

ANDRESSA ESTEVES DE SOUZA

*VOLUME 1*

e

*VOLUME 2*

**1999**

*Síntese e Reatividade de Bases de Schiff  
como Precursoras de Uréias e Tiouréias  
Assimétricas Potencialmente Fungicidas*

**Andressa Esteves de Souza**

1999

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**

*Instituto de Ciências Exatas*

*Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica*

***Síntese e Reatividade de Bases de Schiff  
como Precursoras de Uréias e Tiouréias  
Assimétricas Potencialmente Fungicidas***

**Andressa Esteves de Souza**

*Sob a orientação da professora*

***Dr<sup>a</sup>. Aurea Echevarria Aznar Neves Lima***

**Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau  
de Mestre em Ciências em Química Orgânica.  
Área de Concentração em Química Orgânica**

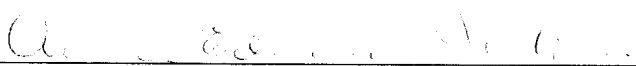
**Seropédica, Rio de Janeiro**

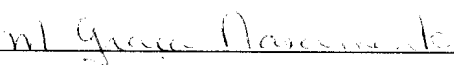
**Outubro de 1999.**


*Síntese e Reatividade de Bases de Schiff  
como Precursoras de Uréias e Tiouréias  
Assimétricas Potencialmente Fungicidas*

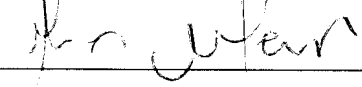
**Andressa Esteves de Souza**

Aprovado em: 20/10/2019

  
\_\_\_\_\_  
Prof.Dr<sup>a</sup>. Aurea Echevarria A. N. Lima - Depart. de Química / UFRuralRJ

  
\_\_\_\_\_  
Prof.Dr<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento - Depart. de Química / UFSC

  
\_\_\_\_\_  
Prof.Dr Carlos Mauricio R. Sant'Anna - Depart. de Química / UFRuralRJ

  
\_\_\_\_\_  
Prof.Dr Anselmo Alpande de Moraes - Depart. de Química / UFRuralRJ

*Aos meus pais, José e Maria, pelo carinho e por  
tornarem possível a realização de um sonho.  
Aos meus irmãos Vanessa, Amanda e José Felipe por  
escutarem as minhas reclamações sempre  
com atenção e muito carinho.  
E a Deus pela força no decorrer de todo o trabalho.*

*“Quem me dera que eu fosse o pó da estrada  
E que os pés dos pobres me estivessem pisando...  
Quem me dera que eu fosse os rios que correm  
E que as lavadeiras estivessem à minha beira...  
Quem me dera que eu fosse o burro do moleiro  
E que ele me batesse e me estimasse...  
Antes isso que ser o que atravessa a vida  
Olhando para trás de si tendo pena...”*

*(Fernando Pessoa)*

*“Voa coração a minha força te conduz (...)  
Vara a escuridão,  
Vai onde a noite esconde a luz,  
clareia seu caminho e acende seu olhar ...”*

## AGRADECIMENTOS

À professora Dr<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento pelo carinho e pelas valiosas contribuições para a realização deste trabalho.

Ao corpo docente do programa de Pós-graduação da UFRuralRJ pela formação acadêmica que permitiu a elaboração deste trabalho de tese.

Ao Rafael, meu “anjo da guarda”, pelo companheirismo e carinho neste ano de tantas descobertas.

À amiga Andreza Aiko, minha “quase-xará”, pela presença constante e pelo carinho em todos os momentos, de alegria ou não .

À amiga Juliana E. N. Lima, pela amizade de tanto tempo, e pelo incentivo maior a cada novo dia.

Ao amigo de quase duas décadas, Diego de Oliveira Menezes pelo encorajamento e grande amizade que superou em todos os momentos, tempo e distância.

À amiga Ana Paula pela agradável companhia durante o café na sala 22.

À amiga e “exemplo de trabalho bem feito”, Heloisa de Mello pelo carinho dia a dia durante estes anos de convivência.

Aos meninos do laboratório 29: Edson, Marco Antônio (Profeta), Paulo Afonso (Bolinha), João Vítor e Cláudio Lourenço, Cláudio Eduardo e Júnior pelas divertidas tardes de trabalho.

Às amigas companheiras de graduação: Aline Mayor, Carla Cristina, Elizandra C. de Sá, Gelma, Kátia Ramos, Lara Passamani e Renata Lessa pela amizade e acolhida constantes.

Às minhas primas Patricia e Luciana pelo carinho e paciência frente à ausência constante.

À amiga Rosane Alves Fontes pela grande amizade de ontem, de hoje e sempre.

Ao amigo André Gabriel, pela oportunidade de convivência, pelas conversas, pelo café enfim pelo carinho de sempre.

Aos demais colegas do curso de Pós-graduação, de hoje e de ontem, que tornaram o tempo de trabalho mais agradável: Lucilene, Cristina, Janaína, Raquel, Tânia, Margareth, Ana Beatriz, Frances, Denise, Geize, Daniela, Márcia, Bauer, Cássia, Viviane e Cássio.

Aos funcionários técnico-administrativos: Eli, Carlão, Maurício, Fábio, Renato, Áurea, Frances, Osmar, Reginaldo, Pedro, Arlete, Conceição pela atenção e apoio durante todos estes anos.

À professora Sônia Maria Regina de Souza e o aluno Marco André Alves de Souza pelos ensaios realizados com fungos.

À professora Dr<sup>a</sup> Alice Maria Rolim Bernardino pela elaboração de alguns espectros de RMN.

À UFSC, pela elaboração dos espectros de Massas, Análise Elementar e determinação dos Índices de Refração.

À UFRuralRJ pela formação gratuita e de qualidade não só durante o trabalho de tese como na graduação.

À CAPES pela oportunidade concedida.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, **muito obrigada.**



**À professora e amiga,  
Drª Aurea Echevarria pelo carinho e estímulo,  
que tornaram este trabalho possível.  
E por dar um sentido real à palavra  
“Orientadora”.**

## Sumário

	Pág.
Abreviaturas.....	xv
Índice de Esquemas.....	xviii
Índice de Figuras.....	xix
Índice de Tabelas.....	xxii
Resumo.....	xxv
Abstract.....	xxvii
 <b>I. Introdução</b>	
<b>1. Uréias e Tiouréias</b>	
1.1. Importância e Justificativa.....	1
1.2. Estrutura e Propriedades Espectroscópicas de Uréias e Tiouréias.....	2
1.2.1. Estrutura da Molécula.....	3
1.2.2. Espectroscopia de Infravermelho.....	5
1.2.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	6
1.3. Métodos de Síntese para Uréias e Tiouréias.....	11
1.3.1. A Partir da Interação entre Amino-compostos e Isocianatos ou Isotiocianatos.....	11

	Pág.
1.3.2. A Partir da Reação entre Aminas e Haletos de Alquila com Cianatos Metálicos Alcalinos.....	13
1.3.3. A Partir da Interação de Aminas Primárias e Secundárias com Fosgênio ou Tiofosgênio.....	13
1.3.4. A Partir da Interação entre Aminas com Uréias/Tiouréias e Nitrouréias.....	17
1.3.5. A Partir da Reação Envolvendo Uréias/Tiouréias e Outros Compostos.....	18
1.3.6. Obtenção de Uréias Substituídas a Partir da Carbonilação de Aminas.....	19
1.3.6.1. Carbonilação Catalítica de Aminas.....	19
1.3.6.2. Carboxilação Oxidativa de Aminas.....	20
1.3.7. Preparação de Uréias e Tiouréias Substituídas Através do Rearranjo de Hoffman.....	20
1.4. Atividade Biológica de Uréias e Tiouréias.....	21
2. Bases de Schiff	
2.1. Importância e Justificativa.....	26
2.2. Propriedades Espectroscópicas das Bases de Schiff.....	27
2.2.1. Aspectos Físico-Químicos.....	28
2.2.2. Espectroscopia de Infravermelho .....	28
2.2.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).	32

	Pág.
2.3. Alguns Métodos de Preparação de Iminas.....	34
2.3.1. Adição de Aminas a Aldeídos e Cetonas.....	34
2.3.2. Adição de Aminas a Compostos com Tripla Ligação.	35
2.3.3. Adição de Reagentes de Grignard à Nitrilas.....	36
2.3.4. Pirólise de Alquil ou Aril Azidas.....	36
2.3.5. Redução de Oximas.....	37
2.4. Metodologias Alternativas Aplicadas em Síntese Orgânica.	37
2.4.1. Reações Sob Irradiação de Microondas em Meio a Solventes Orgânicos.....	40
2.4.2. Reações Sob Irradiação de Microondas em Ausência de Solventes Orgânicos.....	41
2.5. Atividade Biológica das Bases de Schiff.....	43
3. Aplicação da Modelagem Molecular no Estudo da Reatividade Química.....	45
3.1. A Teoria.....	46
<b>II. Objetivos.....</b>	<b>53</b>
<b>III. Parte Experimental</b>	
1. Materiais	
1.1. Aparelhos.....	54
1.2. Reagentes e Solventes.....	55

	Pág.
2. Síntese	
2.1. Síntese dos Aminopirazóis (29-31).....	56
2.2. Obtenção das Bases de Schiff Derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol	57
2.2.1. Método Tradicional.....	58
2.2.2. Metodologias Alternativas.....	58
2.2.2.1. Método Seco Utilizando Suporte Sólido.....	58
2.2.2.2. Método Seco Utilizando Suporte Sólido e Irradiação de Microondas.....	59
2.2.2.3. Método Seco Utilizando Areia do Mar como Suporte Sólido e Irradiação de Microondas.....	59
2.3. Caracterização das 1,3-dimetil-5-[ <i>p</i> -X-benzilideneamino]pirazóis	60
2.4. Obtenção das Bases de Schiff Derivadas da 3,3-difenilpropilaminas .....	62
2.5. Identificação das Bases de Schiff Derivadas da 3,3-difenilpropilaminas .....	63
2.6. Obtenção das Aminas Secundárias Derivadas da Série N-3,3-difenil-N-[ <i>p</i> -X-benziliden]-anilina .....	67
2.7. Caracterização das N-3,3-difenil-N-[ <i>p</i> -X-benziliden]-anilinas.	68
2.8. Obtenção das Uréias e Tiouréias .....	72
2.9. Caracterização das N-[3,3-difenilpropil]-N- [ <i>p</i> -X-benzil]-N'-feniluréias e tiouréias .....	73

	Pág.
2.9.1. Obtenção da Amina Secundária Derivada do Aminopirazol pelo Método "One-pot" .....	80
2.9.2. Caracterização das Aminas secundárias.....	81
3. Metodologia Aplicada no Cálculos Teóricos.....	82
4. Ensaio com Fungos.....	82
<b>III. Resultados e Discussão</b>	
1. Síntese	
1.1. Bases de Schiff.....	86
1.2. Aminas.....	89
1.3. Uréias e Tiouréias.....	91
2. Análise Espectroscópica	
2.1. Derivados da Série N-p-X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas.	93
2.1.1. Bases de Schiff.....	93
2.1.2. Aminas.....	98
2.1.3. Uréias e Tiouréias.....	102
2.2. Derivados da Série dos 5-aminopirazóis.....	110
2.2.1. Bases de Schiff.....	110
2.2.1.1. Derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol.	110
2.2.1.2. Derivadas do 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol.	116
2.2.2. Aminas.....	119
3. Cálculos Teóricos x Reatividade.....	120

	<b>Pág.</b>
<b>4. Atividade Biológica.....</b>	125
<b>IV. Conclusões.....</b>	131
<b>V. Referências Bibliográficas.....</b>	133

## Abreviaturas

$\Sigma$  Somatório

$^{\circ}\text{C}$  Graus Celsius

arom. Aromático

ass. Assimétrico

Bu Butil

$\text{CDCl}_3$  Clorofórmio Deuterado

cm Centímetro

Coef. Coeficiente

D Debuy

$\delta$  Deslocamento Químico

d Dupleto

dd Duplo dupleto

$\Delta H_f$  Variação de Entalpia de Formação

dissub. Dissubstituído

DME Etileno-glicol-dimetiléter

$\text{DMSO-d}_6$  Dimetilsulfóxido Delterado

$\epsilon$  Absortividade Molar

g Grama



Homocoso **Homonuclear Correlation Spectroscopy**

Hz Hertz

IV Infravermelho

J Constante de Acoplamento

L Litro

$\lambda$  Comprimento de onda

lit. Literatura

m Multiplete

*m* meta

MHz Megahertz

min. Minutos

mL Mililitro

mmol Milimol

monosub. Monossubstituído

mw Microondas

$\nu$  Frequência

n.o. Não observado

nm Nanômetro

*o* orto

*p* para

Pág. Página

Pd Paládio

PF Ponto de Fusão

Ph Fenil

ppm Partes por Milhão

PTC Phase transfer catalysis

q Quarteto

Rend. Rendimento

RMN <sup>13</sup>C Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN <sup>1</sup>H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Ru Rutênio

s Singleto

SAR Structure activity relationship

$\sigma_I$  Constante que indica a contribuição do efeito indutivo

sim. Simétrico

sl Singleto largo

$\sigma_p$  Constante que indica a contribuição dos efeitos indutivo e de ressonância em para

$\sigma_R$  Constante que indica a contribuição do efeito de ressonância

t Tripleto

TMS Tetrametilsilano

trissub. Trissubstituído

UV Ultravioleta

v/v Volume por Volume

## Índice de Esquemas

	<b>Pág.</b>
<b>Esquema 1:</b> Preparação de uréias/tiouréias dissubstituídas .....	16
<b>Esquema 2:</b> Preparação de uréias/tiouréias através do rearranjo de Hoffman.....	21
<b>Esquema 3:</b> Esquema retrossintético para a obtenção das uréias e tiouréias..	93
<b>Esquema 4:</b> Esquema de fragmentação do derivado do 1,3-dimetil-5-aminopirazol.....	113

## Índice de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1:</b> Divisão da estrutura de uréias e tiouréias segundo às principais ligações que compõem as moléculas.....	2
<b>Figura 2:</b> Estrutura geral das N <sup>1</sup> , N <sup>1</sup> -dimetil-N <sup>2</sup> -ariluréias de Wawer e Koleva.....	6
<b>Figura 3:</b> Estrutura das N, N'-diaril-N, N'-dimetiluréias e N-aril-N, N'-N'-trialquiluréias.....	7
<b>Figura 4:</b> Diprotonação de tiouréia com SO <sub>3</sub> H:SbF <sub>5</sub> .....	11
<b>Figura 5:</b> Proposta de mecanismo para a síntese de uréias/tiouréias via interação entre amino-compostos e isocianatos.....	12
<b>Figura 6:</b> Formação do complexo ativado de quatro centros.....	12
<b>Figura 7:</b> Preparação de uréias/tiouréias a partir da interação entre aminas secundárias e fosgênio/tiofosgênio.....	14
<b>Figura 8:</b> Síntese dos cloretos de carbamoíla e tiocarbamoíla.....	16
<b>Figura 9:</b> Obtenção de uréias/tiouréias a partir da interação de aminas e outras uréias/tiouréias.....	17
<b>Figura 10:</b> Condensação entre uréias/tiouréias com fenol em presença de ácido fórmico.....	19

	Pág.
<b>Figura 11: Formação de uréias a partir da carbonilação catalítica de aminas.....</b>	20
<b>Figura 12: Mecanismos propostos para condensação entre amina e composto carbonílico.....</b>	35
<b>Figura 13: Obtenção de iminas pela adição de aminas primárias à triplas ligações.....</b>	36
<b>Figura 14: Preparação de cetiminas a partir de reagente de Grignard e nitrilas.....</b>	36
<b>Figura 15: Pirólise de cicloalquil azido para a obtenção de iminas.</b>	
<b>Figura 16: Redução de oximas para a obtenção de iminas.....</b>	37
<b>Figura 17: Obtenção de amidas secundárias em meio de suporte sólido.....</b>	38
<b>Figura 18: Reação de hetero-Diels-Alder sob irradiação de microondas.....</b>	40
<b>Figura 19: Reação de substituição nucleofílica aromática com irradiação de microondas.....</b>	40
<b>Figura 20: C-alkilação de metileno ativo sob irradiação de microondas.....</b>	41
<b>Figura 21: Rearranjo sigmatrópico em zeólita sob irradiação de microondas.....</b>	41

	Pág.
<b>Figura 22:</b> Alquilação de sais de ácido carboxílico em alumina e irradiação de microondas.....	42
<b>Figura 23:</b> Obtenção de enaminoacetona em alumina sob irradiação de microondas.....	42
<b>Figura 24:</b> Série de bases de Schiff derivadas do piperonal.....	43
<b>Figura 25:</b> Interação entre uréias e tiouréias e o íon acetato.....	52
<b>Figura 26:</b> Mecanismo sugerido para a preparação das amina..	90
<b>Figura 27:</b> Ilustração das estruturas das uréias e tiouréias após modelagem pelo MOPAC 6.0.....	106
<b>Figura 28:</b> Estrutura modelada pelo MOPAC 6.0 da N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N-tiouréia.....	109
<b>Figura 29:</b> Diagrama ORTEP do monocristal da base de Schiff 5-benzilideneamino-1,3-dimetilpirazol.....	111
<b>Figura 30:</b> Estruturas e deslocamentos químicos para derivados pirazólicos.	118
<b>Figura 31:</b> Disposição espacial da estrutura da uréia 33.....	125
<b>Figura 32:</b> Gráfico relacionando halo de desenvolvimento do fungo do gênero <i>Fusarium</i> e tempo de cultura sob tratamento de uréias..	127
<b>Figura 33:</b> Foto das placas de Petri ao fim do ensaio com o fungo <i>Fusarium</i> e as uréias e tiouréias.....	128
<b>Figura 34:</b> Gráfico, em percentual, da ação inibitória dos derivados ensaiados frente ao controle.....	129

## Índice de Tabelas

	Pág.
<b>Tabela 1:</b> Valores de distâncias atômicas e ângulos de algumas tiouréias.....	4
<b>Tabela 2:</b> Valores de frequências para as principais bandas de estiramento de uréias e tiouréias.....	5
<b>Tabela 3:</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (TMS e Acetona- $\text{d}_6$ ) em ppm e constantes de acoplamento (Hz) para as $\text{N}^1$ , $\text{N}^1$ -dimetil- $\text{N}^2$ -ariluréias.....	6
<b>Tabela 4:</b> Deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos para as N-aril- $\text{N}'$ -metiluréias e $\text{N}',\text{N}'$ -diariluréias (ppm).....	8
<b>Tabela 5:</b> Deslocamentos químicos obtidos para as tiouréias de Olah...	9
<b>Tabela 6:</b> Algumas ligações e seus momentos dipolares.....	28
<b>Tabela 7:</b> Frequências de estiramento de $\text{C}=\text{N}$ não-conjugadas.....	29
<b>Tabela 8:</b> Frequências de estiramento de $\text{C}=\text{N}$ conjugadas.....	29
<b>Tabela 9:</b> Valores de faixas de frequências de estiramento para iminas..	30
<b>Tabela 10:</b> Regiões de absorção no IV para alguns compostos.....	31
<b>Tabela 11:</b> Comparação entre os valores de calor de formação experimentais e os calculados pelos métodos MNDO, AM1 e PM3.....	50
<b>Tabela 12:</b> Propriedades físicas para a identificação dos 5-aminopirazóis.....	57

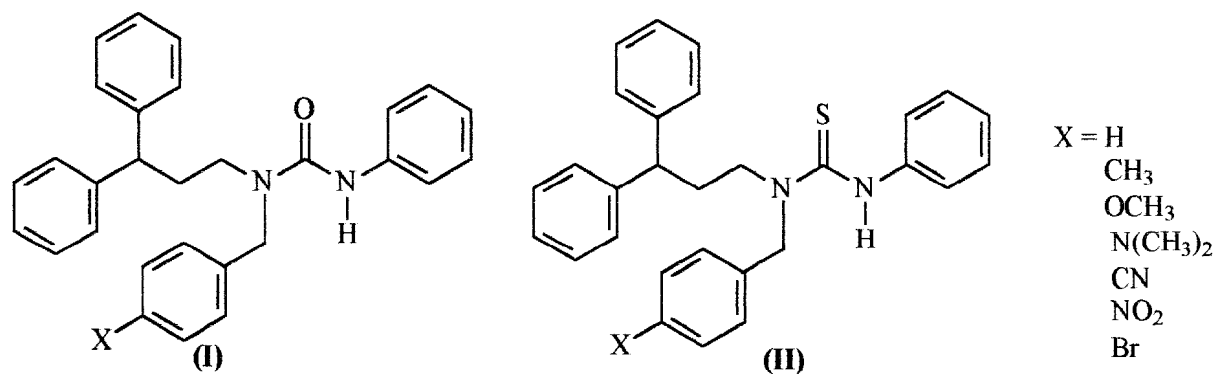
	Pág.
<b>Tabela 13:</b> Acompanhamento dos ensaios com o fungo <i>Fusarium</i> .....	84
<b>Tabela 14:</b> Condições utilizadas nas metodologias e os resultados experimentais.....	88
<b>Tabela 15:</b> Resultados obtidos na preparação das bases de Schiff N- <i>p</i> -X-benziliden-1,3-dimetil-pirazol.....	88
<b>Tabela 16:</b> Resultados obtidos na síntese das N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzil-uréias e tiouréias.....	92
<b>Tabela 17:</b> Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H para as bases de Schiff da série N- <i>p</i> -X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas.....	95
<b>Tabela 18:</b> Deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C para as bases de Schiff da série N- <i>p</i> -X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas.....	97
<b>Tabela 19:</b> Valores deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H para as aminas da série N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzilaminas.....	99
<b>Tabela 20:</b> Valores deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C para as aminas série N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzilaminas.....	101
<b>Tabela 21:</b> Valores deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H para as uréias da série N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzil-N'-feniluréias.....	103
<b>Tabela 22:</b> Valores deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H para as tiouréias da série N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzil-N'-feniltiouréias.....	104
<b>Tabela 23:</b> Valores deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C para as uréias da série N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzil-N'-feniluréias.....	107



	Pág.
<b>Tabela 24:</b> Valores deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C para as tiouréias da série N-3,3-difenilpropil- <i>p</i> -X-benzil-N'-feniltiouréias.....	108
<b>Tabela 25:</b> Valores deslocamentos químicos para as bases de Schiff derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol.....	115
<b>Tabela 26:</b> Valores deslocamentos químicos encontrados para os derivados do 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol.....	117
<b>Tabela 27:</b> Resultados obtidos nos cálculos teóricos para N- <i>p</i> -X-benziliden-N-3,3-difenilpropilaminas .....	121
<b>Tabela 28:</b> Comparação entre os valores de $\Delta\Delta H_f$ das uréias 59 e 32.	124

## Resumo

Como parte do programa de síntese de duas novas séries de uréias e tiouréias, este trabalho relata a obtenção dos sistemas N-[3,3-difenil]-N-[*p*-X-benzil]-N'-feniluréias (I) e tiouréias (II). A síntese destas substâncias envolveu a reação entre aminas secundárias, derivadas de bases de Schiff, e isocianatos e isotiocianato de fenila.



Na obtenção de uma das séries de bases de Schiff utilizadas como intermediário, foi investigada a viabilidade da preparação das mesmas em meio de suporte sólido e irradiação de microondas.

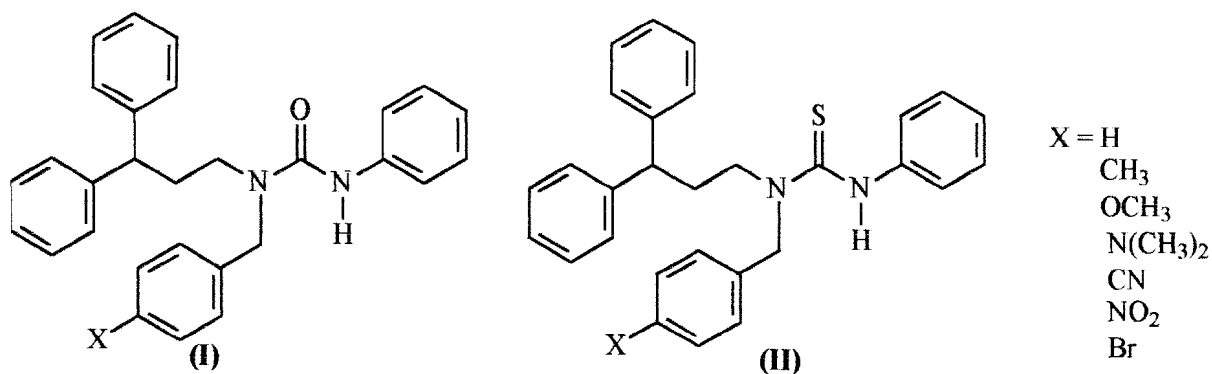
Um estudo teórico de modelagem molecular foi realizado a fim se tentar corroborar com os resultados experimentais obtidos na preparação das aminas secundárias, precursoras das uréias e tiouréias.

A elucidação estrutural dos produtos e intermediários foi realizada por espectroscopia de IV e de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . A técnica de correlação homonuclear  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy foi utilizada para auxiliar na elucidação dos sinais da região dos aromáticos.

A partir de dados encontrados na literatura, neste trabalho investigamos a atividade fungicida das uréias e tiouréias preparadas. Os experimentos foram realizados com o fungo *Fusarium* em um período de 7 dias e mostraram que as uréias substituídas com grupos retiradores de elétrons são potencialmente ativas.

## Abstract

As part of the synthetic program, in this work it was prepared two new systems N-3,3-diphenylpropyl-N-[*p*-X-benzyl]-N'-phenylureas (**I**) and thioureas (**II**).



The synthesis of the target compounds were realized by the reaction of the secondary amines, obtained from reduction of Schiff bases, and phenylisocyanide and isothiocyanide.

New methodologies, as the use of solid support and microwave irradiation, were investigated in the synthesis of Schiff bases as intermediates.

The theoretical study involving molecular modeling was performed to Schiff bases with the purpose of comparing the experimental and theoretical reactivity results reduction reaction on amine preparation.

All final and intermediate products were characterized by IV,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy. The 2D-NMR experiments, such as  $^1\text{H}\times^1\text{H}$ -cosy, were utilized to aromatic hydrogen elucidation.

Furthermore, based in literature reports, it was investigated the anti-fungal activity of ureas and thioureas. The assays were realized with *Fusarium* and had showed that the substituted urea derivatives with withdrawing groups were potentially active.

