de coinfeção tem aumentado dramaticamente devido aos problemas sociais, como as migrações

---

<sup>6</sup> Brasil (ano → números de casos de LC): 1998 → 21.800; 1999 → 30.550; 2000 → 35.000. Síria (ano → números de casos de LC): 1998 → 3.900; 1999 → 4.700; 2000 → 5.900. Afeganistão (ano → números de casos de LC): 1994 → 14.200; 1999 → 200.000 ([www.who.int/tdr/diseases/leish/direction.htm](http://www.who.int/tdr/diseases/leish/direction.htm); acesso em 22 de abril de 2008).

e guerras. No noroeste da Etiópia, até 30% dos pacientes com LV também estão infectados com HIV (Alvar *et al.*, 2008).

A maioria dos casos de coinfeção nas Américas é reportada no Brasil. A incidência de leishmaniose tem aumentado nos últimos anos (Quadro I.1) devido a sobreposição com as áreas de transmissão do HIV<sup>5</sup>.



**Quadro I. 1:** número de casos de leishmaniose no Brasil (1980-2006). **a)** leishmaniose cutânea; **b)** leishmaniose visceral<sup>1</sup>.

Na África Subsaariana e na Ásia, onde não há um forte esquema de terapia antiretroviral, o número de pacientes coinfectedados tem crescido de forma alarmante (Paris *et al.*, 2004).

Acredita-se que o número de coinfeções continuará a aumentar, particularmente na Índia e Brasil onde as áreas epidêmicas urbanas da AIDS e rurais da leishmaniose estão cada vez mais próximas (Guerin *et al.*, 2002).

Somente com o advento deste quadro de coinfeção leishmania/HIV, as indústrias farmacêuticas tiveram seu interesse despertado para a pesquisa de novos agentes leishmanicidas (Berman, 1997; Gangneux, *et al.*, 1999; Vanelle *et al.*, 2000).

## **1.2. Tratamento disponível e em desenvolvimento**

Os medicamentos de primeira linha para o tratamento da leishmaniose são os antimoniais pentavalentes estibogluconato de sódio (Pentostam<sup>®</sup>) e antimoniato de meglumina (Glucantime<sup>®</sup>) (Figura 1.3). Os antimoniais foram introduzidos em 1945 e continuam efetivos para algumas formas de leishmaniose. Porém, requerem altas doses, o paciente sofre admissão hospitalar por 3 a 4 semanas para administração parenteral e apresentam alta toxicidade (artralgia, náusea, dor abdominal e pancreatite química, principalmente em pacientes coinfectedados com HIV) (Avlonitis *et al.*, 2003; Croft & Coombs, 2003; Guerin *et al.*, 2002). Adicionalmente, têm sido relatados casos de resistência aos antimoniais, principalmente na Índia, onde ocorre o maior número de casos de LV, com mais de 50% de indivíduos infectados pela *L. donovani* não respondendo à terapia com os antimoniais (Alavi-Naini, 2008; Guerin *et al.*, 2002; Paris *et al.*, 2004; Sundar *et al.*, 1998).

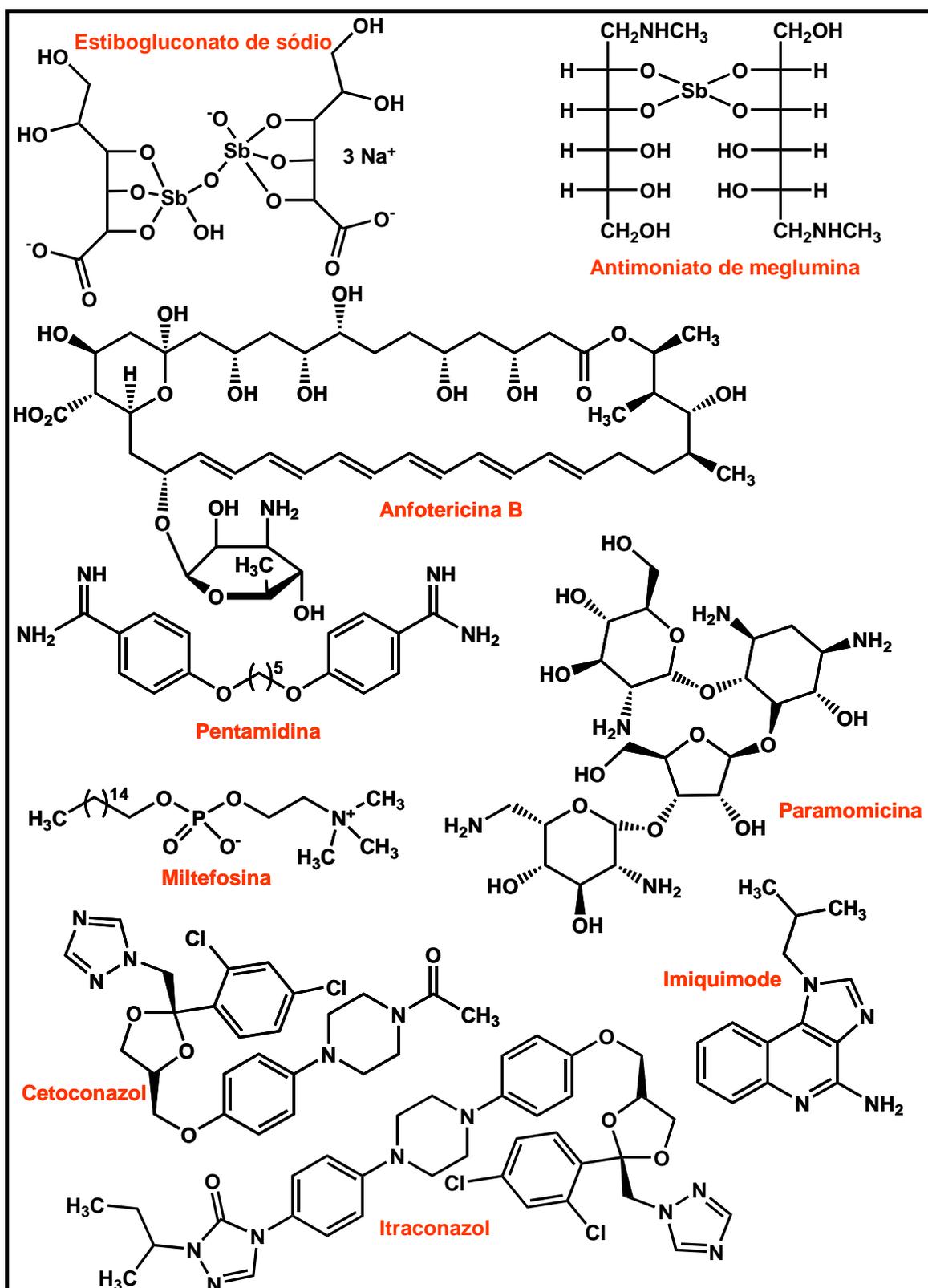


Figura I.3: fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.

A segunda linha de tratamento, quando não há uma resposta adequada à primeira linha, consiste na anfotericina B, pentamidina e paromomicina (Figura I.3). Estas drogas também são muito tóxicas e administradas por via parenteral (Avlonitis *et al.*, 2003; Croft & Coombs, 2003; Guerin *et al.*, 2002). Algumas formulações da anfotericina B associadas a lipídeos (e.g. AmBisome<sup>®</sup>) têm mostrado melhor eficácia no tratamento da LV e com maior tolerância, apesar do maior custo destas (Avlonitis *et al.*, 2003; Guerin *et al.*, 2002).

A miltefosina (Miltex<sup>®</sup>) (Figura I.3), uma alquilfosfocolina, inicialmente utilizada como um agente antineoplásico<sup>7</sup>, tem mostrado ser mais eficaz e um pouco mais segura para o tratamento da LV, com uma taxa de cura de 95-98%. Sua atividade leishmanicida é conhecida desde a década de 80, na mesma época que estava sendo desenvolvida como um medicamento anticancer. Porém, somente em março de 2002 foi aprovada, na Índia, como o primeiro medicamento oral<sup>8</sup> contra a LV, sendo proposta pelo governo indiano como o medicamento de primeira linha no seu Programa Nacional de Controle de Leishmaniose<sup>9</sup> (Agresta *et al.*, 2003; Croft *et al.*, 2003; Croft *et al.*, 2006; Holý *et al.*, 2001; Paterson, 2002; Seifert *et al.*, 2003). Apesar de seus efeitos colaterais (dor abdominal, vômito e diarreia) serem relativamente bem tolerados em relação às demais terapias disponíveis, a miltefosina pode induzir aborto, é teratogênica e, devido ao seu longo tempo de meia-vida, em conjunto com seu baixo índice terapêutico, pode favorecer o aparecimento de mutantes resistentes (Avlonitis *et al.*, 2003; Guerin *et al.*, 2002).

---

<sup>7</sup> Foi aprovada em agosto de 1992 para o tratamento de metástase de pele (Croft *et al.*, 2003).

<sup>8</sup> A miltefosina apresenta atividade hemolítica quando administrada por via intravenosa (Agresta *et al.*, 2003).

<sup>9</sup> *National Leishmaniasis Control Programme.*

Pelo fato da *Leishmania* ser semelhante aos fungos, no aspecto de sintetizar 24 esteróides (como o ergosterol), enquanto os mamíferos sintetizam apenas o colesterol, alguns antifúngicos azólicos que inibem a biossíntese do ergosterol (e.g. cetoconazol, itraconazol, Figura I.3) estão sendo submetidos à triagem para a LC e LV, porém os resultados ainda não são conclusivos (Croft & Coombs, 2003).

Uma terapia auxiliar para a leishmaniose consiste em desenvolver uma resposta imune efetiva que ative os macrófagos para que produzam metabólitos oxigenados e nitrogenados tóxicos (e.g. Óxido nítrico – NO, sigla do inglês *Oxide Nitric*) e, assim, matem as formas amastigotas intracelulares. Estudos realizados na década de 1980 mostraram que imunomoduladores biológicos, como o interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), podem aumentar a atividade dos antimoniais no tratamento da LC e LV. Recentemente, uma nova geração de substâncias imunopotencializantes tem se mostrado promissora para o tratamento da leishmaniose. O Imiquimode (Figura I.3), uma imidazoquinolina, induz a produção de NO em macrófagos, apresentando uma atividade leishmanicida em modelos experimentais (Croft & Coombs, 2003). O Imiquimode tópico (Andara<sup>®</sup>) está em fase de estudos clínicos (Fase II) para o tratamento de LC em combinação com antimoniais (Croft *et al.*, 2006; Piscopo & Azzopardi, 2006).

Pelo aumento da disseminação da resistência aos antimoniais, bem como a alta toxicidade da maioria dos medicamentos empregados e o surgimento do quadro de coinfeção de leishmania e HIV, houve um grande movimento na busca de terapias alternativas para a leishmaniose, cujo objetivo é identificar novos alvos potenciais (Avlonitis *et al.*, 2003; Croft & Coombs, 2003).

Neste contexto, considerável atenção tem sido focada na produção de NO pelo seu papel crucial como agente de sinalização e por sua ação tóxica, atuando como leishmanicida (Genestra *et al.*, 2003). O NO é produzido pela enzima óxido nítrico sintase (NOS<sup>10</sup>) e esta, nos macrófagos, tem sua atividade enzimática controlada pela disponibilidade do substrato (*L*-arginina), que é utilizado também por uma outra enzima, a arginase (Figura I.4) (Boucher *et al.*, 1994; Iniesta *et al.*, 2001).

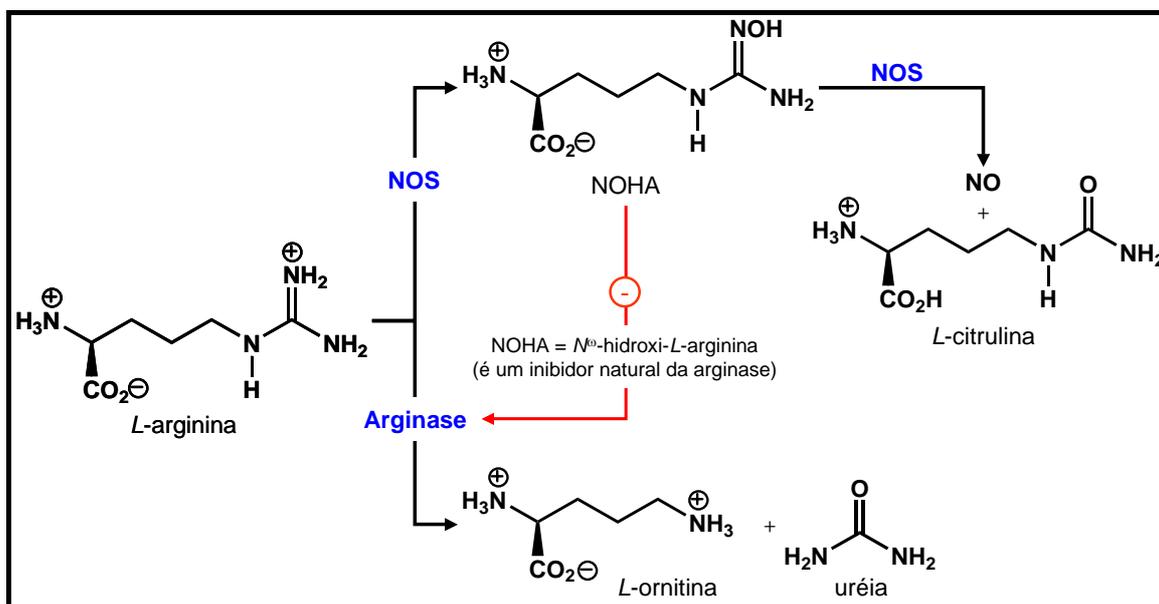


Figura I.4: produção de NO pela NOS (Cox *et al.*, 2001).

### I.3. Arginase e Leishmania

A arginase, um homotrímero de 105 kDa contendo um aglomerado binuclear de manganês, catalisa a hidrólise de *L*-arginina para produzir uréia e *L*-ornitina (Cox *et al.*, 2001). O papel dos íons de manganês ( $Mn^{+2}$ ) é ativar

<sup>10</sup> Nos mamíferos, existem três isoformas distintas da NOS: endotelial (eNOS) e neuronal (nNOS), que são constitutivamente expressas e uma outra forma que é induzida (iNOS) em resposta a citocinas e algumas substâncias patogênicas. No endotélio, o NO relaxa a musculatura lisa, controlando seu tônus e, no sistema nervoso, funciona como um mensageiro celular. Já nos macrófagos onde a NOS é induzida e o NO atua como um agente citotóxico contra patógenos e tumores, tendo um papel crucial no sistema imune e na inflamação (Abu-Soud *et al.*, 2001; Fan *et al.*, 1997; Groves & Wang, 2000; Salerno *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 1997).

uma molécula de água coordenada a eles, gerando um íon hidróxido ( $\text{OH}^-$ ), que faz o ataque nucleofílico no carbono guanidínico da *L*-arginina (Petthe *et al.*, 2002).

No fígado, a arginase é uma das mais importantes enzimas do ciclo da uréia. Possui papel crucial na excreção de amônia (resultantes do metabolismo de aminoácidos e nucleotídeos) ao produzir uréia, uma molécula pequena, neutra e muito solúvel em água, que pode ser transportada do sangue aos rins, para ser excretada na urina (Jenkinson *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 2002; Lavulo *et al.*, 2002). O fluxo de substrato nesta etapa é considerável, uma vez que um homem adulto excreta, em média, 10 kg de uréia por ano<sup>11</sup> (Cox *et al.*, 2001).

Plantas, fungos, certas cepas de bactérias (Daghigh *et al.*, 1996) e protozoários (Camargo *et al.*, 1978; Silva *et al.*, 2002a) também expressam esta enzima. Apesar da diversidade de organismos em que é encontrada, as arginases exibem uma alta identidade na seqüência de aminoácidos e possuem propriedades físicoquímicas extremamente similares (Petthe *et al.*, 2002).

A atividade da arginase nos tripanossomatídeos tem se mostrado específica ao gênero e tem sido utilizada como uma ferramenta de classificação e identificação. *Leishmania* é um gênero desta família na qual a arginase é detectada e acredita-se que possua um papel na produção de *L*-ornitina (Camargo *et al.*, 1978; Silva *et al.*, 2002a).

A *L*-ornitina é utilizada na síntese de poliaminas, as quais possuem um papel fundamental em processos celulares como crescimento, diferenciação e

---

<sup>11</sup> A ingestão de 100 g de proteína gera cerca de 1 mol de amônia e 1 mol bicarbonato (Jenkinson *et al.*, 1996).

biossíntese de macromoléculas (Roberts *et al.*, 2004; Rojas *et al.*, 2002), principalmente nas células de crescimento rápido como as cancerígenas (Selamnia *et al.*, 1998), sendo também essenciais ao crescimento de todos tripanossomatídeos (Iniesta *et al.*, 2001).

Nos mamíferos, há pelo menos duas formas de arginase, ambas possuindo o mesmo papel catalítico. Entretanto, estas isoformas diferem quanto a distribuição nos tecidos, localização subcelular, reatividade imunológica, função fisiológica e certas propriedades enzimáticas (Jenkinson *et al.*, 1996; Morris Jr. *et al.*, 1997).

Arginase I (AI) é expressa quase que exclusivamente no citossol das células hepáticas, onde faz parte do ciclo da uréia. É altamente induzida, em conjunto com outras enzimas do mesmo ciclo, no período perinatal, sendo regulada pela ingestão de proteínas e hormônios como o glucagon e glicocorticóides (Gotoh *et al.*, 1996; Gotoh *et al.*, 1997; Jenkinson *et al.*, 1996; Morris Jr. *et al.*, 1997)

Já a segunda isoforma (arginase II – AII) está localizada na matriz mitocondrial de tecidos extraepáticos que não possuem o ciclo da uréia completo, como rins, intestino delgado, cérebro, glândulas mamárias e macrófagos ativados. A função da AII ainda não está bem compreendida, mas é provável que tenha vários papéis dependendo do tecido onde é expressa, incluindo participação no metabolismo de poliaminas, síntese de prolina e glutamato, formação do ácido  $\gamma$ -butírico (GABA), regulação do sistema imune e síntese de NO (Cox *et al.*, 2001; Daghigh *et al.*, 1996; Gotoh *et al.*, 1996; Jenkinson *et al.*, 1996; Pohjanpelto & Hölttä, 1983).

Nos macrófagos, única célula do hospedeiro onde a *Leishmania* se replica

(Green *et al.*, 1990), tanto a NOS quanto a arginase podem ser induzidas (Gotoh *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 1995). Para que haja eliminação do parasita e cura da doença, deverá ocorrer uma série de mudanças metabólicas no macrófago infectado. A resistência intracelular do parasita dependerá do estágio de diferenciação do macrófago no início da infecção e a sua capacidade de responder às citocinas derivadas das células T<sup>12</sup> durante o curso da infecção (Green *et al.*, 1990; Stempin *et al.*, 2004).

As citocinas T<sub>A1</sub> e T<sub>A2</sub><sup>11</sup>, bem como suas células T correspondentes, competitivamente regulam o metabolismo de L-arginina em macrófagos murinos. Enquanto as células e citocinas T<sub>A1</sub> induzem a expressão da NOS e suprimem a da arginase (ação pró-inflamatória), as células e citocinas T<sub>A2</sub> fazem justamente o oposto (ação antiinflamatória), (Figura I.5) (Chang *et al.*, 2000; Iniesta *et al.*, 2001; Mills *et al.*, 2000; Munder *et al.*, 1999). Tanto a arginase quanto a iNOS são induzidas por lipopolissacarídeos<sup>13</sup> (LPS) (Gotoh *et al.*, 1996; Mori & Gotoh, 2000; Wang *et al.*, 1995).

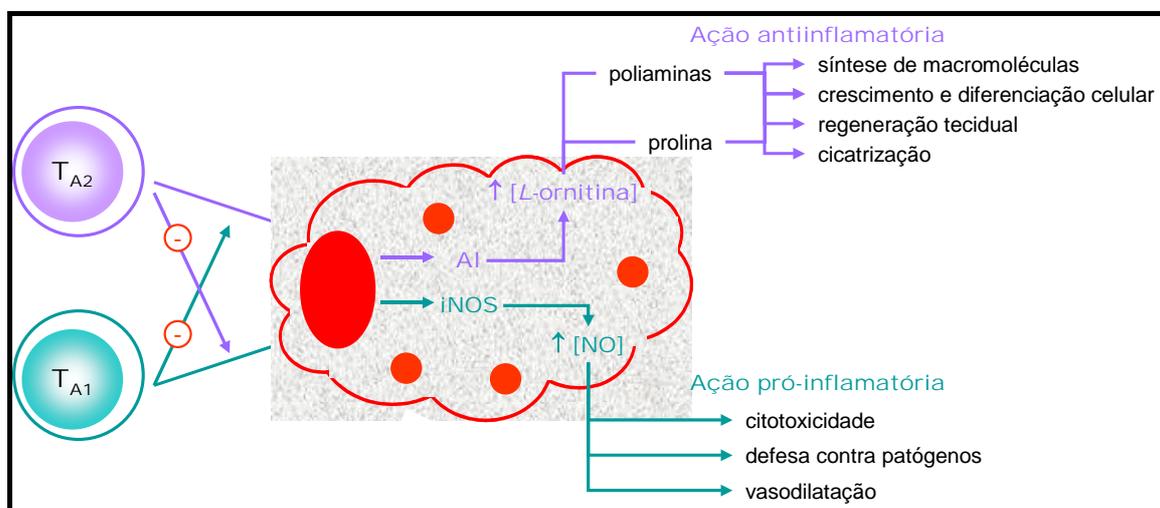
Sabe-se que a *Leishmania* pode inibir a síntese de NO diretamente e pelo bloqueio do desenvolvimento de células T<sub>A1</sub> via inibição da síntese de IL-12. Adicionalmente, os glicoinositolfosfolípidos deste parasita inibem a síntese do

---

<sup>12</sup> As células T são os linfócitos que têm sua fase tardia de amadurecimento no tímica, sendo responsáveis pela resposta imune celular. Estas células são subdivididas em células T citotóxicas (T<sub>C</sub>), que interagem como as células infectadas do hospedeiro através de receptores específicos em sua superfície celular, e células T auxiliares (T<sub>A</sub>), que interagem com os macrófagos e secretam citocinas (interleucinas) para estimularem a proliferação das células T<sub>C</sub>, T<sub>A</sub> e B. As células T<sub>A</sub> ainda podem ser classificadas como T<sub>A1</sub>, T<sub>A2</sub> e T<sub>A3</sub>. T<sub>A1</sub> secretam citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IFN- $\gamma$ TNF- $\beta$ ); T<sub>A2</sub> secretam citocinas antiinflamatórias (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13); T<sub>A3</sub> são menos definidas, mas sabe-se que produzem TGF- $\beta$ . Em contra partida, as células B são os linfócitos amadurecidos na medula óssea, responsáveis pela resposta imune humoral, cuja principal função é produzir e secretar anticorpos (Rang *et al.*, 2004, p. 252-256; Katsung, 2004, p. 1329; Nelson & Cox, 2005, p. 175; Stempin *et al.*, 2004).

<sup>13</sup> LPS são endotoxinas presentes na membrana externa de bactérias gram negativas. São o alvo principal do sistema imune de vertebrados frente a uma infecção bacteriana (Nelson & Cox, 2005, p. 260).

NO nos macrófagos estimulados com interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e LPS (Genestra *et al.*, 2003).



**Figura I.5:** modulação da AI e da iNOS pelas citocinas T<sub>A1</sub> e T<sub>A2</sub>.

Na AIDS há um desequilíbrio entre as células T<sub>A1</sub> e T<sub>A2</sub>, favorecendo as T<sub>A2</sub>, o que resulta na perda da resposta citotóxica dos linfócitos e, conseqüentemente, aumenta a freqüência de infecções oportunistas. Este é um dos principais fatores que influenciam a coinfeção de leishmania e HIV (Katsung, 2004, p. 1336).

Apesar da AI ser constitutivamente expressa nos macrófagos, ela é induzida por LPS e bactérias intactas (Gotoh *et al.*, 1996; Vincendeau *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 1995). Contudo, a AI é que se encontra induzida após ativação pelas citocinas T<sub>A2</sub> (Chang *et al.*, 2000; Munder *et al.*, 1999; Vincendeau *et al.*, 2003).

Ambas isoformas têm sua expressão inibida pelas citocinas T<sub>A1</sub>, mesmo quando há um pré-estímulo por LPS (Gotoh *et al.*, 1996; Vincendeau *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 1995).

*Leishmania* é um dos gêneros da família *Trypanosomatidae* onde se detecta

atividade arginase, sendo considerada como fundamental para a produção de ornitina e, conseqüentemente, para a replicação e crescimento do parasita (Camargo *et al.*, 1978; Roberts *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2002a).

Vários modelos experimentais de infecção por parasitas, como *T. brucei*<sup>14</sup> (Gobert *et al.*, 2000), *T. cruzi*<sup>15</sup> (Stempim *et al.*, 2004), *L. infantum*<sup>16</sup> (Iniesta *et al.*, 2001; Vouldoukis, *et al.*, 1996), *L. major*<sup>15</sup> (Green *et al.*, 1990; Iniesta *et al.*, 2001), *L. chagasi*<sup>15</sup> (Gantt *et al.*, 2001), têm sugerido que a indução da arginase inibe a morte dos parasitas mediada por NO e fornece produtos que promovem os seus crescimentos. Macrófagos infectados que foram incubados com NOHA<sup>17</sup>, tiveram uma redução dramática não só no número de amastigotas intracelular como também no percentual de células infectadas. O interessante é que os parasitas do gênero *Trypanossoma*, que não possuem o gene que codifica a enzima arginase, também têm seus crescimentos influenciados pela via L-arginina – NO. Este resultado nos leva a crer que, para uma atividade antiparasitária, não só a inibição da arginase do parasita é importante, como também a do macrófago.

Desta forma, inibidores de arginase parecem ser substâncias de potencial interesse farmacológico para o tratamento da leishmaniose.

### 1.3.1- Inibidores de Arginase

Os inibidores de arginase descritos foram obtidos a partir da analogia com o seu substrato, produto e inibidor natural (NOHA). Desta forma, possuem

---

<sup>14</sup> Doença do sono (ou tripanossomíase africana).

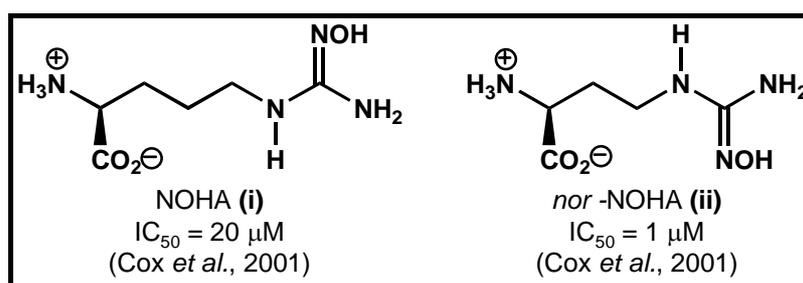
<sup>15</sup> Doença de Chagas.

<sup>16</sup> Leishmaniose visceral.

<sup>17</sup> Intermediário na síntese de NO com atividade inibitória sobre a arginase (Figura 1.4).

estruturas semelhante a aminoácidos (Cox *et al.*, 2001; Boucher *et al.*, 1994; Hrabák *et al.*, 1994; Robertson *et al.*, 1993)

O NOHA<sup>18</sup> **(i)** tem um IC<sub>50</sub> de 20 μM. Já o seu homólogo reduzido, *nor*-NOHA **(ii)**, é cerca de 20 vezes mais potente (Figura I.6) (Cox *et al.*, 2001). O estudo de raios-X do complexo arginase e *nor*-NOHA **(ii)** mostrou as principais interações do inibidor com a enzima (Figura 1.7a). A *N*-hidroxi-guanidina desloca a hidroxila ligada aos íons Mn<sup>+2</sup>, sendo responsável pela alta afinidade conferida a este composto. Seu homólogo **(i)** também faz esta interação, mas a afinidade pela enzima é menor, a cadeia maior não orienta de forma adequada o carboxilato para interagir com os resíduos Ser<sub>137</sub>, Asn<sub>139</sub> e His<sub>141</sub>, estes dois últimos via uma molécula de água (Figura 1.7b) (Cox *et al.*, 2001).



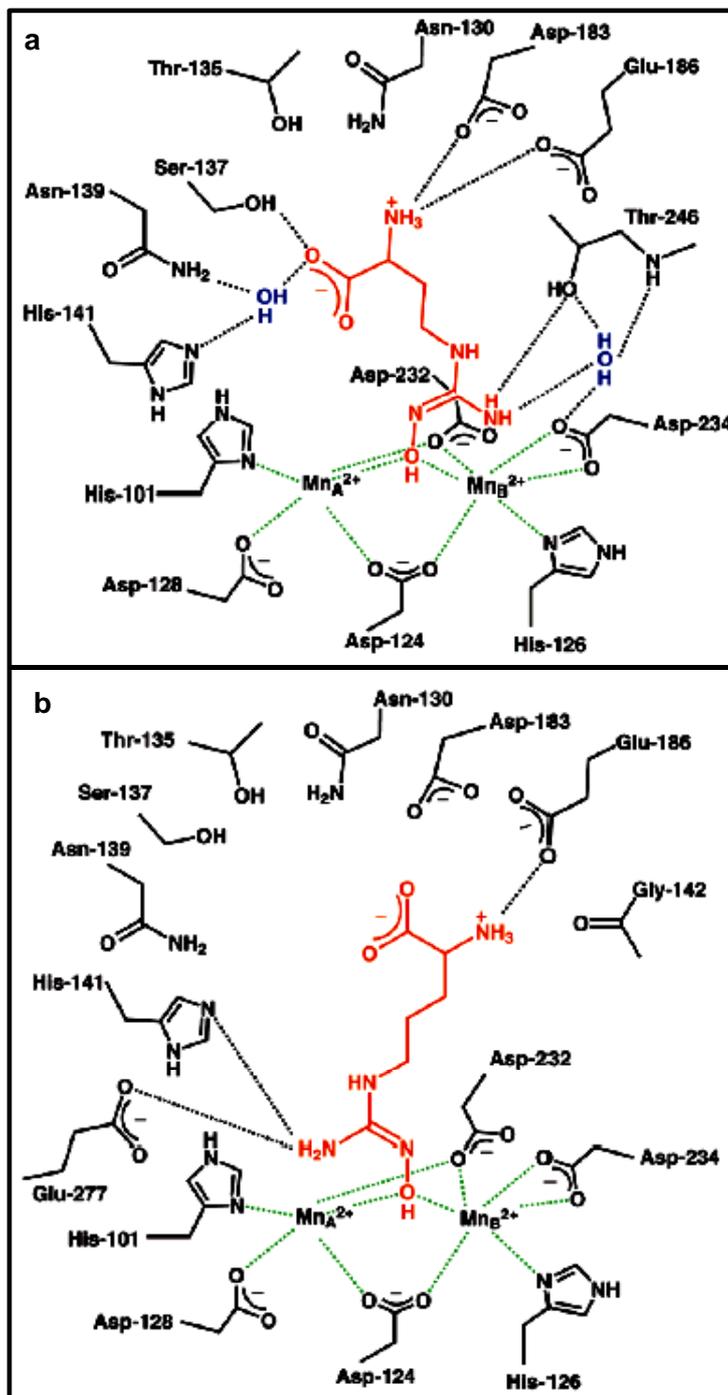
**Figura I.6:** inibidor natural da arginase, NOHA **(i)**, e seu homólogo reduzido, *nor*-NOHA **(ii)**.

A arginase pode ser inibida pelo seu produto, a *L*-ornitina **(iii)**, possuindo  $K_i$ <sup>19</sup> de 1 mM e 10 mM para as isoformas I e II, respectivamente (Colleluori & Ash, 2001). Em uma linhagem de células de adenocarcinoma humano, na concentração de 10 mM, é capaz de reduzir a atividade da arginase para 72% de seu valor basal. A inserção do grupo difluormetil nesta molécula produz uma

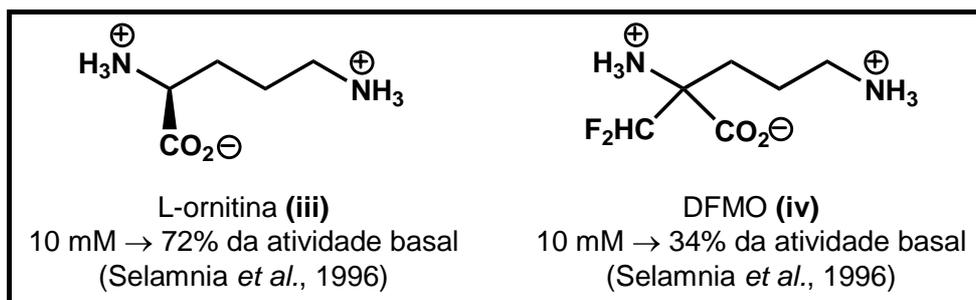
<sup>18</sup> *N*<sup>o</sup>-hidroxi-*L*-arginina.

<sup>19</sup>  $K_i$  é a constante de equilíbrio para a ligação da enzima com o inibidor (Nelson & Cox, 2005, p. 205-212).

substância,  $\alpha$ -difluormetil-ornitina (**iv**) (DFMO - Eflornitina), capaz de reduzir a atividade da arginase para 34% do valor basal, no mesmo ensaio (Figura I.8) (Selamnia *et al.*, 1998). Este resultado aponta o grupamento difluormetil como um importante grupo farmacofórico para a inibição desta enzima.



**Figura I.7:** Complexo arginase com dois ligantes. (a) nor-NOHA. (b) NOHA. Interações por coordenação com o manganês estão designadas por linhas tracejadas verdes e as ligações de hidrogênio por linhas pretas. Os ligantes estão em vermelho e as moléculas de água em azul (Cox *et al.*, 2001).



**Figura I.8:** L-ornitina (iii) e DFMO (iv).

A DFMO (iv) também é um inibidor irreversível da ornitina descarboxilase, a primeira enzima da síntese de poliaminas, possuindo um amplo espectro de atividade biológica, incluindo ação quimioterápica contra câncer, bactérias como a *Pneumocystis carinii* e protozoários como *T. rhodesiense* (Bouteille *et al.*, 1995), *T. cruzi* (Osipov *et al.*, 1997), *T. brucei* e a forma promastigota da *Leishmania donovani* (Gobert *et al.*, 2000; Roberts *et al.*, 2004). Nos últimos anos, a literatura tem relacionado atividade antitumoral e antiprotozoária de algumas substâncias devido, provavelmente, às similaridades no aspecto metabólico entre a rápida divisão das células tumorais e dos protozoários, com relação à biossíntese de poliaminas (Boechat *et al.*, 2001; Nothenberg *et al.*, 1991; Werbovetz *et al.*, 2000).

O ácido 2(S)-amino-6-boronohexanóico (ABH) (v) (Figura I.9) é um dos mais potentes inibidores da arginase, possuindo um IC<sub>50</sub> de 0,8 μM para a isoforma I. A alta afinidade deste inibidor parece ser resultante da sua similaridade estrutural entre sua forma hidratada e o intermediário tetraédrico, do estado de transição da hidrólise da arginina (Figura I.10) (Baggio *et al.*, 1997). Um estudo realizado por Colleluori e Ash com arginase II mostrou dois padrões de inibição para a arginase dependente do pH. Em pH 7,5 o ABH (v) se comporta como um inibidor competitivo, porém, em pH 9,5 (o pH ótimo para

a atividade enzimática), atua como um inibidor de ligação lenta. Seu análogo, o S-(2-boroetil)-L-cisteína (BEC) (vi) (Figura I.9), também é um bom inibidor da All tendo o mesmo padrão de inibição dependente do pH (Colleluori & Ash, 2001).

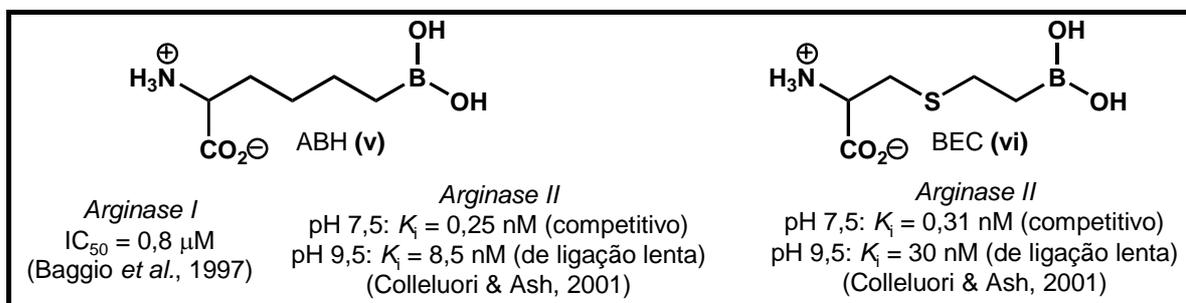


Figura I.9: ABH (v) e BEC (iv).

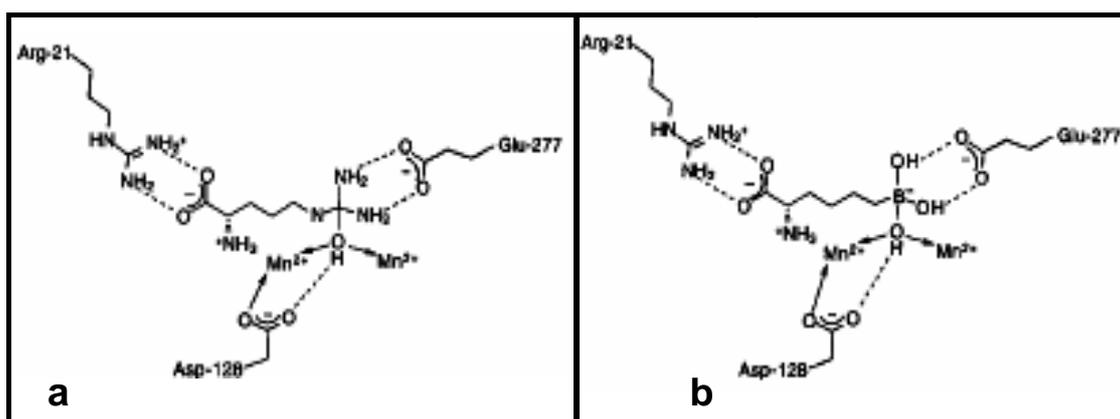


Figura I.10: interação da arginase com o ABH. (a) intermediário tetraédrico proposto para a hidrólise da arginina catalisada pela arginase. (b) forma hidratada do ABH (v) ilustrando a analogia estrutural com o intermediário tetraédrico (Baggio *et al.*, 1997).

Explorando a abordagem de inibidores análogos ao estado de transição, foram desenvolvidos três aminoácidos possuindo uma função sulfonamida terminal, ASH (vii), SEC (viii) e ASP (ix) (Figura I.11). A estrutura cristalográfica da enzima complexada com SEC mostra que seu grupo sulfonamida tetraédrico está ligado ao aglomerado binuclear de manganês no sítio ativo, onde o nitrogênio se encontra ionizado ( $NH^+$ ) e pode formar uma

ponte simétrica com os dois íons de  $Mn^{+2}$ . Dos três compostos, este é o mais ativo, enquanto que ASP (ix), por ter uma cadeia menor, é o menos ativo (Figura I.11) (Cama *et al.*, 2003).

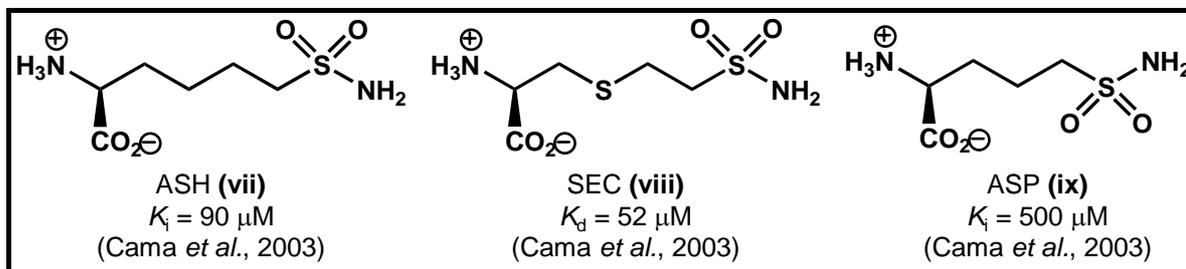


Figura I.11: ASH (vii), SEC (viii) e ASP (ix).

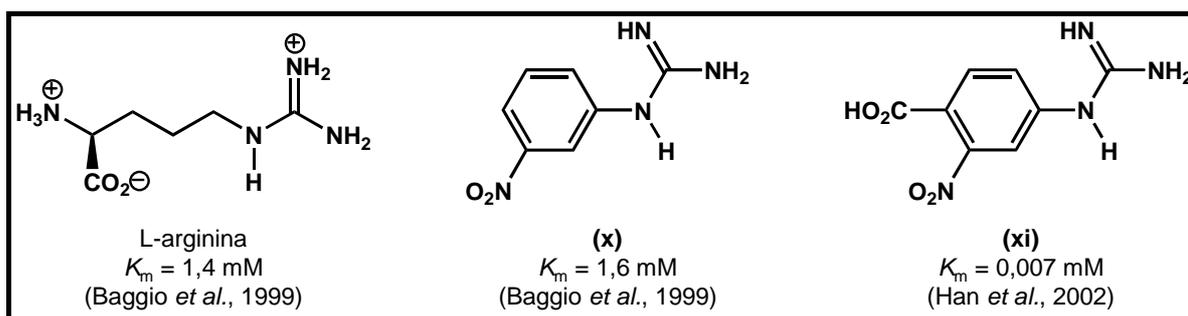
Um novo derivado (x) que não apresenta esqueleto básico do tipo aminoácido, tem  $K_m^{20}$  similar ao substrato natural, porém possui um  $k_{cat}^{21}$  muito inferior (derivado x:  $k_{cat} = 0,09/\text{min}$  e *L*-arginina:  $k_{cat} = 15.000/\text{min}$ ) (Figura I.12). Este derivado foi planejado buscando um ensaio cromofórico para medir a atividade enzimática da arginase, pois ao ser utilizado como substrato poderá liberar a *m*-nitro-anilina, que é cromófora (Baggio *et al.*, 1999).

A inserção de um grupo carboxilato *para* ao grupamento guanidina gerou o derivado xi que possui uma afinidade pela enzima ainda maior (Figura I.12) (Han *et al.*, 2002), mostrando a importância deste grupo para a interação enzimática, como já havia sido mencionada em estudos utilizando análogos de arginina (Hrabák *et al.*, 1994) e do NOHA (Cox *et al.*, 2001; Robertson *et al.*, 1993). Estes derivados se apresentam como ótimos protótipos para que sejam desenvolvidos novos inibidores de arginase com potencial atividade

<sup>20</sup>  $K_m$  é a concentração do substrato na qual a velocidade enzimática é a metade da velocidade máxima (Nelson & Cox, 2005, p. 205-212).

<sup>21</sup>  $k_{cat}$  traduz o número de moléculas de substrato convertidas ao produto em uma determinada unidade de tempo por uma única molécula de enzima, quando esta está saturada com o substrato (Nelson & Cox, 2005, p. 205-212).

leishmanicida.



**Figura I.12:** Inibidores de arginase não aminoácidos (x e xi).

#### I.4. Outras substâncias com atividade leishmanicida/tripanomicida

Um amplo espectro de substâncias químicas possui atividade contra o parasita *Leishmania*. A diversidade estrutural não só se revela no esqueleto básico, como também na função química. Abaixo, serão apresentados alguns exemplos de substâncias leishmanicidas, tentando-se mostrar esta heterogeneidade.

Ram e colaboradores, buscando novas moléculas com subunidade N–C(=N)–N ou N–C(=S)–N, descrita como requerimento mínimo para atividade leishmanicida e para a propriedade imuno-estimulante, sintetizaram compostos do tipo tetraazaacenafteno, tetraazafenaleno e 1,3,4-tiadiazol. Esses compostos apresentaram atividade contra a *L. donovani* em testes realizados *in vitro* e *in vivo* (Figura I.13) (Ram *et al.*, 1997a). Em um outro trabalho, sintetizaram substâncias contendo o núcleo triazolo[1,5-*a*]pirimidinas, as quais não foram muito mais ativas, no teste *in vivo* contra *L. donovani*, do que seu precursor 1,2,4-triazol, sendo algumas até inativas. O composto **xvii** é quase tão ativo quanto a pentamidina, tendo um IC<sub>50</sub> apenas duas vezes maior que esta última (Figura I.14) (Ram *et al.*, 1997a).

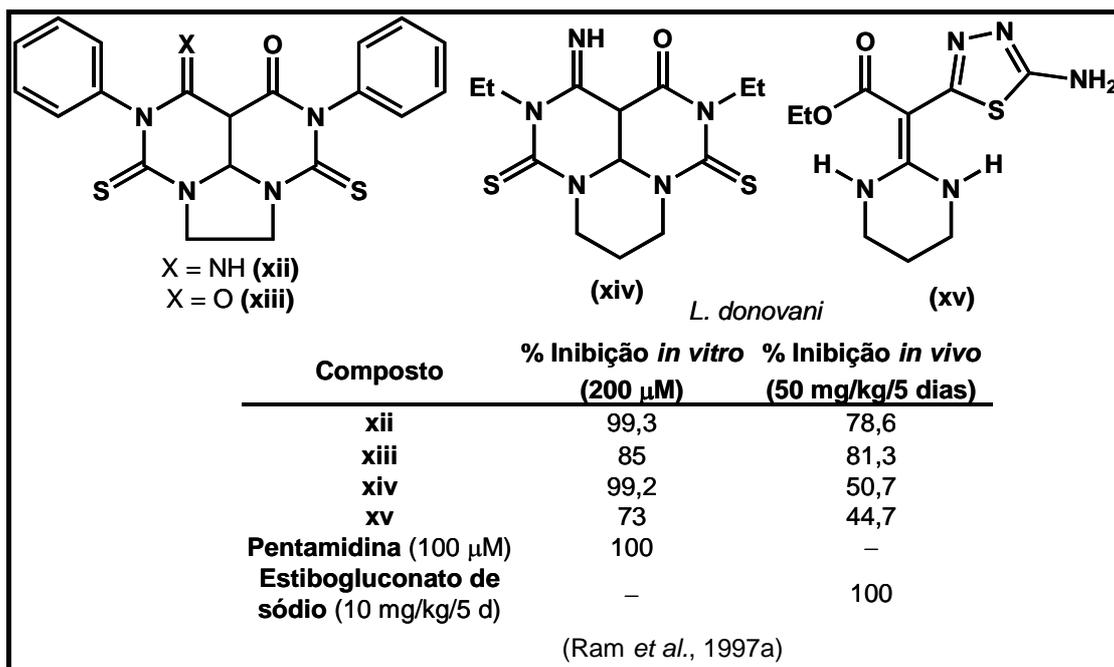


Figura I.13: substâncias leishmanicidas do tipo tetraazaacenafteno, tetraazafenaleno e 1,3,4-tiazol (xii–xv).

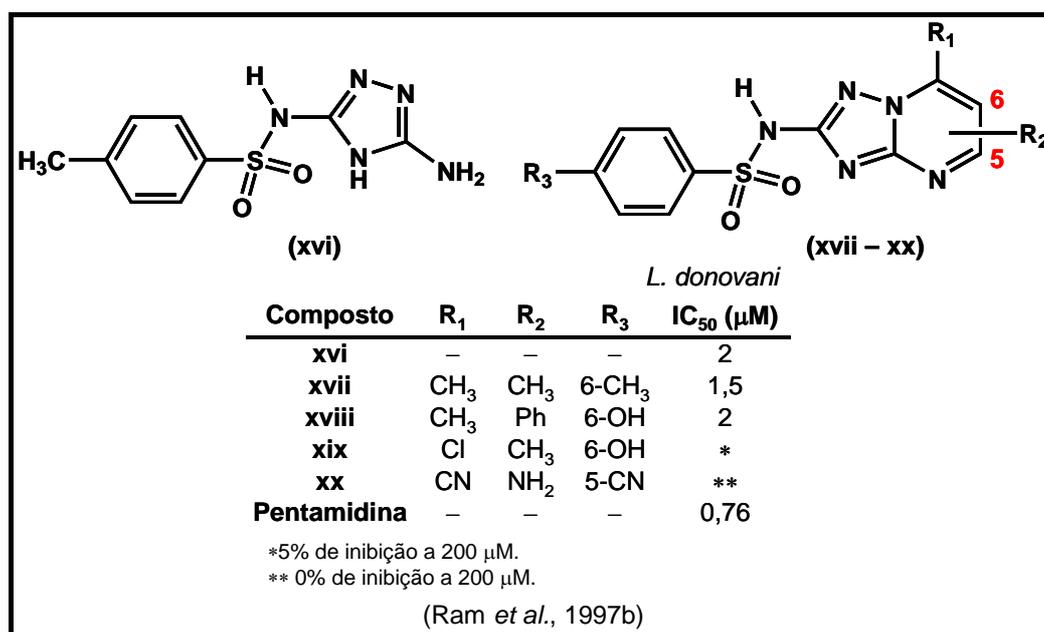
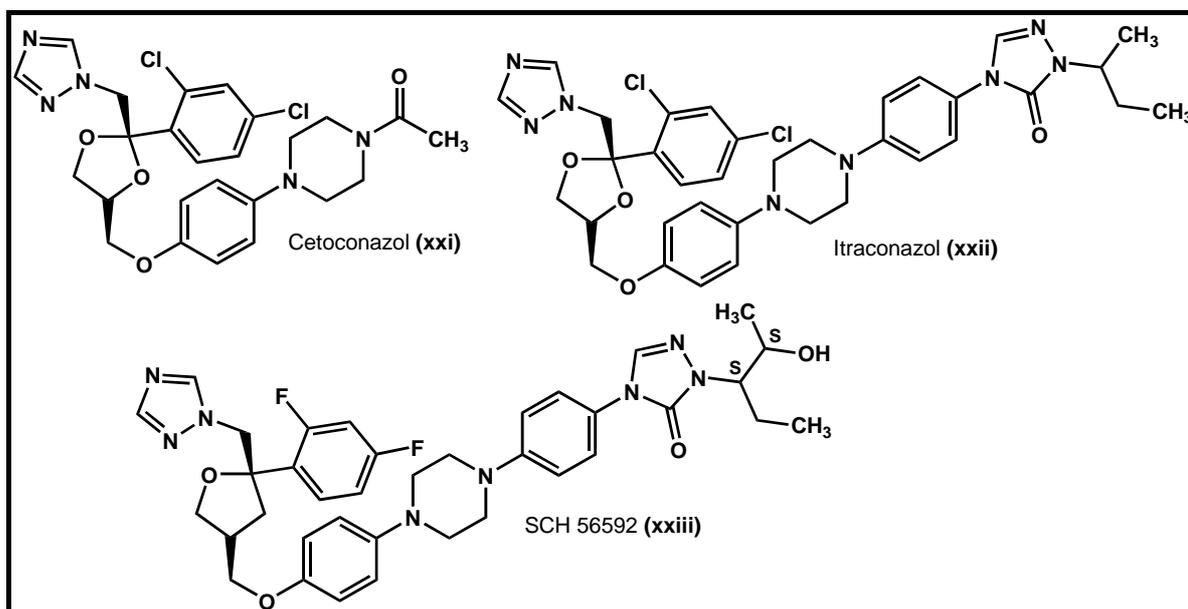


Figura I.14: substâncias leishmanicidas do tipo triazolo[1,5-a]pirimidinas (xvi–xx).

Como mencionado anteriormente, os antifúngicos cetoconazol (xxi) e itraconazol (xxii) (Figura I.15), inibidores da síntese de ergosterol da *Leishmania* e dos fungos, têm sido utilizados no tratamento da LC e LMC com

taxas de sucesso variadas, principalmente para o cetoconazol (**xxi**), que é menos absorvido. Seus empregos na LV são ainda mais conflitantes (Al-Abdely *et al.*, 1999; Calvopina *et al.*, 2004). Um análogo sob investigação, o SC 56592<sup>22</sup> (**xxiii**) (Figura I.15), mostrou o mesmo padrão de comportamento, sendo eficaz contra a leishmaniose cutânea causada pela infecção por *L. amazonensis*, em modelo experimental, contudo não sendo efetivo como única droga para tratamento da LV (Al-Abdely *et al.*, 1999).

O composto imidazólico **xxiv** (Figura I.16) apresentou uma boa atividade contra *L. infantum*, sendo apenas 5 vezes menos ativo do que a pentamidina. Já os seus derivados **xxvi** e **xxvii** são 5 e 20 vezes, respectivamente, mais ativos que esta, enquanto que **xxv** é muito menos ativo (Figura I.16) (Vanelle *et al.*, 2000).



**Figura I.15:** antifúngicos, cetoconazol (**xxi**), itraconazol (**xxii**) e SC 56592 (**xxiii**), inibidores da síntese de ergosterol da *Leishmania*.

<sup>22</sup> Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J.

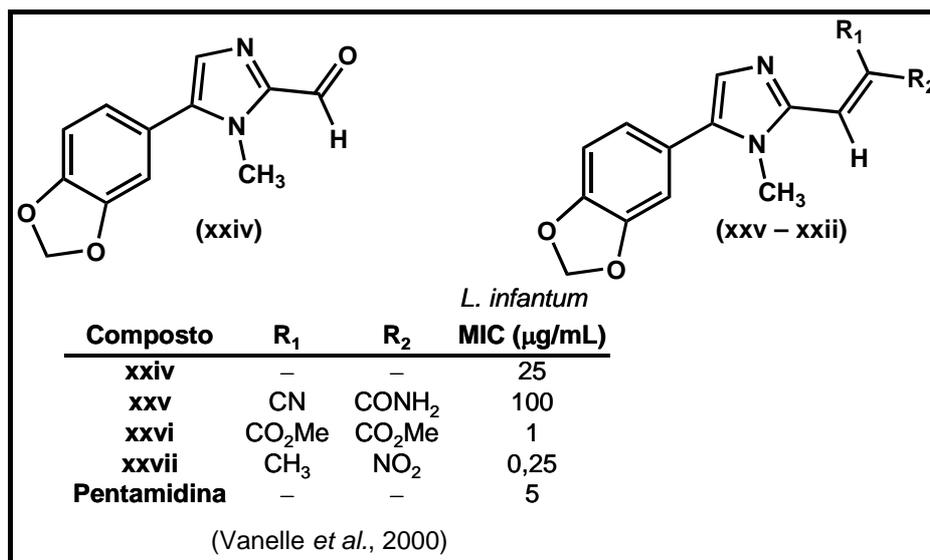


Figura I.16: compostos imidazólicos (xxvii) com atividade leishmanicida.

Substâncias com núcleo pirazólico (xxviii – xxxiv) (Figura I.17) (Rathelot *et al.*, 2002) também apresentam atividade contra a *L. infantum* (Rathelot *et al.*, 2002).

Compostos do tipo tiadiazólicos (xxxv – xl) (Figura I.18) são ativos contra as formas promastigotas e amastigotas da *L. amazonensis*. Dentre estes, o derivado fluorado (xxxvi) é ca. 22 vezes mais potente que a pentamidina para a forma infectiva (amastigota) (Silva *et al.*, 2002b).

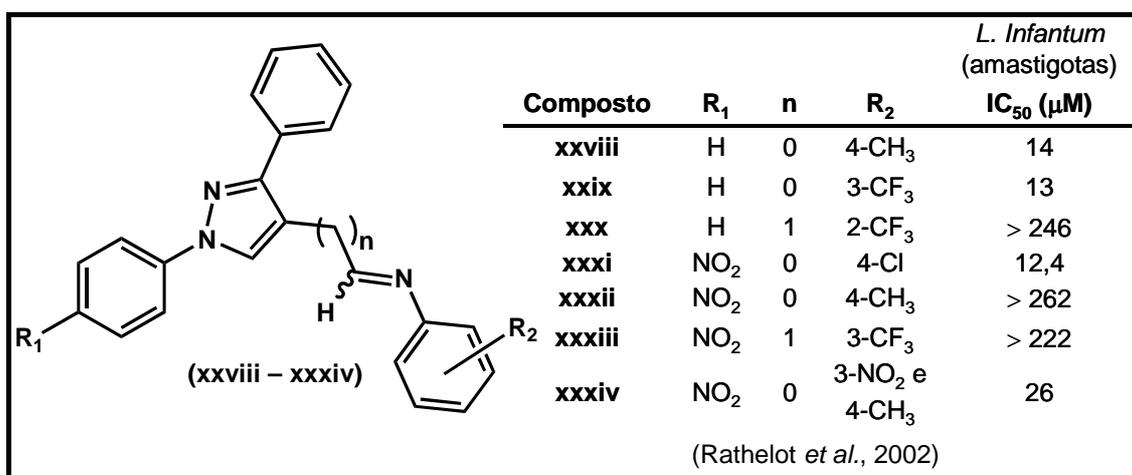
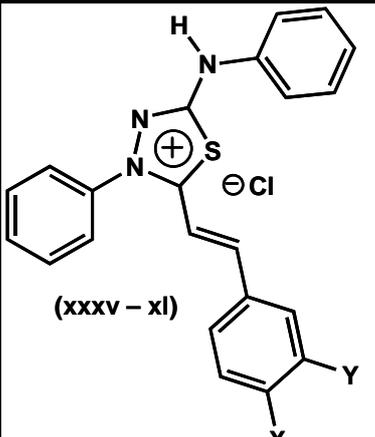


Figura I.17: substâncias leishmanicidas que apresentam núcleo pirazólico (xxviii–xxxiv).

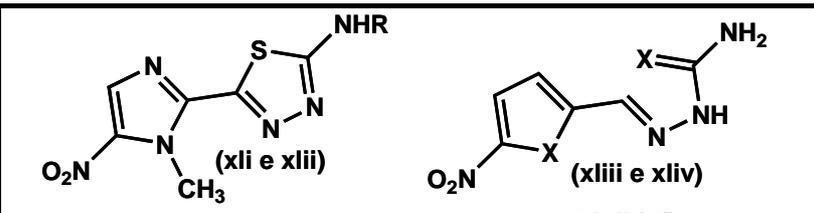


Composto	X	Y	<i>L. amazonensis</i> IC <sub>50</sub> (μM)	
			Promastigotas	amastigotas
xxxv	OCH <sub>3</sub>	H	0,17	23,93
xxxvi	F	H	0,92	5,37
xxxvii	NO <sub>2</sub>	H	1,00	52,92
xxxviii	OH	H	7,58	113,21
xxxix	H	OCH <sub>3</sub>	0,04	41,88
xl	H	NO <sub>2</sub>	1,58	193,38
Pentamidina	-	-	0,46	118,00

(Silva *et al.*, 2002b)

**Figura I.18:** compostos do tipo tiadiazólicos (**xxxv – xl**) com atividade leishmanicida.

O megazol (**xli**) (Figura I.19), um composto nitro-imidazólico sintetizado no final da década de 60, tem se mostrado efetivo contra vários parasitas da família *Tripanossomatidae* (Barrett *et al.*, 2000; Enanga *et al.*, 2003). Porém, apesar de sua alta atividade, sabe-se que ele é um potente agente mutagênico (Ferreira & Ferreira, 1986). Chauvière e colaboradores sintetizaram análogos do megazol, que também apresentaram atividade tripanomicida, embora menor para a *L. infantum* do que para *T. cruzi* (Figura I.19) (Chauvière *et al.*, 2003)



Composto	R	X	Parasita	% Inibição			
				25 μM	12,5 μM	6,2 μM	3,1 μM
<b>xli</b> (megazol)	H	-	Tc	99	99	99	99
			Li	99	99	95	60
<b>xlii</b>	COCH <sub>3</sub>	-	Tc	99	99	99	99
			Li	40	40	0	0
<b>xliii</b>	-	O	Tc	99		40	
			Li	0		0	
<b>xliv</b>	-	S	Tc	90		40	
			Li	40		0	

Tc = *T. cruzi*  
Li = *L. infantum*

(Chauvière *et al.*, 2003)

**Figura I.19:** atividade leishmanicida do megazol (**xli**) e seus análogos (**xli – xliv**).

Os derivados 3-aryl-5-tiocianatometil-1,2,4-oxadiazólicos (**xliv** – **xliv**) apresentaram boa atividade contra *L. donovani* e *T. b. brucei* (Figura I.20). A substituição por cloro ou flúor (**xlvi** e **xliv**, respectivamente) para ao anel oxadiazol, aumenta em cerca de duas vezes sua potência contra a *Leishmania*. Já a substituição em *orto* causa uma ligeira diminuição nesta atividade. Pode-se observar que grupo tiocianatometil é um importante farmacóforo, uma vez que seu análogo 5-metil (**I**) é, no mínimo, 44 vezes menos ativo (Cotrell *et al.*, 2004). Inicialmente, havia sido proposto como mecanismo de ação, a inibição da tubulina; porém estudos subseqüentes revelaram que este não era o único alvo na *Leishmania* a ser afetado (Cotrell *et al.*, 2004; Havens *et al.*, 2000).

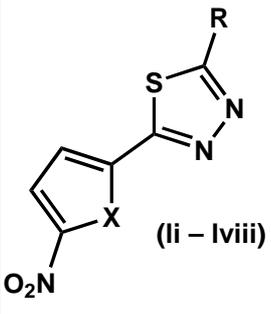
Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	IC <sub>50</sub> (μM)	
					<i>L. donovani</i> (amastigotas)	<i>T. b. brucei</i>
<b>xliv</b>	H	H	H	CH <sub>2</sub> SCN	9,5	7,4
<b>xlvi</b>	Cl	H	H	CH <sub>2</sub> SCN	4,5	5,2
<b>xlvi</b>	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> SCN	6,5	5,2
<b>xlvi</b>	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> SCN	12	6,7
<b>xliv</b>	F	H	H	CH <sub>2</sub> SCN	4,9	6,4
<b>I</b>	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	> 200	> 25
<b>Pentamidina</b>	–	–	–	–	1,1	0,008

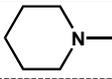
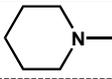
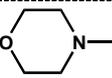
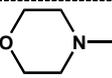
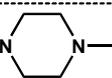
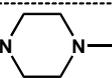
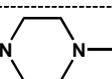
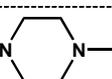
(Cotrell *et al.*, 2004)

**Figura I.20:** compostos 1,2,4-oxadiazólicos (**xliv** – **xliv**) com atividade leishmanicida.

Derivados nitro-furanos e nitro-tiofenos foram sintetizados e submetidos a testes *in vitro* para avaliar suas atividades leishmanicidas contra as formas promastigotas da *L. major* (Figura I.21). Os compostos nitro-furanos (**li**, **liii**, **lv** e **lvii**) apresentaram uma atividade leishmanicida muito maior do que seus análogos nitro-tiofenos (**lii**, **liv**, **lvi** e **lviii**), com exceção do composto **liv** que só foi ca. de duas vezes menos ativo (Figura I.21). Aparentemente, uma substituição no anel tiadiazólico mais lipofílica é favorável para a atividade, e o

análogo contendo o grupo *N*-fenilpiperazina foi o mais ativo desta série, apresentando uma atividade duas mil vezes maior em relação ao estibogluconato de sódio (Pentostan<sup>®</sup>) (Foroumadi *et al.*, 2005).



Composto	R	X	<i>L. major</i> (promastigotas)	
			IC <sub>50</sub> (μM)	
li		O	3,2	
lii		S	> 150	
liii		O	5,2	
liv		S	10,6	
lv		O	8,9	
lvi		S	> 150	
lvii		O	0,1	
lviii		S	105,5	
<b>Estibogluconato de sódio</b>	–	–	243,3	

(Foroumadi *et al.*, 2005)

**Figura I.21:** atividade leishmanicida de compostos nitro-furanos (li, liii, lv e lvi) e nitro-tiofenos (lii, liv, lvi e lviii).

Nosso grupo de pesquisas também tem buscado novos agentes leishmanicidas. Com este intuito e com o conhecimento adquirido na química de compostos heterocíclicos e organo-fluorados, Ferreira sintetizou derivados imidazólicos 5-difluormetilados. O derivado 1-(4-clorofenil) substituído (lxii) apresentou um percentual de inibição de crescimento do parasita superior à pentamidina na mesma concentração (Figura I.22). O aldeído precursor (lxi) também apresentou uma atividade inibitória sobre o parasita, porém duas vezes inferior (Figura I.22). Já a amidina (lx), utilizada como matéria-prima para síntese do anel imidazólico, é muito menos ativa, porém é *c.a.* 2 vezes mais potente do que a amidina não substituída (lix), provavelmente porque a presença do cloro torna a molécula mais lipossolúvel, facilitando a passagem pelas membranas celulares (Figura I.22) (Ferreira, 2004; Ferreira *et al.*, 2007).

O análogo 1,2,3-triazólico (**lxv**) se mostrou ainda mais potente (Figura I.23). Mais uma vez pode-se observar que o grupo difluormetil é importante para a atividade leishmanicida, pois o aldeído (**xlili**) não alcança o mesmo percentual de inibição de **lxv** numa concentração 32 vezes maior (Figura I.23). Derivados que possuem substituintes hidrofílicos no anel fenila são menos ativos, o que corrobora a hipótese de que uma melhor lipossolubilidade favorece a atividade leishmanicida nestas classes de compostos (Figura I.23) (Costa, 2005).

		<i>L. amazonensis</i> (promastigotas)			
		% Inibição			
Composto	X	R	320 µg/mL	2,5 µg/mL	0,15 µg/mL
<b>lix</b>	H	–	6	–	–
<b>lx</b>	Cl	–	14	–	–
<b>lxi</b>	–	CHO	24	–	–
<b>lxii</b>	–	CHF <sub>2</sub>	52	43	36
<b>Pentamidina</b>	–	–	31	–	–

(Ferreira, 2004)

Figura I.22: compostos (**lix–lxii**) com atividade leishmanicida sintetizados por nosso grupo de pesquisas.

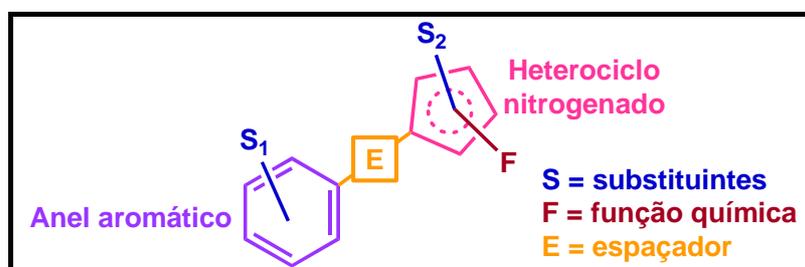
		<i>L. amazonensis</i> (promastigotas)						
		% Inibição						
Composto	X	R	320 µg/mL	160 µg/mL	80 µg/mL	20 µg/mL	10 µg/mL	5 µg/mL
<b>lxiii</b>	3-Cl	CHO	72	–	–	–	–	–
<b>lxiv</b>	4-NO <sub>2</sub>	CHO	–	11	–	–	–	–
<b>lxv</b>	3-Cl	CHF <sub>2</sub>	–	–	–	–	93	–
<b>lxvi</b>	4-CN	CHF <sub>2</sub>	0	–	–	–	–	–
<b>lxvii</b>	4-F	4-FPhCO	–	–	–	–	79	–
<b>lxviii</b>	4-F	H	–	–	–	–	90	–
<b>lxix</b>	2-F	2-FPhCO	–	–	–	75	–	–
<b>lxx</b>	2-F	H	–	93	–	–	–	–
<b>Pentamidina</b>	–	–	–	53	–	–	–	–

(Costa, 2005)

Figura I.23: compostos (**lxii–lxx**) com atividade leishmanicida sintetizados por nosso grupo de pesquisas.

Outros análogos imidazólicos (**lxvii – lxx**) de **lxi** e **lxii** também foram sintetizados (Figura I.23). O derivado **lxviii** mostrou ser eqüipotente ao derivado **lxv** (Figura I.23). A amida dissustituída (**lxvii**) é menos ativa, ou por ser importante a presença do hidrogênio para a interação com o seu alvo na *Leishmania*, ou por efeito estérico<sup>23</sup> (Figura I.23). A substituição no anel aromático na posição 2 produz compostos menos ativos (**lxvix** × **lxvii** e **lxx** × **lxviii**), talvez por um efeito *orto* que não só muda a geometria espacial das moléculas, como também a conjugação do sistema (Figura I.23) (Costa, 2005).

De uma forma geral, apesar da diversidade dos compostos leishmanicidas, pode-se observar um certo padrão estrutural: um anel aromático ligado diretamente, ou por um espaçador (E), à um anel heterocíclico nitrogenado e funcionalizado (F). Ambos os anéis podem estar substituídos (S) ou não (Figura I.24). Apesar dos antifúngicos azólicos não obedecerem a este padrão, eles apresentam em sua estrutura um heterociclo nitrogenado. Como observado por Ram e colaboradores, a subunidade N–C(=N)–N ou N–C(=S)–N é descrita como um requisito para a atividade leishmanicida e para a propriedade imuno-estimulante (Ram *et al.*, 1997a). Deste modo, substâncias contendo anéis heterocíclicos nitrogenados, principalmente triazólicos, tiadiazólicos, e oxadiazólicos, são ótimas candidatas a agentes leishmanicidas.



**Figura I.24:** padrão estrutural apresentado por compostos leishmanicidas.

<sup>23</sup> Definição de efeito estérico (*steric effect*) em: <http://goldbook.iupac.org/S05997.html>.

Continuando a busca por agentes como atividade leishmanicida, nosso grupo de pesquisas se encontra interessado em substâncias contendo:

- 1) funções hidrofílicas, como guanidina, uréia, tiouréia, biguanida e amidinouréia;
- 2) grupo *gem*-difluormetil;
- 3) função trifluormetilsulfonamida;
- 4) heterociclos, como os anéis 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol e 1,2,4-oxadiazol.

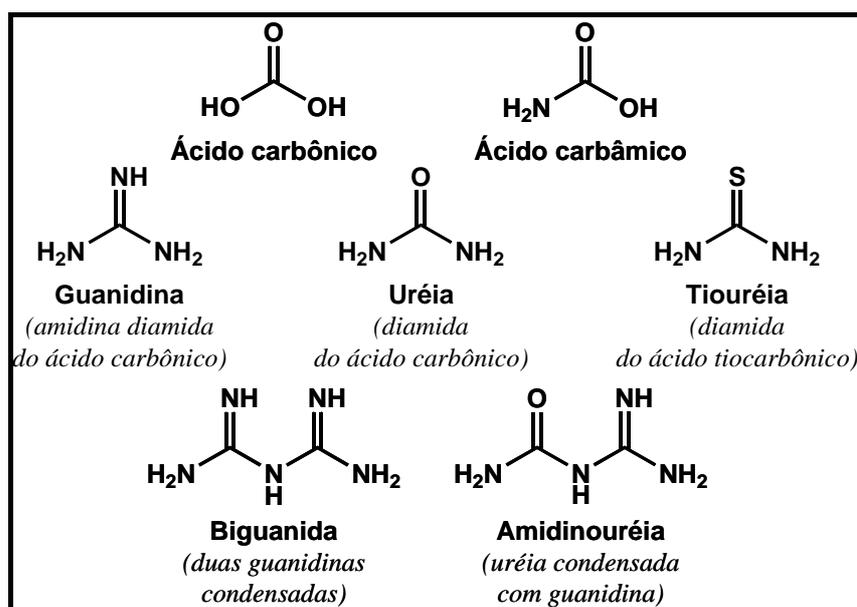
Desta forma, na próxima seção, será apresentada uma revisão direcionada para a síntese de substâncias que são de interesse ao nosso grupo de pesquisas.

## II. REVISÃO DE MÉTODOS SINTÉTICOS

### II.1. Funções hidrofílicas: guanidina, uréia, tiouréia, biguanida e amidinouréia.

As funções guanidina, uréia, tiouréia, biguanida e amidinouréia são derivadas do ácido carbônico ou da sua amida (ácido carbâmico) (Rây, 1961).

A guanidina é uma amidina diamida do ácido carbônico. A uréia é uma diamida do ácido carbônico, enquanto que a tiouréia é uma diamida do ácido tiocarbônico (Figura II-1.1) (Rây, 1961; IUPAC, 2004<sup>1</sup>). Já a biguanida<sup>2</sup> é considerada como duas guanidinas condensadas e a amidinouréia<sup>3</sup> como uma uréia condensada com uma guanidina (Figura II-1.1) (IUPAC, 2004<sup>1</sup>).



**Figura II-1.1:** funções derivadas do ácido carbônico ou da sua amida (ácido carbâmico).

<sup>1</sup> Preferred IUPAC Names, Chapter 6, Sect 66 (P-66.1.5).

(Disponível no site: [http://www.iupac.org/reports/provisional/abstract04/favre\\_310305.html](http://www.iupac.org/reports/provisional/abstract04/favre_310305.html))

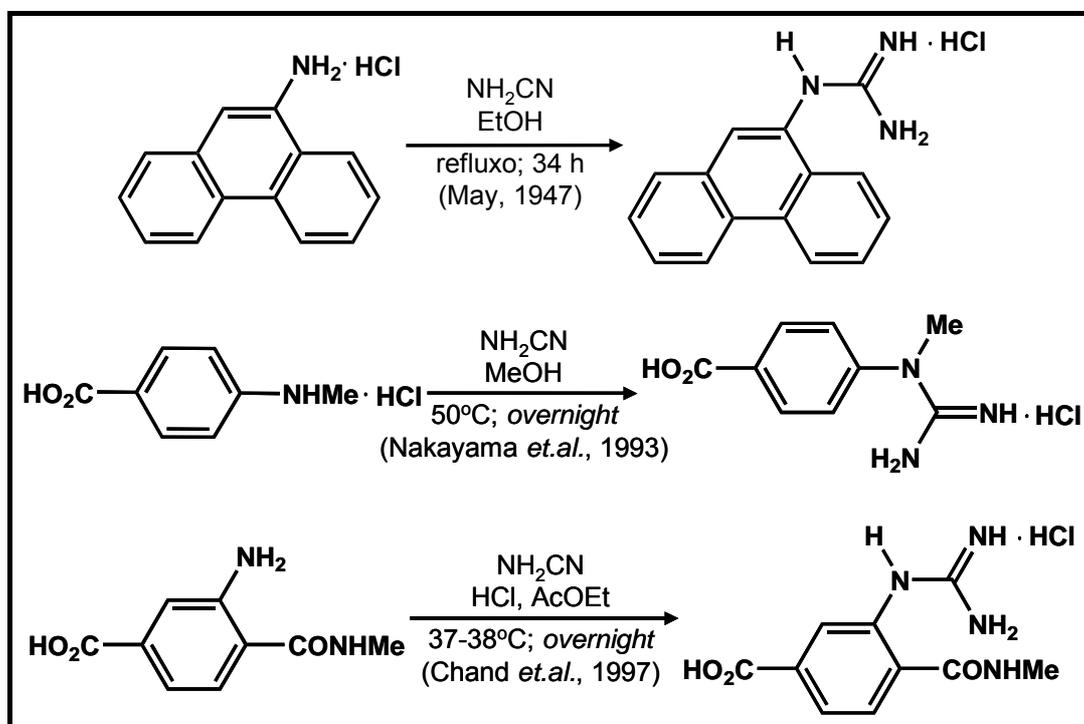
<sup>2</sup> Pela regra de 2004, o nome biguanida não é mais recomendado e, sim, *1,2,3-triimidodicarbonic diamide*. Entretanto, o termo biguanida será empregado neste trabalho, por motivo de simplificação (Preferred IUPAC Names, Chapter 6, Sect 66 - P-66.4.1.2.2).

<sup>3</sup> Pela regra de 2004, o nome correto é *carbamimidoylurea*, porém será utilizado o nome amidinouréia pelo motivo supracitado (Preferred IUPAC Names, Chapter 6, Sect 66 - P-66.4.1.2.1.3).

A síntese tradicional destas funções tem a mesma matéria-prima em comum, uma amina responsável pelo ataque nucleofílico a um carbono do tipo  $C=X$ , sendo  $X=O$  e  $S$ , para síntese de uréias e tiouréias, respectivamente (Furniss *et al.*, 1989, p. 890; Smith & March, 2001, p. 1191) ou  $C\equiv N$  para síntese de guanidinas (May, 1947; Chand *et al.*, 1997; Nakayama *et al.*, 1993; Smith & March, 2001, p. 1192), biguanidas e amidinouréias (Rây, 1961; Shapiro *et al.*, 1959a; Shapiro *et al.*, 1959b; Shapiro *et al.*, 1959c; Urbański *et al.*, 1967).

### II.1.1- Guanidinas

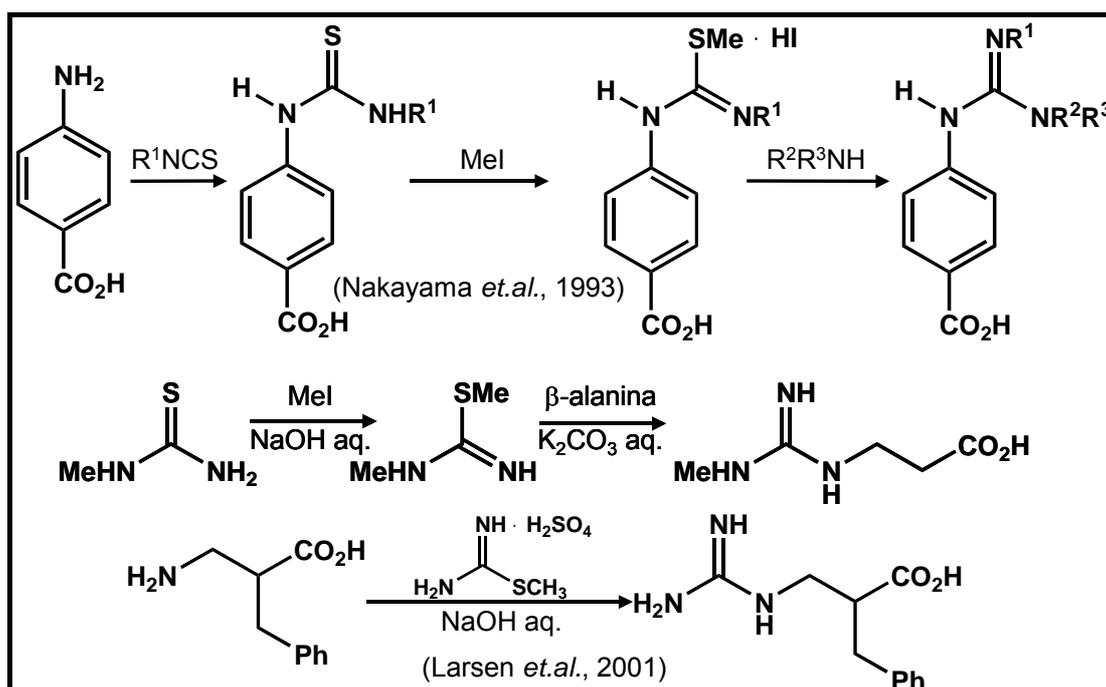
Adição de amônia a cianamida ( $NH_2CN$ ) forma guanidina  $[(NH_2)_2C=NH]$  (Smith & March, 2001, p. 1192). Na síntese de guanidinas 1-substituídas, troca-se amônia por uma alquil ou aril amina (Figura II-1.2).



**Figura II-1.2:** síntese de guanidinas a partir da reação de aminas com cianamida.

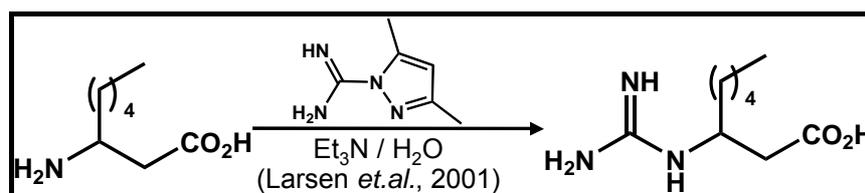
Empregando-se uma tiouréia como intermediária, é possível sintetizar

guanidinas que podem ser até trissubstituídas. O método envolve a formação de um derivado 2-metil-2-tiopseudouréia, seguida da substituição nucleofílica com uma amina primária ou secundária (Figura II-1.3) (Nakayama *et al.*, 1993; Larsen *et al.*, 2001). De forma análoga, pode-se utilizar o sulfato de 2-metil-2-tiopseudouréia como material de partida na síntese de guanidinas 1-substituídas (Figura II-1.3) (Larsen *et al.*, 2001).



**Figura II-1.3:** síntese de guanidinas *via* intermediário pseudouréia.

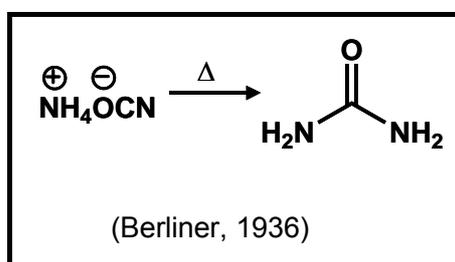
O composto 1-aminometilimino-3,5-dimetilpirazol também pode ser acoplado com aminas para formação de guanidinas 1-substituídas (Figura II-1.4) (Larsen *et al.*, 2001).



**Figura II-1.4:** síntese de guanidinas *via* acoplamento de 1-aminometilimino-3,5-dimetilpirazol com aminas.

### II.1.2- Uréias e Tiouréias

A uréia foi a primeira substância orgânica a ser sintetizada e caracterizada. Sua síntese foi realizada por Wöhler, em 1828, através do aquecimento do cianato de amônia (Figura II-1.5). A síntese da uréia mudou a química orgânica, pois, até então, acreditava-se que apenas organismos vivos poderiam sintetizar substâncias orgânicas (Berliner, 1936; Bruice, 2006; Dunitz *et al.*, 1998).

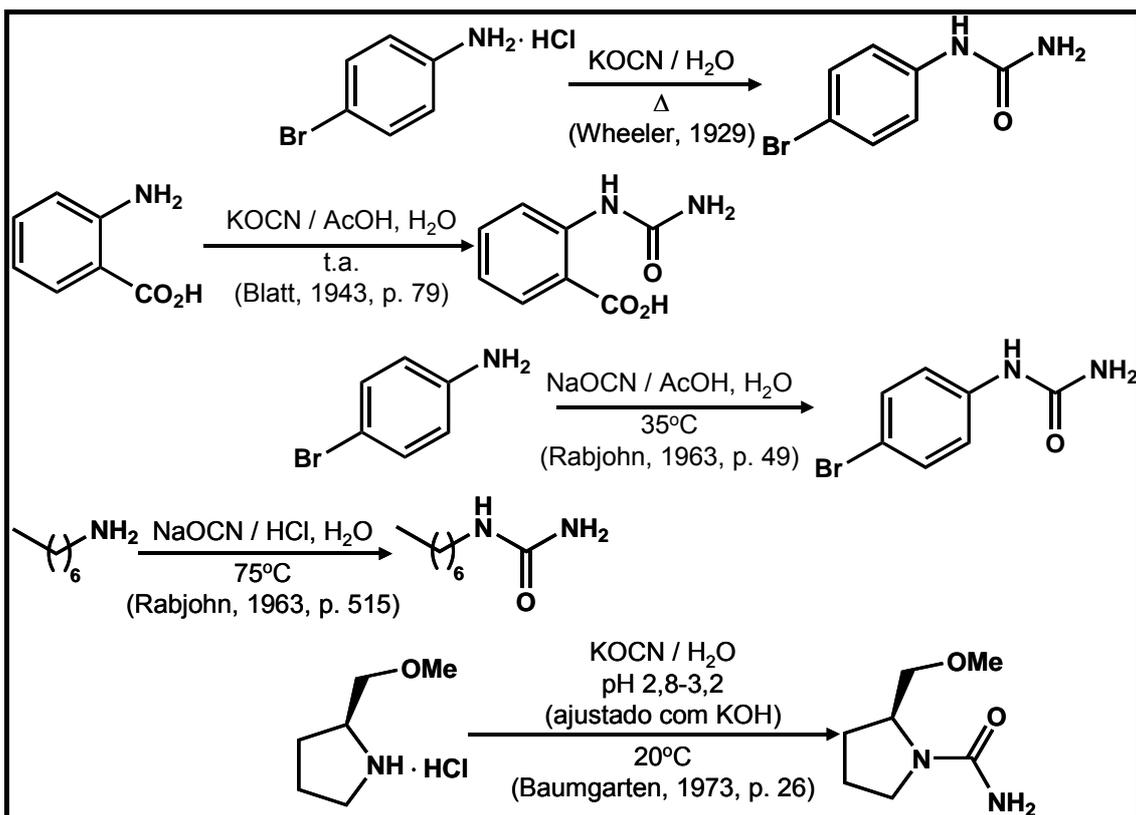


**Figura II-1.5:** primeira síntese da uréia.

A formação de uréia a partir de cianato de amônia é reversível, podendo ocorrer tanto em solução quanto em estado sólido e se procede de acordo com a equação abaixo (1) (Davis & Underwood Jr., 1922; Dunitz *et al.*, 1998).

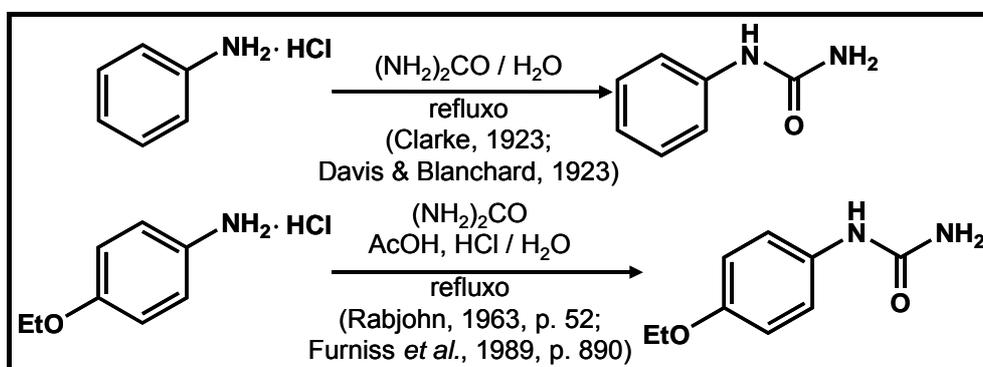


Uréias 1-substituídas, de forma similar, podem ser obtidas a partir da reação de aminas em meio ácido (ou seus cloridratos) com cianato metálico (Figura II-1.6) (Baumgarten, 1973, p. 26; Blatt, 1943, p. 79; Furniss *et al.*, 1989, p. 890; Lange & Reed, 1926; Rabjohn, 1963, p. 49; Rabjohn, 1963, p. 515; Smith & March, 2001, p. 1191; Wheeler, 1929).



**Figura II-1.6:** síntese de uréias 1-substituídas *via* reação de cloridrato de aminas com cianatos metálicos.

Uma alternativa a esta síntese é o aquecimento da solução aquosa do cloridrato de amina com uréia. Esta reação pode ser explicada pelo equilíbrio entre uréia e cianato de amônia em soluções aquecidas (Figura II-1.7) (Clarke, 1923; Davis & Blanchard, 1923; Furniss *et al.*, 1989, p.890; Rabjohn, 1963, p. 52).



**Figura II-1.7:** síntese de uréias 1-substituídas *via* reação de cloridrato de aminas com uréia.

Este método produz, como subproduto, o derivado *sym*-diariluréia (Figura II-1.8). Uma vez que a 1-ariluréia é formada (etapa 1, Figura II-1.8), com o aquecimento contínuo, ela pode ser convertida ao derivado arilisocianato (etapa 2, Figura II-1.8) e este é condensado com mais uma molécula da arilamina (etapa 3, Figura II-1.8). Quanto maior tempo de aquecimento e maior o excesso da amina, maior a formação do subproduto, sendo possível direcionar a reação para a sua formação quando for desejável (Clarke, 1923; Davis & Blanchard, 1923; Furniss *et al.*, 1989, p.890; Rabjohn, 1963, p. 52).

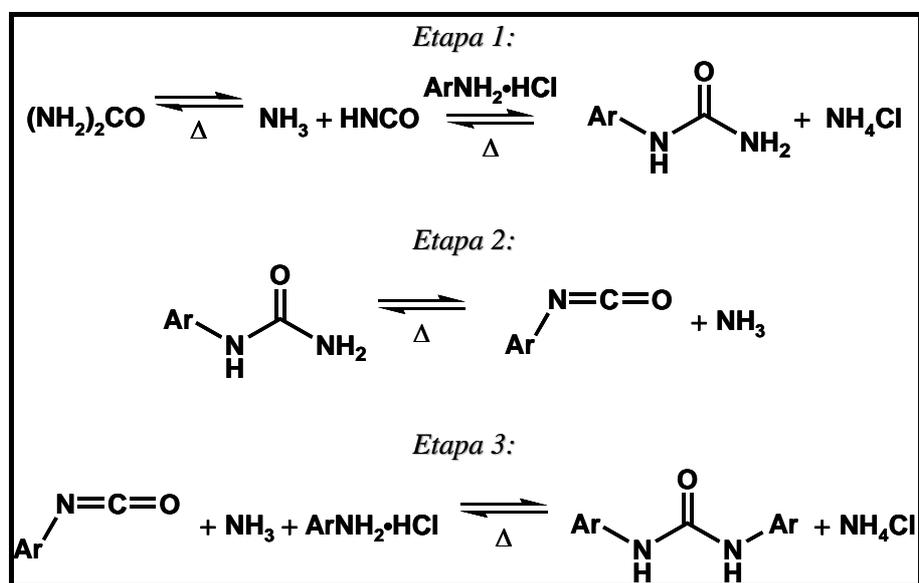
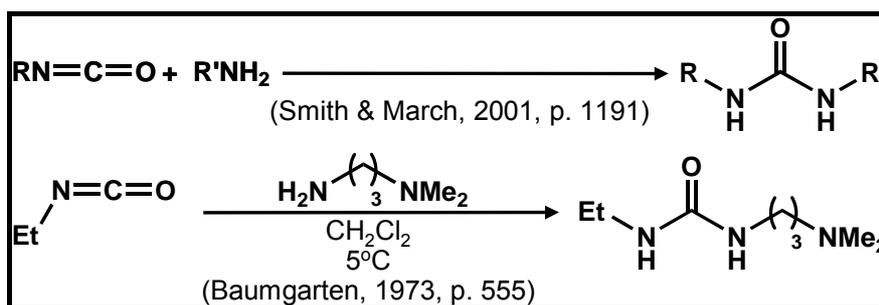


Figura II-1.8: esquema para formação do subproduto *sym*-diariluréia.

Ainda sim, este método é mais vantajoso do que o emprego de cianato metálico que sofre decomposição espontânea quando armazenado (Clarke, 1923), sendo muito comum sentir cheiro de amônia ao serem abertos frasco contendo cianato de potássio (Amell, 1956).

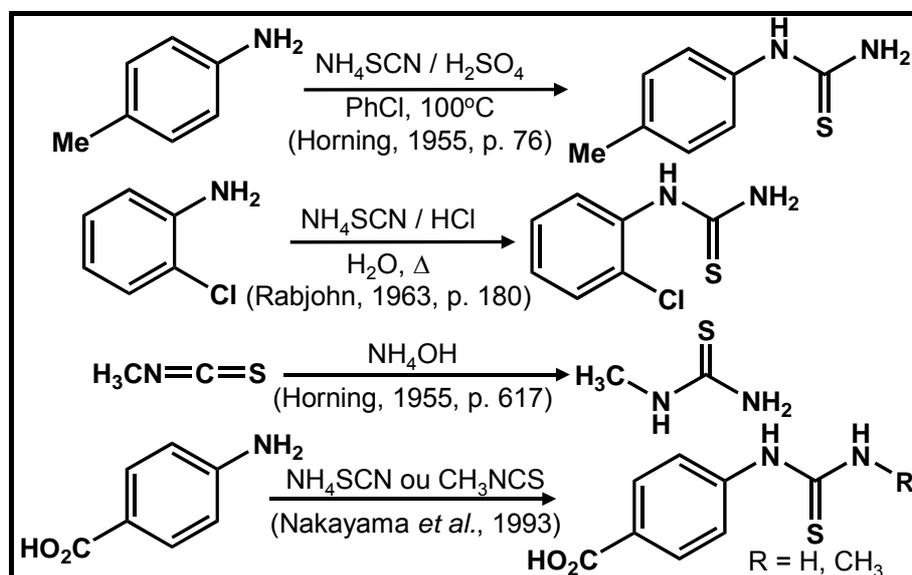
Como pode ser observado na Figura II-1.8, isocianatos podem ser acoplados com amônia, aminas primárias e secundárias para fornecer uréias substituídas (Figura II-1.9) (Baumgarten, 1973, p. 26; Smith & March, 2001, p.

1191).



**Figura II-1.9:** síntese de uréias dissustituídas *via* reação de aminas com isocianatos.

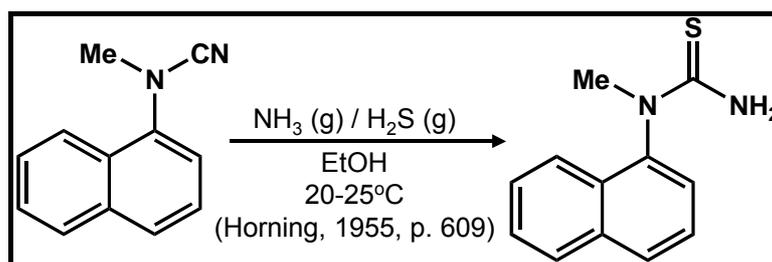
Da mesma forma que uréias podem ser obtidas a partir de cianatos metálicos e isocianatos, tiouréias podem ser sintetizadas a partir de tiocianatos de amônia e isotiocianatos (Figura II-1.10) (Furniss *et al.*, 1989, p. 890; Horning, 1955, p. 76; Horning, 1955, p. 617; Lange & Reed, 1926; Nakayama *et al.*, 1993; Rabjohn, 1963, p. 180; Smith & March, 2001, p. 1191).



**Figura II-1.10:** síntese de tiouréias dissustituídas *via* reação de aminas com tiocianato de amônia e isotiocianatos.

Adição de ácido sulfídrico em solução etanólica de cianamida na presença de amônia compreende outra forma de sintetizar tiouréias (Figura II-1.11)

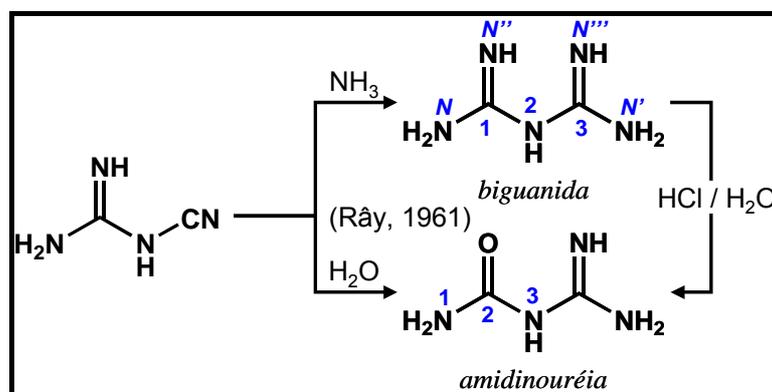
(Horning, 1955, p. 609).



**Figura II-1.11:** síntese de tiouréias dissubstituídas *via* reação de cianamida com ácido sulfídrico amônia.

### II.1.3- Biguanidas e Amidinouréias

A reação da cianoguanidina (ou dicianidamida) com uma molécula de amônia ou uma de água produz a biguanidina ou a amidinouréia, respectivamente. Em solução aquosa ácida a biguanida sofre hidrólise formando a amidinouréia (Figura II-1.12) (Rây, 1961<sup>4</sup>).

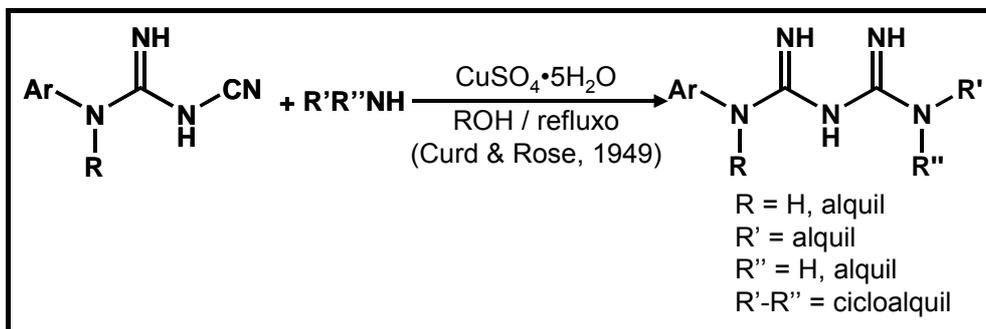


**Figura II-1.12:** formação de biguanidina e amidinouréia a partir de cianoguanidina.

Curd e Rose (1949) descreveram a síntese de biguanidas di, tri e tetra-substituídas refluxando solução etanólica de aril-diaciandiamidas, aminas e sulfato de cobre (II) (Figura II-1.13). O produto inicialmente obtido é o derivado biguanida complexado com cobre, porém, após acidificação e adição de sulfito

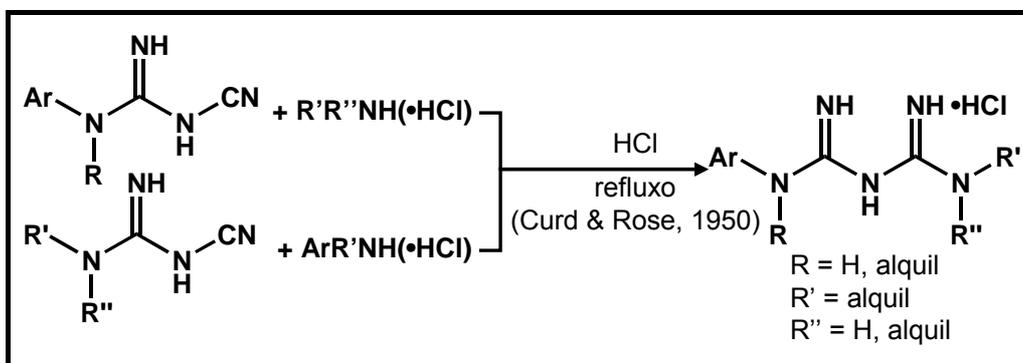
<sup>4</sup> Uma revisão sobre biguanidas e amidinouréia.

de sódio, o cobre é precipitado como sulfito e a respectiva guanidina é obtida como base livre pela alcalinização do meio (Curd & Rose, 1949).



**Figura II-1.13:** formação de biguanidas catalisada por sulfato de cobre (II).

Posteriormente, foi descrita a síntese de cloridrato de biguanidas di, tri e tetra-substituídas refluxando solução ácida aquosa ou alcoólica de aril ou alquil diaciandiamidas com aril ou alquilaminas (ou seus cloridratos) (Figura II-1.14) (Curd & Rose, 1950).



**Figura II-1.14:** formação de cloridrato de biguanidas di, tri e tetra-substituídas.

Biguanidas *N*-substituídas ou *N,N*-dissubstituídas podem ser preparadas pelo aquecimento da cianoguanidina com o cloridrato da amina correspondente em solução alcoólica ou pela fusão destes dois reagentes em banho de óleo. Entretanto, um método geral para obtenção de *N*-arilbiguanidas é o refluxo da cianoguanidina com cloridrato de arilamina em água (Figura II-1.15) (Rây, 1961; Shapiro *et al.*, 1959a; 1959b e 1959c; Urbański *et al.*, 1967).

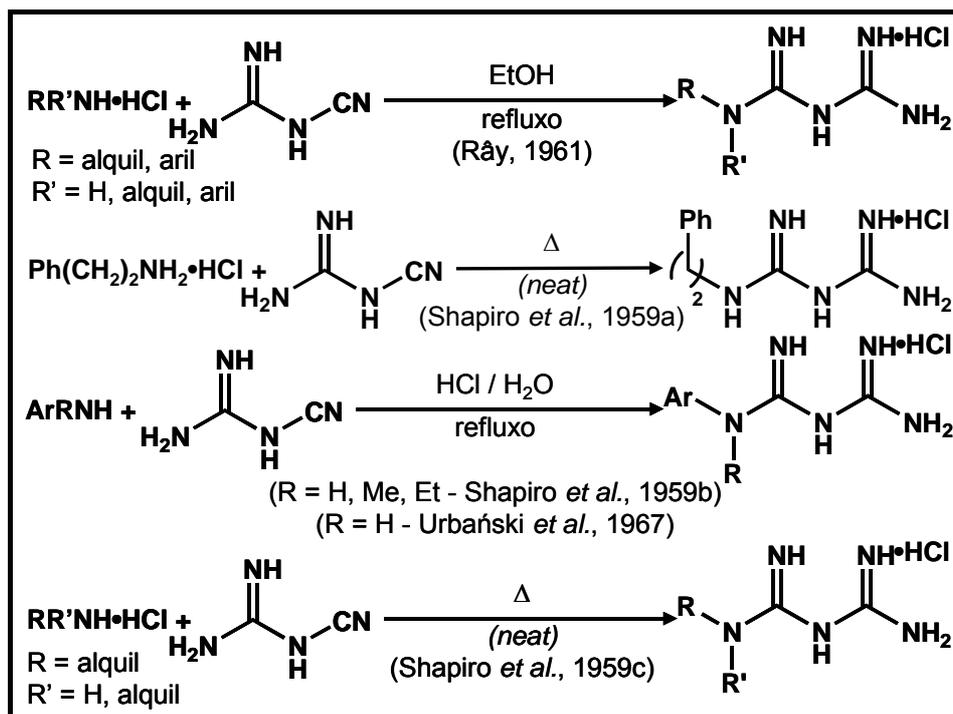


Figura II-1.15: síntese de biguanidas *N*-substituídas ou *N,N*-dissubstituídas.

Shapiro e colaboradores relataram, contudo, que para algumas alquilaminas o produto obtido foi a guanidina correspondente e não a biguanida (Figura II-1.16) (Shapiro *et al.*, 1959c). Para formação deste produto inesperado, propuseram o mecanismo apresentado no Figura II-1.16 (mecanismo A) (Shapiro *et al.*, 1959c), o qual também pode ser representado pelo mecanismo B (Figura II-1.16).

Compostos 3-aryl-1-amidinouréia podem ser obtidos a partir da hidrólise ácida das *N*-arilbiguanidas correspondentes, diretamente (Rây, 1961; Shapiro *et al.*, 1959a e 1959b; Urbański *et al.*, 1967) ou quando são formadas *in situ* (Urbański *et al.*, 1967) (Figura II-1.17).

Na condensação de 3-aryl-1-amidinouréias com éster acetoacético ou acetilacetona, Urbański e colaboradores confirmaram que, na hidrólise ácida de arilbiguanida, o produto formado era o proposto e não seu isômero *N*-arilamidinouréia, pois, com este último não seria possível obter o produto de

condensação (derivados pirimidínicos). Por sua vez, o produto de condensação foi confirmado por três outras sínteses (Figura II-1.18). (Urbański *et al.*, 1967).

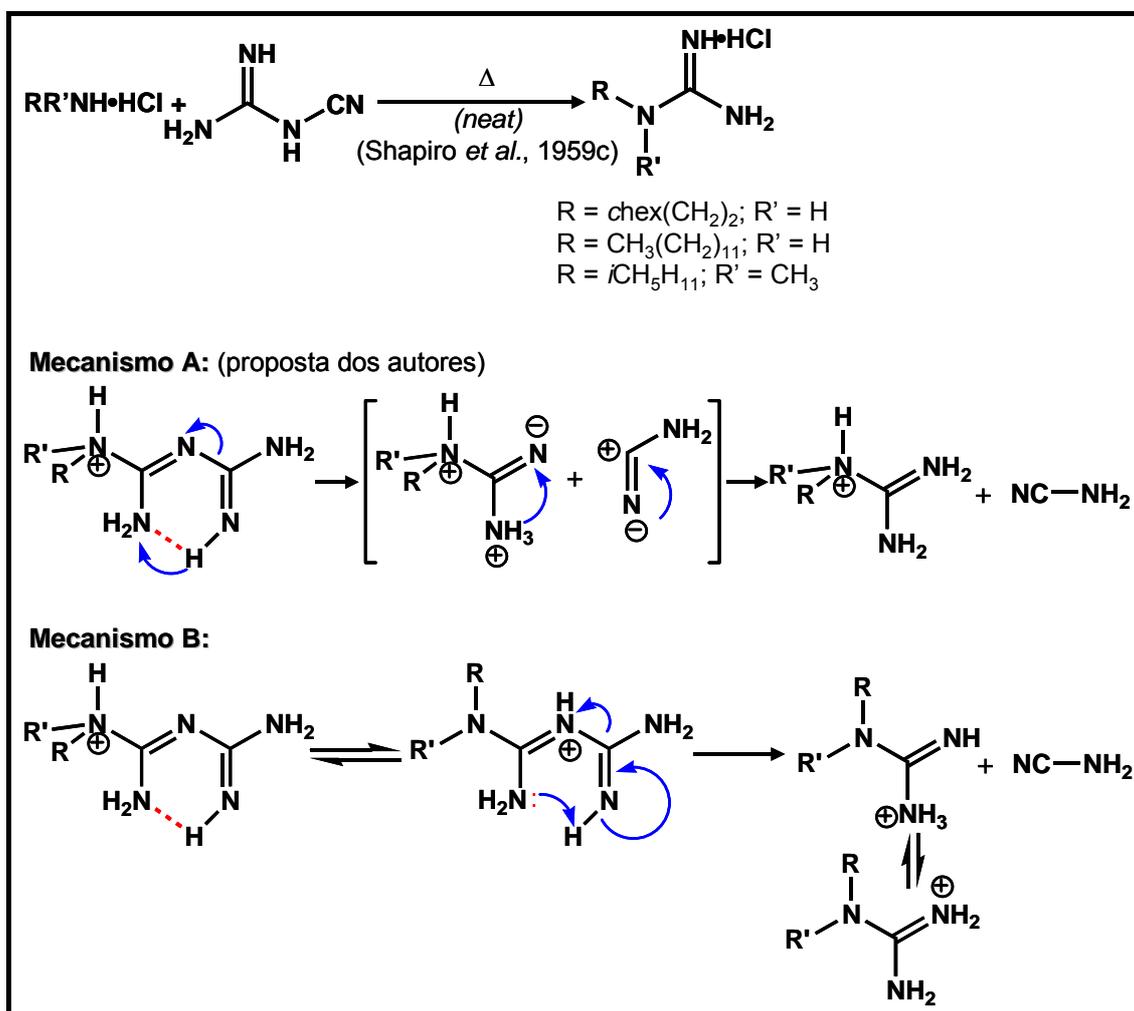


Figura II-1.16: algumas alquilaminas não produzem biguanidas.

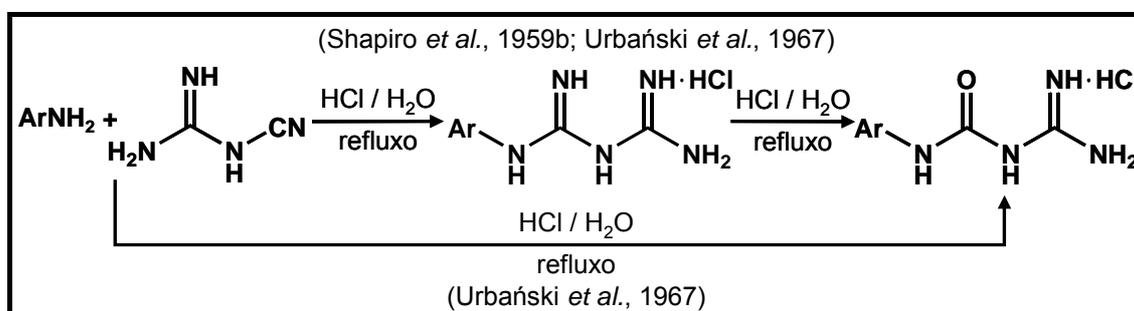
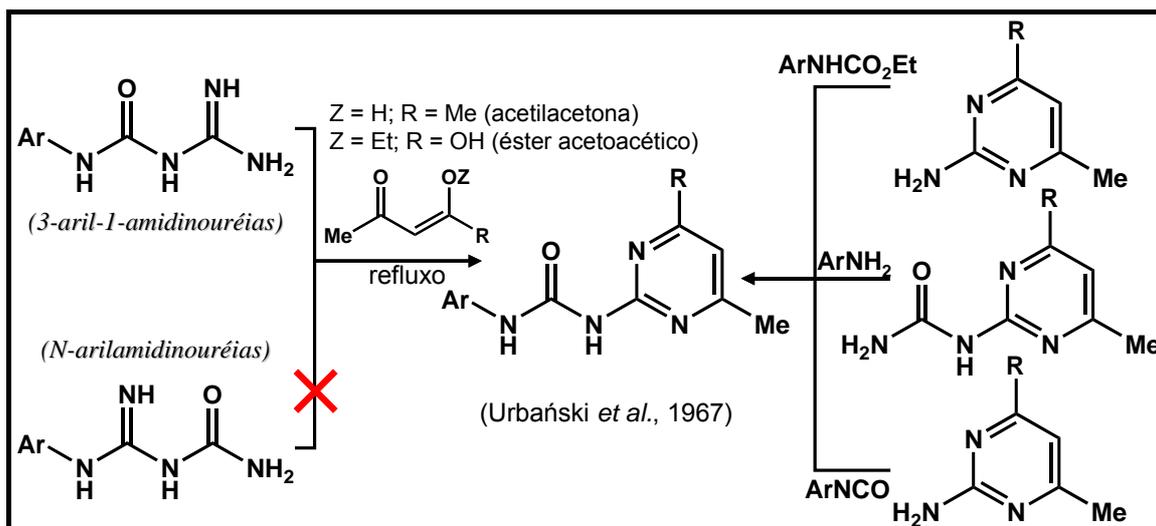
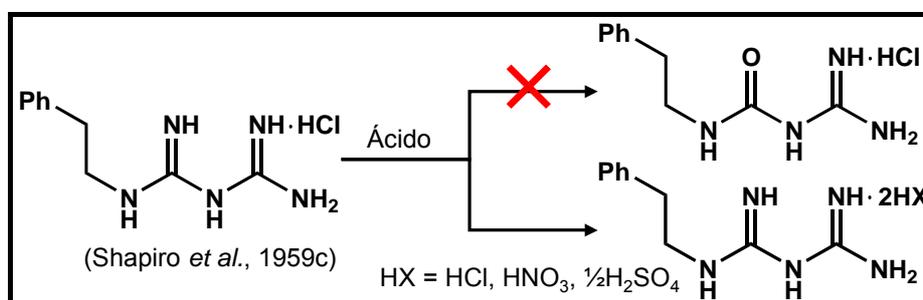


Figura II-1.17: obtenção de 3-aryl-1-amidinouréia a partir da hidrólise ácida das N-arylbiguanidas correspondentes.



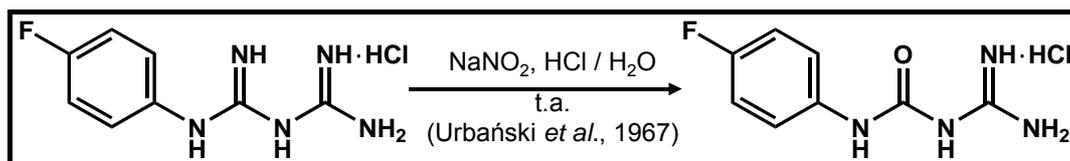
**Figura II-1.18:** a síntese de derivados pirimidínicos confirma a produção do isômero 3-*aril-1-amidinouréias*.

As *N*-alquilbiguanidas, como a β-fenetilbiguanida, são resistentes à hidrólise ácida, não sendo possível formar as 3-*alquil-1-amidinouréias* correspondentes (Figura II-1.19) (Shapiro *et al.*, 1959c).

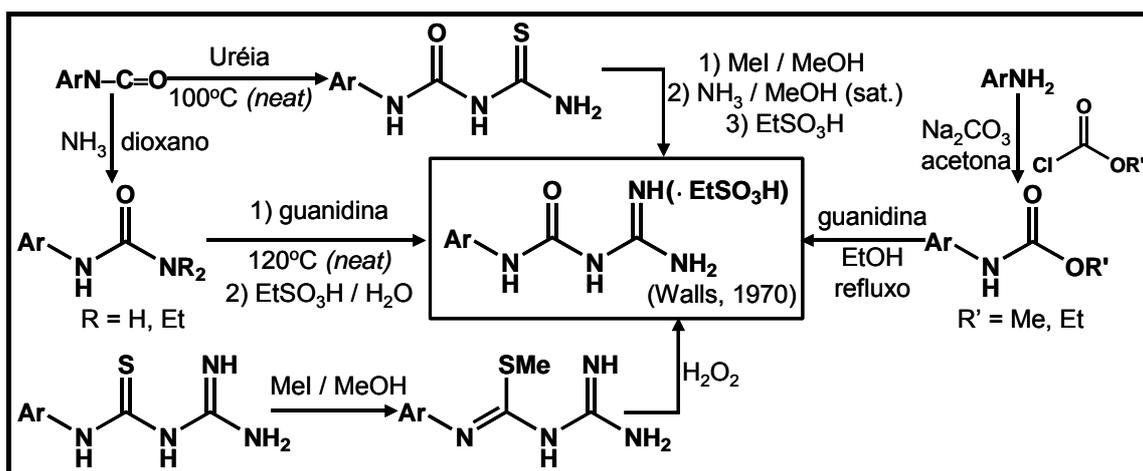


**Figura II-1.19:** *N*-alquilbiguanidas são resistentes à hidrólise ácida.

3-*Aril-1-amidinouréias* podem, ainda, ser obtidas por: 1) diazotização das 3-*arilbiguanidas* correspondentes (Figura II-1.20) (Urbański *et al.*, 1967); 2) reação de derivados de ácido carbâmicos, como arilisocianatos, ariluréa e arilcarbamatos, com guanidinas, 3 e 4) amonólise e oxidação de derivados de tiouréia ou seu *S*-alquil éter (Figura II-1.21) (Walls, 1970).

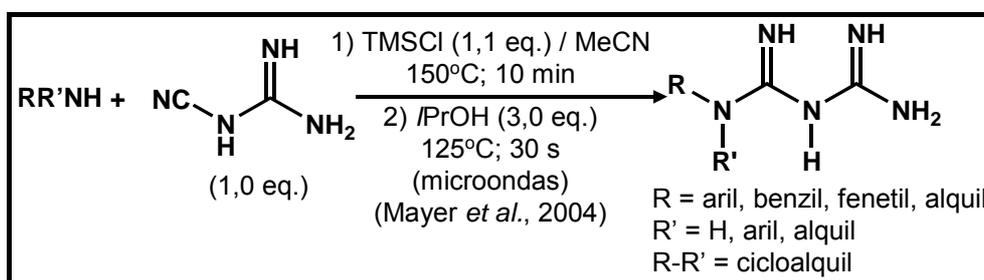


**Figura II-1.20:** 3-aryl-1-amidinouréias a partir da diazotação das 3-arylbiguanidas correspondentes.



**Figura II-1.21:** outros métodos de obtenção de 3-aryl-1-amidinouréias.

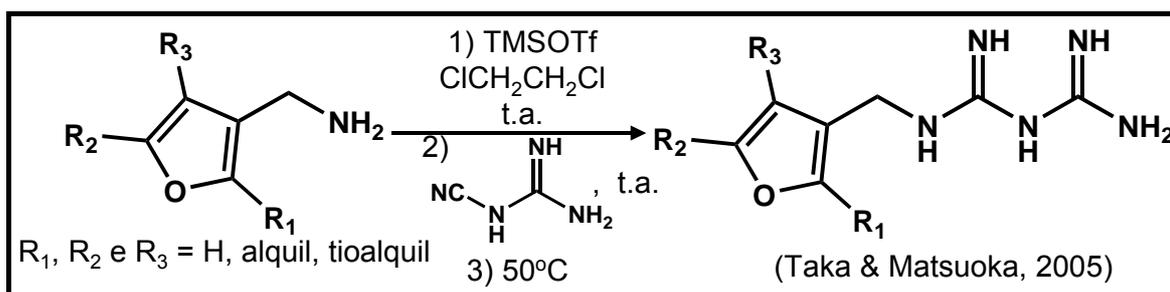
Mayer e colaboradores buscando preparar uma coleção de derivados biguanidas, desenvolveram um método sintético extremamente rápido para obtenção de biguanidas 3,3-dissubstituídas, empregando irradiação de microondas (Figura II-1.22) (Mayer *et al.*, 2004).



**Figura II-1.22:** obtenção de biguanidas 3,3-dissubstituídas empregando irradiação de microondas.

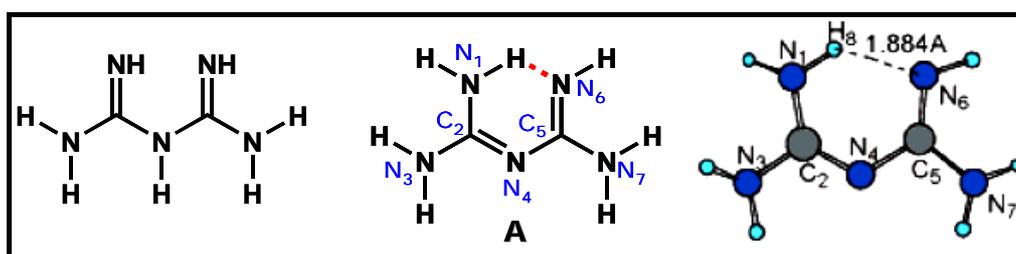
Taka e colaboradores também sintetizaram biguanidas 3-substituídas, utilizando agentes sililantes (eg. trifluormetanossulfotano de trimetilsilano –

TMSOTf) como catalizadores (Figura II-1.23) (Taka & Matsuoka, 2005)



**Figura II-1.23:** obtenção de biguanidas 3-dissubstituídas utilizando TMSOTf como catalisador.

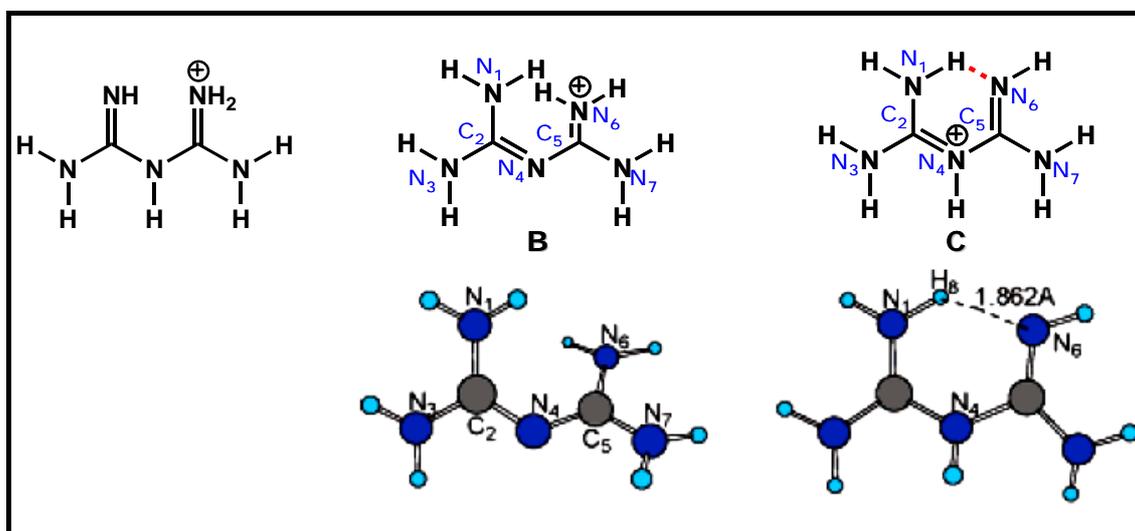
Estudos realizados com a biguanida empregando dados de raio-X e cálculos de modelagem molecular, por método *ab initio*, apontam que para base livre a forma A (Figura II-1.24) é a mais estável de todos os possíveis tautômeros (total de 10). Neste tautômero,  $\text{N}_1\text{-C}_2\text{-N}_4\text{-C}_5\text{-N}_6$  adota uma configuração praticamente planar. Sua maior estabilidade pode ser explicada não só pela ligação de hidrogênio intramolecular, mas também pela forte conjugação entre as ligações duplas  $\text{C}_2=\text{N}_4$  e  $\text{C}_5=\text{N}_6$ . As cargas atômicas parciais obtidas apontam o  $\text{N}_6$  (-0,95), seguido por  $\text{N}_4$  (-0,79), como os átomos mais prováveis de serem protonados (Bharatam *et al.*, 2005).



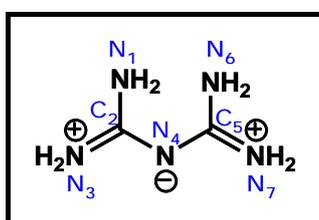
**Figura II-1.24:** tautômero mais estável da biguanida.

Na espécie protonada, o tautômero B (protonação em  $\text{N}_6$ ) (Figura II-1.25) é cerca de 9,0 kcal/mol (calculado por G2MP2) mais estável que o C (protonação em  $\text{N}_4$ ). Este resultado não era esperado porque reduz a conjugação

$C_2-N_4-C_5-N_6$  e quebra a ligação intramolecular de hidrogênio. Entretanto, na forma B, há uma melhor estabilização por ressonância. Análise por ONL<sup>5</sup> indica que a forma B deve ser tratada como um sistema conjugado de 6 elétrons  $\pi$   $N_1-C_2-N_4-C_5-N_7$ , que pode ser estabilizado pela deslocalização eletrônica dos pares de elétrons de  $N_1$  e  $N_6$  (Figura II-1.26). Isto é corroborado pelo comprimento das ligações  $C_2-N_3$ ,  $C_2-N_4$ ,  $C_5-N_4$  e  $C_5-N_7$  que estão na faixa de 1,333–1,336 Å, enquanto que o comprimento das ligações  $C_2-N_1$  e  $C_5-N_6$  é, aproximadamente, 1,356 Å<sup>6</sup> (Bharatam *et al.*, 2005).



**Figura II-1.25:** os dois tautômeros mais estáveis da biguanida protonada.

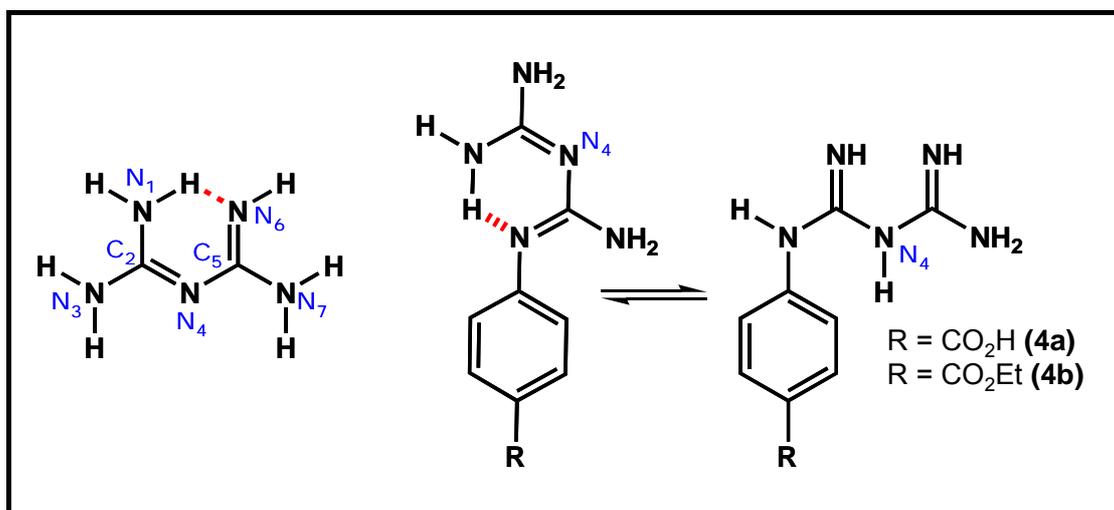


**Figura II-1.26:** deslocalização eletrônica no tautômero B.

<sup>5</sup> Orbital natural de ligação (sigla em inglês: NBO)

<sup>6</sup> Comprimento médio da ligação C–N = 1,46 Å e C=N = 1,21 Å (Fonte: CRC Handbook of Chemistry and Physics).

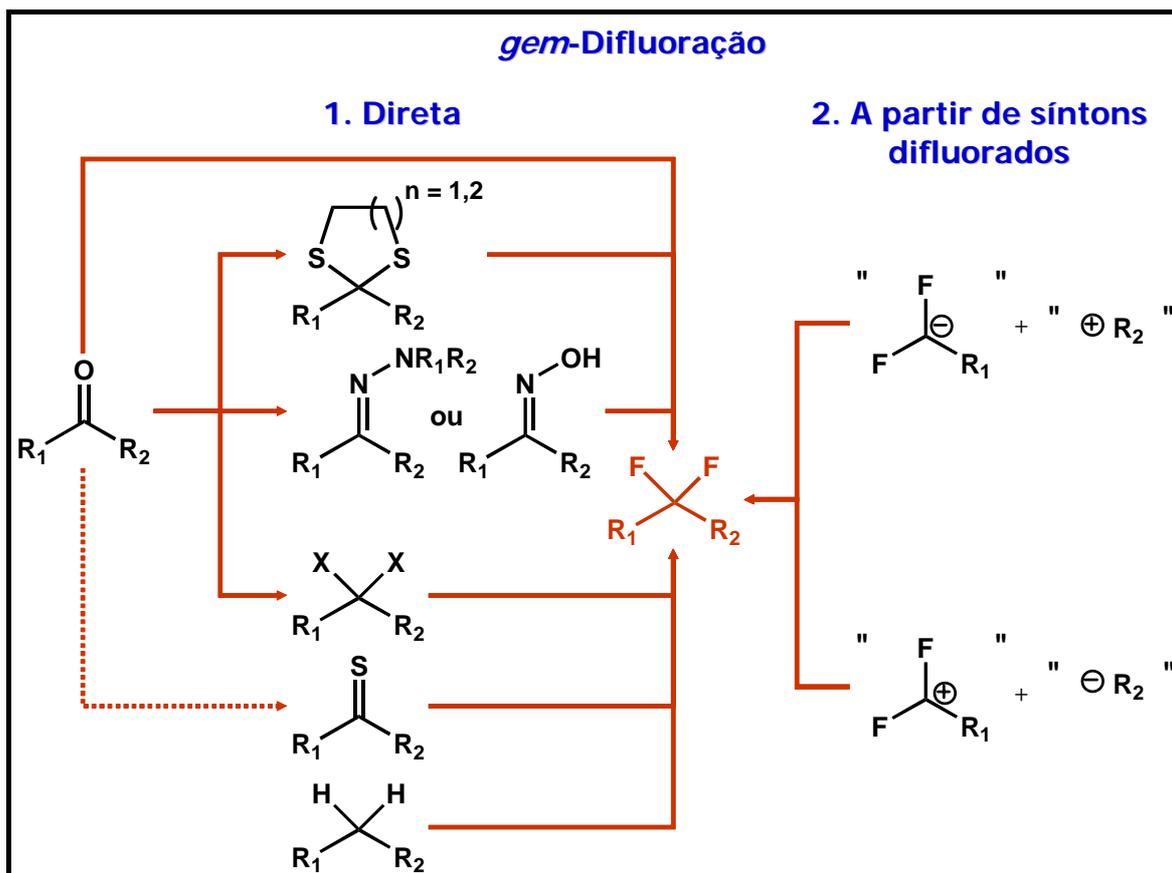
De acordo com estes resultados e estudos adicionais empregando cálculos semi-empíricos por AM1, compostos biguanida monossustituídos, como **4a** e **4b**, são representadas mais apropriadamente sem hidrogênio em N<sub>4</sub>. Contudo, a estrutura com o hidrogênio em N<sub>4</sub> é comumente utilizada na literatura de química medicinal (Figura II-1.27) (Bharatam *et al.*, 2005).



**Figura II-1.27:** tautômeros de biguanidas monossustituídas.

## II.2. Grupo *gem*-difluormetil.

Atualmente, existe um grande número de métodos que levam à formação de compostos *gem*-difluorados (para uma revisão, veja Tozer & Herpin, 1996). Estes consistem, basicamente, em duas abordagens: 1) *gem*-difluoração direta e 2) *gem*-difluoração a partir de síntons difluorados (Figura II-2.1).



**Figura II-2.1:** métodos para obtenção de compostos *gem*-difluorados.

### II.2.1- *gem*-Difluoração direta

Tanto a *gem*-difluoração direta, quanto a que faz transferência de fragmentos difluorados, podem ainda ser subdivididas em 1) nucleofílica e 2) eletrofílica.

#### II.2.1-a) *Fluoração nucleofílica*

##### 1º A partir de aldeídos e cetonas

Uma das estratégias mais comum e bem sucedida para a síntese de compostos *gem*-difluorados consiste na conversão de carbonilas de aldeídos e cetonas em grupos difluormetil (Tozer & Herpin, 1996).

Tanto o tetrafluoreto de selênio ( $\text{SeF}_4$ ) quanto o hexafluoreto de molibdênio ( $\text{MoF}_6$ ) foram utilizados em diversos exemplos descritos na literatura.

Entretanto, suas aplicações foram limitadas pela periculosidade envolvida em seu manuseio e toxicidade (Tozer & Herpin, 1996).

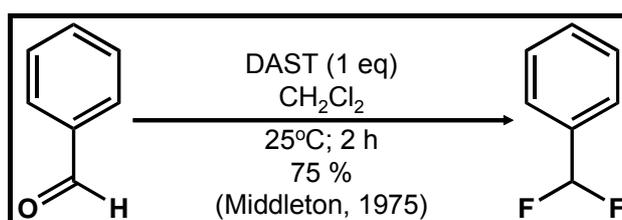
O tetrafluoreto de enxofre ( $\text{SF}_4$ ) é um agente difluorante de os compostos carbonilados em geral e pouco seletivo (Hasek *et al.*, 1960). O  $\text{SF}_4$  é um gás tóxico, necessita de aparatos especiais e condições reacionais vigorosas (Figura II-2.2) (Tozer & Herpin, 1996; Wielgat & Woźniacki, 1984).



**Figura II-2.2:** fluoração nucleofílica com  $\text{SF}_4$ .

As desvantagens encontradas no emprego do  $\text{SF}_4$  foram suplantadas pelo desenvolvimento dos dialquilaminotrifluoretos de enxofre. Estes reagentes são seletivos para a adição nucleofílica a aldeídos e cetonas, fáceis de manusear, menos tóxicos, mais estáveis que o  $\text{SF}_4$  (Tozer & Herpin, 1996).

Um dos dialquilaminotrifluoretos de enxofre mais empregado é o dietilaminotrifluoreto de enxofre (DAST<sup>®</sup>), um líquido disponível comercialmente e, como seus congêneres, permite o emprego de condições mais brandas, não sendo necessário aparato especial para a sua utilização (Figura II-2.3) (Middleton, 1975; Tozer & Herpin, 1996).



**Figura II-2.3:** fluoração nucleofílica com DAST.

Outra vantagem do DAST é a sua utilidade como reagente de fluoração para aldeídos e cetonas sensíveis às condições ácidas ou que contenham grupamentos funcionais instáveis na presença de ácido, como o pivalaldeído que, com outros reagentes, fornece produtos de rearranjo ou trimerização e não o derivado *gem*-difluorado (Middleton, 1975).

Para a reação com DAST, o autor propõe um mecanismo onde a etapa inicial envolve o ataque nucleofílico de ácido fluorídrico residual. O composto *gem*-difluorado pode ser formado a partir do intermediário b (Rota a) ou do carbocátion (Rota b). Há possibilidade de ocorrer uma reação lateral pela eliminação de um hidrogênio alfa ao carbocátion, o que levaria à formação de compostos do tipo fluoreto de vinila e a outros que podem ser produzidos por rearranjos da cadeia carbônica. Esta reação lateral é altamente influenciada pelo solvente, quanto maior a polaridade, maior a sua extensão (Figura II-2.4) (Middleton, 1975).

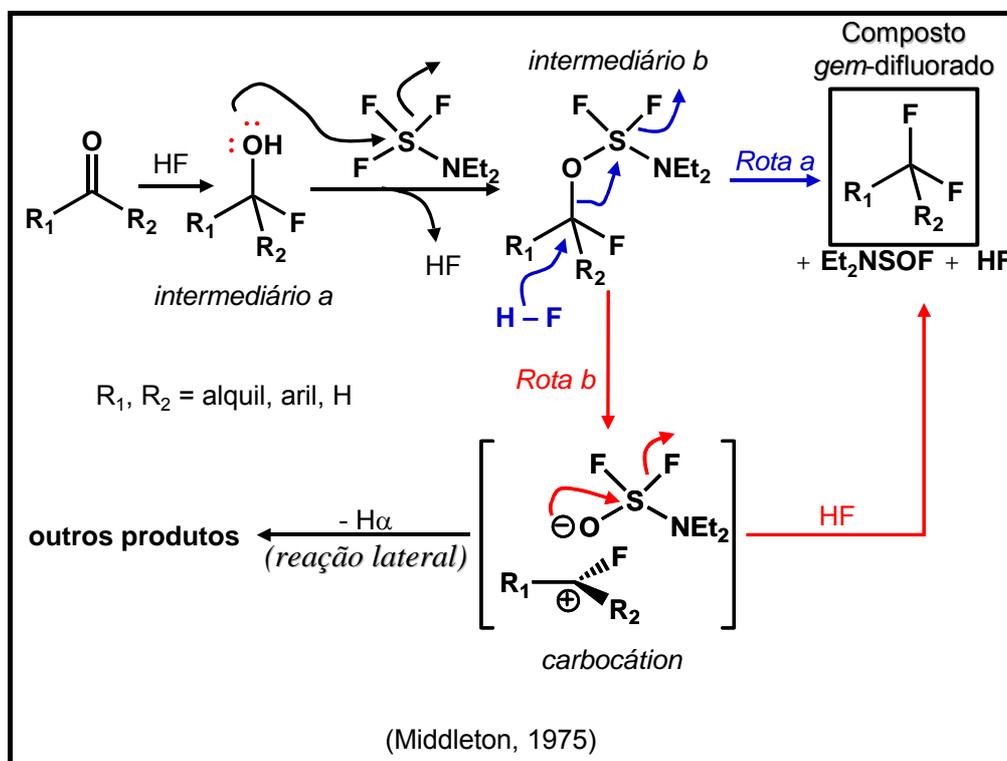
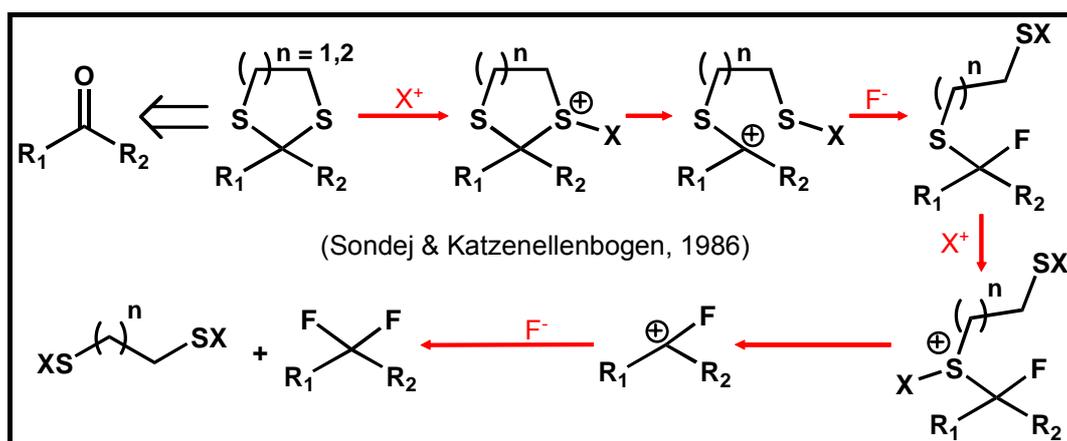


Figura II-2.4: mecanismo proposto da reação com DAST.

2º A partir de ditioacetais e ditiocetais<sup>7</sup>

Ditioacetais e ditiocetais podem gerar compostos *gem*-difluorados através de um método desenvolvido por Kollonitsch e colaboradores (Kollonitsch *et al.*, 1976), conhecido como fluordessulfurização oxidativa. A reação se procede pela oxidação inicial do enxofre, tornando-o um bom grupo de saída (Figura II-2.5) (Sondej & Katzenellenbogen, 1986).



**Figura II-2.5:** fluordessulfurização oxidativa.

Atualmente, são conhecidas variações deste método, todas utilizando um oxidante e uma fonte de fluoreto, que juntos formam a espécie reativa XF. Os oxidantes mais empregados são a 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoina (DBH), *N*-iodo e *N*-bromosuccinimida (NIS e NBS, respectivamente), tetrafluorborato de nitrosônio ( $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$ ) e iodo ( $\text{I}_2$ ). Enquanto as fontes de fluoreto mais comuns são o ácido polifluorídrico em piridina (HF-Py), flúor ( $\text{F}_2$ ), hexafluorpropeno de dietilamina (HFP-DA) com quantidade equimolar de água (para liberar HF) e DAST (também com quantidade equimolar de água). Outros reagentes, como

<sup>7</sup> Ditiocetal é uma subclasse da classe ditioacetal. Fonte: A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPAC. (Regra: R-5.6.4) - (<http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/>).

espécies fluoradas de iodo-hipervalente e trifluoreto de bromo<sup>8</sup> ( $\text{BrF}_3$ ), funcionam não só como oxidante, mas também como fonte de fluoreto. A figura abaixo (Figura II-2.6) apresenta alguns exemplos.

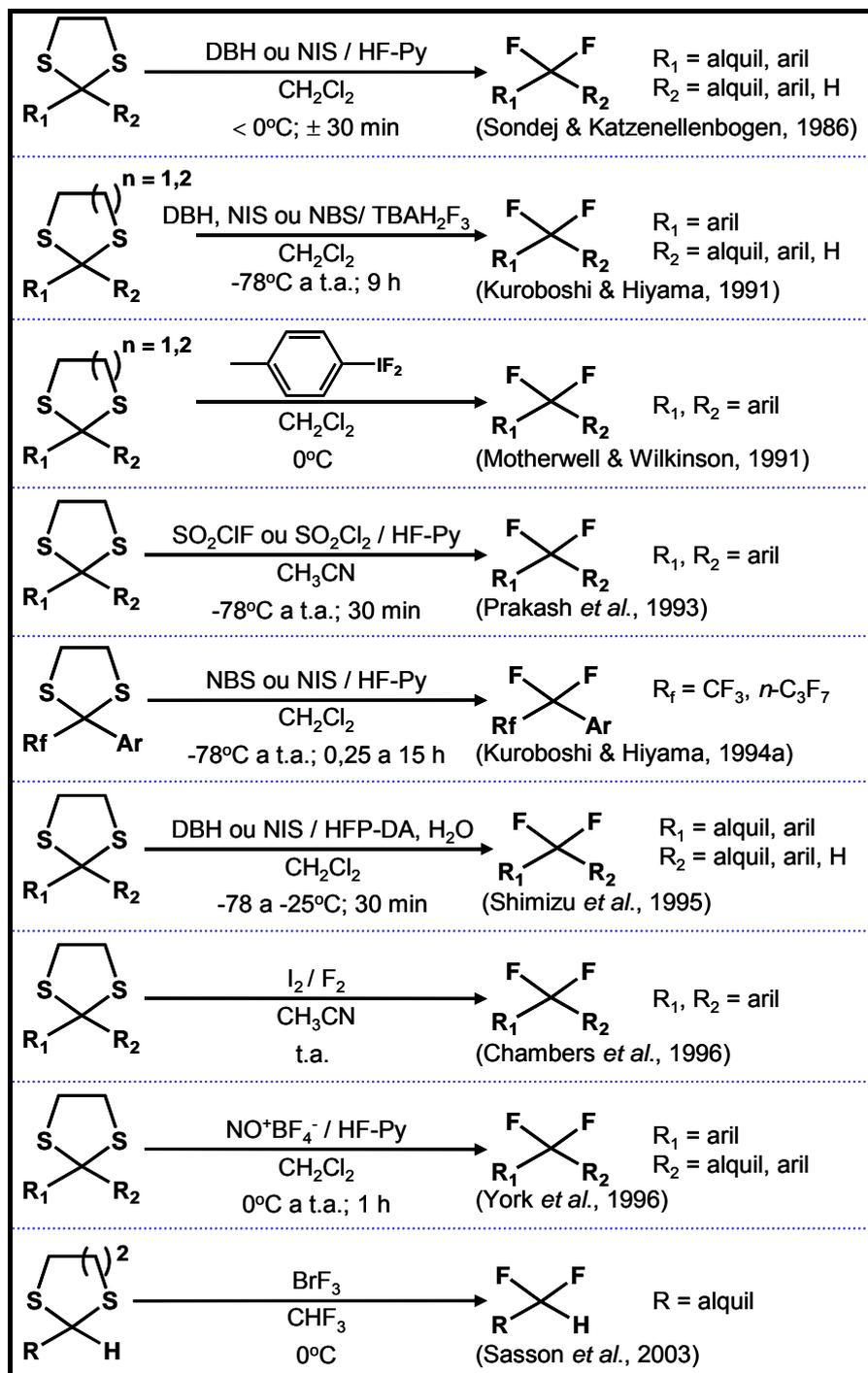
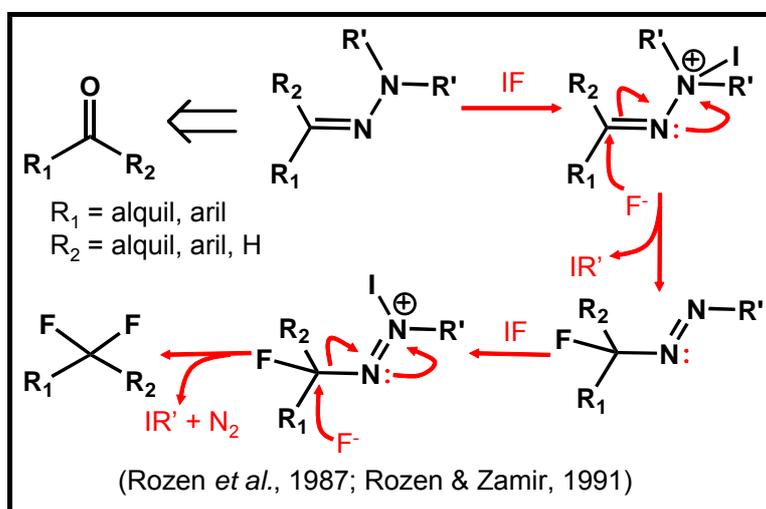


Figura II-2.6: exemplos de reações de fluordessulfurização oxidativa.

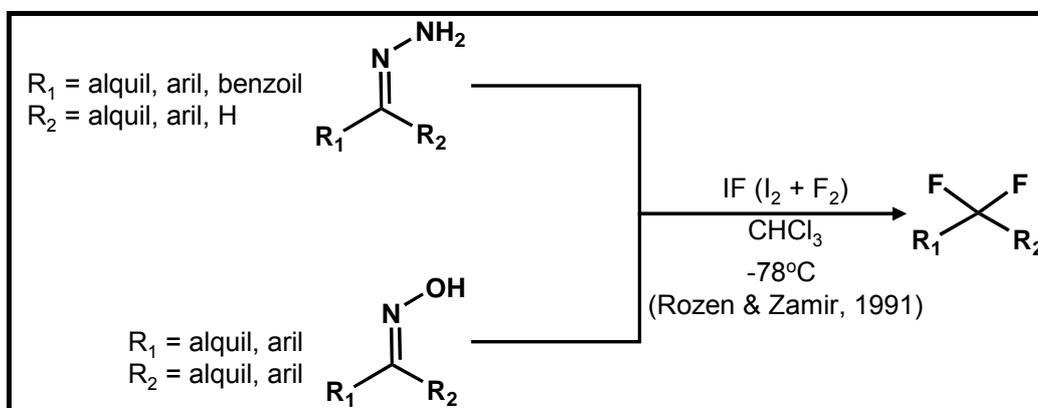
<sup>8</sup>Para uma revisão do emprego de iodohipervalente e  $\text{BrF}_3$  na síntese de compostos organofluorados, veja Yoneda, 2004 e Rozen, 2005, respectivamente.

## 3º A partir de hidrazonas e oximas

Este método segue o mesmo princípio da fluordessulfurização oxidativa, ocorrendo uma ativação eletrofílica seguida pela fluoração nucleofílica. Foi inicialmente desenvolvida por Rozen e colaboradores (Rozen *et al.*, 1987) que prepararam *in situ* monofluoreto de iodo (IF) para esta transformação (Figura II-2.7). Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa observou que este procedimento pode ser aplicado à cetoximas (Figura II-2.8) (Rozen & Zamir, 1991).



**Figura II-2.7:** mecanismo da reação de fluoração nucleofílica de hidrazonas.



**Figura II-2.8:** fluoração nucleofílica de hidrazonas e cetoximas.

Azinas, éster metílico de oximas e hidrazonas, também podem ser utilizadas para preparar compostos *gem*-difluorados, empregando-se  $\text{BrF}_3$  para esta conversão (Figura II-2.9) (Rozen *et al.*, 1994).

Já o método desenvolvido por York e colaboradores emprega o íon nitroso ( $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$ ) como ativante eletrofílico e  $\text{HF-Py}$  como fonte de fluoreto (Figura II-2.10). Os autores relatam que esta técnica não é aplicável para aldoximas, pois originam o ácido carboxílico e não o do derivado difluorado esperado (York *et al.*, 1994).

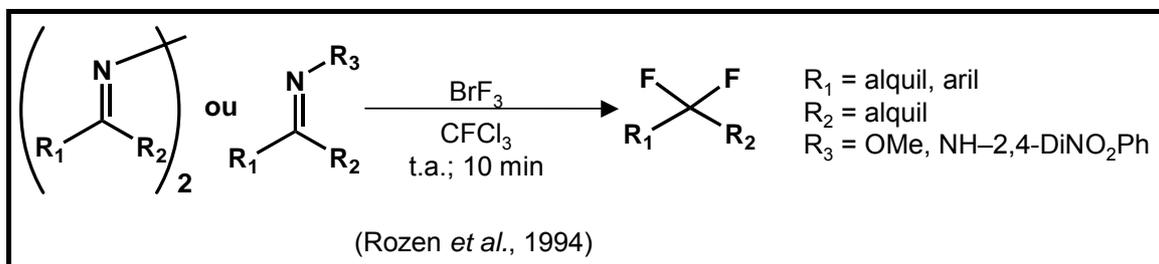


Figura II-2.9: fluoração nucleofílica com  $\text{BrF}_3$ .

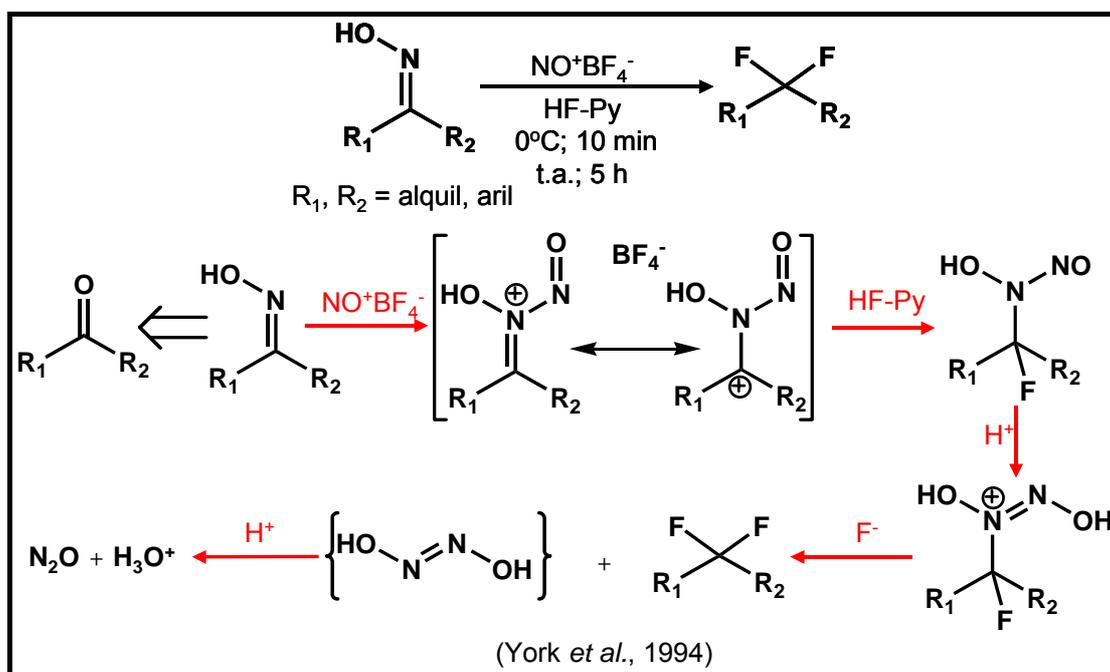
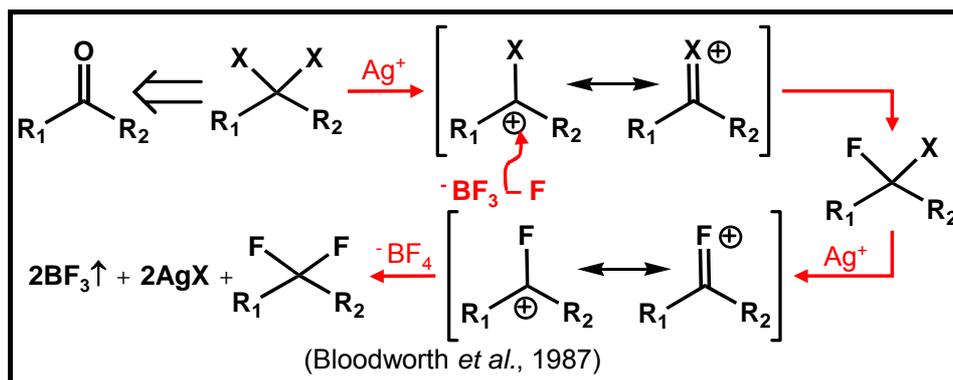


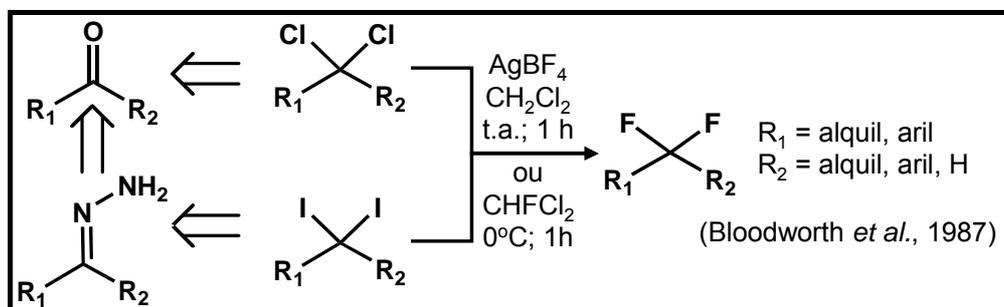
Figura II-2.10: fluoração nucleofílica com  $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$ .

4° A partir de *gem*-dialetos

*gem*-dialetos, derivados de aldeídos e cetonas, também podem ser convertidos a compostos *gem*-difluorados. A reação parece se realizar via um carbocátion, gerado pela desalogenação induzida por prata, o qual sofre floração nucleofílica pelo  $\text{BF}_4^-$  (Figura II-2.11 e 12) (Bloodworth *et al.*, 1987).



**Figura II-2.11:** mecanismo proposto para floração nucleofílica de *gem*-dialetos.

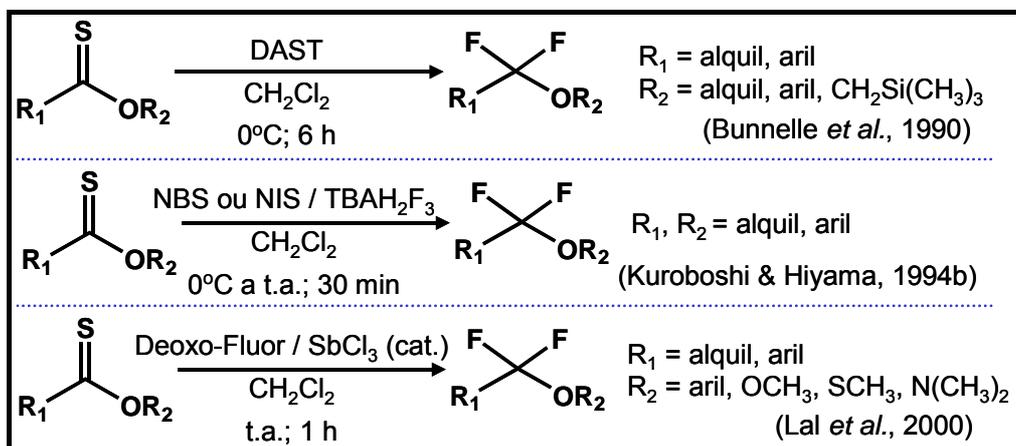


**Figura II-2.12:** reações de floração nucleofílica de *gem*-dialetos.

## 5° A partir de tiocarbonilas

Apesar dos ésteres serem inertes frente à reação com DAST, os tioésteres, são suscetíveis ao DAST fornecendo os compostos *gem*-difluoréteres (Tozer & Herpin, 1996). Tioésteres são capazes de sofrer fluordessulfurização com  $\text{BrF}_3$ , NBS ou NIS /  $\text{TBAH}_2\text{F}_3$  e bis(2-metoxietil)-aminotrifluoreto de enxofre (Deoxo-Fluor<sup>®</sup>) com  $\text{SbCl}_3$  como catalisador (0,05 a 0,1 equivalentes) (Figura II-2.13)

(Lal *et al.*, 2000; Kuroboshi & Hiyama, 1994a; Tozer & Herpin, 1996). Este último método é muito versátil, possibilitando a obtenção de derivados difluorometilados a partir de vários compostos tiocarbonilados (Figura II-2.13) (Lal *et al.*, 2000).



**Figura II-2.13:** reações de fluoração nucleofílica de tioésteres.

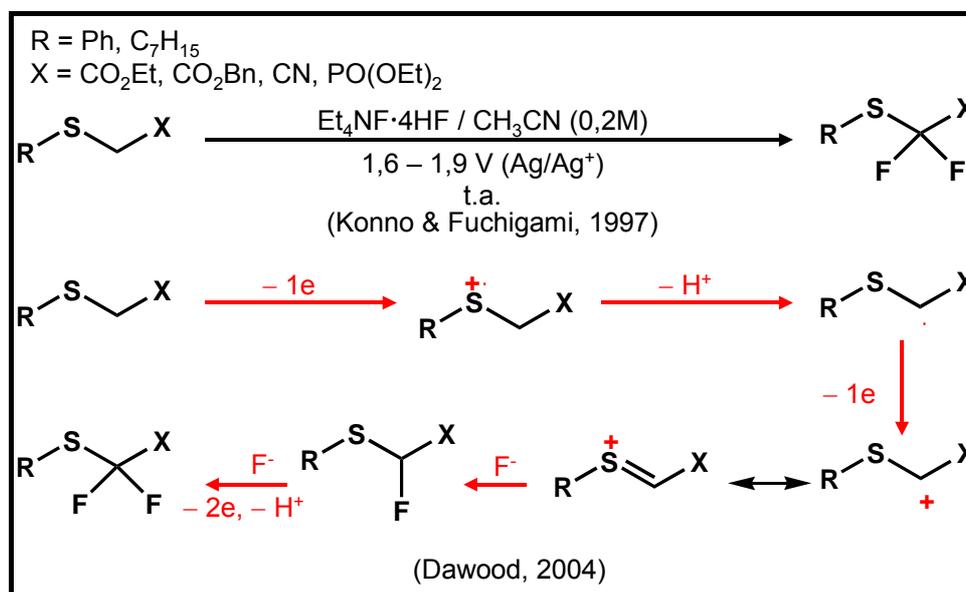
### 6º Fluoração eletrolítica

Recentemente, a fluoração eletrolítica tem se tornado um método atrativo e promissor para a síntese de compostos organofluorados. O método apresenta a vantagem da fluoração poder ser controlada pelo potencial aplicado pela corrente e pela eletricidade. Como o potencial elétrico é o agente oxidante, o processo é menos poluente (Dawood, 2004).

O processo de fluoração eletrolítica é freqüentemente empregado para converter ligações C–H em C–F. A combinação do ácido fluorídrico com bases orgânicas forma sais como  $\text{Et}_3\text{N} \cdot n\text{HF}$  e  $\text{Et}_4\text{NF} \cdot n\text{HF}$  ( $n = 2$  a  $5$ ), que têm sido amplamente utilizados como fontes de fluoreto e eletrólitos para a fluoração eletrolítica parcial de compostos orgânicos (Dawood, 2004).

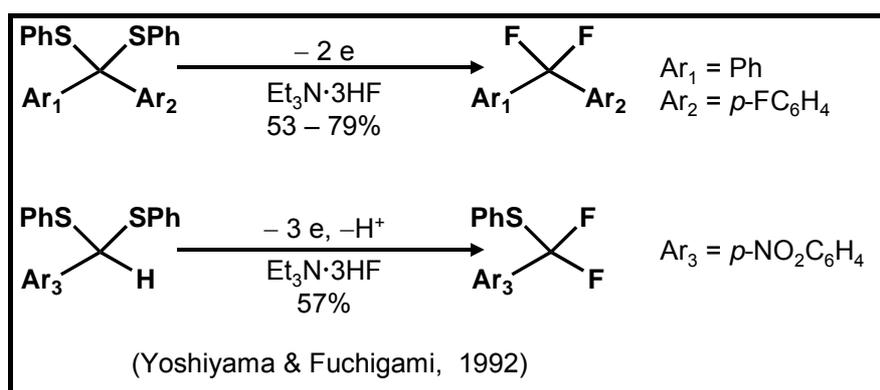
A fluoração eletrolítica pode converter grupos metilenos, substituídos com

sulfeto de arila e grupos retiradores de elétron, em difluormetil (Figura II-2.14) (Konno & Fuchigami, 1997).



**Figura II-2.14:** mecanismo da fluoração eletrolítica.

Este método também pode ser utilizado para converter ditiocetais aromáticos em compostos *gem*-difluorados. Já ditiocetais aromáticos produzem os *gem*-difluorados-tioéteres (Figura II-2.15) (Yoshiyama & Fuchigami, 1992).

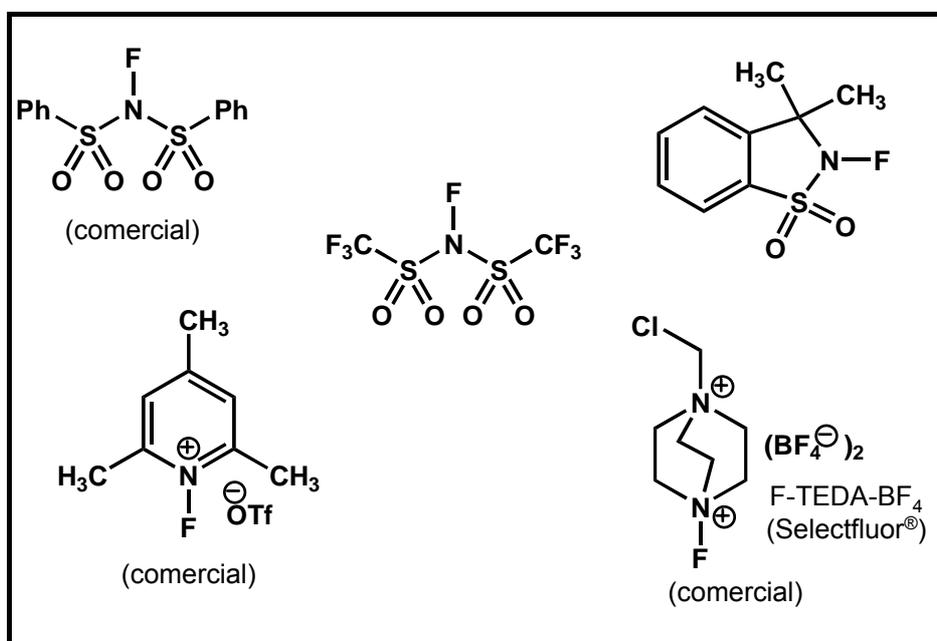


**Figura II-2.15:** reações de fluoração eletrolítica de ditiocetais.

### II.2.1-b) Fluoração eletrofílica

Os reagentes de fluoração eletrofílica têm sido utilizados para introduzir

flúor em centros de alta densidade eletrônica e, desta forma, são uma alternativa quando fontes nucleofílicas de flúor são ineficientes ou falham. A habilidade do flúor de se comportar como um eletrófilo ( $F^+$ ) não é facilmente alcançada pelo fato de ser o flúor o elemento químico mais eletronegativo (Dawood, 2004). Adicionalmente, os reagentes mais tradicionais são perigosos e não seletivos. Nos últimos anos, desde a descoberta de várias famílias de compostos *N*-fluorados, tem havido um grande avanço no desenvolvimento de agentes fluorantes eletrofílicos brandos e altamente seletivos (Figura II-2.16) (Tozer & Herpin, 1996).



**Figura II-2.16:** reagentes fluorantes eletrofílicos mais seletivos e brandos.

Estes reagentes têm sido utilizados para a *gem*-difluoração de metilenos ativos, como compostos 1,3-dicarbonilados. Acredita-se que esta conversão seja dependente do equilíbrio tautomérico, sendo facilitada pela formação do enolato. A figura abaixo apresenta alguns exemplos (Figura II-2.17) (Tozer & Herpin, 1996).

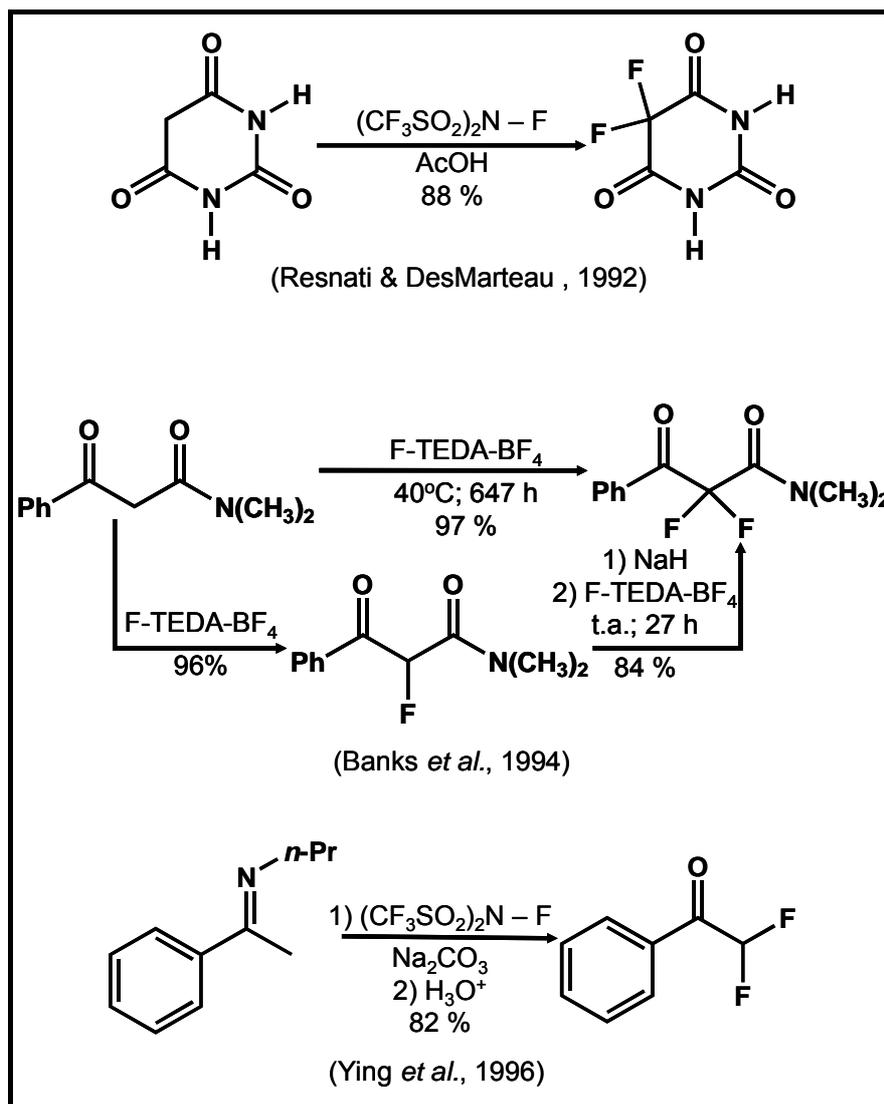


Figura II-2.17: reações de fluoração eletrofílica.

### II.2.2- *gem*-Difluoração a partir de síntons *gem*-difluorados

Este processo é mais comumente aplicado à síntese de moléculas mais complexas (Dawood, 2004). Por não ser este o caso dos compostos propostos na Série B do presente trabalho, somente alguns exemplos de síntons *gem*-difluorados nucleofílicos e eletrofílicos são apresentados nas figuras abaixo (Figura II-2.18 e IV-2.19, respectivamente).

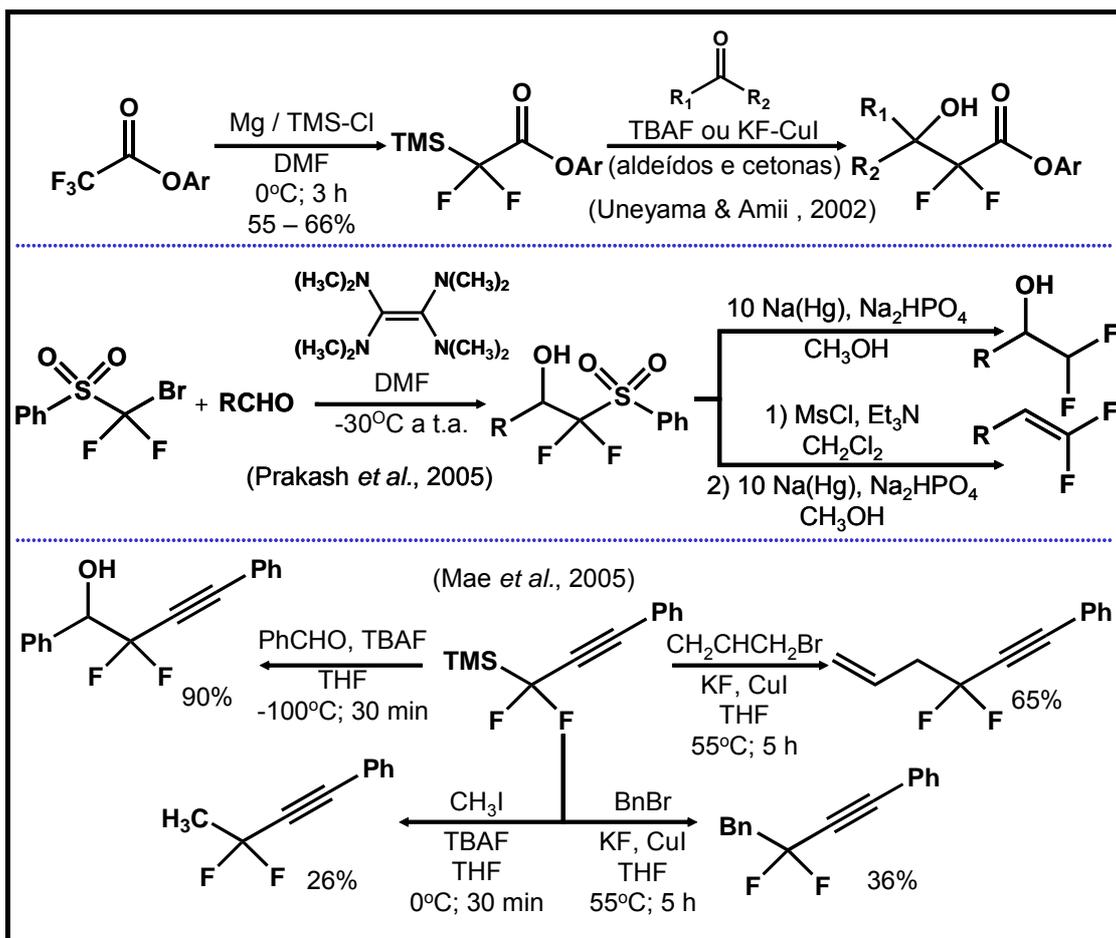


Figura II-2.18: reações empregando síntons *gem*-difluorados nucleofílicos.

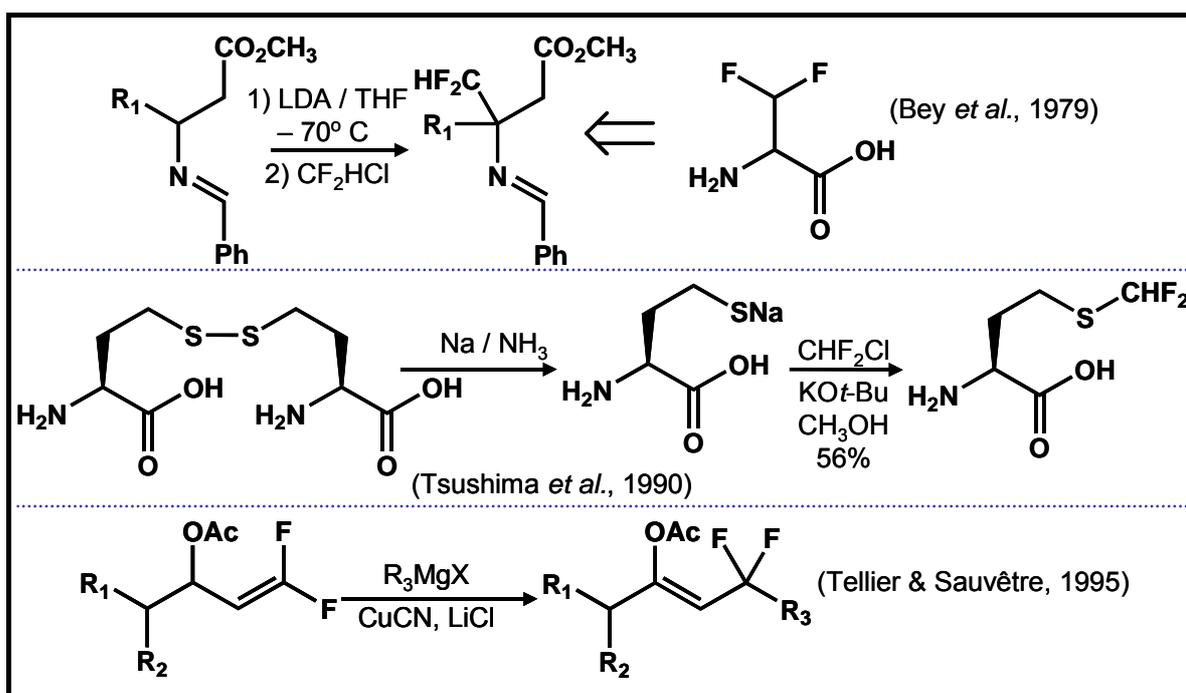


Figura II-2.19: reações empregando síntons *gem*-difluorados eletrofílicos.

### II.3. Trifluormetilsulfonamida

Basicamente, existem quatro metodologias sintéticas que permitem a obtenção de 1,1,1-trifluór-*N*-fenilmetanossulfonamida (e de outras perfluoralquilssulfonamidas) (Harrington *et al.*, 1975; Howells & McDown, 1977; Trepka *et al.*, 1974b), cuja síntese foi primeiramente descrita pelos pesquisadores da *3M Company* em 1956 (Brice & Trott, 1956).

- **Procedimento A:**  $\text{ArNH}_2 + \text{R}_f\text{SO}_2\text{X} + \text{B} \rightarrow \text{ArNHSO}_2\text{R}_f + \text{BH}^+\text{X}^-$ ; onde  $\text{R}_f$ = grupo perfluoralquil ( $\text{CF}_3$  neste caso),  $\text{X} = \text{F}$  ou  $\text{Cl}$  e  $\text{B}$ = base orgânica ou inorgânica (Figura II-3.1). Geralmente, aminas voláteis, como a trietilamina, são empregadas comoceptoras de próton, devido a sua falta de reatividade e a facilidade de remoção<sup>9</sup>. Muitas vezes é necessário que o sistema esteja sob pressão quando se utiliza um fluoreto ou cloreto de perfluoraquilsulfonila volátil.

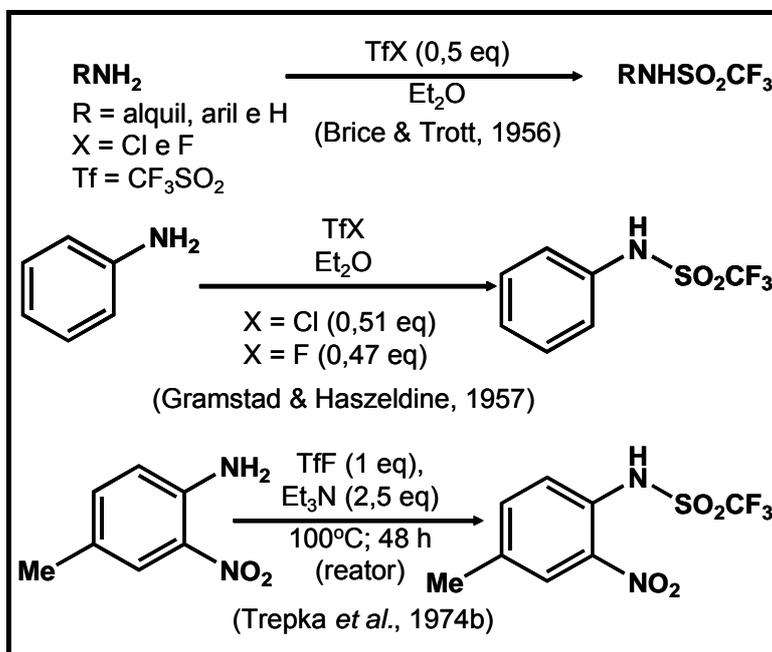


Figura II-3.1: exemplos de reações do Procedimento A.

<sup>9</sup> Experimentais mais antigas, empregam a arilamina em excesso para atuar também como base (Brice & Trott, 1956; Gramstad & Haszeldine, 1957).

- **Procedimento B:**  $\text{ArNH}_2 + (\text{R}_f\text{SO}_2)_2 + \text{B} \rightarrow \text{ArNHSO}_2\text{R}_f + \text{BH}^+\text{R}_f\text{SO}_2^-$  (Figura II-3.2). A única diferença em relação ao procedimento A é quanto ao emprego do anidrido em substituição ao fluoreto ou cloreto de perfluoraquilsulfonila (anidrido trifluormetanossulfônico). Esta modificação permite a utilização de arilaminas menos básicas e sob pressão atmosférica, uma vez que os anidridos são mais reativos e menos voláteis do que os seus equivalentes fluoretos/cloretos<sup>10</sup>.

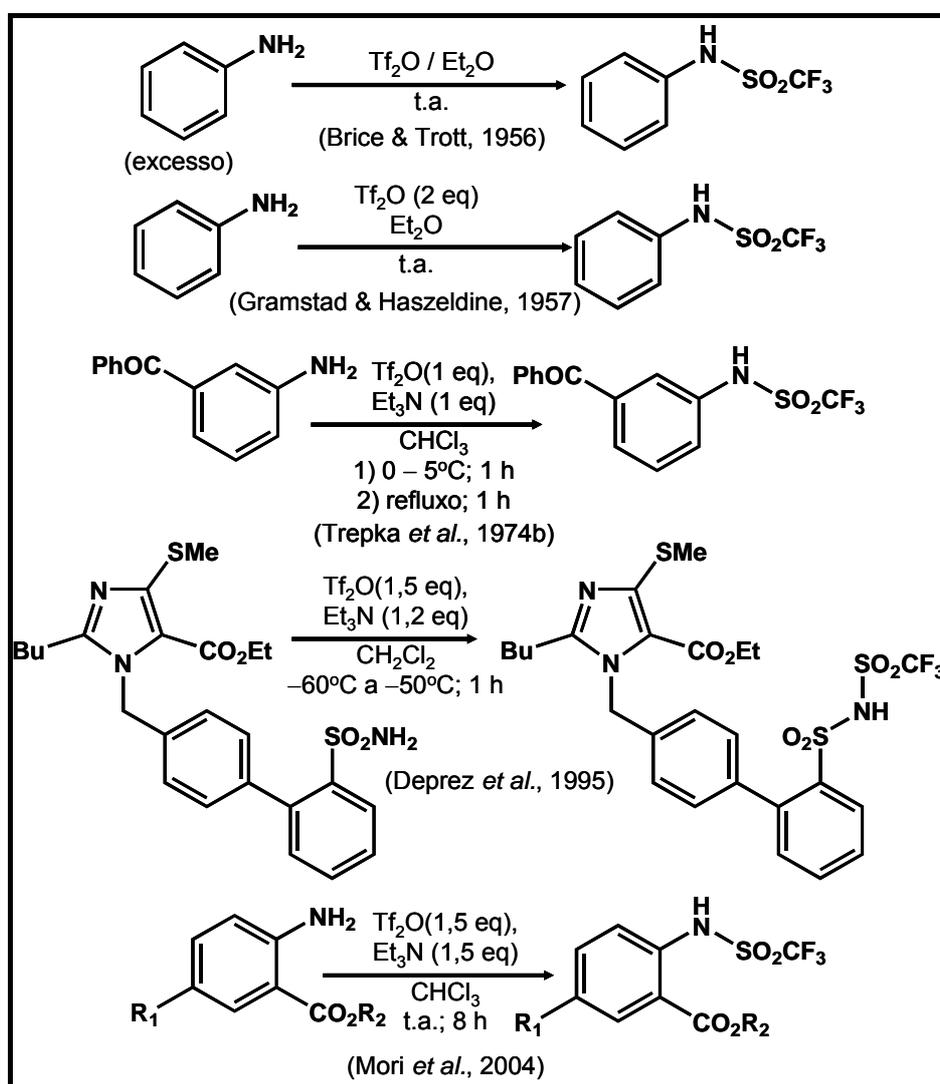


Figura II-3.2: exemplos de reações do Procedimento B.

<sup>10</sup> O anidrido trifluormetanossulfônico,  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ , também conhecido como anidrido tríflico ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ), é mais barato do que o seu cloreto equivalente (o fluoreto não é comercial):  $\text{Tf}_2\text{O}$  [358-23-6]  $\rightarrow$  5 g: \$ 26,70 e  $\text{TfCl}$  [421-83-0]  $\rightarrow$  5 g: \$ 45,30 (Catálogo Aldrich 2005/2006).

- **Procedimento C:**  $\text{ArNHNa} + \text{R}_f\text{SO}_2\text{X} \rightarrow \text{ArNHSO}_2\text{R}_f + \text{M}^+\text{X}^-$ ; onde M= Na ou K e X= F, Cl ou  $\text{OSO}_2\text{R}_f$  (Figura II-3.3). Este procedimento é preferencialmente usado quando a arilamina possui uma reatividade muito baixa ou por ser uma base muito fraca ou por ser impedida estericamente.

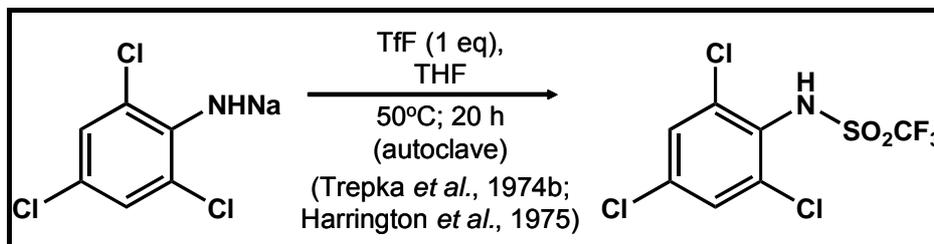


Figura II-3.3: exemplos de reações do Procedimento C.

- **Procedimento D:**  $\text{ArX} + \text{R}_f\text{SO}_2\text{NHNa} \rightarrow \text{ArNHSO}_2\text{R}_f + \text{Na}^+\text{X}^-$ ; onde X= Cl, Br ou I (Figura II-3.4). O procedimento é limitado a haletos aromáticos adequadamente ativado por grupos retiradores de elétrons.

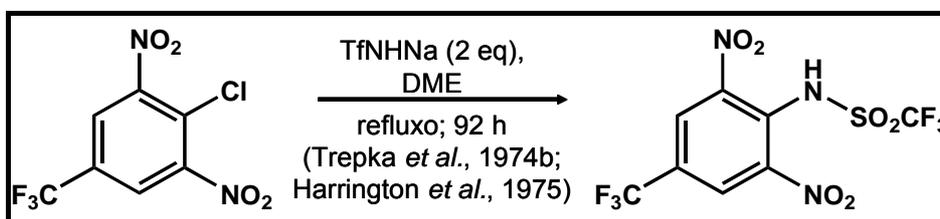


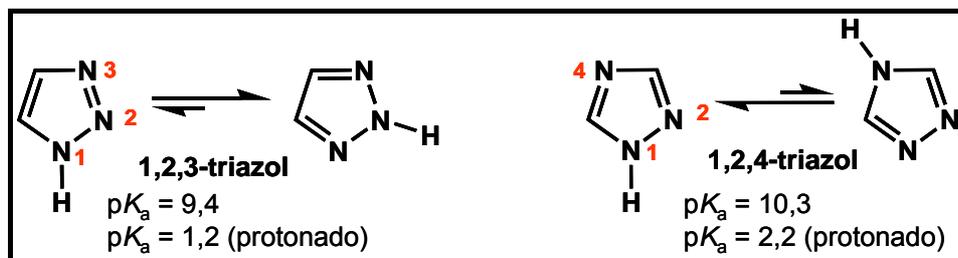
Figura II-3.4: exemplos de reações do Procedimento D.

## II.4. Heterocíclcos: anéis 1,2,4-triazol , 1,3,4-tiadiazol e 1,2,4-oxadiazol.

### II.4.1- Anel 1,2,4-triazol

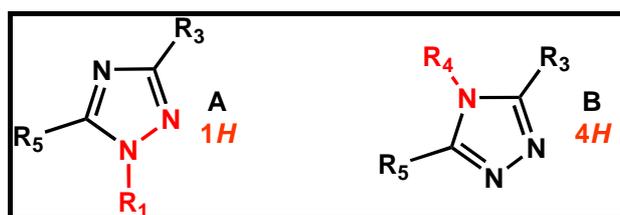
A história dos 1,2,4-triazóis teve início em 1885 com um trabalho de Bladin que deu o nome para esta classe de compostos (Bladin *apud* Potts, 1961).

A nomenclatura dos triazóis indica a posição dos átomos de nitrogênio (Figura II-4.1). Um átomo de nitrogênio adicional torna este sistema menos básico e mais ácido quando comparados aos 1,2- e 1,3-azóis (Joule *et al.*, 1998).



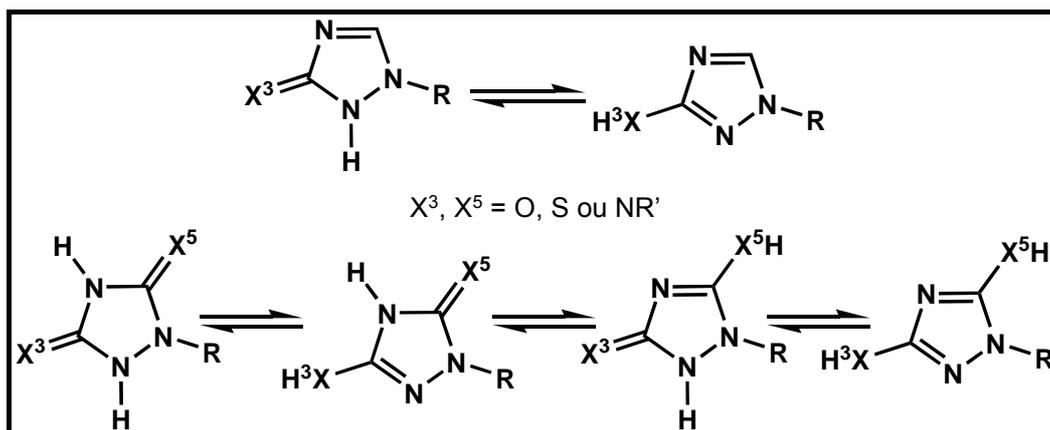
**Figura II-4.1:** valores de  $pK_a$  para o 1,2,3-triazol e o 1,2,4-triazol.

Os 1,2,4-triazóis podem ser considerados como hidrazidinas cíclicas com hidrogênio ou outro substituinte no nitrogênio hidrazida, como em **A**, ou no nitrogênio amida, como em **B** (Figura II-4.2). Os prefixos *1H* e *4H* são empregados para distinguir **A** e **B**, respectivamente (Polya, 1984, p. 734). Como aqui o contexto sugere claramente 1,2,4-triazóis, o prefixo 1,2,4- algumas vezes poderá ser omitido.



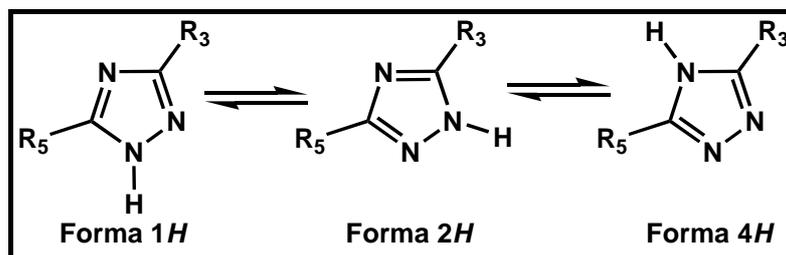
**Figura II-4.2:** *1H*- e *4H*-1,2,4-triazóis.

As triazolinonas e triazolinonas podem ser escritas como tautômeros aromáticos (Figura II-4.3). Estas são também conhecidas como hidroxitriazol e mercaptotriazol, respectivamente (Figura II-4.3,  $X^3 = O$  e  $S$ ) (Polya, 1984, p. 737).



**Figura II-4.3:** formas tautoméricas das triazolinonas e triazolonas.

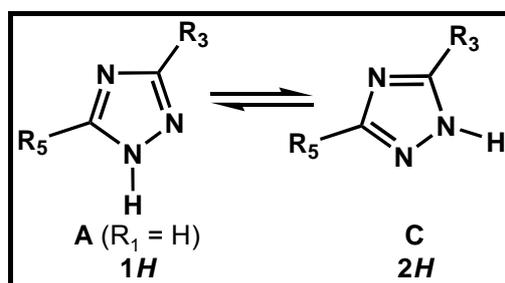
1,2,4-triazóis podem existir em 3 formas tautoméricas: 1*H*, 2*H* e 4*H* (Figura II-4.4). Tem sido descrito que o triazol não substituído ( $R_3, R_5 = H$ ) existe, preferencialmente na forma 1*H*, enquanto que os 3,5-dissubstituídos existem predominantemente na forma 2*H* (Kubota & Uda, 1975).



**Figura II-4.4:** formas tautoméricas dos 1,2,4-triazóis.

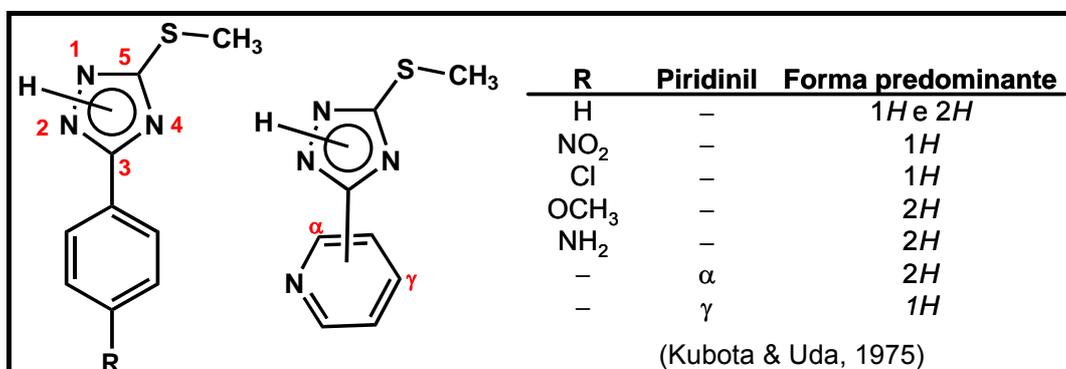
O tautomerismo dos 1,2,4-triazóis pode estar relacionado a uma ou mais destas possibilidades: 1) prototropismo anelar; 2) prototropismo envolvendo o anel e os substituintes e 3) tautomerismo restrito aos substituintes. Nos triazóis não substituídos no nitrogênio (**A** ou **B**;  $R_1, R_4 = H$ , Figura II-4.2), pode ocorrer prototropismo entre os N anelares. Quando  $R_3$  e  $R_5$  são diferentes, o equilíbrio na Figura II-4.5 não é só de importância teórica, mas pode afetar reações de alquilação e acilação, prototropismo entre o anel e os substituintes, propriedades de ligação e outros. Fatores como substituintes, solventes e

temperatura também afetam o equilíbrio tautomérico (Polya, 1984, p. 737).