# *Introdução*

## **Introdução**

### **1. Uréias e Tiouréias**

#### **1.1. Importância e Justificativa**

Resultados pioneiros na literatura apresentam as uréias e tiouréias como sendo classes de substâncias muito interessantes devido às inúmeras aplicações.<sup>11,16-26, 67</sup>

Atualmente, dados da literatura relacionam as uréias e tiouréias à atividade reguladora de plantas e às atividades pesticidas, fungicidas, inseticidas e bactericidas.<sup>11</sup>

Além destas aplicações, a atividade medicinal das uréias e tiouréias vem sendo reconhecida. Dados recentes da literatura relacionam estas classes de substâncias ao tratamento de hipercolesteromia através da inibição da enzima Acil-CoA (colesterol-O-transferase) e da AIDS devido a ação inibitória da DNA-topoisomerase II e da HIV-protease.<sup>19-22</sup>

As atividades anti-hipertensivas e anti-convulsivas também tem sido observadas nestas substâncias.<sup>23,24</sup>

As várias aplicações tornam interessante a elaboração de novos estudos envolvendo estas classes de substâncias.<sup>68-70</sup>

## 1.2. Estrutura e Propriedades Espectroscópicas de Uréias e Tiouréias

A falta de fontes literárias de alguns dados espectroscópicos das uréias e tiouréias tornou necessário o uso de informações mais gerais sobre este tipo de sistema. Desta forma, estudamos dados estruturais avaliando as ligações envolvidas na função uréia ou tiouréia, isoladamente (**Figura 1**).



**Figura 1:** Divisão da estrutura das uréias e tiouréias segundo às principais ligações que compõem as moléculas.

As estruturas das uréias e tiouréias são semelhantes às estruturas de amidas e tioamidas, respectivamente. Assim, estas são as funções em que nos baseamos para os estudos estruturais aproximados.

Os estudos sobre RMN são mais facilmente encontrados na literatura, de forma que os valores apresentados são condizentes com nosso sistema.

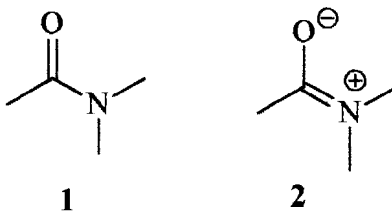


### 1.2.1. Estrutura da Molécula

Os resultados das determinações estruturais de grupos amídicos monoméricos em fase gasosa, mostraram valores de 1,19-1,21 Å para a distância da ligação C=O e de 1,36-1,37 Å para C-N. Os ângulos C-N-C com valores de 113-117° e 120-125°.

Estudos teóricos do grupo amídico indicam que seus átomos estão dispostos de forma coplanar, admitindo-se máxima conjugação dos elétrons p da ligação C=O e dos elétrons não-ligantes do grupo -NR<sub>2</sub>.

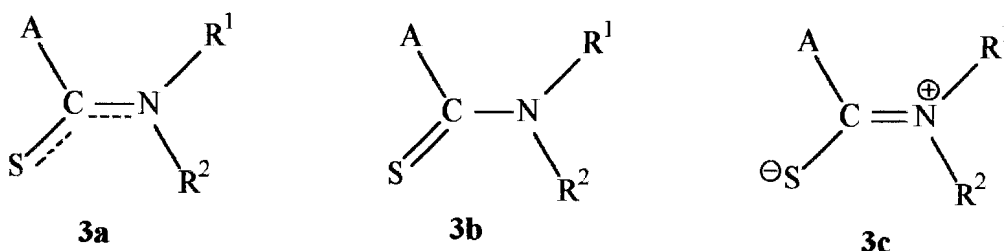
Atualmente discute-se a possibilidade da não coplanaridade, havendo a existência de conjugação e um caráter de dupla ligação para o grupo C-N. Assim, a reciprocidade entre os comprimentos de ligação de C-N e C=O pode ser explicada pela contribuição variável das estruturas **1** e **2**. Desta forma, a distância da ligação C-N para a formamida gasosa é 1,38Å, valor este intermediário entre a ligação simples C-N de 1,47 Å e a ligação C=N de 1,24 Å.<sup>1</sup>



A contribuição da estrutura polar **2** apresenta-se na expressão da variação do momento dipolo das moléculas. Meighan e colaboradores, determinaram os momentos dipolares, a 110°C, para as amidas N-metilformamida, N,N-

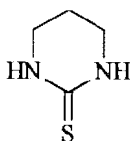
dimetilformamida, acetamida, e N-metilacetamida, tendo encontrado os valores 3,8; 3,8; 3,75 e 3,7D, respectivamente.<sup>1</sup>

Estudos de difração de raios-X também foram realizados para os grupos tioamídicos e mostraram que estes grupos estão situados no plano. Desta forma, sugere-se que há uma grande contribuição para o híbrido de ressonância dos orbitais atômicos  $sp^2$  do carbono central e do nitrogênio para o orbital molecular da amida **3a**, ou uma forte participação da estrutura de ressonância polar **3c**.<sup>1</sup>



Os valores das distâncias atômicas e ângulos determinados podem ser observados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Valores de distâncias atômicas e ângulos para algumas tiouréias.

	Comprimento da Ligação (Å)		Ângulos(°) SCN
	C-S	C-N	
H <sub>2</sub> NCSNH <sub>2</sub>	1,71	1,33	122,2
	1,72	1,33	119,8

### 1.2.2. Espectroscopia de Infravermelho

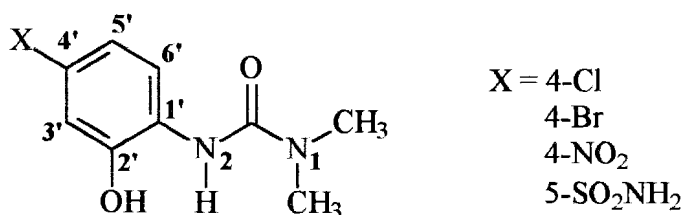
As principais bandas de absorção para análise do espectro de IV de uréias e tiouréias são as de estiramento das ligações C=O, C=S, N-H e C-N. Os valores gerais para estes estiramentos podem ser observados na **Tabela 2**.

**Tabela 2:** Valores de frequências para as principais bandas de estiramento de uréias e tiouréias.<sup>2</sup>

	$\nu\text{C=O}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu\text{C=S}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu\text{N-H}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu\text{C-N}$ (cm <sup>-1</sup> )
Uréias	1685-1650	-	3500-3100	1400-1250
Tiouréias	-	1140-1090	3500-3100	1535-1520

### 1.2.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Em 1995, Wawer e Koleva realizaram um estudo de RMN para N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetil-N<sup>2</sup>-ariluréias<sup>3</sup> (**Figura 2**).



**Figura 2:** Estrutura geral das N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-dimetil-N<sup>2</sup>-ariluréias de Wawer e Koleva.

Os valores dos acoplamentos H-H obtidos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  são característicos do sistema ABX em compostos aromáticos 1,2,4-substituídos são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3:** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (TMS e acetona- $d_6$ ), em ppm e constantes de acoplamento (Hz) para as  $\text{N}^1$ ,  $\text{N}^1$ -dimetil- $\text{N}^2$ -ariluréias.

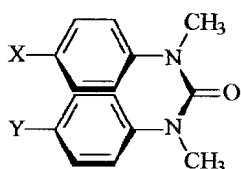
X	OH	NH	H <sub>3'</sub>	H <sub>4'</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>6'</sub>	CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J	<sup>4</sup> J
4-Cl	10,5	7,8	6,67	-	6,51	6,88	3,07	8,6	2,2
4-Br	10,5	7,8	7,02	-	6,91	7,21	3,07	8,4	2,2
4-NO <sub>2</sub>	10,6	8,0	7,71	-	7,74	7,88	3,10	8,6	2,2
5-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10,7	8,0 <sup>a</sup>	6,94	7,48	-	7,82	3,10	8,4	2,2

<sup>a</sup>  $\delta_{\text{NH}_2} = 6,32$  ppm

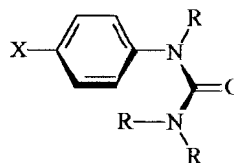
Estas ariluréias podem encontrar-se na forma sin ou anti em relação a carbonila. Estudos cristalográficos mostraram que o derivado  $\text{N}^1$ -metil- $\text{N}^2$ -feniluréia possui uma estrutura planar em relação aos átomos de nitrogênio e uma conformação sin-sin, sendo estabilizada pela formação de uma ligação hidrogênio intramolecular entre NH---O. No caso da  $\text{N}^1$ , $\text{N}^1$ -dimetil- $\text{N}^2$ -2-hidróxi-4-nitrofeniluréia os resultados da cristalografia indicam que o anel aromático também está sin em relação à carbonila porém a ligação hidrogênio envolve o grupo hidróxi em posição orto e não o  $\text{N}^2\text{H}$ . A formação da ligação hidrogênio foi confirmada pela diluição das ariluréias em solventes de polaridades diferentes,

onde observou-se que em solventes apolares não havia alteração no deslocamento químico.

Lepore e colaboradores realizaram uma análise conformacional de ariluréias em solução, e através dos dados de RMN puderam estabelecer a posição relativa dos dois anéis aromáticos, comparando as *N,N'*-diaril-*N,N'*-dimetiluréias (4) e as *N*-aril-*N,N',N'*-trialquiluréias (5) (Figura 3).<sup>4</sup> Os resultados estão na Tabela 4.



- 4a, X = Y = H  
b, X = Y = OCH<sub>3</sub>  
c, X = Y = NO<sub>2</sub>  
d, X = NO<sub>2</sub>; Y = OCH<sub>3</sub>



- 5a, X = H; R = CH<sub>3</sub>  
b, X = OCH<sub>3</sub>; R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
c, X = NO<sub>2</sub>; R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Figura 3:** Estrutura das *N,N'*-diaril-*N,N'*-dimetiluréias e *N*-aril-*N,N',N'*-trialquiluréias.

**Tabela 4:** Deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos para as N-aril-N'-metiluréias e N,N'-diariluréias (ppm)

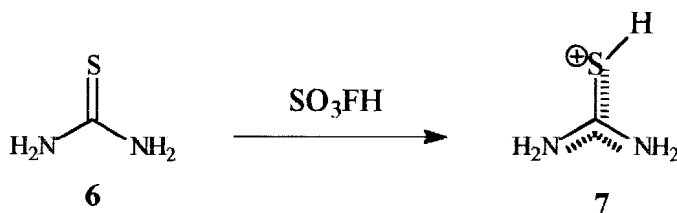
X	N-aril-N,N',N',trialquiluréia 5		N,N',diaril-N,N',dimetiluréia 4	
	<sup>1</sup> H orto a X	<sup>1</sup> H meta a X	<sup>1</sup> H orto a X	<sup>1</sup> H meta a X
H	7,09	7,32	6,79	7,02
NO <sub>2</sub>	8,11	6,93	8,02	7,07
OCH <sub>3</sub>	6,82	6,95	6,56	6,65

Observa-se pelos resultados na Tabela 4, que a dinitrofeniluréia 4c apresenta hidrogênios orto ao grupo nitro em campo mais baixo, e os hidrogênios meta em campo mais alto, isto devido ao efeito retirador do grupo nitro que é mais forte para o hidrogênio em orto, o mesmo ocorre com a uréia 5, com os hidrogênios do anel nitrofenila aparecem em campo mais baixo enquanto que os do anel anisila aparecem em campo mais alto.

Olah e colaboradores analisaram o comportamento de diversas tiouréias mono e diprotonadas em superácidos através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>15</sup>N. Às tiouréias foram adicionados excesso de FSO<sub>3</sub>H em SO<sub>2</sub>ClF como solvente a -80°C, resultando na mistura investigada espectroscopicamente.<sup>5</sup>

Observando a Tabela 5, percebe-se que em condições ácidas somente a tiouréia monoprotonada 7 é observada, e caracteriza-se por uma proteção de 8

ppm no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta\text{C}$  168,7), quando comparado com a tiouréia em condições neutras,  $\delta\text{C}$  176,7.



**Tabela 5:** Deslocamentos químicos obtidos para as tiouréias de Olah.

Molécula	Solvente	$^1\text{H}$ $\text{NH}_2$	$^1\text{H}$ $\text{NH}_3^+$	$\text{SH}^+$	$^{13}\text{C}$ $\text{C}=\text{S}$	$^{15}\text{N}$ $\text{NH}_2$	$^{15}\text{N}$ $\text{NH}_3^+$
	FSO <sub>3</sub> H em SO <sub>2</sub> ClF	-	-	-	176,7 <sup>a</sup>	108,3 (t) <sup>b</sup>	-
	FSO <sub>3</sub> H em SO <sub>2</sub> ClF	6,17 (s)	-	3,92 (s)	168,7	106,4 (t) $J_{\text{NH}}=95$	-
	FSO <sub>3</sub> H:SbF <sub>5</sub> em SO <sub>2</sub> ClF	8,87(d) $J_{\text{NH}}=97$	7,44 (d) $J_{\text{NH}}=101$	5,39 (s) (d) $J_{\text{NH}}=78$	174,8	165,8 (t) $J_{\text{NH}}=97$	63,6 (qt) $J_{\text{NH}}=76$

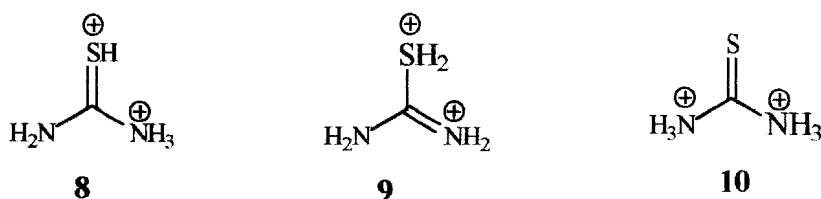
Solventes: <sup>a</sup> DMSO; <sup>b</sup> piridina; J= constante de acoplamento a uma ligação em Hz

O efeito de proteção provavelmente ocorre devido à influência do solvente, da temperatura, além do aumento da ressonância que estabiliza o composto protonado 7. O espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  apresenta um tripleto e  $\delta\text{N}$  106,4 ( $J_{\text{NH}} = 95$  Hz), demonstrando um efeito de blindagem de 1,9 ppm em relação a tiouréia

neutra ( $\delta N$  108,3). A equivalência magnética de ambos os átomos de nitrogênio, a  $-80^\circ C$ , é atribuída a rápida troca protônica entre o  $FSO_3H$  e o grupo  $C=SH$ .

Quando  $FSO_3H:SbF_5$  é utilizado sob as condições anteriores, a tiouréia é diprotonada e os deslocamentos químicos podem ser observados na **Tabela 5**.

Teoricamente, a protonação do íon 7 pode levar à três estruturas dicatiônicas diferentes: à estrutura N,S-diprotonada 8, à estrutura S,S-diprotonada 9 e à estrutura N,N-diprotonada 10.

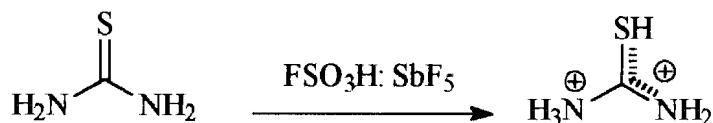


Somente a estrutura 8 foi detectada pelo RMN com  $\delta C$  174,8 caracterizando uma desblindagem de 6,1 ppm para o carbono tiocarbonílico em comparação com o íon 7,  $\delta C$  168,7. Este efeito de desproteção pode ser atribuído à menor estabilização por ressonância das estruturas dicatiônicas, pois o grupo  $^+NH_3$  não participa na estabilização devido ao comprometimento dos pares de elétrons livres do nitrogênio.

No espectro de RMN  $^1H$ , observam-se três sinais de  $\delta H$ : 8,87 (t); 7,44 (d); 5,39 (s) de proporções relativas 2:3:1, podendo ser atribuído aos hidrogênios dos grupos  $NH_2$ ,  $^+NH_3$ ,  $SH$ , respectivamente. O espectro de RMN  $^{15}N$  exibe um duplo dubleto não resolvido em  $\delta N$  165,8 ( $J_{NH} \sim 97$  Hz), correspondendo aos sinais de



$\text{NH}_2$  e  $^+\text{NH}_3$ . Por esta razão em  $\text{FSO}_3\text{H}:\text{SbF}_5$  tiouréias resistem a diprotonação envolvendo os átomos de enxofre e nitrogênio (**Figura 4**).



**Figura 4:** Diprotonação de tiouréia com  $\text{SO}_3\text{H}:\text{SbF}_5$ .

### 1.3. Métodos de Síntese para Uréias e Tiouréias

As metodologias utilizadas na preparação de uréias e tiouréias podem ser classificados em sete grupos principais.

#### 1.3.1. A partir da Interação entre Amino-compostos e Isocianatos ou Isotiocianatos

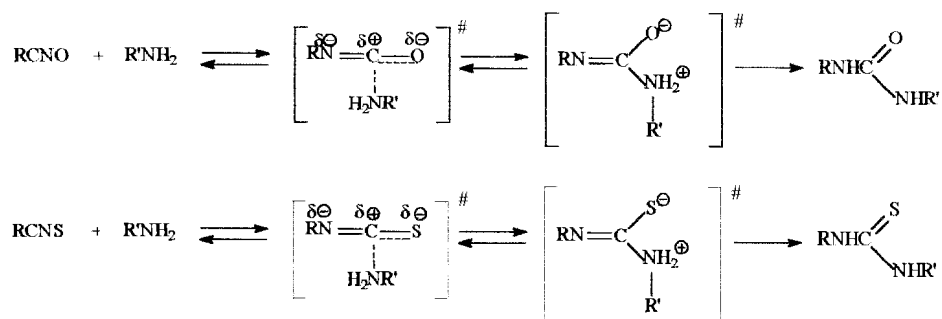
Atualmente um dos métodos mais empregados para a preparação de uréias e tiouréias, a reação entre isocianatos ou isotiocianatos e amino-compostos, ocorre tanto à baixa temperatura quanto sob refluxo.<sup>6,7</sup> Uma mistura equimolecular é solubilizada em solventes orgânicos como benzeno, tolueno, xileno, cresol, clorobenzeno entre outros.

A reatividade das aminas alifáticas é maior que das aromáticas, devido ao fato destas últimas serem menos nucleofílicas pelo deslocamento do par de elétrons do nitrogênio amínico pelo anel aromático.

Os isocianatos e isotiocianatos têm sua reatividade relacionada ao caráter eletrônico de seus substituintes.

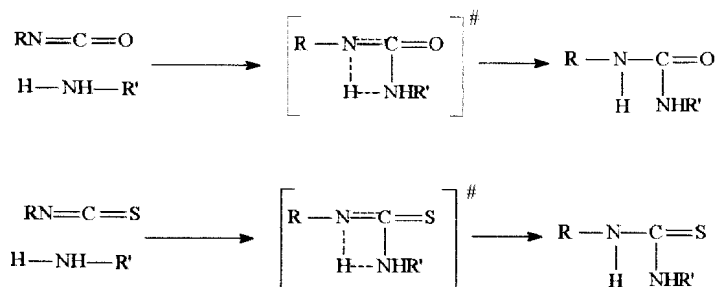
Estudos cinéticos vêm sendo realizados, confirmando a influência de substituintes nas moléculas de isocianatos, isotiocianatos e aminas.<sup>8</sup>

O mecanismo proposto ainda provoca discussões, no entanto, acredita-se que esta reação ocorre em duas etapas.<sup>9</sup> A primeira envolve a formação de um complexo ativado, que é posteriormente convertido no produto pela reação com a amina, como pode ser observado na **Figura 5**.



**Figura 5:** Proposta de mecanismo para a síntese de uréias/tiouréias via interação entre amino-compostos e isocianatos/isotiocianatos.

Dados termodinâmicos mostram a possibilidade da formação de um complexo intermediário ativado de 4 centros (**Figura 6**).<sup>9</sup>



**Figura 6:** Formação do complexo ativado de quatro centros.

### **1.3.2. A partir da Reação entre Aminas e Haletos de Alquila com Cianatos Metálicos Alcalinos**

Uréias e tiouréias substituídas podem ser obtidas a partir de ácido cianídrico e cianatos metálicos alcalinos.<sup>10</sup> *Würtz* foi o primeiro a propor em 1951, a obtenção de ariluréias pela evaporação a seco da solução do sal de ácido sulfúrico da amina correspondente e o cianato de potássio.

A reação de haletos alquílicos com cianatos em DMF foi inicialmente descrita por *Fukui* e colaboradores, que estabeleceram a importância da presença de água na mistura reacional. Assim, quando reagentes secos foram utilizados, obteve-se tributil-isocianurato, a partir de brometo de butila, em 84% de rendimento; já na presença de água, o rendimento de tributil-isocianurato foi de 7% e de dibutil-uréia de 75%.<sup>11</sup>

Estudos mostraram que a influência da estrutura do haleto de alquila inicial é importante para que a reação ocorra. Os haletos primários de cadeia linear são mais reativos que os haletos terciários, devido ao impedimento estéreo.

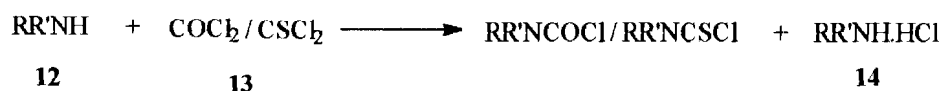
### **1.3.3. A partir da Interação de Aminas Primárias e Secundárias com Fosgênio ou Tiofosgênio**

A partir de 1975, iniciou-se um trabalho de obtenção de uréias e tiouréias, pela reação entre aminas primárias e secundárias e fosgênio ou tiofosgênio.

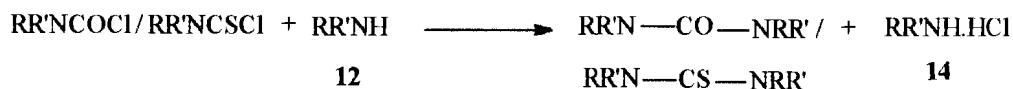
Tratando-se difenilamina com fosfênio ou tiofosfênio em éter de petróleo, obtém-se cloreto de difenilcarbamoíla  $[(C_6H_5)_2NCOCl]$  ou de difeniltiocarbamoíla  $[(C_6H_5)_2NCSCl]$ , que ao reagir com a amina inicial forma a uréia ou a tiouréia substituída, respectivamente. Desta forma, pode ser estabelecido que a reação ocorre em duas etapas onde inicialmente o hidrocloreto **12** combina-se com a amina **13** para formar o hidrocloreto amínico **14**.

A segunda etapa consiste no tratamento da solução aquosa da amina com o fosfênio/tiofosfênio, em meio de benzeno e de alcali, o que leva a obtenção quantitativa das uréias e tiouréias (Figura 7).

**1ª Etapa:**



**2ª Etapa:**



**Figura 7:** Preparação de uréias/tiouréias a partir da interação entre aminas secundárias e fosfênio/tiofosfênio.

A literatura sugere que o alto rendimento na obtenção de uréias substituídas, está envolvido com a presença de um aceptor de hidrogênio, como carbonatos de sódio e zinco, acetato de sódio e óxidos de zinco e magnésio. Os solventes orgânicos, usados são trietilaminas, dietilanilina e outras aminas terciárias.<sup>11</sup>

Outro importante fator para a obtenção de melhores resultados é o aumento da basicidade da amina. Investigações do mecanismo da reação, mostraram que na primeira etapa da reação, o nucleófilo (a amina) é adicionado a um poderoso eletrófilo (fosgênio/tiofosgênio), formando uma mistura reacional 1:1 ou 2:1.<sup>12</sup>

A mistura reacional inicialmente instável, decompõe-se para formar um cloreto de carbamoíla/tiocarbamoíla N-substituído ou uma uréia/tiouréia simétrica N,N-dissubstituída. O cloreto de carbamoíla/tiocarbamoíla formado a partir da mistura 1:1 do hidrocloreto pode dissociar-se para formar isocianato/isotiocianato.

O mesmo cloreto de carbamoíla/tiocarbamoíla e o isocianato/isotiocianato formado a partir da interação com a amina, leva a uma uréia/tiouréia simétrica N-substituída.

Investigações mostraram que a interação entre fosgênio/tiofosgênio com aminas aromáticas e seus hidrocloretos resultam na rápida formação do cloreto de N-arilcarbamoíla/tiocarbamoíla e do hidrocloreto da amina a uma temperatura de -15°C. A formação da ariluréia só é observada em temperatura acima de 0°C.<sup>12</sup>

Os estudos cinéticos da interação entre aminas e fosgênio/tiofosgênio, demonstraram que o processo químico consiste em reações consecutivas. Acredita-se que as aminas não são aciladas diretamente, e que são convertidas nos isocianatos/isotiocianatos pelo tratamento com cloreto de carbamoíla/tiocarbamoíla. Esse isocianato/isotiocianato livre reage com o excesso

de amina, levando à uréia/tiouréia dissubstituída, como pode ser observado no

### Esquema 1.

#### 1ª Etapa



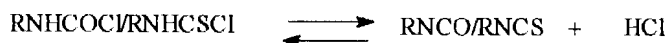
#### 2ª Etapa



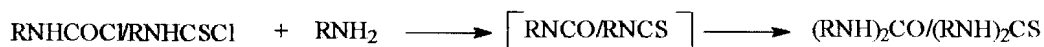
#### 3ª Etapa



#### 4ª Etapa



#### 5ª Etapa



### Esquema 1: Preparação de uréias/tiouréias dissubstituídas.

O hidrócloro da amina e as uréias simetricamente substituídas também reagem com foscênio/tiofoscênio para formar o cloreto de carbamoíla/tiocarbamoíla correspondente (Figura 8).

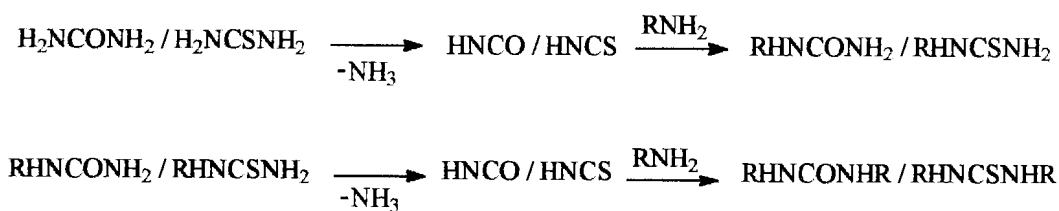


### Figura 8: Síntese dos cloretos de carbamoíla e tiocarbamoíla.

Na presença de excesso de foscênio, não há formação de uréias/tiouréias, o que indica que a velocidade das etapas 4ª e 5ª é menor se comparada com as 1ª e 2ª. Conseqüentemente, para um maior rendimento das reações de obtenção das uréias/tiouréias, é necessário um excesso de amina e a presença de um acceptor de hidrogênio.

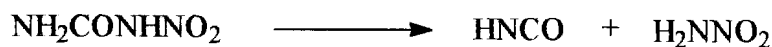
### 1.3.4. A partir da Interação de Aminas com Uréias/Tiouréias e Nitrouréias

Uréias e tiouréias substituídas podem ser obtidas pela reação com hidrocloreto da amina, em meio aquoso à temperatura de refluxo.<sup>13</sup> A uréia é convertida em amônia, formando uma amina primária, posteriormente o ácido isociânico ou isotiocianico é adicionado e reage com a amina primária formando a uréia monossubstituída; a amônia restante no meio reacional é convertida em isocianato, o qual reage novamente com a amina formando uma uréia dissubstituída (Figura 9).



**Figura 9:** Obtenção de uréias/tiouréias a partir da interação de aminas e outras uréias/tiouréias.

O uso de nitrouréia também é um método eficiente para a obtenção de uréias assimétricas.<sup>14</sup> Assim como as uréias, a nitrouréia é clivada por aquecimento formando ácido isociânico e nitroamida .



Este método é particularmente efetivo quando a solubilidade em água da amina inicial é limitada.

### 1.3.5. A partir da Reação Envolvendo Uréias/Tiouréias e Outros Compostos

A obtenção de N-alquil e N,N-dialquil-uréias e tiouréias pela reação de aldeídos e cetonas com uréias e tiouréias sob pressão, em presença de níquel e cobalto como catalisadores, é muito usada. As reações ocorrem a altas temperaturas e seus rendimentos são na faixa de 75-77%.

Mono e dialquiluréias e tiouréias com substituintes isoalquila podem ser preparados a partir da alquilação direta de uréias e tiouréias por álcoois ou olefinas.

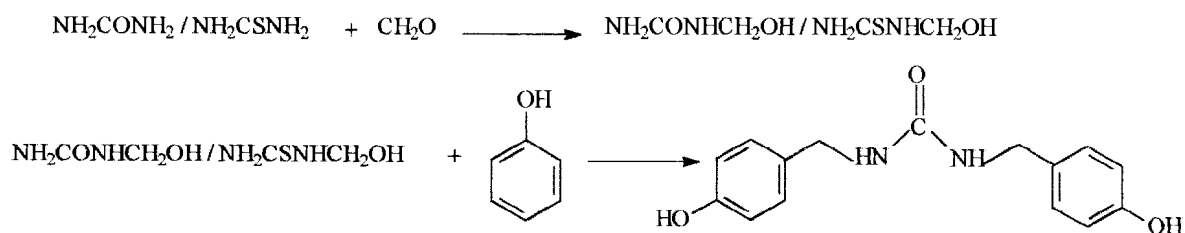
Diferentes terc-alquiluréias e tiouréias podem ser obtidas pela alquilação de uréias e tiouréias por olefinas na presença de  $H_2SO_4$  concentrado como catalisador.<sup>11</sup> O estudo das condições reacionais mostra que a reação ocorre melhor na faixa de temperatura de 0 a 5°C, com  $H_2SO_4$  (96%) e olefina na proporção de 1:2:4 e tempo de reação de 4-5 horas.

Algumas dibenziluréias e tiouréias simétricas são obtidas pela condensação de fenóis com uréia/tiouréia e formaldeído em presença de catálise ácida.

A condensação de uréia e tiouréias com formaldeído para formar monohidroximetil-uréia e tiouréias ocorre na primeira etapa.

A subsequente condensação com fenol em presença de ácido fórmico leva à formação de N,N'- di-(4-hidroxi-benzil)-uréias e tiouréias (**Figura 10**).





**Figura 10:** Condensação entre uréias/tiouréias com fenol em presença de ácido fórmico.

### 1.3.6. Obtenção de Uréias Substituídas a partir da Carbonilação de Aminas

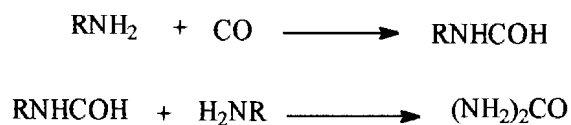
#### 1.3.6.1. Carbonilação Catalítica de Aminas

Uréias substituídas também podem ser preparadas a partir da carbonilação catalítica de aminas usando metais de transição.<sup>15</sup>

A reação ocorre entre 150-280°C sob atmosfera de monóxido de carbono à pressão de 100-300 atm. Este método possui uma significativa vantagem, em escala industrial, sobre a reação com fosgênio devido ao fato do deste último ser tóxico, e também porque os subprodutos da carbonilação são hidrogênio e água; e o subproduto da reação com fosgênio é o HCl.

A composição dos produtos depende da natureza da amina. Deste forma, a carbonilação de aminas alifáticas de cadeia pequena levam a uma mistura de uréias e formamidas, enquanto que aminas aromáticas formam apenas uréias.

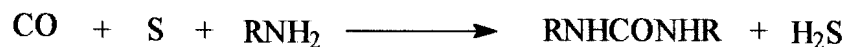
Isto sugere que as uréias sejam formadas por um mecanismo envolvendo duas etapas, com a formação de formamida como intermediário (Figura 11).



**Figura 11:** Formação de uréias a partir da carbonilação catalítica de aminas.

### 1.3.6.2. Carboxilação Oxidativa de Aminas

Uma metodologia interessante para a síntese de uréias substituídas envolve a carboxilação oxidativa, na qual há a redução de um complexo metálico (pela transferência de dois elétrons), ou um processo catalítico na presença de um oxidante. Os rendimentos obtidos são geralmente altos e as reações envolvendo aminas aromáticas ocorrem sob condições suaves; 100-160°C e 20-40 atm.



Dialquil ou diaril-uréias simétricas também podem ser obtidas com rendimentos entre 50 e 90% pela condensação da amina correspondente com CO<sub>2</sub> a temperatura de 100-300°C sob pressão de 100-300 atm.<sup>15</sup>

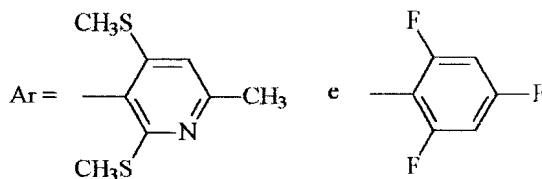
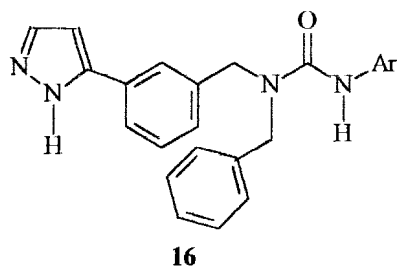
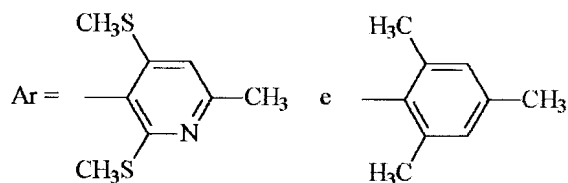
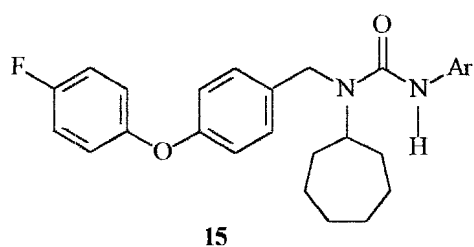
### 1.3.7. Preparação de Uréias e Tiouréias Substituídas através do Rearranjo de Hoffmann

Em 1881, *Hofmann* obteve 1,3-alkilaciluréias a partir da reação de amidas com bromo em presença de alcali. Estas alkilaciluréias puderam ser convertidas em alkil-uréias através de um subsequente tratamento com HNO<sub>3</sub>.

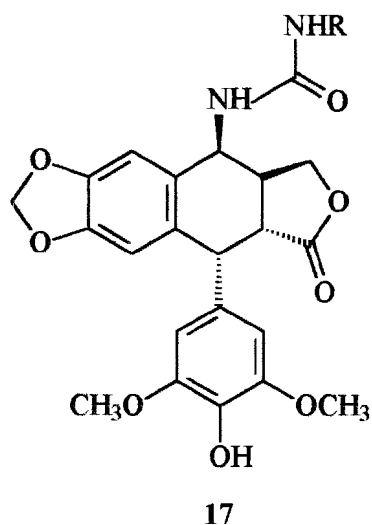


lignina), e além disso, agem como fertilizantes sendo baratas e ambientalmente corretas. Esses compostos mostraram também um aumento na produção de grãos e redução na infecção por vírus em irrigação de arroz nas Filipinas e na Indonésia.<sup>16</sup>

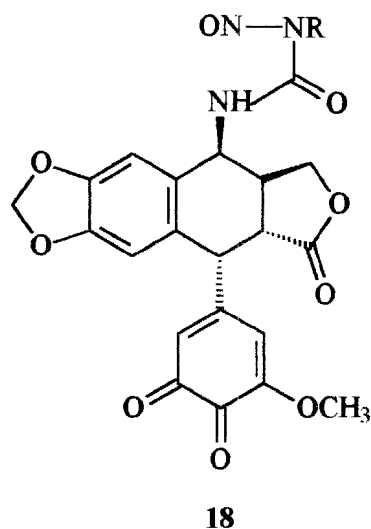
A atividade medicinal também é reconhecidamente variada. Tanaka e colaboradores, em seus estudos sobre a hipercolesteromia, que está relacionada à enzima intracelular Acil-CoA: colesterol-O-Aciltransferase responsável pelo controle da absorção e acumulação dos ésteres colestéricos que causam as lesões arteriais, puderam através de ensaios de SAR provar a eficiência da administração oral de duas séries de ariluréias **15** e **16** na inibição desta enzima, diminuindo assim os níveis de hipercolesteromia. Na avaliação das glândulas adrenais observou-se a ausência de toxicidade destes compostos.<sup>17, 18</sup>



Em 1994, uma série de uréias e nitrosouréias foi sintetizada visando a ação sobre a enzima DNA-topoisomerase II. Os derivados 17 e 18 apresentaram boa atividade inibitória da enzima, no entanto, possuindo baixa habilidade de formação do complexo proteína-DNA.<sup>19</sup>



R = CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl, Ph,  
p-Cl-Ph, p-F-Ph

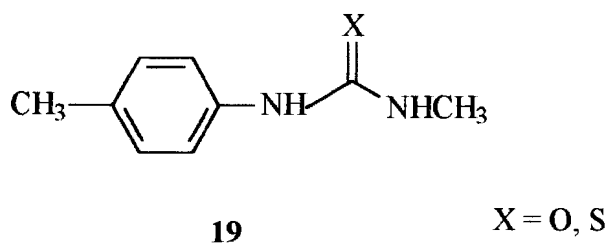


R = CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

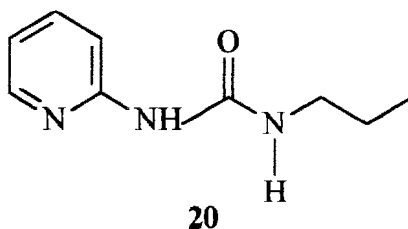
Seguindo os estudos da ação de uréias sobre o HIV, derivados cíclicos vêm sendo preparados visando uma potencial atividade inibidora da enzima HIV-protease. A inibição desta enzima resulta na produção de *virions* imaturos e não infecciosos.<sup>20, 21</sup> No entanto, o caráter mutagênico do vírus HIV, vêm tornando necessário um maior aprofundamento dos estudos sobre a relação estrutura-atividade das drogas, possibilitando assim descobrir o que realmente é responsável pela atividade biológica.

Recentemente, Desbnath, através de um estudo de QSAR tridimensional para derivados de uréias cíclicas tentou relacionar a análise conformacional através de cristalografia de raios-X e dados biológicos, objetivando novas estruturas para futuras drogas atuantes na inibição de enzimas como a HIV-1-protease.<sup>22</sup>

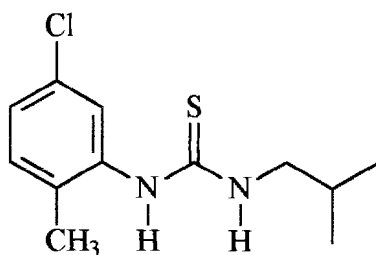
A ação de uréias e tiouréias como anti-convulsivos foi observada em 1966. Dados da literatura indicam os 1-[2'-metilbenzil]-3-metiluréia e tiouréia **19**, apresentando melhores respostas para este tipo de atividade biológica.<sup>23</sup>



Vajragupta e colaboradores prepararam uma série de derivados heterocíclicos de uréias e tiouréias e avaliaram sua atividade anti-hipertensiva em ratos. Os resultados mostraram uma melhor resposta das uréias em relação à tiouréias análogas, havendo até mesmo uma redução da pressão sanguínea sistólica no caso do derivado **20**.<sup>24</sup>

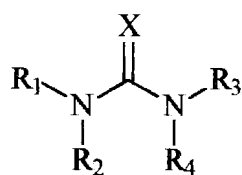


Apesar da ampla variedade de ação biológica das tiouréias, os efeitos toxicológicos em alguns casos podem causar lesões na tireóide e edemas pulmonares, com base nestas observações, Stevens e colaboradores, propuseram um estudo do metabolismo na incubação de microsomos da N-5[cloro-2-metilfenil]-N'-[2-metilpropil]-tiouréia (**21**), e observaram que o metabolismo *in vitro* de ratos, cachorros e macacos sofreu alterações.<sup>25</sup>



21

Um estudo teratogênico de N-alkiluréias e tiouréias **22** em ratos e camundongos, utilizando a etilenouréia como teratogênico padrão foi realizado por Teramoto e colaboradores; eles puderam perceber a influência dos grupos alquilas no aumento da atividade teratogênica. A presença de grupos metila e etila causou em alguns casos má formação gênica, e o mesmo pôde ser observado quando o oxigênio foi trocado pelo enxofre, mostrando que as tiouréias estudadas eram mais prejudiciais do que as uréias.<sup>26</sup>



22

X = O, S

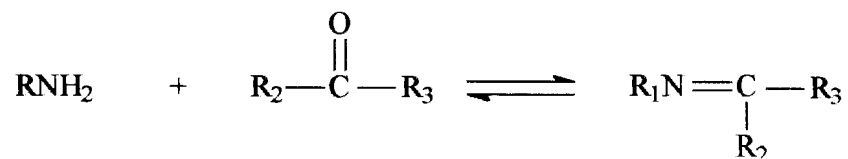
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = HR<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H e R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H e R<sub>4</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H e R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>

## 2. Bases de Schiff

### 2.1. Importância e Justificativa

Neste tópico descrevemos sobre as bases de Schiff, sua estrutura, métodos de preparação e atividade biológica, devido ao fato de que as mesmas foram utilizadas como intermediários na preparação dos produtos alvo deste trabalho, as uréias e tiouréias.

Uma base de Schiff pode ser definida como uma imina oriunda da condensação de uma amina e um composto carbonílico.



Sendo o composto carbonílico um aldeído, obtém-se uma aldimina (base de Schiff); sendo uma cetona temos a formação de uma cetimina. A formação da imina é diretamente dependente das estruturas do composto carbonílico e da amina, assim os aldeídos reagem mais rapidamente e mais completamente que as cetonas de estrutura similar.

Em contraste aos extensivos estudos de reatividade dos sistemas carbonílicos, existem relativamente poucos sobre os sistemas imínicos análogos, e tanto nas azometidinas quanto nos compostos carbonílicos há um caráter de insaturação heteropolar, porém, as diferenças eletrônicas entre o nitrogênio e o oxigênio causam variações marcantes nos níveis de reatividade.



A literatura apresenta diversos estudos das propriedades espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV, relacionando algumas séries de bases de Schiff a fim de promover um melhor conhecimento de suas características.<sup>27-30</sup>

Recentemente Meyer e colaboradores prepararam a primeira base de Schiff macrocíclica com subunidades ter-pirrólicas, relatando as vantagens de versatilidade e facilidade da estratégia para a obtenção de macrociclos polipirrólicos, através de condensações [2+2] envolvendo ter-pirróis diformílicos e diaminas sob catálise ácida.<sup>31</sup>

As iminas são espécies reativas susceptíveis à adição de agentes nucleofílicos, podendo assim ser utilizadas como intermediários químicos. Snell e colaboradores relataram a ação de iminas como intermediários em reações envolvendo catálise enzimática.<sup>32</sup>

## **2.2. Propriedades Espectroscópicas das Bases de Schiff**

Neste item pretendemos apresentar um resumo do comportamento espectrométrico das bases de Schiff com estruturas direta ou indiretamente relacionadas com os compostos estudados por nós. Objetivamos assim, fornecer subsídios para a discussão dos resultados.

### 2.2.1. Aspectos Físico-Químicos

Layton e colaboradores encontraram uma relação linear entre a frequência de estiramento de CN no IV e a distância internuclear. A partir dos dados obtidos por eles, pode-se obter valores de 1,47Å para a ligação C-N, 1,29-1,31Å para a ligação C=N.<sup>33</sup>

Smyth estimou teoricamente o valor do momento dipolo da ligação C=N em 0,9 D. Os outros valores por ele encontrados podem ser observados na Tabela 6.

**Tabela 6:** Algumas ligações e seus momentos dipolares.

Ligação	$\mu$ (D)
C=C	0,0
C=N	0,9
C=O	2,3
C=S	2,6
N=O	2,0
C $\equiv$ N	3,5

### 2.2.2. Espectroscopia de Infravermelho

A frequência de estiramento para a ligação C=N em geral aparece como uma banda de absorção intensa, localizada numa frequência menor do que a encontrada para grupos carbonílicos (C=O) e maior do que a encontrada para sistemas C=C. Na Tabela 7 observam-se valores de frequência de estiramento de C=N para iminas alifáticas não conjugadas encontradas na literatura.<sup>33</sup>

**Tabela 7:** Frequências de estiramento de C=N não-conjugadas.

R	R'	R''	$\nu_{\text{liq ou sol.}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CCl}_4} (\text{cm}^{-1})$
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1671	-
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1673	1673
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1670	-
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1670	1670
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1661	1668
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1660	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1661	1659

A frequência de estiramento do grupo C=N na presença de um ou mais grupos conjugados apresenta-se com valores menores (Tabela 8).

**Tabela 8:** Frequências de estiramento para C=N conjugadas.

R	R'	R''	$\nu_{\text{liq ou sol.}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{CCl}_4} (\text{cm}^{-1})$
CH <sub>2</sub> =CH	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1655	1655
CH <sub>3</sub> CH=CH	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1657	-
CH <sub>3</sub> CH=CH	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1656	1658
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1640	1646
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1625	1628
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1627	1639
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1611	1619

Pode-se observar que a presença de grupos fenila causam a diminuição do valor da frequência de estiramento de C=N mais do que os grupos vinílicos, e que

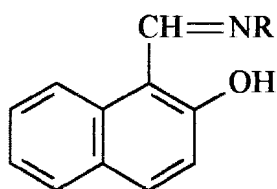
grupos fenila ligados diretamente ao nitrogênio imínico diminuem ainda mais esses valores, indicando que os orbitais p dos grupos C=N e fenila encontram-se paralelos uns aos outros.

Em 1956 Fabian, Legrand e Poirier publicaram um importante estudo estabelecendo as faixas de frequência de estiramento para iminas (Tabela 9).<sup>33</sup>

**Tabela 9:** Valores das faixas de frequências de estiramento para iminas.

	Não-conjugada (cm <sup>-1</sup> )	Monoconjugada (cm <sup>-1</sup> )	Diconjugada (cm <sup>-1</sup> )
CH=N	1665-1674	1629-1656	1626-1637
C=N	1649-1662	1640-1650	1630 (sólido) 1640 (solução)
C=NH	1640-1646	1620-1633	-

Salman e colaboradores estudaram o efeito do tautomerismo de algumas bases de Schiff (23a-i) no espectro de IV, definindo suas regiões como apresentado na Tabela 10.<sup>34</sup>



**(23a-i)**

- 23a, R = Fenil
- b, R = *p*-toluil
- c, R = *p*-iodofenil
- d, R = *p*-bromofenil
- e, R = *p*-anisoil
- f, R = *p*-N,N-dimetilanilin
- g, R = *p*-nitrofenil
- h, R = naftil
- i, R = ciclohexil

**Tabela 10:** Regiões de absorção no IV para os compostos 23a-i.

Regiões (cm <sup>-1</sup> )	Grupamentos (n)
1624-1633	C=O
1614-1623	C=N
1581-1612	Ph
1565-1587	Ph e C=N
154-1546	C=C
1213-1217	C-N

Na região entre 1624-1633 cm<sup>-1</sup> observou-se uma banda de absorção para o grupo C=O de intensidade fraca para os compostos 23 a, c, e, g, i. Para os compostos 23 b, d, f, h observou-se maior intensidade na banda correspondente, mostrando maior contribuição do tautômero ceto. Esta observação pode ser esclarecida pelo tempo de obtenção do espectro de IV, onde a transferência do próton é rápida, favorecendo a detecção dos dois tautômeros.

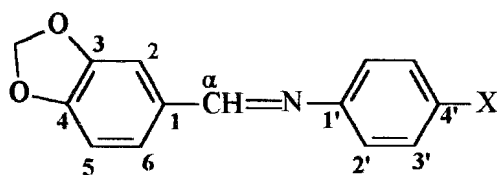
A região de 1614-1623 cm<sup>-1</sup> foi atribuída ao estiramento da ligação C=N, e todos os compostos estudados apresentaram esta frequência.

As regiões de 1581-1612 e 1565-1587 cm<sup>-1</sup> foram atribuídas às vibrações do esqueleto aromático. A intensidade da banda de absorção na região entre 1565-1587 cm<sup>-1</sup> decresce quando a porcentagem da forma enólica é menor devido ao acoplamento com a banda vibracional do grupo C=N.

As regiões de 1540-1546 e 1213-1217  $\text{cm}^{-1}$  apresentam bandas de absorção que só aparecem quando há uma quantidade considerável do tautômero ceto. Estas regiões atribuídas aos grupos C=C e C=N, respectivamente, aparecem sempre acompanhadas da frequência de C=O, em 1626  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.2.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Em 1999 Echevarria e colaboradores discutiram os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de uma série de 3,4-metilidenodióxibenziliden-4'-anilinas substituídas (**24a-l**) derivadas do piperonal.<sup>30</sup>



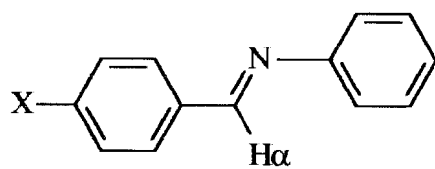
(24a-l)

- 24a, X = OCH<sub>3</sub>
- b, X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- c, X = CH<sub>3</sub>
- d, X = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- e, X = H
- f, X = Cl
- g, X = Br
- h, X = I
- i, X = COOH
- j, X = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>
- l, X = NO<sub>2</sub>

Os valores de deslocamento químico encontrados para o C<sub>α</sub> apresentam-se na faixa de  $\delta$  157,04 a 169,69, sendo que para X=H  $\delta\text{C}_\alpha=159,04$ . A variação observada para os deslocamentos químicos em função da natureza eletrônica dos substituintes sugere uma perturbação da ligação  $\pi$  da aldimina.

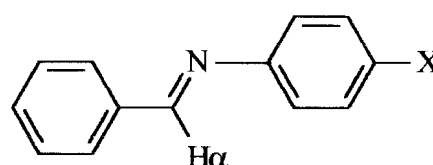
Encontram-se na literatura diversos estudos sobre a influência de substituintes nos valores de deslocamento de  $H_\alpha$  em N-benzilideneanilinas. Os valores de deslocamento de RMN de  $^1H$  observados para  $H_\alpha$  variaram de  $\delta H$  8,54 a 8,22 para a série 25, sendo  $\delta H=8,40$  para  $X=H$ ; e de  $\delta H$  8,39 a 8,60 para a série 26.<sup>27</sup>

35, 36



25

X= H, NO<sub>2</sub>, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,  
N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Br, OH



26

X= Cl, NO<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>,  
COCH<sub>3</sub>, Br, I, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH

Estes valores tornaram evidente a influência dos substituintes, protegendo e desprotegendo-os através dos efeitos de ressonância e indutivo dos grupos doadores e receptores de elétrons, respectivamente.

## 2.3. Alguns Métodos de Preparação de Iminas

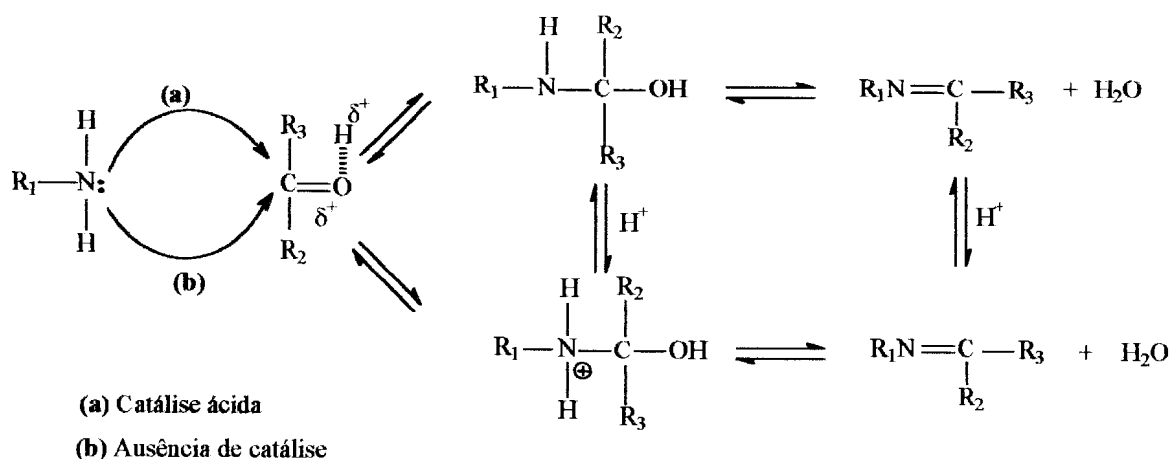
As iminas podem ser obtidas a partir de várias reações que são mostradas a seguir.<sup>37</sup>

### 2.3.1. Adição de Aminas a Aldeídos e Cetonas

As aminas primárias reagem com aldeídos e cetonas levando a formação de iminas estáveis. Porém em alguns casos, especialmente quando R = alquil pode haver decomposição ou polimerização do produto. Em geral, cetonas são menos reativas que aldeídos, assim são necessários altas temperaturas e maior tempo de reação.

A reação entre aminas e aldeídos ou cetonas ocorre via condensação por meio de uma catálise ácida, ou não. A etapa inicial ocorre através do ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao centro eletrodeficiente, o carbono carbonílico, para a formação de um aminocarbinol. Estes aminocarbinóis são instáveis podendo retornar aos reagentes de partida ou então sofrerem desidratação formando a imina (**Figura 12**).





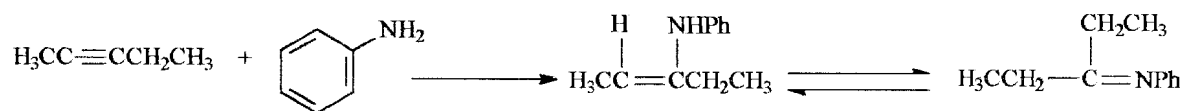
**Figura 12:** Mecanismos propostos para a condensação entre amina e composto carbonílico.

O caráter reversível desta reação tem como consequência a formação de água, sendo que em meio aquoso a imina existe sob a forma de uma mistura em equilíbrio do aminocarbinol e dos reagentes.

Este método foi o escolhido por nós para a obtenção das bases de Schiff. As iminas foram obtidas a partir da reação de aldeídos *p*-substituídos e 5-aminopirazóis 1N-substituídos utilizando como suporte sólido areia e irradiação de microondas.