**Figura II-4.5:** equilíbrio entre as formas tautoméricas de triazóis não substituídos no nitrogênio.

Kubota e Uda (1975) observaram, através de dados de espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H e UV, que o equilíbrio tautomérico de 3-*p*-fenil-5-S-metil triazóis é influenciado pelos efeitos eletrônicos dos substituintes na posição *para* do fenil, sendo direcionado para a forma em que o H tautomérico está conectado ao N com maior densidade eletrônica. Desta forma, substituintes retiradores de elétrons favorecem a forma 1*H*, enquanto que os doadores favorecem a forma 2*H*. Já o derivado não substituído, é encontrado nas duas formas tautoméricas (Figura II-4.6). Observaram também que o derivado 3- $\gamma$ -piridinil obedece à mesma regra dos compostos 3-*p*-fenil, porém o isômero 3- $\alpha$ -piridinil não obedece (Figura II-4.6) (Kubota & Uda, 1975).



**Figura II-4.6:** forma tautomérica predominante dos 3-*p*-fenil- e 3-piridinil-5-S-metil triazóis.

### II.4.1-a) Reatividade

Triazolinonas são preferencialmente alquiladas e aciladas no enxofre, na presença de base (Figura II-4.7) (Bhat *et al.*, 1967; Polya, 1984, p. 746; Piscopo *et al.*, 1983; Sarvà *et al.*, 2002; Turan-Zitouni *et al.*, 1999; Upadhyaya *et al.*, 1978; Yale & Piala, 1966).

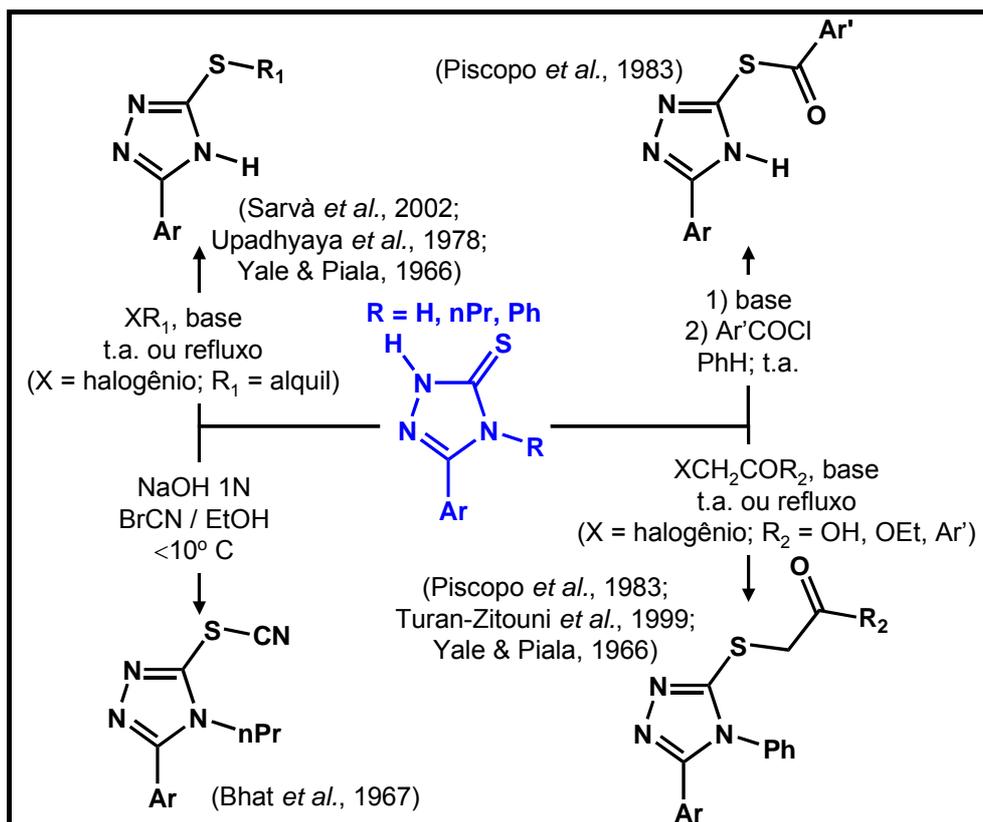


Figura II-4.7: reações de S-alkilação e acilação de triazolinonas.

Altas temperaturas favorecem a N-acilação de triazolinonas, como apresentado na Figura II-4.8 (Tsitsika *et al.*, 1974 *apud* Polya, 1984, p. 750).

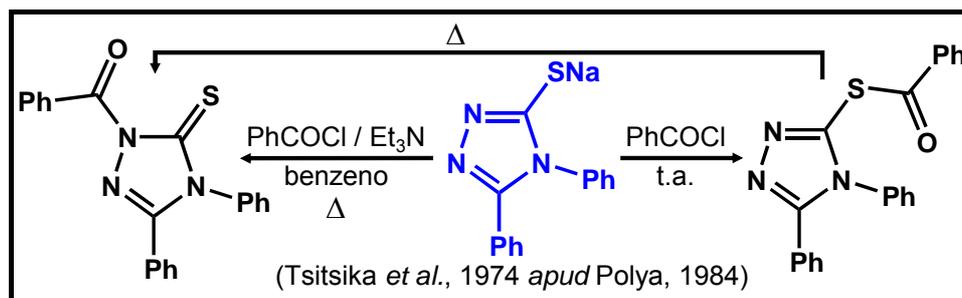
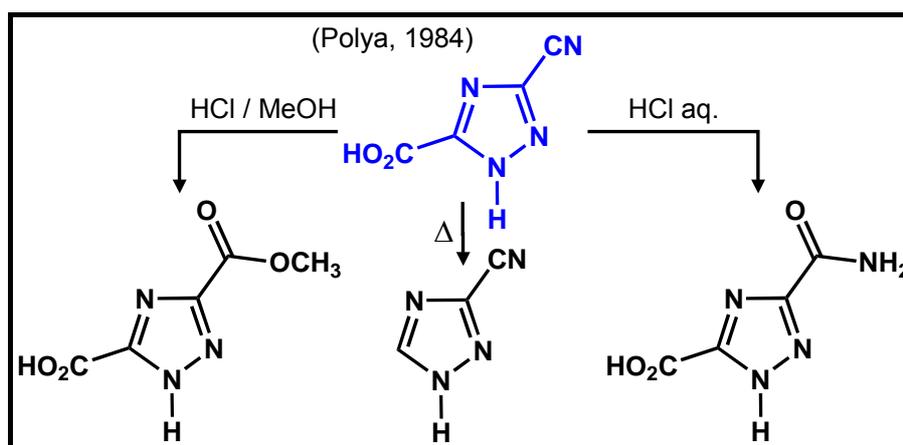


Figura II-4.8: reação de N-acilação de triazolinonas.

Os ácidos carboxílicos desta série são facilmente descarboxilados com aquecimento (Figura II-4.9), mas, sob outras condições, são estáveis. Ésteres, amidas e hidrazidas reagem normalmente como em outros sistemas. A redução de ésteres por hidreto de lítio e alumínio fornece triazolilmetanóis. Cianotriazóis possuem várias aplicabilidades, podendo ser convertidos a amidas e ésteres (Figura II-4.9) (Polya, 1984, p. 756).

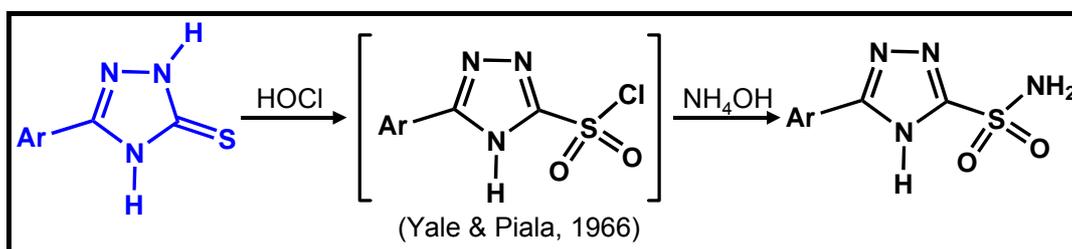


**Figura II-4.9:** reatividade e 3-ciano-5-carboxi-1,2,4-triazóis.

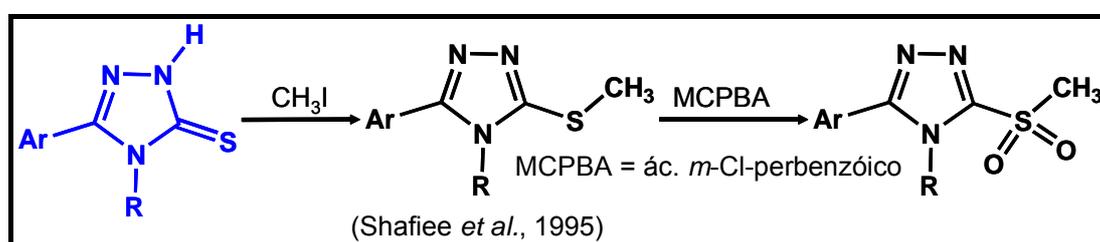
Halotriazóis são desalogenados redutivamente com fósforo vermelho e ácido iodídrico (Manchot & Noll, 1905 *apud* Polya, 1984, p. 756). Estes compostos também sofrem reações de substituição nucleofílica, sendo mais ativados do que seus análogos benzênicos e ainda permitem a troca de bromo por cloro quando o anel está ativado por prótons (Miethchen & Kroeger, 1967 *apud Id.*).

Apesar do equilíbrio tautomérico das triazolinas estar voltado para a forma tiona, estes compostos têm comportamento de tióis, como observado nas reações de S-alkilação e acilação (Figuras IV-4.7 e IV-4.8). Este grupo ainda pode ser oxidado a cloretos de sulfonila que produzem, subsequente, compostos sulfonamidas (Figura II-4.10) (Yale & Piala,

1966). Já os derivados S-metil triazóis podem ser oxidados a sulfonas (Figura II-4.11) (Shafiee *et al.*, 1995).



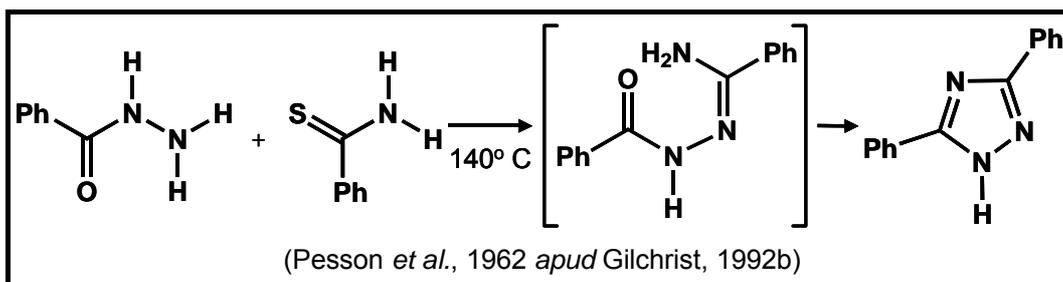
**Figura II-4.10:** S-oxidação de triazolinas.



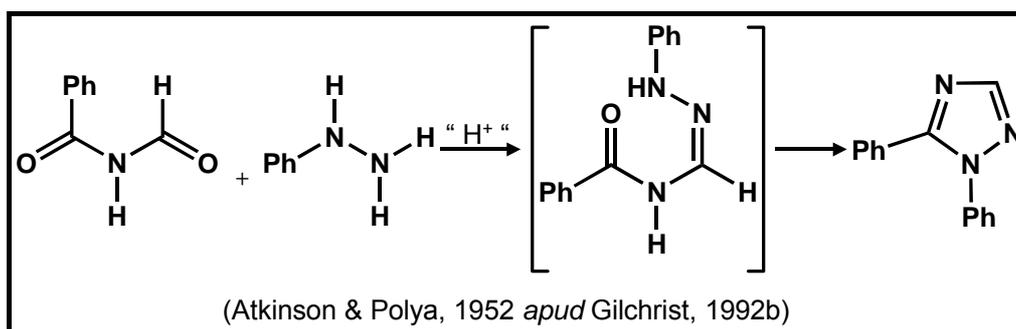
**Figura II-4.11:** S-oxidação de S-metil triazóis.

#### II.4.1-b) Obtenção

Existem vários métodos disponíveis para síntese de 1,2,4-triazóis, os mais importantes dentre esses estão baseados na construção e ciclização de estruturas do tipo N—C—N—N—C e C—N—C—N—N. Um exemplo do primeiro tipo é a condensação térmica de uma acilidrazida com uma amida ou uma tioamida (melhor), conhecida como reação de *Pellizzari* (Figura II-4.12). A reação de *Einhorn-Brunner* é um exemplo do segundo tipo de ciclização, onde uma hidrazina ou uma hidrazina monossustituída é condensada com uma diacilamina na presença de ácido fraco (Figura II-4.13) (Atkinson & Polya *apud* Gilchrist, 1992b). Esta é uma das mais antigas metodologias para síntese destes compostos e permite a obtenção de triazóis 3-, 1,5- e 1,3,5-substituídos (Polya, 1984, p. 762).

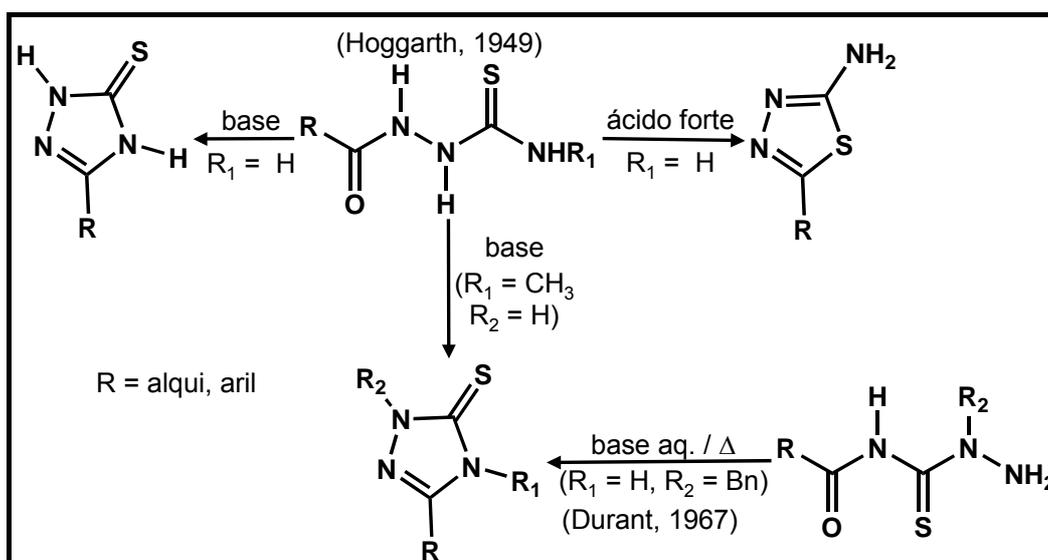


**Figura II-4.12:** reação de *Pellizzari* na obtenção de 1,2,4-triazóis.



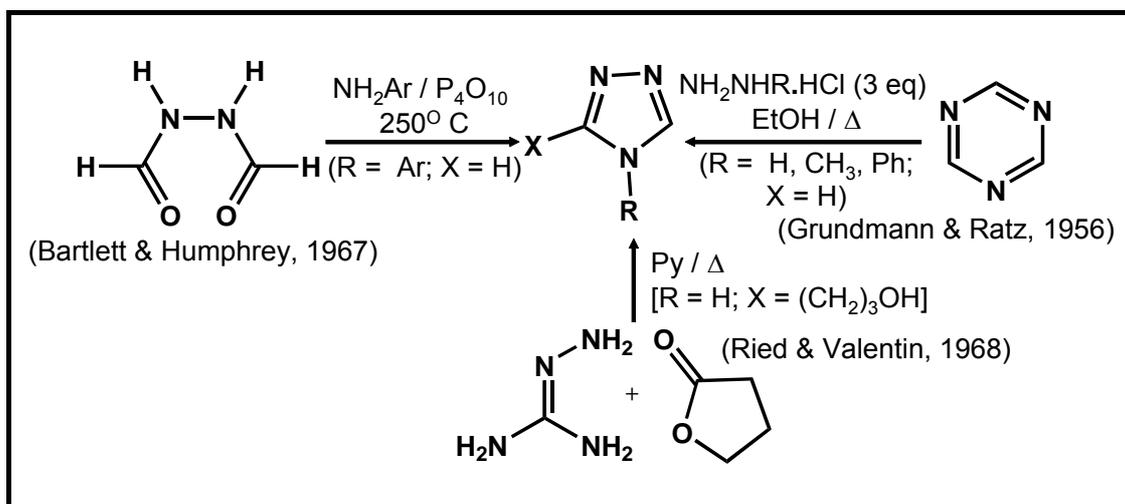
**Figura II-4.13:** reação de *Einhorn-Brunner* na obtenção de 1,2,4-triazóis.

O emprego de aciltiosemicarbazidas, em meio básico, fornece triazolinonas, porém, em meio fortemente ácido, gera os amino-tiadiazóis (Durant, 1967; Hoggarth, 1949) (Figura II-4.14).



**Figura II-4.14:** métodos de obtenção de triazolinonas 3,5-dissubstituídas.

Triazóis também podem ser obtidos através de ciclodesidratação de *N,N'*-diacilidrazinas com aminas (Bartlett & Humphrey, 1967). Uma variação interessante utiliza uma *sym*-triazina com 3 equivalente de hidrazinas monosubstituídas (Grundmann & Ratz, 1956). Já os 3-amino-triazóis podem ser obtidos através da condensação de aminoguanidinas com ésteres (Ried & Valentin, 1968) (Figura II-4.15).



**Figura II-4.15:** outros métodos de obtenção de 1,2,4-triazóis 3-substituídos.

1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis perfluoralquilados sofrem aminólise ou hidrazinólise gerando 1,2,4-triazóis fluorados diretamente ou por ciclização dos intermediários (Figura II-4.16). Os grupos perfluoralquil ( $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;  $\text{C}_7\text{H}_{15}$ ) diminuem a densidade eletrônica dos carbonos a eles ligados, tornando-os altamente susceptíveis a ataque nucleofílico. Adicionalmente, a maior estabilidade termodinâmica (maior aromaticidade) dos triazóis em relação aos oxadiazóis contribui para interconversão destes heterociclos (Buscemi *et al.*, 2003; Critchley & Pippett, 1973; Reitz & Finkes, 1989a; Reitz & Finkes, 1989b).

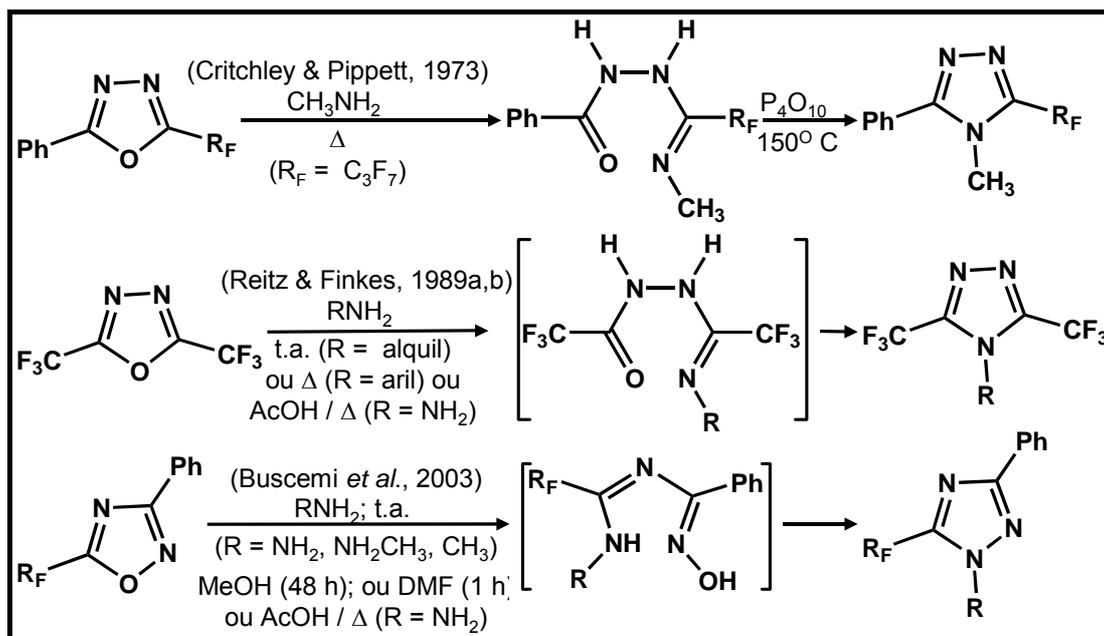


Figura II-4.16: métodos de obtenção de 1,2,4-triazóis perfluoroalquilados.

#### II.4.2- Anel 1,3,4-tiadiazol

O 1,3,4-tiadiazol, na fase vapor, é uma molécula planar que tem uma simetria  $C_{2v}$  (Figura II-4.17). Seus comprimentos de ligação e ângulos estão de acordo com aqueles determinados por espectroscopia de microondas (Figura II-4.17). O 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol também é aromático e planar. Os comprimentos de ligação sugerem que o composto existe, na fase sólida, como a forma tiona em preferência à tiol (Figura II-4.17) (La Cour, 1974 e Markov & Stoelevik, 1970 *apud* Kornis, 1984, p. 547).

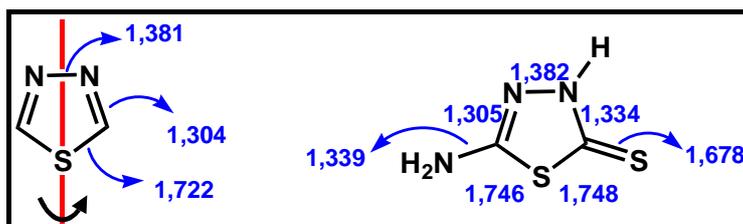
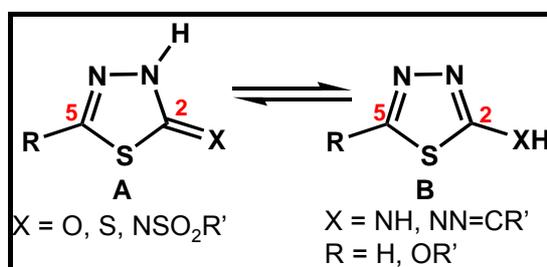


Figura II-4.17: eixo de simetria do 1,3,4-triazol e comprimento das ligações dos sistemas tiadiazólicos.

Os derivados 1,3,4-tiadiazolina-2-onas (X = O, Figura II-4.18) e 1,3,4-tiadiazolina-2-tionas (X = S, Figura II-4.18) existem nas formas oxo e tiona (forma **A**), respectivamente, como observado por métodos espectroscópicos (IV e UV) e cálculos por CLOA-OM<sup>11</sup>. Já os derivados 2-amino-1,3,4-tiadiazóis (X = NH, Figura II-4.18) existem na forma amino em solução e no estado sólido (forma **B**). Esta também é forma predominante para compostos 2-hidrazonas (X = NNC=R', Figura II-4.18). Entretanto, o grupo sulfonamido (X = NSO<sub>2</sub>R', Figura II-4.8) desloca o equilíbrio para o tautômero imido (forma **A**) (Kornis, 1984, p. 557).



**Figura II-4.18:** formas tautoméricas do sistema 1,3,4-tiadiazólico.

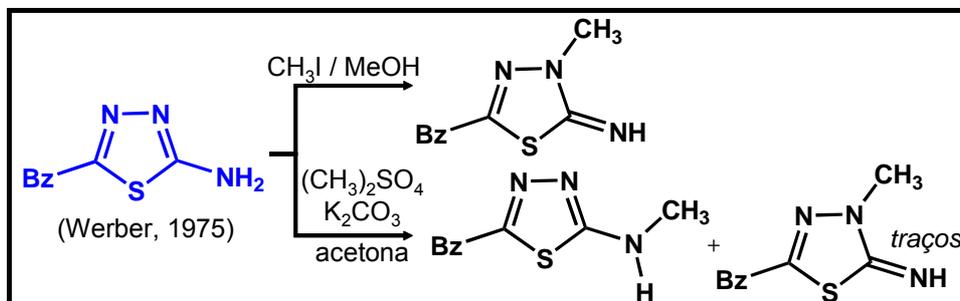
#### II.4.2-a) Reatividade

Algumas das reações características do núcleo 1,3,4-tiadiazol são a clivagem do anel por bases fortes (ataque nucleofílico) e a formação de compostos mesoiônicos por quaternização. Os substituintes nas posições 2- e 5- possuem forte efeito na reatividade da molécula como um todo (Kornis, 1984, p. 558).

A nucleofilicidade ambidente dos 2-aminotiadiazóis permite o ataque eletrofílico no grupo amino e no nitrogênio anelar. A reação de 2-amino-5-benzoil-1,3,4-tiadiazol com iodeto de metila, em metanol, fornece o produto

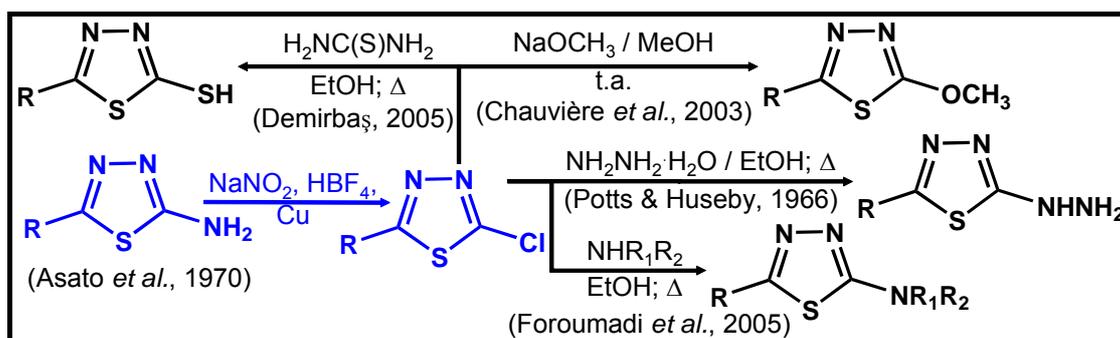
<sup>11</sup> Combinação linear de orbitais atômicos (sigla em inglês: LCAO-MO).

metilado no nitrogênio anelar. O mesmo ocorre com sulfato de metila e carbonato de potássio em acetona, porém foi detectado traços do produto metilado no nitrogênio (Figura II-4.19) (Werber, 1975).



**Figura II-4.19:** reações de *N*-alquilação de 2-aminotiadiazóis.

Halotiadiazóis podem ser obtidos a partir da diazotação de aminotiadiazóis (Figura II-4.20) (Asato *et al.*, 1970). Nucleófilos podem, então, deslocar facilmente o halogênio ligado a este núcleo (Figura II-4.20), graças a baixa densidade eletrônica conferida aos carbonos 2 e 5 pelos nitrogênios 3 e 4 (Chauvière *et al.*, 2003; Demirbaş, 2005; Foroumadi *et al.*, 2005; Potts & Huseby, 1966).



**Figura II-4.20:** reação de diazotação de aminotiadiazóis.

Os aminotiadiazóis também podem ser acilados e a reação ocorre no N exocíclico (Figura II-4.21) (Werber *et al.*, 1977a *apud* Kornis, 1984, p. 565).

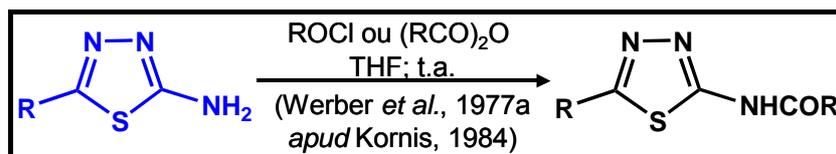


Figura II-4.21: reações de *N*-acilação de 2-aminotiadiazóis.

#### II.4.2-b) Obtenção

O procedimento mais comum para a síntese de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos é a partir da desidratação de uma acitiosemicarbazida, obtida *in situ* ou não, com ácido sulfúrico ou fosfórico (Figura II-4.22) (Hoggarth, 1949).

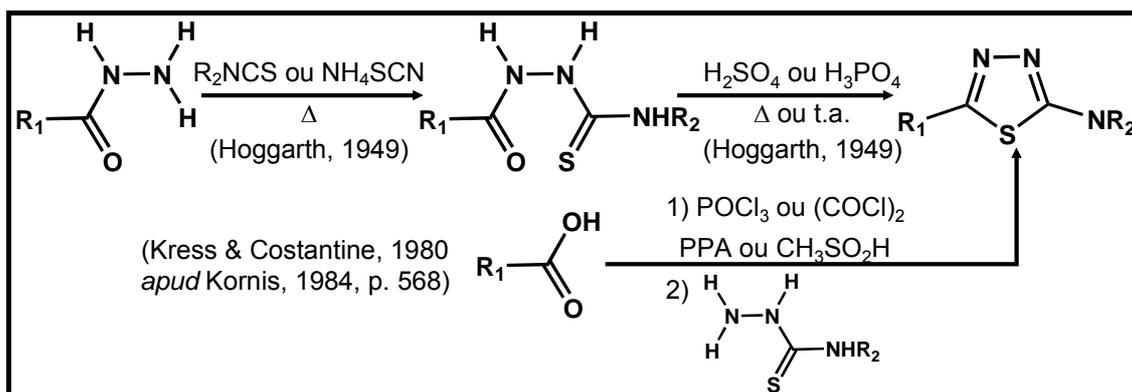
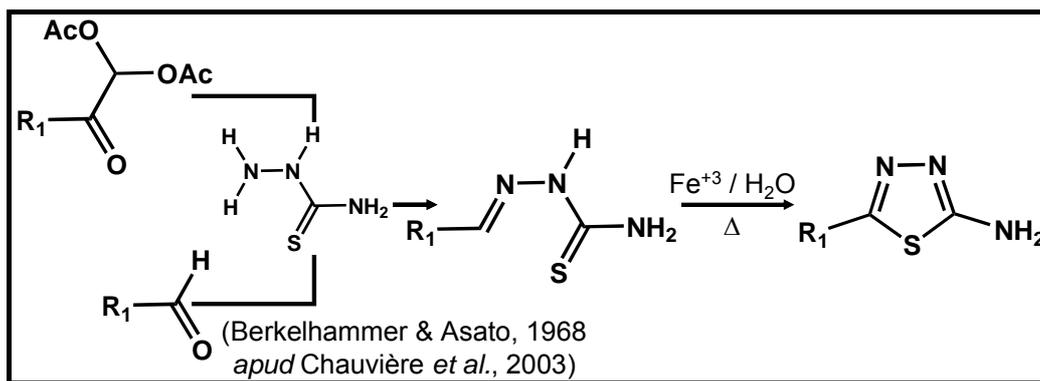


Figura II-4.22: obtenção de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos.

Ácido polifosfórico (PPA), haletos de fósforo e ácido metanossulfônico também são empregados como desidratantes, sendo que esse último os produtos são obtidos em alto rendimento e grau de pureza (Figura II-4.22) (Kress & Costantine, 1980 *apud* Kornis, 1984, p. 568).

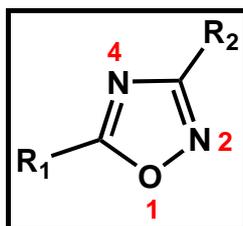
Uma variação desta metodologia é a ciclização oxidativa de tiosemicarbazonas com sais de  $\text{Fe}^{+3}$  (Figura II-4.23) (Berkelhammer & Asato, 1968 *apud* Chauvière *et al.*, 2003).



**Figura II-4.23:** obtenção de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis por ciclização oxidativa de tiosemicarbazonas.

#### II.4.3- Anel 1,2,4-oxadiazol

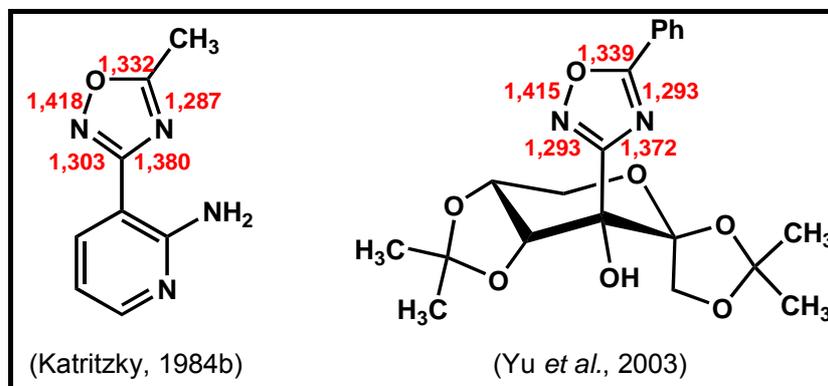
O anel 1,2,4-oxadiazol (Figura II-4.24) tem sido amplamente utilizado em substâncias bioativas como uma função bioisostérica de grupos como éster (Andersen *et al.*, 1996; Carrol *et al.*, 1993; Petukhov *et al.*, 2004; Quan & Kurth, 2004; Sams & Lau, 1999), amida (Elzein *et al.*, 2004; Quan & Kurth, 2004) e uréia (Poulain *et al.*, 2001). Adicionalmente, este heterociclo funciona como uma pró-droga do grupo amidina (Kitamura *et al.*, 2001).



**Figura II-4.24:** 1,2,4-oxadiazóis.

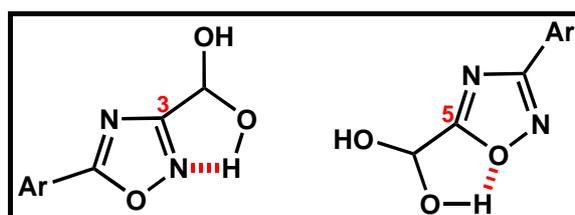
O heterociclo 1,2,4-oxadiazol tem pouco caráter aromático. O comprimento das ligações C=N, estimado pela análise de raios-X de dois compostos, sugere caráter de ligação dupla conjugada (Figura II-4.25) (Clapp, 1984, p. 378; Yu *et*

*al.*, 2003). A análise do espectro de UV também propõe que o anel oxadiazol é melhor descrito como um sistema conjugado do que um sistema aromático (Clapp, 1984, p. 379).



**Figura II-4.25:** comprimentos das ligações de dois sistemas 1,2,4-oxadiazol.

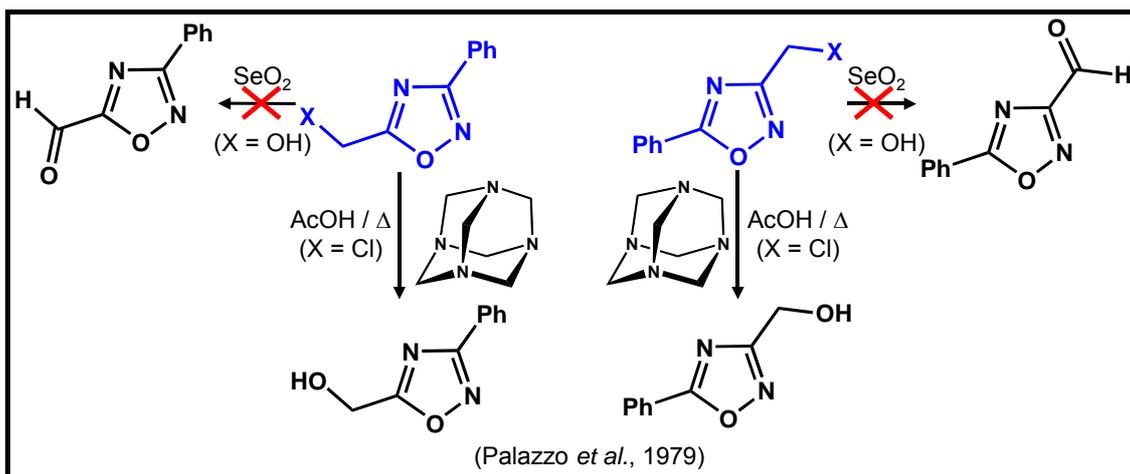
Oxadiazóis com função aldeído na posição C-3 ou C-5 foram encontrados na forma de hidrato. O espectro de RMN mostrou que os dois hidrogênios da hidroxila não se apresentaram equivalentes (3,3 e 6,8 ppm), indicando que, além do fator eletrônico, a forma de hidrato é estabilizada por ligação intramolecular de hidrogênio (Figura II-4.26) (Palazzo *et al.*, 1979). A forma hidrato para estes compostos não é inesperada por ser muito comum em aldeídos substituídos com grupos retiradores de elétrons, que tornam a carbonila mais suscetível ao ataque nucleofílico da água, como o tricloroacetaldeído (cloral) que se encontra praticamente na forma de hidrato em solução aquosa (Greenzaid *et al.*, 1967).



**Figura II-4.26:** as formas hidratadas estabilizadas por ligação de hidrogênio.

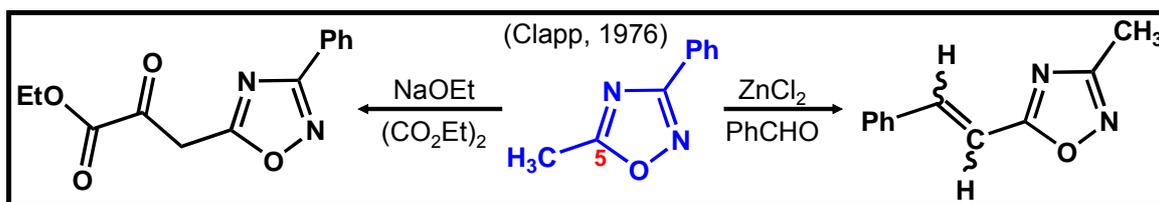
### II.4.3-a) Reatividade

Diferente de outros sistemas,  $C\alpha$  de grupos alquil em C-3 ou C-5 não sofrem oxidação devido ao forte efeito retirador de elétrons conferido pelo anel oxadiazol (Figura II-4.27) (Palazzo *et al.*, 1979).



**Figura II-4.27:** oxidação do  $C\alpha$  do 3- e 5-alkil-oxadiazol.

Substituintes 5-alkil podem ser facilmente desprotonados e o ânion formado pode, então, reagir com eletrófilos (Figura II-4.28) (Clapp, 1976).



**Figura II-4.28:** reações de condensação no grupo 5-alkil.

A maior acidez dos substituintes 5-alkil em relação aos 3-alkil pode ser explicada por uma melhor estabilização da base conjugada formada no primeiro caso (Figura II-4.29) (Clapp, 1984, p. 383).

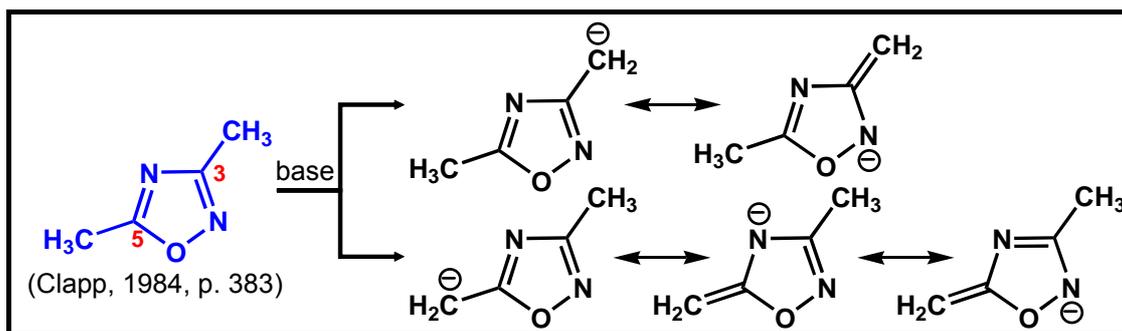


Figura II-4.29: acidez nos carbonos 3 e 5-alkil.

Os únicos agentes redutores que não causam quebra do anel são a diborana e o boro hidreto de sódio. Entretanto a diborana reduz o anel em  $\Delta^4$  fornecendo a oxadiazolina (Figura II-4.30) (Yale & Spitzmiller, 1978 *apud* Clapp, 1984). O boro hidreto de sódio é empregado para reduzir carbonilas adjacentes ao anel fornecendo o álcool correspondente (Figura II-4.30) (Cavalleri *et al.*, 1976). A redução catalítica neutra com óxido de platina, níquel de Raney ou paládio sobre carbono, quebra a ligação N–O tanto nos oxadiazóis quanto nas  $\Delta^4$ -oxadiazolinas. Já o hidreto de lítio e alumínio, um nucleófilo forte, quebra a ligação C – O, fornecendo as amidoximas (Figura II-4.30) (Clapp, 1976).

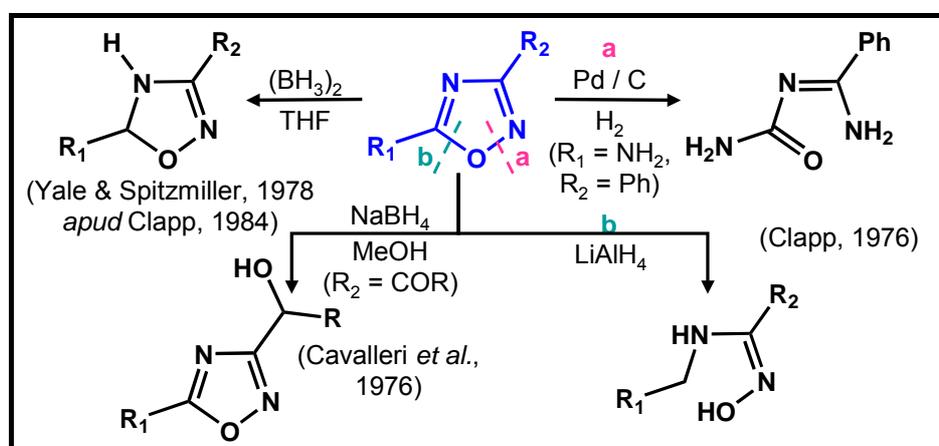
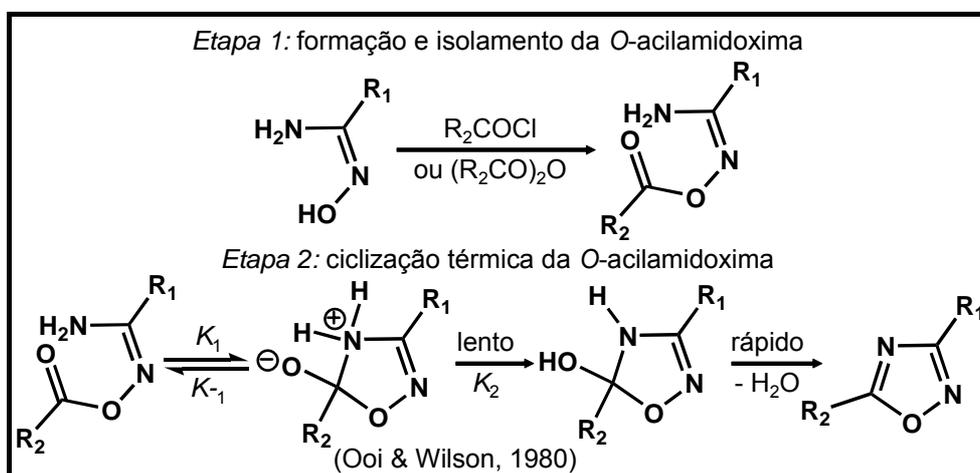


Figura II-4.30: reações de redução no sistema 1,2,4-triazol.

### II.4.3-b) Obtenção

A formação de derivados O-acilamidoximas (Etapa 1), seguida de sua ciclização térmica (Etapa 2), é o método mais amplamente utilizado para a síntese de oxadiazóis, sendo conhecido desde 1884 (Figura II-4.31) (Chiou & Shine, 1989; Eloy & Lenaers, 1962; Ooi & Wilson, 1980; Palazzo *et al.*, 1961). Ooi e Wilson (1980) estudando a cinética da etapa 2 em difenil éter e outros solventes, numa faixa de temperatura de 100-145° C, propuseram o mecanismo mostrado na Figura II-4.31, no qual a etapa limitante é a transferência de próton.

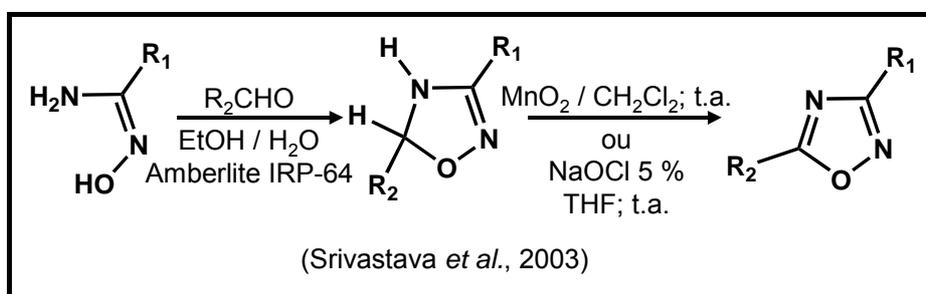


**Figura II-4.31:** Mecanismo proposto Ooi e Wilson (1980) para a síntese do sistema 1,2,4-triazol.

Nas reações com cloretos de ácido muito reativos (e.g. dicloroacetil e trifluoroacetil), o intermediário O-acilamidoxima não precisa ser isolado, pois cicliza até mesmo à temperatura ambiente. O oxadiazol também pode ser obtido em um pote único se a reação de acilação for realizada a 100° C ou mais, e se a piridina for utilizada como solvente (Chiou & Shine, 1989).

Uma variação da metodologia é a condensação de amidoximas com aldeídos empregando Amberlite® com catalisador. O anel oxadiazol é formado

após oxidação do intermediário 4,5-dihidro com dióxido de manganês ou hipoclorito de sódio (Figura II-4.32) (Srivastava *et al.*, 2003). Outras modificações também têm sido realizadas, principalmente no que concerne a formação das *O*-acetil-amidoximas (Antunes *et al.*, 1998; Clitherow *et al.*, 1996; Poulain *et al.*, 2001). Emprego de catalisador, para acelerar a etapa lenta do processo (Gangloff *et al.*, 2001), utilização de fase sólida (Quan & Kurth, 2004; Sams & Lau, 1999) e aplicação de microondas (Evans *et al.*, 2003) têm sido, ultimamente, muito relatados na literatura.



**Figura II-4.32:** outro método de obtenção do anel 1,2,4-triazol.

### III. OBJETIVOS

A demanda de novos medicamentos leishmanicidas tem aumentado nos últimos anos devido, principalmente, a fatores como: 1) a terapia disponível, além de cara e difícil de ser administrada, é muito tóxica; 2) têm surgido cepas resistentes à primeira linha de tratamento para esta doença e 3) o número de casos de pacientes coinfetados por *Leishmania* e HIV tem aumentado.

Um outro problema em relação aos leishmanicidas é a falta de interesse das grandes indústrias em investir na busca de novos medicamentos para o tratamento de doenças consideradas negligenciadas-

Reconhecendo a carência de medicamentos seguros, eficazes e baratos para o tratamento da leishmaniose, este trabalho objetivou a síntese e a posterior avaliação farmacológica de substâncias com provável atividade leishmanicida.

As substâncias que foram escolhidas para o estudo têm uma grande diversidade química. No entanto, visou-se identificar padrões estruturais simples e importantes, uma vez que pouco se sabe da relação entre a estrutura química e a atividade leishmanicida. Procurou-se planejar substâncias que futuramente possam ter processos industriais baratos e acessíveis a países pobres e endêmicos.

## IV. JUSTIFICATIVAS

As substâncias alvo foram agrupadas em cinco séries (Série A a E), de acordo com sua estrutura química e, conseqüentemente, com sua rota sintética. Estas substâncias foram propostas empregando como protótipos compostos com reconhecida atividade leishmanicida ou inibidora de arginase. São no total cinquenta e uma substâncias, das quais dezesseis são inéditas.

### IV.1. Série A

Os compostos da Série A (Figura IV.1) foram propostos empregando-se, como protótipo, a substância xi (Figura I.12), que possui alta afinidade pela arginase (Han *et al.*, 2002).

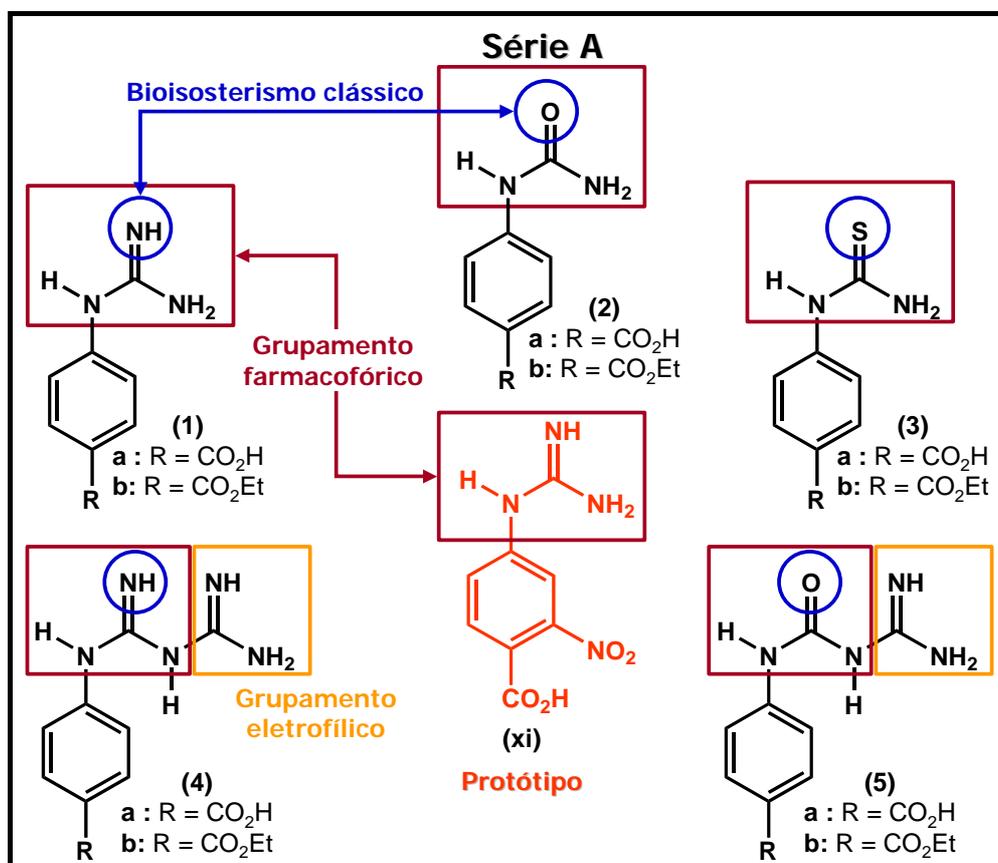


Figura IV.1: justificativa para síntese dos compostos da Série A (1–5).

A função guanidina (**1a,b**) foi modificada bioisostericamente (Barreiro & Fraga, 2001), obtendo-se as funções uréia (**2a,b**) e tiouréia (**3a,b**). Como o sítio catalítico da arginase possui um grande número de aminoácidos hidrofílicos (Cox et al., 2001). Os compostos biguanidina (**4a,b**) e amidinouréia (**5a,b**) foram selecionados buscando-se novos possíveis sítios de interação com a enzima e, conseqüentemente, maior afinidade por esta.

Apesar de ser descrito que o grupo ácido carboxílico é importante para a interação com a arginase (Han *et al.*, 2002), não se encontrou relatos a respeito da sua substituição por outros grupos como, por exemplo, o éster. Esta substituição seria favorável objetivando aumentar o tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ), pois, fármacos que possuem carboxilato em sua estrutura, sofrem reações de conjugação o que aumenta sua excreção e, conseqüentemente, diminui o seu  $t_{1/2}$  (Rang *et al.*, 2004, p. 121-136).

Das moléculas propostas na Série A, apenas a **5b** é inédita<sup>1</sup>. O intuito de suas sínteses é apenas inferir os requisitos estruturais para a interação com a arginase.

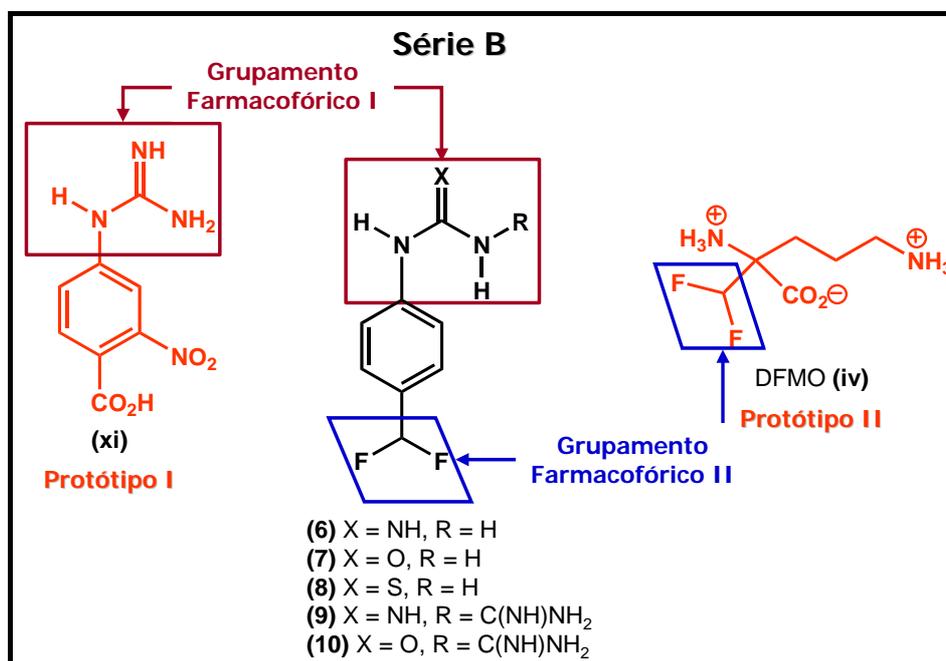
#### IV.2. Série B

Os compostos da Série B (Figura IV.2) também tiveram como protótipo o derivado **xi**. Entretanto nesta série aplicou-se a estratégia de hibridação molecular, na qual seleciona-se dois grupamentos farmacofóricos de moléculas distintas, visando um composto mais ativo (Barreiro & Fraga, 2001) Como o grupo difluormetil, presente na difluormetilornitina (DFMO) (**iv**) (Figura I.8), é

---

<sup>1</sup> Base de dados pesquisada: *SciFinder Scholar 2006*.

considerado como importante para a inibição da arginase (Selamnia *et al.*, 1998), ele foi eleito como o segundo grupamento farmacofórico (Figura IV.2).



**Figura IV.2:** justificativa para síntese dos compostos da Série B (6-10).

Outros motivos que levaram à escolha deste grupo foram:

1) a presença de flúor na molécula geralmente aumenta a lipossolubilidade e, conseqüentemente, aumenta as velocidades de absorção e distribuição de fármacos *in vivo*;

2) o forte efeito indutivo retirador de elétrons do flúor (eletronegatividade: F = 4,0 e O = 3,5) pode produzir efeitos pronunciados na distribuição eletrônica do fármaco, afetando a acidez ou basicidade de grupos vizinhos e o momento dipolo da molécula, influenciando, de forma geral, a reatividade e estabilidade dos grupos farmacofóricos;

3) uma característica adicional deste grupo é sua possibilidade de atuar como um acceptor de ligação hidrogênio sendo, deste modo, um provável bioisómero do carboxilato;

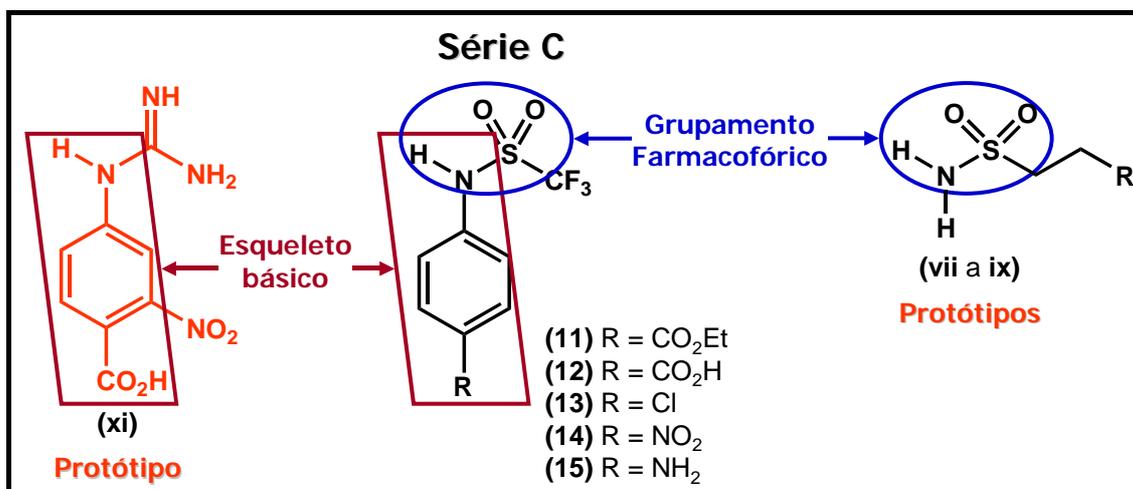
4) este grupo não sofre conjugação com ácido glicurônico e efeito de primeira passagem como ocorre com o ácido carboxílico (Bildstein *et al.*, 1996; Burkerholder *et al.*, 2001; Filler, 1986; Kitazume & Shibano, 1997; Médebielle *et al.*, 1997; Murata *et al.*, 1993; Rose *et al.*, 1992; Tozer & Herpin, 1996; Welch, 1987).

A síntese destes compostos ainda não se encontra descrita na literatura<sup>1</sup>.

### IV.3. Série C

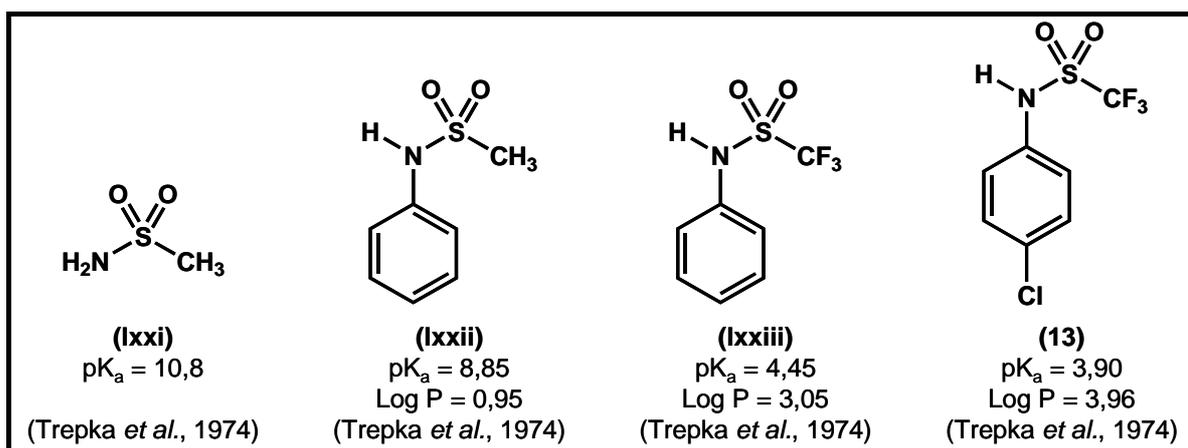
Como mencionado anteriormente, análogos da *L*-arginina, possuindo uma função sulfonamida terminal, ASH (vii), SEC (viii) e ASP (ix) (Figura I.11), são inibidores da arginase mimetizando o estado de transição da hidrólise catalisada por ela e, um dos requisitos necessários para que haja inibição, é que o grupo sulfonamida esteja na forma ionizada.

Com este conhecimento, a Série C foi proposta (Figura IV.3). Nestes compostos o hidrogênio do grupo sulfonamida é mais ácido, sendo muito mais provável se encontrar ionizado no sítio catalítico.



**Figura IV.3:** justificativa para síntese dos compostos da Série C (11–15).

A maior acidez destes composto (**11** a **15**) em relação aos protótipos (**vii** a **ix**) não é só pela possibilidade de ressonância com o anel aromático, mas também devido à presença do grupo trifluormetil, com um forte efeito retirador de elétrons, estabilizando melhor a estrutura ionizada. O efeito do grupo trifluormetil sobre a acidez pode ser melhor visualizado quando comparamos o  $pK_a$  da trifluorometanossulfanilida (**lxxii**) com o  $pK_a$  da metanossulfanilida (**lxxiii**) (Figura IV.4). Um outro efeito causado pelo grupo trifluormetil é o aumento da lipofilicidade, importante requisito para a passagem pelas membranas celulares. Este fator pode ser observado comparando-se o  $\log P$  de **lxxii** e **lxxiii** (Figura IV.4) (Trepka *et al.*, 1970; Trepka *et al.*, 1974).



**Figura IV.4:** Log P e  $pK_a$  de sulfonamidas.

Sendo a acidez dos derivados sulfonanilida influenciada pelos substituintes aromáticos (compostos **lxxiii** × **13**, Figura IV.4), os derivados **13** e **14** foram selecionados, visando inferir se a atividade pode ser modificada por este efeito adicional. Enquanto no composto **15**, seria esperado um efeito oposto.

Cabe ressaltar que o grupo nitro, presente em **14**, tal como o carboxilato, pode funcionar como um aceptor de ligação hidrogênio e que o cloro, presente em **13**, aumenta ainda mais a lipofilicidade do sistema.

Nesta série, os compostos também não são inéditos<sup>1</sup>. Contudo, podem trazer informações importantes sobre os requisitos estruturais para a interação com a arginase, principalmente porque a grande maioria dos inibidores conhecidos é análoga à *L*-arginina.

#### IV.4. Série D

Os compostos da Série D (Figura IV.5) foram planejados utilizando o padrão estrutural das substâncias leishmanicidas apresentado anteriormente (Figura I.24). Mais uma vez foi aplicado o conceito de bioisosterismo e isto pode ser observado entre os anéis tiadiazol e triazol, onde a substituição do S por NH obedece ao princípio de bioisosterismo clássico para átomos divalentes (Barreiro & Fraga, 2001).

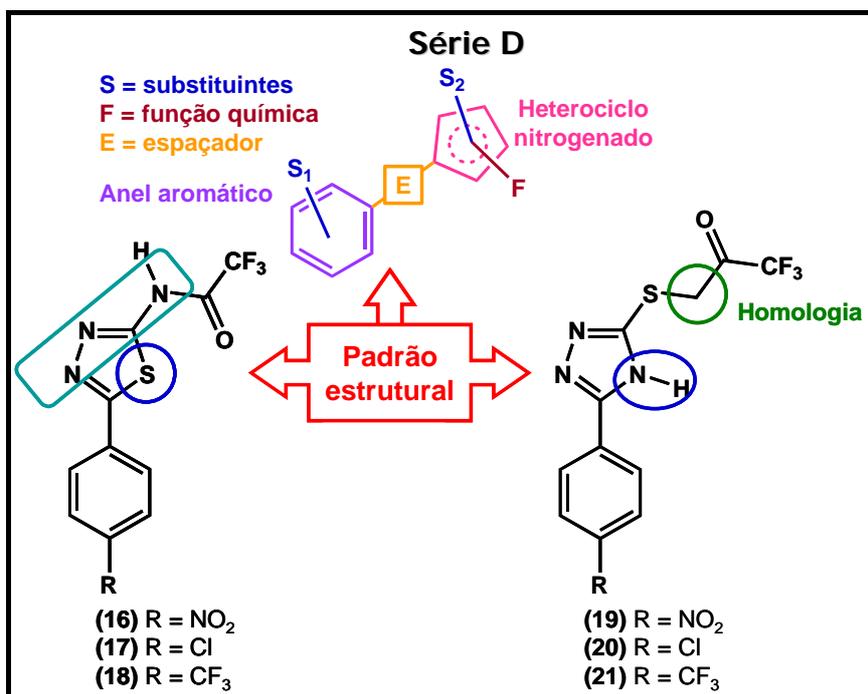


Figura IV.5: justificativa para síntese dos compostos da Série D (16–21).

Nos compostos **16** a **18**, a função amida foi escolhida buscando inserir a subunidade N–C(=N)–N descrita como importante para a atividade

leishmanicida (Ram *et al.*, 1997a), enquanto que os compostos **19** a **21** seriam seus análogos homologados (Figura IV.5). O grupo trifluormetil, como dito anteriormente, aumenta a lipofilicidade da molécula, facilitando sua passagem pelas membranas celulares, além de permitir outras possíveis interações que um simples grupo alquil não faria.

Entre os compostos da Série D, somente o **16** e o **17** estão descritos na literatura<sup>1</sup>.

#### IV.5. Série E

Os compostos da Série E (Figura IV.6) possuem, em sua maioria, o anel 1,2,4-oxadiazol, mais uma vez empregando o padrão estrutural das substâncias leishmanicidas (Figura I.24).

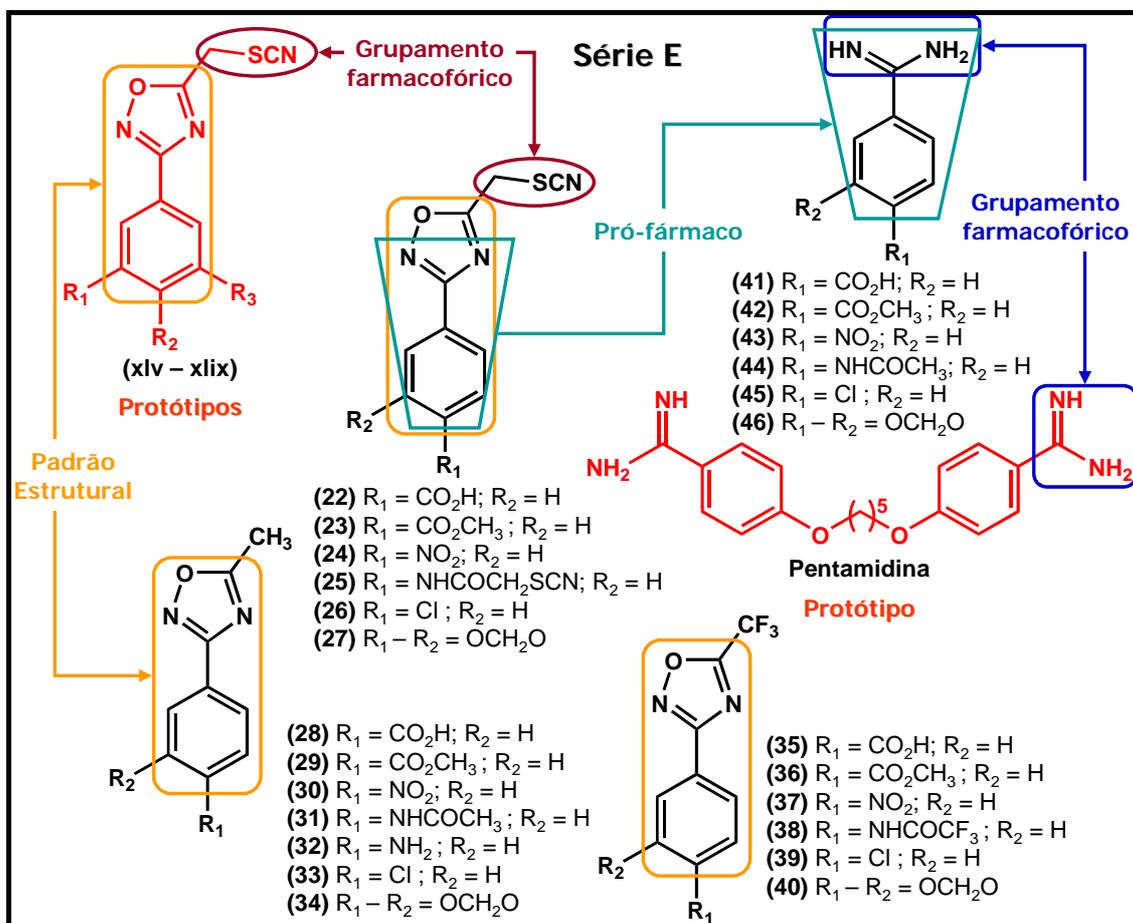


Figura IV.6: justificativa para síntese dos compostos da Série E (22–46).

As substâncias **22** a **27** apresentam o grupamento farmacofórico tiocianatometil, presente nos derivados leishmanicidas **xlv** a **xlix** (Figura I.20). Sendo que **26** é o composto mais ativo desta série (**xlvi**).

O anel 1,2,4-oxadiazol pode funcionar como uma pró-droga do grupo amidina (Kitamura *et al.*, 2001) e esta tem sido descrita como importante para atividade leishmanicida em compostos como a pentamidina. Tendo o conhecimento da importância desta função, os compostos **41** a **46** também foram propostos, visando uma comparação entre a atividade destes com a atividade das substâncias **28** a **40**.

Na Série E, somente os derivados **22**, **23**, **25**, **27**, **34**, e **40**, são inéditos<sup>1</sup>.

## V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### V.1. Série A

A síntese dos compostos da Série A (**1a,b** a **5a,b**) foi baseada no esquema retrosintético apresentado abaixo (Figura V-1.1). Pela desconexão da ligação N–C, pode-se observar que todos os compostos apresentam um único material de partida, a anilina correspondente (**47a,b**).

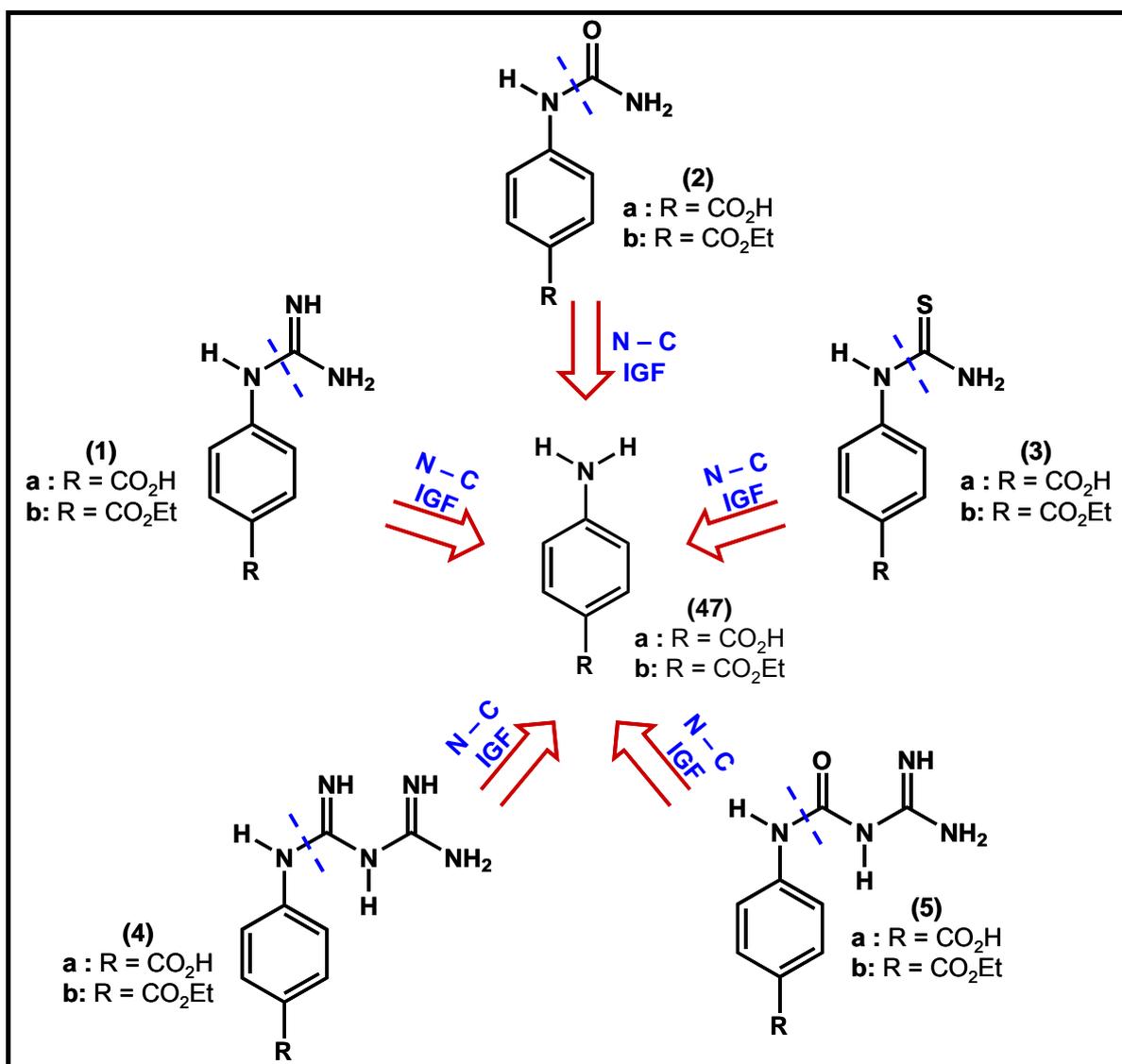
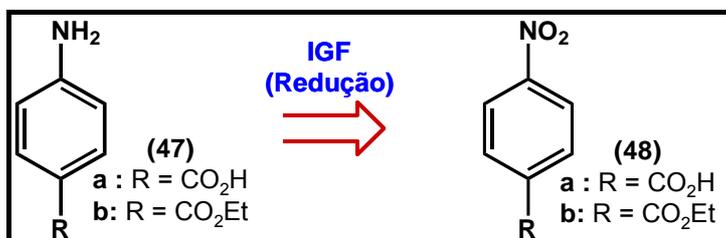


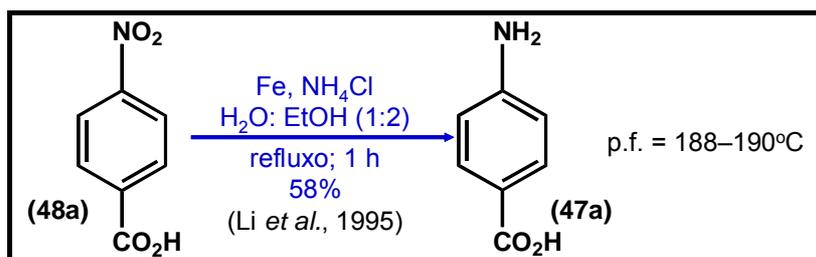
Figura V-1.1: esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série A (1–5).

Anilinas são prontamente obtidas pela redução de compostos nitroaromáticos (Furniss *et al.*, 1989, p. 963; Smith & March, 2001, p. 1552). Conseqüentemente, As anilinas **47a** e **47b** podem ser obtidas a partir dos respectivos derivados nitro (**47a,b**) (Figura V-1.2).



**Figura V-1.2:** esquema retrosintético para a obtenção dos derivados anilina (**47a,b**).

Desta forma, **48a** foi submetido à redução do grupo nitro com ferro e cloreto de amônio em meio hidroalcoólico (Li *et al.*, 1995) e, após uma hora de reação à refluxo, obteve-se o ácido *p*-aminobenzóico (**47a**) em 58% de rendimento (Figura V-1.3). A análise do produto isolado por cromatografia gasosa acoplada ao espectro de massas (CG/EM), não mostrou a presença do material de partida.



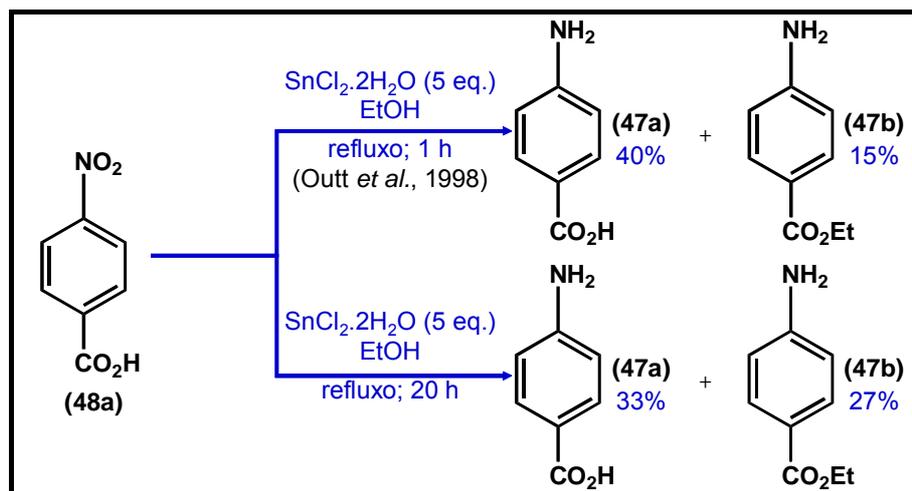
**Figura V-1.3:** redução de **48a** com ferro.

O ponto de fusão observado para **47a** (p.f. = 188–190°C) está de acordo com o encontrado na literatura (p.f. = 188,2°C<sup>1</sup> e 187–189°C<sup>2</sup>).

<sup>1</sup> CRC Handbook of Chemistry and Physics.

<sup>2</sup> Fonte: catálogo Aldrich.

Buscando um outro método que permitisse a obtenção de **47a** em maiores rendimentos, realizou-se a redução de **48a** com cloreto de estanho hidratado em etanol (Outt *et al.*, 1998). Este método além de não ter logrado um melhor rendimento, também produziu, como subproduto, o éster etílico do ácido *p*-amino benzóico (**47b**) (Figura V-1.4).



**Figura V-1.4:** redução de **48a** com  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  produz **47a** e **b** em pote único.

O cloreto de estanho não só atuou como agente redutor, mas também, como ácido de Lewis, catalisando a reação de esterificação. Assim, tentou-se explorar este duplo comportamento do cloreto de estanho a fim de realizar as reações de redução e esterificação e, assim, produzir a anilina **47b** em um pote único. O tempo reacional foi aumentado para vinte horas de refluxo e houve uma maior formação do éster **47b**, porém a maior quantidade produzida ainda foi do ácido **47a** (Figura V-1.4).

Devido ao menor coeficiente de partição<sup>3</sup> parte da anilina **47a** ficou retida na

<sup>3</sup> A anilina (**47c**,  $\text{R} = \text{H}$ ) tem  $\text{Log } P = 0,90$  (CRC Handbook of Chemistry and Physics.). O  $\text{Log } P$  aproximado para **47a** e **47b** é 0,58 e 0,89, respectivamente. Foram calculados através da fórmula  $\text{Log } P_x = \text{Log } P_H + \pi_x$  ( $\pi_{\text{CO}_2\text{H}} = -0,32$  e  $\pi_{\text{CO}_2\text{Me}} = -0,01$ ) (Selas, 2005).

água<sup>4</sup>. A quantidade isolada foi menor em relação a sua conversão (nenhum material de partida foi detectado por CG/EM). Desta forma, a proporção **47a/47b** foi maior em relação ao que está sendo isolado.

Talvez fosse possível obter uma maior conversão de **48a** para **47b** aumentando-se o número de equivalentes de cloreto de estanho. Porém, como já eram empregados 5 equivalentes, a tentativa não foi realizada, pois os sais de estanho são tóxicos e danosos ao meio ambiente (Rüdel, 2003; Sauvant *et al.*, 1997), tornando-se um problema o seu descarte.

A separação das aminas **47a** e **47b** não necessitou de purificação cromatográfica, graças à diferença de solubilidade destas substâncias nos solventes orgânicos. Adicionalmente a amina **47a** possui um grupo ionizável em pH básico.

A amina **47b** mostrou um p.f. de 90–92°C compatível com o encontrado na literatura (p.f. = 92 °C<sup>1</sup> e 88–90°C<sup>2</sup>).

Com a obtenção das aminas **47a** e **47b** foi dado prosseguimento à síntese dos derivados propostos. A próxima etapa consistiu na preparação de seus respectivos cloridratos (**47'a** e **47'b**), a qual foi realizada por suas precipitações com ácido clorídrico concentrado, em um solvente orgânico (Figura V-1.5) (Pierce *et al.*, 1998). Pela menor solubilidade da amina **47a** em solvente orgânicos, o melhor solvente encontrado foi o tetraidrofurano(THF)<sup>5</sup>, mesmo assim foi necessário aplicar uma grande diluição. Este processo permitiu a obtenção dos cloridratos (**47'a,b**) em altos rendimentos, não sendo necessário

---

<sup>4</sup> O isolamento dos produtos do meio reacional é realizado pela extração com acetato de etila após evaporação do etanol e diluição do resíduo com água.

<sup>5</sup> A amina **47a** também é solúvel em éter etílico (CRC Handbook of Chemistry and Physics), porém é preferível trabalhar com o THF devido a sua menor volatilidade e a menor quantidade de água presente nas fontes comerciais.

o emprego de ácido clorídrico gasoso.

A síntese dos derivados guanidina (**1a,b**) foi realizada pela reação dos sais **47'a,b**, formados na etapa anterior, com cianamida, em metanol, a 50°C (Nakayama *et al.*, 1993) (Figura V-1.6). Estes produtos foram obtidos na forma de seus cloridratos (**1'a,b**).

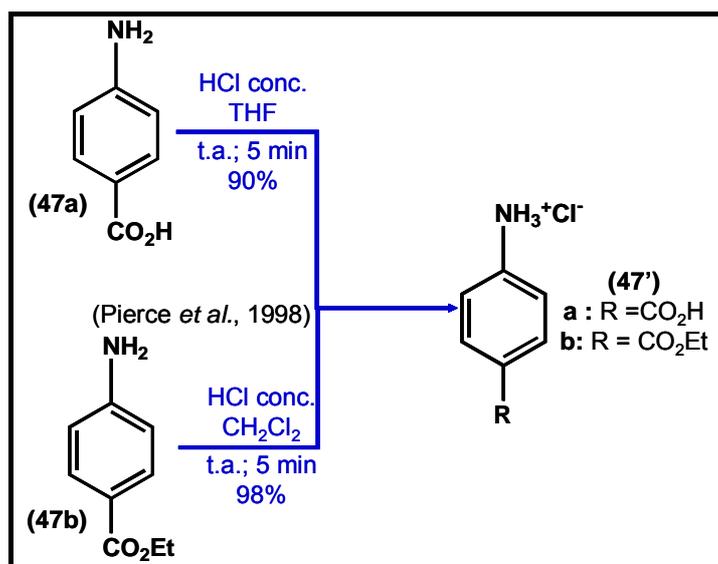


Figura V-1.5: síntese dos cloridratos de amina **47'a** e **47'b**.

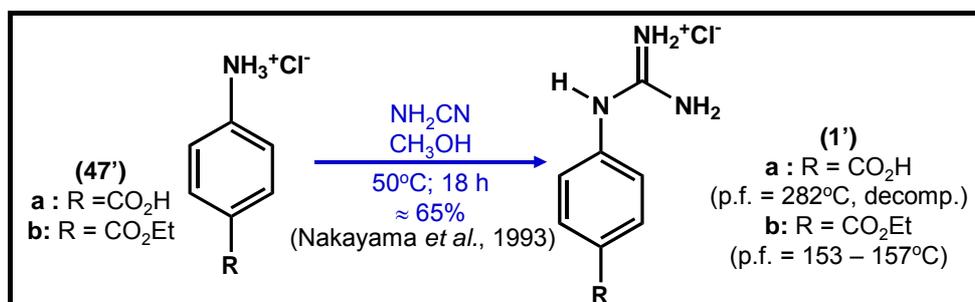


Figura V-1.6: síntese das guanidina **1'a** e **1'b**.

Na temperatura de 282°C, observou-se a decomposição do composto **1'a**. O mesmo comportamento está descrito na literatura (p.f. = 285°C, com decomposição<sup>2</sup>). Já o ponto de fusão observado para **1'b** foi bem inferior (p.f. de 153–157°C). O p.f. do sal bicarbonato correspondente é de 167–169°C (Kajiwara *et al.*, 1975).

Os rendimentos foram em torno de 65%, pois não houve a completa conversão do material de partida, mesmo aumentando-se o tempo reacional. O aumento do número de equivalentes da cianamida também não levou ao consumo total do cloridrato. Este procedimento também não é aconselhável, por ser difícil separar o produto obtido do reagente, que apresentam solubilidades próximas.

Para obtenção dos derivados uréia (**2a,b**) foi efetuada a reação dos cloridratos (**47'a,b**) com cianato de potássio (Figura V-1.7) (Lange & Reed, 1926). Em ambas reações não houve boa conversão ao produto desejado.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), mostraram outros sinais além dos derivados uréias formados, indicando a formação de subprodutos. Estes não foram observados na cromatografia de camada fina (c.c.f.), possivelmente por serem tão polares quanto as uréias **2a** e **2b**.

Tentativas de purificação dos produtos através de recristalização e coluna cromatográfica não lograram sucesso, não sendo possível identificar o que foi formado concomitantemente com os derivados uréia (**2a,b**).

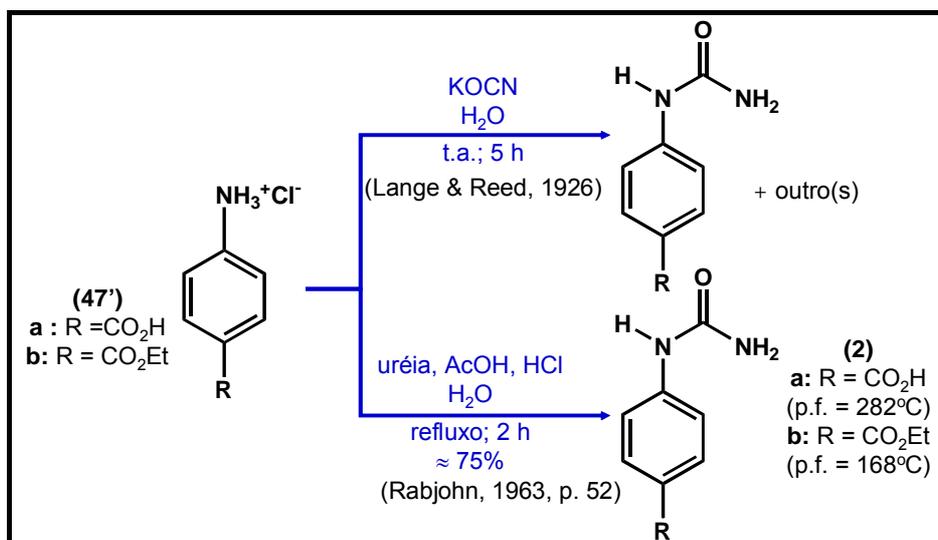


Figura V-1.7: reações de obtenção dos derivados uréia **2a** e **2b**.

Desta forma, um outro método foi empregado. Os cloridratos (**47'a,b**) foram submetidos a reação com uréia, ácidos acético e clorídrico, em água à refluxo (Rabjohn, 1963, p. 52) (Figura V-1.7). Os compostos **2a,b** foram obtidos em c.a. 75% de rendimento, com bom grau de conversão. O material de partida que não foi convertido foi separado do produto pela lavagem destes com acetato de etila quente ou diclorometano, para **2a** e **2b** respectivamente.

Na reação de formação do derivado **2b**, foi notado que uma pequena quantidade do éster foi hidrolisada, gerando a uréia **2a**. A purificação de **2b** foi realizada por recristalização com acetato de etila e hexano.

O p.f. encontrado para a uréia **2a** foi de 282°C. Shillington e colaboradores (1958) descreveram, para o mesmo, um p.f. de 276–279°C em tubo selado, enquanto Davis e Blanchard (1929) relatam que este composto não funde até a temperatura de 275°C. Já a uréia **2b**<sup>6</sup> apresentou um p.f. de 168°C.

É descrito que o p.f. de ariluréias tende a ser indefinido (Rabjohn, 1963, p. 49; Wheeler, 1929), pois causa a conversão térmica para os derivados *sym*-dissubstituídos (ver Figura II-1.8). Essa conversão é extremamente rápida e ocorre até mesmo em temperaturas abaixo da fusão, particularmente, para as ariluréias *para*-substituídas. Quanto mais lento for o aumento da temperatura na aferição do p.f., maior será a conversão térmica e, em consequência, maior será o ponto de fusão que corresponderá a uma maior concentração do derivado *sym*-dissubstituído (Rabjohn, 1963, p. 49).

Rabjohn (1963, p. 49) descreveu um procedimento simples que permite encontrar valores reprodutíveis de p.f. para estes compostos. Este consiste em aquecer uma amostra até visualizar o início de fusão. Aumenta-se a

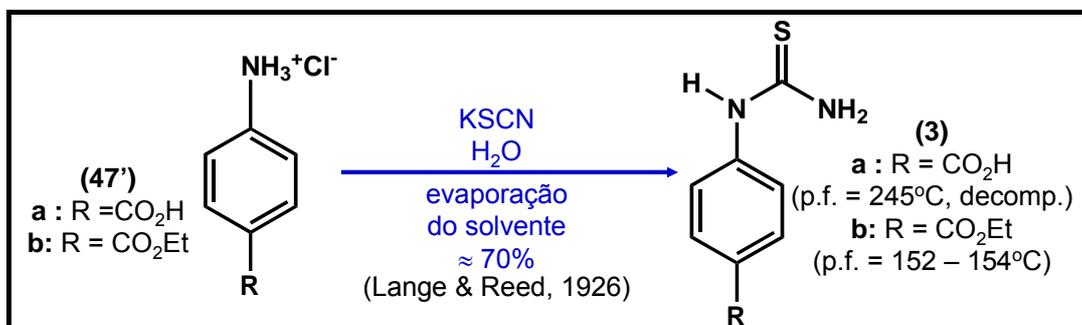
---

<sup>6</sup> Não foi encontrado, descrito na literatura, o p.f. para esta substância.

temperatura por mais 10-20°C e insere-se uma outra amostra com a temperatura sendo resfriada até que seja observada sua fusão. Inserção de uma terceira amostra na temperatura de um grau a mais causa sua fusão instantânea. Esta temperatura é registrada como seu p.f.

Os p.f. apresentados para os compostos **2a** e **2b** foram obtidos de acordo com este procedimento.

A reação dos cloridratos **47'a** e **47'b** com tiocianato de potássio originou os derivados tiouréia correspondentes (**3a,b**) em bons rendimentos ( $\approx 70\%$ ) (Figura V-1.8) (Lange & Reed, 1926).

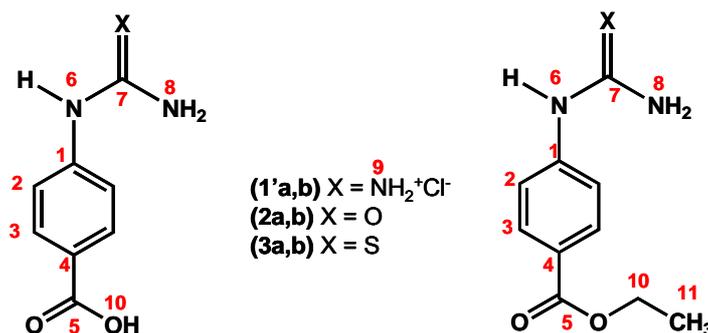


**Figura V-1.8:** síntese dos derivados tiouréia **3a** e **3b**.

O material de partida que não reagiu pôde ser separado da tiouréia formada (**3a** e **3b**) pela lavagem com acetato de etila quente ou diclorometano, para **3a** e **3b**, respectivamente.

Na temperatura de 245°C, **3a**<sup>6</sup> sofreu degradação, sendo detectada, pelo odor, a liberação de uma substância sulfurada e volátil. O p.f. de **3b** é de 152–154°C, próximo ao encontrado descrito por Zafar e colaboradores (2002) (147–149°C).

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) dos hidrogênios e carbonos dos derivados guanidina (**1'a,b**), uréia (**2a,b**) e tiouréia (**3a,b**) encontram-se nas tabelas V-1.1 e V-1.2, respectivamente.

Tabela V-1.1:  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}$  dos derivados (1'a,b), (2a,b) e (3a,b).

	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>
1'a <sup>*1</sup>	7,34 (d, J= 9 Hz)	7,98 (d, J= 9 Hz)	10,53 (s)	7,82 (sl) <sup>*4</sup>	12,94 (sl)	–
1'b <sup>*2</sup>	7,37 (d, J= 8 Hz)	7,99 (d, J= 8 Hz)	10,24 (s)	7,86 (sl) <sup>*4</sup>	4,32 (q, J= 7 Hz)	1,32 (3H, t, J= 7 Hz)
2a <sup>*3</sup>	7,50 (d, J= 9 Hz)	7,82 (d, J= 9 Hz)	8,89 (s)	6,01 (s)	12,47 (sl)	–
2b <sup>*2</sup>	7,52 (d, J= 9 Hz)	7,83 (d, J= 9 Hz)	8,94 (s)	6,03 (s)	4,27 (q, J= 7 Hz)	1,30 (3H, t, J= 7 Hz)
3a <sup>*2</sup>	7,64 (d, J= 9 Hz)	7,88 (d, J= 9 Hz)	9,96 (s)	≈ 7,7 (sl) <sup>*5</sup>	12,70 (sl)	–
3b <sup>*2</sup>	7,68 (d, J= 9 Hz)	7,90 (d, J= 9 Hz)	9,99 (s)	≈ 7,7 (sl) <sup>*5</sup>	4,29 (q, J= 7 Hz)	1,31 (3H, t, J= 7 Hz)

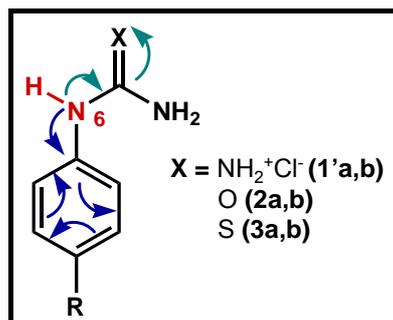
<sup>\*1</sup>400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>\*2</sup>500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>\*3</sup>200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>\*4</sup>H<sub>8</sub> e H<sub>9</sub>; <sup>\*5</sup>o sinal destes hidrogênios é largo e aparece sob os sinais de H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>.

Tabela V-1.2:  $\delta$  (ppm) de  $^{13}\text{C}$  dos derivados (1'a,b), (2a,b) e (3a,b).

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>
1'a <sup>*1</sup>	139,91	122,72	130,85	127,65	166,65	155,81	–	–
1'b <sup>*2</sup>	140,22	122,67	130,60	126,59	165,07	155,76	60,68	14,09
2a <sup>*3</sup>	144,86	116,84	130,49	123,05	167,20	155,75	–	–
2b <sup>*2</sup>	145,09	116,67	130,15	121,88	165,41	155,47	60,06	14,16
3a <sup>*2</sup>	143,45	121,11	129,93	125,51	166,82	181,10	–	–
3b <sup>*2</sup>	143,85	121,09	129,74	124,55	165,26	181,15	60,36	14,12

<sup>\*1</sup>100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>\*2</sup>125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>\*3</sup>50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>.

Nos compostos **1–3**, o hidrogênio ligado ao nitrogênio dissubstituído ( $H_6$ , Tabela V-1.1) foi o mais desblindado em relação aos demais (exceção do hidrogênio do ácido carboxílico). Isto se deve à possibilidade de ressonância do par de elétrons livre do nitrogênio ( $N_6$ ) tanto com o anel aromático, quanto com o grupo  $C=X$  ( $X = NH_2^+Cl^-$ , O e S) (Figura V-1.9).



**Figura V-1.9:** deslocalização do par de elétrons livres de  $N_6$ .

Como os  $H_6$  das guanidinas (**1'a,b**) apresentaram maiores deslocamentos químicos (maior desblindagem), pode-se dizer que houve uma alta deslocalização eletrônica do  $N_6$  em direção ao grupo  $C=NH_2^+Cl^-$ . Nas uréias (**2a,b**), os  $H_6$  apresentaram o menor deslocamento químico, por ser menos efetiva a ressonância de  $N_6$  com  $C=O$ . Como o enxofre é capaz de aceitar melhor a transferência de carga a partir do nitrogênio (Galabov *et al.*, 2003; Laidig & Cameron, 1996; Wiberg & Rablen, 1995), o  $H_6$  nas tiouréias (**3a,b**) foram mais desblindados do que nas uréias (**2a,b**).

A diferença mais marcante, quanto aos deslocamentos químicos dos carbonos destes compostos, foi encontrada no carbono  $C_7$  do grupo  $C=X$  ( $X = NH_2^+Cl^-$ , O e S). Nos compostos guanidina (**1'a,b**) e uréia (**2a,b**) ( $X = NH_2^+Cl^-$  e O, respectivamente) este carbono apresentou  $\delta$  de 155–156 ppm, nos derivados tiouréia (**3a,b**) ( $X = S$ ) o  $\delta$  foi de aproximadamente 181 ppm (Tabela V-1.2).

A desblindagem do núcleo  $^{13}\text{C}=\text{S}$  é atribuída a uma menor energia de excitação eletrônica média ( $\Delta E$ ) que aumenta o termo de desblindagem paramagnético ( $\sigma_{\text{param}}^7$ ), sendo o deslocamento químico do  $^{13}\text{C}$  fortemente influenciado por este termo (Breitmaier & Voelter, 1987; Crews *et al.*, 1998; Lambert & Mazzola, 2004).

A síntese dos compostos biguanida (**4a,b**) foi realizada a partir da reação dos respectivos sais **47'a** e **47'b** com a cianoguanidina, em água sob refluxo (Figura V-1.10) (Urbański *et al.*, 1967), sendo obtidos na forma de cloridrato (**4'a,b**).

O p.f. encontrado para o sal **4'a**<sup>6</sup> foi de 215°C, com decomposição, e o do sal **4'b**<sup>6</sup> foi de 189–192°C.

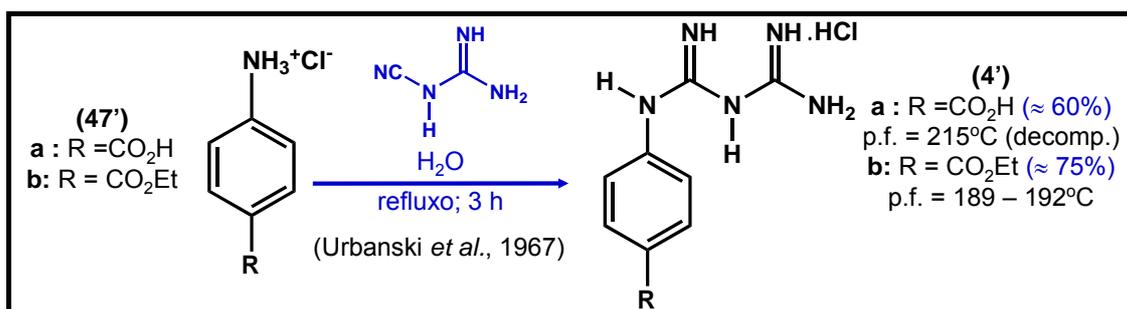


Figura V-1.10: síntese dos derivados biguanida **4'a** e **4'b**.

Os derivados amidinouréia (**5a,b**) também foram obtidos na forma de cloridrato (**5'a,b**) a partir da hidrólise das guanidinas (**4'a,b**) formada *in situ* pela reação das aminas correspondentes, **47a** e **47b**, com cianoguanidina e ácido clorídrico em água, sob refluxo (Figura V-1.11) (Urbański *et al.*, 1967). O p.f. encontrado para o sal **5'a**<sup>6</sup> foi maior que 305°C e o do sal **5'b**<sup>6</sup> foi de 199–

<sup>7</sup>  $\sigma_{\text{param}} \propto \sum Q/(\Delta E)(r^3)$ , onde:  $\sum Q$ =derivada da densidade de carga e ordem de ligação, aumenta com ligações múltiplas;  $\Delta E$ =energia de excitação eletrônica média;  $r^3$ =distância entre os elétrons do orbital 2p e o núcleo (serve como medida da densidade eletrônica) (Breitmaier & Voelter, 1987; Crews *et al.*, 1998; Lambert & Mazzola, 2004).

202°C.

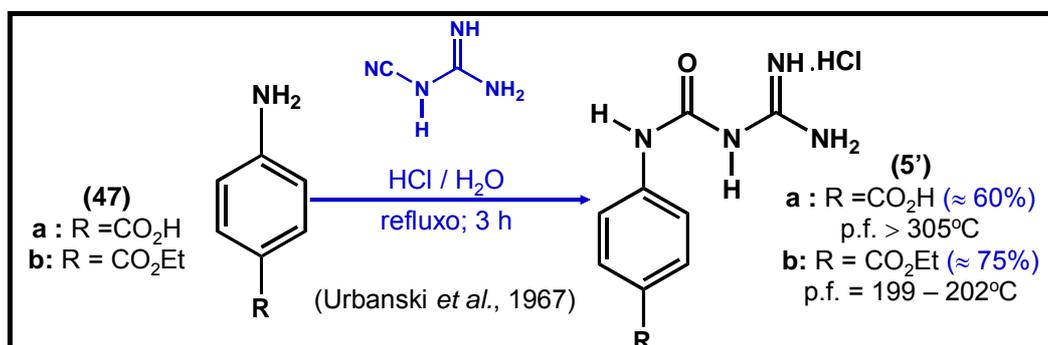


Figura V-1.11: síntese dos derivados biguanida 5'a e 5'b.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H, os cloridratos dos compostos 4'a,b apresentaram os sinais dos 7 hidrogênios da função biguanidina (incluindo o próton do cloridrato) divididos em grupos de: 1 H (mais desblindado), 4 H e 2 H (mais blindados) (Tabela V-1.3). Para os sais 5'a,b, os hidrogênios correspondentes se encontraram agrupados em: 1 H, 1 H (mais desblindados) e 4 H (mais blindados) (Tabela V-1.3).

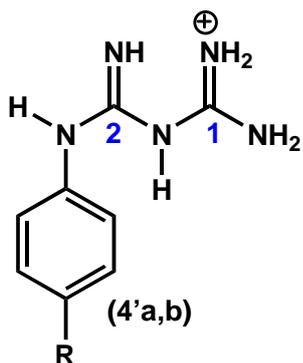
Tabela V-1.3:  $\delta$  (ppm) dos hidrogênios da função biguanidina de 4'a e 4'b e da função amidinouréia de 5'a e 5'b.

4'	1 H	4 H	2 H
a (R=CO <sub>2</sub> H)	10,20	7,51	7,17
b (R=CO <sub>2</sub> Et)	10,26	7,53	7,20

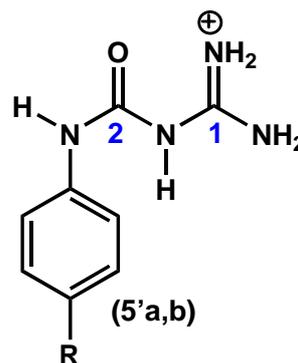
5'	1 H	1 H	4 H
a (R=CO <sub>2</sub> H)	10,76	10,51	8,40
b (R=CO <sub>2</sub> Et)	10,76	10,46	8,38

A tabela abaixo (Tabela V-1.4) apresenta os deslocamentos químicos dos carbonos das funções biguanidina e amidinouréia.

**Tabela V-1.4:**  $\delta$  (ppm) dos carbonos da função biguanidina de 4'a e 4'b e da função amidinouréia de 5'a e 5'b.



4'	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
a (R=CO <sub>2</sub> H)	154,65	161,92
b (R=CO <sub>2</sub> Et)	154,21	161,61



5'	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
a (R=CO <sub>2</sub> H)	154,95	151,03
b (R=CO <sub>2</sub> Et)	155,03	151,15

#### V.1.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série A

Todos os compostos, que tiveram suas sínteses propostas nesta série, foram sintetizados com rendimentos globais de razoáveis (54%) a bons (75%), empregando-se as anilinas correspondentes (**47a,b**) como material de partida (Figura V-1.12).

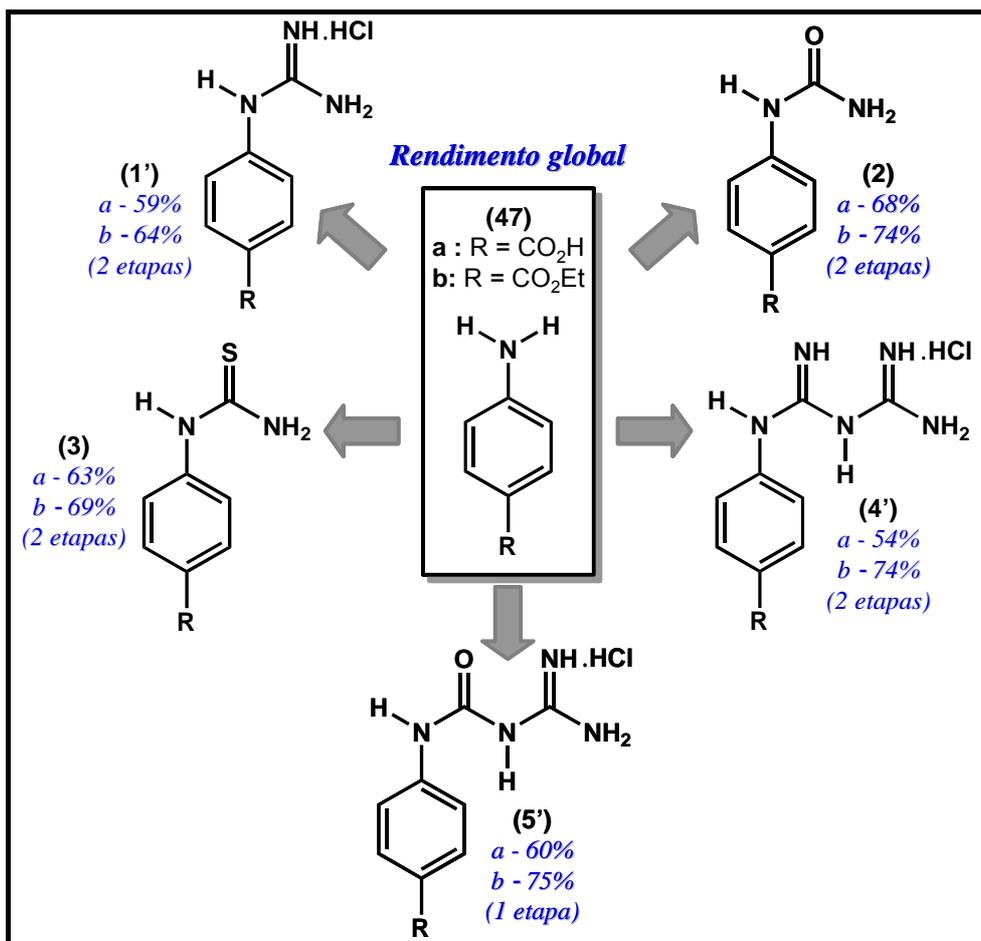


Figura V-1.12: rendimento global dos compostos sintetizados na Série A.

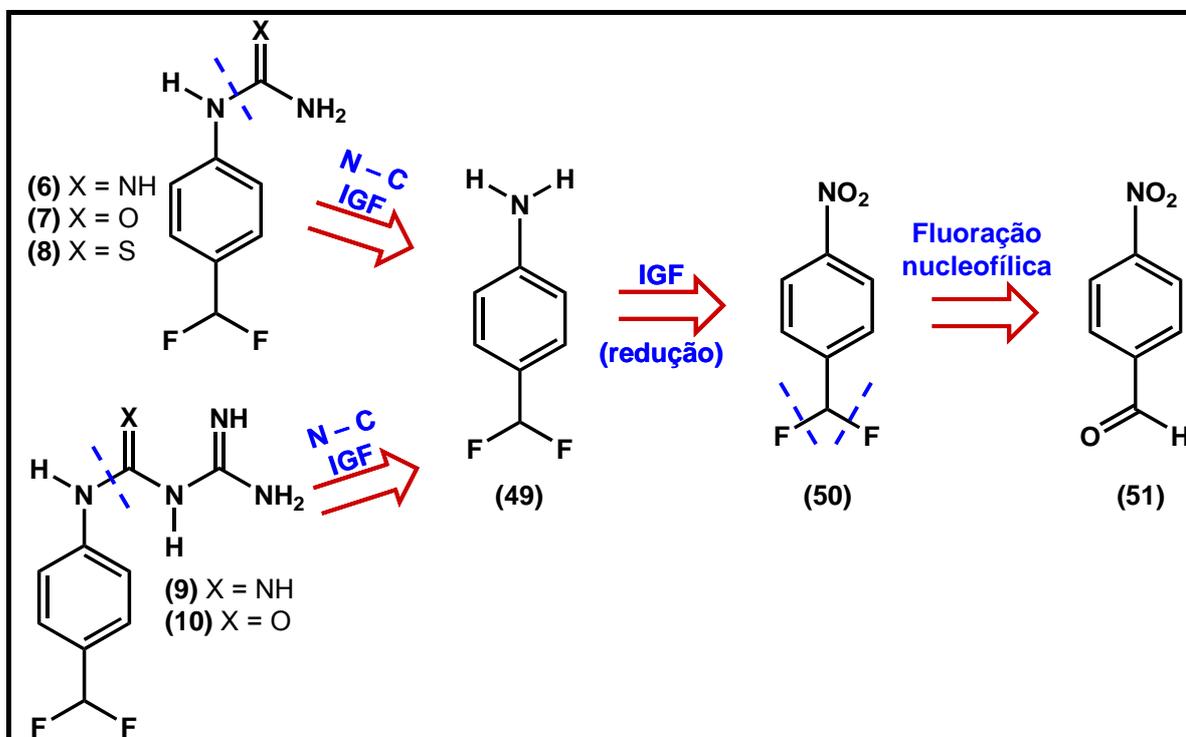
Faz-se digno de nota que as aminas **47a** e **47b** foram obtidas pela redução do ácido *p*-nitrobenzóico (**48a**) com cloreto de estanho hidratado. Nesta metodologia, o cloreto de estanho, além do papel de agente redutor, atuou como ácido de Lewis permitindo a obtenção destas aminas (**47a,b**) em pote único e com rendimentos de 33% (**47a**) e 27% (**47b**).

Na síntese das uréias **2a** e **2b** foram empregados dois métodos. O primeiro consistiu na reação com cianato de potássio (Lange & Reed, 1926) e o segundo com cianato de amônia formado *in situ* a partir da uréia em solução ácida aquecida (Rabjohn, 1963, p. 52). Os resultados obtidos apontam o segundo método como o mais eficiente para obtenção das uréias (**2a,b**), corroborando relatos da literatura (Clarke, 1923).

## V.2. Série B

Após observar os processos para síntese de compostos *gem*-difluorados (seção II.2) e levando-se em consideração os reagentes e aparatos disponíveis em nosso laboratório foi selecionado, como método para a síntese dos compostos planejados na Série B, a fluoração nucleofílica direta de um benzaldeído.

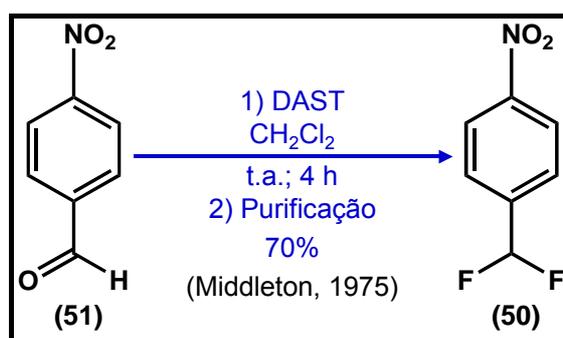
Desta forma, foi proposta a síntese dos compostos da Série B a partir do esquema retrosintético apresentado abaixo (Figura V-2.1). Pela desconexão da ligação C–N, a amina **49** é uma intermediária chave à síntese de todos os compostos desta série (**6 a 10**). A amina **49** pode ser obtida pela redução do grupo nitro de **50** e este composto pode, então, ser obtido a partir da fluoração do *p*-nitrobenzaldeído (**51**).



**Figura V-2.1:** esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série B (**6–10**).

A primeira etapa desta rota sintética consistiu na fluoração de **51**. O reagente escolhido para realizar esta transformação foi o DAST, pois, além de ser de fácil manipulação e ele produz compostos difluormetilados em bons rendimentos (Middleton, 1975). O DAST tem sido amplamente utilizado em nosso laboratório.

O *p*-nitrobenzaldeído (**51**) foi submetido à reação com DAST, em diclorometano e à temperatura ambiente (Figura V-2.2) (Middleton, 1975). Após 4h, pôde-se detectar, por c.c.f., um produto mais apolar e outro produto mais polar que o substrato (**51**). Mesmo aumentando o tempo reacional e/ou o número de equivalentes de DAST, a reação não se completou.



**Figura V-2.2:** síntese do derivado **50**.

A Tabela V-2.1 apresenta o resultado do CG/EM da mistura obtida nesta reação. Pode-se observar que houve formação de dois subprodutos, enquanto que c.c.f. só detectou um deles.

**Tabela V-2.1:** Resultado do CG/EM para a mistura obtida na reação de **51** com DAST.

TR (min)	Área (%)	m/z	Composto
6,8	88,4	173	<b>50</b>
8,7	2,3	151	<b>51</b>
20,6	6,1	324	desconhecido
21,0	3,2	324	desconhecido

Os dois subprodutos da reação (tempo de retenção 20,6 e 21,6) possuem o mesmo pico do íon molecular ( $M^{+} = 324$ ) de abundância muito pequena, por vezes indetectável, o mesmo pico base ( $m/z = 155$ ) e o mesmo padrão de fragmentação, indicando a presença de isômeros.

A purificação do produto desejado (**50**) foi realizada extraíndo-se a mistura obtida com hexano à quente até à formação de um sólido marrom. A solução de hexano foi deixada de um dia para o outro, à temperatura ambiente e os cristais formados (*p*-nitrobenzaldeído, **51**) foram filtrados e lavados com hexano gelado. Após evaporação do solvente a vácuo, obteve-se **50** como um óleo amarelo claro, em 70% de rendimento (p.e. = 87–88°C/1mmHg, Mathey & Bensoam, 1975; p.e. = 80–84°C/1,5mmHg, Wielgat & Woźniacki, 1984).

O sólido marrom restante, que contém os subprodutos e o produto de partida (**51**), foi submetido à coluna cromatográfica empregando como eluente hexano e acetato de etila, em gradiente de concentração.

Analisando os dados dos espectros de massas e RMN, foi proposto o composto **52** (Figura V-2.3) como o subproduto formado na reação do benzaldeído (**51**) com o DAST. Este composto pode apresentar três isômeros. Uma forma *meso* (**52a**) que, por ter um plano de simetria, é opticamente inativa e um par de enantiômeros (**52b,c**) (Figura V-2.3).

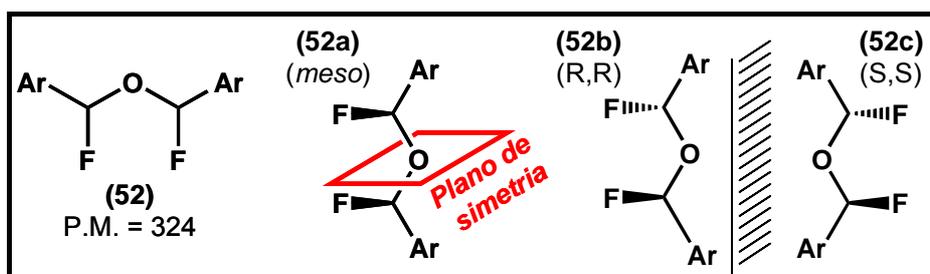


Figura V-2.3: subproduto (**52**) formado na reação de **51** com DAST.

Na base de dados do *SciFinder*<sup>1</sup> não foi encontrado nenhum trabalho que relate a formação deste tipo de subproduto na reação com DAST. Entretanto, Wielgat e Woźniacki descreveram que **52** é o único produto formado na reação do benzaldeído (**51**) com SF<sub>4</sub>, sem a utilização de solvente (Figura V-2.4) (Wielgat & Woźniacki, 1984).

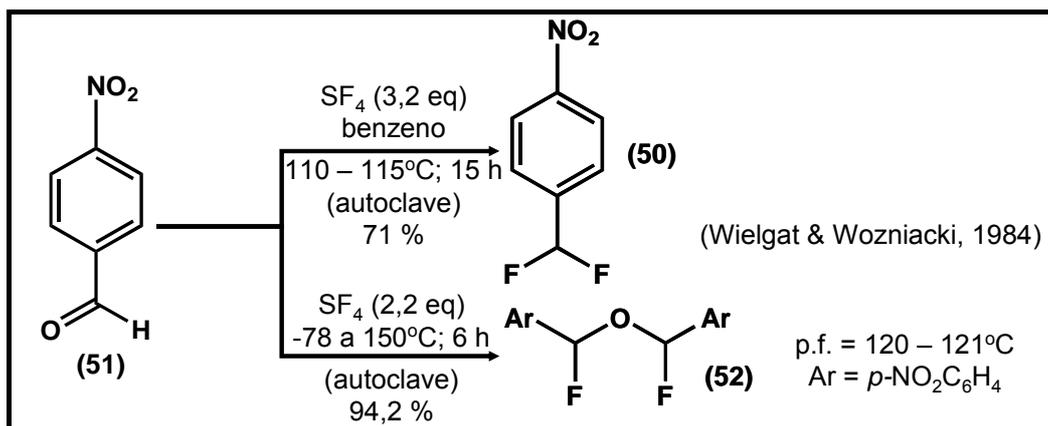
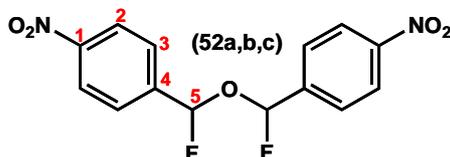


Figura V-2.4: formação de **52** na reação do benzaldeído (**51**) com SF<sub>4</sub>.

Tanto o p.f. do composto sintetizado por Wielgat e Woźniacki, quanto os dados dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>19</sup>F são consistentes com os resultados obtidos para **52** (Tabela V-2.2 e 3) (Wielgat & Woźniacki, 1984).

Tabela V-2.2: Deslocamento químico (ppm) de hidrogênio e flúor dos compostos **52**.



	p-f.	H <sub>2,3</sub>	H <sub>5</sub>	F
<b>Obtido</b> <sup>*1</sup>	126-128° C	8,30 e 7,83	7,12 (dt <sup>*2</sup> )	-116,76 e -117,09
<b>Literatura</b> <sup>*3</sup>	120-121° C	8,16 (quarteto AB)	7,17 (dt <sup>*4</sup> )	-117,7 e -124,4

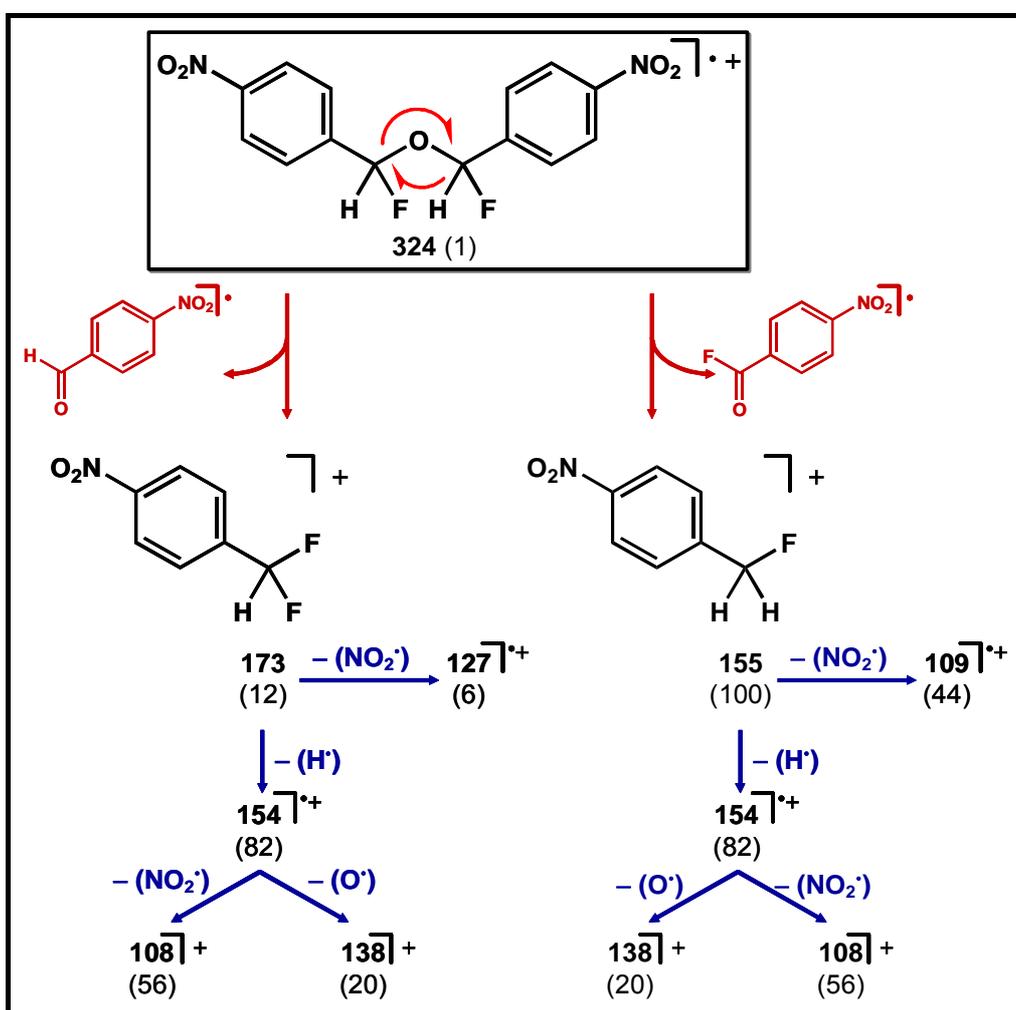
<sup>\*1</sup> RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, RMN-<sup>19</sup>F: 188 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>; <sup>\*2</sup> <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 62 Hz, não é possível medir com precisão <sup>4</sup>J<sub>F-F</sub>, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> e <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub>; <sup>\*3</sup> RMN-<sup>1</sup>H: 100 MHz, RMN-<sup>19</sup>F: 94 MHz em (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (Wielgat & Woźniacki, 1984); <sup>\*4</sup> <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 63 Hz, <sup>4</sup>J<sub>F-F</sub>, <sup>4</sup>J<sub>H-H</sub> e <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 4-5 Hz.

<sup>1</sup> *SciFinder Scholar 2006.*

**Tabela V-2.3:** Deslocamento químico (ppm) de carbono dos compostos **52a,b,c** (RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>).

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>
<b>Obtido</b>	148,42	123,73	127,36	141,83 (d, <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> =27 Hz)	109,29 (d, <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> =222 Hz)
<b>Literatura</b>	não fornecido				

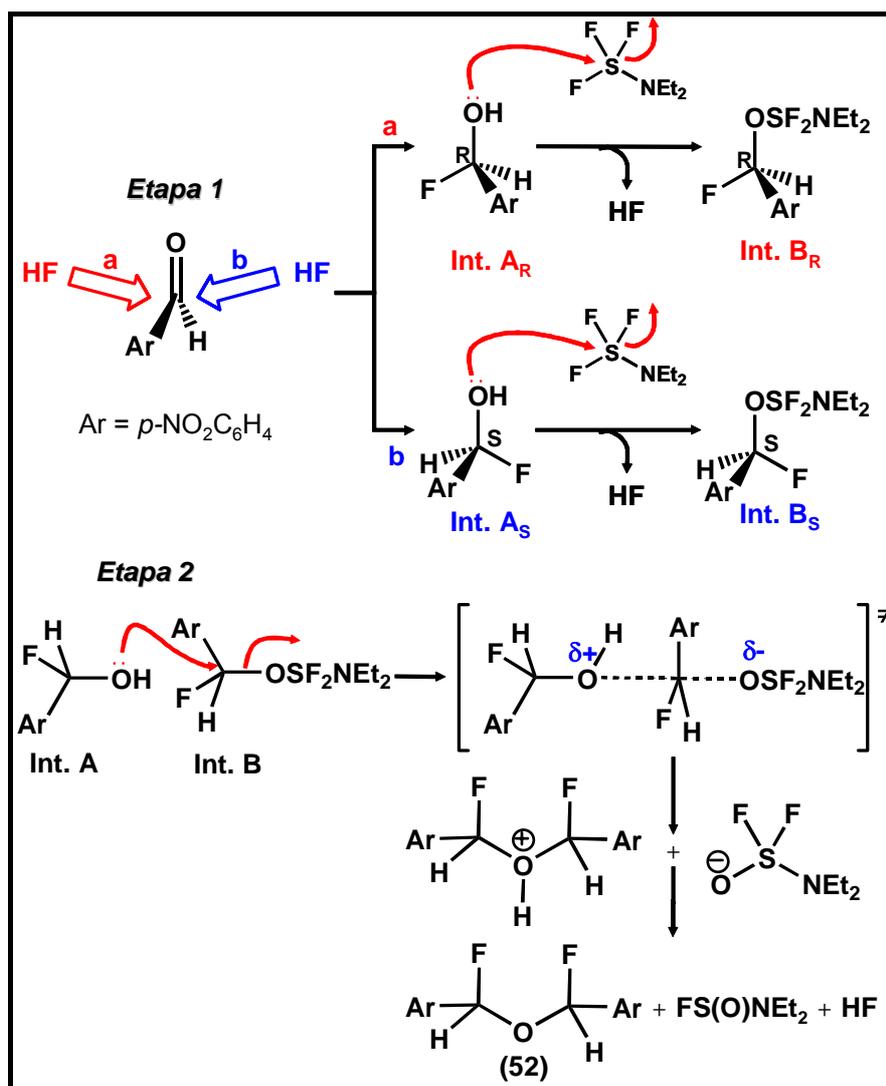
Para o espectro de massas, foram propostas algumas fragmentações que são apresentadas na figura abaixo (Figura V-2.5).



**Figura V-2.5:** proposta para a fragmentação do composto **52** no EM.

Analisando o mecanismo proposto para reação com DAST (Figura II-2.4), a formação de **52** pode ser explicada, como sugerido na Figura V-2.6, pela

reação entre os intermediários A e B (**Int. A** e **Int. B**) formados durante este processo (Etapa 2). O ataque do HF ao benzaldeído (**51**) pode ocorrer igualmente por ambas as faces da carbonila, formando o **Int. A**, como racemato (**Int. A<sub>R</sub>** e **Int. A<sub>S</sub>**). A interação do **Int. A** com DAST gera, então, o intermediário B (**Int. B<sub>R</sub>** e **Int. B<sub>S</sub>**) (Etapa 1, Figura V-2.6).



**Figura V-2.6:** proposta mecânica para formação do subproduto **52**.

Há quatro possibilidades de interação entre os intermediários A e B. Duas levarão à formação do composto *meso* (**52a**), enquanto as outras duas levarão à formação do racemato (**52b,c**) (Tabela V-2.4).

Tabela V-2.4: Formação dos possíveis isômeros de **52**.

Int. A	Int. B	ET	Produto	$\Delta H_f^{*1}$ (Kcal)	$\mu^{*2}$ (Debye)
				-88,39	2,58
				-88,39	2,58
				-88,87	5,95
				-88,87	5,95

\*<sup>1</sup> Calor de formação da conformação mais estável. Foi realizada análise conformacional por mecânica molecular (MM), através da pesquisa sistemática das duas ligações do oxigênio, com incrementos de 30 graus. Posteriormente, realizou-se otimização das melhores conformações de cada um dos isômeros utilizando o método semiempírico AM1.

\*<sup>2</sup> Momento dipolo da conformação mais estável.

A próxima etapa da proposta sintética consistiu na redução do grupo nitro de **50**. Este composto foi submetido à reação com ferro e cloreto de amônio em etanol e água (Figura V-2.7). O produto desta reação foi um sólido alaranjado, praticamente insolúvel em todos os solventes testados, incluindo DMSO, metanol e acetona. A análise por CG/EM, do que foi solúvel em DMSO, revelou que foram produzidos dois produtos. Um deles mostrou peso molecular e a fragmentação no EM compatíveis com *p*-aminobenzaldeído (**53**). O outro pode ser atribuído à imina (**54**), produto da autocondensação de **53**.

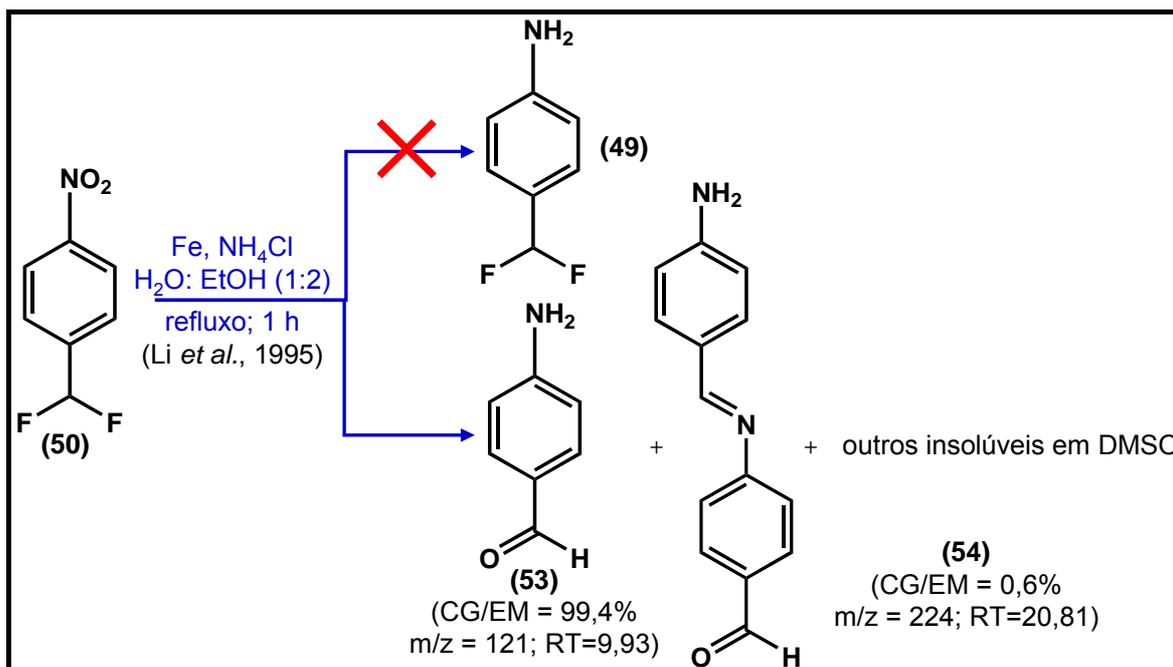
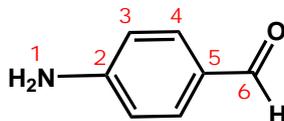


Figura V-2.7: reação de redução de **50** com ferro.

Os espectros de RMN desta mistura apresentaram o hidrogênio e o carbono característicos de aldeído. A presença de flúor não foi detectada por RMN-<sup>19</sup>F. Todos os deslocamentos químicos são compatíveis com a estrutura proposta para o produto obtido (**53**) (Tabela V-2.5). É possível que o sólido insolúvel em DMSO contenha produtos de acoplamento de maiores pesos moleculares.

Tabela V-2.5:  $\delta$  (ppm)\* da mistura obtida na redução de **50**.



RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz)	H <sub>1</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>6</sub>	
	6,24 (2H, sl)	6,62 (2H)	7,54 (2H)	9,56 (1H, s)	
RMN- <sup>13</sup> C (50 MHz)	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>
	154,95	112,88	131,97	124,82	189,39

\* DMSO-d<sub>6</sub>; RMN-<sup>19</sup>F: 188 MHz (ausência de flúor).

Buscando um outro método de redução, tentou-se a conversão de **50** à **49**, utilizando-se o cloreto de estanho hidratado (Figura V-2.8). Entretanto, como

anteriormente, foi produzido um sólido alaranjado praticamente insolúvel em todos os solventes testados e o CG/EM da fração solúvel (DMSO) mostrou ser essencialmente igual ao produto obtido no método anterior.

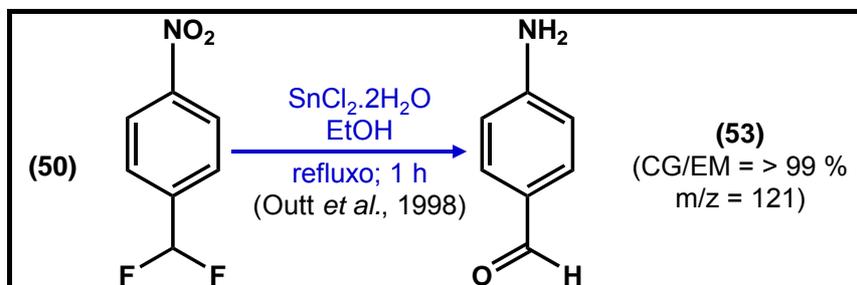


Figura V-2.8: reação de redução de **50** com cloreto de estanho hidratado.

A hidrogenação catalítica de **50** empregando paládio sobre carbono ou níquel de Raney, (Figura V-2.9), levou à formação de um sólido alaranjado. A fração solúvel (DMSO) apresentou, no CG/EM, três principais produtos. O de maior área (45%) apresentou peso molecular e padrão de fragmentação correspondente a *p*-toluidina (**55**).

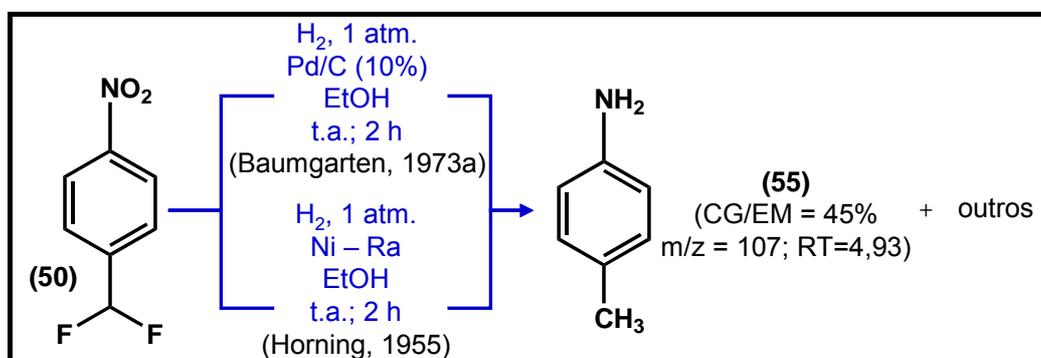


Figura V-2.9: hidrogenação catalítica de **50** com Pb/C Ni-Ra.

Até mesmo a redução com hidrato de hidrazina, catalisada por paládio sob carbono, levou ao produto de desfluoração e seus derivados. Neste método parece ter sido formada a hidrazona **56**, produto da adição da hidrazina a duas moléculas de **53** (Figura V-2.10).

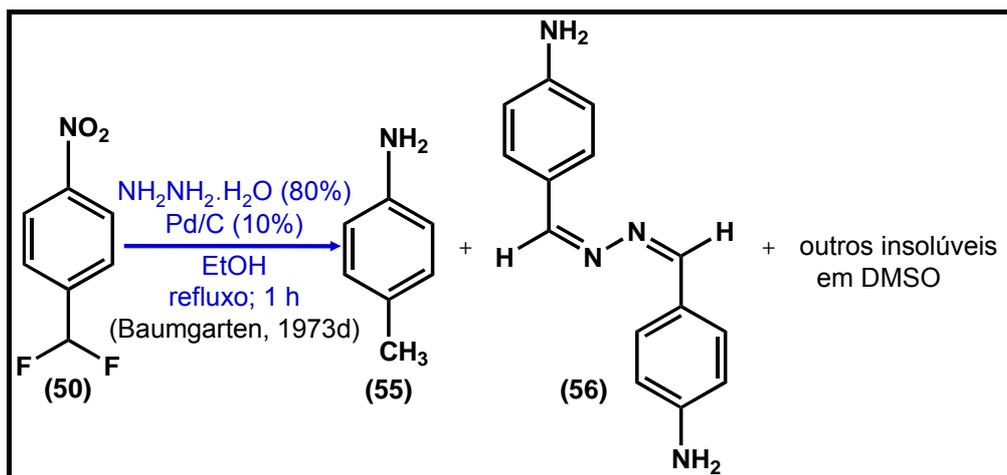


Figura V-2.10: reação de redução de **50** com hidrato de hidrazina e Pd/C.

Quando o composto **50** é mantido por 24 h com H<sub>2</sub>O ou etanol e Pd/C, sob refluxo e agitação, não foi detectada a formação de outro produto no CG/MS. Este resultado indicou que a reação de desfluoração observada na redução de **50** pode estar relacionada com a formação do grupo amino durante o processo.

A literatura contém alguns exemplos de reação de desfluoração em carbonos do tipo benzílico, assistida por deslocalização eletrônica a partir do nitrogênio:

1. Middleton e Bingham (1980) relataram que a hidrólise de um composto indólico difluormetilado leva a uma desfluoração assistida pelo par de elétrons do nitrogênio indólico (Figura V-2.11).

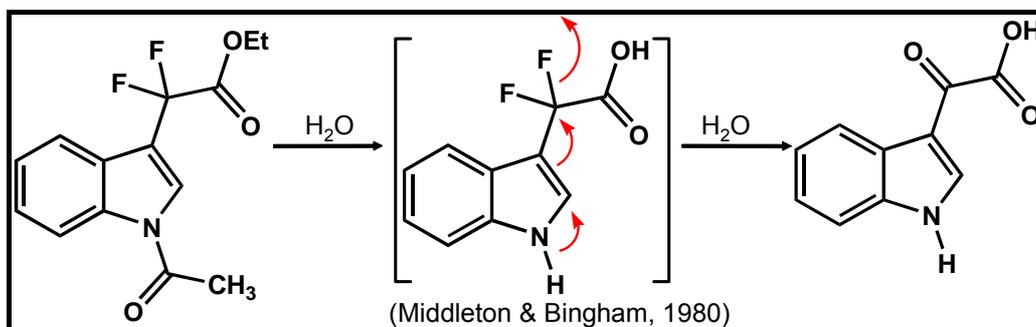


Figura V-2.11: reação de desfluoração assistida pelo par de elétrons do nitrogênio indólico.

2. Desfluoração semelhante foi produzida a partir do 3,5-diamino-trifluormetil-benzeno, com água, em fotoreator (Figura V-2.12) (Chaignon *et al.*, 2005);

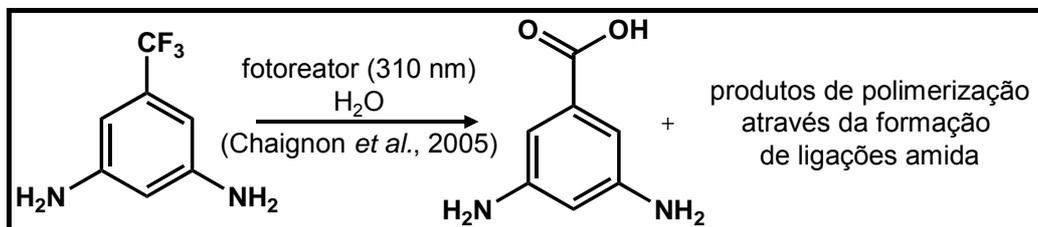


Figura V-2.12: reação de desfluoração 3,5-diamino-trifluormetil-benzeno.

3. Dolensky e colaboradores (2003) relataram a formação de uma cetona como subproduto na formação de um derivado imidazólico difluormetilado (Figura V-2.13).

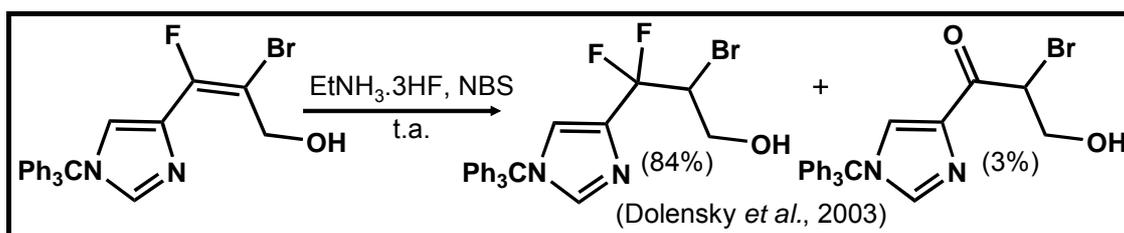


Figura V-2.13: reação de desfluoração em derivado imidazólico difluormetilado.

4. Strekowski e colaboradores (1996 e 1998) exploraram a desfluoração benzílica na construção do anel quinolínico 4-perfluoralquil substituído (Figura V-2.14).

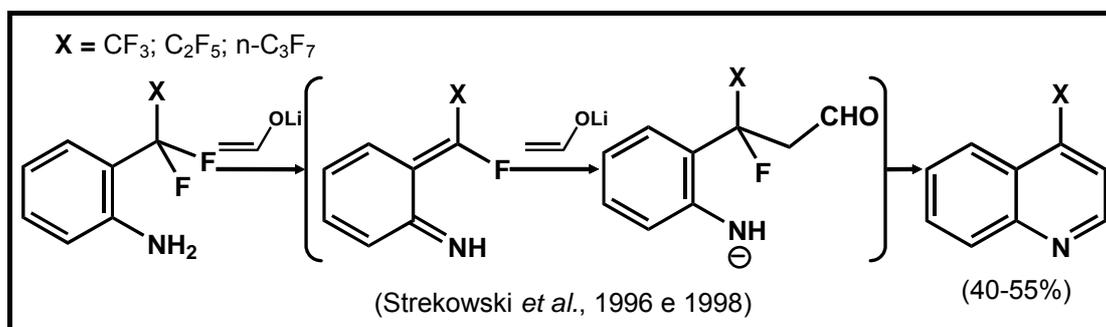
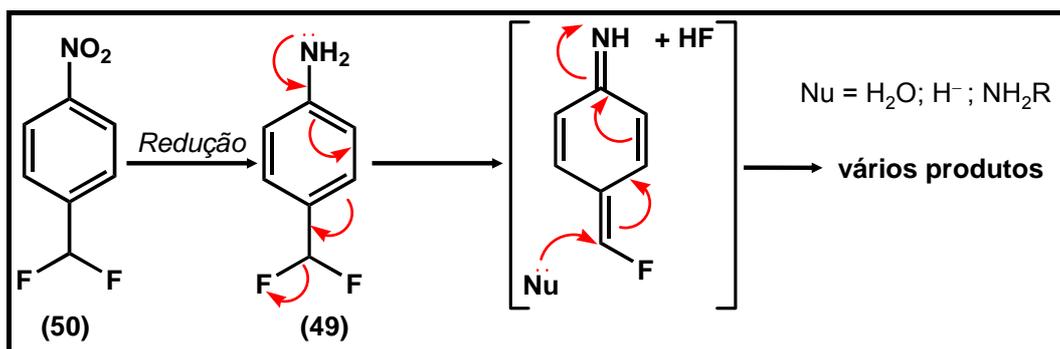


Figura V-2.14: reação de desfluoração na construção do anel quinolínico.

Desta forma, pode-se propor que o forte efeito doador de elétrons do grupo amino, presente em **49**, promove uma deslocalização eletrônica em direção ao carbono benzílico difluorado, facilitando a ruptura da ligação C–F (Figura V-2.15). Em seguida, haveria o ataque de um nucleófilo ao carbono benzílico levando à formação dos produtos observados nas reações de redução do 1-(difluorometil)-4-nitrobenzeno (**50**).

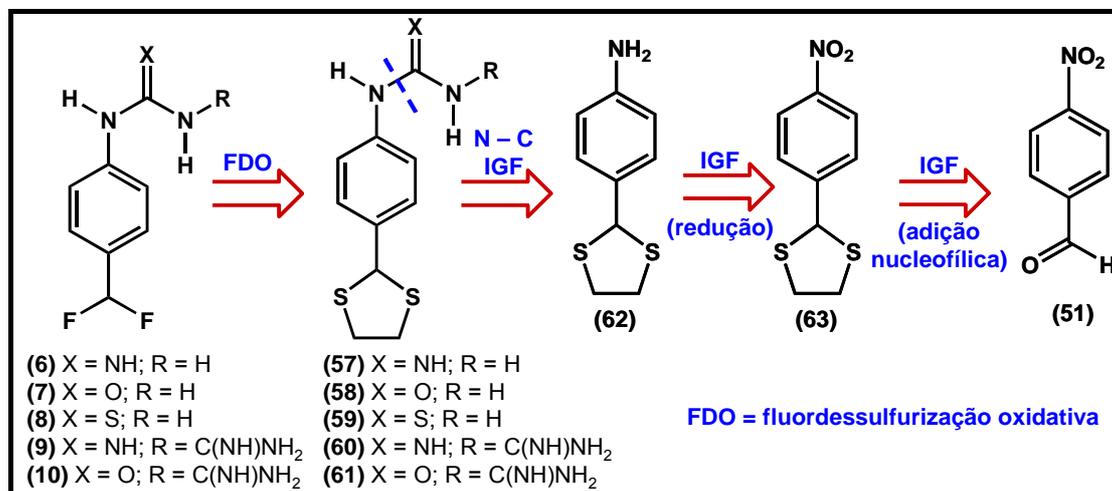


**Figura V-2.15:** esquema mecanístico proposto para a reação de desfluoração.

Diante destes resultados, a estratégia sintética para a obtenção dos compostos planejados nesta série (**6 a 10**) foi modificada passando-se a aplicar a metodologia de fluordessulfurização oxidativa. Para isso, a formação do grupo difluormetil seria realizada na última etapa, a partir dos derivados ditiolanos (**57 a 61**), como apresentado na figura abaixo (Figura V-2.16). Estes têm o mesmo produto de partida, a amina **62**, que pode ser obtida pela redução do grupo nitro de **63**. O derivado nitro (**63**) é, na verdade, o *p*-nitrobenzaldeído (**51**) protegido na forma de um tioacetal.

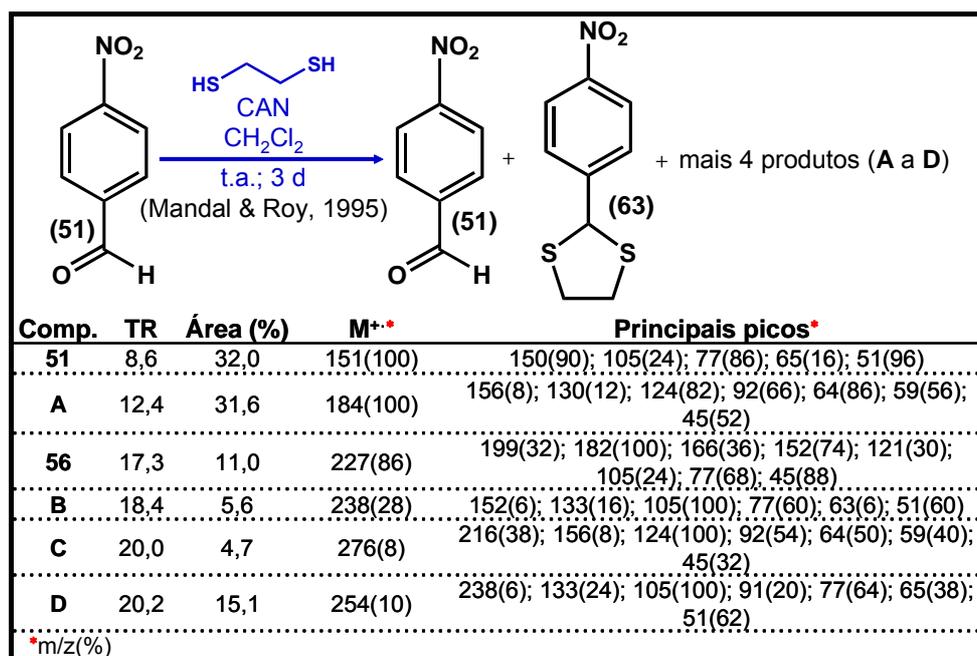
A proteção de aldeídos e cetonas com etanoditiol pode ser realizada empregando-se diversos catalisadores. Dentre eles, pode-se destacar o nitrato de cério e amônio (CAN) (Mandal & Roy, 1995), iodo (Firouzabadi *et al.*, 2001), o trifluoreto de boro eterado (Hatch *et al.*, 1978), o cloreto de estanho hidratado (Das *et al.*, 1993) e o cloreto de alumínio (Ong, 1980), entre outros.

De acordo com a disponibilidade destes reagentes em nosso laboratório, os quatro primeiros métodos foram testados, buscando encontrar-se o que produz o melhor resultado.



**Figura V-2.16:** nova estratégia sintética para obtenção dos compostos Série B (6–10).

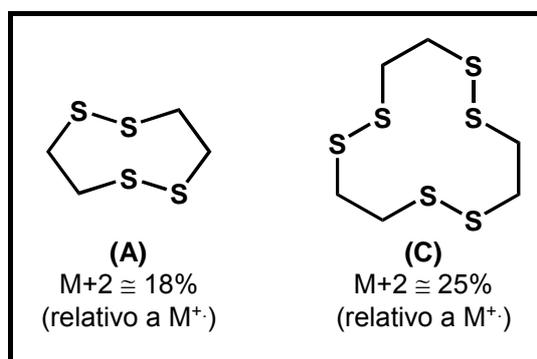
A utilização do nitrato de cério e amônio além de não levar ao consumo completo do material de partida, produziu o ditiolano (63) em baixa conversão e mais quatro produtos (Figura V-2.17).



**Figura V-2.17:** resultado (CG/EM) da proteção de 51 empregando CAN como catalisador.

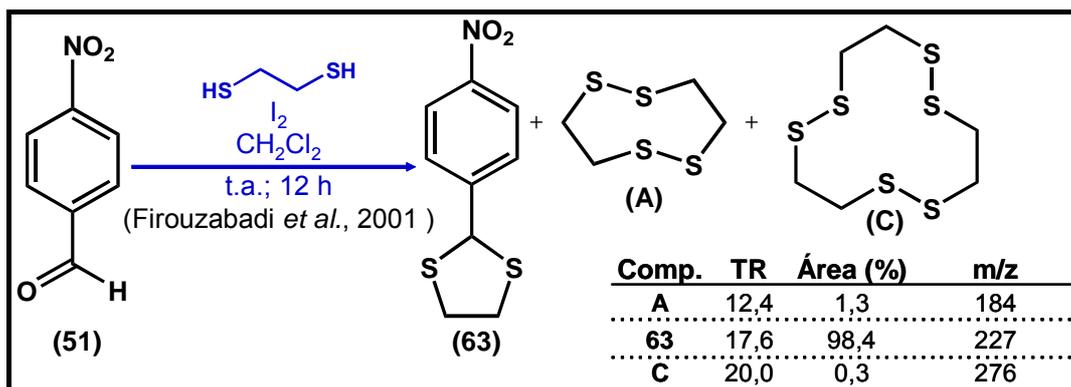
Analisando o CG/EM da mistura reacional obtida, acredita-se que **B** e **D** foram formados a partir do aldeído (**51**), pois seus EM apresentaram fragmentações características deste ( $m/z = 105, 77, 65$  e  $51$ ). Já **A** e **C** parecem ser produzidos a partir do 1,2-etanoditiol, pois não possuem os fragmentos característicos de compostos aromáticos e possuem os picos  $M+1$ ,  $M+2$ ,  $M+3$ ,  $M+4$  característicos de moléculas contendo mais de um enxofre. Empregando o pico  $M+2$ , calcula-se que **A** tenha 4 átomos de enxofre ( $M+2 \cong 18\%$ ) e **C** tenha 6 ( $M+2 \cong 25\%$ ).

Como tióis são oxidados a dissulfetos (Furniss *et al.*, 1989, p. 790; Smith & March, 2001, p. 1543) e o CAN é um agente oxidante, acredita-se que **A** e **C** foram formados pelo acoplamento oxidativo de duas e três moléculas de 1,2-etanoditiol, respectivamente (Figura V-2.18).



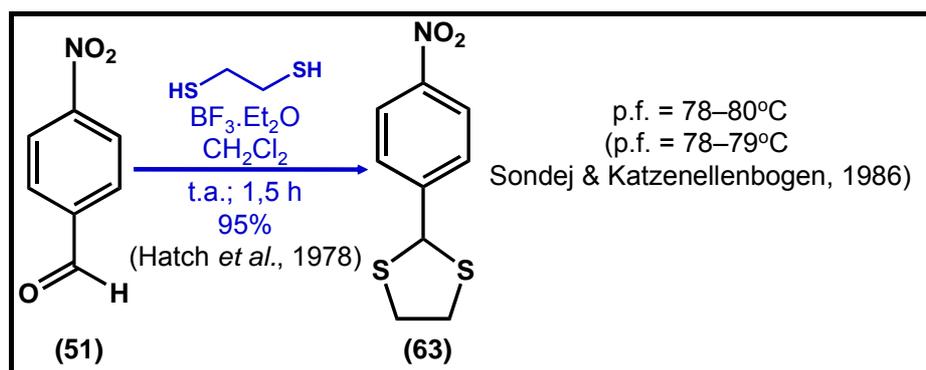
**Figura V-2.18:** proposta para os subprodutos **A** e **C**.

Na reação catalisada por iodo, houve conversão completa do aldeído (**51**) e o ditiolano (**63**) foi produzido em 91% de rendimento, após purificação. O CG/MS mostrou que, nesta reação, também foram formados os subprodutos **A** e **C** (Figura V-2.19). Pelo fato da oxidação de tióis a dissulfetos, empregado iodo, estar descrita na literatura (Aida *et al.*, 1976; Smith & March, 2001, p. 1543), tem-se suporte para as estruturas propostas para os subprodutos **A** e **C**.



**Figura V-2.19:** resultado (CG/EM) da proteção de **51** empregando  $I_2$  como catalisador.

O método empregando trióxido de boro eterado, em condições anidras, levou à formação do derivado **63**, como único produto, em 95% de rendimento (Figura V-2.20).



**Figura V-2.20:** proteção de **51** empregando  $BF_3 \cdot Et_2O$  como catalisador.

A reação do aldeído (**51**) com dois equivalentes de  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ , após duas horas, não levou ao consumo completo de **51**. Com adição de mais dois equivalentes, todo material de partida foi consumido após uma hora adicional de reação. O produto majoritário formado possui r.f. diferente de **63** e, pelo CG/EM, é a anilina **62** (Figura V-2.21).

Aumentando-se o número de equivalentes de cloreto de estanho para 4,5, o mesmo produto foi obtido, após 1 h de reação, em 100% de conversão e 90%

de rendimento, após recristalização com acetato de etila (Figura V-2.22). Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  confirmaram que o produto obtido nesta reação é a anilina **62**.

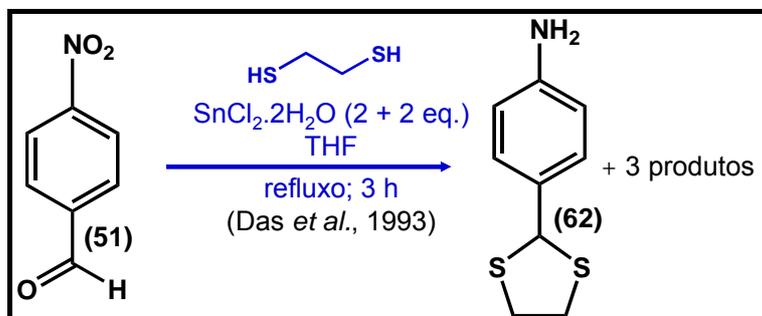


Figura V-2.21: reação de **51** com  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  forma **62**.

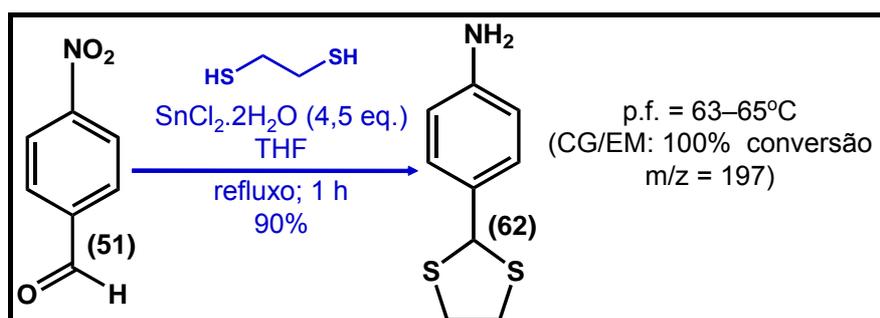
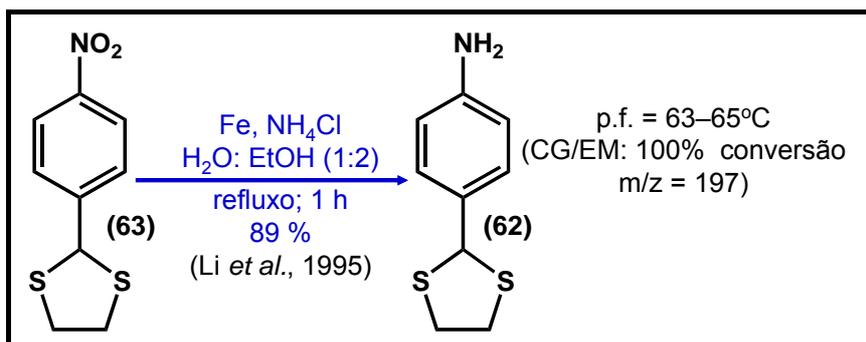


Figura V-2.22: otimização da reação de obtenção de **62** em pote único.

O cloreto de estanho hidratado é amplamente utilizado como agente redutor de grupamento nitro. As reações são, comumente, realizadas em solventes próticos (Outt *et al.*, 1998) e não em solventes apróticos como o empregado (THF). Entretanto, foi possível realizar as reações de redução do grupo nitro e proteção da carbonila em pote único.

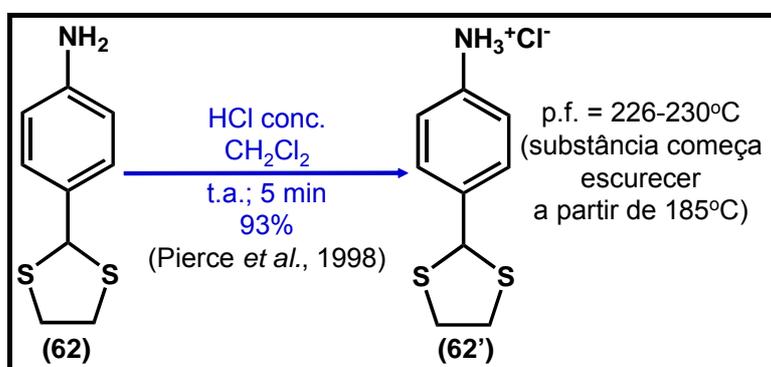
A amina **62** também pode ser formada pela redução de **63**. O experimento empregando-se ferro e cloreto de amônio em etanol/água (2:1), levou á formação de **62** em 89% de rendimento (Figura V-2.23).



**Figura V-2.23:** formação de **62** pela redução de **63**.

De todos os métodos testados para proteção de **51** o que empregou cloreto de estanho foi o melhor, uma vez que se pôde obter **62** em uma única etapa, em apenas uma hora e em altos rendimentos. O emprego de trifluoreto de boro eterado também se mostrou eficaz e a formação de **62** foi realizada em duas etapas levando ao produto desejado em 85% de rendimento global.

Após obtenção da amina (**62**), esta foi convertida ao seu cloridrato (**62'**) em 93% de rendimento (Figura V-2.24) (Pierce *et al.*, 1998).



**Figura V-2.24:** formação do cloridrato **62'**.

O cloridrato (**62'**) foi, então, submetido à reação para formar os derivados uréia (**58**) e tiouréia (**59**) (Figura V-2.25) e, assim, testar a viabilidade da fluordessulfurização oxidativa nesta série de compostos. O método utilizado foi o mesmo empregado para preparar os derivados uréia (**2a,b**) (Figura V-1.7) e

tiouréia (**3a,b**) (Figura V-1.8) da Série A.

O composto **58** foi obtido na forma de cristais incolores em 80% de rendimento, após recristalização com acetato de etila. O produto **59** foi obtido como cristais amarelos claros, em 78% de rendimento e também foram recristalizados com acetato de etila. Ambos compostos não apresentaram o pico do íon molecular, mas sim um pico em  $M - 17$  (perda de  $\text{NH}_3$ ). O mesmo foi observado no EM dos compostos **2a,b** e **3a,b**.

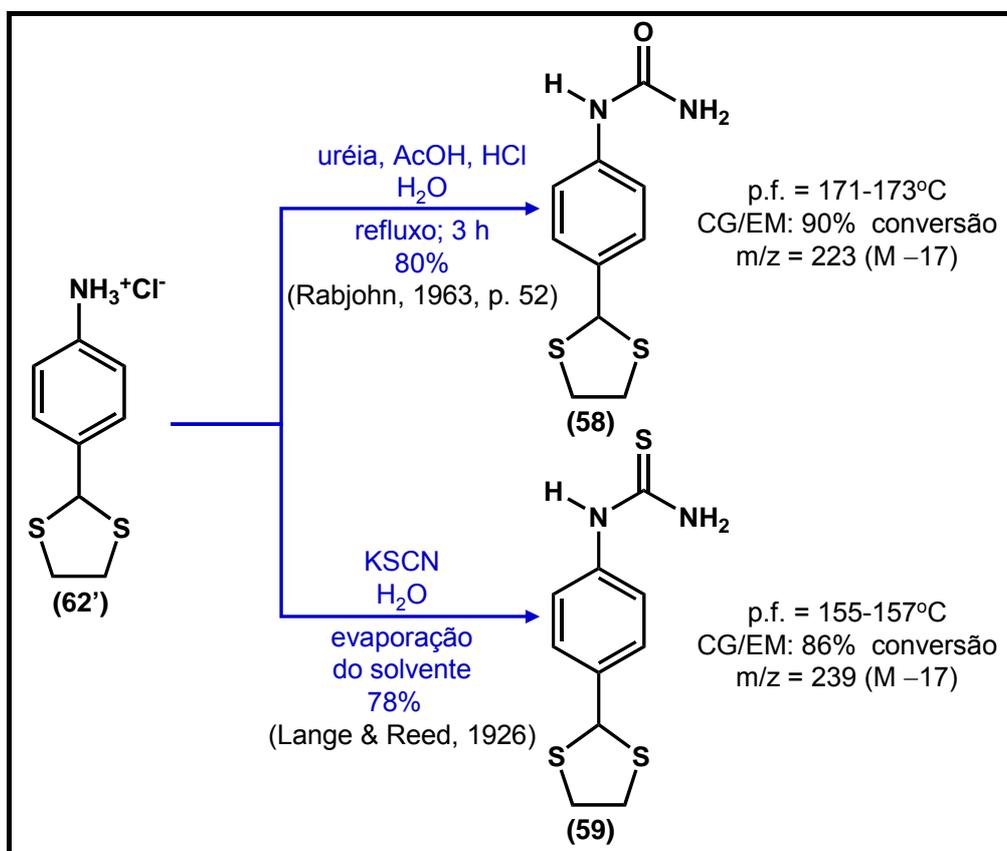
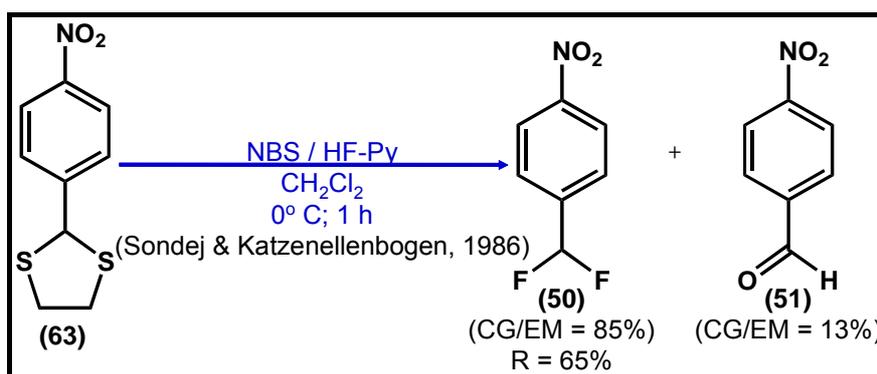


Figura V-2.25: síntese dos derivados uréia (**58**) e tiouréia (**59**).

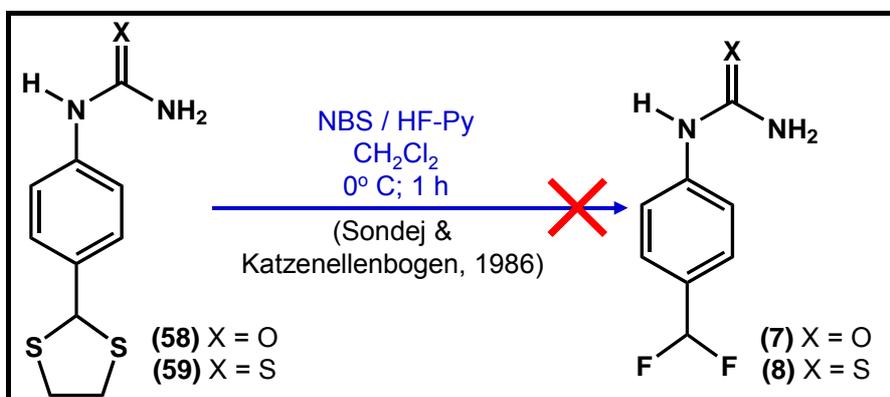
Uma vez obtidos os derivados uréia **58** e tiouréia **59**, esses poderiam ser empregados como substratos para a reação de fluordessulfurização oxidativa. Um fator limitante deste método é a disponibilidade, em nosso laboratório, dos reagentes necessários para esta conversão (ver seção IV.2.1a.i). Como oxidante, há disponibilidade de NBS e como fonte de íon fluoreto, de HF-Py.

Para testar o método, o ditiolano **63** foi submetido à reação com NBS/HF-Py (Sondej & Katzenellenbogen, 1986) (Figura V-2.26). Pelo CG/EM, pôde-se observar que a reação produziu o derivado difluormetil **50**, em bom grau de conversão (85%) e com uma pequena quantidade (13%) do aldeído correspondente (**51**). Este último foi formado, provavelmente, pelo ataque nucleofílico da água.



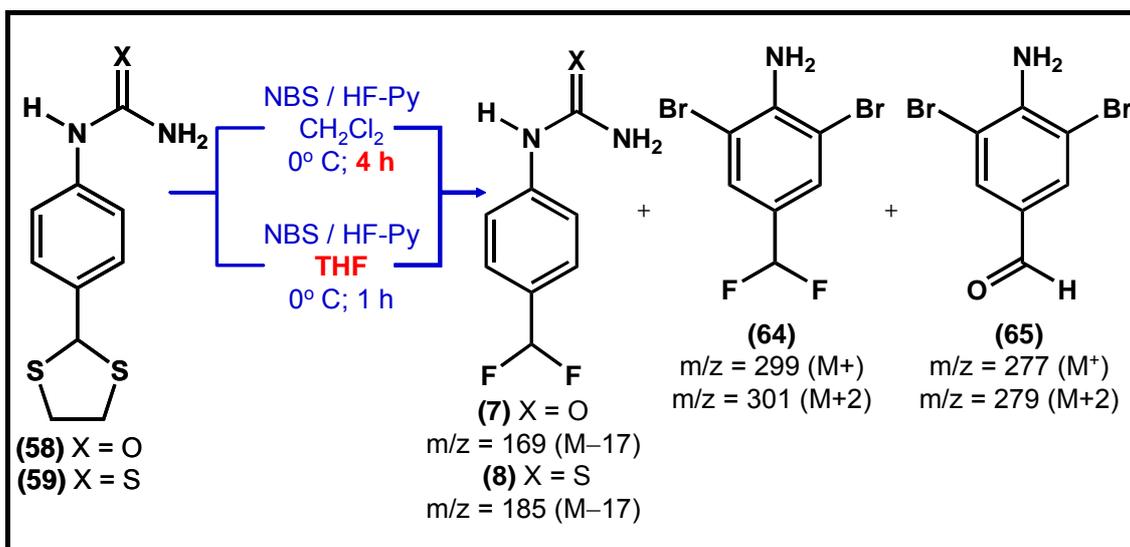
**Figura V-2.26:** reação de fluordessulfurização oxidativa do ditiolano **63**.

Como a reação com NBS e HF-Py produziu o derivado difluormetil **50** em rendimento razoável, este método foi aplicado para produzir os compostos planejados **7** e **8** (Figura V-2.27). Entretanto, os materiais de partida (**58** e **59**) foram recuperados após uma hora de reação. Pode-se inferir que a baixa solubilidade destes (**58** e **59**) no solvente empregado ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) seria responsável pela falta de reatividade.



**Figura V-2.27:** tentativa para obter os compostos **7** e **8**.

Para contornar este problema, decidiu-se aumentar o tempo reacional e mudar o solvente. E, desta forma, as duas modificações foram testadas e ambas as modificações levaram à formação de produtos colaterais. Dentre eles, parece ter havido formação do derivado difluormetil **7** e **8** (< 15%) e dos compostos dibromados **64** e **65** (Figura V-2.28).



**Figura V-2.28:** modificações realizadas nas reações de fluordessulfurização oxidativa dos derivados **58** e **59**.

Como ressaltado anteriormente, os compostos do tipo uréia e tiouréia não apresentam o pico do íon molecular, mas sim um pico de  $m/z = M-17$  (Figura V-2.25). Os EM dos produtos inferidos como **7** e **8** também apresentaram um pico  $M-17$ , pico base, que sofre fragmentação com perda de flúor. Outro pico observado em  $m/z = 127$ , com a segunda maior abundância relativa, pode ser atribuído à estrutura apresentada na figura abaixo (Figura V-2.29). O pico com  $m/z = 127$  também aparece no EM do derivado difluormetil **50**, sendo o pico base deste espectro (Figura V-2.29).

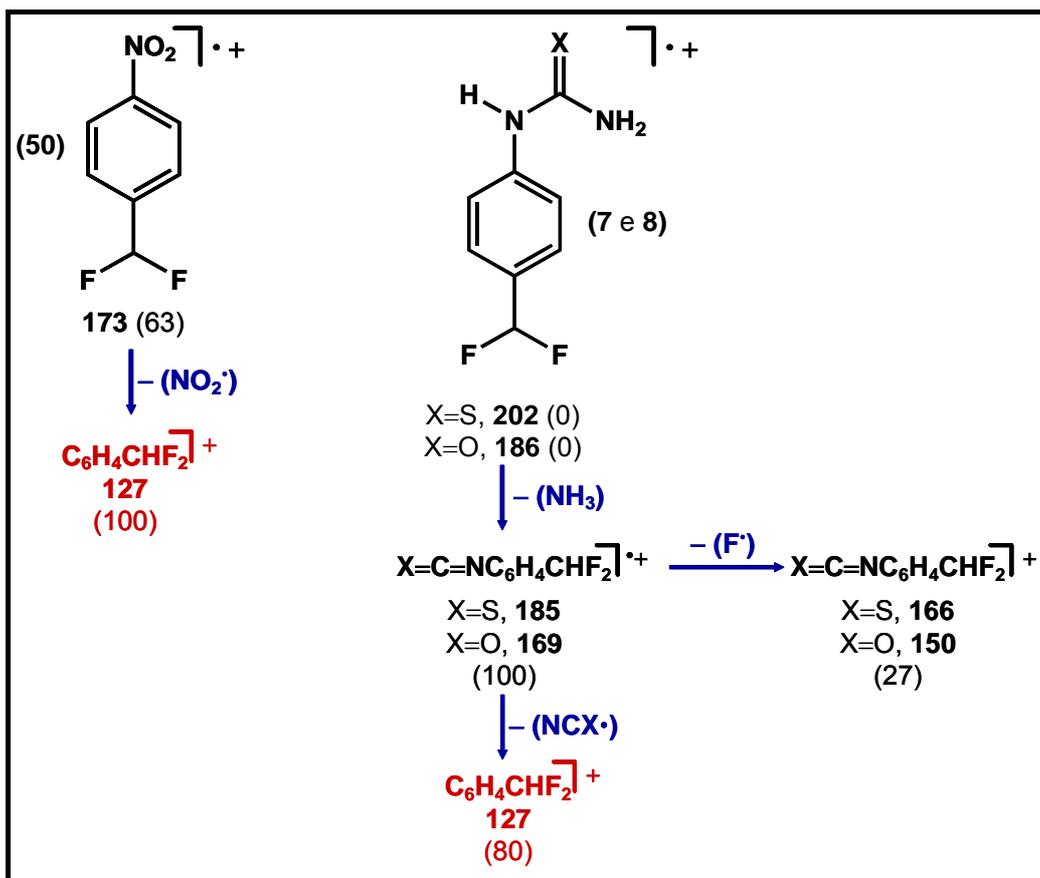
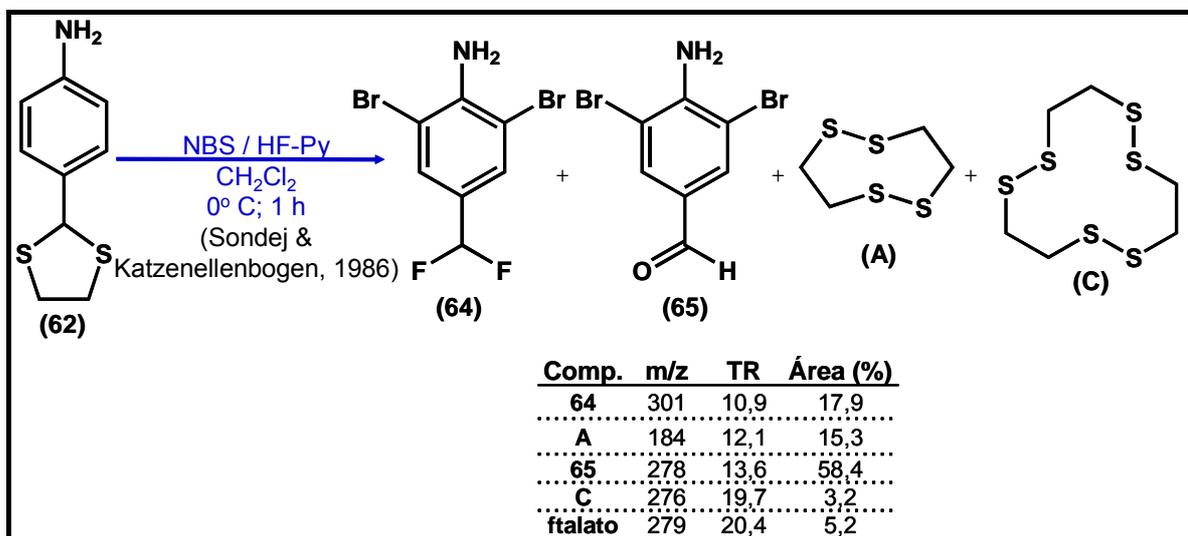


Figura V-2.29: no espectro de massas, os compostos **50**, **7** e **8** formam um pico  $m/z = 127$ .

As estruturas de **64** e **65** também foram atribuídas com base no EM (CG/EM) e, através dos isótopos de bromo ( $^{79}\text{Br} = 100\%$  e  $^{81}\text{Br} = 98\%$ ), pode-se calcular que ambas possuem dois átomos de bromo. A formação de ambos os produtos deve passar pela clivagem dos grupos uréia e tiouréia, liberando o grupo amina. Uma vez a amina liberada, o composto pode sofrer bromação aromática pela NBS. Sondej & Katzenellenbogen (1986) relataram que anéis aromáticos substituídos com doadores de elétrons sofrem halogenação pela NBS e DBH, mas não pela NIS.

Como havia uma mistura de produtos muito complexa, não foi possível purificá-los. Porém, a fim de confirmar a obtenção de **64** e **65**, a anilina **62** foi submetida a este método (Figura V-2.30). Dos produtos obtidos nesta reação,

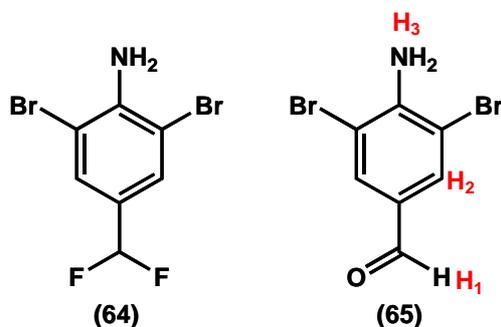
dois apresentaram tempo de retenção e padrão de fragmentação idênticos aos produtos **64** e **65** (Figura V-2.28). Os outros dois apresentaram tempo de retenção e padrão de fragmentação idênticos aos produtos **A** e **C**, obtidos durante a formação do ditiolano **63** com CAN e I<sub>2</sub> (Figura V-2.17 a 19).



**Figura V-2.30:** reação de fluordessulfurização oxidativa do ditiolano **62**.

Esta mistura foi analisada por RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>19</sup>F e o resultado, apresentado na tabela abaixo (Tabela V-2.6), confirma que os grupos uréia e tiouréia de **59** e **60**, respectivamente, são clivados durante a reação com NBS e HF-Py.

**Tabela V-2.6:**  $\delta$  (ppm)\* da mistura obtida na reação de **62** com NBS/HF-Py.



H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	F
9,68	7,91	5,19	-109,02 e -109,32

\* CDCl<sub>3</sub>: RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz e RMN-<sup>19</sup>F: 188 MHz.

Sabe-se que o íon fluoreto pode ser uma base extremamente forte e sua basicidade, bem como seu comportamento nucleofílico, é altamente dependente do seu contra-íon, do nível de hidratação e do solvente no qual ele se encontra dissolvido. Quanto mais estabilizado, ou por uma ligação de hidrogênio com a água ou com o solvente, ou por uma forte interação com o contra-íon, menos básico e nucleofílico será o íon fluoreto e vice-versa<sup>2</sup> (Clark, 1980). O flúor no sistema HF-Py se encontra bem estabilizado. Entretanto a reação procede pela formação inicial de BrF, através da reação do HF com a NBS, antes que se adicione o substrato.

Pouco se sabe a respeito deste reagente na presença de hidrogênios com propriedade ácida, como é o caso das funções uréia e tiouréia utilizadas neste trabalho ( $\text{Ar-NH-C(X)-NH}_2$ ; X=O e S, respectivamente).

Sais metálicos de flúor com éter de coroa (18-crown-6) e fluoreto de tetrametilamônio (TMAF) seco são duas condições em que o íon fluoreto se encontra com alto poder nucleofílico e básico (Adams *et al.*, 1999a; Adams *et al.*, 1999b; Clark, 1980; Liotta & Harris, 1974). Desta forma, a tiouréia **59** foi submetida à reação com estes dois reagentes em condições semelhantes às necessárias para a reação de fluordessulfurização oxidativa (Figura V-2.31). Em ambas as reações vários produtos foram observados. Com o emprego de NBS/TMAF foi possível detectar a formação de **64** e com AgF/18-crown-6 a anilina **53**.

---

<sup>2</sup> Na literatura, o íon fluoreto fortemente nucleofílico e básico, por se encontrar pouco estabilizado, é chamado de *naked* flúor (Borrmann *et al.*, 2004; Gerken *et al.*, 2002; Liotta & Harris, 1974).

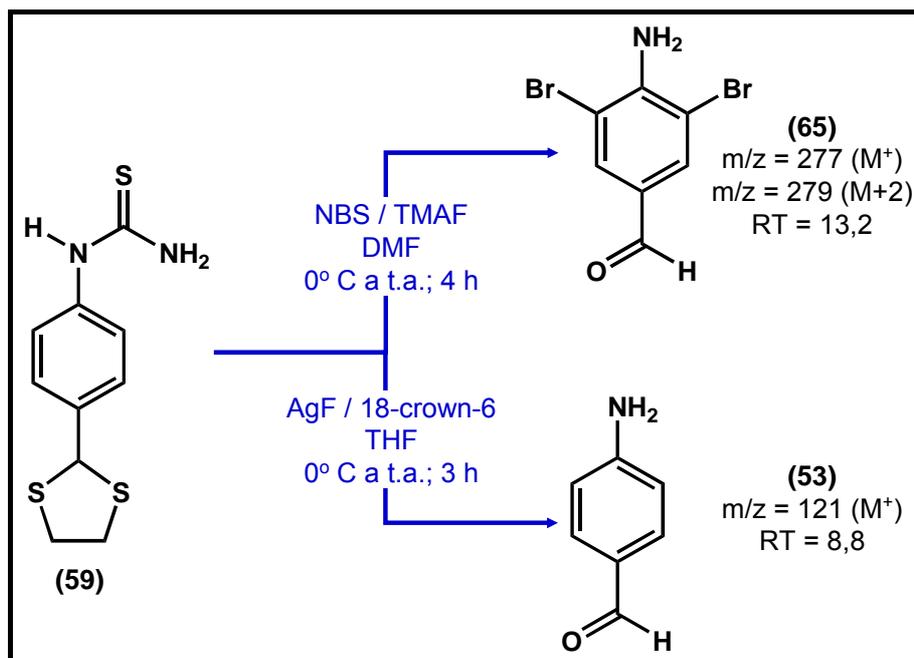


Figura V-2.31: reação de **59** com íon fluoreto nucleofílico.

Estes resultados sugerem que reações de fluordessulfurização oxidativa não são compatíveis com sistemas possuindo grupamentos uréia e tiouréia. Conseqüentemente, os compostos desta séria (**7-10**) não foram obtidos aplicando-se esta metodologia, sendo necessário uma outra abordagem sintética.

#### V.2.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série B

Na obtenção do composto *p*-difluormetil-nitrobenzeno (**50**) empregando DAST, método descrito por Middleton (1975), foi detectada e caracterizada a formação de um subproduto (**52**) (Figura V-2.32). A formação do composto **52**, apesar de ainda não ter sido descrita em reações empregando DAST, já foi relatada em reações empregando SF<sub>4</sub>, na qual **52** foi obtido como produto

único na ausência de solvente (Figura V-2.4) (Wielgat & Woźniacki, 1984).

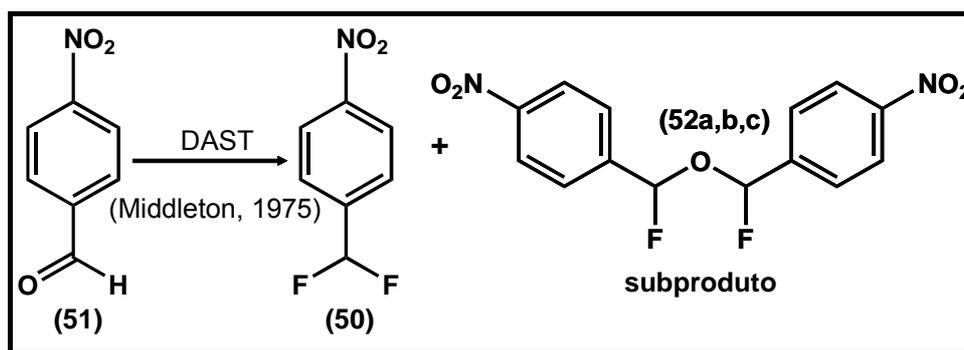


Figura V-2.32: reação de **51** com DAST produziu um subproduto (**52**).

A obtenção da *p*-difluormetil-anilina (**49**) a partir redução do composto **50**, não foi possível por nenhum dos métodos empregados (Figura V-2.33), devido às reações concomitante de desfluoração.

A impossibilidade de obter **49** direcionou a síntese dos compostos desta série para uma outra metodologia: fluordessulfurização oxidativa.

Na primeira etapa da nova metodologia sintética foi possível realizar, em pote único, as reações de redução do grupo nitro e adição do 1,2-etanoditiol a carbonila (Figura V-2.34), sendo a amina desejada (**57**) obtida em excelente rendimento (90%).

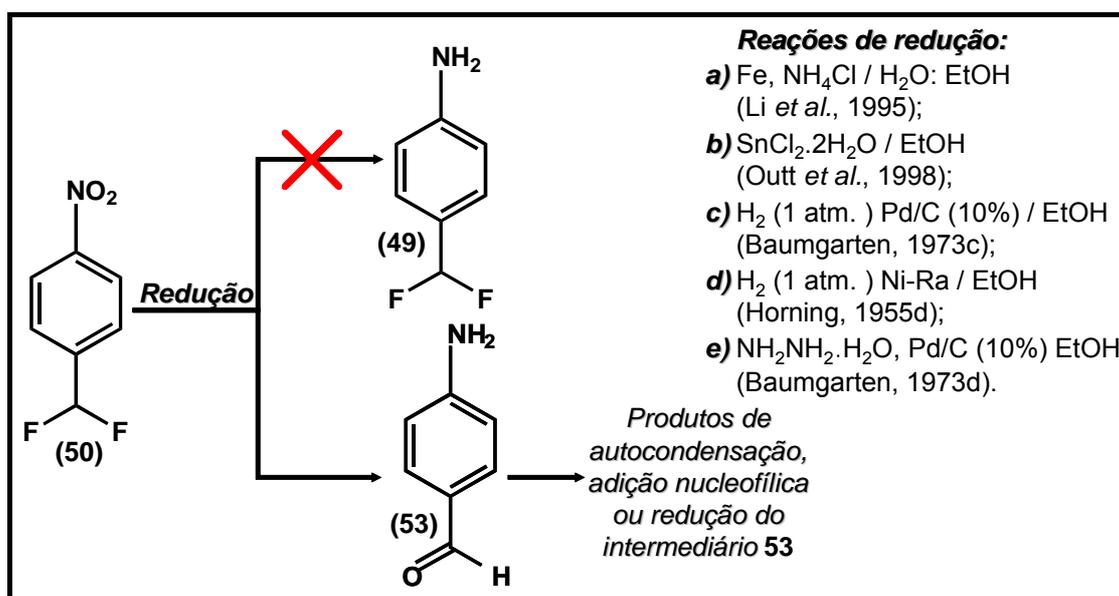
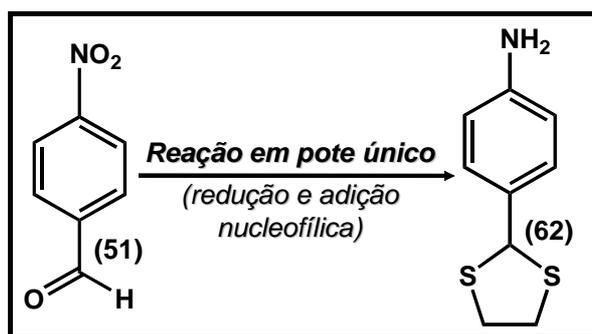


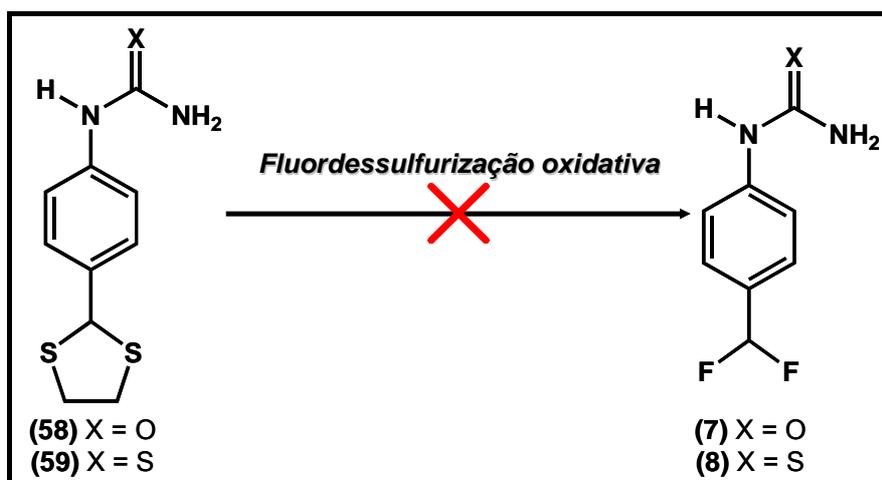
Figura V-2.33: a redução de **50** não formou o produto esperado (**49**).



**Figura V-2.34:** reações de redução e adição nucleofílica em pote único.

Entretanto, por maiores que tenham sido os esforços, a metodologia de fluordessulfurização oxidativa para obtenção dos derivados planejados nesta série foi ineficaz (Figura V-2.35) por ser incompatível com as funções uréia e tiouréia de **59** e **60**, respectivamente.

Desta forma, para a formação do grupo difluormetil dos compostos **6–10** deve-se buscar uma outra metodologia. Infelizmente, as outras metodologias de fluordessulfurização oxidativa que empregam hidrazonas e oximas ou *gem*-dialetos (ver seção IV.2.1a.i) como material de partida, também empregam as mesmas fontes de íon fluoreto.



**Figura V-2.35:** a fluordessulfurização oxidativa se mostrou ineficaz em produzir os compostos da Série B.

### V.3. Série C

A síntese dos compostos sulfonamida (**11** a **15**) foi baseada no esquema retrosintético apresentado abaixo (Figura V-3.1).