### 2.3.2. Adição de Aminas a Compostos com Tripla Ligação

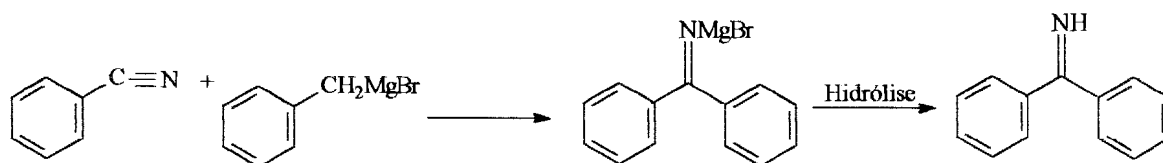
Aminas primárias adicionam-se à triplas ligações gerando enaminas que por tautomerismo levam às iminas mais estáveis. Esta reação é análoga ao equilíbrio ceto-enólico (**Figura 13**).<sup>37</sup>



**Figura 13:** Obtenção de iminas pela adição de aminas primárias à triplas ligações.

### 2.3.3. Adição de Reagentes de Grignard à Nitrilas

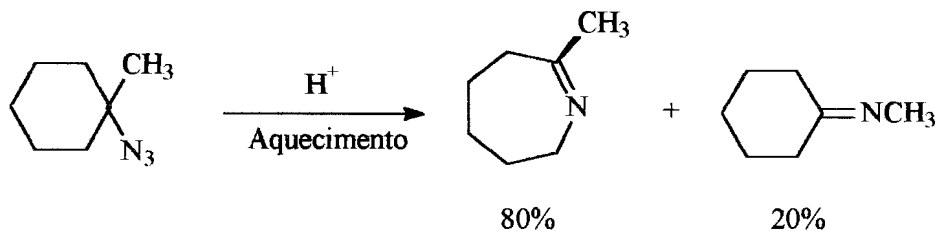
Cetimasinas podem ser obtidas a partir de reações entre nitrilas e reagentes de Grignard com posterior hidrólise do sal obtido como observado na **Figura 14**.<sup>37</sup>



**Figura 14:** Preparação de cetimasinas a partir de reagentes de grignard e nitrilas.

### 2.3.4. Pirólise de Alquíl ou Aril Azidas

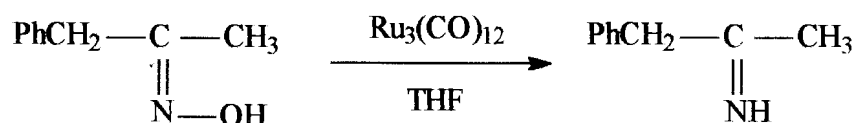
Azidas alquílicas podem sofrer pirólise levando a iminas. O mecanismo observado nesta reação segue o rearranjo de Curtius e pode ocorrer com catálise ácida à baixas temperaturas (**Figura 15**).<sup>37</sup>



**Figura 15:** Pirólise de cicloalquil azido para a obtenção de iminas.

### 2.3.5. Redução de Oximas

As oximas podem ser reduzidas para formar iminas, porém geralmente as iminas formadas são instáveis. O agente redutor mais usado é o  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (Figura 16).<sup>37</sup>



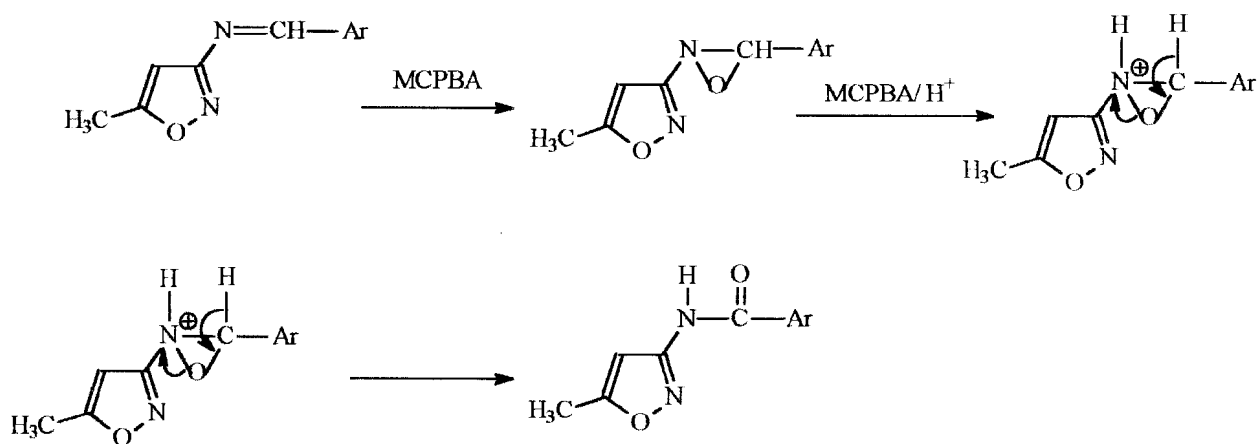
**Figura 16:** Redução de oximas para a obtenção de iminas.

## 2.4. Metodologias Alternativas Aplicadas em Síntese Orgânica

A síntese de compostos orgânicos utilizando meio sólido vem sendo muito investigada. Os bons rendimentos, a facilidade de preparação e o alto grau de pureza no isolamento, são os principais motivos que elevam cada vez mais a utilização desta metodologia.

Reações de condensação, como para a obtenção de imidazóis,  $\alpha$ -acilaminoésteres e pirróis, têm sido realizadas com a resina Wang como suporte.<sup>38</sup> A referida resina é composta de polímeros funcionalizados preparados a partir de carboxialdeído e ácido N-fmoc-6-aminohexanóico.<sup>39,40</sup>

Outras reações como a oxidação de Bayer-Villiger, redução de cetonas, reações de Wittig, rearranjos do pinacol e do ácido benzílico, têm sido preparadas em suportes sólidos, por levarem a bons rendimentos e estereoseletividade. A reação entre bases de Schiff derivadas do isoxazol e ácido metacloroperbenzóico para a obtenção de amidas secundárias, também tem sido realizada utilizando suporte sólido (Figura 17).<sup>41-43</sup>



**Figura 17:** Obtenção de amidas secundárias em meio de suporte sólido.

Em 1966, Smith e col. sintetizaram tiouréias oligoméricas utilizando a resina PAM (N-metil-fenilacetamida) como suporte sólido e observaram que o método permitia um isolamento mais fácil do produto final.<sup>44</sup>

A irradiação de microondas vêm sendo utilizada como um complemento para as metodologias que empregam o suporte sólido.

---

As reações utilizando suporte sólido sob irradiação de microondas mostraram-se convenientes pela praticidade. Em geral, os reagentes e o suporte sólido são misturados em um solvente apropriado que é em seguida evaporado. Os reagentes absorvidos são submetidos então, à irradiação por um determinado período de tempo, e os produtos são extraídos do suporte por solubilização e posterior filtração. A ausência de solvente durante a reação auxilia na diminuição do tempo de reação e aumento dos rendimentos obtidos.<sup>45-49</sup>

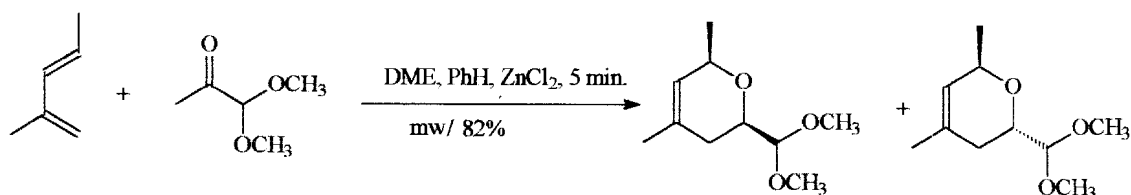
As vantagens que esta metodologia vêm apresentando, tornam-na muito atrativa para o uso em síntese orgânica, e atualmente já é utilizada para a realização de um grande número de reações.<sup>50</sup>

As reações sob irradiação de microondas podem ocorrer tanto na presença de solvente quanto em meio de suporte sólido. A seguir, mostraremos alguns exemplos de reações que ocorrem nesses dois meios.

### 2.4.1. Reações sob Irradiação de Microondas em Meio de Solventes Orgânicos

#### Reações Pericíclicas

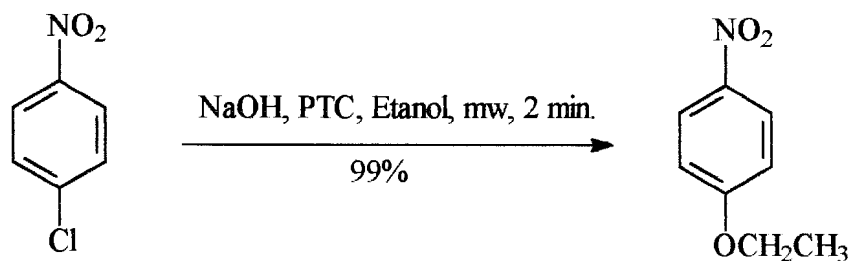
Stambouli e colaboradores têm demonstrado os benefícios da irradiação de microondas na preparação de produtos de hetero-Diels-Alder, como no caso da **Figura 18**, que pelo método tradicional a reação ocorre somente após 4 horas a 140°C.<sup>50</sup>



**Figura 18:** Reação de hetero-Diels-Alder sob irradiação de microondas.

#### Substituições Nucleofílicas Aromáticas

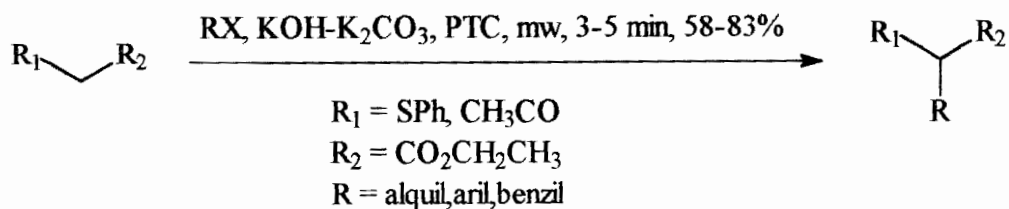
Os melhores rendimentos para as reações de substituição nucleofílica aromáticas em meio a irradiação de microondas, têm levado muitos pesquisadores a adotar este método (**Figura 19**).<sup>50</sup>



**Figura 19:** Reação de substituição nucleofílica aromática sob irradiação de microondas.

### Alquilações

Yaozhong e colaboradores têm realizado reações de transferência de fase promovidas por microondas em C-alkilações de metilenos ativos como mostrado na Figura 20.<sup>45, 50</sup>

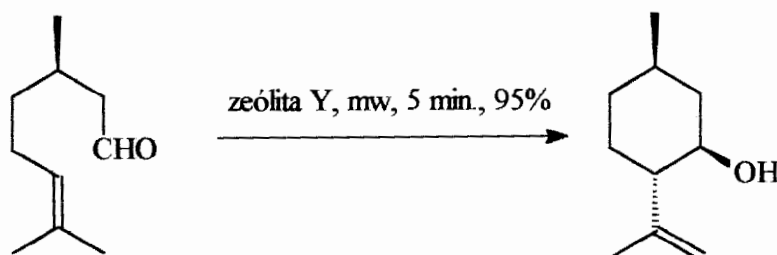


**Figura 20:** C-alkilação de metileno ativo sob irradiação de microondas.

## 2.4.2. Reações sob Irradiação de Microondas em Ausência de Solventes Orgânicos

### Reações Pericíclicas

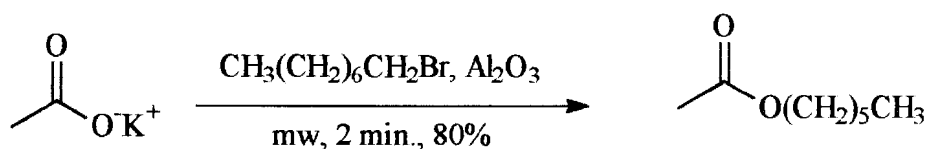
Ipaktschi e colaboradores têm mostrado que vários rearranjos sigmatrópicos podem ocorrer com os reagentes adsorvidos em zeólitas. A irradiação de microondas auxilia, proporcionando bons rendimentos em um tempo curto de reação (Figura 21).<sup>50</sup>



**Figura 21:** Rearranjo sigmatrópico em zeólita sob irradiação de microondas.

### Alquilações

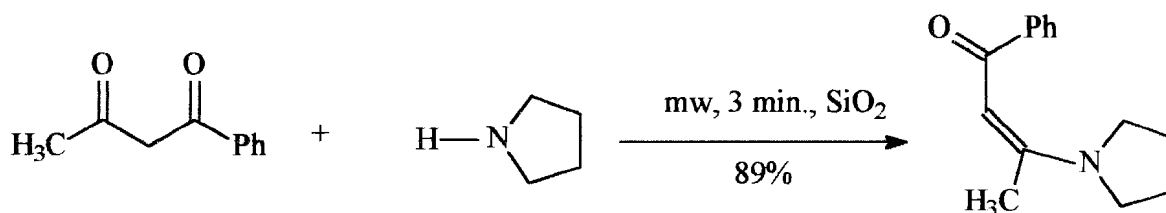
A alquilação de sais de ácidos carboxílicos tem sido investigada por Loupy e colaboradores, que obtiveram altos rendimentos para os produtos quando acetato de potássio adsorvido em alumina foi irradiado por microondas na presença de um haleto de alquila (Figura 22).<sup>50</sup>



**Figura 22:** Alquilação de sais de ácido carboxílico em alumina e irradiação de microondas.

### Condensações

A formação de enaminocetonas vem sendo recentemente estudada por Hamelin e colaboradores. A irradiação de uma β-dicetona com uma amina produz uma enaminocetona, como mostrado na Figura 23.<sup>50, 51</sup>



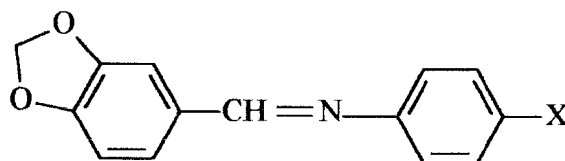
**Figura 23:** Obtenção de enaminocetonas em alumina sob irradiação de microondas.



## 2.5. Atividade Biológica das Bases de Schiff

Estudos vêm mostrando bases de Schiff com atividades citotóxicas e antitumorais.<sup>52, 53</sup>

Mais recentemente, ensaios realizados por Echevarria e colaboradores com bactérias e fungos revelaram que a série de bases de Schiff derivadas do piperonal (Figura 24) possui uma boa atividade sobre fungos filamentosos em especial o *Epidermorphyton floucosum*,<sup>30</sup> sendo os compostos mais ativos com os substituintes Br, Cl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub> e OCH<sub>3</sub> com concentração mínima inibitória em torno do 20 μM.

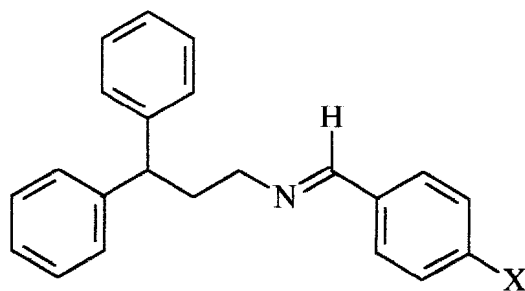


X = OCH<sub>3</sub>  
OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
CH<sub>3</sub>  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
H  
Cl

X = Br  
I  
COOH  
SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>  
NO<sub>2</sub>

**Figura 24:** Série de bases de Schiff derivadas do piperonal.

A série de bases de Schiff N-[3,3-difenilpropil]-N-[p-X-benzilidene]-anilinas **28a-j**, apresentou significativa atividade fungicida e bactericida. Os microorganismos usados nos ensaios foram *Bacillus cereus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella gallinarum* onde apenas o derivado p-NO<sub>2</sub> foi ativo; *Candida albicans*, sendo ativos os derivados p-NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH; *Staphylococcus aureus* onde foram ativos os derivados p-NO<sub>2</sub> e OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; *Staphylococcus epidermidis* mostrando apenas que o derivado p-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> é ativo; *Escherichia coli* onde foram ativos os derivados p-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub> e OCH<sub>3</sub> e *Cladosporium sphaerospermium* onde todos os derivados mostraram atividade fungitóxica.<sup>54</sup>

**28a-j**

X = H, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub> e CN

Em 1986, Perry e colaboradores realizaram estudos da avaliação microcalorimétrica de bases de Schiff com a intenção de desenvolver um método rápido e sensível para investigação da atividade antimicrobiana. Estes estudos foram de importância fundamental para o desenvolvimento da Química

farmacológica e medicinal, pela possibilidade de medir a “resposta biológica” e relacionar quantitativamente estrutura e atividade biológica.<sup>55</sup>

### **3. Aplicação da Modelagem Molecular no Estudo da Reatividade Química**

Historicamente, a Química é uma ciência experimental. Porém, há cerca de duas décadas esta afirmação vem sendo complementada. Em muitas áreas da Química, o estudo teórico de propriedades químicas vem tornando-se um procedimento comum.

A investigação sobre a estrutura da molécula, seus comprimentos de ligação e ângulos, antes só realizada por espectroscopia experimental e cristalografia de raios-X, têm sido feita por métodos computacionais. A opção por estes métodos tem sido encorajada pelos avanços da tecnologia computacional e pelo seu baixo custo.

A evolução dos cálculos envolvendo orbitais moleculares resultaram em dois métodos, o *ab initio* e o semiempírico. O método *ab initio* não utiliza a aplicação de parâmetros empíricos, é mais teoricamente puro. No entanto, é um método extremamente lento e a sua aplicação rotineira para sistemas muito complexos, com muitos átomos é inviável. Em contraste, os métodos

semiempíricos empregam alguns parâmetros empíricos, e sua rapidez e precisão suficiente fazem com que sejam os melhores métodos para a aplicação de rotina.

Em conseqüência, os métodos semiempíricos como o MNDO (modified neglect of diatomic overlap), tem sido muito utilizados.<sup>56, 58</sup>

Os métodos semiempíricos possuem parâmetros que são ajustados e otimizados para reproduzir importantes propriedades químicas. A comparação entre os métodos *ab initio* e semiempírico, tem mostrado que os calores de formação em diversos sistemas parametrizados vêm a ser similares.

Alguns métodos semiempíricos possuem suportes teóricos e parâmetros fixos, que estão baseados em moléculas de referência porém, até agora não puderam ser testados. Como conseqüência, a qualidade dos resultados semiempíricos não é total, dependendo da natureza das aproximações utilizadas.<sup>56</sup>

Um “novo” procedimento geral de parametrização para métodos semiempíricos é o MOPAC.<sup>57</sup> Este programa mostra que os valores calculados das propriedades dependem linearmente dos valores dos parâmetros usados. Neste método obtém-se dados teóricos que podem ser relacionados a dados experimentais completamente otimizados por um conjunto de parâmetros relativamente rápidos.

### 3.1. A Teoria

É necessário conhecer um pouco dos parâmetros usados nas aproximações realizadas pelos métodos semiempíricos ao utilizá-los. Por isto, neste tópico descreveremos um pouco sobre a teoria utilizada nestes cálculos. Para o método MNDO, o valor do calor de formação é dado pela equação da Eq. 1.

$$\Delta H = E_{elet} + E_{nuc} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad \text{Eq.1}$$

Onde:  $\Delta H_f$  = calor de formação experimental para o átomo A;

$E_{el}^A$  = energia de formação calculada do átomo A na forma gasosa a partir do íon.

$$E_{el}^A = f(P_{ii}, U_{jj}, \langle ii / jj \rangle, \langle ij / ij \rangle)$$

Onde:  $P_{ii}$  = densidade do orbital atômico i no estado fundamental.

$U_{ii}$  = energias de cada elétron dos orbitais atômicos do íon resultante da remoção dos elétrons de valência.

Os elétrons de valência são representados pelos parâmetros  $U_{ss}$  e  $U_{pp}$ ;  $\langle ii / jj \rangle$  são as integrais do conjunto de dois elétrons e um centro. No geral, existem cinco destes por átomo; os quais são representados pelos parâmetros:  $\langle ss / sp \rangle = G_{ss}$ ;  $\langle ss / pp \rangle = G_{sp}$ ;  $\langle pp / pp \rangle = G_{pp}$ ;  $\langle pp / p'p' \rangle = G_{p^2}$  e  $\langle sp / sp \rangle = H_{sp}$ . Nestes casos p e p' são orbitais p num centro isolado mas, diferindo em sua forma de função angular.

$E_{nuc}$  é a energia de repulsão de núcleo-núcleo e é dada pela Eq. 2.

$$E_{nuc} = \sum_{i < j} E_n(i, j)$$

com:

$$E_n(i, j) = Z_A \cdot Z_B \langle AA/BB \rangle \cdot (1 + e^{(-\alpha A R_{ij})} + e^{(-\alpha B R_{ij})} + (Z_i Z_j / R_{ij}) \cdot (\sum_k a_{kA}^{-b_k} \cdot e^{A(R_{ij} C_{kA})^2} + \sum_k a_{kB}^{-b_k} \cdot e^{B(R_{ij} C_{kB})^2}) \quad \text{Eq. 2}$$

No qual: i = átomo A e j = átomo B;

$\langle AA/BB \rangle$  = integral de dois centros do tipo  $\langle ss/ss \rangle$ ;

Z = número atômico de i;

R<sub>ij</sub> = distância interatômica;

$\alpha_A$ ,  $a_{iK}$ ,  $b_{iK}$  e  $c_{iK}$  = parâmetros otimizados.

Somente o primeiro termo da expressão da Eq. 2 está presente no método MNDO. O segundo termo foi introduzido no método AM1 de forma a corrigir a longa distância criada pela repulsão “core-core”.

A energia total do sistema é dada pela equação a seguir. Os parâmetros P, H e F representam a matriz de densidade, a matriz do elétron único e a matriz de Fock, respectivamente. A matriz de Fock é composta de um ou dois termos eletrônicos.

$$E_{\text{elet}} = (1/2) P (H + F)$$

Os elementos da matriz de Fock diagonal são definidos como na Eq. 3.

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_{\beta} V_{\mu\mu, \beta} B + \sum_{\nu} P_{\nu\nu} \cdot [\langle \mu\mu/\nu\nu \rangle \cdot \langle \mu\nu/\mu\nu \rangle] + \sum_{\beta} \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu\lambda\sigma \rangle \quad \text{Eq.}$$

Onde:  $V_{\mu\mu}$  = potencial obtido pelo orbital atômico  $\phi_{\mu}$  devido a todos os núcleos do sistema.

Elementos da matriz conectando os orbitais em diferentes átomos são definidos pela equação a seguir.

$$F_{\mu\nu} = S_{\mu\nu} (\beta_{\mu} + \beta_{\nu}) / Z - S.P_{\lambda\sigma} \langle \mu\lambda / \nu\sigma \rangle$$

Onde  $\beta_{\mu}$  e  $\beta_{\nu}$  são parâmetros atômicos do tipo  $\beta_s$  ou  $\beta_p$ . O termo  $S_{\mu\nu}$  está sobreposto aos dois orbitais atômicos de Slater do tipo  $\Phi_{\mu} = N r^{\mu-1} e^{-\xi r} Y_{\ell}^m(\theta, \phi)$ .

No qual  $\xi$  é um expoente do orbital atômico do tipo  $\xi_s$  ou  $\xi_p$ .

Integrais do tipo  $\langle \mu\lambda / \nu\sigma \rangle$  são funções complicadas dos expoentes dos orbitais de Slater e os dois elétrons com um único centro. A representação dos termos de dois centros é a integral  $\langle SS / S'S' \rangle$ , onde é indicada a repulsão entre os dois elétrons cada um num orbital  $s$ . Esta integral tem a forma como mostrado na Eq. 4.

$$\langle SS / S'S' \rangle = \frac{27.21}{\sqrt{\left[ \frac{1}{R} + \frac{1}{4} \left( \frac{27.21}{G_{SSA}} + \frac{27.21}{G_{SSB}} \right)^2 \right]}} \quad \text{Eq.4}$$

Todas as outras integrais com dois centros e dois elétrons envolvem os expoentes do orbital de Slater.

Resumindo, o método MNDO é responsável pela otimização dos parâmetros  $U_{ss}$ ,  $U_{pp}$ ,  $\beta_s$ ,  $\xi_p$ ,  $\xi_s$  e  $\alpha$ . Já o método AM1 introduziu um segundo

conjunto de parâmetros sob a forma da interação gaussiana core-core para corrigir a distância longa que existia no termo de repulsão “core-core” do MNDO.

Um outro método de cálculo semiempírico, que combina o suporte teórico e um conjunto de parâmetros otimizados é o MNDO-PM3, que consiste num conjunto de 18 parâmetros para a análise de cada elemento, com exceção do hidrogênio que possui 11 parâmetros. Por conveniência, os parâmetros  $P = P_1, \dots, P_i, \dots, P_N$  ( $i = 1, N$ ), são sempre representados como na seqüência:  $U_{ss}, U_{pp}, \beta_s, \beta_p, \xi_p, \alpha, G_{ss}, G_{sp}, G_{pp}, G_{p2}, H_{sp}, a_1, b_1, c_1, a_2, b_2, c_2$ . No caso do hidrogênio os sete parâmetros envolvendo os orbitais p estão ausentes.

A evolução dos métodos semiempíricos MNDO, AM1 e PM3 foi analisada por Stewart em 1989, através da comparação entre os calores de formação de alguns compostos calculados e os valores experimentais obtidos (Tabela 11).<sup>59</sup>



**Tabela 11:** Comparação entre os valores de calor de formação experimentais e os calculados pelos métodos MNDO, AM1 e PM3.

Substância	$\Delta H$		Diferença		
	Exper.	Calc.*	MNDO-PM3	MNDO	AM1
H <sub>2</sub>	0.0	-13.4	-13.4	0.7	-5.2
CH <sub>4</sub>	-17.9	-13.0	4.9	5.9	9.1
C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	54.2	50.7	-3.5	3.7	0.6
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	12.4	16.6	4.2	2.9	4.0
C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	8.3	3.0	-5.3	-8.6	-5.3
H <sub>2</sub> O	-57.8	-53.4	4.4	-3.1	-1.4
C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	-60.3	-59.6	0.7	0.1	-4.7
C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N	20.8	21.3	0.5	0.9	-0.3
CH <sub>4</sub> S	-5.4	-5.5	-0.1	-1.9	2.1
CHCl <sub>3</sub>	-24.7	-20.9	3.8	-4.3	-4.3

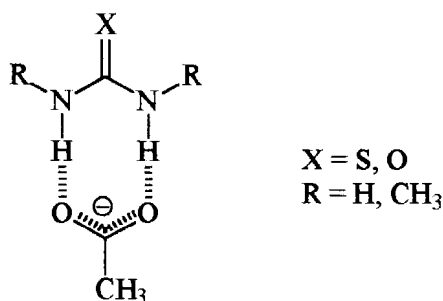
\*  $\Delta(\Delta H_{\text{PM3}} - \Delta H_{\text{exp.}})$

Através dos valores citados na Tabela 11 pode-se observar a eficiência do método MNDO-PM3 no cálculo de  $\Delta H_f$ , apresentando menores diferenças frente aos resultados experimentais obtidos. Em geral, a literatura registra atualmente diversos trabalhos aplicando métodos *ab initio* e semiempíricos como um suporte para os dados experimentais obtidos.