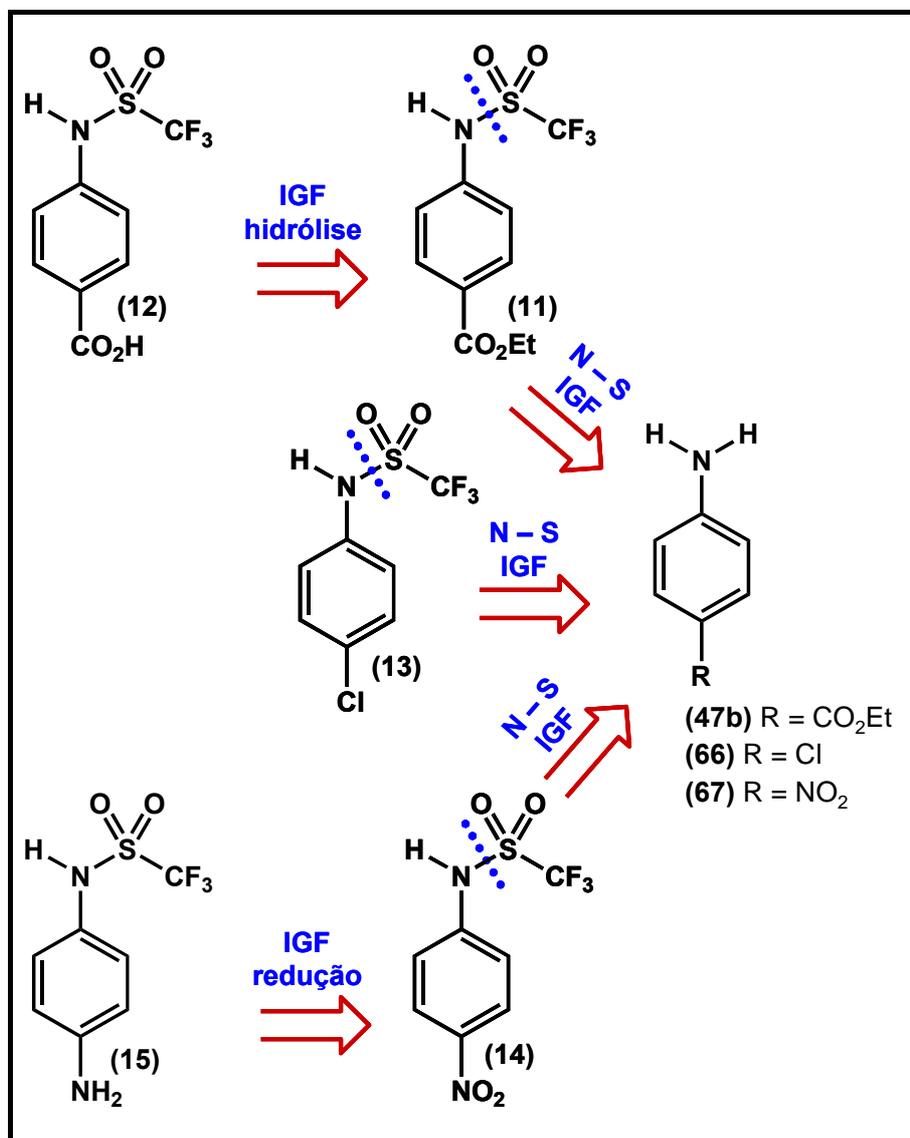
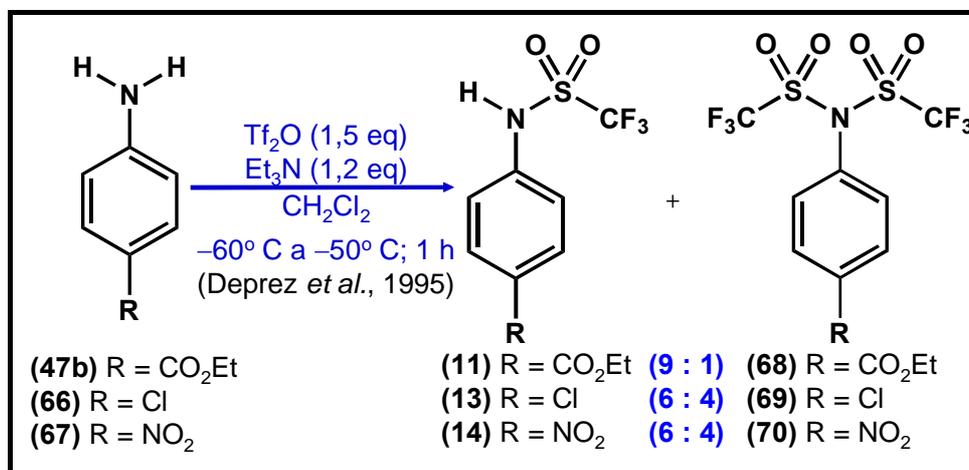


Figura V-3.1: esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série C (**11**–**15**)

A sulfonamida **12** pode ser obtida a partir de **11** pela hidrólise do grupo éster e a sulfonamida **15** a partir da redução do grupo nitro de **14**. Já para os compostos **11**, **13** e **14** pode-se evidenciar, pela desconexão da ligação N–S,

as anilinas correspondentes como seus materiais de partida (Figura V-3.1).

O procedimento B para obtenção de perfluossulfonamidas foi selecionado para obtenção dos compostos sulfonamida (**11**, **13** e **14**). Neste procedimento, as condições experimentais podem ser muito variadas, mas a grande maioria emprega a trietilamina como base e o diclorometano como solvente (Deprez *et al.*, 1995; Duncia *et al.*, 1990; Musser *et al.*, 1989; Sano *et al.*, 2005; Tseng *et al.*, 1979), apesar de serem encontrados outros exemplos de solvente, como éter etílico (Brice & Trott, 1956; Gramstad & Haszeldine, 1957) e clorofórmio (Harrington *et al.*, 1970; Mori *et al.*, 2004; Trepka *et al.*, 1974b). A quantidade estequiométrica entre os reagentes, a temperatura do meio, bem como o tempo reacional, é outro conjunto de variáveis. Nesta série, foi utilizada a condição experimental descrita por Deprez e colaboradores (1995) (Figura V-3.2).



**Figura V-3.2:** reação de obtenção dos compostos **11**, **13** e **14**.

A reação das aminas **47b**, **66** e **67** com anidrido trifílico e trietilamina em diclorometano (Figura V-3.2) produziu não só as sulfonamidas desejadas (**11**, **13** e **14**), como também os derivados dissustituídos (**68** a **70**) e, em alguns casos, nem toda matéria-prima é consumida. A proporção entre a formação de

produto mono e dissustituído não é constante, entretanto, pôde-se observar que quanto mais lenta for a adição do anidrido, menor será a formação do subproduto. Assim, os rendimentos são bastante variáveis e o produto só foi obtido puro após purificação por coluna cromatográfica, empregando-se como eluente hexano e acetato de etila num gradiente de concentração.

Outro fator que afeta a proporção mono/dissubstituição é a temperatura do meio reacional, por isso deve-se fazer um controle cuidadoso para que essa não seja superior a  $-50^{\circ}\text{C}$ . A troca da trietilamina por diisopropiletilamina ( $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ ), mais impedida estericamente, para abstrair o hidrogênio ácido da sulfonamida, não produziu resultado diferente do observado com a  $\text{Et}_3\text{N}$ .

A hidrólise do éster de **11** foi realizada com solução aquosa de hidróxido de sódio sob refluxo (Figura V-3.3) o que levou a formação da sulfonamida **12** em 80% de rendimento.

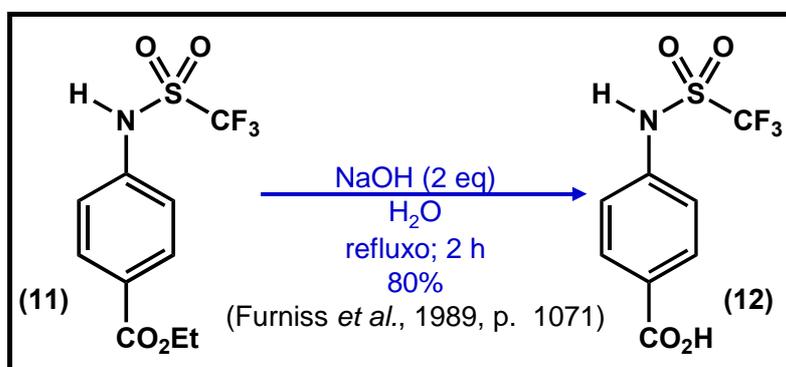


Figura V-3.3: síntese da sulfonamida **12**.

O último derivado desta série (**15**) foi sintetizado em 78% de rendimento através da redução do grupo nitro de **14**, empregando ferro e cloreto de amônio, em etanol e água, sob refluxo (Figura V-3.4).

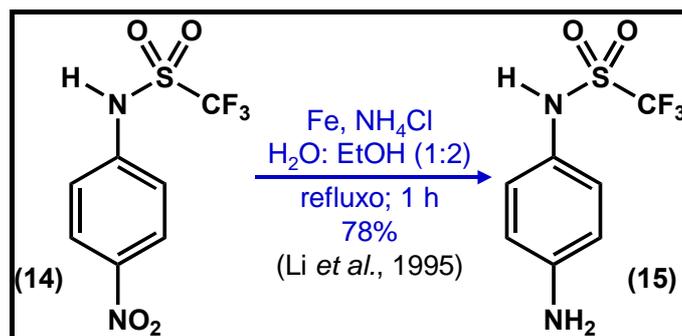
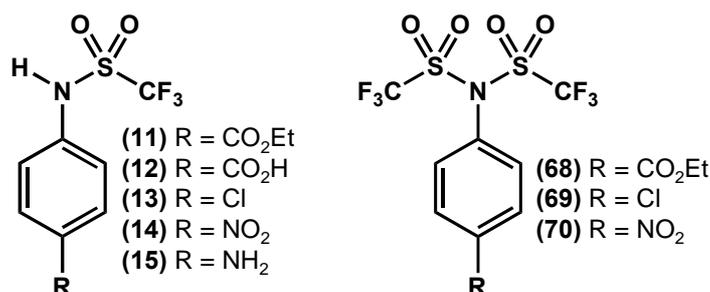


Figura V-3.4: síntese da sulfonamida 15.

Os pontos de fusão dos compostos 11 a 15 e 68 a 70 estão apresentados na tabela abaixo (Tabela V-3.1).

Tabela V-3.1: derivados sulfonamidas mono (11 a 15) e di (68 a 70) substituídos.



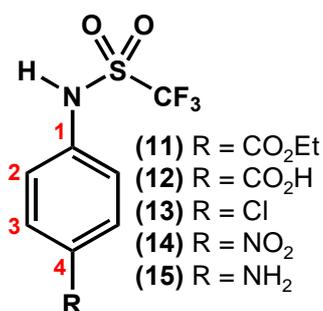
Composto	p.f.exp. (°C)	p.f.lit. (°C)	R (%)	CG/EM	
				TR (min)	m/z
11	157-159	*1	80-90%	11,8	283
12	229-231	228-229*2	80%	—	—
13	47-49	50,5-51,5*3 45-47*4 50-51*5	40-60%	9,1	259
14	óleo	p.e.=150-151 (0,5 mmHg)*5	40-60%	12,3	270
15	105-107	104-106*5	78%	—	—
68	84-86	*6	3-7%	10,1	429
69	73-75	*6	20-40%	7,4	391
70	83-85	*7	20-40%	9,6	402

\*1 Lewis e colaboradores (1988) descrevem a síntese de 11, porém não apresentam o p.f. do composto; \*2 Chand *et al.*, 1997; \*3 Harrington *et al.*, 1975; \*4 Tseng *et al.*, 1979; \*5 Trepka *et al.*, 1974b; \*6 composto não se encontra descrito na base de dados pesquisada<sup>1</sup>; \*7 síntese é descrita em artigo russo (Gandel'sman, LZ; Dronkina, MI; Nazaretyan, VP & Yagupol'skii, LM (1972) *N,N*-bis(trifluoromethylsulfonyl) aniline and its derivatives. *Zh. Org. Khim.*, 8, 1659-1662).

<sup>1</sup> SciFinder Scholar 2006.

O espectro de RMN-<sup>1</sup>H, das sulfonamidas (**11–15**), foi realizada em CDCl<sub>3</sub> (500 MHz), com exceção do composto **12** que, por não ser solúvel neste solvente, empregou-se DMSO-*d*<sub>6</sub>. A tabela abaixo (Tabela V-3.2) apresenta os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos e do NH para os compostos **11** a **15**. Curiosamente, quando o espectro de RMN-<sup>1</sup>H destes compostos (**11–15**) é realizado em DMSO-*d*<sub>6</sub>, o hidrogênio da sulfonamida (NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) não é detectável até 15 ppm.

**Tabela V-3.2:** Deslocamento químico (ppm) dos hidrogênios aromáticos e do NH das sulfonamidas (**11 – 15**).



R	NH	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
CO <sub>2</sub> Et <sup>*1</sup>	7,44	7,34	8,07
CO <sub>2</sub> H <sup>*2</sup>	–	7,36	7,92
Cl <sup>*1</sup>	6,89	7,22	7,37
NO <sub>2</sub> <sup>*1</sup>	8,16	7,45	8,27
NH <sub>2</sub> <sup>*1</sup>	6,73	7,07	6,64

<sup>\*1</sup> 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>); <sup>\*2</sup> 500 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Sabe-se que o deslocamento químico é influenciado pelo solvente, principalmente quando há possibilidade de formação de ligação de hidrogênio com o soluto (Abraham *et al.*, 2006a; Abraham *et al.*, 2006b; Buckingham *et al.*, 1960; Cabaleiro & Giagante, 1980; Schaefer & Schneider, 1960).

Vários autores descrevem que o DMSO, quando comparado a outros solventes menos polares/apolares (*eg.* CDCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>), produz uma pronunciada

diferença de deslocamento químico ( $\Delta\delta$ ) em hidrogênios ácidos e quanto mais ácido maior é  $\Delta\delta$  (Abraham *et al.*, 2006a; Abraham *et al.*, 2006b; Cabaleiro & Giagante, 1980). Inclusive, Abraham e colaboradores (2006a) empregam  $\Delta\delta$  ( $\delta_{\text{DMSO}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$ ) como uma medida para determinar a acidez do hidrogênio.

As 1,1,1-trifluormetilsulfonamidas são ácidas, o composto **13**, por exemplo, tem pKa de 3,90, em água (Trepka *et al.*, 1974a). Bordwell e Algrim (1976) descrevem que hidrogênios de acetamidas e sulfonamidas são ainda mais ácidos em DMSO do que em água.

Adicionalmente, hidrogênios ligados a nitrogênio podem ter seu sinal tão largo que algumas vezes se torna difícil diferenciá-los da linha base. O alargamento do sinal, está relacionado com o momento elétrico de quadrupolo do núcleo de  $^{14}\text{N}$  (spin nuclear igual a 1) que possui um tempo de relaxação spin-spin ( $T_2$ ) menor o que facilita uma relaxação rápida do hidrogênio ligado a ele (Lambert & Mazzola, 2004; Macomber, 1998, p. 68-87; Silverstein & Webster, 2000, p. 136-203).

O deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos é determinado, principalmente, pelo efeito do substituinte. Substituinte retirador de elétrons, por exemplo, diminui a densidade eletrônica do anel e, como resultado, seus hidrogênios estarão mais desblindados do que os do benzeno. Quando o substituinte é doador de elétrons, o efeito oposto é encontrado, ou seja, os hidrogênios estarão mais blindados. Entretanto, este efeito não tem a mesma magnitude para todos os hidrogênios do anel, pois os que se encontram na posição *meta* são pouco afetados pelo substituinte. No caso em que há mais de um substituinte, o efeito no deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos é aditivo (Balci, 2005). Desta forma, nos compostos **11–14**, os  $\text{H}_3$

serão os mais desblindados por serem *orto* a grupos retiradores de elétrons. Já no composto **15** estes mesmos H (H<sub>3</sub>) estarão mais blindados por estarem *orto* ao grupo amino (doador de elétron).

Devido à dificuldade de acesso às técnicas bidimensionais de RMN, a atribuição do deslocamento químico de <sup>13</sup>C aromáticos dos derivados sulfonamida (**11–15**) foi realizada levando-se em conta:

- 1) os incrementos de deslocamento ( $Z_i$ ) provocados pelo substituinte de benzeno monossustituído (Lambert & Mazzola, 2004; Maciel & Natterstad, 1965; Macomber, 1998, p. 88-105; Spiesecke & Schneider, 1961).
- 2) o princípio da aditividade do substituinte diz que em benzenos dissustituídos, o deslocamento químico de um carbono é o somatório dos incrementos de deslocamento de cada substituinte sobre este carbono (Lauterbur, 1961; Maciel & Natterstad, 1965; Savitsky, 1963).

Os incrementos utilizados para o cálculo do deslocamento químico dos derivados sulfonamida (**11–15**) se encontram na tabela abaixo.

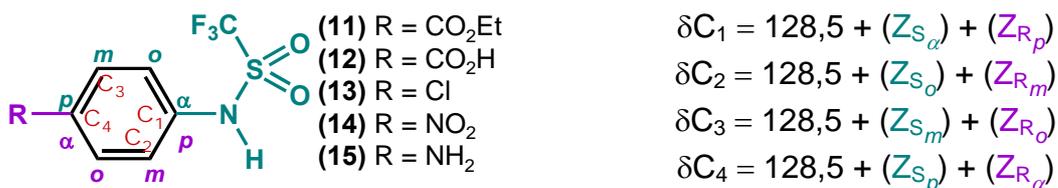
**Tabela V-3.3:** efeito do substituinte no deslocamento químico de <sup>13</sup>C em benzenos monossustituídos (Pretsch *et al.*, 1989).



R	$Z_\alpha$	$Z_o$	$Z_m$	$Z_p$
CO <sub>2</sub> Y <sup>*1</sup>	2,0	1,2	-0,1	4,3
CO <sub>2</sub> H	2,1	1,6	-0,1	5,2
Cl	6,3	0,4	1,4	-1,9
NO <sub>2</sub>	19,9	-4,9	0,9	6,1
NH <sub>2</sub>	18,2	-13,4	0,8	-10,0
NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	$Z_{S_\alpha}$ <sup>*2</sup>	$Z_{S_o}$ <sup>*2</sup>	$Z_{S_m}$ <sup>*2</sup>	$Z_{S_p}$ <sup>*2</sup>

<sup>\*1</sup> CO<sub>2</sub>Me; <sup>\*2</sup> Não está descrito na literatura.

Aplicando-se o princípio da aditividade para os derivados **11** a **15**:



Como ainda não se encontram descritos na literatura os incrementos de deslocamentos para os grupos NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ( $Z_{S_i}$ ), não foi possível calcular o deslocamento químico dos carbonos aromáticos (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>). Porém, como  $Z_{S_i}$  é, em essência, igual em todos os R, pode-se calcular uma aproximação empregando-se o deslocamento químico obtido nos espectros de RMN-<sup>13</sup>C (Tabela V-3.4). Mesmo que o espectro de RMN da sulfonamida **12** tenha sido realizado em DMSO (enquanto nas demais foi realizado em CDCl<sub>3</sub>) seus dados foram utilizados para o cálculo de  $Z_{S_i}$ , pois o efeito do solvente no deslocamento do RMN-<sup>13</sup>C é muito menos efetivo do que no do RMN-<sup>1</sup>H (Lauterbur, 1961; Schaefer & Schneider, 1960).

**Tabela V-3.4:**  $\delta$  dos carbonos aromáticos quaternários e terciários (C<sub>o</sub> e C<sub>H</sub>) dos derivados **11–15**.

R	C <sub>o</sub> (C <sub>1</sub> e C <sub>4</sub> )		C <sub>H</sub> (C <sub>2</sub> e C <sub>3</sub> )	
CO <sub>2</sub> Et ( <b>11</b> )* <sup>1</sup>	128,86	138,23	121,32	131,25
CO <sub>2</sub> H ( <b>12</b> )* <sup>2</sup>	129,35	140,24	122,19	132,06
Cl ( <b>13</b> )* <sup>1</sup>	132,19	133,73	125,18	129,94
NO <sub>2</sub> ( <b>14</b> )* <sup>1</sup>	140,36	145,58	121,08	125,48
NH <sub>2</sub> ( <b>15</b> )* <sup>1</sup>	123,34	146,72	115,47	127,77

\*<sup>1</sup>500 MHz (CDCl<sub>3</sub>); \*<sup>2</sup>500 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Para cada um dos substituintes, foi calculado  $Z_{S_i}$  conforme o exemplo abaixo utilizado para R = CO<sub>2</sub>Et (**11**):

$$\delta C_1 = 128,5 + (Z_{S_\alpha}) + (Z_{R_p})$$

$$128,86 = 128,5 + Z_{S_\alpha} + 4,3 \therefore Z_{S_\alpha} = -3,94$$

$$138,23 = 128,5 + Z_{S_\alpha} + 4,3 \therefore Z_{S_\alpha} = 5,43$$

$$\boxed{Z_{S_\alpha} = -3,94 \text{ ou } 5,43} \text{ (Tabela V-3.5)}$$

$$\delta C_2 = 128,5 + (Z_{S_o}) + (Z_{R_m})$$

$$121,32 = 128,5 + Z_{S_o} - 0,1 \therefore Z_{S_o} = -7,08$$

$$131,25 = 128,5 + Z_{S_o} - 0,1 \therefore Z_{S_o} = 2,85$$

$$\boxed{Z_{S_o} = -7,08 \text{ ou } 2,85} \text{ (Tabela V-3.5)}$$

$$\delta C_3 = 128,5 + (Z_{S_m}) + (Z_{R_o})$$

$$121,32 = 128,5 + Z_{S_m} + 1,2 \therefore Z_{S_m} = -8,38$$

$$131,25 = 128,5 + Z_{S_m} + 1,2 \therefore Z_{S_m} = 1,55$$

$$\boxed{Z_{S_m} = -8,38 \text{ ou } 1,55} \text{ (Tabela V-3.5)}$$

$$\delta C_4 = 128,5 + (Z_{S_p}) + (Z_{R_\alpha})$$

$$128,86 = 128,5 + Z_{S_p} + 2,0 \therefore Z_{S_p} = -1,64$$

$$138,23 = 128,5 + Z_{S_p} + 2,0 \therefore Z_{S_p} = 7,73$$

$$\boxed{Z_{S_p} = -1,64 \text{ ou } 7,73} \text{ (Tabela V-3.5)}$$

**Tabela V-3.5:** valores de  $Z_i$  do grupo  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  em função de R.

R	$C_o$ ( $C_1$ e $C_4$ )				$C_H$ ( $C_2$ e $C_3$ )			
	$Z_{S_\alpha}$ ( $C_1$ )		$Z_{S_p}$ ( $C_4$ )		$Z_{S_o}$ ( $C_2$ )		$Z_{S_m}$ ( $C_3$ )	
<b>CO<sub>2</sub>Et (11)</b>	-3,94	5,43	-1,64	7,73	-7,08	2,85	-8,38	1,55
<b>CO<sub>2</sub>H (12)</b>	-4,35	6,54	-1,25	9,64	-6,21	3,66	-7,91	1,96
<b>Cl (13)</b>	5,59	7,13	-2,61	-1,07	-4,72	0,04	-3,72	1,04
<b>NO<sub>2</sub> (14)</b>	5,76	10,98	-8,04	-2,82	-8,32	-3,92	-2,52	1,88
<b>NH<sub>2</sub> (15)</b>	4,84	28,22	-23,36	0,02	-13,83	-1,53	0,37	12,67

Para cada  $Z_{S_p}$ , foram calculados dois possíveis valores (Tabela V-3.5). O par de elétrons do nitrogênio do grupo  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ , pode entrar em ressonância

com o anel aromático de forma semelhante ao NH do grupo acetamida (NHCOCH<sub>3</sub>) (Figura V-3.5). Desta forma,  $Z_{S_\alpha}$  e  $Z_{S_m}$  devem ser positivos enquanto que  $Z_{S_o}$  e  $Z_{S_p}$  negativos, sendo que o módulo de  $Z_{S_m}$  deve ser um valor baixo, pois o efeito do substituinte no carbono *meta* é pequeno (Savitsky, 1963; Silverstein & Webster, 2000, p. 204-234; Spiesscke & Schneider, 1961). A tabela V-3.5 apresenta os valores calculados para  $Z_{S_p}$  para cada R (destacados em vermelho) e na tabela V-3.6 encontram-se a média ( $\bar{x}$ ) e o desvio padrão ( $S^2$ ). No gráfico V-3.1 estão plotados os valores de  $Z_{S_f}$ .

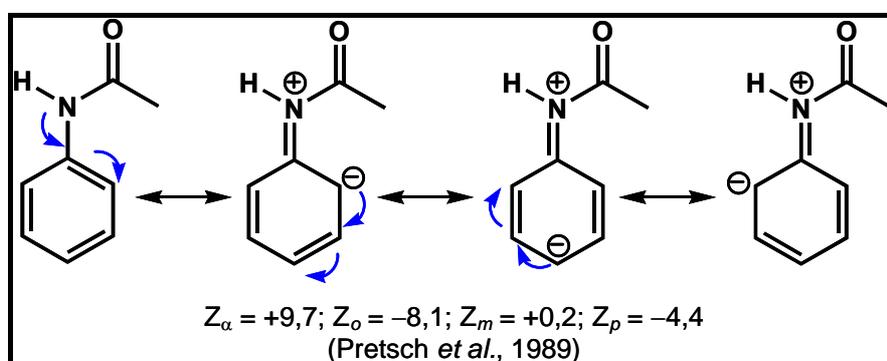


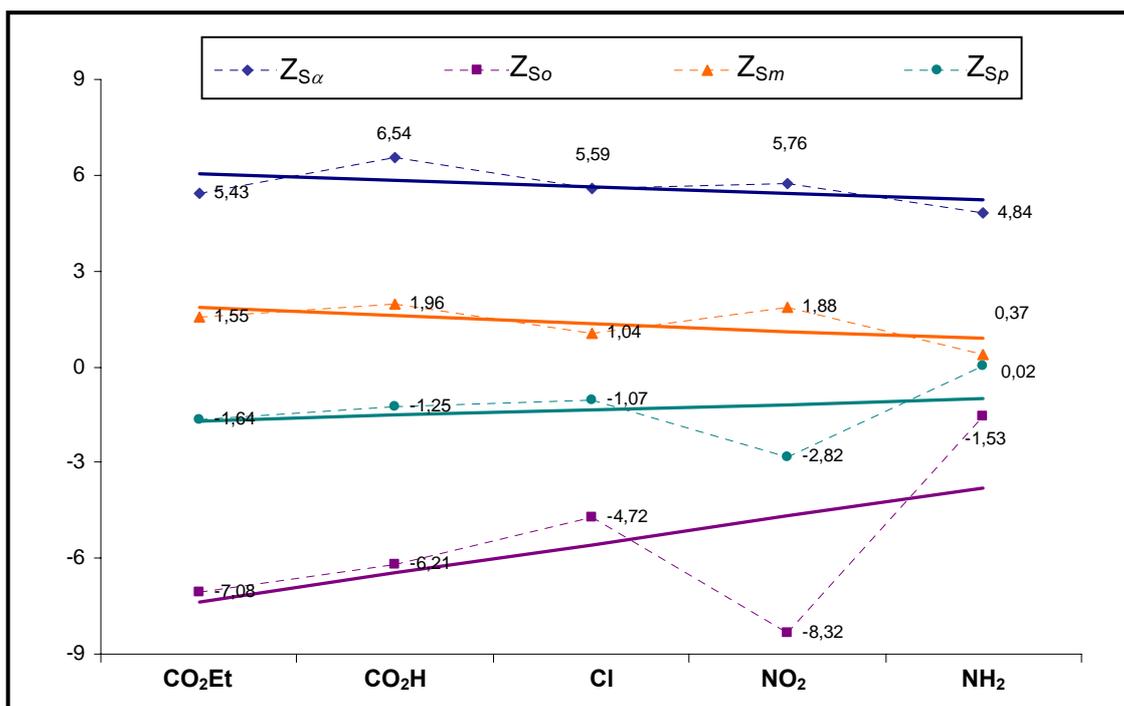
Figura V-3.5: blindagem nos carbonos *orto* e *para* de acetanilidas.

Tabela V-3.6: a média ( $\bar{x}$ ) e o desvio padrão ( $S^4$ ) para  $Z_{S_f}$ .

R	$Z_{S_\alpha}$	$Z_{S_o}$	$Z_{S_m}$	$Z_{S_p}$
CO <sub>2</sub> Et	5,43	-7,08	1,55	-1,64
CO <sub>2</sub> H	6,54	-6,21	1,96	-1,25
Cl	5,59	-4,72	1,04	-1,07
NO <sub>2</sub>	5,76	-8,32	1,88	-2,82
NH <sub>2</sub>	4,84	-1,53	0,37	0,02
$\bar{x}$	5,63	-5,57	1,36	-1,35
S	0,61	2,61	0,67	1,03

<sup>2</sup> O desvio padrão foi calculado de acordo com a fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$



**Gráfico V-3.1:** valores de  $Z_i$  do grupo  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  em função de R.

Na tabela V-3.6, observa-se que tanto  $Z_{S_o}$  quanto  $Z_{S_p}$  possuem os maiores desvio padrão. Pode-se inferir que, dependendo de R, o NH fará uma ressonância mais ou menos efetiva. Por exemplo, quando R for retirador de elétrons, a tendência é NH doar elétrons para o anel e, conseqüentemente, os  $C_2$  e  $C_4$  estarão mais blindados. Já quando R é um grupo doador de elétrons mais efetivo do que o NH (do grupo  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ), os  $C_2$  e  $C_4$  serão afetados de forma diferente. Portanto, pode-se esperar uma boa correlação dos valores de  $Z_{S_o}$  e  $Z_{S_p}$  com a constante do substituinte de Hammett ( $\sigma_p^3$ ), a qual refletirá a ressonância de NH ( $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ) com o anel aromático (Gráficos V-3.2 e V-3.3).

<sup>3</sup> Os valores de  $\sigma_p$  foram obtidos de Barreiro & Fraga, 2001 (Anexos, pág 235).

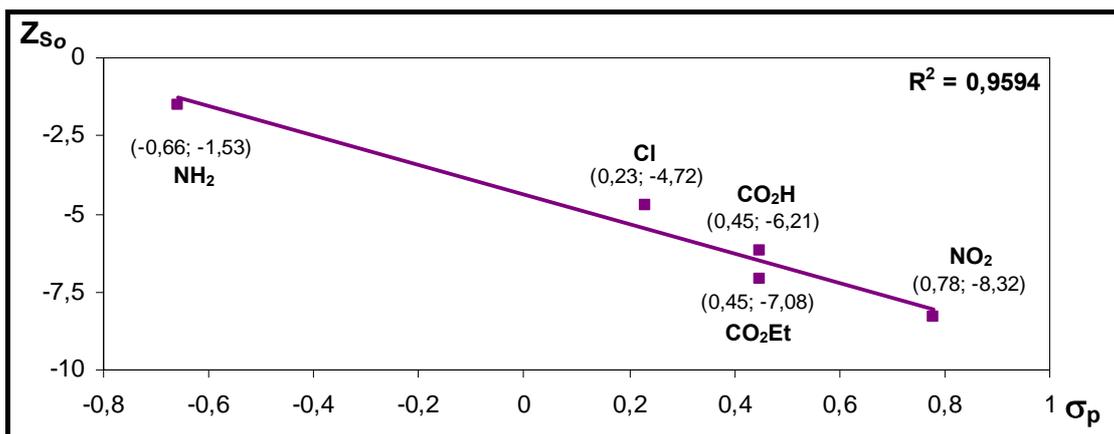


Gráfico V-3.2: correlação linear<sup>4</sup> entre  $Z_{S_o}$  e  $\sigma_p$ .

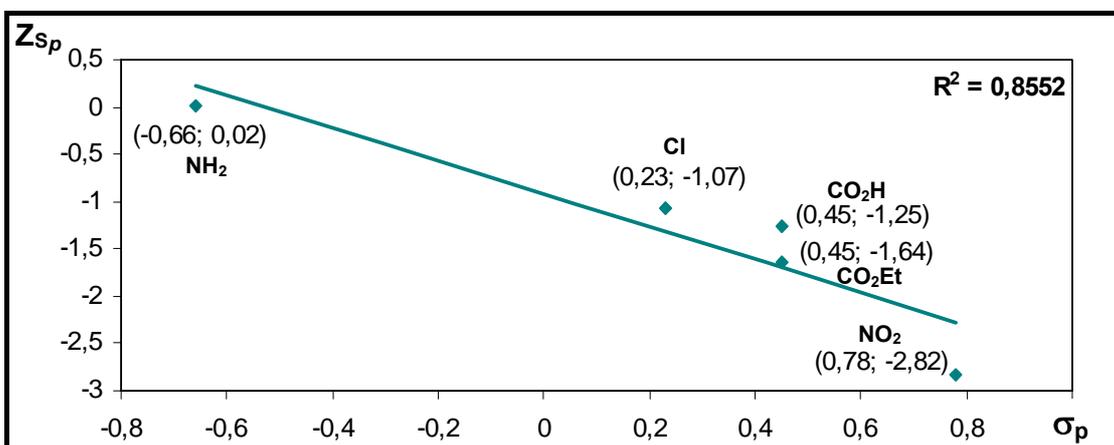


Gráfico V-3.3: correlação linear<sup>6</sup> entre  $Z_{S_p}$  e  $\sigma_p$ .

Ambos os gráficos (V-3.2 e V-3.3) apresentam correlação entre  $Z_{S_{o,p}}$  e  $\sigma_p$  razoável ( $R^2 = 0,9594$  e  $0,8552$ , respectivamente). A correlação negativa indica que quanto maior  $\sigma_p$  (maior efeito retirador de elétrons), menor será  $Z_{S_{o,p}}$  (maior a desblindagem no C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub>).

Apesar dos valores obtidos de  $Z_{S_j}$  serem úteis na identificação dos carbonos aromáticos dos compostos sintetizados (11 a 15), eles só são valores

<sup>4</sup> Calculada pelo programa Microsoft® Excel (2005), Versão 7.

aproximados, pois os espectros de RMN-<sup>13</sup>C não foram obtidos de forma padronizada. Além do mais, como não foi sintetizado um composto com R = H, não foi possível obter seu espectro de RMN-<sup>13</sup>C.

### V.3.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série C

As sulfonamidas **11**, **13** e **14** (Figura V-3.6) foram sintetizadas em uma única etapa a partir de suas aminas correspondentes. Juntamente com estes compostos, foram produzidos os derivados dissustituídos (Figura V-3.7). A formação do subproduto foi dependente da velocidade de adição do reagente (anidrido trifílico) e da temperatura do meio reacional. Tendo-se o controle destas condições, a formação do subproduto foi minimizada.

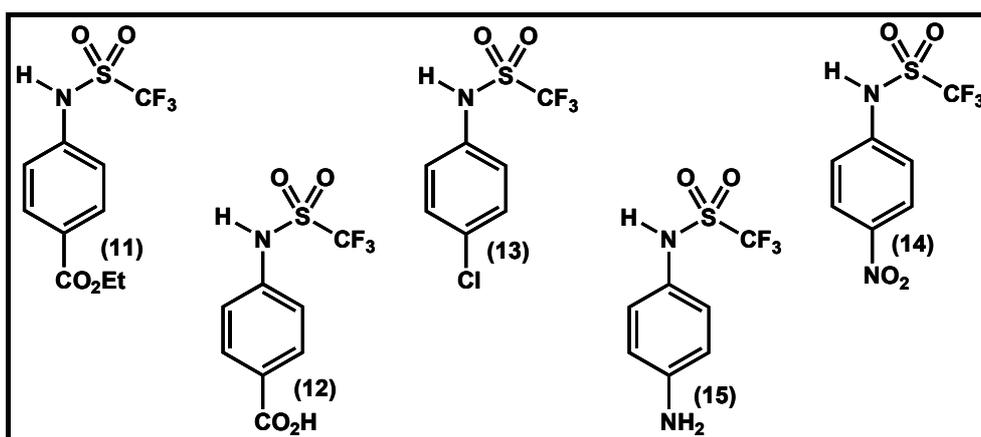


Figura V-3.6: sulfonamidas sintetizadas na Série C.

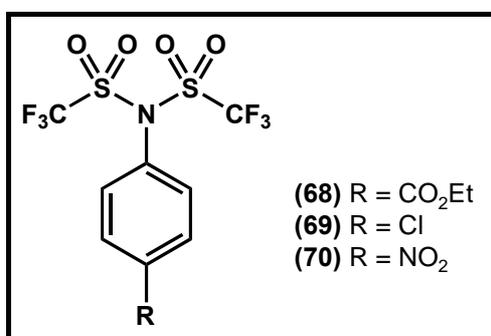


Figura V-3.7: subprodutos formados durante a formação de **11**, **13** e **14**.

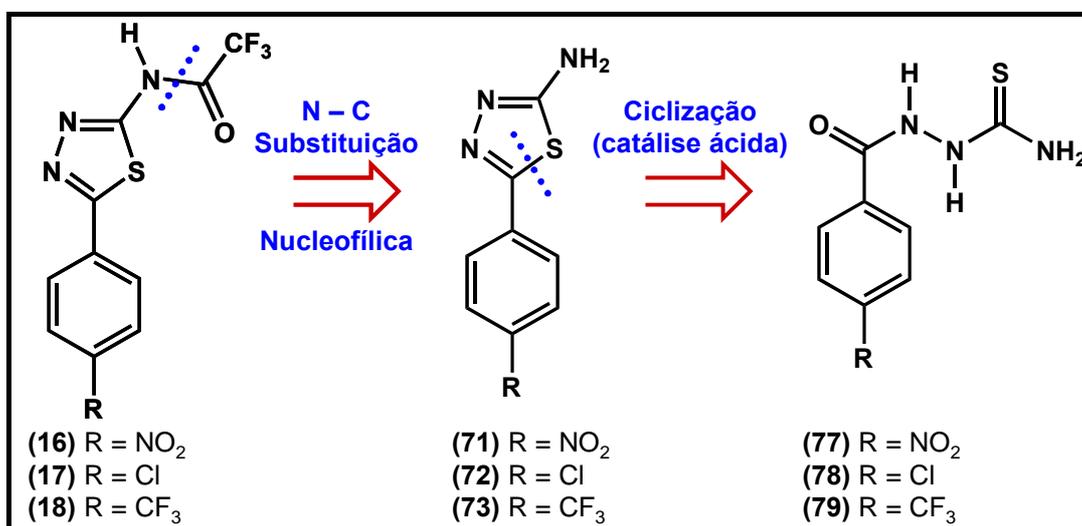
Já as sulfonamidas **12** e **15** foram obtidas a partir de **11** e **14**, respectivamente.

Foram calculados os incrementos aproximados o grupo  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  ( $Z_{\text{S}}$ ) sobre os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos. Observou-se que incrementos nos carbono *orto* e *para* apresentaram os maiores desvios padrões devido a uma correlação linear (negativa) com constante do substituinte de Hammett ( $\sigma_p$ ).

#### V.4. Série D

A síntese dos derivados da Série D foi proposta de acordo com os esquemas retrosintéticos apresentado abaixo (Figura V-4.1 a V-4.3).

Pela desconexão da ligação N-C, pode-se evidenciar os derivados 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis (**71–73**) como precursores das trifluoracetamidas (**16–18**) e a função aciltiosemicarbazida presente nos compostos **77–79** foi evidenciada como precursora do anel tiadiazol por uma reação de ciclização catalisada por ácido (Figura V-4.1).

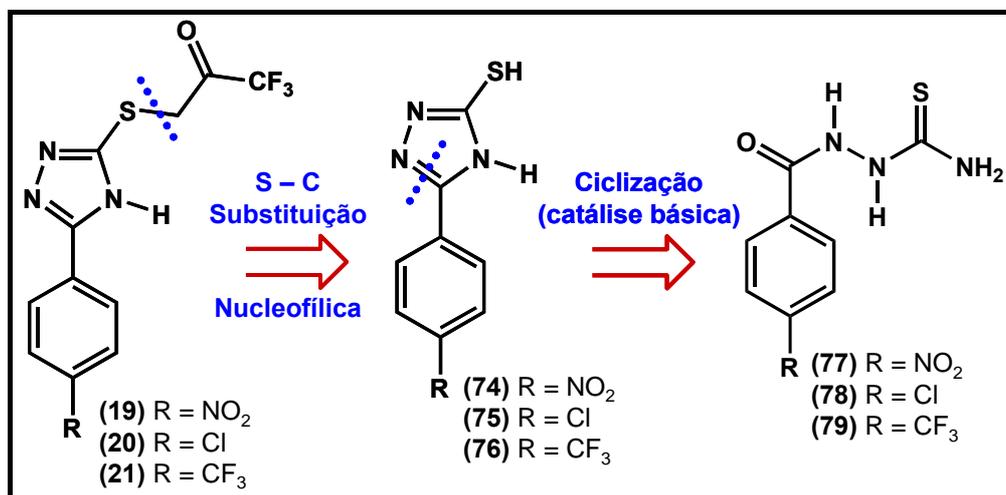


**Figura V-4.1:** esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série D (**16–18**)

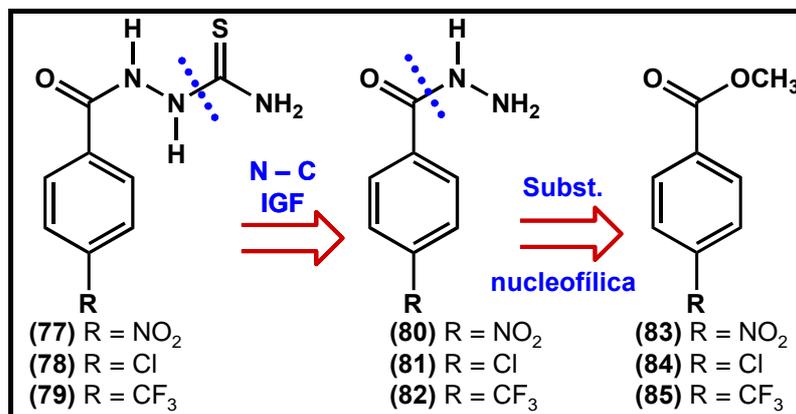
Os mesmos compostos **77–79** podem ser os precursores dos derivados 3-tio-5-aryl-1,2,4-triazóis (**74–76**) pela ciclização em meio básico e estes últimos foram identificados como precursores dos tioéteres (**19–21**) pela desconexão da ligação S-C (Figura V-4.2).

Os intermediários para a síntese de **16–21**, compostos **77–79**, podem ser obtidos por uma conversão da função hidrazida de **80–82** em

aciltiosemicarbazida. Já os ésteres (**83–85**) foram propostos como precursores das hidrazidas (**80–82**) por uma reação de substituição nucleofílica (Figura V-4.3).



**Figura V-4.2:** esquema retrosintético para obtenção dos compostos da Série D (**19–21**)



**Figura V-4.3:** esquema retrosintético para obtenção das aciltiosemicarbazidas (**77–79**)

A primeira etapa da rota sintética proposta consiste na obtenção dos derivados hidrazidas (**80–82**) a partir dos ésteres (**83–85**). Entretanto o éster **85** foi primeiramente sintetizado por dois métodos diferentes que emprega o

mesmo substrato, o aldeído **86** (Figura V-4.4).

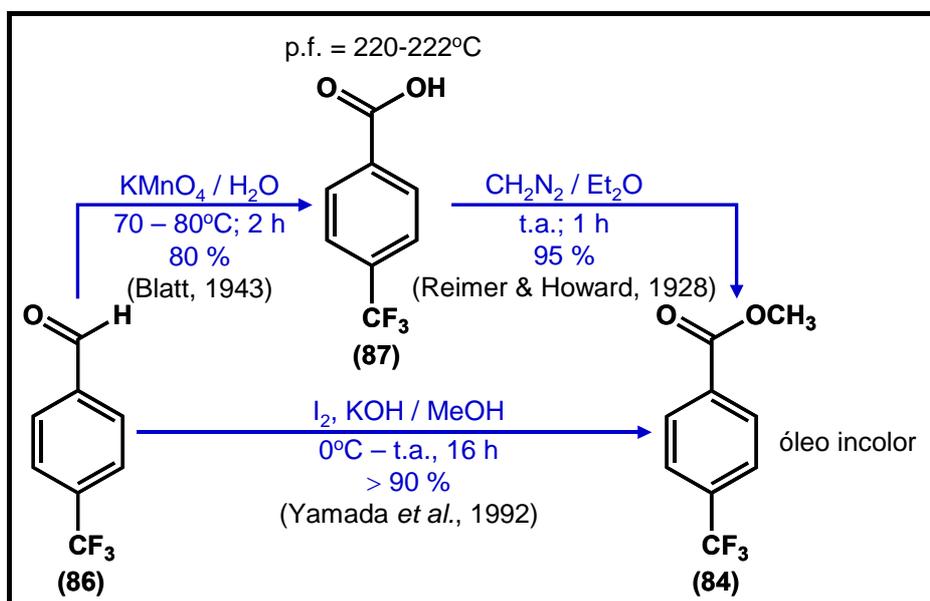


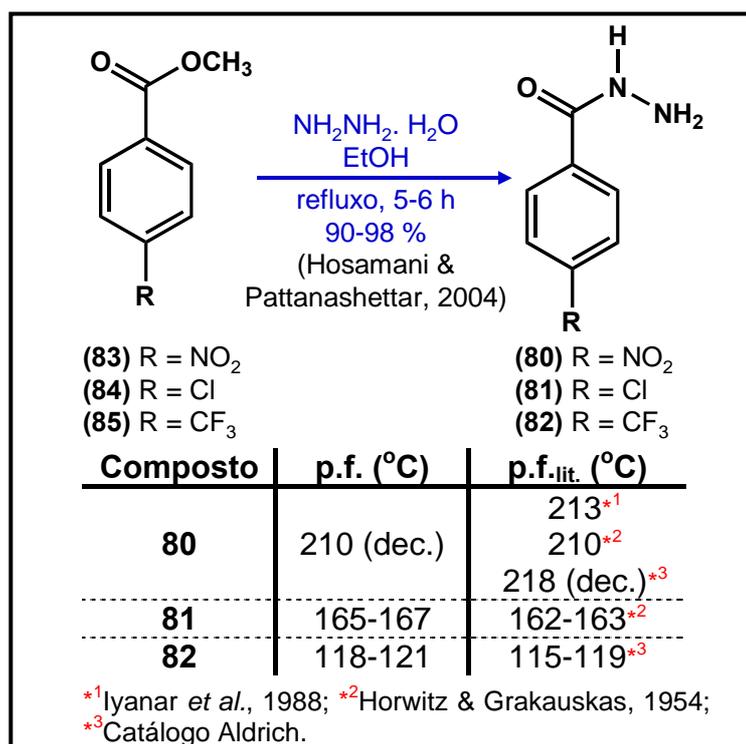
Figura V-4.4: síntese do éster **85** por dois métodos diferentes.

No primeiro método, o aldeído **86** foi oxidado ao ácido **87** (p.f. = 220-222°C; p.f.<sub>lit.</sub> = 219-220°C, fonte: Catálogo Aldrich) com permanganato de potássio (Blatt, 1943, p. 538) em 80% de rendimento (Figura V-4.4). Este composto foi convertido ao seu éster metílico (**85**) com diazometano (Reimer & Howard, 1928) em 95% de rendimento (Figura V-4.4). O éster **85** é um óleo incolor à temperatura ambiente, porém cristaliza quando é armazenado sob refrigeração (p.f.<sub>lit.</sub> = 13-14°C e p.e.<sub>lit.</sub> = 94-95°C / 21 mmHg, fonte: Catálogo Aldrich).

No segundo método, o aldeído **86** foi convertido ao éster **85**, em pote único, empregando iodo metálico e hidróxido de potássio, em metanol, à temperatura ambiente (Yamada *et al.*, 1992) (Figura V-4.4). Este último método além de ser reprodutível, rápido e relativamente barato, produz o composto desejado (**85**) em rendimento superior a 90%. Nenhuma tentativa de se obter um rendimento mais preciso foi realizada porque o produto (**84**) é volátil e um maior tempo de

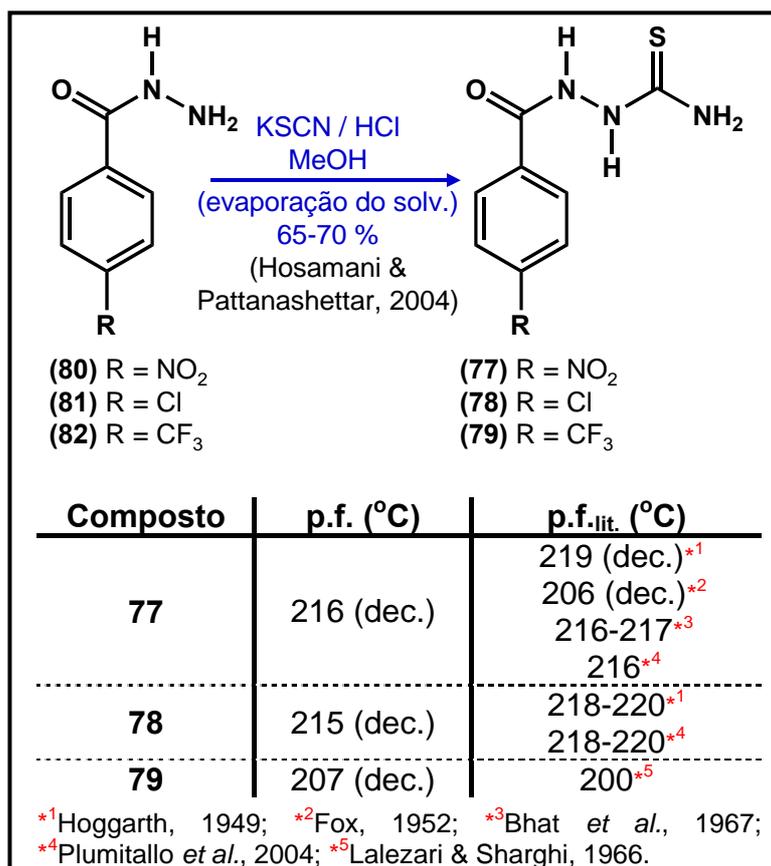
secagem poderia levar à perda do material.

Numa próxima etapa, os ésteres (**83–85**) foram convertidos nas hidrazidas (**80–82**) com hidrato de hidrazina, à 80%, em etanol a refluxo (Hosamani & Pattanashettar, 2004) (Figura V-4.5). Os produtos foram obtidos em alto rendimento (90–98%) e excelente grau de pureza, não sendo necessário purificá-los.



**Figura V-4.5:** síntese das hidrazinas (**80–82**).

As aciltiosemicarbazidas (**77–79**) foram obtidas em 65–70% de rendimentos a partir da reação das hidrazidas (**80–82**) com tiocianato de potássio em metanol e ácido clorídrico (Hosamani & Pattanashettar, 2004) (Figura V-4.6). Estes três compostos obtidos (**77–79**) sofrem decomposição acima de 215°C, liberando gás (visualizado pela formação de bolhas) de odor forte (semelhante a ácido sulfídrico).



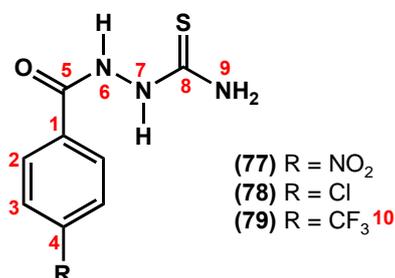
**Figura V-4.6:** síntese das aciltiosemicarbazidas (77–79).

Os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  dos derivados aciltiosemicarbazidas (77–79) encontram-se na tabela V-4.1 e os de  $^{13}\text{C}$ , na tabela V-4.2. É importante ressaltar que os hidrogênios do grupo  $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$  da tiosemicarbazida ( $\text{H}_9$ , Tabela V-4.1) se mostrou como dois sinais largos em, aproximadamente, 7,7 e 7,9 ppm. A separação destes sinais ocorre porque a ligação C–N tem um caráter parcial de dupla ligação, o que dificulta sua rotação e torna estes hidrogênios diastereotópicos (Ferrari *et al.*, 1994; Jouad *et al.*, 2001; Tarasconi *et al.*, 2000).

Para melhor visualizar o efeito do enxofre no grupo  $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$  sobre os  $\text{H}_9$ , os derivados acilsemicarbazidas (88–90) foram sintetizados (Figura V-4.7) empregando-se uma adaptação do mesmo método sintético. Desta forma, as hidrazidas (80–82) foram submetidas à reação com cianato de potássio em metanol e ácido clorídrico à temperatura ambiente, fornecendo as

acilsemicarbazidas (**88–90**) em bons rendimentos (Figura V-4.7).

**Tabela V-4.1:**  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}^{*1}$  e de  $^{19}\text{F}^{*2}$  (DMSO- $d_6$ ) dos derivados aciltiosemicarbazidas (**77–79**).



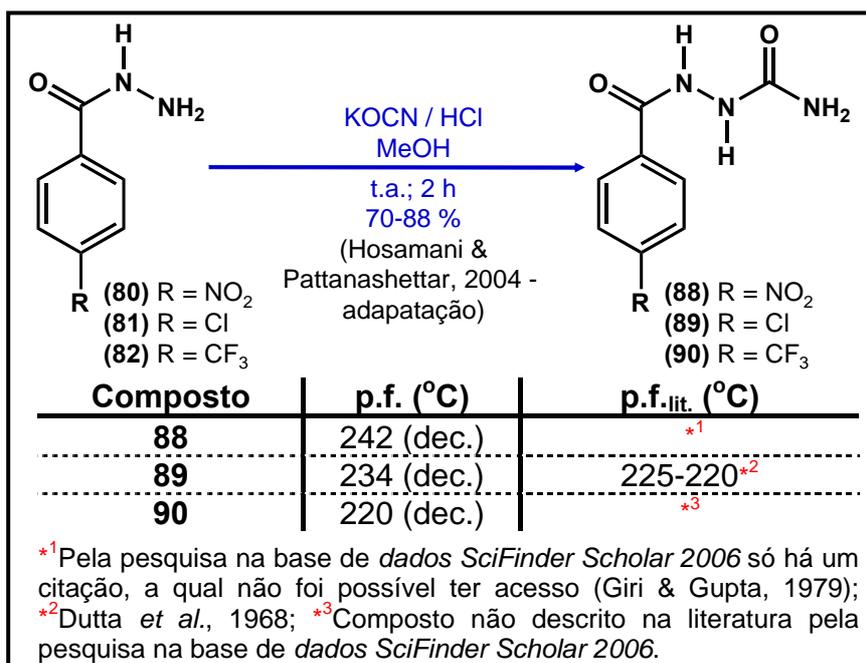
	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>9</sub>	F	
<b>77</b>	8,13 (d, J=9Hz)	8,33 (d, J=9Hz)	10,71	9,44	7,95	7,79	—
<b>78</b>	7,91 (d, J=9Hz)	7,57 (d, J=9Hz)	10,48	9,38	7,92	7,72	—
<b>79</b>	8,09 (d, J=8Hz)	7,87 (d, J=8Hz)	10,61	9,41	7,93	7,74	-61,34

\*<sup>1</sup>500 MHz; \*<sup>2</sup>376 MHz.

**Tabela V-4.2:**  $\delta$  (ppm) de  $^{13}\text{C}^*$  (DMSO- $d_6$ ) dos derivados aciltiosemicarbazidas (**77–79**).

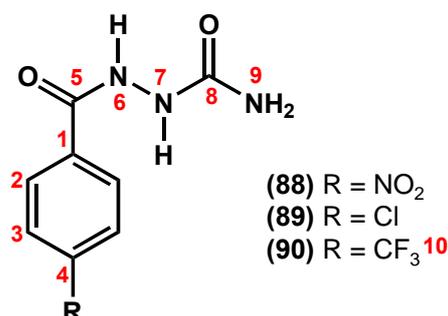
	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>10</sub>
<b>77</b>	138,25	129,31	123,22	149,21	164,31	181,93	—
<b>78</b>	131,21	129,69	128,16	136,46	164,79	181,85	—
<b>79</b>	136,36	128,70	125,08	131,46 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> = 32Hz)	164,71	181,96	123,81 (q, <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> = 272Hz)

\*125 MHz.



**Figura V-4.7:** síntese das acilsemicarbazidas (**88–90**).

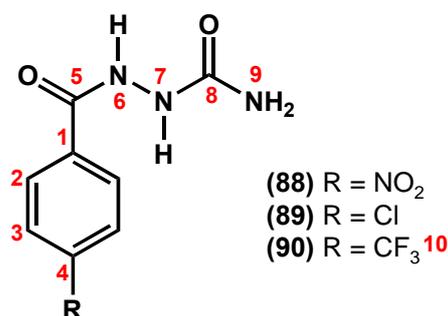
**Tabela V-4.3:**  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}^{*1}$  e de  $^{19}\text{F}^{*2}$  (DMSO- $d_6$ ) dos derivados acilsemicarbazidas (**88–90**).



	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>9</sub>	F
<b>88</b>	8,12 (d, J=8Hz)	8,33 (d, J=8Hz)	10,44	8,01	6,10	—
<b>89</b>	7,90 (d, J=8Hz)	7,56 (d, J=8Hz)	10,19	7,90	6,04	—
<b>90</b>	8,08 (d, J=8Hz)	7,87 (d, J=8Hz)	10,36	7,98	6,09	-61,37

\*<sup>1</sup>400 MHz; \*<sup>2</sup>376 MHz.

**Tabela V-4.4:**  $\delta$  (ppm) de  $^{13}\text{C}^*$  (DMSO- $d_6$ ) dos derivados acilsemicarbazidas (**89–90**).



	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>10</sub>
<b>88</b>	138,59	129,06	123,42	149,20	164,68	158,83	—
<b>89</b>	131,51	129,39	128,30	136,34	165,22	158,94	—
<b>90</b>	136,66	128,47	125,29	131,43 (q, J <sub>C-F</sub> =32Hz)	165,17	158,94	123,90 (q, J <sub>C-F</sub> =272Hz)

\*100 MHz.

Comparando-se os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  dos compostos aciltiosemicarbazidas (**77–79**) (Tabelas V-4.1) e acilsemicarbazidas (**88–90**) (Tabelas V-4.3), pode-se visualizar que são essencialmente os mesmos com exceção dos H<sub>7</sub> ( $\Delta\delta \approx 1,5$  ppm) e H<sub>9</sub> ( $\Delta\delta \approx 1,8$  ppm).

Adicionalmente, nas acilsemicarbazidas (**88–90**) os H<sub>9</sub> aparecem como um único sinal indicando que a ligação C–N do grupo C(O)NH<sub>2</sub> tem uma barreira rotacional menos energética quando comparada com a ligação C–N do grupo C(S)NH<sub>2</sub>. De fato, a literatura descreve que tioamidas [RC(S)NH<sub>2</sub>] possuem maior barreira rotacional do que amidas [RC(O)NH<sub>2</sub>] e que a diferença se deve, principalmente, ao enxofre aceitar melhor a transferência de carga a partir do nitrogênio do que o oxigênio. Deste modo, a ligação C–N tem um caráter de ligação dupla menor na amida do que na tioamida (Galabov *et al.*, 2003; Laidig & Cameron, 1996; Wiberg & Rablen, 1995).

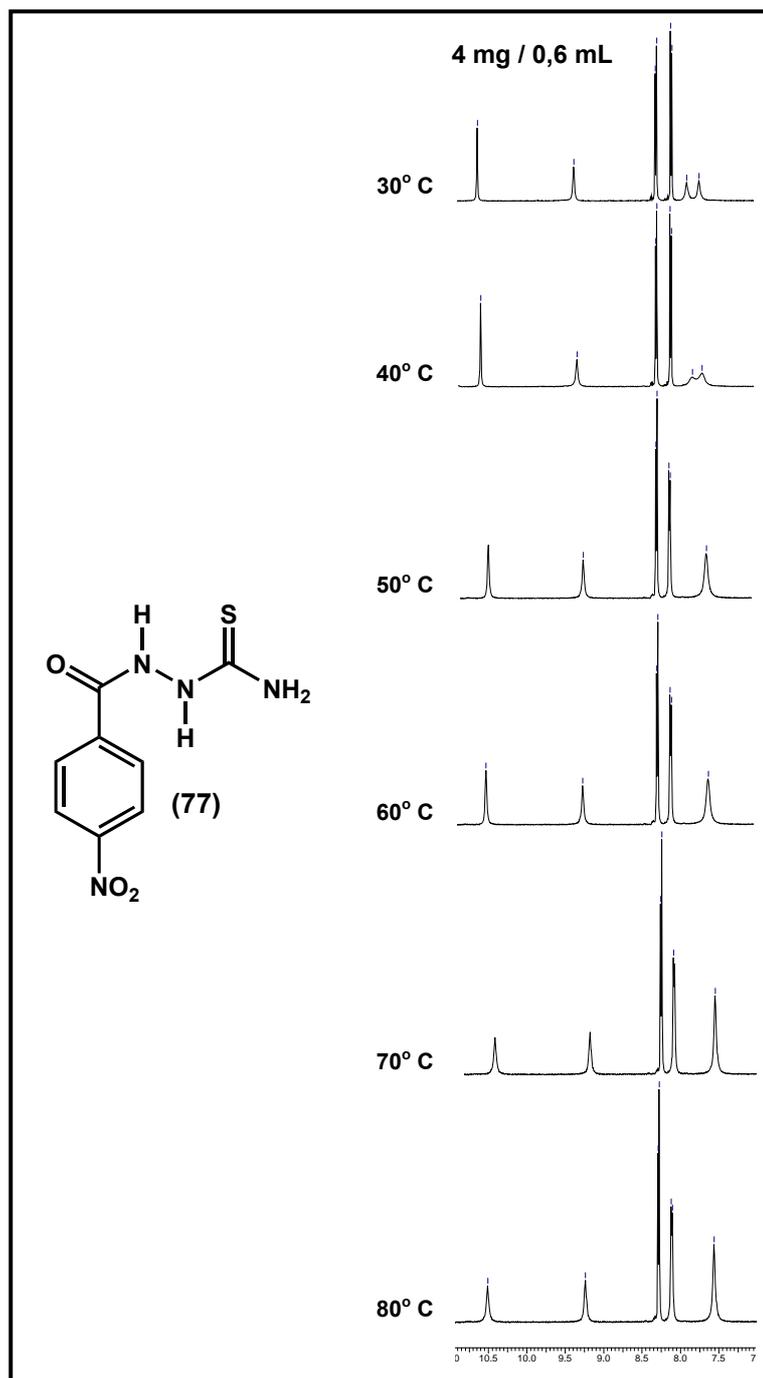
A tabela abaixo (Tabela V-4.5) mostra que com o aumento da temperatura os sinais de H<sub>9</sub> coalescem e tornam-se ligeiramente mais blindados e que na temperatura de 50°C há energia suficiente para transpor a barreira rotacional da ligação C–N, uma vez que estes hidrogênios se encontram equivalentes (único sinal). Pôde-se observar também que seus deslocamentos químicos não são pouco influenciados pela concentração, indicando que estes hidrogênios não estão fazendo ligação de hidrogênio intermolecular.

**Tabela V-4.5:**  $\delta$  (ppm)\* de H<sub>9</sub> da tiosemicarbazida **77** em função da temperatura e da concentração.

		Concentração	
		4 mg / 0,6 mL	40 mg / 0,6 mL
Temperatura (°C)	30	7,91 e 7,74	7,89 e 7,73
	40	7,83 e 7,70	7,79 e 7,69
	50	7,62	7,66
	60	7,62	7,60
	70	7,56	7,53
	80	7,56	7,47

\*500 MHz – DMSO-d<sub>6</sub>

A figura V-4.8 apresenta os sinais de RMN-<sup>1</sup>H do composto **77**, variando com a temperatura, na concentração de 4 mg/0,6 mL.



**Figura V-4.8:** espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **77** (4 mg/0,6 mL) em diferentes temperaturas.

Pelo estudo de cristalografia da tiosemicarbazida **77** (Figura V-4.9) (Boechat *et al.*, 2006), observou-se que a ligação S(1)–C(8) apresenta comprimento de

ligação de 1,7135 Å. Esta ligação possui comprimento intermediário entre uma ligação dupla e uma simples (Tabela V-4.6) (Allen *et al.*, 1987; Jouad *et al.*, 2001; Tian *et al.*, 1997). A ligação S=C da acitiosemicarbazida **77** ainda é maior do que ligações S=C de tiouréias (1,681 Å, Tabela V-4.6).

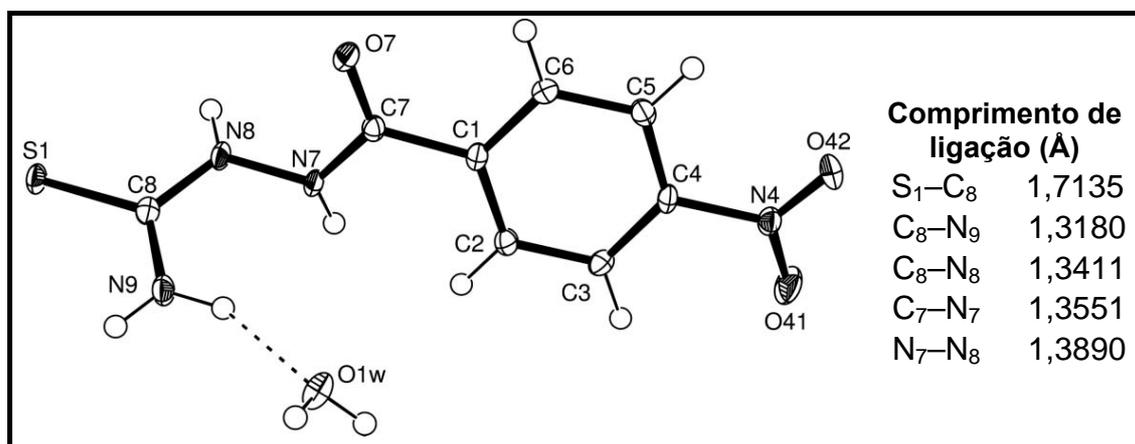


Figura V-4.9: estrutura cristalina da tiosemicarbazida **77**.

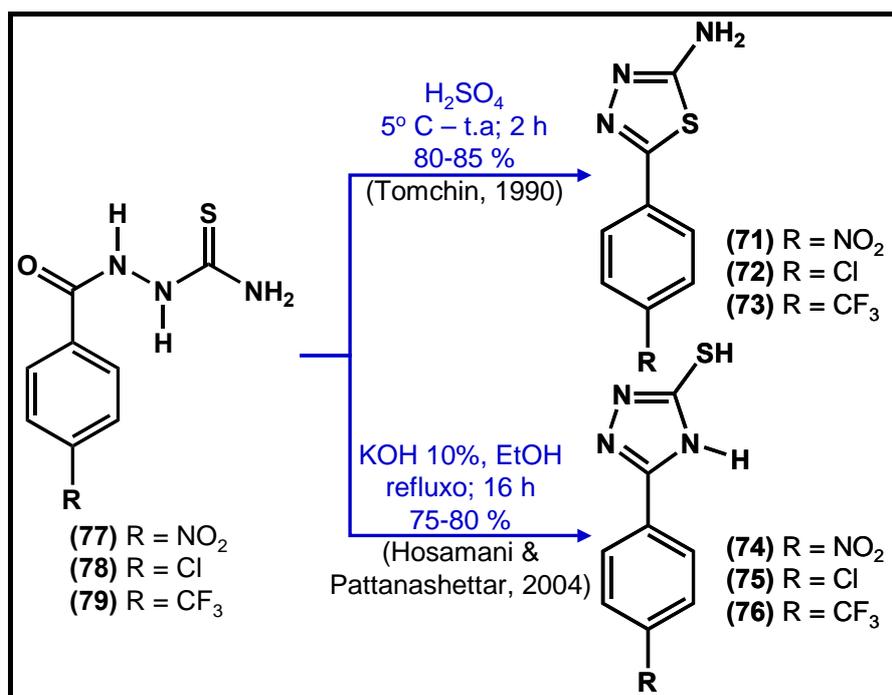
Tabela V-4.6: comprimentos de ligação C-N e C-S.

Tipo	Substrutura	Comprimento (Å)
C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -N <sub>sp<sup>3</sup>(piramidal)</sub>	C <sup>*</sup> -NH <sub>2</sub>	1,469
C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -N <sub>sp<sup>2</sup>(planar)</sub>	C <sup>*</sup> -NH-C=O	1,454
	amidas acíclicas	
	O=C-NH <sub>2</sub>	1,325
	O=C-NH-C <sup>*</sup>	1,331
	uréias	
C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -N <sub>sp<sup>2</sup>(planar)</sub>	O=C-(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1,334
	O=C-(NH-C <sup>#</sup> ) <sub>2</sub>	1,347
	tiouréias	
	S=C-(NX <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1,346
C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -S(2)	C <sup>*</sup> -SH	1,808
	C <sup>*</sup> -S-C <sup>*</sup>	1,789
C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -S(2)	O=C-S-C <sup>*</sup>	1,751
	O=C-S-C <sup>#</sup>	1,762
	S=C-(C <sup>*</sup> ) <sub>2</sub>	1,599
C <sub>sp<sup>2</sup></sub> =S(1)	tiouréias	
	S=C-(NX <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1,681

C<sup>\*</sup> = C<sub>sp<sup>3</sup></sub> (ligado apenas a C e H); C<sup>#</sup> = qualquer tipo de C<sub>sp<sup>3</sup></sub>; valores entre parênteses indicam o número de ligações (Allen *et al.*, 1987).

As ligações C–N relacionadas com a tiocarbonila [C(8)–N(9) e C(8)–N(8)], também apresentaram caráter de ligação parcial dupla, sendo a ligação C(8)–N(9) uma pouco mais curta do que a C(8)–N(8) (1,3180 e 1,3411 Å, respectivamente). Os comprimentos das ligações mostraram que há deslocalização eletrônica dos elétrons não ligantes dos nitrogênios para o enxofre.

O próximo passo foi a obtenção dos núcleos tiadiazol (**71–73**) e triazol (**74–76**) a partir dos derivados **77–79** (Figura V-4.10). A ciclização da função aciltiosemicarbazida em meio ácido (Tomchin, 1990) levou à formação do anel tiadiazol e os compostos (**71–73**) foram obtidos em 80-85% de rendimento.



**Figura V-4.10:** síntese dos derivados tiadiazol (**71–73**) e triazol (**74–76**).

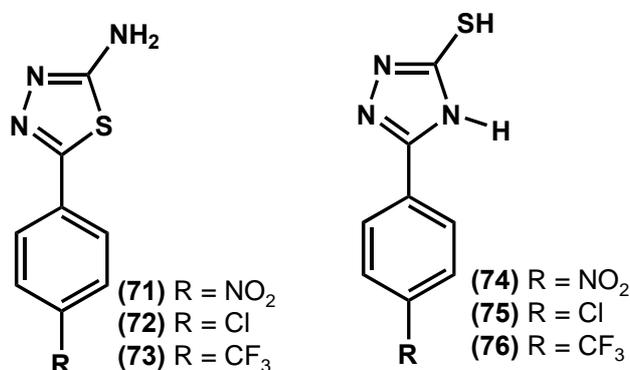
Já a ciclização da aciltiosemicarbazida em meio básico (Hosamani & Pattanashettar, 2004) produziu o anel triazol e os compostos (**74–76**) também foram obtidos em bom rendimento (75-80%).

Tanto os compostos **71–73**, quanto os **74–76**, foram submetidos às reações

subseqüentes sem purificação prévia.

A tabela V-4.7 fornece os pontos de fusão obtidos para estes derivados (71–76), bem como os pontos de fusão encontrados na literatura. Já nas tabelas V-4.8 e V-4.9 pode-se observar seus deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

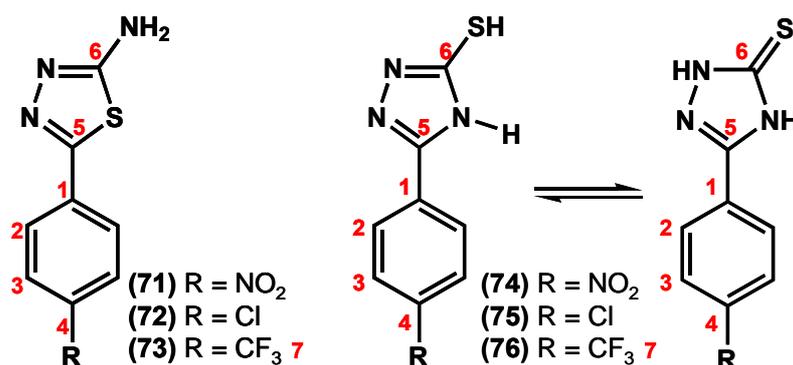
**Tabela V-4.7:** Ponto de fusão dos compostos tiadiazol (71–73) e triazol (74–76).



Composto	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
71	260-262	254 <sup>*1</sup> 264-265 <sup>*2</sup>
72	227-229	232-233 <sup>*2</sup> 221 <sup>*3</sup>
73	240-242	235 <sup>*4</sup> 238-240,5 <sup>*5</sup>
74	259-261	> 320 <sup>*6</sup>
75	299-301	295-297 <sup>*7</sup> 286 <sup>*8</sup>
76	285-286	<sup>*9</sup>

<sup>\*1</sup>Hoggarth, 1949; <sup>\*2</sup>Papaioannou, 1972; <sup>\*3</sup>Ward, 1979; <sup>\*4</sup>Lalezari & Sharghi, 1966; <sup>\*5</sup>Kress & Costantino, 1980; <sup>\*6</sup>Wang *et al.*, 2001; <sup>\*7</sup>Kane *et al.*, 1988; <sup>\*8</sup>Mhasalkar *et al.*, 1970; <sup>\*9</sup>Composto não descrito na literatura pela pesquisa na base de dados *SciFinder Scholar* 2006.

**Tabela V-4.8:** Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$  e de  $^{19}\text{F}$ <sup>\*1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) dos derivados **71–76**.



	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NH	SH	F
<b>71</b> <sup>*2</sup>	8,02 (d, J=9Hz)	8,29 (d, J=9Hz)	7,77	—	—	—
<b>72</b> <sup>*2</sup>	7,79 (d, J=9Hz)	7,54 (d, J=9Hz)	7,52	—	—	—
<b>73</b> <sup>*2</sup>	7,99 (d, J=8Hz)	7,83 (d, J=8Hz)	7,62	—	—	-61,22
<b>74</b> <sup>*2</sup>	8,16 (d, J=9Hz)	8,37 (d, J=9Hz)	—	13,93	14,13	—
<b>75</b> <sup>*2</sup>	7,93 (d, J=9Hz)	7,60 (d, J=9Hz)	—	13,73	13,89	—
<b>76</b> <sup>*3</sup>	8,14 (d, J=8Hz)	7,91 (d, J=8Hz)	—	13,88	14,08	-61,96

<sup>\*1</sup>376 MHz; <sup>\*2</sup>500 MHz; <sup>\*3</sup>400 MHz.

**Tabela V-4.9:** Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) dos derivados **71–76**.

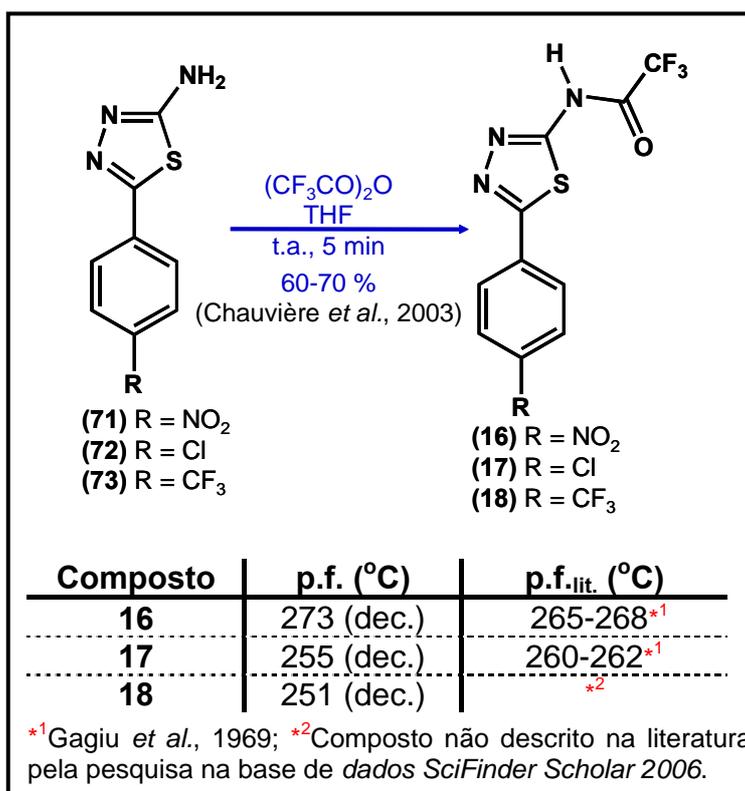
	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>
<b>71</b> <sup>*1</sup>	136,72	127,01	124,36	147,26	153,99	169,94	—
<b>72</b> <sup>*1</sup>	129,31	129,08	127,82	133,89	155,05	168,78	—
<b>73</b> <sup>*1</sup>	134,66	126,80	126,00 (q; <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =4)	129,22 (q; <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =32)	154,66	169,36	124,00 (q; <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =272)
<b>74</b> <sup>*1</sup>	131,11	126,78	124,27	148,22	148,53	167,75	—
<b>75</b> <sup>*1</sup>	124,27	127,36	129,15	135,22	149,24	167,18	—
<b>76</b> <sup>*2</sup>	129,09	126,29	125,95 (q; <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =4)	130,25 (q; <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =32)	148,90	167,36	123,71 (q; <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =272)

<sup>\*1</sup>125 MHz; <sup>\*2</sup>100 MHz; J em Hz.

O ponto de fusão obtido para o composto **74** apresentou uma grande diferença do encontrado na literatura (p.f.<sub>exp.</sub> = 259-261 °C × p.f.<sub>lit.</sub> = > 320°C). Na literatura, Wang e colaboradores (2001) realizaram o ponto de fusão deste composto no estado cristalino (recristalização em etanol), enquanto neste

trabalho o sólido era amorfo. Dependendo da forma física em que a substância se encontra (eg. polimorfismo<sup>1</sup>), esta poderá apresentar diferentes propriedades físicas como ponto de fusão, densidade, solubilidade e estabilidades química e física (Clas *et al.*, 2002; Sargel & Yu, 2002; Welling, 2002). Tendo em vista que os dados espectroscópicos corroboram a estrutura proposta, pode-se atribuir que a diferença encontrada no p.f. poderia ser explicada pela diferença nas formas físicas empregadas em ambos trabalhos.

Os compostos amino-tiadiazóis (**71-73**) foram, então, convertidos nas 1,1,1-trifluoracetamidas (**16-18**) (Figura V-4.11) (Chauvière *et al.*, 2003). Devido à alta reatividade do anidrido trifluoracético, a reação é muito rápida (ca. 5 min) e, após purificação por coluna cromatográfica, os produtos foram obtidos em 60-70% de rendimento.

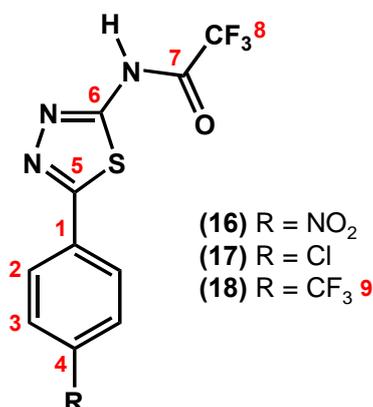


**Figura V-4.11:** síntese das nas 1,1,1-trifluoracetamidas (**16-18**).

<sup>1</sup> Polimorfismo é a habilidade de uma molécula adotar mais de uma estrutura cristalina (Davey *et al.*, 1997; Gavemotti & Filippini, 1995).

A tabela V-4.10 apresenta os deslocamentos químicos de RMN- $^1\text{H}$  e de  $^{19}\text{F}$  das trifluoracetamidas **16–18**. Pôde-se observar o desaparecimento do sinal em 7,5-7,8 ppm referente ao  $\text{NH}_2$  indicando que a reação de acilação ocorreu no nitrogênio exocíclico. O sinal do hidrogênio do grupo  $\text{NHCOCF}_3$  encontra-se muito desblindado (13,7-13,9 ppm). Adicionalmente, seu sinal é largo, só sendo nitidamente observado com a expansão do espectro.

**Tabela V-4.10:**  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}$  e de  $^{19}\text{F}^{*1}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$  dos compostos **16–18**.

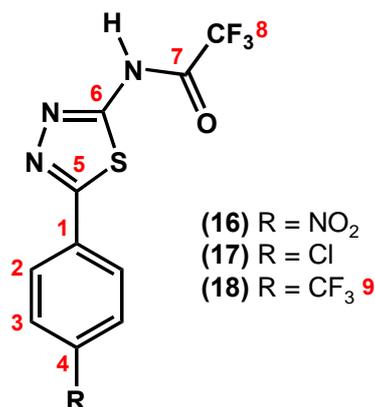


	$\text{H}_2$	$\text{H}_3$	NH	$\text{F}_8$	$\text{F}_9$
<b>16</b> <sup>*2</sup>	8,33 (d, J = 9Hz)	8,46 (d, =9Hz)	13,89	-75,95	—
<b>17</b> <sup>*2</sup>	8,04 (d, =9Hz)	7,65 (d, =9Hz)	13,74	-76,00	—
<b>18</b> <sup>*2</sup>	8,26 (d, J=8Hz)	7,96 (d, J=8Hz)	13,90	-75,98	-62,11

<sup>\*1</sup>376 MHz; <sup>\*2</sup>400 MHz.

Na tabela V-4.11 encontram-se os deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  dos compostos **16-18**.

Tabela V-4.11:  $\delta$  (ppm) de  $^{13}\text{C}$   $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$  dos compostos 16–18.



	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>
16* <sup>1</sup>	136,24	129,00	125,33	150,26	160,08	167,18	162,42 ( <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =38)	117,52 ( <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =285)	—
17* <sup>1</sup>	129,45	129,50	130,57	137,95	160,76	167,93	163,29 ( <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =38)	117,72 ( <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =285)	—
18* <sup>2</sup>	134,27	128,61	127,26 ( <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =4)	130,10 ( <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =33)	160,57	167,46	162,59 ( <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =38)	117,55 ( <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =286)	124,89 ( <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =271)

\*<sup>1</sup>100 MHz; \*<sup>2</sup>125 MHz; J em Hz.

L'abbe e colaboradores (1977) descreveram que uma reação de substituição nucleofílica no nitrogênio exocíclico ocasionou uma desblindagem significativa no C<sub>5</sub>, enquanto que a substituição no nitrogênio anelar levou a uma blindagem em ambos carbonos (Figura V-4.12).

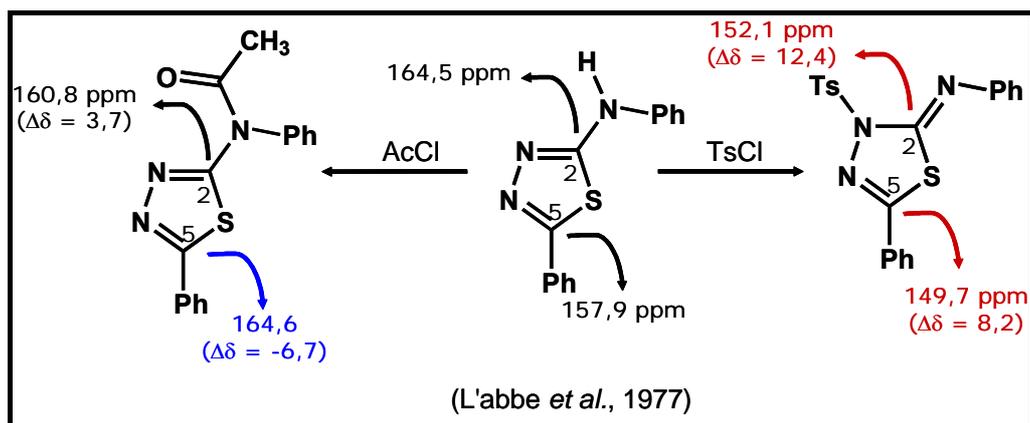
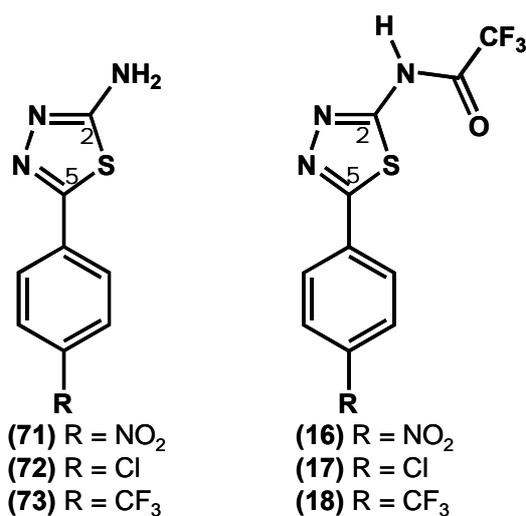


Figura V-4.12: efeito da N-substituição nos  $\delta$  de C<sub>2</sub> e C<sub>5</sub>.

Também nos compostos desta série, ocorreu uma desblindagem do C<sub>5</sub> (Tabela V-4.12), como observado por L'abbe e colaboradores (1977).

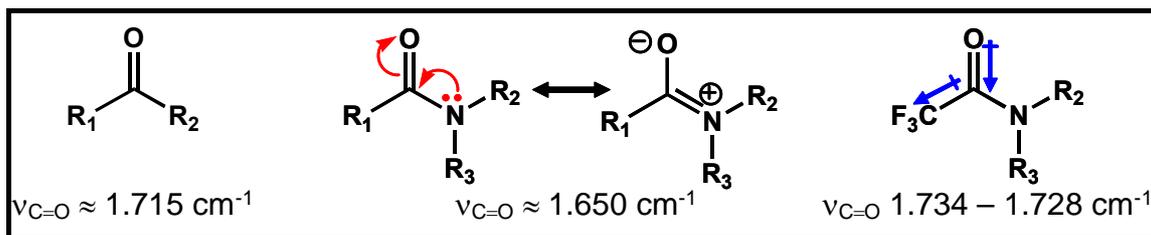
**Tabela V-4.12:**  $\Delta\delta$  para os C<sub>2</sub> e C<sub>5</sub> dos tiadiazóis *N*-acilados (**16–18**).

	C <sub>2</sub>	C <sub>5</sub>		C <sub>2</sub>	C <sub>5</sub>	$\Delta\delta$ (C <sub>2</sub> )	$\Delta\delta$ (C <sub>5</sub> )
<b>71</b>	169,94	153,99	<b>16</b>	167,18	160,08	2,76	-6,09
<b>72</b>	168,78	155,05	<b>17</b>	167,93	160,76	0,85	-5,71
<b>73</b>	169,36	154,66	<b>18</b>	167,46	160,57	1,9	-5,91

No espectro na região de infravermelho das trifluoroacetamidas (**16–18**), pôde-se observar a banda de deformação axial de C=O ( $\nu_{C=O}$ , de amida I). No composto **16** a absorção ocorreu em 1734 cm<sup>-1</sup>, no composto **17** em 1721 cm<sup>-1</sup> e no composto **18** a absorção foi em 1728 cm<sup>-1</sup>.

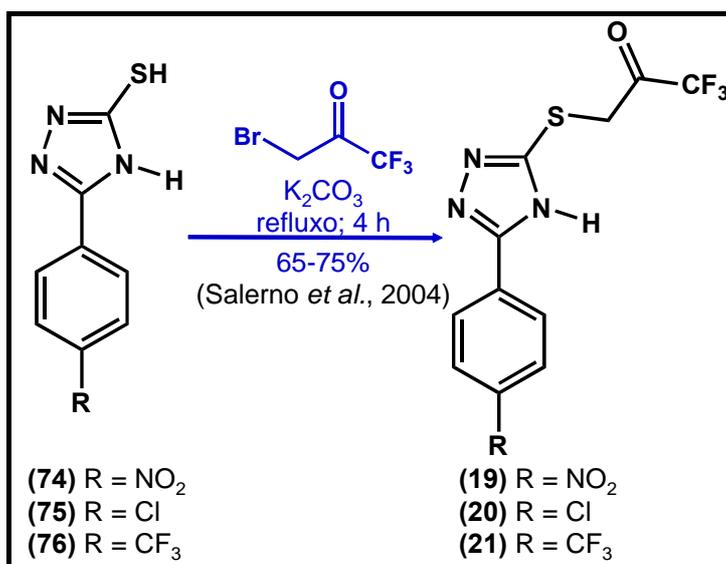
A banda de  $\nu_{C=O}$  de amidas no estado sólido é observada a, aproximadamente, 1650 cm<sup>-1</sup>. Possui menor frequência do que as bandas de  $\nu_{C=O}$  de cetonas devido à ressonância dos pares de elétrons livres do nitrogênio. A ressonância aumenta o comprimento da ligação C=O e, conseqüentemente, diminui sua constante de força (Figura V-4.13). Entretanto, o grupo CF<sub>3</sub> diretamente ligado ao carbono da carbonila ocasiona uma deslocalização eletrônica que provoca o aumento na constante de força da ligação C=O e, conseqüentemente, a absorção em maior comprimento de onda, em relação às amidas correspondentes (Figura V-4.13) (Silverstein &

Webster, 2000, p. 86).



**Figura V-4.13:** frequência de absorção de  $\nu_{C=O}$  de cetona e amida.

Na síntese dos últimos compostos desta série (**19–21**), utilizou-se o método empregado por Salerno e colaboradores (2004) para obtenção do triazol S-alquilado (Figura V-4.14). As reações de S-alquilação foram realizadas em meio básico, sob refluxo, empregando-se a 3-bromo-1,1,1-trifluor-propanona como agente alquilante.

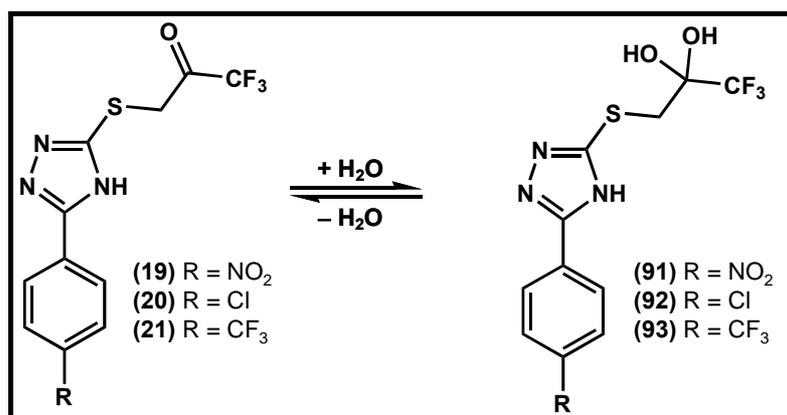


**Figura V-4.14:** síntese dos triazóis S-alquilados (**19–21**).

A aferição do ponto de fusão não foi reprodutível, obtendo-se valores diferentes em cada análise. Adicionalmente, a faixa de fusão é muito grande.

Ao analisar os espectros de RMN dos compostos S-alquilados (**19–21**), pôde-se constatar que estes compostos encontram-se na forma de hidratos

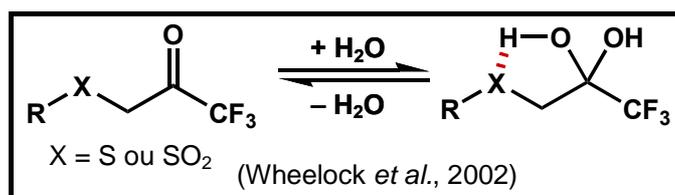
(91–93) (Figura V-4.15).



**Figura V-4.15:** formas ceto (19–21) e hidrato (91–93) dos S-alkil-triazóis.

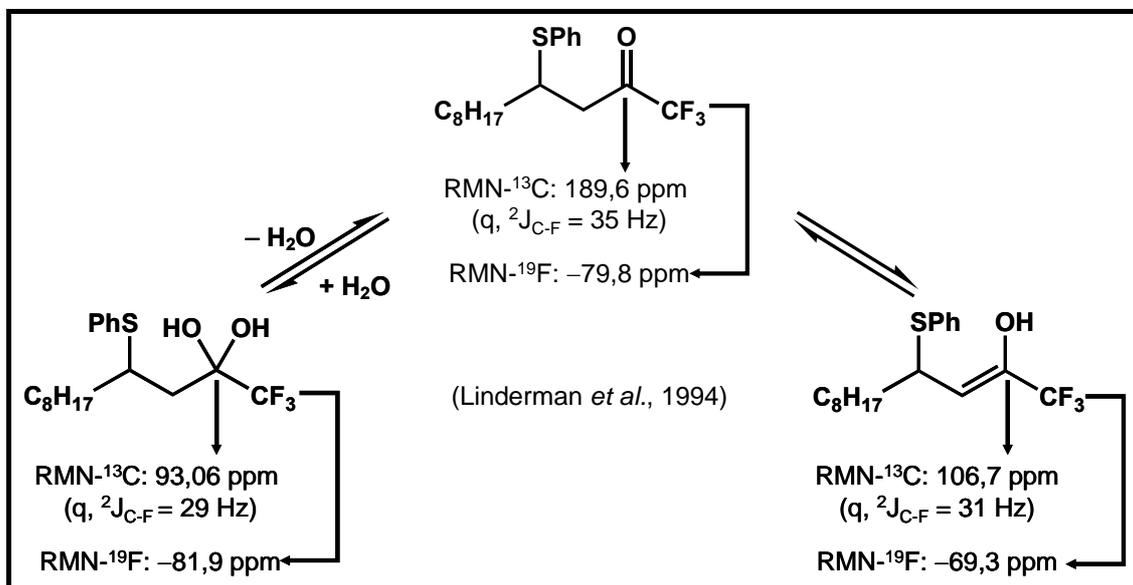
Grupos eletronegativos diretamente ligados a carbonilas de aldeídos e cetonas deslocam o equilíbrio para a formação da espécie hidratada. Isto pode ser explicado pela diminuição da densidade eletrônica do carbono da carbonila, tornando-o mais suscetível ao ataque nucleofílico da água (Greenzaid *et al.*, 1967). O grupo trifluormetil acarreta uma grande polarização da carbonila, com subsequente aumento de sua eletrofilicidade. Assim, é muito comum encontrar-se 1,1,1-trifluormetilcetonas na forma de hidrato (Brady & Abeles, 1990; Wheelock *et al.*, 2002).

Wheelock e colaboradores (2002) relataram, ainda, que há possibilidade do hidrato ser estabilizado por ligação de hidrogênio intramolecular entre uma das hidroxilas do *gem*-diol com um grupo tioéter ou sulfona presente na posição  $\beta$  a carbonila (Figura V-4.16).



**Figura V-4.16:** ligação de hidrogênio intramolecular em hidratos de  $\beta$ -tioéteres ou sulfonas.

Linderman e colaboradores (1994) detectaram, além da forma hidratado de 1,1,1- trifluormetilcetonas, a forma enólica (Figura V-4.17).



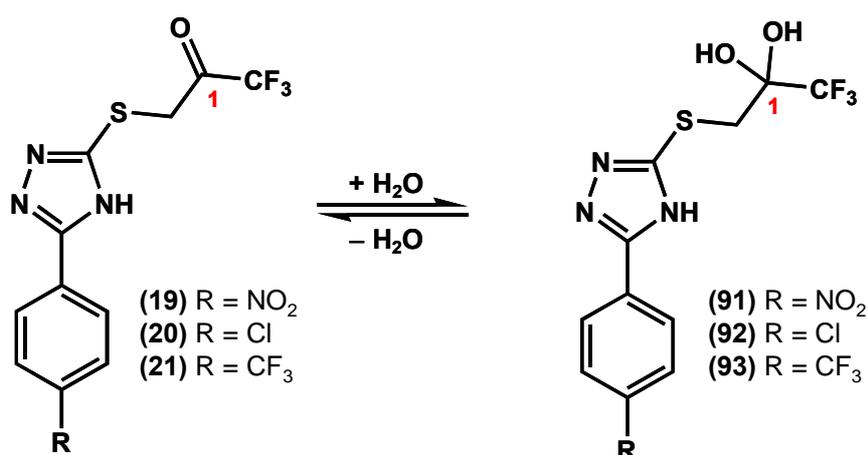
**Figura V-4.17:** formas ceto, hidratado e enólica de 1,1,1- trifluormetilcetonas.

Vários autores descrevem que o espectro de RMN-<sup>19</sup>F é útil em determinar o grau de hidratação de 1,1,1-trifluormetilcetonas, pois os sinais da cetona e do hidratado são distintos ( $\approx -79$  e  $\approx -85$  ppm, respectivamente) e podem ser integrados (Imperiali & Abeles, 1986; Linderman *et al.*, 1994; Riba *et al.*, 2005; Wheelock *et al.*, 2002).

Também no espectro de RMN-<sup>13</sup>C, o carbono *gem*-diol é perfeitamente distinguível do carbono carbonílico ( $\approx 90$  e  $\approx 180$  ppm, respectivamente) (Allen & Abeles, 1987; Liang & Abeles, 1987; Linderman *et al.*, 1994; Patel *et al.*, 1993; Riba *et al.*, 2005; Wheelock *et al.*, 2002).

A tabela abaixo (Tabela V-4.13) apresenta a razão hidratado/cetona, bem como os dados de RMN que caracterizam o hidratado.

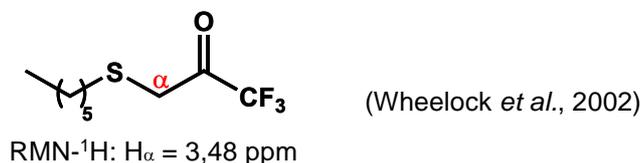
Tabela V-4.13: razão entre as formas hidrato/cetona.



R	Hidrato:Cetona	RMN- <sup>13</sup> C (C <sub>1</sub> )	RMN- <sup>19</sup> F <sup>*1</sup>	
			Hidrato	cetona
NO <sub>2</sub> <sup>*2</sup>	100:12	88,52 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =34 Hz)	-81,85	-85,17
Cl <sup>*2</sup>	100:17	87,10 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =34 Hz)	-81,83	-85,24
CF <sub>3</sub> <sup>*3</sup>	100:16	87,21 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =34 Hz)	-81,86	-85,22

<sup>\*1</sup>376 MHz (acetona-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup>100 MHz (acetona-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup>125 MHz (acetona-d<sub>6</sub>).

Segundo Wheelock e colaboradores (2002) os hidrogênios alfa à carbonila possuem deslocamento químico de 3,48 ppm (ver abaixo), entretanto, Greenzaid e colaboradores (1967) comentam que estes se encontram deslocados de +0,7 a +0,9 ppm na forma hidratada.



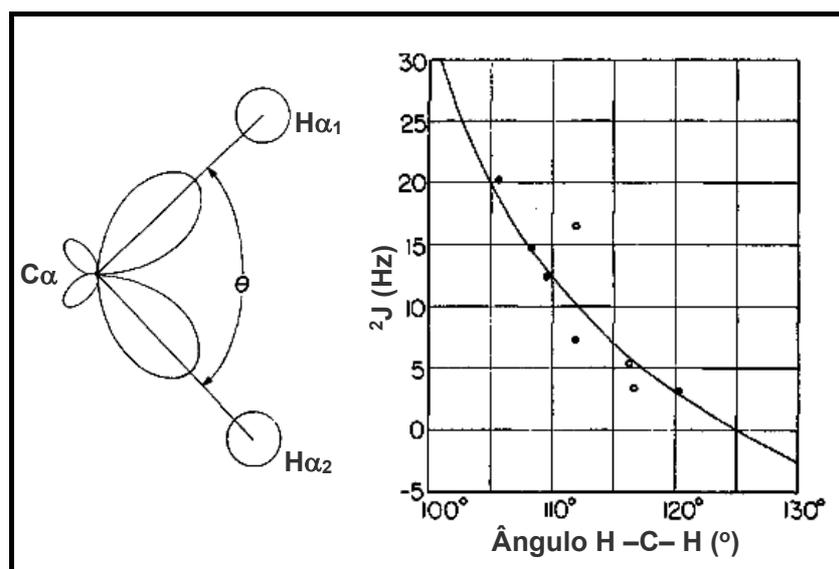
Pelo RMN-<sup>1</sup>H pôde-se observar que os H<sub>α</sub> se encontraram mais desblindados do que os encontrados na forma ceto por Wheelock e colaboradores (2002). Adicionalmente, estes hidrogênios apresentaram não

equivalência por deslocamento químico, com uma constante de acoplamento geminal ( ${}^2J_{\text{HH}}$ ) de 13 Hz (**91–92**) e 15 Hz (**93**) (Tabela V-4.14). Pela constante de acoplamento geminal, calcula-se que estes núcleos de hidrogênios façam ângulo  $\text{H}_{\alpha 1}\text{--C--H}_{\alpha 2}$  em torno de  $109^\circ$  (Figura V-4.18) (Gutowsky *et al.*, 1959).

**Tabela V-4.14:**  $\delta$  (ppm) dos  $\text{H}_\alpha$  dos compostos **91–93**.

R	$\text{H}_\alpha$	
$\text{NO}_2^{*1}$	4,66 (d, ${}^2J_{\text{H-H}} = 13$ Hz)	4,28 (d, ${}^2J_{\text{H-H}} = 13$ Hz)
$\text{Cl}^{*1}$	4,63 (d, ${}^2J_{\text{H-H}} = 13$ Hz)	4,24 (d, ${}^2J_{\text{H-H}} = 13$ Hz)
$\text{CF}_3^{*2}$	4,65 (d, ${}^2J_{\text{H-H}} = 15$ Hz)	4,27 (d, ${}^2J_{\text{H-H}} = 15$ Hz)

*\*1* 400 MHz (acetona- $\text{d}_6$ ); *\*2* 500 MHz (acetona- $\text{d}_6$ ).



**Figura V-4.18:** variação de  ${}^2J_{\text{HH}}$  com o ângulo ( $\theta$ ) entre os núcleos (Gutowsky *et al.*, 1959).

Os hidratos devem possuir a ligação em torno dos  $\text{H}_\alpha$  (Figura V-4.19) restrita, possivelmente por uma repulsão estérica entre as hidroxilas e a nuvem eletrônica do enxofre ou até mesmo por uma ligação de hidrogênio intramolecular, como proposto por Wheelock e colaboradores (2002) (Figura V-4.16).

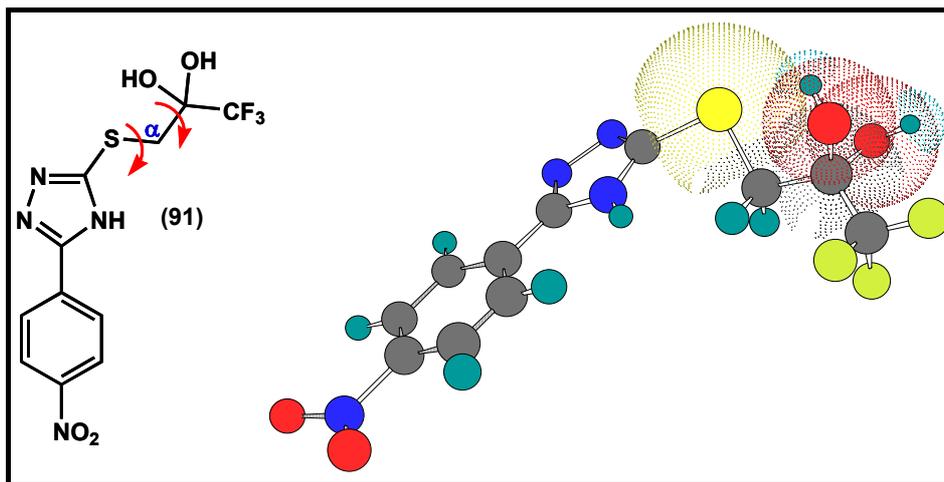


Figura V-4.19: representação tridimensional do hidrato **91**.

#### V.4.1- Conclusão da síntese dos compostos da Série D

As substâncias alvo desta série, as amidas (**16–18**) e as cetonas (**19–21**), foram obtidas em rendimento global médio de 34 e 35%, respectivamente, a partir dos ésteres **83–85** (Figura V-4.20).

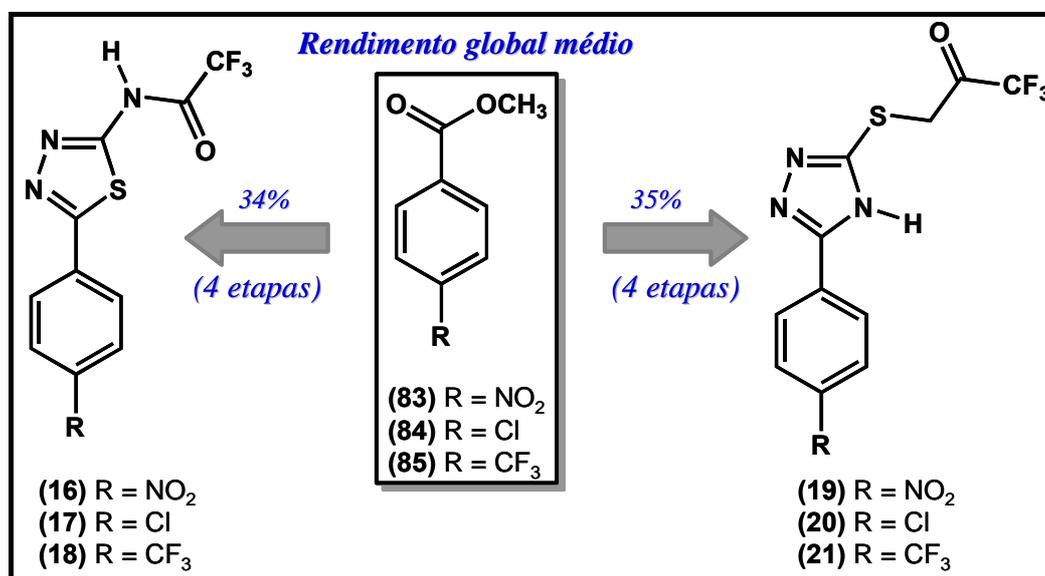


Figura V-4.20: rendimento global médio dos compostos obtidos na Série D.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H das acitiosemicarbazidas (**77–79**), consideradas como intermediários-chave para a construção dos anéis tiadiazol e triazol, os

dois hidrogênios do N(9) (Figura V-4.21) apresentaram não equivalência de deslocamento químico à temperatura ambiente. Nas acilsemicarbazidas (**88–90**) não foi observado o mesmo comportamento. Foi proposto, então, que a não equivalência dos hidrogênios esteja relacionada com uma maior barreira rotacional da ligação C(S)–NH<sub>2</sub>.

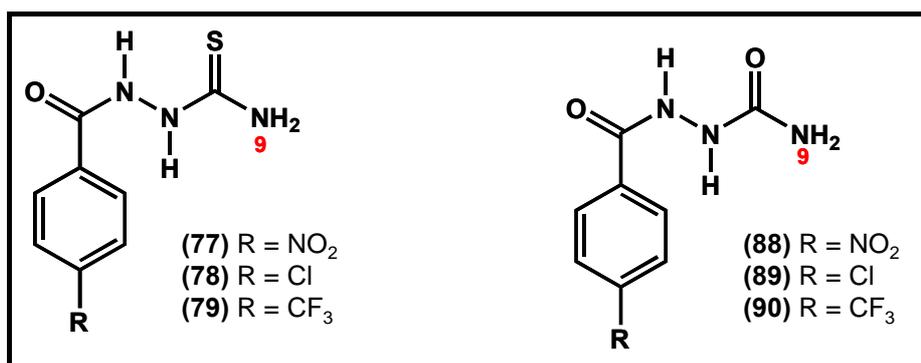


Figura V-4.21: acitiosemicarbazidas **77–79** e acilsemicarbazidas **88–90**.

De fato, através do estudo cristalográfico de **77** (Boechat *et al.*, 2006), observou-se que as ligações C(8)–N(9) e C(8)–S(1) apresentaram comprimento entre uma ligação simples e uma dupla (Figura V-4.22).

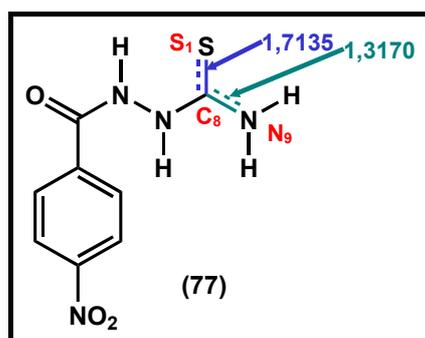


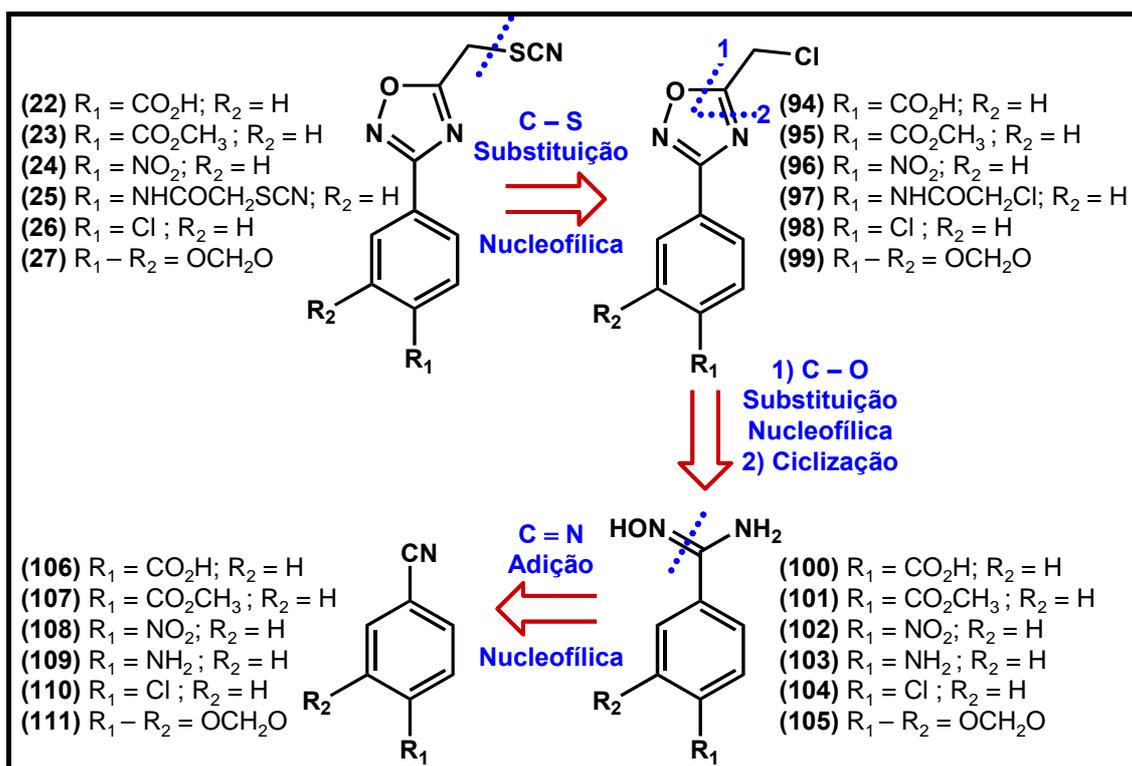
Figura V-4.22: comprimento das ligações C(8)–N(9) e C(8)–S(1) obtido por cristalografia de **77**.

Pelo espectro de RMN, pôde-se observar que as cetonas (**19–21**) se encontram, predominantemente, na forma de hidrato (**91–93**). E, pelo RMN-<sup>19</sup>F, calculou-se a proporção entre as duas formas (ceto e hidrato).

#### IV.5. Série E

A síntese dos compostos **22–46** foi proposta a partir dos esquemas retrosintéticos delineados abaixo (Figura V-5.1 a V-5.5).

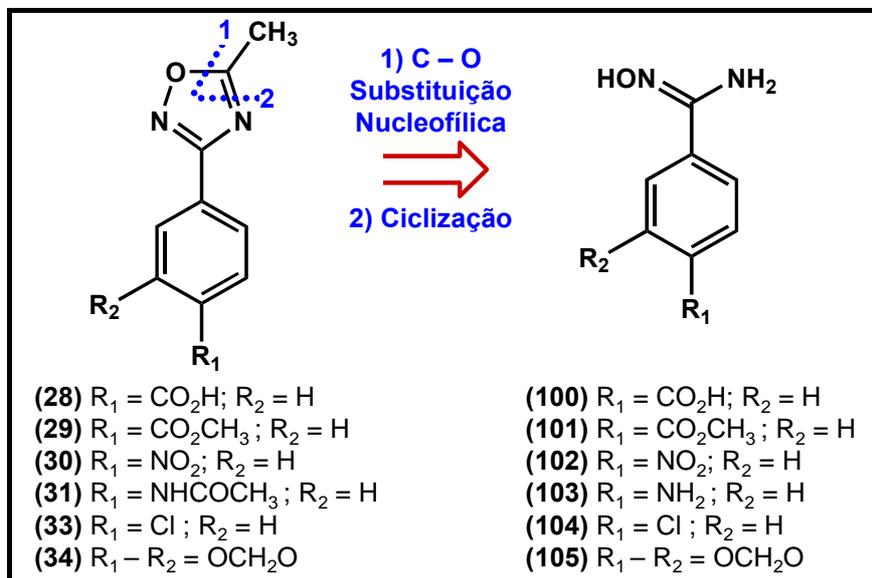
Pela desconexão da ligação C–S, visualiza-se que os tiocianatos (**24–29**) podem ser obtidos a partir dos cloretos (**94–99**) através de uma reação de substituição nucleofílica. Estes, podem ser obtidos a partir das amidoximas (**100–105**) por uma O-actilação seguida de ciclização para formar o núcleo 1,2,4-oxadiazol. Por uma adição nucleofílica, distingue-se as nitrilas (**106–111**) como material de partida para obtenção das amidoximas (**100–105**) (Figura V-5.1).



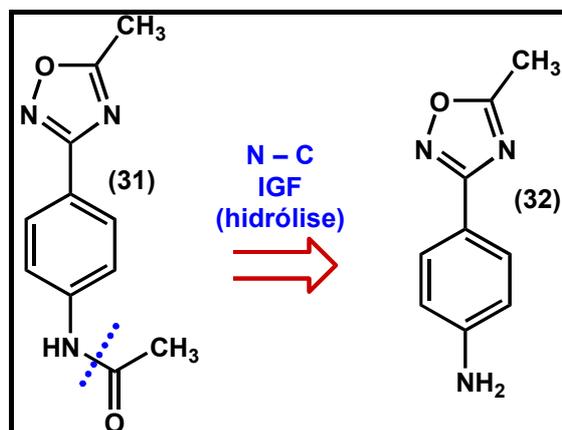
**Figura V-5.1:** esquema retrosintético para obtenção dos compostos (**22–27**) da Série E.

Pode-se aplicar o mesmo método sintético proposto para os compostos **28–31, 33–34, 35–40**, isto é, O-actilação das amidoximas (**100–105**), seguida de

ciclização do produto obtido (Figura V-5.2 e V-5.4). Enquanto a desconexão da ligação N–C evidencia que **32** pode ser obtido pela hidrólise da amida presente em **31** (Figura V-5.3).



**Figura V-5.2:** esquema retrosintético para obtenção dos compostos (**28–34**) da Série E.



**Figura V-5.3:** esquema retrosintético para obtenção do composto **32**.

As amidinas (**41–46**) também podem ser obtidas pela O-acilação das amidoximas (**100–105**), porém na segunda etapa tem-se a redução dos derivados O-acetilados (Figura V-5.5).

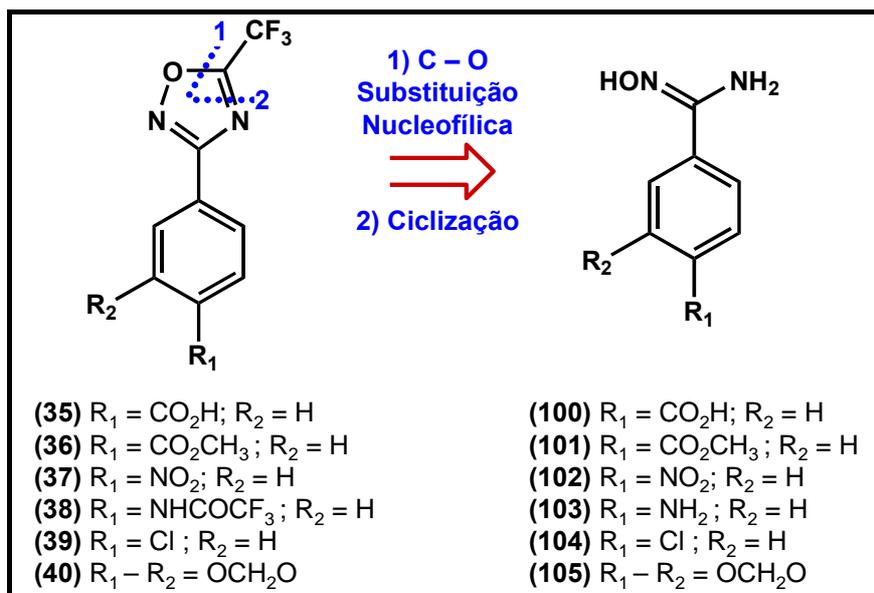


Figura V-5.4: esquema retrosintético para obtenção dos compostos (35~40) da Série E.

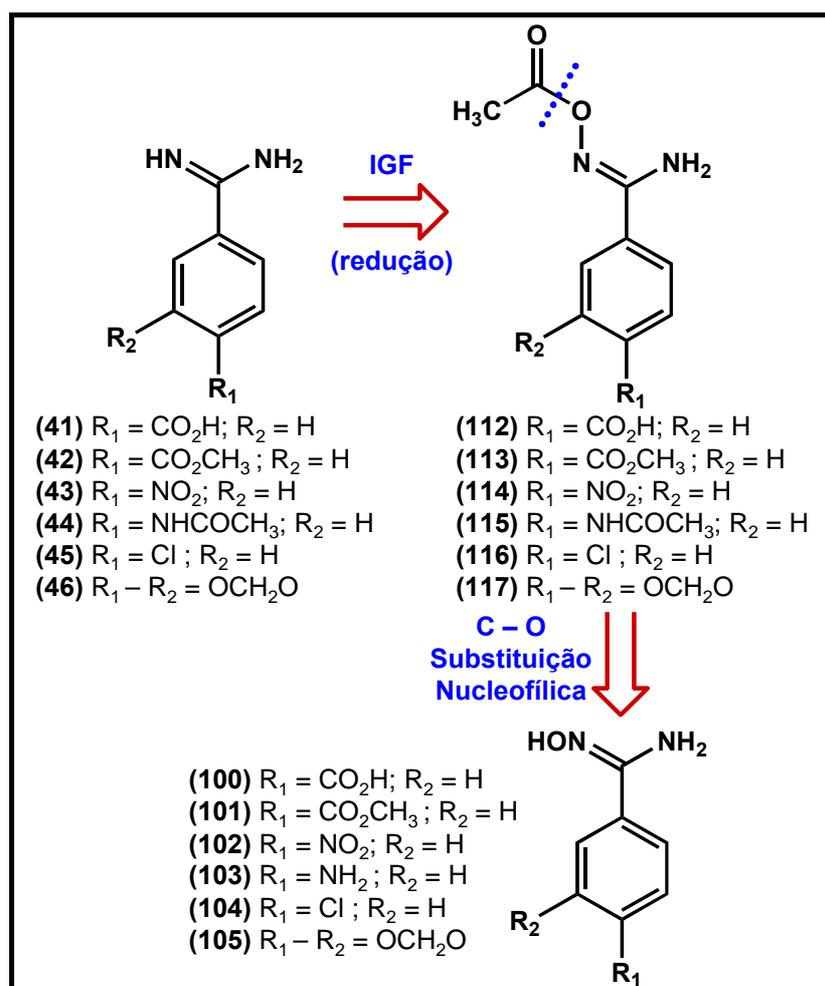
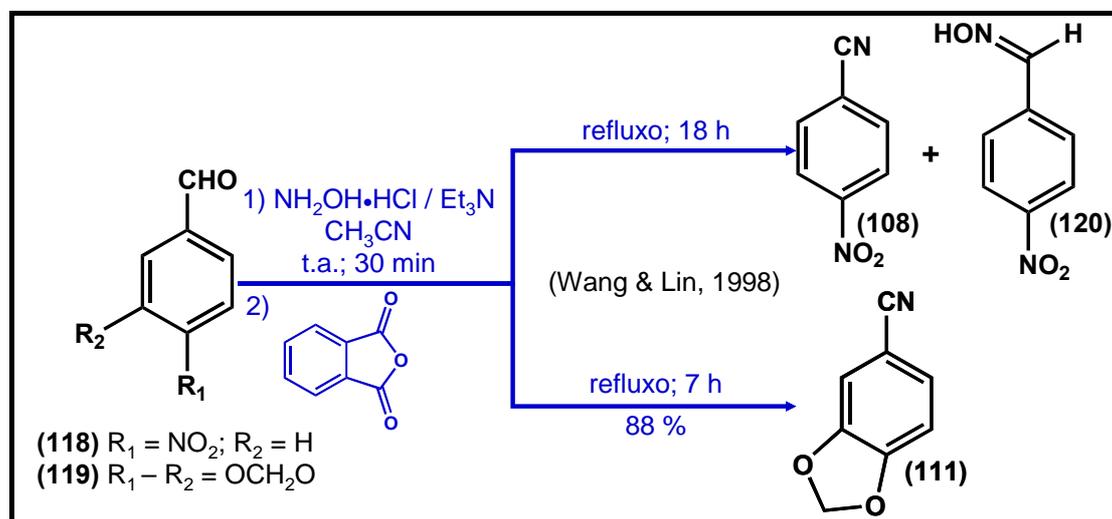


Figura V-5.2: esquema retrosintético para obtenção dos compostos (41~46) da Série E.

Considerando-se os esquemas retrosintéticos acima, fica evidente que o preparo da função amidoxima é uma etapa chave para a síntese de todos os compostos desta série. Como proposto na figura V-5.1, sua síntese tem como matéria prima a função nitrila. Desta forma, foi necessário sintetizar as nitrilas **108** e **111**. As demais (**106–107** e **109–110**) foram adquiridas comercialmente.

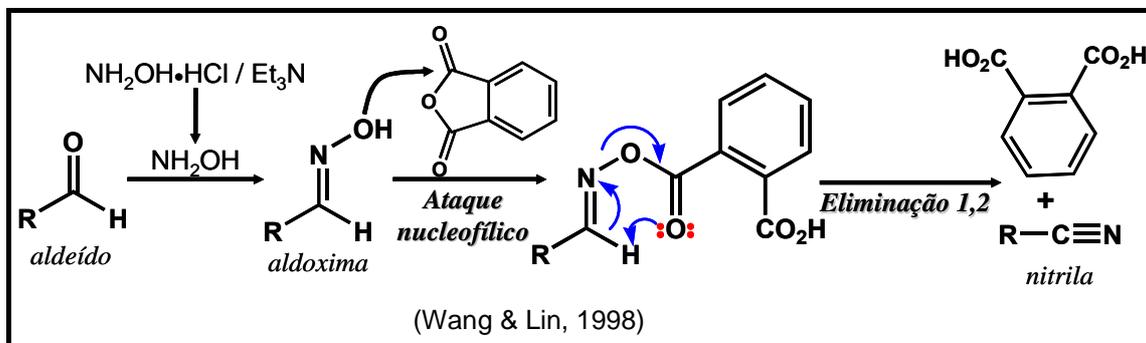
Foi utilizada a metodologia sintética descrita em 1998 por Wang e Lin, a qual produz nitrilas em altos rendimentos, em um único pote a partir de aldeídos e que emprega reagentes baratos e facilmente disponíveis (Figura V-5.6). A nitrila **111** foi obtida em bom rendimento e excelente pureza, não sendo necessário qualquer tipo de purificação. Entretanto, a nitrila **108** é obtida juntamente com a aldoxima **120**, formada na primeira etapa (Figura V-5.6). Mesmo que se aumente o tempo reacional e/ou o número de equivalentes do anidrido ftálico não há alteração deste quadro. O melhor resultado alcançado foi a obtenção de **108** numa razão de 1:1 com **120**.



**Figura V-5.6:** síntese das nitrilas **108** e **111**.

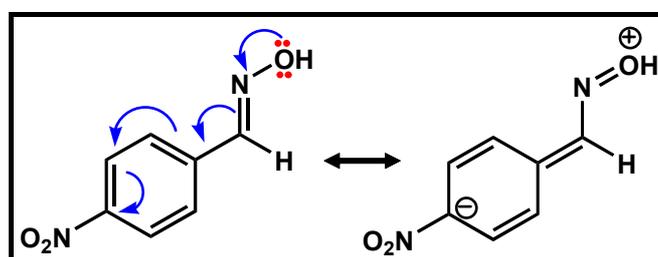
Segundo os autores, após a liberação da hidroxilamina de seu sal, esta reage com o aldeído formando aldoxima *in situ*. Posteriormente, o grupo hidroxí

realiza um ataque nucleofílico ao anidrido. E, numa última etapa, a nitrila é formada pela eliminação intramolecular de hidrogênio (eliminação 1,2) (Wang & Lin, 1998), podendo ser resumido conforme a figura abaixo (Figura V-5.7).



**Figura V-5.7:** mecanismo para obtenção de nitrilas a partir de aldeídos.

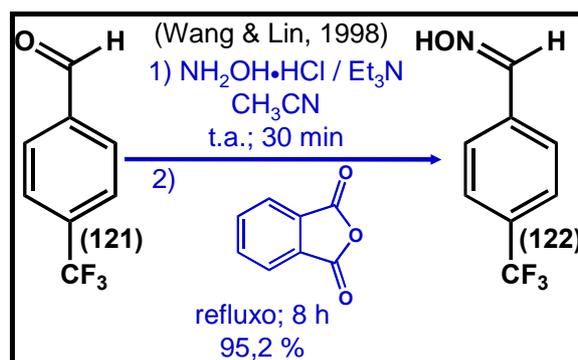
Os substratos empregados no desenvolvimento desta metodologia são aldeídos alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos. Dentre os aromáticos, nenhum possui um substituinte fortemente retirador de elétrons, como o grupo nitro (Wang & Lin, 1998). Grupos com forte efeito retirador de elétrons podem dificultar o ataque nucleofílico da hidroxila ao anidrido ftálico devido à deslocalização eletrônica dos pares de elétrons livres do oxigênio em direção ao anel aromático (Figura V-5.8). Conseqüentemente, a formação da nitrila seria prejudicada.



**Figura V-5.3:** deslocalização eletrônica na *p*-nitro-benzaldoxima.

Para testar esta hipótese, o *p*-trifluorometilbenzaldeído (**121**) foi submetido às mesmas condições experimentais empregadas pelos autores, onde o tempo

reacional de refluxo na segunda etapa é de, no máximo, oito horas (Wang & Lin, 1998). Nestas condições, apenas a aldoxima (**122**) foi isolada (Figura V-5.9). Este resultado sugere que a formação de nitrilas a partir de benzaldeídos é limitada aqueles que não possuem grupos com forte efeito retirador de elétrons.

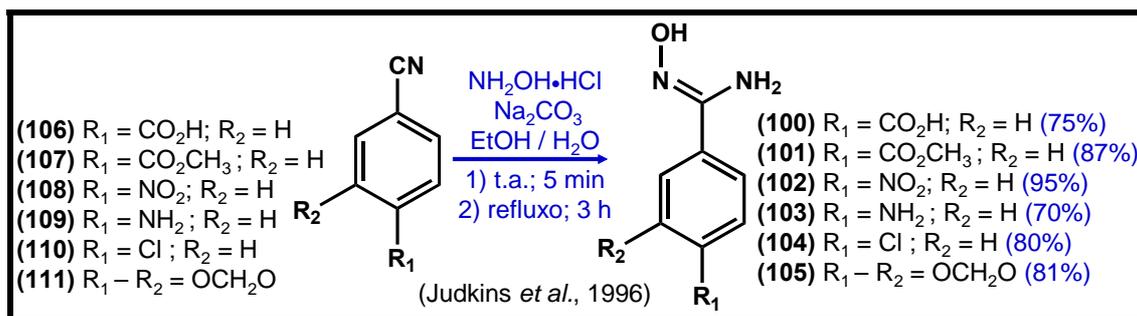


**Figura V-5.9:** tentativa de formar nitrila a partir do aldeído **121**.

Vários métodos podem ser usados na obtenção de amidoximas. Eloy & Lenaers, já em 1962, escreveram uma revisão apontando 10 diferentes métodos. Segundo os autores, o processo mais empregado consiste na experimental desenvolvida por Tiemann em 1884<sup>1</sup>. Este processo consiste na adição da hidroxilamina (liberada de seu cloridrato com carbonato de sódio) a nitrila. A mistura reacional é mantida a 60–80°C por algumas horas em solvente hidroalcoólico.

Na síntese das amidoximas **100–105** foi empregado o método desenvolvido por Tiemann<sup>1</sup>, porém utilizando a metodologia experimental descrita por Judkins e colaboradores (1996) (Figura V-5.10). Os compostos foram obtidos em bom grau de pureza, sendo utilizados na próxima etapa sem nenhum tipo de purificação.

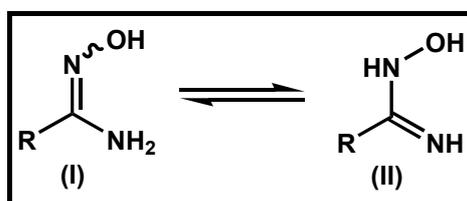
<sup>1</sup> Tiemann, F (1884) Ueber die Einwirkung von Hydroxylamin auf Nitrile. *Ber.*, 17, 126-129.



**Figura V-5.10:** síntese das amidoximas 100–105.

Na figura V-5.10, é possível observar que os melhores rendimentos são obtidos com as nitrilas aromáticas não substituídas por grupos doadores de elétrons. Estes grupos aumentam a densidade eletrônica na nitrila, diminuindo o ataque nucleofílico da hidroxilamina e, conseqüentemente, reduzindo o rendimento. Apesar do grupo  $\text{CO}_2\text{H}$  não ser doador de elétrons, seu rendimento foi menor do que o esperado devido sua maior solubilidade em água, empregada no isolamento do produto.

Teoricamente, amidoximas podem existir em duas formas tautoméricas, forma “amino oxima” (I) e forma “imino hidroxilamina” (II) (Figura V-5.11). Entretanto, dados espectroscópicos na região do IV e de RMN apontam para a forma (I) (Bell *et al.*, 1964; Ungnade & Kissinger, 1958).



**Figura V-5.11:** formas tautôméricas das amidoximas.

No espectro de IV, três bandas caracterizam a função amidoxima: 1) 3500-3400 (deformação axial assimétrica e simétrica de  $\text{NH}_2$  livre); 2) 3300-2500 (deformação axial de  $\text{NH}_2$  e  $\text{OH}$  associados) e 3) 1670-1650 (deformação axial

de C=N). A banda de deformação angular simétrica no plano de NH<sub>2</sub>, entre 1620-1575, muitas vezes pode ser observada (Bell *et al.*, 1964; Ungnade & Kissinger, 1958). Todas as amidoximas sintetizadas (**100–105**) apresentam as bandas que caracterizam estes compostos.

A obtenção de amidoximas também está relacionada à formação de isômeros na ligação C=N (Figura V-5.12). Estudos cristalográficos mostram que as benzamidoximas se apresentam como o isômero Z no estado sólido (Figura V-5.13) (Srivastava *et al.*, 1997; Wang *et al.*, 2007; Xing *et al.*, 2007).

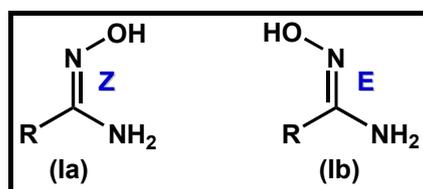


Figura V-5.12: isômeros nas amidoximas.

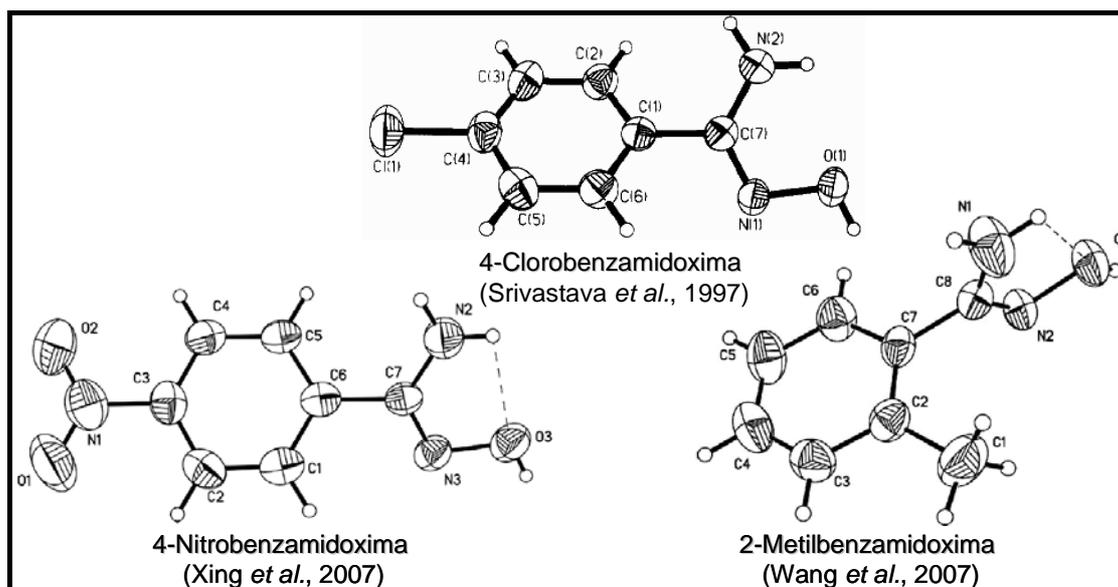
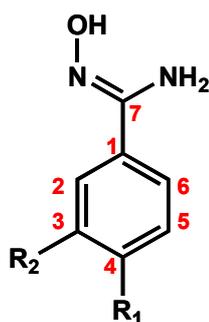


Figura V-5.13: estrutura cristalográfica da 4-clorobenzamidoxima, 4-nitrobenzamidoxima e 2-metilbenzamidoxima.

Adicionalmente, parece haver uma ligação de hidrogênio intramolecular entre um dos hidrogênios do NH<sub>2</sub> e o oxigênio (Figura V-5.13). (Srivastava *et al.*, 1997; Wang *et al.*, 2007; Xing *et al.*, 2007)

A tabela abaixo (Tabela V-5.1) apresenta os deslocamentos químicos dos hidrogênios das amidoximas (**100–105**). O sinal do NH<sub>2</sub> pode ser observado entre 5,50 e 5,96 ppm, enquanto do OH entre 9,17 e 9,94 ppm. Srivastava e colaboradores (1997) relataram que estes hidrogênios, para o composto **102**, possuem um deslocamento químico de 5,12 e 7,89 ppm (300 MHz, acetonitrila-d<sub>3</sub>) e, para o composto **104**, de 4,90 e 7,87 ppm (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Pode-se observar o efeito do solvente (300 MHz, DMSO) no deslocamento químico, principalmente no hidrogênio da hidroxila que tem um  $\Delta\delta$  de quase 2 ppm, indicando sua natureza ácida. Este hidrogênio é responsável pela solubilidade das amidoximas em soluções aquosa básicas, enquanto que o NH<sub>2</sub> pela solubilidade em soluções aquosas ácidas (Eloy, 1964).

**Tabela V-5.1:** Deslocamento químico (ppm) de <sup>1</sup>H das amidoximas (**100–105**).



- (**100**) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (**101**) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (**102**) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (**103**) R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (**104**) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (**105**) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O

	H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	OH	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
<b>100</b> <sup>*1</sup>	7,80 (J° = 8)		7,94 (J° = 8)		5,94	9,90	13,03	—	—	—
<b>101</b> <sup>*1</sup>	7,84 (J° = 9)		7,96 (J° = 9)		5,96	9,94	—	3,87	—	—
<b>102</b> <sup>*2</sup>	8,01 (J° = 9)		8,25 (J° = 9)		5,75	9,49	—	—	—	—
<b>103</b> <sup>*1</sup>	7,33 (J° = 9)		6,52 (J° = 9)		5,50	9,17	—	—	—	5,23
<b>104</b> <sup>*1</sup>	7,70 (J° = 9)		7,44 (J° = 9)		5,88	9,74	—	—	—	—
<b>105</b> <sup>*3</sup>	7,71 ( <sup>m</sup> J=2)	7,18 ( <sup>o</sup> J=7; <sup>m</sup> J=2)	—	6,89 ( <sup>o</sup> J=7; <sup>m</sup> J=2)	5,70	9,49	—	—	6,02	—

<sup>\*1</sup> 500 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup> 500 MHz (Acetona-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup> 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>). J em Hz.

Empregando os valores obtidos por Srivastava e colaboradores (1989) para a benzamidoxima, foi possível mensurar o efeito do grupo  $C(NO)NH_2$  sobre os carbonos aromáticos (Figura V-5.14). Posteriormente, pelo princípio da aditividade do substituinte em benzenos dissubstituídos (Lauterbur, 1961; Maciel & Natterstad, 1965; Savitsky, 1963), calculou-se o valor aproximado do deslocamento químico destes carbonos para os compostos 100–104 (Tabela V-5.2).

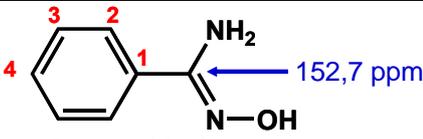
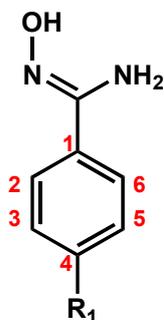
 <p>Benzamidoxima (Srivastava <i>et al.</i>, 1989)</p>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>4</sub></b>
	132,5	125,9	128,6	129,9
		(-128,5)		
	<b>Z<sub>α</sub></b>	<b>Z<sub>o</sub></b>	<b>Z<sub>m</sub></b>	<b>Z<sub>p</sub></b>
	4,00	-2,60	0,10	1,40

Figura V-5.14: efeito do grupo  $C(NO)NH_2$  nos  $\delta$  dos carbonos aromáticos.

Tabela V-5.2: Cálculo do deslocamento químico dos carbonos aromáticos dos composto **100–104**.



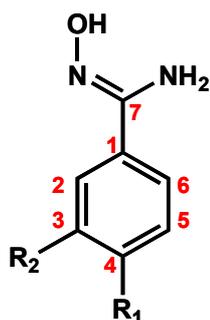
- (100)  $R_1 = CO_2H$   
 (101)  $R_1 = CO_2CH_3$   
 (102)  $R_1 = NO_2$   
 (103)  $R_1 = NH_2$   
 (104)  $R_1 = Cl$

	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>6</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>5</sub></b>	<b>C<sub>4</sub></b>
<b>100</b>	137,70	125,80		130,20		132,00
<b>101</b>	136,80	125,80		129,80		131,90
<b>102</b>	138,60	126,80		123,70		149,80
<b>103</b>	122,50	126,70		115,20		148,10
<b>104</b>	130,60	127,30		129,00		136,20

Na tabela V-5.3 encontram-se os deslocamento químico dos carbonos das amidoximas (**100–105**). Pode-se observar que os valores experimentais não

são muito diferentes dos calculados e o  $\Delta\delta$  ( $\delta_{\text{experimental}} - \delta_{\text{calculado}}$ ) está reapresentado na tabela V-5.4. Somente 5 carbonos (em vermelho) apresentam,  $\Delta\delta$  maior que 1,5.

**Tabela V-5.3:**  $\delta$  (ppm) de  $^{13}\text{C}$  das amidoximas (**100–105**).



- (**100**)  $R_1 = \text{CO}_2\text{H}$ ;  $R_2 = \text{H}$   
 (**101**)  $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{H}$   
 (**102**)  $R_1 = \text{NO}_2$ ;  $R_2 = \text{H}$   
 (**103**)  $R_1 = \text{NH}_2$ ;  $R_2 = \text{H}$   
 (**104**)  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = \text{H}$   
 (**105**)  $R_1 - R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>7</sub>	CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>100</b> <sup>*1</sup>	137,26	125,32		129,02		130,81	150,04	166,94	—	—
<b>101</b> <sup>*1</sup>	137,68	125,48		128,91		129,58	149,94	165,86	52,09	—
<b>102</b> <sup>*2</sup>	140,53	127,30		124,19		149,04	150,74	—	—	—
<b>103</b> <sup>*1</sup>	120,61	126,25		113,05		149,46	151,29	—	—	—
<b>104</b> <sup>*1</sup>	132,09	127,03		128,03		133,35	149,82	—	—	—
<b>105</b> <sup>*3</sup>	127,39	105,66	119,24	147,07	107,71	147,75	150,46	—	—	101,11

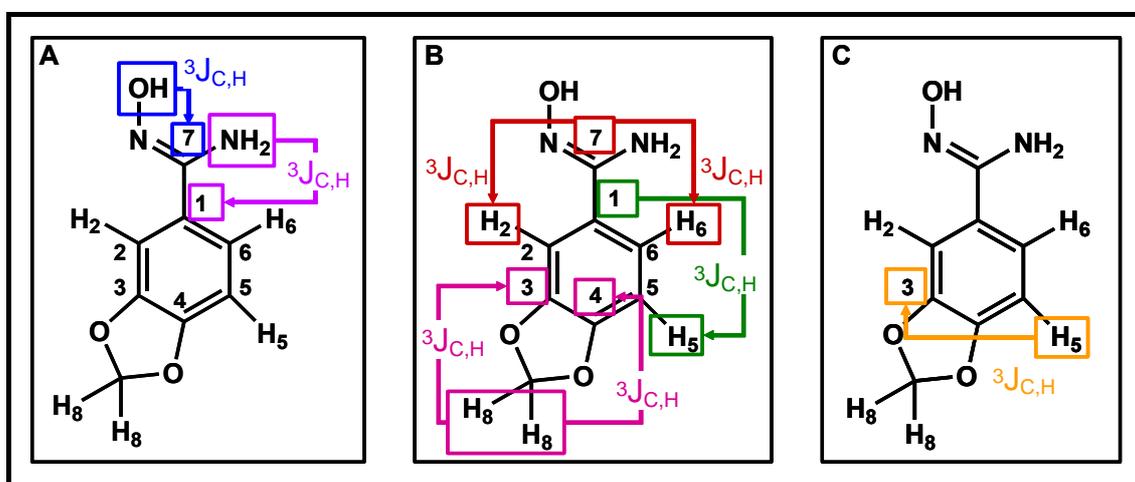
<sup>\*1</sup>125 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup>125 MHz (Acetona-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup>100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>).

**Tabela V-5.4:**  $\Delta\delta$  ( $\delta_{\text{experimental}} - \delta_{\text{calculado}}$ ) para os carbonos aromáticos dos compostos **100–104**.

	$\Delta\delta$ (C <sub>1</sub> )	$\Delta\delta$ (C <sub>2,6</sub> )	$\Delta\delta$ (C <sub>3,5</sub> )	$\Delta\delta$ (C <sub>4</sub> )
<b>100</b>	-0,44	-0,48	-1,18	-1,19
<b>101</b>	0,88	-0,32	-0,89	<b>-2,32</b>
<b>102</b>	<b>1,93</b>	0,50	0,49	-0,76
<b>103</b>	<b>-1,89</b>	-0,45	<b>-2,15</b>	1,36
<b>104</b>	1,49	-0,27	-0,97	<b>-2,85</b>

Já a atribuição dos carbonos aromáticos do composto **105** foi realizada com o auxílio de técnicas de RMN-2D. Com o HMBC (*Heteronuclear MultipleBond Coherence*, Kaiser, 2000), pode-se assinalar o C<sub>1</sub> a partir do acoplamento ( $^3J_{\text{C,H}}$ ) dos hidrogênios do NH<sub>2</sub> e o C<sub>7</sub> a partir do acoplamento ( $^3J_{\text{C,H}}$ ) do

hidrogênio do OH (Figura V-5.15, A). Já os C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub> foram correlacionados com seus respectivos hidrogênios (H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub>) com o uso do HSQC-ED (*Heteronuclear Single Quantum Coherence-Editing*, Kaiser, 2000), e estes hidrogênios acoplam (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub>) com o C<sub>7</sub> no HMBC (Figura V-5.15, B). O C<sub>5</sub> acopla com H<sub>5</sub> (<sup>1</sup>J<sub>C,H</sub>), o qual acopla com C<sub>1</sub> (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub>) (Figura V-5.15, B). Pelos hidrogênios metilênicos (H<sub>8</sub>) foram atribuídos os C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub> (Figura V-5.15, B) e a distinção entre eles foi realizada também com o auxílio do HMBC, onde H<sub>5</sub> acopla (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub>) com C<sub>3</sub> (Figura V-5.15, C).

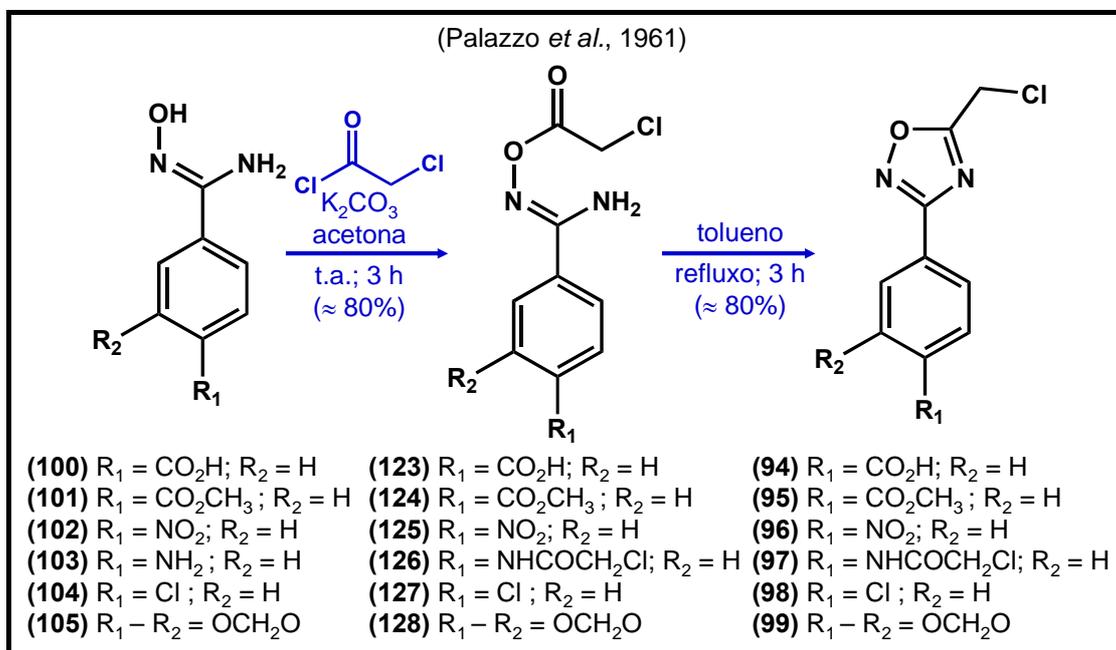


**Figura V-5.15:** atribuição do  $\delta$  dos carbonos de **105** empregando auxílio de técnicas de RMN-2D.

Como mencionado anteriormente, o anel 1,2,4-oxadiazol pode ser obtido pela acilação da amidoxima seguida da ciclo-desidratação do derivado O-acilado (Chiou & Shine, 1989; Eloy & Lenaers, 1962; Ooi & Wilson, 1980; Palazzo *et al.*, 1961) (Figura II-4.31).

Para obtenção dos compostos 3-aryl-5-clorometil-1,2,4-oxadiazol (**94–99**), precursores dos produtos finais **24–29**, empregou-se a metodologia descrita por Palazzo e colaboradores (1961). As amidoximas (**100–105**) foram O-aciladas com cloreto de cloroacetila em acetona anidra e carbonato de potássio

e, posteriormente, os derivados O-acetilados (**123–128**) sofreram ciclização térmica em tolueno a refluxo (Figura V-5.16). Na tabela V-5.5 podem ser encontrados os pontos de fusão obtidos para os produtos ciclizados.



**Figura V-5.16:** síntese compostos 5-clorometil-1,2,4-oxadiazol (**94–99**).

**Tabela V-5.5:** Ponto de fusão dos compostos 5-clorometil-1,2,4-oxadiazol (**94–99**).

Composto	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
<b>94</b>	261-265	*1
<b>95</b>	177-179	*1
<b>96</b>	88-90	88*2, 86-88*3
<b>97</b>	195-198	*1
<b>98</b>	57-59	60-61*3, 58-60*4
<b>99</b>	76-78	*1

\*1 Composto não se encontra descrito na base de dados pesquisada (*SciFinder Scholar 2006*); \*2 Bergmann *et al.*, 1953; \*3 Palazzo *et al.*, 1961; \*4 Palazzo *et al.*, 1979.

Os compostos 5-clorometil-1,2,4-oxadiazol (**94–99**) foram, então, submetidos à reação de substituição nucleofílica com tiocianato de amônia em DMSO a 80° C (Haugwitz *et al.*, 1985) (Figura V-5.17). Após purificação cromatográfica, empregando hexano e acetato de etila num gradiente de

concentração, os produtos foram obtidos em cerca de 75% de rendimento. Seus pontos de fusão estão apresentados no tabela V-5.6.

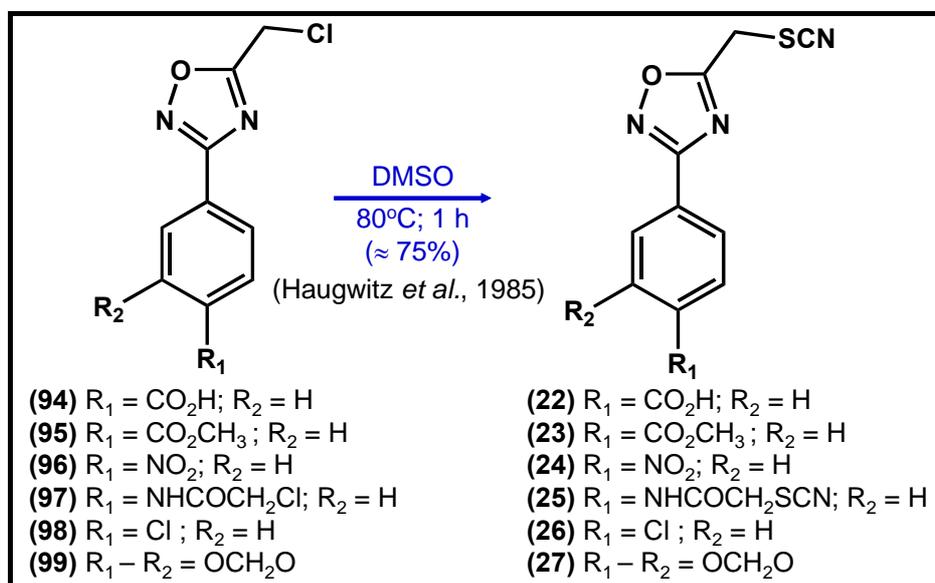


Figura V-5.17: síntese dos 5-tiocianometil-1,2,4-oxadiazóis (22–27).

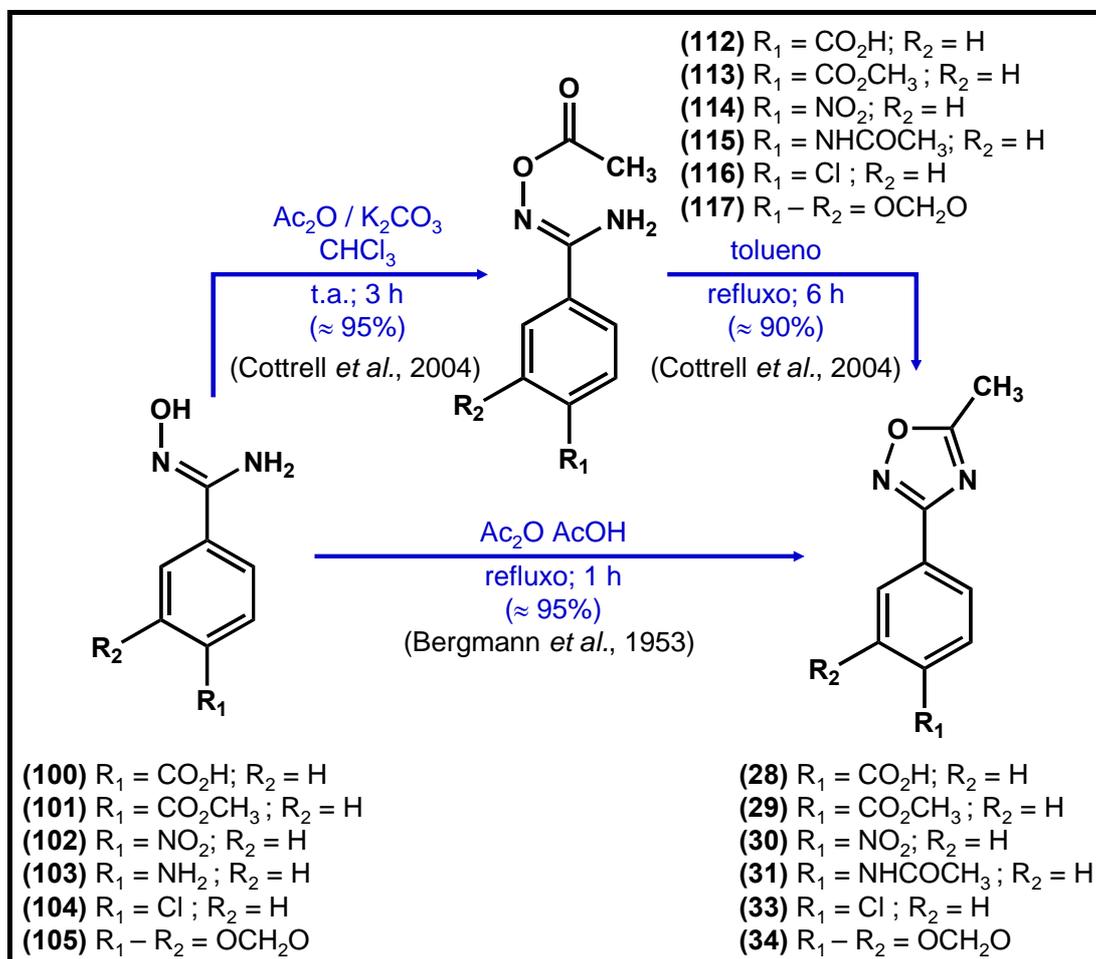
Tabela V-5.6: Ponto de fusão dos 5-tiocianometil-1,2,4-oxadiazóis (22–27).

Composto	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
22	296-300	*1
23	151-153	*1
24	135-137	137-139*2
25	230 (dec.)	*1
26	101-103	100-102*3
27	114-117	*1

\*1 Composto não se encontra descrito na base de dados pesquisada (*SciFinder Scholar 2006*); \*2 Haugwitz *et al.*, 1985; \*3 Cottrell *et al.*, 2004.

A síntese dos 5-aryl-3-metil-1,2,4-oxadiazóis (28–31, 33 e 34) pode ser obtida de em duas etapas, isolando os produtos O-acetilados (112–117) formados pela acilação das amidoximas (100–105) com anidrido acético, para depois realizar a sua ciclização térmica em tolueno (Figura V-5.18). Entretanto, quando não há interesse em obter os produtos O-acetilados (112–117), a acilação e a ciclização podem ser realizadas em um único pote (Figura V-5.18).

Esta última metodologia, inclusive, é mais rápida e eficiente e os produtos são obtidos em alto rendimento e grau de pureza.



**Figura V-5.18:** síntese dos 5-aryl-3-metil-1,2,4-oxadiazóis (28–31, 33 e 34).

O 5-(4-amino-fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (32) foi produzido a partir da hidrólise ácida da amida do composto 31 (Furniss *et al.*, 1989, p. 920) (Figura V-5.19).

Os pontos de fusão obtidos para os 5-aryl-3-metil-1,2,4-oxadiazóis (28–34) podem ser encontrados na tabela V-5.7.

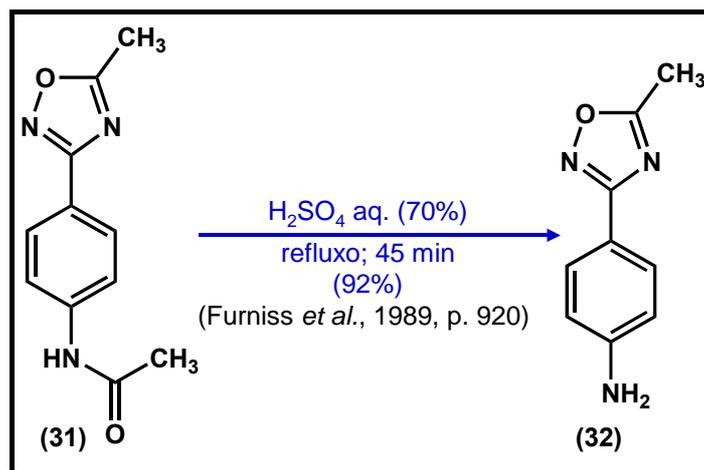


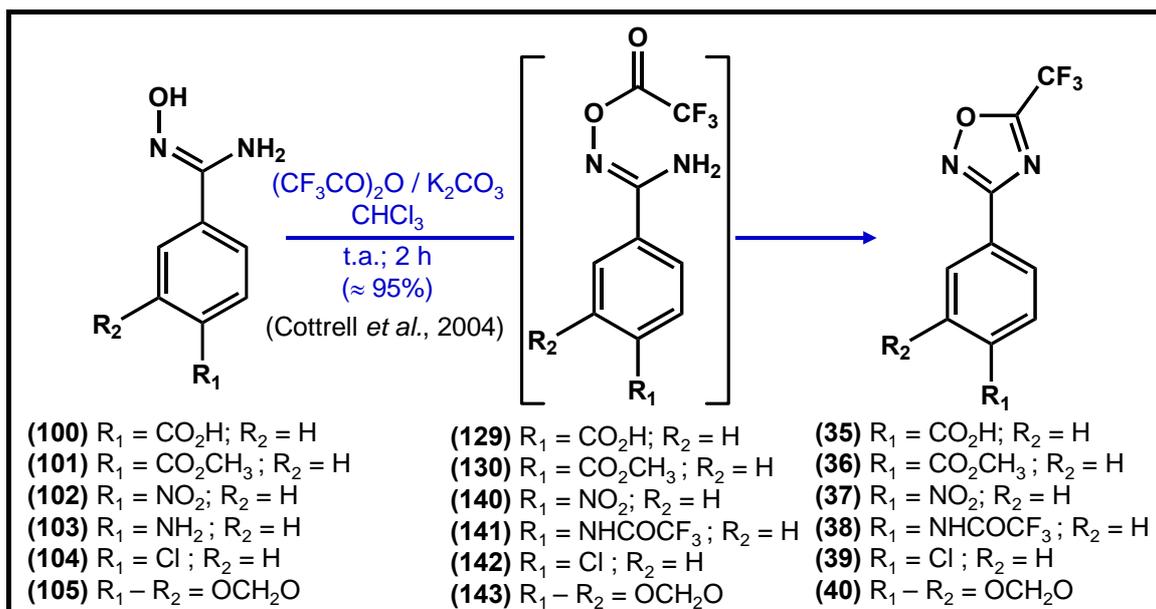
Figura V-5.19: síntese do 5-(4-amino-fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (32).

Tabela V-5.7: Ponto de fusão dos compostos 5-aryl-3-metil-1,2,4-oxadiazóis (28–34).

Composto	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
28/	269-272	271-273 <sup>*1</sup> ; 259-262 <sup>*2</sup>
29	145-147	146-148 <sup>*1</sup>
30	141-143	140 <sup>*3</sup> ; 153 <sup>*4</sup>
31	156-159	<sup>*5</sup>
32	104-106	103-105 <sup>*6</sup>
33	118-120	117 <sup>*7</sup>
34	112-114	<sup>*8</sup>

<sup>\*1</sup>Kitamura *et al.*, 2001; <sup>\*2</sup>Young & Beidler, 1985; <sup>\*3</sup>Bergmann *et al.*, 1953; <sup>\*4</sup>Eloy & Lenaers, 1962; <sup>\*5</sup>não foi encontrado o p.f. para esta substância na base de dados pesquisada (*SciFinder Scholar 2006*); <sup>\*6</sup>Cottrell *et al.*, 2004; <sup>\*7</sup>Palazzo, 1966; <sup>\*8</sup>composto não se encontra descrito na base de dados pesquisada (*SciFinder Scholar 2006*).

Quando as amidoximas (100–105) são aciladas com anidrido trifluoacético à temperatura ambiente, os intermediários O-acilados (129–143) sofrem ciclização espontânea fornecendo os 5-aryl-3-trifluormetil-1,2,4-oxadiazóis (35–40) (Figura V-5.20). Gangloff e colaboradores (2001), em trabalho que emprega o TBAF para catalisar a etapa de ciclo-desidratação de várias amidoximas O-aciladas, reportaram que para a amidoxima trifluoracetilada não foi necessário o emprego do catalisador.



**Figura V-5.20:** síntese dos 5-aryl-3-trifluorometil-1,2,4-oxadiazóis (35–40).

A ciclização espontânea das O-trifluoroacetil amidoximas (129–143) ocorre devido a alta reatividade da carbonila, pois o grupo trifluorometil diminui ainda mais sua densidade eletrônica, favorecendo o ataque nucleofílico do  $\text{NH}_2$ .

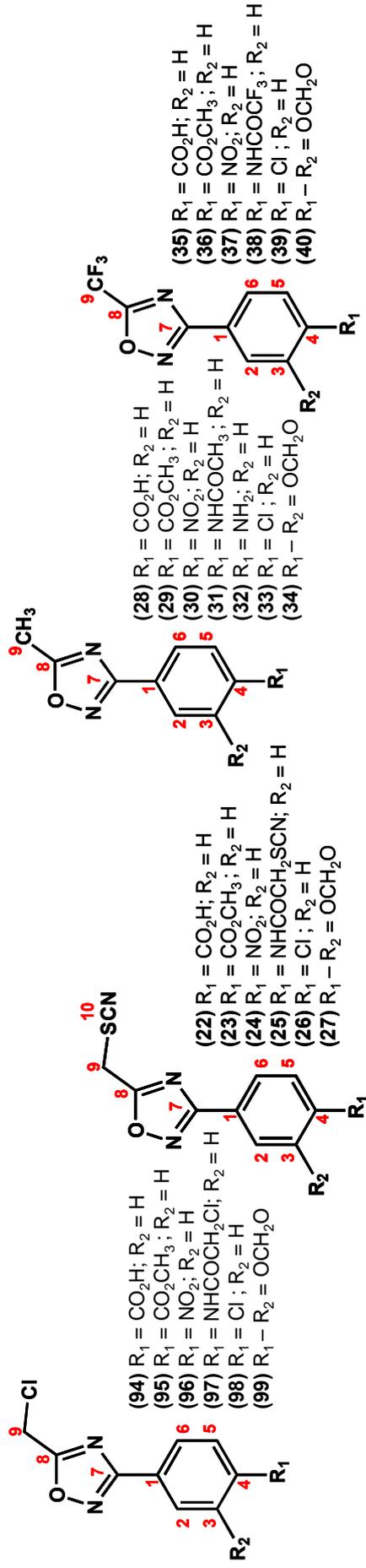
Na tabela abaixo (Tabela V-5.8) encontram-se os pontos de fusão obtidos para os compostos 5-aryl-3-trifluorometil-1,2,4-oxadiazóis (35–40). E nas tabelas V-5.9 e V-5.10 estão os dados de RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para todos os derivados 1,2,4-oxadiazóis sintetizados neste trabalho.

**Tabela V-5.8:** Ponto de fusão dos compostos 5-aryl-3-trifluorometil-1,2,4-oxadiazóis (35–40).

Composto	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
35	241-243	234-237 <sup>*1</sup>
36	77-79	78-79 <sup>*1</sup>
37	68-70	63 <sup>*2</sup>
38	Óleo	<sup>*3</sup>
39	150-152	<sup>*3</sup>
40	35-37	<sup>*4</sup>

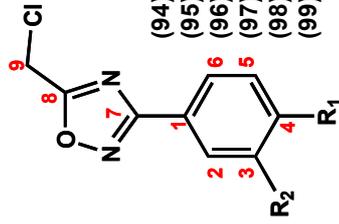
<sup>\*1</sup>Kitamura *et al.*, 2001; <sup>\*2</sup> Buscemi *et al.*, 2004; <sup>\*3</sup>não foi encontrado o p.f. para esta substância; <sup>\*4</sup>composto não se encontra descrito na base de dados pesquisada (*SciFinder Scholar 2006*).

Tabela V-5.9: Deslocamento químico (ppm) dos hidrogénios dos derivados 1,2,4-oxadiazóis (22–40 e 94–99).

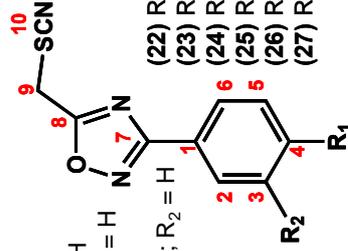


	H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>9</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O	NH	COCH <sub>2</sub> R
94 <sup>*1</sup>		8,15 (s)			5,22	13,28	—	—	—	—
95 <sup>*1</sup>		8,15 (m)			5,22	—	3,91	—	—	—
96 <sup>*1</sup>		8,28 (d, J=9 Hz)		8,42 (d, J=9 Hz)	5,24	—	—	—	—	—
97 <sup>*1</sup>		8,00 (d, J=9 Hz)		7,80 (d, J=9 Hz)	5,16	—	—	—	10,59	4,31 (R=Cl)
98 <sup>*1</sup>		8,04-8,03 (m)		7,68-7,65 (m)	5,20	—	—	—	—	—
99 <sup>*1</sup>	7,45 ( <sup>m</sup> J=2 Hz)	7,58 ( <sup>o</sup> J=8 Hz; <sup>m</sup> J=2 Hz)	—	7,10 ( <sup>o</sup> J=8 Hz)	5,15	—	—	6,15	—	—
22 <sup>*1</sup>		8,14-8,18 (m)			4,89	13,33	—	—	—	—
23 <sup>*2</sup>		8,17 (s)			4,89	—	3,91	—	—	—
24 <sup>*1</sup>		8,30 (d, J=9 Hz)		8,42 (d, J=9 Hz)	4,91	—	—	—	—	—
25 <sup>*2</sup>		8,02 (d, J=9 Hz)		7,80(d, J=9 Hz)	4,84	—	—	—	10,72	4,18 (R=SCN)
26 <sup>*2</sup>		8,05 (d, J=8 Hz)		7,68(d, J=8 Hz)	4,87	—	—	—	—	—
27 <sup>*2</sup>	7,46 ( <sup>m</sup> J=2 Hz)	7,59 ( <sup>o</sup> J=8 Hz; <sup>m</sup> J=2 Hz)	—	7,12 ( <sup>o</sup> J=8 Hz)	4,93	—	—	6,16	—	—

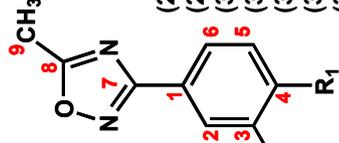
(continuação)



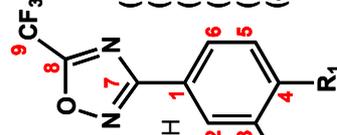
- (94) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (95) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (96) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (97) R<sub>1</sub> = NHCOCH<sub>2</sub>Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (98) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (99) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O



- (22) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (23) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (24) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (25) R<sub>1</sub> = NHCOCH<sub>2</sub>SCN; R<sub>2</sub> = H  
 (26) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (27) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O



- (28) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (29) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (30) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (31) R<sub>1</sub> = NHCOCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (32) R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (33) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (34) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O

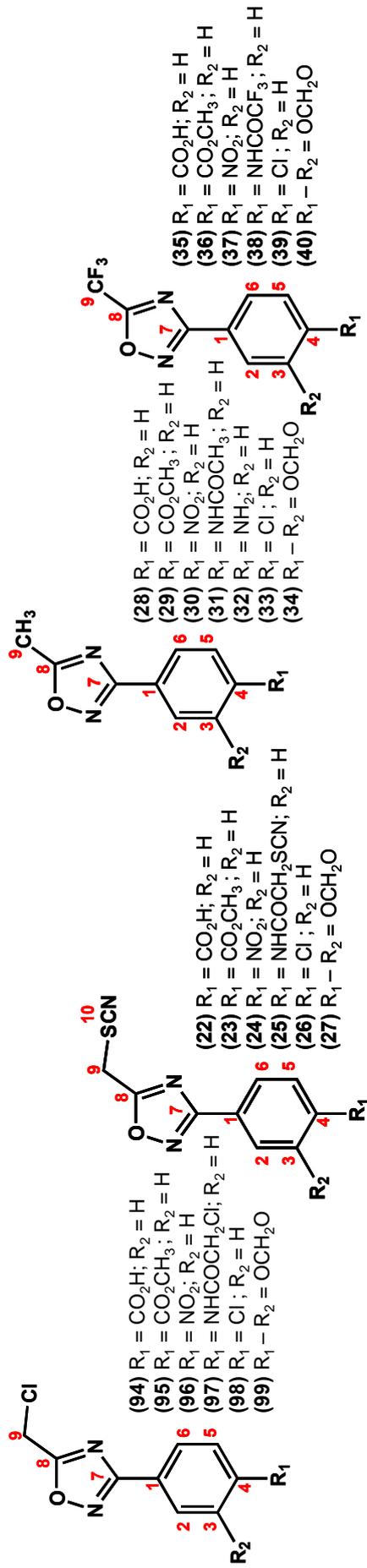


- (35) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (36) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (37) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (38) R<sub>1</sub> = NHCOCF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (39) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (40) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O

	H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>9</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O	NH	COCH <sub>2</sub> R
28 <sup>*1</sup>		8,11 (s)			2,70	13,18	—	—	—	—
29 <sup>*2</sup>		8,13 (s)			2,69	—	3,90	—	—	—
30 <sup>*2</sup>		8,25 (d, J=9 Hz)		8,40 (d, J=9 Hz)	2,72	—	—	—	—	—
31 <sup>*2</sup>		7,93 (d, J=9 Hz)		7,76 (d, J=9 Hz)	2,65	—	—	—	10,23	2,09 (R=H)
32 <sup>*1</sup>		7,66 (d, J=9 Hz)		6,65 (d, J=9 Hz)	2,59	—	—	—	5,71 (NH <sub>2</sub> )	—
33 <sup>*2</sup>		8,00 (d, J=9 Hz)		7,64 (d, J=9 Hz)	2,68	—	—	—	—	—
34 <sup>*2</sup>	7,42 <sup>*3</sup>	7,55 <sup>*3</sup> (°J=8 Hz)	—	7,08 (°J=8 Hz)	2,64	—	—	6,14	—	—
35 <sup>*1</sup>		8,20-8,15 (m)				13,35	—	—	—	—
36 <sup>*1</sup>		8,22-8,17 (m)					3,91	—	—	—
37 <sup>*1</sup>		8,45-8,32 (m)					—	—	—	—
38 <sup>*1</sup>		8,12-7,93 (m)					—	—	11,62	—
39 <sup>*2</sup>		8,10-7,70 (m)					—	—	—	—
40 <sup>*2</sup>	7,50 (°J=2 Hz)	7,62 (°J=8 Hz; °J=2 Hz)	—	7,14 (°J=8 Hz)			—	6,18	—	—

<sup>\*1</sup> 500 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup> 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup> não há resolução para medir o <sup>m</sup>J.

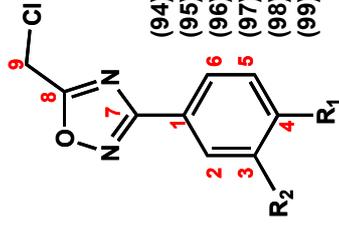
Tabela V-5.10: Deslocamento químico (ppm) dos carbonos dos derivados 1,2,4-oxadiazóis (22–40 e 94–99).



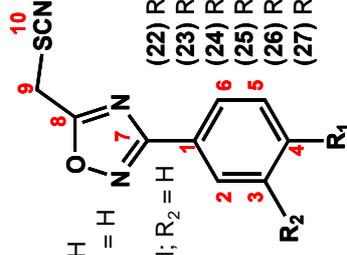
	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	CO	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O	CR <sub>3</sub>
94* <sup>1</sup>	129,31	127,25	130,16	133,53	167,43	175,91	33,66	—	—	—	166,51	—	—	—
95* <sup>1</sup>	129,69	127,39	130,01	132,26	167,34	175,96	33,67	—	—	—	165,45	52,38	—	—
96* <sup>1</sup>	131,36	128,47	124,49	149,30	166,75	176,31	33,66	—	—	—	—	—	—	—
97* <sup>1</sup>	120,67	127,94	119,55	141,49	167,61	175,32	33,66	—	—	—	165,05	—	—	43,49 (CH <sub>2</sub> Cl)
98* <sup>1</sup>	124,46	128,80	129,49	136,56	167,23	175,78	33,64	—	—	—	—	—	—	—
99* <sup>1</sup>	119,26	106,47	122,16	148,04	108,95	175,21	33,64	—	—	—	—	—	101,90	—

22* <sup>1</sup>	129,30	127,23	130,17	133,51	167,40	176,00	26,94	—	—	—	166,50	—	—	—
23* <sup>2</sup>	129,71	127,38	130,06	132,29	167,35	176,05	26,97	—	—	—	165,46	52,39	—	—
24* <sup>1</sup>	131,33	128,45	124,55	149,30	166,73	176,44	26,95	—	—	—	—	—	—	—
25* <sup>2</sup>	120,72	128,02	119,47	141,35	167,55	175,36	29,91	—	—	—	165,05	—	—	37,27 (CH <sub>2</sub> SCN)
26* <sup>2</sup>	124,46	128,79	129,49	136,56	167,23	175,84	26,93	—	—	—	—	—	—	—
27* <sup>2</sup>	119,22	106,40	122,17	148,03	108,98	175,26	26,88	—	—	—	—	—	101,91	—

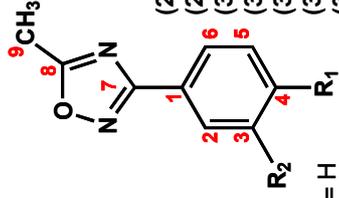
(continuação)



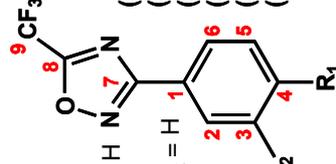
- (94) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (95) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (96) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (97) R<sub>1</sub> = NHCOCH<sub>2</sub>Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (98) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (99) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O



- (22) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (23) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (24) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (25) R<sub>1</sub> = NHCOCH<sub>2</sub>SCN; R<sub>2</sub> = H  
 (26) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (27) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O



- (28) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (29) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (30) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (31) R<sub>1</sub> = NHCOCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (32) R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (33) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (34) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O

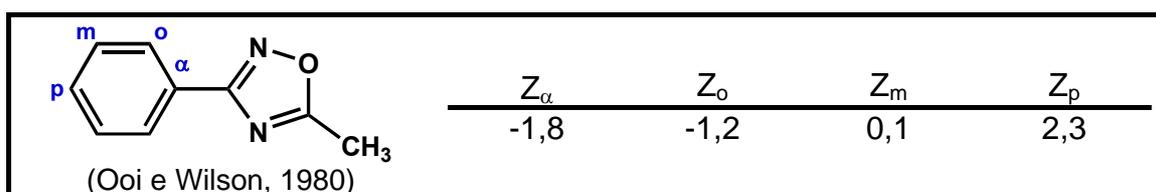


- (35) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>H; R<sub>2</sub> = H  
 (36) R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (37) R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (38) R<sub>1</sub> = NHCOCF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = H  
 (39) R<sub>1</sub> = Cl; R<sub>2</sub> = H  
 (40) R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>O

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	CO	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O	CR <sub>3</sub>
28 <sup>*1</sup>		127,07	130,04	133,19	167,01	177,76	11,90	166,58	—	—	—	—	—	—
29 <sup>*2</sup>	130,37	127,22	129,93	130,37	166,88	177,85	11,96	165,50	52,34	—	—	—	—	—
30 <sup>*2</sup>	132,01	128,24	124,39	149,05	166,28	178,24	12,00	—	—	—	—	—	—	—
31 <sup>*2</sup>	120,59	127,68	119,02	142,04	167,28	177,08	11,95	168,75	—	—	—	24,06 (CH <sub>3</sub> )	—	—
32 <sup>*1</sup>	112,82	128,16	113,47	151,64	167,77	176,12	11,84	—	—	—	—	—	—	—
33 <sup>*2</sup>	125,13	128,67	129,36	136,13	166,78	177,66	11,98	—	—	—	—	—	—	—
34 <sup>*2</sup>	119,98	106,45	121,84	149,86	167,22	177,08	11,91	—	—	—	—	101,79	—	—
35 <sup>*1</sup>	128,08	127,25	130,16	134,21	167,87	165,22 <sup>*3</sup>	115,68 <sup>*4</sup>	166,38	—	—	—	—	—	—
36 <sup>*1</sup>	128,45	127,74	130,16	130,16	167,34	165,20 <sup>*3</sup>	115,65 <sup>*4</sup>	165,33	52,49	—	—	—	—	—
37 <sup>*1</sup>	130,15	128,89	124,62	149,75	167,21	165,50 <sup>*3</sup>	115,65 <sup>*4</sup>	—	—	—	—	—	—	—
38 <sup>*1</sup>	121,11	128,35	121,34	140,03	167,81	164,96 <sup>*3</sup>	115,72 <sup>*4</sup>	154,74 <sup>*5</sup>	—	—	—	—	115,54 <sup>*6</sup> (CF <sub>3</sub> )	—
39 <sup>*2</sup>	123,27	127,14	129,70	137,33	167,24	165,10 <sup>*3</sup>	115,66 <sup>*4</sup>	—	—	—	—	—	—	—
40 <sup>*2</sup>	119,79	106,62	122,83	150,89	168,07	164,73 <sup>*3</sup>	115,72 <sup>*4</sup>	—	—	—	—	101,90	—	—

<sup>\*1</sup>125 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup>100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup><sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=44 Hz; <sup>\*4</sup><sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=273 Hz; <sup>\*5</sup><sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=37 Hz; <sup>\*6</sup><sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=286 Hz. <sup>\*</sup>o sinal deste carbono está sobreposto a outro.

Ooi e Wilson (1980) calcularam o efeito do grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il sobre o deslocamento químico dos carbonos aromáticos (Figura V-5.21). A partir destes dados, o deslocamento químico dos carbonos aromáticos dos compostos 3-aryl-5-metil-1,2,4-oxadiazóis (**28–34**) foi calculado empregando o princípio da aditividade do substituinte em benzenos dissubstituídos (Lauterbur, 1961; Maciel & Natterstad, 1965; Savitsky, 1963).



**Figura V-5.21:** efeito do grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il nos  $\delta$  dos carbonos aromáticos.

Como pode ser observado nas tabelas V-5.9 e V-5.10, o deslocamento químico dos hidrogênios e carbonos aromáticos é muito pouco influenciado pelo grupo na posição 5 do anel 1,2,4-oxadiazol. O  $C_7$  no anel oxadiazol também é pouco influenciado pelo grupo na posição 5, seu deslocamento químico fica em torno de 167 ppm. Porém, o  $C_8$  sofre maior influência, tendo apresentado deslocamento químico próximo a 165 ppm nos derivados 5-trifluormetil (**35–40**), enquanto este carbono apresentou um deslocamento químico de 175 a 177 ppm nos outros derivados (**22-34** e **94-99**).

Finalmente, a síntese dos compostos amidina (**41–46**) foi realizada pela redução dos derivados amidoxima O-acetilados (**112–117**), em uma ou duas etapas, empregando uma metodologia desenvolvida por Judkins e colaboradores (1980) (Figura V-5.22). Esta metodologia permite a obtenção das amidinas na forma de sal e utiliza condições mais brandas do que a redução direta de amidoximas, uma vez que a ligação N–O fica mais fácil de

ser hidrogenada quando o oxigênio está ligado a um grupo retirador de elétrons.

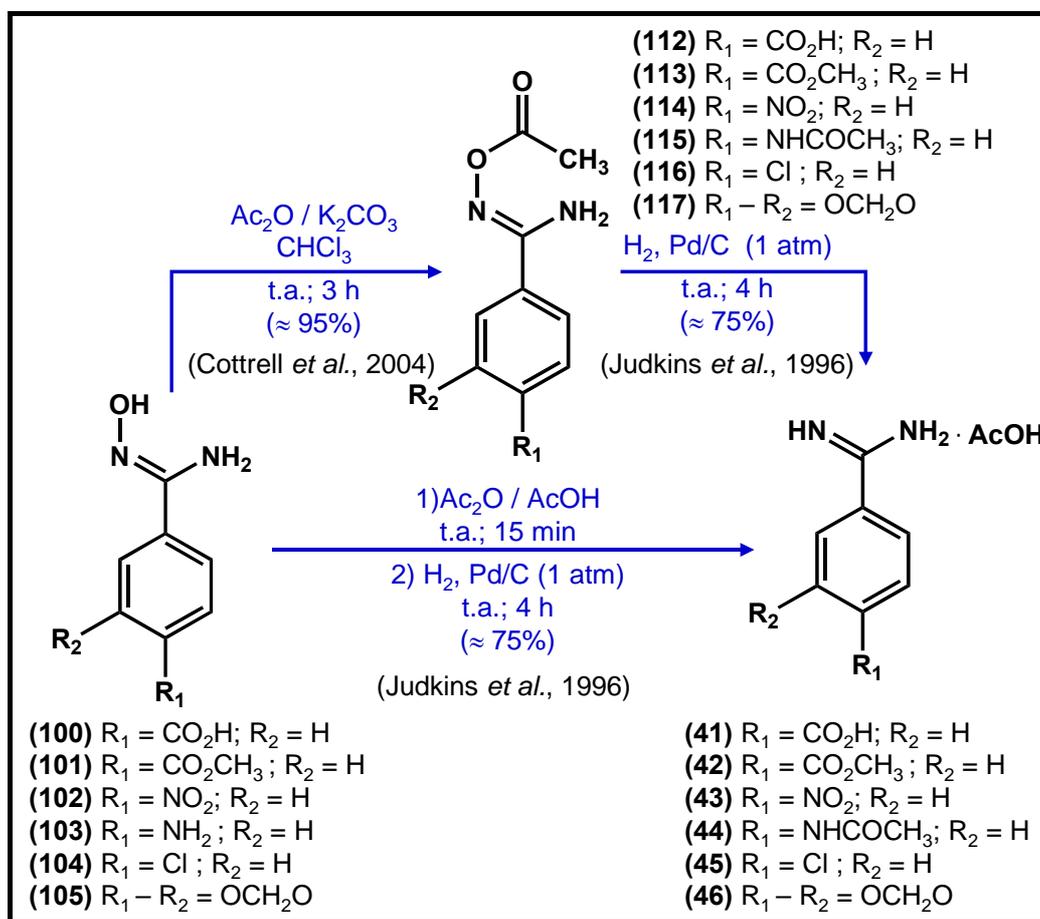
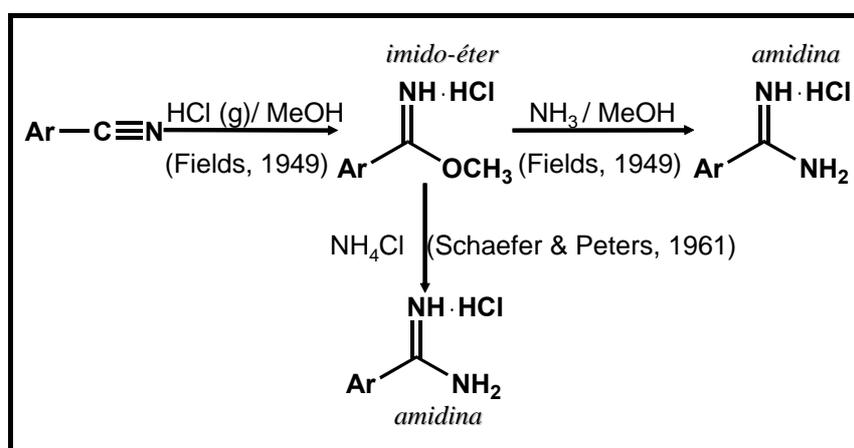


Figura V-5.22: síntese das amidinas (42-46).

A reação com a amidoxima **100** não produziu a amidina **43** em rendimento suficiente para ser isolado. Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C mostram que o derivado *O*-acetilado (**112**) foi pouco convertido ao composto **41**, mesmo que a reação seja mantida por 24 h. O problema não parece estar relacionado ao efeito eletrônico do substituinte, uma vez que as amidoximas (**101-105**) apresentam tanto efeito retirador, quanto doador de elétrons. Há possibilidade de **112** estar altamente solvatado pelo ácido acético dificultando a formação da amidina (**41**). Este resultado indica que, para este substituinte, este método não parece ser adequado, sendo necessário a investigação de outros.

Um outro método clássico de obtenção de sais de amidina, empregando nitrilas como material de partida, é através do intermediário imido-éter (Fields, 1949) (Figura V-5.23). Schaefer & Peters (1961) introduziu uma alternativa a este método, empregando cloreto de amônia em substituição à amônia gasosa (Figura V-5.23). Entretanto, ambos poderiam promover a esterificação do ácido na etapa de formação do imido-éter.



**Figura V-5.23:** obtenção de amidinas a partir de nitrilas *via* intermediário imido-éter.

Outras duas metodologias, também a partir de nitrilas, são realizadas sem solvente. Uma emprega sais de sulfonato de amônia aquecendo em torno de  $260^\circ\text{C}$  (Oxley & Short, 1946) e a outra tiocianato de amônia, sendo aquecida a uma temperatura inferior (*ca.*  $180^\circ\text{C}$ ) (Partridge & Short, 1947). Contudo, nesta última, quando a reação é realizada com o ácido *p*-ciano benzóico, o produto é a carbamida correspondente (Figura V-5.24).

A alternativa mais promissora para obtenção do composto **41** parece ser a hidrólise ácida do éster de **42**. A hidrólise de ésteres em compostos amidina já foi relatada na literatura (Figura V-5.25). Assim, tem-se como perspectiva a obtenção da amidina **41** por este método.

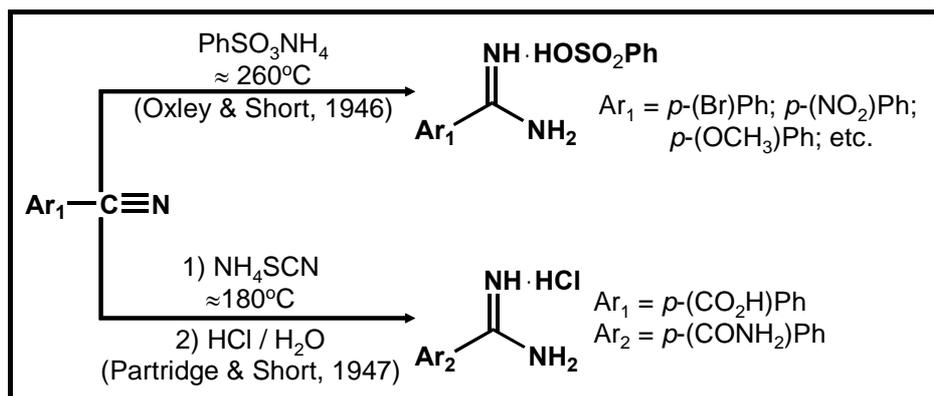


Figura V-5.24: outro método de obtenção de amidinas a partir de nitrilas.

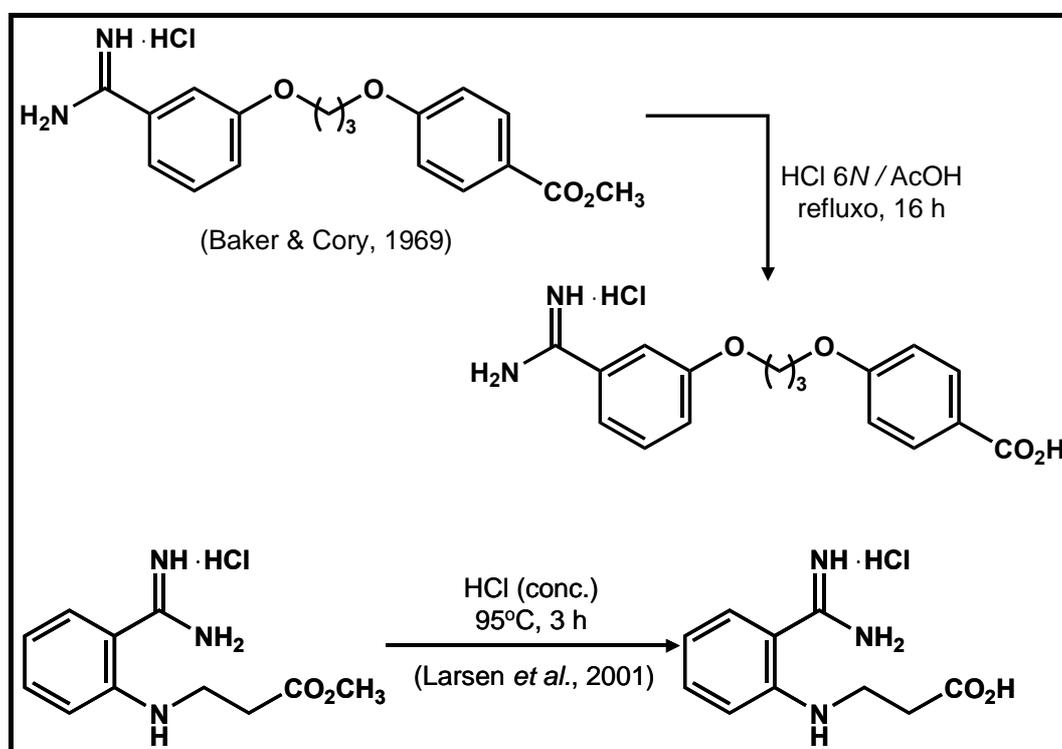


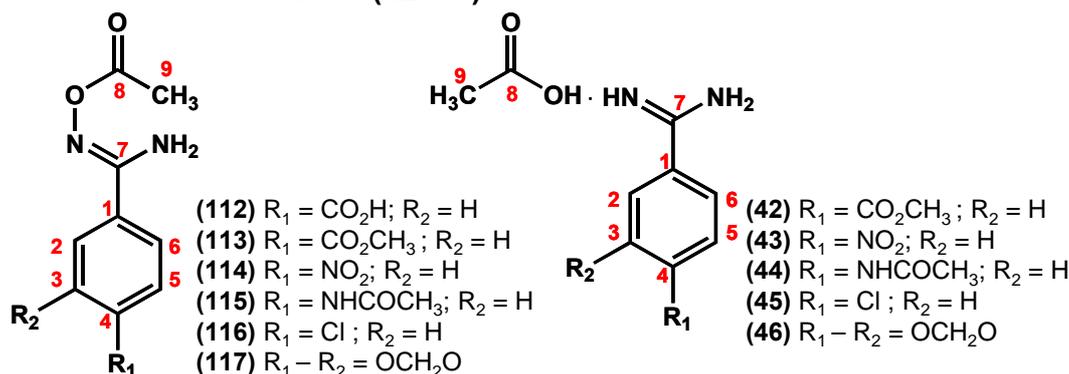
Figura V-5.25: hidrólise ácida de ésteres em derivados amidínicos.

A tabela abaixo (Tabela V-5.11) apresenta os pontos de fusão para os acetato de amidina (**42–46**) obtidos. E nas tabelas V-5.12 e V-5.13, os principais deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , tanto das *O*-acetilamidoximas (**112–117**), quanto dos acetato de amidina (**42–46**).

Tabela V-5.11: Ponto de fusão dos acetato de amidina (42–46).

Composto	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
42	299-301	138-142 (base) <sup>*1</sup>
43	280-284	294-296 (dec.) (HCl) <sup>*2</sup>
		294-295 (dec.) (HCl) <sup>*3</sup>
		194 (base) <sup>*4</sup> 285-287 (HCl) <sup>*5</sup> 234-236 (dec.) (picrato) <sup>*6</sup>
44	295 (dec.)	<sup>*7</sup>
45	237-241	240-244 (HCl) <sup>*3</sup>
		241-242 (HCl) <sup>*8</sup>
46	268-270	255-256 (dec.) (picrato) <sup>*9</sup>

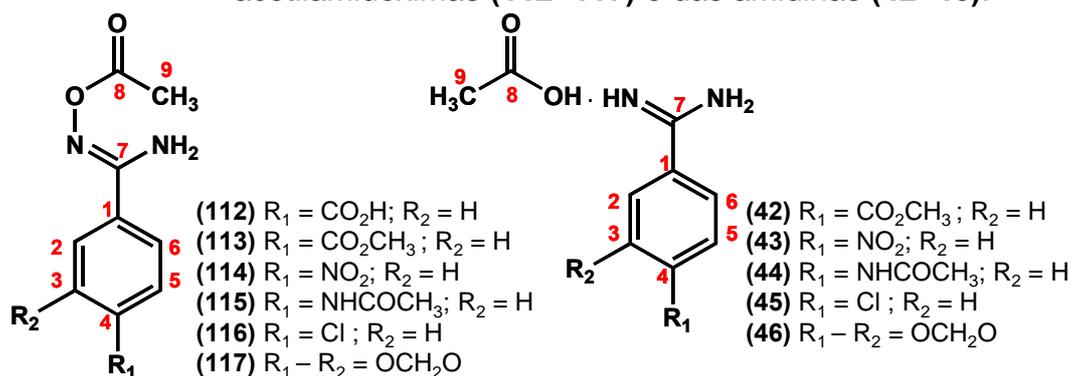
<sup>\*1</sup>Judkins *et al.*, 1996; <sup>\*2</sup>Easson & Pyman 1931; <sup>\*3</sup>Fanta & Hedman, 1956; <sup>\*4</sup>Bergmann *et al.*, 2004; <sup>\*5</sup>Schaefer & Peters, 1961; <sup>\*6</sup>Short & Partridge, 1948; <sup>\*7</sup>não foi encontrado o p.f. para esta substância na base de dados pesquisada (*SciFinder Scholar 2006*); <sup>\*8</sup>Ekeley *et al.*, 1935; <sup>\*9</sup>Hauser & Hoffenberg, 1955.

Tabela V-5.12:  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}$  das O-acetilamidoximas (112–117) e das amidinas (42–46).

	Substituinte									
	H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>9</sub>	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	NH
112 <sup>*1</sup>	7,84 (d; J=9 Hz)		8,00 (d; J=9 Hz)		2,15	13,00	—	6,90	—	—
113 <sup>*1</sup>	7,87 (d; J=9 Hz)		8,03 (d; J=9 Hz)		2,15	—	3,88	6,99	—	—
114 <sup>*1</sup>	8,00 (d; J=9 Hz)		8,31 (d; J=9 Hz)		2,17	—	—	7,12	—	—
115 <sup>*1</sup>	7,66-7,62 (m)				2,13	—	2,06	—	6,67	10,08
116 <sup>*2</sup>	7,76-7,51 (m)				2,14	—	—	—	6,88	—
117 <sup>*1</sup>	7,22 ( <sup>o</sup> J=8 e <sup>m</sup> J=2 Hz)	7,27 ( <sup>m</sup> J=2 Hz)	—	6,97 ( <sup>o</sup> J=8 Hz)	2,12	6,67	—	—	6,08	—
42 <sup>*3</sup>	7,91 (d; J=9 Hz)		8,21 (d; J=9 Hz)		1,94	—	—	4,00	—	—
43 <sup>*4</sup>	8,05 (sl <sup>*5</sup> )		8,47 (sl <sup>*5</sup> )		1,94	—	—	—	—	—
44 <sup>*3</sup>	7,80 (d; J=8 Hz)		7,68 (d; J=8 Hz)		1,92	—	—	2,23	—	—
45 <sup>*3</sup>	7,82 (d; J=9 Hz)		7,68 (d; J=9 Hz)		1,92	—	—	—	—	—
46 <sup>*3</sup>	7,40 ( <sup>o</sup> J=8 Hz) <sup>*5</sup>	7,27 <sup>*5</sup>	—	7,05 ( <sup>o</sup> J=8 Hz)	1,93	—	—	—	6,15	—

<sup>\*1</sup>500 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup>400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup>500 MHz (D<sub>2</sub>O); <sup>\*4</sup>400 MHz (D<sub>2</sub>O); <sup>\*5</sup>não há resolução para medir o <sup>m</sup>J.

**Tabela V-5.13:** Principais deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$  das O-acetilamidoximas (**112–117**) e das amidinas (**42–46**).



	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>
<b>112</b> <sup>*1</sup>	135,58	126,17		129,17		132,49	155,71	168,30	19,72
<b>113</b> <sup>*1</sup>	136,10	127,15		129,18		131,19	155,65	168,36	19,83
<b>114</b> <sup>*1</sup>	137,82	128,16		123,57		148,62	154,92	168,30	19,79
<b>115</b> <sup>*1</sup>	125,81	127,15		118,25		141,14	155,99	168,43	19,76
<b>116</b> <sup>*2</sup>	130,47	128,51				135,11	155,49	168,38	19,77
<b>117</b> <sup>*1</sup>	125,29	106,77	120,95	147,17	107,98	148,95	150,46	168,47	19,76

<b>42</b> <sup>*3</sup>	132,20	128,05		130,04		134,20	167,90	181,39	23,25
<b>43</b> <sup>*4</sup>	136,84	132,24		127,21		153,60	168,48	184,08	26,04
<b>44</b> <sup>*3</sup>	126,24	131,79		123,75		145,48	168,80	183,97	26,09
<b>45</b> <sup>*3</sup>	129,34	132,34		132,16		142,74	168,97	184,37	26,13
<b>46</b> <sup>*3</sup>	123,92	110,35	126,56	150,89	111,74	155,16	168,73	184,22	26,11

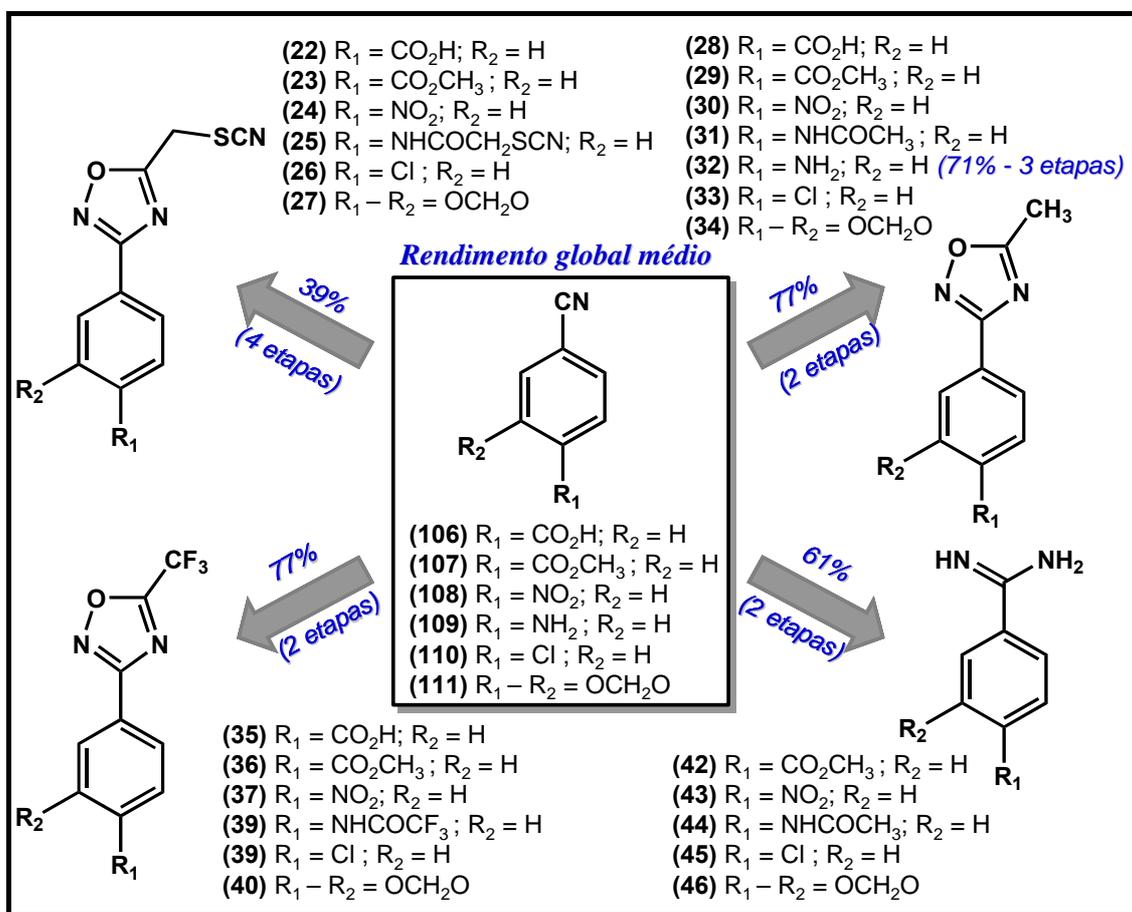
<sup>\*1</sup>125 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*2</sup>100 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>); <sup>\*3</sup>125 MHz (D<sub>2</sub>O); <sup>\*4</sup>100 MHz (D<sub>2</sub>O).

#### IV.5.1-a) Conclusão da síntese dos compostos da Série E

As substâncias sintetizadas nesta série foram obtidas a partir das nitrilas (**106–111**) e a figura abaixo apresenta o rendimento global médio para todos os compostos sintetizados (Figura V-5.26).

Somente o ácido 4-carbamimidoilbenzóico (**41**) ( $R_1 = \text{CO}_2\text{H}$  e  $R_2 = \text{H}$ ) não pôde ser obtido pelo método utilizado para obtenção de amidinas. Entretanto, tem-se por perspectiva sua obtenção a partir da hidrólise ácida do éster **42**, empregando a experimental descrita por Baker & Cory (1969) ou por Larsen e

colaboradores (2001).



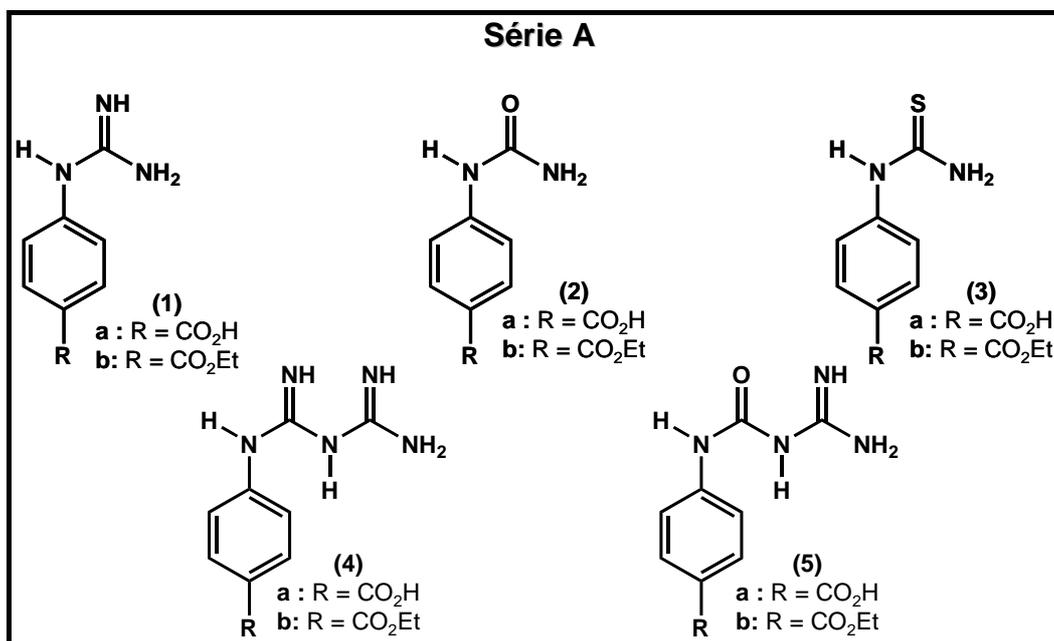
**Figura V-5.26:** Rendimento global médio dos compostos obtidos na Série E.

Somente o ácido 4-carbamimidoilbenzóico (**41**) ( $R_1 = \text{CO}_2\text{H}$  e  $R_2 = \text{H}$ ) não pôde ser obtido pelo método utilizado para obtenção de amidinas. Entretanto, tem-se por perspectiva sua obtenção a partir da hidrólise ácida do éster **42**, empregando a experimental descrita por Baker & Cory (1969) ou por Larsen e colaboradores (2001).

## V.6. Avaliação Farmacológica

Este trabalho teve como principal objetivo a identificação de compostos com potencial atividade leishmanicida. Com este intento, diversas classes químicas, divididas em Série A a E, tiveram suas sínteses planejadas. Destas, os compostos das séries A, C, D e F foram obtidos.

Tanto os compostos da Série A (Figura IV.6.1) quanto os da Série E (Figura IV.6.2) foram submetidos a ensaio para detectar a atividade almejada. Os compostos das demais séries (C e D) ainda não foram avaliados farmacologicamente. A avaliação da atividade leishmanicida foi realizada sob a orientação do Dr. Marcelo da Silva Genestra, no Laboratório de Bioquímica de Tripanossomatídeos do Departamento de Imunologia da Fiocruz/Rio de Janeiro.



**Figura IV-6.1:** Série A – compostos submetidos a avaliação farmacológica.

Os testes para avaliar a atividade inibitória sobre a enzima arginase serão realizados pelo Prof. Dr. Edson Roberto da Silva (CEULP/ULBRA) com a arginase clonada e purificada de *Leishmania (L.) amazonensis* (Silva et al.,

2008).

Os resultados obtidos encontram-se sumarizados nas tabelas IV-6.1 (Série A) e IV-6.2 (Série E).

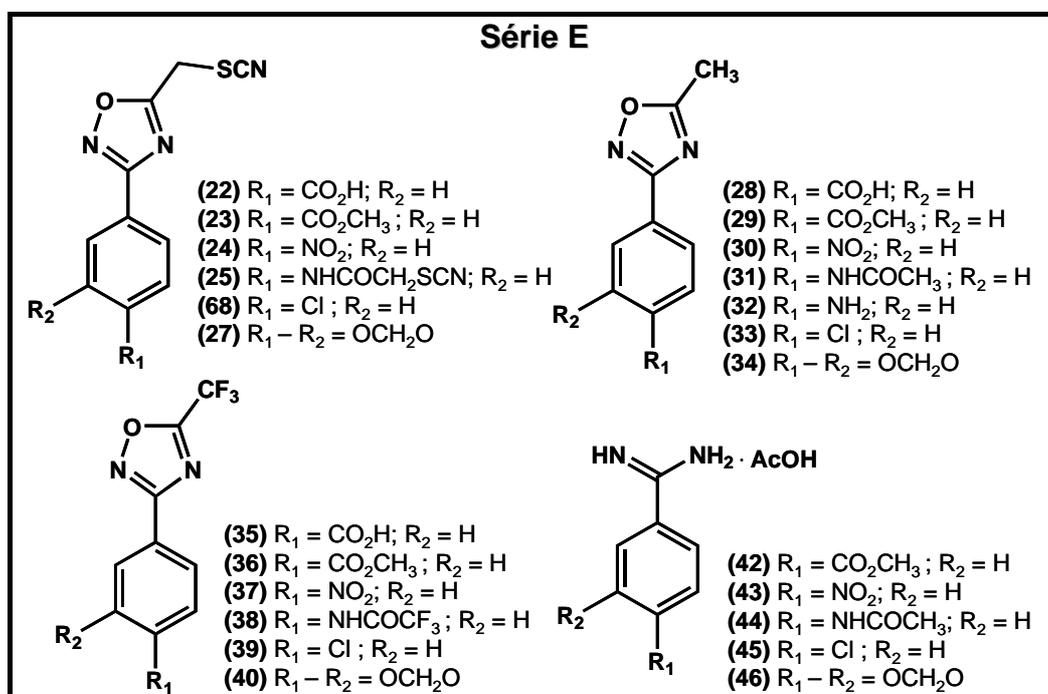


Figura IV-6.2: Série E – compostos submetidos a avaliação farmacológica.

Tabela IV-6.1: resultado da avaliação farmacológica obtida para os compostos da Série A.

Composto	Dose ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Concentração (M)	Inibição (%)
Pentamidina	0,278	$4,7 \times 10^{-7}$	53
(1a)	40	$1,9 \times 10^{-4}$	21
(1b)	40	$1,6 \times 10^{-4}$	16
(2a)	160	$8,9 \times 10^{-4}$	13
(2b)	160	$7,7 \times 10^{-4}$	9
(3a)	80	$4,1 \times 10^{-4}$	20
(3b)	10	$4,5 \times 10^{-5}$	28
(4a)	40	$1,6 \times 10^{-4}$	21
(4b)	20	$7,0 \times 10^{-5}$	59
(5a)	40	$1,6 \times 10^{-4}$	27
(5b)	320	$1,1 \times 10^{-3}$	16

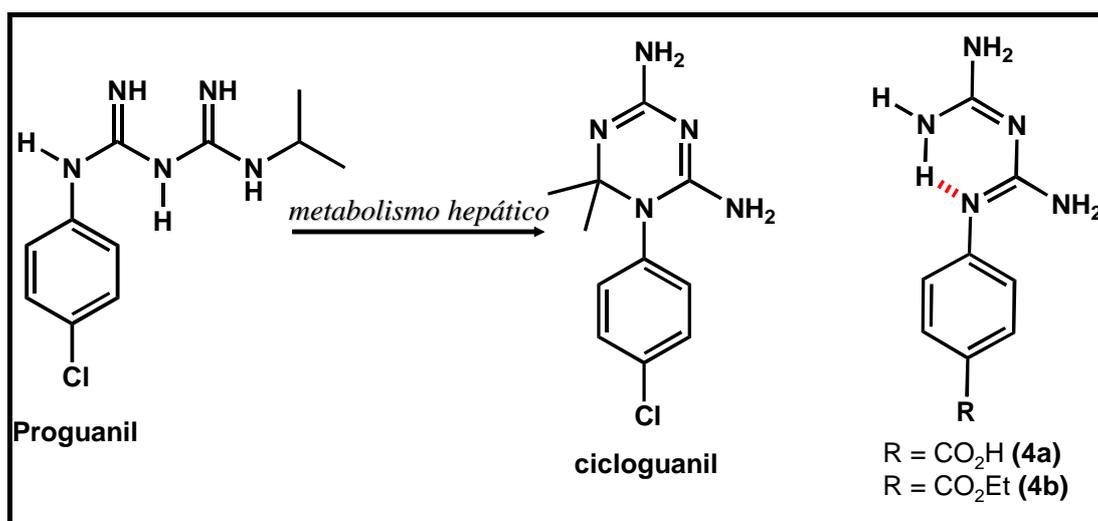
**Tabela IV-6.2:** resultado da avaliação farmacológica obtida para os compostos da Série E.

Composto	Dose ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentração (M)	Inibição (%)
<b>Pentamidina</b>	0,278	$4,7 \times 10^{-7}$	53
(22)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(23)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(24)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(25)	320	$9,7 \times 10^{-4}$	0
(26)	320	$1,3 \times 10^{-3}$	0
(27)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(28)	160	$7,8 \times 10^{-4}$	12
(29)	320	$1,5 \times 10^{-3}$	0
(30)	320	$1,6 \times 10^{-3}$	0
(31)	320	$1,5 \times 10^{-3}$	26
(32)	320	$1,8 \times 10^{-3}$	0
(33)	320	$1,6 \times 10^{-3}$	0
(34)	320	$1,6 \times 10^{-3}$	15
(35)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(36)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	39
(38)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(39)	320	$9,8 \times 10^{-4}$	0
(40)	320	$1,3 \times 10^{-3}$	6
(41)	320	$1,2 \times 10^{-3}$	0
(42)	320	$1,3 \times 10^{-3}$	0
<b>(43)</b>	<b>5</b>	<b><math>2,2 \times 10^{-5}</math></b>	<b>65</b>
(44)	20	$8,4 \times 10^{-5}$	27
(45)	80	$3,7 \times 10^{-4}$	37
(46)	40	$1,8 \times 10^{-4}$	36

Analisando as tabelas acima (Tabelas IV-6.1 e IV-6.2), pode-se observar que todos os compostos são menos ativos do que a pentamidina. Entretanto, dois deles (destacados em vermelho) apresentam uma atividade razoável.

Na Série A, o composto mais ativo foi **4b** que na concentração de  $70 \mu\text{M}$  mata 59% dos parasitas. Este composto é um análogo estrutural do proguanil (Figura IV-6.3), um fármaco utilizado no tratamento da malária (Lalloo *at al.*, 2007). O proguanil sofre bioativação metabólica e seu metabólito ativo (cicloguanil) é inibidor da diidrofolato redutase do plasmódio (Yeo & Seymour,

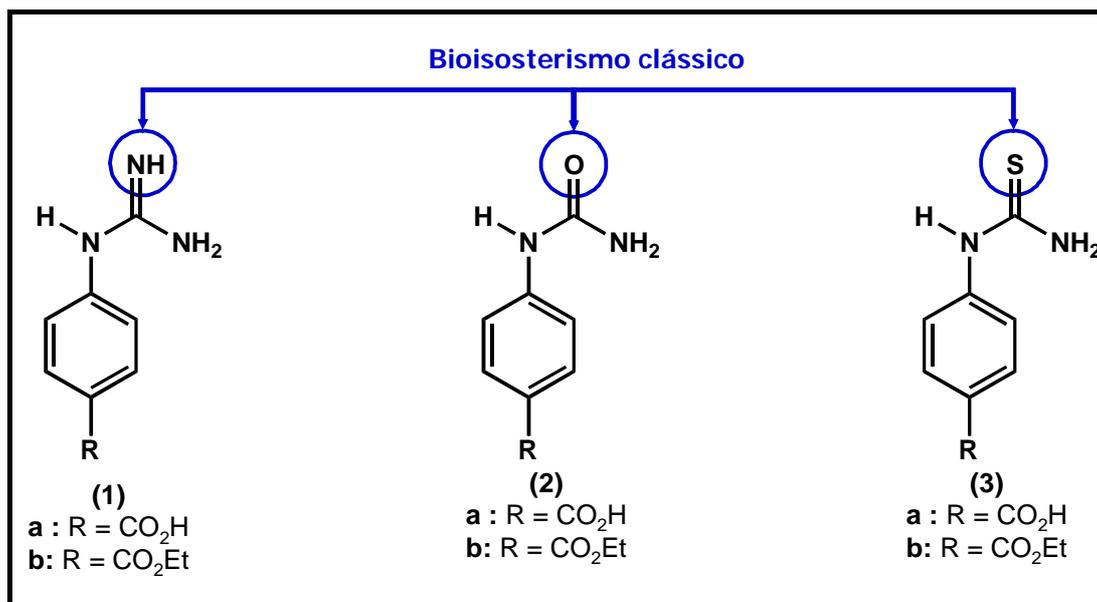
1997). O cicloguanil também é um fraco inibidor da diidrofolato redutase de leishmania (Gilbert, 2002). Mesmo não havendo possibilidade de **4b** gerar um derivado ciclizado, este pode apresentar uma forma tautomêmica e conformação semelhante a estrutura do cicloguanil (Figura IV-6.3), conforme ressaltado por Bharatam e colaboradores (2005).



**Figura IV-6.3:** similaridade estrutural entre o cicloguanil e a biguanida **4b**.

Por analogia estrutural, especula-se que a atividade leishmanicida encontrada para **4b** possa estar relacionada com a inibição da diidrofolato redutase, entretanto, testes adicionais são necessários para confirmar o mecanismo de ação deste composto.

No planejamento de substâncias bioativas, a troca bioisostérica de –NH– por –O– e –S– (Figura IV-6.4) é clássica e amplamente empregada na literatura (Barreiro & Fraga, 2001). Porém, para o ensaio realizado, a troca de –NH– por –O– produz compostos com atividade ainda menor. Já a troca pelo –S–, quando R = CO<sub>2</sub>Et, produziu um composto com maior atividade.



**Figura IV-6.4:** Relação bioisostérica entre os compostos 1–3.

De forma geral, os compostos com R = CO<sub>2</sub>H, possuem atividade igual ou ligeiramente maior do que os compostos com R = CO<sub>2</sub>Et. Exceção a esta generalização é encontrada para as substâncias **3** e **4**, talvez por apresentarem mecanismos de ação diferentes.

Na Série E, com exceção das amidinas (**42–46**), todos os compostos são inativos. Contudo, a substância **26** é descrita possuindo atividade leishmanicida, com um IC<sub>50</sub> de 4,5 μM sobre a forma amastigota (axênica) da *Leishmania donovani* (Cottrell *at al*, 2004). Como os ensaios neste trabalho foram realizados com a forma promastigota de *Leishmania amazonensis*, a diferença de protocolo poderia explicar este resultado.

Amidinas, como a pentamidina, (Figura IV-6.5) são conhecidas por apresentarem atividade leishmanicida. Mesmo sendo tóxica, a pentamidina é empregada como segunda linha de tratamento para leishmaniose (Croft & Coombs, 2003).

Estudos com a pentamidina e a *N,N'*-difeníl-4-metoxibenzamidina (Figura

IV-6.5) mostraram que a última além de inibir a NOS da *L. amazonensis*, inibe também a tripanotona redutase do mesmo parasita. Já a pentamidina parece atuar por um mecanismo de ação distinto, como por exemplo, a inibição do transporte de *L*-arginina (Castro-Pinto *et al.*, 2004; Genestra *et al.*, 2003; Temporal *et al.*, 2005).

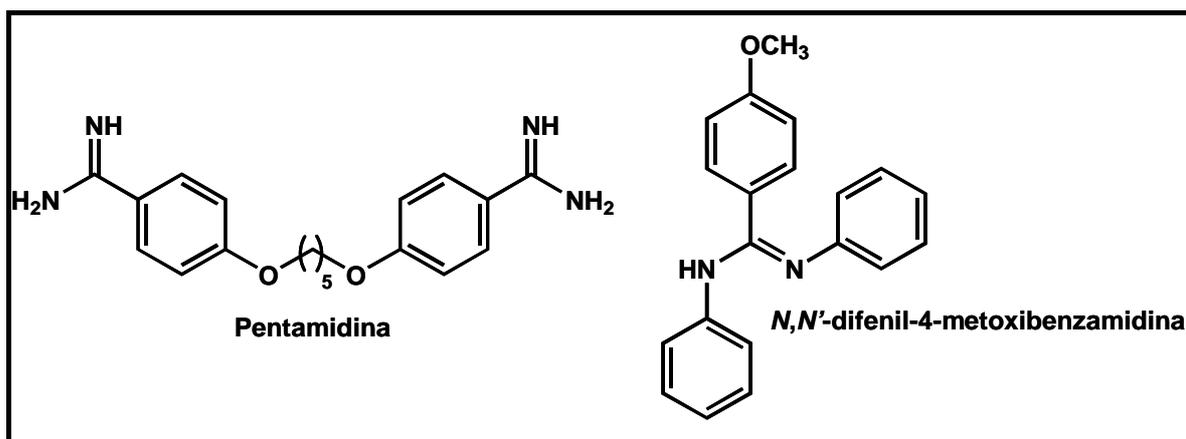


Figura IV-6.5: amidinas com atividade leishmanicida.

A amidina **43** foi a substância avaliada neste trabalho que apresentou a melhor atividade leishmanicida. O grupo nitro presente em **43** parece ter um papel crucial para a atividade, uma vez que as demais foram menos ativas (**44–46**) ou inativa (**42**) (Figura IV-6.6).

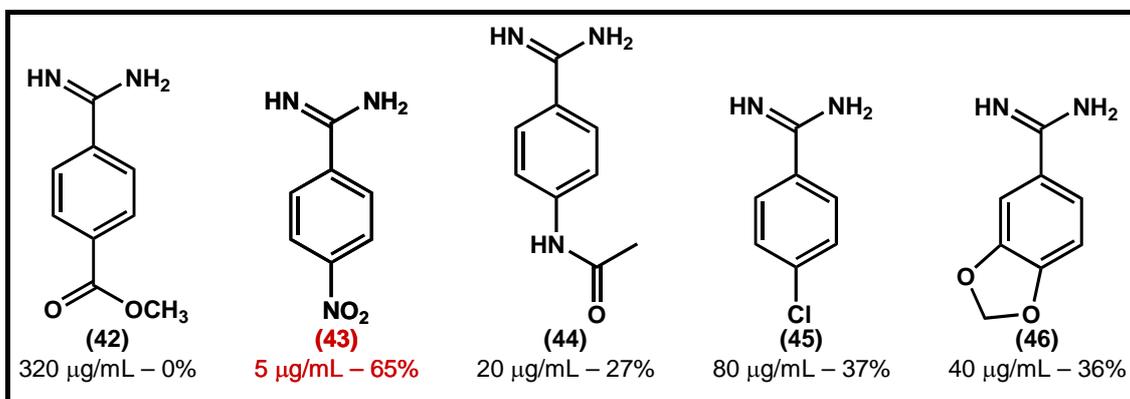
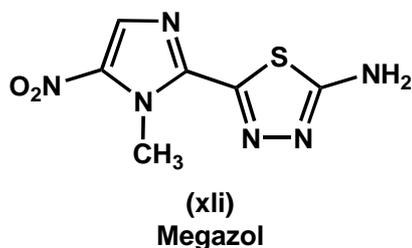
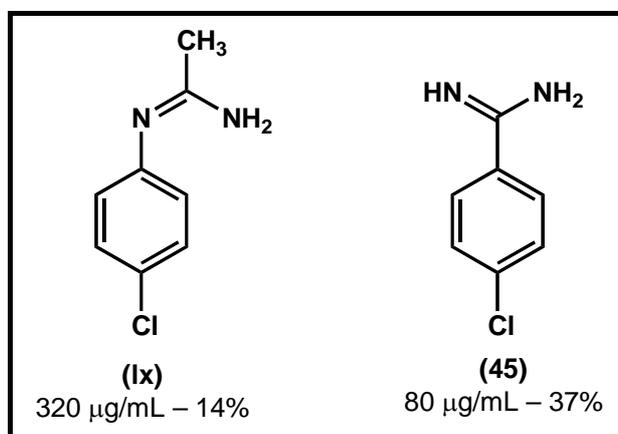


Figura IV-6.6: atividade leishmanicida das amidinas 42–46.

A contribuição do grupo nitro sobre atividade antiprotozoária tem sido relatada também em outras classe, por exemplo, nos 5-nitroimidazóis. O megazol (**xli**), o exemplo mais conhecido, é também mutagênico (Barrett *et al.*, 2000; Enanga *et al.*, 2003; Ferreira & Ferreira, 1986; Walsh *et al.*, 1987).



Nosso grupo de pesquisas sintetizou e avaliou *N*-fenilacetamidinas, como a amidina **ix** (Ferreira, 2004; Ferreira *et al.*, 2007). Aparentemente, ao comparar a atividade de **ix** e **47**, submetidas a avaliação sob os mesmos protocolos, as amidinas do tipo benzamidina apresentam um melhor perfil leishmanicida (Figura IV-6.7).



**Figura IV-6.7:** atividade leishmanicida de (**ix**) e (**45**).

Como a amidina **43** apresenta estreita analogia estrutural com dois inibidores de arginase descritos na literatura (**x** e **xi**) (Figura IV-6.8), há possibilidade de **43** atuar via inibição da arginase do parasita. Somente o teste com a enzima poderá certificar esta possibilidade.

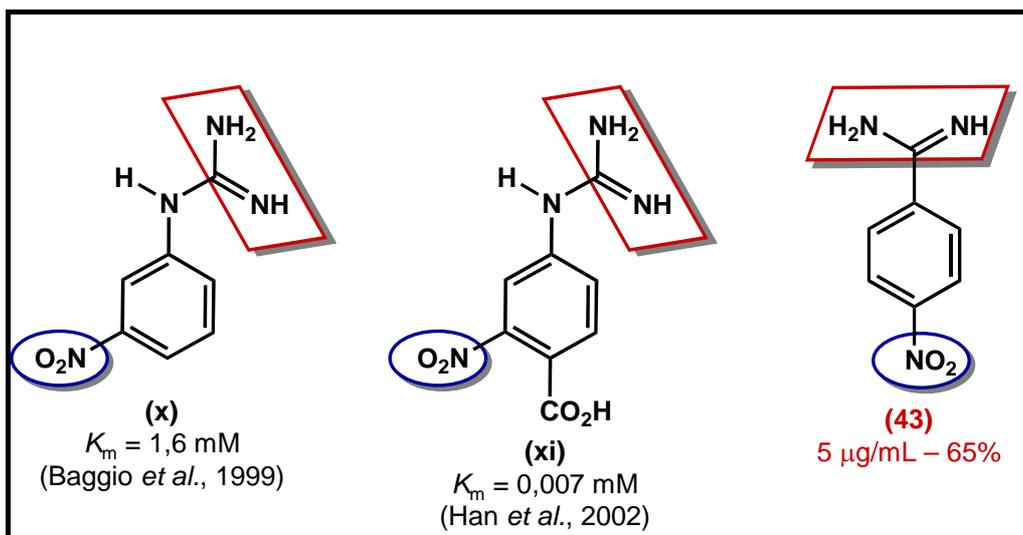


Figura IV-6.8: similaridade estrutural entre a amidina **(43)** e dois inibidores de arginase (**x** e **xi**).

#### V.6.1- Conclusão da Avaliação Farmacológica

A biguanida **4b** e a amidina **43** podem ser consideradas como futuros protótipos. A partir de suas estruturas, pode-se propor as modificações moleculares racionais esquematizadas nas figuras abaixo (Figura IV-6.9 e IV-6.10).

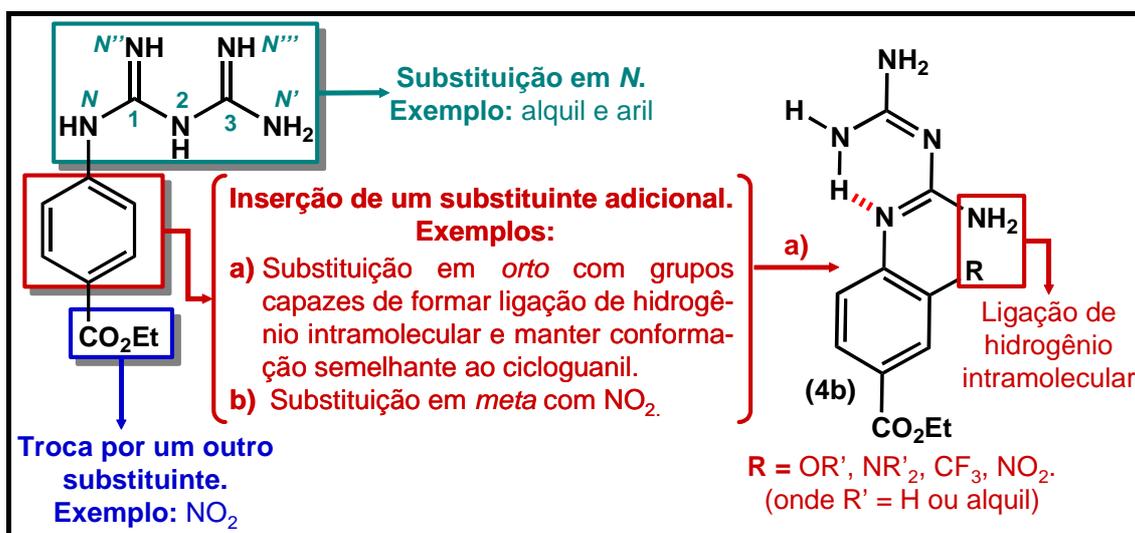
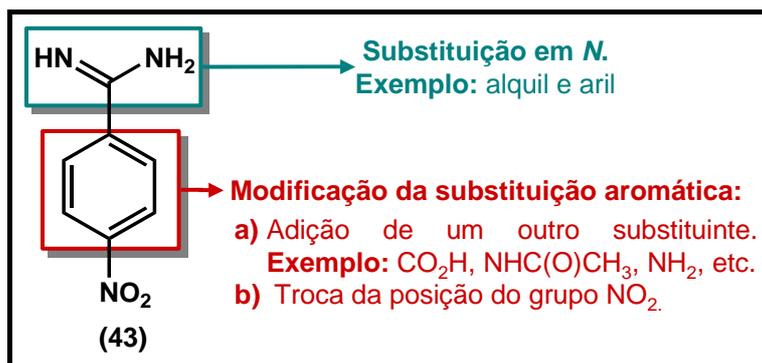
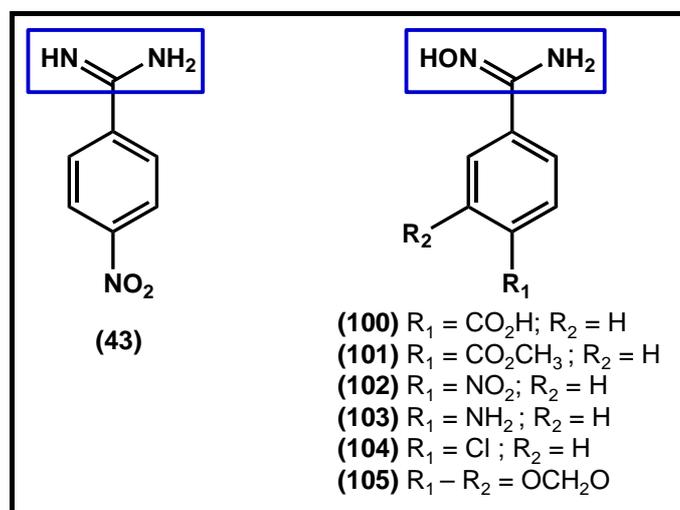


Figura IV-6.9: possíveis modificações moleculares para o protótipo **4b**.



**Figura IV-6.10:** possíveis modificações moleculares para o protótipo 43.

Como as funções amidina e amidoxima apresentam relação bioisostérica, as amidoximas, intermediários-chave para obtenção de todos os compostos da Série E, também serão submetidas à avaliação da atividade leishmanicida (Figura IV-6.11).



**Figura IV-6.11:** relação bioisostérica entre as funções amidina e amidoxima.

## VI. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A leishmaniose é considerada doença negligenciada pela OMS<sup>1</sup> e foi reconhecida como uma das doenças tropicais mais negligenciadas na 60ª Assembléia Mundial de Saúde, realizada em 2007<sup>2</sup>.

O acentuado aumento do número de casos de leishmania visceral no Brasil desde 1999, aliado a falta de terapia segura e eficaz<sup>1</sup>, tem preocupado instituições de pesquisas, como o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fiocruz, o que explica o desenvolvimento deste trabalho.

Desta forma, 51 moléculas de diferentes classes químicas, divididas em 5 séries, foram selecionadas para serem sintetizadas no presente trabalho. Destas, dezesseis são inéditas. A seleção teve suporte em descrições da literatura que indicavam a possibilidade dos compostos apresentarem atividade leishmanicida. Adicionalmente, desejou-se preparar moléculas que fossem sinteticamente simples e que, por consequência, pudessem ser economicamente viáveis para a sua utilização em países pobre ou em desenvolvimento.

De todas as moléculas selecionadas para serem sintetizadas, apenas seis não puderam ser obtidas.

Das substâncias sintetizadas, 34 foram avaliadas quanto à atividade almejada e duas dessas podem ser consideradas como futuros protótipos de agentes leishmanicidas.

Com os resultados obtidos, surgem perspectivas para novos trabalhos no

---

<sup>1</sup> <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> (acessado em 22 de abril de 2008).

<sup>2</sup> [http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis\\_hiv\\_coinfection5.pdf](http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_hiv_coinfection5.pdf) (acessado em 22 de abril de 2008).

que concerne ao desenvolvimento de novas substâncias leishmanicidas, bem como, na melhor compreensão da reatividade de grupos difluormetil benzílicos.

Este trabalho gerou uma publicação Acta Crystallographica Section E (Boechat *et al*, 2006), apresentado no Anexo 1.

As moléculas inéditas, bem como os resultados farmacológicos também serão submetidos à publicação.

## VII. EXPERIMENTAL

### VII.1. Materiais e Métodos

Nas análises por cromatografia de camada fina (c.c.f.) foram empregadas cromoplacas de alumínio (Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>). As substâncias na placa foram visualizadas com lâmpada de UV, no comprimento de onda de 254 a 366 nm.

Os pontos de fusão das substâncias foram determinados em aparelho Büchi B-545 e não foram corrigidos.

As análises por cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas (CG-EM) foram realizadas em aparelho HP 5960 MS. Na CG foi empregada coluna HPS, com 30 m de comprimento, 0,25 µm de espessura de filme e 0,25 mm de diâmetro interno. Empregou-se o hélio ultrapuro como gás carreador, num fluxo de 0,5 mL/min e *split* de 1:10. As condições empregadas nas análises foram: temperatura inicial da coluna de 50°C, gradiente de 10 °C/min; temperatura final da coluna de 300°C; temperatura do injetor de 270°C; temperatura de interface de 280°C. Na EM, a ionização foi obtida por impacto de elétrons (IP) a 70 eV. Alguns EM foram comparados ao banco de dados da biblioteca WILEY 7n.1.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Nicolet-670 FT-IV, sobre brometo de potássio (KBr). Os valores para as absorções foram expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm<sup>-1</sup>).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN-<sup>1</sup>H), foram obtidos em aparelho Bruker AC-200 ou Avance 400 ou Bruker Avance

500, operando a 200, 400 e 500 MHz, respectivamente. O trimetilsilano (TMS) foi utilizado com referência interna. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica. As multiplicidades foram descritas como: dubleto (d); duplo dubleto (dd); multiplete (m); quarteto (q); singlete (s); sinal largo (sl); tripleto (t).

Os aparelhos empregados para obter os espectros de ressonância magnética nuclear de (RMN- $^{13}\text{C}$ ) foram os mesmos (Bruker AC-200 ou Avance 400 ou Bruker Avance 500), operando a 50, 100 e 125 MHz, respectivamente. Também foi empregado o TMS como referência interna e os  $\delta$  foram expressos em ppm.

Para obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de flúor (RMN- $^{19}\text{F}$ ), foram utilizados os aparelhos Bruker AC-200 ou Avance 400, nas frequências de 188 e 376 MHz, respectivamente. Empregou-se o  $\text{CFCl}_3$  como referência interna e os  $\delta$  foram expressos em ppm em relação ao  $\text{CFCl}_3$ .

A remoção parcial dos solventes foi realizada à pressão reduzida em rotavapor Büchi R-134. A secagem do solvente residual foi feita em sistema de alto vácuo.

Os reagentes utilizados, na maioria dos casos, foram adquiridos da Aldrich Chemical Co. e usados sem purificação prévia.

Os solventes empregados foram adquiridos da Vetec e secos conforme as técnicas apropriadas descritas na literatura (Armarego & Perrin, 1988).

As reações anidras foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio, as aparelhagens de vidro foram previamente secas em estufas a  $200^\circ\text{C}$  por, no

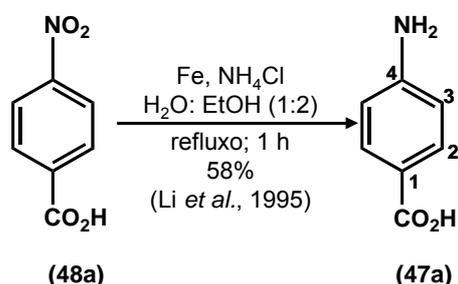
mínimo, 2 horas, os solventes e reagentes líquidos foram previamente secos e os reagentes sólidos foram mantidos em sistema de alto vácuo por, no mínimo 12 horas.

A eficácia *in vitro* dos compostos sintetizados foi analisada sob a forma promastigota de *Leishmania amazonensis* (Ferreira *et al.*, 2007). Após incubação do parasita com o composto teste (320 a 5  $\mu\text{m}/\text{mL}$ ), por 24 h a 26°C, os parasitas vivos foram determinados por método colorimétrico. O resultado foi expresso em termos de percentagem de inibição (ou percentagem de parasitas mortos). A pentamidina ( $\text{DL}_{50} = 0,278 \mu\text{m}/\text{mL}$  ou 0,47  $\mu\text{M}$ ) foi utilizada como controle positivo (substância de referência) e o solvente foi empregado como controle negativo. Todas as substâncias foram dissolvidas em DMSO, com exceção das amidinas (**44–48**) que foram dissolvidas em água.

## VII.2. Metodologia Sintética

### VII.2.1- Série A

#### VII.2.1-a) Ácido 4-aminobenzóico (**47a**)

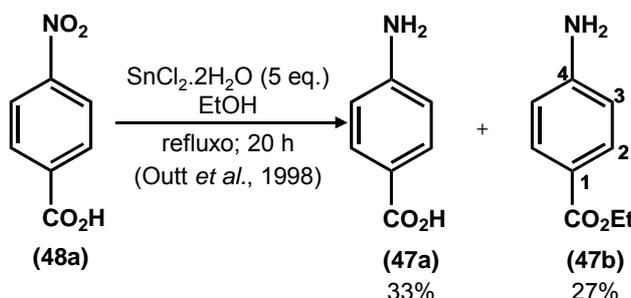


Em um balão de 100 mL foram adicionados 0,5 g (2,99 mmols) do ácido 4-nitrobenzóico (**48a**), 0,94 g (16,7 mmols; 5,6 eq) de ferro em pó, 100 mg (1,80 mmols; 0,6 eq) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e 57 mL de  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (2:1). A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 1h. Posteriormente, a mistura reacional foi

filtrada sob Celite e concentrada à vácuo. O resíduo foi diluído com água e extraído com acetato e etila (4×50 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em rotavapor. O produto foi obtido como um sólido bege em 58% de rendimento (238 mg) e apresentou p.f. = 188–190°C (p.f.Lit. = 188,2°C<sup>1</sup> e 187–189°C<sup>2</sup>).

**EM:** M<sup>+</sup>(%) → 137(87); 120(100); 92(46); 65(63). Espectro I.1.

### VII.2.1-b) Obtenção das aminas (**47a**) e (**47b**) em pote único



Em um balão de 1 L foram adicionados 10 g (59,9 mmols) do ácido 4-nitrobenzóico (**48a**), 20,3 g (29,9×10<sup>-2</sup> moles; 5 eq) de cloreto de estanho diidratado e 500 mL de EtOH. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 20 h. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada à vácuo, vertida em água gelada (200 mL) e basificada com solução concentrada de hidróxido de amônia (300 mL). A amina **47b**<sup>3</sup> foi extraída com acetato de etila (4×150 mL). A solução aquosa foi acidificada com ácido clorídrico até pH 4 e a amina **47a**<sup>4</sup> foi extraída com acetato de etila (5×150 mL). As soluções

<sup>1</sup> CRC Handbook of Chemistry and Physics.

<sup>2</sup> Fonte: catálogo Aldrich.

<sup>3</sup> pKa (**47b**) = 2,5 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) (CRC Handbook of Chemistry and Physics).

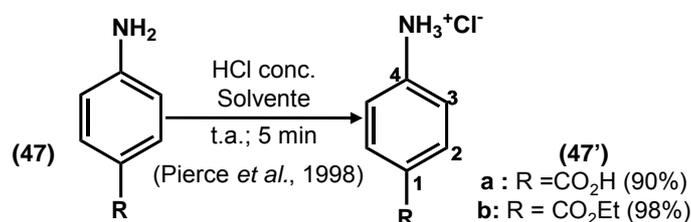
<sup>4</sup> pKa (**47a**) = 2,5 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) e 4,87(CO<sub>2</sub>H) (CRC Handbook of Chemistry and Physics).

orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada em rotavapor, fornecendo as aminas **47a** (2,71 g, 33%) e **47b** (2,67 g, 27%) como sólido bege. A amina **47b** apresentou p.f. = 90–92°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 92 °C<sup>2</sup> e 88–90°C<sup>3</sup>).

#### 4-Aminobenzoato de etila

**EM:**  $\text{M}^+(\%) \rightarrow 165(17); 137(41); 120(100); 92(33); 65(42)$ . Espectro I.2.

#### VII.2.1-c) Procedimento para obtenção dos cloridratos (**47'a,b**)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 15 mmols da amina **47** (**47a** = 2,06 g; **47b** = 2,48 g) e o solvente apropriado (**47a**: 45 mL de THF; **47b**: 20 mL de  $\text{CHCl}_3$ ). Posteriormente, foram adicionados 3,2 mL de solução concentrada de HCl<sup>5</sup> (37,5 mmols, 2,5 eq). O precipitado formado foi agitado por 5 min adicionais, filtrado à vácuo e lavado com solvente (**47a**: 20 mL THF; **47b**: 20 mL  $\text{CHCl}_3$ ), fornecendo os cloridratos (**47'**) como sólido branco (**47'a** = 2,34 g, 90%; **47'b** = 2,96 g, 98%).

#### Cloridrato do ácido 4-aminobenzóico (**47'a**)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow 7,16$  (d, J = 8 Hz, 2H–H3); 7,66 (d, J = 8 Hz, 2H–H2). Espectro I.3.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow 122,91$  (C3); 129,84 (C1); 131,33 (C2); 134,74

<sup>5</sup> Solução concentrada de HCl: 36 % (11,6 M, d = 1,18 g/mL).

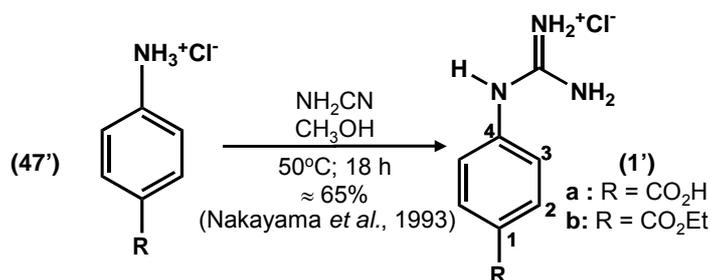
(C4); 168,78 (CO<sub>2</sub>H). Espectro I.4.

*Cloridrato do 4-aminobenzoato de etila (47'b)*

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  1,31 (t, J = 7 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H-H3); 7,95 (d, J = 8 Hz, 2H-H2); 8,25 (sl, 3H-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Espectro I.5.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  14,65 (CH<sub>3</sub>); 61,00 (CH<sub>2</sub>); 120,82 (C3); 125,71 (C1); 131,19 (C2); 142,16 (C4); 165,67 (CO). Espectro I.6.

VII.2.1-d) *Procedimento para obtenção dos cloridratos de guanidina (1'a,b)*



Em um balão de 25 mL foram adicionados de 1,20 mmols do cloridrado **47'** (47'a = 208 mg; 47'b = 242 mg), 10 mL de MeOH e 1,44 mmols (60,5 mg; 1,2 eq) de NH<sub>2</sub>CN (cianamida). A mistura foi agitada magneticamente a 50°C por 18 h. Posteriormente, a mistura reacional foi deixada em refrigerador por aproximadamente 2 horas, filtrada à vácuo e o filtrado foi lavado com solvente apropriado (1'a: 10 mL THF; 1'b: 10 mL AcOEt). O produto foi obtido em 65% de rendimento (1'a = 168 mg; 1'b = 190 mg) como um sólido branco.

*Cloridrato do ácido 4-(carbamimidamido)benzóico (1'a)*

p.f. = 282°C, com decomposição (p.f.<sub>Lit.</sub> = 285°C, com decomposição<sup>3</sup>).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,34 (d, J = 9 Hz, 2H-H3); 7,82 (sl, 4H-NH<sub>2</sub> e C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H-H2); 10,53 (s, 1H-NH); 12,94 (sl, 1H-CO<sub>2</sub>H). Espectro I.7.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  122,75 (C3); 127,68 (C1); 130,85 (C2); 139,91 (C4); 155,81 (C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 166,65 (CO<sub>2</sub>H). Espectro I.8.

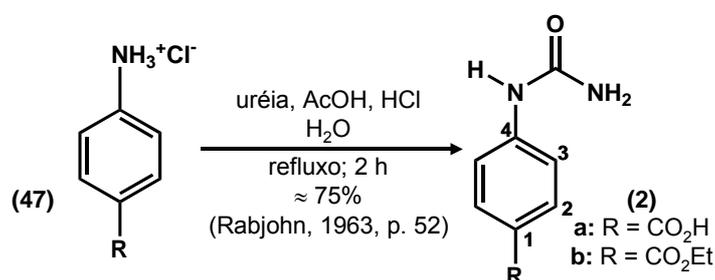
*Cloridrato do 4-(carbamimidamido)benzoato de etila (1'b)*

p.f. = 153–157°C (p.f.<sub>Lit.</sub> 167–169°C – bicarbonato, Kajiwara *et al.*, 1975).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  1,32 (t, J = 7 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,32 (q, J = 7 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H-H3); 7,86 (sl, 4H-NH<sub>2</sub> e C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,99 (d, J = 8 Hz, 2H-H2); 10,24 (s, 1H-NH). Espectro I.9.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  14,09 (CH<sub>3</sub>); 60,68 (CH<sub>2</sub>); 122,67 (C3); 126,59 (C1); 130,60 (C2); 140,22 (C4); 155,76 (C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 165,07 (CO). Espectro I.10.

VII.2.1-e) Procedimento para obtenção das uréias (2a,b)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 1,20 mmols do cloridrado **47'** (47'a = 208 mg; 47'b = 242 mg), 4,80 mmols de uréia (288 mg, 4 eq), 10 mL de água, 2 gotas de solução de HCl concentrada e 2 gotas de ácido acético glacial. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 2h. Após a

mistura reacional ter resfriado até a temperatura ambiente, foram adicionados 10 mL de água. O precipitado foi filtrado á vácuo, lavado com água (20 mL) e com AcOEt. Após recristalização (2a: água fervente; 2b: acetato de etila e hexano) o produto foi obtido em 75% de rendimento (2a = 162 mg; 2b = 187 mg).

*Ácido 4-(carbamoilamino)benzóico (2a)*

p.f. = 282°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 276–279°C em tubo selado – Shillington et al., 1958).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  6,01 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>) 7,50 (d, J = 9 Hz, 2H-H3); 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H-H2); 8,89 (sl, 1H-NH); 12,47 (sl, 1H-CO<sub>2</sub>H). Espectro I.11.

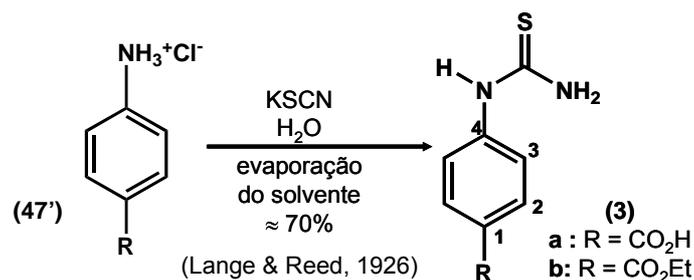
**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  116,84 (C3); 123,05 (C1); 130,49 (C2); 144,86 (C4); 155,75 (CONH<sub>2</sub>); 167,20 (CO<sub>2</sub>H). Espectro I.12.

*4-(carbamoilamino)benzoato de etila (2b)*

p.f. = 168°C (Não foi encontrado, descrito na literatura, o p.f. para esta substância).

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  1,30 (t, J = 7 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,27 (q, J = 7 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 6,03 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>) 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H-H3); 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H-H2); 8,94 (sl, 1H-NH) Espectro I.13.

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  14,16 (CH<sub>3</sub>); 60,06 (CH<sub>2</sub>); 116,67 (C3); 121,88 (C1); 130,15 (C2); 145,09 (C4); 155,47 (CONH<sub>2</sub>); 165,41 (CO). Espectro I.14.

VII.2.1-f) Procedimento para obtenção das tiouréias (**3a,b**)

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1,20 mmols do cloridrado **47'** (**47'a** = 208 mg; **47'b** = 242 mg), 10 mL de água e 245 mg de tiocianato de potássio (2,52 mmols, 2,1 eq). A água foi evaporada, em banho-maria, até a secura e, ao resíduo, foram adicionados 20 mL de água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e o produto foi obtido como um sólido branco em 70% de rendimento (**2a** = 165 mg; **2b** = 188 mg).

*Ácido 4-(carbamotioilamino)benzóico (2a)*

p.f. = 245°C com decomposição (Não foi encontrado, descrito na literatura, o p.f. para esta substância).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 7,64 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,88 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); ≈ 7,7 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 9,96 (sl, 1H-NH); 12,70 (sl, 1H-CO<sub>2</sub>H).  
Espectro I.15.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 121,11 (C<sub>3</sub>); 125,51 (C<sub>1</sub>); 129,93 (C<sub>2</sub>); 143,45 (C<sub>4</sub>); 166,82 (CO<sub>2</sub>H); 181,10 (CS). Espectro I.17.

*4-(Carbamotioilamino)benzoato de etila (2b)*

p.f. = 152–154°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 147–149°C – Zafar *et al.*, 2002).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,29 (q, J = 7 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 7,68 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); ≈ 7,7

(sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 9,99 (sl, 1H-NH). Espectro I.18.

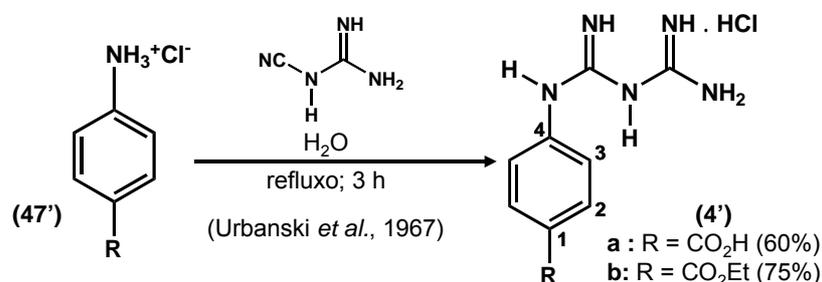
**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 14,12 (CH<sub>3</sub>); 60,36 (CH<sub>2</sub>); 121,09 (C3);

124,55 (C1); 129,74 (C2); 143,85 (C4); 165,26 (CO); 181,15 (CS).

Espectro I.19.

### VII.2.1-g) Procedimento para obtenção dos cloridratos de biguanida

#### (4'a,b)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 2,40 mmols do cloridrado **47'** (47'a = 208 mg; 47'b = 242 mg), 101 mg de cianoguanidina (1,2 mmols; 1 eq) e 10 mL de água. A mistura foi mantida com agitação magnética sob refluxo por 3 h. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada até a metade de seu volume, sendo deixada em refrigerador até o dia seguinte. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com uma mistura de EtOH:AcOEt (1:2) gelada. Os cloridratos de biguanida **4'a** e **4'b** foram obtidos como um sólido branco em 60% (186 mg) e 75% de rendimento (257 mg), respectivamente.

#### Cloridrato do ácido 4-(biguanidino)benzóico (**4'a**)

p.f. = 215°C (Não foi encontrado, descrito na literatura, o p.f. para esta substância; a base livre tem p.f. = 237°C—McGeachin, 1953).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 7,17 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 7,51 (d, J = 9 Hz, 6H –

H3, C(=NH)NH e C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,85 (d, J = 9 Hz, 2H-H2); 10,20 (s, 1H-ArNH); 12,66 (sl, 1H-CO<sub>2</sub>H). Espectro I.20.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ→ 119,54 (C3); 124,96 (C1); 130,56 (C2); 143,62 (C4); 154,65 (C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 161,92 (C=NH); 167,32 (CO<sub>2</sub>H). Espectro I.21.

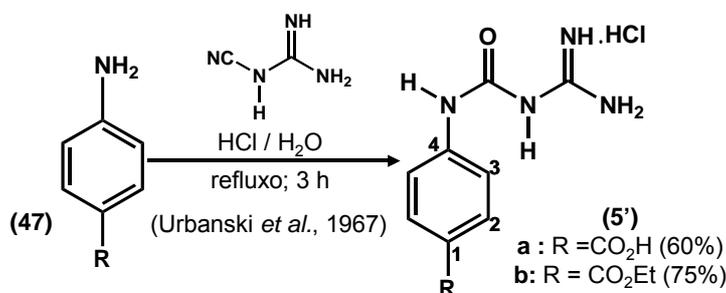
*Cloridrato do 4-(biguanidino)benzoato de etila (4'b)*

p.f. = 199–202°C (Não foi encontrado, descrito na literatura, o p.f. para esta substância).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ→ 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,27 (q, J = 7 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 7,20 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 7,54 (d, J = 9 Hz, 6H - H3, C(=NH)NH e C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H-H2); 10,26 (s, 1H-ArNH). Espectro I.22.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ→ 14,23 (CH<sub>3</sub>); 60,39 (CH<sub>2</sub>); 119,15 (C3); 123,62 (C1); 130,01 (C2); 143,61 (C4); 154,23 (C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>); 161,62 (C=NH); 165,37 (CO). Espectro I.23.

VII.2.1-h) Procedimento para obtenção dos cloridratos de amidinouréia (5'a,b)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 4,00 mmols da amina 47 (47a = 549 mg; 47b = 661 mg), 1 mL de solução concentrada de HCl, 336 mg de

cianoguanidina (4,00 mmols; 1 eq) e 10 mL de água. A mistura foi mantida com agitação magnética sob refluxo por 3 h. Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada até a metade de seu volume, sendo deixada em refrigerador até o dia seguinte. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com uma mistura de EtOH:AcOEt (1:2) gelada. Os cloridratos de amidinouréia **5'a** e **5'b** foram obtidos como um sólido branco em 60% (621 mg) e 75% de rendimento (860 mg), respectivamente.

*Cloridrato do ácido 4-(carbamimidoiluréia)benzóico (5'a)*

p.f. = 215°C (Não foi encontrado, descrito na literatura, o p.f. para esta substância; a base livre tem p.f. = 237°C, McGeachin, 1953).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,60 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 8,40 (sl, 4H-C(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>); 10,51 [sl, 1H-C(O)NHC(NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)]; 10,76 (sl, 1H-ArNH). Espectro I.24.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  118,53 (C<sub>2</sub>); 125,65 (C<sub>4</sub>); 130,47 (C<sub>3</sub>); 141,66 (C<sub>1</sub>); 151,03 (C=O); 154,95 (C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 166,75 (CO<sub>2</sub>H). Espectro I.25.

*Cloridrato do 4-(carbamimidoiluréia)benzoato de etila (5'b)*

p.f. = 199–202°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  1,32 (t, J = 7 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,30 (q, J = 7 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 7,60 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 7,95 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 8,38 (sl, 4H-C(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NH<sub>2</sub>); 10,46 [sl, 1H-C(O)NHC(NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)]; 10,76 (sl, 1H-ArNH). Espectro I.26.

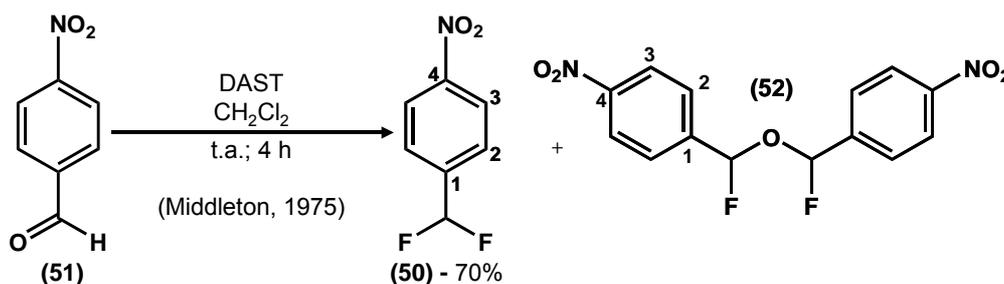
**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  14,28 (CH<sub>3</sub>); 60,33 (CH<sub>2</sub>); 118,75 (C<sub>2</sub>);

124,87 (C4); 130,47 (C3); 142,17 (C1); 151,21 (C=O); 155,08 (C=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>);  
165,35 (CO<sub>2</sub>Et). Espectro I.27.

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3427–3122 (ν<sub>as,sim</sub> NH<sub>2</sub>); 3076 (νC<sub>ar</sub>H); 2987–2877 (νC<sub>sp<sup>3</sup></sub>H);  
2362 (νN<sup>+</sup>H); 1734 (νC=O<sub>éster</sub>); 1686 (νC=O<sub>uréia</sub>); 1606 (νC=NH); 1522  
(δNH); 1286 (νC–O). Espectro I.28.

### VII.2.2- Série B

#### VII.2.2-a) 1-Difluormetil-4-nitrobenzeno (50)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 1,5 g (9,93 mmols) do 4-nitrobenzaldeído (51). O sistema foi fechado e a atmosfera foi trocada por argônio. Com o auxílio de um seringa, 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro foram adicionados e, depois, adicionou-se lentamente 1,3 mL (9,93 mmols; 1 eq; d = 1,220 g/cm<sup>3</sup>) de DAST à solução formada. A mistura foi mantida à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, por 4 h. Posteriormente, adicionou-se 20 mL de água. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em rotavapor. A mistura obtida foi extraída com hexano à quente até à formação de um sólido marrom. A solução de hexano foi deixada de um dia para o outro, à temperatura ambiente e os cristais formados (*p*-nitrobenzaldeído, 51) foram

filtrados e lavados com hexano gelado. Após evaporação do hexano a vácuo, o 1-diflúormetil-4-nitrobenzeno (**50**) foi obtido em 70% de rendimento (1,20 g). O oxibis[1-flúor-1-(4-nitrofenil)]metano (**52**) foi obtido em 2% de rendimento (64 mg) após purificação, em coluna cromatográfica, do sólido que restou na extração com hexano. Empregou-se hexano e acetato de etila, em gradiente de concentração, como eluente.

*1-Diflúormetil-4-nitrobenzeno (50)*

p.f. = óleo amarelo claro (p.e. = 87–88°C/1mmHg, Mathey & Bensoam, 1975; p.e. = 80–84°C/1,5mmHg, Wielgat & Woźniacki, 1984).

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  6,76 (t, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 56 Hz, 1H-CHF<sub>2</sub>); 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 8,83 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>). Espectro II.1.

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  113,17 (t, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 240 Hz-CHF<sub>2</sub>); 123,93 (C<sub>3</sub>); 126,80 (t, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 7 Hz-C<sub>2</sub>); 142,17 (C<sub>1</sub>); 140,1,7 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 23 Hz-C<sub>1</sub>); 149,39 (C<sub>4</sub>). Espectro II.2.

**RMN-<sup>19</sup>F (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -113,40 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 56 Hz-CHF<sub>2</sub>). Espectro II.3.

*Oxibis[1-flúor-1-(4-nitrofenil)]metano (52)*

p.f. = 126-128° C (p.f. Lit. = 120-121° C, Wielgat & Woźniacki, 1984).

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,12 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 62 Hz, 1H-CHF); 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 8,30 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>). Espectro II.4.

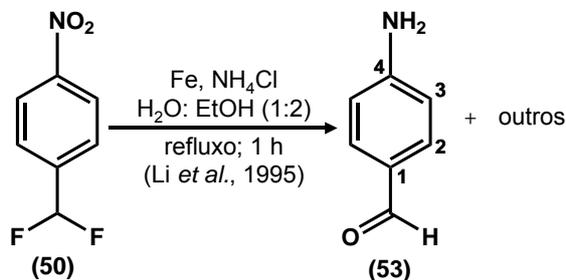
**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  129,29 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 222 Hz-CHF); 123,73 (C<sub>3</sub>); 127,36 (C<sub>2</sub>); 141,82 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 27 Hz-C<sub>1</sub>); 148,42 (C<sub>4</sub>). Espectro II.5.

**RMN-<sup>19</sup>F (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -116,95 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> = 62 Hz-CHF). Espectro II.6.

**EM:** M<sup>+</sup>(%)  $\rightarrow$  324(1); 173(12); 155(100); 154(82); 138(20); 127(6); 124(38); 109(44); 108(56); 96(60). Espectro II.7.

VII.2.2-b) Reações de redução do grupo nitro do 1-diflúormetil-4-nitrobenzeno (50)

VII.2.2-b.i) Redução com Fe/NH<sub>4</sub>Cl



Foi utilizado o mesmo procedimento experimental empregado para obtenção do ácido 4-aminobenzóico [seção VII.2.1-a)]. O produto foi obtido como um sólido laranja, praticamente insolúvel em todos os solventes testados, incluindo DMSO, metanol e acetona. Na análise por CG-EM foi possível detectar a formação do 4-aminobenzaldeído (53). A formação deste composto foi confirmada no espectro de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C da mistura obtida.

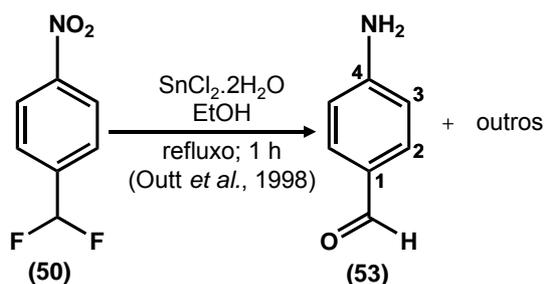
*Espectros de RMN da mistura obtida:*

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  6,24 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,54 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 9,56 (s, 1H-CHO). Espectro II.8.

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  112,88 (C<sub>3</sub>); 124,82 (C<sub>1</sub>); 131,97 (C<sub>2</sub>); 154,95 (C<sub>4</sub>); 189,39 (CHO). Espectro II.9.

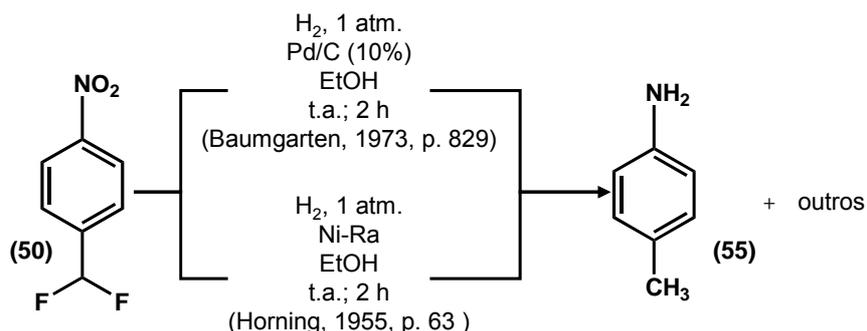
**4-aminobenzaldeído (53)**

**EM:** M<sup>+</sup>(%)  $\rightarrow$  121(82); 120(100); 92(48); 65(47). Espectro II.10.

VII.2.2-b.ii) Redução com  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 

Empregou-se o mesmo procedimento experimental utilizado para obtenção das aminas **(47a)** e **(47b)** em pote único [seção VII.2.1-b)]. O produto obtido foi o mesmo da redução com  $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ .

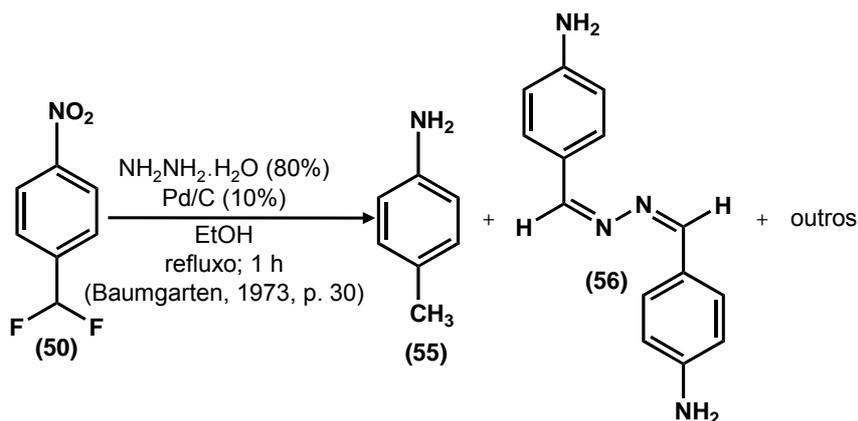
## VII.2.2-b.iii) Hidrogenação catalítica



Em um balão de 10 mL foram adicionados 350 mg (2,02 mmol) de **(50)**, ca. 20 mg do catalisador [ $\text{Pd/C}$  (10%) ou  $\text{Ni-Ra}$ ] e 5 mL de  $\text{EtOH}$ . O sistema foi fechado e, através de um balão conectado à seringa, foi borbulhado hidrogênio gasoso por 1 h. A mistura foi mantida com agitação magnética por 1 h adicional. Posteriormente, o catalisador foi filtrado à vácuo sobre uma fina camada de Celite<sup>®</sup> e lavado com  $\text{EtOH}$ . O filtrado, após ser concentrado em rotavapor, formou um sólido laranja. Na análise por CG-EM foi possível detectar a formação do 4-aminotolueno **(55)**.

*4-aminotolueno (55)*

**EM:**  $M^+(\%) \rightarrow 107(74); 106(100); 77(26)$ . Espectro II.11.

VII.2.2-b.iv) Redução com  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  e Pd/C

Em um balão de 10 mL foram adicionados 350 mg (2,02 mmol) de **(50)**, ca. 10 mg de Pd/C (10%), 5 mL de EtOH e 0,3 mL de hidrato de hidrazina (80%). A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 1h. Posteriormente, o catalisador foi filtrado à vácuo sobre uma fina camada de Celite<sup>®</sup> e lavado com EtOH. O filtrado, após ser concentrado em rotavapor, formou um sólido laranja. A análise por CG-MS detectou a formação de **(55)**. A um outro produto formado foi atribuído o composto **56**.

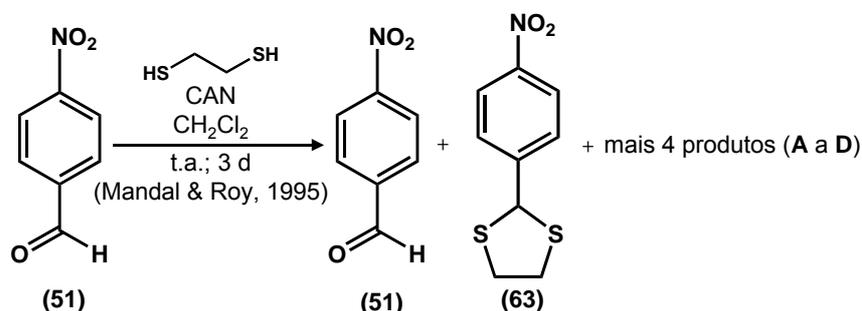
*1,2-Di[(4-aminofenil)metilideno]hidrazina (56)*

**EM:**  $M^+(\%) \rightarrow 238(54); 237(26); 210(22); 146(48); 119(42); 104(40); 92(54);$

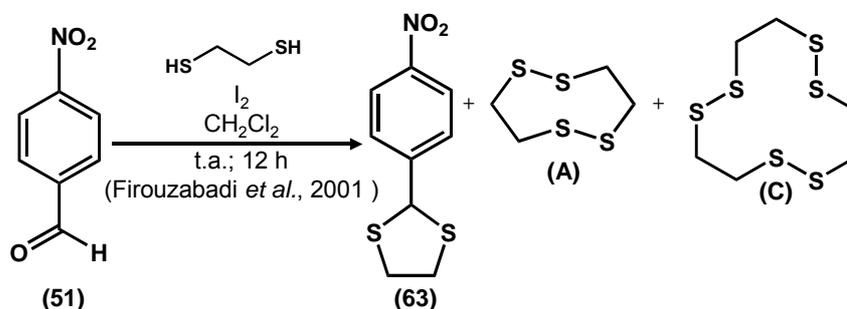
65(100). Espectro II.12.

## VII.2.2-c) Formação do ditiolano (50)

## VII.2.2-c.i) Catalisada por CAN



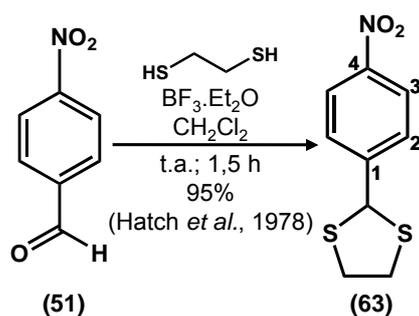
Em um balão de 25 mL contendo 302 mg (2,00 mmols) de 4-nitrobenzaldeído (51), sob atmosfera de argônio, foram adicionados 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro e 0,2 mL (2,10 mmols; 1,05 eq;  $d = 1,12 \text{ g/cm}^3$ ) de 1,2-etanoditiol. A mistura foi mantida à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, por 3 dias. Posteriormente, foi diluída com 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavada com solução de NaOH 5% (3×20 mL) e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O solvente foi evaporado em rotavapor, fornecendo um sólido marrom. Na análise por CG-EM, foi detectado o material de partida e a formação de 5 produtos.

VII.2.2-c.ii) Catalisada por  $\text{I}_2$ 

Em um balão de 25 mL contendo 302 mg (2,00 mmols) de 4-nitrobenzaldeído (51), sob atmosfera de argônio, foram adicionados 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro e 0,2 mL (2,10 mmols; 1,05 eq;  $d = 1,12 \text{ g/cm}^3$ ) de 1,2-

etanoditiol. Posteriormente, adicionou-se 51,0 mg (0,200 mmols; 0,1 eq) de iodo. A mistura foi mantida à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, por 12 h. Após este tempo, adicionou-se 10 mL de solução aquosa 0,1 M de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  e 10 mL de solução de NaOH 10%. A mistura foi diluída com 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a fase orgânica foi separada, lavada com água e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O solvente foi evaporado em rotavapor, fornecendo um sólido amarelo escuro. Na análise por CG-EM foi detectada, além do produto desejado (**63**), a formação de outros dois produtos, os quais também foram formados na reação que empregou CAN como catalisador.

VII.2.2-c.iii) Catalisada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$



Em um balão de 10 mL contendo uma solução de 302 mg (2,00 mmols) de 4-nitrobenzaldeído (**51**) 5 mL de em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,2 mL (2,10 mmols; 1,05 eq;  $d = 1,12 \text{ g/cm}^3$ ) de 1,2-etanoditiol e 0,05 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . A mistura foi mantida à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, por 1,5 h. Posteriormente, foi diluída com 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavada com solução de NaOH 5% (3×20 mL) e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. O solvente foi evaporado em rotavapor, fornecendo o ditiolano **63** em 95% de rendimento (478 mg), como um sólido amarelo que apresentou p.f. = 78–80 °C (p.f.<sub>Lit</sub> = 78–79 °C Sondej &

Katzenellenbogen, 1986).

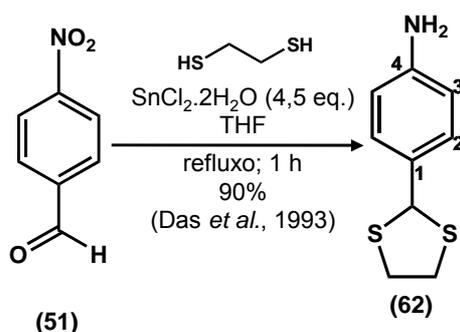
*2-(4-Nitrofenil)-[1,3]ditiolano (63)*

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,35–3,58 (m, 4H-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,65 (s, 1H-SCHS); 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 8,17 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>).

Espectro II.13.

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  40,39 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 54,83 (SCHS); 123,63 (C<sub>3</sub>); 128,74 (C<sub>2</sub>); 147,33 (C<sub>1</sub>); 148,59 (C<sub>4</sub>). Espectro II.14.

VII.2.2-c.iv) Catalisada por SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O



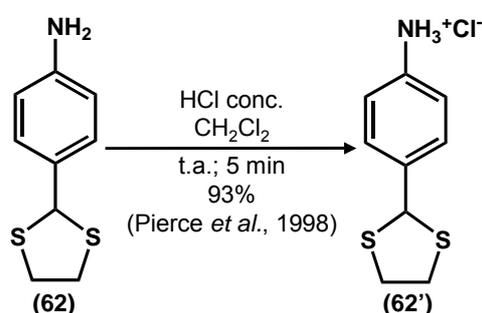
Em um balão de 25 mL foram adicionados 302 mg (2,00 mmols) de 4-nitrobenzaldeído (**51**), 0,2 mL (2,10 mmols; 1,05 eq;  $d = 1,12 \text{ g/cm}^3$ ) de 1,2-etanoditiol, 10 mL de THF e 2,30 g (9,00 mmols; 4,5 eq) de SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O. A mistura foi mantida com agitação magnética, sob refluxo, por 1 h. Posteriormente, o THF foi evaporado à vácuo. Ao resíduo, foram adicionados 50 mL de solução de NaOH 10%. O produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada em rotavapor, fornecendo o ditiolano **62** em 90% de rendimento (355 mg), como um sólido laranja que apresentou p.f. = 63–65 °C.

*2-(4-aminofenil)-[1,3]ditiolano (63)*

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,23–3,48 (m, 4H-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,13 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 5,59 (s, 1H-SCHS); 6,47 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>). Espectro II.15.

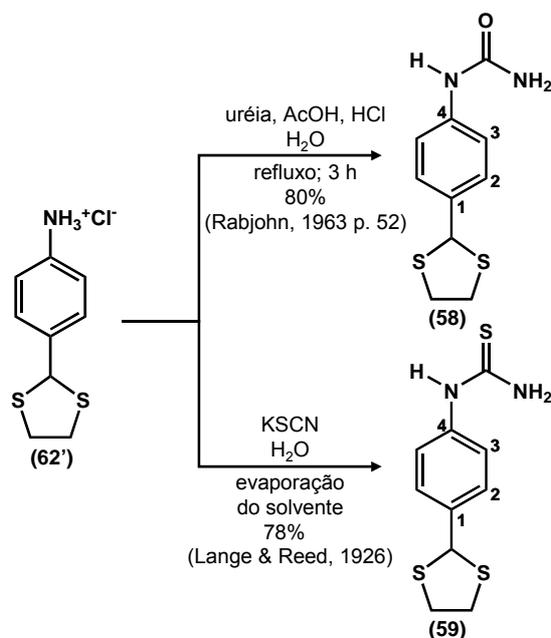
**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  55,99 (SCHS); 113,41 (C<sub>3</sub>); 125,70 (C<sub>1</sub>); 128,67 (C<sub>2</sub>); 148,55 (C<sub>4</sub>). Espectro II.16.

#### VII.2.2-d) Formação do cloridrato (**62'**)



O cloridrato (**62'**) foi preparado conforme descrito na seção VII.2.1-c).

#### VII.2.2-e) Formação da uréia (**58**) e tiouréia (**59**)



A uréia (**58**) foi preparada conforme a procedimento descrito na seção VII.2.1-e) e a tiouréia (**59**) foi preparada conforme a procedimento descrito na

seção VII.2.1-f). Os produtos foram purificados por recristalização com acetato de etila.

*(4-[1,3]Ditiolan-2-il-fenil)-uréia (58)*

Cristais incolores<sup>6</sup> obtidos em 80 % de rendimento. (p.f. = 171–173°C)

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,30–3,56 (m, 4H-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,49 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 5,66 (s, 1H-SCHS); 7,43–7,45 (m, 4H-H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 8,11 (sl, 1H-NH). Espectro II.17.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  49,69 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 56,66 (SCHS); 118,81 (C<sub>3</sub>); 129,22 (C<sub>2</sub>); 134,05 (C<sub>4</sub>); 141,33 (C<sub>4</sub>); 156,67 (CO) Espectro II.18.

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3340 e 3348 ( $\nu_{\text{as,sim}}$  NH<sub>2</sub>); 3203 ( $\nu$ NH); 3035 ( $\nu$ C<sub>ar</sub>H); 2956 e 2916 ( $\nu_{\text{as,sim}}$  CH<sub>2</sub>); 1673 ( $\nu$ C=O +  $\delta$ NH<sub>x</sub>, Banda de Amida I); 1595 e 1414 (C=C); 1537 ( $\nu$ C-N +  $\delta$ NH<sub>x</sub>, Banda de Amida II); 764 ( $\omega$ NH<sub>x</sub>). Espectro II.19.

**EM:** M<sup>+</sup>(%)  $\rightarrow$  223(54); 195(36); 194(34); 162(100); 153(88). Espectro II.20.

*(4-[1,3]Ditiolan-2-il-fenil)-tiouréia (59)*

Cristais amarelos claros<sup>6</sup> obtidos em 78 % de rendimento. (p.f. = 155–157°C)

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,30–3,56 (m, 4H-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,49 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 5,66 (s, 1H-SCHS); 7,43–7,45 (m, 4H-H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>); 8,11 (sl, 1H-NH). Espectro II.21.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  49,69 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 56,66 (SCHS); 118,81 (C<sub>3</sub>); 129,22 (C<sub>2</sub>); 134,05 (C<sub>4</sub>); 141,33 (C<sub>4</sub>); 156,67 (CO) Espectro II.22.

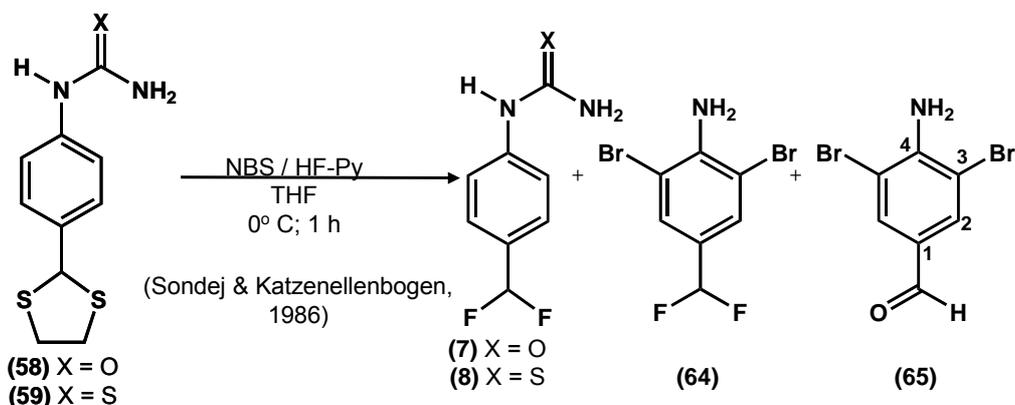
---

<sup>6</sup> Os cristais da uréia (58) e da tiouréia (59), devem ser armazenados em frasco âmbar, pois escurecem quando expostos à luz.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3351 e 3292 ( $\nu_{\text{as,sim}} \text{NH}_2$ ); 3184 ( $\nu \text{NH}$ ); 3045 ( $\nu \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ); 2972 e 2925 ( $\nu_{\text{as,sim}} \text{CH}_2$ ); 2054 e 2035 ( $\nu \text{SH}$ , forma tautomérica de  $\text{NH}_2\text{C}=\text{S}$ ); 1579 e 1411 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1508, 1456 e 1043 ( $\delta \text{NH}_2 + \nu \text{C}-\text{N} + \nu \text{C}=\text{S}$ ); 1288 e 1236 ( $\nu \text{C}-\text{N}$ ). Espectro II.23.

**EM:**  $\text{M}^+(\%) \rightarrow$  230(95); 211(57); 178(100); 153(66). Espectro II.24.

#### VII.2.2-f) Fluordessulfurização oxidativa



Em um balão de 25 mL contendo 534 mg (3,00 mmols; 3 eq) de NBS em 10 mL de THF anidro, a 0°C e sob atmosfera inerte de argônio, foram adicionados 0,5 mL (2,20 mmols; 2,2 eq) de HF-Py. Em seguida, foi adicionado, gota a gota, 1 mmol de ditiolano (240 mg de **58** ou 256 mg de **59**) dissolvido em 5 mL de THF. Após 1 h de reação, a mistura reacional foi diluída com 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e filtrada à vácuo sobre alumina básica. A solução filtrada foi lavada com água, seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada a vácuo, fornecendo um sólido marrom, contendo as aminas dibromadas (**64** e **65**) e uma pequena quantidade do produto desejado (**7** e **8**).

#### 4-amino-3,5-dibromo-benzaldeído (**65**)

**RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta \rightarrow$  5,19 (sl, 2H- $\text{NH}_2$ ); 7,91 (s, 1H- $\text{H}_s$ ); 9,68

(s, 1H-CHO). Espectro II.25.

**EM:** M<sup>+</sup>(%) → 278(100); 250(18); 170(14); 90(24); 63(28). Espectro II.26.

*4-aminobenzaldeído (64)*

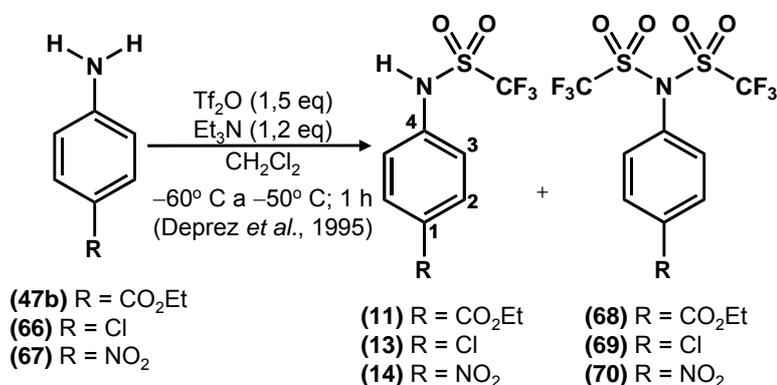
**EM:** M<sup>+</sup>(%) → 301(100); 282(16); 251(12); 220(16); 140(26); 63(22). Espectro II.27.

*(4-Difluormetilfenil)-tiouréia (8)*

**EM:** M<sup>+</sup>(%) → 185(100); 184(50); 166(28); 135(36); 127(70). Espectro II.28.

### VII.2.3- Série C

#### VII.2.3-a) Procedimento geral para obtenção das 1,1,1-trifluormetilsulfonamidas (11-14)



Em um balão de 50 mL foram adicionados 3,00 mmols da anilina, 0,5 mL (3,60 mmols; 1,2 eq; d = 0,73 mg/cm<sup>3</sup>) de Et<sub>3</sub>N e 12 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. O sistema foi fechado, a atmosfera foi trocada por argônio e a mistura foi resfriada a -60°C, sendo adicionados, lentamente, uma solução de 0,8 mL (4,5 mmols; 1,5 eq; d = 1,677 mg/cm<sup>3</sup>) de anidrido trifílico em 12 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro. A mistura foi mantida nesta temperatura por 1 h. Posteriormente, foram

adicionados 30 mL de água. A fase orgânica foi separada, lavada com água (3×20 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada a vácuo. Os produtos foram obtidos puro após purificação cromatográfica (eluente: hexano e acetato de etila em gradiente de concentração).

**4-(Trifluormetanossulfonilamino)benzoato de etila (11)**

p.f. = 157-159°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ→ 1,40 (t, J = 5 Hz, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,39 (q, J = 5 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>); 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,44 (sl, 1H-NH); 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>). Espectro III.1.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ→ 14,28 (CH<sub>3</sub>); 61,43 (CH<sub>2</sub>); 119,66 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 322 Hz-CF<sub>3</sub>); 121,32 (C<sub>3</sub>); 128,86 (C<sub>1</sub>); 131,25 (C<sub>2</sub>); 138,23 (C<sub>4</sub>); 165,73 (CO). Espectro III.2.

**RMN-<sup>19</sup>F (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ→ -75,49. Espectro III.3.

**N-(4-Clorofenil)-1,1,1-trifluormetanossulfonamida (13)**

p.f. = 47-49°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 50,5-51,5°C, Harrington *et al.*, 1975; 45-47°C, Tseng *et al.*, 1979; 50-51°C, Trepka *et al.*, 1974b)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ→ 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,44 (sl, 1H-NH); 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>). Espectro III.4.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ→ 119,74 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 323 Hz-CF<sub>3</sub>); 125,18 (C<sub>3</sub>); 129,94 (C<sub>1</sub>); 132,18 (C<sub>2</sub>); 133,72 (C<sub>4</sub>). Espectro III.5.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ→ -75,77. Espectro III.6.

**N-(4-nitrofenil)-1,1,1-trifluormetanossulfonamida (14)**

p.f. = óleo amarelo (p.e.=150-151 °C a 0,5 mmHg, Trepka *et al.*, 1974b)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,45 (d, J = 9 Hz, 2H-H3); 8,15 (sl, 1H-NH);  
7,27 (d, J = 9 Hz, 2H-H2). Espectro III.7 pág. 63.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  119,74 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 323 Hz-CF<sub>3</sub>); 121,08 (C3);  
125,48 (C2); 140,36 (C1); 145,58 (C4). Espectro III.8.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -76,18. Espectro III.9.

*N-(4-Clorofenil)-bis(1,1,1-trifluormetanossulfonamida) (69)*

p.f. = 73-75°C (pó branco)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,34 (d, J = 9 Hz, 2H-H3); 7,50 (d, J = 9 Hz,  
2H-H2). Espectro III.10.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  119,36 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 325 Hz-CF<sub>3</sub>); 125,17 (C2);  
130,06 (C4); 132,18 (C3); 138,84 (C1). Espectro III.11.

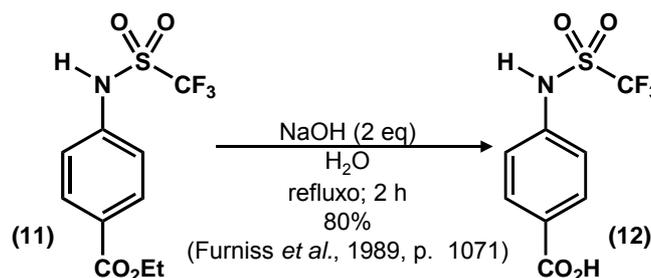
**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -71,11. Espectro III.12.

*N-(4-nitrofenil)-bis(1,1,1-trifluormetanossulfonamida) (70)*

p.f. = 83-85°C (pó branco)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,63 (d, J = 9 Hz, 2H-H3); 8,39 (d, J = 9 Hz,  
2H-H2). Espectro III.13 pág. 69.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  119,41 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 326 Hz-CF<sub>3</sub>); 125,17 (C2);  
132,41 (C3); 136,97 (C4); 149,71 (C1). Espectro III.14.

VII.2.3-b) Ácido 4-(trifluorometanosulfonilamino)benzóico (**11**)

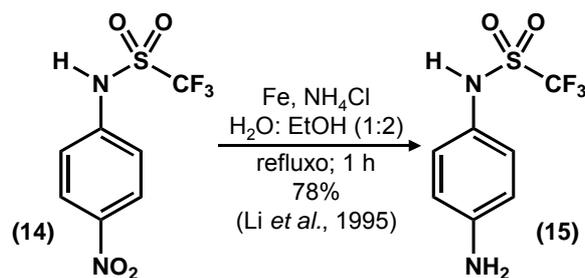
Num balão de 15 mL foram adicionados 300 mg (1,01 mmol) do éster (**11**) e 80,8 mg (2,02 mmols; 2 eq) de NaOH dissolvidos em 10 mL de água. A mistura foi agitada magneticamente sob refluxo por 2 h. Posteriormente, a mistura reacional foi dissolvida em 10 mL de água, resfriada e depois acidificada com 2,5 mL de ácido clorídrico concentrado. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água, fornecendo o produto como um sólido branco em 80% de rendimento (217 mg). P.f. = 229-231°C (p.f. Lit. = 228-229°C; Chand *et al.*, 1997).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,37 (dt,  $^{\circ}J = 9$  Hz, 2H-*H*3); 7,96 (dt,  $^{\circ}J = 9$  Hz, 2H-*H*2). Espectro III.15.

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,53 (d,  $J = 9$  Hz, 2H-*H*3); 8,11 (d,  $J = 9$  Hz, 2H-*H*2); 10-12 (sl, 1H). Espectro III.16.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  119,56 (q,  $^1J_{C,F} = 303$  Hz-*CF*<sub>3</sub>); 121,07 (*C*3); 127,93 (*C*1); 133,80 (*C*2); 139,67 (*C*4); 166,48 (*CO*). Espectro III.17.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -75,80. Espectro III.18.

VII.2.3-c) *N*-(4-nitrofenil)-1,1,1-trifluormetanossulfonamida (**15**)

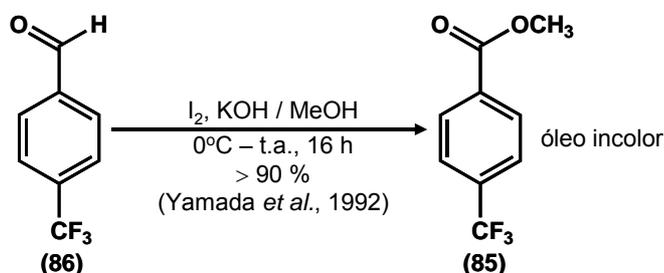
Foi utilizado o mesmo procedimento experimental empregado para obtenção do ácido 4-aminobenzóico [seção VII.2.1-a)]. O produto é um pó amarelo com p.f. = 105-107°C (p.f. <sub>Lit.</sub> = 106-106°C; Trepka *et al.*, 1974b).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,80 (2H-NH<sub>2</sub>); 6,65 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 6,72 (sl, 1H-NH); 7,07 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>). Espectro III.19 pág. 75.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  119,74 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 323 Hz-CF<sub>3</sub>); 115,47 (C<sub>2</sub>); 123,34 (C<sub>4</sub>); 127,77 (C<sub>3</sub>); 146,72 (C<sub>1</sub>). Espectro III.20.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -75,63. Espectro III.21.

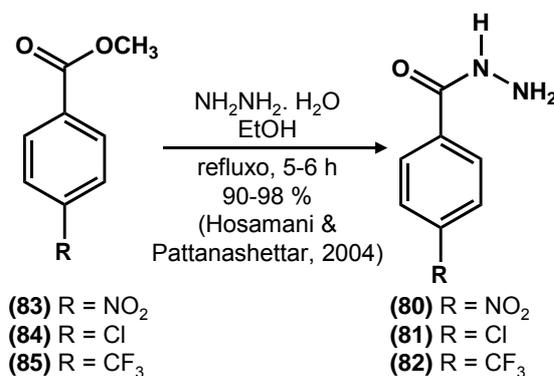
## VII.2.4- Série D

VII.2.4-a) 4-trifluormetilbenzoato de metila (**8**)

Em um balão de 500 mL contendo uma solução (resfriada a 0°C) de 5,00 g (2,87×10<sup>-2</sup> mols) do aldeído (**86**), em 200 mL de metanol, adicionou-se 4,18 g

( $7,46 \times 10^{-2}$  mols; 2,6 eq) de KOH e 9,44 g ( $3,73 \times 10^{-2}$  mols; 1,3 eq) de  $I_2$ , dissolvidos em 80 mL de metanol, cada. A reação foi mantida com agitação magnética, à temperatura ambiente por 16 h. Ao final deste tempo, o solvente foi evaporado em rotavapor e o resíduo foi diluído com  $CH_2Cl_2$  e solução aquosa 0,1 M de  $Na_2S_2O_3$ . A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca com  $Na_2SO_4$  anidro e evaporada em rotavapor. O produto foi obtido como um óleo incolor em 90% de rendimento (5,27 g)

VII.2.4-b) Procedimento para obtenção das hidrazinas (**80–82**)



Em um balão de 25 mL contendo uma solução do éster (10,0 mmols) em 15 mL de etanol, adicionou-se 1,8 mL de hidrato de hidrazina 80% (25,0 mmols; 2 eq;  $d = 1,03 \text{ mg/cm}^3$ ) e a mistura foi mantida sob refluxo, com agitação magnética, por 5 a 6 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com etanol.

*4-Nitrofenilcarboidrazida* (**80**)

p.f. =  $210^\circ C$  (dec.) [p.f.<sub>Lit.</sub> =  $213^\circ C$ , Iyanar *et al.*, 1988;  $210^\circ C$ , Horwitz & Grakauskas, 1954;  $218$  (dec.), Catálogo Aldrich].

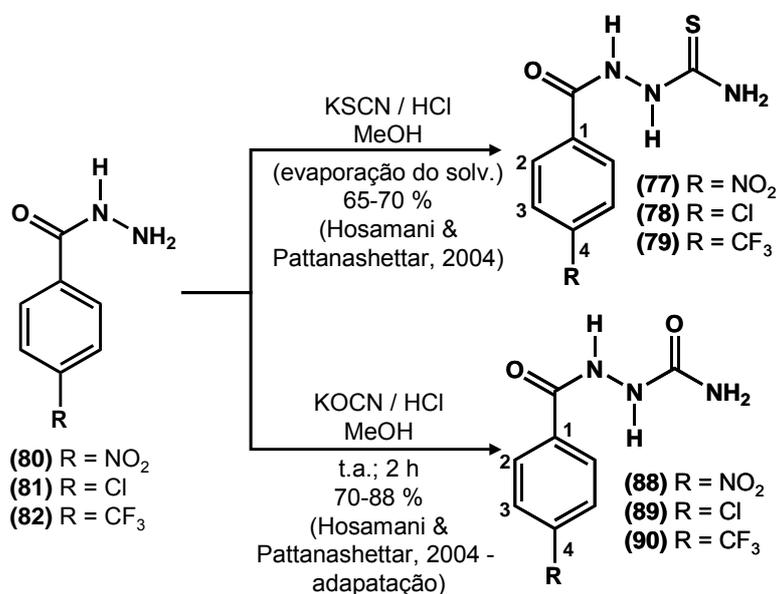
**4-clorofenilcarboidrazida (81)**

p.f. = 165-167°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 162-163°C, Horwitz & Grakauskas, 1954).

**4-(trifluormetil)fenilcarboidrazida (82)**

p.f. = 118-121°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 115-119°C, Catálogo Aldrich).

VII.2.4-c) Procedimento para obtenção das tiosemicarbazidas (77–79) e semicarbazidas (88–90)



Em um balão de 25 mL contendo uma solução da 7,0 mmols de hidrazida em 15 mL de metanol, adicionou-se, com agitação constante, uma solução do sal (KCNS ou KCNO) (10,5 mmols; 1,5 eq) em 1 mL de HCl concentrado. A mistura foi evaporada em banho-maria até a secura e aquecida por 1 hora adicional com mais 15 mL de metanol. Ao sólido foi adicionado água (10 mL) e etanol (5 mL) e, depois, o produto foi filtrado à vácuo e lavado com água.

**2-(4-nitrobenzoi)hidrazinocarbotioamida (77)**

p.f. = 216°C (dec.) [p.f.<sub>Lit.</sub> = 219°C (dec.), Hoggarth, 1949; 206°C (dec.), Cox,

1952; 1954; 216-217 (dec.), Bhat *et al.*, 1967].

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,79 e 7,95 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 8,13 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 8,33 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 9,44 (sl, 1H-CONH); 10,71 (sl, 1H-CSNH). Espectro IV.1.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  123,22 (C3); 129,31 (C2); 138,25 (C1); 149,21 (C4); 164,31 (CO); 181,93 (CS). Espectro IV.2.

**2-(4-clorobenzoil)hidrazinocarbotioamida (78)**

p.f. = 215°C (dec.) (p.f.<sub>Lit.</sub> = 218-220°C, Hoggarth, 1949 e Plumitallo *et al.*, 2004).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,72 e 7,92 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 7,57 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,91 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 9,38 (sl, 1H-CONH); 10,48 (sl, 1H-CSNH). Espectro IV.3.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  128,16 (C3); 129,69 (C2); 131,21 (C1); 136,46 (C4); 164,79 (CO); 181,85 (CS). Espectro IV.4.

**2-[4-(trifluormeti)lbenzoil]hidrazinocarbotioamida (79)**

p.f. = 207°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 200°C, Lalezari & Sharghi, 1966).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,74 e 7,93 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 8,09 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 9,41 (sl, 1H-CONH); 10,61 (sl, 1H-CSNH). Espectro IV.5.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  123,81 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272Hz; CF<sub>3</sub>) 125,08 (C3); 128,70 (C2); 136,36 (C1); 136,36 (C4); 164,71 (CO); 181,96 (CS). Espectro IV.6.

2-(4-nitrobenzoil)hidrazinocarboxamida (**88**)

p.f. = 242°C (dec.) [p.f.<sub>Lit.</sub> = 213°C, Iyanar *et al.*, 1988; 210°C, Horwitz & Grakauskas, 1954; 218 (dec.), Catálogo Aldrich].

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  6,10 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 8,01 (sl, 1H-NHCOM); 8,12 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 8,33 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 10,44 (sl, 1H-NHCOPh). Espectro IV.7.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  123,42 (C<sub>3</sub>); 129,06 (C<sub>2</sub>); 138,59 (C<sub>1</sub>); 149,20 (C<sub>4</sub>); 164,68 (COPh); 158,83 (CONH<sub>2</sub>). Espectro IV.8.

2-(4-clorobenzoil)hidrazinocarboxamida (**89**)

p.f. = 234°C (dec.) (p.f.<sub>Lit.</sub> = 225-220°C, Dutta *et al.*, 1968).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  6,04 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 7,90 (sl, 1H-NHCOM); 7,56 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 7,90 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 10,19 (sl, 1H-NHCOPh). Espectro IV.9.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  128,30 (C<sub>3</sub>); 129,39 (C<sub>2</sub>); 131,51 (C<sub>1</sub>); 136,34 (C<sub>4</sub>); 165,22 (COPh); 158,94 (CONH<sub>2</sub>). Espectro IV.10.

2-[4-(trifluormetil)benzoil]hidrazinocarboxamida (**90**)

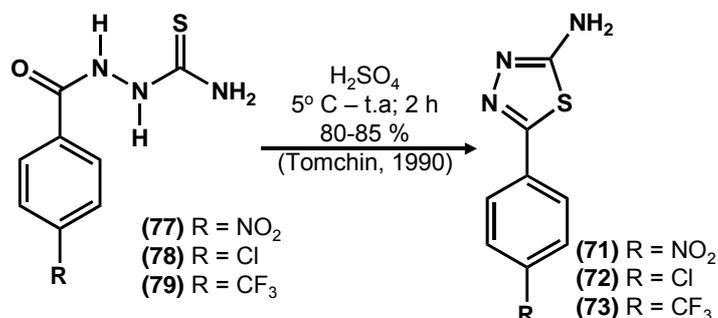
p.f. = 220°C (dec.).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  6,09 (sl, 2H-NH<sub>2</sub>); 7,98 (sl, 1H-NHCOM); 7,87 (d, J = 9 Hz, 2H-H<sub>3</sub>); 8,08 (d, J = 8 Hz, 2H-H<sub>2</sub>); 10,36 (sl, 1H-NHCOPh). Espectro IV.11.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  125,29 (C<sub>3</sub>); 128,47 (C<sub>2</sub>); 136,66 (C<sub>1</sub>); 131,43 (q, J<sub>C-F</sub> = 32Hz, C<sub>4</sub>); 165,17 (COPh); 158,94 (CONH<sub>2</sub>). Espectro IV.12.

RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta \rightarrow -61,37$ . Espectro IV.13.

VII.2.4-d) Procedimento para formação do anel tiadiazol



Em um balão de 15 mL foram adicionados 6 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ao balão foi acoplado a banho de gelo para manter a temperatura entre 0 e 5°C. A tiosemicarbazida (2,00 mmols) foi adicionada em pequenas porções. Após 2 h de reação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida sobre gelo e água (100 mL). A solução formada foi basificada até pH 6 com solução saturada de hidróxido de amônio. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água.

**5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (71)**

p.f. = 260-262°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 254°C, Lalezari & Sharghi, 1966).

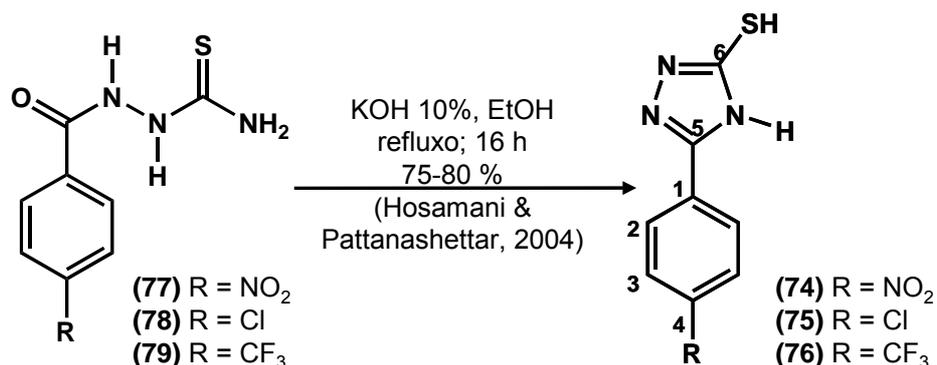
**5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (72)**

p.f. = 227-229°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 235°C, Papaioannou, 1972).

**5-(4-trifluormetilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (73)**

p.f. = 240-242°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 232-233°C, Lalezari & Sharghi, 1966).

## VII.2.4-e) Procedimento para formação do anel triazol



Em um balão de 15 mL contendo uma solução da tiosemicarbazida (2,00 mmols) em 5 mL de etanol, adicionou-se 4 mL de solução de KOH 10%. A mistura foi mantida com agitação, sob refluxo, por 16 h. Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada e acidificada com solução de HCl diluído até pH 5–6. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada.

**5-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (74)**

p.f. = 259-261°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = > 320°C, Wang *et al.*, 2001).

**5-(4-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (75)**

p.f. = 299-301°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 295-297°C, Kane *et al.*, 1988).

**5-[4-(trifluormetil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (76)**

p.f. = 285-286°C.

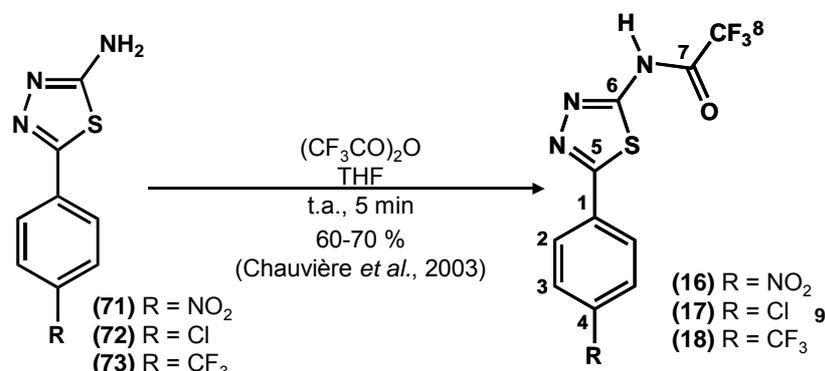
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 7,91 (d, J = 8Hz; 2H-H3), 8,14 (d, J = 8Hz; 2H-H2); 13,88 (sl, 1H-NH); 14,08 (sl, 1H-SH). Espectro IV.14.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 123,71 (q; <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272 Hz, CF<sub>3</sub>); 125,95 (q; <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4 Hz, C3); 126,29 (C2); 129,09 (C1); 130,25 (q; <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32 Hz; C4); 148,90 (C5); 167,36 (C6). Espectro IV.15.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → -61,96. Espectro IV.16.

## VII.2.4-f) Procedimento para formação das 2,2,2-trifluoracetamidas

(16-18)



Em um balão de 10 mL contendo  $6,29 \times 10^{-4}$  mmols da amina em 5 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 1,3 mL de anidrido trifluoracético. Após 5 min, o solvente foi removido em rotavapor. O resíduo foi neutralizado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água.

*2,2,2-trifluor-N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (16)*

p.f. = 273 °C (dec.) (p.f.<sub>Lit.</sub> = 265-268 °C, Gaggiu *et al.*, 1969).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  8,33 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>2</sub>), 8,46 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3</sub>); 13,89 (sl, 1H-NH). Espectro IV.17.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  117,52 (<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 285 Hz C8); 125,33 (C3); 129,00 (C2); 136,24 (C1); 150,26 (C4); 160,08 (C5); 162,42 (<sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38 Hz; C7); 167,18 (C6). Espectro IV.18.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -75,95. Espectro IV.19.

*2,2,2-trifluor-N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (17)*

p.f. = 255 °C (dec.) (p.f.<sub>Lit.</sub> = 260-262 °C, Gaggiu *et al.*, 1969).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,65 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3</sub>), 8,04 (d, J = 9

Hz; 2H-H2); 13,74 (sl, 1H-NH). Espectro IV.20.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  117,72 (<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 285 Hz C8); 130,57 (C3); 129,50 (C2); 129,45 (C1); 137,95 (C4); 160,76 (C5); 163,29 (<sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38 Hz; C7); 167,93 (C6). Espectro IV.21.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -76,00. Espectro IV.22.

**2,2,2-trifluor-N-[5-(4-trifluormetilfenil -1,3,4-tiadiazol-2-il)]acetamida (18)**

p.f. = 251°C (dec.).

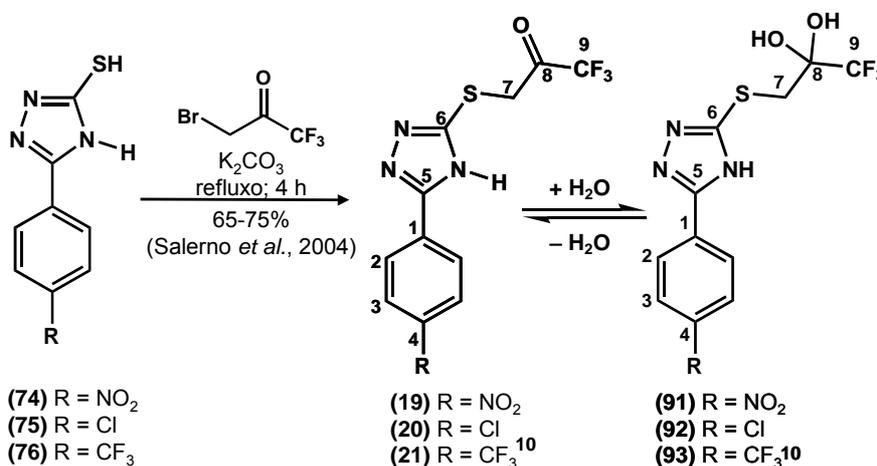
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,96 (d, J = 8Hz; 2H-H3), 8,26 (d, J = 8Hz; 2H-H2). Espectro IV.23.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  117,55 (<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 286 Hz C8); 124,89 (<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271); 127,26 (q; <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4 Hz, C3); 128,61 (C2); 134,27 (C1); 124,89 (<sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271 Hz; C9); 130,10 (q; <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 30 Hz; C4); 160,57 (C5); (<sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38, C6); 167,46 (C6). Espectro IV.24.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -62,11. Espectro IV.25.

VII.2.4-g) Procedimento para formação das trifluormetilcetonas (19-

21)



Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 mmol do triazol, 138 mg de  $K_2CO_3$  (1,00 mmols, 1 eq) e 15 mL de acetona destilada. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 15 min. Posteriormente, adicionou-se uma solução de 0,1 mL (1,00 mmols, 1 eq;  $d = 1,839 \text{ mg/cm}^3$ ) do brometo em 10 mL de acetona. A reação foi refluxada por 4 h. Após, o solvente foi evaporado em rotavapor. O resíduo foi diluído em água (30 mL) e o produto foi extraído com éter etílico (4×20 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada a pressão reduzida.

***1,1,1-trifluor-3-[[5-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]acetona (19)***

**RMN- $^1H$  (500 MHz, acetona- $d_6$ ):**  $\delta \rightarrow$  4,28 (d,  $^2J_{H-H} = 13 \text{ Hz}$ , 1H-H7); 4,66 (d,  $^2J_{H-H} = 13 \text{ Hz}$ , 1H-H7); 8,24–8,42 (m; 5H-H3, H2 e OH). Espectro IV.26.

**RMN- $^{13}C$  (100 MHz, acetona- $d_6$ ):**  $\delta \rightarrow$  43,06 (C7); 87,21 (q;  $^2J_{C-F} = 34 \text{ Hz}$ ; C8); 126,60 (q,  $J = 280 \text{ Hz}$ ,  $CF_3$ ); 124,99 (C2); 128,19 (C3); 137,45 (C1); 149,76,53 (C4); 162,18 (C5); 168,14 (C6). Espectro IV.28.

**RMN- $^{19}F$  (376 MHz, acetona- $d_6$ ):**  $\delta \rightarrow$  -81,83 ( $CF_3$  hidrato); -85,24 ( $CF_3$  ceto) (100:17). Espectro IV.29.

***1,1,1-trifluor-3-[[5-(4-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]acetona (20)***

**RMN- $^1H$  (500 MHz, acetona- $d_6$ ):**  $\delta \rightarrow$  4,24 (d,  $^2J_{H-H} = 13 \text{ Hz}$ , 1H-H7); 4,63 (d,  $^2J_{H-H} = 13 \text{ Hz}$ , 1H-H7); 7,52 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ; 2H-H3), 8,03 (s, 1H, OH); 8,05 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ; 2H-H2). Espectro IV.30.

**RMN- $^{13}C$  (100 MHz, acetona- $d_6$ ):**  $\delta \rightarrow$  42,04 (C7); 87,10 (q;  $^2J_{C-F} = 34 \text{ Hz}$ ; C8); 122,39 (q,  $J = 286 \text{ Hz}$ ,  $CF_3$ ); 127,81 (C3); 128,86 (C2); 129,53 (C4); 135,27 (C1); 160,44 (C5); 168,03 (C6). Espectro IV.32.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow -81,83$  (CF<sub>3</sub> hidratado);  $-85,24$  (CF<sub>3</sub> ceto)  
(100:17). Espectro IV.33.

**1,1,1-trifluor-3-[[5-(4-trifluormetilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]acetona (21)**

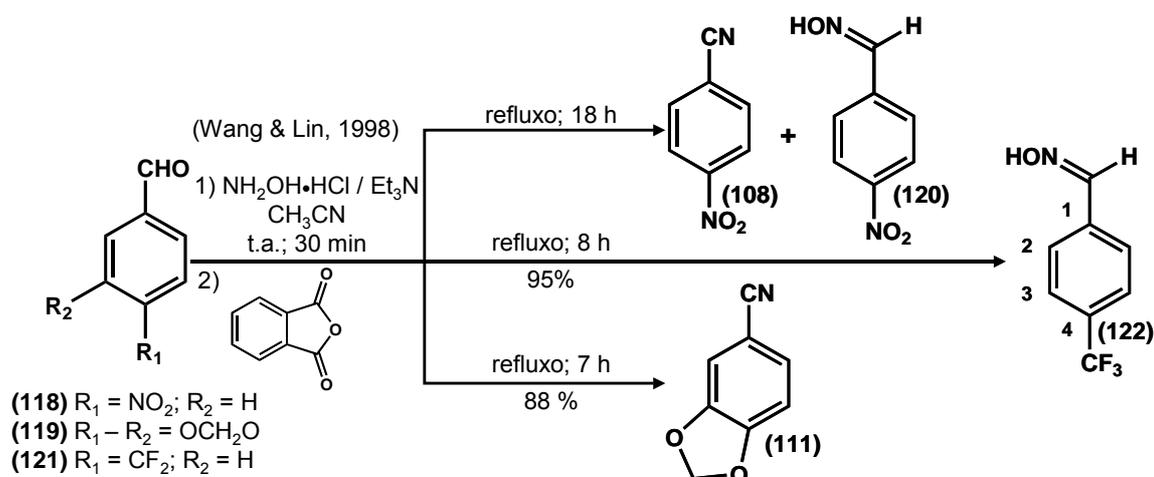
**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow 4,65$  (d, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 15 Hz, 1H-H7); 4,27 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 15 Hz, 1H-H7); 7,84 (d, J = 8 Hz; 2H-H3), 8,11 (s, 1H, OH); 8,26 (d, J = 8 Hz; 2H-H2). Espectro IV.34.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow 42,07$  (C7); 87,21 (q; <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34 Hz; C8); 121-125 (2 × CF<sub>3</sub>); 125,73 (q; <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 4 Hz, C3); 126,80 (C2); 130,92 (q; <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32 Hz; C4); 134,39 (C1); 160,74 (C5); 167,67 (C6). Espectro IV.35.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow -63,25$  (CF<sub>3</sub>Ph);  $-81,86$  (CF<sub>3</sub> hidratado);  $-85,22$  (CF<sub>3</sub> ceto) (100:12). Espectro IV.36.

## VII.2.5- Série E

### VII.2.5-a) Procedimento para obtenção das nitrilas (108 e 111)



Em um balão de 50 mL contendo uma solução resfriada de 167 mg (2,4 mmols; 1,2 eq) de NH<sub>2</sub>OH.HCl em 20 mL de acetonitrila anidra, foram

adicionados 0,35 mL (2,4 mmols; 1,2 eq;  $d = 0,73 \text{ mg/cm}^3$ ) de  $\text{Et}_3\text{N}$  e 2 mmols do aldeído. Esta solução foi mantida sob atmosfera inerte de argônio e agitação magnética, à temperatura ambiente, por 30 min. Posteriormente, o anidrido ftálico foi adicionado e a mistura resultante foi refluxada por 8–18 h. Após este tempo, o solvente foi evaporado em rotavapor e o resíduo resultante foi agitado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×20 mL) e filtrado. O filtrado foi lavado com solução aquosa de amônia 5% para remover o anidrido ftálico completamente<sup>7</sup>. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e evaporada à vácuo, fornecendo o produto como um sólido.

#### *4-Nitrobenzonitrila (108)*

O composto **(108)** foi purificado por coluna cromatográfica, empregando hexano e acetato de etila como eluente (rendimento = 40 %).

p.f. = 152–153°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 150°C<sup>1</sup>).

#### *Oxima do 4-(trifluormetil)benzaldeído (122)*

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta \rightarrow$  7,63–7,70 (m, 4H- $H_{\text{arom.}}$ ); 8,14 (s, 1H-CH); 8,45 (sl, 1H-OH). Espectro V.1.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta \rightarrow$  123,89 (q,  $^1J = 272 \text{ Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ); 125,83 (C3); 127,28 (C2); 131,82 (q,  $^2J = 32 \text{ Hz}$ , C4); 131,37 (C1); 149,21 (C=NOH). Espectro V.2.

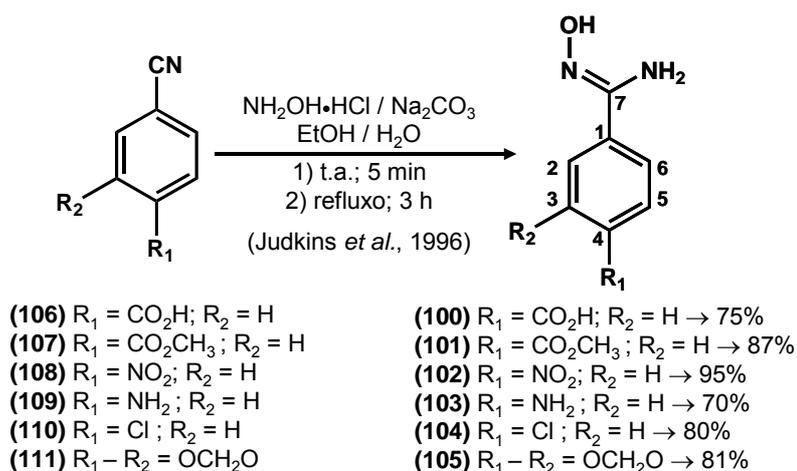
**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta \rightarrow$  -63,41. Espectro V.3.

#### *1,3-benzodioxole-5-carbonitrile (111)*

p.f. = 95–97°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 92–93°C, Miller & Loudon, 1975).

<sup>7</sup> Enquanto houver anidrido ftálico, a adição de sol. de amônia gera uma coloração vermelha.

## VII.2.5-b) Procedimento para obtenção das amidoximas (100-105)



Em um balão foram adicionados 34 mL de água, 54 mL de etanol,  $2,54 \times 10^{-2}$  mmols da nitrila, 6,57 g ( $9,53 \times 10^{-2}$  mmols; 3,75 eq) de NH<sub>2</sub>OH.HCl e 5,12 g ( $4,83 \times 10^{-2}$  mmols; 1,9 eq) de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura foi mantida com agitação à temperatura ambiente por cinco minutos e depois foi refluxada por 3 h. A solução foi resfriada e o solvente foi evaporado em rotavapor. Ao resíduo, foram adicionados 25 mL de água e o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada à vácuo, fornecendo os produtos na forma de sólido branco, em 70–95% de rendimento.

## Ácido 4-[(hidroxiamino)(imino)metil]benzóico (100)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 5,94 (sl, 1H-NH<sub>2</sub>); 7,80 (d, J = 8 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 7,94 (d, J = 8 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>); 9,90 (sl, 1H, OH); 13,03 (sl, 1H, CO<sub>2</sub>H). Espectro V.4.

## 4-[(Hidroxiamino)(imino)metil]benzoato de metila (101)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 3,87 (s; 3H-CH<sub>3</sub>); 5,96 (sl, 1H-NH<sub>2</sub>); 7,84 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 7,96 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>); 9,94 (sl, 1H, OH). Espectro V.5.

***N'*-Hidroxi-4-nitrobenzenocarboximidamida (102)**

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  5,75 (sl, 1H-NH<sub>2</sub>); 8,01 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 8,25 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>); 9,49 (sl, 1H, OH). Espectro V.6.

***4-Amino-N'*-hidroxi-benzenocarboximidamida (103)**

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  5,23 (sl, 1H-PhNH<sub>2</sub>); 5,50 (sl, 1H-NH<sub>2</sub>); 6,52 (m, <sup>o</sup>J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>); 8,25 (m, <sup>o</sup>J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 9,17 (sl, 1H, OH). Espectro V.7.

***4-Cloro-N'*-hidroxi-benzenocarboximidamida (104)**

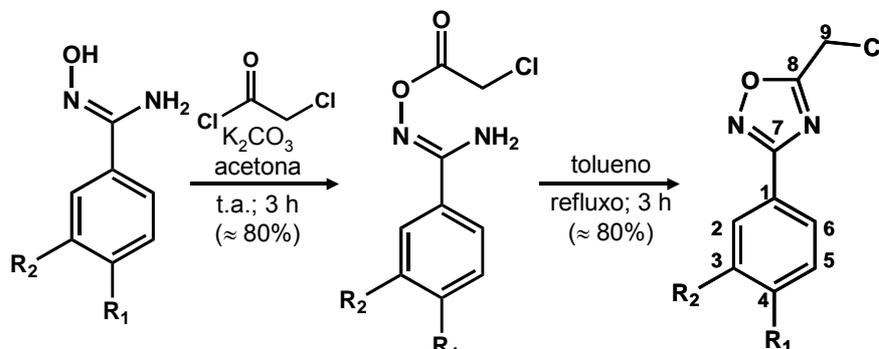
**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  5,88 (sl, 1H-NH<sub>2</sub>); 7,44 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>); 7,70 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 9,74 (sl, 1H, OH). Espectro V.8.

***N'*-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-carboximidamida (105)**

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  5,79 (sl, 1H-NH<sub>2</sub>); 6,89 (dd; <sup>o</sup>J = 7 Hz; <sup>m</sup>J = 2 Hz 1H-H<sub>5</sub>); 7,18 (dd; <sup>o</sup>J = 7 Hz; <sup>m</sup>J = 2 Hz; 1H-H<sub>6</sub>); 7,58 (d; <sup>m</sup>J = 2 Hz; 1H-H<sub>2</sub>); 9,49 (sl, 1H, OH). Espectro V.9.

VII.2.5-c) Procedimento para obtenção dos compostos 5-clorometil-  
1,2,4-oxadiazol (**94–99**)

(Palazzo *et al.*, 1961)



- |  |  |   |
|--|--|---|
| (100) $R_1 = \text{CO}_2\text{H}; R_2 = \text{H}$    | (123) $R_1 = \text{CO}_2\text{H}; R_2 = \text{H}$      | (94) $R_1 = \text{CO}_2\text{H}; R_2 = \text{H}$      |
| (101) $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3; R_2 = \text{H}$ | (124) $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3; R_2 = \text{H}$   | (95) $R_1 = \text{CO}_2\text{CH}_3; R_2 = \text{H}$   |
| (102) $R_1 = \text{NO}_2; R_2 = \text{H}$            | (125) $R_1 = \text{NO}_2; R_2 = \text{H}$              | (96) $R_1 = \text{NO}_2; R_2 = \text{H}$              |
| (103) $R_1 = \text{NH}_2; R_2 = \text{H}$            | (126) $R_1 = \text{NHCOCH}_2\text{Cl}; R_2 = \text{H}$ | (97) $R_1 = \text{NHCOCH}_2\text{Cl}; R_2 = \text{H}$ |
| (104) $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{H}$              | (127) $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{H}$                | (98) $R_1 = \text{Cl}; R_2 = \text{H}$                |
| (105) $R_1 - R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$             | (128) $R_1 - R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$               | (99) $R_1 - R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$               |

Em um balão de 15 mL contendo uma solução de amidoxima (1,00 mmol) e 13,8 mg (1,00 mmol, 1 eq) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , em 10 mL de acetona anidra, foram adicionados 0,1 mL (1,20 mmols; 1 eq;  $d = 1,402 \text{ mL/cm}^3$ ) de cloreto de cloroacetila<sup>8</sup>. A mistura foi mantida com agitação, à temperatura ambiente, por duas horas. O solvente foi removido no rotavapor e o resíduo foi lavado com água. Após seca, a amidoxima O-alkilada foi submetida a refluxo com tolueno na quantidade suficiente para solubilização. O refluxo foi mantido por 3 h, fornecendo o produto em 64% de rendimento (a partir da amidoxima).

Ácido 4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzóico (**94**)

p.f. = 261-265°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  5,22 (s, 2H-H9); 8,15 (s, 4H-H2,3,5 e 6),  
13,28 (1H-OH). Espectro V.10.

<sup>8</sup> Quando  $R = \text{NH}_2$ , emprega-se o dobro de equivalente de cloreto de cloroacetila.

**4-[5-(Clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metila (95)**

p.f. = 177-179°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 3,91 (s, 3H-CH<sub>3</sub>); 5,22 (s, 2H-H<sub>9</sub>); 8,15 (m; 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6). Espectro V.11.

**5-(clorometil)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (96)**p.f. = 88-90°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 86-88°C, Palazzo *et al.*, 1961).**2-Cloro-N-{4-[5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida (97)**

p.f. = 195-198°C

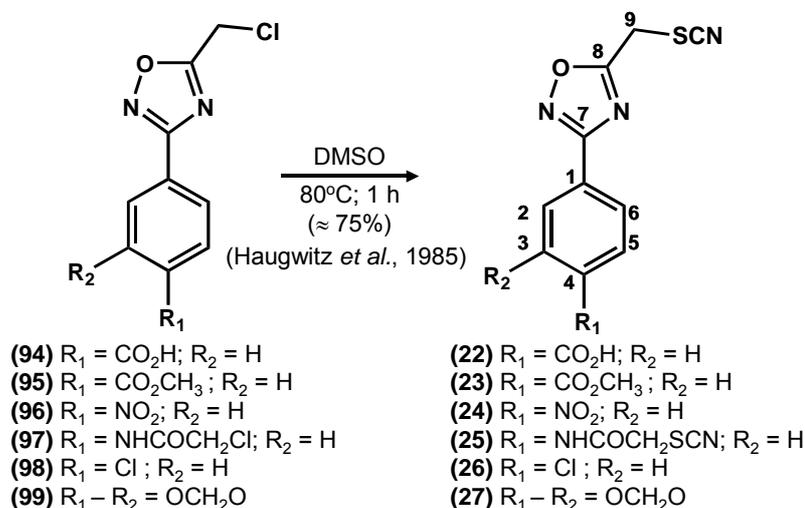
**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 4,31 (s, 2H-COCH<sub>2</sub>Cl); 5,16 (s, 2H-H<sub>9</sub>); 7,80 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>); 8,00 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 10,59 (1H-NH). Espectro V.12.

**5-(clorometil)-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (98)**p.f. = 57-59°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 60-61°C, Palazzo *et al.*, 1961).**3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (99)**

p.f. = 76-78°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 5,15 (s, 2H-H<sub>9</sub>); 6,15 (s; 2H-OCH<sub>2</sub>O); 7,10 (d; <sup>o</sup>J = 8 Hz; 1H-H<sub>5</sub>); 7,45 (d; <sup>m</sup>J = 2 Hz; 1H-H<sub>2</sub>); 7,58 (dd; <sup>o</sup>J = 8 Hz; <sup>m</sup>J = 2 Hz; 1H-H<sub>6</sub>). Espectro V.13.

VII.2.5-d) Procedimento para obtenção dos compostos 5-tiocianometil-1,2,4-oxadiazóis (22–27)



Em um balão de 10 mL foram adicionados 1,00 mmol do derivado clorado, 2,40 mg (3,15 mmols, 3,2 eq) de  $\text{NH}_4\text{SCN}$ <sup>9</sup> e em 5 mL de DMSO. A mistura foi aquecida em banho-maria por 1 h. Ao final deste tempo, a mistura reacional foi vertida em 20 mL de água e o precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água.

Ácido 4-{5-[(cianossulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzóico (22)

p.f. = 296-300°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  4,89 (s; 2H-H9); 8,14–8,18 (m; 4H-H2,3,5 e 6); 13,33 (sl, 1H-OH). Espectro V.14.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  26,94 (C9); 111,98 (C10); 127,23 (C2,6); 129,30 (C1); 130,17 (C3,5); 133,51 (C4); 166,50 (CO); 167,40 (C7); 176,00 (C8). Espectro V.15.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3068 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ); 2983 e 2942 ( $\nu_{\text{C-sp}^3\text{H}}$ ); 2158 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1689

<sup>9</sup> Quando  $R = \text{NHCOCH}_2\text{Cl}$ , emprega-se o dobro de equivalente de tiocianato de amônia.

( $\nu_{\text{C=O}}$ ). Espectro V.16.

**4-{5-[(Cianossulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metila (23)**

p.f. = 151-153°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,91 (s, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,89 (s; 2H-H<sub>9</sub>); 8,17 (m; 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6). Espectro V.17.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  26,97 (C<sub>9</sub>); 52,39 (CH<sub>3</sub>); 111,93 (C<sub>10</sub>); 127,38 (C<sub>2,6</sub>); 129,71 (C<sub>1</sub>); 130,06 (C<sub>3,5</sub>); 132,29 (C<sub>4</sub>); 167,35 (C<sub>7</sub>); 176,05 (C<sub>8</sub>); 165,46 (CO). Espectro V.18.

**[3-(4-Nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil tiocianato (24)**

p.f. = 135-137°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 137-139°C, Haugwitz *et al.*, 1985).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  4,91 (s; 2H-H<sub>9</sub>); 8,30 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 8,42 (d, J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>). Espectro V.19.

**[3-(4-[(Cianosulfanil)acetil]amino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil tiocianato (25)**

p.f. = 230°C (dec.).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,91 (s, 3H-CH<sub>3</sub>); 4,89 (s; 2H-H<sub>9</sub>); 8,17 (m; 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6). Espectro V.20.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  26,91 (C<sub>9</sub>); 37,27 (CH<sub>2</sub>SCN); 111,93 (C<sub>10</sub>); 119,47 (C<sub>3,5</sub>); 120,72 (C<sub>1</sub>); 128,02 (C<sub>2,6</sub>); 141,35 (C<sub>4</sub>); 165,05 (CO); 167,55 (C<sub>7</sub>); 175,36 (C<sub>8</sub>). Espectro V.21.

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3340 e 3290 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 3016 ( $\nu_{\text{C}_{\text{ar}}\text{H}}$ ); 2953 e 2933 ( $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}}$ ); 2160 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); 1687 ( $\nu_{\text{C=O}}$  +  $\delta_{\text{NH}}$ , Banda de Amida I); 1525 ( $\nu_{\text{C-N}}$  +  $\delta_{\text{NH}}$ , Banda de

Amida II). Espectro V.22.

**[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil tiocianato (26)**

p.f. = 101-103°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 100-102°C, Cottrell *et al.*, 2004).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  4,87 (s; 2H-H9); 7,68 (d; J = 8 Hz; 2H-H3,5); 8,05 (d; J = 8 Hz; 2H-H2,6). Espectro V.23.

**[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil tiocianato (27)**

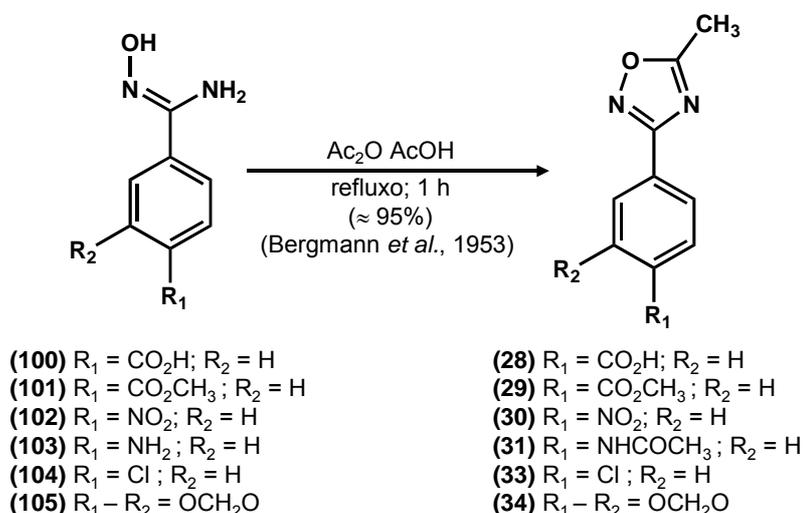
p.f. = 114-117°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  4,93 (s; 2H-H9); 6,16 (s; 2H-OCH<sub>2</sub>O); 7,12 (d; <sup>o</sup>J = 8 Hz; 1H-H5); 7,46 (d; <sup>m</sup>J = 2 Hz; 1H-H2); 7,59 (dd; <sup>o</sup>J = 8 Hz; <sup>m</sup>J = 2 Hz; 1H-H6). Espectro V.24.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  26,88 (C9); 101,91 (OCH<sub>2</sub>O); 111,95 (C10); 108,98 (C5); 106,40 (C2); 119,22 (C1); 122,17 (C6); 148,03 (C3); 150,22 (C4); 167,62 (C7); 175,26 (C8). Espectro V.25.

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3099-3014 ( $\nu$ C<sub>ar</sub>H); 2962 e 2923 ( $\nu$ C<sub>sp<sup>3</sup></sub>H); 2786 ( $\nu$ C<sub>sp<sup>3</sup></sub>H-OCH<sub>2</sub>O); 2157 ( $\nu$ C≡N); 929 ( $\nu$ O-C-O). Espectro V.26.

VII.2.5-e) Procedimento para obtenção dos compostos 5-metil-1,2,4-oxadiazóis (28–31 e 33–34)



Em um balão de 15 mL contendo uma solução de 1,00 mmol de amidoxima em 10 mL de ácido acético glacial e sob atmosfera inerte de argônio, foram adicionados 0,2 mL (2,00 mmols, 2 eq; d = 1,082 mL/cm<sup>3</sup>) de anidrido acético<sup>10</sup>. A mistura foi mantida sob refluxo por uma hora. Após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, a mistura reacional foi vertida em 20 mL de água. O produto foi filtrado à vácuo e lavado com água.

*Ácido 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzóico (28)*

p.f. = 269-272°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 271-273°C, Kitamura *et al.*, 2001).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 2,70 (s; 3H-H<sub>9</sub>); 8,11 (s; 4H-H<sub>2,3,5 e 6</sub>); 13,18 (sl, 1H-OH). Espectro V.27.

*4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metila (29)*

p.f. = 145-147°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 146-148°C, Kitamura *et al.*, 2001).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ → 2,69 (s; 3H-H<sub>9</sub>); 3,90 (s, 3H-CH<sub>3</sub>); 8,13 (s;

<sup>10</sup> Quando R = NH<sub>2</sub>, emprega-se o dobro de equivalente de anidrido acético.

4H-H2,3,5 e 6). Espectro V.28.

**5-metil-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol (30)**

p.f. = 141-143°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 140°C, Bergmann *et al.*, 1953).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  2,72 (s; 3H-H9); 8,25 (d, J = 9 Hz; 2H-H2,6); 8,40 (d, J = 9 Hz; 2H-H3,5). Espectro V.29.

**N-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida (31)**

p.f. = 156-159°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  2,09 (s, 3H-COCH<sub>3</sub>); 2,65 (s; 3H-H9); 7,76 (d, J = 9 Hz; 2H-H3,5); 7,93 (d, J = 9 Hz; 2H-H2,6); 10,23 (sl, 1H-NH). Espectro V.30.

**3-(4-Clorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (33)**

p.f. = 118-120°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 117°C, Palazzo, 1966).

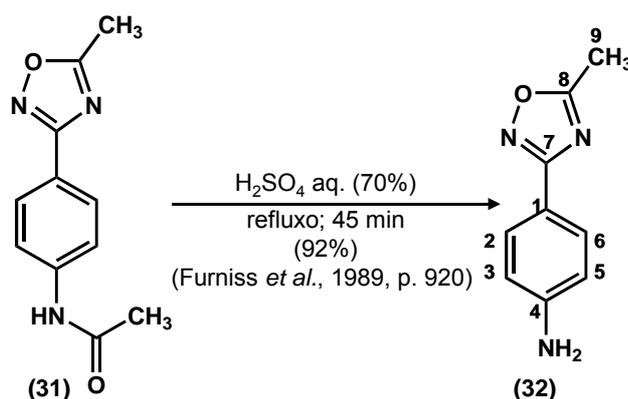
**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  2,68 (s; 3H-H9); 7,64 (d; J = 9 Hz; 2H-H3,5); 8,00 (d; J = 9 Hz; 2H-H2,6). Espectro V.31.

**3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (34)**

p.f. = 112-114°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  2,64 (s; 3H-H9); 6,14 (s; 2H-OCH<sub>2</sub>O); 7,08 (d; <sup>o</sup>J = 8 Hz; 1H-H5); 7,42 (s, 1H-H2); 7,55 (d, <sup>o</sup>J = 8 Hz). Espectro V.32.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  11,91 (C9); 101,79 (OCH<sub>2</sub>O); 108,85 (C5); 106,45 (C2); 119,98 (C1); 147,93 (C3); 149,86 (C6); 149,86 (C4); 167,22 (C7); 177,08 (C8). Espectro V.33.

VII.2.5-f) Obtenção do 5-metil-1,2,4-oxadiazóis (**32**)

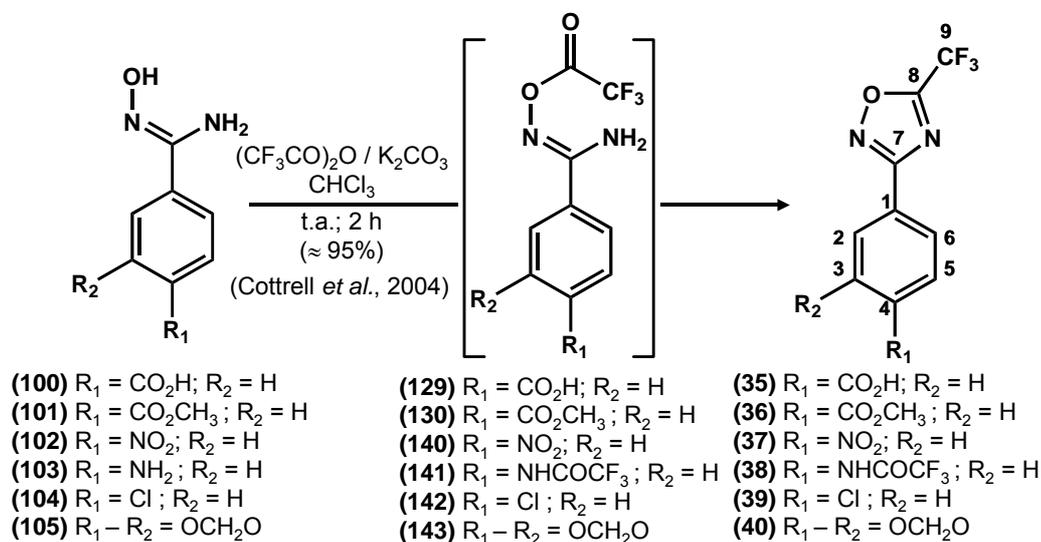
Em um balão de 15 mL foram adicionados 200 mg ( $9,21 \times 10^{-4}$  mols) da amida **31** e 2 mL de solução aquosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  70%. A mistura foi refluxada por 45 min. Posteriormente, a solução foi vertida em água gelada e adicionou-se solução aquosa de NaOH 10% até pH 6-7. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água, fornecendo o produto em 92% de rendimento (148 mg), como um pó amarelo claro.

5-metil-3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol (**32**)

p.f. = 104-106°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 103-105°C, Cottrell *et al.*, 2004).

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  2,72 (s; 3H-*H*<sub>9</sub>); 8,25 (d, J = 9 Hz; 2H-*H*<sub>2,6</sub>); 8,40 (d, J = 9 Hz; 2H-*H*<sub>3,5</sub>). Espectro V.34.

VII.2.5-g) Procedimento para obtenção dos compostos 5-trifluormetil-  
1,2,4-oxadiazóis (35–40)



Em um balão de 15 mL contendo uma solução de amidoxima (1,00 mmol) e 13,8 mg (1,00 mmol, 1 eq) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, em 10 mL de clorofórmio anidro, foram adicionados 0,2 mL (1,20 mmols; 1 eq; d = 1,490 mL/cm<sup>3</sup>) de anidrido trifluoracético<sup>11</sup>. A mistura foi mantida com agitação, à temperatura ambiente, por duas horas. O solvente foi removido no rotavapor e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com água (3×20 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada em rotavapor, fornecendo o produto em 95% de rendimento.

Ácido 4-[5-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzóico (35)

p.f. = 241-243°C (p.f.<sub>Lit.</sub> = 234-237°C, Kitamura *et al.*, 2001).

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ → 8,15–8,20 (m; 4H-H2,3,5 e 6); 13,35 (sl, 1H-OH). Espectro V35.

<sup>11</sup> Quando R = NH<sub>2</sub>, emprega-se o dobro de equivalente de anidrido trifluoracético.

**4-[5-(Trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metila (36)**

p.f. = 77-79°C (p.f.Lit. = 78-79°C, Kitamura *et al.*, 2001).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  3,91 (s, 3H-CH<sub>3</sub>); 8,17-8,22 (m; 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6). Espectro V.36.

**3-(4-Nitrofenil)-5-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol (37)**

p.f. = 68-70°C (p.f.Lit. = 63°C, Buscemi *et al.*, 2004).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  8,32-8,45 (m, 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6). Espectro V.37.

**2,2,2-Trifluor-N-{4-[5-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida (38)**

p.f. = oleo incolor.

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,93-8,12 (m, 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6); 11,62 (sl, 1H-NH). Espectro V.38.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  115,54 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 286 Hz, CF<sub>3</sub>); 115,72 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 273 Hz, C9); 121,11 (C1); 121,34 (C3,5); 128,35 (C2,6); 140,03 (C4); 154,74 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 37 Hz, CO); 164,96 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 44 Hz, C8); 167,81 (C7). Espectro V.39.

**RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  -65,32; -74,48 (CONHCF<sub>3</sub>). Espectro V.40.

**3-(4-Clorofenil)-5-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol (39)**

p.f. = 150-152°C.

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  7,70-8,10 (m; 4H-H<sub>2,3,5</sub> e 6). Espectro V.41.

**RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta \rightarrow$  115,66 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 273 Hz, C9); 123,27

(C1); 127,14 (C2,6); 129,70 (C3,5); 137,33 (C4); 165,10 (q,  $^2J_{C,F} = 44$  Hz, C8); 167,24 (C7). Espectro V.42.

RMN- $^{19}F$  (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta \rightarrow -65,28$ . Espectro V.43.

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol (**40**)

p.f. = 35-37°C.

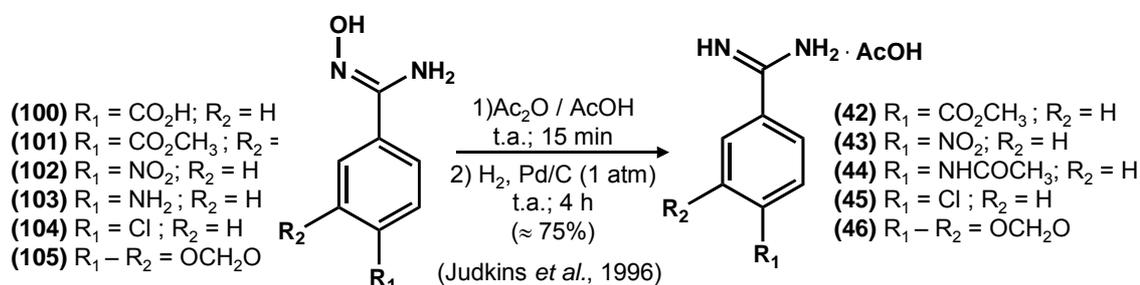
RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta \rightarrow 6,18$  (s; 2H-OCH<sub>2</sub>O); 7,14 (d;  $^oJ = 8$  Hz; 1H-H5); 7,50 (d,  $^mJ = 2$  Hz, 1H-H2); 7,55 (dd,  $^oJ = 8$  Hz;  $^mJ = 2$  Hz, 1H-H6). Espectro V.44.

RMN- $^{13}C$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta \rightarrow 101,90$  (OCH<sub>2</sub>O); 106,62 (C2); 109,14 (C5); 115,72 (q,  $^1J_{C,F} = 273$  Hz, C9); 119,79 (C1); 122,83 (C6); 148,23 (C3); 150,89 (C4); 164,73 (q,  $^2J_{C,F} = 44$  Hz, C8); 168,07 (C7). Espectro V.45.

RMN- $^{19}F$  (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta \rightarrow -65,36$ . Espectro V.46.

#### VII.2.5-h) Procedimento para obtenção dos acetatos de amidina

(42-46)



Em um balão de 15mL contendo uma solução de 1,20 mmols de amidoxima em 10 mL de ácido acético glacial, sob atmosfera inerte de argônio, foram adicionados 0,18 mL (1,80 mmols, 1,5 eq; d = 1,082 mL/cm<sup>3</sup>) de anidrido

acético<sup>12</sup>. A solução foi mantida com agitação magnética por 15 min. Após formação do *O*-acetato de amidoxima, 40 mg de Pd/C (10%) foram adicionados e, através de um balão conectado à seringa, foi borbulhado hidrogênio gasoso por 4 h. Posteriormente, o catalisador foi filtrado à vácuo sobre Celite<sup>®</sup> e lavado com 10 mL de ácido acético. O filtrado foi evaporado em rotavapor. Foi adicionado heptano (4×10 mL) para remover todo ácido acético. O produto foi obtido na forma de acetato de amidina em 75% de rendimento.

*Acetato de 4-(metoxicarbonil)benzamidina (42)*

p.f. = 299-301°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  1,94 (s, 3H-H<sub>9</sub>); 4,00 (s, 3H-OCH<sub>3</sub>); 7,91 (d; J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 7,91 (d; J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>). Espectro V.47.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  23,25 (C<sub>9</sub>); 128,25 (C<sub>2,6</sub>); 130,04 (C<sub>3,5</sub>); 132,20 (C<sub>1</sub>); 134,20 (C<sub>4</sub>); 167,90 (C<sub>7</sub>); 181,39 (C<sub>8</sub>). Espectro V.48.

*Acetato de 4-nitrobenzamidina (43)*

p.f. = 280-284°C

**RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  1,94 (s, 3H-H<sub>9</sub>); 8,05 (sl; 2H-H<sub>2,6</sub>); 8,47 (sl; 2H-H<sub>3,5</sub>). Espectro V.49.

*Acetato de 4-(acetilamino)benzamidina (44)*

p.f. = 295°C (dec.)

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  1,92 (s, 3H-H<sub>9</sub>); 2,23 (s, 3H-NHCOCH<sub>3</sub>); 7,80 (d; J = 9 Hz; 2H-H<sub>2,6</sub>); 7,68 (d; J = 9 Hz; 2H-H<sub>3,5</sub>). Espectro V.50.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  26,09 (C<sub>9</sub>); 123,75 (C<sub>3,5</sub>); 126,24 (C<sub>1</sub>); 131,79

<sup>12</sup> Quando R = NH<sub>2</sub>, emprega-se o dobro de equivalente de anidrido acético.

(C2,6); 145,48 (C4); 168,80 (C7); 183,97 (C8). Espectro V.51.

*Acetato de 4-clorobenzamidina (45)*

p.f. = 237-241°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  1,93 (s, 3H-H9); 7,80 (d; J = 9 Hz; 2H-H2,6);  
7,68 (d; J = 9 Hz; 2H-H3,5).. Espectro V.52.

*Acetato de 1,3-benzodioxol-5-carboxiamidina (46)*

p.f. = 268-270°C

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  1,92 (s, 3H-H9); 2,23 (s, 3H-NHCOCH<sub>3</sub>); 7,80  
(d; J = 9 Hz; 2H-H2,6); 7,68 (d; J = 9 Hz; 2H-H3,5). Espectro V.53.

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O):**  $\delta \rightarrow$  26,11 (C9); 110,35 (C2); 111,74 (C5); 123,92  
(C1); 126,56 (C6); 150,89 (C5); 155,16 (C4); 168,73 (C7); 184,22 (C8)  
Espectro V.54.

## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, MH; ABRAHAM, RJ; BYRNE, J & GRIFFITHS, L (2006a) NMR Method for the Determination of Solute Hydrogen Bond Acidity. *J. Org. Chem.*, 71, 3389-3394.
- ABRAHAM, RJ; BYRNE, JJ; GRIFFITHS, L & PEREZ, M (2006b) <sup>1</sup>H chemical shifts in NMR: Part 23, the effect of dimethyl sulphoxide versus chloroform solvent on <sup>1</sup>H chemical shifts. *Magn. Reson. Chem.*, 44, 491-509.
- ABU-SOUD, HM; RAUSHEL, FM & HAZEN, SL (2001) Regulation of inducible nitric oxide synthase by self-generated NO. *Biochemistry*, 40, 6876-6881.
- ADAMS, DJ; CLARK, JH & NIGHTINGALE, DJ (1999a) The effect of basicity on fluorodenitration reactions using tetramethylammonium salts. *Tetrahedron*, 55, 7725-7738.
- ADAMS, DJ; CLARK, JH, McFARLAND, H & NIGHTINGALE, DJ (1999b) Unexpected side products in the tetramethylammonium fluoride–dimethylsulphoxide system. *J. Fluorine Chem.*, 94, 51-55.
- AGRESTA, M; D'ARRIGO, P; FASOLI, E; LOSI, D; PEDROCCHI-FANTONI, G; RIVA, S; SERVI, S & TESSARO, D (2003) Synthesis and antiproliferative activity of alkylphosphocholines. *Chem. Phys. Lipids*, 126, 201-10.
- AIDA, T; AKASAKA, T; FURUKAWA, N & OAE, S (1976) Catalytic Oxidation of Mercaptans by Iodine-Hydrogen Iodide System in Dimethyl Sulfoxide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49, 1441-1442.
- AL-ABDELY, HM; GRAYBILL, JR; LOEBENBERG, D & MELBY PC (1999) Efficacy of the triazole SCH 56592 against *Leishmania amazonensis* and *Leishmania donovani* in experimental Murine cutaneous and visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agent Chemother.*, 43, 2910-2914.
- ALAVI-NAINI, R (2008) Topical morphine for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Med. Hyp.*, 70, 81–84.
- ALLEN, FH; KENNARD, O; WATSON, DG; BRAMMER, L; ORPEN, AG & TAYLOR, R (1987) Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1-S19.
- ALLEN, KN & ABELES, RH (1989) Inhibition kinetics of acetylcholinesterase with fluoromethyl ketones. *Biochemistry*, 28, 8466-8473.
- ALVAR, J; APARICIO, P; ASEFFA, A; BOER, MD; CAÑAVATE, C; DEDET, J-P; GRADONI, L; HORST, RT; LÓPEZ-VÉLEZ, R & MORENO, J (2008) The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years.

*Clin Microbiol Rev.*, 21, 334-359.

- AMELL, AR (1956) Kinetics of the hydrolysis of cyanic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6234-6238.
- ANDERSEN, KE; LUNDT, BF; JØRGENSEN, AS & BRAESTRUP, C (1996) Oxadiazoles as bioisosteric transformations of carboxylic functionalities. II. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 417-425.
- ANTUNES, R; BATISTA, H; SRIVASTAVA, RM; THOMAS G & ARAÚJO, CC (1998) New phthalimide derivatives with potent analgesic activity: II. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 3071-3076.
- ARMAREGO, WLF & PERRIN DD (1996) Purification of Laboratory Chemicals, 3<sup>rd</sup> ed., Butterworth-Heinemann.
- ASATO, G; BERKELHAMMER, G & MOON, EL (1970) Nitroheterocyclic antimicrobial agents. II. 5-Nitro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxaldehyde derivatives. *J. Med. Chem.*, 13, 1015-1017.
- ASHFORD, RW (2000) The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int. J. Parasitol.*, 30, 1269-1281.
- ATKINSON, MR & POLYA, JB (1952) Triazoles. I. Unsymmetrical Einhorn-Brunner and related Pellizzari reactions. *J. Chem. Soc.*, 3418-3422.
- AVLONITIS, N; LEKKA, E; DETSI, A; KOUFAKI, M; CALOGEROPOULOU, T; SCOULICA, E; SIAPI, E; KYRIKOU, I; MAVROMOUSTAKOS, T; TSOTINIS, A; GRDADOLNIK, SG & MAKRIYANNIS, A (2003) Antileishmanial ring-substituted ether phospholipids. *J. Med. Chem.*, 46, 755-767.
- BAGAL, LI; PEVZNER, MS; FROLOV, AN & SHELUDYAKOVA, NI (1970a) Heterocyclic nitro compounds. I. Synthesis of nitro derivatives of 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, tetrazole, 1,3,4-oxadiazole and pyrazole by the noncatalytic substitution of a diazo group for a nitro group. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 259-264.
- BAGAL, LI; PEVZNER, MS; SAMARENKO, VY & EGOROV, AP (1970b) Heterocyclic nitro compounds. VII. Replacement of the nitro group by chlorine and bromine in nitro derivatives of 1,2,4-triazole. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1701-1703.
- BAGGIO, R; COX, JD; HARPER, SL; SPEICHER, DW & CHRISTIANSON, DW (1999) A new chromophoric assay for arginase activity. *Anal. Biochem.*, 276, 251-253.
- BAGGIO, R; ELBAUM, D; KANYO, ZF; CARROLL, PJ; CAVALLI, RC; ASH, DE & CHRISTIANSON, DW (1997) Inhibition of Mn<sup>2+</sup>-Arginase by borate leads to the design of a transition state analogue inhibitor, 2(S)-amino-6-boronohexanoic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8107-8108.

- BAKER, BR & CORY, M (1969) Irreversible enzyme inhibitors. CLXV. Proteolytic enzymes. 15. Inhibition of guinea pig complement by derivatives of m-phenoxypropoxybenzamidine. *J. Med. Chem.*, 12, 1053-1056.
- BALCI, M (2005) Basic <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy. Elsevier, pp 25-85.
- BAMBAS, LL (1952) The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Five-membered Heterocyclic Compounds with Nitrogen and Sulfur or Nitrogen, Sulfur, and Oxygen (except thiazole). Nova Iorque: Interscience Publishers, Inc., pp. 3-211.
- BANKS, RE; LAWRENCE, NJ & POPPLEWELL, AL (1994) Efficient electrophilic fluorination of β-dicarbonyl compounds with the Selectfluor reagent F-TEDA-BF<sub>4</sub> {1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)}. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 343-344.
- BARATA, LES; SANTOS, LS; FERRI, PH; PHILLIPSON, JD; PAINE, A & CROFT, SL (2000) Anti-leishmanicidal activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues. *Phytochemistry*, 55, 589-595
- BARREIRO, EJ & FRAGA, CAM (2001) *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. São Paulo: Artmed Editora Ltda, pp 163-210.
- BARRETT, MP; FAIRLAMB, AH; ROUSSEAU, B; CHAUVIERE, G & PERIE, J (2000) Uptake of the nitroimidazole drug megalol by African trypanosomes. *Biochem. Pharmacol.*, 59, 615-620.
- BARTLETT, RK & HUMPHREY, IR (1967) Transaminations of *NN*-dimethylformamide azine. *J. Chem. Soc. C*, 1664-1666.
- BASA, SC & SRINIVASULU, C (1981) One-pot process for benzocaine from p-nitrobenzoic acid. *Org. Prep. Proced. Int.*, 13, 424-425.
- BAUMGARTEN, HE (1973) *Organic Syntheses, Coll. Vol. 5*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc.
- BAXTER, A; BENNION, C; BENT, J; BODEN, K; BROUGH, S; COOPER, A; KINCHIN, E; KINDON, N; MCINALLY, T; MORTIMORE, M; ROBERTS B; & UNITT, J (2003) Hit-to-lead studies: the discovery of potent, orally bioavailable triazolethiol CXCR2 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2625-2628.
- BECKER, HGO; GOERMAR, G & TIMPE, HJ (1970) Preparation and reactions of 4-hydroxy-1,2,4-triazoles. *J. Prakt. Chem.*, 312, 610-621.
- BELL, CL; NAMBURY, CNV & BAUER, L (1964) The Structure of Amidoximes. *J Org. Chem.*, 29, 2873-2877.
- BERGMANN, ED; BENDAS, H & d'AVILLA, U (1953) New Substances of

Possible Chemotherapeutical Value. I. *J. Org. Chem.*, 18, 64-69.

- BERKELHAMMER G & ASATO G (1968) 2-Amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3, 4-thiadiazole: a new antimicrobial agent. *Science*, 162, 1146-1147.
- BERLINER, JFT (1936) Crystal urea: industrial development and properties. *Ind. Eng. Chem.*, 28, 517-522.
- BERMAN, JD (1997) Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect Dis.*, 24, 684-703.
- BEY, P; VEVERT, JP; VAN DORSSELAER, V & KOLB, M (1979) Direct synthesis of alpha-halogenomethyl-alpha-amino acids from the parent alpha-amino acids. *J. Org. Chem.*, 44, 2732-2742.
- BHARATAM, PV; PATEL, DS & IQBAL, P (2005) Pharmacophoric features of biguanide derivatives: an electronic and structural analysis. *J. Med. Chem.*, 48, 7618-7622.
- BHAT, AK; BHAMARIA, RP; BELLARE, RA & DELLIWALA, CV (1967) Chemotherapy of fungus infections: Part I – 1-acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substitutes-5-mercapto-1,2,4-triazoles & related compounds. *Indian J. Chem*, 5, 397-401.
- BILDSTEIN, S; DUCEP, J & JACOBI, D (1996) A novel synthetic approach to the preparation of various  $\alpha,\alpha$ -difluoroesters. *Tetrahedron Lett.*, 37, 8759-8762.
- BLADIN, JA (1885) Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen. *Chem. Ber.*, 18, 1544-1551.
- BLANK, B; NICHOLS, DM & VAIDYA, PD (1972) Synthesis of 1,2,4-triazoles as potential hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 15, 694-696.
- BLATT, AH (1943) *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc.
- BLOODWORTH, AJ; BOWYER, KJ & MITCHELL, JC (1987) A mild, convenient, halogen-exchange route to gem-difluorides and trifluorides. *Tetrahedron Lett.*, 28, 5347-5350.
- BOECHAT, N; CARVALHO, AS; FERREIRA, FF; SOARES, ROA; SOUZA, AS; GIRARDI, D; ROSA, MS; PINTO, AC (2001) Novel nitroimidazoles with trypanocidal and cell growth inhibition activities. *CITOBios*, 105, 83-90.
- BOECHAT, N; LAGES, A; KOVER, WB; WARDELLA, SMSV & SKAKLEC, JMS (2006) 1-(4-Nitrobenzoyl)thiosemicarbazide monohydrate: a three-dimensional hydrogen-bonded framework structure. *Acta Crystallogr.*, E62, o2563-o2565.

- BORDWELL, FG & ALGRIM, D (1976) Nitrogen acids. 1. Carboxamides and sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 41, 2507-2508.
- BORRMANN, T; LORK, E; MEWS, R & STOHRER, W-D (2004) Fluoride ion transfer and stabilisation of reactive ions. *J. Fluorine Chem.*, 125, 903-916.
- BOUCHER, JL; CUSTOT, J; VADON, S; DELAFORGE, M; LEPOIVRE, M; TENU, JP; YAPO, A; MANSUY, D (1994). N<sup>ω</sup>-hydroxyl-L-arginine, an intermediate in the L-arginine to nitric oxide pathway, is a strong inhibitor of liver and macrophage arginase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 203, 1614-1621.
- BOUTEILLE, B; MARIE-DARAGON, A; CHAUVIERE, G; DE ALBUQUERQUE, C; ENANGA, B; DARDE, ML; VALLAT, JM; PERIE, J & DUMAS, M (1995) Effect of megalol on *Trypanosoma brucei brucei* acute and subacute infections in swiss mice. *Acta Trop.*, 60, 73-80.
- BRADY, K & ABELES, RH (1990) Inhibition of chymotrypsin by peptidyl trifluoromethyl ketones: determinants of slow-binding kinetics. *Biochemistry*, 29, 7608-7617.
- BREITMAIER, E & VOELTER, W (1987) *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 3<sup>a</sup> ed. Nova lorque: VCH, pp. 233.
- BREUER, H (1969) Nitroheterocycles. I. Nitrofuryl-substituted 3-amino-1,2,4-oxadiazoles and 5-amino-1,2,4-oxadiazoles. *J. Méd. Chem.*, 12, 708-709.
- BRICE, TJ & TROTT, PW (3M Company) (1956) Fluorocarbon sulfonic acids and derivatives. *US 2,732,398*.
- BROWNE, EJ (1971) *N*-unsubstituted 1,2,4-triazole-3-carbaldehydes. *Aust. J. Chem.*, 24, 393-403.
- BRUICE, PY (2006) *Química Orgânica*, 4a ed. São Paulo: Pearson, pp. 2.
- BUCKINGHAM, AD; SCHAEFER, T & SCHNEIDER, WG (1960) Solvent Effects in Nuclear Magnetic Resonance Spectra. *J. Chem. Phys.*, 32, 1227-1233.
- BUNNELLE, WH; MCKINNIS, BR & NARAYANAN, BA (1990) Difluorination of esters. Preparation of  $\alpha,\alpha$ -difluoro ethers. *J. Org. Chem.*, 55, 768-770.
- BURKERHOLDER, C; DOLBIER JR, WR; MÉDEBIELLE, M & AIT-MOHAND, S (2001) Synthesis and electron-transfer reactions of some 3-difluoroacetylated imidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 42, 3077-3080.
- BUSCEMI, S; PACE, A; PIBIRI, I; & VIVONA, N (2003) Fluorinated heterocyclic compounds. An expedient route to 5-perfluoroalkyl-1,2,4-triazoles via an unusual hydrazinolysis of 5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles: First examples of an ANRORC-like reaction in 1,2,4-oxadiazole derivatives.

*J. Org. Chem.*, 68, 605-608.

- BUSCEMI, S; PACE, A; PIBIRI, I; VIVONA, N; LANZA, CZ & SPINELLI, D (2004) Fluorinated Heterocyclic Compounds - The First Example of an Irreversible Ring-Degenerate Rearrangement on Five-Membered Heterocycles by Attack of an External Bidentate Nucleophile. *Eur. J. Org. Chem.*, 974-980.
- CABALEIRO, MC & GIAGANTE, NN (1980) Solvent shifts induced by dimethylsulphoxide in  $\alpha$ -proton magnetic resonances of carbonyl compounds. *Tetrahedron*, 36, 1829-1832.
- CALVOPINA, M; GUEVARA, AG; ARMIJOS, RX; HASHIGUCHI, Y; DAVIDSON, RN & COOPER, PJ (2004) Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. *Inter. J. Dermatol.*, 43, 659-663.
- CAMA, E; PETHE, S; BOUCHER, J-L; HAN, S; EMIG, FA; ASH, DE; VIOLA, RE; MANSUY, D; MANSUY, D; CHRISTIANSON, DW (2004) Inhibitor Coordination Interactions in the Binuclear Manganese Cluster of Arginase. *Biochemistry*, 43, 8987-8999.
- CAMA, E; SHIN, H & CHRISTIANSON, DW (2003) Design of amino acid sulfonamides as transition-state analogue inhibitors of arginase. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 13052-13057.
- CAMARGO, EP; COELHO, JA; MORAES, G & FIGUEIREDO, EN (1978) *Trypanosoma spp.*, *Leishmania spp.* and *Leptomonas spp.*: enzymes of ornithine-arginine metabolism. *Exp. Parasitol.*, 46, 141-144.
- CARR, AA; HUBER, EW; KANE, JM & MILLER, FP (1986) An unusual cleavage of 2,5-difluorobenzophenone. *J. Org. Chem.*, 51, 1616-1618.
- CARROLL, FI; GARY, JL; ABRAHAM, P; KUZEMKO, MA; LEWIN, AH; BOJA, JW & KUCHAR, MJ (1993) 3-Aryl-2-(3'-substituted-1',2',4'-oxadiazol-5'-yl)tropane analogues of cocaine: affinities at the cocaine binding site at the dopamine, serotonin and norepinephrine transporters. *J. Med. Chem.*, 36, 2886-2890.
- CASTRO-PINTO, DB; ECHEVARRIA, A; GENESTRA, MS; CYSNE-FINKELSTEIN, L & LEON, LL (2004) Trypanothione Reductase Activity is Prominent in Metacyclic Promastigotes and Axenic Amastigotes of *Leishmania amazonensis*. Evaluation of its Potential as a Therapeutic Target. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 19, 57-63.
- CAVALLERI, B; VOLPE, G; DEL TURCO, BR & DIENA, A (1976) Synthesis and preliminary pharmacological studies of some 3-substituted 5-amino-1,2,4-oxadiazoles. *Farmaco Ed. Sci.*, 31, 393-402.
- CHAI, B; QIANB, X; CAO, S; LIU & H; SONG, G (2003) Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives. *ARKIVOC*, 141-145.
- CHAIGNON, P; CORTIAL, S; GUERINEAU, V; ADELIN, M-T; GIANNOTTI,

- C; FAN, G & OUAZZANI, J (2005) Photochemical reactivity of trifluoromethyl aromatic amines: the example of 3,5-diamino-trifluoromethyl-benzene (3,5-DABTF). *Photochem. Photobiol.*, 81, 1539–1543.
- CHAMBERS, RD; SANDFORD, G; SPARROWHAWK, ME & ATHERTON, MJ (1996) Elemental fluorine. Part 5. Reactions of 1,3-dithiolanes and thioglycosides with fluorine-iodine mixtures. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1941-1944.
  - CHAND, P; BABU, YS; BANTIA, S; CHU, N; COLE, LB; KOTIAN, PL; LAVER, WG; MONTGOMERY, JA; PATHAK, VP; PETTY, SL; SHROUT, DP; WALSH, DA & WALSH, GM (1997) Design and synthesis of benzoic acid derivatives as influenza neuraminidase inhibitors using structure-based drug design. *J. Med. Chem.*, 40, 4030-4052.
  - CHANG, CI; ZOGHI, B; LIAO, JC & KUO, L (2000) The involvement of tyrosine kinases, cyclic AMP/protein kinase A, and p38 mitogen-activated protein kinase in IL-13-mediated arginase I induction in macrophages: its implications in IL-13 inhibited nitric oxide production. *J. Immunol.*, 165, 2134-2141.
  - CHAUVIÈRE, G; BOUTEILLE, B; ENANGA, B; DE ALBUQUERQUE, C; CROFT, SL; DUMAS, M & PÉRIÉ, J (2003) Synthesis and biological activity of nitro heterocycles analogous to megazol, a trypanocidal lead. *J. Med. Chem.*, 46, 427-440.
  - CHIOU, S & SHINE, HJ (1989) A Simplified Procedure for Preparing 3,5-disubstituted-1,2,4-Oxadiazoles by Reaction of Amidoximes with Acyl Chlorides in Piridine Solution. *J. Heterocyclic Chem.*, 29, 125-128.
  - CLAPP, LB (1976) 1,2,4-Oxadiazoles. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 20, 65-116.
  - CLAPP, LB (1984) 1,2,3- and 1,2,4-Oxadiazoles. In: KATRITZKY, AR. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volume 6: Parte 4B. Nova Iorque: Pergamon Press, pp. 378-391.
  - CLARK, JH (1980) Fluoride ion as a base in organic synthesis. *Chem. Rev.*, 80, 429-452.
  - CLARKE, HT (1923) Phenylurea. *Organic Syntheses*, 3. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc., pp. 95.
  - CLAS, S-D; DALTON, CR & HANCOCK, BC (2002) "Calorimetry in Pharmaceutical Research and Development" em: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>a</sup> Ed. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., pp. 289-301.
  - CLITHEROW, JW; BESWICK, P; WJ; IRVING, WJ; SCOPES, DIC; BARNES, JC; CLAPHAM, J; BROWN, JD; EVANS DJ & HAYES, AG (1996) Novel 1,2,4-oxadiazoles as potent and selective histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 833-838.

- COLLELUORI, DM & ASH, DE (2001) Classical and slow-binding inhibitors of human type II arginase. *Biochemistry*, 40, 9356-9362.
- CORSARO, A; CHIACCHIO, U; COMPAGNINI, A & PURRELLO, G (1980) The reaction of para-substituted  $\beta$ -aminocinnamionitriles with benzonitrile oxides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1635 – 1640.
- COSTA, MS (2005) Síntese e avaliação farmacológica de novos derivados 1,2,3-triazólicos e imidazólicos com potencial atividade inibitória do *Mycobacterium tuberculosis* e das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Tese de Doutorado, Instituto de Química – Universidade Federal Fluminense.
- COTTRELL, D; CAPERS, J; SALEM, M; DELUCA-FRADLEY, D; CROFT, S & WERBOVETZ, S (2004) Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 2815-2824.
- COX, JD; CAMA, E; COLLELUORI, DM; PETHE, S; BOUCHER, JL; MANSUY, D; ASH, DE & CHRISTIANSON, DW (2001) Mechanistic and metabolic inferences from the binding of substrate analogues and products to arginase. *Biochemistry*, 40, 2689-2701.
- CREWS, P; RODRÍGUEZ, J & JASPARS, M (1998) *Organic Structure Analysis*. Nova Iorque: Oxford university Press, pp. 58-61.
- CRITCHLEY, JP & PIPPETT, JS (1973) The synthesis and stability of some perfluoroalkyl and perfluoroalkylene-1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles. *J. Fluorine Chem.*, 2, 137-156.
- CROFT SL; SEIFERT K & DUCHENE M (2003) Antiprotozoal activities of phospholipid analogues. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 126, 165-72.
- CROFT, SL & COOMBS, GH (2003) Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol.*, 19, 502-508.
- CROFT, SL; SEIFERT, K & YARDLEY, V (2006) Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J. Med. Res.*, 123, 399-410.
- CRUZ, I; MORALES, M; NOGUER, I; RODRIGUEZ, A & ALVAR, J (2002) Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. *The Lancet*, 359, 1124-1125.
- CURD, FHS & ROSE, FL (1949) Biguanide derivatives. ICI LTD, US 2,467,371 (19 de abril de 1949), 3 pp.
- CURD, MR & RICHARDSON, DN (1951) Manufacture of biguanide derivatives. ICI LTD, US 2,544,827 (13 de março de 1951), 3 pp.
- CURD, MR & ROSE, FL (1950) Biguanide derivatives. ICI LTD, US 2,531,405 (28 de novembro de 1950), 7 pp.

- DAGHIGH, F; CAVALLI, RC; SOPRANO, DR & ASH, DE (1996) Chemical modification and inactivation of rat liver arginase by N-bromosuccinimide: reaction with His141. *Arch. Biochem. Biophys.*, 327, 107-112.
- DAS, NB; NAYAK, A & SHARMA, RP (1993) Tin(II) chloride dihydrate: a mild and efficient catalyst for dithioacetalization. *J. Chem. Research (S)*, 242-243.
- DAVEY, RJ.; BLAGDEN, N; POTTS, GD & DOCHERTY, R (1997) Polymorphism in Molecular Crystals: Stabilization of a Metastable Form by Conformational Mimicry. *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 1767-1772.
- DAVIES, DT (1992) *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford Science Publications, Oxford, pp. 61-66.
- DAVIS, TL & BLANCHARD, KC (1923) The urea dearrangement II. *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 1816-1820.
- DAVIS, TL & BLANCHARD, KC (1929) THE DEARRANGEMENT OF NITROUREA AND ITS APPLICATION IN SYNTHESIS. *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 1790-1801.
- DAVIS, TL & UNDERWOOD Jr, HW (1922) The urea dearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, 44, 2595-2604.
- DAWOOD, KM (2004) Eletrolytic fluorination of organic compounds. *Tetrahedron*, 60, 1435-1451.
- DEMIRBAŞ, N (2005) Synthesis and characterization of new triheterocyclic compounds consisting of 1,2,4-triazol-3-one, 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole rings. *Turk. J. Chem.*, 29, 125-133.
- DEPREZ, P; GUILLAUME, J; BECKER, R; CORBIER, A; DIDIERLAURENT, S; FORTIN, M; FRECHET, D; HAMON, G; HECKMANN, B; HEITSCH, H; KLEEMANN, H-W; VEVERT, JP; VINCENT, JC; WAGNER, A & ZHANG, J (1995) Sulfonylureas and sulfonylcarbamates as new non-tetrazole angiotensin II receptor antagonists. Discovery of a highly potent orally active (imidazolylbiphenyl)sulfonylurea (HR 720). *J. Med. Chem.*, 38, 2357-2377.
- DIAMOND, J & DOUGLAS, GH (1977) Amidinoureas for treating diarrhea. WILLIAM H RORER, INC, US 4,060,635 (29 de novembro de 1977), 12 pp.
- DIAMOND, J & DOUGLAS, GH (1980) Amidinoureas. WILLIAM H RORER, INC, US 4,203,920 (20 de maio de 1980), 10 pp.
- DOLENSKY, B; NARAYANAN, J & KIRK, KL (2003) Preparation of  $\beta$ -fluoro- and  $\beta,\beta$ -difluoro-histidinols. *J. Fluorine Chem.*, 123, 95-99.
- DUNCIA, JV; CHIU, AT; CARINI, DJ; GREGORY, GB; JOHNSON, AL; PRICE, WA; WELLS, GJ; WONG, PC; CALABRESE, JC & TIMMERMANS, PBMWM (1990) The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives. *J. Med. Chem.*, 33,

1312-1329.

- DUNITZ, JD; HARRIS, KDM; JOHNSTON, RL; KARIUKI, BM; MACLEAN, EJ; PSALLIDAS, K; SCHWEIZER, WB & TYKWINSKI, RR (1998) New light on an old story: the solid-state transformation of ammonium cyanate into urea. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 13274-13275.
- DURANT, GJ (1967) The reaction of benzoyl isothiocyanate with hydrazine derivatives. I. Reaction with some alkyl hydrazines. *J. Chem. Soc. C*, 92-94.
- DUTTA, SP; DAS, BP; PAUL, BK; ACHARYYA, AK & BASU, UP. (1968) 3-Substituted amino-4,5-disubstituted 1,2,4-*H*-triazole and aldehyde from 1-acyl semicarbazide. *J. Org. Chem.*, 33, 858-860.
- EASSON, APT & PYMAN, FL (1931) Amidines of pharmacological interest. *J. Chem. Soc.*, 2991-3001.
- EKELEY, JB; TIESZEN, DV & RONZIO, A (1935) Some New Amidine Hydrochlorides. *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 381.
- EL-EMARY, TI (1996) Synthesis of some new heterocycles containing indole moiety. *Polish. J. Chem.*, 70, 1143-1150.
- ELOY, F & LENAERS, R (1962) The chemistry of amidoximes and related compounds. *Chem. Rev.*, 62, 155-183.
- ELZEIN, E; IBRAHIM, P; KOLTUN, DO; REHDER, K; SHENK, KD; MARQUART, TA; JIANG, B; LI, X; NATERO, R; LI, Y; NGUYEN, M; KERWAR, S; CHU, N; SOOHOO, D; HAO, J; MAYDANIK, VY; LUSTIG, DA; ZENG, D; LEUNG, K & ZABLOCKI, JA. (2004) CVT-4325: a potent fatty acid oxidation inhibitor with favorable oral bioavailability. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 6017-6021.
- ENANGA, B; ARIYANAYAGAM, MR, STEWART, ML & BARRETT, MP (2003) Activity of megazol, a trypanocidal nitroimidazole, is associated with DNA damage. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47, 3368-3370.
- EVANS, MD; RING, J; SCHOEN, A; BELL, A; EDWARDS, P; BERTHELOT, D; NICEWONGER, R & BALDINO, CM (2003) The accelerated development of an optimized synthesis of 1,2,4-oxadiazoles: application of microwave irradiation and statistical design of experiments. *Tetrahedron Lett.*, 44, 9337-9341.
- FAN, B; WANG, J; STUEHR, DJ & ROUSSEAU, DL (1997) NO synthase isozymes have distinct substrate binding sites. *Biochemistry*, 36, 12660-12665.
- FANTA, PE & HEDMAN, EA (1956) -Substituted 5-nitropyrimidines by the Condensation of Sodium Nitromalonaldehyde with Amidines. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 1434-1437.
- FERRARI, MB; BONARDI, A; FAVA, GG; PELIZZI, C & TARASCONI, P

- (1994) Synthesis, spectroscopic and structural characterization of methylpyruvate- and pyridoxal-hydrazinopyruvoylthiosemicarbazones. *Inorg. Chim. Acta*, 223, 77-86.
- FERREIRA, RC & FERREIRA, LC (1986) Mutagenicity of CL 64855, a potent anti-*Trypanosoma cruzi* drug. *Mutat Res.*, 171, 11-15.
  - FERREIRA, SB (2004) Síntese de novos *Gem*-difluormetil imidazóis com potencial atividade anti-tripanosomatídeos. Tese de Mestrado, Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
  - FERREIRA, SB; COSTA, MS; BOECHAT, N; BEZERRA, RJS; GENESTRA, MS; CANTO-CAVALHEIRO, MM; KOVER, WB & FERREIRA, VF (2007) *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 1388-1395.
  - FIELDS, EK (1949) Denzamidine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1495-1496.
  - FILLER, R (1986) Biologically-active fluorochemicals. *J. Fluorine Chem.*, 33, 361-375.
  - FIROUZABADI, H; IRANPOOR, N & HAZARKHANI, H (2001) Iodine catalyzes efficient and chemoselective thioacetalization of carbonyl functions, transthioacetalization of O,O- and S,O-acetals and acylals. *J. Org. Chem.*, 66; 7527-7529.
  - FOROUMADI, A; POURNOURMOHAMMADI, S; SOLTANI, F; ASGHARIAN-REZAEI, M; DABIRI, S; KHARAZMI, A & SHAFIEE, A (2005) Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 1983-1985.
  - FOX, HH (1952) Synthetic tuberculostats. III. isonicotinaldehyde thiosemicarbazone and some related compounds. *J. Org. Chem.*, 17, 555-562.
  - FÜLÖP, F; SEMEGA, E; DOMBI, G & BERNÁTH, G (1990) Saturated heterocycles, 161. Synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-thiadiazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 951-955.
  - FURNISS, BS; HANNAFORD, AJ; SMITH, PWG & TATCHELL, AR (1989) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5<sup>a</sup> ed. Londres: Longman Scientific & Technical.
  - FURUTA, S; KUROBOSHI, M & HIYAMA, T (1998) Fluorination of orthothioesters through oxidative desulfurization-fluorination. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 1939-1951.
  - GAGIU, F; DAICOVICIU, C; BINDER, U & GYORFI, Z (1969) New compounds with probable cytostatic effect. Trifluoroacetyl derivatives of 2-

amino-5-alkyl-aryl-1,3,4-thiadiazoles. *Die Pharmazie*, 24, 98-99.

- GALABOV, B; ILIEVA, S; HADJIEVA, B & DINCHOVA, E (2003) On the origin of higher rotational barriers in thioamides than in amides. remote substituent effects on the conformational stability of the thioamide group in thioacetanilides. *J. Phys. Chem. A*, 107, 5854-5861.
- GALUST'YAN, GG & ZIYAEV, AA (2002) Interaction of 5-Aryl-1,3,4-oxadiazoline-2(3H)-thiones with N-Substituted Chloroacetamides. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 38, 1104-1109.
- GANGLOFF, AR; LITVAK, J; SHELTON, EJ; SPERANDIO, D; WANG VR & RICE, KD (2001) Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst. *Tetrahedron Lett.*, 42, 1441-1443.
- GANGNEUX, J; DULLIN, M; SULAHIAN, A; GARIN, YJ & DEROUIN, F (1999) Experimental evaluation of second-line oral treatments of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43, 172-174.
- GANTT, KR; GOLDMAN, TL; MCCORMICK, ML; MILLER, MA; JERONIMO, SMB; NASCIMENTO, ET; BRITIGAN, BE & WILSON, ME (2001). Oxidative responses of human and murine macrophages during phagocytosis of *Leishmania chagasi*. *J. Immunol.*, 167, 893-901.
- GAVEMOTTI, A & FILIPPINI, G (1995) Polymorphic Forms of Organic Crystals at Room Conditions: Thermodynamic and Structural Implications. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 12299-12305.
- GENESTRA, M; ECHEVARRIA, A; CYSNE-FINKELSTEIN, L; VIGNÓLIO-ALVES, L; LEON, LL (2003). Effect of amidine derivatives on nitric oxide production by *Leishmania amazonensis* promastigotes and axenic amastigotes. *Nitric Oxide*, 8, 1-6.
- GERKEN, M; BOATZ, JA; KORNATH, A; HAIGES, R; SCHNEIDER, S; SCHROER, T & CHRISTE, KO (2002) The <sup>19</sup>F NMR shifts are not a measure for the nakedness of the fluoride anion. *J. Fluorine Chem.*, 116, 49-58.
- GILBERT, IH (2002) Inhibitors of dihydrofolate reductase in leishmania and trypanosomes. *Biochem Biophys Acta*, 1587, 249-257.
- GILCHRIST TL (1992a) *Heterocyclic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed. Londres: Longman Scientific & Technical.
- GIRI, S & GUPTA, HC (1979) Synthesis and antifungal activity of some 2-heteroaryl-aminoalkylbenzimidazoles. *Bokin Bobai*, 7, T557-T560.
- GIRI, S & SINGH, Y (1981) Synthesis of some O,O-dialkyl N-[4-(N-heteroarylsulfamoyl)-phenyl]phosphoramidothioates as potential fungicides.

*Agric. Biol. Chem.*, 45, 839-843.