Em 1966, Haushalter e colaboradores realizaram uma investigação do efeito da ligação hidrogênio na velocidade de rotação da ligação C-N em uréias e tiouréias em presença de diferentes solventes e íons acetato.<sup>60</sup> Estudos em torno da

rotação da ligação C(O)-N por RMN têm mostrado a deslocalização do par de elétrons livres do N, formando uma dupla ligação parcial entre o nitrogênio e o carbono carbonílico.

A barreira de energia teórica para a rotação sobre a ligação C-N pode ser calculada por métodos *ab initio* e é freqüentemente menor do que os valores determinados experimentalmente. Recentemente esta discrepância entre o teórico e o experimental tem sido atribuído à interação solvente-ligação amídica, sendo dependente da polaridade do solvente, ou dependente da interação entre a uréia ou tiouréia, e íons acetato (Figura 26).<sup>60</sup>



**Figura 26:** Interação entre uréias e tiouréias e o íon acetato.

Recentemente, estudos envolvendo uréias e tiouréias mono, di e triptonadas em meio ácido forte, utilizar métodos *ab initio* e de espectroscopia de RMN. Experimentalmente, a espectroscopia de RMN mostrou a presença de sinais como C=OH<sup>+</sup> e C=SH<sup>+</sup>, o que foi confirmado pelos cálculos de energia.<sup>5, 61</sup>

## *Objetivos*

## Objetivos

Dentro de um programa de Síntese Orgânica, aliada a estudos em Química Medicinal, este trabalho apresenta como objetivos:

1. Desenvolver metodologias alternativas para a síntese de iminas;
2. Identificar e purificar as iminas obtidas;
3. Preparar e caracterizar aminas secundárias a partir de aldiminas;
4. Estudar a reatividade de algumas aldiminas através da utilização de parâmetros teóricos;
5. Preparar e caracterizar duas séries de uréias e tiouréias a partir de aminas secundárias derivadas de bases de Schiff;
6. Estudar da atividade fungicida das uréias e tiouréias.

## *Parte Experimental*

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. MATERIAIS

#### 1.1. Aparelhos

- (i) Os espectros de RMN foram realizados em espectrômetro da Bruker modelo AC 200 (200 MHz,  $^1\text{H}$  e 50,3 MHz,  $^{13}\text{C}$ ) e, espectrômetro Varian modelo Unity plus-300 (299,95 MHz,  $^1\text{H}$  e 75,42 MHz,  $^{13}\text{C}$ ), com TMS como referência;
- (ii) Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin Elmer 1605 com transformada de Fourier;
- (iii) Os cálculos de modelagem molecular foram realizados em microcomputador PC Pentium, 300 MHz, utilizando-se o software MOPAC 6.0 para Windows 95;
- (iv) Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se o aparelho MELTEMP II e não foram corrigidos;
- (v) Os índices de refração foram medidos pelo refratômetro KARL ZEISS EISS-JENA;
- (vi) As microanálises foram obtidas em um analisador elementar CHNS-O EA-1110, da Carlo Erba Instruments.

- (vii) O aparelho de microondas utilizado nas sínteses foi da marca Consul, com 4500 W de potência.
- (viii) O difratômetro usado na cristalografia de Raios-X foi da marca Nonius CAD4.

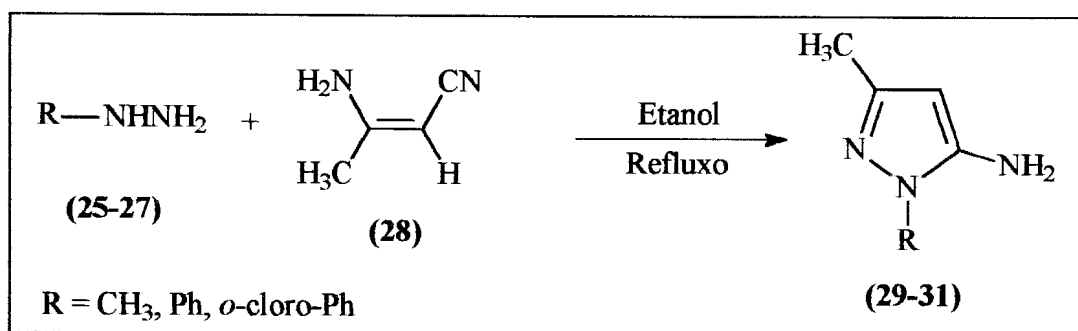
## 1.2. Reagentes e Solventes

- (i) Pastilhas de KBr foram usadas como meio para obtenção dos espectros de Infravermelho;
- (ii) Os espectros de RMN, foram obtidos utilizando-se  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$  como solventes;
- (iii) Os solventes usados nas sínteses, recristalizações e cromatografia em coluna e camada fina, foram todos de grau P.A da Vetec, sendo eles:
- |                       |           |
|-----------------------|-----------|
| ‣ Metanol             | ‣ Hexano  |
| ‣ Clorofórmio         | ‣ Etanol  |
| ‣ Cloreto de Metileno | ‣ Benzeno |
- (iv) Reagentes utilizados nas sínteses das bases de Schiff, aminas secundárias, uréias e tiouréias:
- Isocianato e isotiocianato de fenila, metilidrazina, fenilidrazina, *o*-cloro-fenilidrazina da Merck;

- Borohidreto de sódio, sílica gel 60 (230-400 mesh), sílica de coluna flash (35-70 mesh) da Vetec;
- Areia do mar (Praia Brava, Angra dos Reis, RJ);
- Benzoilacetnitrila,  $\beta$ -aminocrotononitrila, *p*-nitrobenzaldeído, *p*-cianobenzaldeído, *p*-bromobenzaldeído, *p*-metilbenzaldeído, *p*-dimetilaminobenzaldeído, 3,4-metilenodióxibenzaldeído benzaldeído da Aldrich.

## 2. Sínteses

### 2.1. Síntese dos aminopirazóis (29-31)



Os 5-aminopirazóis (29-31), foram obtidos segundo métodos descritos na literatura,<sup>62-64</sup> reagindo-se quantidades equimolares de 100 mmol de  $\beta$ -aminocrotononitrila (28), e da hidrazina (25-27). Os rendimentos obtidos foram na faixa de 80-90 %. Os produtos foram identificados por ponto de fusão e IV (Tabela 12).



**Tabela 12:** Propriedades físicas para identificação dos aminopirazóis (29-31)

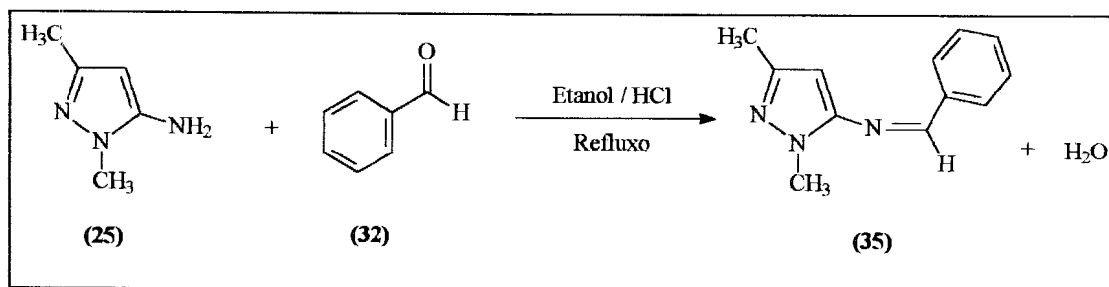
R	PF (°C)	Rendimento	
		(%)	IV (v, cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
CH <sub>3</sub>	80-83 (lit <sup>a</sup> . 80-83)	80	3320-3180 (N-H), 2940 (C-H, CH <sub>3</sub> ), 1640 (C=N)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	110-112 (lit <sup>a</sup> .110)	80	3345-3266 (N-H), 3132 (CH arom.), 2916 (CH, CH <sub>3</sub> ), 1622-1594 (C=N), 1391 (C-N), 759 (CH arom. monosub.)
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl ( <i>o</i> -cloro)	79-81	80	3429-3301 (NH), 3174 (CH arom.), 2922-2859 (CH alif.), 1383 (C-N), 761 (CH arom. <i>o</i> - dissub.)

<sup>a</sup>Referências: 62-64    <sup>b</sup> pastilha de KBr

## 2.2. Obtenção das bases de Schiff derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol

A preparação das bases de Schiff derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol (25) foi realizada por quatro metodologias.

## 2.2.1. Método Tradicional



Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionadas quantidades equimolares, 4,5 mmol, do 5-aminopirazol (25) e do benzaldeído (32), além de gotas de HCl concentrado como catalisador, com benzeno como solvente. A mistura foi mantida sob refluxo por 120 minutos, e a água gerada no processo foi coletada em um tubo *Dean-Stark*. Após resfriamento, o produto precipitado foi filtrado e o sólido recristalizado em etanol. A base de Schiff foi obtida com 5% de rendimento.

## 2.2.2. Metodologias Alternativas

### 2.2.2.1. Método Seco Utilizando Suporte Sólido

Colocou-se a quantidade equimolar de 4,5 mmol de 5-aminopirazol (25) e de benzaldeído (32) em becher de 50 mL, juntamente com 2g de sílica gel, previamente ativada por 4 horas em estufa a 150°C. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 120 minutos, e logo após a base de Schiff foi

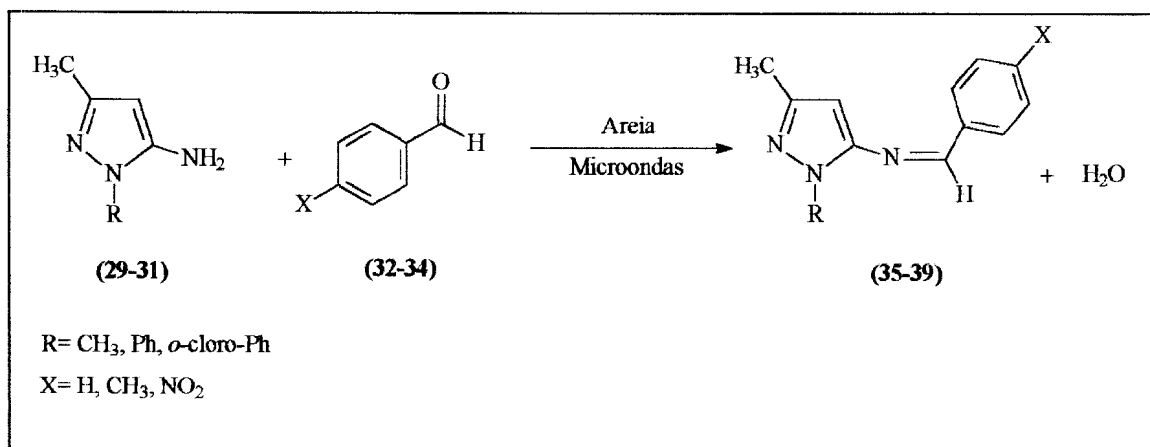
separada da sílica por filtração com uma mistura de  $\text{CHCl}_2$ /metanol 50% (v/v). O rendimento obtido foi de 10%.

### 2.2.2.2. Método Seco Utilizando Suporte Sólido e Microondas

Em uma placa de petri contendo 2g de sílica gel, previamente ativada, foi adicionada a quantidade equimolar já citada de 5-aminopirazol (25) e de benzaldeído (32). A mistura reacional foi então submetida à irradiação de microondas doméstico por 15 minutos.

A base de Schiff foi extraída do meio reacional com a mistura  $\text{CHCl}_2$ /metanol 50% (v/v) e o rendimento obtido foi de 50%.

### 2.2.2.3. Método Seco utilizando Areia do Mar como Suporte Sólido e Microondas



Nesta técnica, utilizaram para os reagentes 5-aminopirazóis (29-31) e os aldeídos *p*-substituídos (32-34), com as mesmas quantidades já citadas, sendo a mistura reacional também submetida à irradiação de microondas por 15 minutos.

Substituiu-se porém, a sílica gel por areia do mar ativada (Praia Brava, Angra dos Reis, RJ). Os produtos foram extraídos e purificados segundo o item anterior com rendimentos que variaram entre 65-80%.

### 2.3. Caracterização das Bases de Schiff Derivadas dos 5-aminopirazóis

Nomenclatura: 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35)

Rendimento = 70 % tempo reação= 15 min

PF = 182-184°C

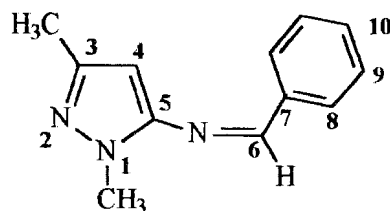
IV(cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3059 (CH arom.), 2927 (CH, CH<sub>3</sub>),

1617 (C=N), 1515 (C=C), 761 (arom.monosub.) (Figura 1)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  7,8 (s, H<sub>6</sub>), 1,8 (s, CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 3,7 (s, CH<sub>3</sub>-N<sub>1</sub>) (Figura 2)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  162,6 (C<sub>6</sub>-H), 13,55 (C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 34,9 (N<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub>) (Figura 3)

EM, M<sup>+</sup>\*(%): 486 (32,6) (Figura 4)



Nomenclatura: 1,3-dimetil-5-[*p*-metil-benzilideneamino]-pirazol (36)

Rendimento = 65% tempo reação= 15 min

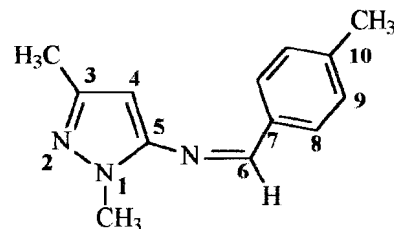
PF = 184-186°C

IV(cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  2923-2856 (CH, CH<sub>3</sub>) 1605 (C=N), 1512 (C=C),

814 (arom.*p*-dissub.), 778 (CH arom monosubst.) (Figura 5)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  7,8 (m, H<sub>6</sub>), 1,6 (s, CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 3,7 (s, CH<sub>3</sub>-N<sub>1</sub>), 2,3(s, H<sub>10</sub>)

(Figura 6)



Nomenclatura: 1,3-dimetil-5-[*p*-nitro-benzilideneamino]-pirazol (37)

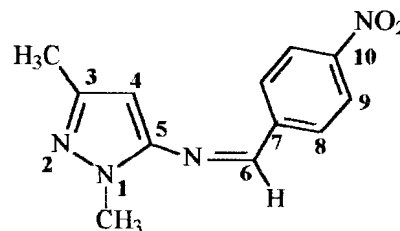
Rendimento = 80%

tempo reação= 15 min

PF = 190-193°C

IV (cm<sup>-1</sup>) : ν 2931-2838 (CH alif.), 1600 (C=N), 1519 (C-

NO<sub>2</sub>), 1511 (C=C), 832 (arom.*p*-dissub.) (Figura 7)



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 8,8 (m, H<sub>6</sub>), 1,8 (s, CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 3,75 (s, CH<sub>3</sub>-N<sub>1</sub>)(Figura 8)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 153,9 (C<sub>5</sub>), 161,1 (C<sub>6</sub>), 12,6 (CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 33,7 (CH<sub>3</sub>-N<sub>1</sub>)

(Figura 9)

Nomenclatura: 1-fenil-3-metil-5-[benzilideneamino]-pirazol (38)

Rendimento = 56 %

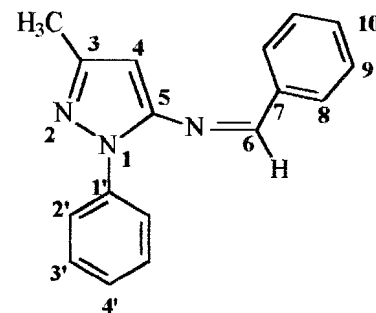
tempo reação= 15 min

PF = 238-240 °C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3050 (CH arom.), 2986-2851 (CH alif.), 1591

(C=N), 1501 (C=C), 1026 (C-N), 756 (CH arom. monosub.)

(Figura 10)



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 8,36 (s, H<sub>6</sub>), 2,03 (s, CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>),

7,2-7,5 (m, H<sub>arom.</sub>) (Figura 11)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 141,4 (C<sub>5</sub>), 150,40 (C<sub>6</sub>), 14,79 (CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 139,6 (C<sub>1'</sub>)

(Figura 12)

Nomenclatura: 1-[*o*-cloro-fenil]-3-metil-5-[benzilideneamino]-pirazol (39)

Rendimento = 52 %                      tempo reação= 15 min

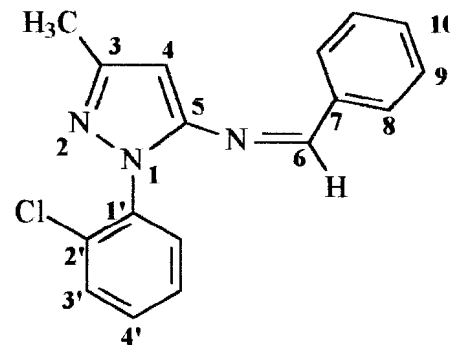
IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  2964-2923 (CH alif.), 1628 (C=N), 1504 (C=C),  
802 (arom.*p*-dissub.), 762 (arom.monosub.) (Figura 13)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  5,4 (H<sub>4</sub>), 8,0 (s, H<sub>6</sub>),

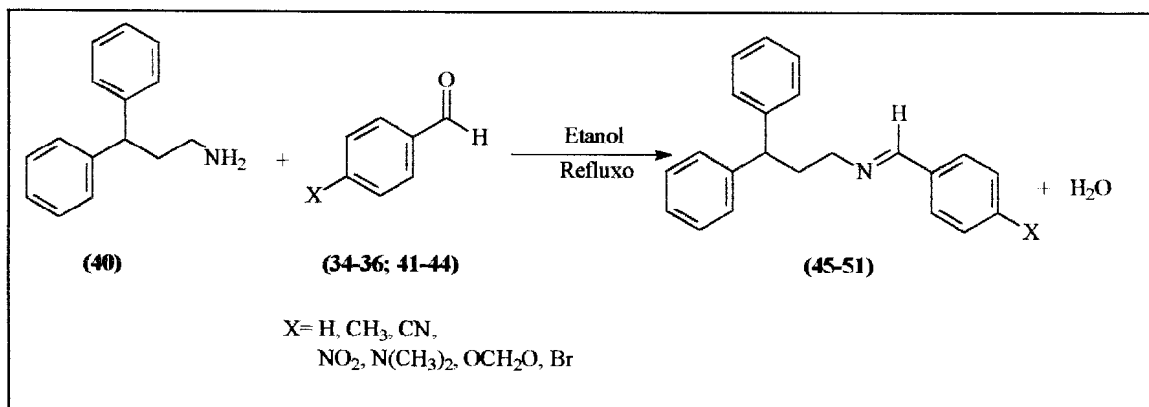
2,15 (s, CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 7,13-7,19 (m, H<sub>arom.</sub>) (Figura 14)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  148,70 (C<sub>4</sub>), 149,40 (C<sub>6</sub>), 13,60 (CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>), 149,2 (C<sub>1'</sub>)

(Figura 15)



#### 2.4. Obtenção das Bases de Schiff Derivadas da 3,3-difenilpropilamina<sup>65</sup>



As bases de Schiff foram preparadas misturando-se em balão de fundo redondo quantidades equimolares de 3,3-difenil-propilamina (40) e dos aldeídos *p*-substituídos (34-36; 41-44) em etanol.

A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo e a água gerada foi coletada em um tubo *Dean-Stark*.

As recristalizações foram realizadas em etanol e a pureza foi confirmada por cromatografia em camada fina.

## 2.5 - Identificação das Bases de Schiff Derivadas da 3,3-difenilpropilamina

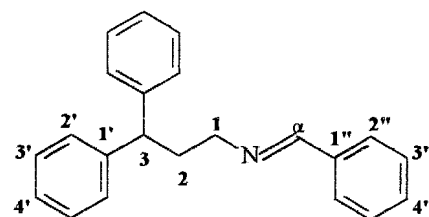
Nomenclatura: N-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina (45)

Rendimento = 85%

PF = 108-110°C

IV( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3026 (CH arom.), 2921-2853 (CH alif.),

1641 (C=N), 1538 (C=C), 753 (arom.monosub.)



(Figura 16)

RMN  $^1\text{H}$  (ppm):  $\delta$  8,09 (s,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,66-7,70 (m,  $\text{H}_{2'',6''}$ ), 7,37-7,40 (m,  $\text{H}_{3'',4'',5''}$ )

(Figura 17)

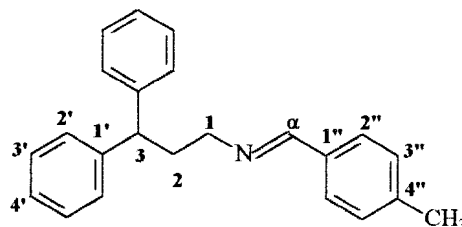
RMN  $^{13}\text{C}$  (ppm):  $\delta$  161,36 ( $\text{C}_\alpha$ ), 130,18 ( $\text{C}_{4''}$ ) (Figura 18)

Nomenclatura: N-*p*-metil-benziliden-3,3-difenilpropilamina (46)

Rendimento = 79%

PF = 163-165°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3023 (CH arom.), 2928-2832 (CH alif.), 1643 (C=N), 1493 (C=C),



859 (arom. *p*-dissub.), 740 (arom. monosub.) (Figura 19)

RMN <sup>1</sup>H (ppm):  $\delta$  8,05 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,57 (d, J=8,3Hz, H<sub>2'',6''</sub>), 2,36 (s, CH<sub>3</sub>) (Figura 20)

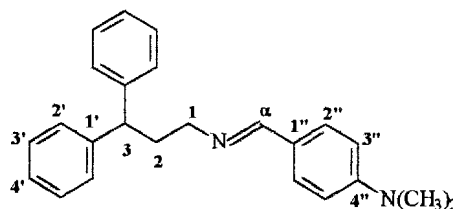
RMN <sup>13</sup>C (ppm):  $\delta$  161,27 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 140,74 (C<sub>4''</sub>), 21,45 (CH<sub>3</sub>) (Figura 21)

Nomenclatura: N-*p*-dimetilamino-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina (47)

Rendimento = 87%

PF = 108-110°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3021 (CH arom.), 2923-2856 (CH alif.),



1603 (C=N), 1531 (C=C), 813 (arom. dissub.), 749 (arom. monosub.) (Figura 22)

RMN <sup>1</sup>H (ppm):  $\delta$  8,02 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,30 (m, H<sub>2',3',4'</sub>), 7,62 (dd, J<sub>*o*</sub>=9,4 e J<sub>*p*</sub>=1,9Hz, H<sub>2'',6''</sub>),

6,70 (dd, J<sub>*o*</sub>=9,4 e J<sub>*p*</sub>=1,9Hz, H<sub>3'',5''</sub>), 3,00 (s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (Figura 23)

RMN <sup>13</sup>C (ppm):  $\delta$  161,33 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 124,24 (C<sub>1''</sub>), 127,64 (C<sub>2'',6''</sub>), 111,51 (C<sub>3'',5''</sub>), 151,89

(C<sub>4''</sub>), 40,13 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (Figura 24)

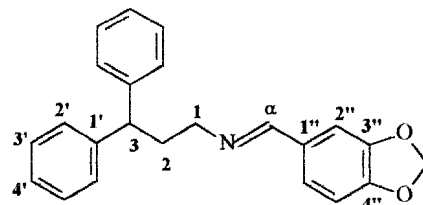


Nomenclatura: N-(3,4-metilenodióxi-benziliden)-N-3,3-difenilpropilamina (**48**)

Rendimento = 72 %

PF = 105-107°C

IV( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3065 (CH arom.), 2924-2820 (CH alif.), 1649



(C=N), 1495 (C=C), 1195-1125 (C-O), 819 (arom.dissub.), 742 (arom.monosub.)

(Figura 25)

RMN  $^1\text{H}$  (ppm):  $\delta$  7,97 (s,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,24 (m,  $\text{H}_{2',3',4'}$ ), 7,32 (sl,  $\text{H}_{2''}$ ), 7,01 (d,  $J=7,9\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 6,80 (d,  $J=7,9\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{6''}$ ), 5,98 (s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) (Figura 26)

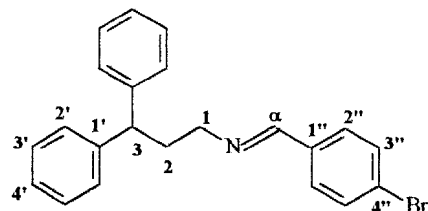
RMN  $^{13}\text{C}$  (ppm):  $\delta$  160,513 ( $\text{C}_\alpha$ ), 131,03 ( $\text{C}_{1''}$ ), 106,47 ( $\text{C}_{2''}$ ), 148,19 ( $\text{C}_{3''}$ ), 153,28 ( $\text{C}_{4''}$ ), 108,02 ( $\text{C}_{5''}$ ), 124,16 ( $\text{C}_{6''}$ ), 101,38 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ) (Figura 27)

Nomenclatura: N-*p*-bromo-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina (**49**)

Rendimento = 65%

PF = 99-102°C

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3021 (CH arom.), 2929-2835 (CH alif.), 1639



(C=N), 1586 (C=C), 819 (arom. dissub.), 743 (arom. monosub.) (Figura 28)

RMN  $^1\text{H}$  (ppm):  $\delta$  8,04 (s,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,14-7,31(m,  $\text{H}_{2',3',4'}$ ), 7,53(m,  $\text{H}_{2'',6'',3'',5''}$ ) (Figura 29)

RMN  $^{13}\text{C}$  (ppm):  $\delta$  160,09 ( $\text{C}_\alpha$ ), 135,07 ( $\text{C}_{1''}$ ), 128,46 ( $\text{C}_{2'',6''}$ ), 131,79 ( $\text{C}_{3'',5''}$ ), 124,89 ( $\text{C}_{4''}$ ) (Figura 30)

Nomenclatura: N-*p*-ciano-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina (50)

Rendimento = 80%

PF = 78-80°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3056 (CH arom.), 2934-2844 (CH alif.), 2228

(CN), 1644 (C=N), 1550 (C=C), 836 (arom.dissub.), 750

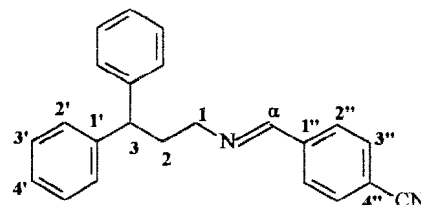
(arom.monosub) (Figura 31)

RMN <sup>1</sup>H (ppm):  $\delta$  8,11 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,10-7,26 (m, H<sub>2',3',4'</sub>), 7,77 (d, J=6,7Hz, H<sub>2'',6''</sub>), 7,66

(d, J=8,5Hz, C<sub>3'',5''</sub>) (Figura 32)

RMN <sup>13</sup>C (ppm):  $\delta$  159,41 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 139,98 (C<sub>1'</sub>), 127,86 (C<sub>2'',6''</sub>), 127,47 (C<sub>3'',5''</sub>), 129,85

(C<sub>4'</sub>), 118,53 (CN) (Figura 33)



Nomenclatura: N-*p*-nitro-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina (51)

Rendimento = 92%

PF = 96-98°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3058 (CH arom.), 2933-2835 (CH alif.),

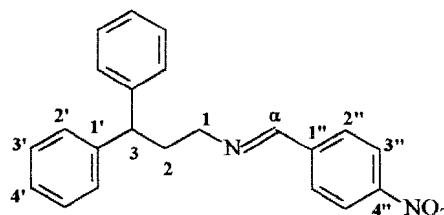
1645 (C=N), 1598 (C=C), 832 (arom. dissub.), 747 (arom. monosub.) (Figura 34)

RMN <sup>1</sup>H (ppm):  $\delta$  8,26 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,14-7,27 (m, H<sub>2',3',4'</sub>), 8,19 (d, J=10,4Hz, H<sub>2'',6''</sub>),

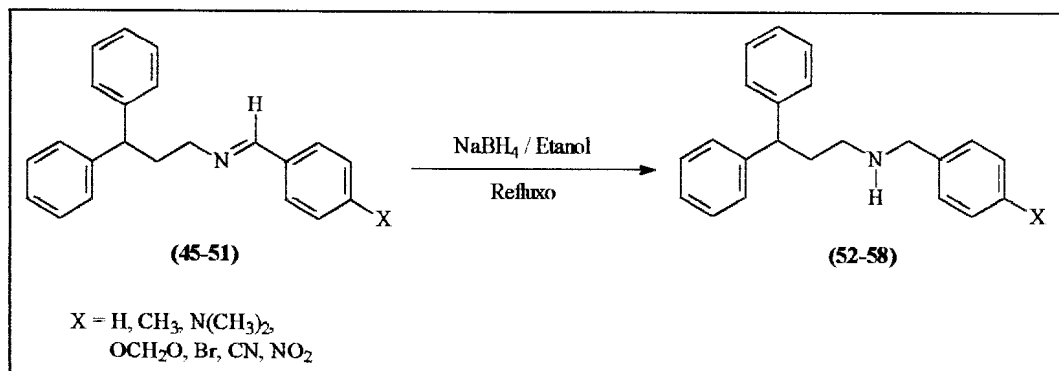
7,83 (d, J=10,4Hz, C<sub>3'',5''</sub>) (Figura 35)

RMN <sup>13</sup>C (ppm):  $\delta$  158,97 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 141,61 (C<sub>1'</sub>), 127,82 (C<sub>2'',6''</sub>), 148,84(C<sub>3'',5''</sub>), 123,80

(C<sub>4'</sub>) (Figura 36)



## 2.6. Obtenção das Aminas Secundárias Derivadas da Série N-(*p*-X-benziliden)-N-3,3-difenilpropilamina



Em balão de fundo redondo de 10 mL, munido de condensador de refluxo foi preparada uma solução etanólica da base de Schiff, 3 mmol em 5mL, (45-51). A esta solução foi adicionada lentamente, em banho de gelo e sob agitação, uma quantidade equimolar de NaBH<sub>4</sub>. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento e agitação por um intervalo de tempo 3-6 horas, conforme a base de Schiff a ser reduzida.