- GIRI, S; SINGH, H & YADAV, LDS (1976) Studies in oxadiazoles synthesis of some 2-mercapto-1,3,4-oxadiazoles and related compounds as potential fungicides. *Agr. Biol. Chem.*, 40, 17-21.
- GOBERT, AP; DAULOUÈDE, S; LEPOIVRE, M; BOUCHER, JL; BOUTEILLE, B; BUGUET, A; CESPUGLIO, R; VEYRET, B & VINCENDEAU, P (2000) L-arginine availability modulates local nitric oxide production and parasite killing in experimental trypanosomiasis. *Infect Immun.*, 68, 4653–4657.
- GOPALSAMY, A; LIM, K; ELLINGBOE, JW; MITSNER, B; NIKITENKO, A; UPESLACIS, J; MANSOUR, TS; OLSON, MW; BEBERNITZ, GA; GRINBERG, D; FELD, B; MOY, FJ & O'CONNELL, J (2004) Design and Syntheses of 1,6-Naphthalene Derivatives as Selective HCMV Protease Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 47, 1893-1899.
- GOTOH, T; ARAKI, M & MORI, M (1997) Chromosomal localization of the human arginase II gene and tissue distribution of its mRNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 233, 487–491.
- GOTOH, T; SONOKI, T; NAGASAKI, A; TERADA, K; TAKIGUCHI, M & MORI, M (1996) Molecular cloning of cDNA for nonhepatic mitochondrial arginase (arginase II) and comparison of its induction with nitric oxide synthase in a murine macrophage-like cell line. *FEBS Lett.*, 395, 119–122.
- GRAMSTAD, T & HASZELDINE, RN (1957) Perfluoroalkyl derivatives of sulphur. Part VII. Alkyl trifluoromethanesulphonates as alkylating agents, trifluoromethanesulphonic anhydride as a promoter for esterification, and some reactions of trifluoromethanesulphonic acid. *J. Chem. Soc.*, 4069-4079.
- GREEN, SJ; MELTZER, MS; HIBBS JR., JB & NACY, CA (1990). Activated macrophages destroy intracellular *Leishmania major* amastigotes by an L-arginine-dependent killing mechanism. *J. Immunol.*, 144, 278-283.
- GREENZAID, P; LUZ, Z & SAMUEL, D (1967) A nuclear magnetic resonance study of the reversible hydration of aliphatic aldehydes and ketones. I. oxygen-17 and proton spectra and equilibrium constants. *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 749-756.
- GRINSTEINS, V & STRAZDINA, A (1969) Preparation of N- and C-halo derivatives of 1,2,4-triazole. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1114-1117.
- GROVES, JT & WANG CC-Y (2000) Nitric oxide synthase: models and mechanisms. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4, 687-695.
- GRUNDMANN, C & RATZ, R (1956) Triazines. XVI. A new synthesis for 1,2,4-triazoles. *J. Org. Chem.*, 21, 1037-1038.
- GUERIN, PJ; OLLIARO, P; SUNDAR, S; BOELAERT, M; CROFT, SL;

- DESJEUX, P; WASUNNA, MK & BRYCESON, AD (2002) Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious Diseases*, 2, 494-501.
- GUTOWSKY, HS; KARPLUS, M & GRANT, DM (1959) Angular Dependence of Electron-Coupled Proton Interactions in CH<sub>2</sub> Groups. *J. Chem. Phys.*, 31, 1278-1289.
  - HABRAKEN, CL & COHEN-FERNANDES, P (1972) Rearrangement of *N*-nitro-1,2,4-triazoles into 3-nitro-1,2,4-triazoles. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 37-38.
  - HAN, S; MOORE, RA & VIOLA, RE (2002) Synthesis and evaluation of alternative substrates for arginase. *Bioorg. Chem.*, 30, 81-94.
  - HARA, S; OHMORI, A; FUKUHARA, T & YONEDA, N. (2000) Fluorodesulfurization of β,β-bis(methylthio)-α,β-unsaturated carbonyl compounds. Synthesis of β,β-difluoro-β-(methylthio)carbonyl compounds. *J. Fluorine Chem.*, 101, 35-38.
  - HARADA, K; KAJI, E & ZEN, S (1980) The synthetic reactions of aliphatic nitro compounds. Part XVII. Synthesis of five-membered heterocycles containing a nitrogen-oxygen bond via O-acylation of aliphatic nitro compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 3296-3303.
  - HARRINGTON, JK; KVAM, DC; MENDEL, ARTHUR & ROBERTSON, JE (3M Company) (1975) Method comprising the use of *N*-substituted perfluoroalkanesulfonamides as herbicidal and plant growth modifying agents, and composition. *US 3,920,444*.
  - HARRINGTON, JK; ROBERTSON, JE; KVAM, DC; HAMILTON, RR; MCGURRAN, KT; TRANCIK, RJ; SWINGLE, KF; MOORE, GGI & GERSTER, JF (1970) Antiinflammatory agents. I. 3-benzoylfluoroalkanesulfonanilides. *J. Med. Chem.*, 13, 137.
  - HASEK, WR; SMITH, RC & ENGELHARDT, VA (1960) The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride. II. The Fluorination of Organic Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 543-551.
  - HATCH, RP; SHRINGARPURE, J & WEINREB, SM (1978) Studies on total synthesis of the olivomycins. *J. Org. Chem.*, 43, 4172-4177.
  - HAUGWITZ, RD; MARTINEZ, AJ; VENSLAVSKY, J; ANGEL, RG; MAURER, BV; JACOBS, GA; NARAYANAN, VL; CRUTHERS, LR & SZANTO, J (1985) Antiparasitic agents. 6. Synthesis and anthelmintic activities of novel isothiocyanatophenyl-1,2,4-oxadiazoles. *J. Med. Chem.*, 28, 1234-1241.
  - HAUSER, CR & HOFFENBERG, DS (1955) β-Eliminations of *syn*- and *anti*-piperonaldoxime acetates with potassium amide in liquid ammonia. *J. Org.*

*Chem.*, 20, 1535-1537.

- HAVENS, CG; BRYANT, N; ASHER, L; LAMOREAUX, L; PERFETTO, S; BRENDLE, J & WERBOVETZ, K (2000) Cellular effects of leishmanial tubulin inhibitors on *L. donovani*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 110, 223-236.
- HERWALDT, BL (1999) Leishmaniasis. *The Lancet*, 354:1191-1199.
- HOGGARTH, E (1949) Compounds related to Thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides. *J. Chem. Soc.*, 1163-1167.
- HOLÝ, A; OTOVÁ, B; BUDESÍNSKÝ, M; EMERSON, D & WILES, ME (2001) O-phosphonomethylcholine, its analogues, alkyl esters, and their biological activity. *J. Med. Chem.*, 44, 4462-4467.
- HORNING, EC (1955) *Organic Syntheses, Coll. Vol. 3*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc.
- HORWITZ, JP & GRAKAUSKAS, VA (1954) 1,5-Disubstituted tetrazoles from 1-acetyl-2-(*p*-substituted)benzoylhydrazines and *p*-nitrobenzenediazonium chloride. *J. Org. Chem.*, 19, 194-201.
- HOSAMANI, KM & PATTANASHETTAR, RS (2004) Design and synthesis of novel hydrazides, thiosemicarbazides, oxadiazoles, and triazoles of N,N'-bis(1-carboxy-15-hydroxy-n-pentadec-8-yl)alkyl or -aryl diamides: an approach for their biological evaluation and possible industrial utilization. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 43, 4979-4999.
- HOWELLS, RD & McDOWD, JD (1977) Trifluoromethanesulfonic acid and derivatives. *Chem. Rev.*, 77, 69-92.
- HRABÁK, A; BAJOR, T & TEMESI, Á (1994) Comparison of substrate and inhibitor specificity of arginase and nitric oxide synthase for arginine analogues and related compounds in murine and rat macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198, 206-212.
- HUGHES, RP; ROSE, PR & RHEINGOLD, AL (1993) Transition-metal chemistry of hexafluorobutadiene. Facile hydrolysis of (hexafluoro-1-metalla-3-cyclopentene)rhodium complexes to give tetrafluoro-1-metalla-3-cyclopenten-2-one and tetrafluoro-1-metalla-2-cyclopenten-4-one complexes. Crystal and molecular structures of trans-[cyclo] [(RhCF<sub>2</sub>CF:CF<sub>2</sub>CO)Cl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], mer-[cyclo] [(RhCF<sub>2</sub>CF:CF<sub>2</sub>)Cl(PMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], and mer-[cyclo] [(RhCF:CF<sub>2</sub>COCF<sub>2</sub>)Cl(PMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. *Organometallics*, 12, 3109-3117.
- HUGHES, RP; WILLEMSSEN, S; WILLIAMSON, A & ZHANG, D (2002) Carbon-fluorine bond hydrogenolysis in perfluoroethyl-iridium complexes to give HFC-134a involves heterolytic activation of H<sub>2</sub>. *Organometallics*, 21, 3085-3087.
- ICHIKAWA, J; SUGIMOTO, K; SONODA, T & KOBAYASHI, H (1987) A facile method for the fluorine substitution of phenylthio group via sulfonium

salts using cesium fluoride. *Chem. Lett.*, 1985-1988.

- IMPERIALI, B & ABELES, RH (1986) Inhibition of serine proteases by peptidyl fluoromethyl ketones. *Biochemistry*, 25, 3760-3767.
- INIESTA, V; GÓMEZ-NIETO, LC & CORRALIZA, I (2001) The inhibition of arginase by N<sup>ω</sup>-hydroxy-L-arginine controls the growth of leishmania inside macrophages. *J. Exp. Med.*, 193, 777-784.
- IYANAR, K; PREMA, S & KISHORE, K (1988) Synthesis and characterization of ferrocene bonding agents. *J. Chem. Eng. Data*, 33, 220-221.
- J. A. KEMP & CO. (Applicant) (1950) Improvements in the preparation of biguanide derivatives. GB 643,000 (13 de setembro de 1950), 3 pp.
- JENKINSON, CP; GRODY, WW & CERBAUM, SD (1996) Comparative properties of arginases. *Comp. Biochem. Physiol.*, 114B, 107-132.
- JOUAD, EM; RIOU, A; ALLAIN, M; KHAN, MA & BOUET, GM (2001) Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehyde thiosemicarbazone and its Co, Ni, Cu and Cd complexes. *Polyhedron*, 20, 67-74.
- JOULE, JA; MILLS, K & SMITH, GF (1998) *Heterocyclic Chemistry*, 3<sup>a</sup> ed., Stanley Thornes, Reino Unido, pp. 447-462.
- JUDKINS, BD; ALLEN, DG; COOK, TA; EVANS, B & SARDHARWALA, TE (1996) A Versatile Synthesis of Amidines from Nitriles Via Amidoximes. *Synth. Commun.*, 26, 4351-4367.
- JUTZI, P & GILGE, U (1983) Synthesis of some new heterocyclic substituted stannanes. *J. Organomet. Chem.*, 246, 163-168.
- KAISER, CR (2000) RMN 2D: Detecção Inversa e Gradiente de Campo na Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos. *Química Nova*, 23, 231-236.
- KAJIWARA, I; YO, I & ITO, H (1975) *p*-Guanidinobenzoate esters. *Ono Pharmaceutical Co., Ltd.*, JP 50-04038 (16 de Janeiro de 1975) 4 pp.
- KANE, JM; DUDLEY, MW; SORENSEN, SM & MILLER, FP (1988) 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *J. Med. Chem.*, 31, 1253-1258.
- KANE, JM; STAEGER, MA; DALTON, CR; MILLER, FP; DUDLEY, MW; OGDEN, AM; KEHNE, JH; KETTELER, HJ; MCCLOSKEY, TC; SENYAH, Y; CHMIELEWSKI, PA & MILLER, JA (1994) 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *J. Med. Chem.*, 37, 125-132.
- KATSUNG, BG (2004) *Basic & Clinical Pharmacology*, 9<sup>a</sup> ed. Nova Iorque:

Lange/McGraw Hill.

- KAUFFMANN, T; LEGLER, J; LUDORFF, E & FISCHER, H (1972) Protophanes and polyarenes. 9. Synthesis and properties of azole-pyridine combinations. Problem of the hydrolytic cleavage of hetarene combinations. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 11, 846-847.
- KIM, PS; IYER, RK; LU, KV; YU, H; KARIMI, A; KERN, RM; TAI, DK; CEDERBAUM, SD & GRODY, WW (2002) Expression of the liver form of arginase in erythrocytes. *Mol. Genet. Metab.*, 76, 100-110.
- KIPLINGER, JL; RICHMOND, TG & OSTERBERG, CR (1994) Activation of Carbon-Fluorine Bonds by Metal Complexes. *Chem. Rev.*, 94, 373-431.
- KITAMURA, S; FUKUSHI, H; MIYAWAKI, T; KAWAMURA, M; TERASHITA, Z & NAKA, T (2001) Orally Active GPIIb/IIIa Antagonists: Synthesis and Biological Activities of Masked Amidines as Prodrugs of 2-[(3S)-4-[(2S)-2-(4-Amidinobenzoylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-oxopiperazinyl]acetic Acid. *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 268-277.
- KITAMURA, S; FUKUSHI, H; MIYAWAKI, T; KAWAMURA, M; TERASHITA, Z-I & NAKA, T (2001) Orally active GP IIb/IIIa antagonists: synthesis and biological activities of masked amidines as prodrugs of 2-[(3S)-4-[(2S)-2-(4-amidinobenzoylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl]-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-oxopiperazinyl]acetic acid. *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 268-277.
- KITAZUME, T & SHIBANO, H (1997) Synthesis of ( $\alpha$ R, 6R or 6S)-N-( $\alpha$ -methylbenzyl)-6-difluoromethyl-4-hydroxy-4-(4-chlorophenyl) piperidines. *J. Fluorine Chem.*, 82, 185-188.
- KOLLONITSCH, J; MARBURG, S & PERKINS, LM (1976) Fluorodesulfurization. A new reaction for the formation of carbon-fluorine bonds. *J. Org. Chem.*, 41, 3107-3111.
- KONNO, A & FUCHIGAMI, T (1997) Electrolytic partial fluorination of organic compounds. 23. Regioselective anodic difluorination of sulfides using novel fluorine source  $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}$ . *J. Org. Chem.*, 62, 8579-8581.
- KORNIS, G (1984) 1,3,4-Thiadiazoles. In: KATRITZKY, AR. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volume 6: Parte 4B. Nova Iorque: Pergamon Press, pp. 545-577.
- KRESS, TJ & COSTANTINE, SM (1980) A convenient and general synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Dehydration of acylthimemicarbazides with methanesulfonic acid. *J. Heterocycl. Chem.*, 17, 607-608.
- KROEGER, CF & MIETHCHEN, R (1967) 1,2,4-Triazoles. XIV. Bromination of 1,2,4-triazoles. *Chem. Ber.*, 100, 2250-2257.
- KUBOTA, S & UDA, M (1975) 1,2,4-Triazoles. IV. Tautomerism of 3,5-

disubstitued 1,2,4-triazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 955-966.

- KUBOTA, S; KOIDA, Y; KOSAKA, T & KIRINO, O (1970) Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives. II. Synthesis of 1,3,4-thiadiazoline-5-thiones from amidrazones and carbon disulfide. *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 1696-1698.
- KURABAYASHI, M & GRUNDMANN, C (1978) The reaction of 1,3,5-triazine with aromatic nitrile oxides. A new synthesis of 3-substituted 1,2,4-oxadiazoles. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51, 1484-1486.
- KUROBOSHI, M & HIYAMA, T (1991) A Facile synthesis of difluoromethylene compounds by oxidative fluorodesulfurization of dithioacetals using tetrabutylammonium dihydrogentrifluoride and *N*-halo compounds. *SYNLETT*, 909-910.
- KUROBOSHI, M & HIYAMA, T (1994a) Synthesis of perfluoroalkyl-substituted arenes by oxidative desulfurization-fluorination. *J. Fluorine Chem.*, 69, 127-128.
- KUROBOSHI, M & HIYAMA, T (1994b) A facile synthesis of  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkyl ethers and carbonyl fluoride acetals by oxidative desulfurization-fluorination. *SYNLETT*, 251-252.
- KUROBOSHI, M; FURUTA, S & HIYAMA, T (1995) Oxidative desulfurization-fluorination of 1-substituted 2,2,2-tris(methylthio)ethanol induces difluorination under oxidation or rearrangement. *Tetrahedron Lett.*, 36, 6121-6122.
- LA COUR, T (1974) 1,3,4-thiadiazole at 220.deg. K. *Acta Crystallogr. B*, 30, 1642-1643.
- L'ABBE, G; VERHELST, G; HUYBRECHTS, L & TOPPET, S (1977) Tosylation of 2-(Monosubstituted)amino-1,3,4-thiadiazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 515-516.
- LAGES, AL (1996) Síntese de novos análogos de inibidores seletivos de prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2), derivados dos safrol. Tese de Mestrado, Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- LAIDIG, KE & CAMERON, LM (1996) Barrier to rotation in thioformamide: implications for amide resonance. *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 1737-1742.
- LAL, GS; LOBACH, E & EVANS, A (2000) Fluorination of thiocarbonyl compounds with bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (Deoxo-Fluor reagent): a facile synthesis of *gem*-difluorides. *J. Org. Chem.*, 65, 4830-4832
- LALEZARI, I & SHARGHI, N (1966) Synthesis of 1,3,4-thiadiazoles containing the trifluoromethyl group. *J. Heterocyclic Chem.*, 3, 336-337.
- LALLOO, DG; SHINGADIA, D; PASVOL, G; CHIODINI, PL; WHITTY, CJ; BEECHING, NJ; HILL, DR; WARRELL, DA & BANNISTER, BA (2007) UK

Malaria Treatment Guidelines. *J. Infection*, 54, 111-121.

- LAMBERT, JB & MAZZOLA, EP (2004) Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods. Pearson, pp. 62-97.
- LANGE, NA & REED, WR (1926) Some *para*-phenoxy-ureas and thio-ureas derived from *para*-phenoxy-aniline. The effect of the phenoxy group on the taste. *J. Am. Chem. Soc.*, 48, 1069-1074.
- LARSEN, SD; CONNELL, MA; CUDAHY, MM; EVANS, BR; MAY, PD; MEGLASSON, MD; O'SULLIVAN, TJ; SCHOSTAREZ, HJ; SIH, JC; STEVENS, FC; TANIS, SP; TEGLEY, CM; TUCKER, JA; VAILLANCOURT, VA; VIDMAR, TJ; WATT, W & YU, JH (2001) Synthesis and biological activity of analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid: discovery of a novel aminoguanidinoacetic acid antidiabetic agent. *J. Med. Chem.*, 44, 1217-1230.
- LAUER, RF & ZENCHOFF, G (1976) Cyclic condensations of 2-amino-1,3,4-thiadiazole with 1,3-dicarbonyl compounds. *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 291-293.
- LAUTERBUR, PC (1961) C<sup>13</sup> Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. II. Phenols, Anisole and Dimethoxybenzenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1846-1852.
- LAVULO, LT; EMIG, FA & ASH, DE (2002) Functional consequences of the G235R mutation in liver arginase leading to hyperargininemia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 399, 49-55.
- LEMAL, DM (2004) Perspective on Fluorocarbon Chemistry. *J. Org. Chem.*, 69, 1-11.
- LEWIS, JJ; PERKINS, CW; TRAINOR, DA & WILDONGER, RA (1988) Preparation and testing of prolinamides as leukocyte elastase inhibitors. *EP 276101* (15 de janeiro de 1988), 35 pp.
- LI, C-S; BLACK, WC; CHAN, C-C; FORD-HUTCHINSON, AW; GAUTHIER, J-Y; GORDON, R; GUAY, D; KARGMAN, S; LAU, CK; MANCINI, J; OUIMET, N; ROY, P; VICKERS, P; WONG, E; YOUNG, RN; ZAMBONI, R & PRASIT, P (1995) Cyclooxygenase-2 inhibitors. Synthesis and pharmacological activities of 5-methanesulfonamido-1-indanone derivatives. *J. Med. Chem.*, 38, 4897-4905.
- LIANG, TC & ABELES, RH (1987) Complex of  $\alpha$ -chymotrypsin and N-acetyl-L-leucyl-L-phenylalanyl trifluoromethyl ketone: structural studies with NMR spectroscopy. *Biochemistry*, 25, 7603-7608.
- LINDERMAN, RJ; JAMOIS, EA & TENNYSON, SD (1994) Synthesis of and Analysis of Thiol Additions to  $\beta$ -Alkyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated Trifluoromethyl Ketones. *J. Org. Chem.*, 59, 957-962.

- LIOTTA, CL & HARRIS, HP (1974) Chemistry of naked anions. I. Reactions of the 18-crown-6 complex of potassium fluoride with organic substrates in aprotic organic solvents. *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2250-2252.
- MACIEL, GE & NATTERSTAD, JJ (1965) Study of <sup>13</sup>C Chemical Shifts in Substituted Benzenes. *J. Chem. Phys.*, 42, 2427-2435.
- MACOMBER, RS (1998) A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy. John Wiley & Sons, Inc.
- MAE, M; HONG, JA; HAMMOND, GB & UNEYAMA, K (2005) Mg(0)-promoted debromometalation of *gem*-difluoropropargyl bromides. *Tetrahedron Lett.*, 46, 1787-1789.
- MANDAL, PK & ROY, SC (1995) Ceric ammonium nitrate as a convenient catalyst for chemoselective thioacetalisation. *Tetrahedron*, 51, 7823-7828.
- MARKOV, P & STOELEVIK, R (1970) Electron diffraction investigation of the molecular structure of 1,3,4-thiadiazole in the vapor phase. *Acta Chem. Scand.*, 24, 2525-2534.
- MATHEY, F & BENSOAM, J (1975) Reactions de l'hexafluorure de molybdene avec les aldehydes et les cetonnes fonctionnels. *Tetrahedron*, 31, 391-401.
- MAY, EL (1947) Attempts to find new antimalarials. xxi. guanidine and biguanide derivatives of phenanthrene. *J. Org. Chem.*, 12, 437-442.
- MAYER, S; DAIGLE, DM; BROWN, ED; KHATRI, J & ORGAN, MG (2004) An expedient and facile one-step synthesis of a biguanide library by microwave irradiation coupled with simple product filtration. inhibitors of dihydrofolate reductase. *J. Comb. Chem.*, 6, 776-782.
- MCGEACHIN, RL (1953) Some Derivatives and Analogs of 4-Biguanidophenylarsonic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 973-975.
- MÉDEBIELLE, M; PINSON, J & SAVÉANT, J (1997) Electrochemically induced S<sub>RN</sub>1 substitution of fluorinated aryl halides. Application to the synthesis of fluorinated-aryl heterocycles. *Electochim. Acta*, 42, 2049-2055.
- MHASALKAR, MY; SHAH, MH; NIKAM, ST; ANANTANARAYANAN, KG & DELIWALA, CV (1970) 4-Alkyl-5-aryl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 13, 672-674.
- MIDDLETON, WJ & BINGHAM, EM (1980)  $\alpha,\alpha$ -Difluoroarylacetic acids: preparation from (diethylamino)sulfur trifluoride and  $\alpha$ -oxoarylacetaes. *J. Org. Chem.*, 45, 2883-2887.
- MIDDLETON, WJ (1975) New fluorinating reagents. Dialkylaminosulfur fluorides. *J. Org. Chem.*, 40, 574-578.
- MIEL, H & RAULT, S (1998) Conversion of *N,N*-bis(tert-

butoxycarbonyl)guanidines to *N*-(*N'*-tert-butoxycarbonylamidino)ureas. *Tetrahedron Lett.*, 39, 1565-1568.

- MIETHCHEN, R & KROEGER, CF (1967) 1,2,4-Triazoles. XV. Chlorination of 1,2,4-triazoles. *Z. Chem.*, 7, 184-185.
- MILLER, MJ & LOUDON, GM (1975) A convenient, high-yield of aldehydes to nitriles. *J. Org. Chem.*, 40, 126-127.
- MILLS, CD; KINCAID, K; ALT, JM; HEILMAN, MJ & HILL, AM (2000) M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm. *J. Immunol.*, 164, 6166-6173.
- MISRA, U; HITKARI, A; SAXENA, A; GURTU, S & SHANKER, K (1996) Biologically active indolylmethyl-1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 4H-1,3,4-triazoles and 1,2,4-triazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 629-634.
- MIYAKE, H; NAKAO, Y & SASAKI, M (2006) Oxalic acid catalyzed reaction between dithioacetals and acetals. A simple and eco-friendly method for a conversion of a dithioacetal to a carbonyl compound. *Tetrahedron Lett.*, 47, 6247-6250.
- MOINET, & CRAVO, D (2002) Biguanide derivatives. MERCK PATENT GMBH, WO 02/074740 A1 (26 de setembro de 2002), 21 pp.
- MORI, M & GOTOH, T (2000) Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 275, 715-719.
- MORI, T; TAKADA, Y; HATAKOSHI, M & MATSUO, N (2004) New trifluoromethanesulfonanilide compounds having high miticidal activity against house dust mites. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 68, 425-427.
- MORRIS JR, SM; BHAMIDIPATI, D & KEPKA-LENHART, D. (1997) Human type II arginase: sequence analysis and tissue-specific expression. *Gene*, 193,157-161.
- MOTHERWELL, WB & WILKINSON, JA (1991) Observations on the reaction of dithioketals with *para*-iodotoluene difluoride: a novel route to *gem*-difluoro compounds. *SYNLETT*, 191-192.
- MOUSSEBOIS, C & ELOY, F (1964) The chemical properties of 1,2,4-oxadiazoles in relation to their degree of aromaticity. *Helv. Chim. Acta*, 47, 838-848.
- MULLICAN, MD; WILSON, MW; CONNER, DT; KOSTLAN, CR; SCHRIER, DJ & DYER, RD (1993) Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally active, nonulcerogenic antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.*, 36, 1090-1099.
- MUNDER, M, EICHMANN, K; MORAN, JM ; CENTENO, F; SOLER, G & MODOLELL, M (1999) Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in

murine macrophages and dendritic cells. *J. Immunol.*, 163, 3771-3777.

- MURATA, K; KANEKO, S & KITAZUME, T (1993) Preparation and biological evaluation of  $\gamma$ -fluoromethyl- $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone and  $\gamma$ -butyrolactam. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3, 2685-2988.
- MUSSER, JH; KREFT, AF; BENDER, RHW; KUBRAK, DM; CARLSON, RP; CHANG, J & HAND, JM (1989) *N*-[(Arylmethoxy)phenyl] and *N*-[(arylmethoxy)naphthyl] sulfonamides: potent orally active leukotriene D<sub>4</sub> antagonists of novel structure. *J. Med. Chem.*, 32, 1176-1183.
- NAITO, Y; AKAHOSHI, F; TAKEDA, S; OKADA, T; KAJII, M; NISHIMURA, H; SUGIURA, M; FUKAYA, C; KAGITANI, Y (1996) Synthesis and pharmacological activity of triazole derivatives inhibiting eosinophilia. *J. Med. Chem.*, 39, 3019-3029.
- NAKAYAMA, T; TAIRA, S; IKEDA, M; ASHIZAWA, H; ODA, M; ARAKAWA, K & FUJII, S (1993) Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors. V. Chemical modification of 6-amidino-2-naphthyl 4-guanidinobenzoate. *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 117-125.
- NELSON, DL & COX, MM (2005) *Lehninger's Principles of Biochemistry*, 4<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: W. H. Freeman.
- NICOLAOU, KC; DOLLE, RE & PAPAHAJIS, DP (1984) Practical synthesis of oligosaccharides. Partial synthesis of avermectin B1a. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 4189-4192.
- NICOLAOU, KC; LADDUWAHETTY, T; RANDALL, JL & CHUCHOLOWSKI, A (1986) Stereospecific 1,2-migrations in carbohydrates. Stereocontrolled synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -2-deoxyglycosides. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2466-2467.
- NOTHENBERG, MS; TAKEDA, GKF & NAJJAR, R (1991) Adducts of nitroimidazole derivatives with rhodium(II) carboxylates: Syntheses, characterization, and evaluation of antichagasic activities. *J. Inorg. Biochem.*, 42, 217-229.
- OLOFSON, RA & KENDALL, RV (1970) Protection by acylation in the selective alkylation of heterocycles. *J. Org. Chem.*, 35, 2246-2248.
- ONG, BS (1980) A simple and efficient method of thioacetal - and ketalization. *Tetrahedron Lett.*, 21, 4225-4228.
- OOI, NS & WILSON, DA (1980) Formation and thermal reaction of *O*-(*N*-acetylbenzimidoyl)benzamidoxime: comparison with the formation of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles from *O*-acetylarlamidoximes and *O*-aroylacetamidoximes. *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1792-1799.
- OSIPOV, SN; GOLUBEV, AS; SEWALD, N & BURGER, K (1997) New efficient syntheses of  $\alpha$ -difluoromethyl- and  $\alpha$ -trifluoromethyl-ornithine.

*Tetrahedron Lett.*, **34**, 5965-5966.

- OUTT, PE; ARES, JJ; ROBERTS, GE; WANG, X; CUPPS, TL & WIREKO, FC; (**1998**) A general synthesis of 4-substituted 6-(2-imidazolinylamino)-5,8-dimethylquinolines. *J. Org. Chem.*, **63**, 5762-5768.
- OXLEY, P & SHORT, WF (**1946**) Amidines. Part I. Preparation of amidines from cyanides. *J. Chem. Soc.*, 147-150.
- PALAZZO, G (ACRAF) (**1966**) Certain 3-phenyl-5-alkyl-1,2,4-oxadiazoles, substituted in the phenyl ring. *US 3,270,029*.
- PALAZZO, G; BAIOCCHI, L & PICCONI, G (**1979**) 1,2,4-Oxadiazole. X(1). Aryl-1,2,4-oxadiazolecarbaldehydes. *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 1469-1475.
- PALAZZO, G; TAVELLA, M; STRANI, G & SILVESTRINI, B (**1961**) 1,2,4-Oxadiazoles--IV. Synthesis and Pharmacological Properties of a Series of Substituted Aminoalkyl-1,2,4-oxadiazoles. *J. Med. Chem.*, **4**, 351-367.
- PAPAIOANNOU, CG (American Cyanamid Company) (**1972**) 2-Substituted-5-(amino or substituted amino)-1,3,4-thiadiazoles. *US 3,705,171*.
- PARIS, C; LOISEAU, PM; BORIES, C & BRÉARD J (**2004**) Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 852-859.
- PARTRIDGE, MW & SHORT, WF (**1947**) Amidines. Part IV. Preparation of amidines from cyanides and ammonium thiocyanate or substituted ammonium thiocyanates. *J. Chem. Soc.*, 390-394.
- PATEL, DV; RIELLY-GAUVIN, K; RYONO, DE; FREE, CA; SMITH, SA & PETRILLO Jr, EW (**1993**) Activated ketone based inhibitors of human renin. *J. Med. Chem.*, **36**, 2431-2447.
- PATERSON, R (**2002**) Miltefosine presents new hope for leishmaniasis patients. *Lancet Infect. Dis.*, **2**, 452.
- PAUL, H; SITTE, A & WESSEL, R (**1977**) On some reactions of 2,5-diamino- and 2-amino-1,3,4-thiadiazoles with  $\alpha$ -halogen ketones to imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles. *Monatsh. Chem.*, **108**, 665-680.
- PESSON, M; DUPIN, S & ANTOINE, M (**1972**) Researches on derivatives of 1,2,4-triazole. III. The use of ethyl hydrazinocarboxylate for the synthesis of 3-hydroxy-1,2,4-triazoles. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1364-1371.
- PETHE, S; BOUCHER, JL & MANSUY D (**2002**) Interaction of anions with rat liver arginase: specific inhibitory effects of fluorid. *J. Inorg. Biochem.*, **88**, 397-402.
- PETUKHOV, PA; ZHANG, J; WANG, CZ; YE, YP; JOHNSON, KM & KOZIKOWSKI, AP (**2004**) Synthesis, molecular modeling, and biological studies of novel piperidine-based analogues of cocaine: evidence of

unfavorable interactions proximal to the 3 $\alpha$ -position of the piperidine ring. *J. Med. Chem.*, **47**, 3009-3018.

- PIERCE, ME; PARSONS JR., RL; RADESCA, LA; LO, YS; SILVERMAN, S; MOORE, JR; ISLAM, Q; CHOUDHURY, A; FORTUNAK, JMD; NGUYEN, D; LUO, C; MORGAN, SJ; DAVIS, WP; CONFALONE, PN; CHEN, C.-Y; TILLYER, RD; FREY, L; TAN, L; XU, F; ZHAO, D; THOMPSON, AS; CORLEY, EG; GRABOWSKI, EJJ; REAMER, R & REIDER, PJ (1998) Practical asymmetric synthesis of efavirenz (DMP 266), an HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. *J. Org. Chem.*, **63**, 8536-8543.
- PISCOPO, E; DIURNO, MV & CIRINO, G (1983) Studies on heterocyclic compounds. I – Synthesis of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Boll. Soc. It. Sper.*, **59**, 792-798.
- PISCOPO, TV & AZZOPARDI, CM (2006) Leishmaniasis. *Postgrad. Med. J.*, **83**, 649-657.
- PLUMITALLO, A; CARDIA, MC; DISTINTO, S; DeLOGU A & MACCIONI, E (2004) Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoyl-isothiosemicarbazides. *Farmaco*, **59**, 945-952.
- POHJANPELTO, P & HÖLLTÄ, E (1983) Arginase activity of different cells in tissue culture. *Biochem Biophys Acta*, **757**, 191-195.
- POINDEXTER, GS; BRUCE, MA; BREITENBUCHER, JG; HIGGINS, MA; SIT, SY; ROMINE, JL; MARTIN, SW; WARD, SA; MCGOVERN, RT; CLARKE, W; RUSSELL, J & ANTAL-ZIMANYI, I (2004) Dihydropyridine neuropeptide Y Y<sub>1</sub> receptor antagonists 2. bioisosteric urea replacements. *Bioorg Med. Chem.*, **12**, 507-521.
- POLYA, JB (1984) 1,2,4-Triazoles. In: KATRITZKY, AR. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volume 5: Parte 4A. Nova Iorque: Pergamon Press, pp. 733-790.
- POTTS, KT & HUSEBY, RM (1966) 1,2,4-Triazoles. XVI. Derivatives of the s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole Ring System. *J. Org. Chem.*, **31**, 3528-3531.
- POTTS, KT (1961) The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. *Chem. Rev.*, **61**, 87-127.
- POULAIN, RF; TARTAR AL & DÉPREZ, BP (2001) Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acids using an improved, uronium-based, activation. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1495-1498.
- PRAKASH, GKS; HOOLE, D; REDDY, VP & OLAH, GA (1993) Simplified preparation of  $\alpha,\alpha$ -difluorodiphenylmethanes from benzophenone 1,3-dithiolanes with sulfuryl chloride and pyridinium polyhydrogen fluoride. *SYNLETT*, 691-693.
- PRAKASH, GKS; WANG, Y; HU, J & OLAH, GA (2005) Nucleophilic

difluoromethylation and difluoromethylenation using bromodifluoromethyl phenyl sulfone. *J. Fluorine Chem.*, 126, 1361-1367.

- PRETSCH, E; CLERC, T; SEIBL, J & SIMON, W (1989) *Tables of spectral data for structure determination of organic compounds*, 2<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Springer-Verlag, pp. C120 e C125.
- QUAN, C & KURTH, M (2004) Solid-phase synthesis of 5-isoxazol-4-yl-[1,2,4]oxadiazoles. *J. Org. Chem.*, 69, 1470-1474.
- RABJOHN, N (1963) *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc.
- RAM, VJ; GOEL, A; KANDPAL, M; MITTAL, M; GOYAL, N; TEKWANI, BL; GURU, PY & RASTOGI, AK (1997a) Tetraazaacenaphthene, tetraazaphenalene and 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential leishmanicidals. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 651-656.
- RAM, VJ; SRIVASTAVA, P; SINGH, SK; KANDPAL, M & TEKWANI, BL (1997b) Functionalized azole and triazolopyrimidines as latent leishmanicides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7: 1087-1090.
- RANG, HP; DALE, MM; RITTER, JM & MOORE, PK (2004) *Farmacologia*, 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- RATHELOT, P; AZAS, N; EL-KASHEF, H; DELMAS, F; DI GIORGIO, C; TIMON-DAVID, P; MALDONADO, J & VANELLE, P (2002) 1,3-Diphenylpyrazoles: synthesis and antiparasitic activities of azomethine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 671-679.
- RÂY, P (1961) Complex Compounds of Biguanides and Guanylureas with Metallic Elements. *Chem. Rev.*, 61, 313-359.
- REIMER, M & HOWARD, M (1928) The dibromides of methylcoumaric and methylcoumarinic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 196-203.
- REITZ, DB & FINKES, MJ (1989a) Reaction of 2,5-bis(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole with primary amines. Synthesis of 4-substituted-3,5-bis(trifluoromethyl)-4H-1,2,4-triazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 225-230.
- REITZ, DB & FINKES, MJ (1989b) Reaction of 2,5-bis(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole with hydrazine. The synthesis of 4-amino-3,5-bis(trifluoromethyl)-4H-1,2,4-triazoles. *J. Org. Chem.*, 54, 1760-1762.
- RESNATI, G & DESMARTEAU, DD (1992) Electrophilic fluorination of pharmacologically active 1,3-dicarbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, 57, 4281-4284.
- RIBA, M; SANS, A; SOLE, J; MUNOZ, L; BOSCH, MP; ROSELL, G & GUERRERO, A (2005) Antagonism of Pheromone Response of *Ostrinia nubilalis* Males and Implications on Behavior in the Laboratory and in the

Field. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 1158-1165.

- RIED, W & VALENTIN, J (1968) Reactions with aminoguanidine. II. Reaction of aminoguanidine with lactones and carboxylic acid anhydrides. *Chem. Ber.*, 101, 2117-2123.
- RIETJENS, IMCM; TYRAKOWSKA, B; VEEGER, C & VERVOORT, J (1990) Reaction pathways for biodehalogenation of fluorinated anilines. *Eur. J. Biochem.*, 194, 945-954.
- ROBERTS, SC; TANCER, MJ; POLINSKY, MR; GIBSON, KM; HEBY, O & ULLMAN, B (2004) Arginase plays a pivotal role in polyamine precursor metabolism in Leishmania. Characterization of gene deletion mutants. *J. Biol. Chem.*, 279, 23668-23678.
- ROBERTSON, CA; GREEN, BG; NIEDZWIECKI, L; HARRISON, RK & GRANT, SK (1993) Effect of nitric oxide synthase substrate analog inhibitors on rat liver arginase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 197, 523-528.
- ROJAS, MCO; GUADARRAMA, LIL & MÉNDEZ, JD (2002) Papel de las poliaminas em la inmunosupresión. *Rev. Med. IMSS*, 40, 77-83.
- ROSE, PA; ABRANS, SR & GUSTA, LV (1992) Synthesis, resolution and biological activity of 7',7'-difluoroabscisic acid. *Phytochemistry*, 31, 1105-1110.
- ROUSH, WR (2000) Preparation and use of *N,N'*-di-BOC-*N''*-triflylguanidine. *Organic Syntheses*, 78. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc., pp. 91.
- ROZEN, S & ZAMIR, D (1991) Conversion of the carbonyl group to CF<sub>2</sub> using iodine monofluoride (IF). *J. Org. Chem.*, 56, 4695-4700.
- ROZEN, S (2005) Attaching the fluorine atom to organic molecules using BrF<sub>3</sub> and other reagents directly derived from F<sub>2</sub>. *Acc. Chem. Res.*, 38, 803-812.
- ROZEN, S; BRAND, M; ZAMIR, D & HEBEL, D (1987) A novel transformation of a carbonyl to a CF<sub>2</sub> group. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 896-897.
- RÜDEL, H (2003) Case study: bioavailability of tin and tin compounds. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 56, 180-189.
- SALERNO, JC; MCMILLAN, K & MASTERS, BSS (1996) Binding of intermediate, product, and substrate analogs to neuronal nitric oxide synthase: Ferriheme is sensitive to ligand-specific effects in the L-arginine binding site. *Biochemistry*, 35, 11839-11845.
- SALERNO, L; SIRACUSA, M; GUERRERA, F; ROMEO, G; PITTALA, V; MÓDICA, M; MENNINI, T & RUSSO F (2004). Synthesis of new 5-phenyl[1,2,4]triazole derivatives as ligands for the 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor.

ARKIVOC, V, 312-324.

- SAMS, CK & LAU, J (1999) Solid-phase synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.*, 40, 9359-9362.
- SAMUELS, JA; LOBKOVSKY, EB; STREIB, WE; FOLTING, K; HUFFMAN, JC; ZWANZIGER, JW & CAULTON, KG (1993) Organofluorine binding to sodium and thallium(I) in molecular fluoroalkoxide compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 5093-5104.
- SANO, S; NOGUCHI, T; TANATANI, A; HASHIMOTO, Y & MIYACHI, H (2005) Design and synthesis of subtype-selective cyclooxygenase (COX) inhibitors derived from thalidomide. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 3079-3091.
- SARVÀ, MC; ROMEO, G; GUERRERA, F; SIRACUSA, M; SALERNO, L; RUSSO, F; CAGNOTTO, A; GOEGAN M & MENNINI, T (2002) [1,2,4]Triazole derivatives as 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 313-323.
- SAUVANT, MP; PEPIN, D; BOHATIER, J; GROLIÈRE, CA & GUILLOT, J (1997) Toxicity assessment of 16 inorganic environmental pollutants by six bioassays. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 27, 131-140.
- SAVITSKY, GB (1963) Carbon-13 chemical shift of *para*-substituted benzenes. *J. Phys. Chem.*, 67, 2723-2725.
- SCHAEFER, FC & PETERS, GA (1961) Base-Catalyzed Reaction of Nitriles with Alcohols. A Convenient Route to Imidates and Amidine Salts. *J. Org. Chem.*, 26, 412-418.
- SCHAEFER, T & SCHNEIDER, WG (1960) On the Nature of Solvent Effects in the Proton Resonance Spectra of Unsaturated Ring Compounds. I. Substituted Benzenes. *J. Chem. Phys.*, 32, 1218-1223.
- SEIFERT, K, MATU, S.; PÉREZ-VICTORIA, FJ; CASTANYS, S; GAMARRO, F & CROFT., SL (2003). Characterization of *Leishmania donovani* promastigotes resistant to hexadecylphosphocholine (miltefosine). *Int. J. Antimicrob. Agents*, 22, 380-387.
- SELAMNIA, M; MAYEUR, C; ROBERT, V & BLACHIER, F (1998)  $\alpha$ -Difluoromethylornithine (DFMO) as a potent arginase activity inhibitor in human colon carcinoma cells. *Biochem. Pharmacol.*, 55, 1241-1245.
- SERVI, S; GENÇ, M; GUR, S & KOCA, M (2005) The synthesis and antimicrobial activity of some new methyl N-arylthiocarbamates, dimethyl N-aryldithiocarbonimidates and 2-arylamino-2-imidazolines. *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 687-693.
- SHAFIEE, A; NAIMI, E; MANSOBI, P; FOROUMADI, A & SHEKARI, M (1995) Synthesis of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 32, 1235-1239.

- SHAPIRO, SL; PARRINO, VA; ROGOW, E & FREEDMAN, L (1959a) Hypoglycemic agents. I. Chemical properties of  $\beta$ -phenethylbiguanide. A new hypoglycemic agent. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2220-2225.
- SHAPIRO, SL; PARRINO, VA; ROGOW, E & FREEDMAN, L (1959b) Hypoglycemic agents. II. Arylbiguanides. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 3725-3728.
- SHAPIRO, SL; PARRINO, VA; ROGOW, E & FREEDMAN, L (1959c) Hypoglycemic agents. III.  $N^1$ -Alkyl- and aralkylbiguanides. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 3728-3736.
- SHARGEL, L & YU, ABC (2002) "Biopharmaceutics" em: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>a</sup> Ed. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., pp. 156-175.
- SHARMA, S; SRIVASTAVA, VK & KUMAR A (2002) Newer N-substituted anthranilic acid derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 689-697.
- SHILLINGTON, JK ; DENNING JR, GS; GREENOUGH III, WB; HILL JR, T & RAMSAY, OB (1958) A new method for the resolution of racemic carbonyl compounds: synthesis and use of 4-(4-carboxyphenyl)-semicarbazide. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6551-6553.
- SHIMIZU, M; MAEDA, T & FUJISAWA, T (1995) *gem*-Difluorination of 1,3-dithiolanes with the hexafluoropropene-diethylamine reagent and *N*-iodosuccinimide or 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin. *J. Fluorine Chem.*, 71, 9-12.
- SHORT, WF & PARTRIDGE, MW (BOOTS PURE DRUG CO LTD) (1948) Manufacture of compounds containing amidine groups. *US 2,450,386*.
- SILAS, CD (2005) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Volume 1. 6<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc., pp. 15-23.
- SILVA, EF; CANTO-CAVALHEIRO, MM; BRAZ, VR; CYSNE-FINKELSTEIN, L; LEON, LL & ECHEVARRIA, A (2002b). Synthesis and biological evaluation of new 1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamine derivatives against *Leishmania amazonensis* promastigotes and amastigotes. *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 979-984.
- SILVA, ER; CASTILHO, TM; PIOKER, FC; SILVA, CHTP & FLOETER-WINTER, LM (2002a) Genomic organisation and transcription characterisation of the gene encoding *Leishmania (Leishmania) amazonensis* arginase and its protein structure prediction. *Intern. J. Parasitol.*, 32, 727-737.
- SILVA, ER; SILVA, ML; FISCHER, H; MORTARA, RA; MAYER, MG; FRAMESQUI, K; SILBER, AM; FLOETER-WINTER, LM (2008) *Molecular & Biochemical Parasitology*, 159, 104-111.
- SILVERSTEIN, RM & WEBSTER, FX (2000) *Identificação Espectrométrica*

*de Compostos Orgânicos*, 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.

- SINDERMANN, H; ENGEL, KR; FISCHER, C & BOMMER W (2004) Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin. Infect. Dis.*, 39, 1520-1523.
- SINGH, H; SRIVASTAVA, MK; SINGH, BK, SINGH, SK & DUBEY, G (2001) Synthesis and fungitoxicity of fluorinated-1,2,4-triazolo-and thiadiazolo[3,2-*b*]-1,3,4-oxadiazoles. *Indian J. Chem.*, 40B, 159-162.
- SMITH, MB & MARCH, J (2001) March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structures, 5<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc.
- SONDEJ, SC & KATZENELLENBOGEN, JA (1986) *gem*-Difluoro compounds: a convenient preparation from ketones and aldehydes by halogen fluoride treatment of 1,3-dithiolanes. *J. Org. Chem.*, 51; 3508-3513.
- SPIESECKE, H & SCHNEIDER, WG (1961) Substituent effects on the C<sup>13</sup> and H<sub>1</sub> chemical shifts in monosubstituted benzenes. *J. Chem. Phys.*, 35, 731-738.
- SRIVASTAVA, RM; BRINN, IM; MACHUCA-HERRERA, JO; FARIA, HB; CARPENTER, GB; ANDRADE, D; VENKATESH, CG & de MORAIS, LPF (1997) *J. Mol. Struct.*, 406, 159-167.
- SRIVASTAVA, RM; LIMA, AA; VIANA, OS; SILVA, MJC; CATANHO, MTJA; & MORAIS, JOF (2003) Antiinflammatory property of 3-aryl-5-(*n*-propyl)-1,2,4-oxadiazoles and antimicrobial property of 3-aryl-5-(*n*-propyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles: their syntheses and spectroscopic studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 1821-1827.
- SRIVASTAVA, RM; MENDES E SILVA, LM & BHATTACHARYYA, J (1989) <sup>13</sup>C NMR Spectra of Some Substituted 1,2,4-Oxidiazoles and 4,5-Dihydro-1,2,4-Oxadiazoles. *Química Nova*, 12, 221-223.
- STEMPIN, CC; TANOS, TB; COSO, OA & CERBÁN, FM (2004) Arginase induction promotes *Trypanosoma cruzi* intracellular replication in cruzipain-treated J774 cells through the activation of multiple signaling pathways. *Eur J. Immunol.*, 34, 200-209.
- STREKOWSKI, L; LIN, S-Y; LEE, H. MASON, JC (1996) Base-mediated reactions of *ortho*- and *para*-perfluoroalkylanilines. *Tetrahedron Lett.*, 37, 4655-4658.
- STREKOWSKI, L; LIN, S-Y; LEE, H. ZHANG, Z-Q; MASON, JC (1998) Synthesis of 4-perfluoroalkylquinolines. *Tetrahedron*, 54, 7947-7954.
- SUNDAR, S; ROSENKAIMER, F; MAKHARIA, MK; GOYAL, AK; MANDAL, AK; VOSS, A; HILGARD, P & MURRAY, HW (1998) Trial of oral miltefosine

for visceral leishmaniasis. *Lancet*, 352, 1821-1823.

- TAKA, N & MATSUOKA, H (2005) Biguanide derivative and therapeutic agent for diabetes containing the same. CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD, EP 1 500 656 A1 (26 de janeiro de 2005), 12 pp.
- TARASCONI, P; CAPACCHI, S; PELOSI, G; CORNIA, M; ALBERTINI, R; BONATI, A; DALL'AGLIO, PP; LUNGHI, P & PINELLI, S (2000) Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 157-162.
- TELLIER, F & SAUVÊTRE, R (1995) Introduction stéréosélective du groupement difluorométhylène en position allylique. *J. Fluorine Chem.*, 70, 265-270.
- TEMPORAL, RM; CYSNE-FINKELSTEIN, L; ECHEVARRIA, A, SILVA-GONÇALVES, AJ; LEON, LL & GENESTRA, MS (2005) Amidine Derivatives and Leishmania amazonensis: an Evaluation of the Effect of Nitric Oxide (NO) Production on the Parasite-macrophage Interaction. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 20, 13-18.
- TIAN, Y; DUAN, C; ZHAO, C; YOU, X; MAK, TCW & ZHANG, Z (1997) Synthesis, crystal structure, and second-order optical nonlinearity of bis(2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone)cadmium Halides (CdL<sub>2</sub>X<sub>2</sub>; X = Br, I). *Inorg. Chem.*, 36, 1247-1252.
- TIEMANN, F (1884) Ueber die Einwirkung von Hydroxylamin auf Nitrile. *Ber.*, 17, 126-129.
- TOMCHIN, AB (1990) Semicarbazones and thiosemicarbazones of the heterocyclic series. LIV. Derivatives of 1,2,4-triazine, 1,2,4-triazole, and 1,3,4-thiadiazole from 1-acetyl-5-bromoisatin and thiosemicarbazide. *J. Org. Chem. URSS*, 26, 737-747.
- TÖRÖK S; NAGY, B; PRIBÉK, F & BALOGH, S (1988) Method for the preparation of amidino-urea derivatives. REANAL FINOMVEGYSZERGYAR, WO 88/07990 (20 de outubro de 1988), 22 pp.
- TORRENS, H (2005) Carbon-fluorine bond activation by platinum group metal complexes. *Coord. Chem. Rev.*, 249, 1957-1985.
- TOZER, MJ & HERPIN, TF (1996) Methods for the synthesis of gem-difluoromethylene compounds. *Tetrahedron*, 52, 8619-8683.
- TREPKA, RD; BELISLE, JW & HARRINGTON, JK (1974a) Acidities and partition coefficients of fluoromethanesulfonamides. *J. Org. Chem.*, 39, 1094-1098.
- TREPKA, RD; HARRINGTON, JK; McCONVILLE, JW; McGURRAN, KT; MENDEL, A; PAULY, DR; ROBERTSON, JE & WADDINGTON, JT (1974b) Synthesis and herbicidal activity of fluorinated N-phenylalkanesulfonamides.

*J Agric Food Chem.*, 22, 1111-1119.

- TREPKA, RD; HARRINGTON, JK; ROBERTSON, JE & WADDINGTON, JT (1970) Fluoroalkanesulfonanilides, a new class of herbicides. *J Agric Food Chem.*, 18, 1176-1177.
- TSENG, S-S; MOHAN, AG; HAINES, LG; VIZCARRA, LS & RAUHUT, MM (1979) Efficient peroxyoxalate chemiluminescence from reactions of *N*-(trifluoromethylsulfonyl)oxamides with hydrogen peroxide and fluorescers. *J. Org. Chem.*, 44, 4113-4116.
- TSITSIKA, MM; KHRIPAK, SM & SMOLANKA, IV (1974) Acylation of some substituted 1,2,4-triazole-3-thiones. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 851-853.
- TSUSHIMA, T; ISHIHARA, S & FUJITA, Y (1990) Fluorine-containing amino acids and their derivatives. 9. Synthesis and biological activities of difluoromethylhomocysteine. *Tetrahedron*, 31, 3017-3018.
- TURAN-ZITOUNI, G; KAPLANCIKLI, ZA; EROL, K & KILIÇ, FS (1999) Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines. *Farmaco*, 54, 218-223.
- UNEYAMA, K & AMII, H (2002) A review of Mg metal-promoted C – F bond activation; a reliable synthetic approach to difluorinated organic compounds. *J. Fluorine Chem.*, 114, 127-131.
- UNGNADE, H & KISSINGER, L (1958) The Structure of Amidoximes. *J Org. Chem.*, 23, 1794-1796.
- UPADHYAYA, VP; NATH, TGS; SRINIVASAN, VR (1978) Synthesis of 5-Aryl-3-propynylthio-*s*-triazoles and their annelation to 2-Aryl-5-methylthiazolo[3,2-*b*]-*s*-triazoles. *Synthesis*, 288-289.
- URBAŃSKI, T; SERAFIN, B & ZYLOWSKI, J (1967) Potential antimalarial compounds. X. Pyrimidine derivatives of urea and guanidine. *J. Med. Chem.*, 10, 521-525.
- VANELLE, P; MEUCHE, J; MALDONADO, J; CROZET, MP; DELMAS, F & TIMON-DAVID P (2000) Functional derivatives of 5-benzo[1, 3]dioxol-5-yl-1-methyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde and evaluation of leishmanicidal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 157-162.
- VARVARESOU, A; SIATRA-PAPASTAIKOUDI, T; TSOTINIS, A; TSANTILIKAKOULIDOU, A & VAMVAKIDES, A (1998) Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2, 4-triazole. *Farmaco*, 30, 320-326.
- Venkatachalam, TK; Sudbeck, E & Uckun, FM (2005) Structural influence on the solid state intermolecular hydrogen bonding of substituted thioureas. *J. Mol. Struct.*, 751, 41-54.
- VINCENDEAU, P; GOBERT, AP; DAULOUÈDE, S; MOYNET, D &

- MOSSALAYI, DM (2003) Arginases in parasitic diseases. *Trends Parasitol.*, 19, 9-12.
- VOULDOUKIS, I; DRAPIER, JC; NUSSLER, AK; TSELENTIS, Y; DA-SILVA, OA; GENTILINI, M; MOSSALAYI, DM; MONJOUR, L & DUGAS, B (1996), Canine visceral leishmaniasis: Successful chemotherapy induces macrophage anti-*leishmanial* activity via the L-arginine nitric oxide pathway. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 40, 253-256.
  - WALLS, LP (1970) Novel 1-amidino-3-phenyl-urea derivatives, the preparation thereof and compositions containing the same. WELLCOME FOUND, GB 1,194,835 (10 de junho de 1970), 16 pp.
  - WALSH, JS; WANG, R; BAGAN, E; WANG, CC; WISLOCKI, P & MIWA, GT (1987) Structural alterations that differentially affect the mutagenic and antitrichomonal activities of 5-nitroimidazoles. *J. Med. Chem.*, 30, 150-156.
  - WANG, E-C & LIN, G-J (1998) A new one pot method for the conversion of aldehydes into nitriles using hydroxyamine and phthalic anhydride. *Tetrahedron Lett.*, 39, 4047-4050.
  - WANG, H-B; DING, W-L; XING, Z-T & WANG, P-L (2007) 2-Methylbenzamidoxime. *Acta Cryst.*, E63, o487–o488.
  - WANG, J; STUEHR, DJ & ROUSSEAU, DL (1997) Interactions between substrate analogues and heme ligands in nitric oxide synthase. *Biochemistry*, 36, 4595-4606.
  - WANG, WW; JENKINSON, CP; GRISCAVAGE, JM; KERN, RM; ARABOLOS, NS; BYRNS, RE; CEDERBAUM, SD & IGNARRO, LJ (1995) Co-induction of arginase and nitric oxide synthase in murine macrophages activated by lipopolysaccharide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 210, 1009-1016.
  - WANG, Z; SHI, H & SHI, H (2001) Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring. *Synth. Commun.*, 31, 2841-2848.
  - WARD, JS (Eli Lilly & Company) (1979) *N*-(1,3,4-Thiadiazol-2-yl)benzamides. *US 4,141,984*.
  - WELCH, JT (1987) Tetrahedron report number 221: advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds. *Tetrahedron*, 43, 3123-3197.
  - WELLING, PG (2002) "Absorption of Drugs" em: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>a</sup> Ed. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., pp. 8-22.
  - WERBER, G; BUCCHERI, F & GENTILE, M (1977a) The synthesis and reactivity of some 2-amino-5-bromo-1,3,4-thiadiazoles and the

corresponding  $\Delta^2$ -1,3,4-thiadiazolines. *J. Heterocycl. Chem.*, 14, 823-827.

- WERBER, G; BUCCHERI, F & GENTILE, M (1977b) Reactivity of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Nucleophilic behavior of some 2-amino-1,3,4-thiadiazoles: model compounds. *J Heterocycl. Chem.*, 14, 1263-1265.
- WERBER, G; BUCCHERI, F & VIVONA, N (1975) Reactivity of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Methylation reactions of some 2-amino-5-benzoyl-1,3,4-thiadiazoles. *J. Heterocycl. Chem.*, 12, 841-844.
- WERBOVETZ, KA; BHATTACHARJEE, AK; BRENDLE, JJ & SCOVILL, JP (2000) Analysis of stereoelectronic properties of camptothecin analogues in relation to biological activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 1741-1747.
- WHEELER, AS (1929) *para*-Bromophenyl-4-semicarbazide. *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 3653-3655.
- WHEELOCK, CE; COLVIN, ME; UEMURA, I; OLMSTEAD, MM; SANBORN, JR; NAKAGAWA, Y; JONES, AD & HAMMOCK, BD (2002) Use of ab Initio Calculations To Predict the Biological Potency of Carboxylesterase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 45, 5576-5593.
- WIBERG, KB & RABLEN, PR (1995) Why does thioformamide have a larger rotational barrier than formamide? *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 2201-2209.
- WIELGAT, J & WOŹNIACKI, R (1984) A solvent effect upon reaction of sulphur tetrafluoride with 4-nitrobenzaldehyde. *J. Fluorine Chem.*, 26, 211-214.
- WOLKENBERG, SE & BOGER, DL (2002) Total synthesis of anhydrolycorinone utilizing sequential intramolecular Diels-Alder reactions of a 1,3,4-oxadiazole. *J. Org. Chem.*, 67, 7361-7364.
- XING, Z-T; DING, W-L; WANG, H-B & WANG, P-L (2007) 4-Nitrobenzamidoxime. *Acta Cryst.*, E63, o489–o490.
- YALE, HL & LOSEE, K (1966) 2-Amino-5-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 5-imino-2-substituted  $\Delta^2$ -1,3,4-oxadiazolines. A group of novel muscle relaxants. *J Med. Chem.*, 9, 478-483.
- YALE, HL & PIALA JJ (1966) Substituted s-triazoles and related compounds. *J Med. Chem.*, 9, 42-46.
- YALE, HL & SPITZMILLER, ER (1978) 3,5-Disubstituted-1,2,4-oxadiazoles and 4,5-dihydro-3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 1373-1378.
- YAMADA, S; MORIZONO, D & YAMAMOTO, K (1992) Mild oxidation of aldehydes to the corresponding carboxylic acids and esters: alkaline iodine oxidation revisited. *Tetrahedron Lett.*, 33, 4329-4332.
- Yeo, AET; Seymour, KK; Rieckmann, KH & Christopherson, RI (1997)

Effects of dual combinations of antifolates with atovaquone or dapsons on nucleotide levels in *Plasmodium falciparum*. *Biochem. Pharmacol.*, 53, 943-950.

- YING, W; DESMARTEAU, DD & GOTOH, Y (1996) *N*-fluoro-bis [(trifluoromethyl)sulfonyl]imide: Electrophilic fluorination of imines and some methyl-substituted pyridines. *Tetrahedron*, 52, 15-22.
- YONEDA, N (2004) Advances in the preparation of organofluorine compounds involving iodine and/or iodo-compounds. *J. Fluorine Chem.*, 125, 7-17.
- YORK, C; PRAKASH, GKS; WANG, Q & OLAH, GA (1994) Novel preparation of *gem*-difluorides from ketoximes with nitrosonium tetrafluoroborate and pyridinium polyhydrogen fluoride. *SYNLETT*, 425-426.
- YOSHIYAMA, T & FUCHIGAMI, T (1992) Electrolytic partial fluorination of organic compounds. 5. Anodic *gem*-difluorination of dithioacetals. *Chem. Lett.*, 1995.
- YOUNG, TE & BEIDLER, WT (1985) Direct synthesis of 5-methyl-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles from aryl aldehydes, nitroethane, and ammonium acetate. *J. Org. Chem.*, 50, 1182-1186.
- YU, J; ZHANG, S; LI, Z; LU, W; ZHOU, R; LIU, Y & CAI, M (2003) Stereoselective synthesis of 1,2:4,5-di-*O*-isopropylidene-3-*C*-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)- $\beta$ -D-psicopyranose and its X-ray crystallographic analysis. *Carbohydr Res.*, 338, 257-261.
- YUAN, C & WILLIAMS, RM (1996) An efficient method for the preparation of amidinoureas. *Tetrahedron Lett.*, 37, 1945-1948.
- ZAFAR, A; MELENDEZ, R; GEIB, SJ & HAMILTON, AD (2002) Hydrogen-bond controlled aggregation of guanidinium-carboxylate derivatives in the solid state. *Tetrahedron*, 58, 683-690.
- ZHANG, R; QIAN, X & LI, Z (1999) Syntheses and characterization of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles containing trifluoroethoxy groups. *J. Fluorine Chem.*, 93, 39-43.
- ZHU, J; PRICE, BA; WALKER, J & ZHAO, SX (2005) Catalytic hydrogenation of ethyl 2-amino-2-difluoromethyl-4-cyanobutanoate and its schiff base reaction modes. *Tetrahedron Lett.*, 46, 2795-2797.

## IX. ANEXO

Trabalho publicado:

BOECHAT, N; LAGES, A; KOVER, WB; WARDELLA, SMSV & SKAKLEC, JMS  
(2006) 1-(4-Nitrobenzoyl)thiosemicarbazide monohydrate: a three-dimensional  
hydrogen-bonded framework structure. *Acta Crystallogr., E62*, o2563-o2565.

1-(4-Nitrobenzoyl)thiosemicarbazide  
monohydrate: a three-dimensional  
hydrogen-bonded framework structureNúbia Boechat,<sup>a</sup> Adriana Lages,<sup>a</sup>  
W. Bruce Kover,<sup>b</sup>  
Solange M. S. V. Wardell<sup>a</sup> and  
Janet M. S. Skakle<sup>c\*</sup><sup>a</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de  
Tecnologia em Fármacos, Departamento de  
Síntese Orgânica, Manguinhos, CEP 21041-250  
Rio de Janeiro, RJ, Brazil, <sup>b</sup>Departamento de  
Química Orgânica, Instituto de Química,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
21945-970 Rio de Janeiro, RJ, Brazil, and  
<sup>c</sup>Department of Chemistry, College of Physical  
Sciences, University of Aberdeen, Meston Walk,  
Aberdeen AB24 3UE, Scotland

Correspondence e-mail: j.skakle@abdn.ac.uk

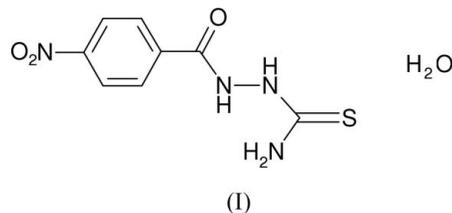
## Key indicators

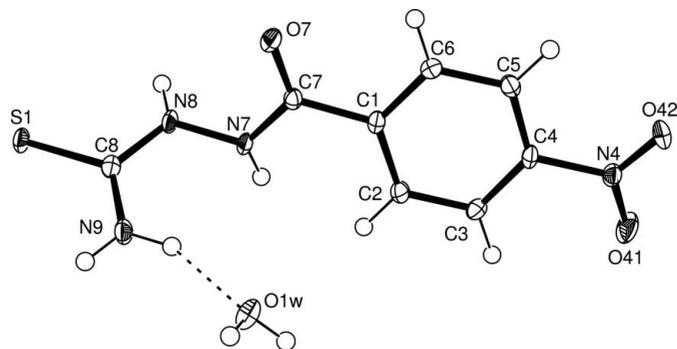
Single-crystal X-ray study  
 $T = 120\text{ K}$   
Mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002\text{ \AA}$   
 $R$  factor = 0.031  
 $wR$  factor = 0.091  
Data-to-parameter ratio = 14.1For details of how these key indicators were  
automatically derived from the article, see  
<http://journals.iucr.org/e>.In the title compound,  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , strong hydrogen  
bonding results in the formation of a number of chains and  
dimers, which combine to give a three-dimensional hydrogen-  
bonded framework.

Received 23 May 2006

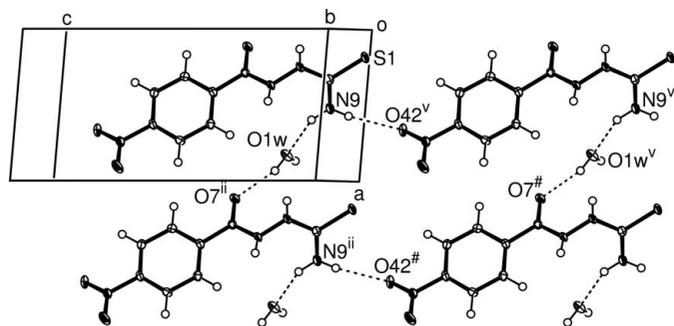
Accepted 23 May 2006

## Comment

Acylthiosemicarbazides are versatile compounds, having a  
large spectrum of biological properties (Bhat *et al.*, 1967;  
Guersoy & Karali, 1995; Plumitallo *et al.*, 2004). They are, in  
addition, useful precursors of various biologically active  
heterocyclic compounds, including triazoles (Kane *et al.*, 1994;  
Palaska *et al.*, 2002), thiadiazoles (Oruc *et al.*, 2004; Palaska  
*et al.*, 2002) and oxadiazoles (Palaska *et al.*, 2002; Yale & Losee,  
1966). Certain acylthiosemicarbazide–transition metal  
complexes have also been shown to possess useful biological  
activities (Shen *et al.*, 1997; Singh & Singh, 2001). As part of  
our interest in acylthiosemicarbazide compounds, we now  
report the crystal structure of 1-(4-nitrobenzoyl)thio-  
semicarbazide monohydrate, (I).Within the asymmetric unit of (I), the O atom of the solvent  
water molecule acts as an H-atom acceptor for the amide  
group of the organic molecule (Fig. 1). The *p*-nitro group is  
rotated from the essentially planar aryl group by an angle of  
 $13.07(12)^\circ$ , whereas the  $\text{CN}(\text{O})$  group is twisted by  
 $10.77(12)^\circ$ .The hydrogen bonding (Table 2) at the basic level produces  
a mixture of chains and dimers. The combination of the  
hydrogen bond described above, together with  $\text{O1W}-\text{H1WA}\cdots\text{O7}^{\text{ii}}$  [symmetry code: (ii)  $x + 1, y, z$ ] leads to a  $\text{C}_2^2(9)$   
chain (Bernstein *et al.*, 1995) along [010]. Another chain,  
 $\text{C}(12)$ , forms along [100] via the  $\text{N9}-\text{H9A}\cdots\text{O42}^{\text{v}}$  hydrogen  
bond [symmetry code: (v)  $x, y, z - 1$ ]. These combine to form  
an  $\text{R}_3^6(34)$  ring (Fig. 2); the disparity between the number of  
donors and acceptors results from the amide acting as a  
double donor. The rings link to create a sheet normal to [010]  
(Fig. 2).All other hydrogen bonds involve S as an acceptor and  
result in dimers. In the first, the hydrogen bond within the  
asymmetric unit combines with  $\text{O1W}-\text{H1WA}\cdots\text{S1}^{\text{1}}$


**Figure 1**

The molecular structure of the title compound, showing the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. H atoms are shown as circles of arbitrary radius. The dashed line indicates a hydrogen bond.

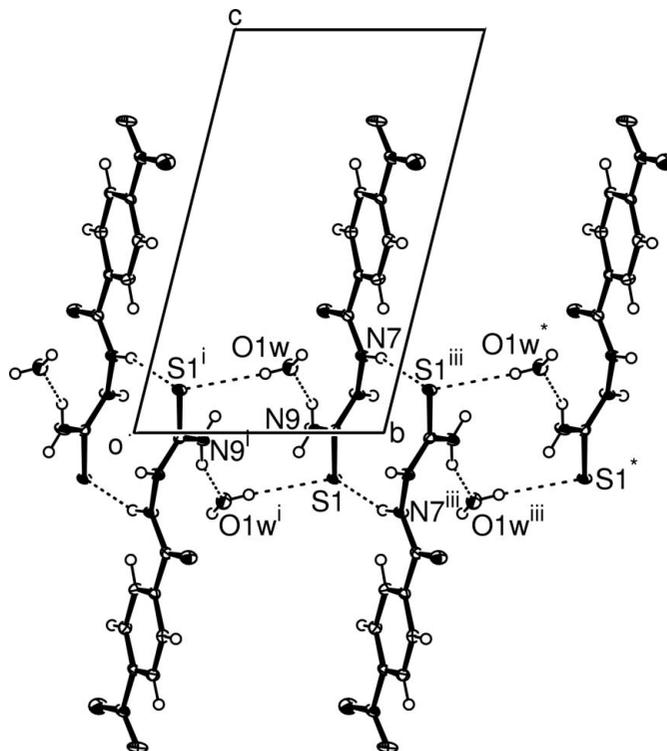

**Figure 2**

Part of the crystal structure of (I), showing the formation of a hydrogen-bonded  $R_5^6(34)$  ring which links with others to give sheets. Atoms marked with (ii), (v) or a hash (#) are at the symmetry positions  $(1+x, y, z)$ ,  $(x, y, -1+z)$  and  $(1+x, y, -1+z)$ , respectively. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

[symmetry code: (i)  $1-x, 1-y, -z$ ] to form an  $R_4^4(12)$  ring. The other two are simpler motifs;  $N7-H7 \cdots S1^{iii}$  [symmetry code: (iii)  $1-x, 2-y, -z$ ] giving an  $R_2^2(10)$  ring and  $N8-H8 \cdots S1^{iv}$  [symmetry code: (iv)  $-x, 2-y, -z$ ] forming an  $R_2^2(8)$  motif. The former two dimers combine with the above-described hydrogen bond to give a chain along  $[010]$  (Fig. 3). The sheet shown in Fig. 2 and the chain shown in Fig. 3 thus combine to give a three-dimensional hydrogen-bonded framework.

## Experimental

A solution of potassium thiocyanate (0.73 g, 12.5 mmol) and concentrated HCl (1.25 ml) was added to a stirred solution of 4-nitrobenzoylhydrazide (1.5 g, 8.3 mmol) (Hosamani & Pattana-shettar, 2004) in methanol (21 ml). The mixture was evaporated to dryness on a steam bath, further methanol (21 ml) was added and the mixture heated for 1 h on a steam bath. The resulting solid was successively washed with water and a small volume of ethanol, and recrystallized from acetone, yielding 2.1 g (70%) of yellow 1-(4-nitrobenzoyl)thiosemicarbazide (m.p. 489 K).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.71 (s, 1H, CONHNH), 9.44 (s, 1H, CONH), 8.33 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, Ar-H), 8.13 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, Ar-H), 7.95 (s, 1H,  $\text{CSNH}_2$ ), 7.79 (s, 1H,  $\text{CSNH}_2$ ).


**Figure 3**

Part of the crystal structure of (I), showing the formation of hydrogen-bonded dimers linked to form a chain. Atoms marked with (i), (iii) or an asterisk (\*) are at the symmetry positions  $(1-x, 1-y, -z)$ ,  $(1-x, 2-y, -z)$  and  $(x, 1+y, z)$  respectively. Dashed lines indicate hydrogen bonds.

## Crystal data

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$   
 $M_r = 258.26$   
 Triclinic,  $P\bar{1}$   
 $a = 6.0621$  (2) Å  
 $b = 7.3991$  (3) Å  
 $c = 12.2661$  (5) Å  
 $\alpha = 75.9684$  (16)°  
 $\beta = 85.112$  (2)°  
 $\gamma = 88.903$  (2)°

$V = 531.83$  (4) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 2$   
 $D_x = 1.613$  Mg m<sup>-3</sup>  
 Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.32$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 120$  (2) K  
 Slab, pale yellow  
 $0.45 \times 0.45 \times 0.10$  mm

## Data collection

Bruker-Nonius KappaCCD  
 diffractometer  
 $\varphi$  and  $\omega$  scans  
 Absorption correction: multi-scan  
 (SADABS; Sheldrick, 2003)  
 $T_{\min} = 0.688$ ,  $T_{\max} = 0.928$

8670 measured reflections  
 2425 independent reflections  
 2178 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.028$   
 $\theta_{\max} = 27.6^\circ$

## Refinement

Refinement on  $F^2$   
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.031$   
 $wR(F^2) = 0.091$   
 $S = 1.12$   
 2425 reflections  
 172 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0474P)^2 + 0.2095P]$   
 where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$   
 $\Delta\rho_{\max} = 0.37$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\min} = -0.38$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O1W—H1WA $\cdots$ S1 <sup>i</sup>	0.79 (2)	2.61 (2)	3.3472 (13)	156.5 (18)
O1W—H1WA $\cdots$ O7 <sup>ii</sup>	0.81 (2)	2.01 (2)	2.7944 (15)	162.7 (19)
N7—H7 $\cdots$ S1 <sup>iii</sup>	0.831 (19)	2.608 (19)	3.4096 (13)	162.4 (16)
N8—H8 $\cdots$ S1 <sup>iv</sup>	0.854 (19)	2.49 (2)	3.3382 (13)	172.0 (16)
N9—H9A $\cdots$ O42 <sup>v</sup>	0.84 (2)	2.26 (2)	3.0834 (17)	164.8 (18)
N9—H9B $\cdots$ O1W	0.89 (2)	1.94 (2)	2.7754 (16)	153.8 (17)

Symmetry codes: (i)  $-x+1, -y+1, -z$ ; (ii)  $x+1, y, z$ ; (iii)  $-x+1, -y+2, -z$ ; (iv)  $-x, -y+2, -z$ ; (v)  $x, y, z-1$ .

All H atoms were located in difference maps; those in the aryl ring were then treated as riding atoms, with  $C-H = 0.95$  Å and  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ . All other H atoms were refined freely.

Data collection: *COLLECT* (Hooft, 1998); cell refinement: *DENZO* (Otwinowski & Minor, 1997) and *COLLECT*; data reduction: *DENZO* and *COLLECT*; program(s) used to solve structure: *OSCAIL* (McArdle, 2003) and *SHELXS97* (Sheldrick, 1997); program(s) used to refine structure: *OSCAIL* and *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *CIFTAB* (Sheldrick, 1997) and *PLATON* (Spek, 2003).

We are indebted to the EPSRC for the use of both the Chemical Database Service at Daresbury, England, primarily for access to the Cambridge Structural Database (Fletcher *et al.*, 1996), and the X-ray service at the University of Southampton, England, for data collection.

## References

- Bernstein, J., Davis, R. E., Shimoni, L. & Chang, N.-L. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 1555–1573.
- Bhat, A. K., Bhamaria, R. P., Bellare, R. A. & Deliwala, C. V. (1967). *Indian J. Chem.* **5**, 397–401.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Fletcher, D. A., McMeeking, R. F. & Parkin, D. (1996). *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **36**, 746–749.
- Guersoy, A. & Karali, N. (1995). *Farmaco*, **50**, 857–866.
- Hooft, R. W. W. (1998). *COLLECT*. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- Hosamani, K. M. & Pattanashettar, R. S. (2004). *Ind. Eng. Chem. Res.* **43**, 4979–4999.
- Kane, J. M., Staeger, M. A., Dalton, C. R., Miller, F. P., Dudley, M. W., Ogden, A. M., Kehne, J. H., Ketteler, H. J., McCloskey, T. C., Senyah, Y., Chmielewski, P. A. & Miller, J. A. (1994). *J. Med. Chem.* **37**, 125–132.
- McArdle, P. (2003). *OSCAIL for Windows*. Version 10. Crystallography Centre, Chemistry Department, National University of Ireland, Galway, Ireland.
- Oruc, E. E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. & Dimoglo, A. S. (2004). *J. Med. Chem.* **47**, 6760–6767.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276. *Macromolecular Crystallography*, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Palaska, E., Sahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T. & Altinok, G. (2002). *Farmaco*, **57**, 101–107.
- Plumitallo, A., Cardia, M. C., Distinto, S., DeLogu, A. & Maccioni, E. (2004). *Farmaco*, **59**, 945–952.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXS97*, *SHELXL97* and *CIFTAB*. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (2003). *SADABS*. Version 2.10. University of Göttingen, Germany.
- Shen, X., Wu, D., Huang, X., Liu, Q., Huang, Z. & Kang, B. (1997). *Polyhedron*, **16**, 1477–1482.
- Singh, N. K. & Singh, S. B. (2001). *Indian J. Chem. Sect A*, **40**, 1070–1075.
- Spek, A. L. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 7–13.
- Yale, H. L. & Losee, K. (1966). *J. Med. Chem.* **9**, 478–483.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**ADRIANA DOS SANTOS LAGES**

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
LEISHMANICIDA. À PROCURA DE NOVOS PROTÓTIPOS  
CADERNO DE ESPECTROS

VOLUME 2

RIO DE JANEIRO  
2008

<b>I. Espectros da Série A</b> .....	<b>1</b>
<b>Espectro I.1:</b> EM do ácido 4-aminobenzóico <b>(47a)</b> .....	<b>1</b>
<b>Espectro I.2:</b> EM do 4-aminobenzoato de etila <b>(47b)</b> .....	<b>2</b>
<b>Espectro I.3:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, D <sub>2</sub> O) do cloridrato <b>(47'a)</b> .....	<b>3</b>
<b>Espectro I.4:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, D <sub>2</sub> O) do cloridrato <b>(47'b)</b> .....	<b>4</b>
<b>Espectro I. 5:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(47'b)</b> .....	<b>5</b>
<b>Espectro I.6:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(47'b)</b> .....	<b>6</b>
<b>Espectro I.7:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(1'a)</b> .....	<b>7</b>
<b>Espectro I.8:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(1'a)</b> .....	<b>8</b>
<b>Espectro I.9:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(1'b)</b> .....	<b>9</b>
<b>Espectro I.10:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(1'b)</b> .....	<b>10</b>

<b>Espectro I.11:</b> RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da uréia <b>(2a)</b> .....	<b>11</b>
<b>Espectro I.12:</b> RMN- <sup>13</sup> C (50 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da uréia <b>(2a)</b> .....	<b>12</b>
<b>Espectro I.13:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da uréia <b>(2b)</b> .....	<b>13</b>
<b>Espectro I.14:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da uréia <b>(2b)</b> .....	<b>14</b>
<b>Espectro I.15:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da tiouréia <b>(3a)</b> .....	<b>15</b>
<b>Espectro I.16:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) da tiouréia <b>(3a)</b> .....	<b>16</b>
<b>Espectro I.17:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da uréia <b>(3a)</b> .....	<b>17</b>
<b>Espectro I.18:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da tiouréia <b>(3a)</b> .....	<b>18</b>
<b>Espectro I.19:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da uréia <b>(3b)</b> .....	<b>19</b>
<b>Espectro I.20:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato <b>(4'a)</b> .....	<b>20</b>

<b>Espectro I.21:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (4'a).....	<b>21</b>	<b>Espectro II.2:</b> RMN- <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (50).....	<b>30</b>
<b>Espectro I. 22:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (4'b).....	<b>22</b>	<b>Espectro II.3:</b> RMN- <sup>19</sup> F (188 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (50).....	<b>31</b>
<b>Espectro I.23:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (4'b).....	<b>23</b>	<b>Espectro II.4:</b> RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (52a,b,c).....	<b>32</b>
<b>Espectro I.24:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (5'a).....	<b>24</b>	<b>Espectro II.5:</b> RMN- <sup>13</sup> C (50 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (52a,b,c).....	<b>33</b>
<b>Espectro I.25:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (5'a).....	<b>25</b>	<b>Espectro II.6:</b> RMN- <sup>19</sup> F (188 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (52a,b,c).....	<b>34</b>
<b>Espectro I.26:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (5'b).....	<b>26</b>	<b>Espectro II.7:</b> EM do composto (52).....	<b>35</b>
<b>Espectro I.27:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do cloridrato (5'b).....	<b>27</b>	<b>Espectro II.8:</b> RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da mistura obtida na redução 50 com Fe/NH <sub>4</sub> Cl.....	<b>36</b>
<b>Espectro I.28:</b> IV do cloridrato (5'b).....	<b>28</b>	<b>Espectro II.9:</b> RMN- <sup>13</sup> C (50 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) da mistura obtida na redução 50 com Fe/NH <sub>4</sub> Cl.....	<b>37</b>
<b>II. Espectros da Série B.....</b>	<b>29</b>	<b>Espectro II.10:</b> EM do composto (53).....	<b>38</b>
<b>Espectro II.1:</b> RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (50).....	<b>29</b>	<b>Espectro II.11:</b> EM do composto (55).....	<b>39</b>
		<b>Espectro II.12:</b> EM atribuído ao composto (56).....	<b>40</b>
		<b>Espectro II.13:</b> RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (63).....	<b>41</b>

<b>Espectro II.14:</b> RMN- <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (63).....	<b>42</b>
<b>Espectro II.15:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (62).....	<b>43</b>
<b>Espectro II.16:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (62).....	<b>44</b>
<b>Espectro II. 17:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (58).....	<b>45</b>
<b>Espectro II.18:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (58).....	<b>46</b>
<b>Espectro II.19:</b> IV do composto (58).....	<b>47</b>
<b>Espectro II.20:</b> EM do composto (58).....	<b>48</b>
<b>Espectro II.21:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (59).....	<b>49</b>
<b>Espectro II.22:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (59).....	<b>50</b>
<b>Espectro II.23:</b> IV do composto (59).....	<b>51</b>
<b>Espectro II.24:</b> EM do composto (59).....	<b>52</b>
<b>Espectro II.25:</b> RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (65).....	<b>53</b>

<b>Espectro II.26:</b> EM do composto (65).....	<b>54</b>
<b>Espectro II.27:</b> EM do composto (64).....	<b>55</b>
<b>Espectro II.28:</b> EM do composto (7).....	<b>56</b>

### **III. Espectros da Série C ..... 57**

<b>Espectro III.1:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (11).....	<b>57</b>
<b>Espectro III.2:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (11).....	<b>58</b>
<b>Espectro III.3:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (11).....	<b>59</b>
<b>Espectro III.4:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (13).....	<b>60</b>
<b>Espectro III.5:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (13).....	<b>61</b>
<b>Espectro III.6:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (13).....	<b>62</b>
<b>Espectro III.7:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (14).....	<b>63</b>

<b>Espectro III.8:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (14).....	<b>64</b>
<b>Espectro III.9:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (14).....	<b>65</b>
<b>Espectro III.10:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (69).....	<b>66</b>
<b>Espectro III.11:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (69).....	<b>67</b>
<b>Espectro III.12:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (69).....	<b>68</b>
<b>Espectro III.13:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (70).....	<b>69</b>
<b>Espectro III.14:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (70).....	<b>70</b>
<b>Espectro III.15:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (12).....	<b>71</b>
<b>Espectro III.16:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (12).....	<b>72</b>
<b>Espectro III.17:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (12).....	<b>73</b>

<b>Espectro III.18:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (12).....	<b>74</b>
<b>Espectro III.19:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (15).....	<b>75</b>
<b>Espectro III.20:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (15).....	<b>76</b>
<b>Espectro III.21:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (15).....	<b>77</b>

#### **IV. Espectros da Série D ..... 78**

<b>Espectro IV.1:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (77).....	<b>78</b>
<b>Espectro IV.2:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (77).....	<b>79</b>
<b>Espectro IV.3:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (78).....	<b>80</b>
<b>Espectro IV.4:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (78).....	<b>81</b>

<b>Espectro IV.5:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (79).....	<b>82</b>
<b>Espectro IV.6:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (79).....	<b>83</b>
<b>Espectro IV.7:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (88).....	<b>84</b>
<b>Espectro IV.8:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (88).....	<b>85</b>
<b>Espectro IV.9:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (89).....	<b>86</b>
<b>Espectro IV.10:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (89).....	<b>87</b>
<b>Espectro IV.11:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (90).....	<b>88</b>
<b>Espectro IV.12:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (90).....	<b>89</b>
<b>Espectro IV.13:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (90).....	<b>90</b>
<b>Espectro IV.14:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (76).....	<b>91</b>

<b>Espectro IV.15:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (76).....	<b>92</b>
<b>Espectro IV.16:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (76).....	<b>93</b>
<b>Espectro IV.17:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (16).....	<b>94</b>
<b>Espectro IV.18:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (16).....	<b>95</b>
<b>Espectro IV.19:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (16).....	<b>97</b>
<b>Espectro IV.20:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (17).....	<b>98</b>
<b>Espectro IV.21:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (17).....	<b>99</b>
<b>Espectro IV.22:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (17).....	<b>101</b>
<b>Espectro IV.23:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (18).....	<b>102</b>
<b>Espectro IV.24:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (18).....	<b>103</b>

<b>Espectro IV.25:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (18).....	<b>106</b>
<b>Espectro IV.26:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (19).....	<b>107</b>
<b>Espectro IV.27:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (19). – troca com D <sub>2</sub> O.....	<b>108</b>
<b>Espectro IV.28:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (19).....	<b>109</b>
<b>Espectro IV.29:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (19).....	<b>110</b>
<b>Espectro IV.30:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (20).....	<b>111</b>
<b>Espectro IV.31:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (20). – troca com D <sub>2</sub> O.....	<b>113</b>
<b>Espectro IV.32:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (20).....	<b>114</b>
<b>Espectro IV.33:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (20).....	<b>115</b>
<b>Espectro IV.34:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (21).....	<b>116</b>

<b>Espectro IV.35:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (21).....	<b>118</b>
<b>Espectro IV.36:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (21).....	<b>120</b>

## **V. Espectros da Série E ..... 121**

<b>Espectro V.1:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (122).....	<b>121</b>
<b>Espectro V.2:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (122).....	<b>122</b>
<b>Espectro V.3:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (122).....	<b>123</b>
<b>Espectro V.4:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (100).....	<b>124</b>
<b>Espectro V.5:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (101).....	<b>125</b>
<b>Espectro V.6:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (102).....	<b>126</b>

<b>Espectro V.7:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (103).....	<b>127</b>
<b>Espectro V.8:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (104).....	<b>128</b>
<b>Espectro V.9:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (105).....	<b>129</b>
<b>Espectro V.10:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (94).....	<b>130</b>
<b>Espectro V.11:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (95).....	<b>131</b>
<b>Espectro V.12:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (97).....	<b>132</b>
<b>Espectro V.13:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto (99).....	<b>133</b>
<b>Espectro V.14:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (22).....	<b>134</b>
<b>Espectro V.15:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (22).....	<b>135</b>
<b>Espectro V.16:</b> IV (KBr) do composto (22).....	<b>136</b>

<b>Espectro V.17:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (23).....	<b>137</b>
<b>Espectro V.18:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (23).....	<b>138</b>
<b>Espectro V.19:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (24).....	<b>139</b>
<b>Espectro V.20:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (25).....	<b>140</b>
<b>Espectro V.21:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (25).....	<b>141</b>
<b>Espectro V.22:</b> IV (KBr) do composto (25).....	<b>142</b>
<b>Espectro V.23:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (26).....	<b>143</b>
<b>Espectro V.24:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (27).....	<b>144</b>
<b>Espectro V.25:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (27).....	<b>145</b>
<b>Espectro V.26:</b> IV (KBr) do composto (25).....	<b>146</b>
<b>Espectro V.27:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (28).....	<b>147</b>

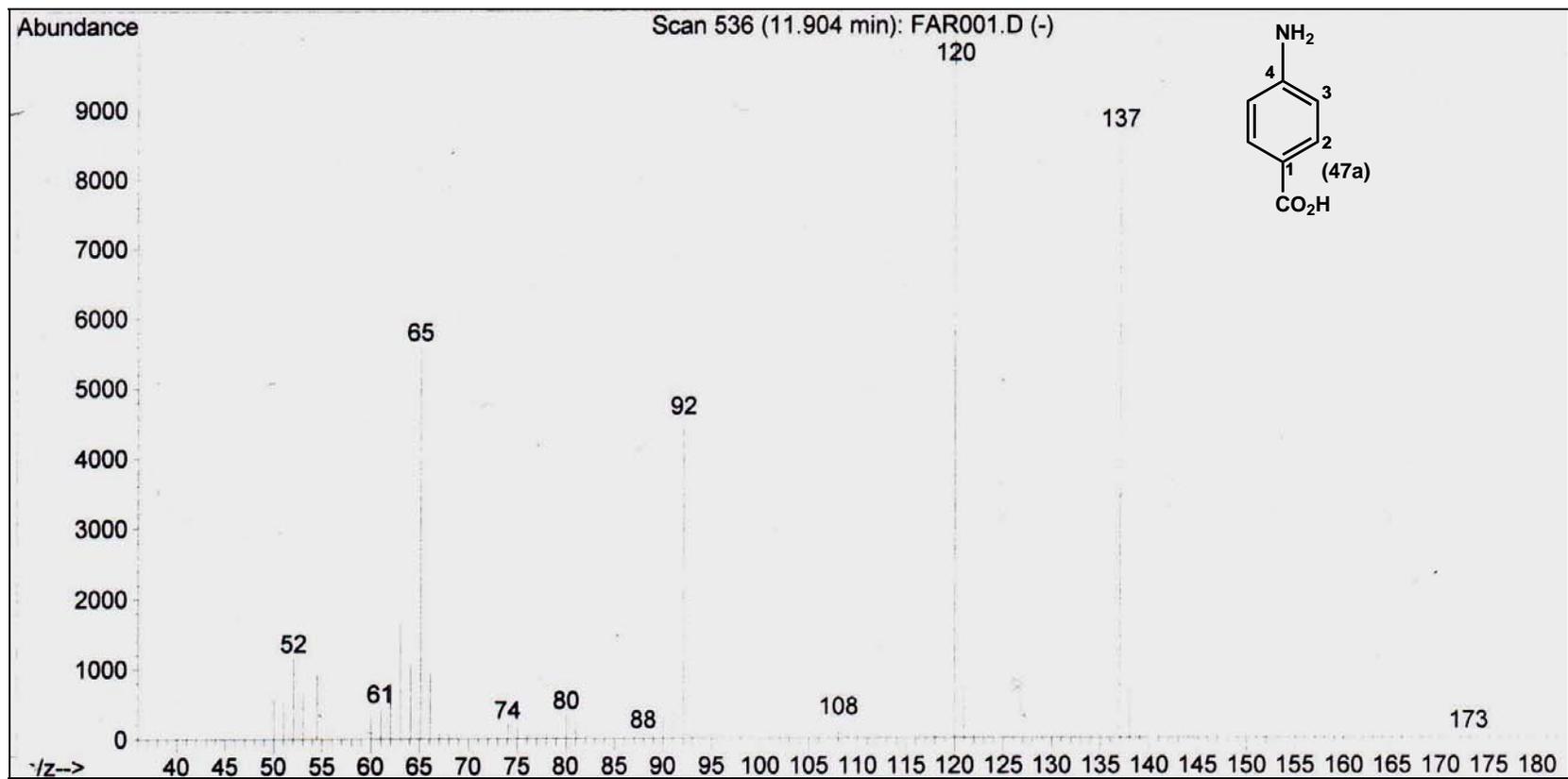
<b>Espectro V.28:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (29).....	<b>148</b>
<b>Espectro V.29:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (30).....	<b>149</b>
<b>Espectro V.30:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (31).....	<b>150</b>
<b>Espectro V.31:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (33).....	<b>151</b>
<b>Espectro V.32:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (34).....	<b>152</b>
<b>Espectro V.33:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (34).....	<b>153</b>
<b>Espectro V.34:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (32).....	<b>154</b>
<b>Espectro V.35:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (35).....	<b>155</b>
<b>Espectro V.36:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (36).....	<b>156</b>
<b>Espectro V.37:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (37).....	<b>157</b>

<b>Espectro V.38:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (38).....	<b>158</b>
<b>Espectro V.39:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (38).....	<b>159</b>
<b>Espectro V.40:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (38).....	<b>160</b>
<b>Espectro V.41:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (39).....	<b>161</b>
<b>Espectro V.42:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (39).....	<b>162</b>
<b>Espectro V.43:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (39).....	<b>163</b>
<b>Espectro V.44:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (40).....	<b>164</b>
<b>Espectro V.45:</b> RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (40).....	<b>165</b>
<b>Espectro V.46:</b> RMN- <sup>19</sup> F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) do composto (40).....	<b>166</b>
<b>Espectro V.47:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto (42).....	<b>167</b>

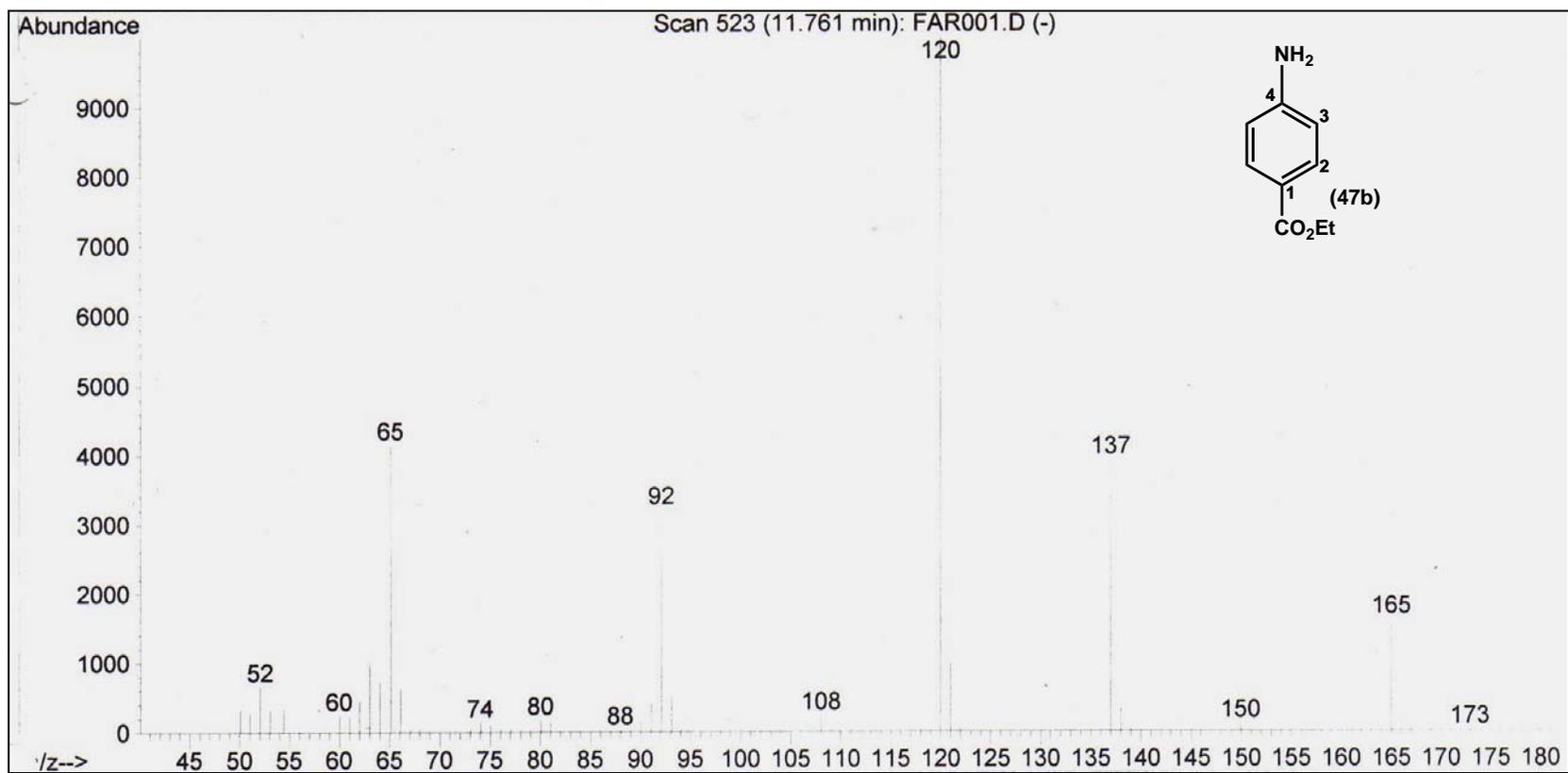
<b>Espectro V.48:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(42)</b> .....	<b>168</b>
<b>Espectro V.49:</b> RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(43)</b> .....	<b>169</b>
<b>Espectro V.50:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(44)</b> .....	<b>170</b>
<b>Espectro V.51:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(44)</b> .....	<b>171</b>
<b>Espectro V.52:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(45)</b> .....	<b>172</b>
<b>Espectro V.53:</b> RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(46)</b> .....	<b>173</b>
<b>Espectro V.54:</b> RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto <b>(46)</b> .....	<b>174</b>

## I. Espectros da Série A

Espectro I.1: EM do ácido 4-aminobenzóico (47a).

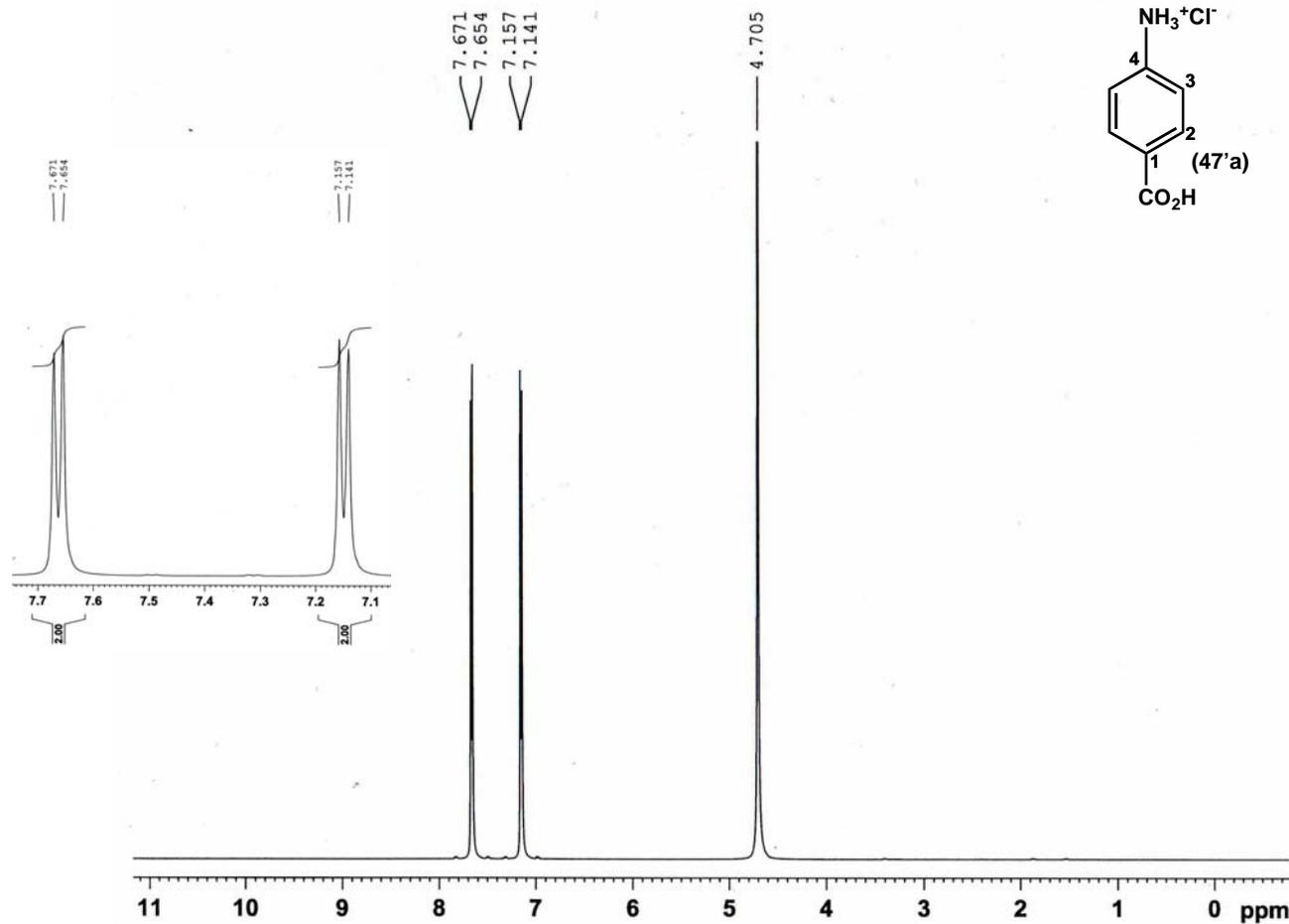


**Espectro I.2:** EM do 4-aminobenzoato de etila (**47b**).



**Espectro I.3: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do cloridrato (47'a).**

Adriana - PASL 01-055/04



Current Data Parameters  
 NAME PASL01-055-04  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

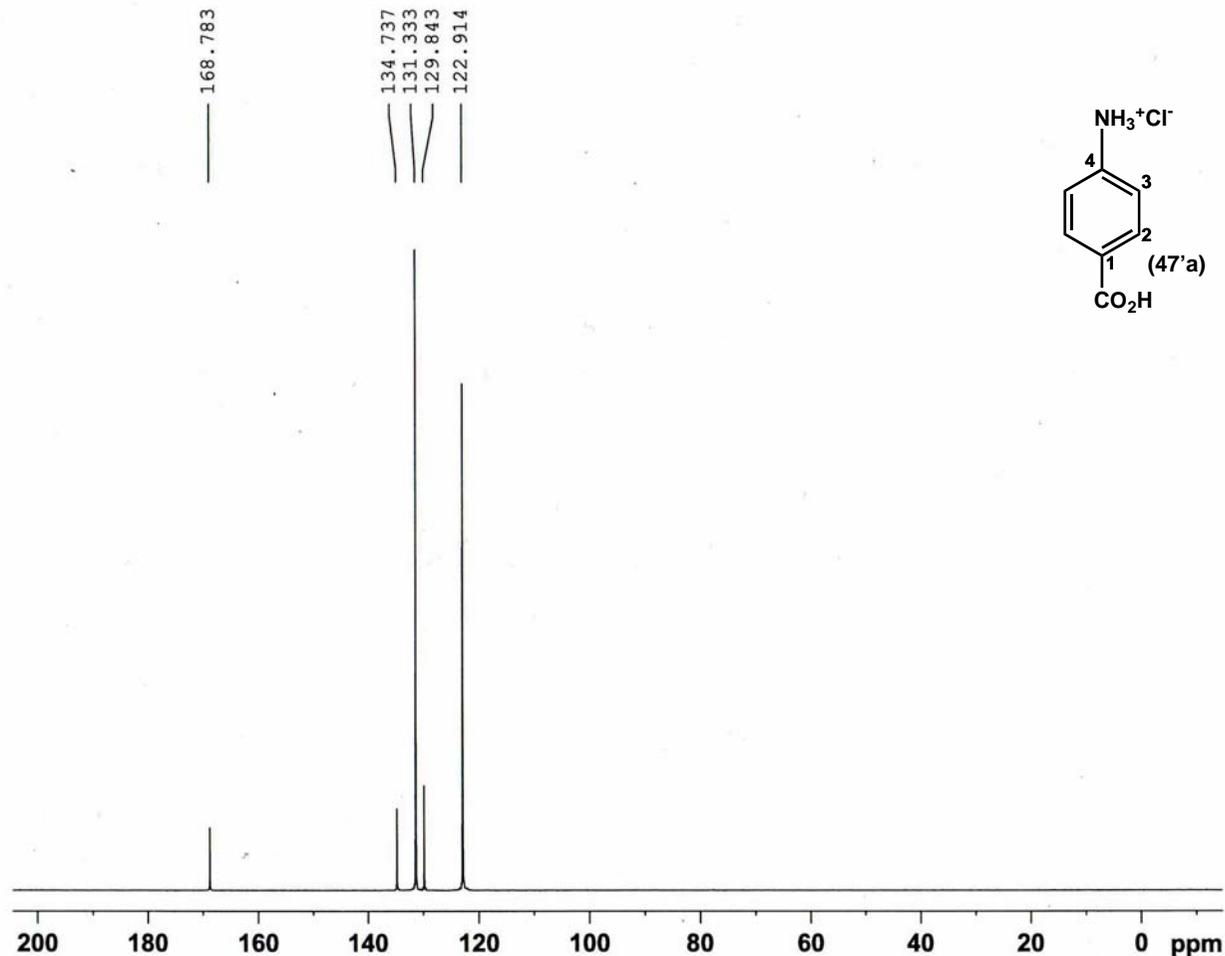
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040715  
 Time\_ 21.04  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT D2O  
 NS 128  
 DS 0  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1720407 sec  
 RG 64  
 DW 48.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 12.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1300000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro I.4: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) do cloridrato (47'b).**

Adriana - PASL 01-055/04



Current Data Parameters  
 NAME PASL01-055-04  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040716  
 Time 4.28  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT D2O  
 NS 65536  
 DS 4  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 1.832888 Hz  
 AQ 0.2728603 sec  
 RG 32768  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 0.1000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 MCREST 0.0000000 sec  
 MCWRK 0.0150000 sec

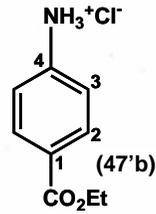
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.89 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 8192  
 SF 125.7577890 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro I. 5: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (47'b).**

Adriana - PASL 01-062/04

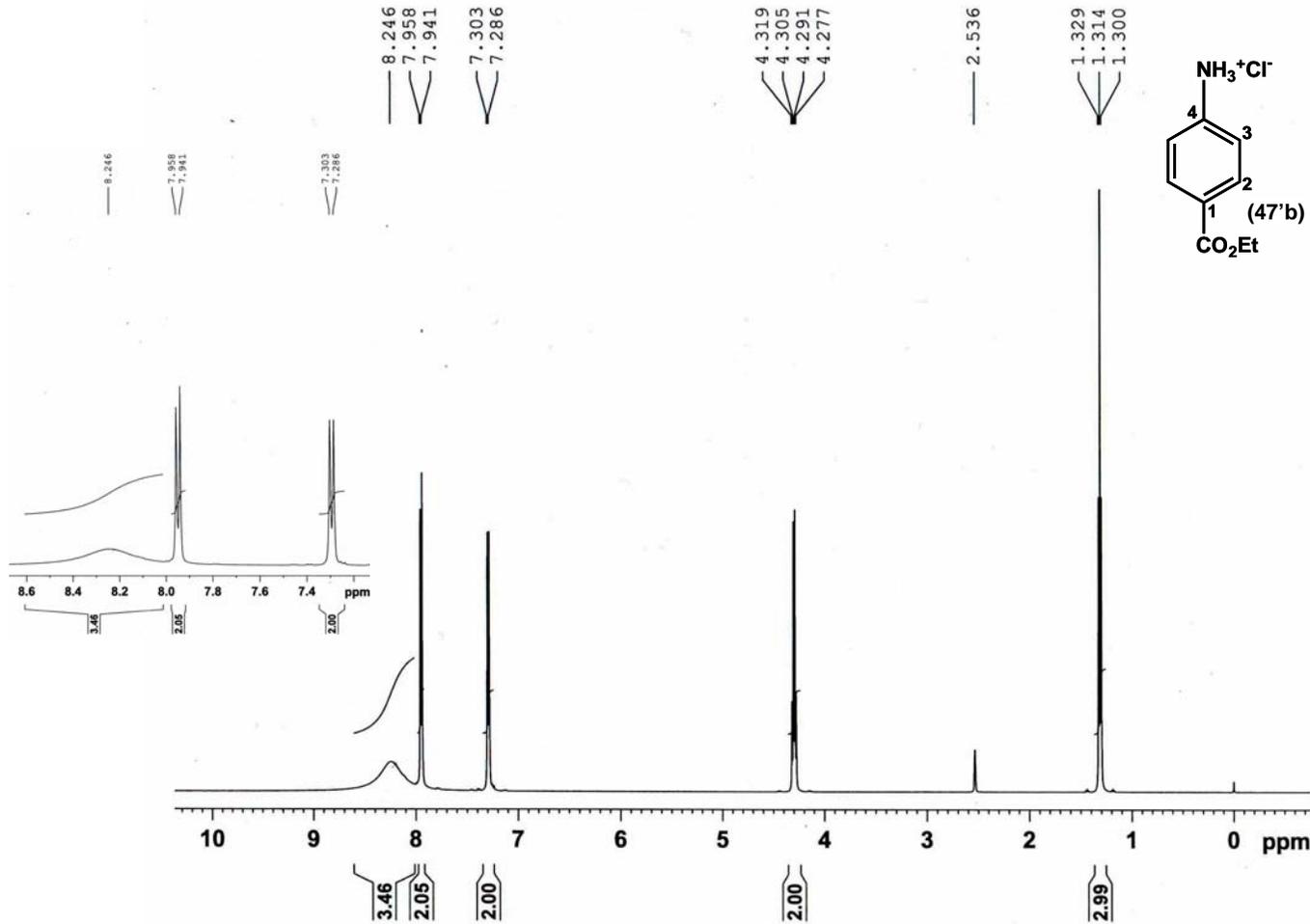


Current Data Parameters  
 NAME PASL01-062-04  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040713  
 Time 12.48  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1720407 sec  
 RG 71.8  
 DW 48.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

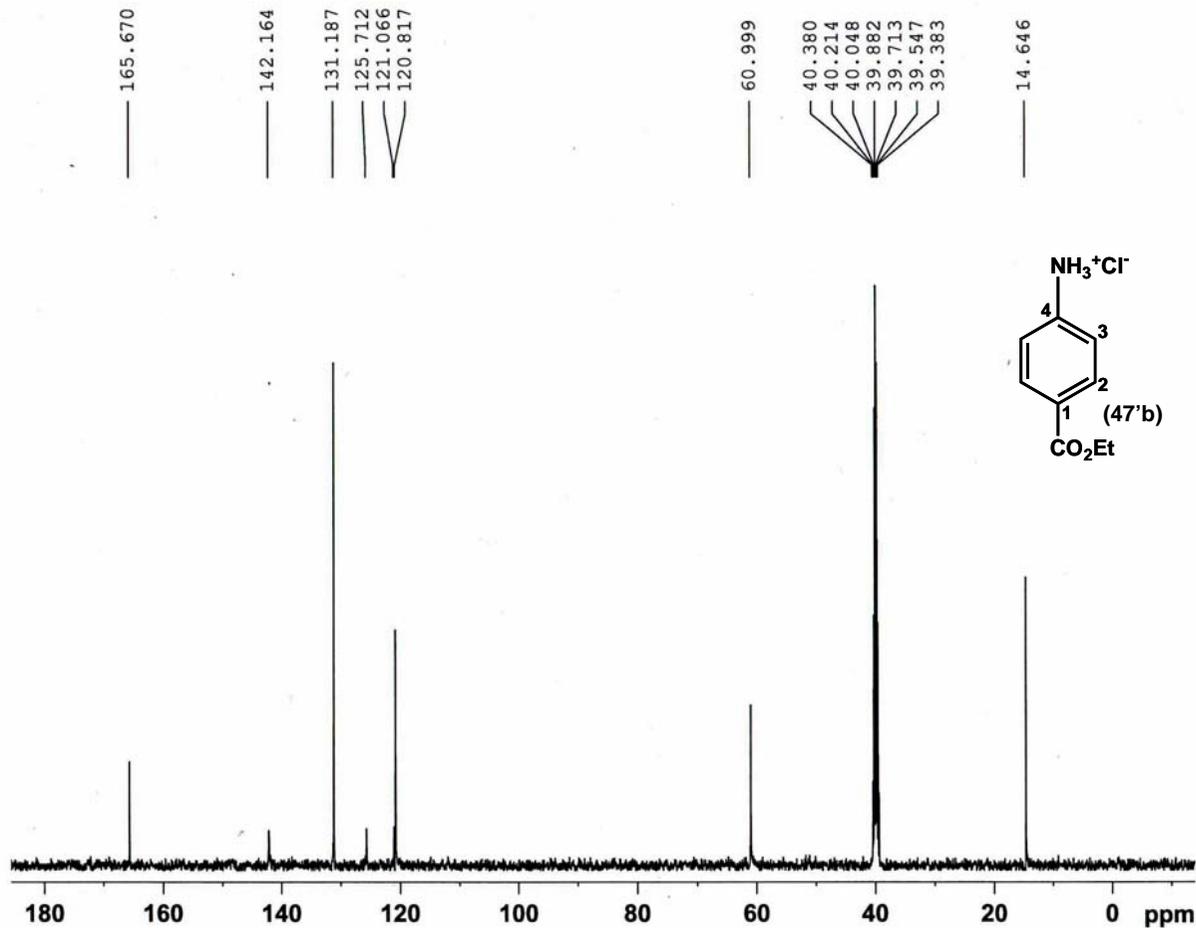
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 12.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1299873 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



**Espectro I.6: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (47'b).**

Adriana - PASL 01-062/04



Current Data Parameters  
 NAME PASL01-062-04  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040713  
 Time\_ 23.46  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT DMSO  
 NS 8192  
 DS 4  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 1.832888 Hz  
 AQ 0.2728603 sec  
 RG 32768  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 0.10000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

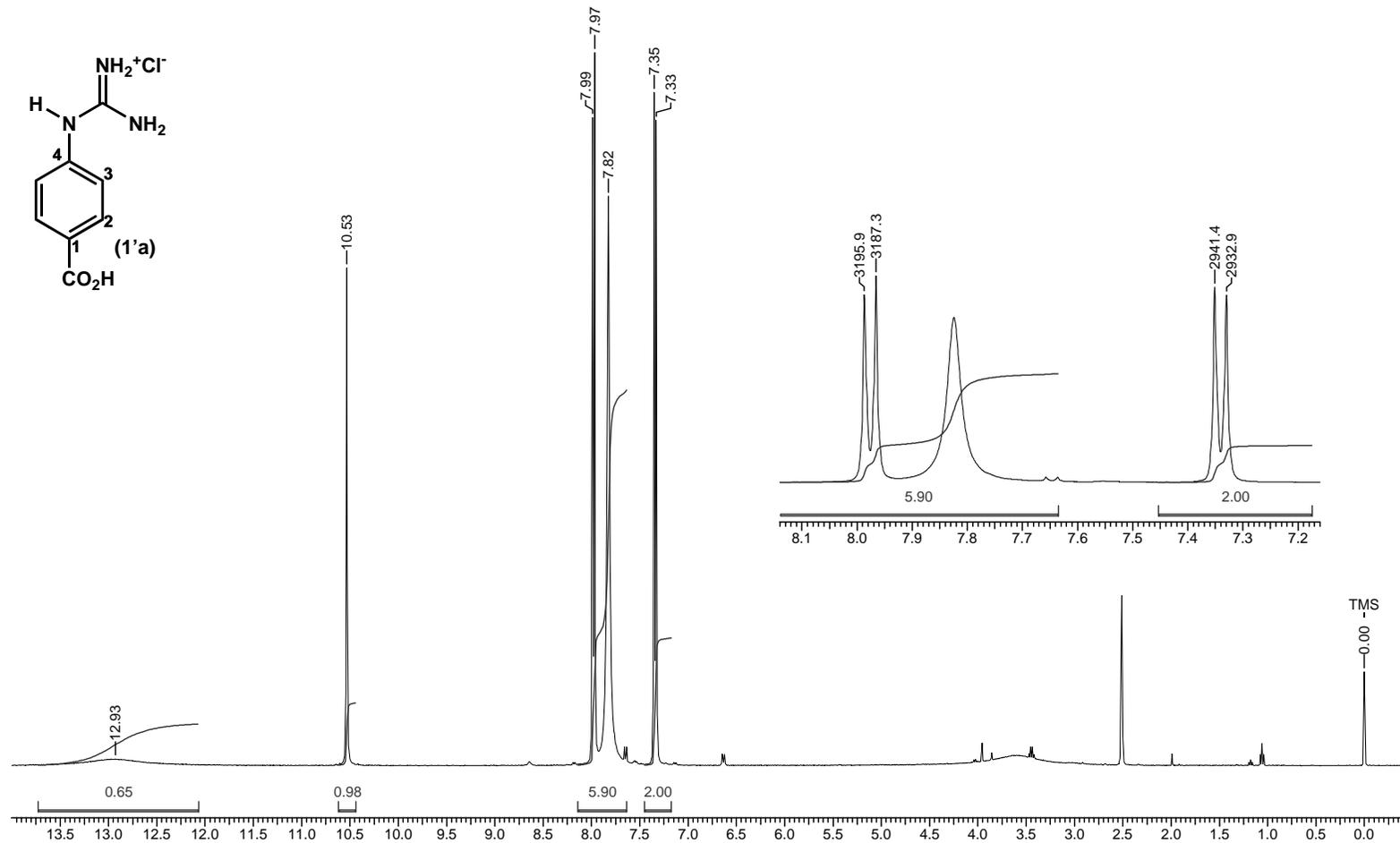
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.89 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 8192  
 SF 125.7577890 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

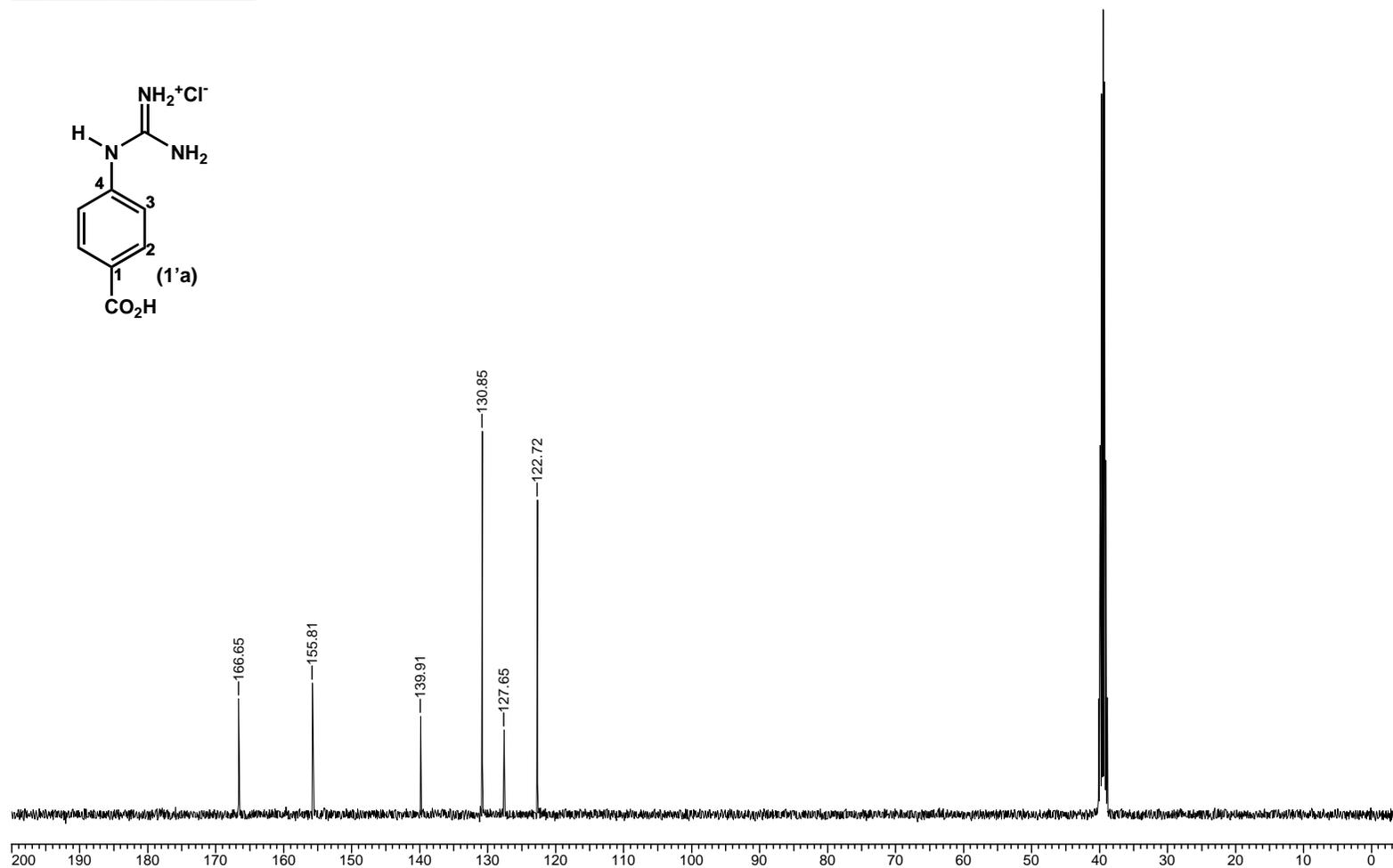
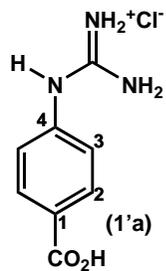
**Espectro I.7: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (1'a).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.9584	<b>Comment</b>	PASL 03-385/05 - Adriana		<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00			
<b>Frequency (MHz)</b>	400.14	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Points Count</b>	32768	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8278.15
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000								



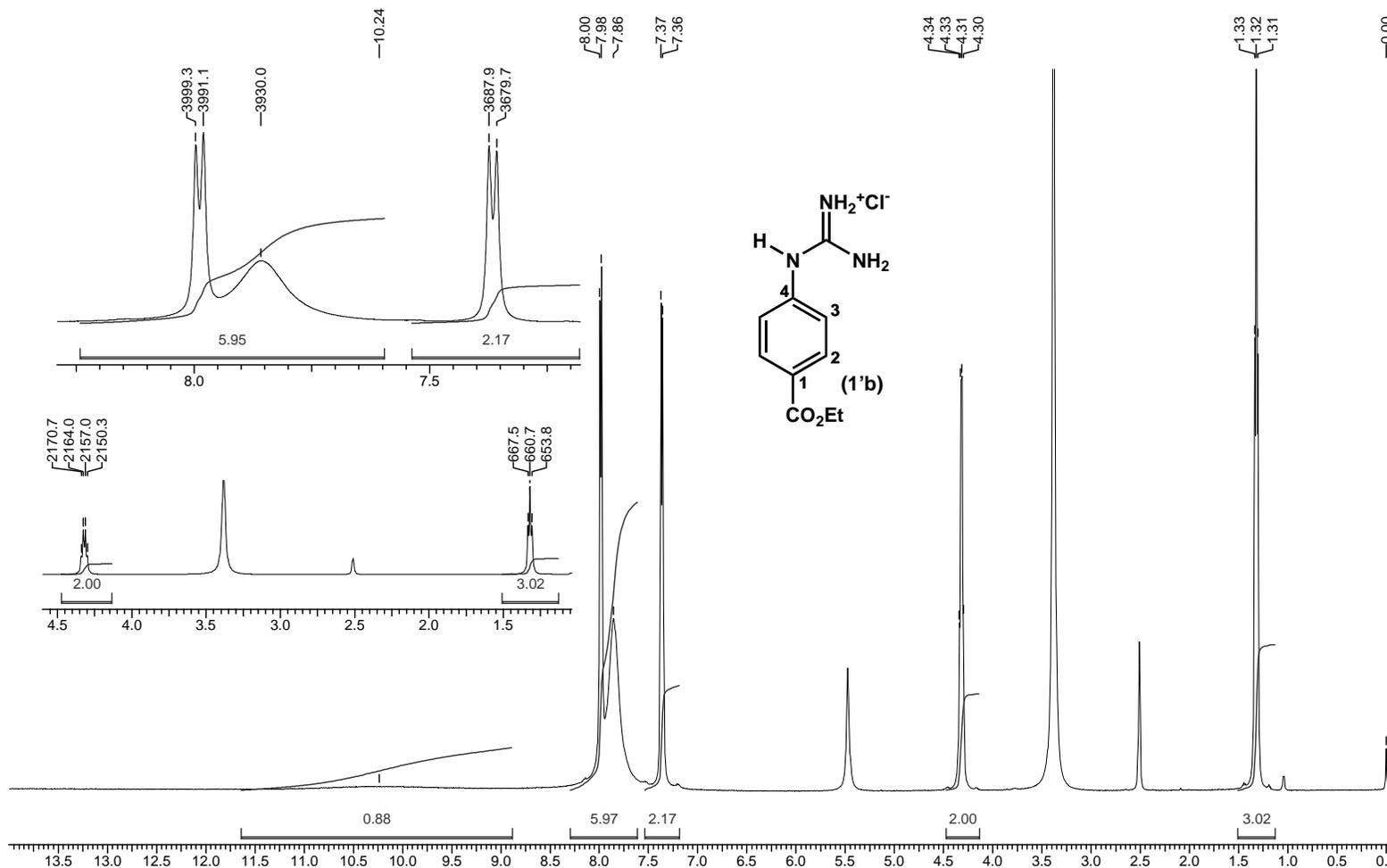
**Espectro I.8: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (1'a).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASIL 03-385/05 - Adriana		Date	00/00/1980 00:00:00			
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



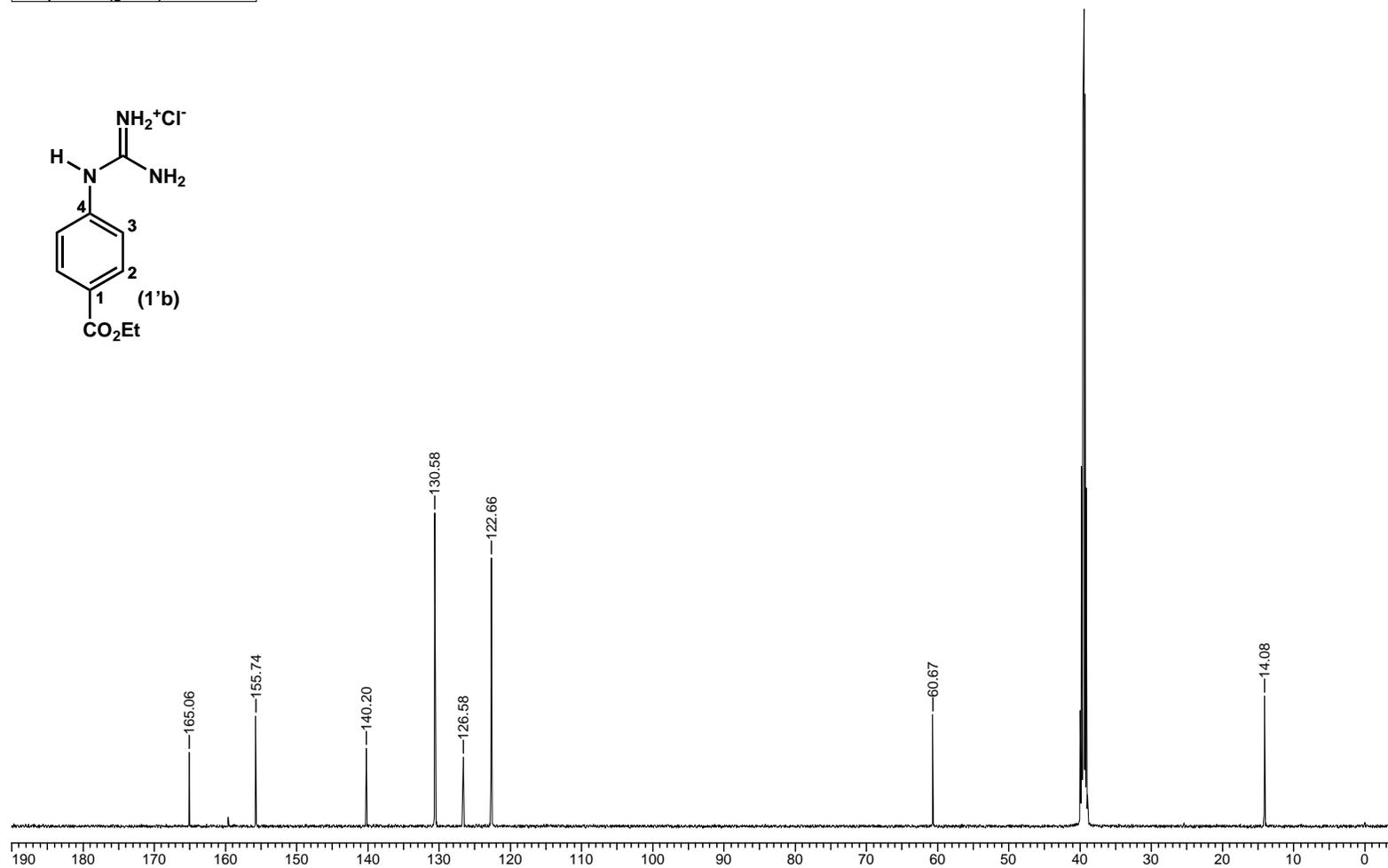
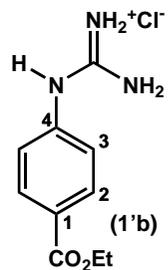
**Espectro I.9: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (1'b).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 03b-333/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



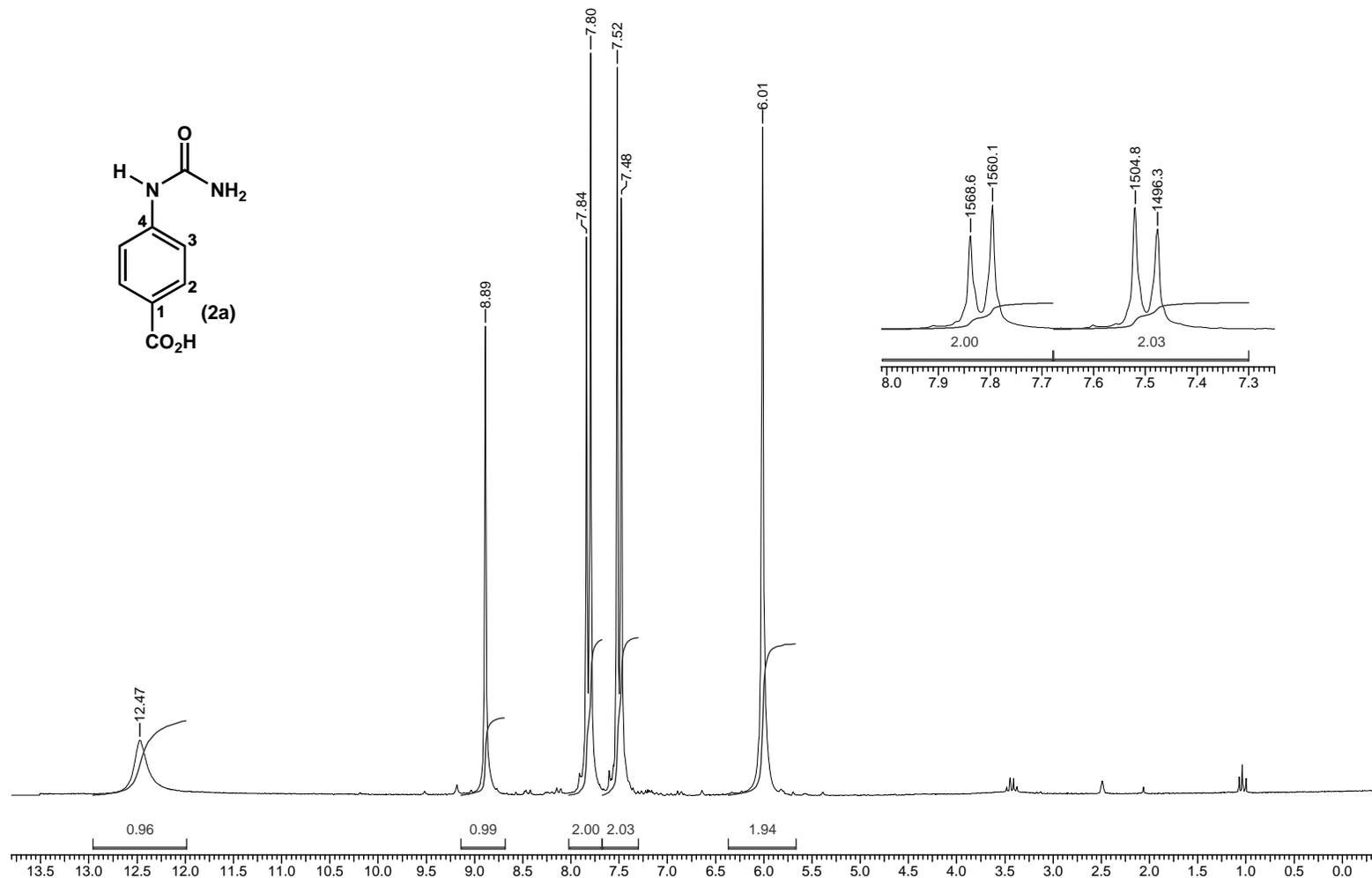
**Espectro I.10: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (1'b).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 03b-333/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00				
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



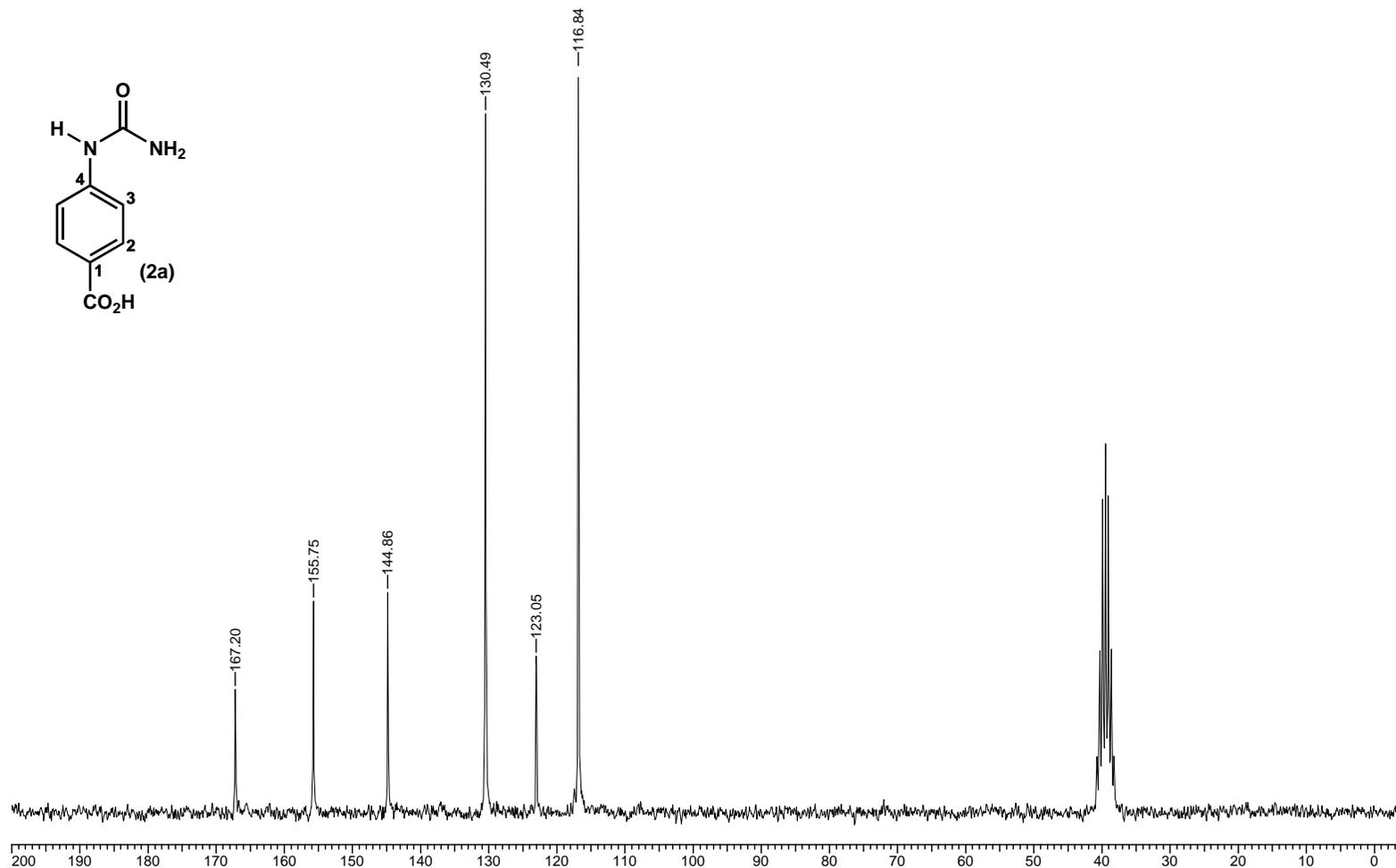
**Espectro I.11: RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) da uréia (2a).**

Acquisition Time (sec)	2.9164	Comment	ASL 006/02 A	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	8192	Points Count	8192
						Sweep Width (Hz)	2808.99
						Temperature (grad C)	24.000



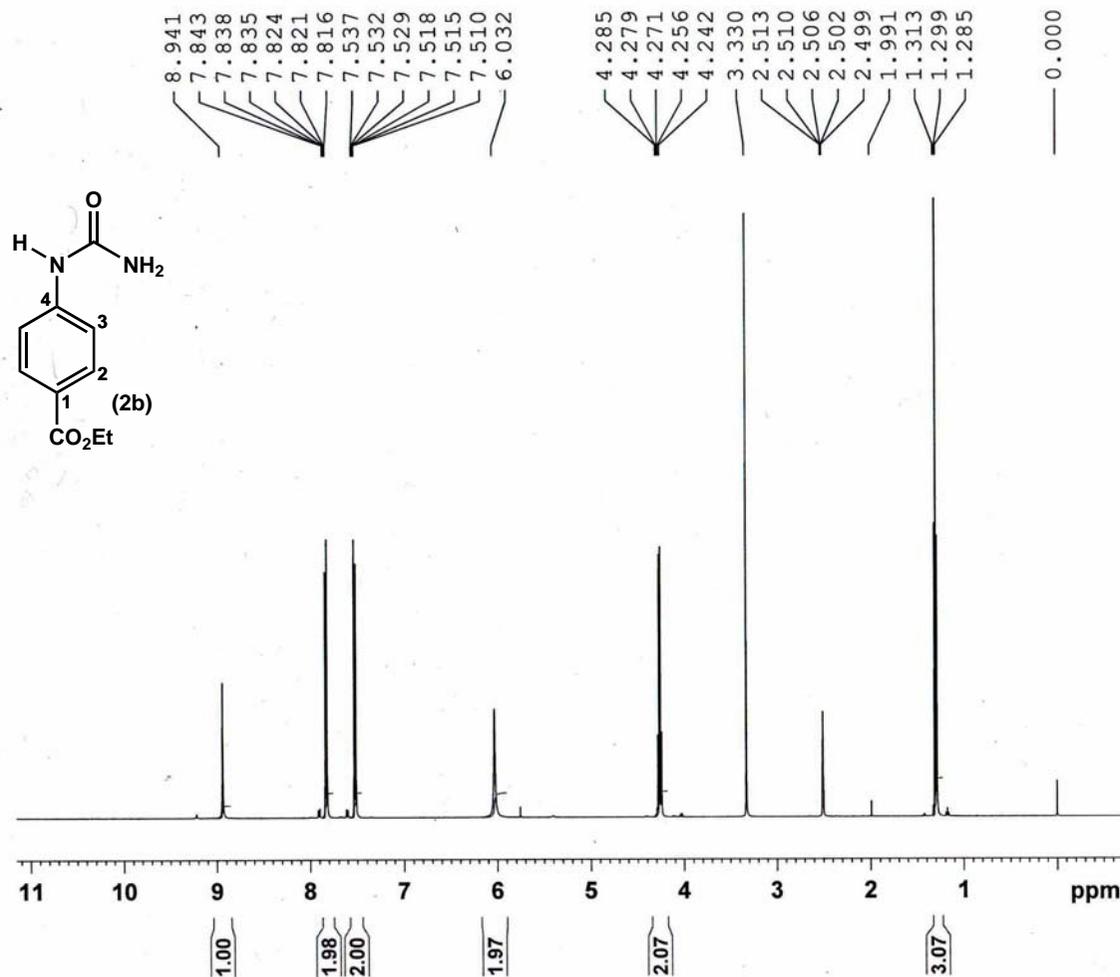
### Espectro I.12: RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) da uréia (2a).

Acquisition Time (sec)	0.8192	Comment	ASL 006/02 A	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	50.32
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	1024	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Temperature (grad C)	24.000			Sweep Width (Hz)	20000.00		



**Espectro I.13: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da uréia (2b).**

PASL01b-405/05R - Adriana  
Op Leonardo



Current Data Parameters  
NAME SI10160102  
EXPNO 11  
PROCNO 1

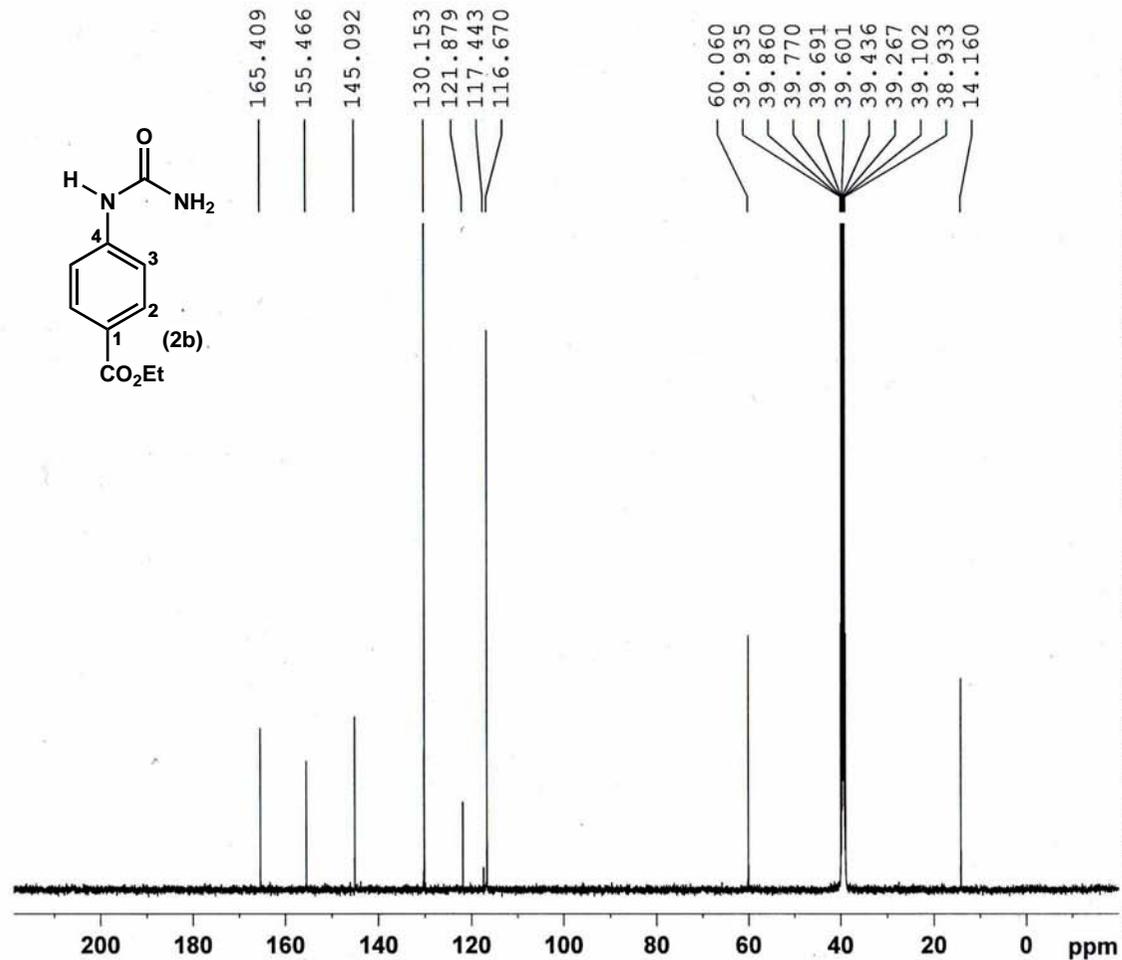
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060116  
Time 16.29  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 8169.935 Hz  
FIDRES 0.124663 Hz  
AQ 4.0109143 sec  
RG 228.1  
DW 61.200 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.2 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.75 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 500.1334796 MHz

F2 - Processing parameters.  
SI 32768  
SF 500.1300024 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro I.14: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da uréia (2b).**

PASL01b-405/05R - Adriana  
Op Leonardo



Current Data Parameters  
NAME SI10160102  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date 20060116  
Time 15.45  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 2410  
DS 0  
SWH 30030.029 Hz  
FIDRES 0.916444 Hz  
AQ 0.5456539 sec  
RG 16384  
DW 16.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.1 K  
D1 0.50000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

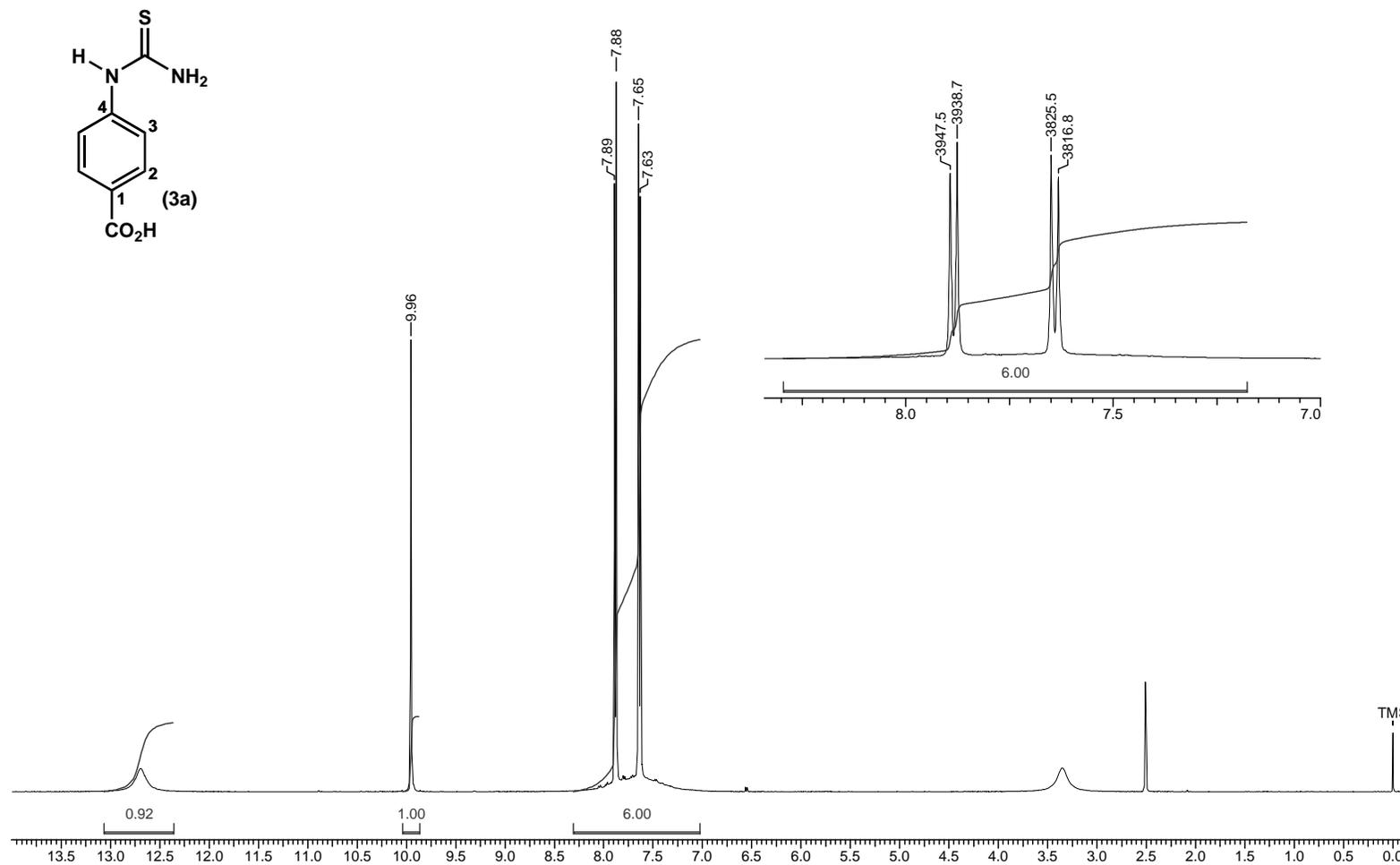
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 10.00 usec  
PL1 6.00 dB  
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 0.00 dB  
PL12 17.23 dB  
PL13 17.89 dB  
SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 16384  
SF 125.7578603 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

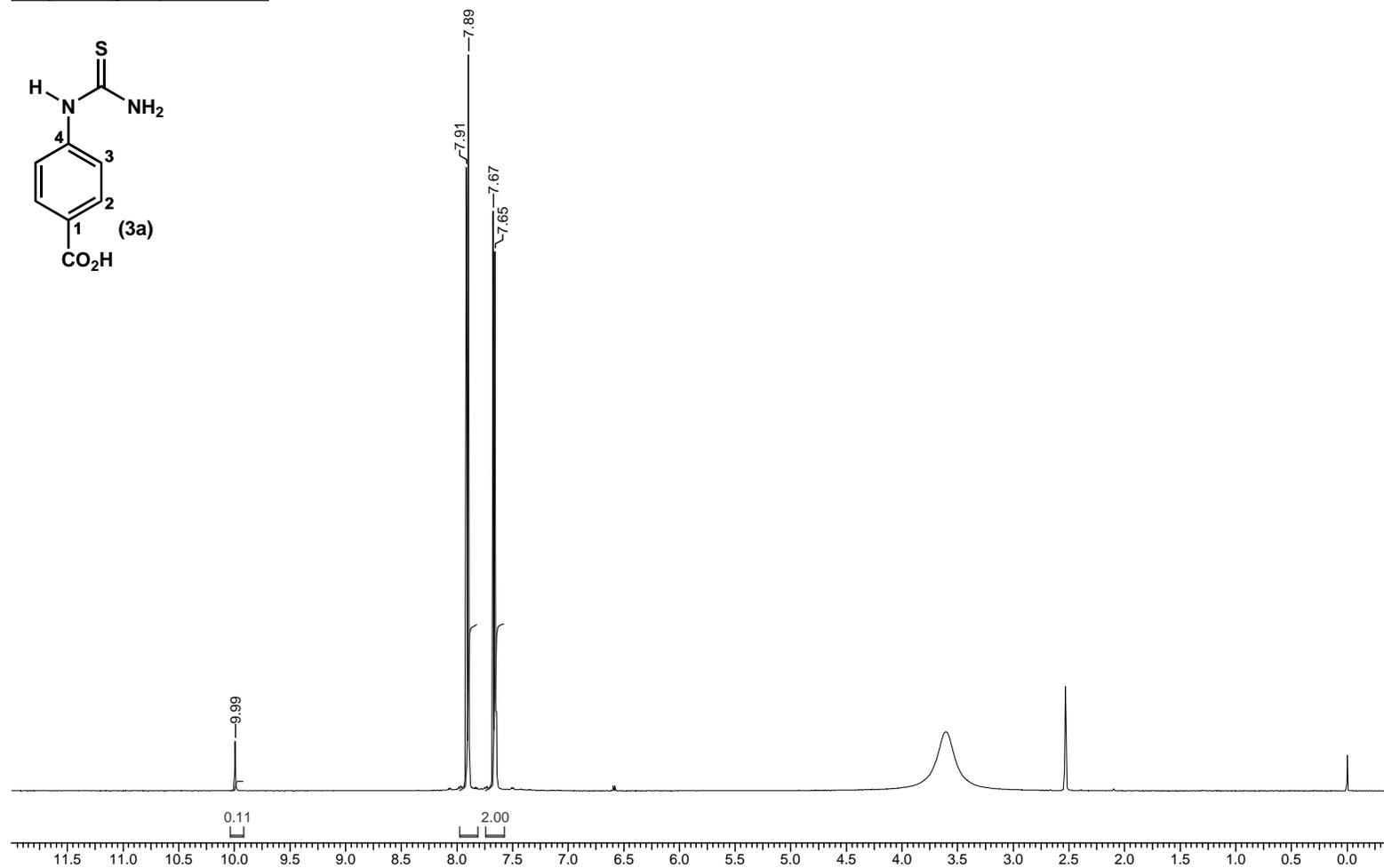
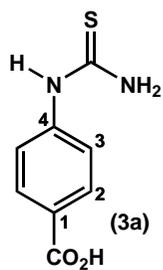
**Espectro I.15: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da tiouréia (3a).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 02-329/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



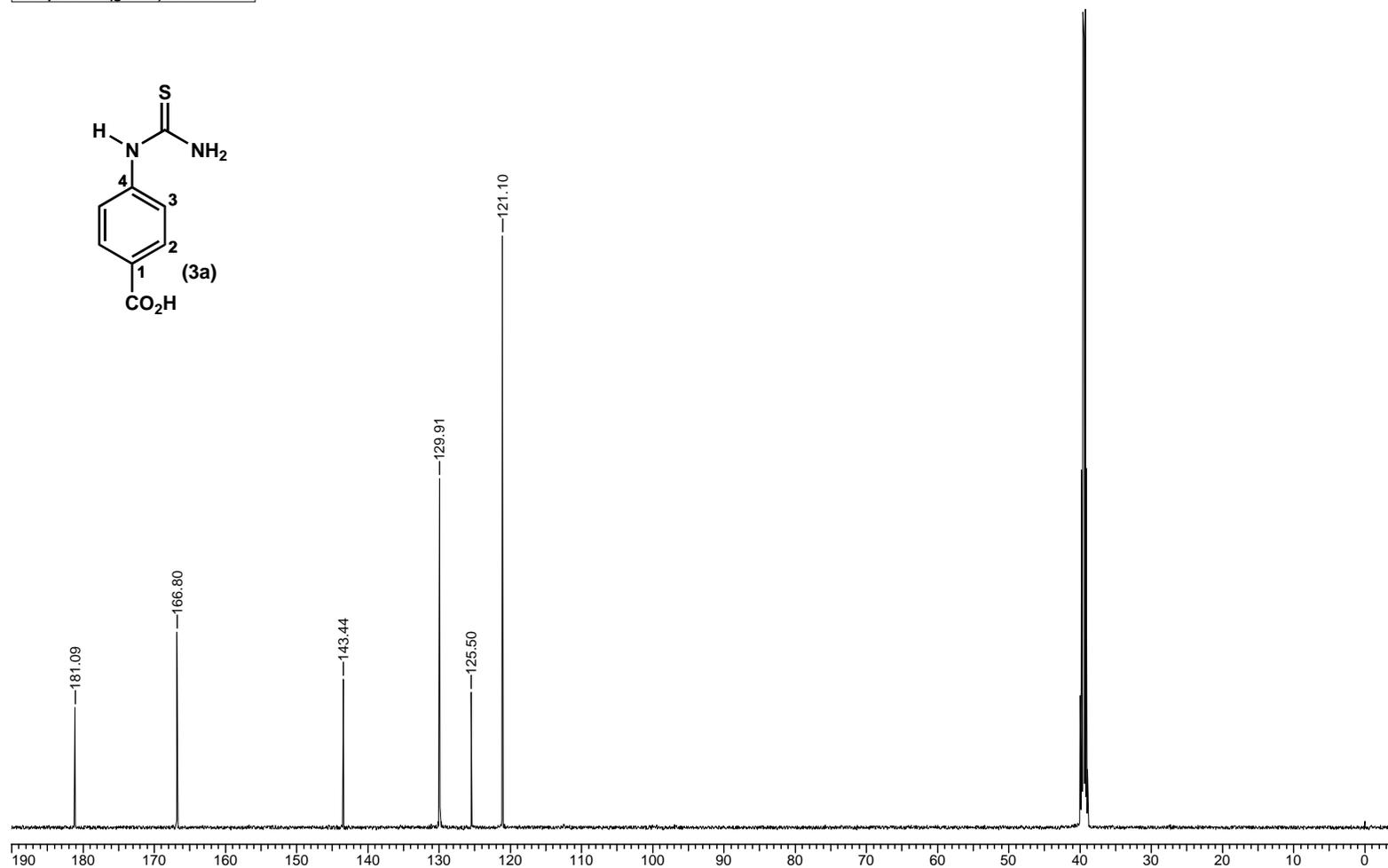
**Espectro I.16: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) da tiouréia (3a).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 02-329/05 (Troca com D2O) - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00				
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8169.93
Temperature (grad C)	0.000								



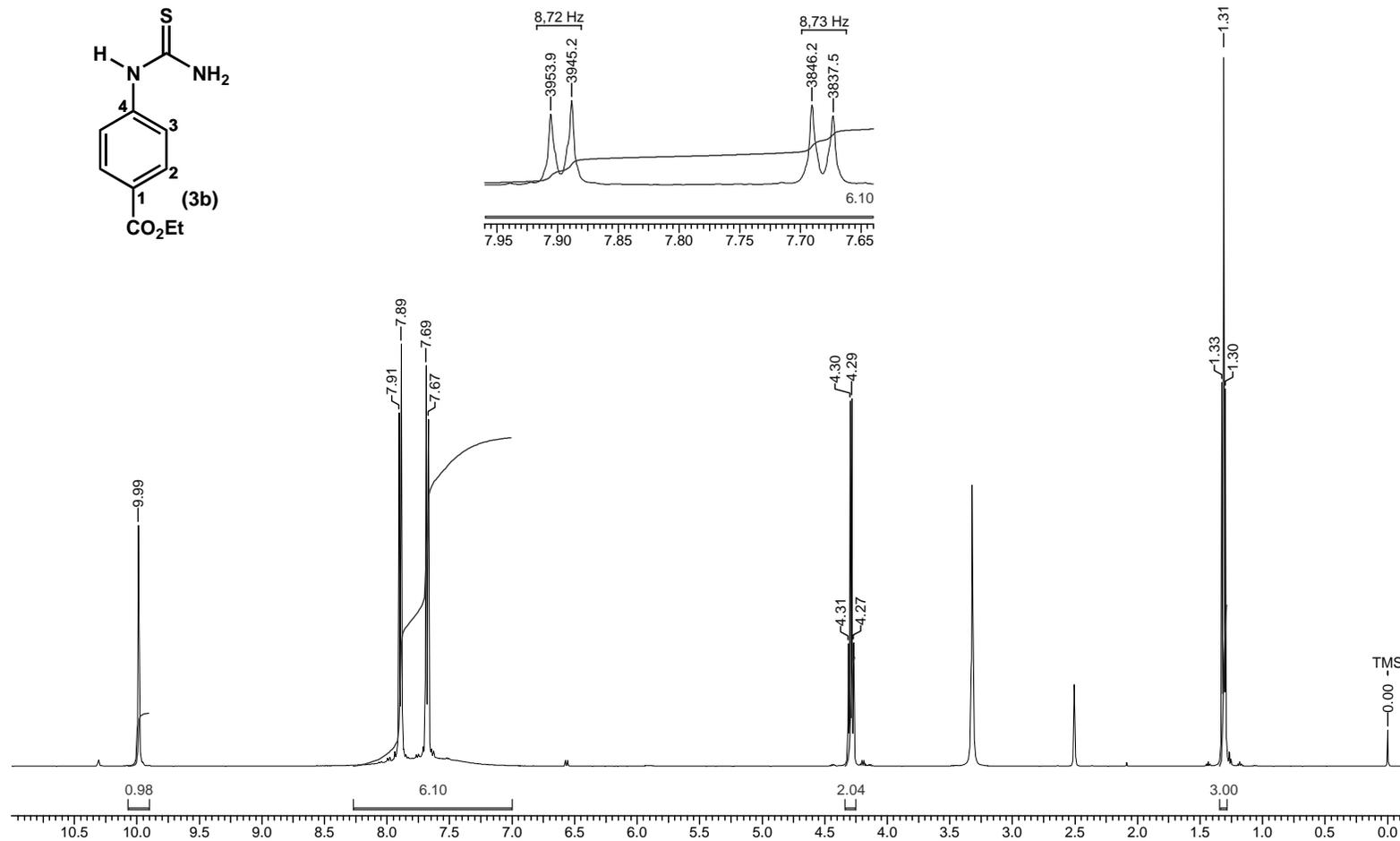
**Espectro I.17: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da uréia (3a).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> PASL 02-329/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384	<b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



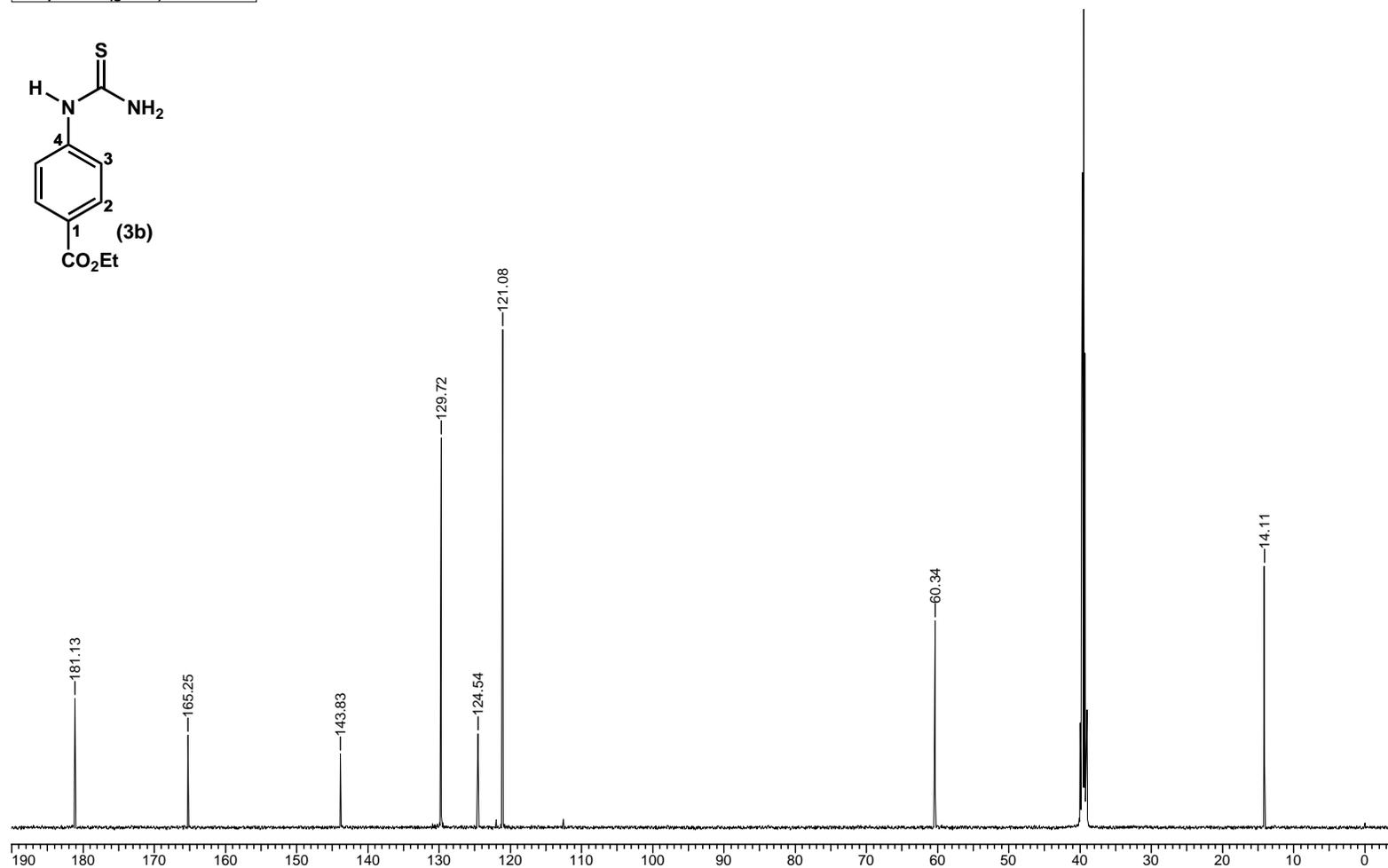
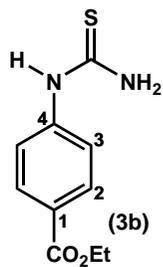
**Espectro I.18: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da tiouréia (3a).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 02b-331/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



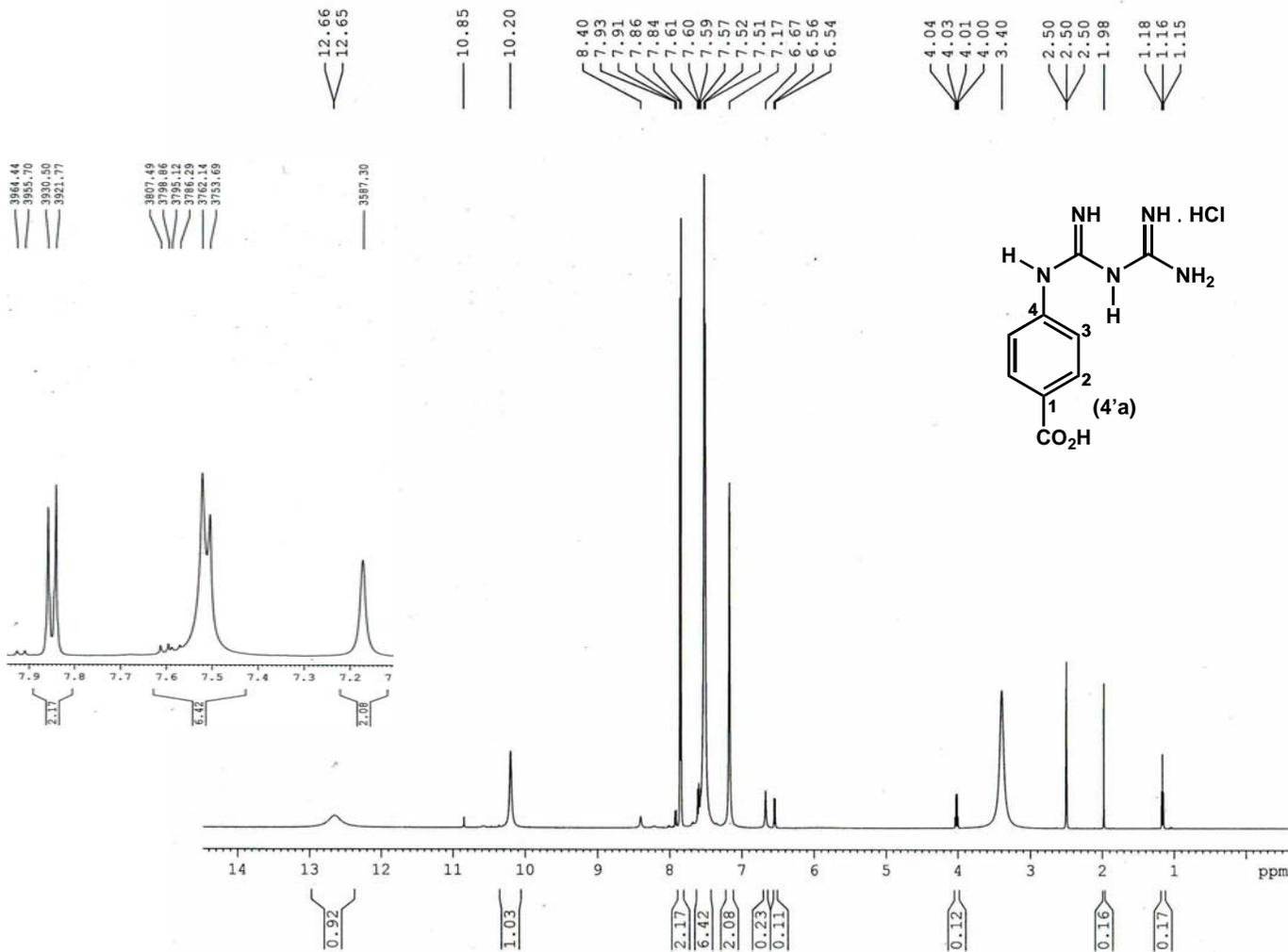
**Espectro I.19: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da uréia (3b).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 02b-331/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00				
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



**Espectro I.20: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (4'a).**

PASL06.005/06 - Adriana  
 Operador: Patricia



Current Data Parameters  
 NAME SI10360487P  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

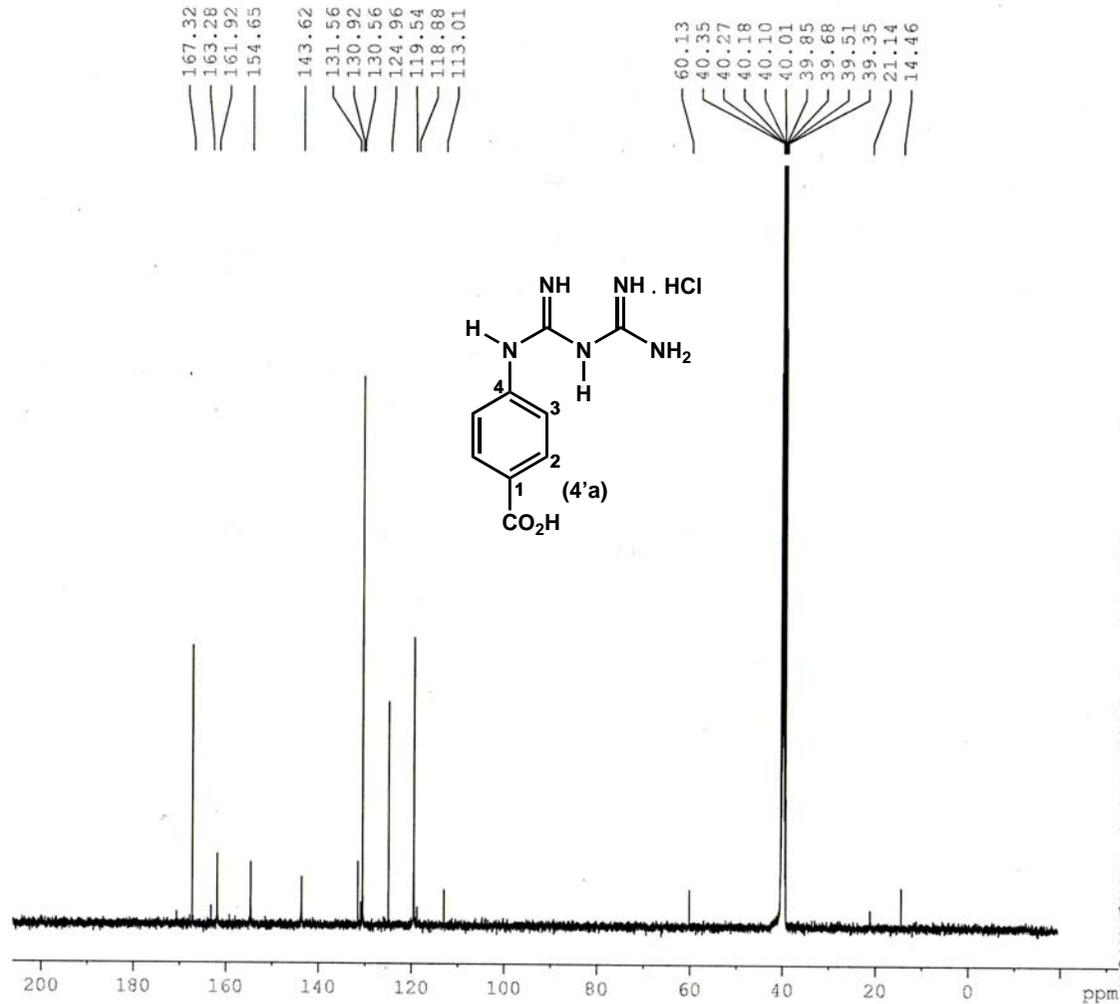
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060314  
 Time 18.19  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 8169.935 Hz  
 FIDRES 0.124663 Hz  
 AQ 4.0109143 sec  
 RG 161.3  
 DW 61.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.3 K  
 DI 1.0000000 sec  
 MCREST 0.0000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 13.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SF01 500.1334796 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1300052 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 FC 1.00

**Espectro I.21: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (4'a).**

PASL06.005/06 - Adriana  
 Operador: Patricia



Current Data Parameters  
 NAME SI10360487P  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20060314  
 Time 16.01  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 8192  
 DS 0  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 0.916444 Hz  
 AQ 0.5456539 sec  
 RG 16384  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.4 K  
 D1 0.50000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 3.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.23 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 125.7578020 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro I. 22: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (4'b).**

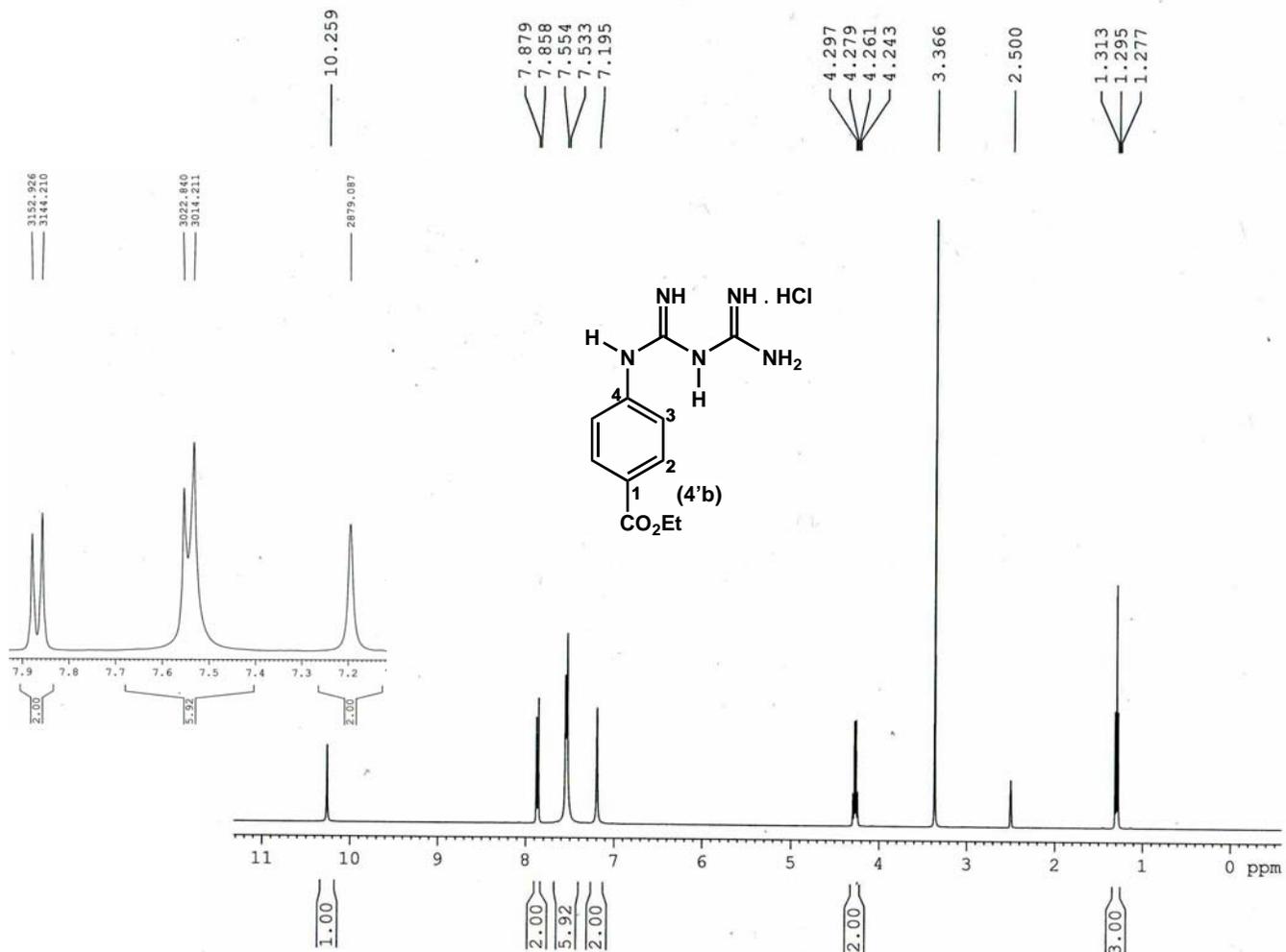
PASL 06b-382/05 - Adriana  
Op. Eliane

Current Data Parameters  
NAME s110260243  
EXPNO 11  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060209  
Time 15.48  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 2  
SWH 8278.146 Hz  
FIDRES 0.126314 Hz  
AQ 3.9584243 sec  
RG 431.1  
DW 60.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

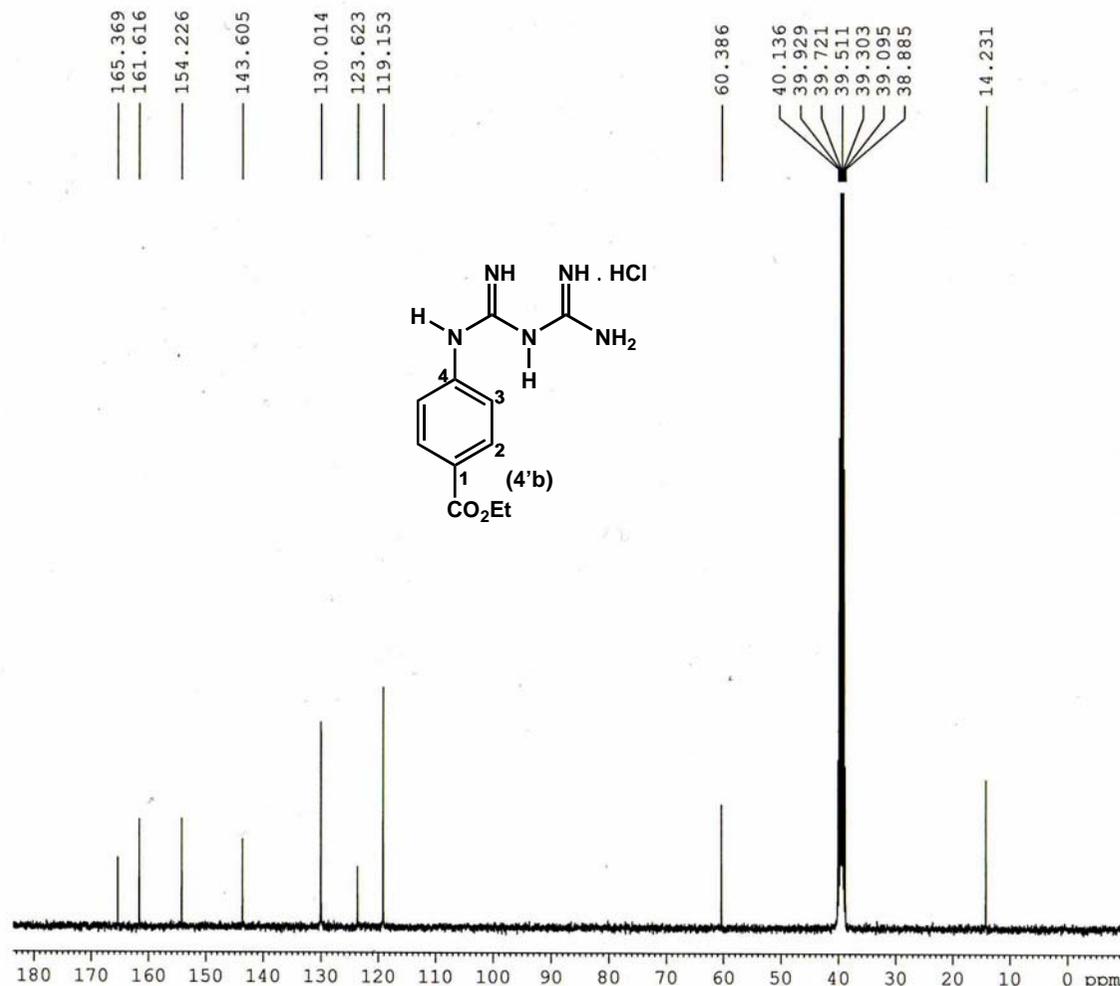
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 400.1500027 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



**Espectro I.23: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (4'b).**

PASL 06b-382/05 - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
 NAME si10260243  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20060209  
 Time 13.57  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2210  
 DS 0  
 SWH 23980.814 Hz  
 FIDRES 0.731836 Hz  
 AQ 0.6832628 sec  
 RG 16384  
 DW 20.850 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.40000001 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

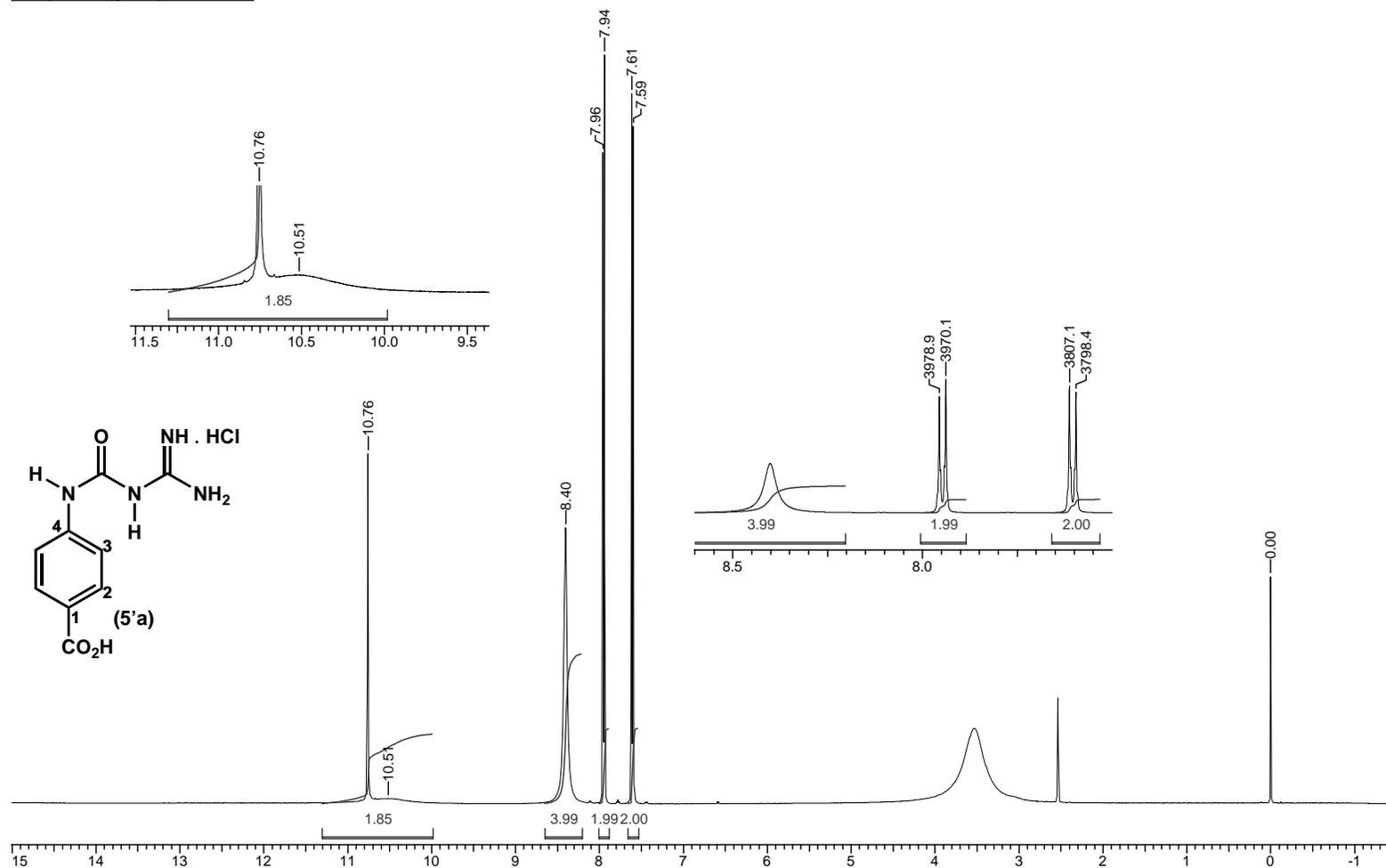
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 1.00 dB  
 SFO1 100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 100.6178448 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

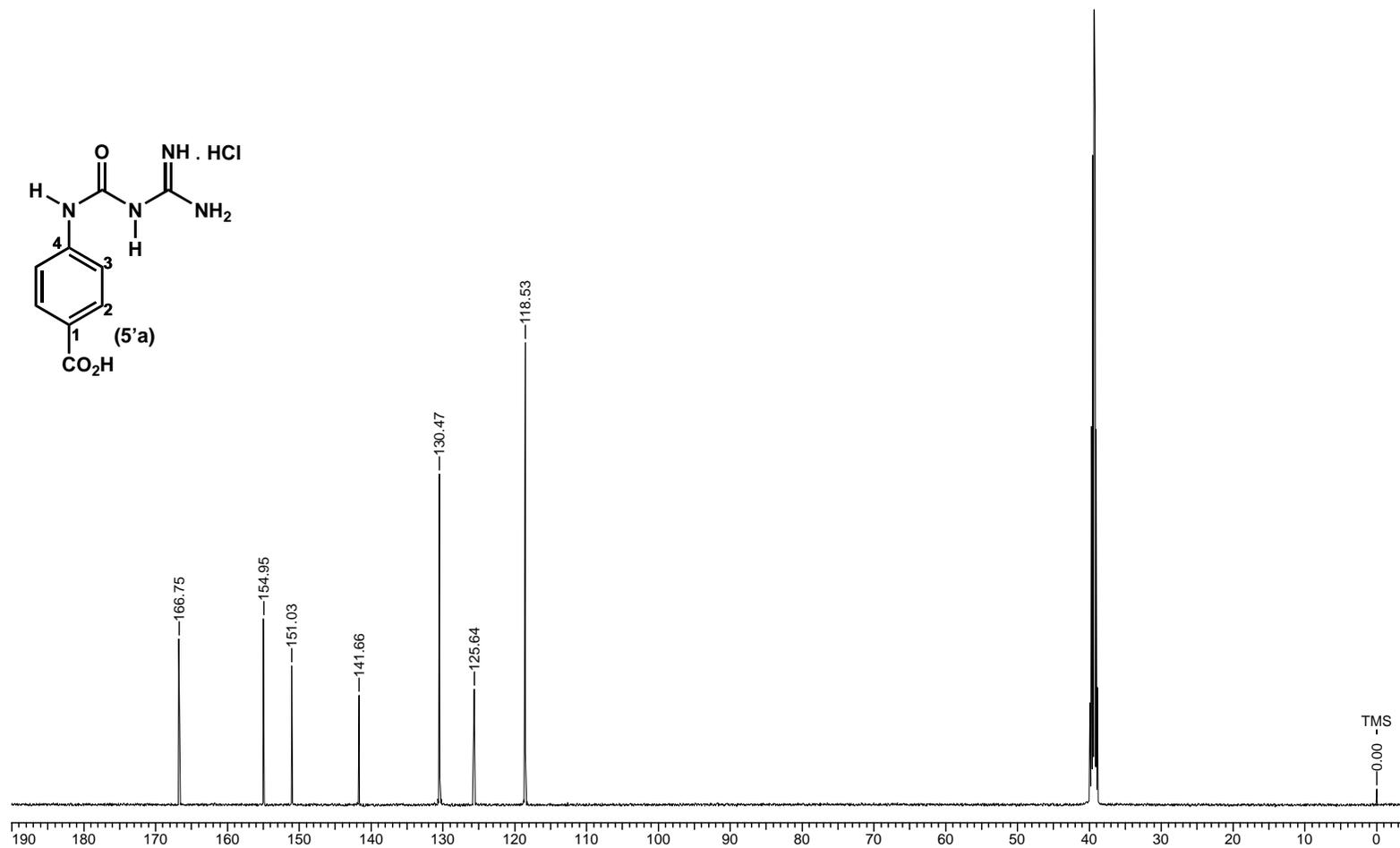
**Espectro I.24: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do cloridrato (5'a).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 07-383/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



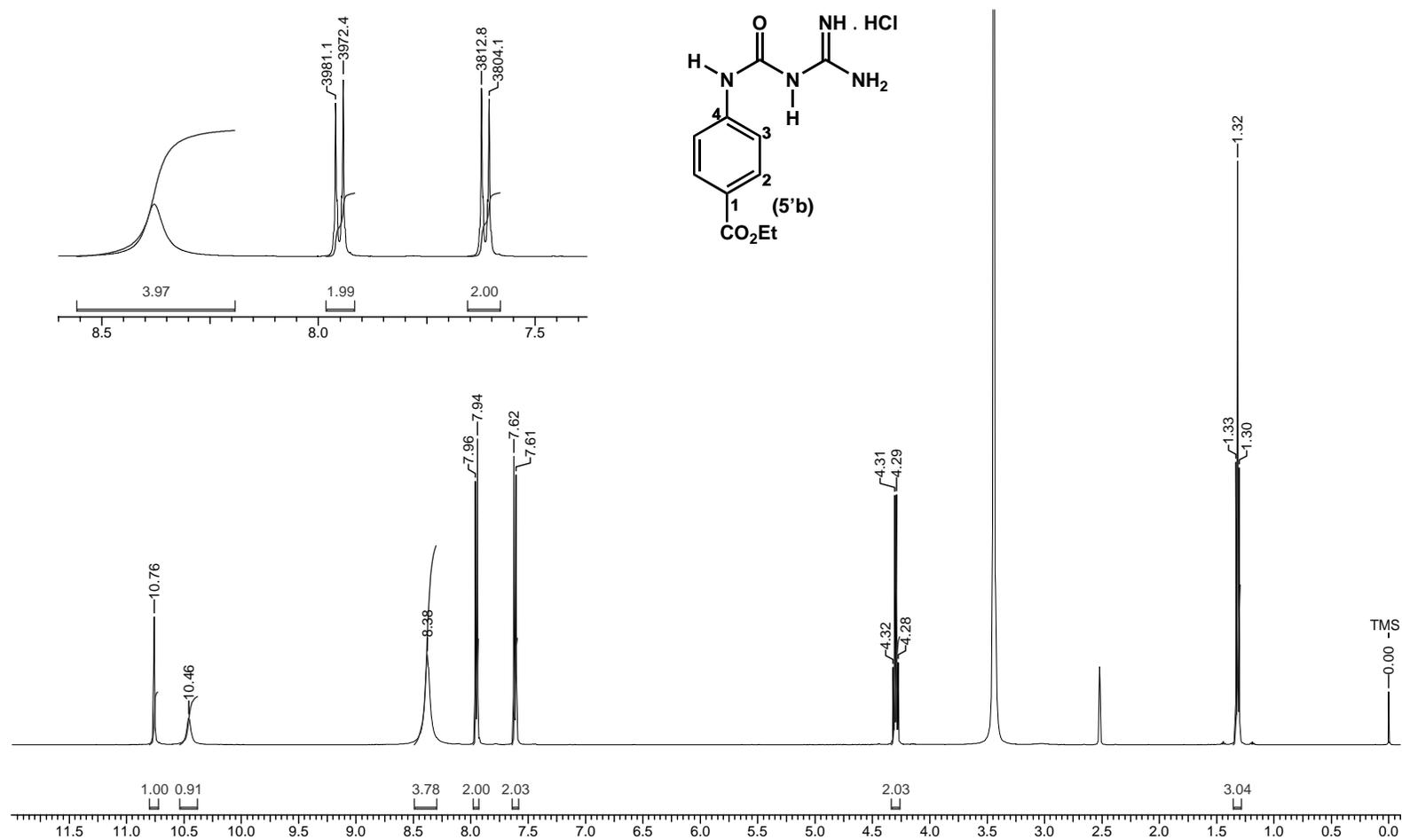
**Espectro I.25: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (5'a).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> PASL 07-383/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384	<b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



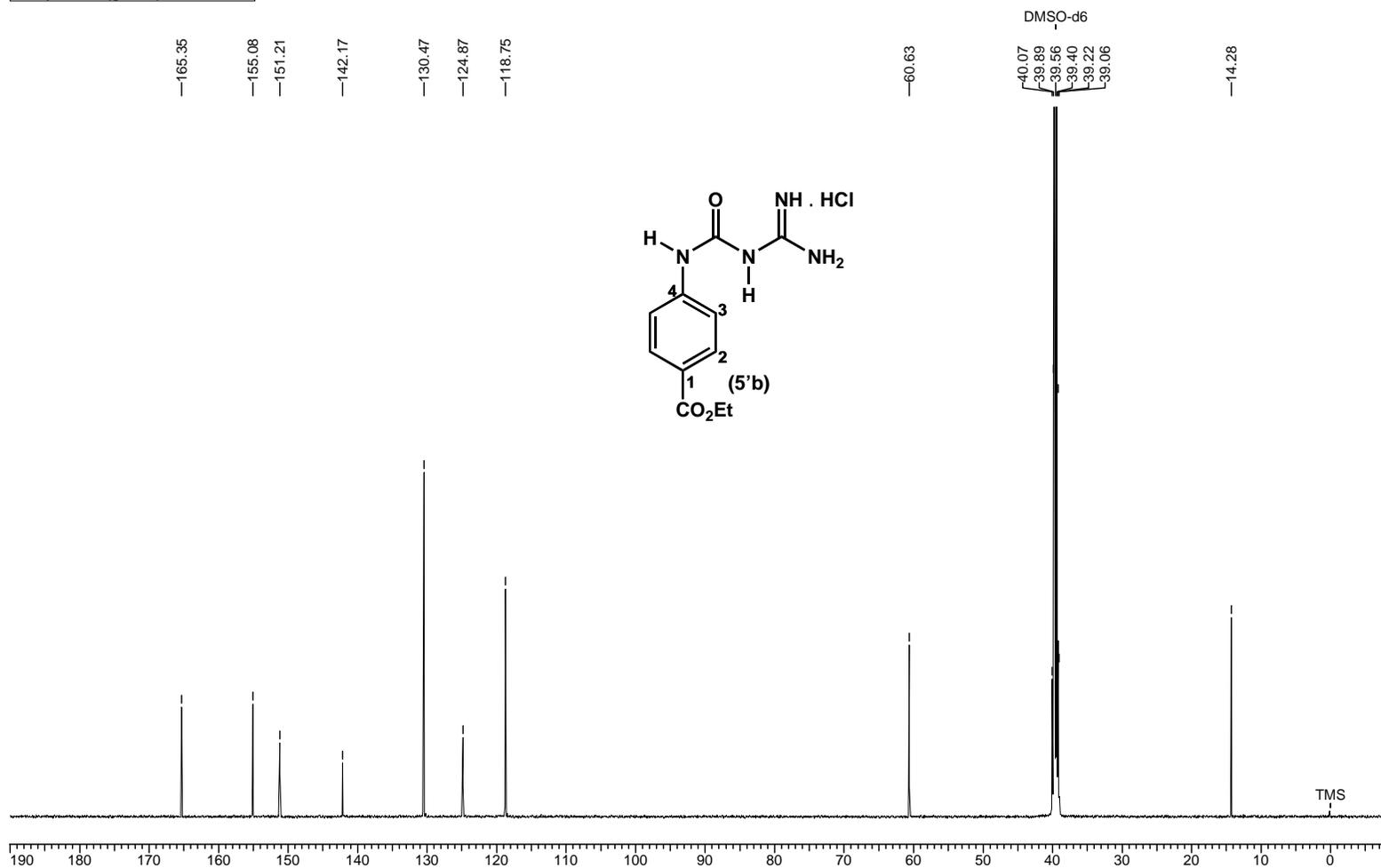
**Espectro I.26: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do cloridrato (5'b).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 07b-384/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



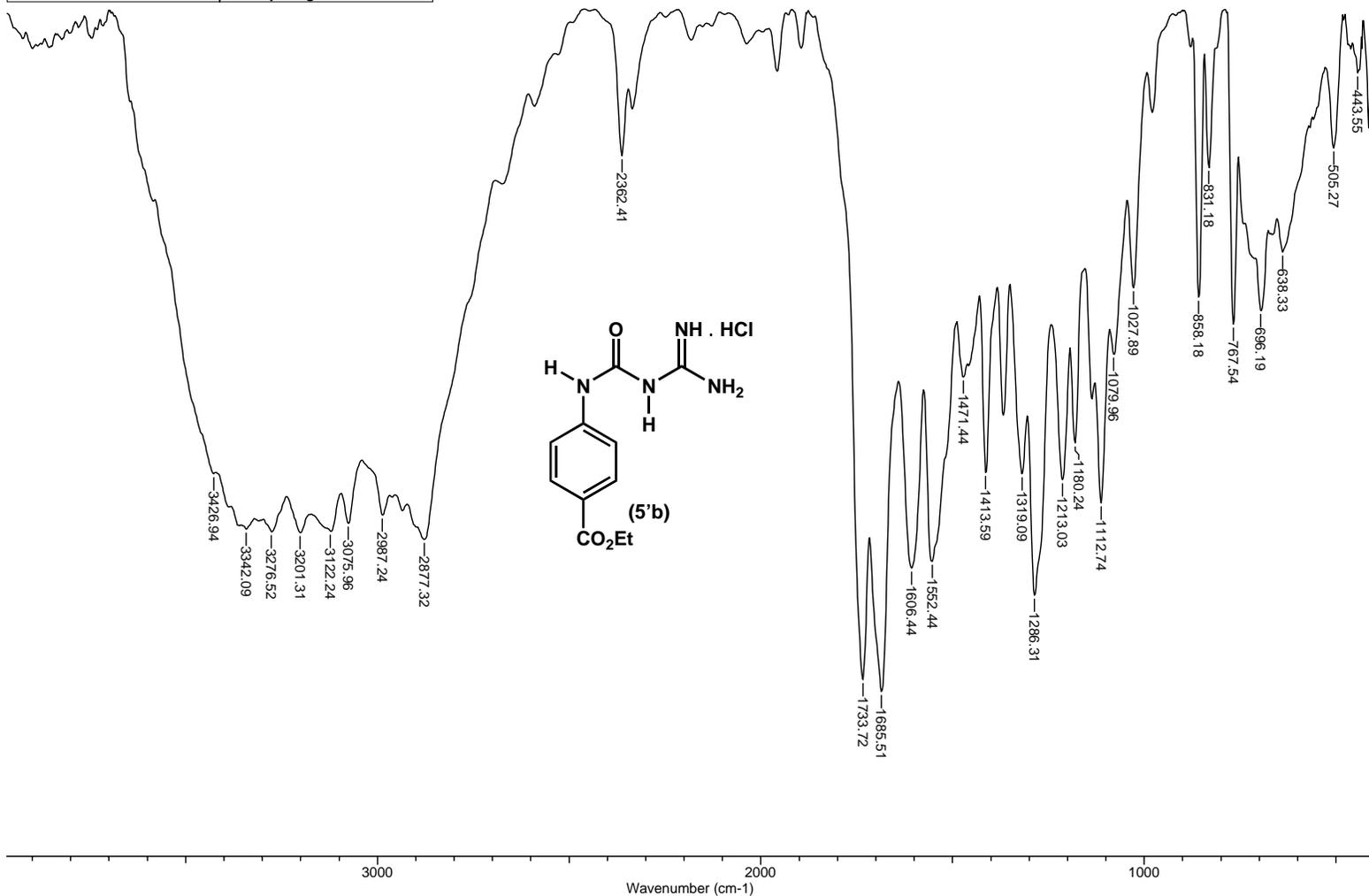
**Espectro I.27: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do cloridrato (5'b).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 07b-384/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	30030.03



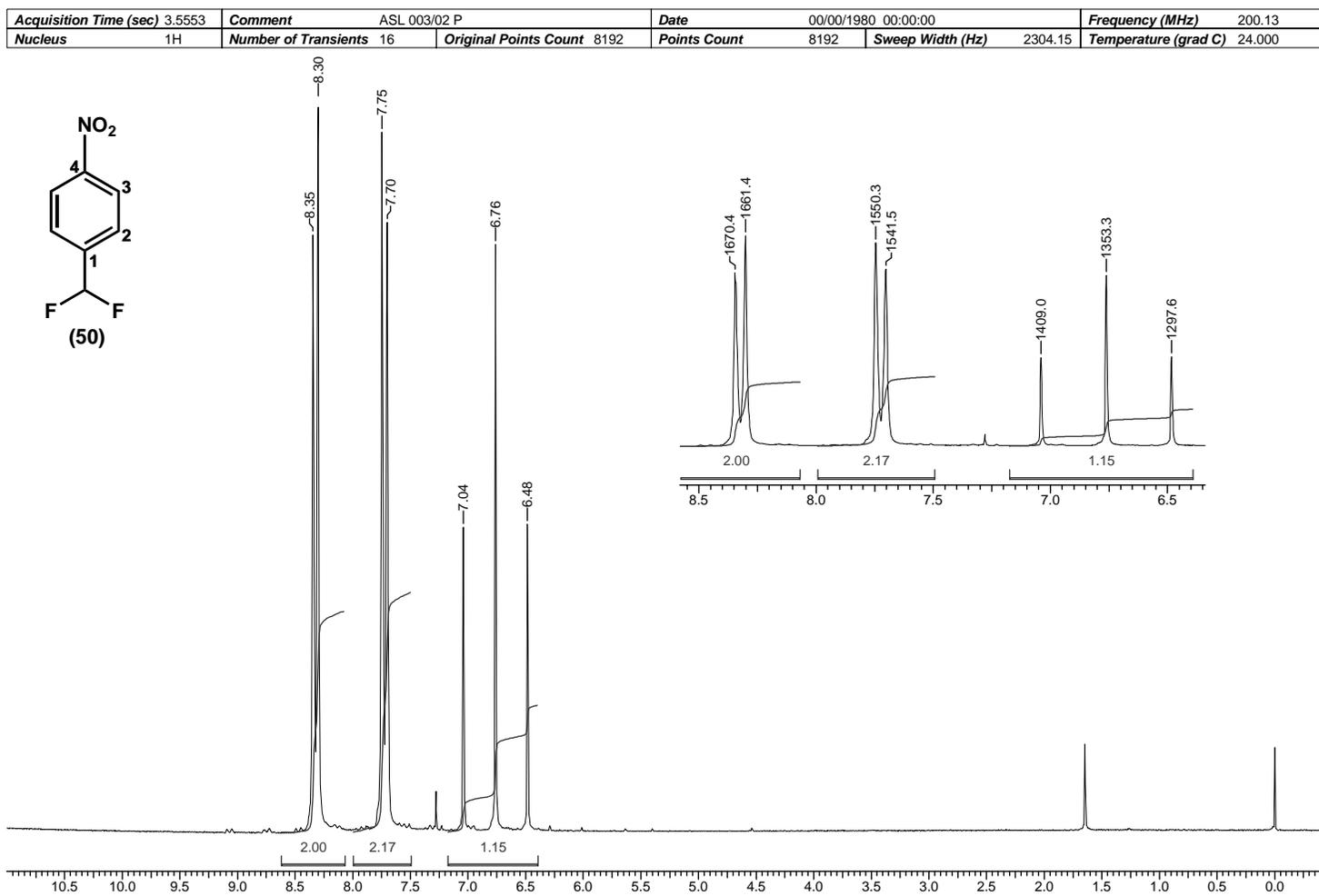
### Espectro I.28: IV do cloridrato (5'b).

<b>Title</b>	PASL 07b	<b>Date</b>	23/01/06 09:00:16	<b>Technique</b>	Infrared	<b>Spectral Region</b>	IR	<b>Spectrum Range</b>	404.9846 - 3999.7058 cm <sup>-1</sup>
<b>Points Count</b>	1865	<b>Data Spacing</b>	1.9285 cm <sup>-1</sup>						



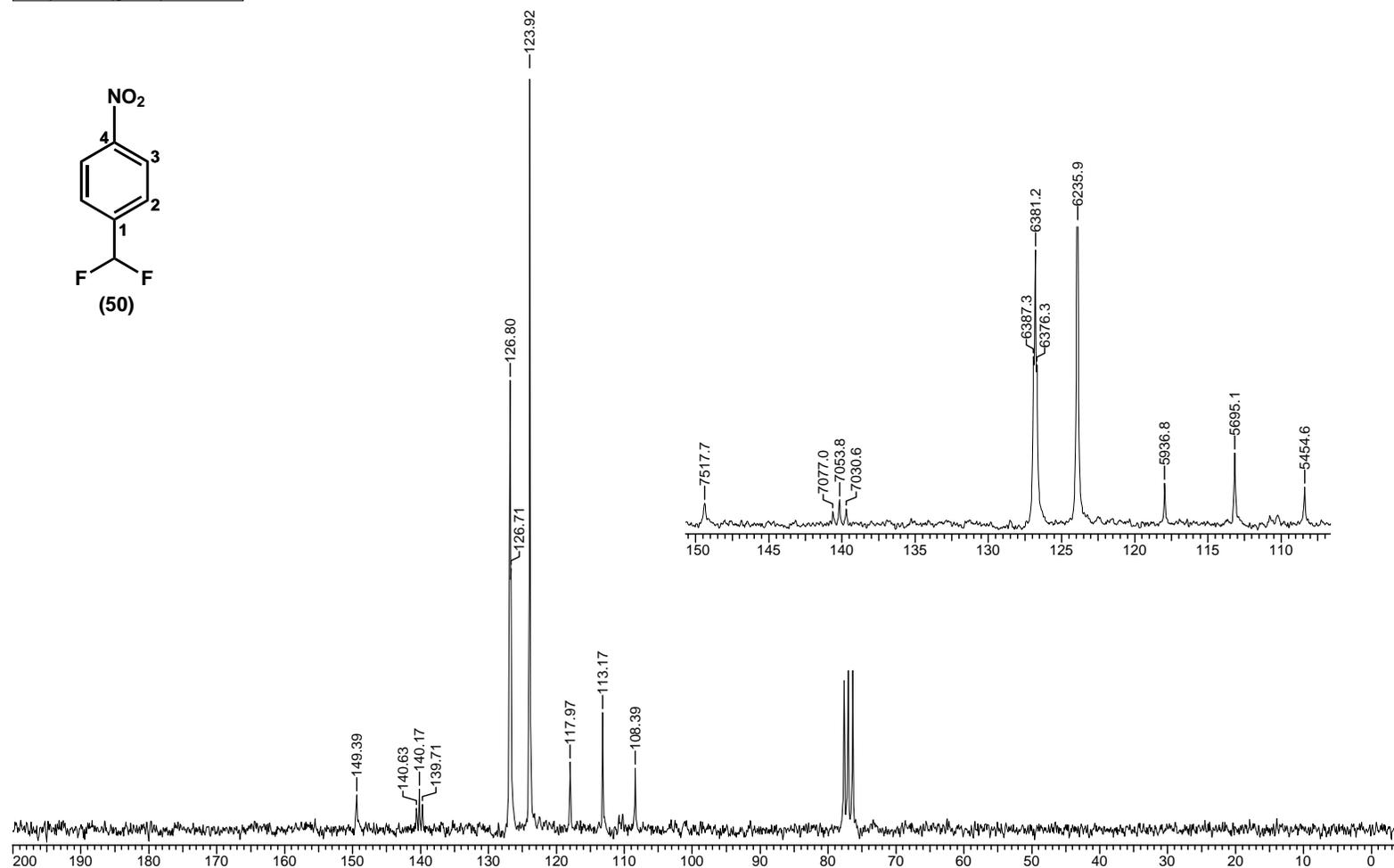
## II. Espectros da Série B

Espectro II.1: RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (50).



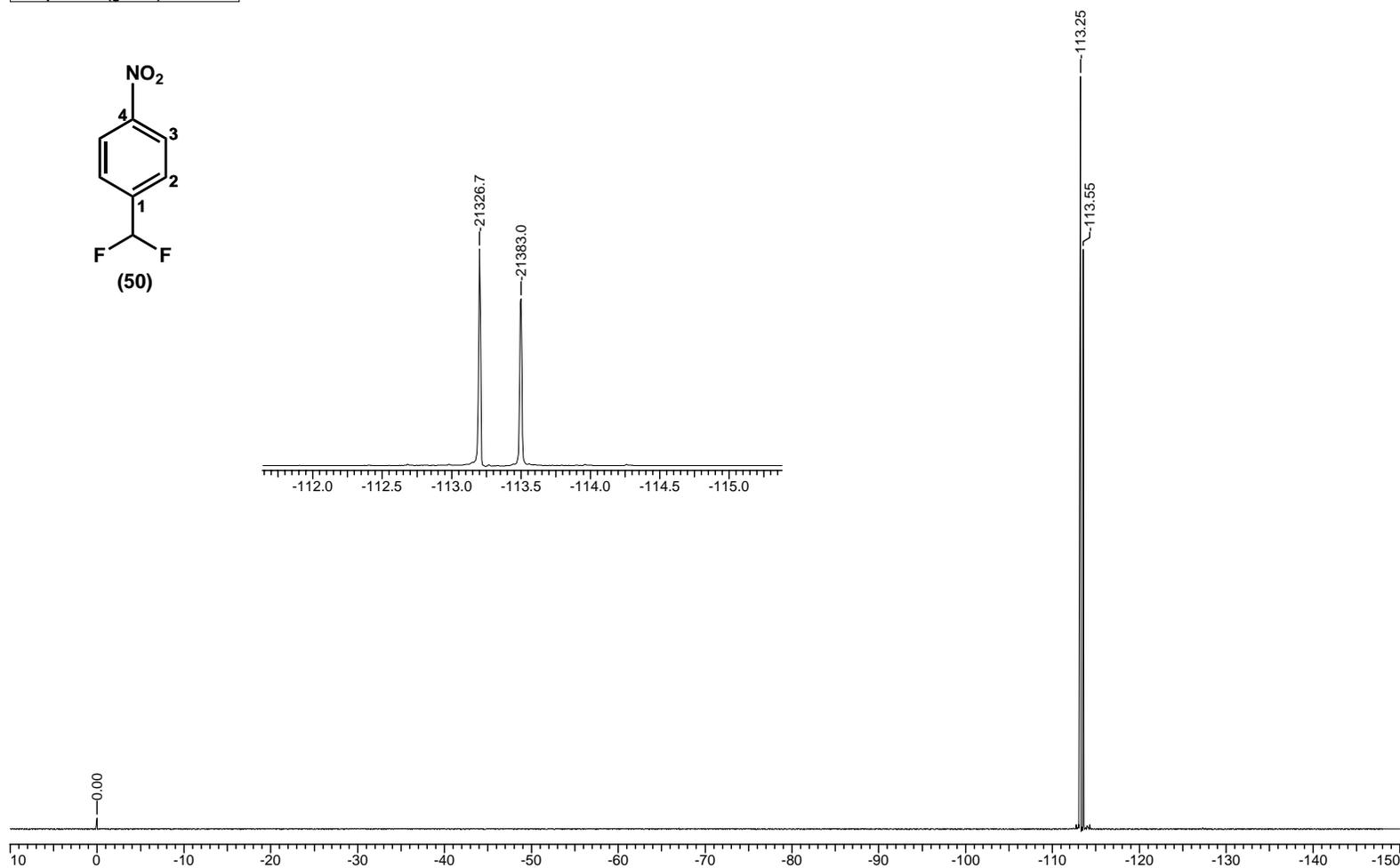
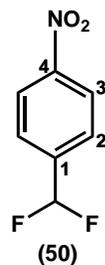
**Espectro II.2: RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (50).**

Acquisition Time (sec)	0.8192	Comment	ASL 003/02 P	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	50.32
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	2048	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Temperature (grad C)	24.000			Sweep Width (Hz)	20000.00		



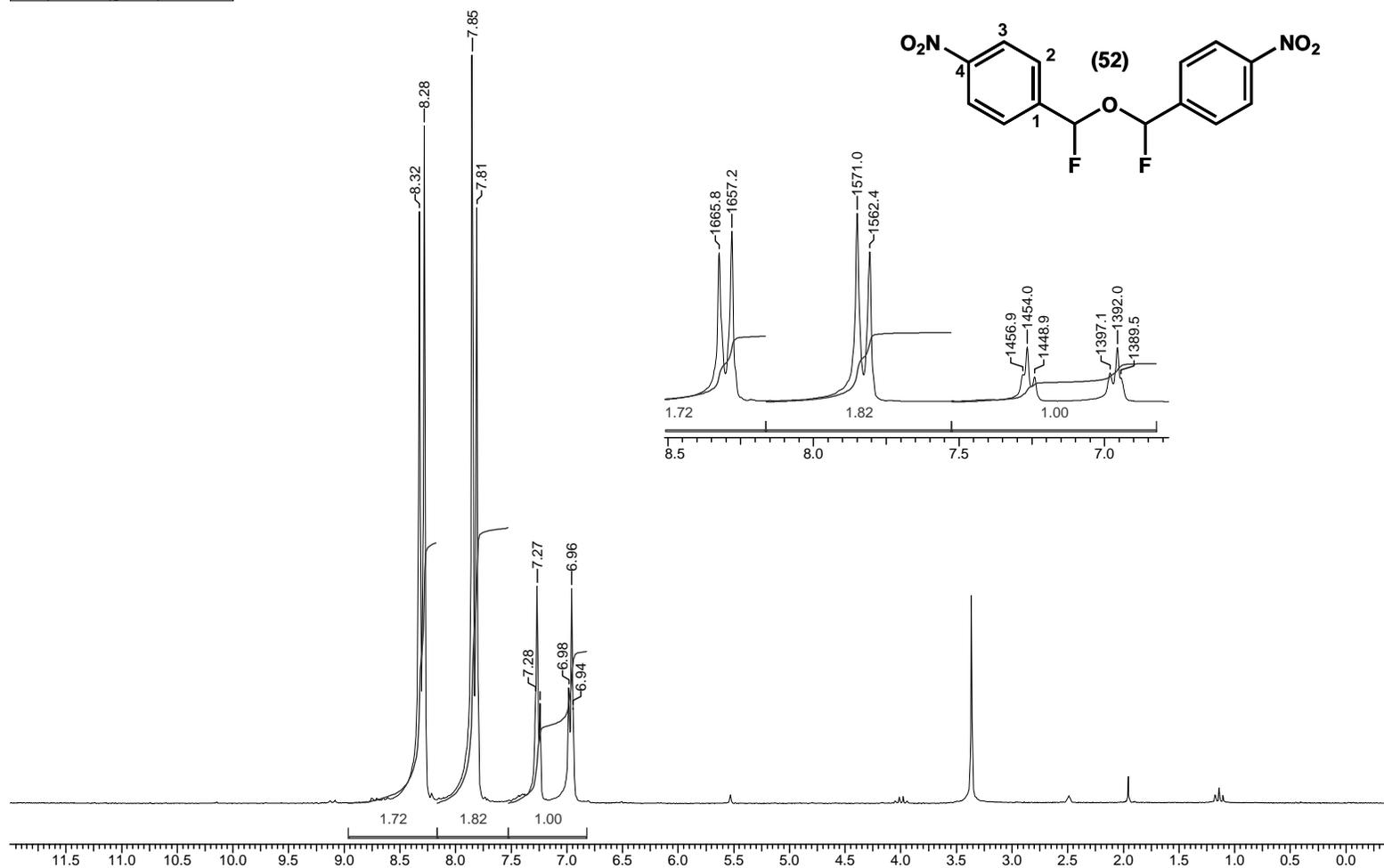
### Espectro II.3: RMN-<sup>19</sup>F (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (50).

Acquisition Time (sec)	1.0486	Comment	ASL 003/02 P	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	188.31
Nucleus	<sup>19</sup> F	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	24.000			Sweep Width (Hz)	31250.00		



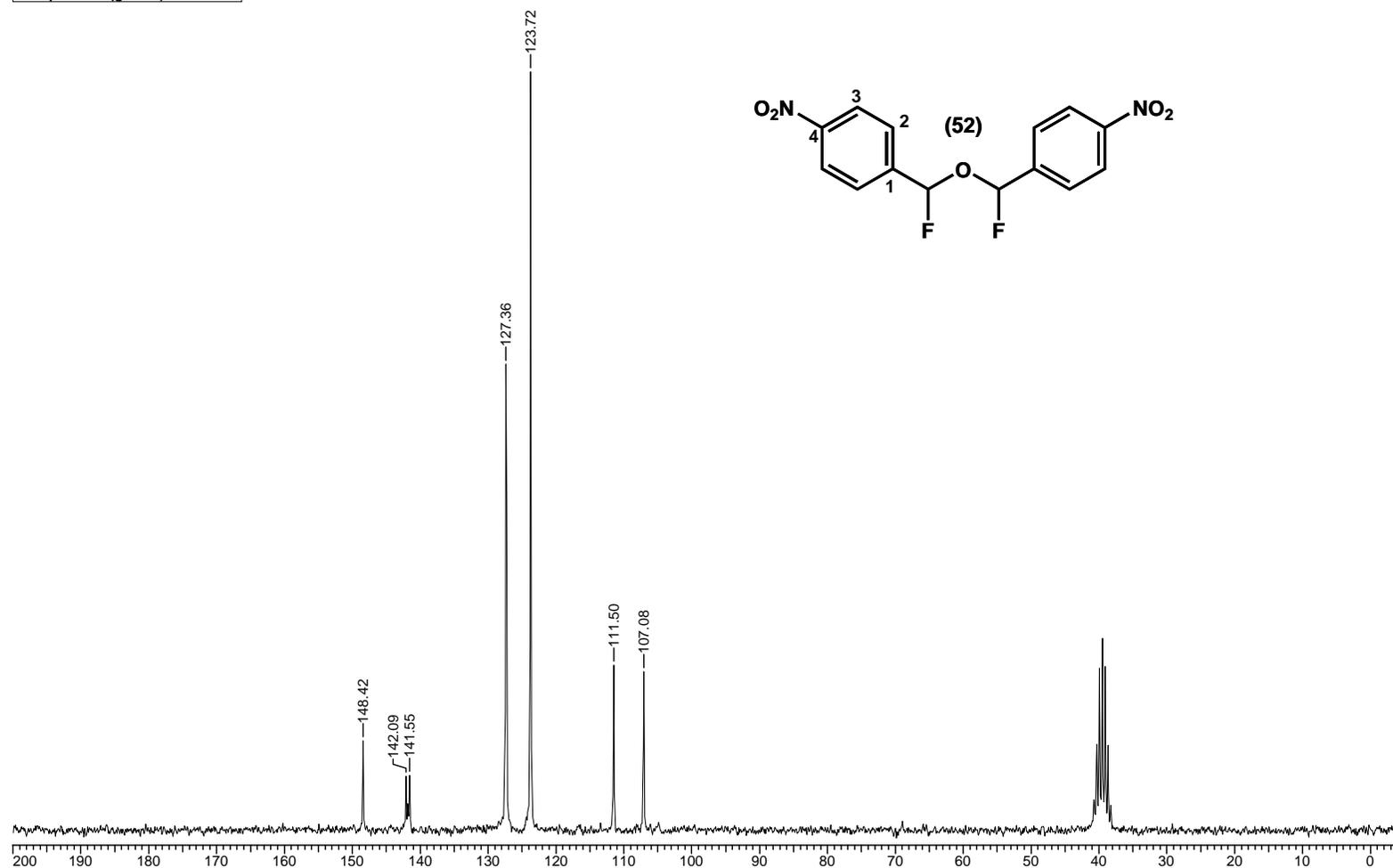
**Espectro II.4: RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (52a,b,c).**

Acquisition Time (sec)	3.1457	Comment	ASL011/02	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	1H	Number of Transients	32	Original Points Count	8192	Points Count	8192
Temperature (grad C)	24.000			Sweep Width (Hz)	2604.17		



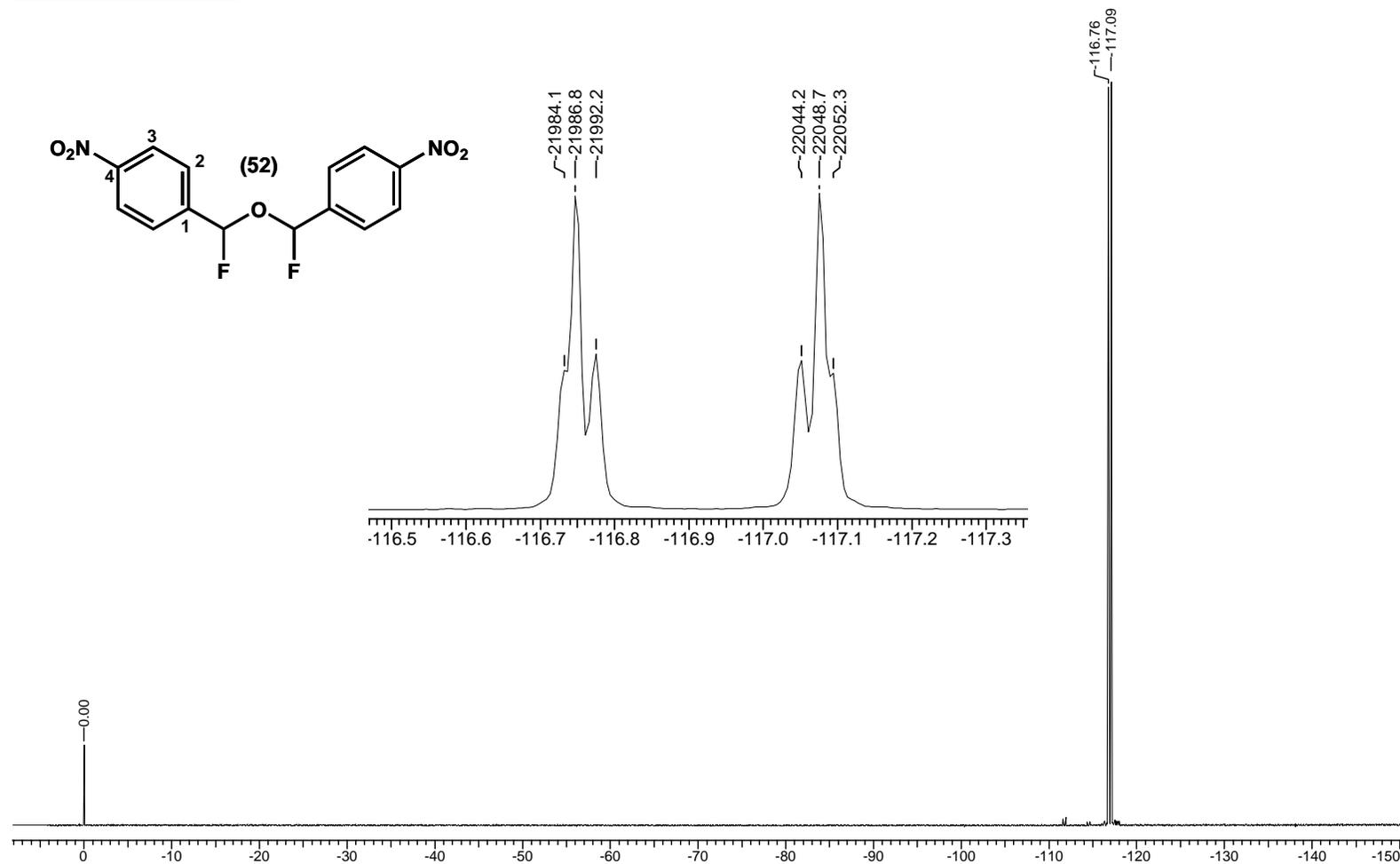
Espectro II.5: RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (52a,b,c).

Acquisition Time (sec)	0.8192	Comment	ASL 011/02	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	50.32		
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	1024	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	20000.00
Temperature (grad C)	24.000								

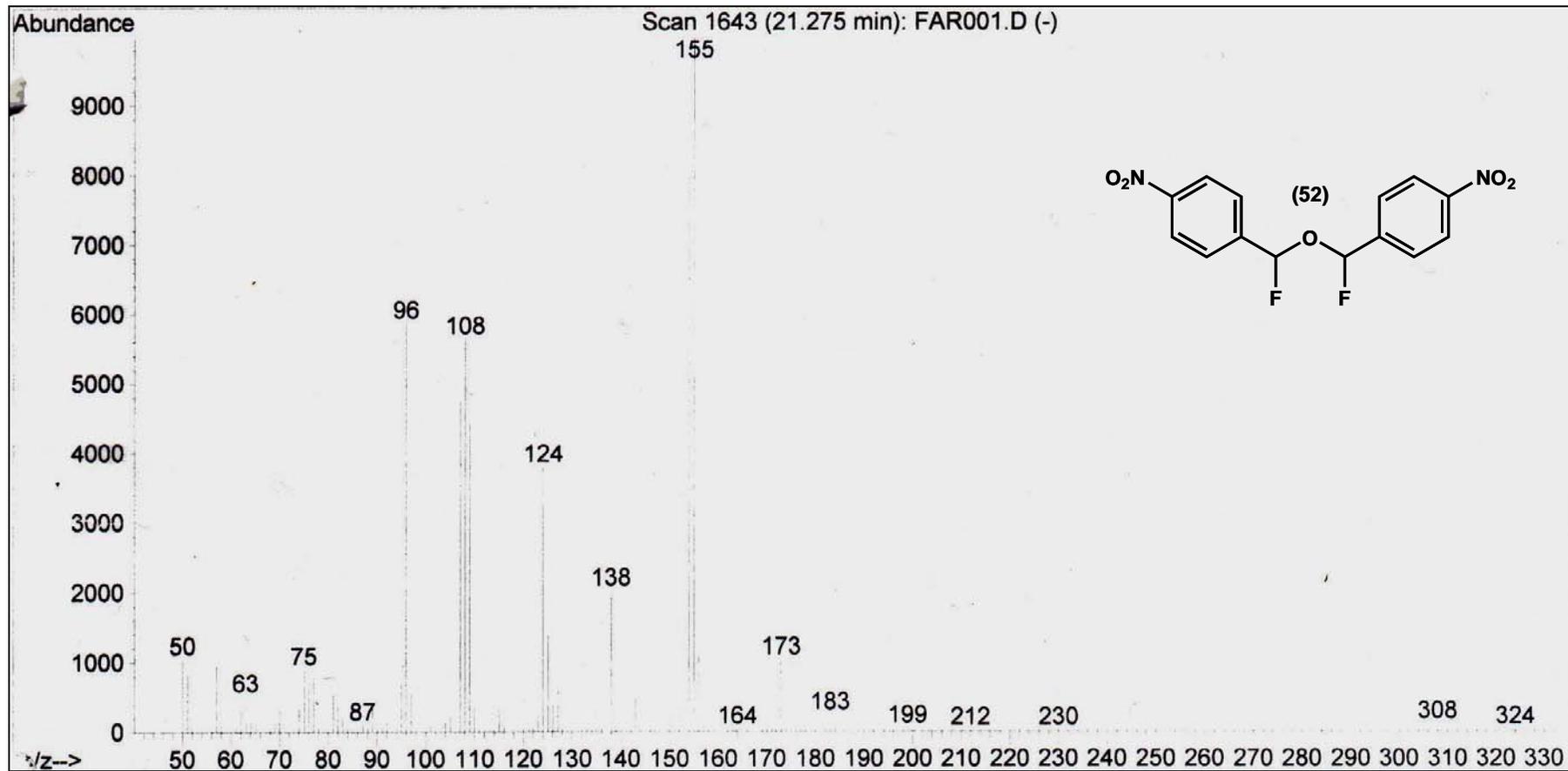


Espectro II.6: RMN-<sup>19</sup>F (188 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (52a,b,c).

Acquisition Time (sec)	1.1141	Comment	ASL011/02	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	188.31
Nucleus	19F	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	24.000	Sweep Width (Hz)	29411.77				

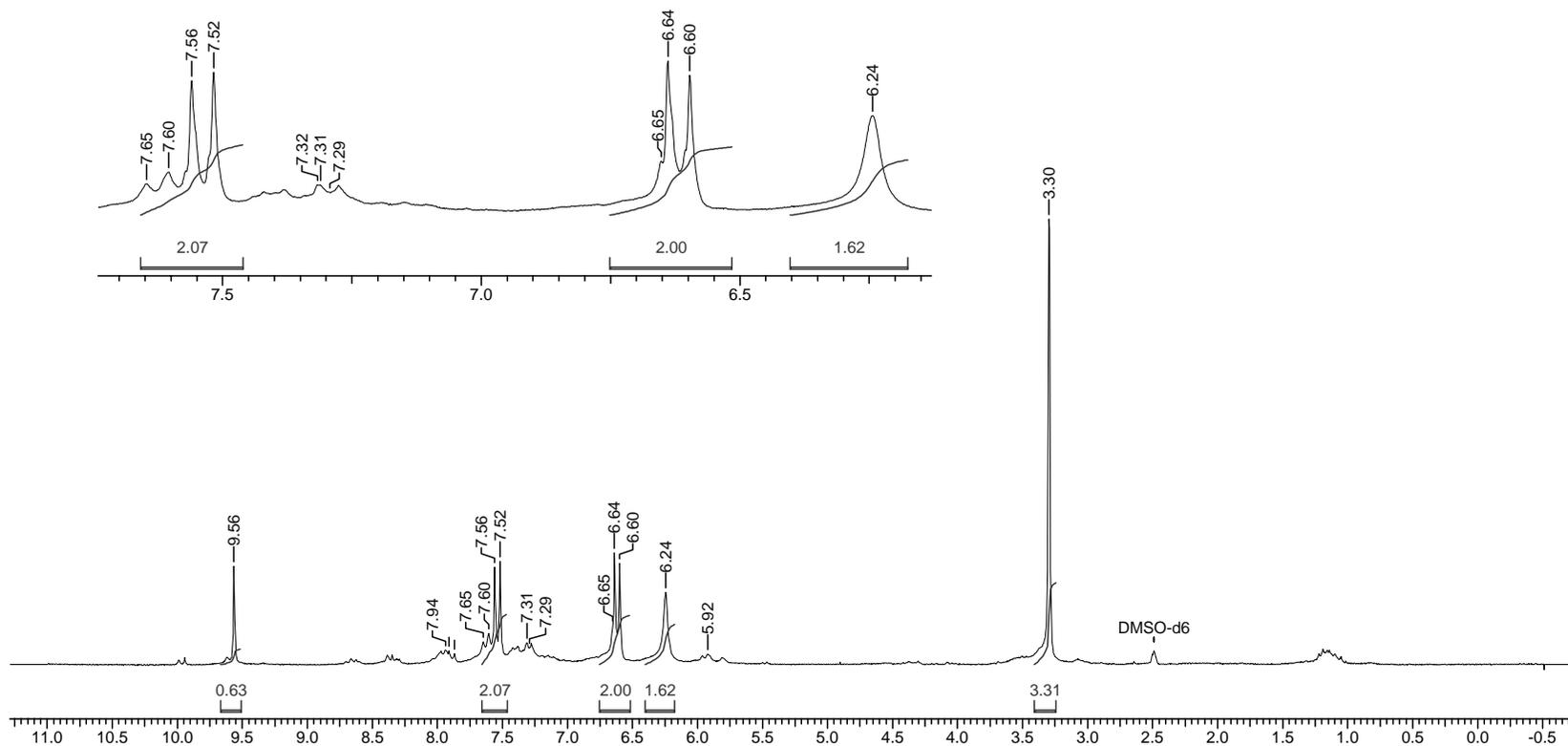


Espectro II.7: EM do composto (52).



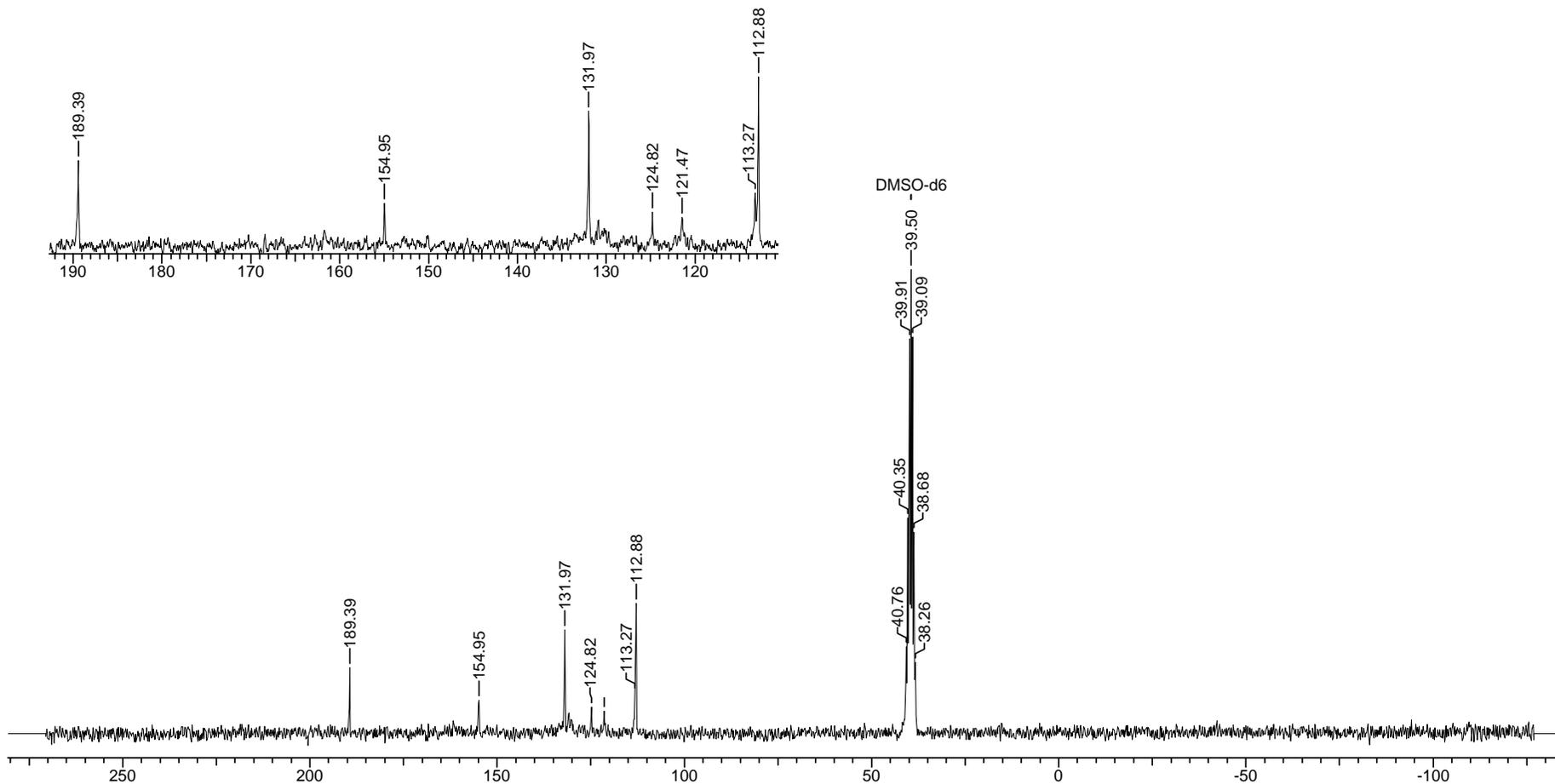
**Espectro II.8: RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da mistura obtida na redução 50 com Fe/NH<sub>4</sub>Cl.**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.5553	<b>Comment</b>	ASL 009/02	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00	<b>Frequency (MHz)</b>	200.13
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	32	<b>Original Points Count</b>	8192	<b>Points Count</b>	8192
<b>Temperature (grad C)</b>	24.000					<b>Sweep Width (Hz)</b>	2304.15

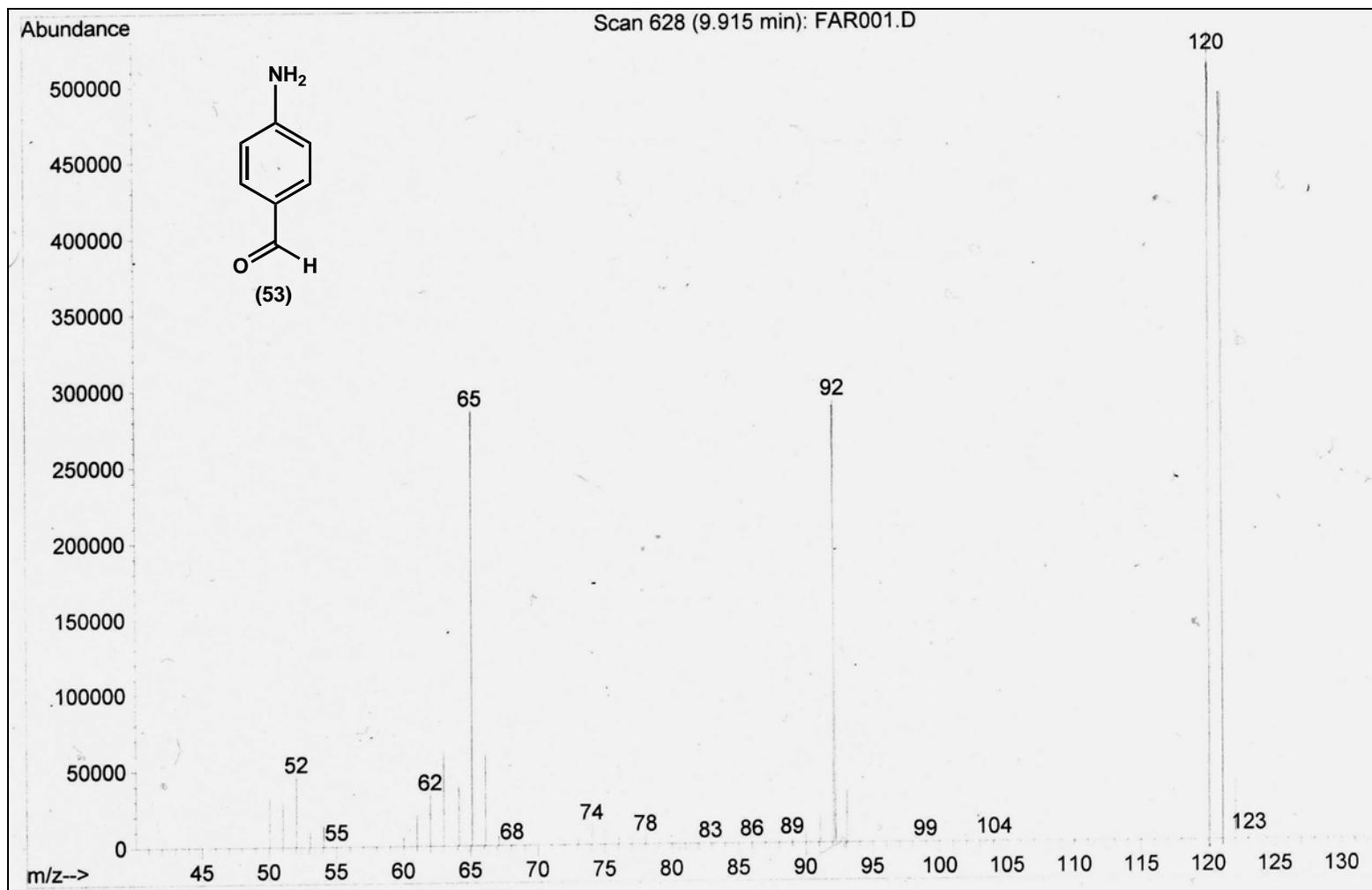


**Espectro II.9: RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da mistura obtida na redução **50** com Fe/NH<sub>4</sub>Cl.**

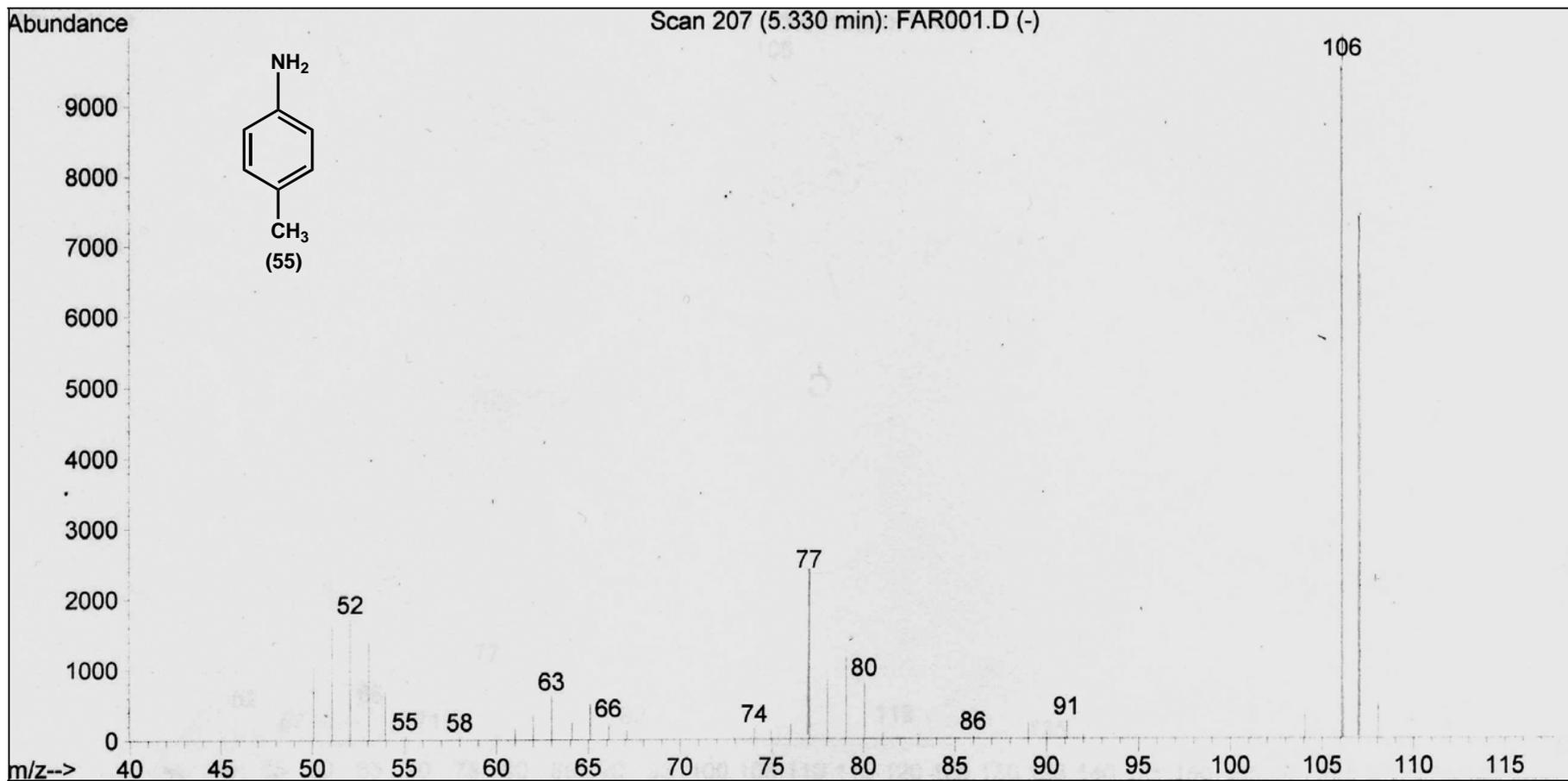
<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.8192	<b>Comment</b> ASL 009/02	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00	<b>Frequency (MHz)</b> 50.32
<b>Nucleus</b> <sup>13</sup> C	<b>Number of Transients</b> 5600	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384
<b>Temperature (grad C)</b> 24.000		<b>Sweep Width (Hz)</b> 20000.00	



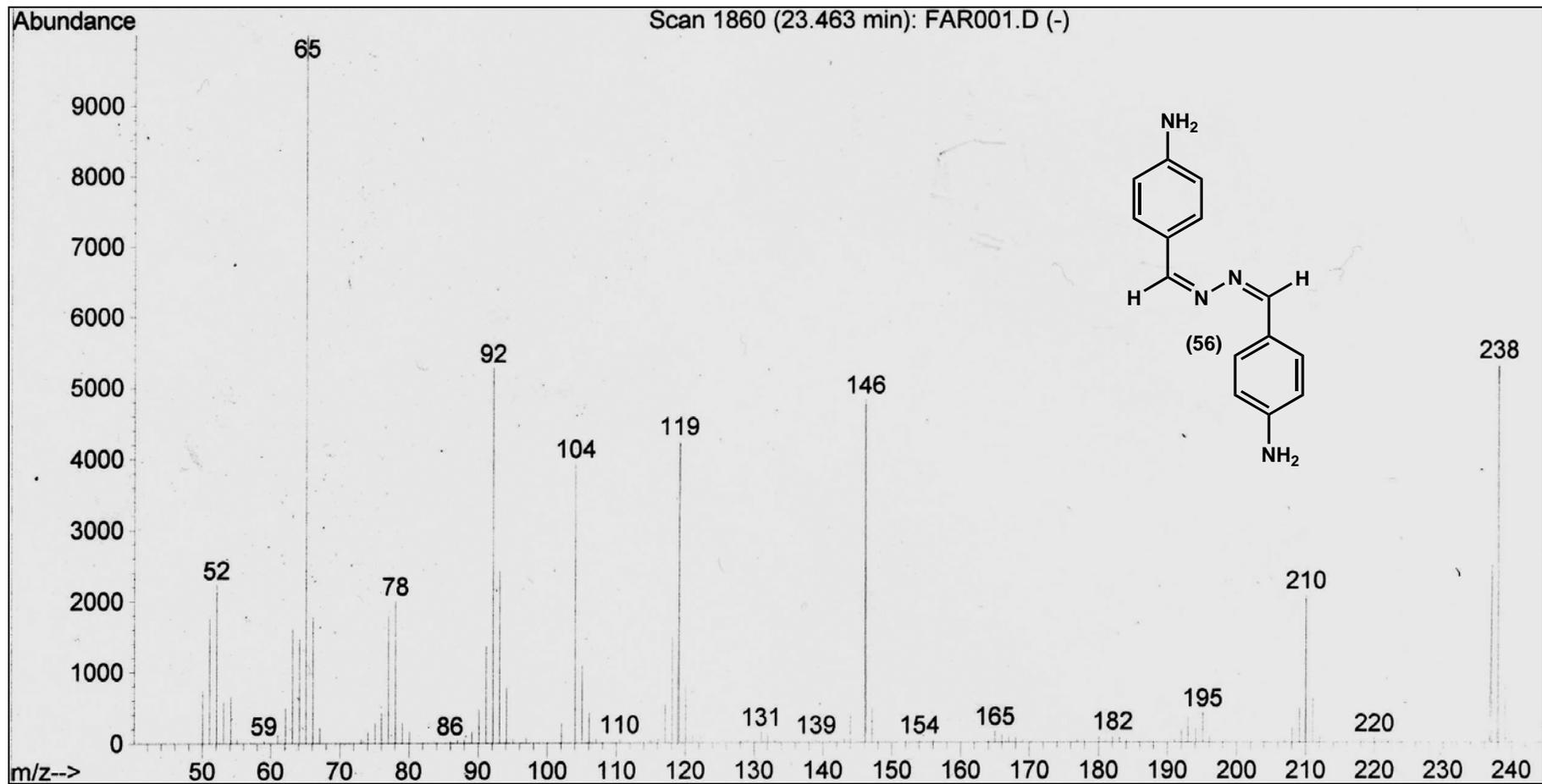
**Espectro II.10: EM do composto (53).**



Espectro II.11: EM do composto (55).

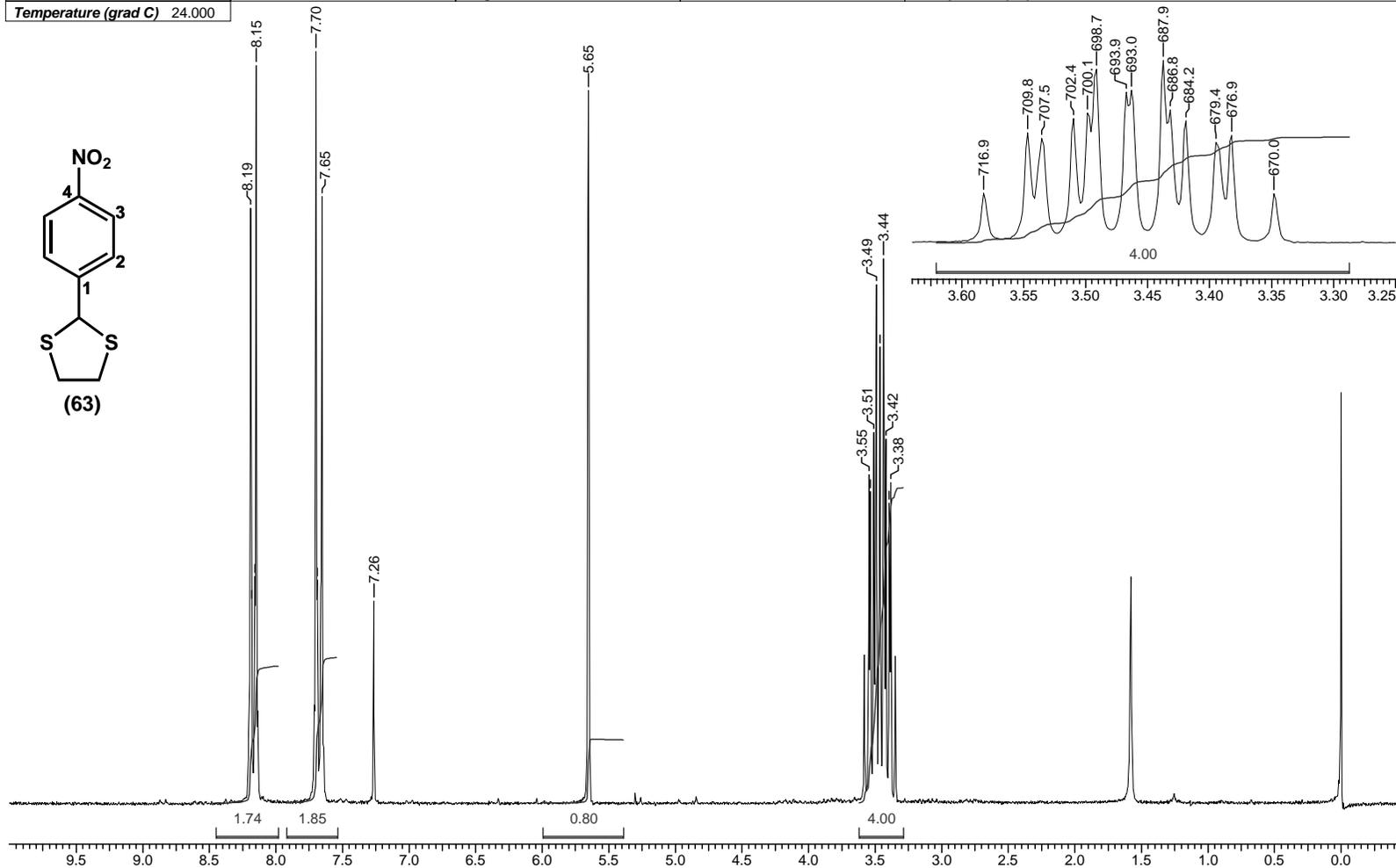


Espectro II.12: EM atribuído ao composto (56).



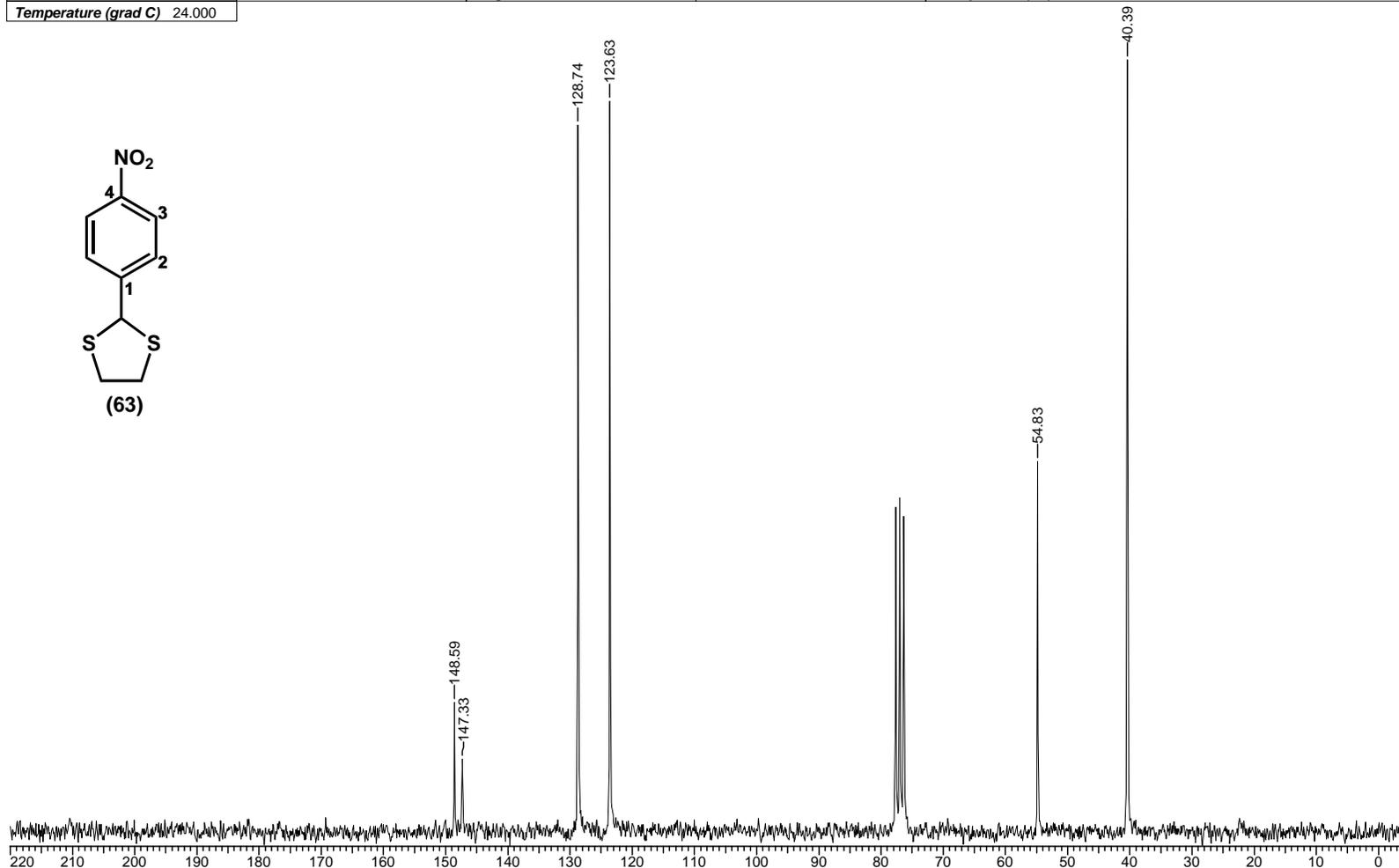
**Espectro II.13: RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (63).**

Acquisition Time (sec)	3.5226	Comment	ASL 026/02	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	8192	Points Count	8192
Temperature (grad C)	24.000					Sweep Width (Hz)	2325.58

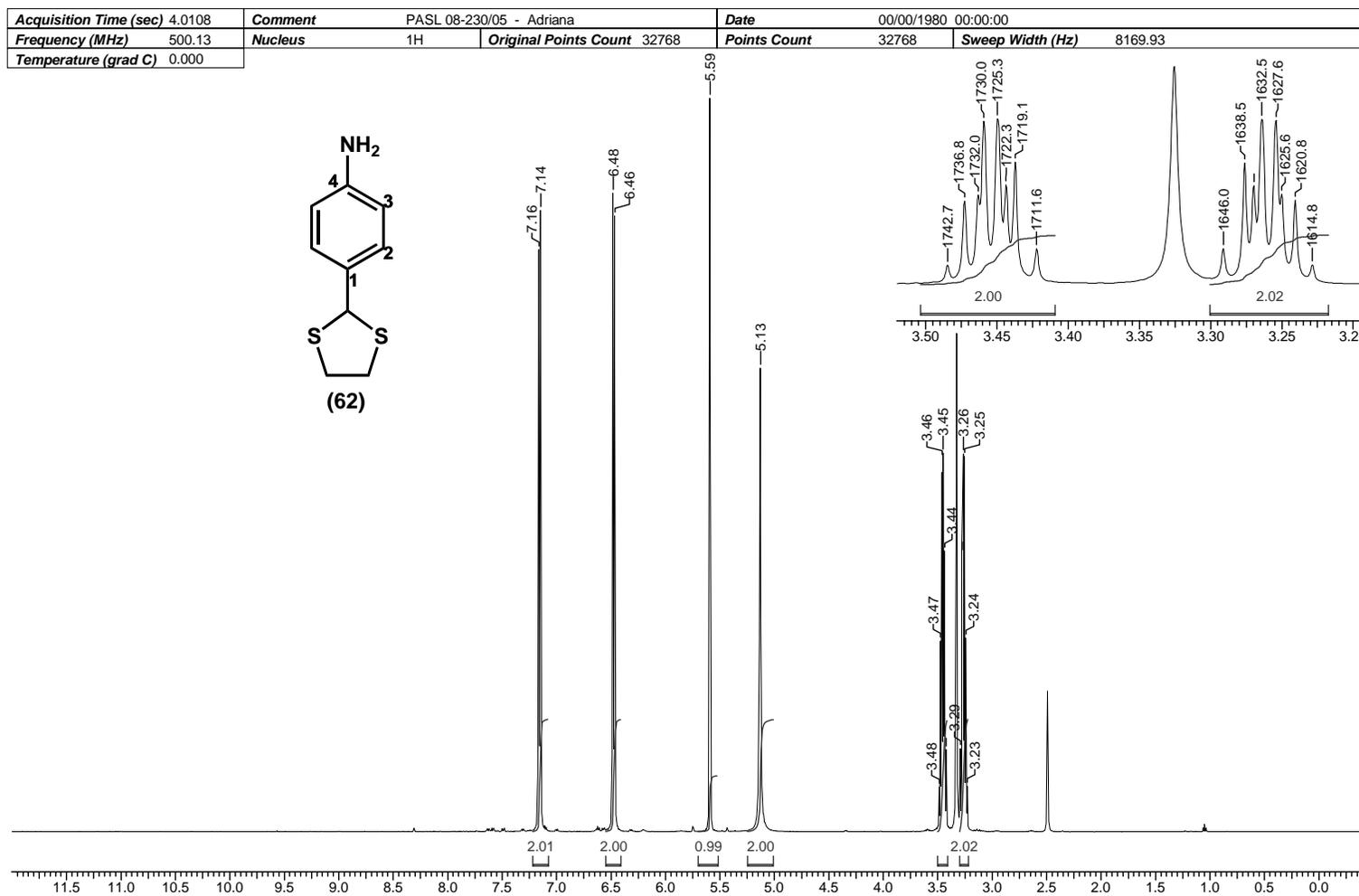


Espectro II.14: RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (63).

Acquisition Time (sec)	0.8192	Comment	ASL 026/02	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	50.32		
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	1024	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	20000.00
Temperature (grad C)	24.000								

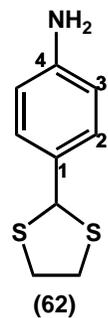


Espectro II.15: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (62).



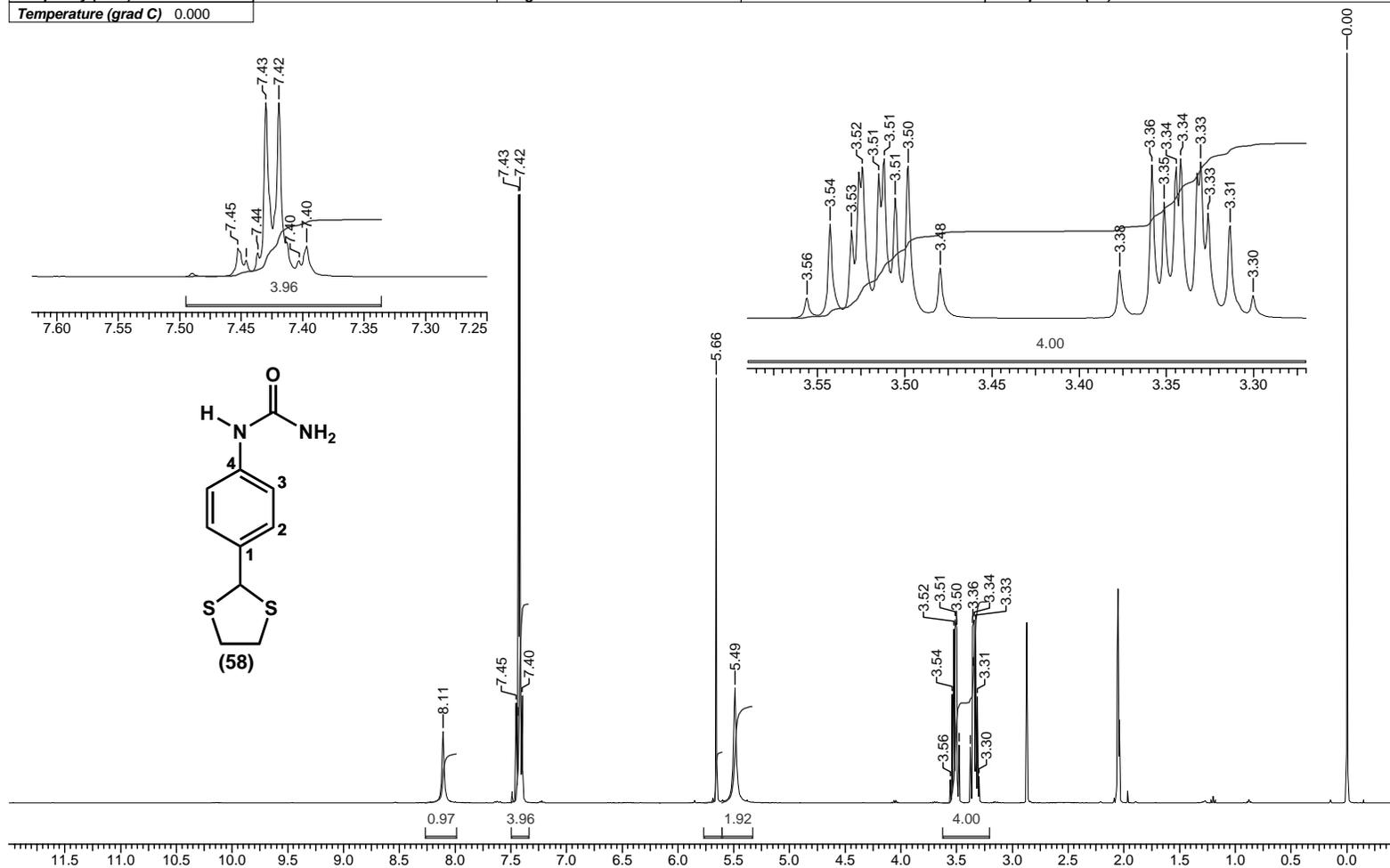
**Espectro II.16: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (62).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> PASL 08-230/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384	<b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



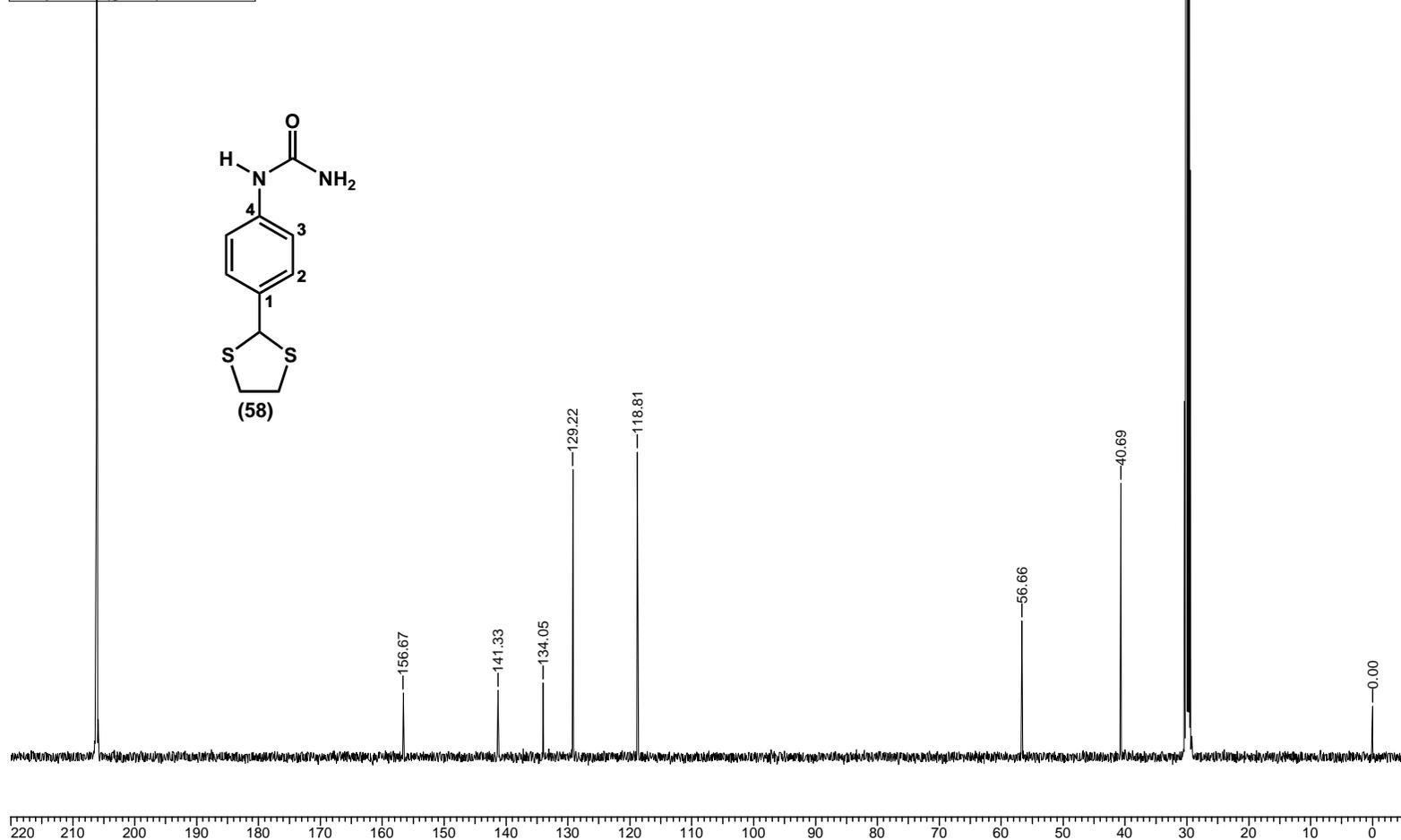
**Espectro II. 17: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (58).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.9584	<b>Comment</b>	PASL 42-066/05 C - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	400.14	<b>Nucleus</b>	<sup>1</sup> H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8278.15



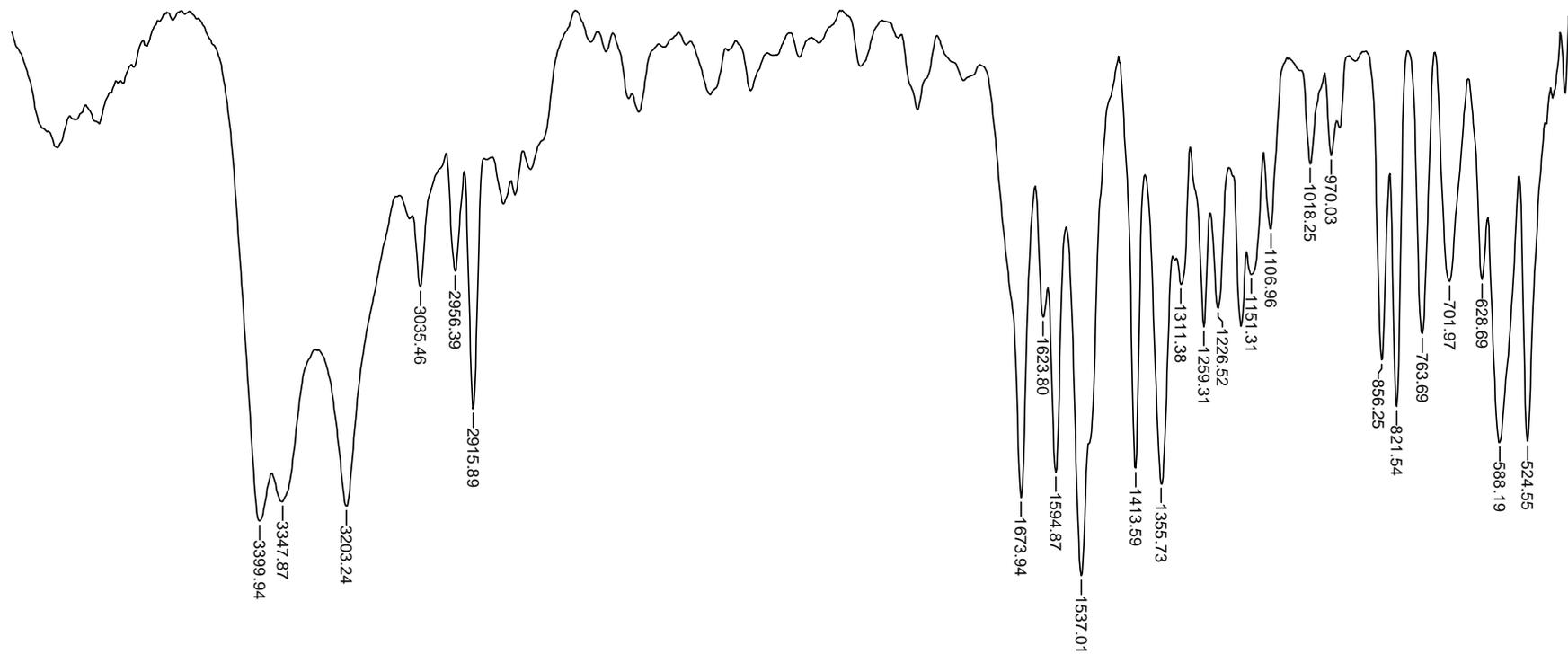
**Espectro II.18: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (58).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 42-066/05 C - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00				
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								

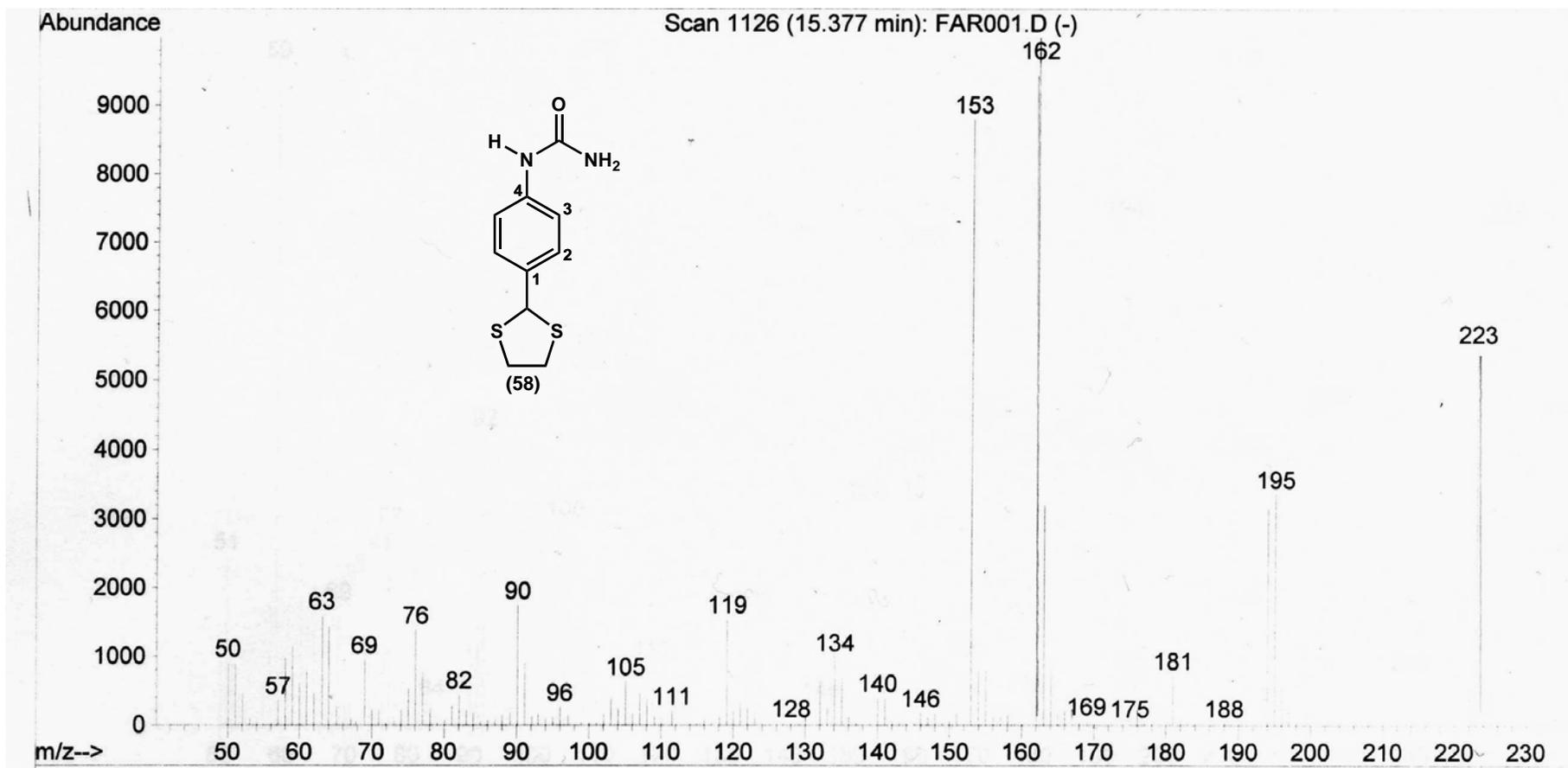


### Espectro II.19: IV do composto (58).

<b>Title</b>	PASL 08-238/05A	<b>Date</b>	24/01/06 10:41:50	<b>Technique</b>	Infrared	<b>Spectral Region</b>	IR
<b>Spectrum Range</b>	399.1991 - 3999.7057 cm <sup>-1</sup>	<b>Points Count</b>	1868	<b>Data Spacing</b>	1.9285 cm <sup>-1</sup>		

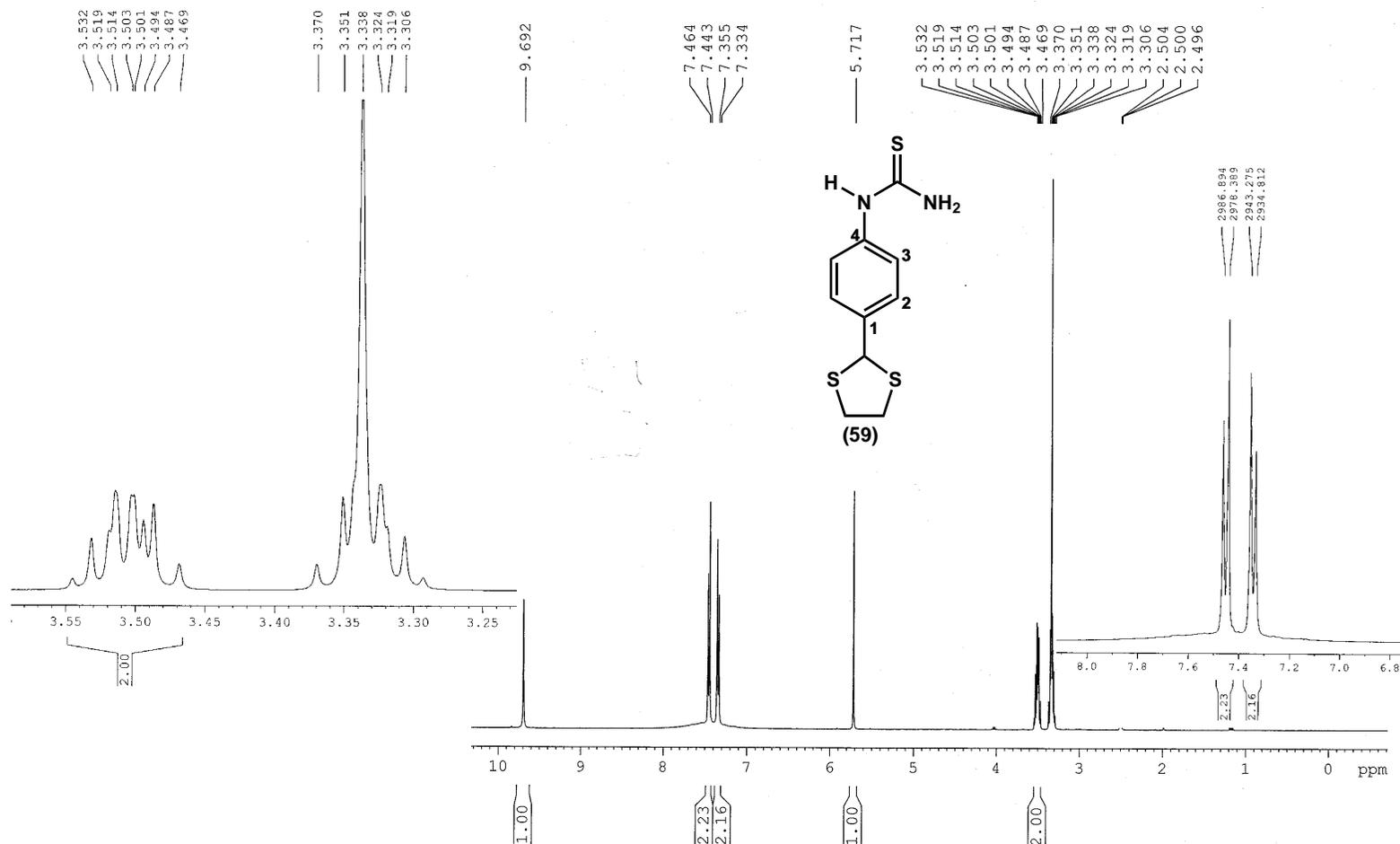


**Espectro II.20: EM do composto (58).**



**Espectro II.21: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (59).**

PASL 09-023/05 R - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME sil0260244  
EXPNO 11  
PROCNO 1

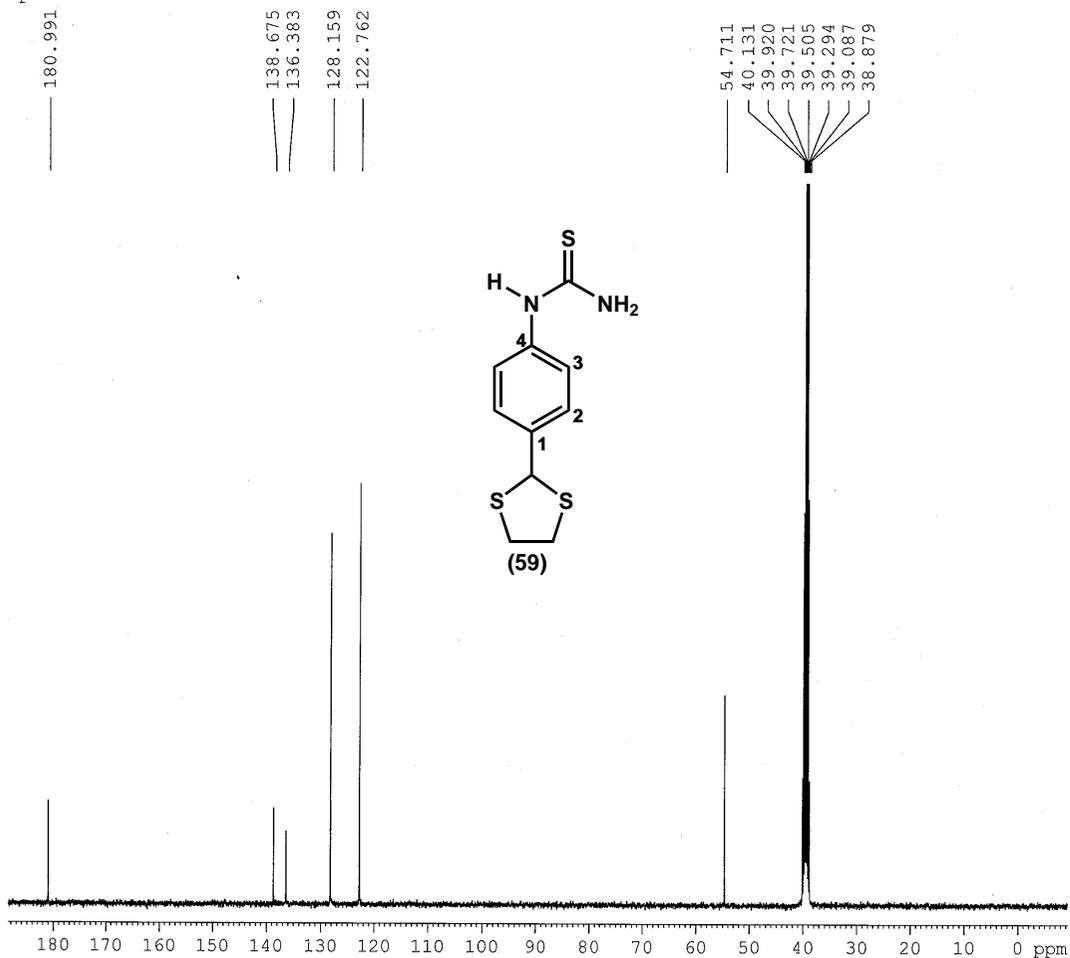
F2 - Acquisition Parameters  
Date 20060210  
Time 9.29  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 2  
SWH 8278.146 Hz  
FIDRES 0.126314 Hz  
AQ 3.9584243 sec  
RG 431.1  
AW 60.400 usec  
DE 6.00 usec  
FE 0.0 K  
DI 1.00000000 sec  
ACREST 0.00000000 sec  
ACWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 400.1500027 MHz  
VDW EM  
SFB 0  
GB 0.30 Hz  
SB 0  
PC 1.00

**Espectro II.22: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (59).**

PASL 09-023/05 R - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME s110260244  
EXFNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060210  
Time\_ 8.43  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 2024  
DS 0  
SWH 23980.814 Hz  
FIDRES 0.731836 Hz  
AQ 0.6832628 sec  
RG 16384  
DW 20.850 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 0.50000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
DELTA 0.40000001 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

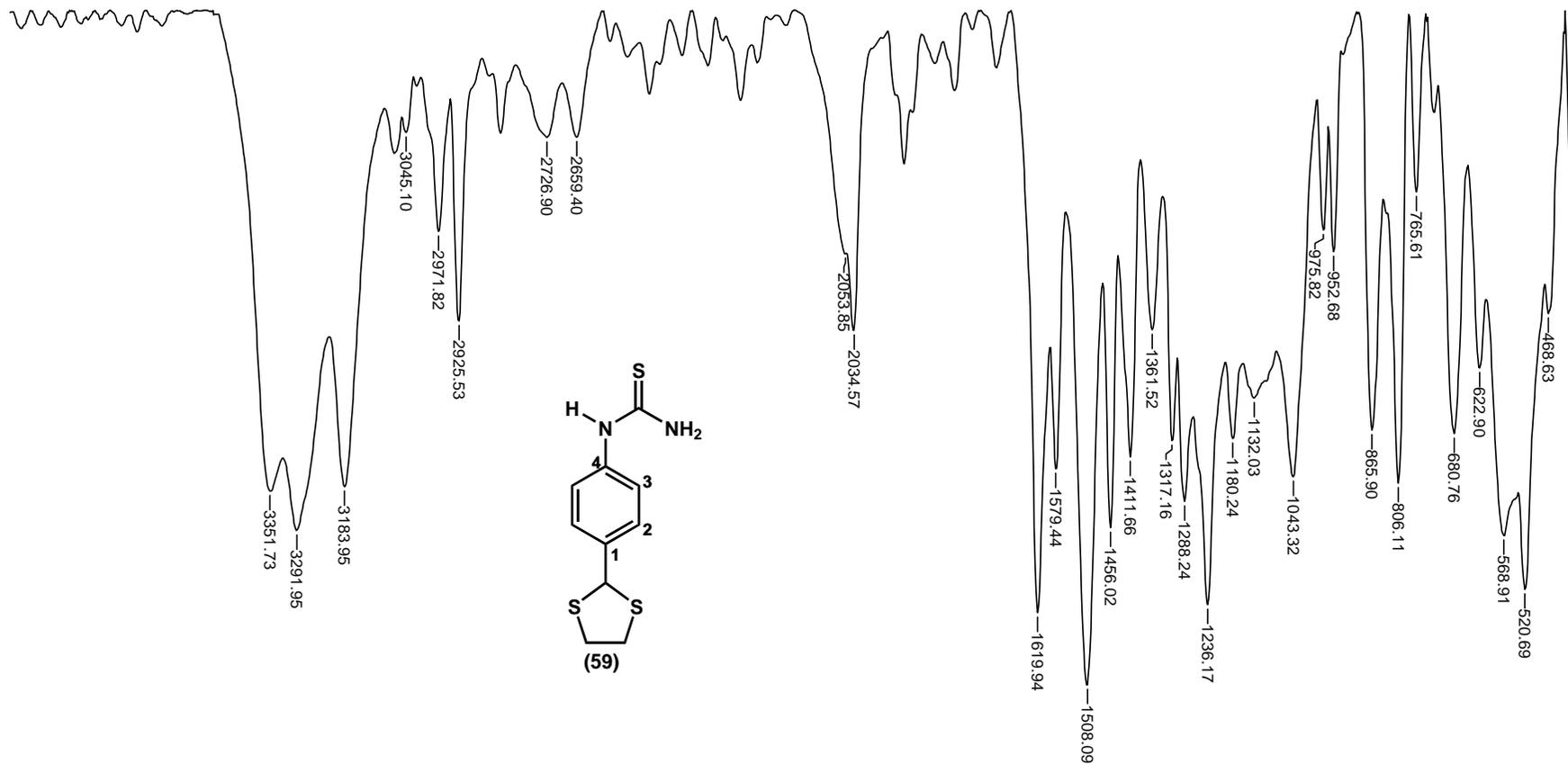
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 1.00 dB  
SFO1 100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 18.00 dB  
PL13 18.00 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

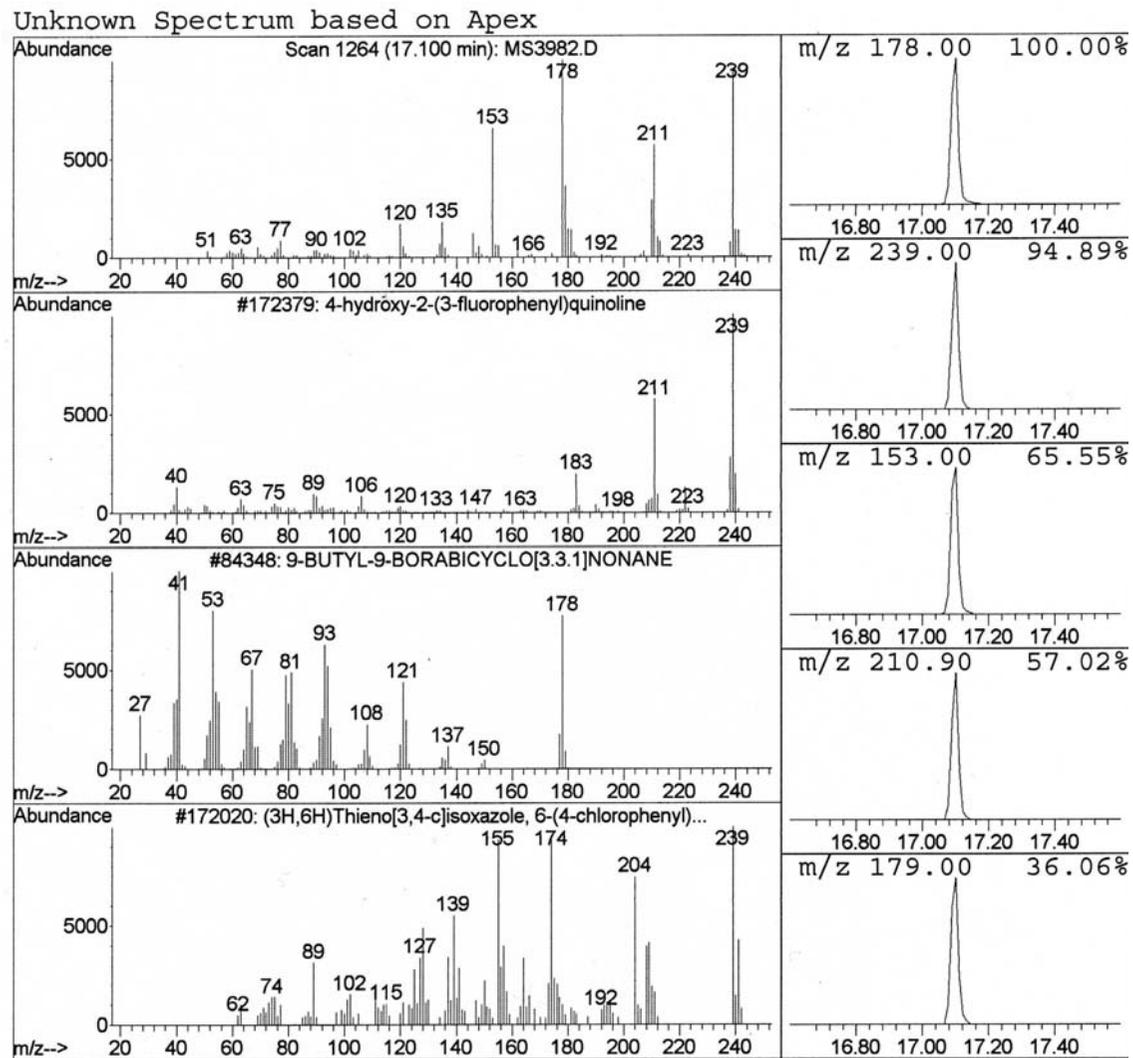
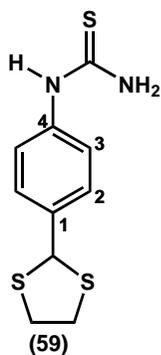
F2 - Processing parameters  
SI 16384  
SF 100.6178477 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

### Espectro II.23: IV do composto (59).

Title	PASL 09-023/05 (s/ R)	Date	24/01/06 11:20:23	Technique	Infrared	Spectral Region	IR
<b>Spectrum Range</b>	399.1991 - 3999.7057 cm <sup>-1</sup>	<b>Points Count</b>	1868	<b>Data Spacing</b>	1.9285 cm <sup>-1</sup>		



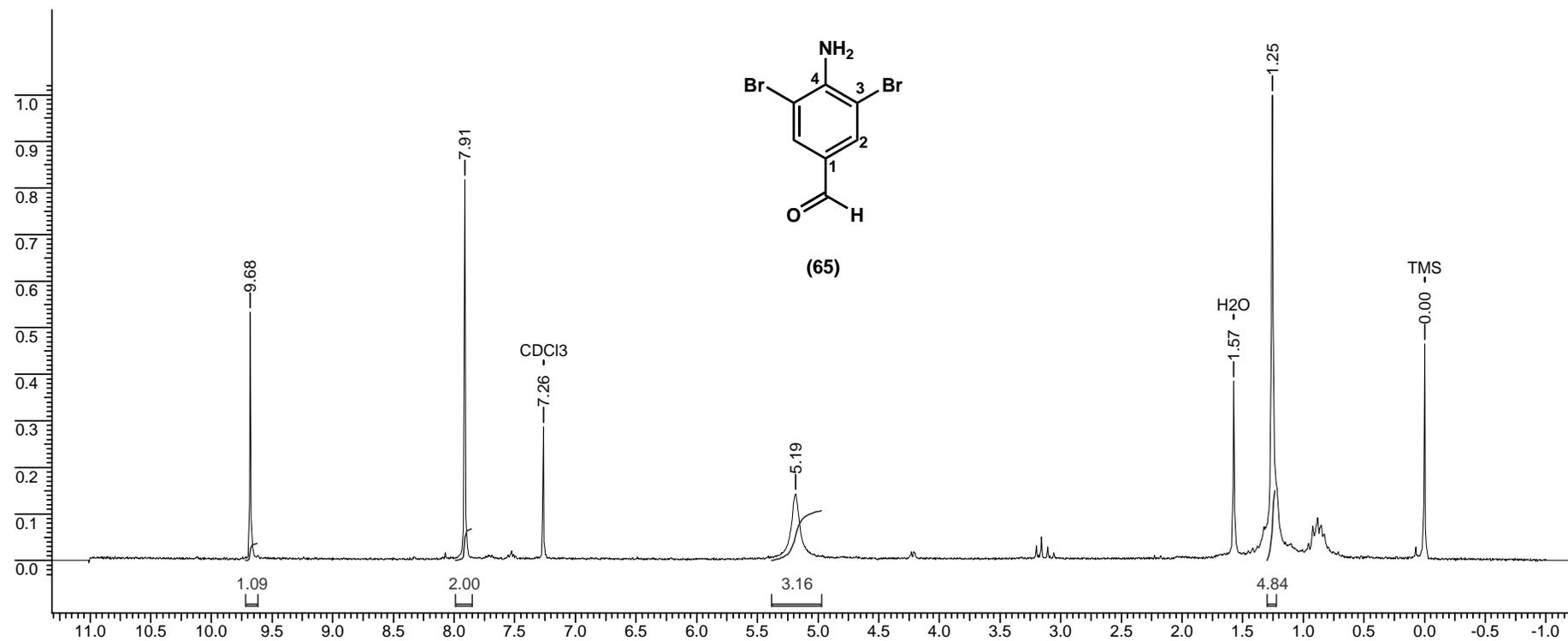
**Espectro II.24: EM do composto (59).**



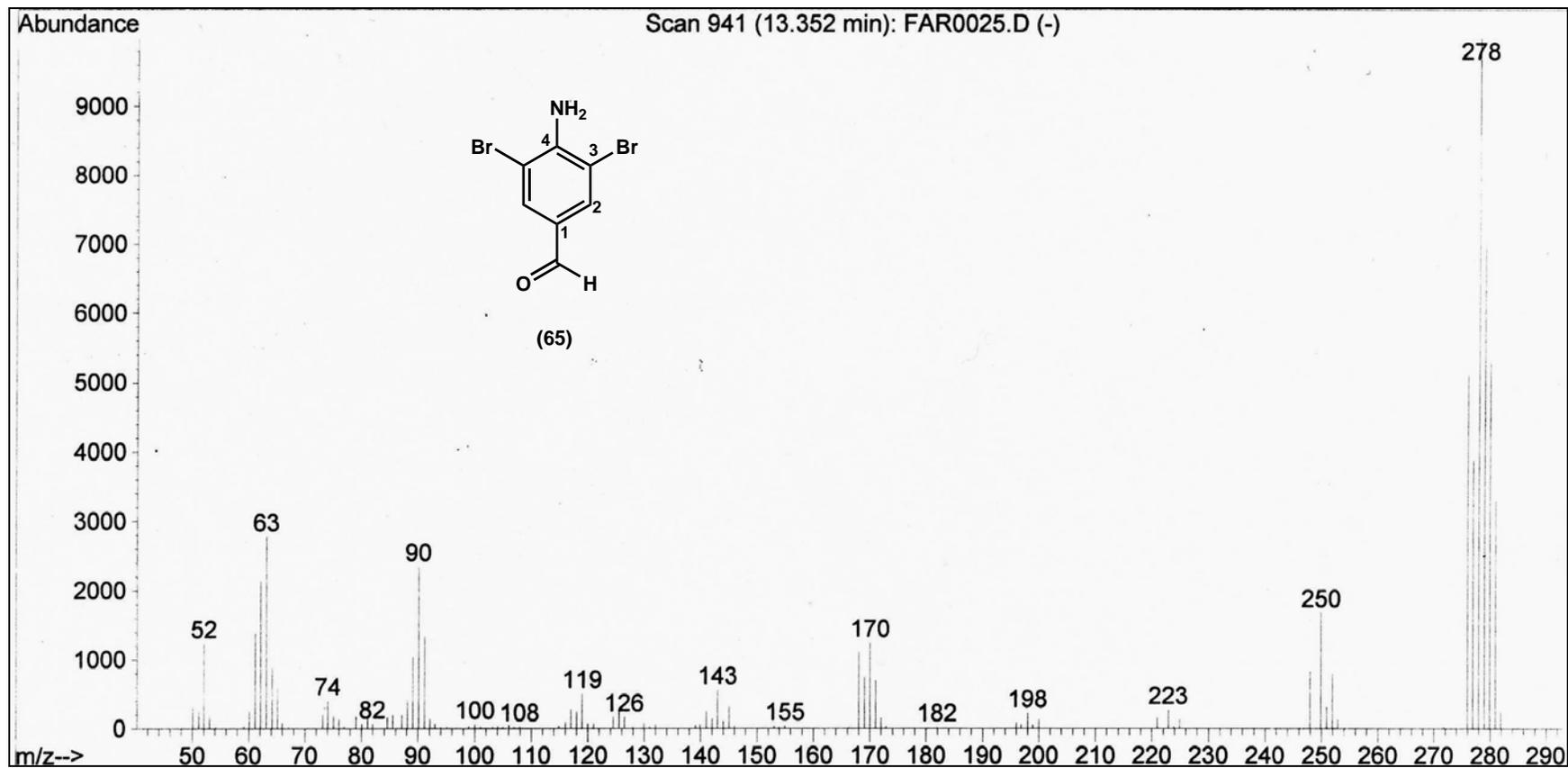
**Espectro II.25:** RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **(65)**.

PASL 08-020/03 D

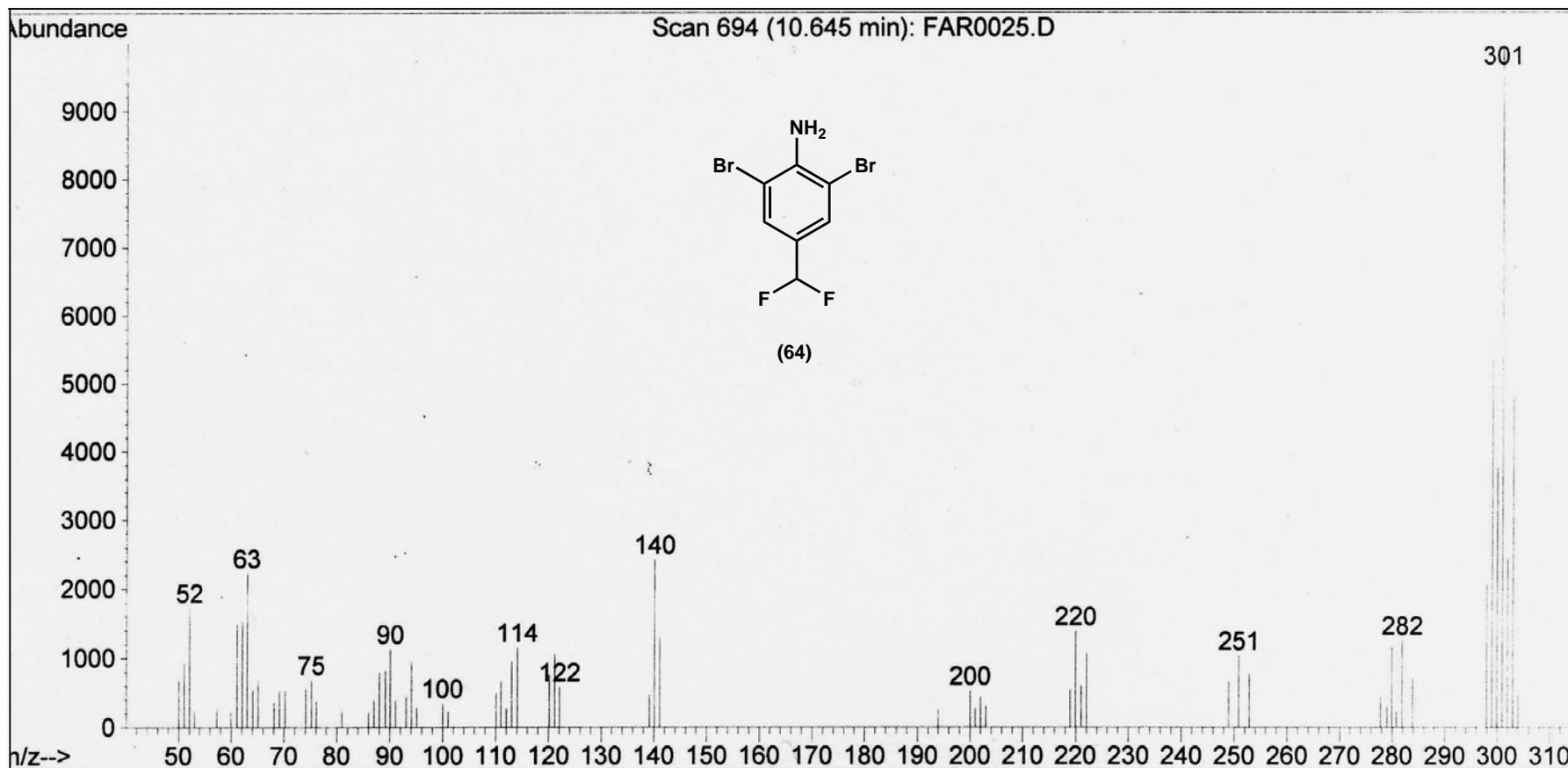
<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.4079	<b>Comment</b>	PASL 08-020/03 D		<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00		<b>Frequency (MHz)</b>	200.13
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	32	<b>Original Points Count</b>	8192	<b>Points Count</b>	8192	<b>Sweep Width (Hz)</b>	2403.85
								<b>Temperature (grad C)</b>	24.000



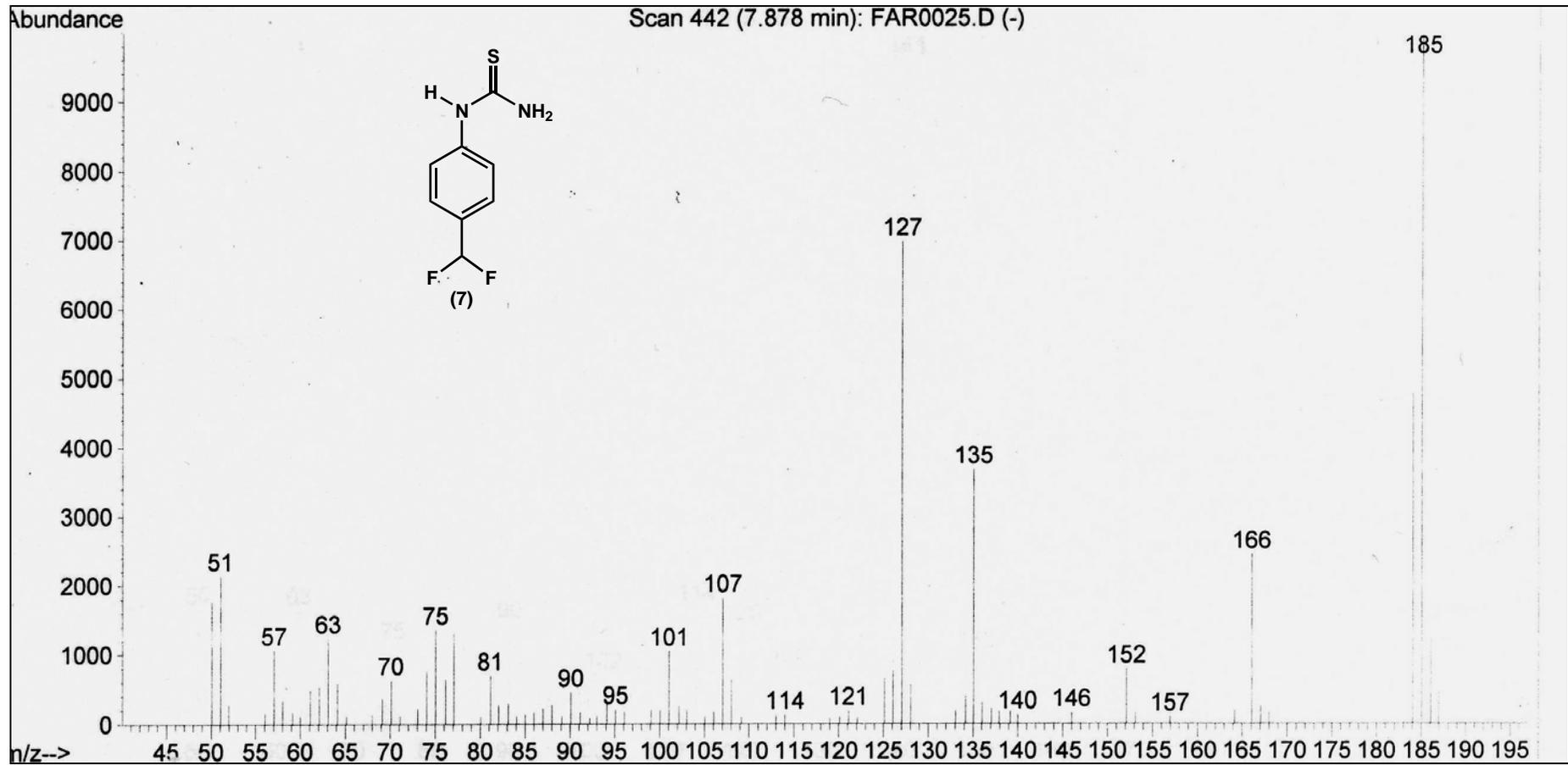
**Espectro II.26: EM do composto (65).**



Espectro II.27: EM do composto (64).



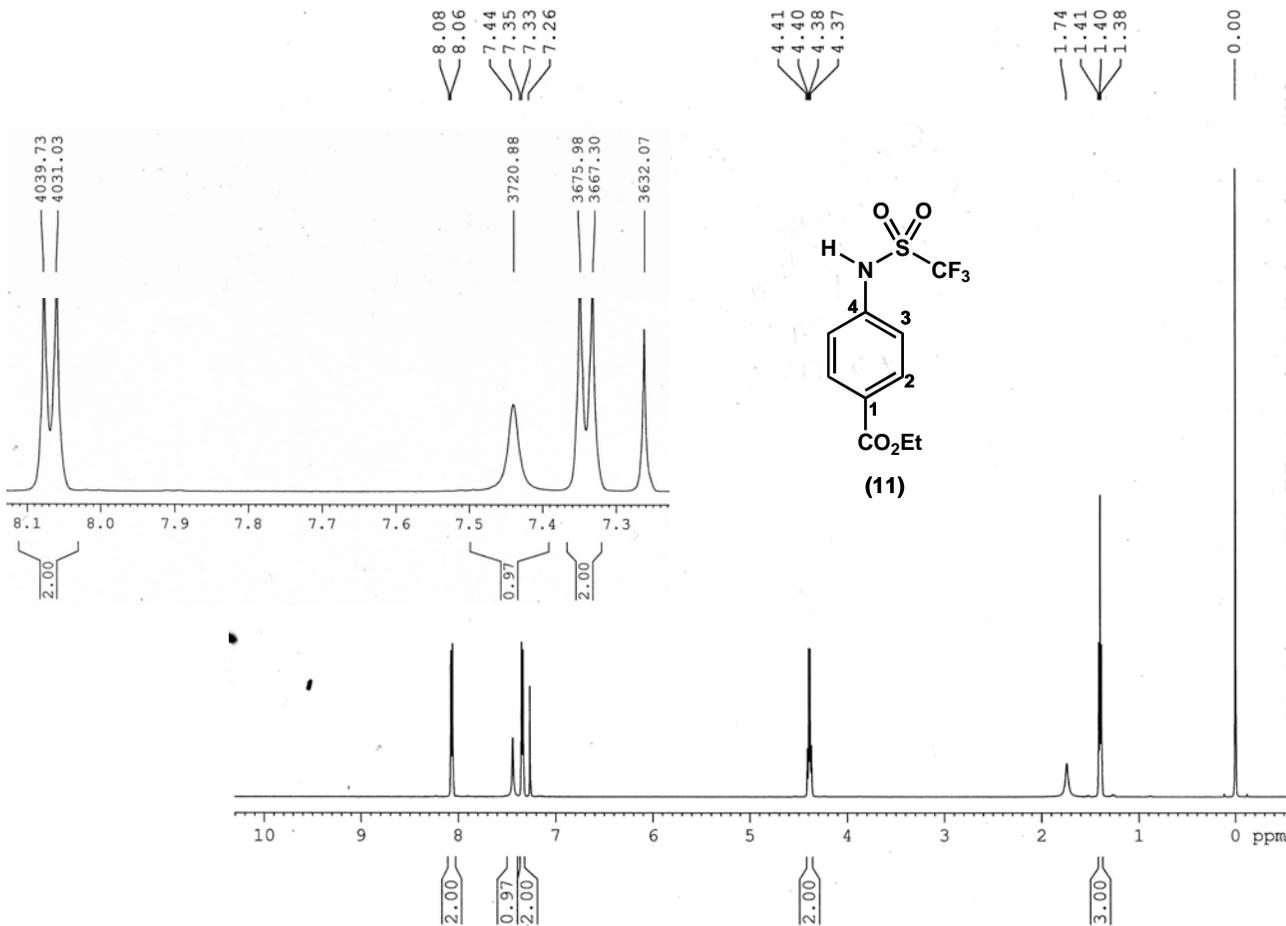
**Espectro II.28: EM do composto (7).**



### III. Espectros da Série C

#### Espectro III.1: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (11).

PASL 36-011/06 - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME SI10360492P  
EXPNO 11  
PROCNO 1

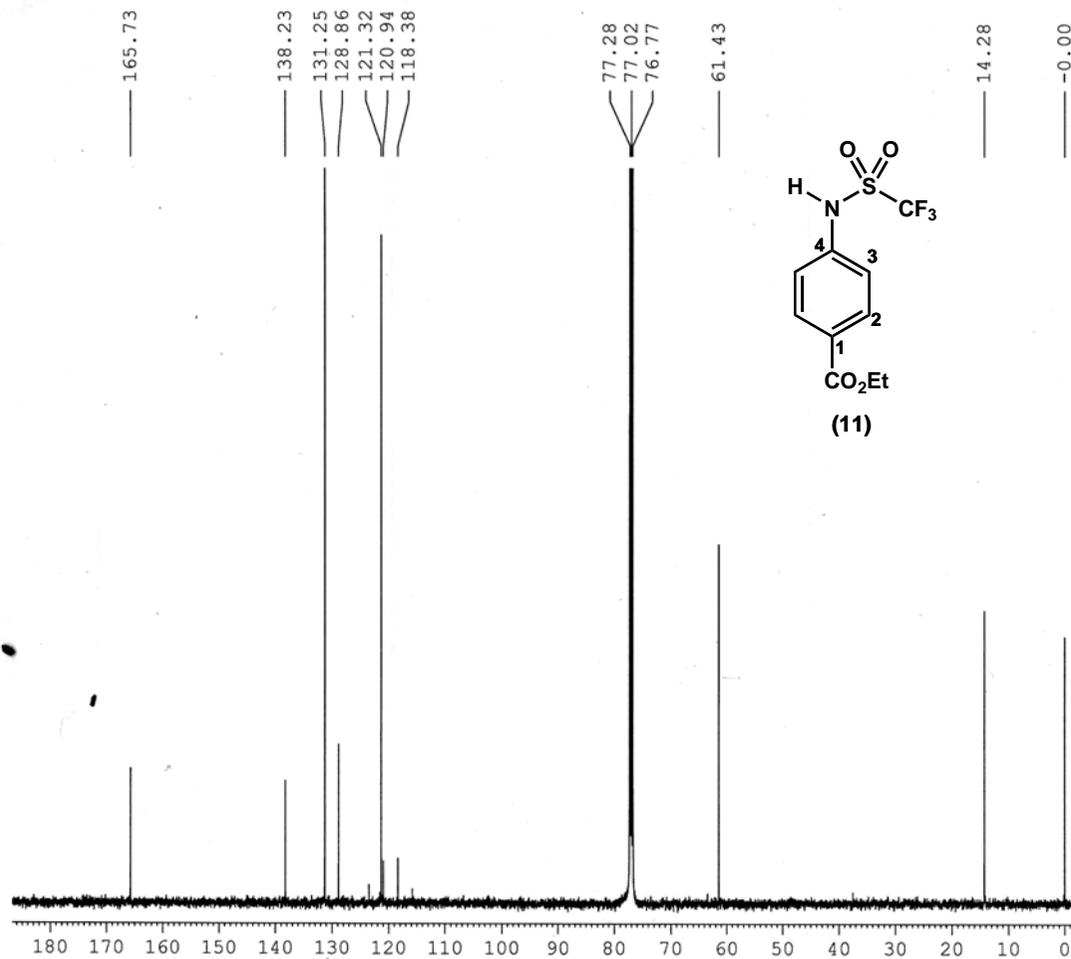
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060311  
Time\_ 0.17  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 0  
SWH 8169.935 Hz  
FIDRES 0.124663 Hz  
AQ 4.0109143 sec  
RG 406.4  
DW 61.200 usec  
DE 6.00 usec  
TE 298.9 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.75 usec  
PL1 0.00 dB  
SF01 500.1334796 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1300124 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro III.2: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (11).**

PASL 36-011/06 - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
 NAME SI10360492P  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060311  
 Time 0.15  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16384  
 DS 0  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 0.916444 Hz  
 AQ 0.5456539 sec  
 RG 16384  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 299.2 K  
 D1 0.5000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 MCREST 0.0000000 sec  
 MCWRK 0.0150000 sec

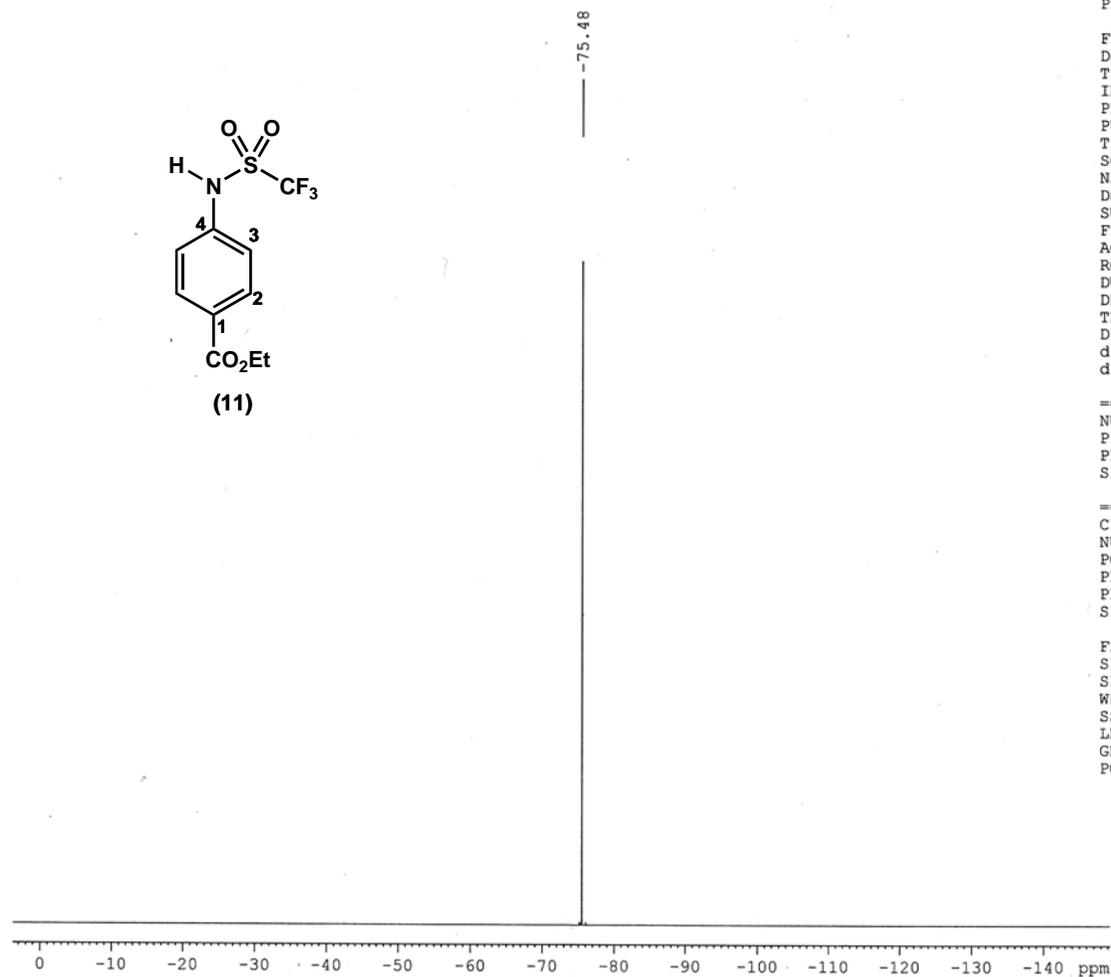
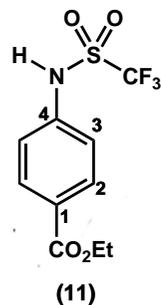
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.23 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 125.7577889 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro III.3: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (11).**

PASL 36-011/06 - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME si10360492p  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060314  
Time 9.40  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 64  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 1216.37  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.0000000 sec  
d11 0.0300000 sec  
d12 0.0000200 sec

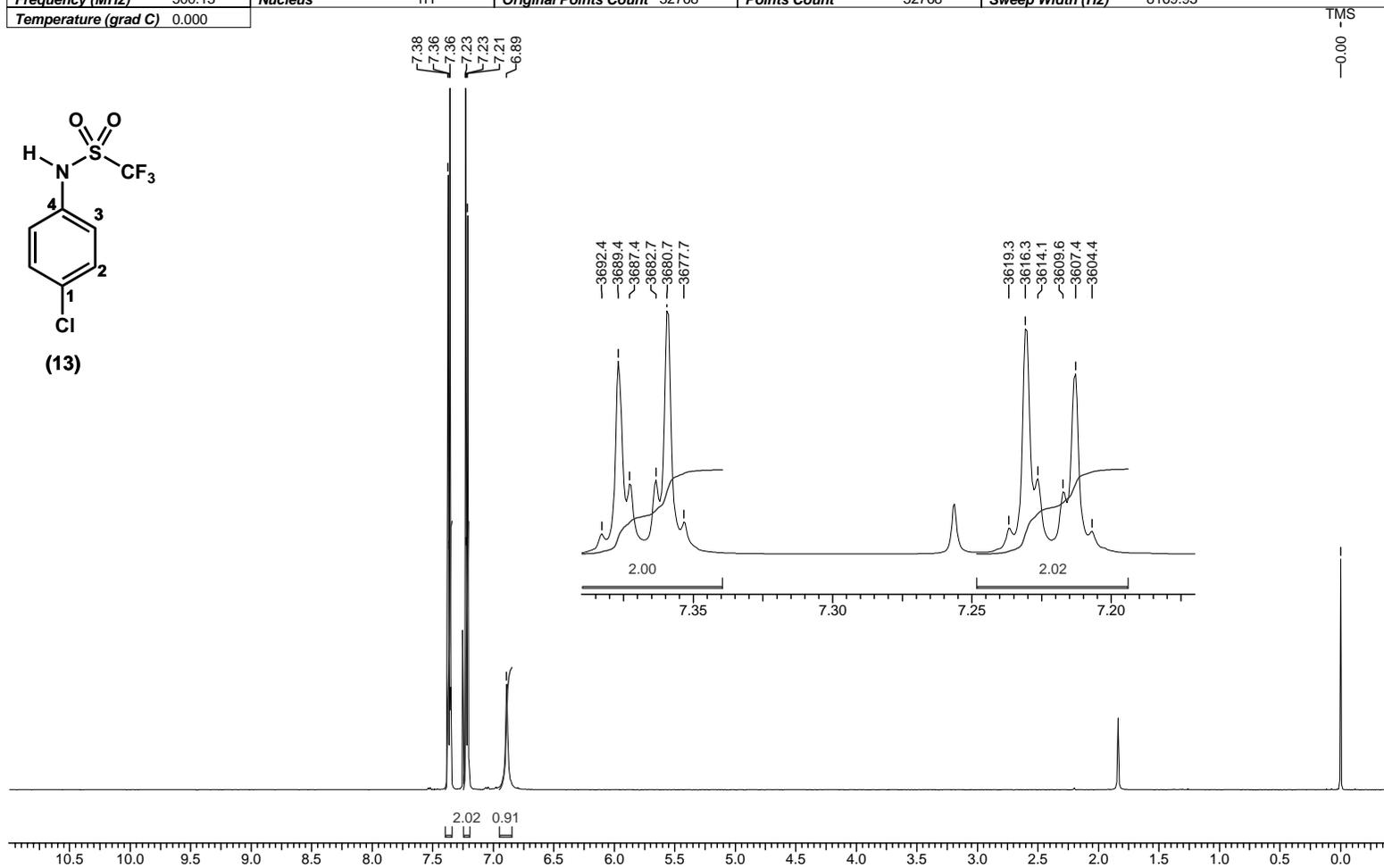
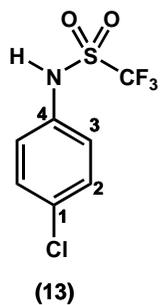
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4908168 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5171730 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

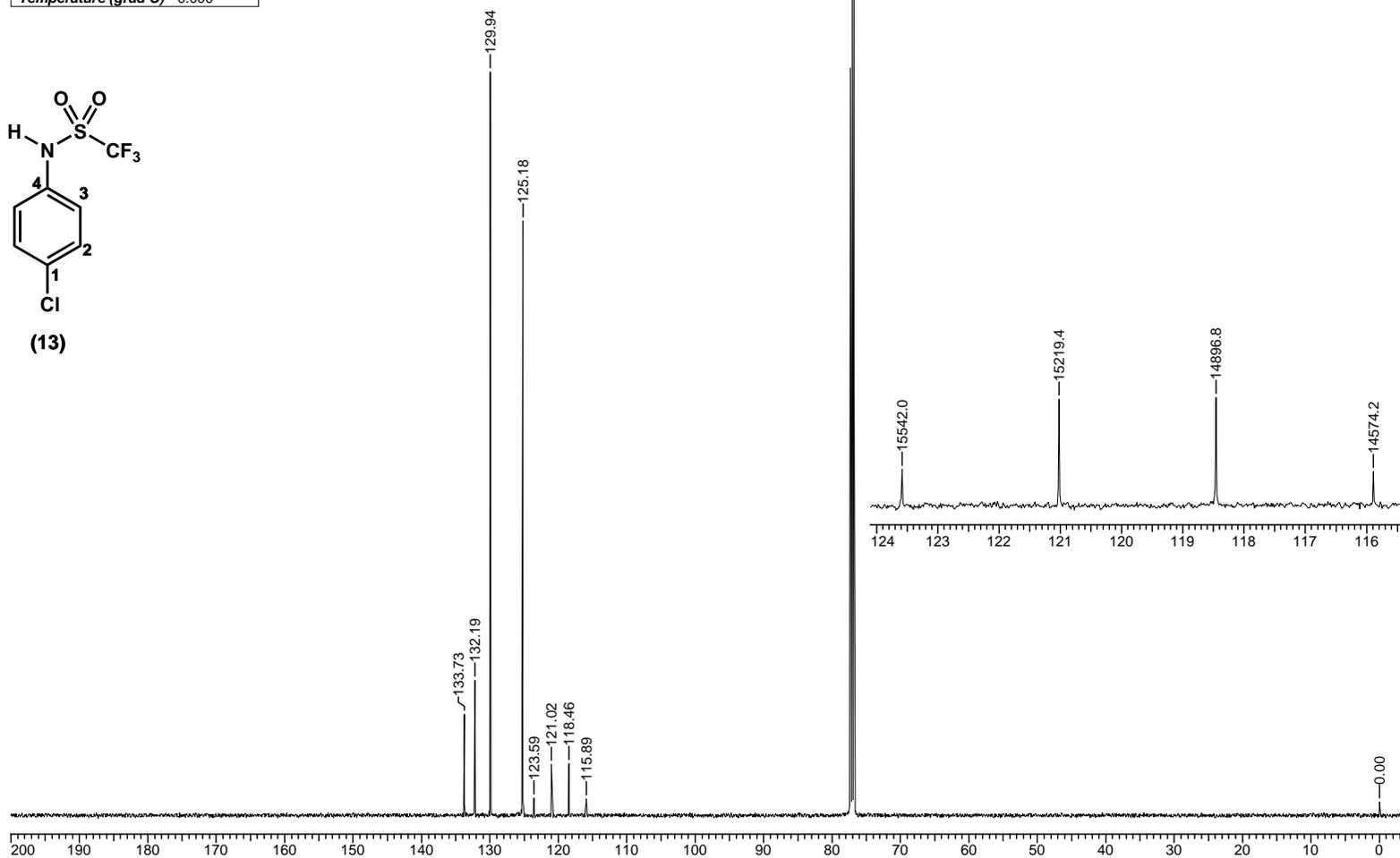
**Espectro III.4: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (13).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 33-152/04 B - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



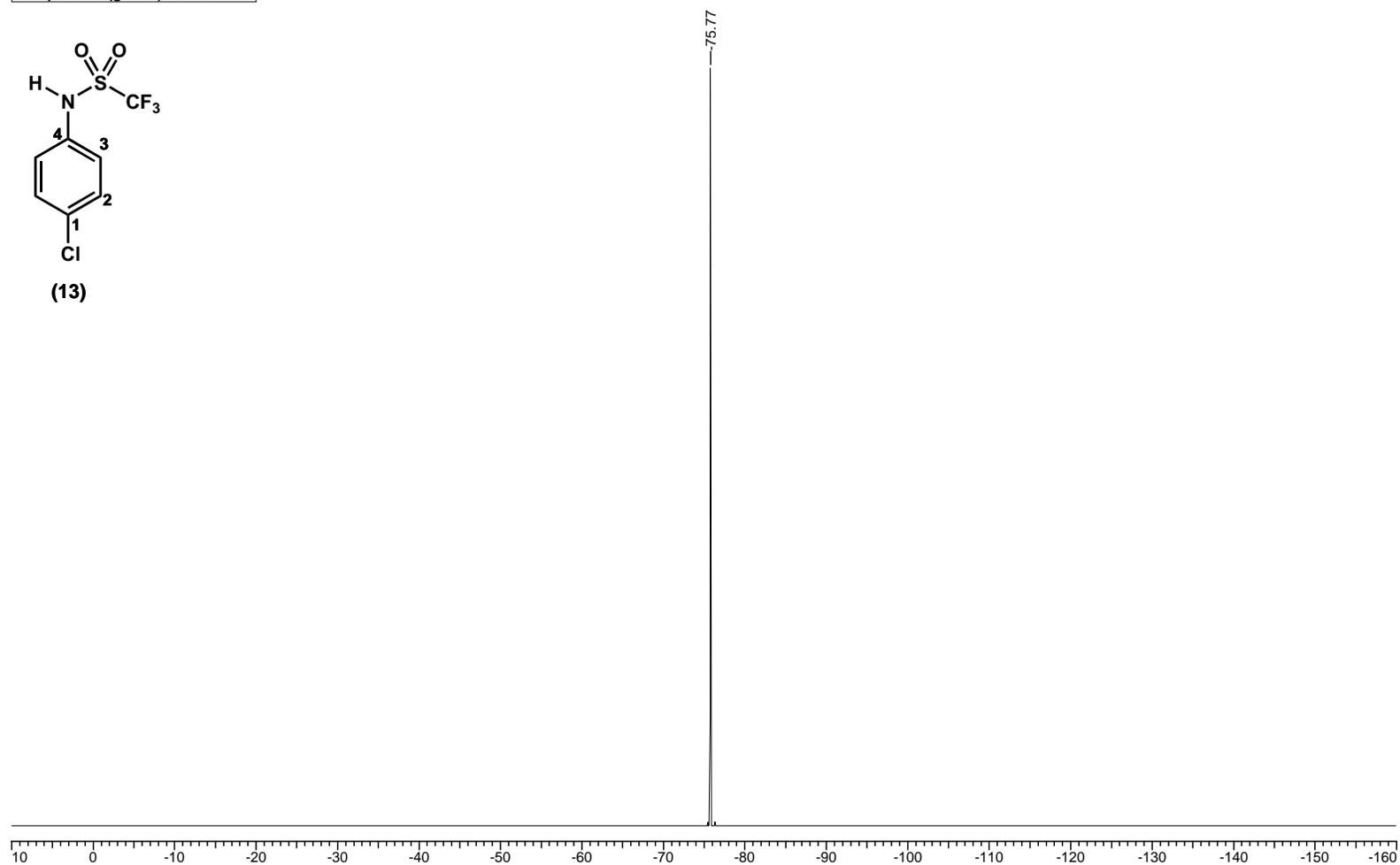
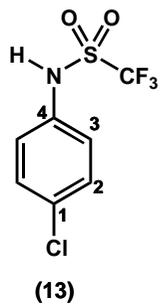
**Espectro III.5: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (13).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 33-152/04 B - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	30030.03



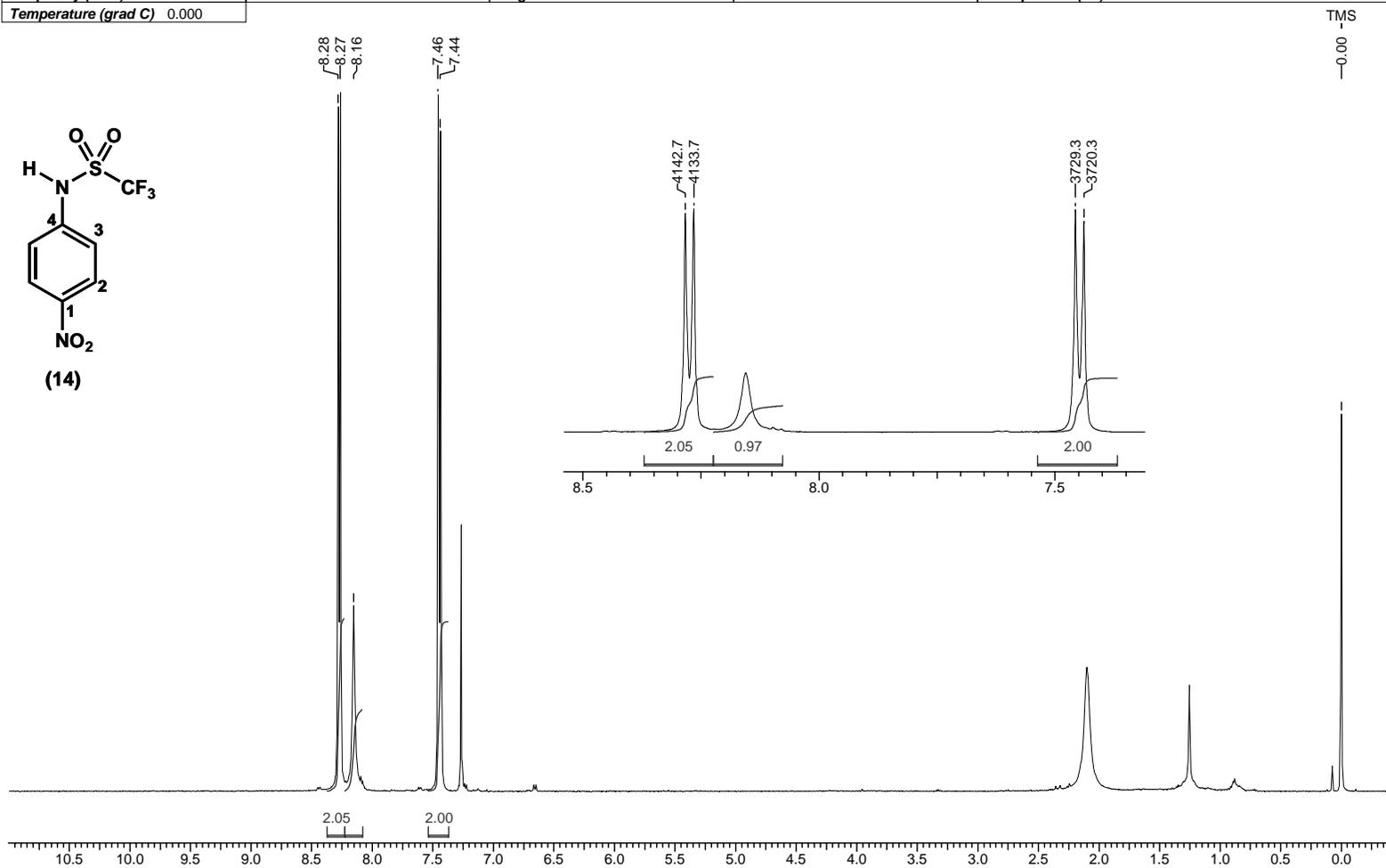
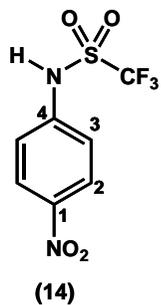
**Espectro III.6: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (13).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 33-152/04 B - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



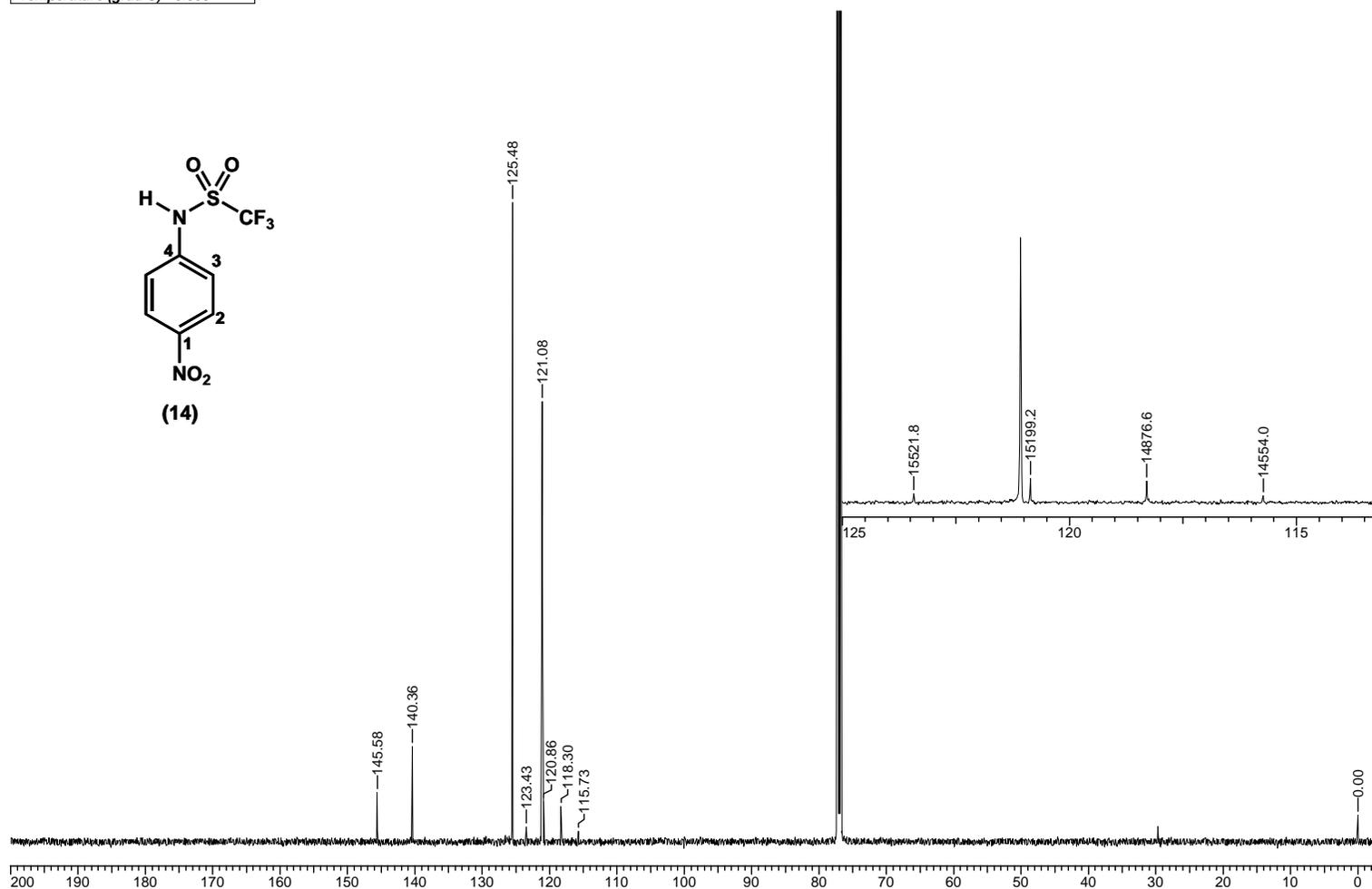
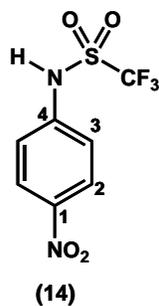
**Espectro III.7: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (14).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.0108	<b>Comment</b>	PASL 32-344/05 D - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	500.13	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8169.93



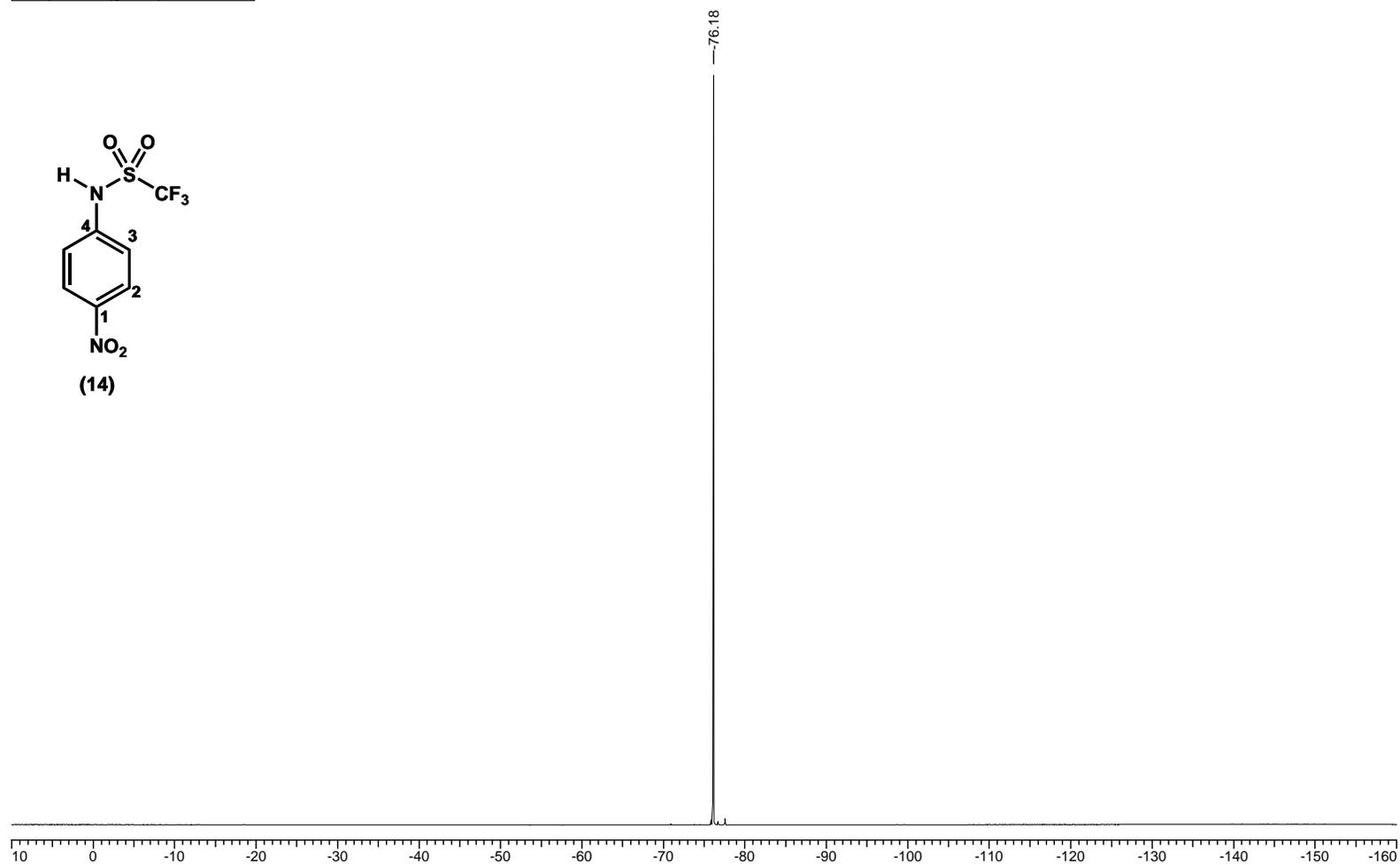
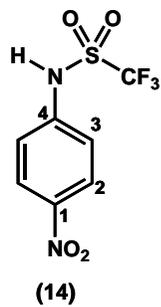
**Espectro III.8: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (14).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 32-344/05 D - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	30030.03



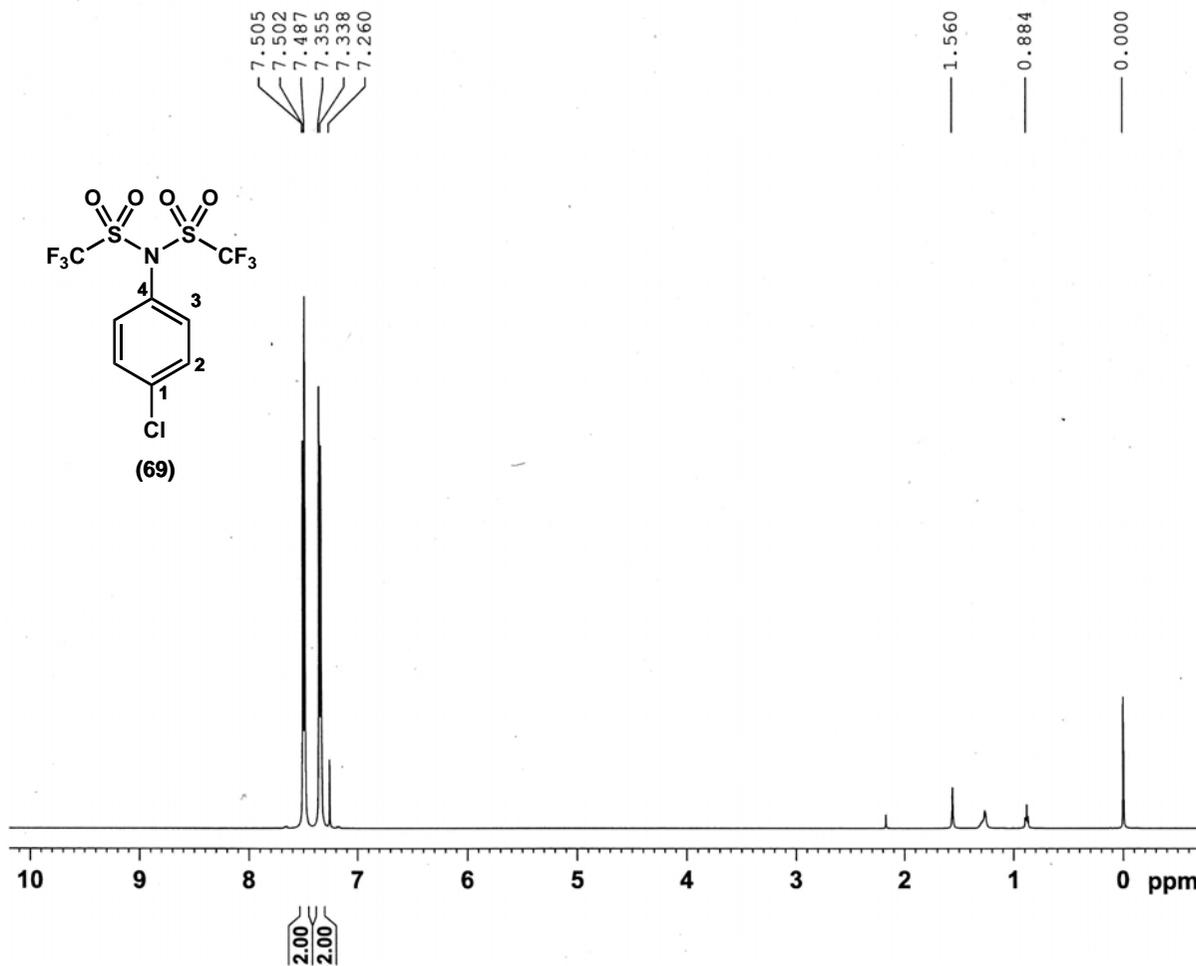
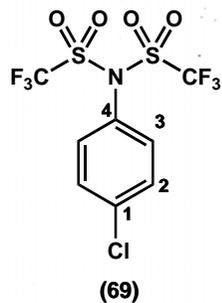
**Espectro III.9: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (14).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 32-344/05D - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



**Espectro III.10: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (69).**

Adriana - PASL 33-103/04 A



Current Data Parameters  
 NAME PASL33-103-04A  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

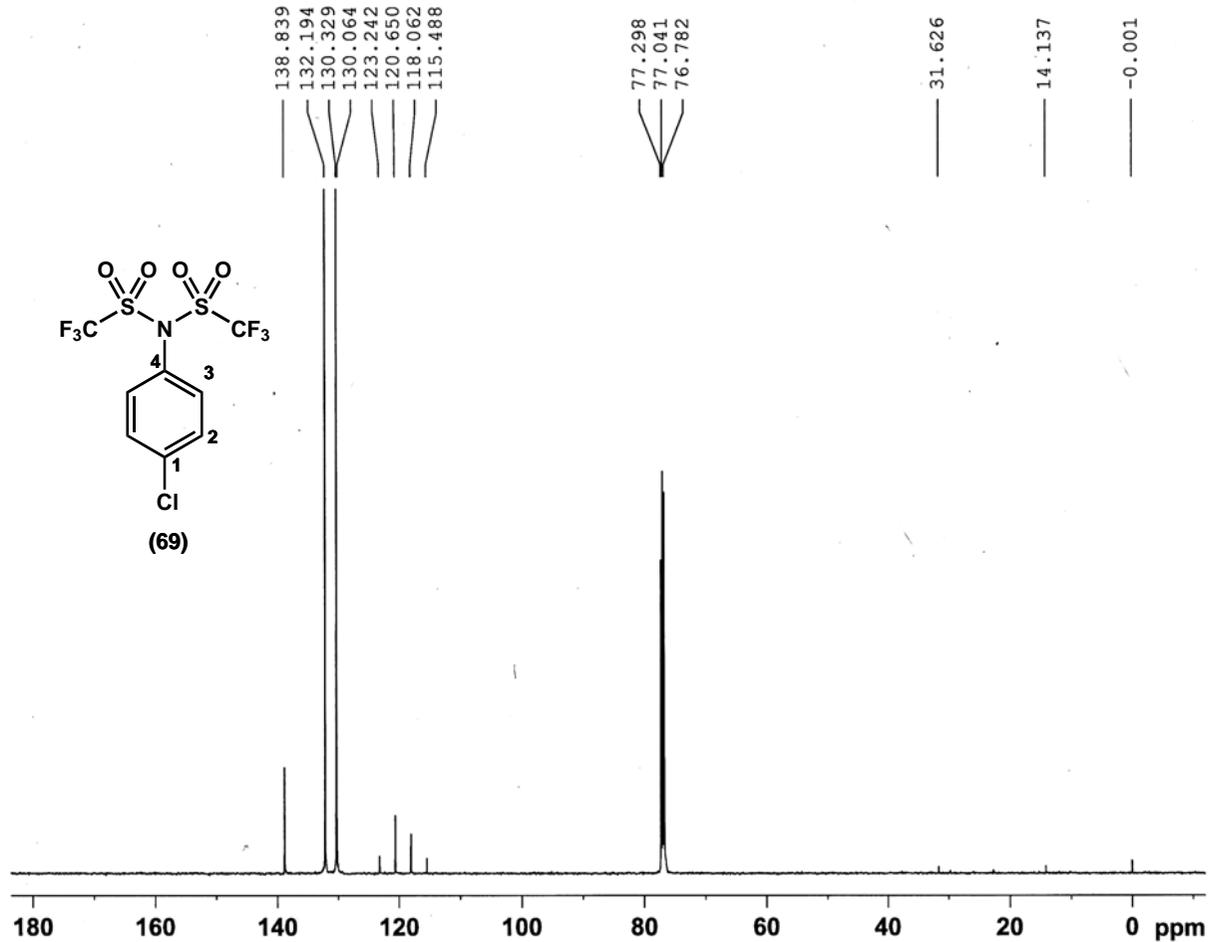
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040902  
 Time 13.34  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 32  
 DS 0  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1720407 sec  
 RG 203.2  
 DW 48.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 292.8 K  
 D1 2.0000000 sec  
 MCREST 0.0000000 sec  
 MCWRK 0.0150000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 12.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1300140 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro III.11: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (69).**

Adriana - PASL 33-103/04 A



Current Data Parameters  
 NAME PASL33-103-04A  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040902  
 Time\_ 15.25  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16384  
 DS 4  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 1.832888 Hz  
 AQ 0.2728603 sec  
 RG 32768  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 294.1 K  
 D1 0.10000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

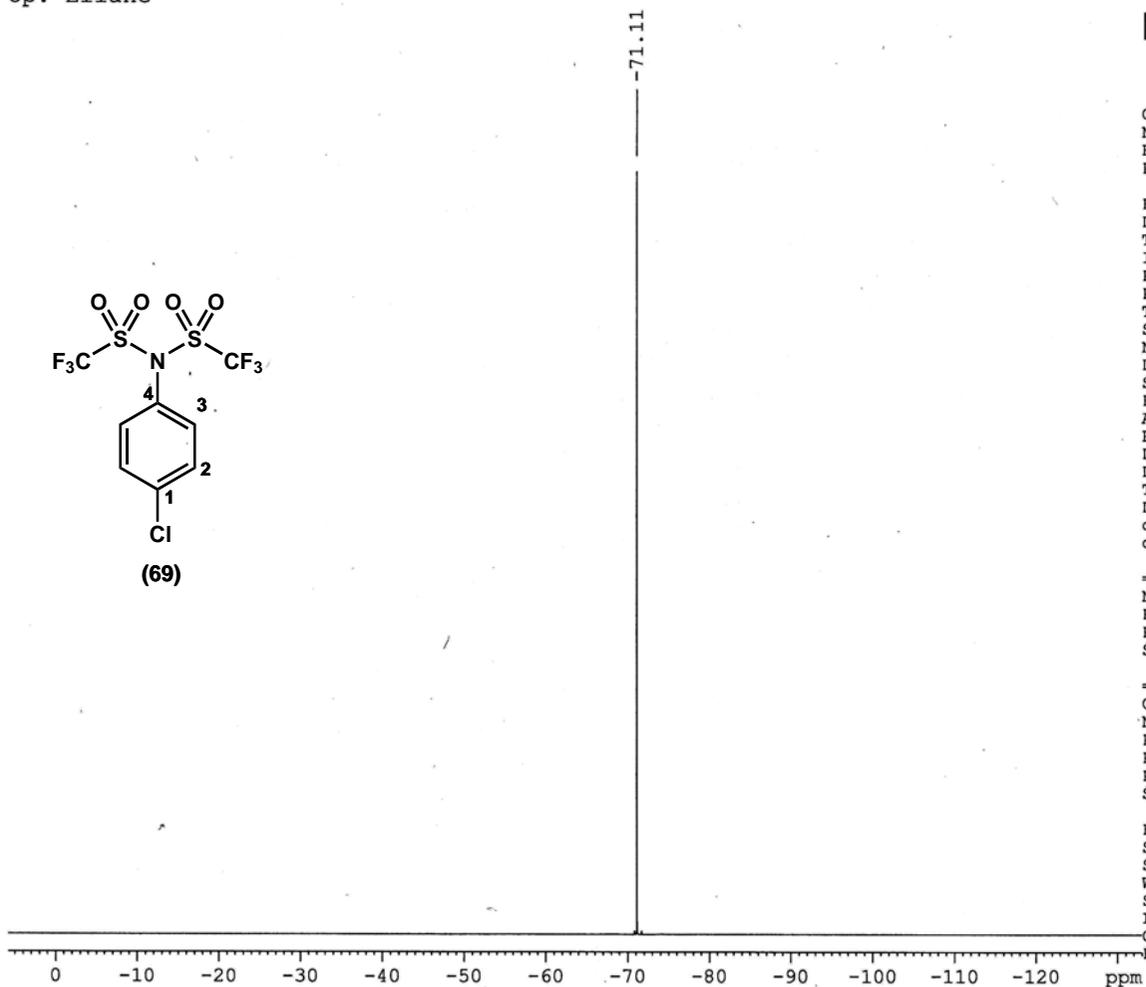
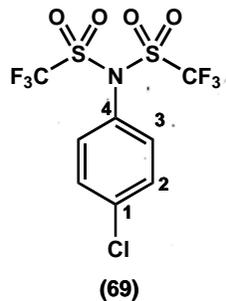
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.89 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 8192  
 SF 125.7577870 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro III.12: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (69).**

PASL 33-103/04 A - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME sil1052158  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20051018  
Time 12.14  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/1  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 64  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 512  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00002000 sec

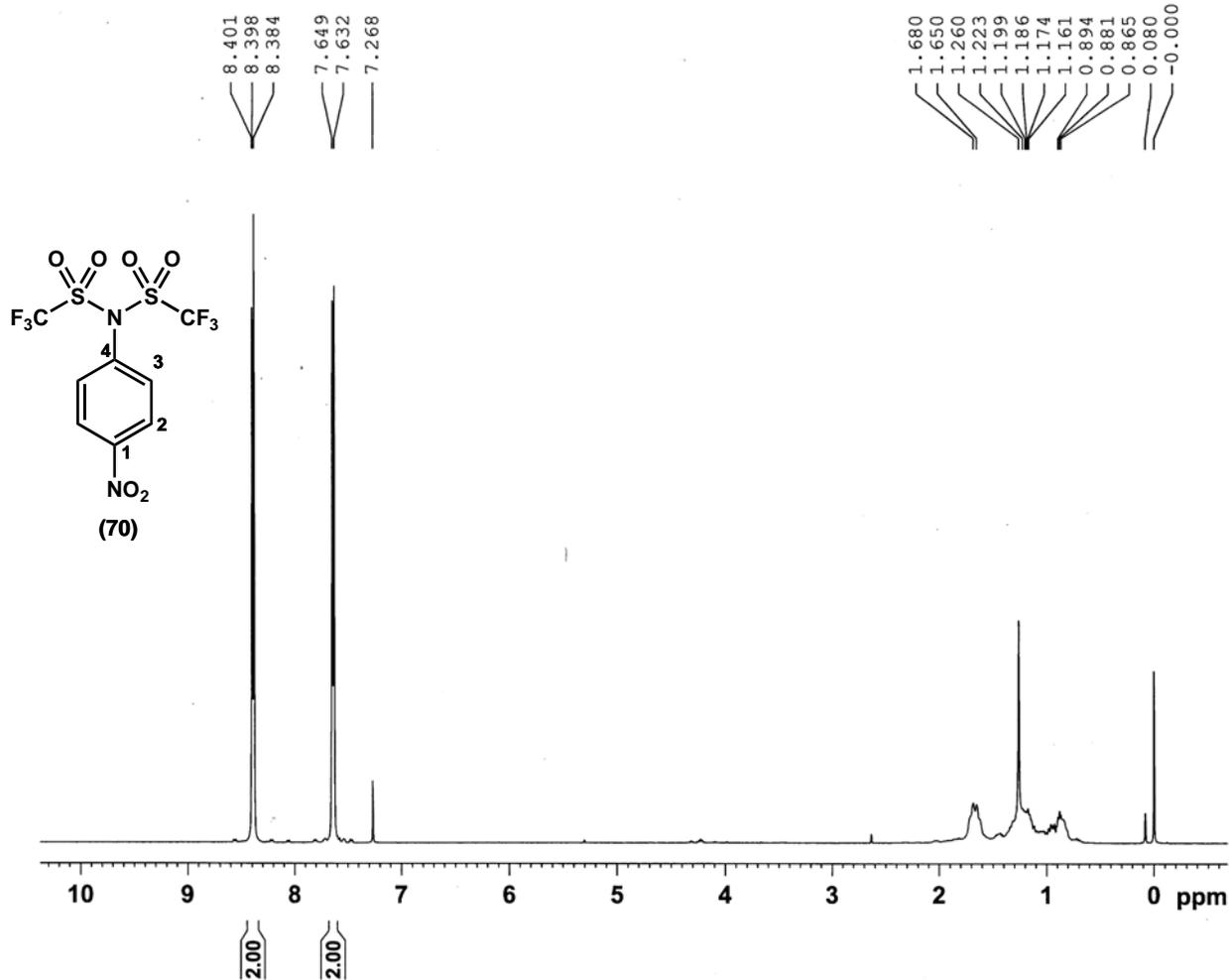
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4814085 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1416006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5079696 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro III.13: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (70).**

Adriana - PASL 32-102/04 A



Current Data Parameters  
 NAME PASL32-102-04A  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

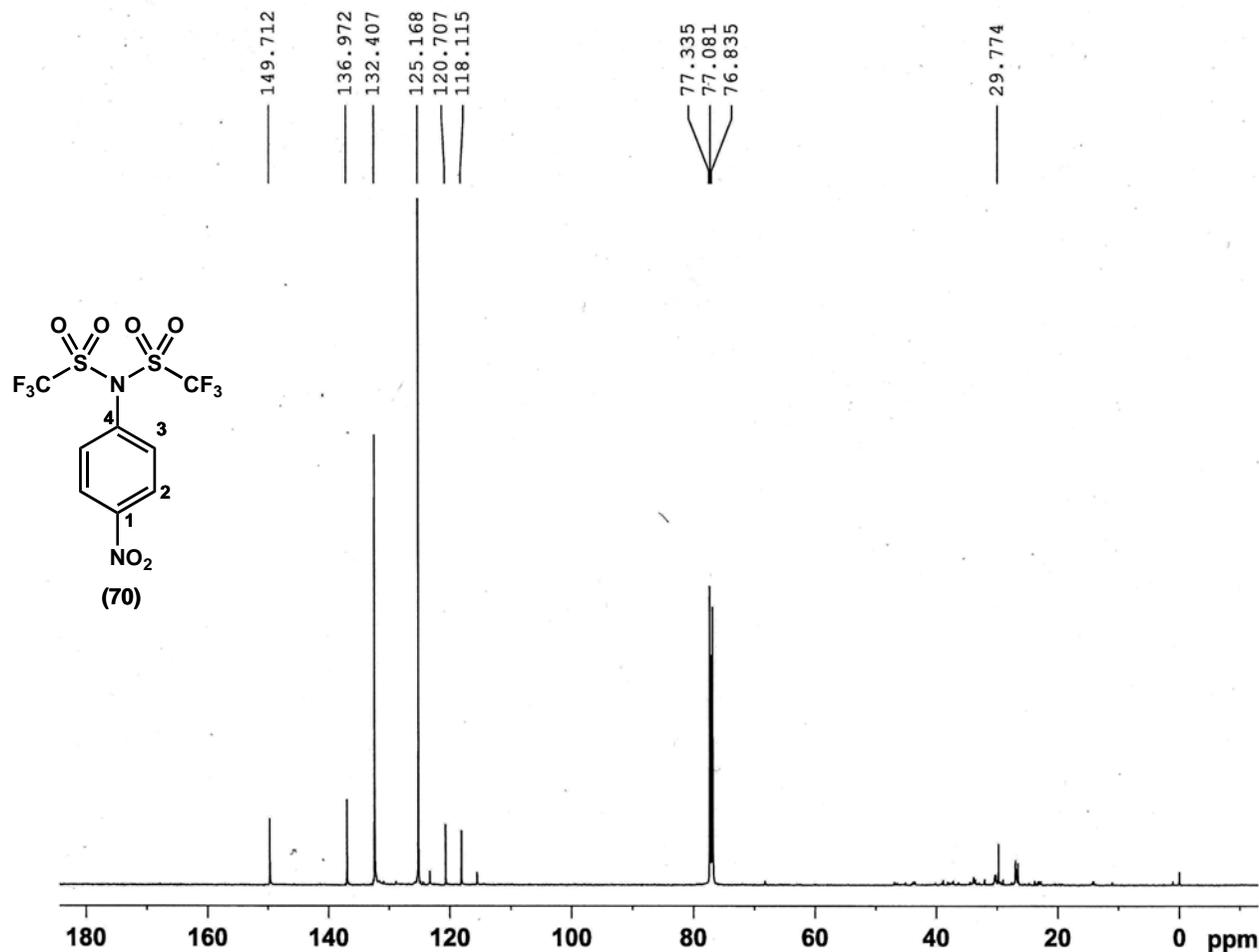
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040903  
 Time\_ 15.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 32  
 DS 0  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1720407 sec  
 RG 128  
 DW 48.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 12.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1300103 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro III.14: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (70).**

Adriana - PASL 32-102/04 A



Current Data Parameters  
 NAME PASL32-102-04A  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20040903  
 Time\_ 19.18  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 32768  
 DS 4  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 1.832888 Hz  
 AQ 0.2728603 sec  
 RG 32768  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 0.10000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

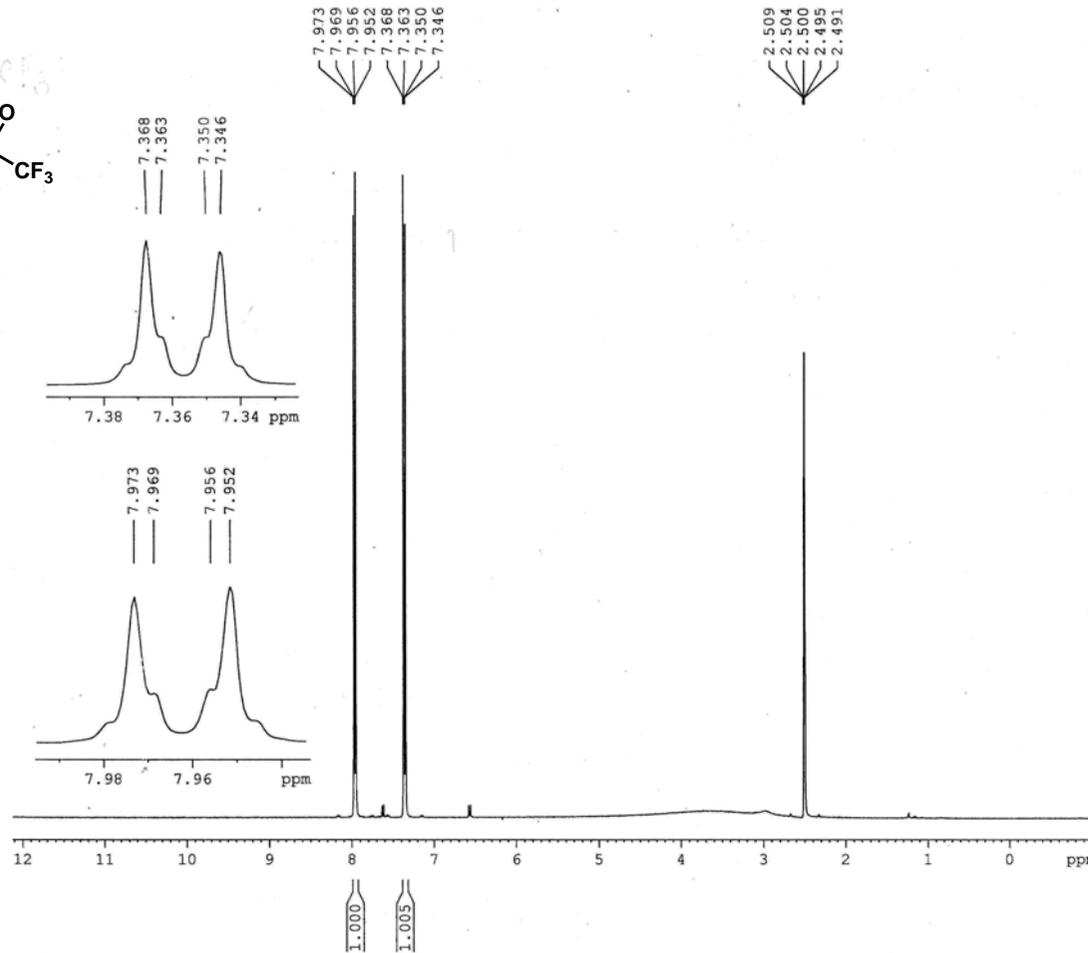
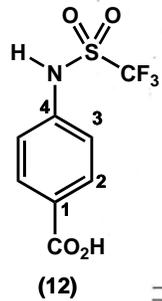
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.89 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 8192  
 SF 125.7577797 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro III.15: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (12).**

PASL31.006/06  
Adriana (Síntese 01)  
Operadora: Patricia



Current Data Parameters  
NAME si10561349p  
EXPNO 10  
PROCNO 1

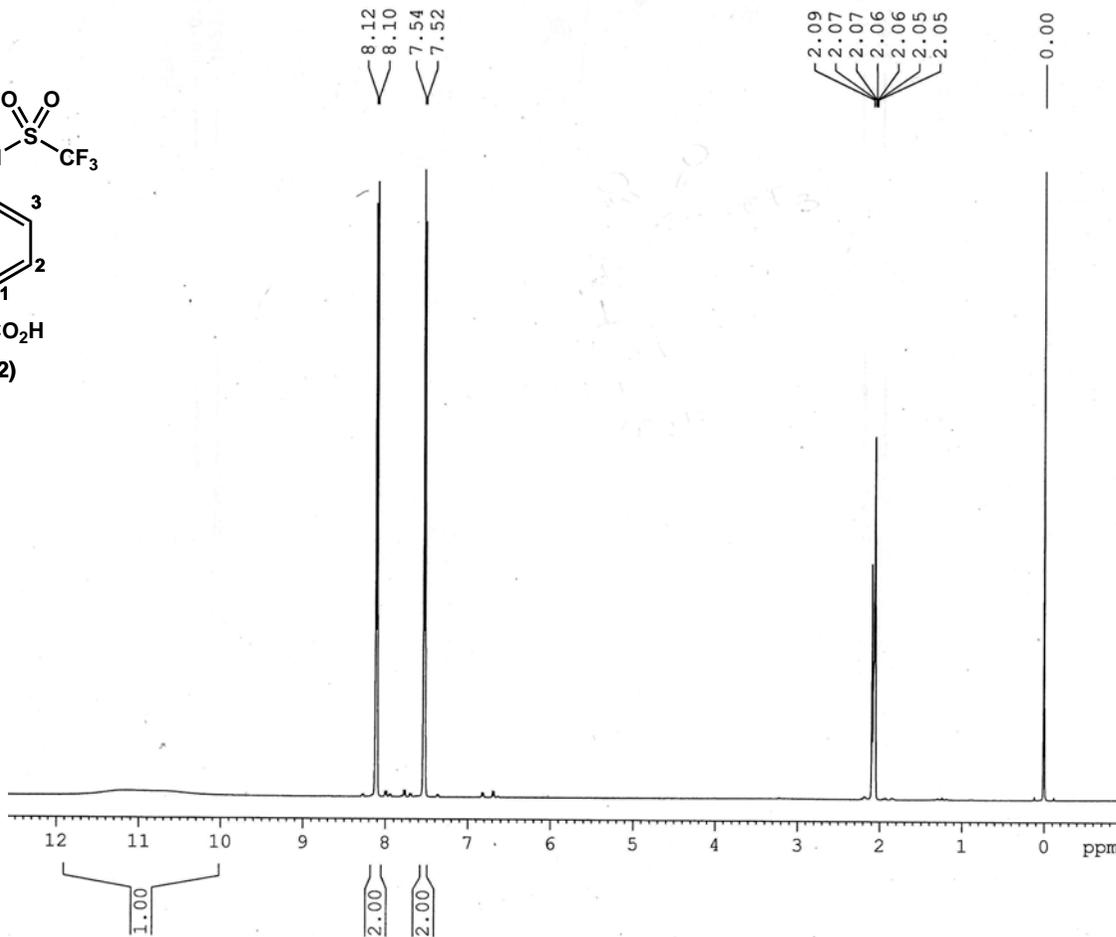
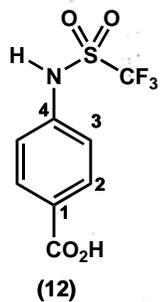
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060525  
Time 8.10  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 16  
DS 0  
SWH 8278.146 Hz  
FIDRES 0.126314 Hz  
AQ 3.9584243 sec  
RG 645.1  
DW 60.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 400.1500027 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro III.16: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (12).**

PASL 31-006/06 - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME SI10360488P  
EXPNO 11  
PROCNO 1

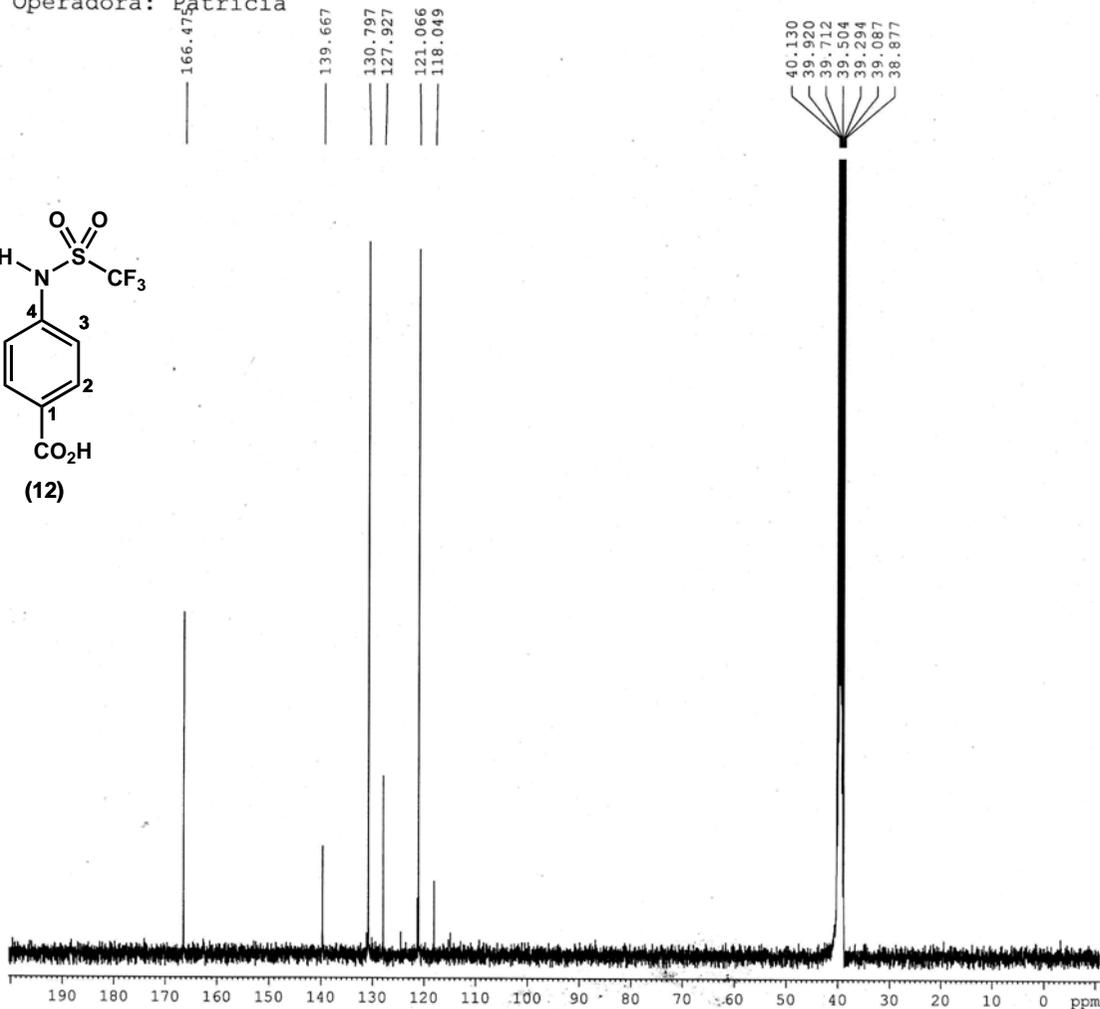
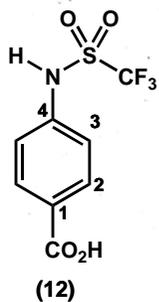
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060310  
Time\_ 18.55  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 16  
DS 0  
SWH 8169.935 Hz  
FIDRES 0.124663 Hz  
AQ 4.0109143 sec  
RG 322.5  
DW 61.200 usec  
DE 6.00 usec  
TE 298.8 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.75 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 500.1334796 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1300067 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro III.17: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (12).**

PASL 31.006/06  
Adriana (Síntese 1)  
Operadora: Patricia



Current Data Parameters  
NAME si10561349p  
EXPNO 11  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060524  
Time\_ 17.05  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 31065  
DS 0  
SWH 23980.814 Hz  
FIDRES 0.731836 Hz  
AQ 0.6832628 sec  
RG 16384  
DW 20.850 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
DELTA 0.89999998 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

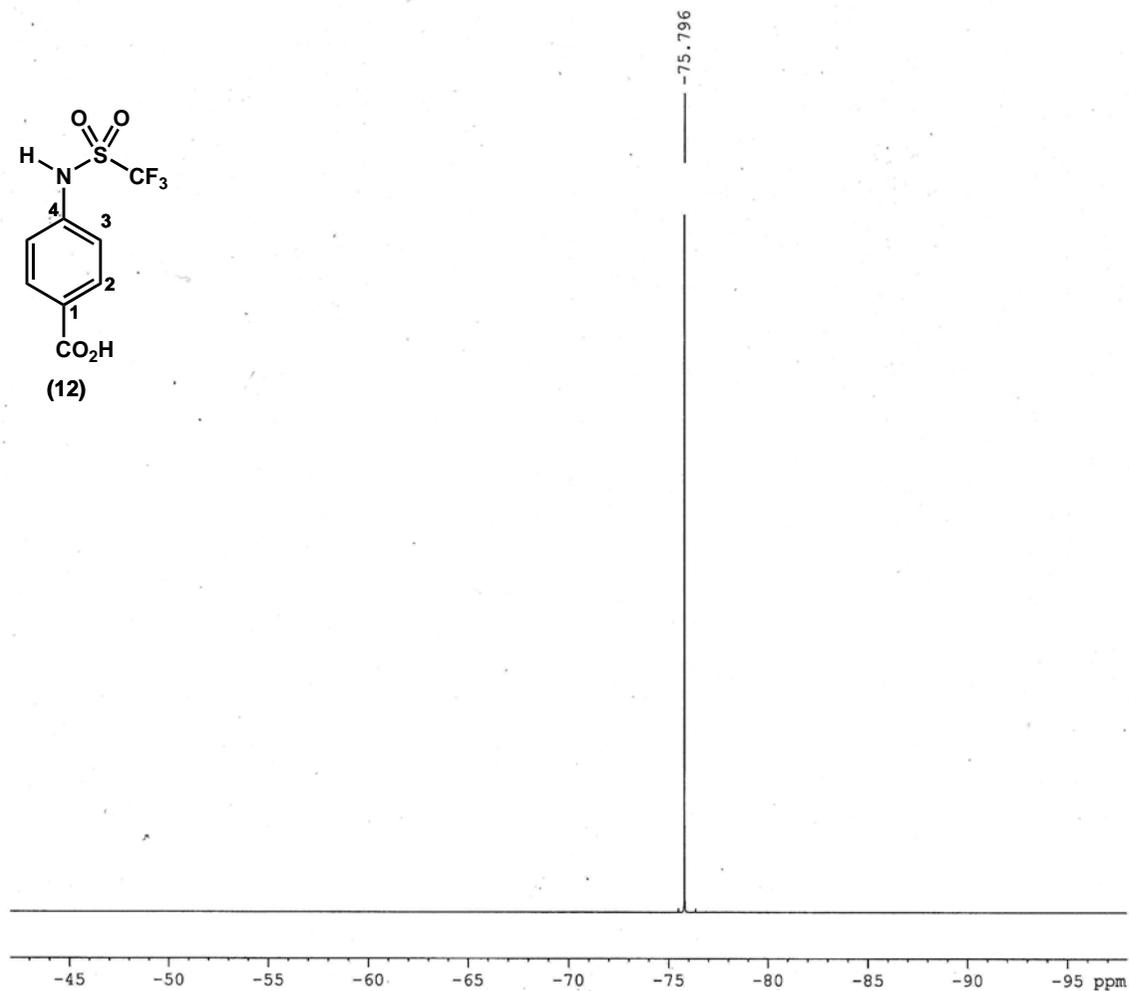
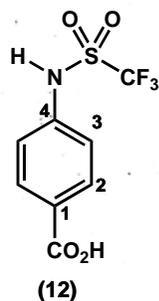
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 1.00 dB  
SFO1 100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
PL13 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 16384  
SF 100.6178507 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

**Espectro III.18: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (12).**

Adriana PASL 31.006/06  
op. pedro



Current Data Parameters  
NAME sil0561349p  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060525  
Time 8.23  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 64  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 1024  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00002000 sec

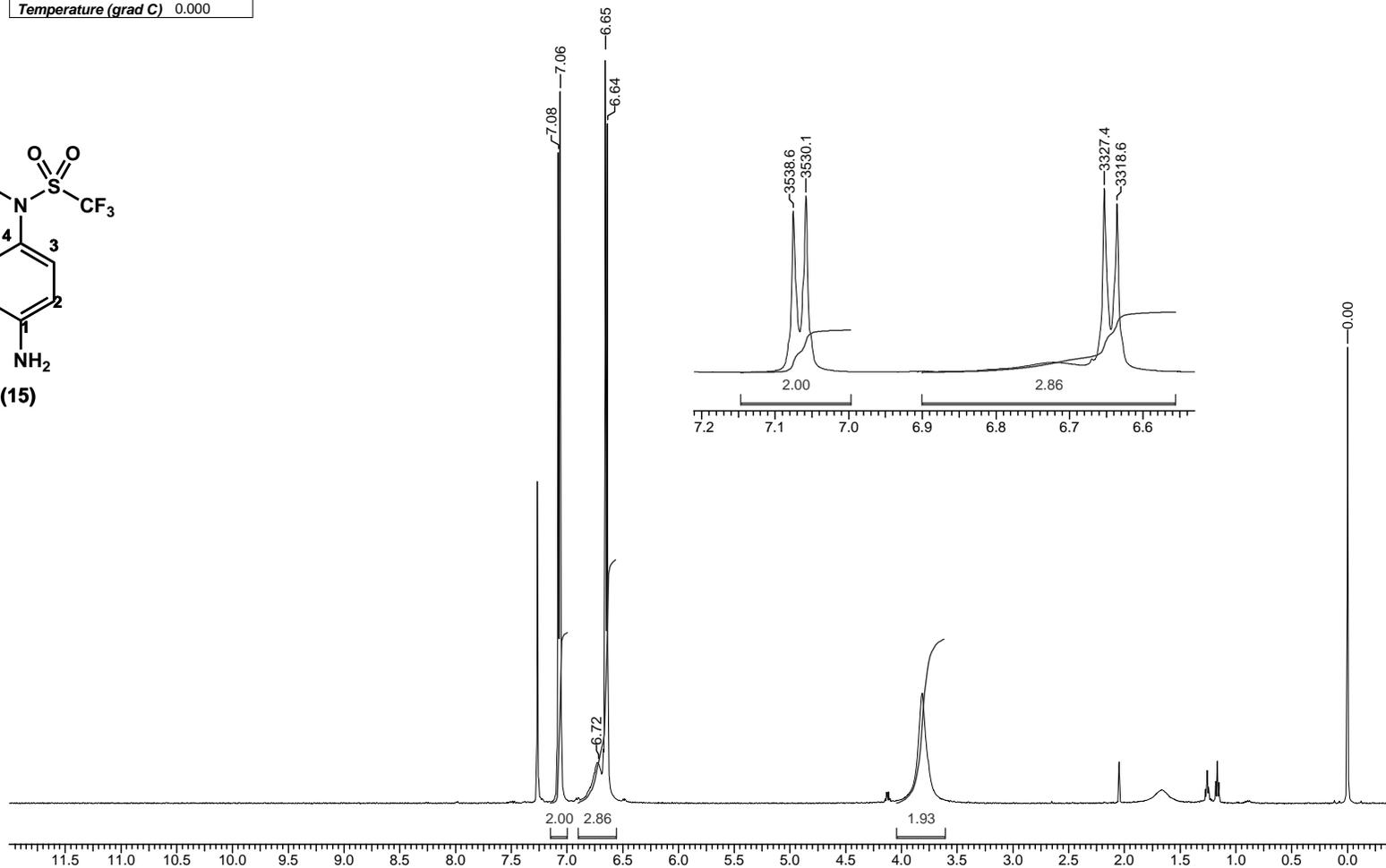
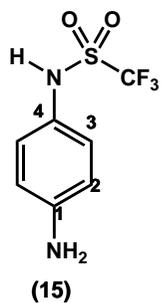
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4908168 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5171730 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

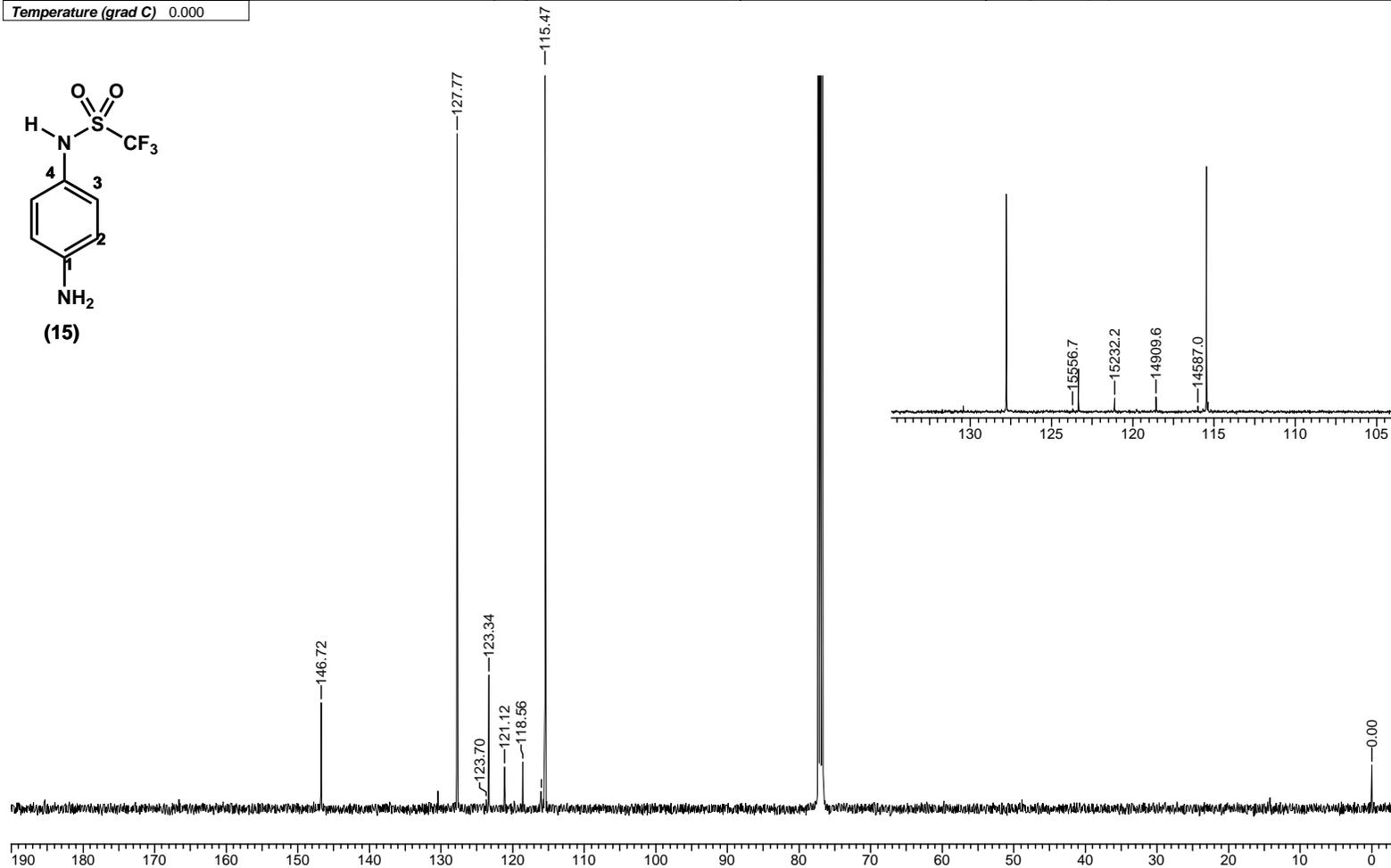
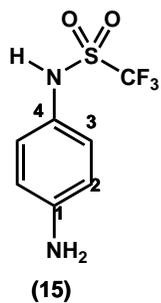
**Espectro III.19: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (15).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 121-361/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



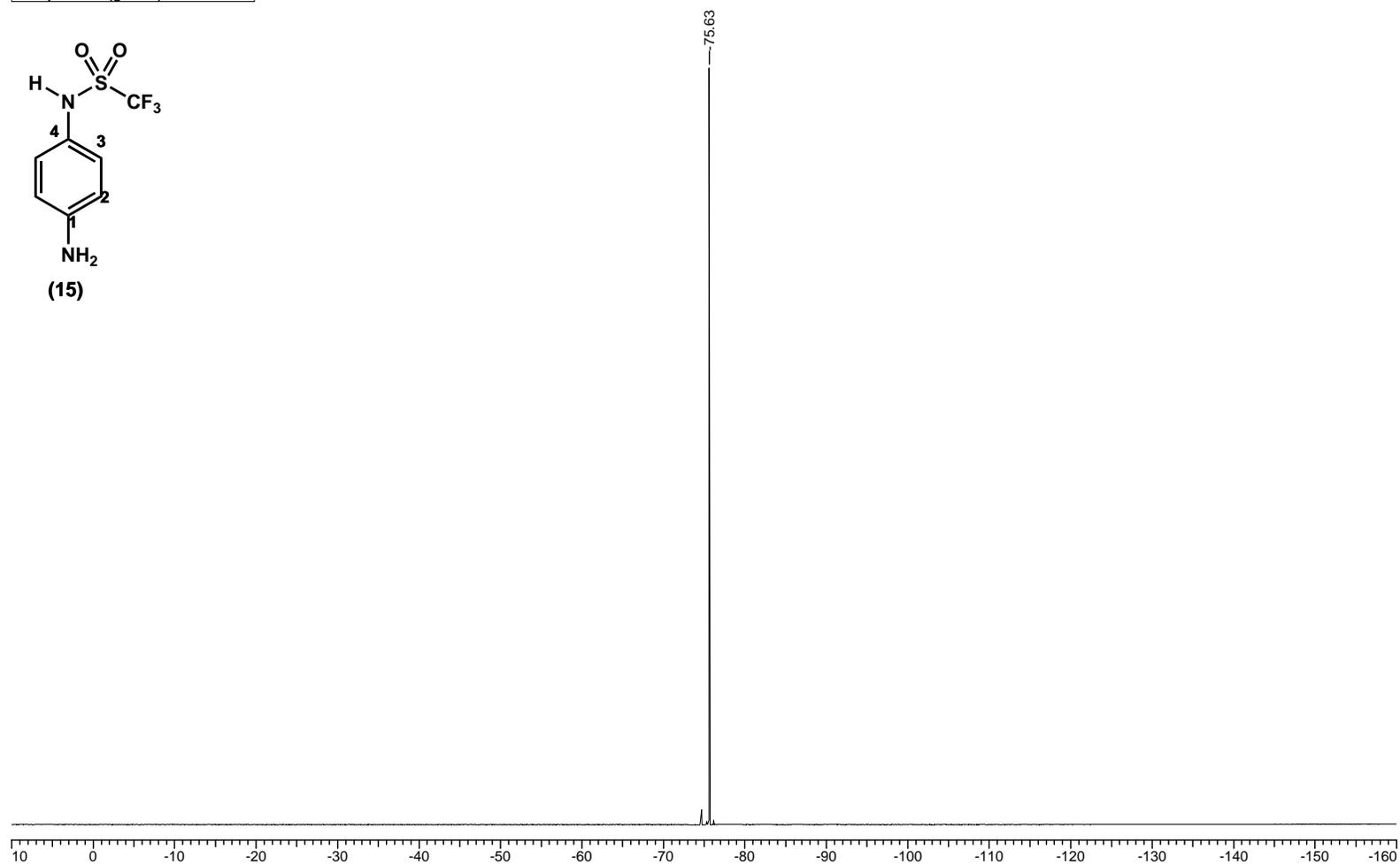
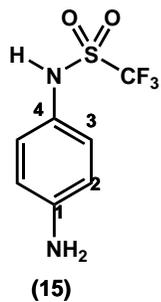
**Espectro III.20: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (15).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 121-361/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	30030.03



**Espectro III.21: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (15).**

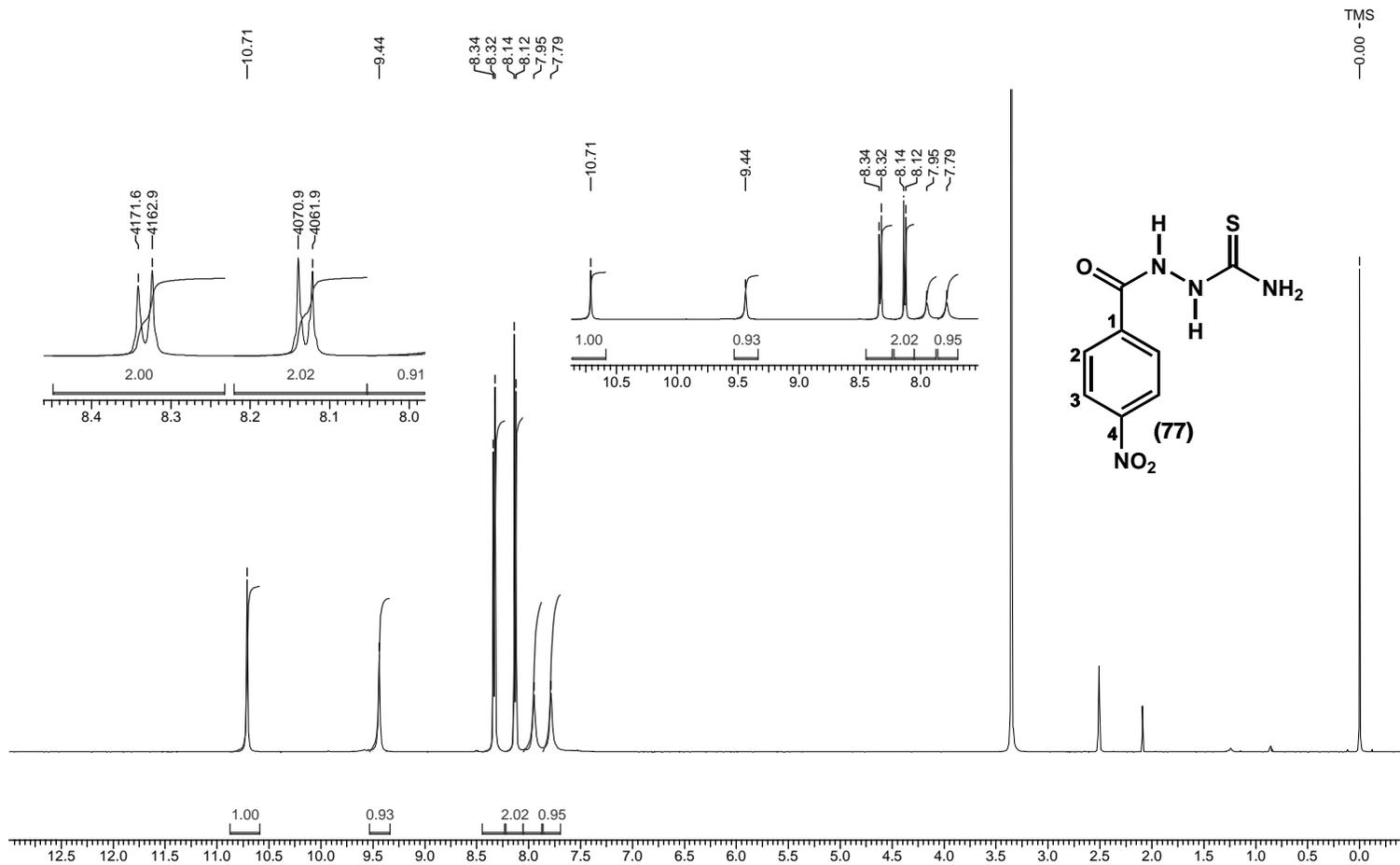
<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 121-361/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



## IV. Espectros da Série D

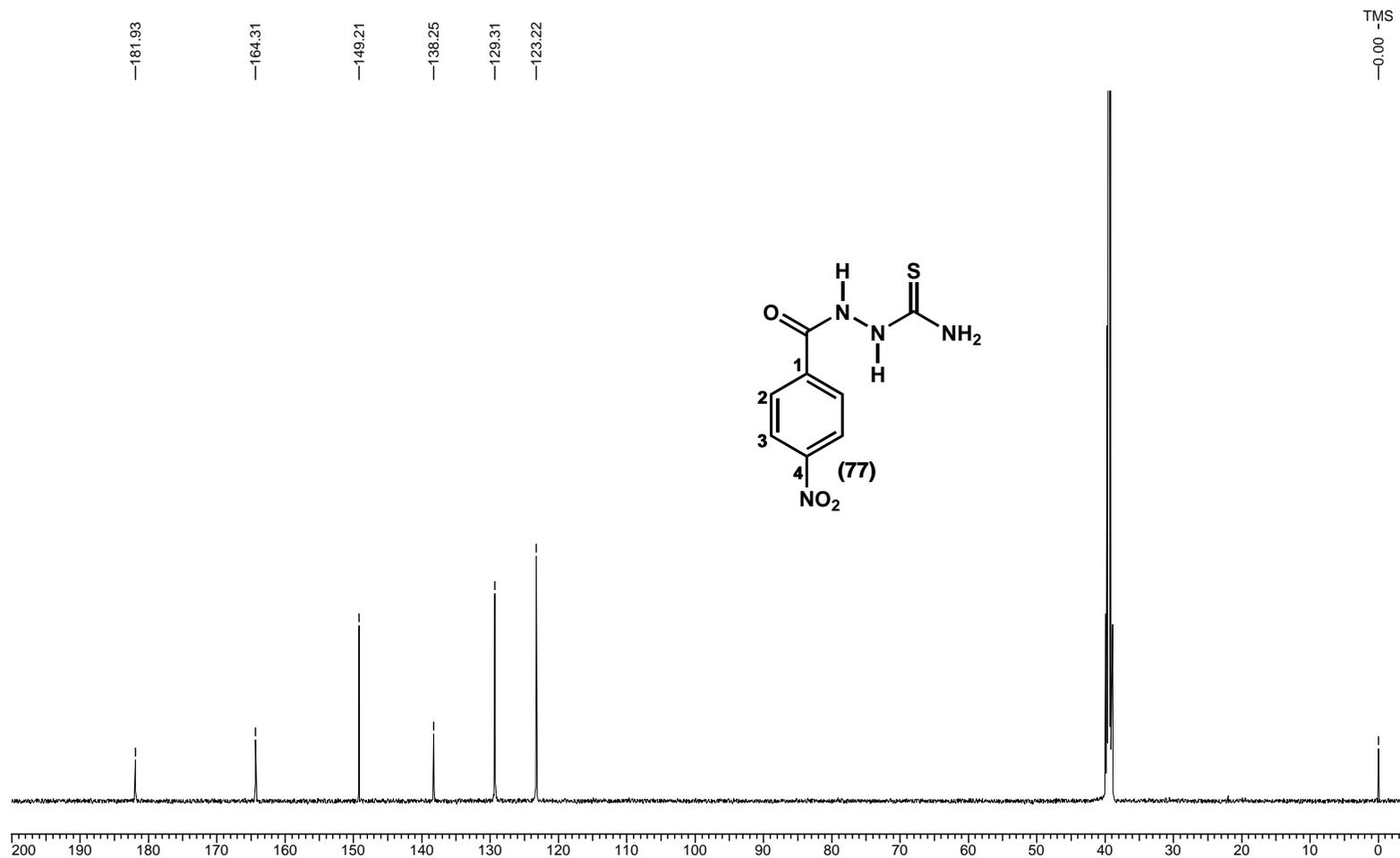
### Espectro IV.1: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (77).