Após o término do tempo de reação, o solvente foi evaporado à secura e 2 mL de água foram adicionados. A extração do produto foi realizada com clorofórmio (3 porções de 2 mL), em funil de separação. A solução clorofórmica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada em funil simples. As aminas secundárias obtidas foram isoladas e purificadas por cromatografia em coluna filtrante (sílica gel 60, 35-70 mesh) e CHCl<sub>3</sub> como eluente.

## 2.7. Caracterização das N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-X-benzil]aminas

Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-benzilamina (52)

Índice de Refração = 1,444

Rendimento= 94 %                      tempo reação= 3 h

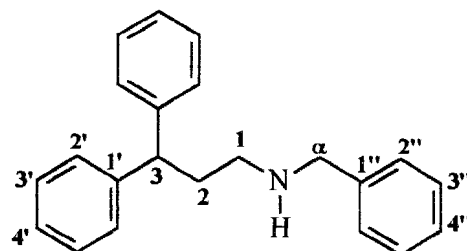
IV (cm<sup>-1</sup>): v 3408 (N-H),

3025 (CH arom.), 2923-2851 (CH, alif.),

1492 (C=C), 1115 (C-N), 744 (CH arom. monosub.) (Figura 37)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,71 (s, H<sub>α</sub>), 7,15-7,30 (m, H<sub>arom.</sub>) 1,55 (s, NH) (Figura 38)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 49,01 (C<sub>α</sub>), 126,88 (C<sub>1'</sub>) (Figura 39)



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-metil-benzil]-amina (53)

Índice de Refração = volátil

Rendimento= 98 %                      tempo reação= 3 h

IV (cm<sup>-1</sup>): v 3322 (N-H), 3024(CH arom.), 2925-2822

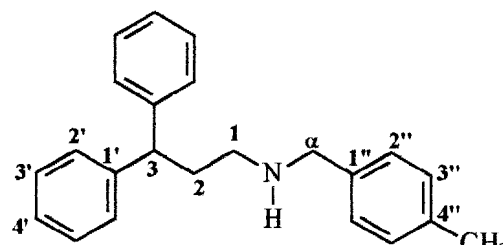
(CH, alif.), 1493 (C=C), 1113 (C-N), 804 (CH arom. *p*-

dissub.), 749 (CH arom. monosub.) (Figura 40)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,68 (s, H<sub>α</sub>), 7,13-7,31 (m, H<sub>arom.</sub>), 1,58 (s, NH), 2,33 (s, CH<sub>3</sub>) (Figura 41)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,92 (C<sub>α</sub>), 137,19 (C<sub>1'</sub>), 127,94 (C<sub>2'</sub> e 6''), 127,73 (C<sub>3'</sub> e 5''),

136,32 (C<sub>4'</sub>), 21,01 (CH<sub>3</sub>) (Figura 42)



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-amina (54)

Índice de Refração = volátil

Rendimento= 65 %                      tempo reação= 3 h

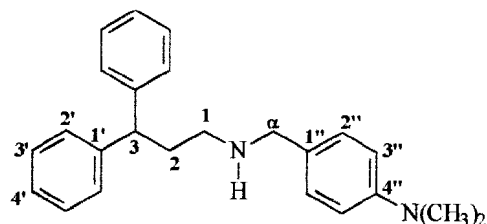
IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3306 (N-H), 3058-3024 (CH arom.),

2928-2854 (CH, alif.), 1491 (C=C), 1125(C-N),

806 (CH arom. *p*-dissub.), 750 (CH arom. monosub.) (Figura 43)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,65 (s, H<sub>α</sub>), 7,13-7,26 (m, H<sub>2',3, 4', 2''</sub>), 6,67 (d, H<sub>3''</sub>, J=8,7Hz), 2,55 (s, NH), 2,91 (s, N-CH<sub>3</sub>) (Figura 44)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,95 (C<sub>α</sub>), 127,42 (C<sub>1''</sub>), 129,15 (C<sub>2'' e 6''</sub>), 112,62 (C<sub>3'' e 5''</sub>), 149,82 (C<sub>4''</sub>), 40,68 (CH<sub>3</sub>) (Figura 45)



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (55)

Índice de Refração = 1,450

Rendimento= 75 %                      tempo reação= 3 h

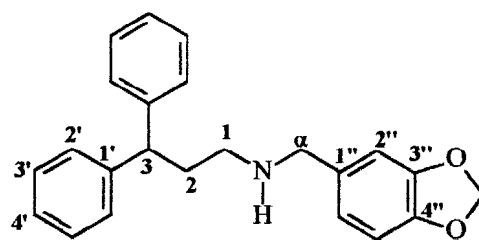
IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3643 (N-H), 3059-3026 (CH arom.), 2926

(CH, alif.), 1493 (C=C), 1189 (C-O), 1107 (C-N), 809

(CH arom. *p*-dissub.), 750 (CH arom. monosub.) (Figura 46)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,62 (s, H<sub>α</sub>), 7,13-7,30 (m, H<sub>2', 3', 4'</sub>), 6,77 (d, H<sub>2''</sub>), 6,71 (d, H<sub>5''</sub>), 6,71 (d, H<sub>6''</sub>), 1,72 (s, NH), 5,92 (s, OCH<sub>2</sub>O) (Figura 47)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,86 (C<sub>α</sub>), 133,86 (C<sub>1''</sub>), 108,58 (C<sub>2''</sub>), 147,53 (C<sub>3''</sub>), 146,38 (C<sub>4''</sub>), 107,92 (C<sub>5''</sub>), 121,12 (C<sub>6''</sub>), 110,74 (OCH<sub>2</sub>O) (Figura 48)



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-bromo-benzil]-amina (56)

Índice de Refração = volátil

Rendimento= 62 %

tempo reação= 6 h

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3322 (N-H), 3059-3026(CH arom.),

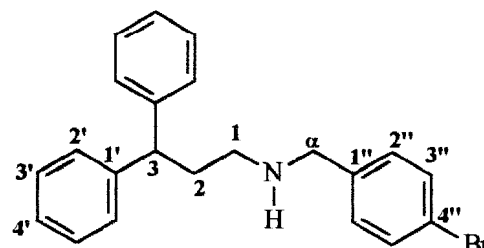
2927-2846 (CH, alif.), 1489 (C=C), 1116 (C-N),

819 (CH arom. *p*-dissub.), 749 (CH arom. monosub.) (Figura 49)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,62 (s, H<sub>α</sub>), 7,06-7,41 (m, H<sub>arom.</sub>), 1,55 (s, NH) (Figura 50)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,74 (C<sub>α</sub>), 139,19 (C<sub>1'</sub>), 129,57 (C<sub>2'</sub> e 6''), 131,16 (C<sub>3'</sub> e 5''),

120,40 (C<sub>4'</sub>) (Figura 51)



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-ciano-benzil]-amina (57)

Rendimento= 72 %

tempo reação= 6 h

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3314 (N-H), 3058-3026 (CH arom.),

2929-2854 (CH, alif.), 2226(CN), 1494 (C=C),

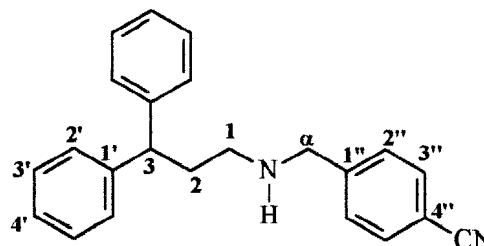
1113 (C-N), 818 (CH arom. *p*-dissub.), 747 (CH

arom. monosub.) (Figura 52)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,78 (s, H<sub>α</sub>), 7,14-7,37 (m, H<sub>arom.</sub>), n.o. (s, NH) (Figura 53)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,89 (C<sub>α</sub>), 145,80 (C<sub>1'</sub>), 132,12 (C<sub>2'</sub> e 6''), 128,48 (C<sub>3'</sub> e 5''),

n.o. (C<sub>4'</sub>) (Figura 54)



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-nitro-benzil]-amina (58)

Índice de Refração = 1,456

Rendimento= 55 %

tempo reação= 6 h

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3332 (N-H), 3059-3026 (CH arom.),

2929-2850(CH, alif.), 1495 (C=C),1109 (C-N),

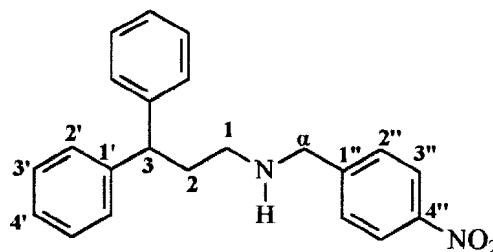
845 (CH arom. *p*-dissub.), 748 (CH arom. monossub.) (Figura 55)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  3,81 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,16-7,29 (m, H<sub>2'</sub>, 3', 4'), 8,05 (dd, H<sub>2''</sub>,

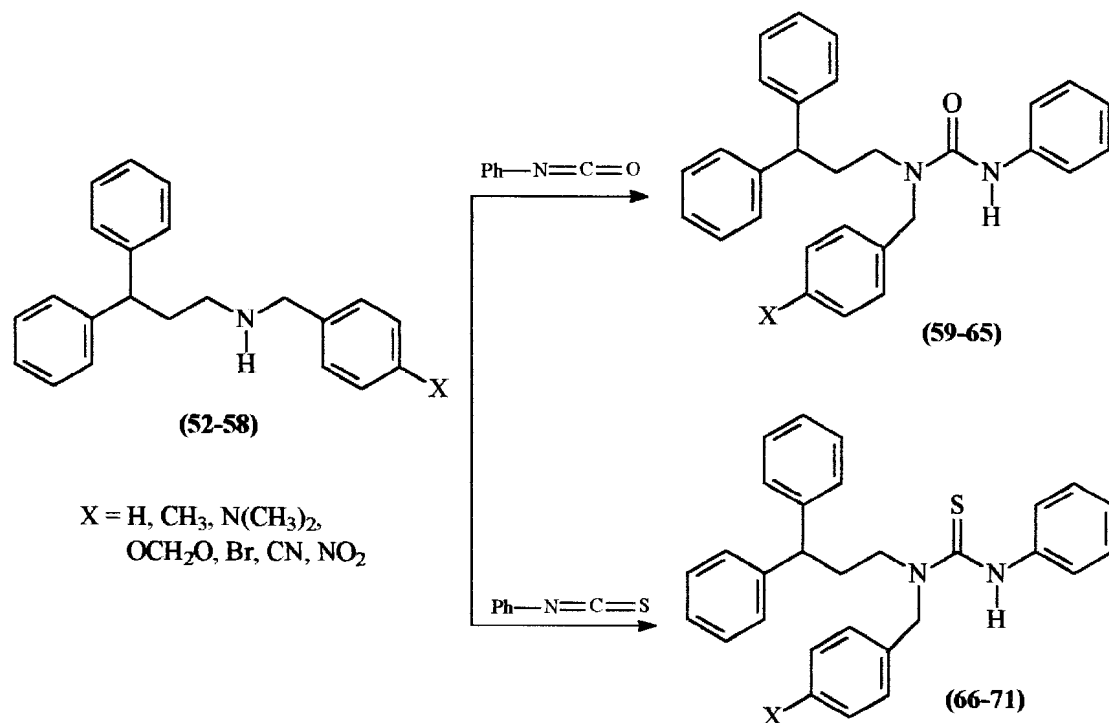
J=8,9Hz), 7,76 (dd, H<sub>3''</sub>, 8,9Hz), 2,21 (s, NH) (Figura 56)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  48,80 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 144,23 (C<sub>1''</sub>), 128,58 (C<sub>2'' e 6''</sub>), 123,46 (C<sub>3'' e 5''</sub>),

144,23 (C<sub>4''</sub>) (Figura 57)



## 2.8. Obtenção das Uréias e Tiouréias



A preparação das uréias (59-65) e tiouréias (66-71) foi realizada segundo metodologia adaptada da literatura.<sup>17</sup> Em balão de fundo redondo de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionada uma solução clorofórmica de 10 mL da amina secundária correspondente (52-58). A esta solução misturou-se uma quantidade equimolar de 2 mmol de isocianato ou isotiocianato de fenila, para a obtenção das uréias e tiouréias, respectivamente.

A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por um período de tempo que variou de 2-4 horas, de acordo com o substituinte da amina.



Após o término da reação, o produto foi isolado, purificado por recristalização em etanol e caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e análise elementar.

### 2.9. Caracterização das N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-X-benzil]-N'-feniluréias e tiouréias

Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-benzil-N'-feniluréia (59)

Rendimento = 98 %                      tempo reação= 2 h

PF = 123-125°C

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3284 (NH), 3057 (CH arom.),

2930-2863 (CH alif.), 1623 (C=O), 1530 (C=C),

750 (CH arom. monossub.) (Figura 58)

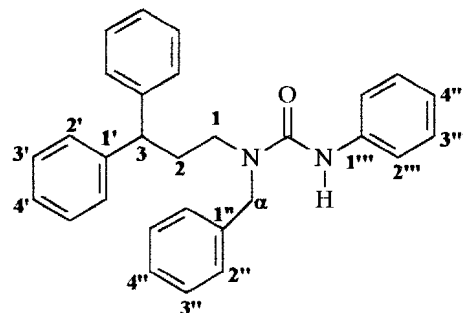
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  4,51 (s,  $\text{H}_\alpha$ ), 6,96-7,32 (m,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,99 (s, NH)(Figura 59)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  48,62 ( $\text{C}_\alpha$ ), 127,61 ( $\text{C}_{2''}$  e  $\text{C}_{3''}$ ), 138,89 ( $\text{C}_{1''}$ ), 127,30 ( $\text{C}_{4''}$ ),

155,26 (C=O) (Figura 60)

Análise Elementar (%): Calculado: C = 82,8099; H = 6,7239; N = 6,6621

Encontrado: C = 83,2935; H = 6,7717; N = 7,0901



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniluréia (**60**)

Rendimento = 84%

tempo reação= 2 h

PF = 118-119°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3412 (NH), 3053-3027 (CH arom.), 2925 (CH alif.),

1632 (C=O), 1530 (C=C), 1244 (C-N), 827 (CH arom. *p*-dissub.),

752 (CH arom. monosub.) (**Figura 62**)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,47 (s, H<sub>α</sub>), 6,96-7,31 (m, H<sub>arom.</sub>), 6,01 (s, NH),

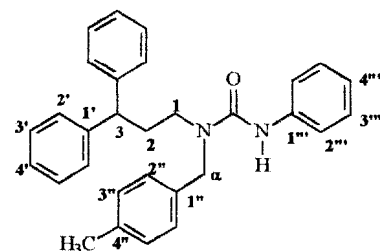
(2,31 (s, CH<sub>3</sub>) (**Figura 63**)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,54 (C<sub>α</sub>), 138,94 (C<sub>1'</sub>), 127,54 (C<sub>2'</sub> e 6''), 127,54 (C<sub>3'</sub> e 5''),

127,22 (C<sub>4'</sub>), 155,20 (C=O), 20,99 (CH<sub>3</sub>) (**Figura 64**)

Análise Elementar (%): Calculado: C = 82,9000; H = 6,9716; N = 6,4470

Encontrado: C = 83,0656; H = 6,6283; N = 7,0016



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (**61**)

Rendimento = 75 %

tempo reação= 2 h

PF = 128-131°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3442 (NH), 3023 (CH alif.), 2934-2859 (CH alif.),

1635 (C=O), 1535 (C=C), 1243 (C-N), 922 (CH arom. *p*-dissub.),

750 (CH arom. monosub.) (**Figura 66**)

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, ppm):δ n.o.(C<sub>α</sub>), 7,09(m, H<sub>arom.</sub>), 2,06(s, CH<sub>3</sub>), 6,12(s, NH) (**Figura**

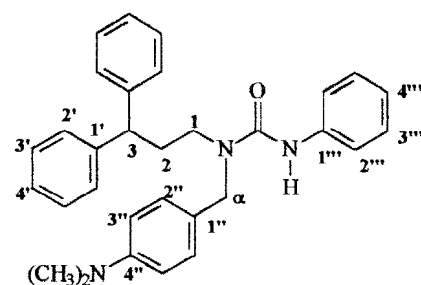
**67**)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,53 (C<sub>α</sub>), 126,43 (C<sub>1'</sub>), n.o. (C<sub>2'</sub> e 6''), n.o.(C<sub>3'</sub> e 5''), 144,16

(C<sub>4'</sub>), 156,34 (C=O), 39,17 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (**Figura 68**)

Análise Elementar: Calculado: C = 80,2963; H = 7,1883; N = 9,0646

Encontrado: C = 75,8819; H = 6,5623; N = 8,1457



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62)

Rendimento = 83 % tempo reação= 4 h

PF = 83-85°C

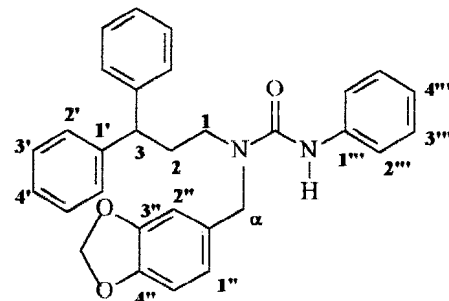
IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3419 (NH), 3058 (CH arom.), 2932-2896 (CH alif.), 1628 (C=O), 1529 (C=C), 1242 (CN), 751 (CH arom. monosub.), 809 (CH arom. *p*-dissub.) (Figura 70)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  4,42 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 6,64-7,33 (m, H<sub>arom.</sub>), 6,00 (s, NH), 5,92 (s, OCH<sub>2</sub>O) (Figura 71)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  48,59 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 131,50 (C<sub>1'</sub>), 107,96 (C<sub>2'</sub>), 148,00 (C<sub>3'</sub>), 147,00 (C<sub>4'</sub>), 120,64 (C<sub>5'</sub>), 108,28 (C<sub>6'</sub>), 155,15 (C=O), 101,10 (OCH<sub>2</sub>O) (Figura 72)

Análise Elementar: Calculado: C = 77,5506; H = 6,0739; N = 6,0309

Encontrado: C = 76,3689; H = 6,0608; N = 6,3186



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniluréia (63)

Rendimento = 55 % tempo reação= 4 h

PF = 242-244°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3256 (NH), 3055 (CH arom.), 2972-2874 (CH alif.), 1640 (C=O), 1536 (C=C), 1238 (CN), 830 (CH arom. *p*-dissub.), 753 (CH arom. monosub.) (Figura 74)

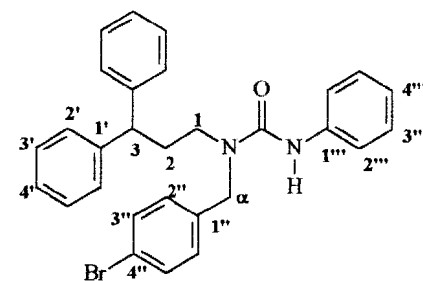
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  4,48 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 6,69-7,44

(m, H<sub>arom.</sub>), 5,94 (s, NH) (Figura 75)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  49,69 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 136,83 (C<sub>1'</sub>), 123,07 (C<sub>2'</sub> e 6'), 129,31 (C<sub>3'</sub> e 5'), 120,95 (C<sub>4'</sub>), 155,12 (C=O) (Figura 76)

Análise Elementar: Calculado: C = 69,7305; H = 5,4597; N = 5,6098

Encontrado: C = 73,4877; H = 5,7572; N = 13,2443



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniluréia (64)

Rendimento = 74 %

tempo reação= 4 h

PF = 243-246°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3324 (NH), 3063 (CH arom.) 2924-2824

(CH alif.), 1647 (C=O), 1554 (C=C), 1233 (C-N), 753 (CH arom. monossub.), 895 (CH arom. *p*-dissub.) (Figura 78)

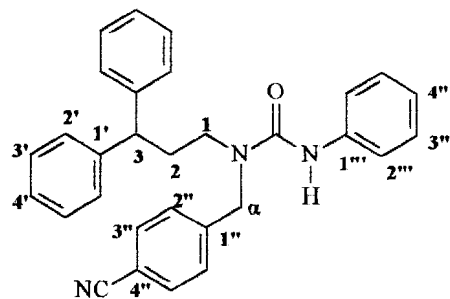
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,59 (s, H<sub>α</sub>), 7,13-7,60

(m, H<sub>arom.</sub>), 1,6 (s, NH) (Figura 79)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,36 (C<sub>α</sub>), 143,70 (C<sub>1'</sub>), 121,15 (C<sub>2'</sub> e 6''), 132,53 (C<sub>3'</sub> e 6''), n.o. (C<sub>4'</sub>), n.o.(C=O) (Figura 80)

Análise Elementar: Calculado: C = 80,8573; H = 6,1198; N = 9,4322

Encontrado: C = 22,2016; H = 1,7161; N = 4,0278



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniluréia (65)

Rendimento = 52 %

tempo reação= 4 h

PF = 110-112°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3418 (NH), 3058 (CH arom.), 2940-

2876 (CH alif.), 1642 (C=O), 1535 (C=C), 1241

(CN), 841 (CH arom. *p*-dissub.), 753 (CH arom.

monossub) (Figura 82)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,85 (s, H<sub>α</sub>), 7,03-7,34 (m, H<sub>arom.</sub>), 8,03-8,15 (m, H<sub>arom.</sub>),

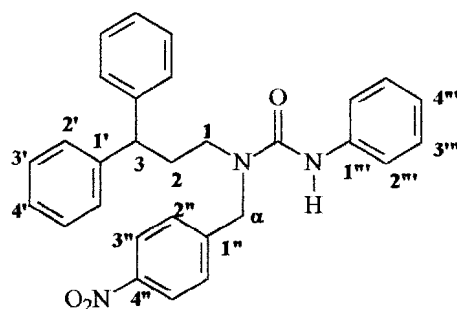
6,13 (s, NH) (Figura 83)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,55 (C<sub>α</sub>), 143,65 (C<sub>1'</sub>), 122,73 (C<sub>2'</sub> e 6''), 123,16 (C<sub>3'</sub> e 5''),

143,01 (C<sub>4'</sub>), 155,19 (C=O) (Figura 84)

Análise Elementar: Calculado: C = 74,8061; H = 5,8571; N = 9,0272

Encontrado: C = 76,3015; H = 6,0212; N = 9,5765



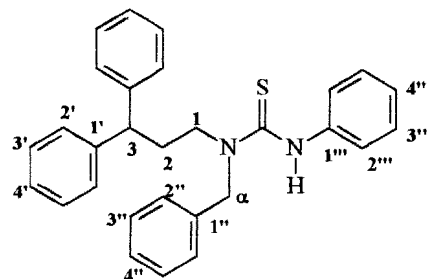
Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-benzil-N'-feniltiouréia (66)

Rendimento = 70 %

tempo reação= 2 h

PF = 135-137°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3387 (NH), 3085 (CH arom.), 2915 (CH alif.), 1344 (C=S), 1517 (C=C), 1205 (CN), 741 (CH arom. monosub.) (Figura 86)



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,94 (s, H<sub>α</sub>), 7,11-7,31 (m, H<sub>arom.</sub>), 6,80 (s, NH) (Figura 87)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 50,22 (C<sub>α</sub>), 139,46 (C<sub>1'</sub>), 127,52/127,05 (C<sub>2'</sub> e 6''), 127,52/127,05 (C<sub>3'</sub> e 5''), 127,91 (C<sub>4'</sub>), 181,94 (C=O) (Figura 88)

Análise Elementar: Calculado: C = 79,7641; H = 6,4766; N = 6,4170; S = 7,3514

Encontrado: C = 80,5002; H = 6,5110; N = 6,9486; S = 1,0920

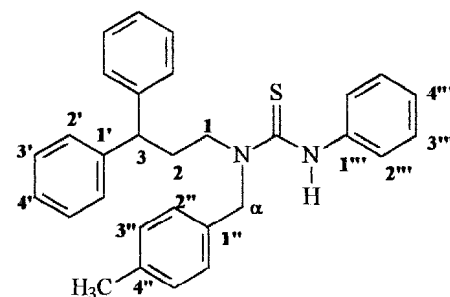
Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[p-metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67)

Rendimento = 98 %

tempo reação= 2 h

PF = 150-151°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3440 (NH), 3023 (CH arom. ), 2915 (CH alif.), 1348 (C=S), 1519 (C=C), 1205 (CN), 836 (CH arom. p-dissub.), 759 (arom.monosub.) (Figura 90)



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,89 (s, H<sub>α</sub>), 7,15-7,29 (m, H<sub>arom.</sub>), 6,80 (s, NH), 2,35 (s, CH<sub>3</sub>) (Figura 91)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 50,43 (C<sub>α</sub>), 132,50 (C<sub>1'</sub>), 126,91 (C<sub>2'</sub> e 6''), 127,50 (C<sub>3'</sub> e 5''), 139,47 (C<sub>4'</sub>), 181,82 (C=O), 21,03 (CH<sub>3</sub>) (Figura 92)

Análise Elementar: Calculado: C = 79,9458; H = 6,7232; N = 6,2173; S = 7,1226

Encontrado: C = 79,3527; H = 6,6918; N = 6,5593; S = 6,1391

Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia

(68)

Rendimento = 80 %

tempo reação= 2 h

PF = 109-112°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3409 (NH), 3055 (CH arom.), 2918-2889 (CH alif.),

1345 (C=S), 1519 (C=C), 1203 (C-N), 760 (arom. monossub.),

806 (arom. *p*-dissub.) (Figura 94)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,85 (s, H<sub>α</sub>), 6,61-6,83 (m, H<sub>arom.</sub>), 7,11-7,31 (m, H<sub>arom.</sub>), n.o.