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 41-174/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



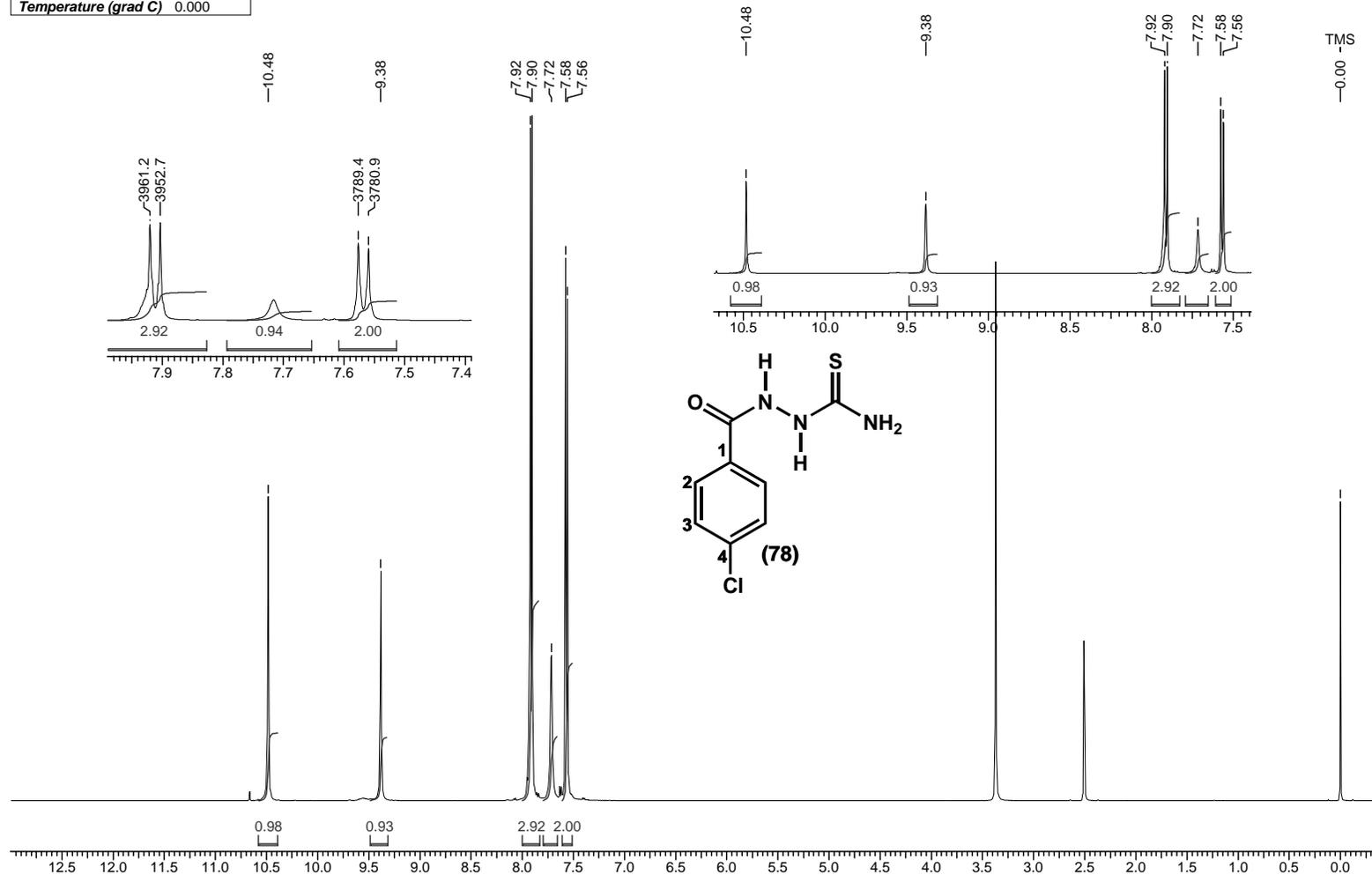
**Espectro IV.2:** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (77).

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> PASL 41-174/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384	<b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



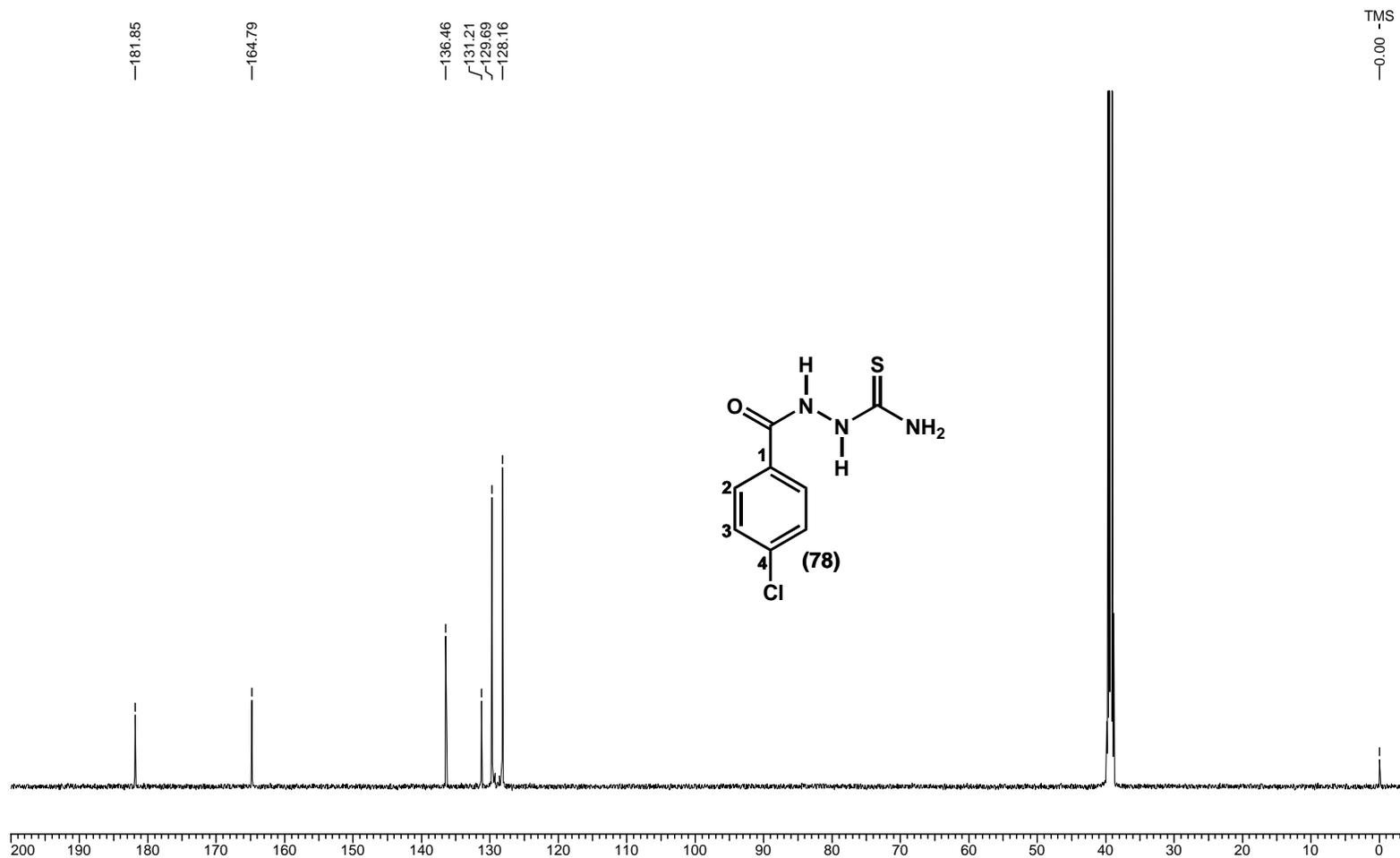
**Espectro IV.3: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (78).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 43-249/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



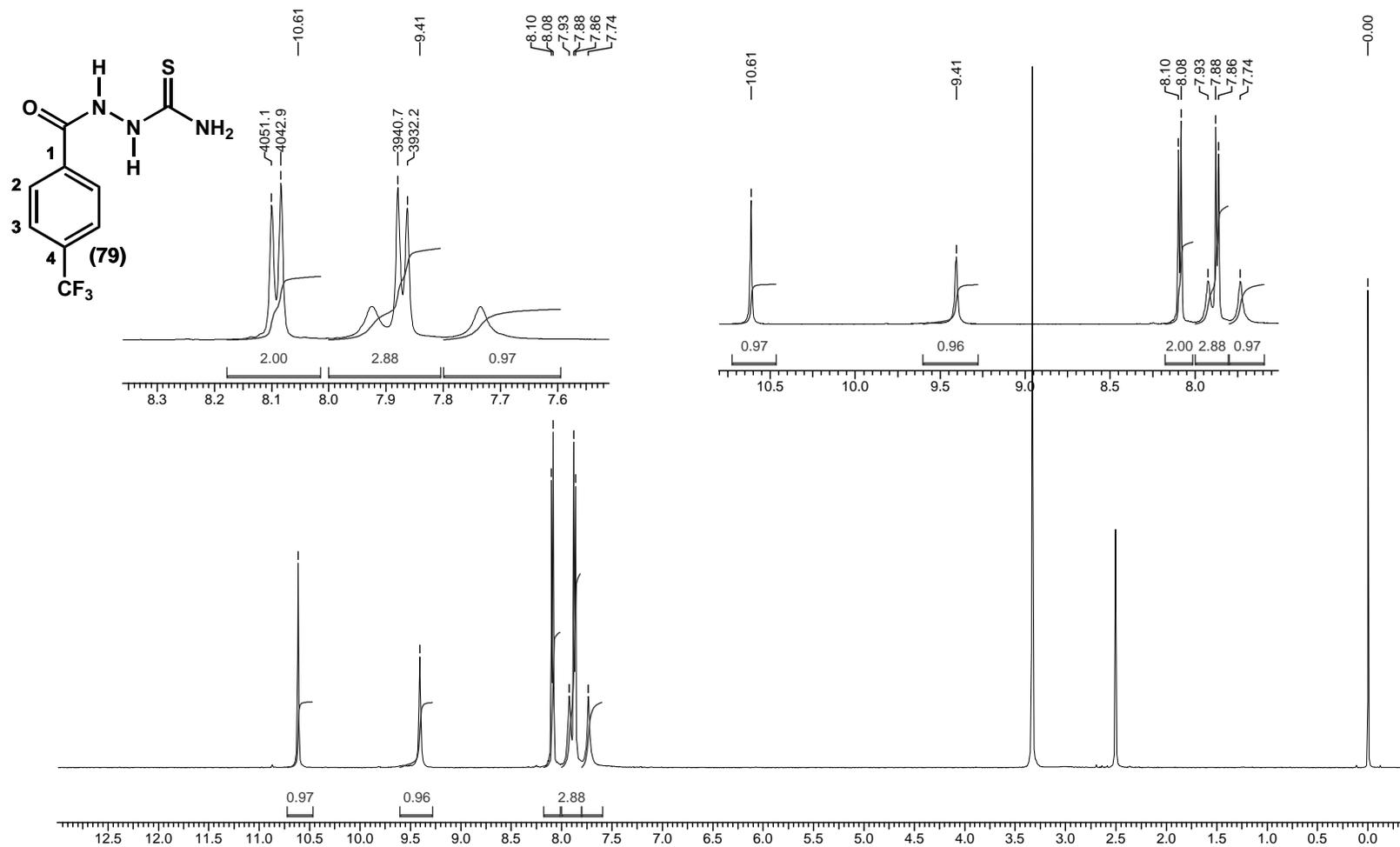
**Espectro IV.4:** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **(78)**.

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> PASL 43-249/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384	<b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



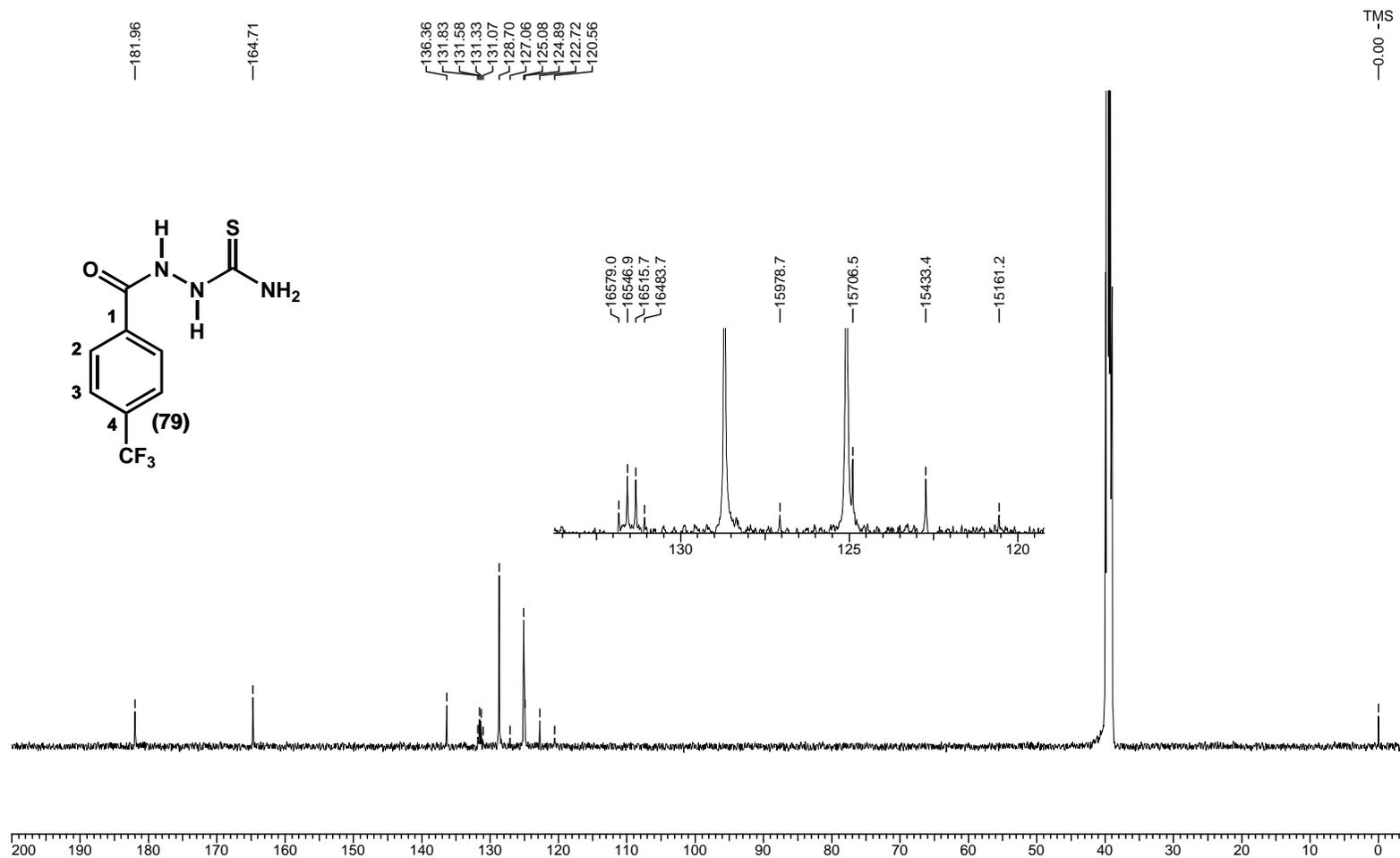
**Espectro IV.5: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto (79).**

Acquisition Time (sec)	3.1719	Comment	Adriana - PASL 56-078/05	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	10330.58



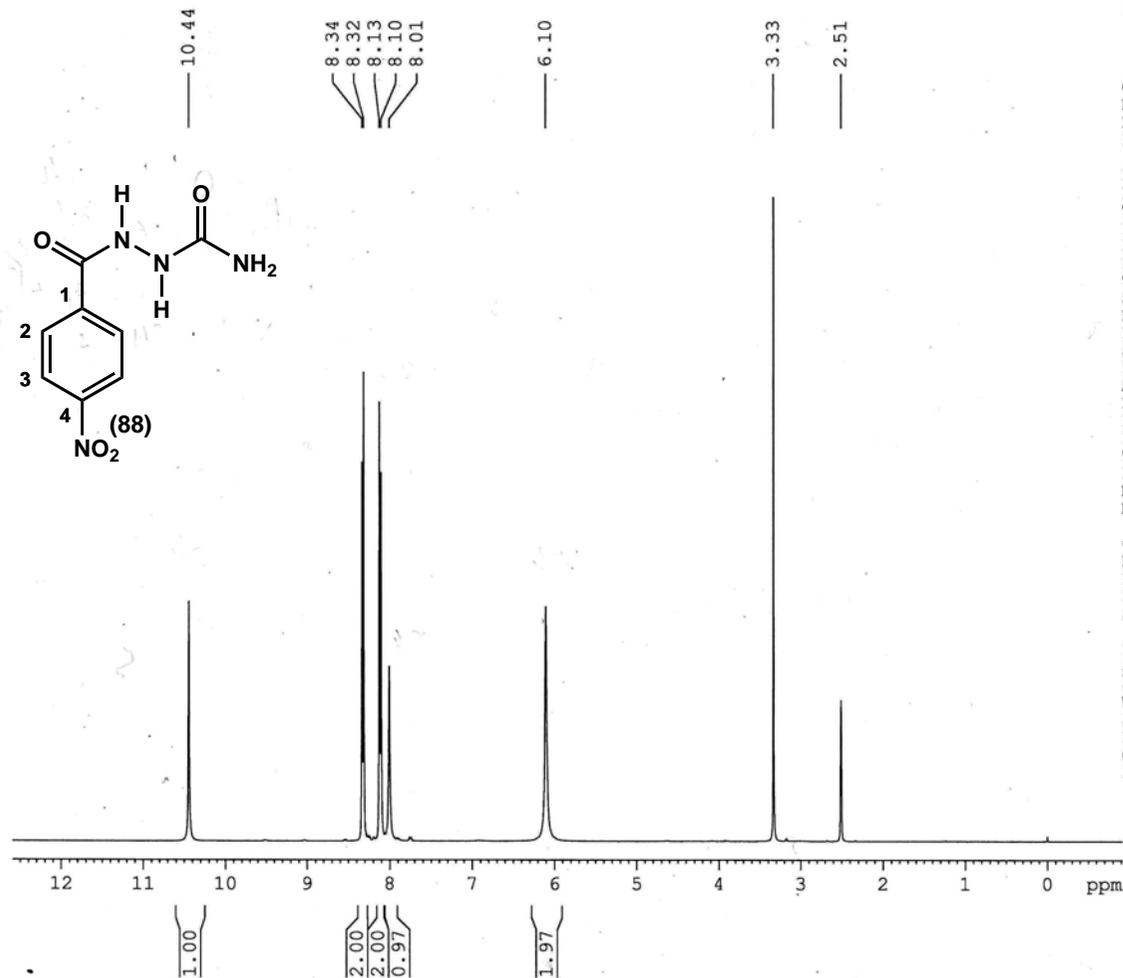
**Espectro IV.6:** RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **(79)**.

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	Adriana - PASL 56-078/05		Date	00/00/1980 00:00:00			
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



**Espectro IV.7: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (88).**

PASL 60-074/05 - Adriana



Current Data Parameters  
 NAME PASL60-074-05  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050415  
 Time 15.32  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6410.256 Hz  
 FIDRES 0.097813 Hz  
 AQ 5.1118579 sec  
 RG 684.3  
 DW 78.000 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 8.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 400.1427819 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1399995 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro IV.8: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (88).**

PASL 60-074/05 - Adriana

164.68  
158.83  
149.20  
138.59  
129.06  
123.42

40.14  
39.93  
39.72  
39.51  
39.31  
39.10  
38.89



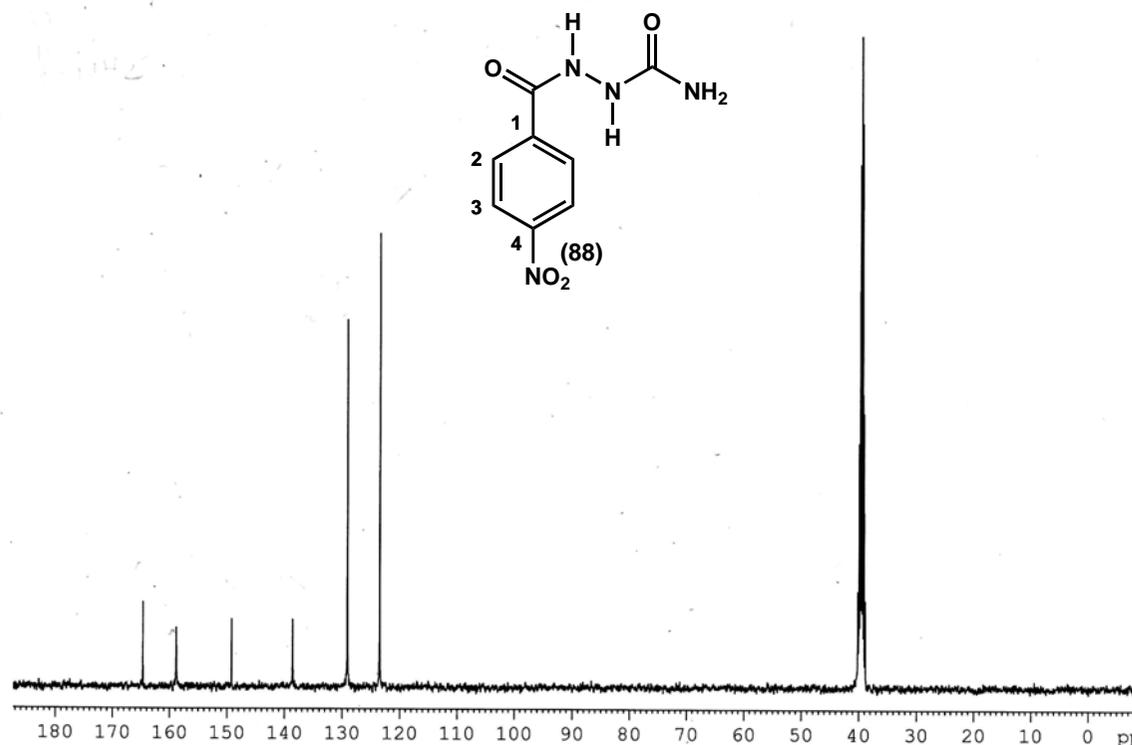
Current Data Parameters  
NAME PASL60-074-05  
EXPNO 11  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20050415  
Time 15.39  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgpg30  
TD 16384  
SOLVENT DMSO  
NS 2048  
DS 0  
SWH 23980.814 Hz  
FIDRES 1.463673 Hz  
AQ 0.3416564 sec  
RG 16384  
DW 20.850 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 0.10000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 1.00 dB  
SFO1 100.6253446 MHz

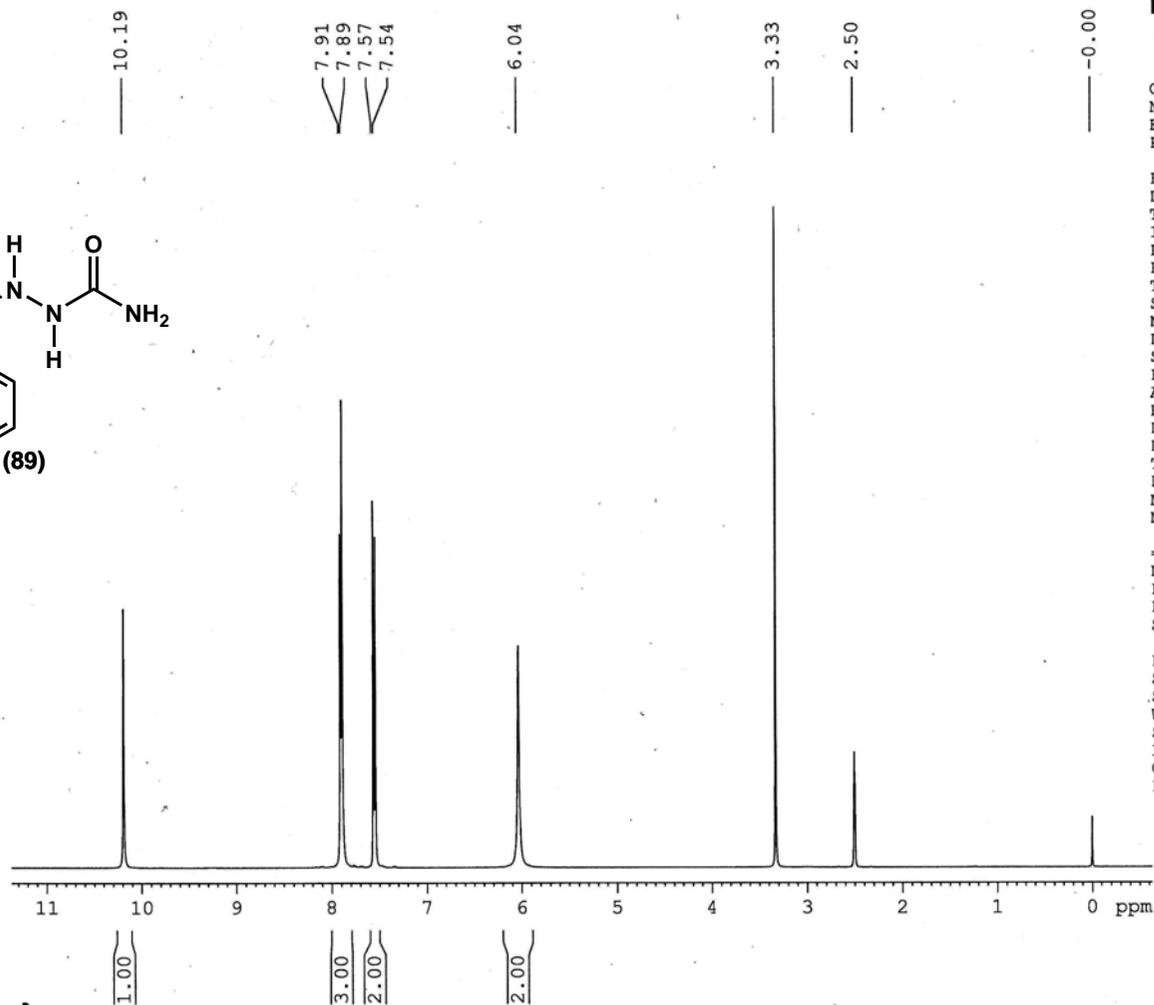
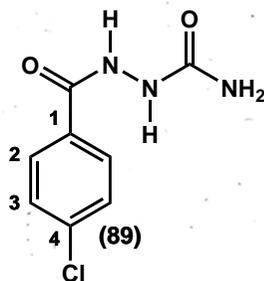
==== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 105.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 18.00 dB  
PL13 18.00 dB  
SFO2 400.1416006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 8192  
SF 100.6153331 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 3.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40



**Espectro IV.9: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (89).**

PASL 62-076/05 - Adriana



Current Data Parameters  
 NAME PASL62-076-05  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

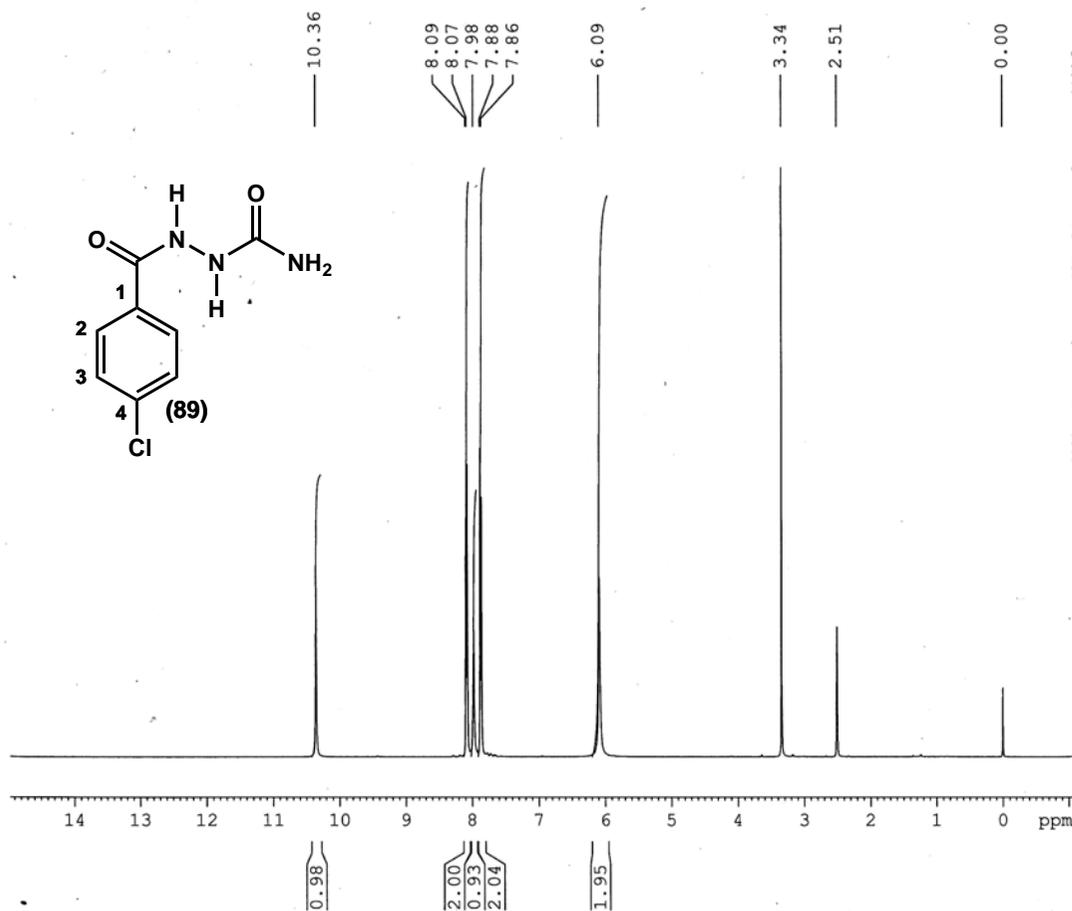
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050415  
 Time\_ 16.07  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 6410.256 Hz  
 FIDRES 0.097813 Hz  
 AQ 5.1118579 sec  
 RG 483.9  
 DW 78.000 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 8.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SF01 400.1427819 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1400009 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro IV.10: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (89).**

PASL63-077/05 Adriana



Current Data Parameters  
 NAME PASL63-077-05  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

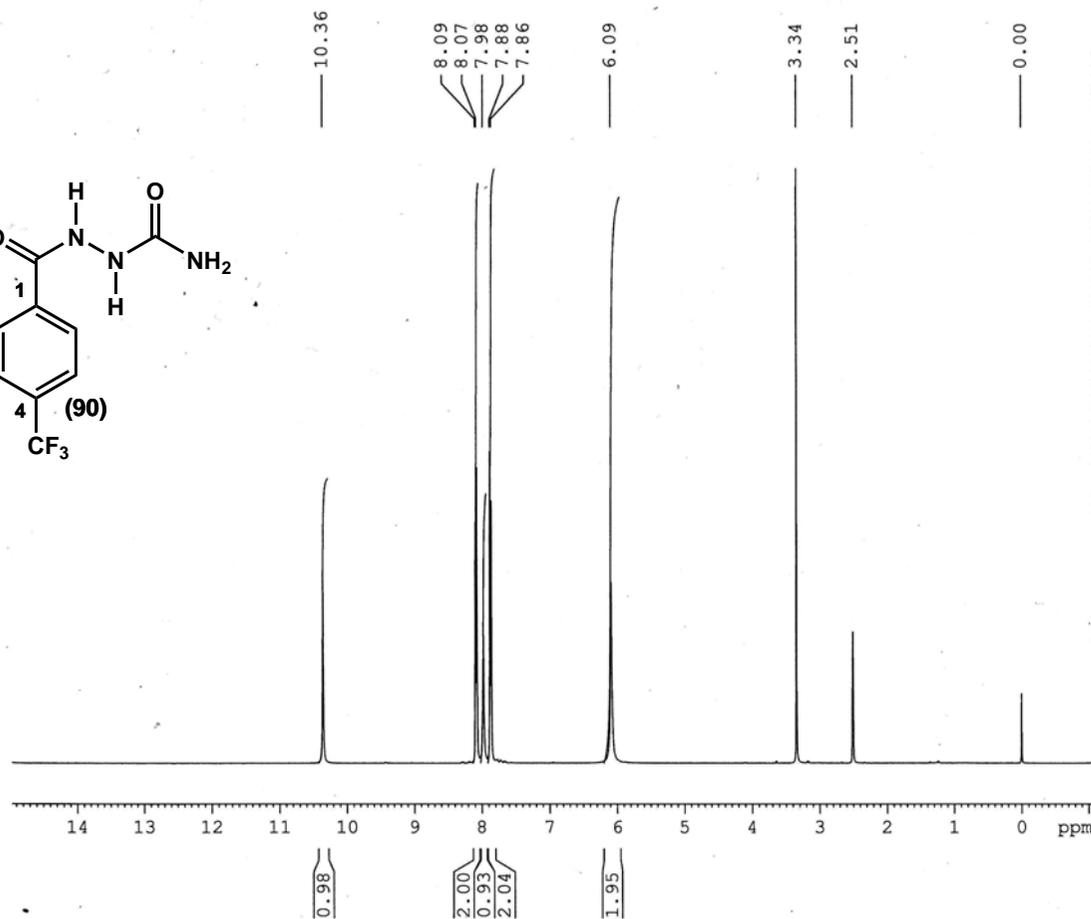
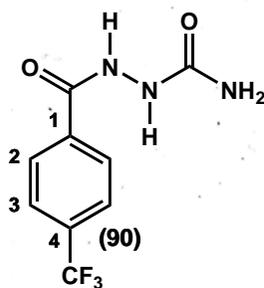
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20050418  
 Time 11.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 6410.256 Hz  
 FIDRES 0.097813 Hz  
 AQ 5.1118579 sec  
 RG 684  
 DW 78.000 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 8.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 400.1427819 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1399992 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro IV.11: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (90).**

PASL63-077/05 Adriana



Current Data Parameters  
 NAME PASL63-077-05  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

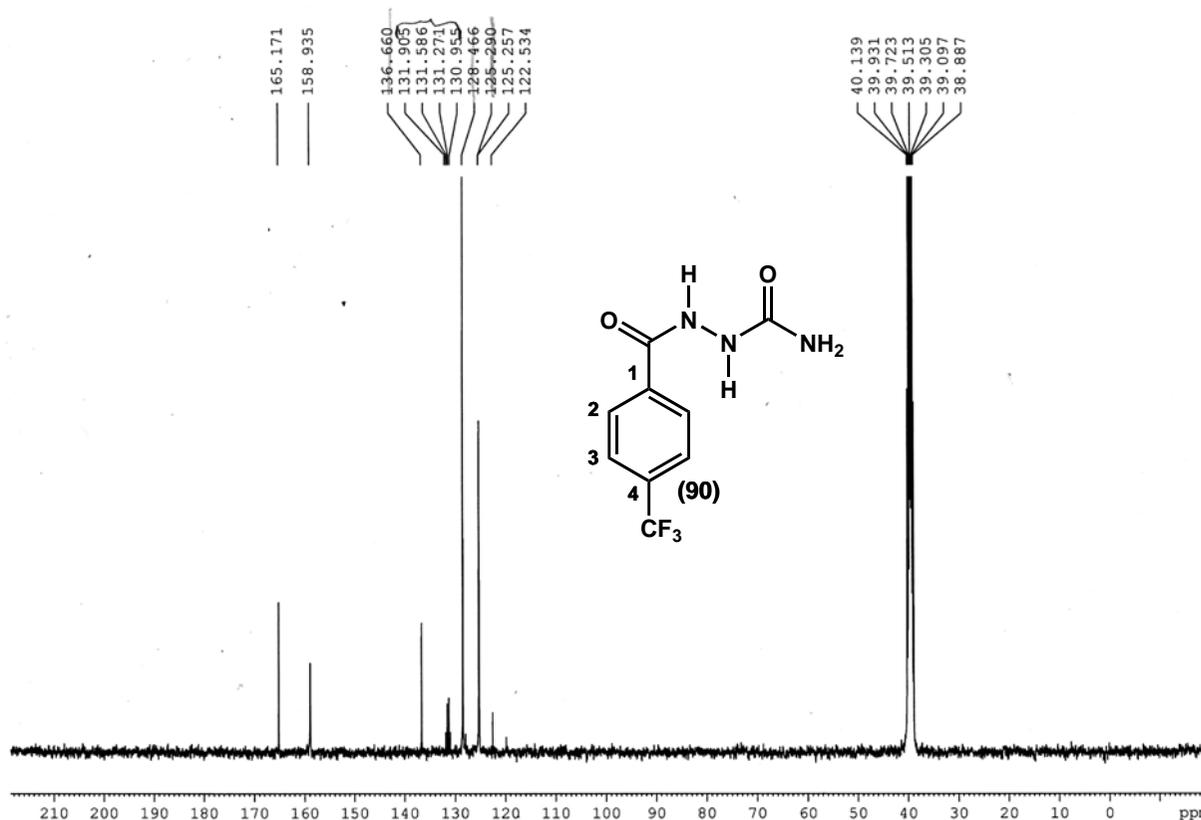
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20050418  
 Time 11.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT DMSO  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 6410.256 Hz  
 FIDRES 0.097813 Hz  
 AQ 5.1118579 sec  
 RG 684  
 DW 78.000 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 8.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 400.1427819 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1399992 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro IV.12: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (90).**

PASL 63-077/05 -



Current Data Parameters  
 NAME PASL63-077-05  
 EXPNO 12  
 PROCNO 1

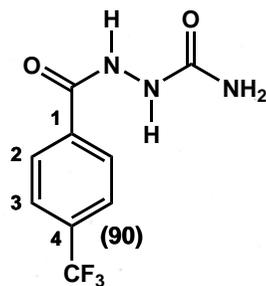
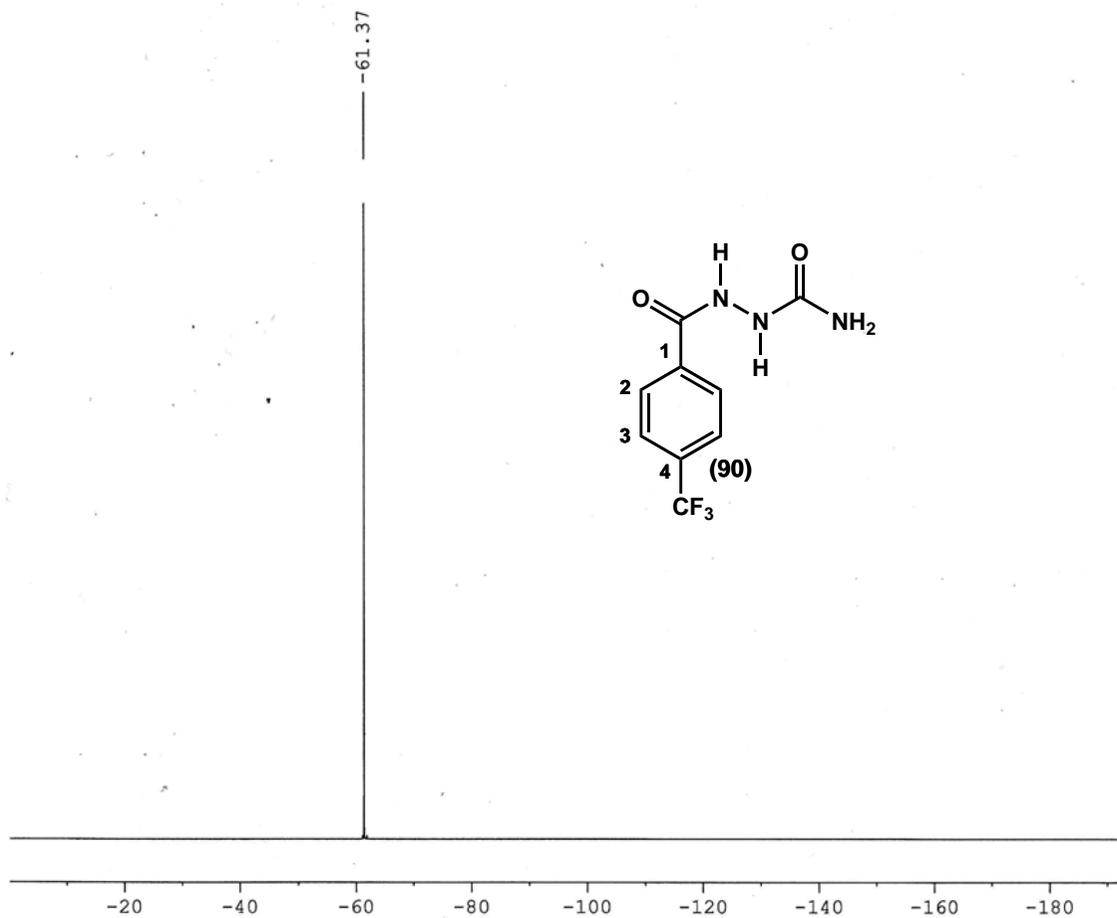
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050418  
 Time 11.49  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 2048  
 DS 0  
 SWH 23980.814 Hz  
 FIDRES 0.731836 Hz  
 AQ 0.6832628 sec  
 RG 16384  
 DW 20.850 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 1.00 dB  
 SFO1 100.6253446 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 105.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 400.1416006 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 100.6153316 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Espectro IV.13: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (90).



Current Data Parameters  
 NAME PASL63-077-05  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20050418  
 Time\_ 11.38  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgfhigqn  
 TD 131072  
 SOLVENT DMSO  
 NS 64  
 DS 0  
 SWH 75187.969 Hz  
 FIDRES 0.573639 Hz  
 AQ 0.8716788 sec  
 RG 1149.4  
 DW 6.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 d12 0.00002000 sec

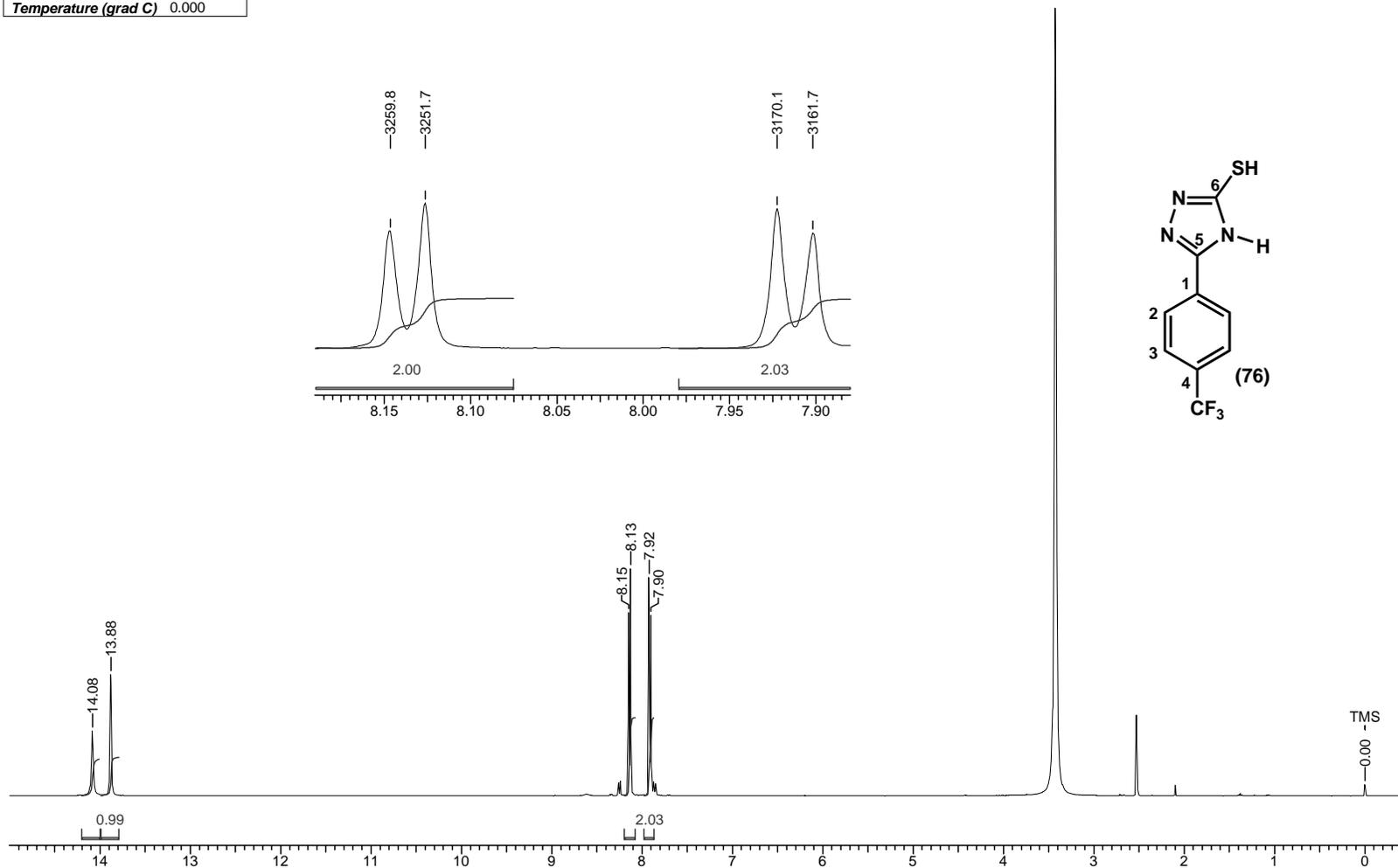
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 19F  
 P1 15.00 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 376.4701128 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 105.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 SFO2 400.1416006 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 376.5077640 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

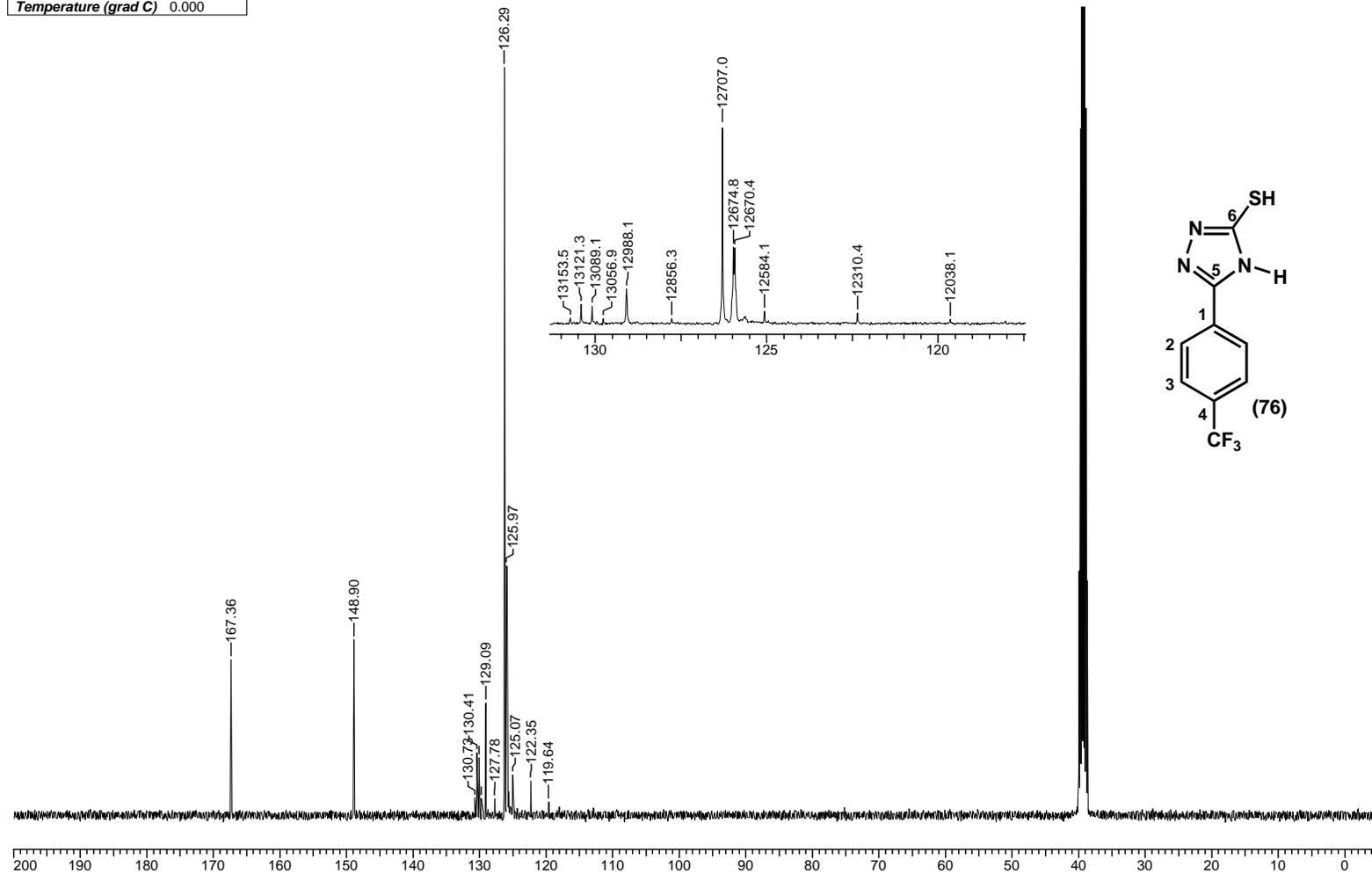
**Espectro IV.14: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (76).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.9584	<b>Comment</b>	PASL 57-246/05 - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	400.14	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8278.15



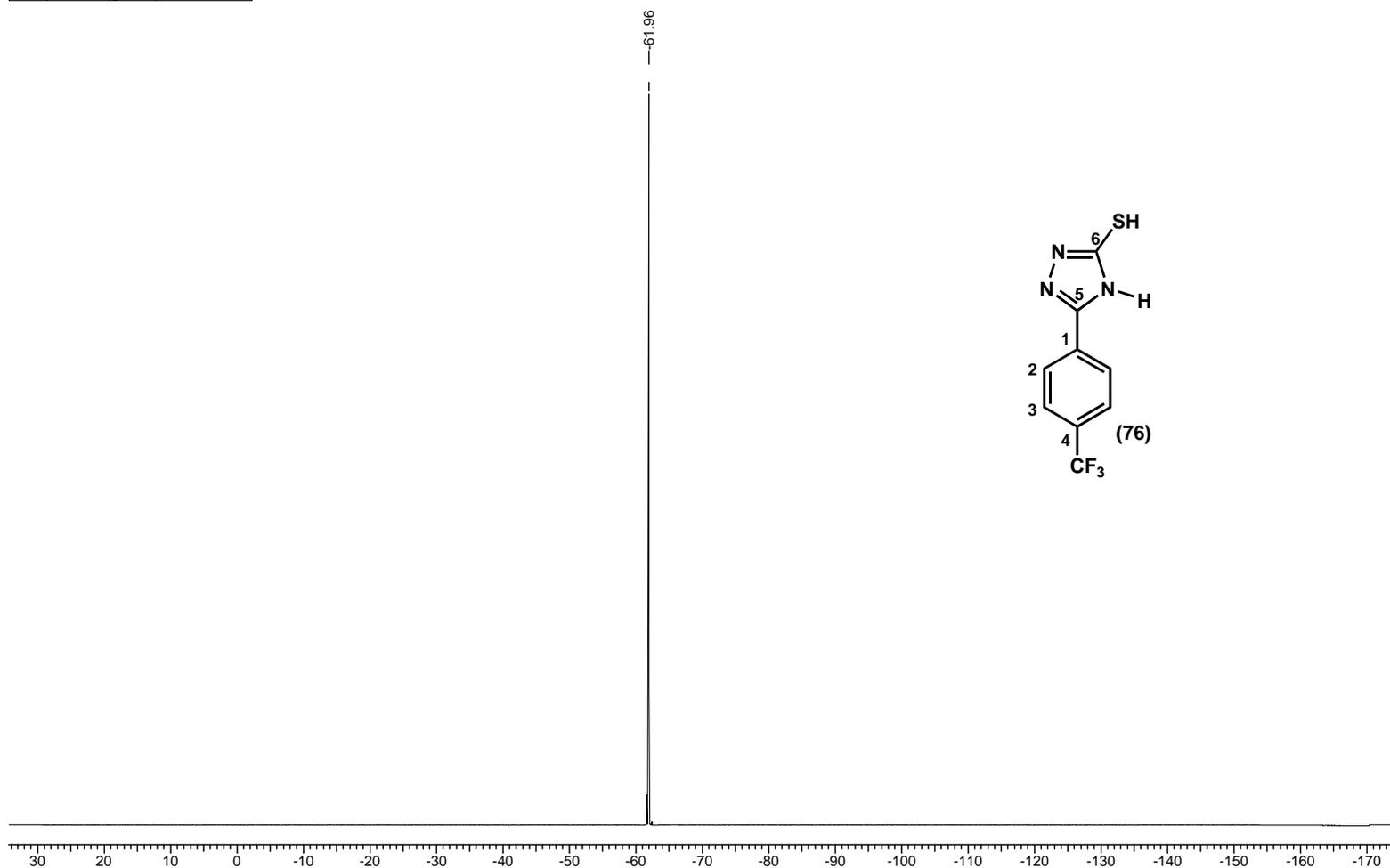
**Espectro IV.15: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (76).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 57-246/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	23980.81



**Espectro IV.16:** RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **(76)**.

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 57-246/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



**Espectro IV.17: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (16).**

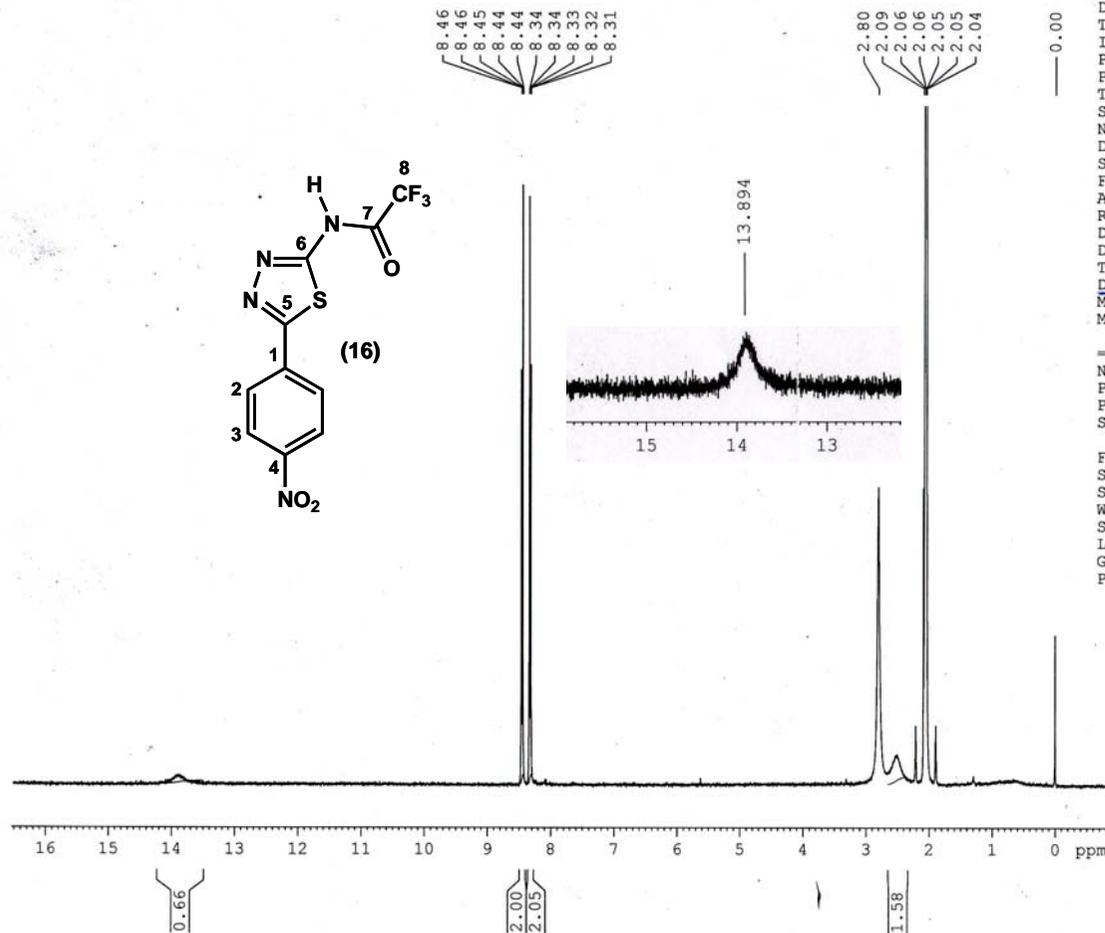
PASL 30001/06 - Adriana  
Op Leonardo

Current Data Parameters  
NAME sil0360548p  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date 20060320  
Time 9.15  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 256  
DS 2  
SWH 8278.146 Hz  
FIDRES 0.126314 Hz  
AQ 3.9584243 sec  
RG 1024  
DW 60.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 3.0000000 sec  
MCREST 0.0000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

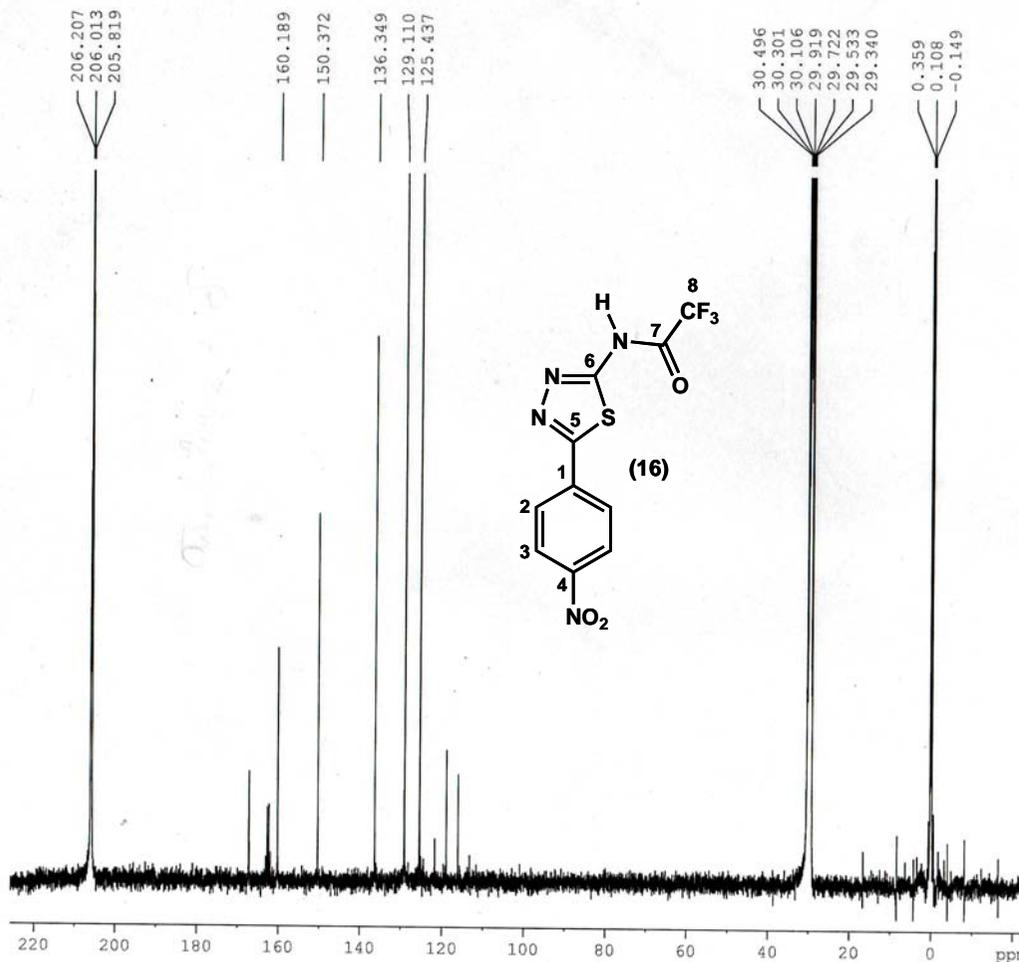
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 400.1500049 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



**Espectro IV.18: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (16).**

PASL30.001/06 - adriana  
Operador: Pedro



Current Data Parameters  
NAME si10260242  
EXPNO 11  
PROCNO 1

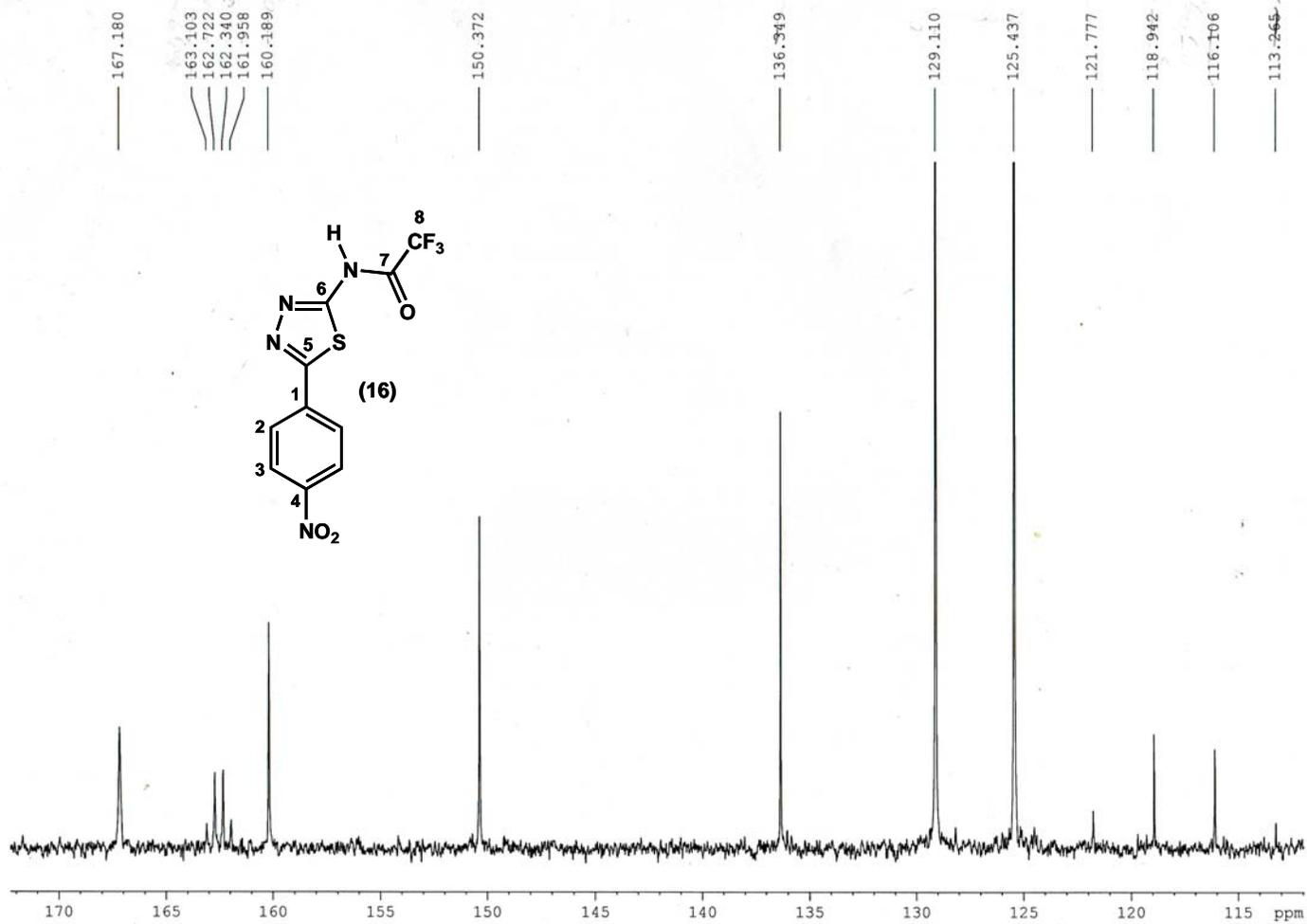
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060209  
Time 3.51  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT Acetone  
NS 35620  
DS 0  
SWH 25125.629 Hz  
FIDRES 0.766773 Hz  
AQ 0.6521332 sec  
RG 16384  
DW 19.900 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 0.50000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
DELTA 0.40000001 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 1.00 dB  
SFO1 100.6278593 MHz

==== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 18.00 dB  
PL13 18.00 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

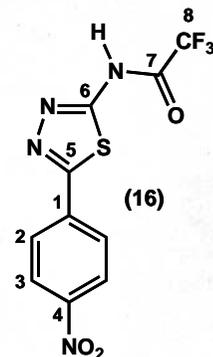
(expansão do RMN-<sup>13</sup>C de 16)

PASL30.001/06 - adriana  
Operador: Pedro



**Espectro IV.19: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (16).**

Adriana PASL30-001/06  
op. pedro



-75.948

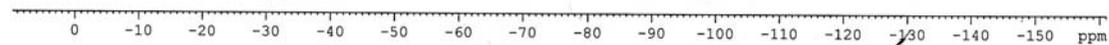
Current Data Parameters  
NAME sil0260242  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060209  
Time\_ 8.05  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 64  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 512  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00002000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4908168 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5171730 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00



**Espectro IV.20: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (17).**

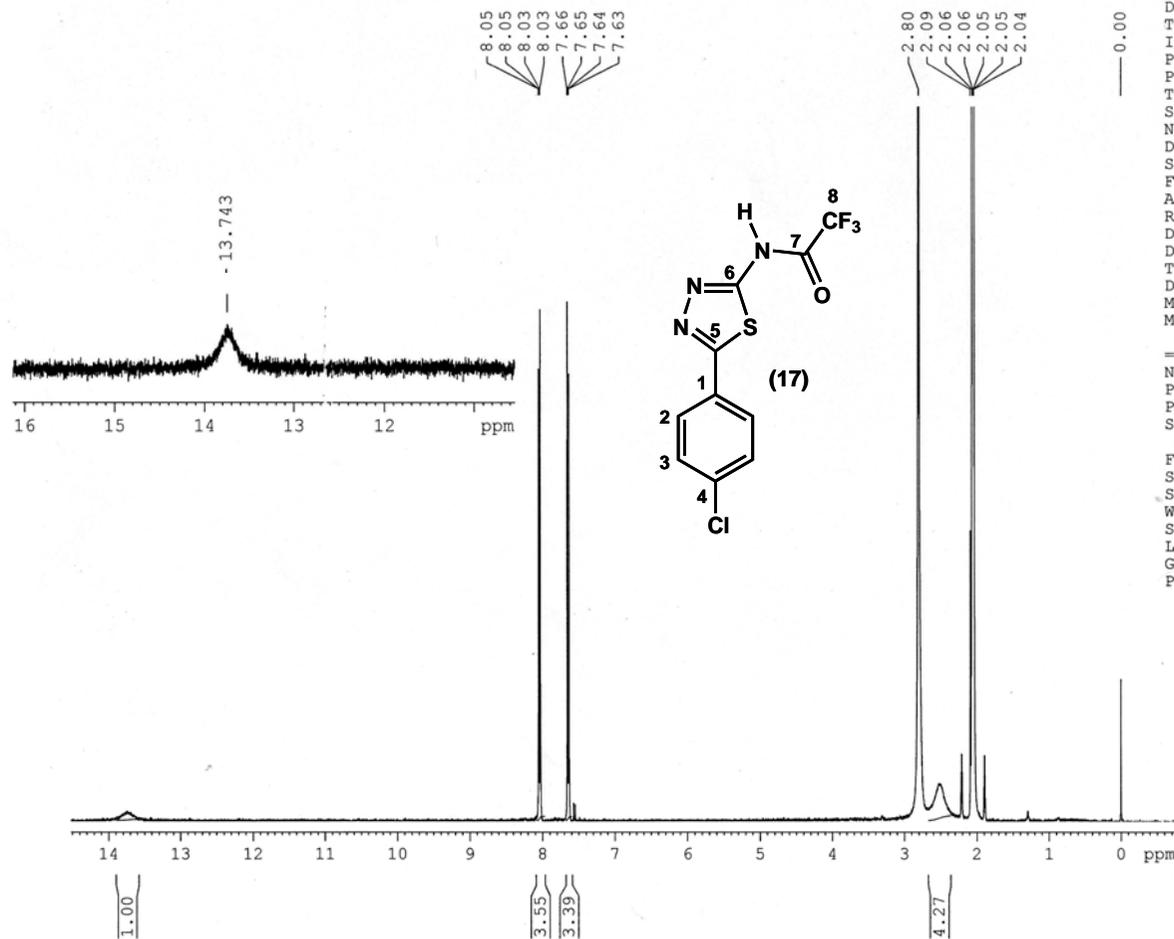
PASL51.002/06 - Adriana  
Operadora: Patricia

Current Data Parameters  
NAME sil10360547p  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060320  
Time\_ 10.25  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 256  
DS 2  
SWH 8278.146 Hz  
FIDRES 0.126314 Hz  
AQ 3.9584243 sec  
RG 1024  
DW 60.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 3.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

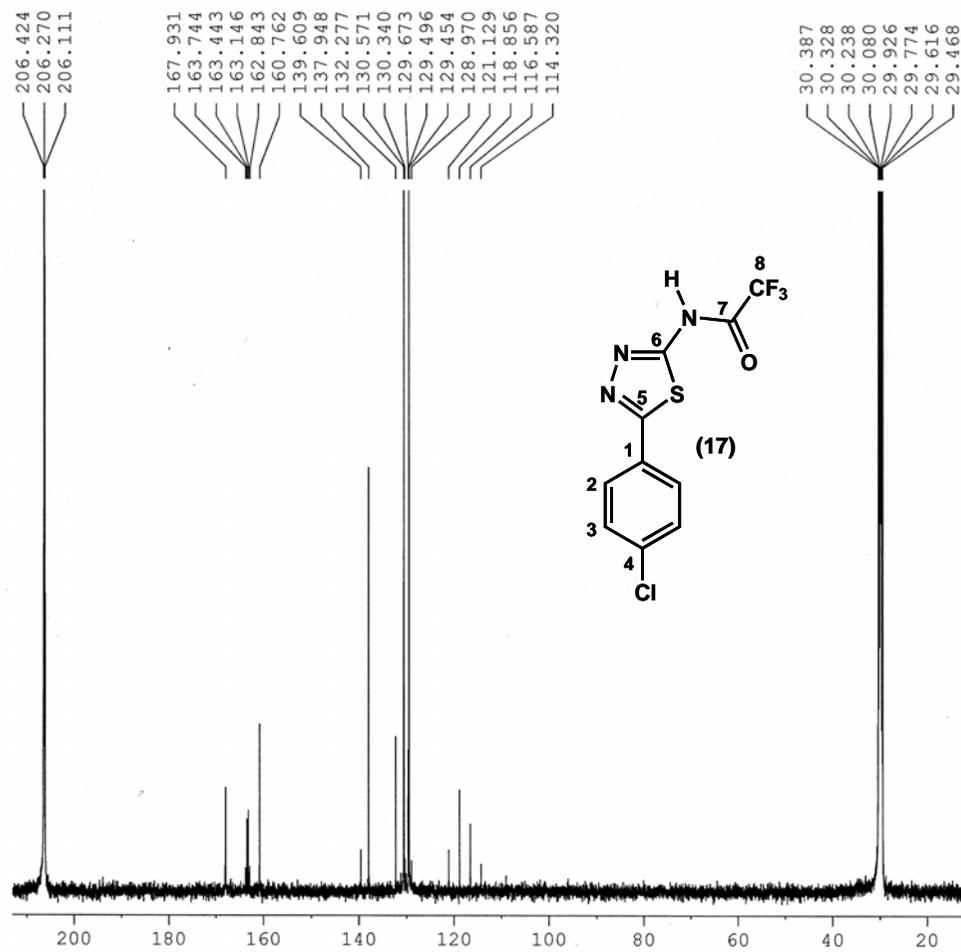
==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 400.1500049 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



**Espectro IV.21: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (17).**

PASL 51-002/06 - Adriana  
Op Leonardo



Current Data Parameters  
NAME SI10260249  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters:  
Date\_ 20060209  
Time\_ 10.39  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT Acetone  
NS 11967  
DS 0  
SWH 30030.029 H:  
FIDRES 0.916444 H:  
AQ 0.5456539 s:  
RG 16384  
DW 16.650 u:  
DE 6.00 u:  
TE 297.0 K  
D1 0.50000000 s:  
d11 0.03000000 s:  
MCREST 0.00000000 s:  
MCWRK 0.01500000 s:

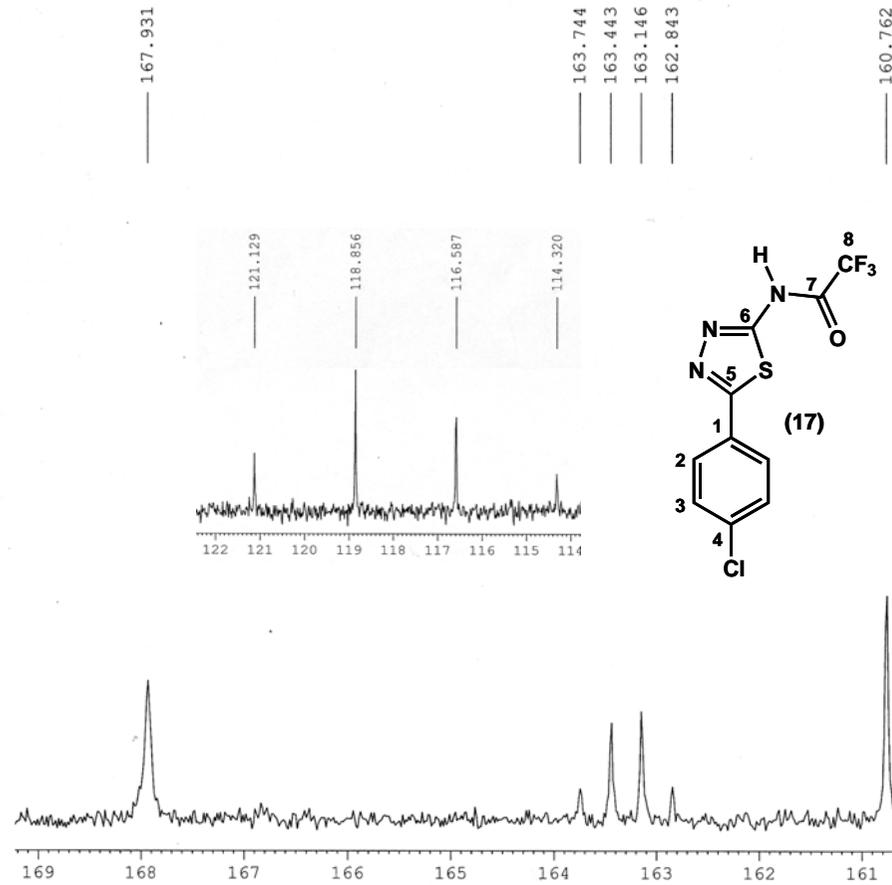
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 10.00 u:  
PL1 6.00 dB  
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 u:  
PL2 0.00 dB  
PL12 17.23 dB  
PL13 17.89 dB  
SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters:  
SI 16384  
SF 125.7576663 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

(expansão do RMN-<sup>13</sup>C de 17)

PASL 51-002/06 - Adriana  
Op Leonardo



Current Data Parameters  
NAME SI10260249  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060209  
Time\_ 10.39  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT Acetone  
NS 11967  
DS 0  
SWH 30030.029 Hz  
FIDRES 0.916444 Hz  
AQ 0.5456539 sec  
RG 16384  
DW 16.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 297.0 K  
D1 0.50000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

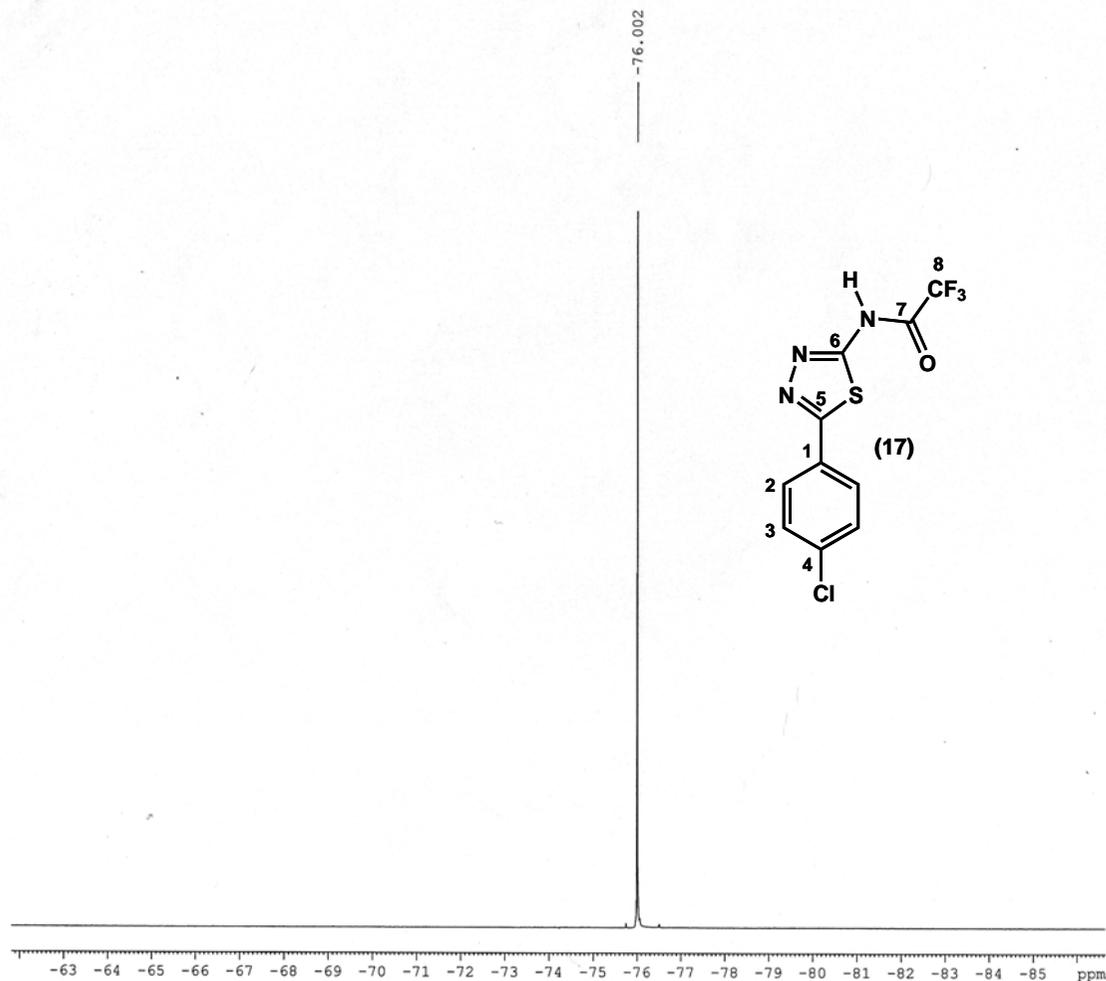
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 10.00 usec  
PL1 6.00 dB  
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 0.00 dB  
PL12 17.23 dB  
PL13 17.89 dB  
SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 16384  
SF 125.7576663 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

**Espectro IV.22: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (17).**

Adriana PASL51-0002/06  
op. pedro



Current Data Parameters  
NAME sil0260249  
EXPNO 12  
PROCNO 1

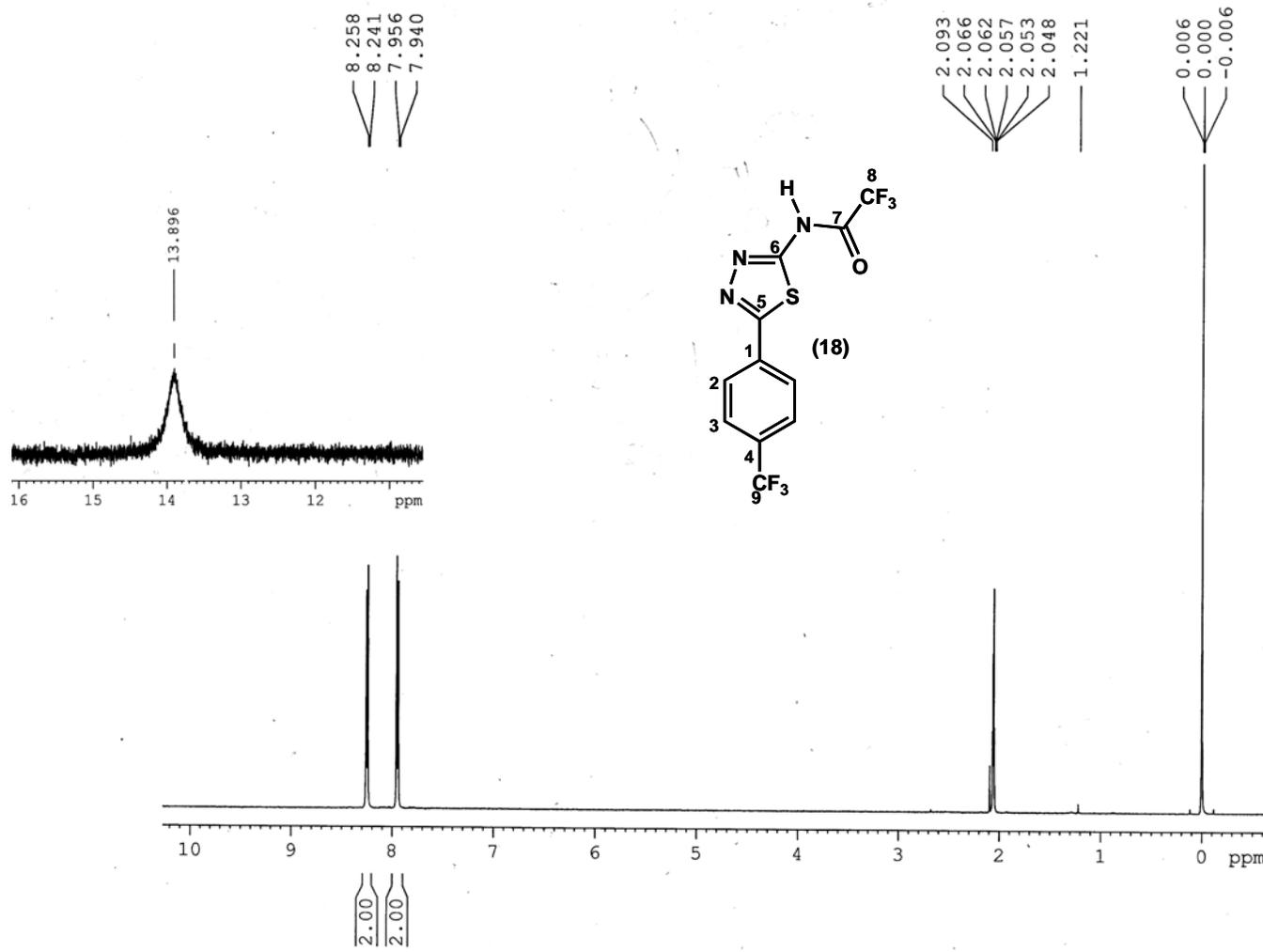
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060209  
Time 13.03  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 32  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 512  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00002000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4892243 MHz

----- CHANNEL f2 -----  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5171730 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro IV.23: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (18).**



```

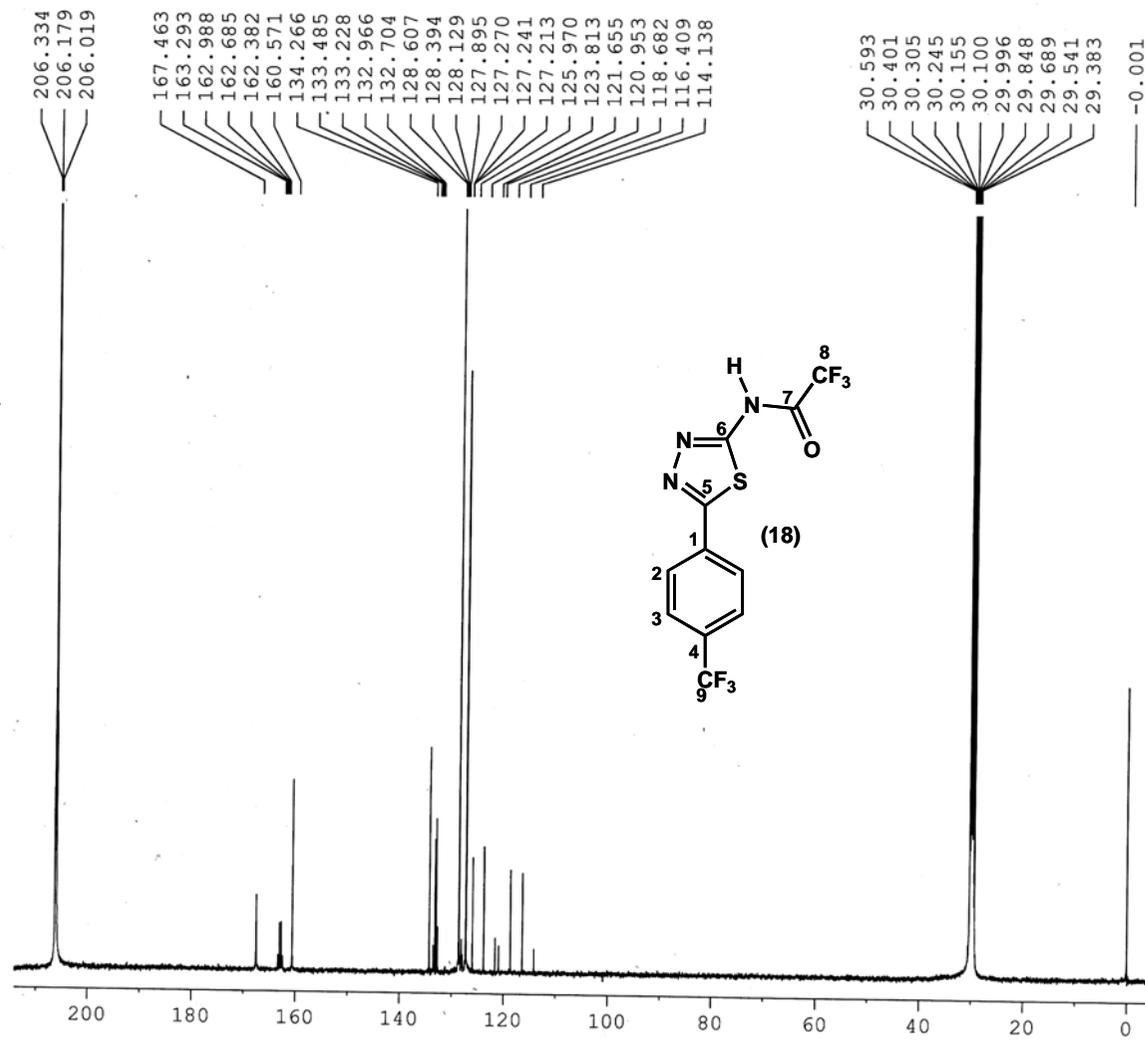
Current Data Parameters
NAME      SI10260266
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060210
Time      8.26
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   Acetone
NS         16
DS         0
SWH        8169.935 Hz
FIDRES     0.124663 Hz
AQ         4.0109143 sec
RG         3870.6
DW         61.200 usec
DE         6.00 usec
TE         296.5 K
D1         1.00000000 sec
MCREST     0.00000000 sec
MCWRK     0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        9.00 usec
PL1       3.00 dB
SF01      500.1334796 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         500.1300064 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

**Espectro IV.24: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (18).**



Current Data Parameters  
 NAME SII10260266  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

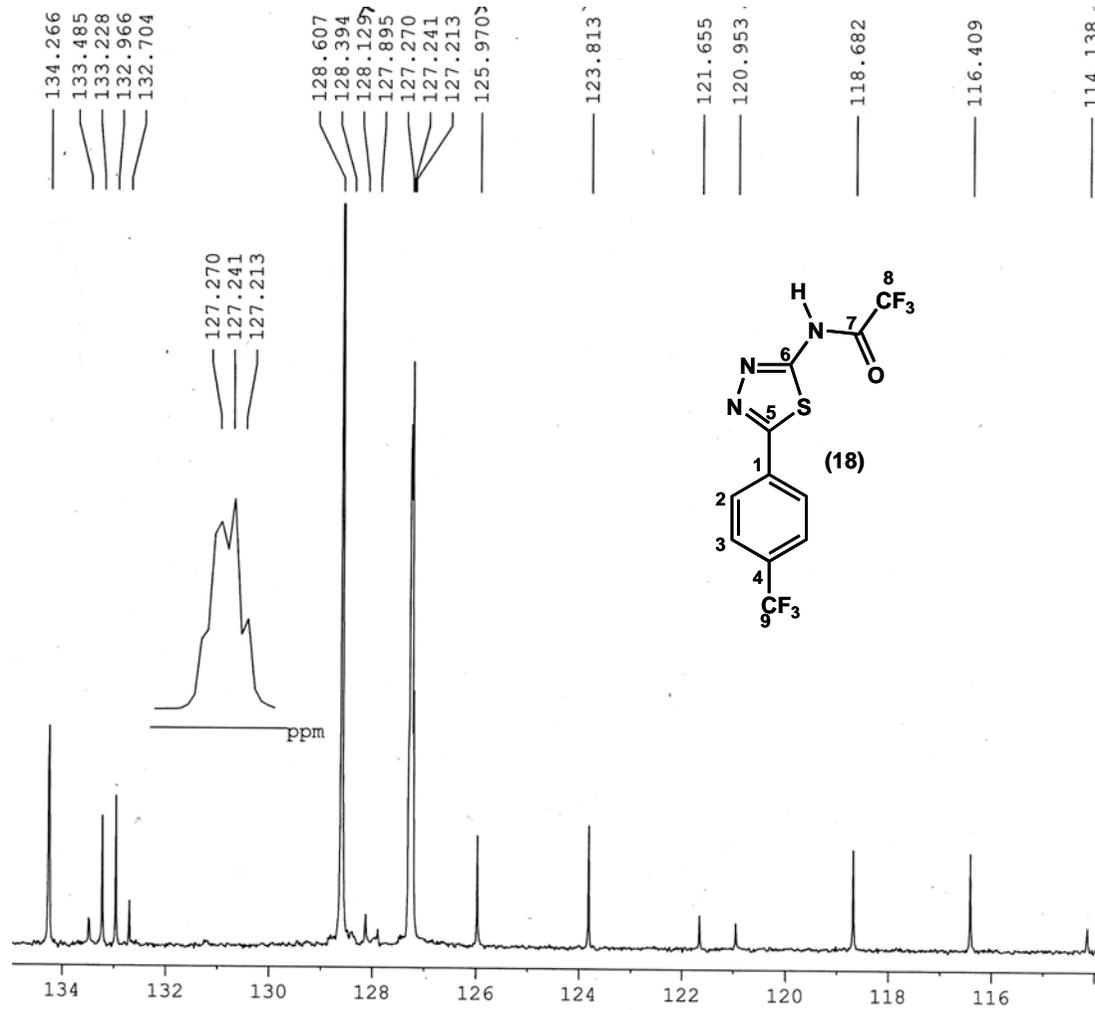
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060209  
 Time\_ 16.52  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT Acetone  
 NS 67989  
 DS 0  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 0.916444 Hz  
 AQ 0.5456539 sec  
 RG 16384  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 296.7 K  
 D1 0.50000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.23 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 125.7576752 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

(expansão do RMN-<sup>13</sup>C de 18)



Current Data Parameters  
NAME SI10260266  
EXPNO 10  
PROCNO 1

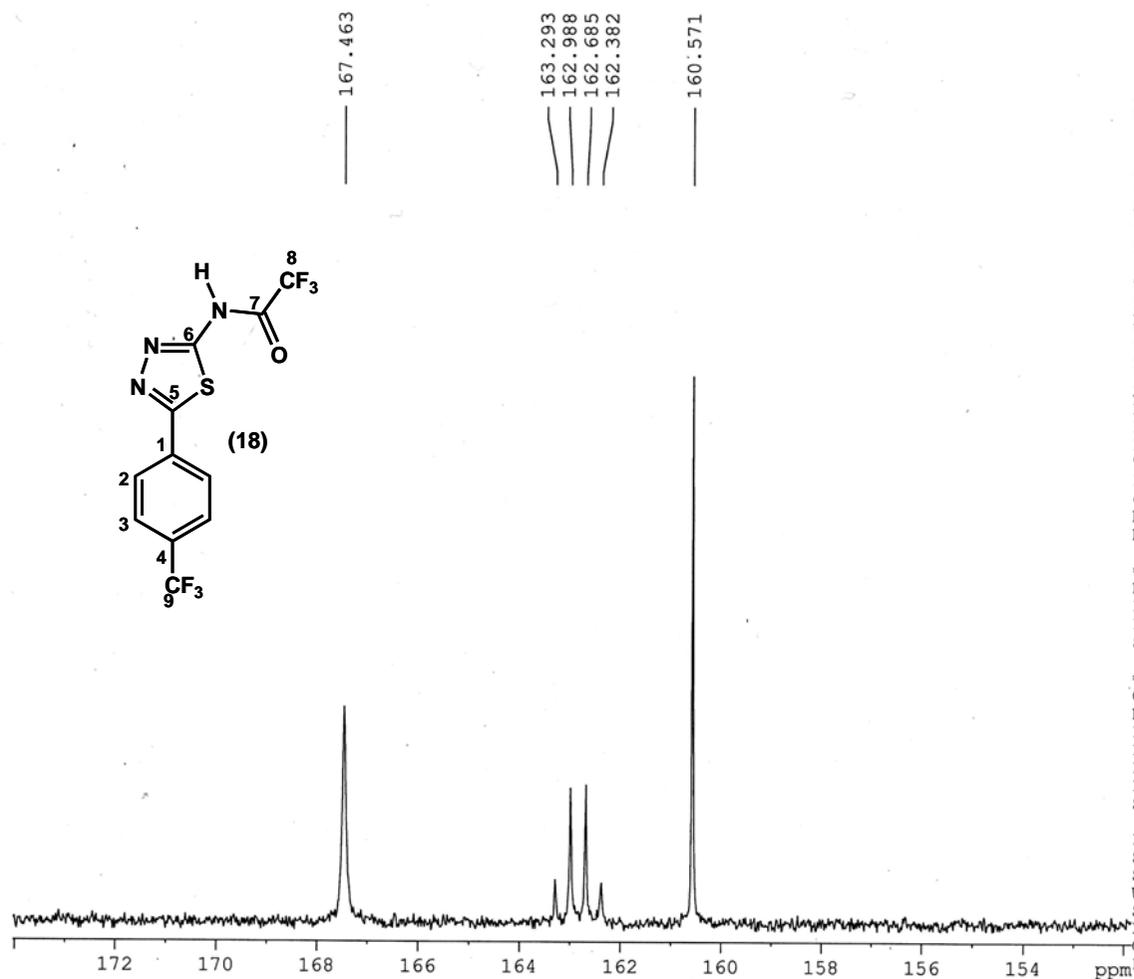
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060209  
Time 16.52  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT Acetone  
NS 67989  
DS 0  
SWH 30030.029 Hz  
FIDRES 0.916444 Hz  
AQ 0.5456539 sec  
RG 16384  
DW 16.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 296.7 K  
D1 0.50000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 10.00 usec  
PL1 6.00 dB  
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 0.00 dB  
PL12 17.23 dB  
PL13 17.89 dB  
SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 16384  
SF 125.7576752 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

(expansão do RMN-<sup>13</sup>C de 18)



Current Data Parameters  
 NAME SI10260266  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20060209  
 Time 16.52  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT Acetone  
 NS 67989  
 DS 0  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 0.916444 Hz  
 AQ 0.5456539 sec  
 RG 16384  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 296.7 K  
 D1 0.50000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

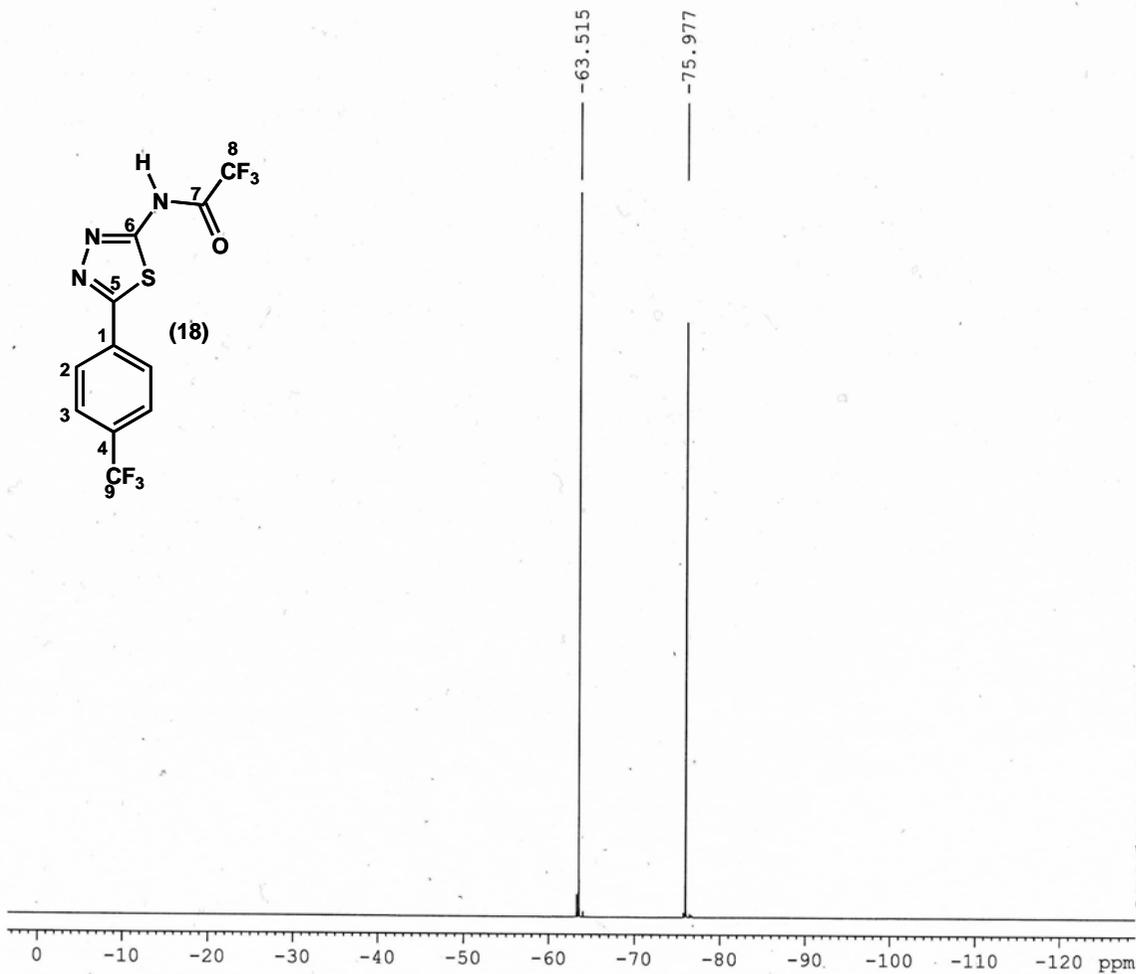
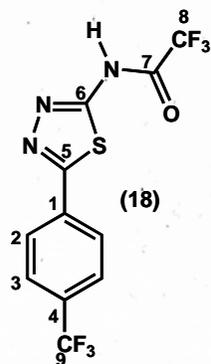
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 6.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.23 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 125.7576752 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro IV.25: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (18).**

PASL 59-003/06 - Adriana  
Op. Eliane



Current Data Parameters  
NAME si10360266  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060306  
Time\_ 14.37  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 64  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 241.367  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.0000000 sec  
d11 0.0300000 sec  
d12 0.0000200 sec

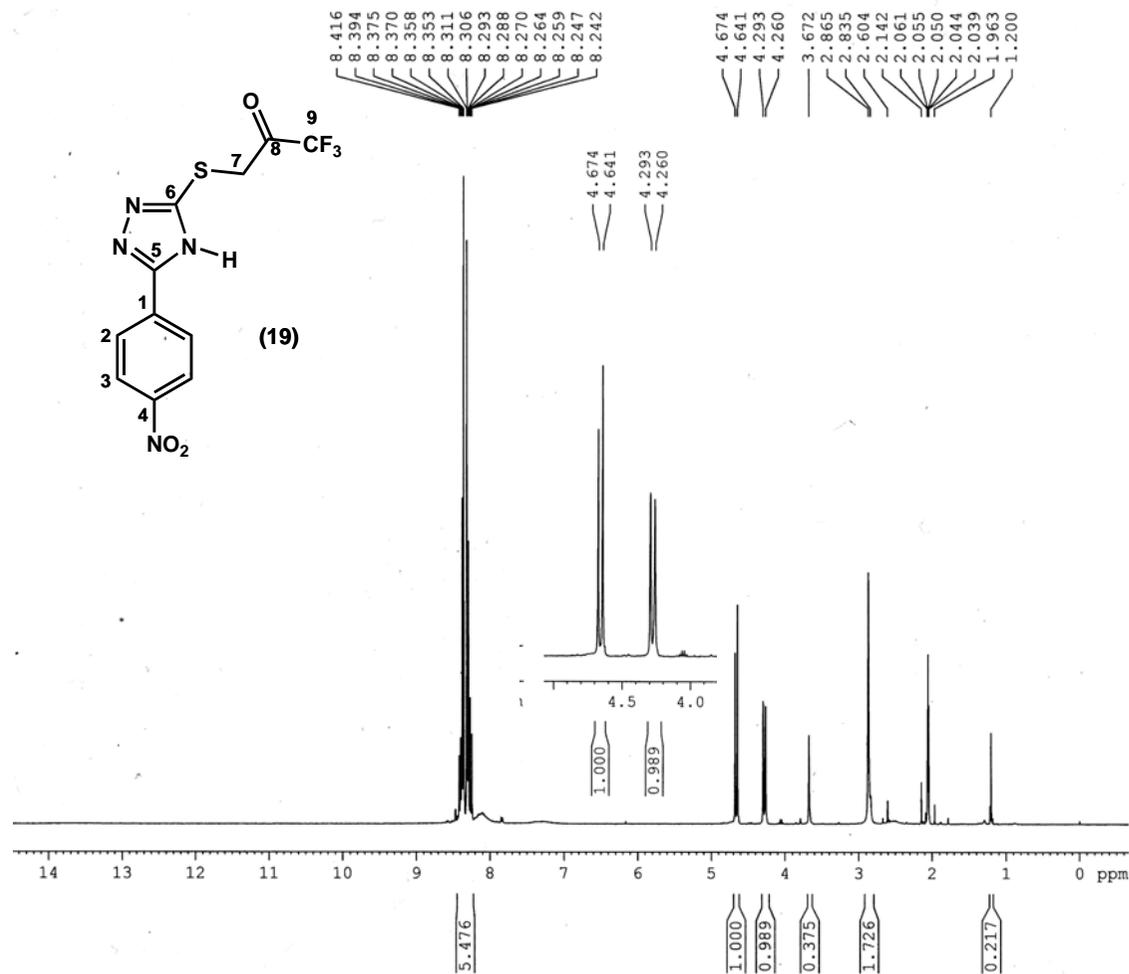
===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4908168 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5171730 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro IV.26: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (19).**

ASL 47.004/06C Adriana (Sintese 1)



Current Data Parameters  
 NAME s11076191lp  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

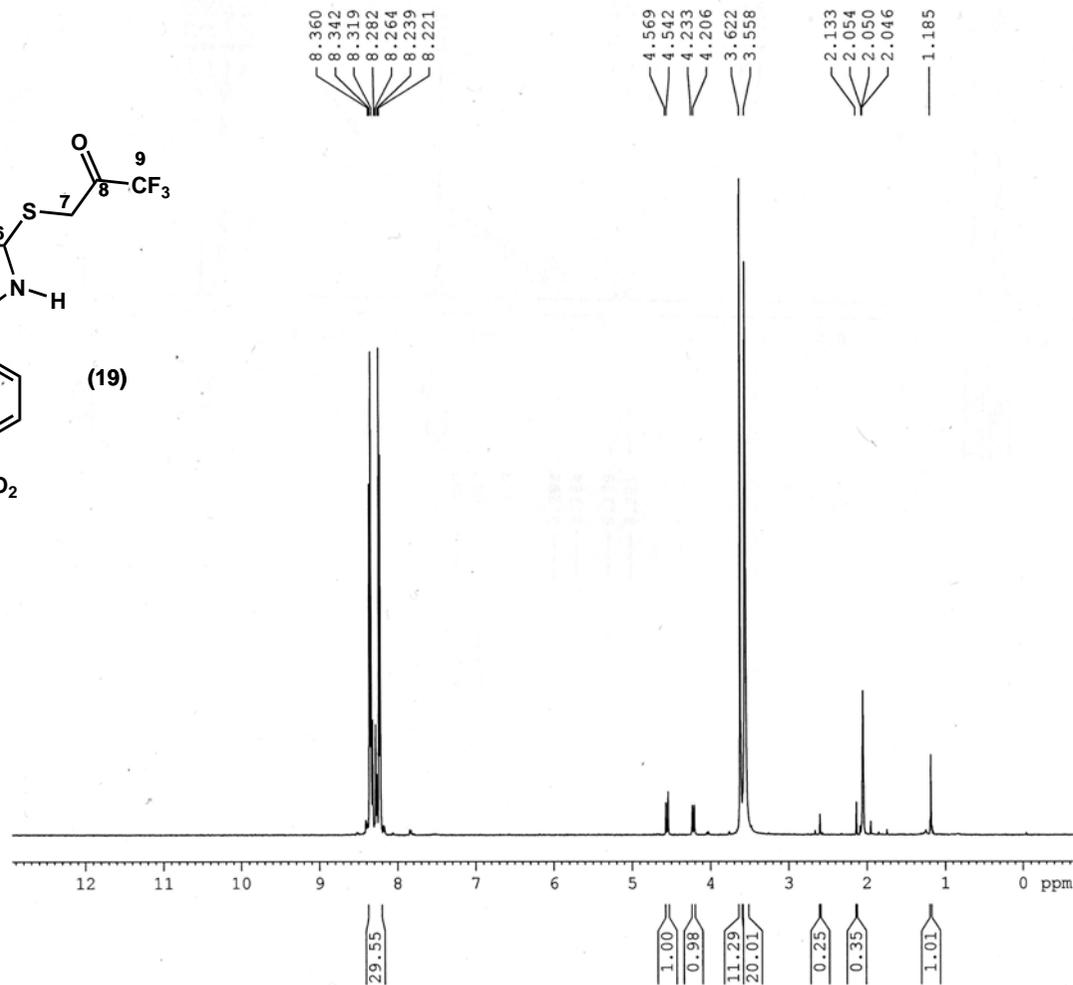
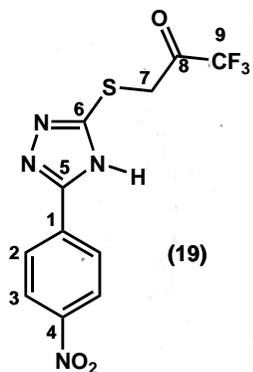
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060712  
 Time 12.37  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT Acetone  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 8278.146 Hz  
 FIDRES 0.126314 Hz  
 AQ 3.9584243 sec  
 RG 406.4  
 DW 60.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 8.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1500059 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro IV.27: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (19). – troca com D<sub>2</sub>O**

PASL 47.004/06C Adriana (Sintese 1)  
Troca com D2O



Current Data Parameters  
NAME si10761911p  
EXPNO 10  
PROCNO 1

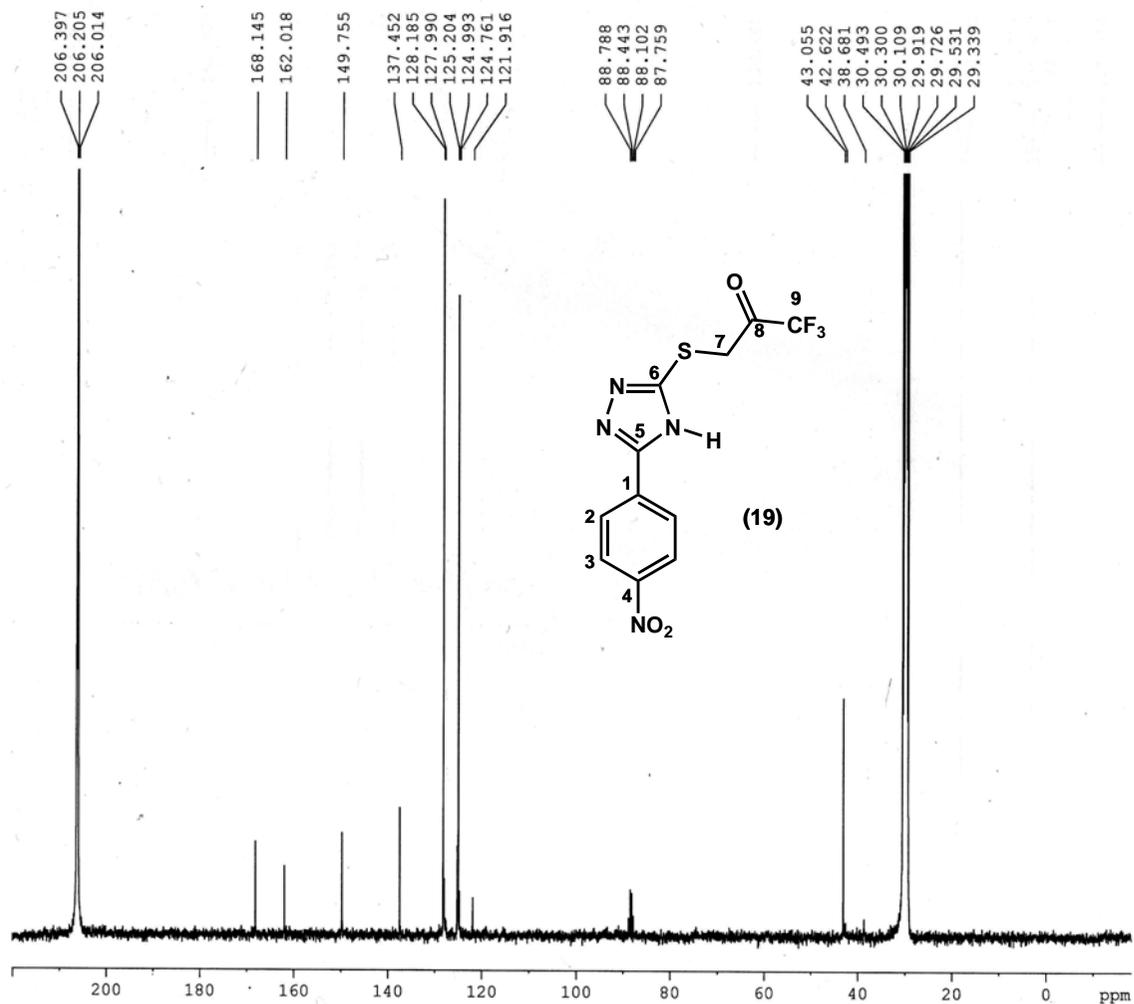
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060713  
Time 15.28  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 8  
DS 0  
SWH 10330.578 Hz  
FIDRES 0.157632 Hz  
AQ 3.1720407 sec  
RG 287.4  
DW 48.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 303.0 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.75 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1300102 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro IV.28: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (19).**

Adriana PASL 47-004/06C data de entr. no RMN 12/07/06



```

Current Data Parameters
NAME      si1076191ip
EXPNO    11
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20060711
Time_    17:17
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  Acetone
NS       37664
DS       0
SWH      23980.814 Hz
FIDRES   0.731836 Hz
AQ       0.6832628 sec
RG       16384
DW       20.850 usec
DE       6.00 usec
TE       0.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89399998 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    0.01500000 sec

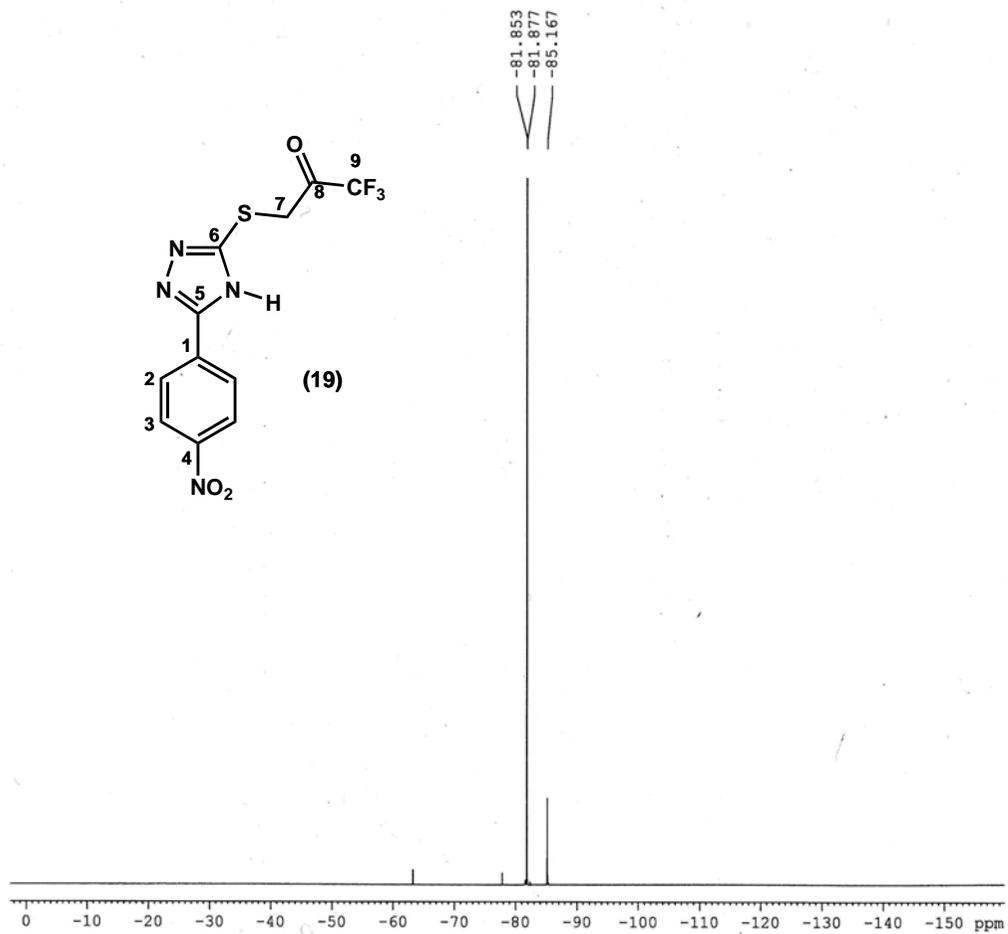
----- CHANNEL f1 -----
NUC1     13C
P1       7.00 usec
PL1      1.00 dB
SFO1     100.6278593 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -4.00 dB
PL12     16.63 dB
PL13     16.63 dB
SFO2     400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI       16384
SF       100.6176974 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       2.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

**Espectro IV.29: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (19).**

PASL 47.004/06C Adriana (Síntese 1)  
19F



```

Current Data Parameters
NAME      sil0761911p
EXPNO    13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060713
Time      8.08
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhigqn
TD         65536
SOLVENT   Acetone
NS         64
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         1839
DW         6.650 usec
DE         6.00 usec
TE         0.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec

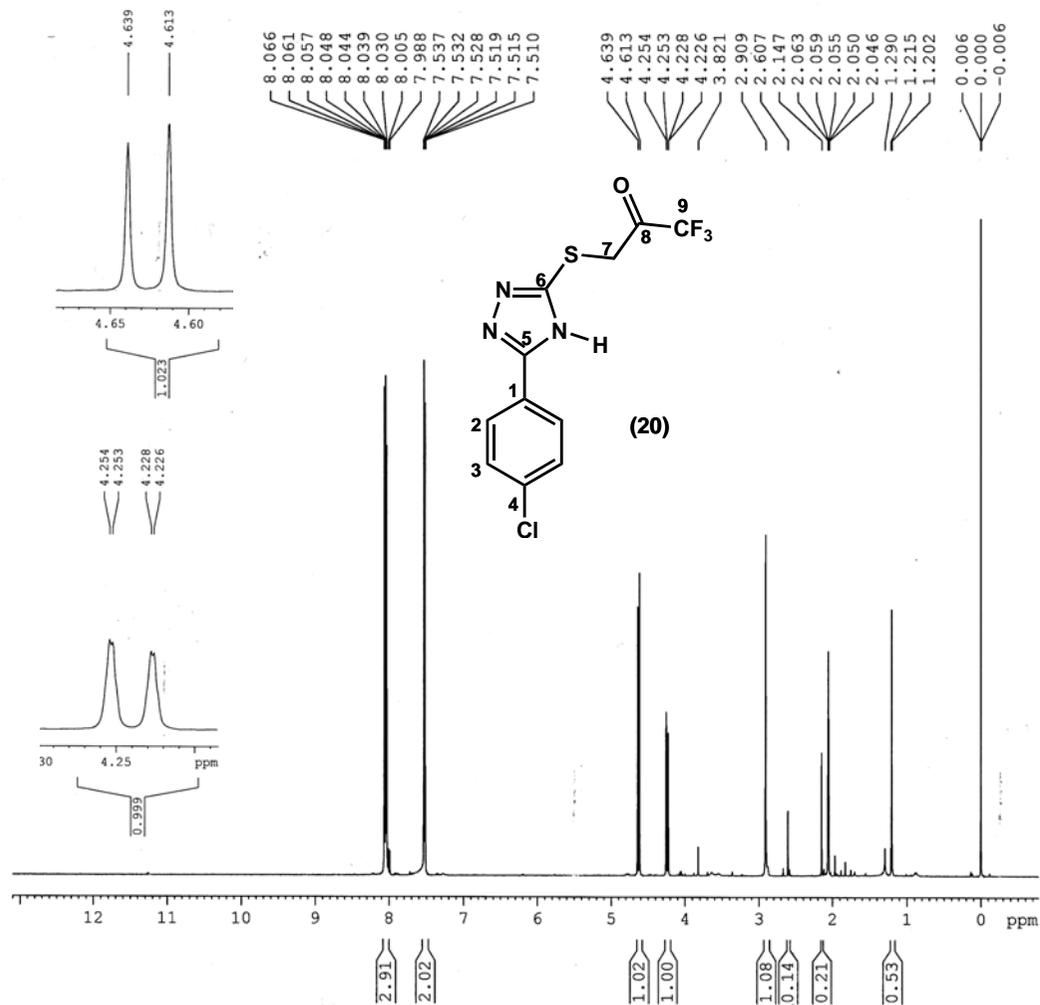
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       376.4908168 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        -4.00 dB
PL12       16.63 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         376.5171730 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

**Espectro IV.30: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (20).**

PASL 49.389/05C Adriana (Síntese 1)



Current Data Parameters  
 NAME sii0761912p  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

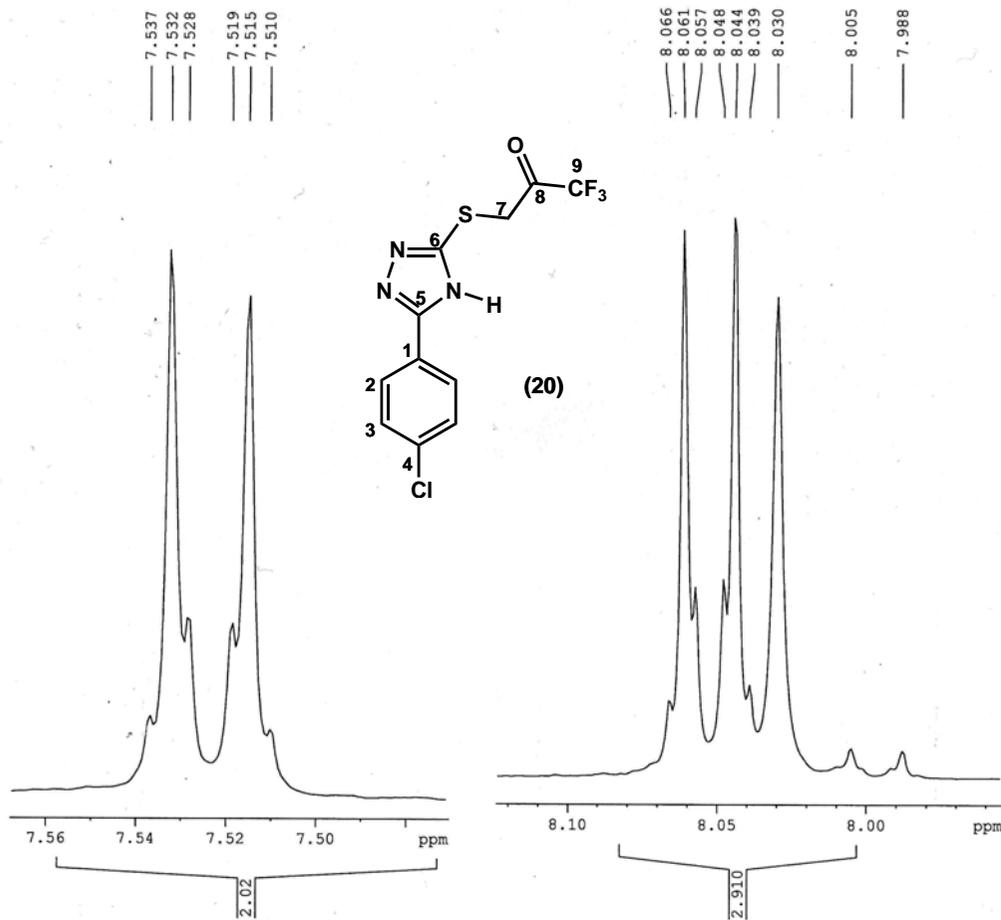
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060712  
 Time 10.47  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT Acetone  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1720407 sec  
 RG 362  
 DW 48.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 296.2 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 13.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1300077 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto **(20)** - Expansão

PASL 49.389/05C Adriana (Sintese 1)



Current Data Parameters  
 NAME sil0761912p  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060712  
 Time 10.47  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT Acetone  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 10330.578 Hz  
 FIDRES 0.157632 Hz  
 AQ 3.1720407 sec  
 RG 362  
 DW 48.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 296.2 K  
 D1 1.00000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

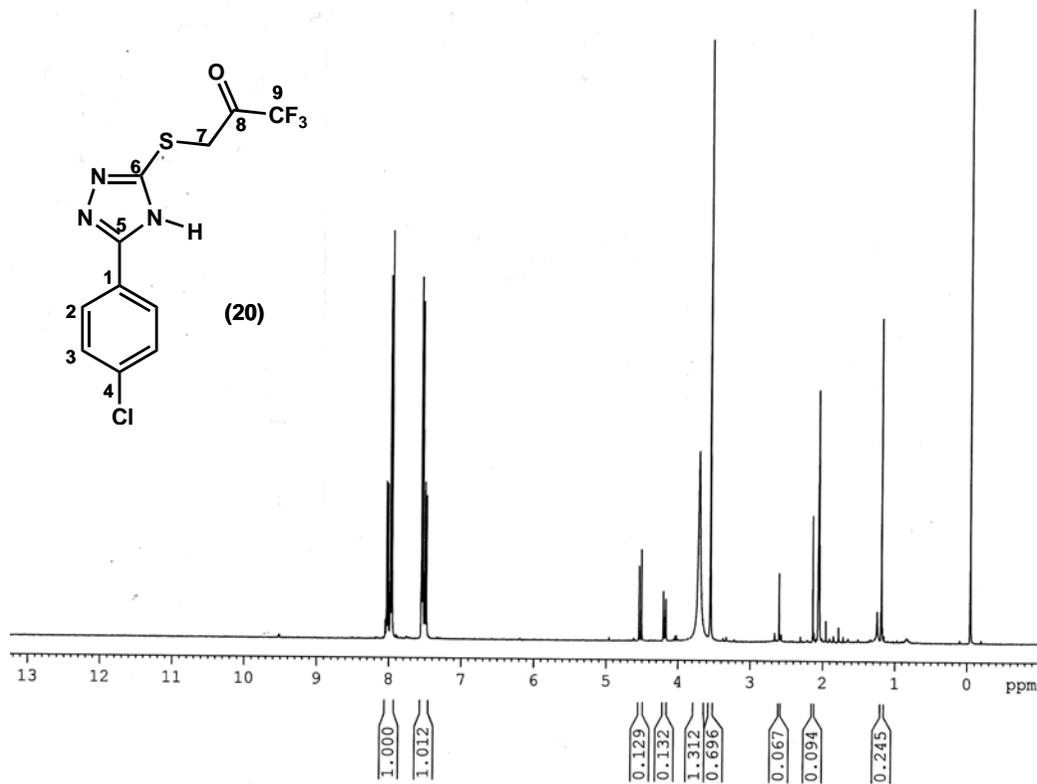
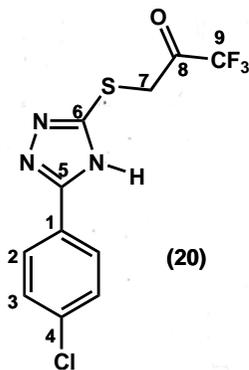
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 13.75 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 500.1300077 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

**Espectro IV.31: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (20). – troca com D<sub>2</sub>O**

PASL 49.389/05 C Adriana (Sintese 1)  
Troca D2O

8.050  
8.029  
8.025  
8.013  
8.008  
8.002  
7.983  
7.977  
7.972  
7.960  
7.955  
7.949  
7.949  
7.553  
7.547  
7.543  
7.530  
7.526  
7.520  
7.504  
7.498  
7.483  
7.481  
7.476  
7.476  
4.539  
4.506  
4.202  
4.189  
4.189  
4.169  
4.166  
3.701  
3.549  
2.596  
2.132  
2.061  
2.056  
2.050  
2.045  
2.039  
1.952  
1.776  
1.242  
1.191  
1.181  
1.166  
1.166  
-0.048



Current Data Parameters  
NAME sil10761912p  
EXPNO 13  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060714  
Time\_ 10.00  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 8  
DS 0  
SWH 8278.146 Hz  
FIDRES 0.126314 Hz  
AQ 3.9584243 sec  
RG 512  
DW 60.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 400.1500059 MHz  
WEW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro IV.32: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (20).**

PASL 49.389/05C Adriana (Sintese 1)

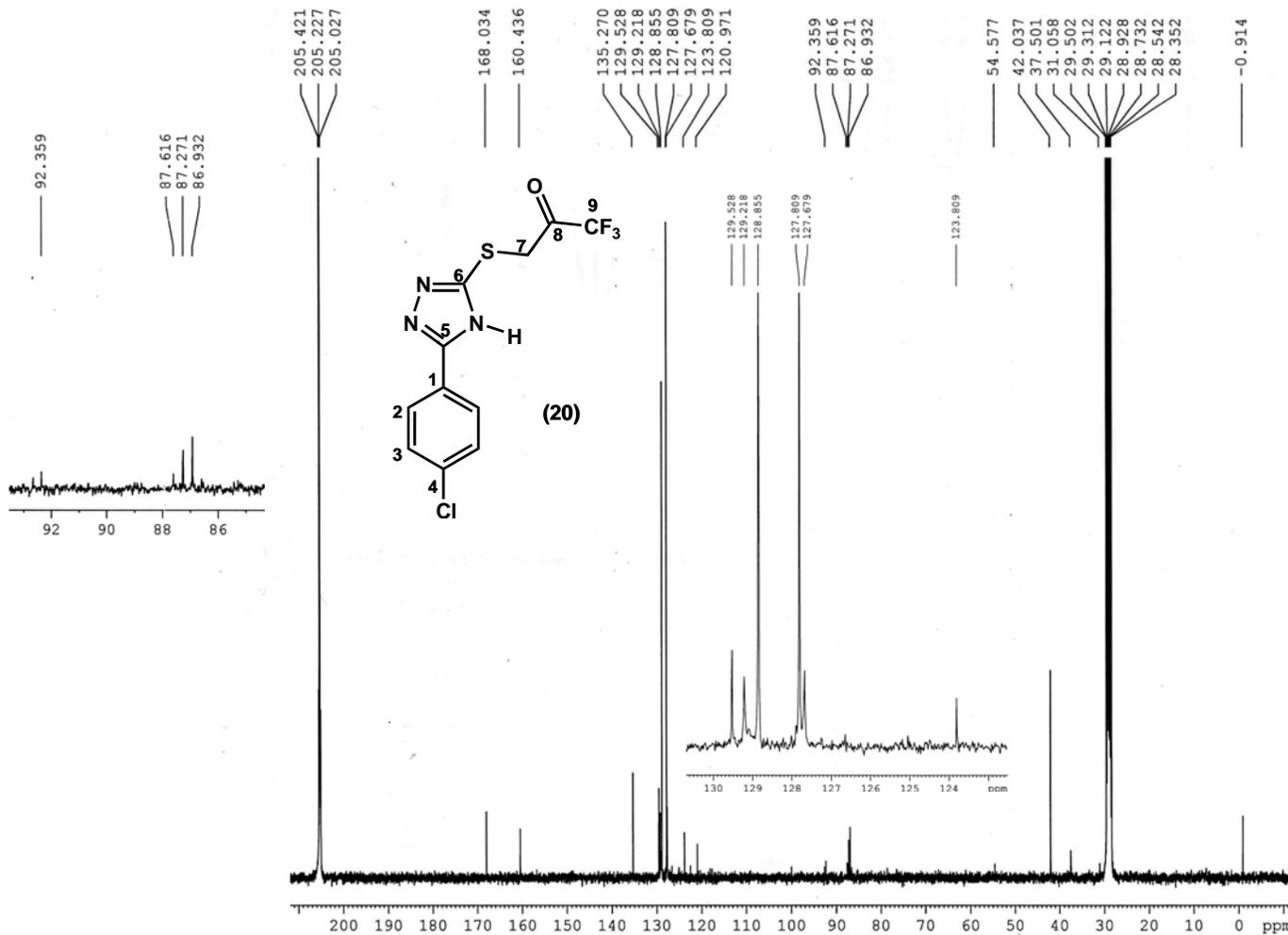
Current Data Parameters  
 NAME sil0761912p  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060713  
 Time\_ 16.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT Acetone  
 NS 35463  
 DS 0  
 SWH 23980.814 Hz  
 FIDRES 0.731836 Hz  
 AQ 0.6832628 sec  
 RG 16384  
 DW 20.850 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 0.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.89999998 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 1.00 dB  
 SFO1 100.6278593 MHz

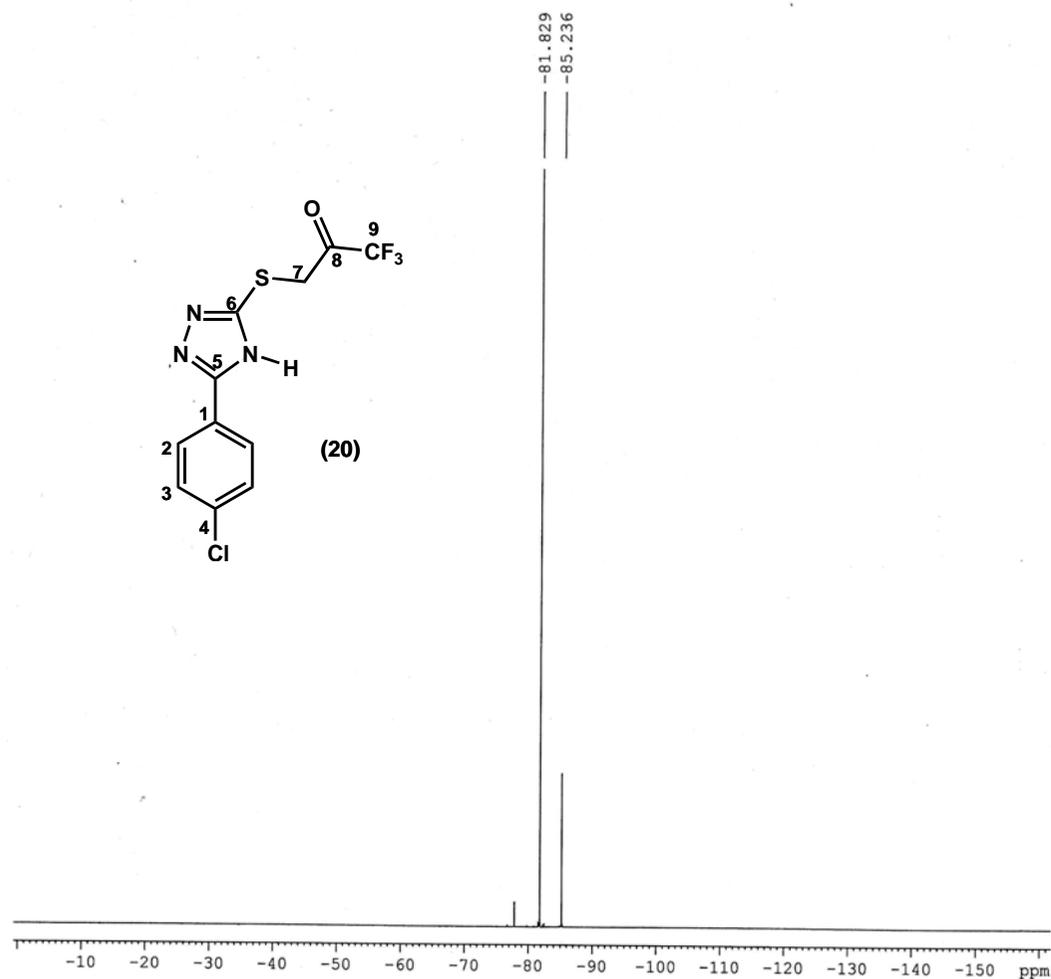
===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 16.63 dB  
 PL13 16.63 dB  
 SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 100.6177980 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro IV.33: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (20).**

PASL\49.389\05C Adriana (Sintese 1)  
19F



Current Data Parameters  
NAME s110761912p  
EXPNO 12  
PROCNO 1

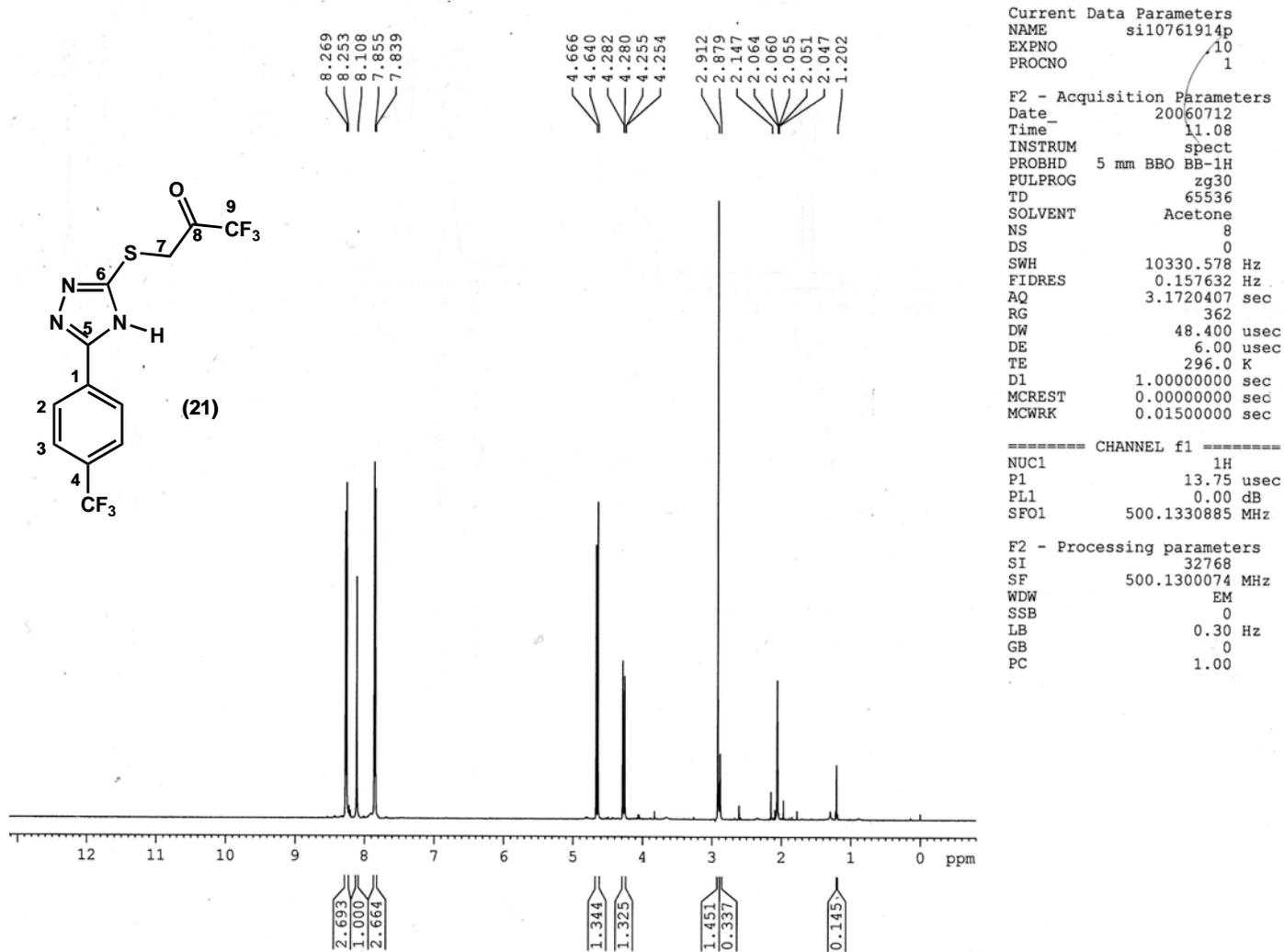
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060713  
Time\_ 8.23  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zgfhigqn  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 64  
DS 0  
SWH 75187.969 Hz  
FIDRES 1.147277 Hz  
AQ 0.4358644 sec  
RG 1638  
DW 6.650 usec  
DE 6.00 usec  
TE 0.0 K  
D1 1.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00002000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 19F  
P1 15.00 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 376.4908168 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 16.63 dB  
SFO2 400.1516006 MHz

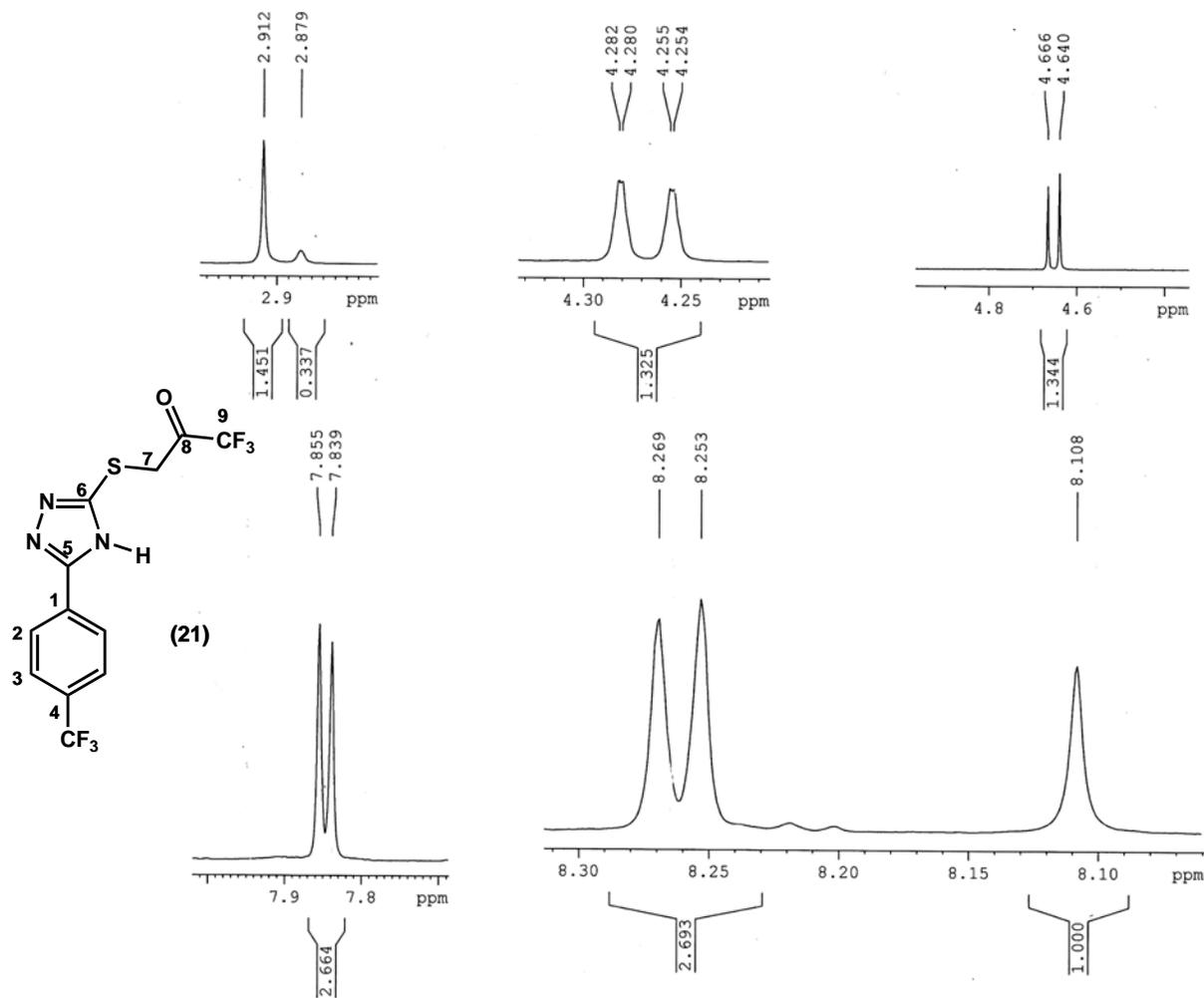
F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 376.5171730 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro IV.34: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (21).**



RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (21) - Expansão

PASL 57.390/05C Adriana (Sintese 1)



Current Data Parameters  
NAME si10761914p  
EXPNO 10  
PROCNO 1

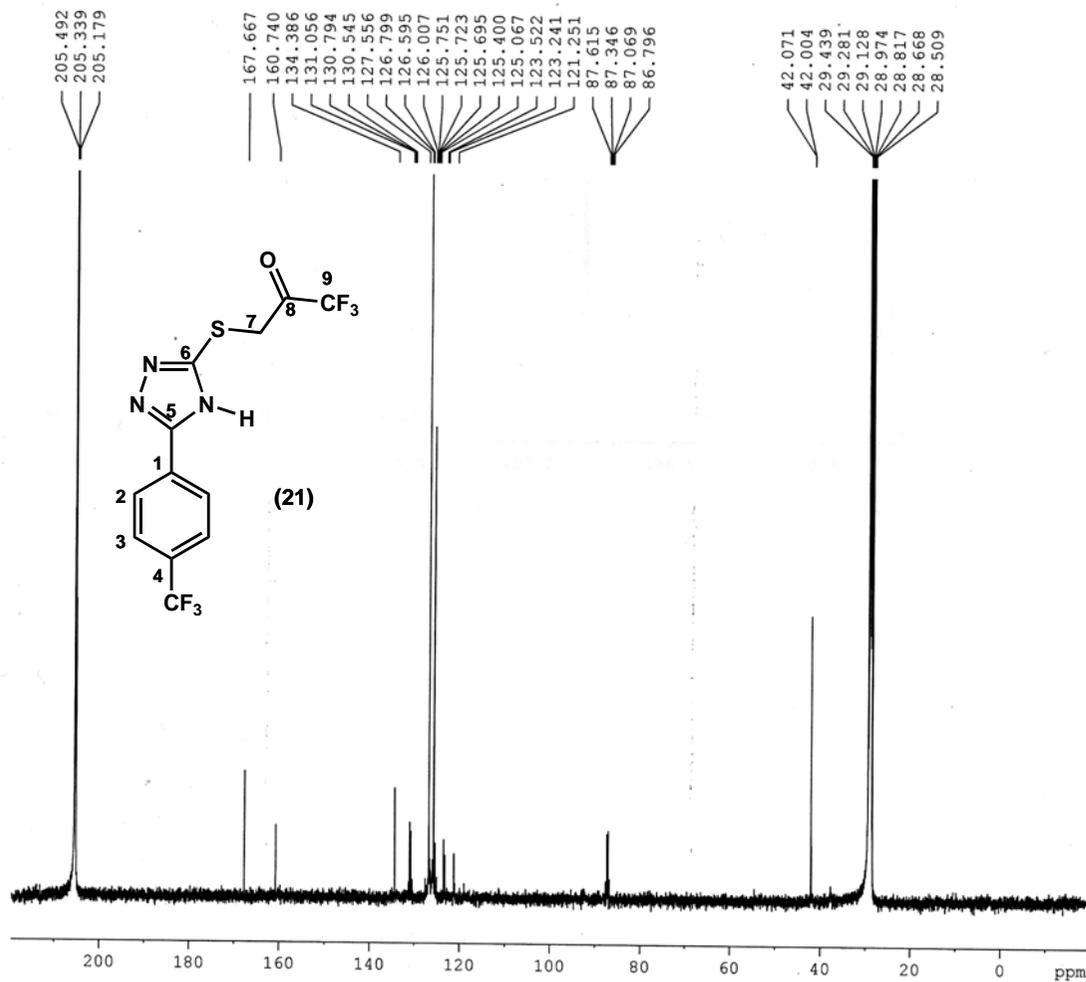
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20060712  
Time 11.08  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT Acetone  
NS 8  
DS 0  
SWH 10330.578 Hz  
FIDRES 0.157632 Hz  
AQ 3.1720407 sec  
RG 362  
DW 48.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 296.0 K  
D1 1.00000000 sec  
MCREST 0.00000000 sec  
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.75 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1300074 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Espectro IV.35: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (21).**

PASL 57.390/05C Adriana (Sintese 1)



Current Data Parameters  
 NAME si10761914p  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

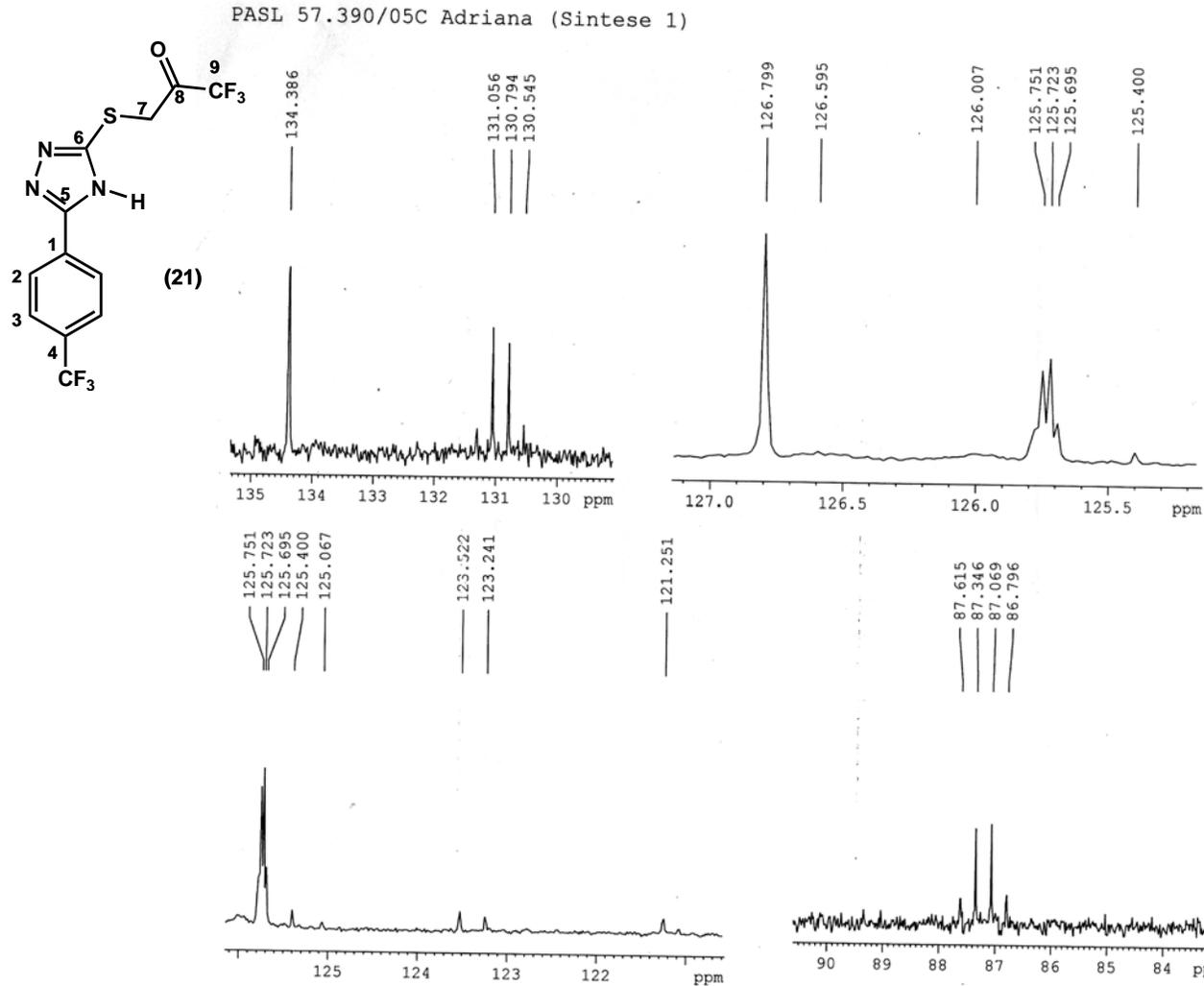
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20060714  
 Time 10.35  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT Acetone  
 NS 13802  
 DS 0  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 0.916444 Hz  
 AQ 0.5456539 sec  
 RG 16384  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 3.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.23 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 125.7577870 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (21) - Expansão



Current Data Parameters  
 NAME si10761914p  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20060714  
 Time\_ 10.35  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT Acetone  
 NS 13802  
 DS 0  
 SWH 30030.029 Hz  
 FIDRES 0.916444 Hz  
 AQ 0.5456539 sec  
 RG 16384  
 DW 16.650 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 MCREST 0.00000000 sec  
 MCWRK 0.01500000 sec

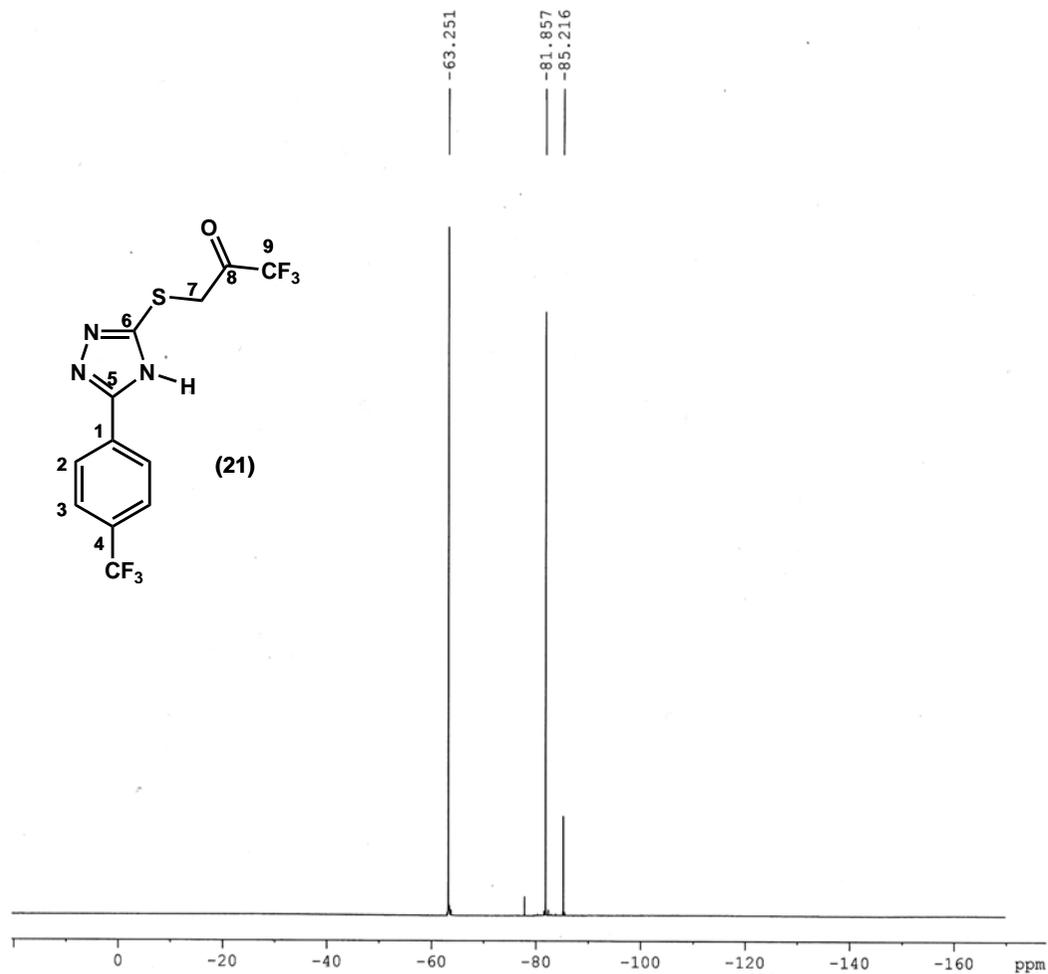
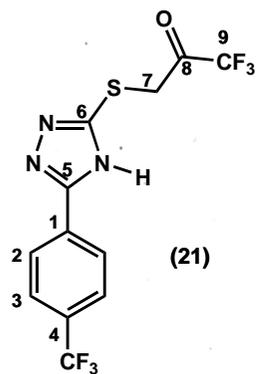
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 3.00 dB  
 SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 FCPD2 100.00 usec  
 PL2 0.00 dB  
 PL12 17.23 dB  
 PL13 17.89 dB  
 SFO2 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 125.7577870 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro IV.36: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (21).**

PASL 57.390/05C Adriana (Síntese 1)  
19F



```
Current Data Parameters
NAME      si10761914p
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060713
Time      8.01
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhigqn
TD         65536
SOLVENT   Acetone
NS         64
DS         0
SWH       75187.969 Hz
FIDRES    1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         1032
DW         6.650 usec
DE         6.00 usec
TE         0.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       376.4908168 MHz