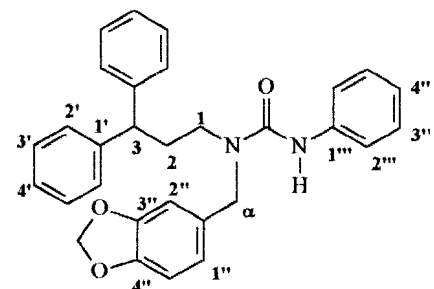
(s, NH), 5,90 (s, OCH<sub>2</sub>O) (Figura 95)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 49,64 (C<sub>α</sub>), 129,64 (C<sub>1'</sub>), 108,39 (C<sub>2'</sub>), 147,33 (C<sub>3'</sub>), 148,20

(C<sub>4'</sub>), 107,66 (C<sub>5'</sub>), 120,50 (C<sub>6'</sub>), 181,82 (C=O), 101,17 (OCH<sub>2</sub>O) (Figura 96)

Análise Elementar: Calculado: C = 74,8022; H = 6,0809; N = 5,8173

Encontrado: C = 75,5249; H = 5,9685; N = 6,0446



Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69)

Rendimento = 61 %

tempo reação= 4 h

PF = 129-130°C

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3389 (NH), 3054 (CH arom.), 2914 (CH

alif.), 1350 (C=S), 1519 (C=C), 1204 (C-N), 820 (CH

arom. *p*-dissub.), 762 (CH arom. monossub.) (Figura

98)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,95 (s, H<sub>α</sub>), 7,10-7,27 (m, H<sub>arom.</sub>), 7,41 (d, 7 Hz), 6,80 (s,

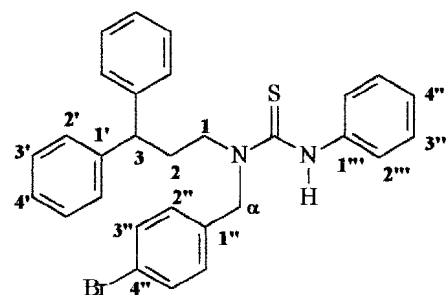
NH) (Figura 99)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 48,95 (C<sub>α</sub>), 139,28 (C<sub>1'</sub>), 129,10 (C<sub>2'</sub> e 6''), 131,86 (C<sub>3'</sub> e 5''),

121,69 (C<sub>4'</sub>), 182,01 (C=O) (Figura 100)

Análise Elementar: Calculado: C = 67,5582; H = 5,2896; N = 5,4351; S = 6,2265

Encontrado: C = 67,7891; H = 4,9284; N = 5,7799; S = 2,0309

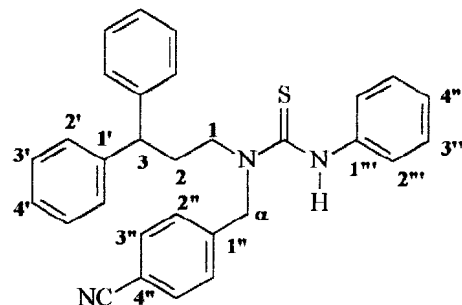


Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70)

Rendimento = 60 %                      tempo reação= 4 h

PF = 138-140°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3356 (NH), 3028 (CH arom.), 2927 (CH alif.), 2228 (CN), 1348 (C=S), 1525 (C=C), 1254 (C-N), 815 (CH arom. *p*-dissub.), 746 (CH arom monossub.) (Figura 102)



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  5,17 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,20-7,36 (m, H<sub>arom.</sub>), 7,61 (d, H<sub>4''</sub>, 8,18 Hz), 6,85 (s, NH) (Figura 103)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  48,34 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 142,14 (C<sub>1''</sub>), 128,86 (C<sub>2'' e 6''</sub>), 128,86 (C<sub>3'' e 5''</sub>), 110,00 (C<sub>4''</sub>), 119,00 (CN), 182,2 (C=O) (Figura 104)

Análise Elementar: Calculado: C = 78,0444 H = 5,9069; N = 9,1041

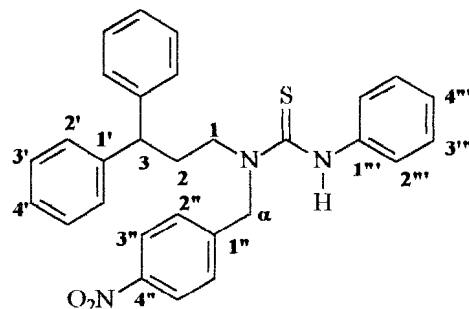
Encontrado: C = 74,6680; H = 5,8786; N = 9,2735

Nomenclatura: N-[3,3-difenilpropil]-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71)

Rendimento = 45 %                      tempo reação= 4 h

PF = 180-182°C

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3382 (NH), 3025 (CH arom.), 2925-2858 (CH alif.), 1341 (C=S), 1517 (C=C), 1196 (C-N), 840 (arom. *p*-dissub.), 748 (arom. monossub.) (Figura 106)



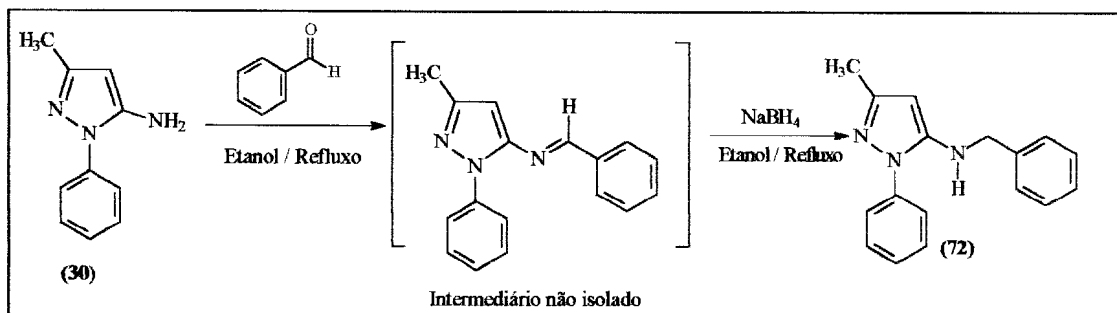
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  5,13 (d, H <sub>$\alpha$</sub> , 20Hz),

6,8 (s, NH) (Figura 107)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  49,41 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 139,25 (C<sub>1''</sub>), 128,79 (C<sub>2'' e 6''</sub>), 122,71 (C<sub>3'' e 5''</sub>), n.o.(C<sub>4''</sub>), 182,1 (C=O) (Figura 108)

Análise Elementar: -

### 2.9.1. Obtenção da Amina Secundária Derivada do N-fenil-5-aminopirazol pelo Método "One-pot"



Em um balão de fundo redondo de 100 mL acoplado a condensador de refluxo e tubo *Dean-Stark*, foram adicionadas quantidades equimolares do N-fenil-5-aminopirazol (30) e de benzaldeído (32), juntamente com 15 mL de etanol. A mistura reacional foi agitada sob refluxo por um período de tempo entre 4 horas e a reação foi acompanhado por CCF (eluyente: CHCl<sub>3</sub>).

Após a obtenção do produto (base de Schiff), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> ao meio reacional, para que ocorresse a segunda etapa da reação. A redução levou cerca de 3 horas, sob agitação e refluxo. Terminado o tempo de reação, o etanol foi evaporado, adicionou-se 2 mL de água e extraiu-se a amina secundária (72) com 3 porções de 2 mL de clorofórmio, em funil de separação. A solução clorofórmica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada em funil simples. A amina secundária obtida foi purificada por cromatografia em placa preparativa usando como eluyente o CHCl<sub>3</sub>.



## 2.9.2. Caracterização da Amina Secundária 72

Nomenclatura: N-[1N-fenil-3-metil-pirazol]-N-benzilamina (72)

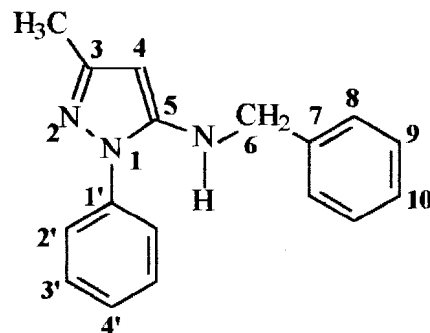
Rendimento = 65%

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3320 (NH), 3064 (CH arom.), 2923-2864 (CH alif.), 1600 (C=N), 1510 (C=C), 1075 (C-N), 756 (arom. monosub.) (Figura 110)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  4,68 (s, H <sub>$\alpha$</sub> ), 2,17 (s, CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>),

7,41-7,55 (m, H<sub>arom.</sub>), 7,25-7,36 (m, H<sub>arom.</sub>), 3,57 (NH) (Figura 111)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  64,63 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 140,19 (C<sub>3</sub>), 190,47 (C<sub>4</sub>), 148,13 (C<sub>5</sub>), 138,30 (C<sub>1</sub>), 142,34 (C<sub>1'</sub>), 12,19 (CH<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>) (Figura 112)



### 3. Metodologia Aplicada nos Cálculos Teóricos

Os cálculos de modelagem molecular foram aplicados para os estudos da etapa de redução das bases de Schiff e da obtenção das uréias, para uma posterior discussão acerca da reatividade das mesmas.

Os sistemas foram desenhados no Pc Model (versão 4) e depois de minimizados foram salvos para o MOPAC 6.0/ Windows 95. Os métodos semi-empíricos utilizados foram AM1 e PM3, e todas as estruturas foram otimizadas até uma norma de gradiente 0,01. As palavras-chaves utilizadas para as bases de Schiff foram:

AM1 PRECISE GRAD VECTORS EF HESS=1

PM3 PRECISE GRAD VECTORS EF HESS=1

E, para as uréias:

AM1 PRECISE GRAD MMOK VECTORS EF HESS=1

As palavras-chaves utilizadas possuem os seguintes significados:

AM1 e PM3: definem os parâmetros Hamiltonianos;

PRECISE: os critérios de otimização da geometria são tornados mais estritos por um fator de 100;

GRAD: mostra o gradiente de normalização;

VECTORS: mostra os coeficientes dos orbitais;

EF HESS: usados na rotina de minimização do gradiente de normalização;

MMOK: impõe a geometria planar à ligação amídica.

Após as informações terem sido otimizadas pelo MOPAC, houve a criação de arquivos de saída do programa MNO, ARC; de onde foram retirados os dados de densidade eletrônica e carga para análise e discussão.

## 4. Ensaio com Fungos

### Método de Difusão em placa

O meio escolhido para os ensaios foi o BDA, batata dextrose ágar. A preparação do meio iniciou-se pelo cozimento de 200g de batata em 1L de água destilada. Após o cozimento, por filtração, a batata foi separada do líquido contendo os nutrientes solúveis. À esta parte líquida foram acrescentados 20g de dextrose, 18-20g de ágar e de água até completar um litro. A mistura foi então aquecida à fervura e levada ao autoclave, para esterilização, por 30 minutos.

Ao fim do tempo de esterilização, ao meio ainda líquido foram acrescentados o antibiótico sulfato de gentamicina e a droga a ser testada numa concentração de 0,001M.

A mistura meio-droga-antibiótico foi colocada em placas de Petri, em alíquotas de 3mL por placa. O fungo do gênero *Fusarium* foi inoculado no centro das placas e estas foram levadas ao germinador à uma temperatura de 28-29°C por sete dias; ao longo deste período foram realizadas medições do diâmetro do halo de crescimento do fungo.

O ensaio foi realizado com seis repetições para as placas de Controle, contendo no meio de cultura, o antibiótico e o fungo; do Branco, com DMSO, o antibiótico e o fungo; e das placas impregnadas com as drogas a serem testadas, o antibiótico e o fungo. A **Tabela 13** mostra o acompanhamento dos ensaios.

**Tabela 13:** Acompanhamento dos ensaios com o fungo *Fusarium*

<b>Dia: 20/07/99</b>		<b>Tamanho do halo de desenvolvimento (cm)</b>				
Repetições	1	2	3	4	5	Média
Controle	0,9	0,8	0,8	0,8	1,0	<b>0,8</b>
Branco /	0,8	1,0	1,0	0,7	0,7	<b>0,8</b>
Tratamento 1/UBS-H	0,8	1,0	0,8	1,0	0,9	<b>0,9</b>
Tratamento 2/UBS-CH <sub>3</sub>	1,2	1,0	1,1	0,8	1,0	<b>1,0</b>
Tratamento 3/UBS-CN	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>Dia: 21/07/99</b>		<b>Tamanho do halo de desenvolvimento (cm)</b>				
Repetições	1	2	3	4	5	Média
Controle	1,9	1,9	1,9	1,9	2,1	<b>1,9</b>
Branco	1,9	2,0	1,9	1,9	1,7	<b>1,8</b>
Tratamento 1/UBS-H	2,2	2,1	2,1	2,1	2,0	<b>2,1</b>
Tratamento 2/UBS-CH <sub>3</sub>	2,0	2,1	2,1	1,8	2,0	<b>2,0</b>
Tratamento 3/UBS-CN	1,1	1,1	1,1	1,1	0,9	<b>1,1</b>
<b>Dia: 22/07/99</b>		<b>Tamanho do halo de desenvolvimento (cm)</b>				
Repetições	1	2	3	4	5	Média
Controle	3,2	3,2	3,2	3,2	3,5	<b>3,3</b>
Branco	3,0	3,3	3,0	2,9	3,0	<b>3,0</b>
Tratamento 1/UBS-H	3,5	3,3	3,3	3,3	3,2	<b>3,3</b>
Tratamento 2/UBS-CH <sub>3</sub>	3,3	3,2	3,0	3,2	3,2	<b>3,2</b>
Tratamento 3/UBS-CN	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6	<b>1,7</b>
<b>Dia: 23/07/99</b>		<b>Tamanho do halo de desenvolvimento (cm)</b>				
Repetições	1	2	3	4	5	Média
Controle	4,4	4,4	4,4	4,3	4,7	<b>4,4</b>
Branco	4,0	4,3	3,9	4,0	3,9	<b>4,0</b>
Tratamento 1/UBS-H	4,0	4,0	4,0	4,3	4,3	<b>4,1</b>
Tratamento 2/UBS-CH <sub>3</sub>	4,2	4,2	4,1	4,2	4,3	<b>4,2</b>
Tratamento 3/UBS-CN	2,4	2,4	2,5	2,2	2,4	<b>2,4</b>
<b>Dia: 26/07/99</b>		<b>Tamanho do halo de desenvolvimento (cm)</b>				
Repetições	1	2	3	4	5	Média
Controle	8,5	8,0	8,3	8,5	8,5	<b>8,4</b>
Branco	7,5	7,9	7,5	7,0	7,0	<b>7,4</b>
Tratamento 1/UBS-H	8,3	8,0	8,0	7,7	7,5	<b>7,9</b>
Tratamento 2/UBS-CH <sub>3</sub>	7,5	7,8	7,5	7,7	7,6	<b>7,6</b>
Tratamento 3/UBS-CN	4,6	4,4	4,5	4,2	4,8	<b>4,5</b>

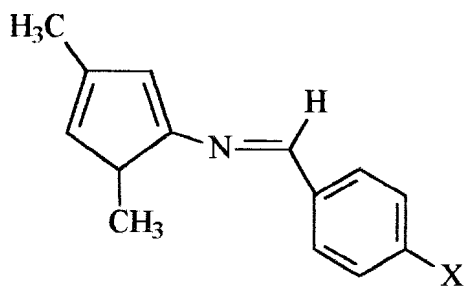
## *Resultados e Discussão*

## Resultados e Discussão

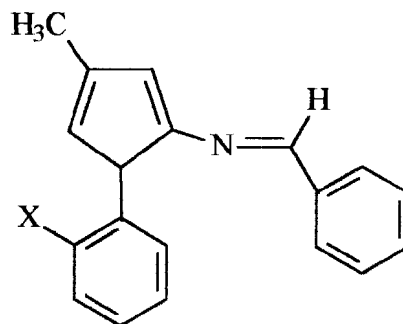
### 1. Síntese

#### 1.1. Bases de Schiff

Foram sintetizadas cinco novas bases de Schiff, sendo três derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol, ou seja, N-(*p*-X-benziliden)-1,3-dimetil-pirazol (35-37), onde X= H, CH<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub>; e duas derivadas do 1N-(*o*-X-fenil)-3-metil-5-aminopirazol, sendo N-benziliden-[1N-(*o*-X-fenil)-3-metil]-pirazol (38-39), onde X= H e Cl.



X = H (35), CH<sub>3</sub> (36), NO<sub>2</sub> (37)



X = H (38), Cl (39)

As bases de Schiff são compostos relativamente simples e bem conhecidos, porém, a reação é reversível, e ainda particularmente, algumas iminas derivadas dos alquilpirazóis possuem isolamento difícil. Em função disto, utilizaram-se diferentes metodologias com o intuito de serem obtidos melhores resultados.

A metodologia tradicional, utilizando refluxo e ácido mineral como catalisador levou a rendimentos em torno de 5% para a base de Schiff 35.

A utilização de suporte sólido possibilitou a obtenção de resultados mais interessantes. Quando a reação se desenvolveu em meio de sílica gel (230-400 mesh), em ausência de solvente, à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 120 minutos, o rendimento foi de 10%. Em comparação, quando a reação, nas mesmas condições de natureza de suporte e ausência de solvente, foi realizada sob irradiação de microondas por 15 minutos obteve-se um rendimento de 50% para o mesmo composto.

Em virtude do bom resultado obtido quando utilizou-se a irradiação de microondas, buscou-se um suporte alternativo, de mesma natureza catalítica, porém de menor custo, a areia do mar.

A reação de obtenção da base de Schiff 35 foi então realizada em areia do mar ativada, a seco sob irradiação de microondas durante 15 minutos, levando a um rendimento de 70%. Além disso, observou-se que o isolamento do produto foi mais fácil e com maior grau de pureza, utilizando-se uma menor quantidade de solvente para sua extração do suporte sólido.



A **Tabela 14** resume as condições empregadas nas diversas metodologias e os rendimentos para a obtenção da base de Schiff **35**.

**Tabela 14:** Condições usadas e resultados obtidos nas reações para obtenção da base de Schiff **35** através das diferentes metodologias.

Método	Catalisador	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo (minutos)	Rendimentos (%)
Tradicional	HCl	80	Benzeno	120	5
Seco	Sílica gel	Ambiente	-	120	10
Seco	Sílica gel	Microondas	-	15	50
Seco	Areia	Microondas	-	15	70

A partir dos resultados deste estudo, outras bases de Schiff foram obtidas utilizando areia do mar, nas mesmas condições anteriores, obtendo-se os rendimentos observados na **Tabela 15**.

**Tabela 15:** Resultados obtidos na preparação das bases de Schiff

N-(*p*-X-benziliden)-1,3-dimetil-pirazol.

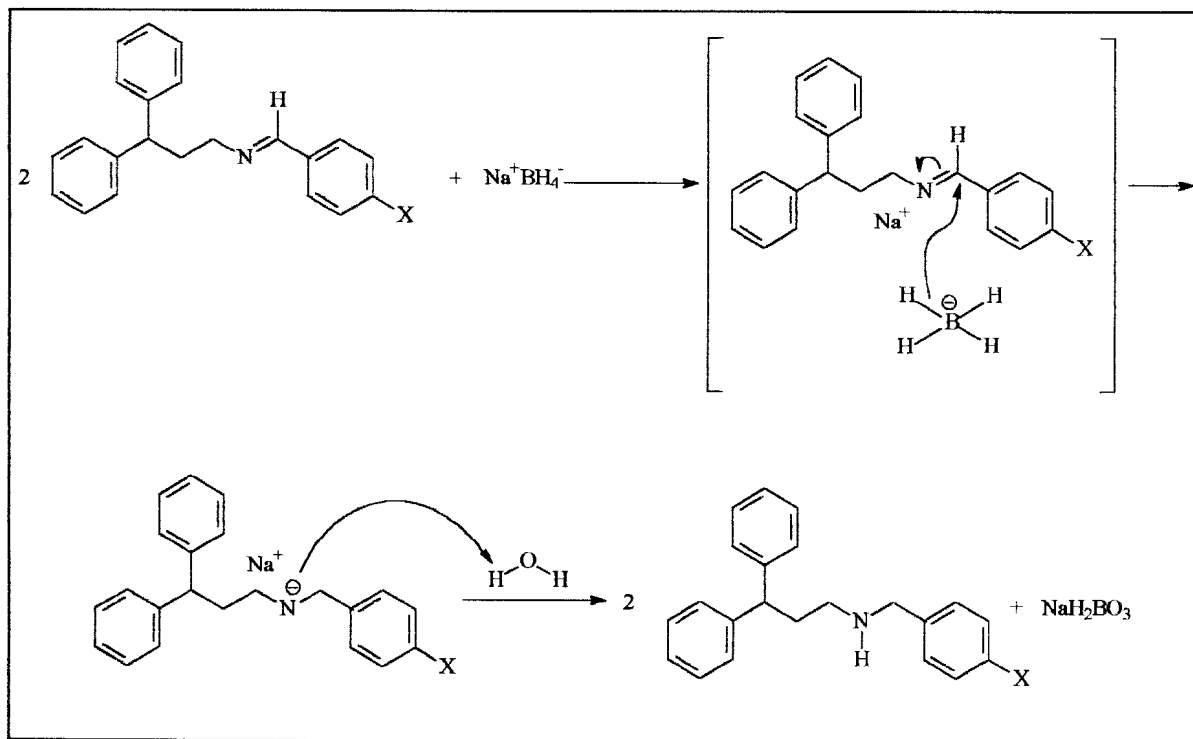
n°	X	Rendimento (%)	PF (°C)
35	H	70	182-184
36	CH <sub>3</sub>	65	184-186
37	NO <sub>2</sub>	80	190-193
38	Ph	56	238-240
39	<i>o</i> -Cl-Ph	52	-

As sete bases de Schiff da série N-(*p*-X-benziliden)-N-3,3-difenilpropilaminas (45-51), onde X= H, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O, Br, CN e NO<sub>2</sub>, foram preparadas segundo a metodologia tradicional, com rendimentos na faixa de 65 a 92 %, sendo purificadas por recristalização em etanol.<sup>65</sup> As bases de Schiff desta série foram escolhidas para serem utilizadas como intermediários chaves na preparação das uréias e tiouréias assimetricamente substituídas.

## 1.2. Aminas

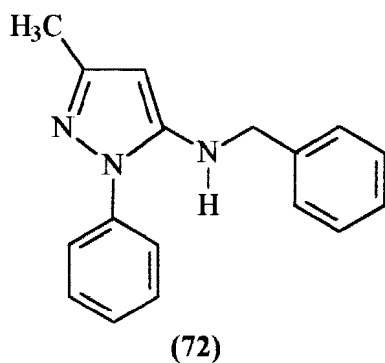
As aminas da série N-3,3-difenilpropil-N-(*p*-X-benzil)-aminas (52-58) , com X= H, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O, Br, CN e NO<sub>2</sub>, foram sintetizadas através da reação de redução das bases de Schiff correspondentes, com NaBH<sub>4</sub> em meio de etanol e refluxo, por um intervalo de tempo de 3 horas para os substituintes doadores e 6 horas para os retiradores de elétrons.

Os rendimentos obtidos foram bons, estando na faixa entre 55 e 98%, e a purificação das aminas foi realizada através de coluna filtrante de sílica gel (35-70 mesh), usando CHCl<sub>3</sub> como eluente. A Figura 26 ilustra o mecanismo sugerido para esta reação.<sup>66</sup>



**Figura 26:** Mecanismo sugerido<sup>66</sup> para a preparação das aminas.

A amina N-[1N-fenil-3-metil-pirazol-N-benzilamina 72 foi preparada através da obtenção da base de Schiff pela condensação de benzaldeído e 1N-fenil-3-metil-5-aminopirazol em etanol, e posterior adição de  $\text{NaBH}_4$  em condições “one pot”. A amina foi obtida com rendimento de 65% e purificada por cromatografia de camada preparativa, com  $\text{CHCl}_3$  como eluente.



(72)

### 1.3. Uréias e Tiouréias

Foram sintetizadas sete uréias e seis tiouréias assimetricamente substituídas, não descritas na literatura, de nomenclatura N-(3,3-difenilpropil)-N-(*p*-X-benzil)-uréias e tiouréias, onde X= H, CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O, Br, CN e NO<sub>2</sub>.

A metodologia utilizada consistiu na reação de condensação entre as aminas secundárias (52-58) e isocianato ou isotiocianato de fenila em CHCl<sub>3</sub>, sob refluxo por um período de tempo que variou de 2 horas para substituintes doadores e 4 horas para substituintes retiradores de elétrons. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina e os produtos obtidos por precipitação após evaporação parcial do solvente.