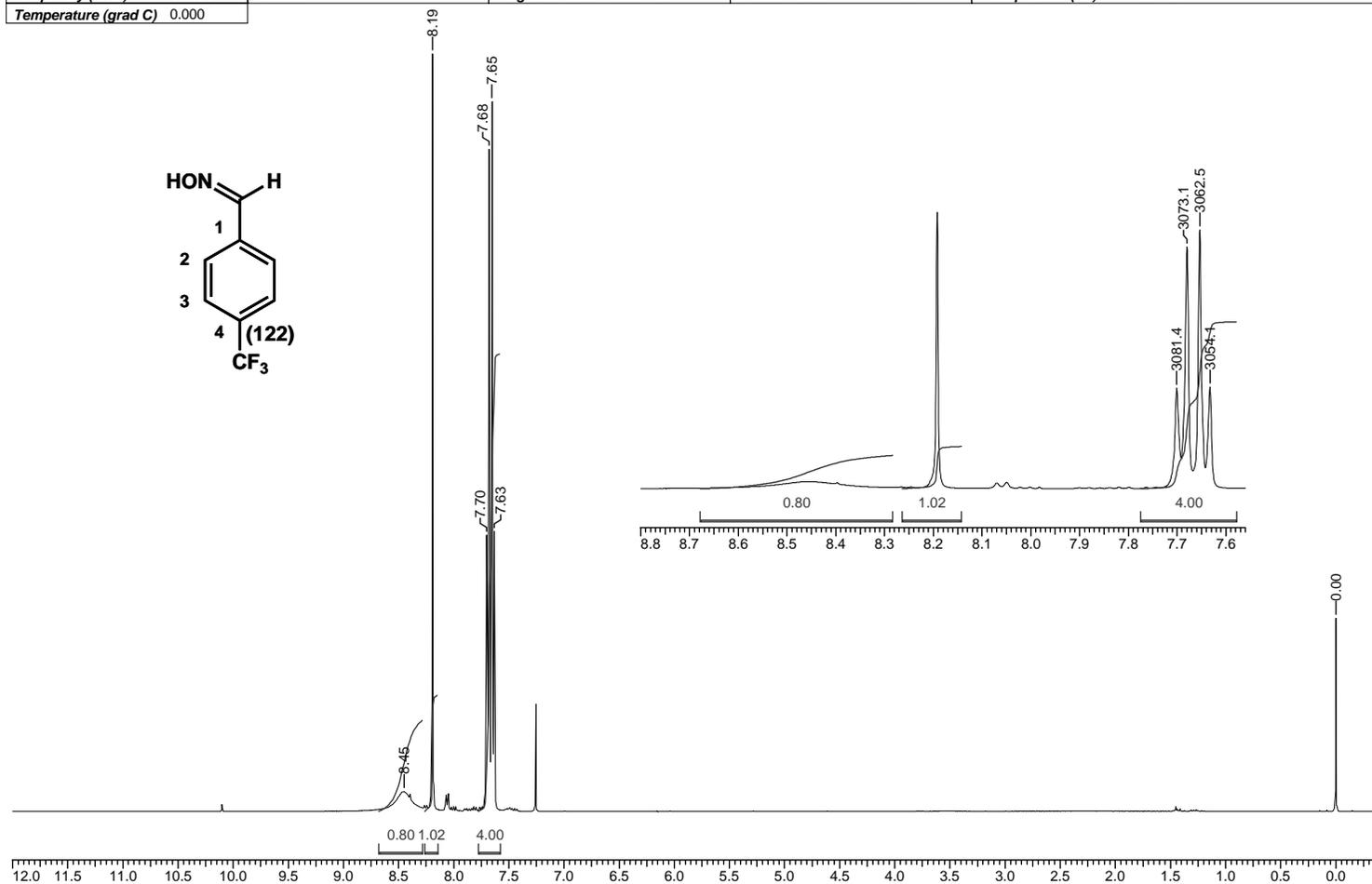
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        -4.00 dB
PL12       16.63 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         376.5171730 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00
```

## V. Espectros da Série E

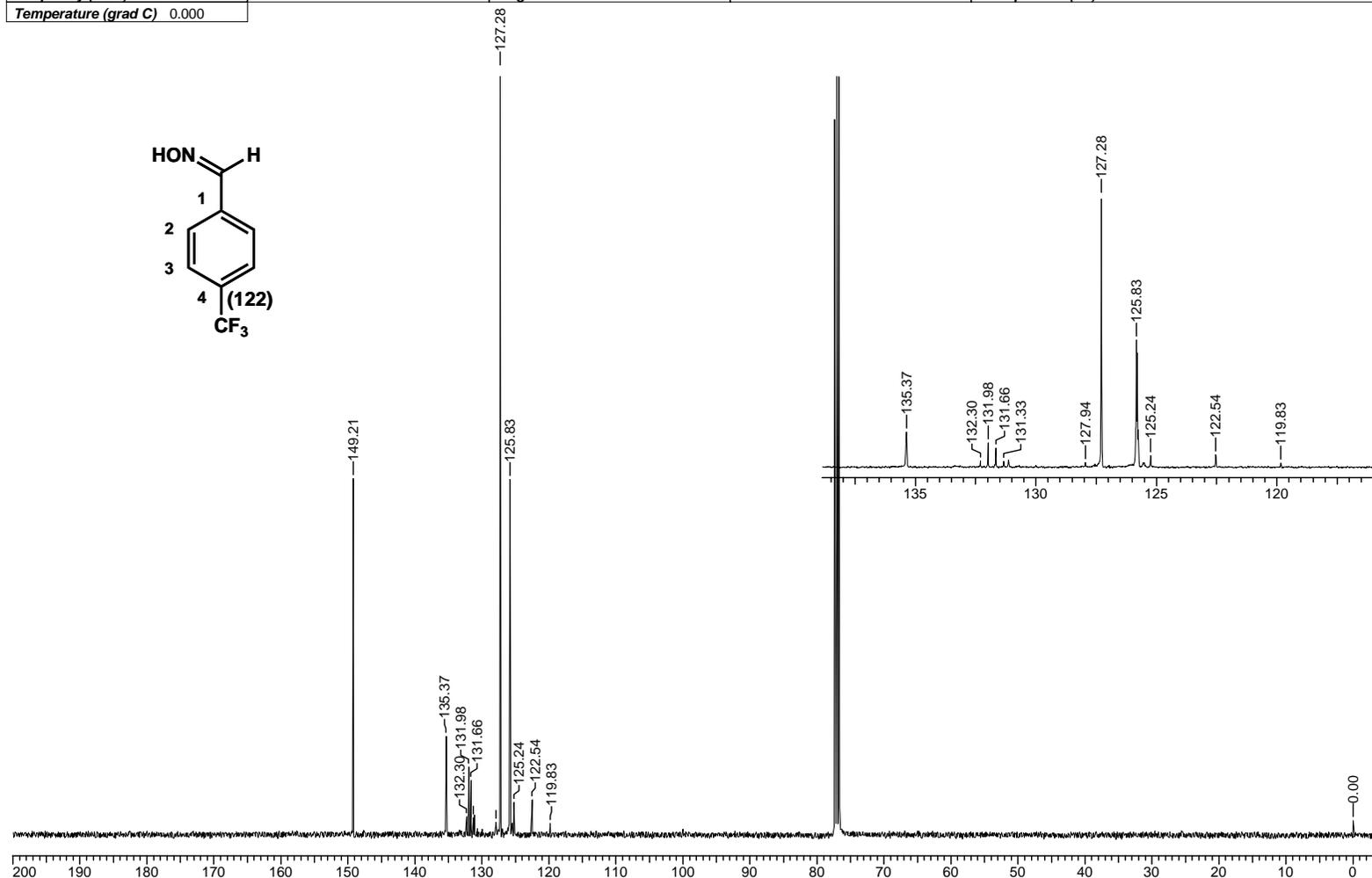
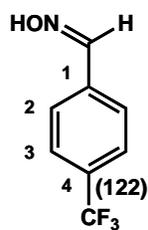
Espectro V.1: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (122).

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PASL 42-066/05 C - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	400.14	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15



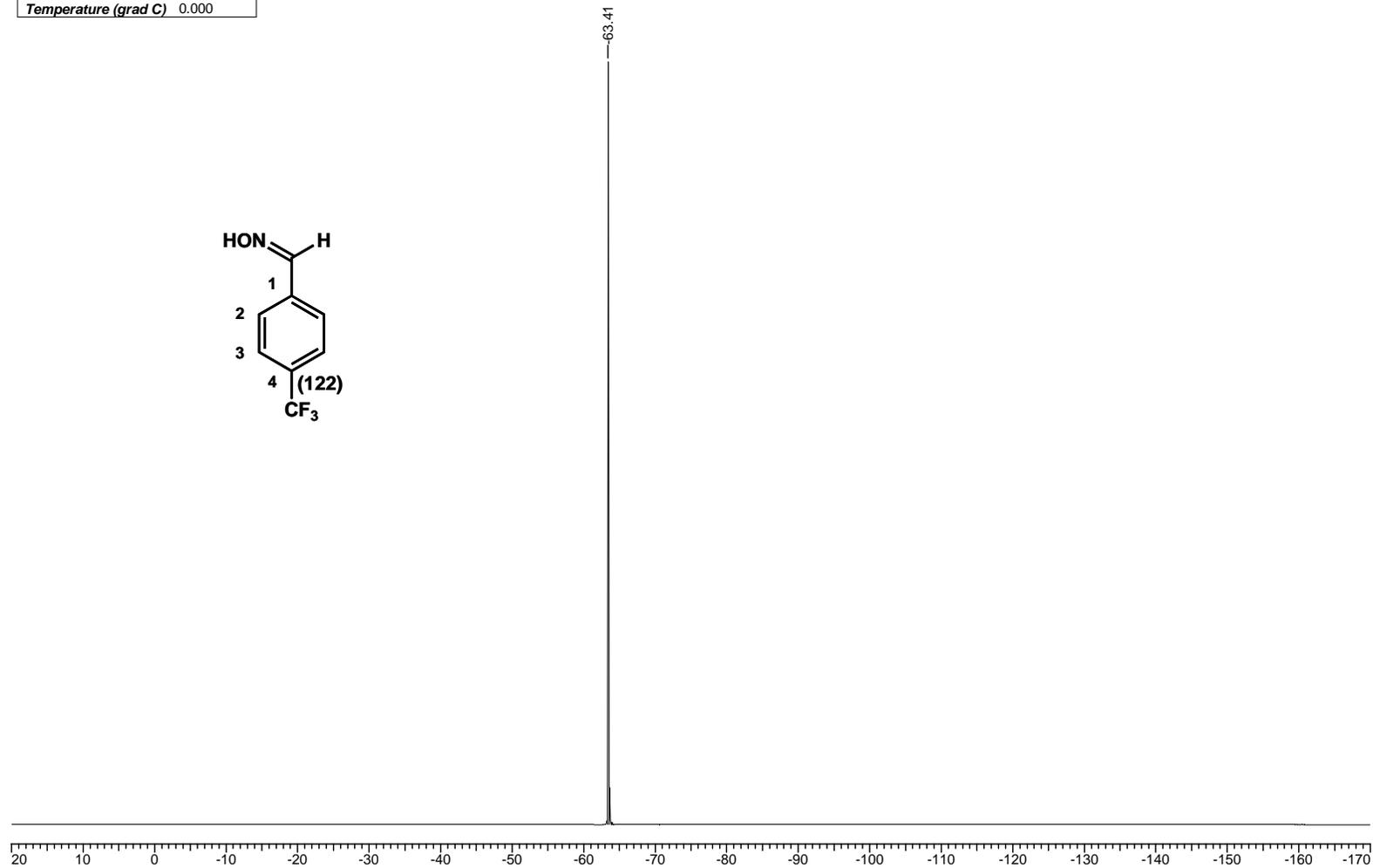
**Espectro V.2: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (122).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.6832	<b>Comment</b>	PASL 109-234/05 - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	<sup>13</sup> C	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	16384
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	23980.81



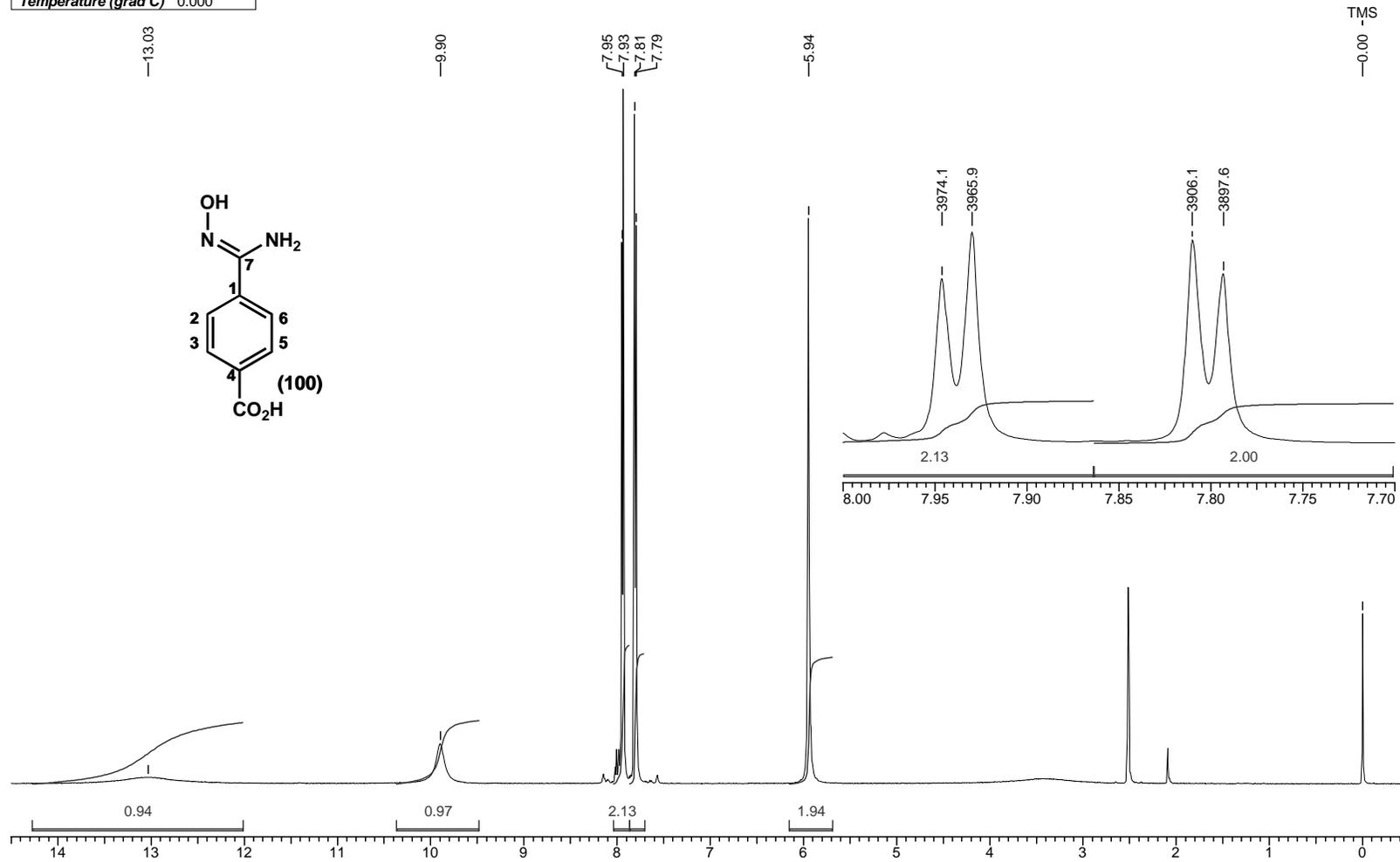
**Espectro V.3: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (122).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 109-234/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



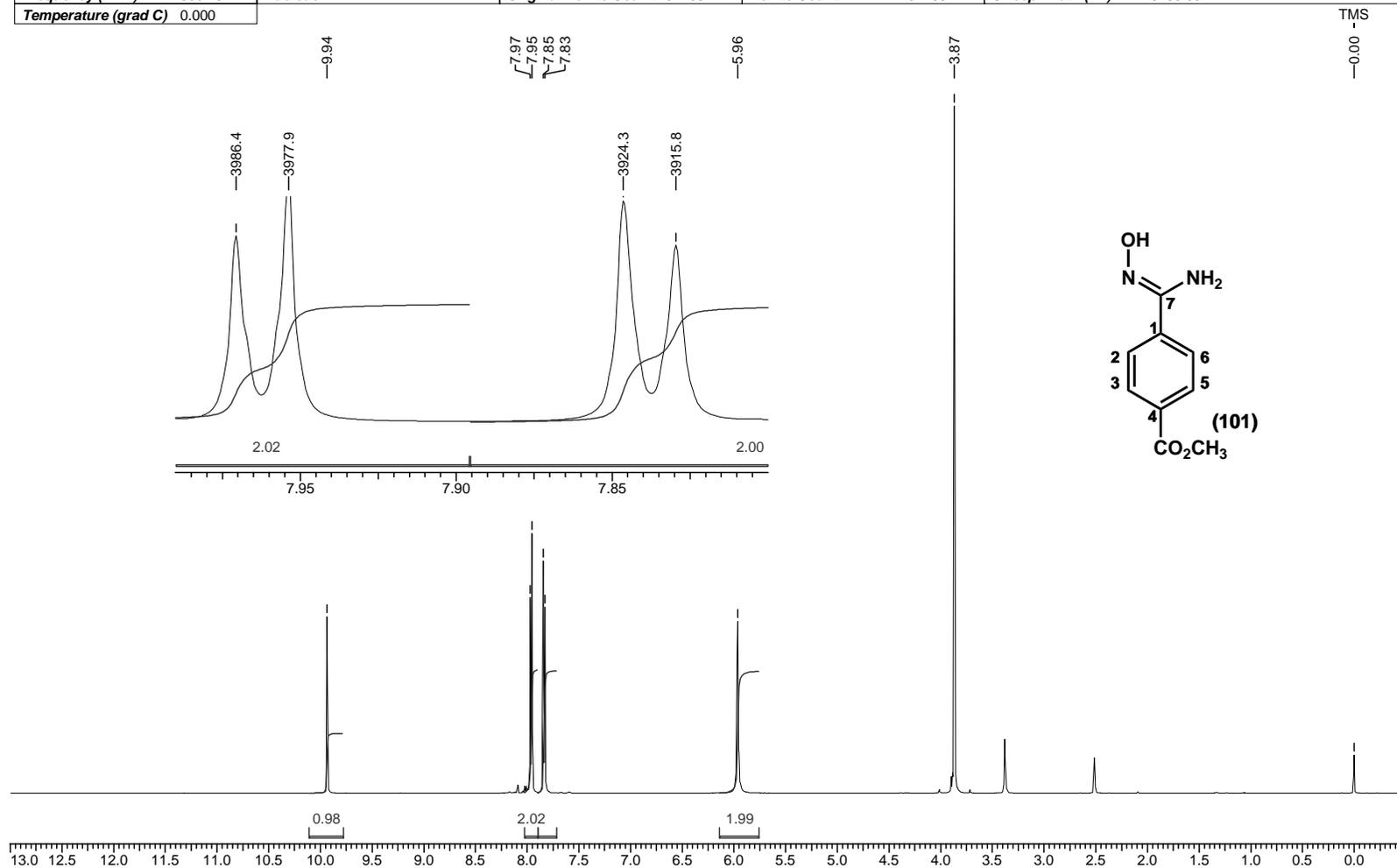
**Espectro V.4: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (100)**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.0108	<b>Comment</b>	PASL 38-102/05 A - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	500.13	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8169.93



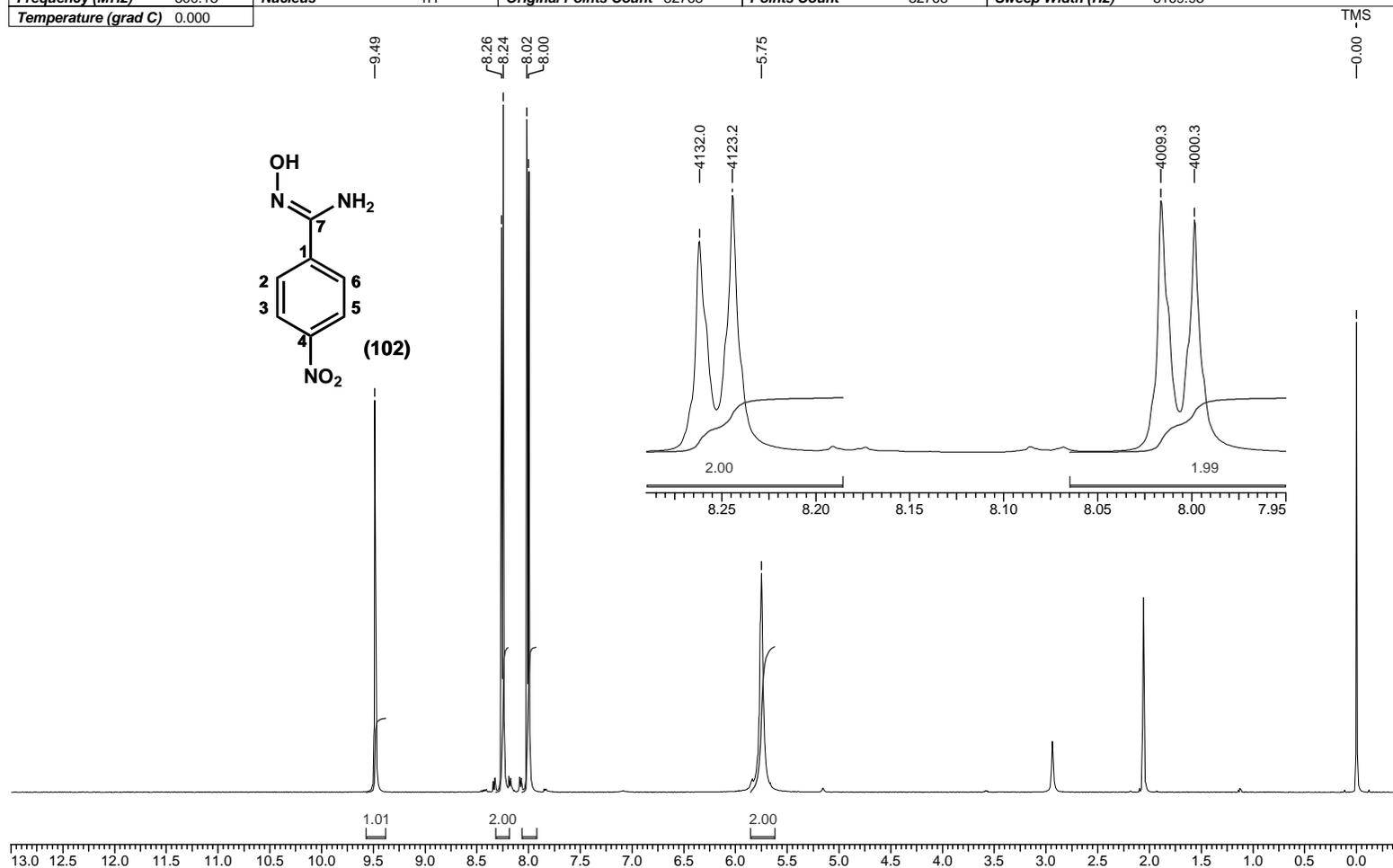
### Espectro V.5: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (101)

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 55-164/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



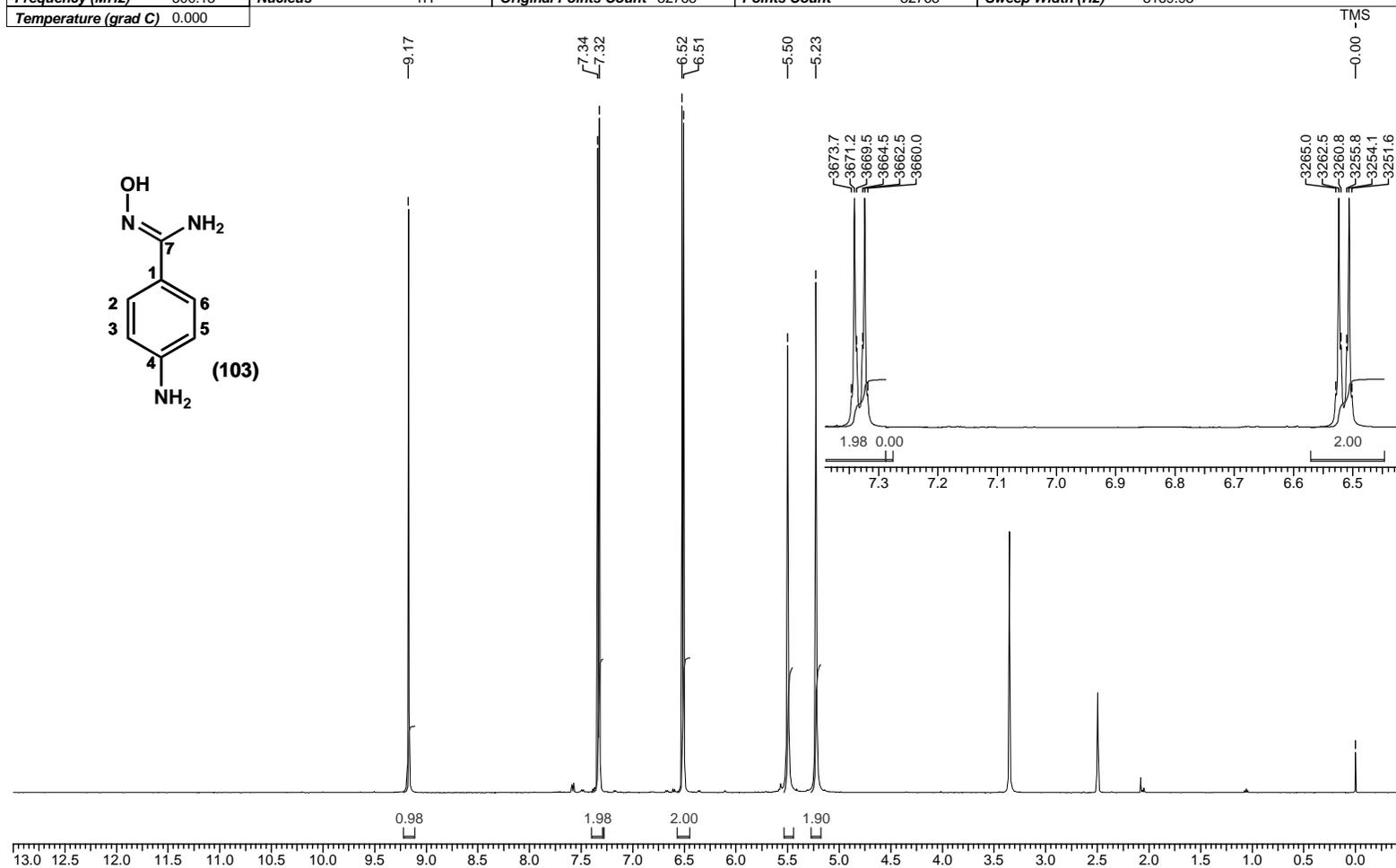
### Espectro V.6: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) do composto (102)

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 39-103/05 A - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



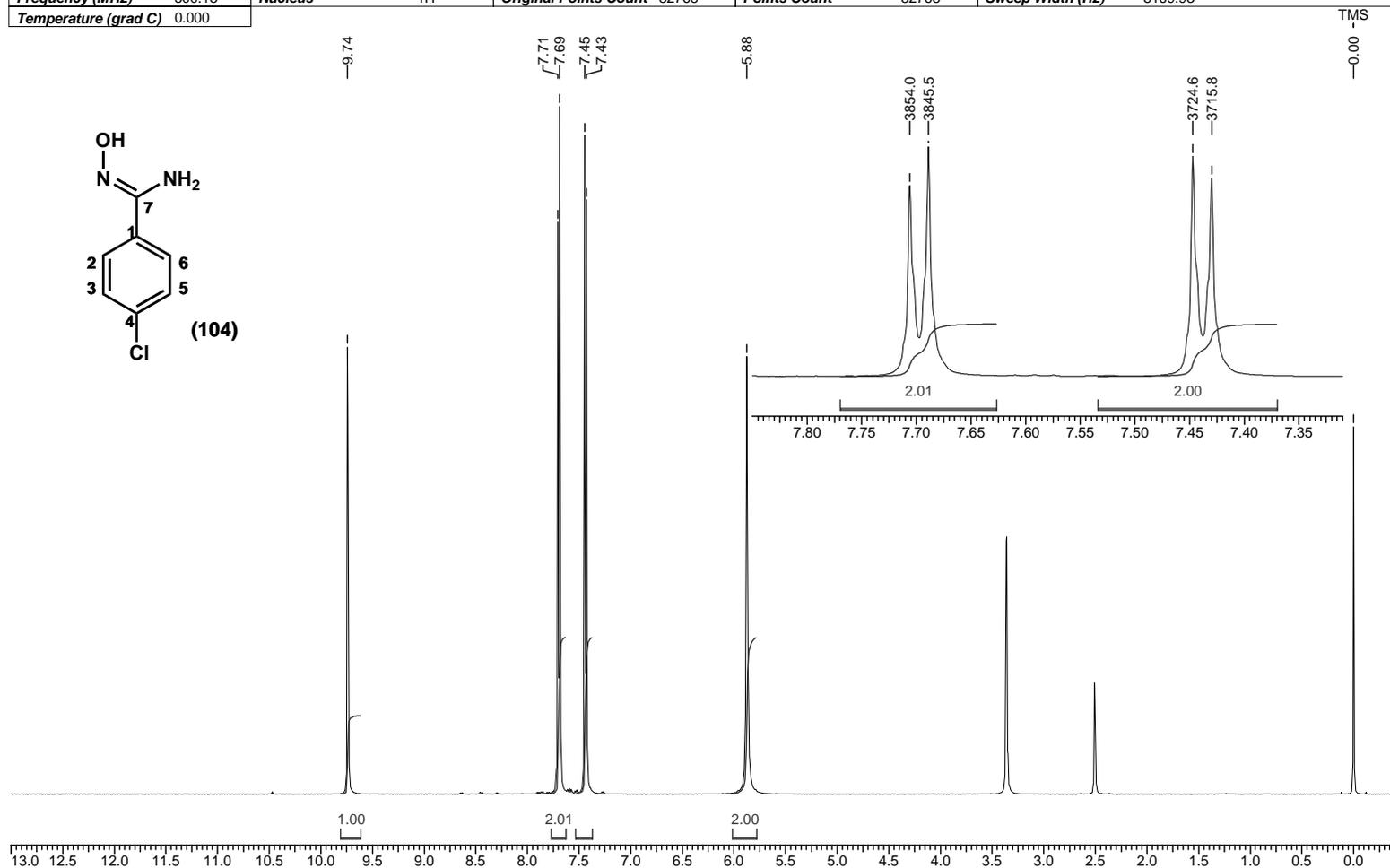
### Espectro V.7: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (103)

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 37-142/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



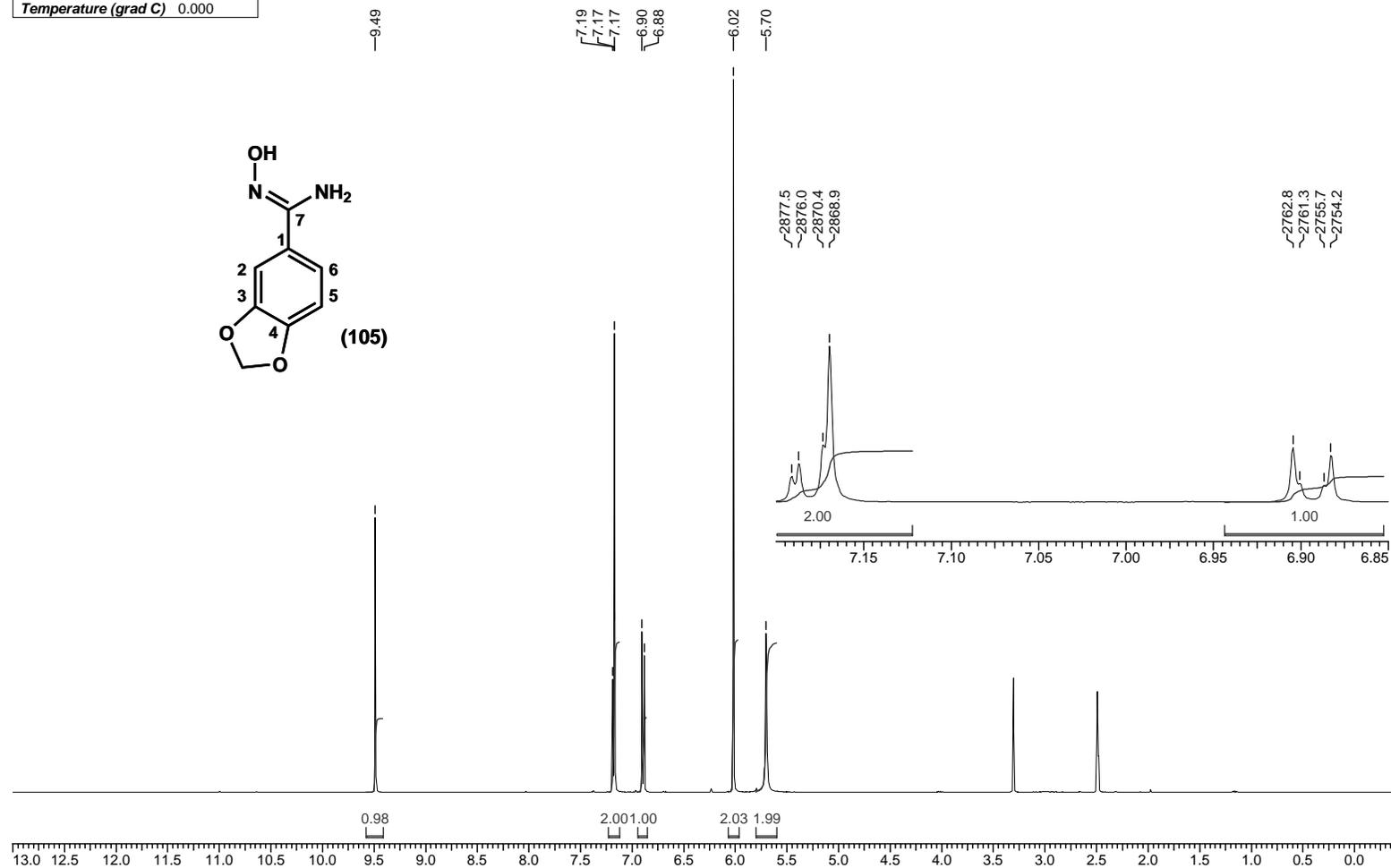
**Espectro V.8: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (104)**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 38-082/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



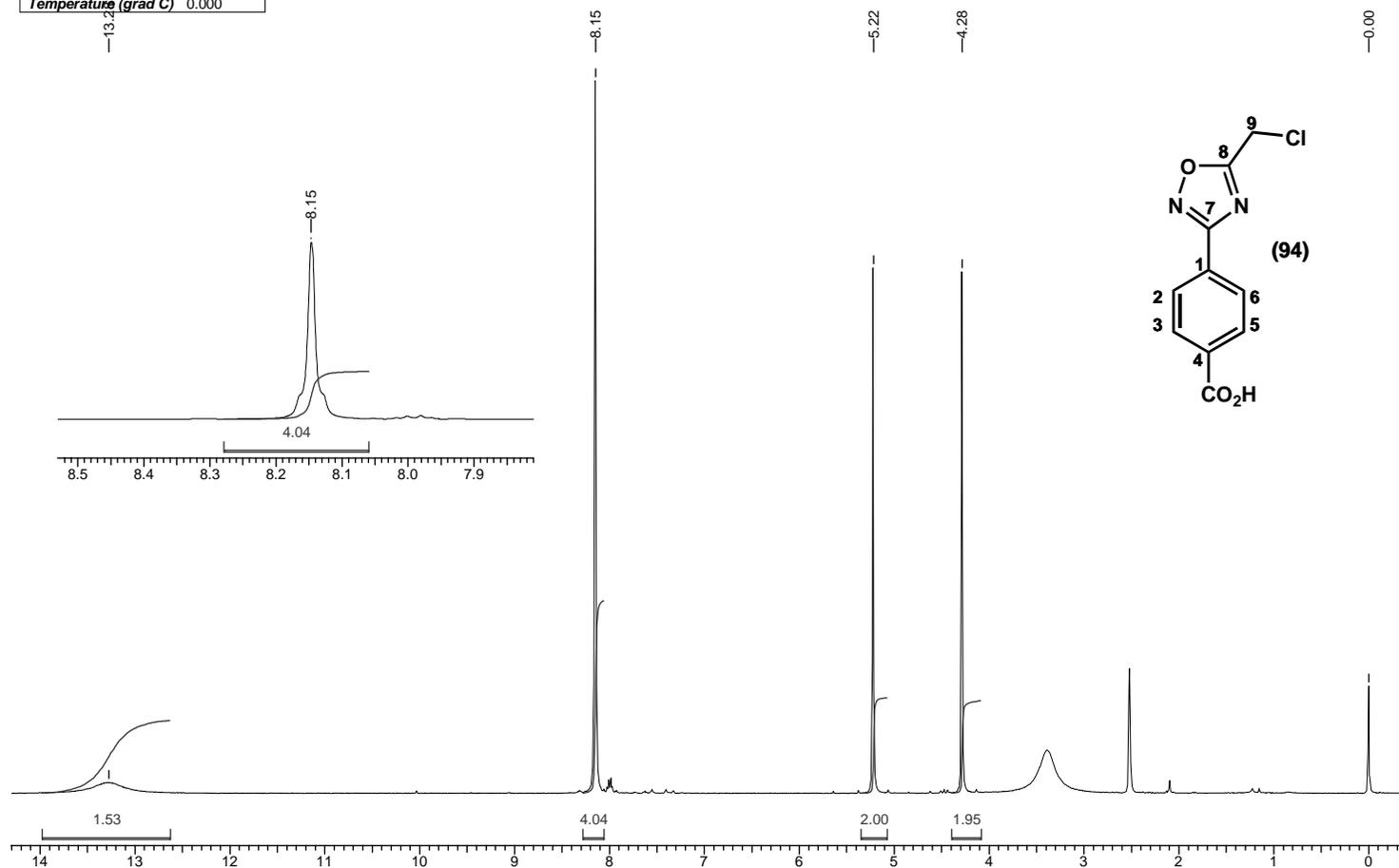
### Espectro V.9: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (105)

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PASL 102-219/05 A - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	400.14	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15



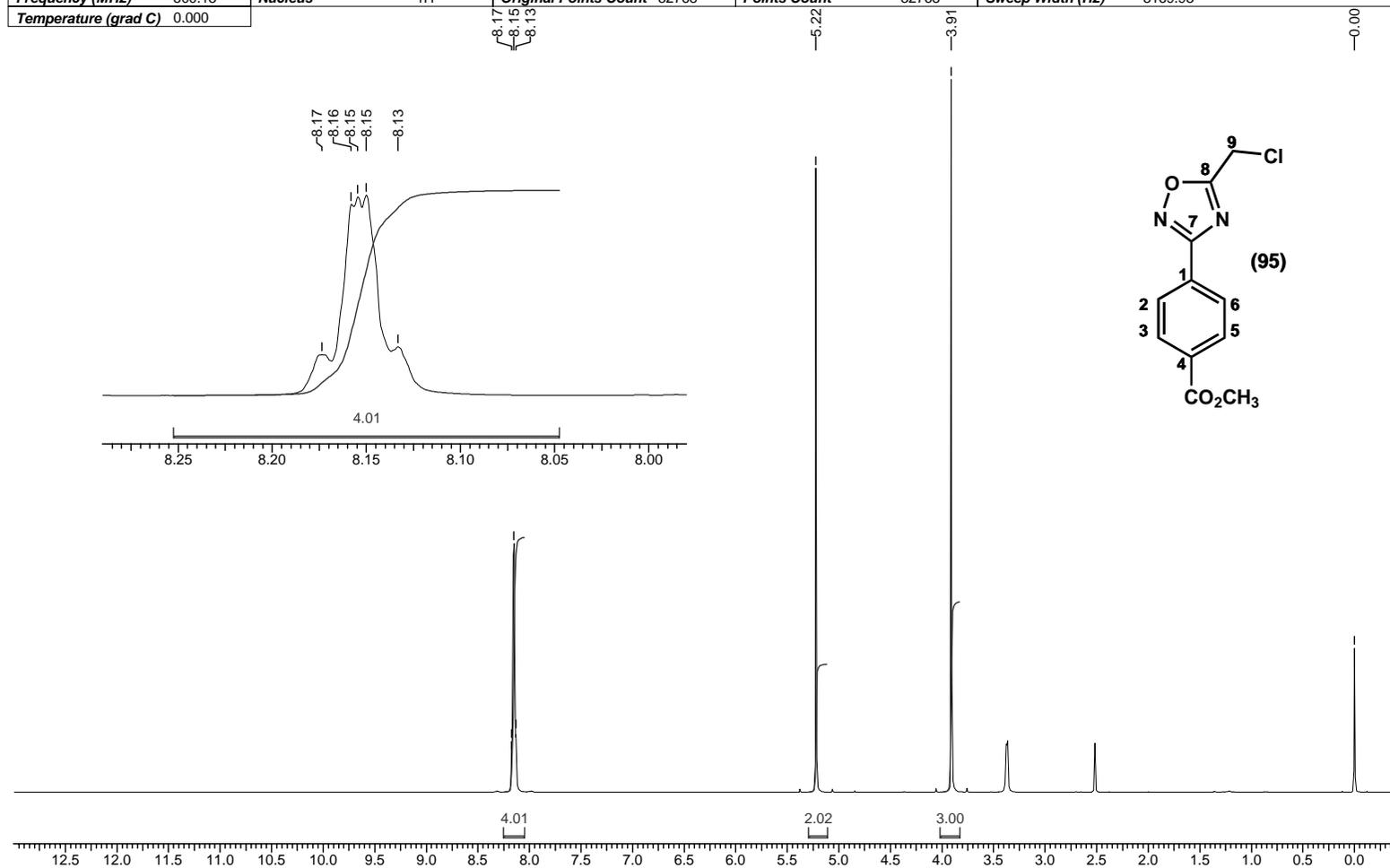
**Espectro V.10: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (94).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 4.0108	<b>Comment</b> PASL 114-353/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 500.13	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8169.93

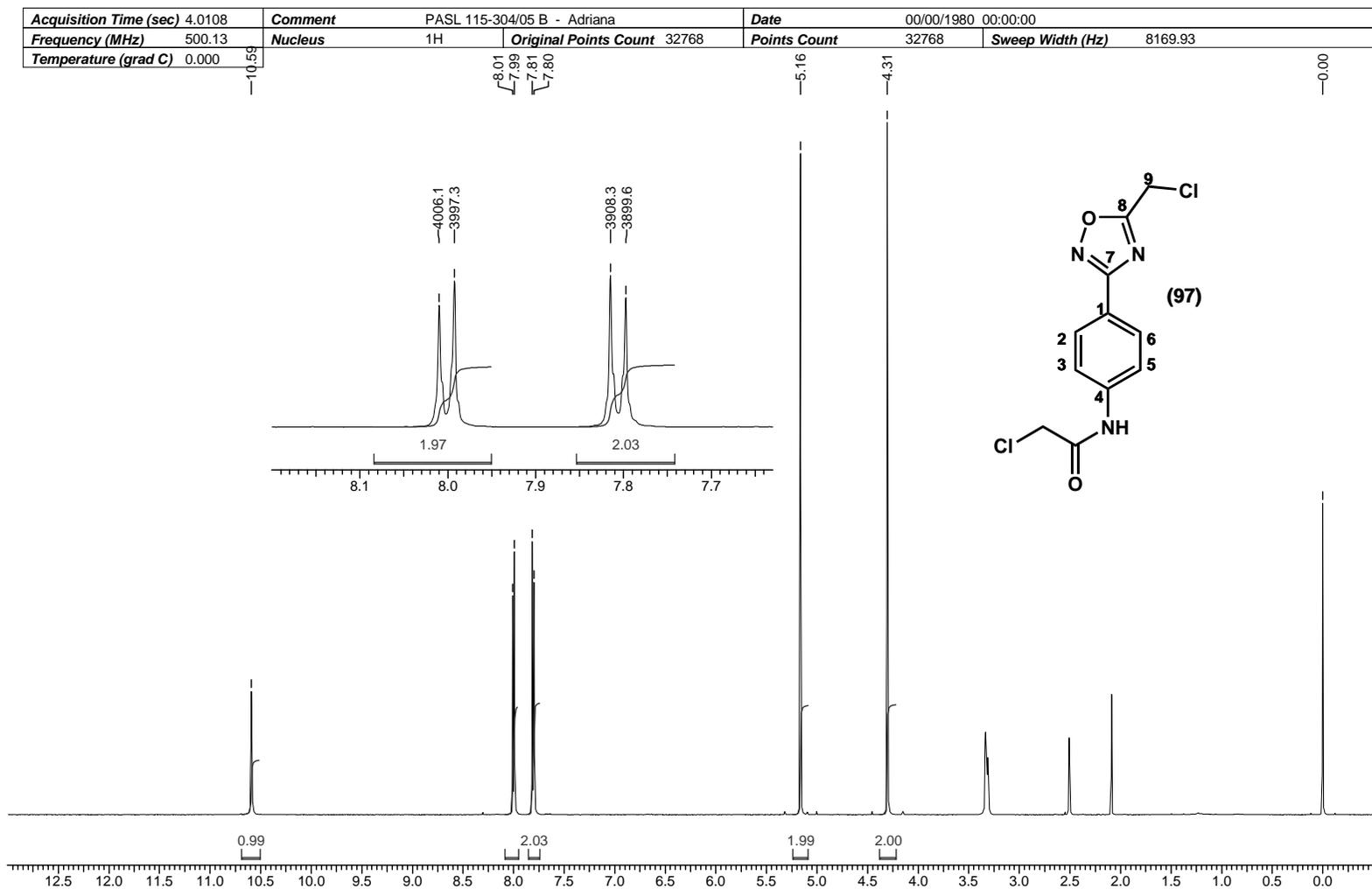


**Espectro V.11: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (95).**

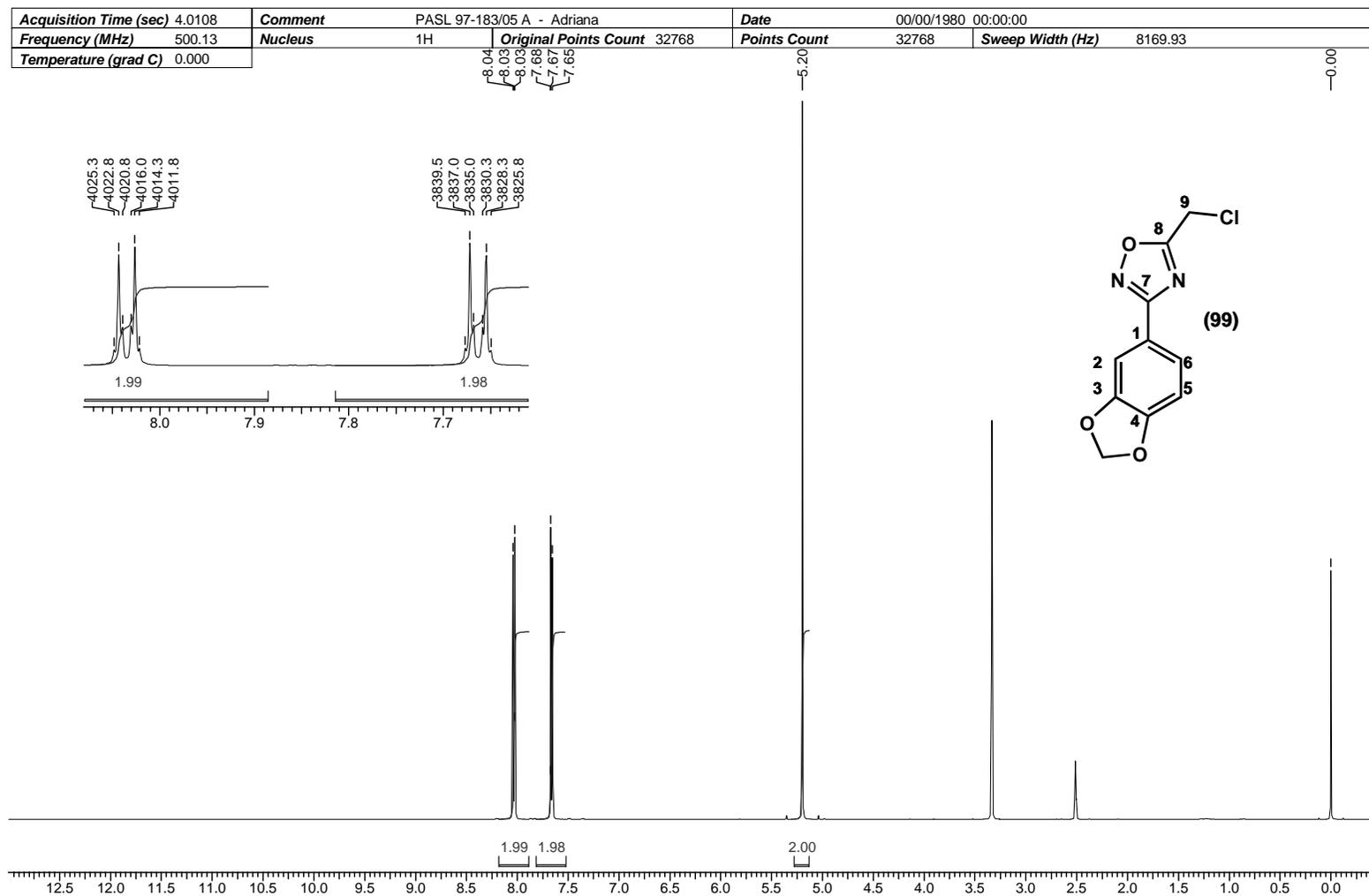
Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 99-184/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



**Espectro V.12: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (97).**

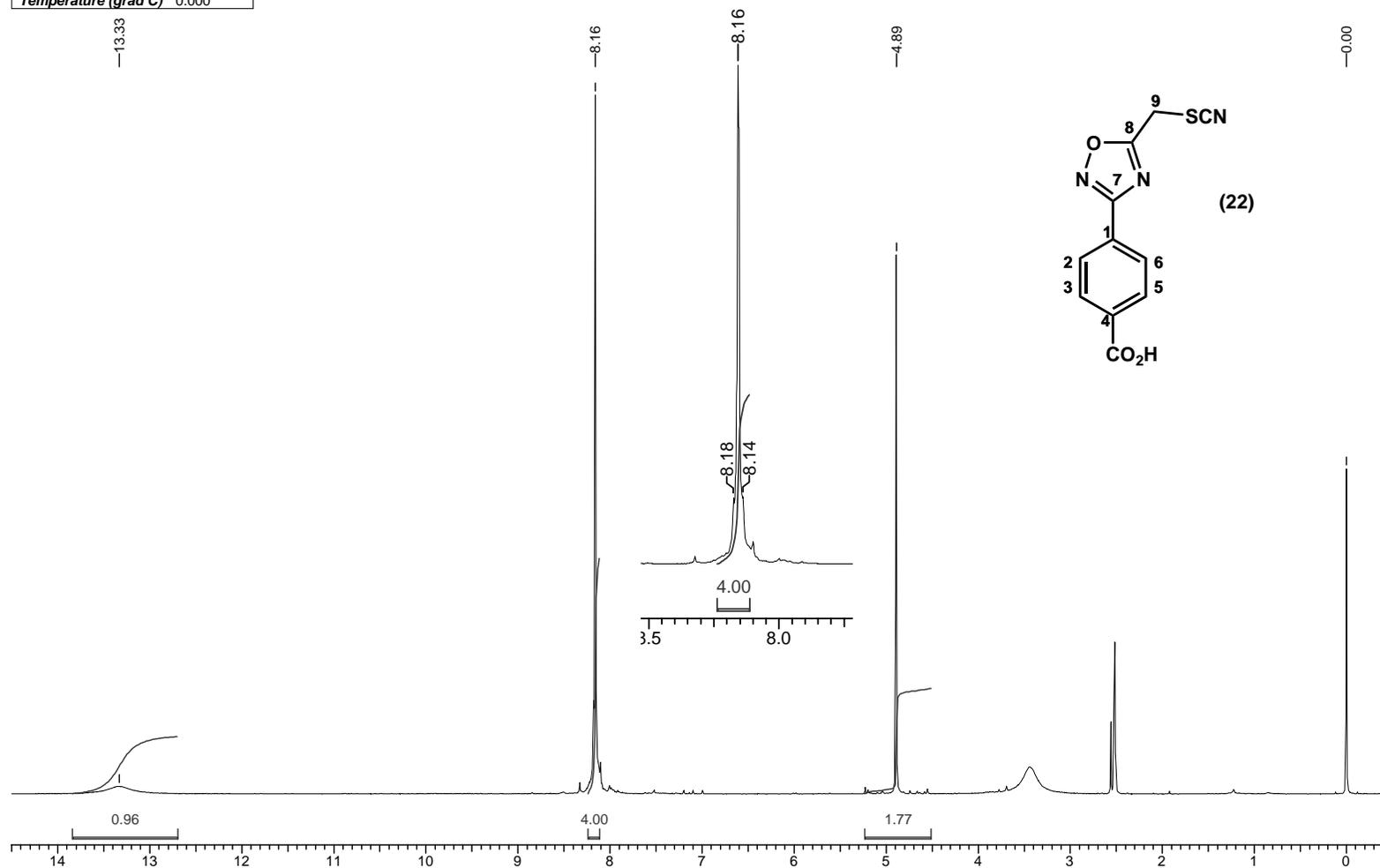


**Espectro V.13: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto (99).**



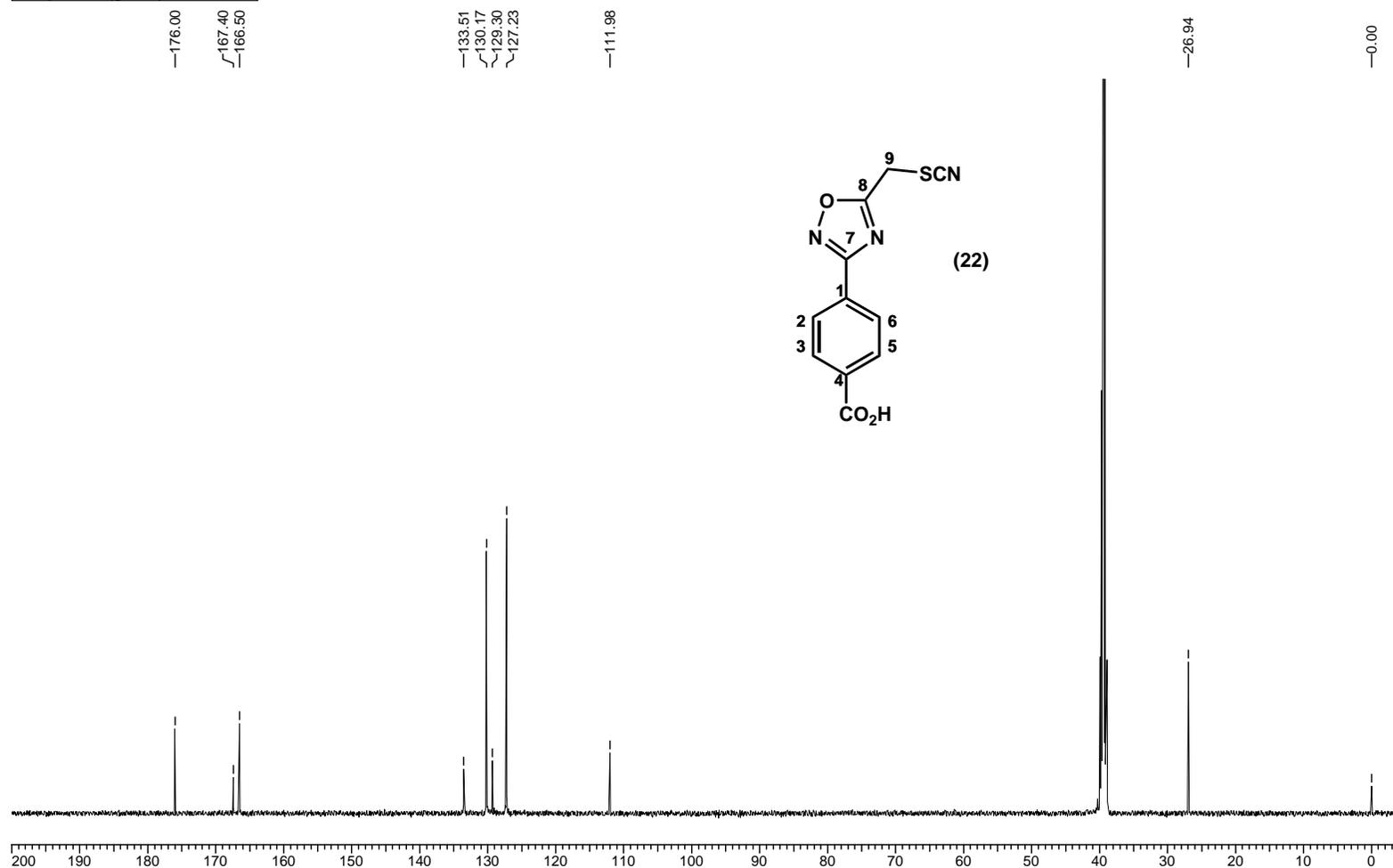
**'Espectro V.14: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (22).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.0108	<b>Comment</b>	PASL 114-357/05 - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	500.13	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8169.93



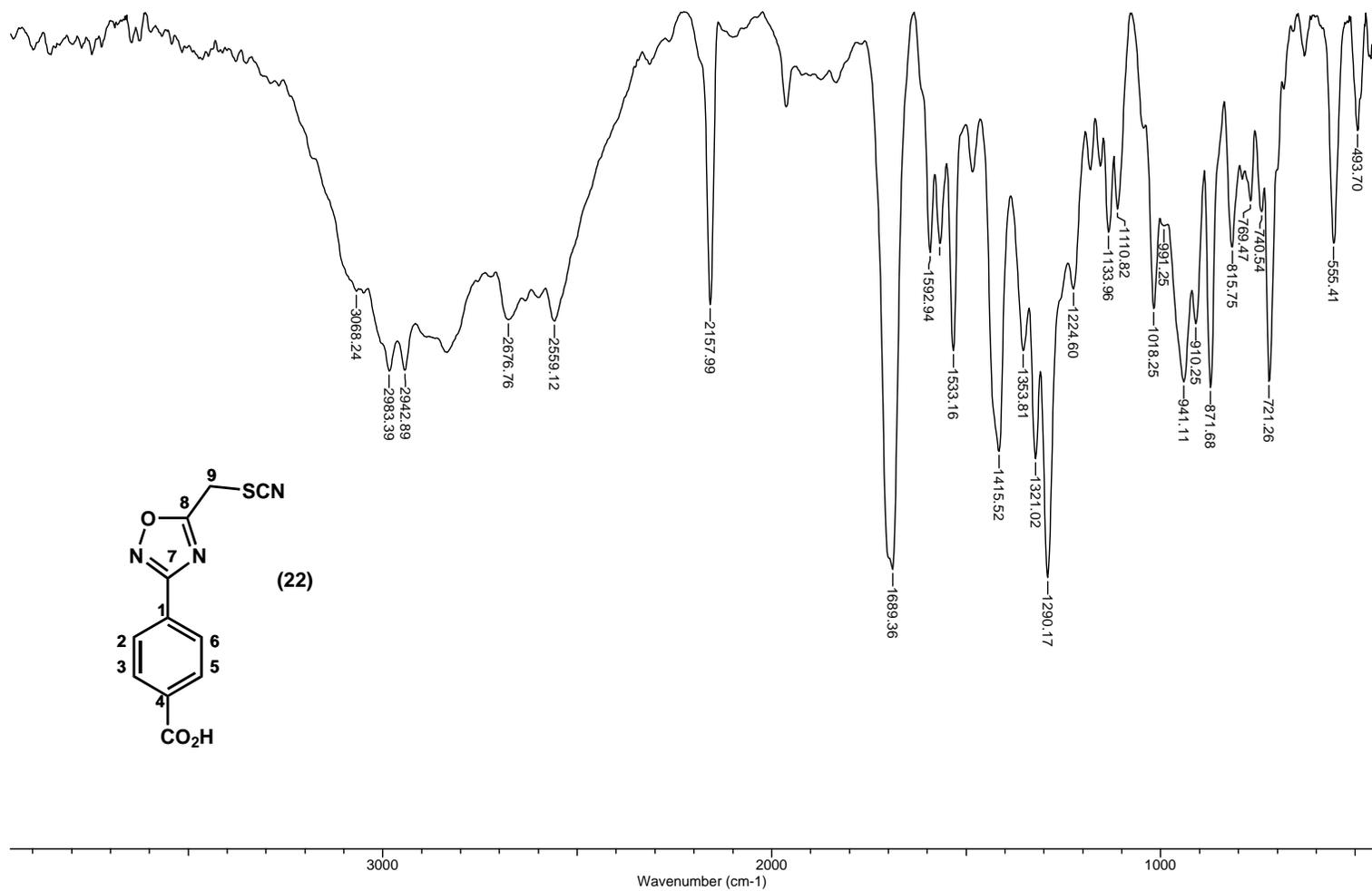
**Espectro V.15: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (22).**

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	PASL 114-357/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	30030.03



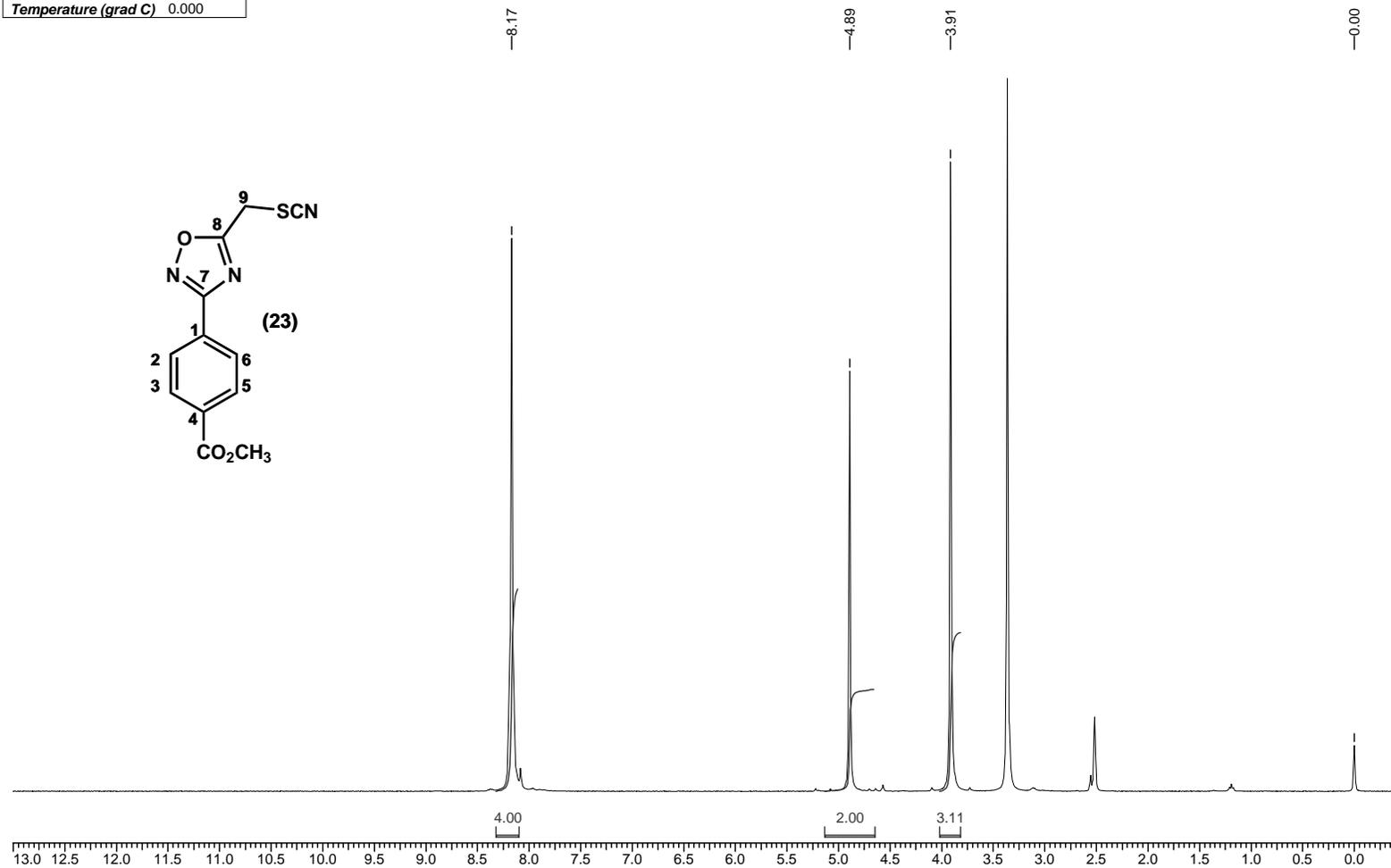
### Espectro V.16: IV (KBr) do composto (22).

Title	PASL 114-357/05	Date	23/01/06 11:49:01	Technique	Infrared	Spectral Region	IR
Spectrum Range	399.1991 - 3999.7057 cm-1	Points Count	1868	Data Spacing	1.9285 cm-1		



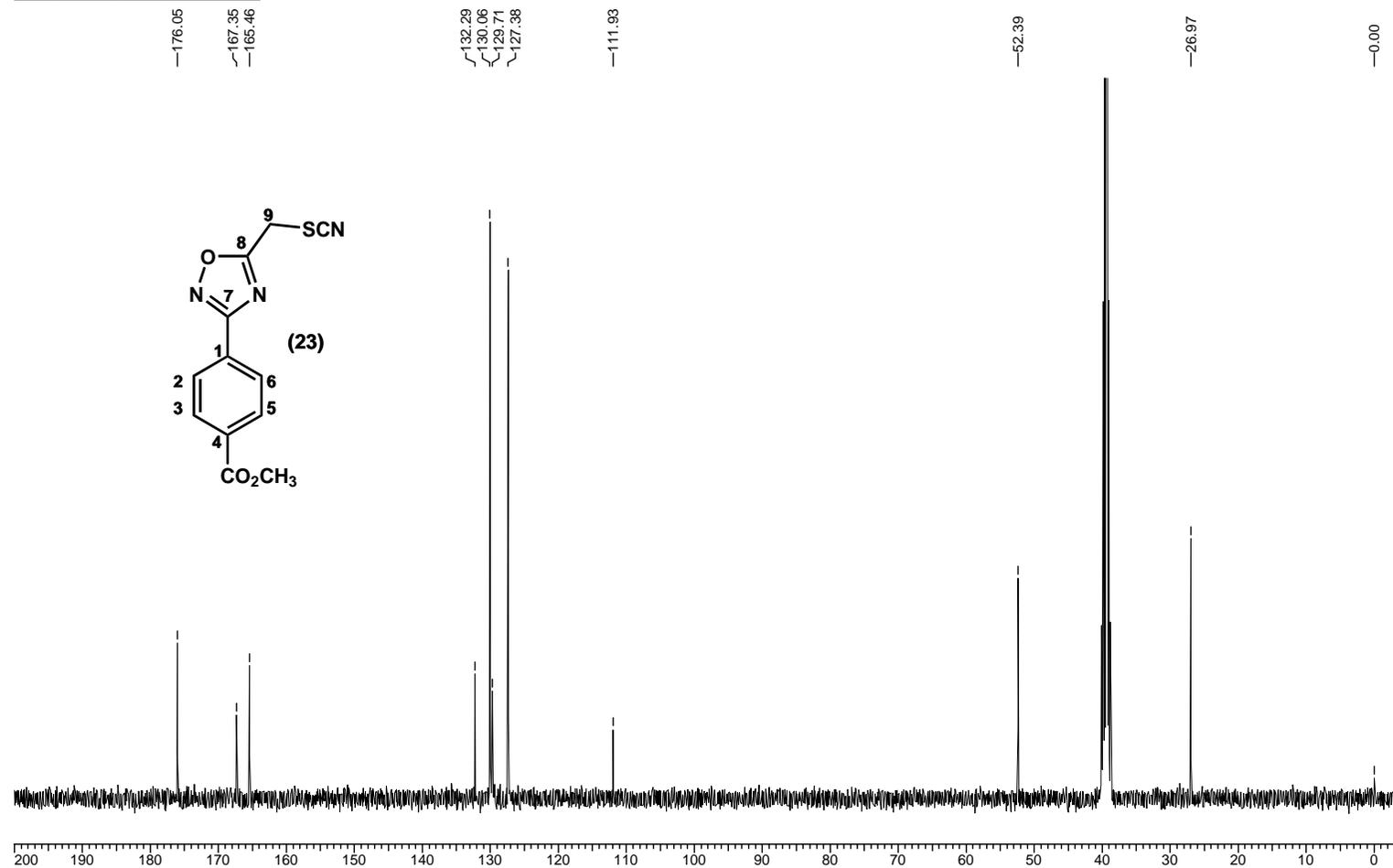
**Espectro V.17: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (23).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 118-204/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



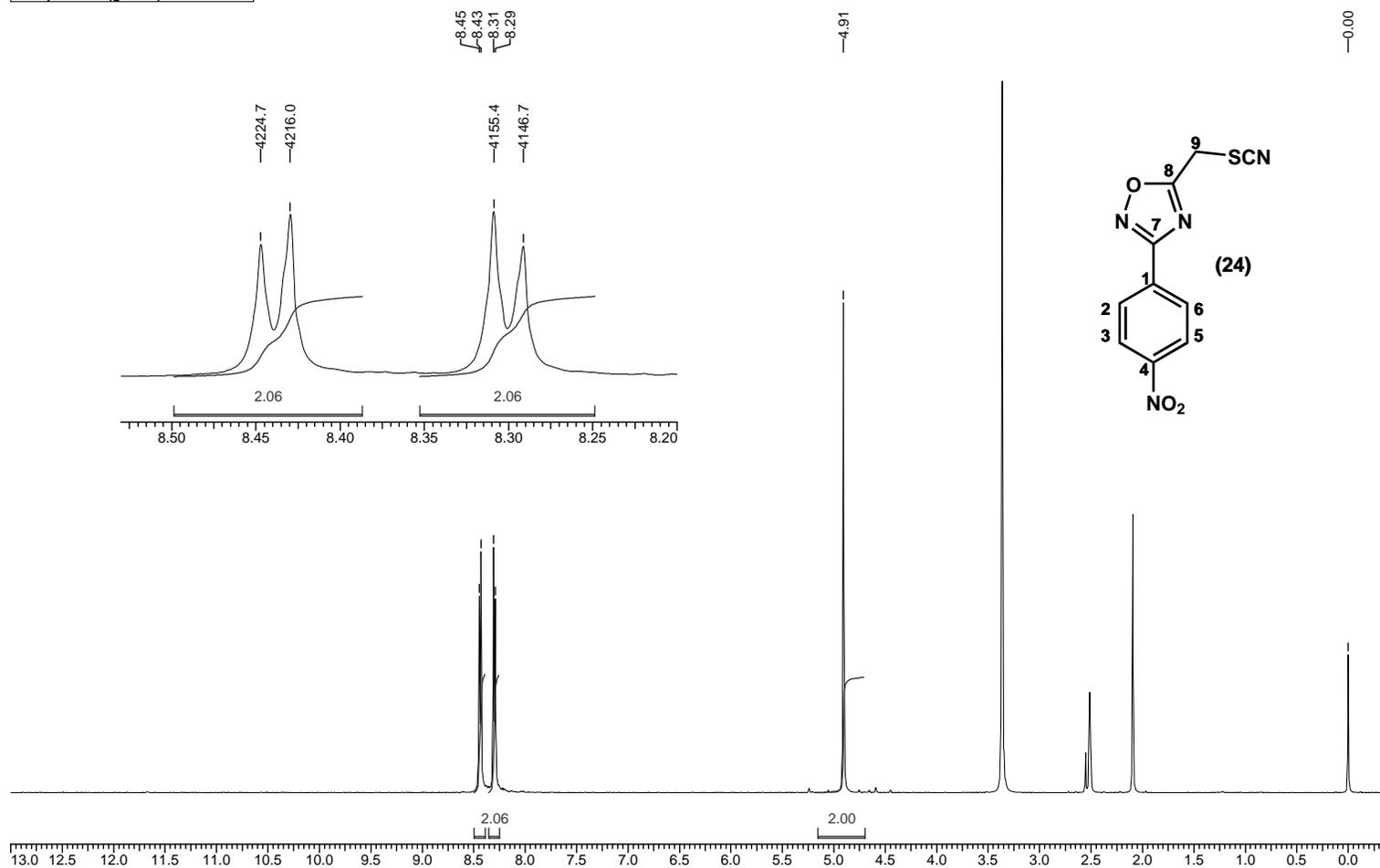
**Espectro V.18: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (23).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 118-204/05 - Adriana		Date	00/00/1980 00:00:00	
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000					Sweep Width (Hz)	23980.81



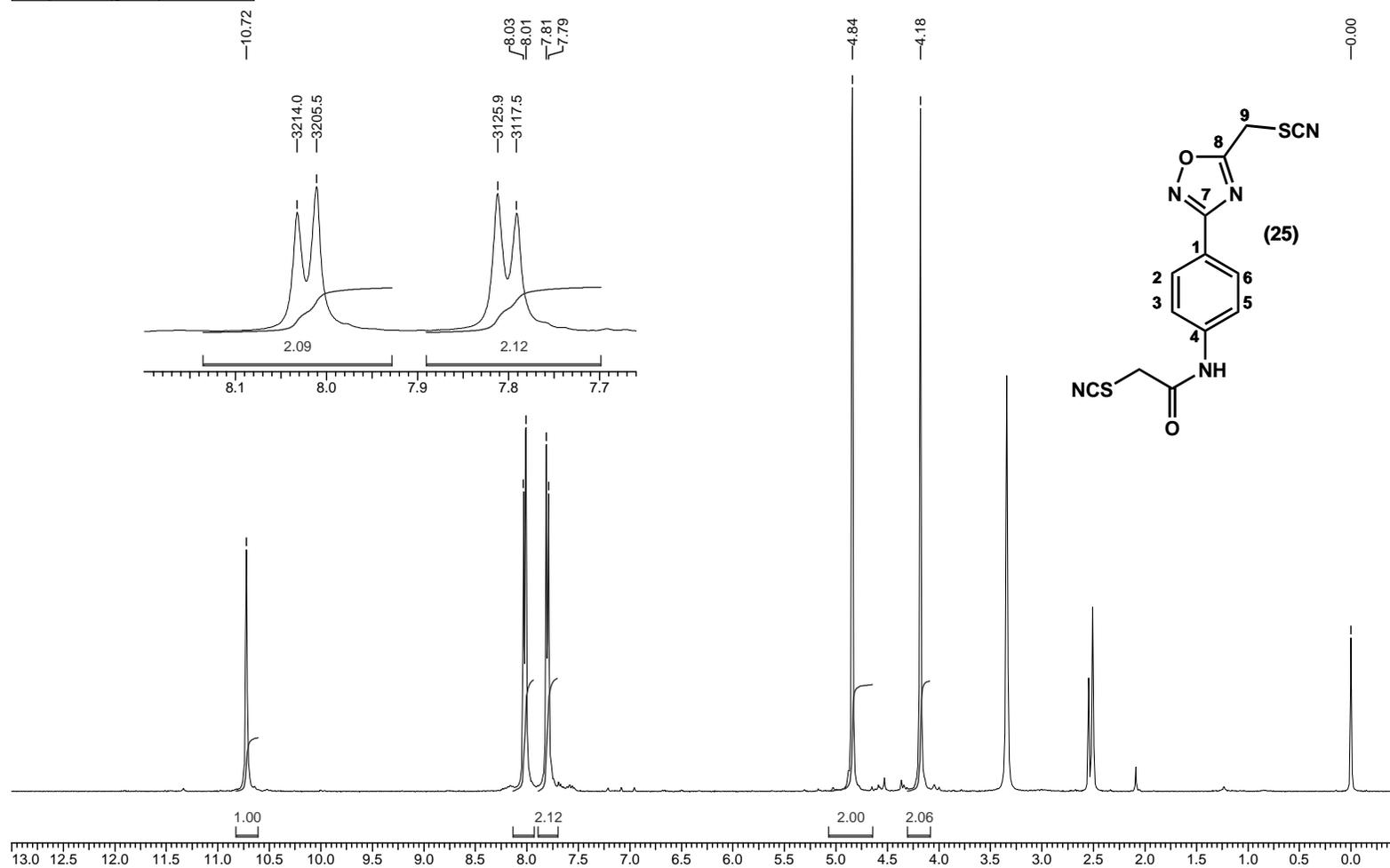
**Espectro V.19: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (24).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 117-358/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



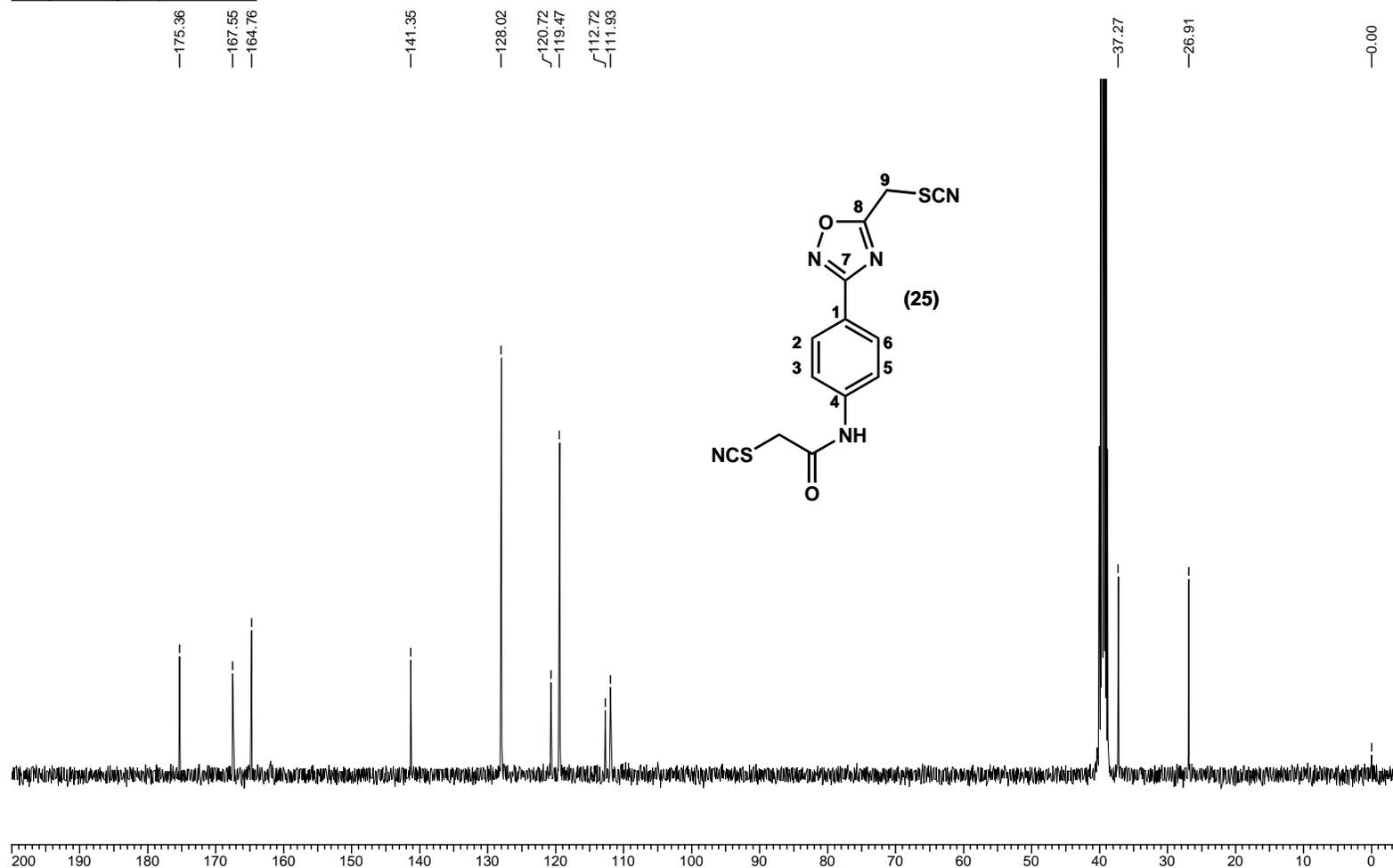
**Espectro V.20: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (25).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 115-363/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15



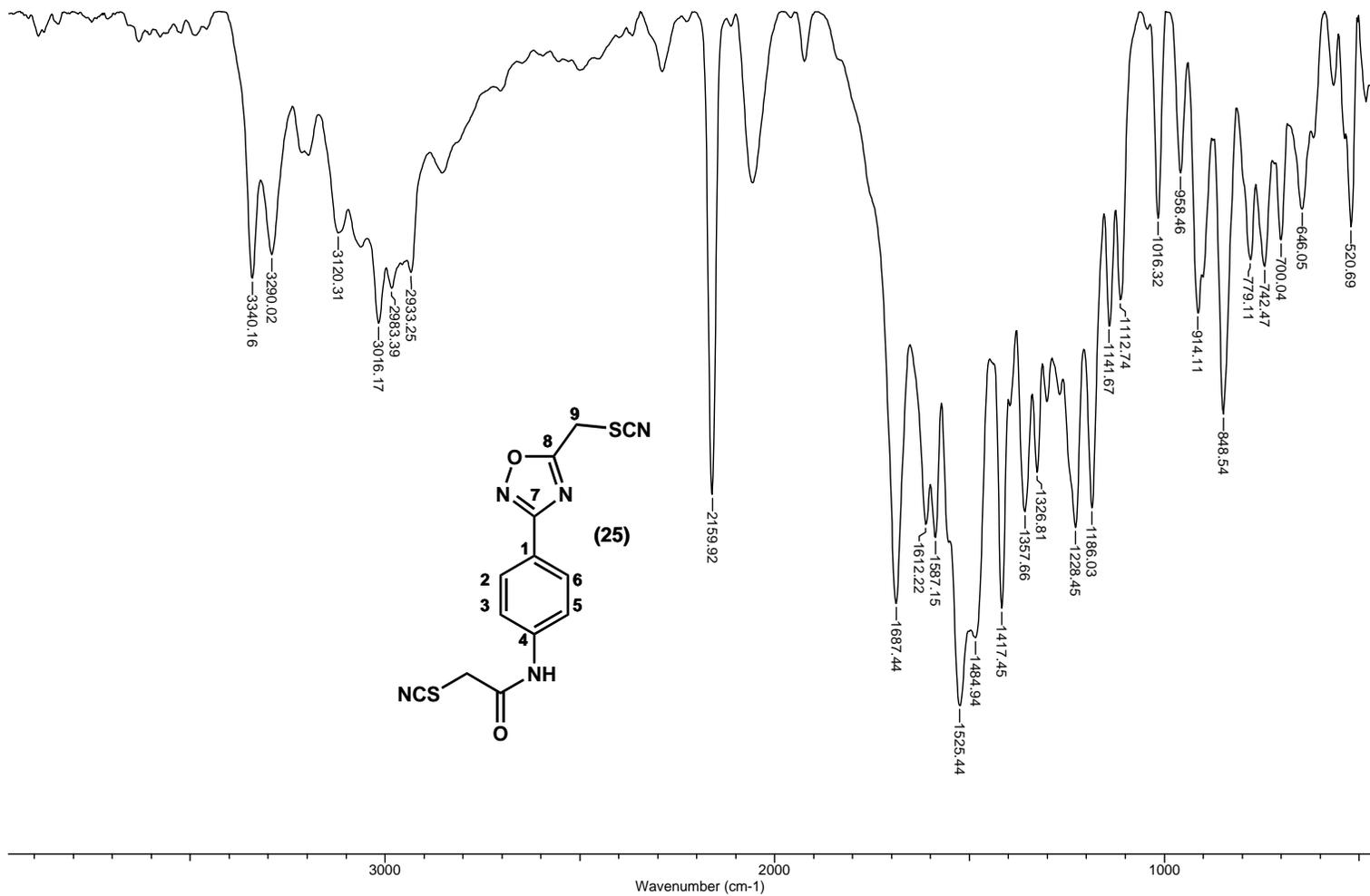
**Espectro V.21: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (25).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 115-363/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	23980.81



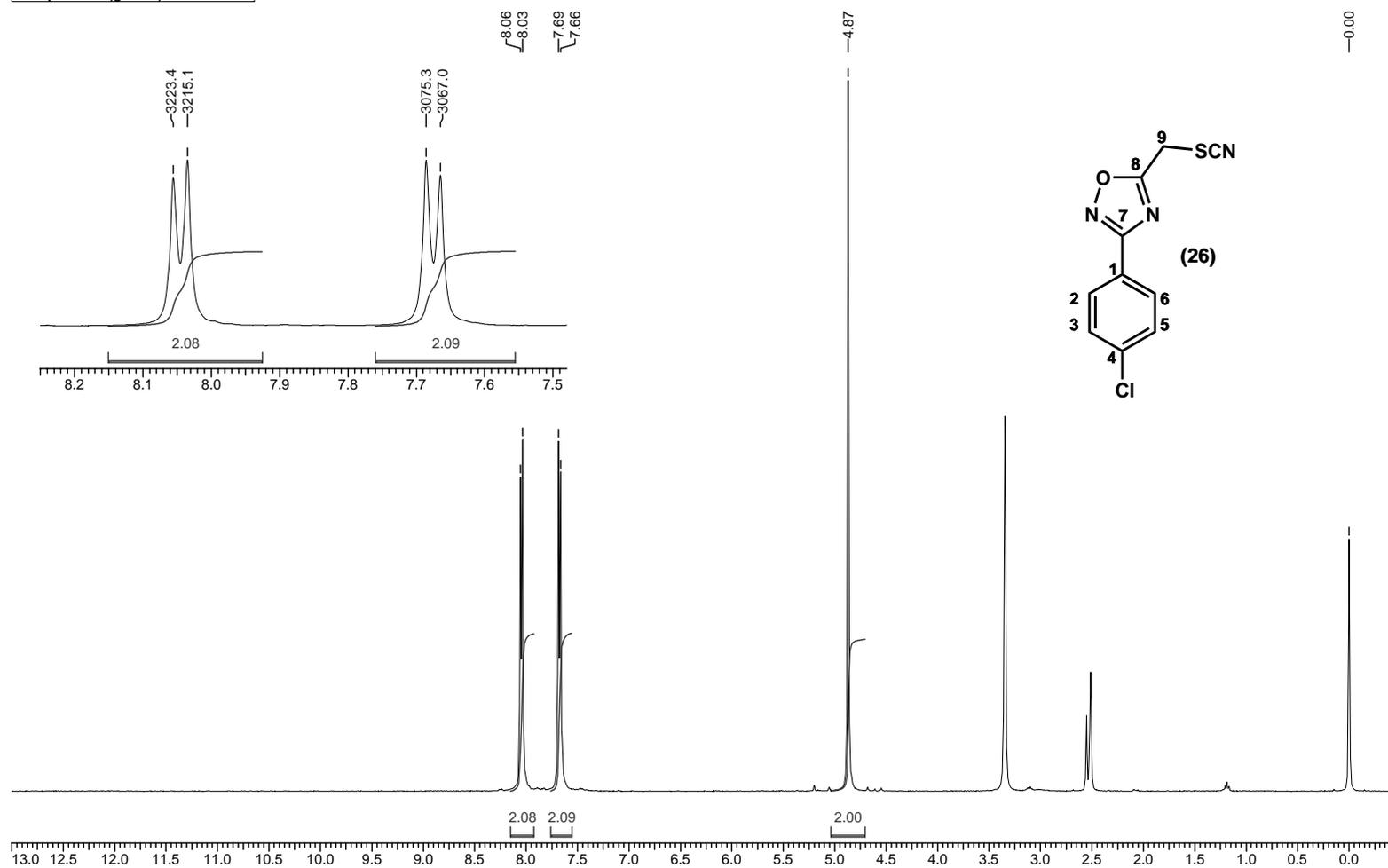
### Espectro V.22: IV (KBr) do composto (25).

Title	PASL 115-402/05	Date	25/01/06 12:09:44	Technique	Infrared	Spectral Region	IR
Spectrum Range	399.1991 - 3999.7057 cm <sup>-1</sup>	Points Count	1868	Data Spacing	1.9285 cm <sup>-1</sup>		



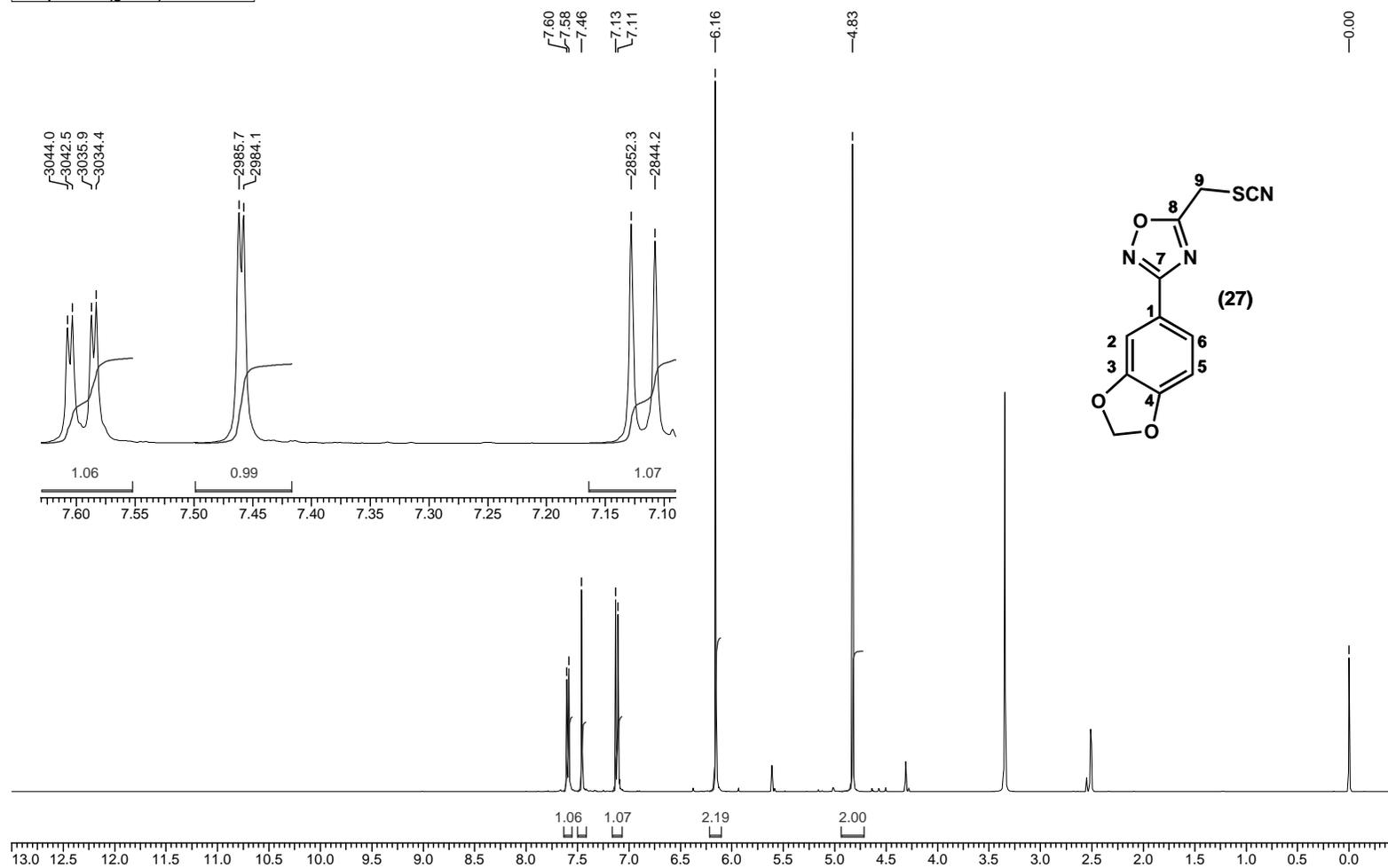
**Espectro V.23: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (26).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 116-203/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15



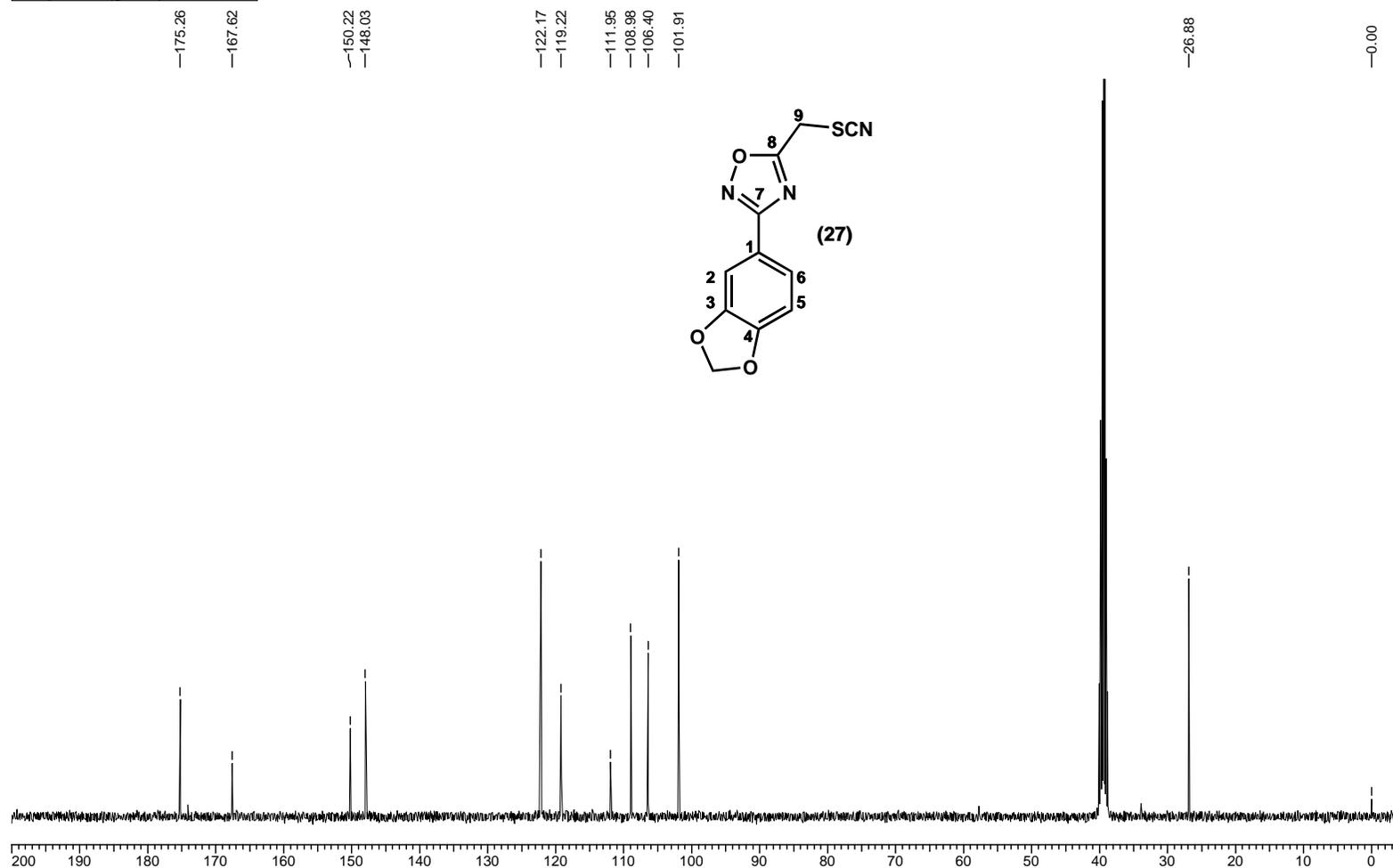
**Espectro V.24: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (27).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 118-317/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000		<b>Points Count</b> 32768
		<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15



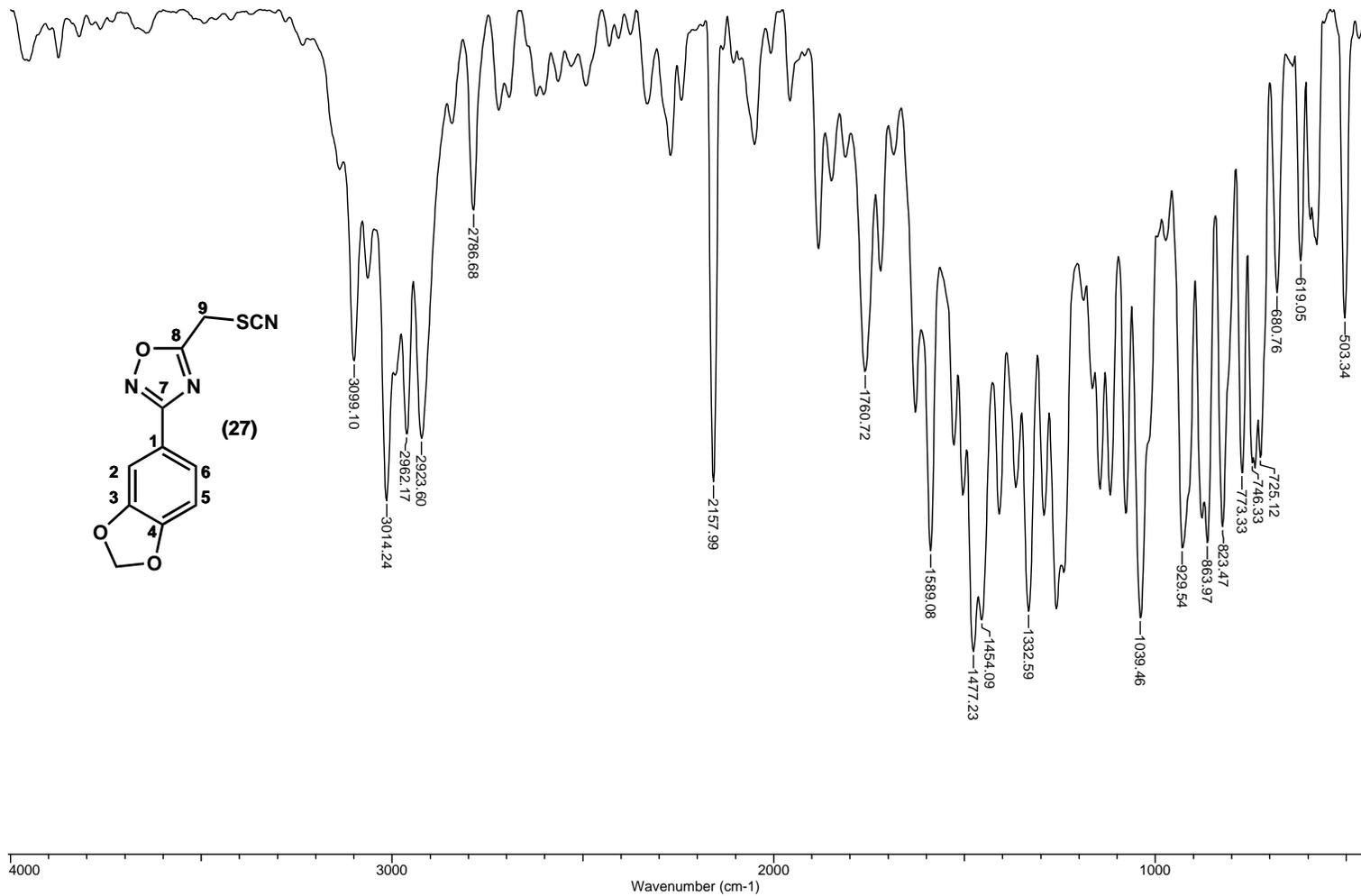
**Espectro V.25: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (27).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 118-317/05 - Adriana		Date	00/00/1980 00:00:00			
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	23980.81
Temperature (grad C)	0.000								



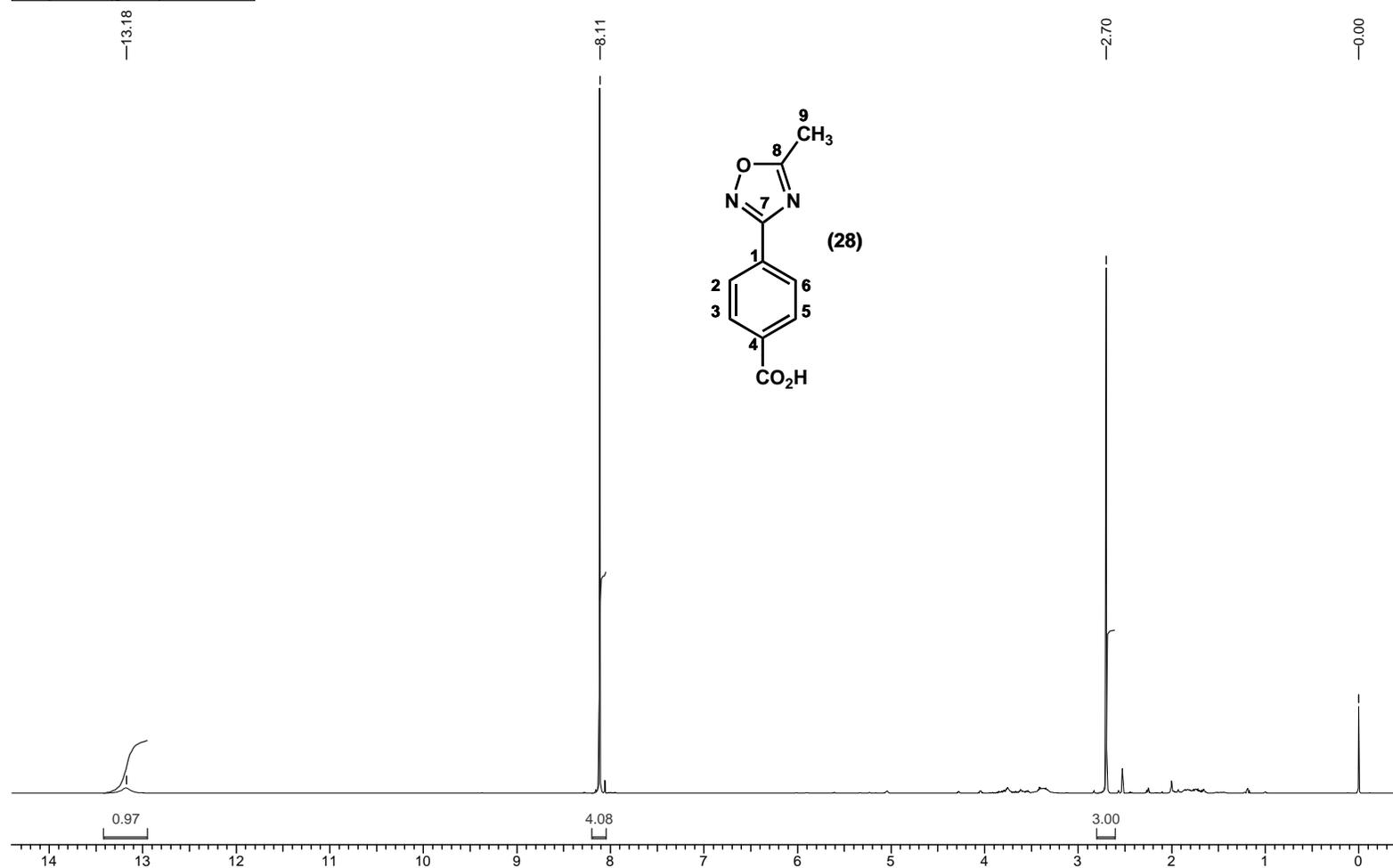
### Espectro V.26: IV (KBr) do composto (25).

Title	PASL 118-317/05	Date	25/01/06 12:19:32	Technique	Infrared	Spectral Region	IR
Spectrum Range	399.1991 - 3999.7057 cm-1	Points Count	1868	Data Spacing	1.9285 cm-1		



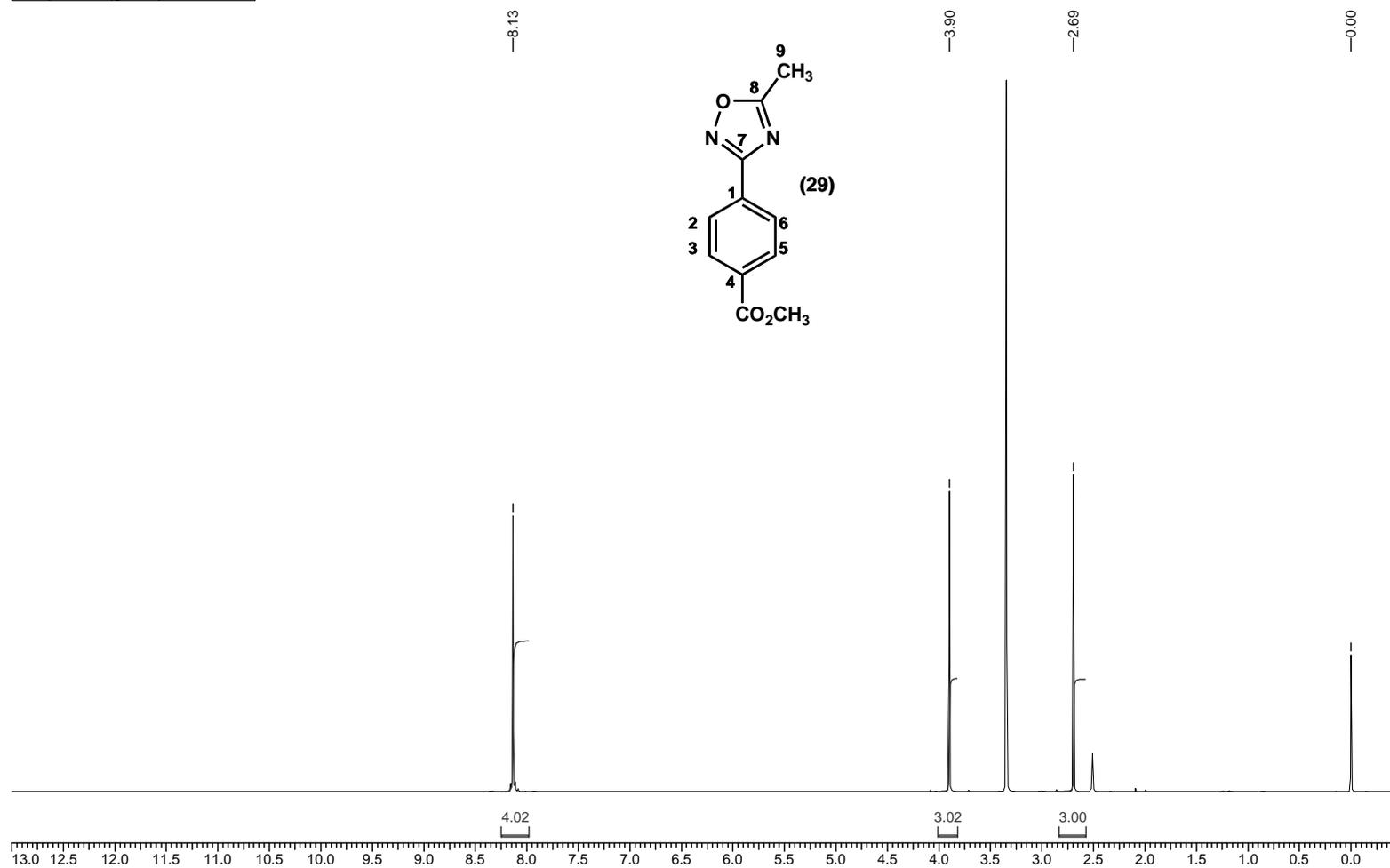
**Espectro V.27: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (28).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 4.0108	<b>Comment</b> PASL 88-215/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 500.13	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8169.93
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



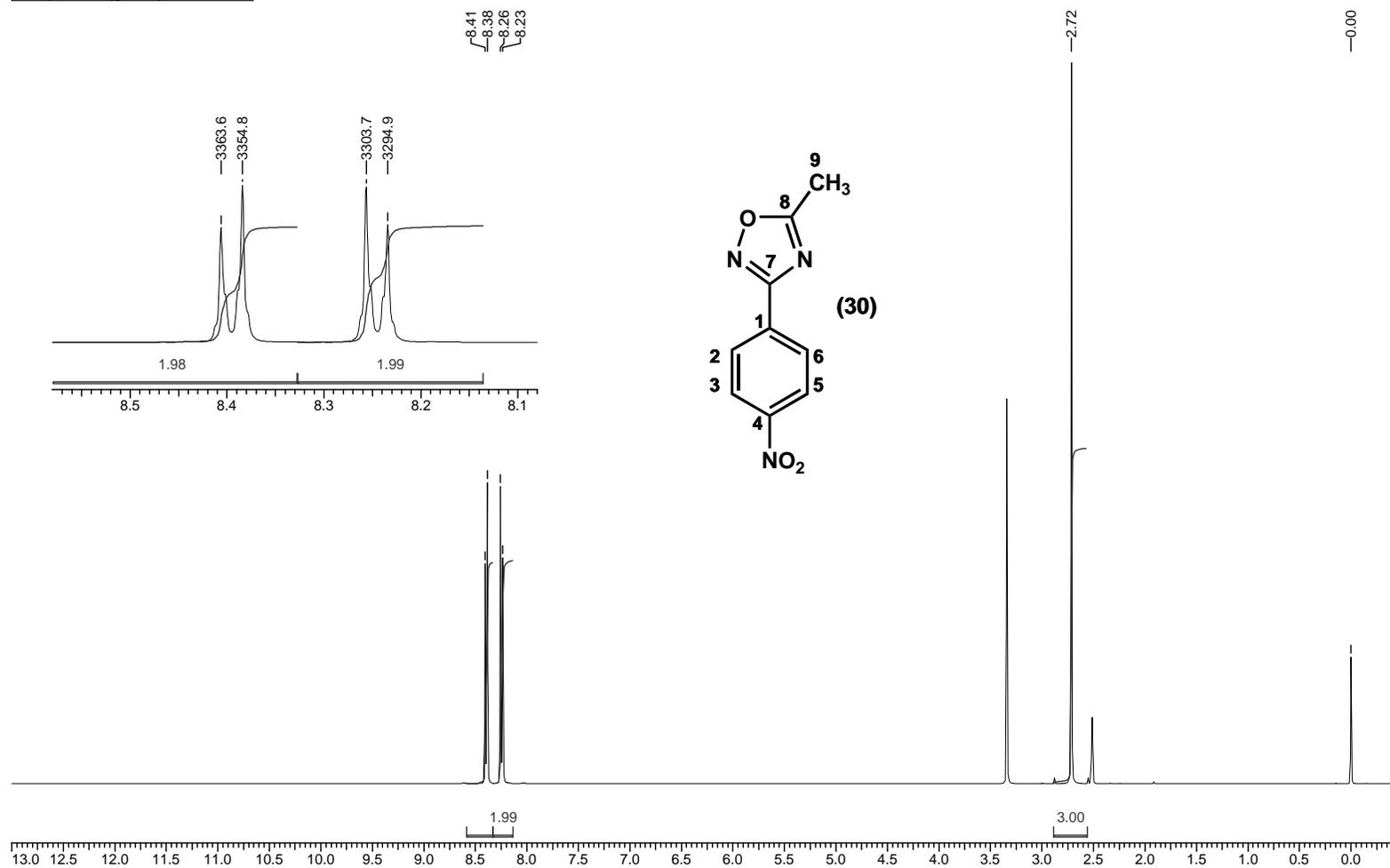
**Espectro V.28:** RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **(29)**.

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 92-207/05 A - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



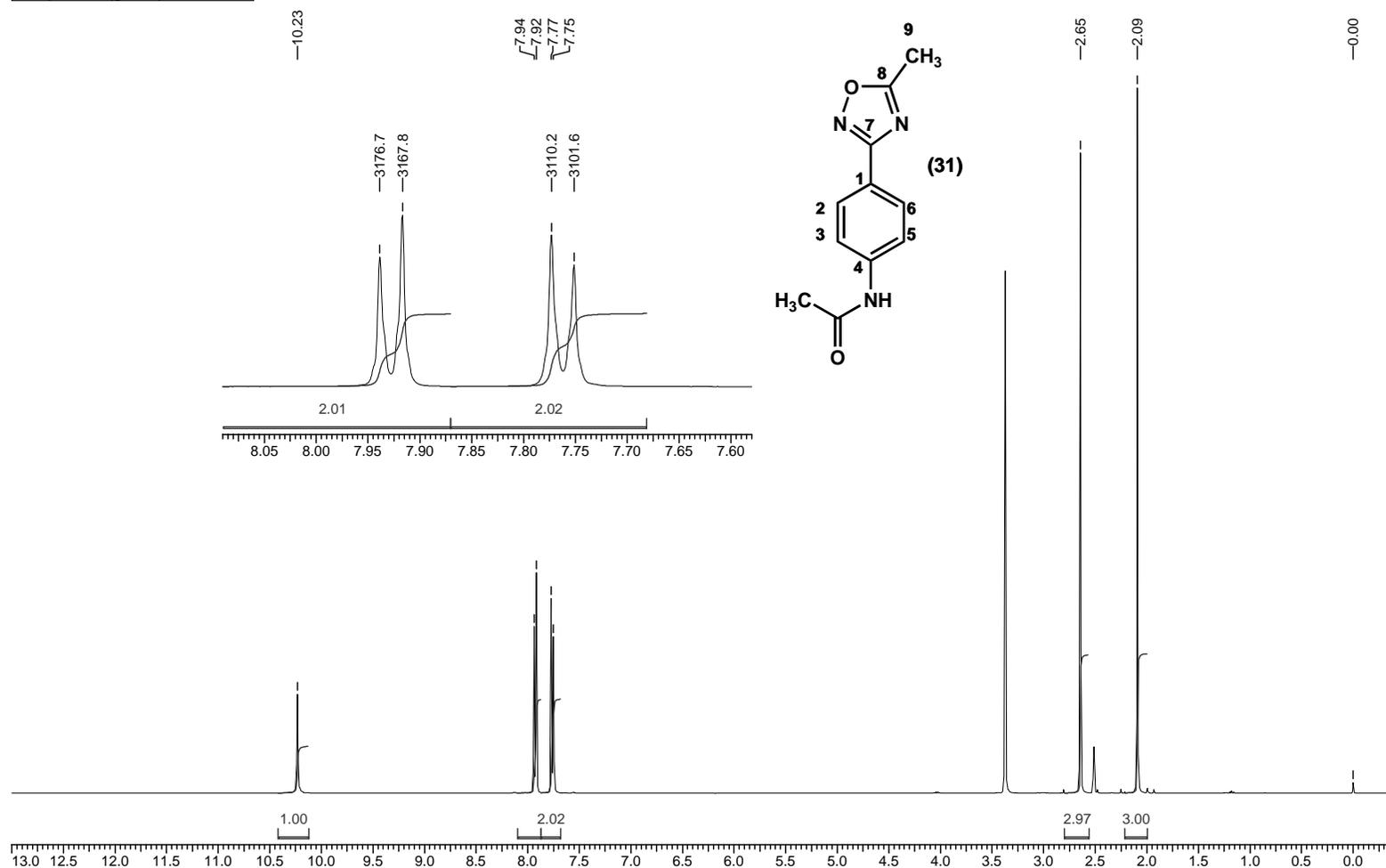
**Espectro V.29: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (30).**

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PASL 91-267/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00				
Frequency (MHz)	400.14	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								



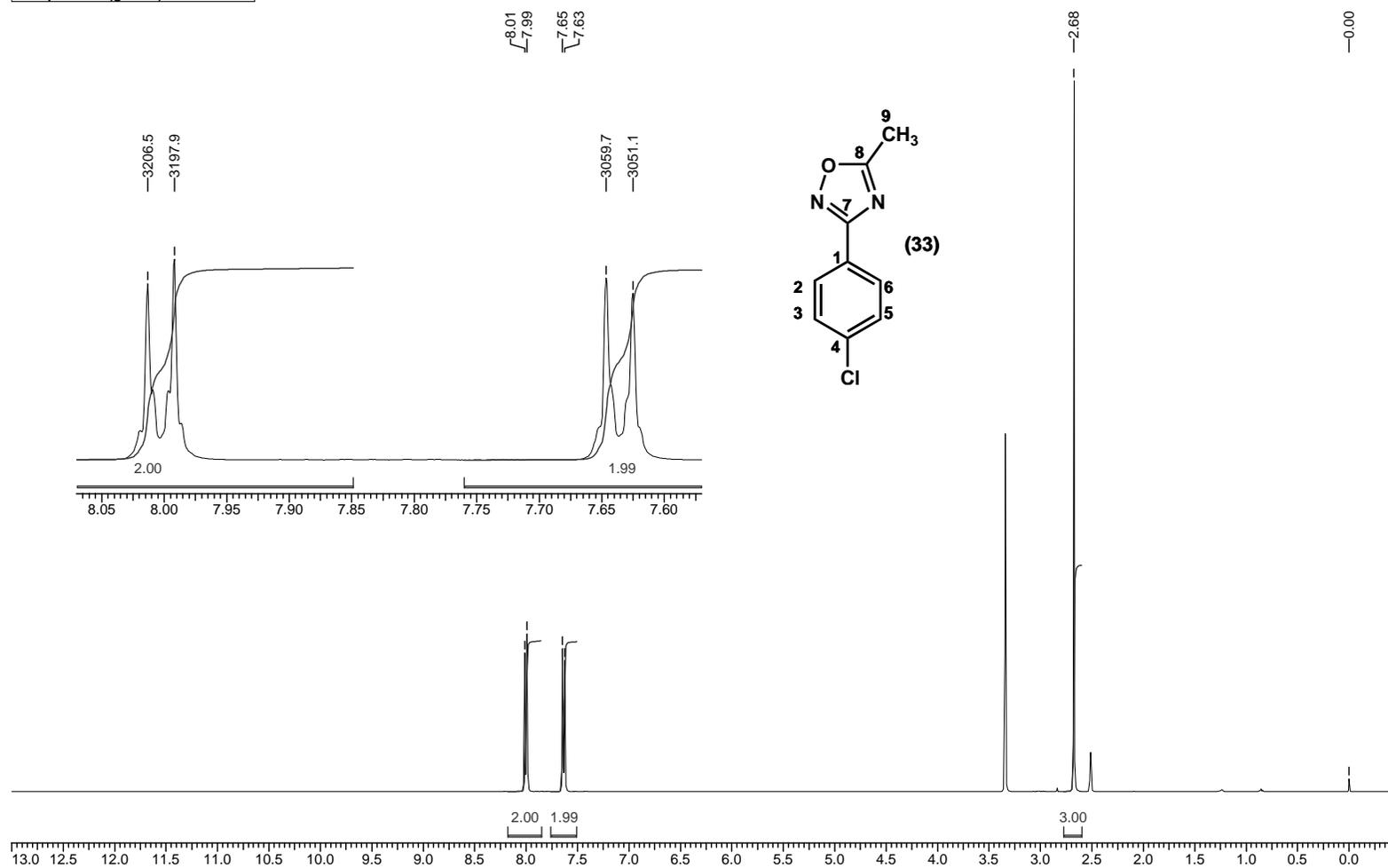
**Espectro V.30: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (31).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 95-208/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15



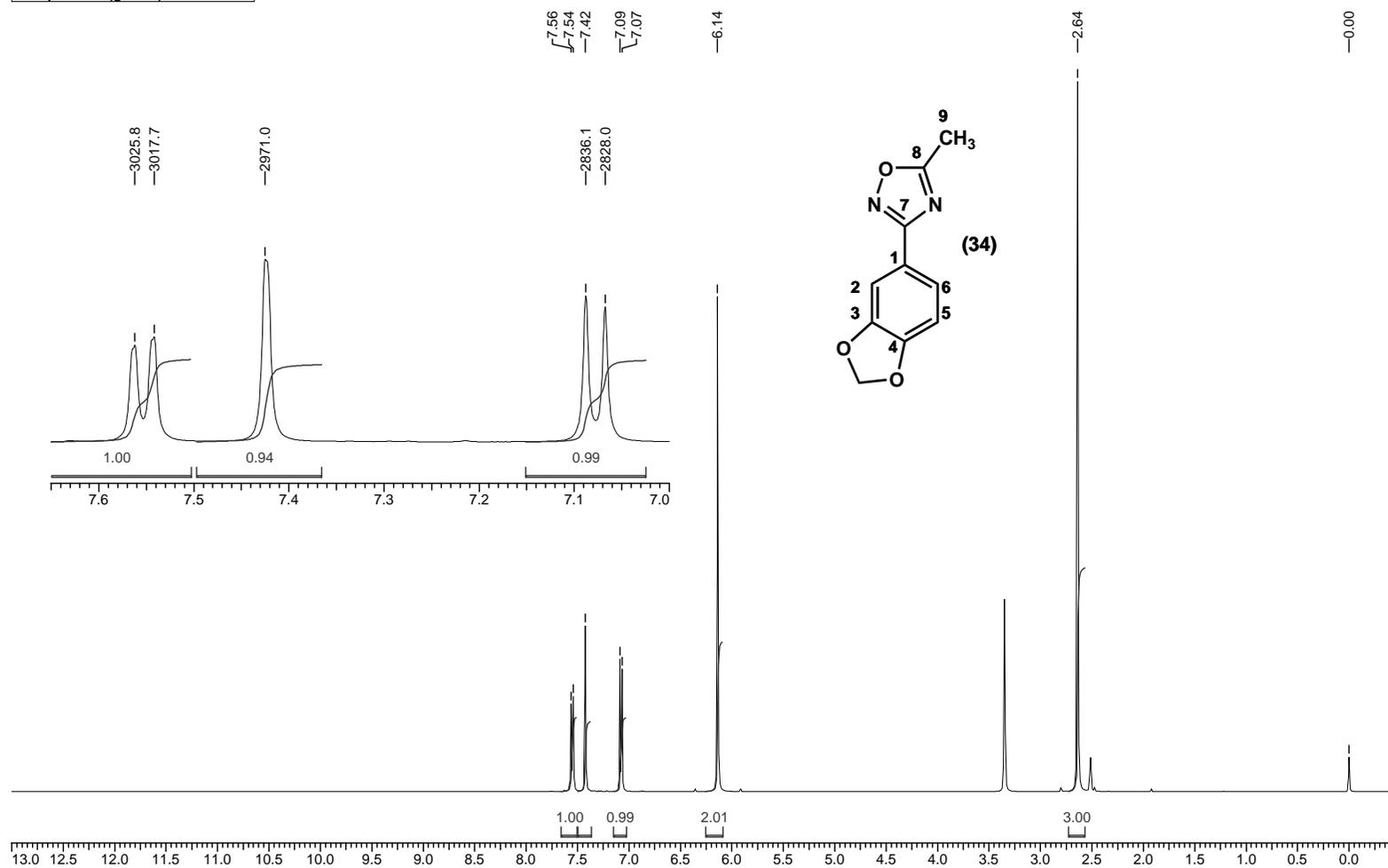
**Espectro V.31: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (33).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.9584	<b>Comment</b>	PASL 90-206/05 A - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	400.14	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8278.15



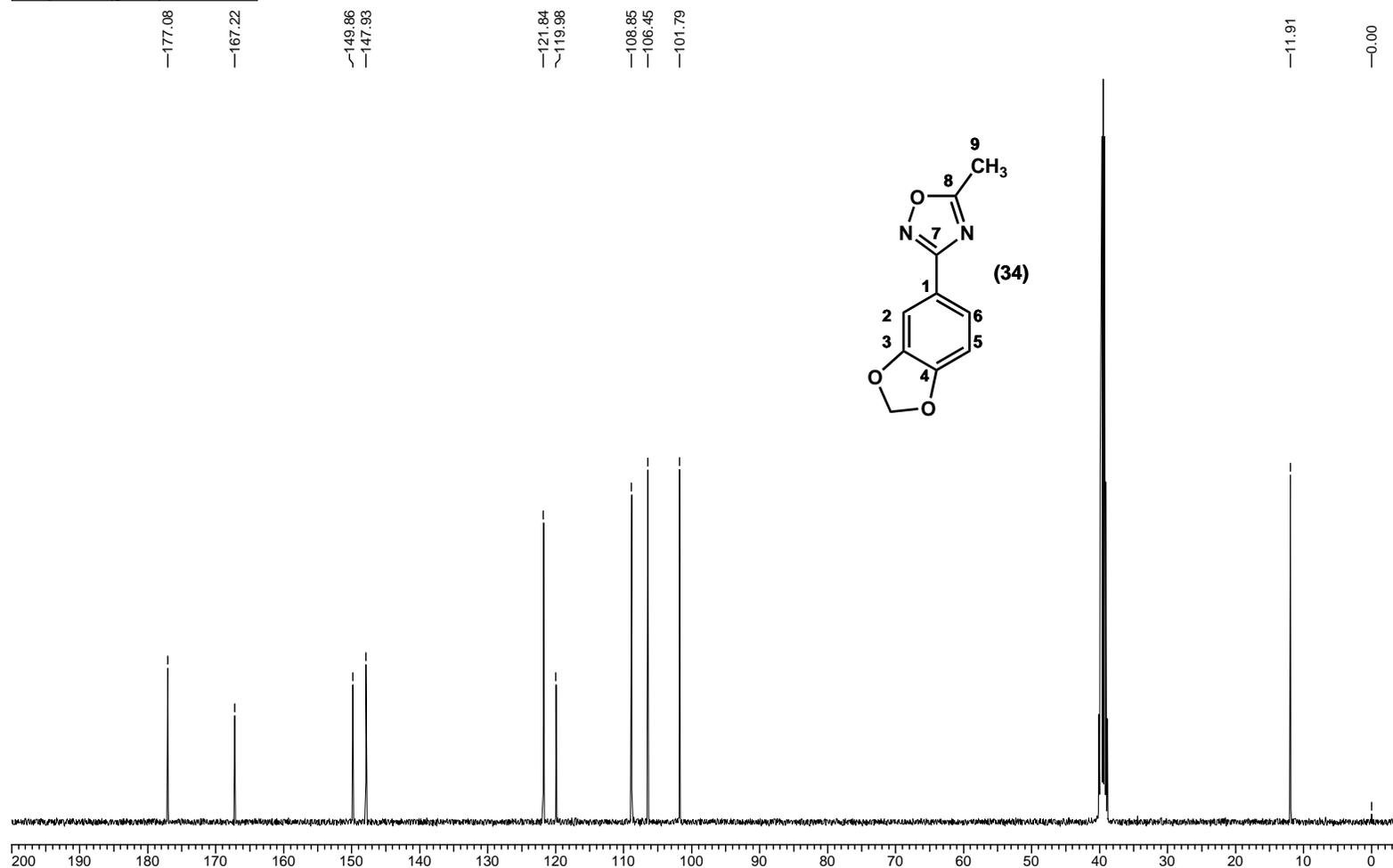
**Espectro V.32: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (34).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 3.9584	<b>Comment</b> PASL 107-268/05 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 400.14	<b>Nucleus</b> 1H	<b>Original Points Count</b> 32768
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000		<b>Points Count</b> 32768
		<b>Sweep Width (Hz)</b> 8278.15



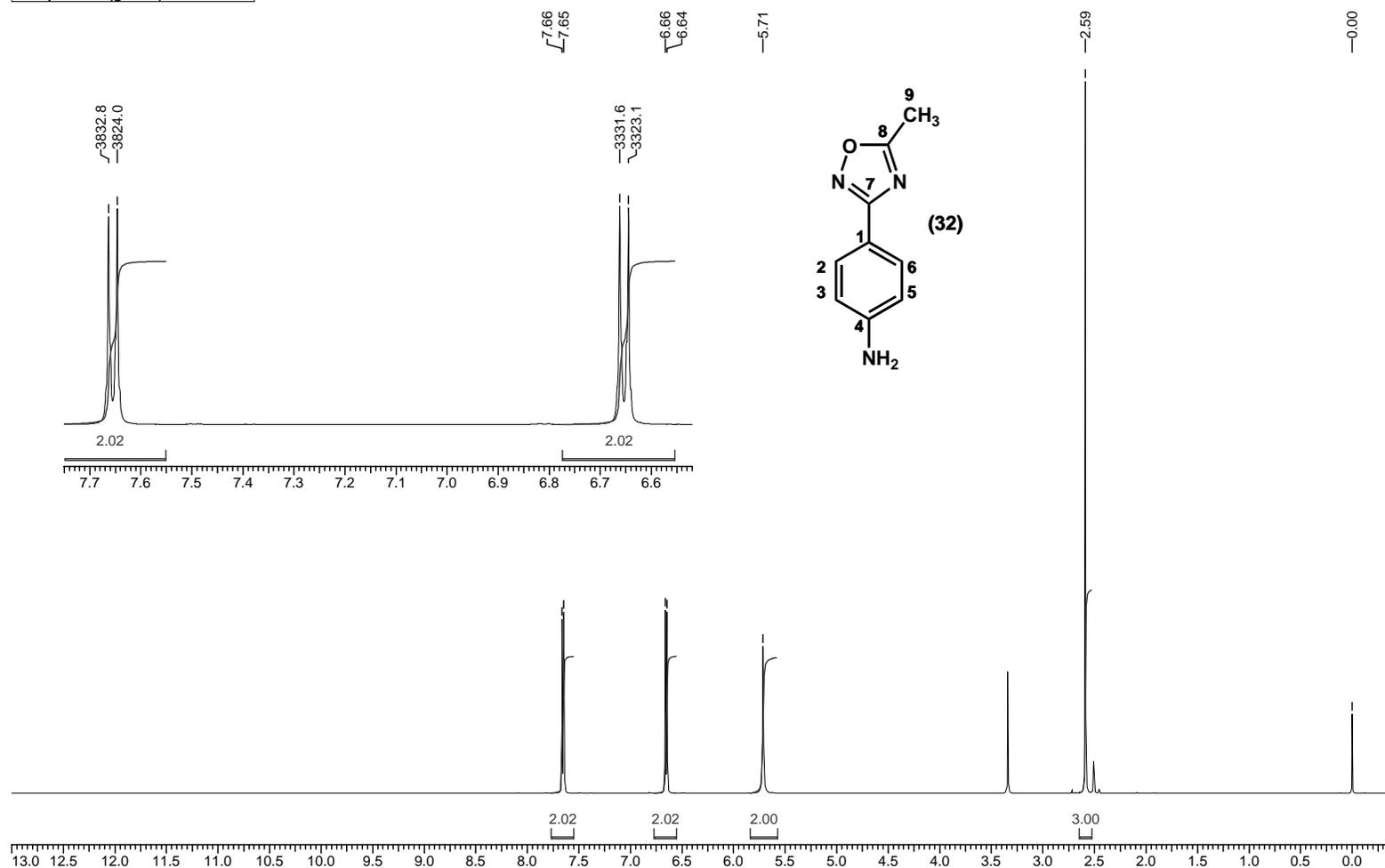
**Espectro V.33: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (34).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.6832	<b>Comment</b>	PASL 107-268/05 - Adriana		<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00			
<b>Frequency (MHz)</b>	100.62	<b>Nucleus</b>	13C	<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Points Count</b>	16384	<b>Sweep Width (Hz)</b>	23980.81
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000								



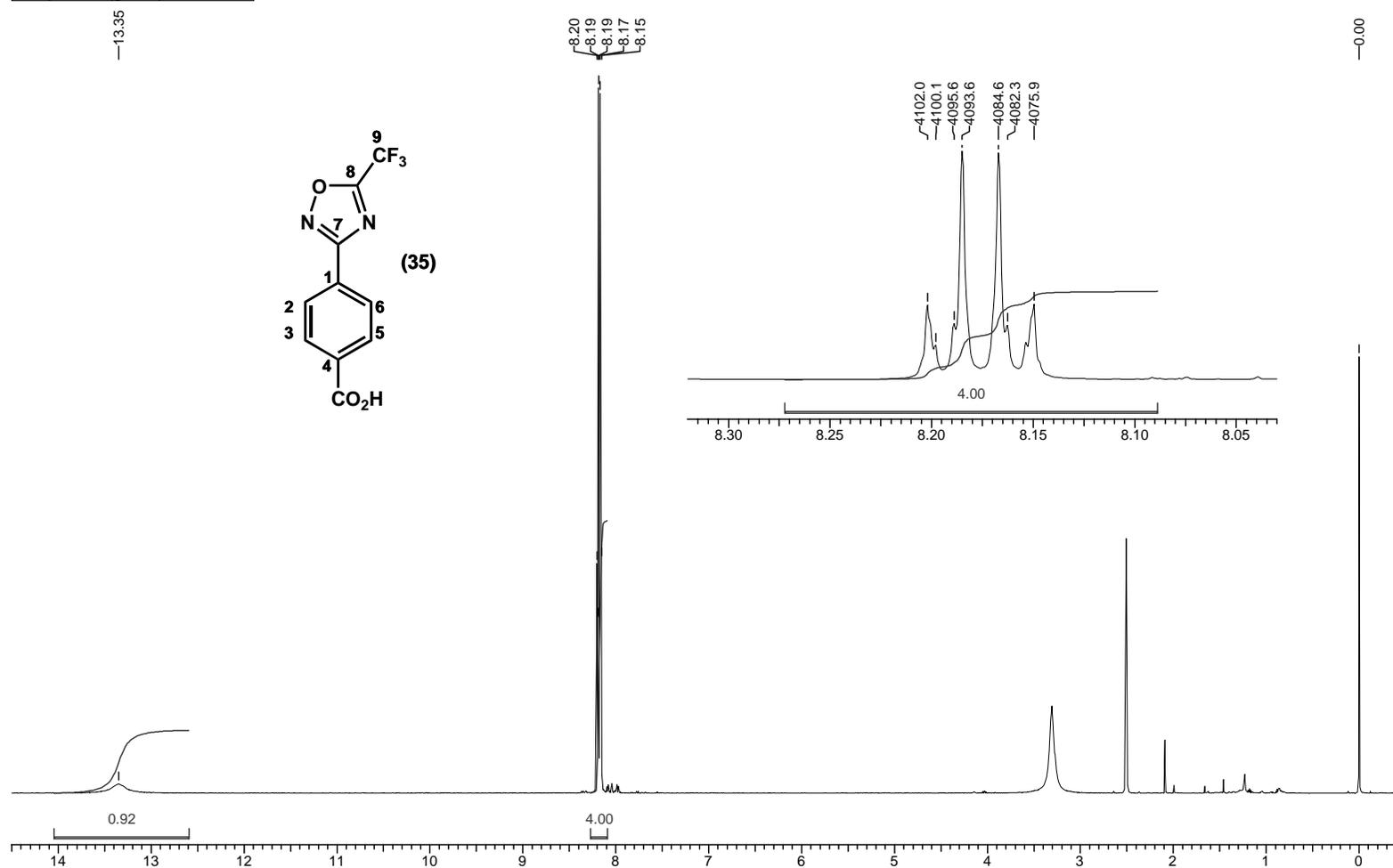
**Espectro V.34: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (32).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 89-216/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



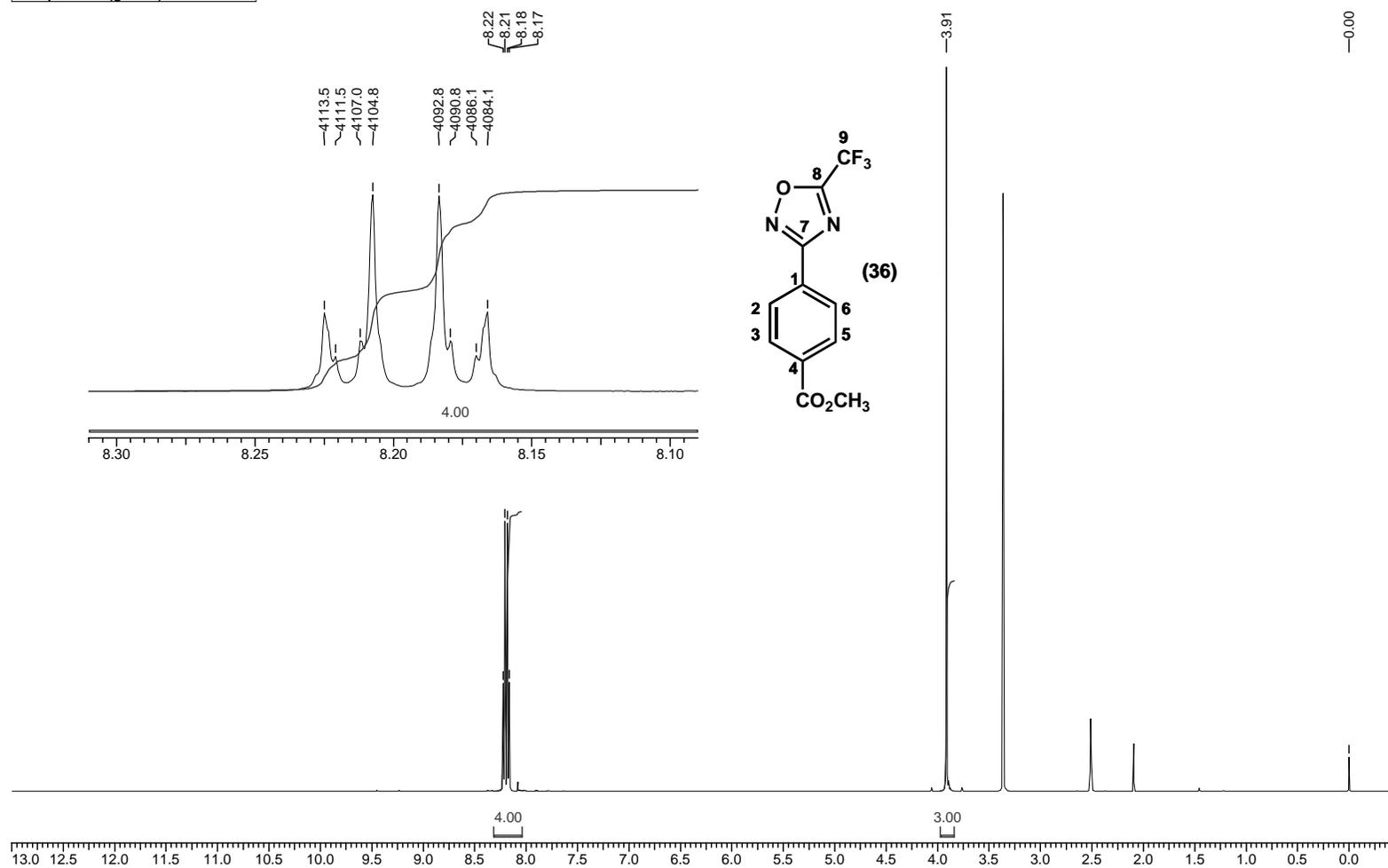
**Espectro V.35: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (35).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	4.0108	<b>Comment</b>	PASL 69-274/05 - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	500.13	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8169.93



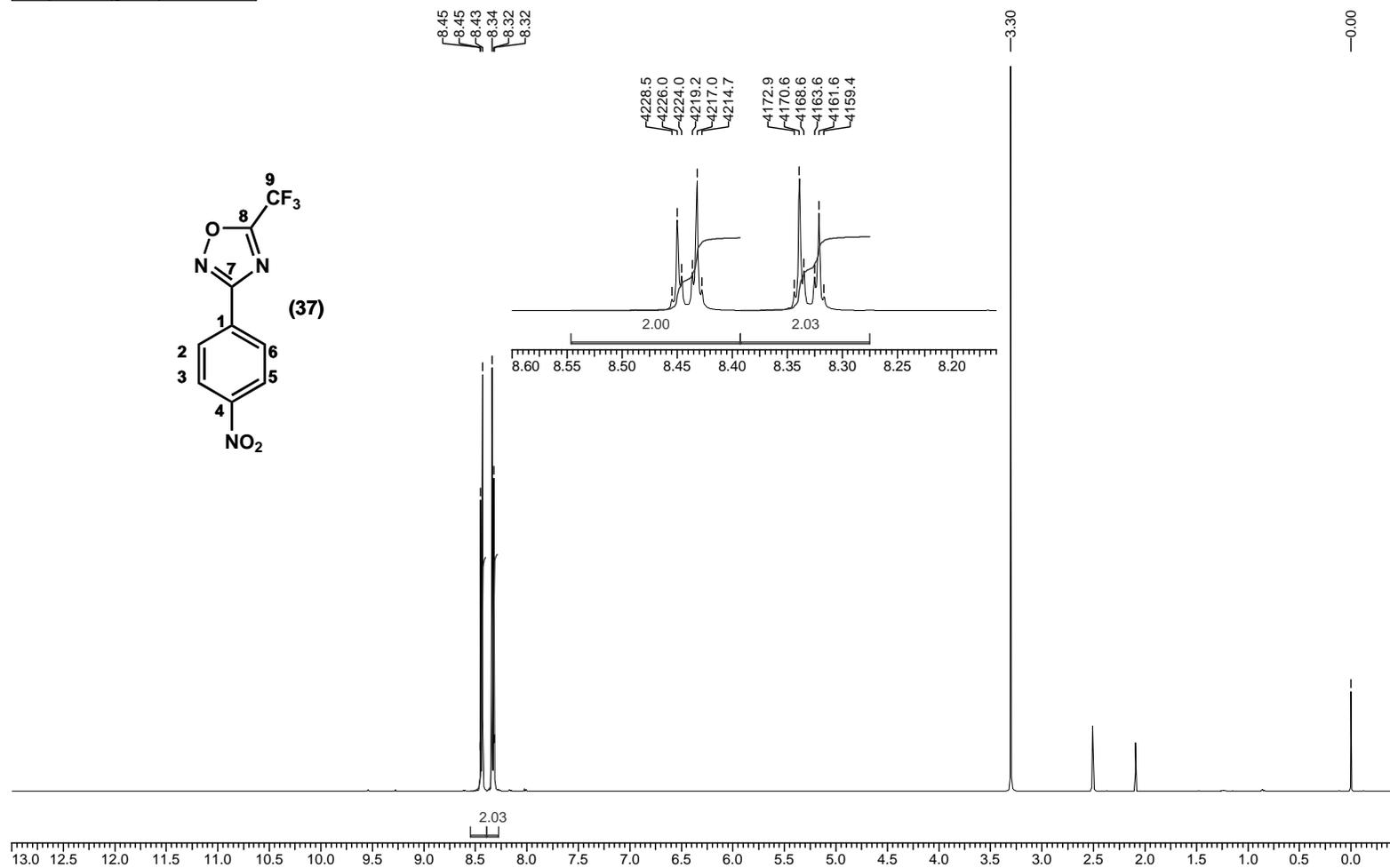
**Espectro V.36: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (36).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 73-278/05 R2 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



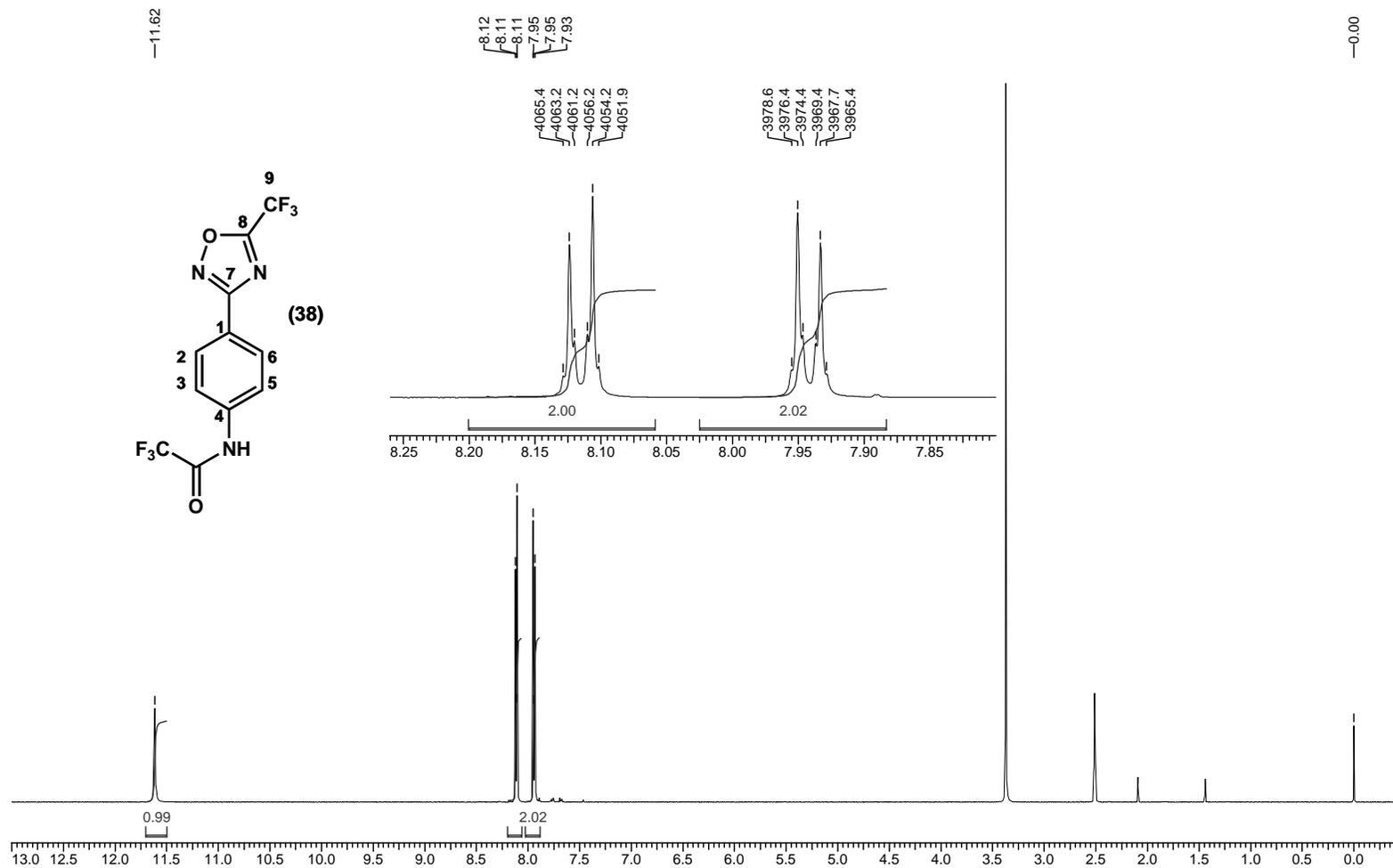
**Espectro V.37: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (37).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 72-277/05 R1 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



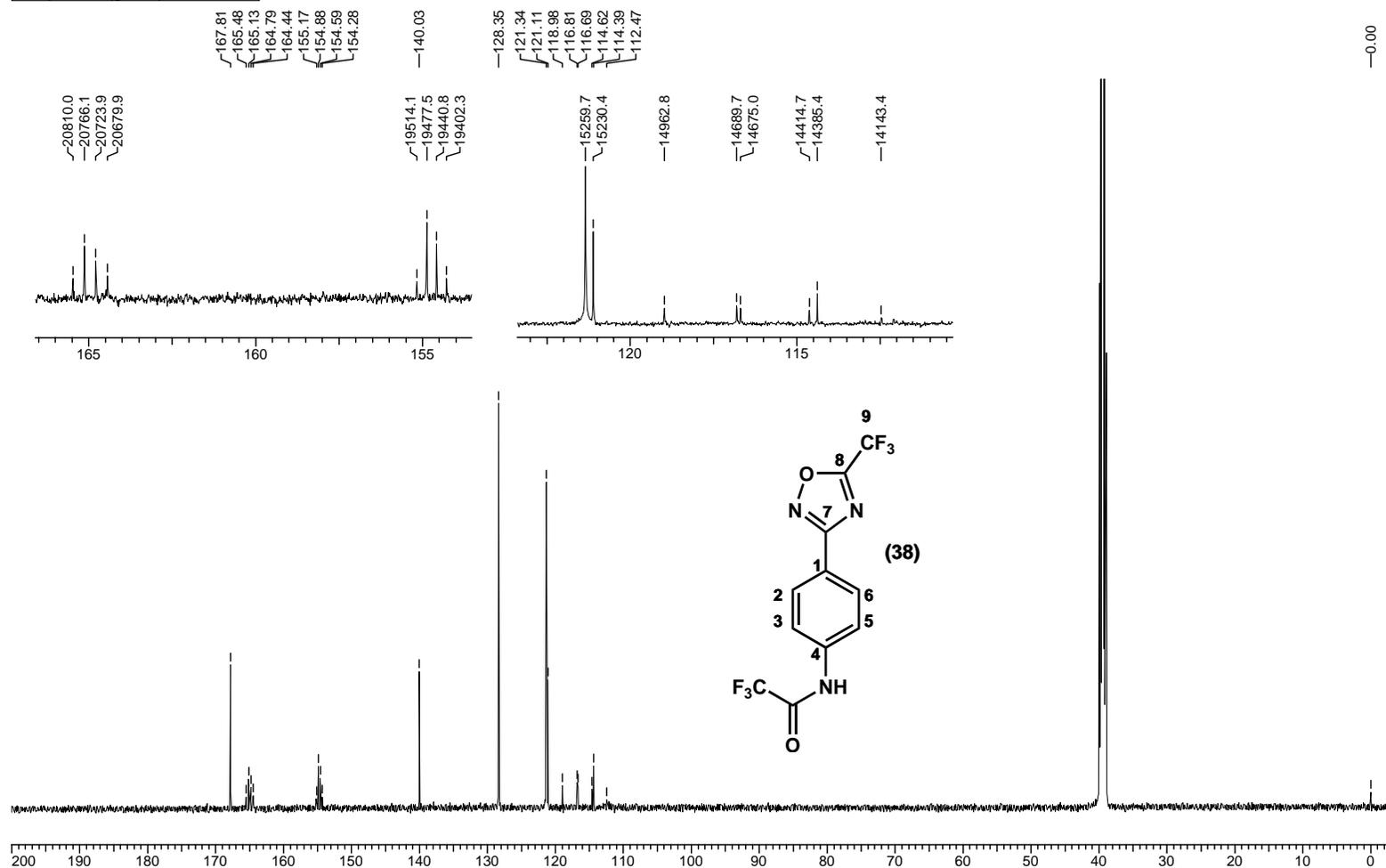
**Espectro V.38: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (38).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 70-275/05 DN - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



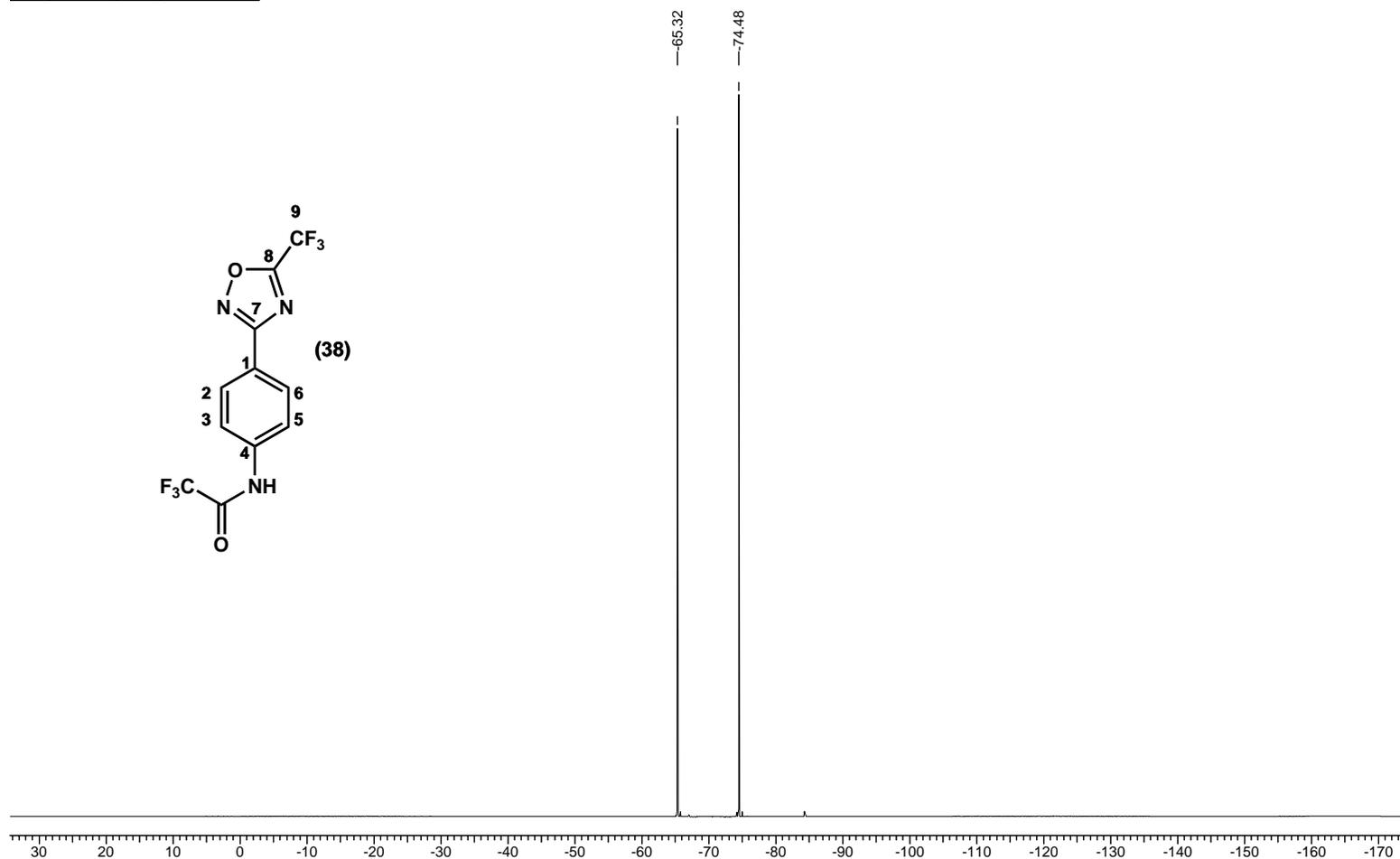
**Espectro V.39: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (38).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.5456	<b>Comment</b>	PASL 70-275/05 DN - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	125.76	<b>Nucleus</b>	<sup>13</sup> C	<b>Original Points Count</b>	16384
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	16384
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	30030.03



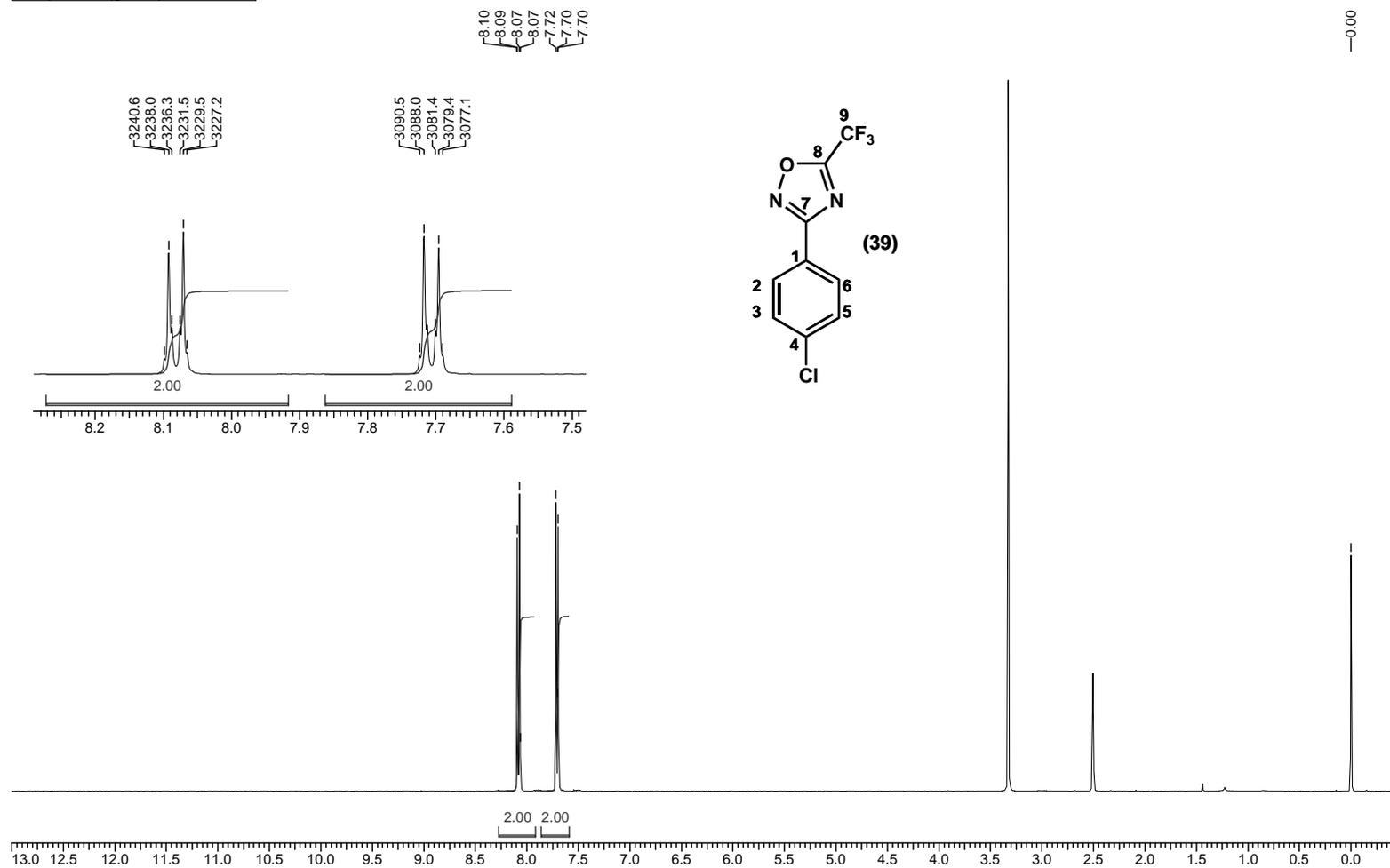
**Espectro V.40: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (38).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 70-275/05 DN - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



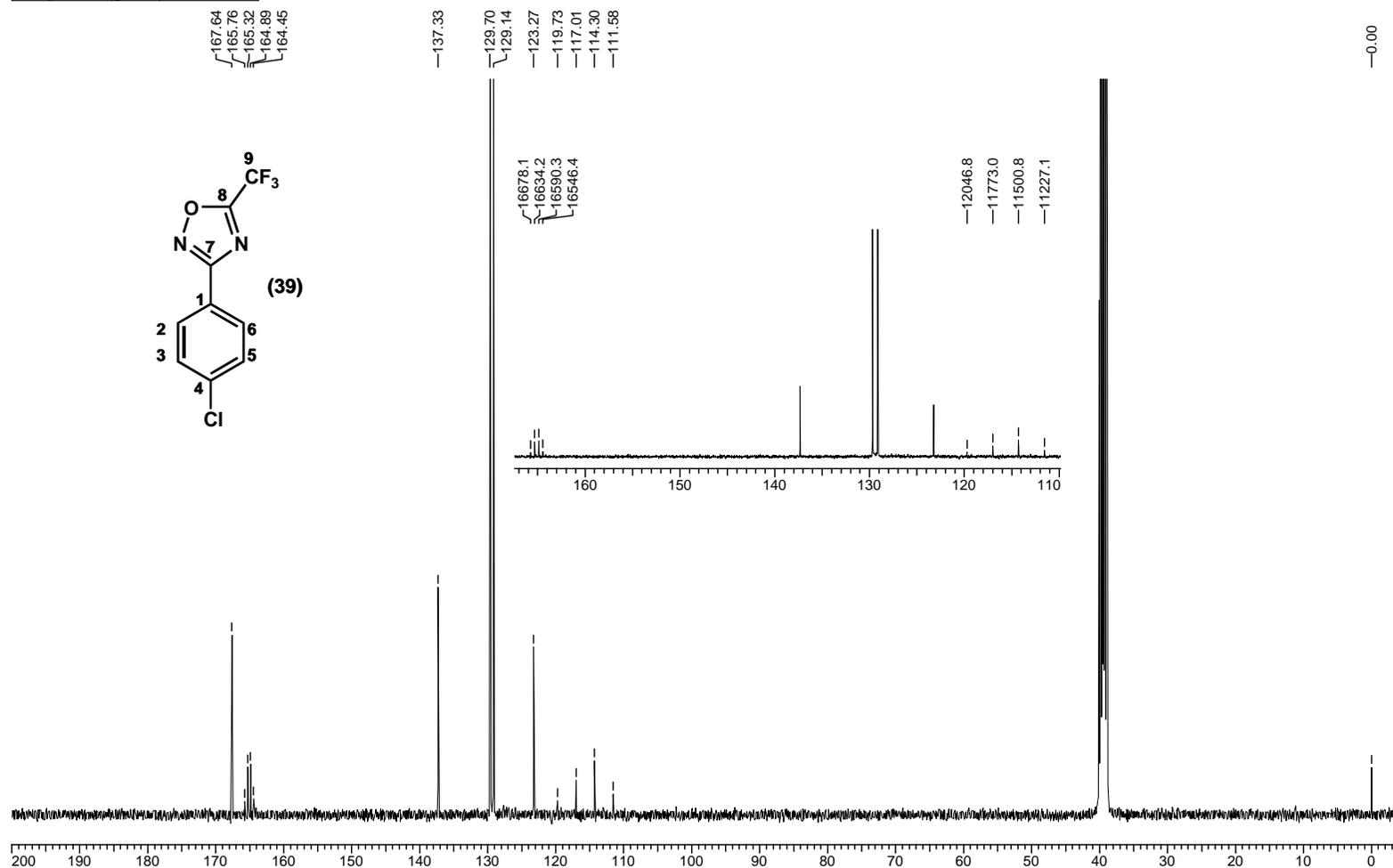
**Espectro V.41: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (39).**

<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.9584	<b>Comment</b>	PASL 71-276/05R1 - Adriana	<b>Date</b>	00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b>	400.14	<b>Nucleus</b>	1H	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Temperature (grad C)</b>	0.000			<b>Points Count</b>	32768
				<b>Sweep Width (Hz)</b>	8278.15



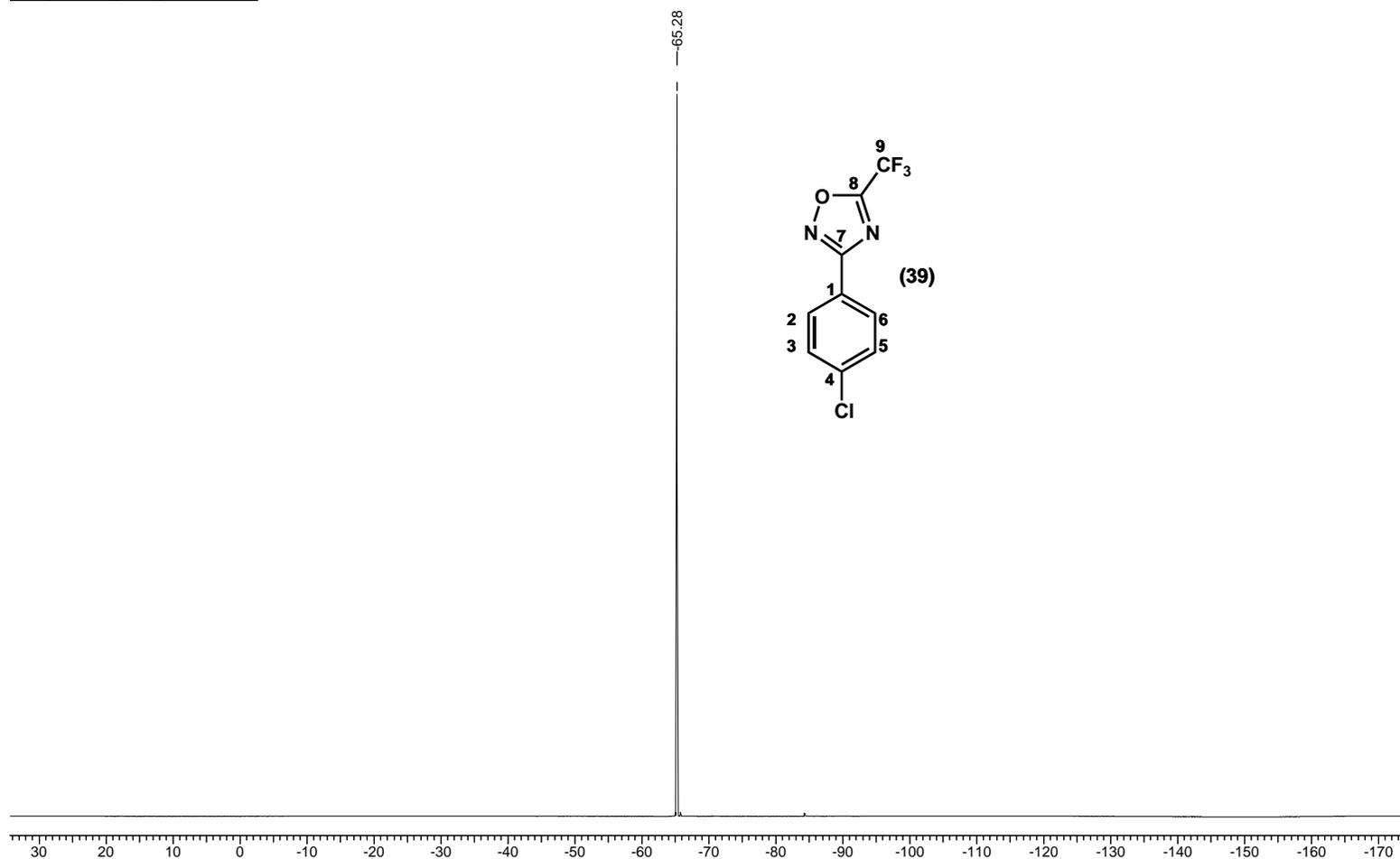
**Espectro V.42: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (39).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 71-276/05R1 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	23980.81



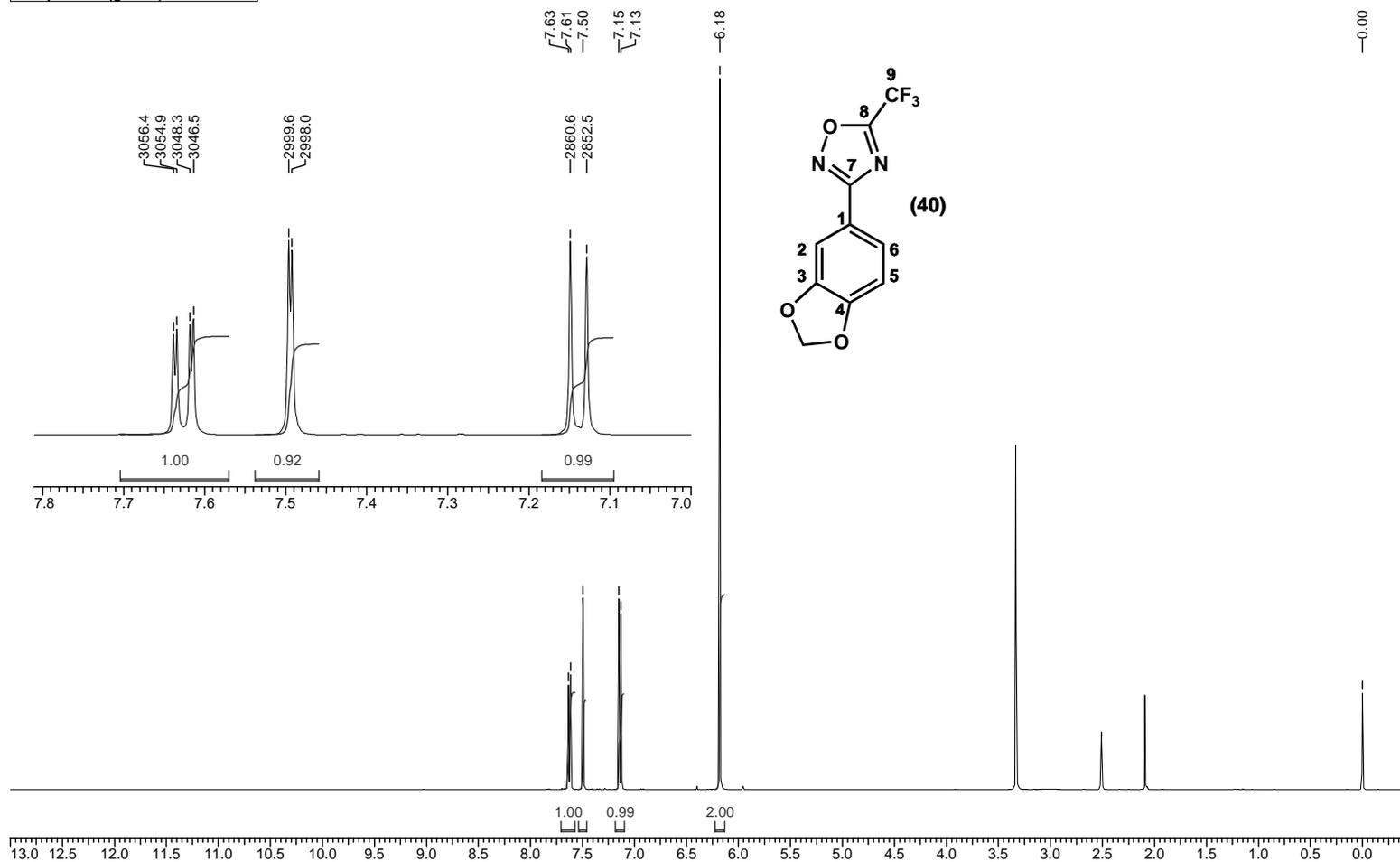
**Espectro V.43: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (39).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 71-276/05R1 - Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



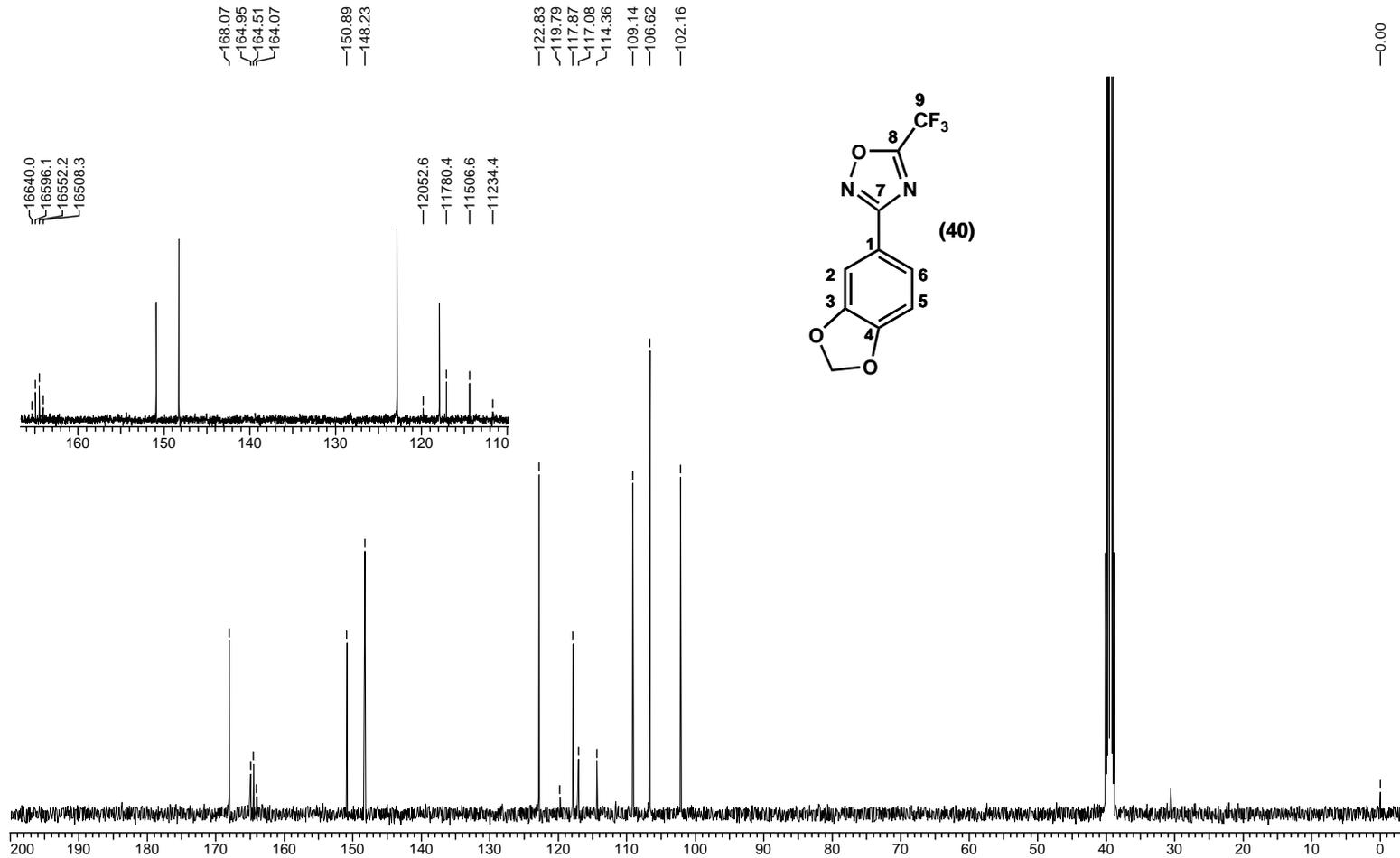
**Espectro V.44: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (40).**

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PASL 104-279/05 R1 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	400.14	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8278.15



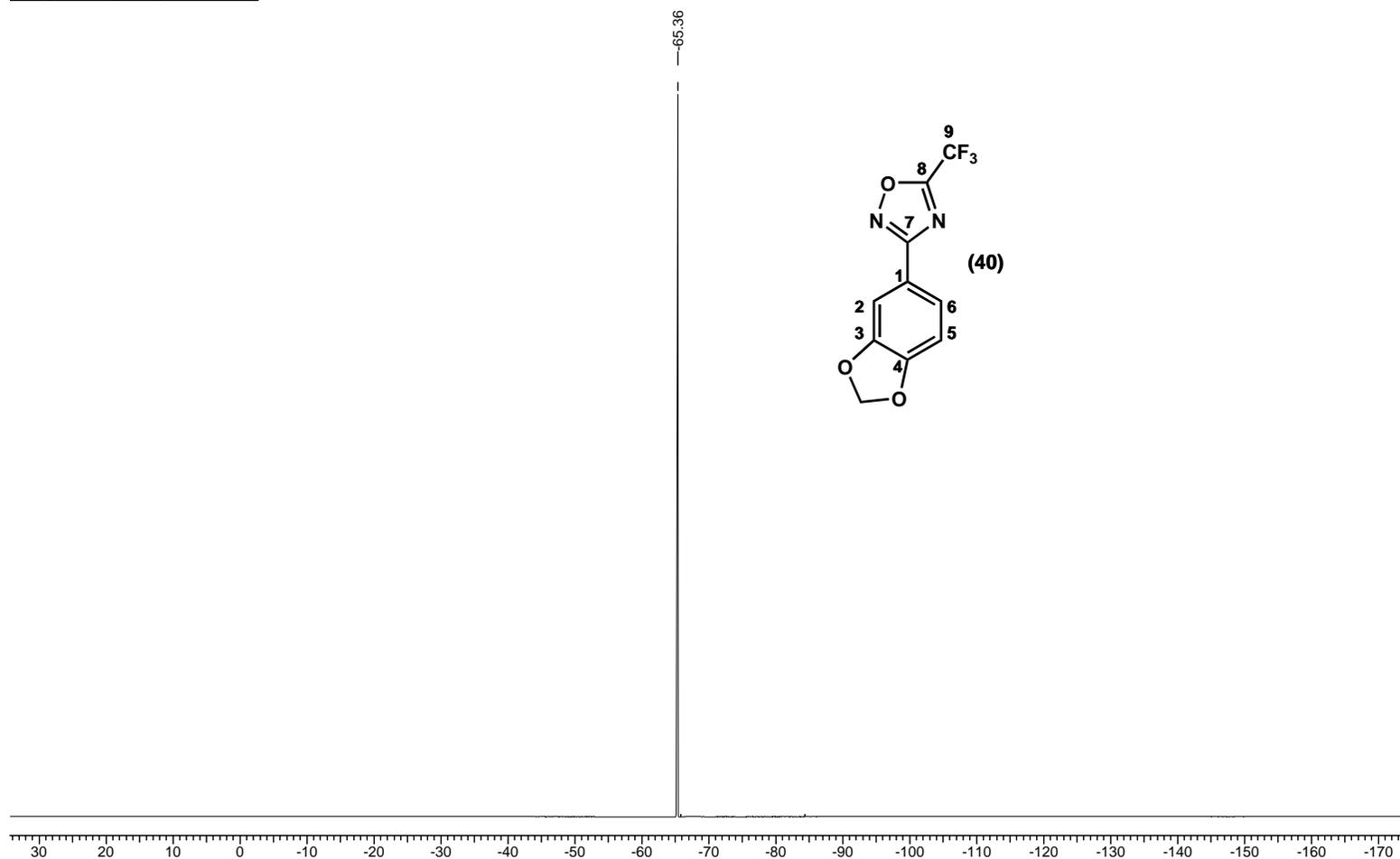
**Espectro V.45: RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (40).**

Acquisition Time (sec)	0.6832	Comment	PASL 104-279/05R1 - Adriana		Date	00/00/1980 00:00:00	
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Temperature (grad C)	0.000					Sweep Width (Hz)	23980.81



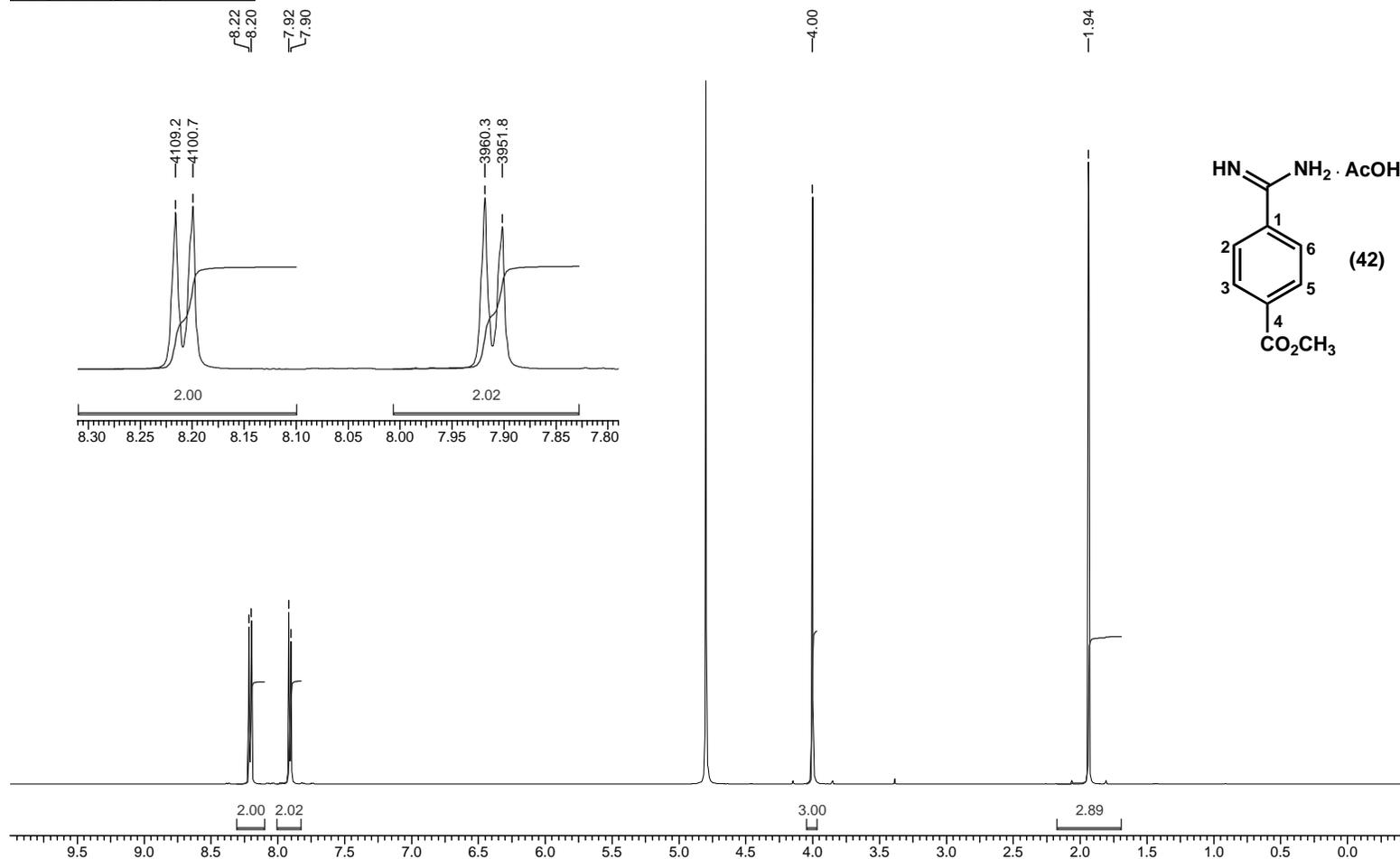
**Espectro V.46: RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (40).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.4358	<b>Comment</b> PASL 104-279/05R1 -Adriana	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 376.51	<b>Nucleus</b> 19F	<b>Original Points Count</b> 32768	<b>Points Count</b> 32768	<b>Sweep Width (Hz)</b> 75187.97
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000				



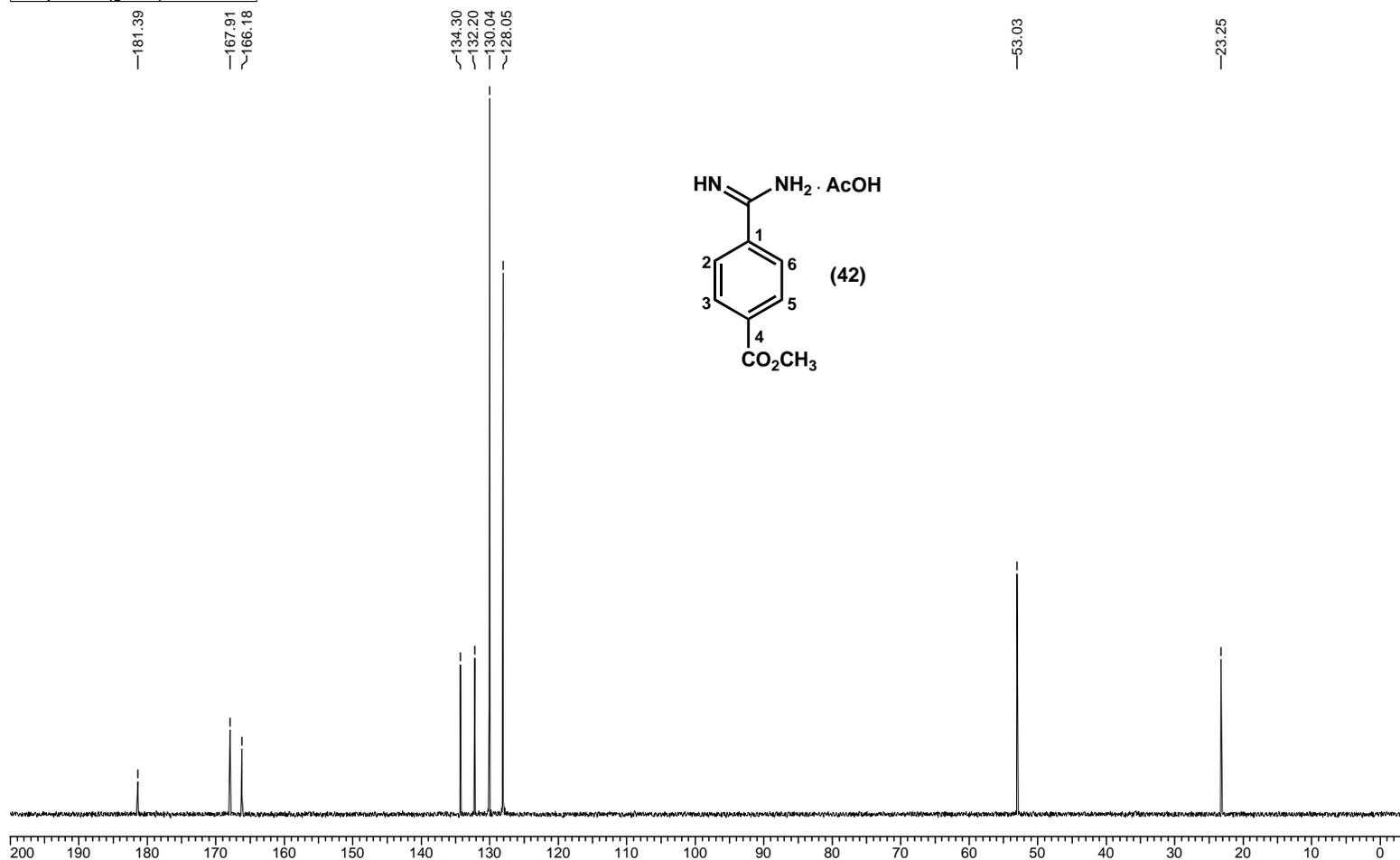
**Espectro V.47: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (42).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	PASL 78-187/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



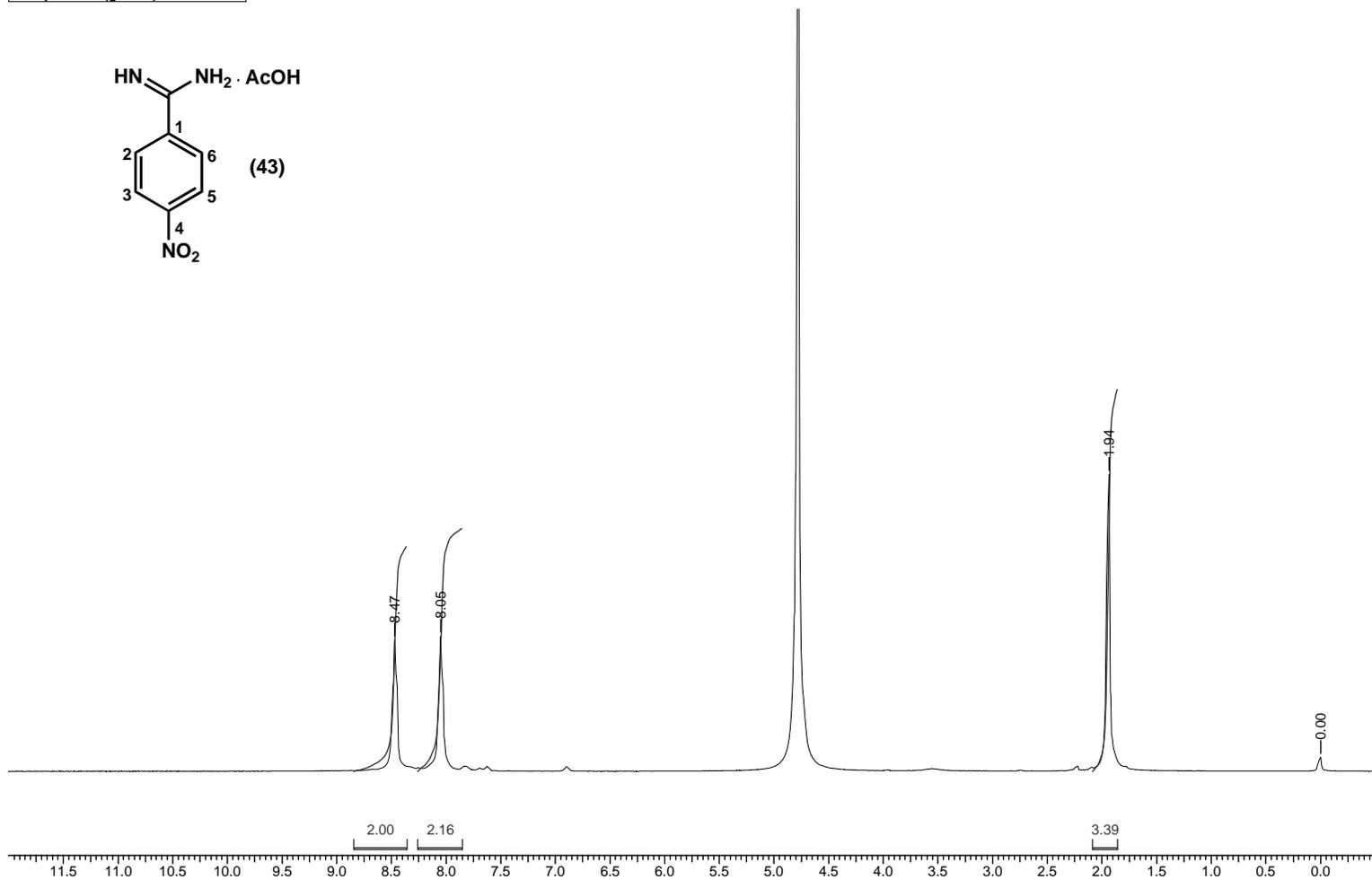
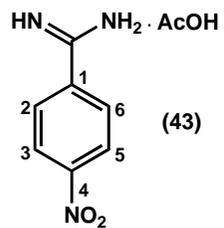
**Espectro V.48: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (42).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> PASL 78-187/05 - Adriana		<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00		
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C	<b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384	<b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03	
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000					



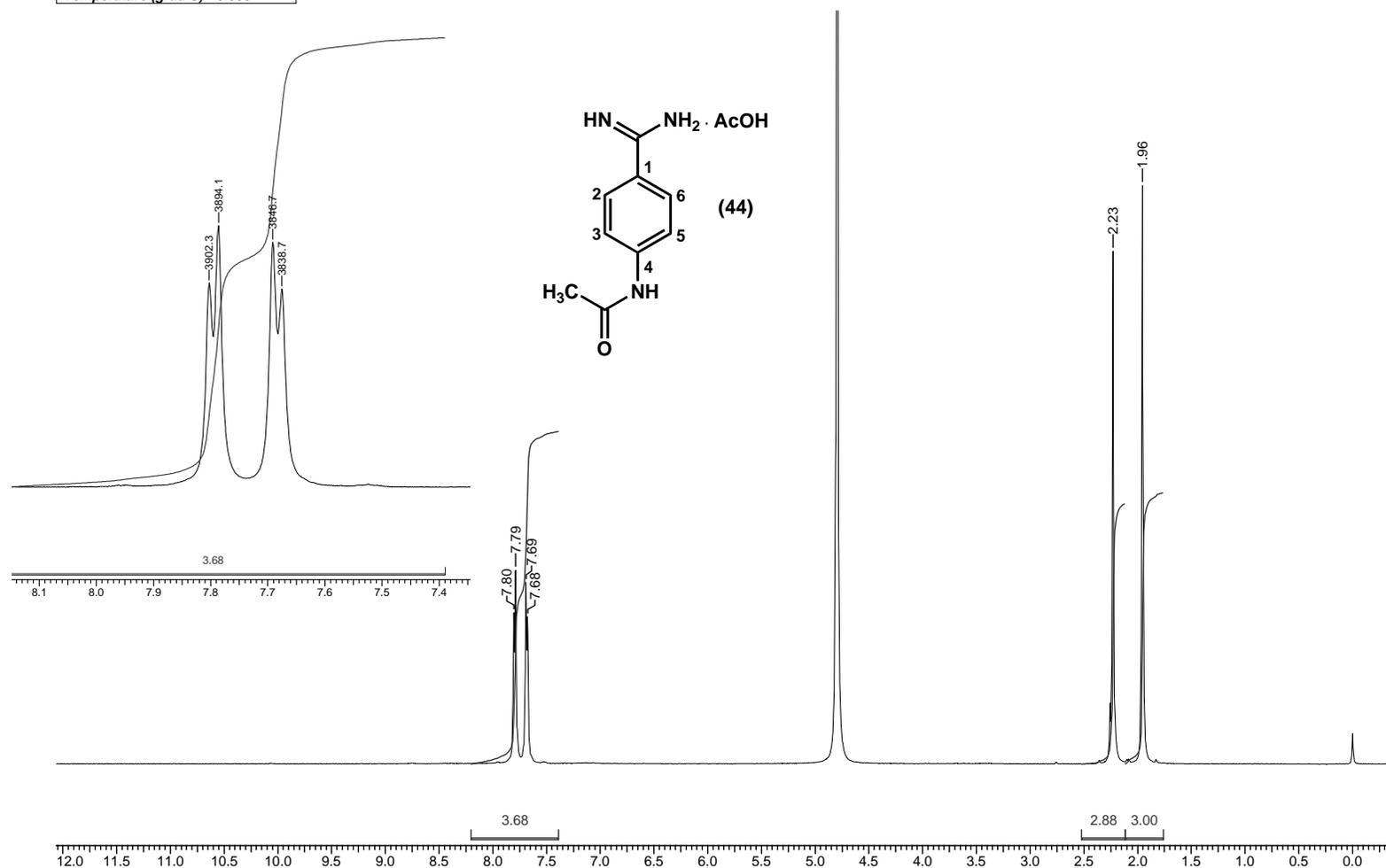
### Espectro V.49: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (43).

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PASL 77-340/05 - Adriana	Date	00/00/1980 00:00:00				
Frequency (MHz)	400.14	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8278.15
Temperature (grad C)	0.000								



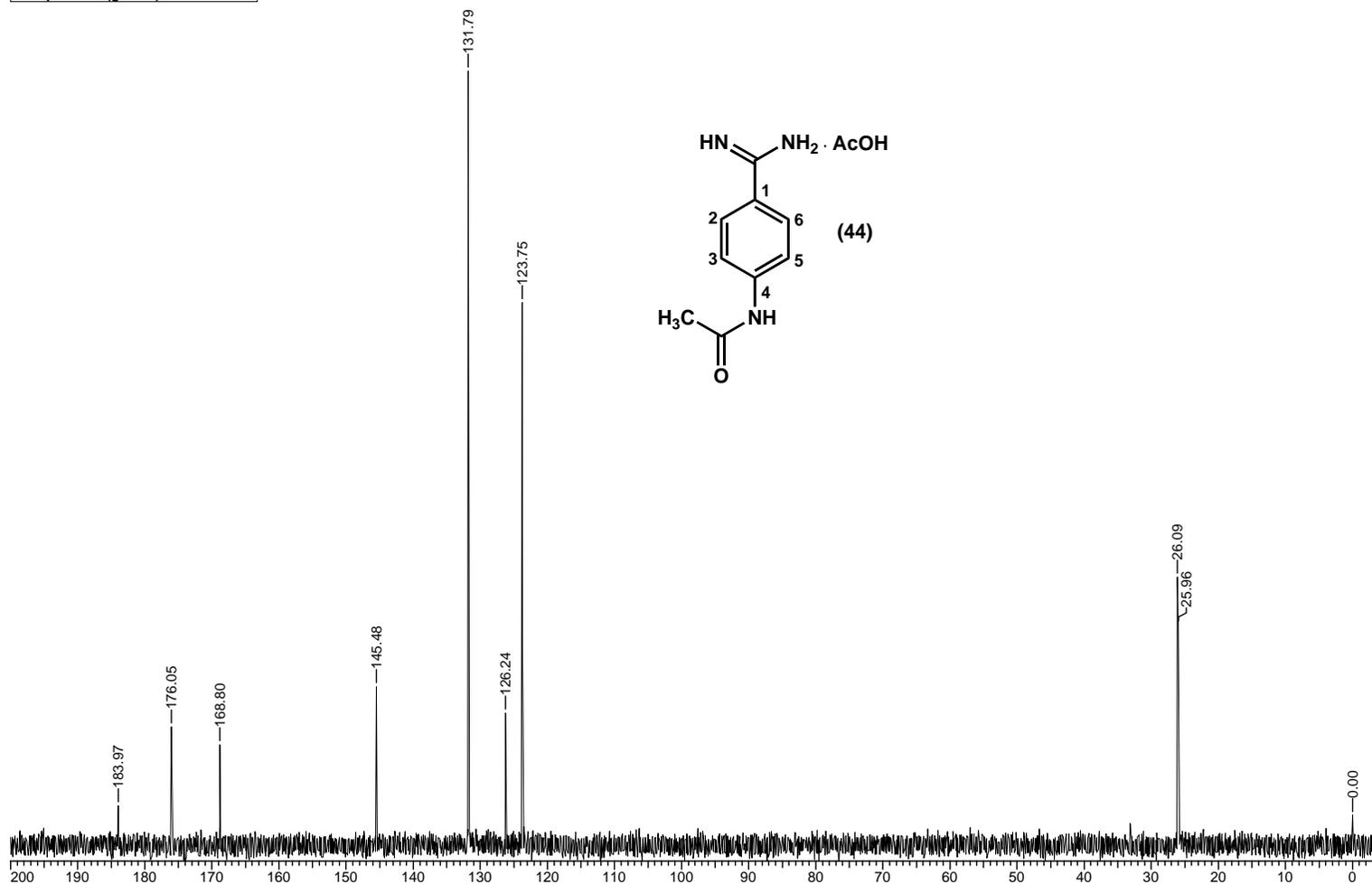
**Espectro V.50: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (44).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	Adrina PASL75-342/05 (req:2204)		Date	00/00/1980 00:00:00			
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	8169.93
Temperature (grad C)	0.000								



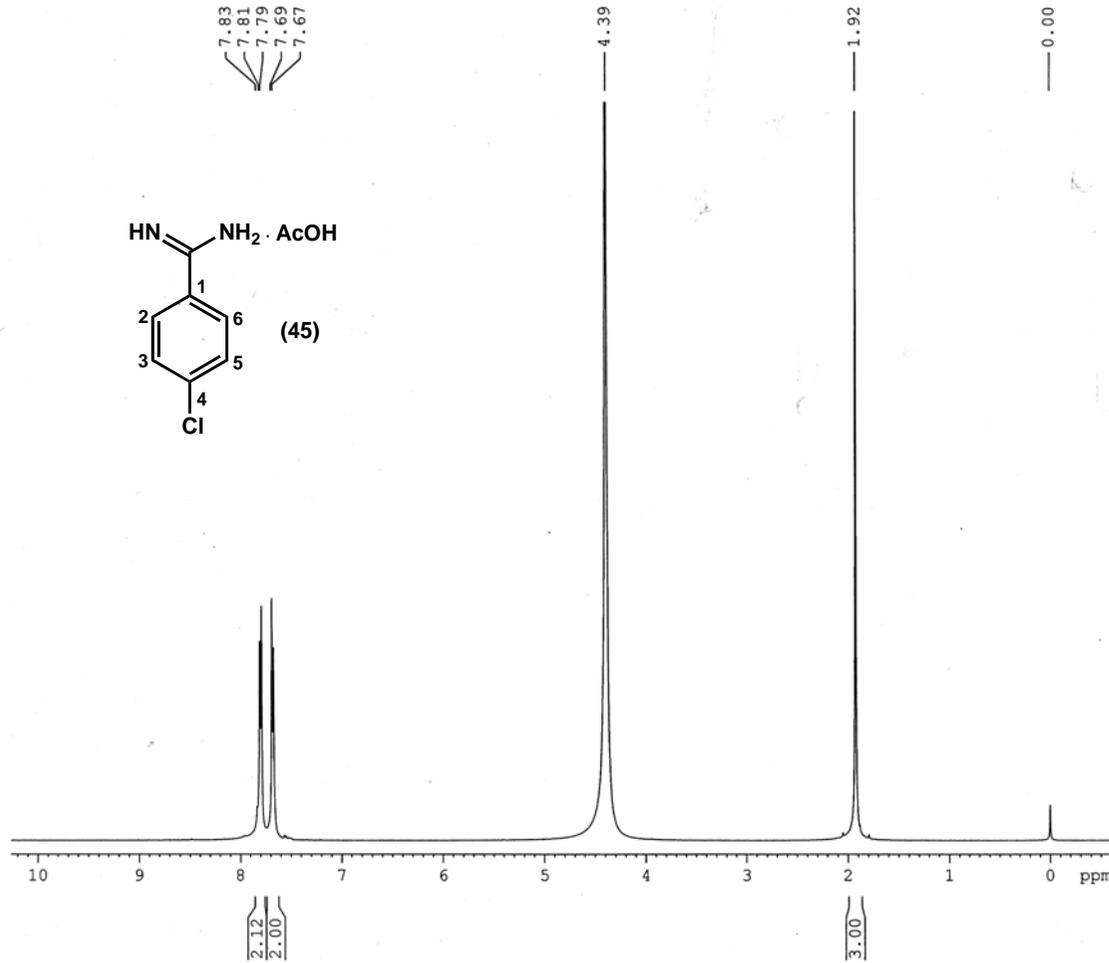
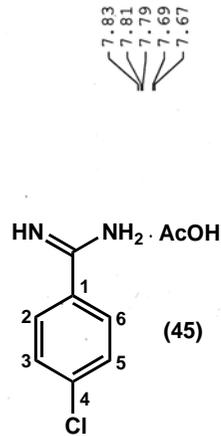
Espectro V.51: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (44).

Acquisition Time (sec)	0.5456	Comment	Adrina PAST75-342/05 (req:2204)		Date	00/00/1980 00:00:00			
Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	13C	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	30030.03
Temperature (grad C)	0.000								



**Espectro V.52: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (45).**

Adriana PASL 76-341/05  
op. pedro



Current Data Parameters  
NAME S11252724  
EXPNO 11  
PROCNO 1

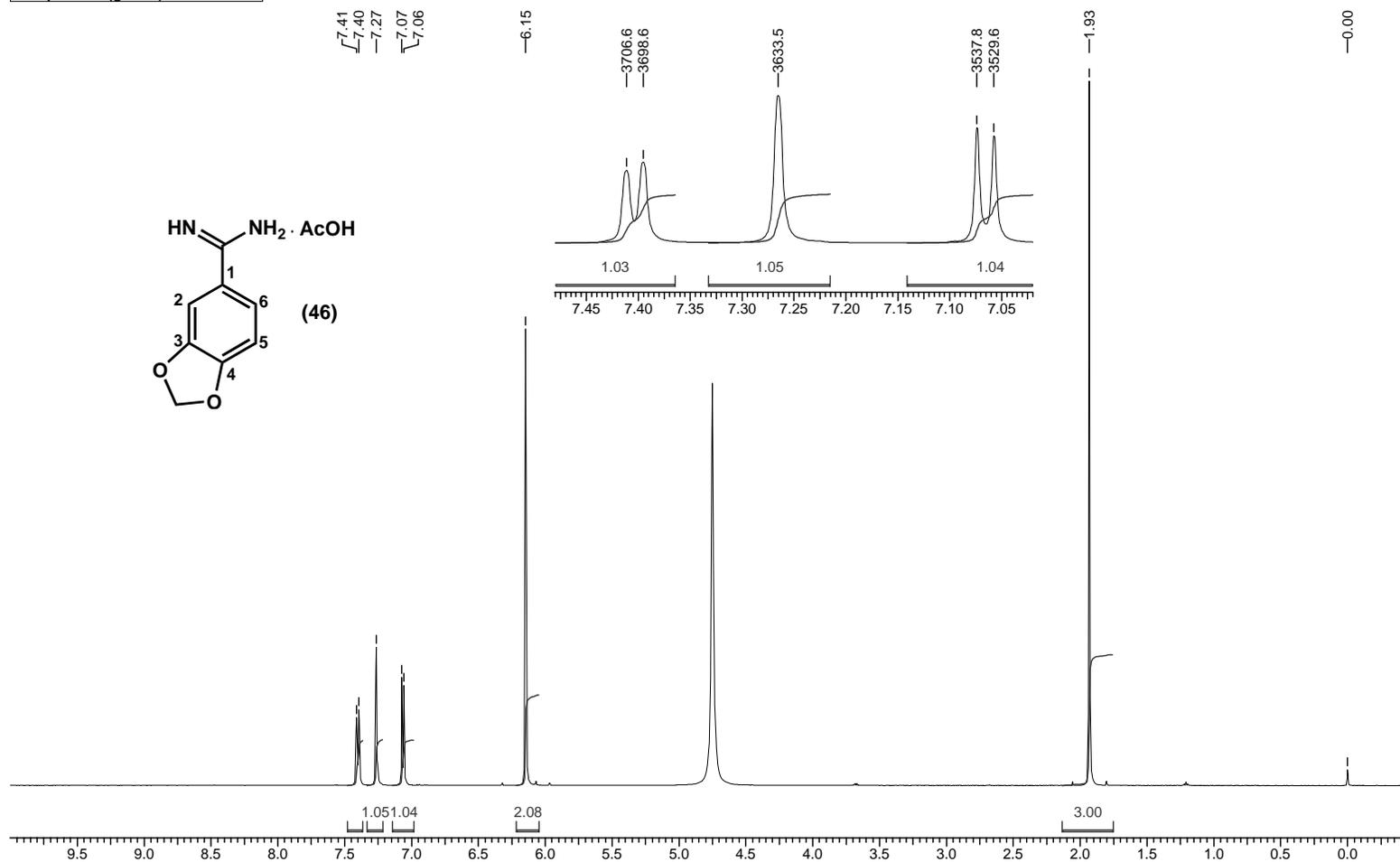
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20051221  
Time 14.46  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm BBO BB-1H  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT D2O  
NS 16  
DS 0  
SWH 8169.935 Hz  
FIDRES 0.124663 Hz  
AQ 4.0109143 sec  
RG 684.3  
DW 61.200 usec  
DE 5.00 usec  
TE 333.0 K  
D1 1.0000000 sec  
MCREST 0.0000000 sec  
MCWRK 0.0150000 sec

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.75 usec  
PL1 0.00 dB  
SFO1 500.1334796 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1301578 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

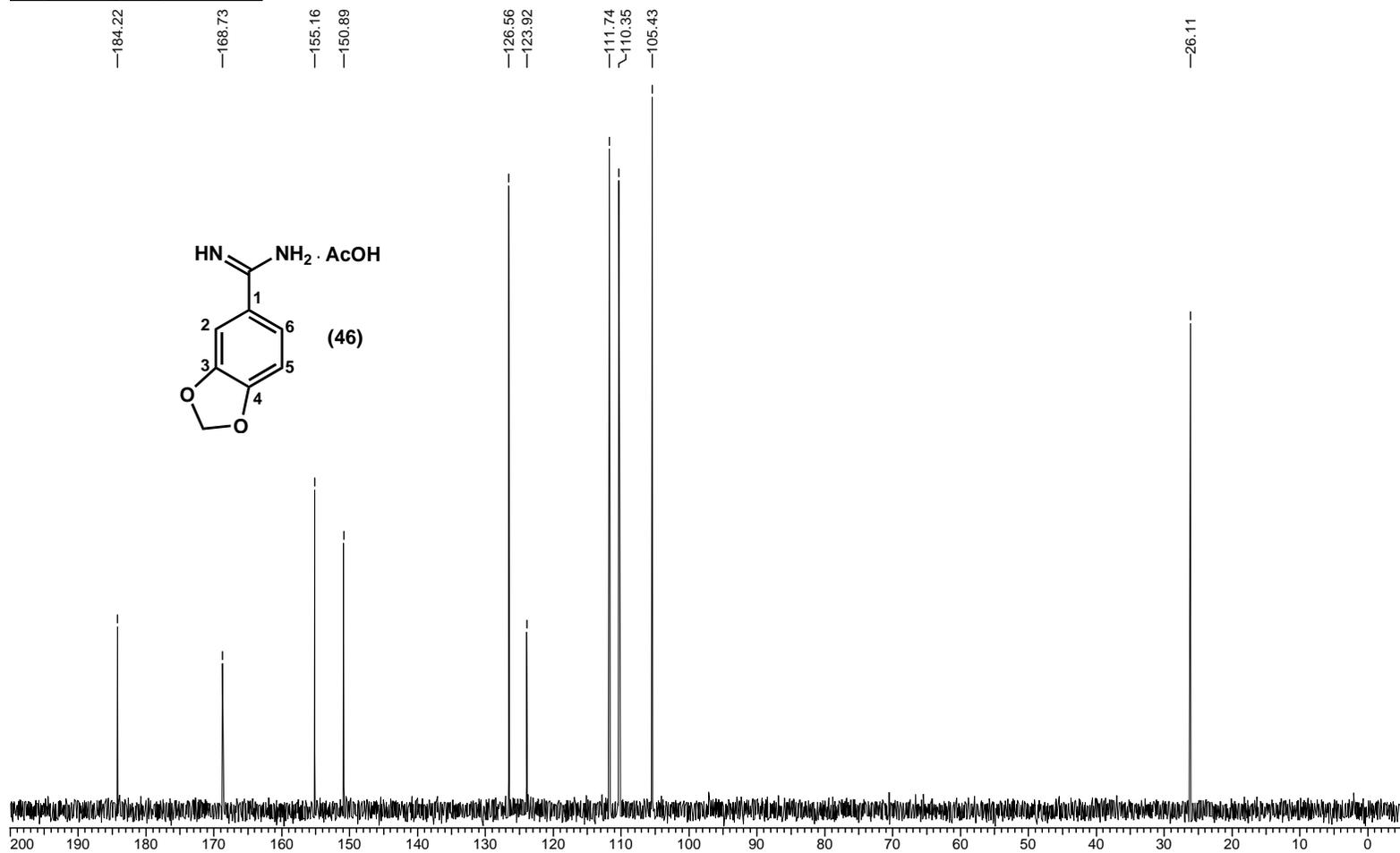
**Espectro V.53: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (46).**

Acquisition Time (sec)	4.0108	Comment	Adriana PASL105-360/05 (req:2275)	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Original Points Count	32768
Temperature (grad C)	0.000			Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8169.93



**Espectro V.54: RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto (46).**

<b>Acquisition Time (sec)</b> 0.5456	<b>Comment</b> Adriana PASL105-360/05 (req:2275)	<b>Date</b> 00/00/1980 00:00:00
<b>Frequency (MHz)</b> 125.76	<b>Nucleus</b> 13C <b>Original Points Count</b> 16384	<b>Points Count</b> 16384 <b>Sweep Width (Hz)</b> 30030.03
<b>Temperature (grad C)</b> 0.000		



# 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](#)