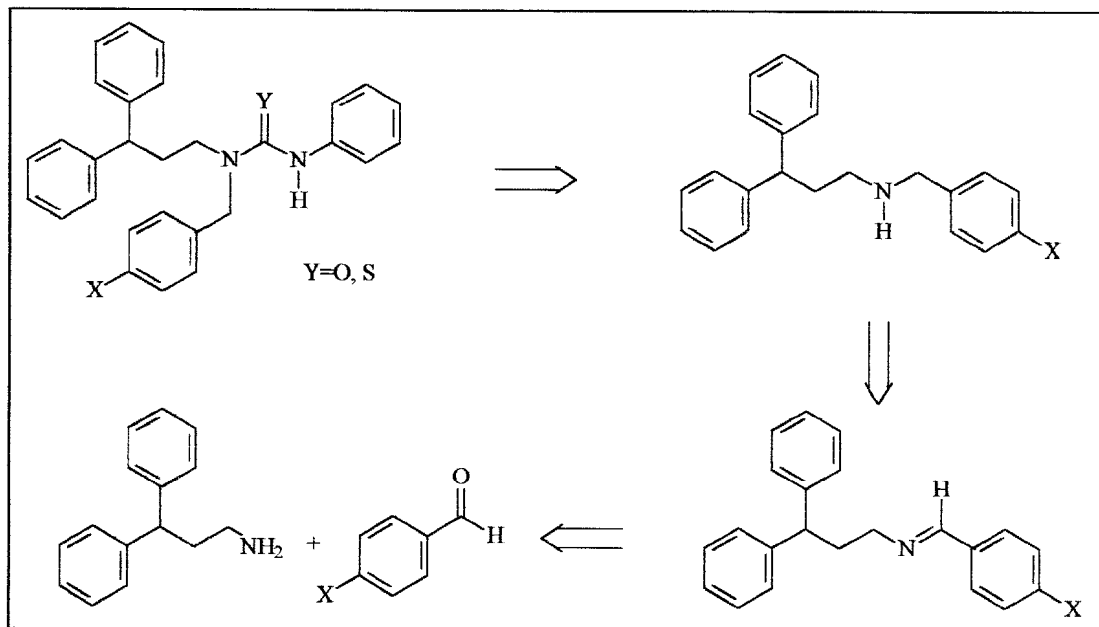
A purificação dos produtos foi realizada por recristalização em etanol e os rendimentos obtidos ficaram na faixa de 98-52% para as uréias e 45-98% para as tiouréias. A **tabela 16** sumariza os resultados obtidos.

**Tabela 16:** Resultados obtidos na síntese das  
N-(3,3-difenilpropil)-N-(*p*-X-benzil)-N-feniluréias e tiouréias.

X	Uréias		Tiouréias	
	Rendimento (%)	PF (°C)	Rendimentos (%)	PF (°C)
H	98	123-125	70	135-137
CH <sub>3</sub>	84	118-119	98	150-151
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	75	128-131	-	-
OCH <sub>2</sub> O	83	83-85	80	109-112
Br	55	242-244	61	129-130
CN	74	243-246	60	138-140
NO <sub>2</sub>	52	110-112	45	180-182

Os melhores rendimentos obtidos para as uréias ocorreram devido a maior reatividade do isocianato de fenila em comparação com o isotiocianato. O caráter eletrofílico do carbono carbonílico sendo maior que do carbono tiocarbonílico facilita o ataque nucleofílico das aminas secundárias.

O **Esquema 4** ilustra o esquema retrossintético utilizado para a obtenção dos produtos.



**Esquema 4:** Esquema retrosintético para a obtenção das uréias e tiouréias.

## 2. Análise Espectroscópica

### 2.1. Derivados da série N-*p*-X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas

#### 2.1.1. Bases de Schiff

Os espectros de infravermelho das bases de Schiff apresentaram bandas de absorção características, de forma que foi possível a identificação do grupamento C=N, característico.

As bandas de absorção de estiramento do grupamento C=N para as bases de Schiff derivadas dos 5-aminopirazóis, apareceram na faixa de 1620 a 1591  $\text{cm}^{-1}$ , sendo os valores mais altos para os derivados do 1,3-dimetil-5-aminopirazol e os valores mais baixos de absorção relativos as derivadas do 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol.

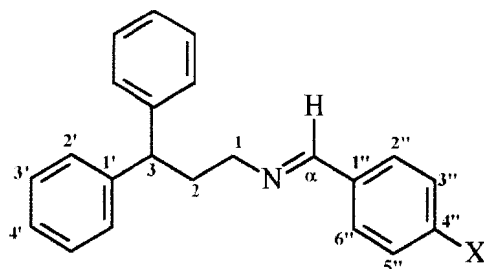
As bases derivadas da 3,3-difenilpropilamina, mostraram bandas de absorção de estiramento entre 1649 e 1603  $\text{cm}^{-1}$ , o que indicou a influência dos grupos substituintes do anel benziliden.

A análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  para as bases de Schiff da série N-*p*-X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas mostrou absorções semelhantes para os hidrogênios da cadeia alquílica, bem como para os hidrogênios dos anéis aromáticos ligados ao C<sub>3</sub>.

Os hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático *p*-substituído absorveram nas regiões esperadas, na forma de multipletos e no caso dos derivados *p*-NO<sub>2</sub>, *p*-CN e *p*-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, como dubletos com constantes de acoplamento a uma ligação na faixa de 6,7 a 10,4 Hz (Tabela 17).

Os valores de deslocamento do hidrogênio imínico (H <sub>$\alpha$</sub> ) para a base de Schiff não-substituída foi de  $\delta$  8,09; e variaram de  $\delta$  7,97 a 8,05 para as substituídas com grupos doadores e de  $\delta$  8,11 a 8,26 para as substituídas com grupos retiradores de elétrons.

**Tabela 17:** Deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para as bases de Schiff da série N-*p*-X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas



H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )
$\alpha$	8,09 (s)	8,05 (s)	8,02 (s)	7,97 (s)	8,04 (s)	8,11 (s)	8,26(s)
1	3,53 (t,7Hz)	3,51 (t,6Hz)	3,58(t,6,6Hz)	3,48 (t,6,9Hz)	3,48(t,6,9Hz)	3,57(t,6,9Hz)	3,59(t,6,9Hz)
2	2,45(q,7,1Hz)	2,45(q,7,2Hz)	2,50(q,6,6Hz)	2,43(q,7,2Hz)	2,43(q,7,2Hz)	2,45(q,7,1Hz)	2,47(q,7,9Hz)
3	4,03 (t,7,9Hz)	4,02 (t,7,9Hz)	4,10 (t,7,6Hz)	4,02(t,7,9Hz)	4,02 (t,7,9Hz)	4,01(t,7,8Hz)	4,03(t,7,9Hz)
1'	-	-	-	-	-	-	-
2' e 6'	7,12-7,26 (m)	7,12-7,28 (m)	7,30 (m)	7,24 (m)	7,14-7,31 (m)	7,10-7,26 (m)	7,14-7,27 (m)
3' e 5'	7,12-7,26 (m)	7,12-7,28 (m)	7,30 (m)	7,24 (m)	7,14-7,31 (m)	7,10-7,26 (m)	7,14-7,27 (m)
4'	7,12-7,26 (m)	7,12-7,28 (m)	7,30 (m)	7,24 (m)	7,14-7,31 (m)	7,10-7,26 (m)	7,14-7,27 (m)
1''	-	-	-	-	-	-	-
2''	7,66-7,70 (m)	7,57(d,8,3Hz)	7,62(dd) <sup>a</sup>	7,32 (sl)	7,14-7,31 (m)	7,77(d,6,7Hz)	8,19(d,10,4Hz)
3''	7,37-7,40 (m)	7,12-7,28 (m)	6,70 (dd) <sup>a</sup>	-	7,53 (m)	7,66(d,8,5Hz)	7,83(d,10,4Hz)
4''	7,37-7,40 (m)	-	-	-	-	-	-
5''	7,37-7,40 (m)	7,12-7,28 (m)	6,70 (dd) <sup>a</sup>	7,01(d,7,9Hz)	7,53 (m)	7,66(d,8,5Hz)	7,83(d,10,4Hz)
6''	7,37-7,40 (m)	7,57(d,8,3Hz)	7,62(dd) <sup>a</sup>	6,80(d,7,9Hz)	7,14-7,31 (m)	7,77(d,6,7Hz)	8,19(d,10,4Hz)
CH <sub>3</sub>	-	2,36 (s)	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	-	5,98 (s)	-	-	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	3,00 (s)	-	-	-	-

<sup>a</sup>  $J_o = 9,4$  e  $J_p = 1,9$  Hz



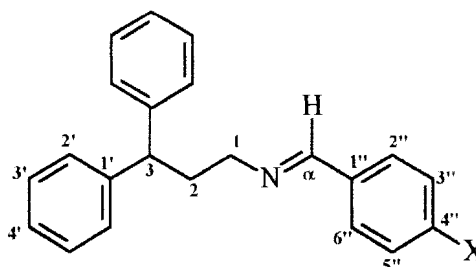
Os deslocamentos químicos dos carbonos das bases de Schiff da série N-*p*-X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas foram assinalados de acordo com valores obtidos para estruturas análogas da literatura<sup>27, 30</sup> e utilizando as regras de aditividade.<sup>2,71</sup> Os valores obtidos encontram-se na **Tabela 18**.

Houve coerência nos valores de deslocamentos químicos obtidos para os carbonos da cadeia alquílica e para os carbonos dos anéis aromáticos ligados ao carbono C<sub>3</sub>.

Os carbonos do anel *p*-benziliden-substituído apresentaram absorções na faixa esperada em função da natureza do substituinte.

Para o C<sub>α</sub> os valores de deslocamento químico variaram de  $\delta$  158,97 a 161,36. Ao relacionar esses valores com as constantes dos substituintes,  $\sigma_p$  e  $\sigma_R$  observaram-se correlações pouco significativas (coeficientes de correlação 0,88 e 0,65 respectivamente). No entanto, esses valores correlacionaram significativamente com  $\sigma_I$  (constante que indica a contribuição do efeito indutivo),<sup>37</sup> apresentando coeficiente de correlação 0,99, indicando que o carbono imínico é a este tipo de efeito.

**Tabela 18:** Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para as bases de Schiff da série *N-p-X-benziliden-3,3-difenilpropilaminas*



C	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	δC	δC	δC	δC	δC	δC	δC
α	161,36	161,27	161,33	160,51	160,09	159,41	158,97
1	48,61	48,60	48,56	48,59	48,66	48,68	48,68
2	36,32	36,36	36,52	36,78	36,23	36,13	36,09
3	59,60	59,59	59,42	59,32	59,62	59,76	59,84
1'	144,50	144,53	144,62	144,52	144,43	144,29	144,25
2' e 6'	129,43	129,27	129,37	128,43	129,41	128,50	128,61
3' e 5'	128,43	128,42	128,33	127,92	127,90	128,40	128,49
4'	126,15	126,12	126,00	126,15	126,21	126,27	126,25
1''	136,18	133,60	124,24	131,03	135,07	139,98	141,61
2''	128,54	n.o.	127,64	106,47	128,46	127,86	127,82
3''	127,92	127,92	111,51	148,19	131,79	127,47	148,84
4''	130,18	140,74	151,89	153,28	124,89	129,85	123,80
5''	127,92	127,92	111,51	108,02	131,79	127,47	148,84
6''	128,54	n.o.	127,64	124,16	128,46	127,86	127,82
CH <sub>3</sub>	-	21,45	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	-	101,38	-	-	-
CN	-	-	-	-	-	118,53	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	40,13	-	-	-	-

### 2.1.2. Aminas

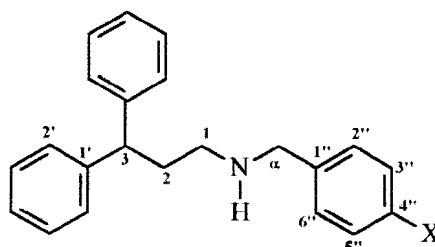
As aminas secundárias obtidas foram identificadas através do aparecimento da banda de absorção de estiramento do grupamento N-H, e do desaparecimento da absorção do grupamento C=N das bases de Schiff precursoras. As bandas de absorção das aminas derivadas das bases de Schiff N-*p*-X-benziliden-N-3,3-difenilpropilaminas foram observadas na faixa entre 3408 e 3314  $\text{cm}^{-1}$ , sendo a influência dos substituintes do anel aromático não considerado devido à pouca interação deste com o grupo N-H.

A Tabela 19 mostra os valores de deslocamento químico de RMN  $^1\text{H}$  para as aminas da série N-3,3-difenilpropil-N-*p*-X-benzilaminas. As absorções do  $\text{H}_\alpha$  indicaram a mudança clara da função química, pois nas bases de Schiff estes hidrogênios absorveram em torno de 8 ppm e nas aminas na faixa de  $\delta$  3,62 a 3,81, caracterizando o efeito de proteção do nitrogênio amínico. O mesmo efeito de blindagem foi observado nos hidrogênios  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_2$ .

Os hidrogênios dos anéis aromáticos ligados ao  $\text{C}_3$  absorveram nas regiões esperadas, sob a forma de multipletos sem apresentar significativa influência da mudança do carbono imínico para amínico.

No caso do anel benzílico, os hidrogênios absorveram de acordo com o efeito eletrônico do substituinte, apresentando-se como multipletos, com exceção da amina *p*- $\text{NO}_2$  substituída, onde  $\delta$   $\text{H}_2''$  8,05 e  $\delta$   $\text{H}_3''$  7,76 com sinal sob a forma de dubleto e  $J = 8,9\text{Hz}$ .

**Tabela 19:** Valores de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para as aminas da série N-3,3-difenilpropil-N-*p*-X-benzilaminas



H	H	$\text{CH}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{OCH}_2\text{O}$	Br	CN	$\text{NO}_2$
	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )
$\alpha$	3,71 (s)	3,6 (s)	3,65 (s)	3,62 (s)	3,62 (s)	3,78 (s)	3,81 (s)
1	2,61 (t,7,5Hz)	2,61(t,7,5Hz)	2,62(t,8Hz)	2,58(t,7,5Hz)	2,55(t,6,3Hz)	2,65(t,6,9Hz)	2,59(t,7Hz)
2	2,26(q,7Hz)	2,26(q,6,8Hz)	2,33(q,6,5Hz)	2,26(q,7,6Hz)	2,23(q,7,7Hz)	2,28(q,5,3Hz)	2,30(q,7,3Hz)
3	4,02(t,7,8Hz)	4,03(t,7,8Hz)	4,01(t,6,5Hz)	4,02(t,7,7Hz)	4,00(t,7,8Hz)	4,03(t,4,1Hz)	4,06(t,7,8Hz)
1'	-	-	-	-	-	-	-
2' e 6'	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	7,13-7,26 (m)	7,13-7,31 (m)	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	7,16-7,29 (m)
3' e 5'	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	7,13-7,26 (m)	7,13-7,31 (m)	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	7,16-7,29 (m)
4'	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	7,13-7,26 (m)	7,13-7,31 (m)	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	7,16-7,29 (m)
1''	-	-	-	-	-	-	-
2''	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	7,13-7,26 (m)	6,77 (d)	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	8,05 (dd) <sup>a</sup>
3''	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	6,67(d,8,7Hz)	-	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	7,76 (dd) <sup>a</sup>
4''	7,15-7,30 (m)	-	-	-	-	-	-
5''	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	6,67(d,8,7Hz)	6,71 (d)	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	7,76 (dd) <sup>a</sup>
6''	7,15-7,30 (m)	7,13-7,30 (m)	7,13-7,26 (m)	6,70 (d)	7,06-7,41 (m)	7,14-7,37 (m)	8,05 (dd) <sup>a</sup>
NH	1,55 (s)	1,58 (s)	n.o.	1,72 (s)	1,55 (s)	n.o.	-
$\text{CH}_3$	-	2,33 (s)	-	-	-	-	-
$\text{OCH}_2\text{O}$	-	-	-	5,92 (s)	-	-	-
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-	-	2,91 (s)	-	-	-	-

<sup>a</sup> J = 8,9Hz

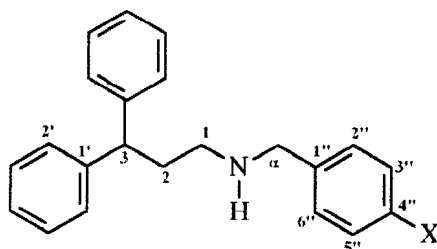
O sinal  $\underline{\text{H}}\text{-N}$  característico das aminas secundárias apresentou-se na faixa entre 1,55 e 1,72 ppm.

Os valores de deslocamento químico para as aminas N-3,3-difenilpropil-N-*p*-X-benzilaminas (Tabela 20), mostraram-se semelhantes aos das bases de Schiff correspondentes para os carbonos alquílicos e para os anéis aromáticos ligados ao C<sub>3</sub>. Entretanto, os valores observados para o C<sub>1</sub> apresentaram-se ligeiramente mais blindados (1ppm), em relação ao mesmo carbono das iminas precursoras correspondentes; e da mesma forma, o C<sub>3</sub> absorveu em campo mais alto, devido ao maior efeito de proteção do N-H, possuindo maior disponibilidade do seu par de elétrons não-ligantes.

O C<sub>α</sub> pôde ser assinalado inequivocamente quando comparado com as respectivas bases de Schiff, caracterizando a função amina secundária. No entanto. Não se observou correlações significativas entre o deslocamento químico do C<sub>α</sub> x  $\sigma_p$ ,  $\sigma_I$  e  $\sigma_R$ , como era esperado em função da não coplanaridade com o anel aromático.

Os valores observados para os carbonos do anel aromático benzílico *p*-substituído foram coerentes com os efeitos eletrônicos dos substituintes.

**Tabela 20:** Valores de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para as aminas da série N-3,3-difenilpropil-N-*p*-X-benzilaminas



C	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$
$\alpha$	49,01	48,92	48,95	48,86	48,74	48,89	48,80
1	47,71	47,59	47,29	47,29	47,37	47,57	48,65
2	35,82	35,73	35,38	35,52	35,60	35,65	36,06
3	53,89	53,51	53,06	53,42	52,90	53,22	52,95
1'	144,77	144,72	144,65	144,62	144,53	144,43	141,56
2' e 6'	128,36	128,95	128,39	128,35	128,29	128,48	128,46
3' e 5'	127,82	128,36	127,77	127,70	127,61	127,71	127,79
4'	126,15	126,06	126,09	126,07	126,02	126,24	126,22
1''	140,31	137,19	127,42	133,86	139,19	145,80	144,23
2''	128,43	127,94	129,15	108,58	129,57	132,12	128,58
3''	128,06	127,73	112,62	147,53	131,16	128,48	123,76
4''	126,88	136,32	149,82	146,38	120,40	n.o.	144,23
5''	128,06	127,73	112,62	107,92	131,16	128,48	123,76
6''	128,43	127,94	129,15	121,12	129,57	132,12	128,58
CH <sub>3</sub>	-	21,01	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	-	100,74	-	-	-
CN	-	-	-	-	-	n.o.	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	40,68	-	-	-	-

### 2.1.3. Uréias e tiouréias

Os espectros de infravermelho para as uréias e tiouréias apresentaram as bandas de absorção de estiramento características, possibilitando a identificação dessas classes de substâncias a partir dos seus principais grupamentos funcionais.

As uréias apresentaram bandas de absorção de estiramento para C=O entre 1647 e 1623  $\text{cm}^{-1}$ , sendo os valores mais altos relativos aos derivados com substituintes retiradores, e os valores mais baixos relativos aos com doadores de elétrons.

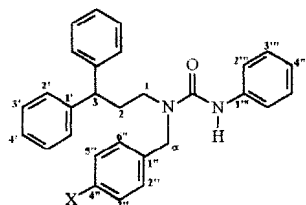
As bandas de estiramento para o grupamento C=S foram observadas entre 1350 e 1341  $\text{cm}^{-1}$ , havendo a mesma relação encontrada para as uréias, entre os derivados substituídos.

Os valores obtidos para os deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  para uréias e tiouréias podem ser observados nas Tabelas 21 e 22, respectivamente.

Os hidrogênios da cadeia alquílica  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  absorveram na mesma faixa de deslocamento químico para uréias e tiouréias, no entanto o  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_\alpha$  ligados diretamente ao átomo de nitrogênio apresentaram deslocamentos ligeiramente maiores, em torno de 0,5 ppm, para as tiouréias devido ao efeito do enxofre como átomo pesado.<sup>71</sup>

Os sinais dos hidrogênios aromáticos apresentaram-se em geral, no mesmo multipeto em região característica.

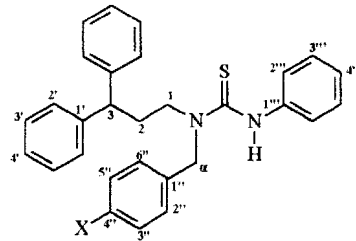
**Tabela 21:** Valores de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para as uréias da série N-3,3-difenilpropil-N-*p*-X-benzil-N'-feniluréias



H	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )	$\delta\text{H}$ (J <sub>1</sub> )
$\alpha$	4,51 (s)	4,47 (s)	n.o.	4,42 (s)	4,48 (s)	4,59 (s)	4,85(d,7,7Hz)
1	3,28 (t,8Hz)	3,28 (t,7,3Hz)	3,21(t,7,8Hz)	3,25(t,7,9Hz)	3,23(t,8,3hz)	3,21 (t)	3,62(t,6,6Hz)
2	2,38(q,7,6Hz)	2,38(q,7,4Hz)	2,25(q,6,4Hz)	2,37(q,7,5Hz)	2,37(q,7,5Hz)	2,40(q)	2,85(q,6,6Hz)
3	3,89(t,7,8Hz)	3,89(t,7,8Hz)	3,94(t,6,4Hz)	3,90(t,7,7Hz)	3,87(t,7,5hz)	3,90(t)	4,20(t,6,9Hz)
1'	-	-	-	-	-	-	-
2' e 6'	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34 (m)
3' e 5'	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
4'	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
1''	-	-	-	-	-	-	-
2''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	8,03-8,15 (m)
3''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	-	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	8,03-8,15 (m)
4''	6,96-7,32 (m)	-	-	-	-	-	-
5''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
6''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
1'''	-	-	-	-	-	-	-
2''' e 6'''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
3''' e 5'''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
4'''	6,96-7,32 (m)	6,96-7,31 (m)	7,09-7,33 (m)	6,64-7,33 (m)	6,69-7,44 (m)	7,13-7,60 (m)	7,03-7,34(m)
NH	5,99 (s)	6,01 (s)	6,12 (s)	6,00 (s)	5,94 (s)	5,94	6,13 (s)
C=O	-	-	-	-	-	-	-
CH <sub>3</sub>	-	2,31 (s)	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	-	5,92 (s)	-	-	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	2,06 (s)	-	-	-	-



**Tabela 22:** Valores de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) para as tiouréias da série N-3,3-difenilpropil-N-*p*-X-benzil-N'-feniltiouréias



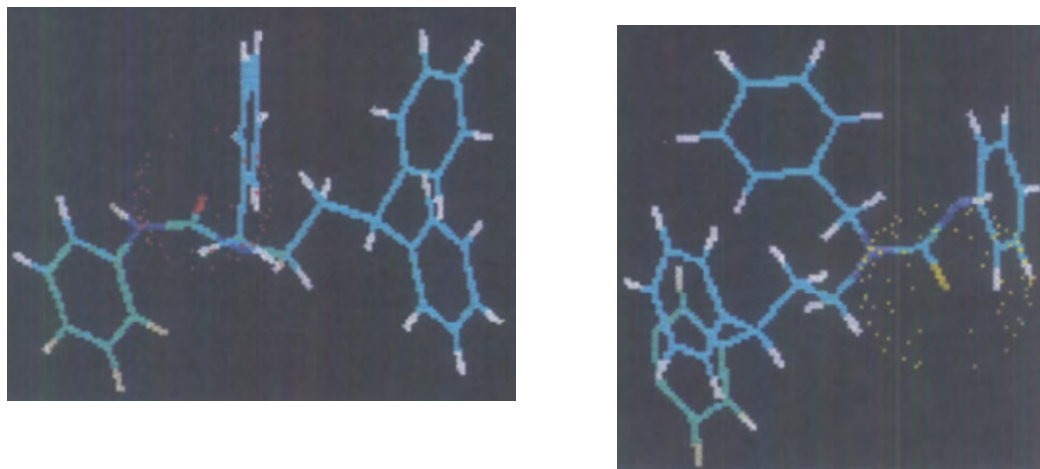
H	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	$\delta\text{H (J}_1)$	$\delta\text{H (J}_1)$	$\delta\text{H (J}_1)$	$\delta\text{H (J}_1)$	$\delta\text{H (J}_1)$	$\delta\text{H (J}_1)$
$\alpha$	4,94 (s)	4,89(s)	4,85 (s)	4,95 (s)	4,17 (s)	5,13(d,20Hz)
1	3,68(t,8,3Hz)	3,71 (t,8,1Hz)	3,60(t,8,2Hz)	3,50(t,8,3hz)	3,47 (t)	3,58(t,6,2Hz)
2	2,50(q,7,6Hz)	2,52(q,7,9Hz)	2,46(q,7,8Hz)	2,43(q,7,8Hz)	2,48(q)	2,49(m)
3	3,90(t,7,9Hz)	3,72(t,7,9Hz)	3,88(t,7,8Hz)	3,84(t,7,6hz)	3,85(t)	3,89(t,4,5Hz)
1'	-	-	-	-	-	-
2' e 6'	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	7,11-7,31 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,17-7,41 (m)
3' e 5'	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	7,11-7,31 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,17-7,41 (m)
4'	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	7,11-7,31 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,17-7,41 (m)
1''	-	-	-	-	-	-
2''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	6,61-6,83 (m)	7,10-7,27 (m)	7,61(d,8,2Hz)	8,24(d,8,4Hz)
3''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	-	7,41 (d,7Hz)	7,20-7,36 (m)	8,14(d,8,4Hz)
4''	7,11-7,31 (m)	-	-	-	-	-
5''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	6,61-6,83 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,03-7,34(m)
6''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	6,61-6,83 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,03-7,34(m)
1'''	-	-	-	-	-	-
2'''e 6'''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	7,11-7,31 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,17-7,41 (m)
3'''e 5'''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	7,11-7,31 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,17-7,41 (m)
4'''	7,11-7,31 (m)	7,15-7,29 (m)	7,11-7,31 (m)	7,10-7,27 (m)	7,20-7,36 (m)	7,17-7,41 (m)
NH	5,99 (s)	6,80 (s)	n.o.	6,80 (s)	6,85 (s)	6,13 (s)
C=S	-	-	-	-	-	-
CH <sub>3</sub>	-	2,35 (s)	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	5,90 (s)	-	-	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-

A absorção do N-H, apresentou forte desblindagem em relação às aminas correspondentes, ou seja em torno de 5,9 ppm para as uréias e 6,8 ppm para as tiouréias, conforme o efeito do átomo de enxofre já citado.

Os experimentos bidimensionais de correlação homonuclear ( $^1\text{H}\times^1\text{H}$ -cosy), mostraram as interações esperadas entre os hidrogênios da cadeia alquílica.

No caso da uréia *p*-NO<sub>2</sub> substituída observou-se o acoplamento de H<sub>α</sub> com o H<sub>3</sub>. Para as tiouréias o acoplamento do H<sub>α</sub> com o H<sub>1</sub> foi observado para os derivados *p*-CH<sub>3</sub> e OCH<sub>2</sub>O substituídos; enquanto que com o H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub> foram observados para os *p*-CH<sub>3</sub>, *p*-CN e *p*-Br substituídos.

A análise dos espectros de RMN <sup>13</sup>C para as uréias e tiouréias foram realizadas considerando-se a molécula em três etapas. Na primeira etapa assinalou-se os carbonos da porção 3,3-difenilpropil por analogia às respectivas aminas, observando-se um efeito de proteção de aproximadamente 3 ppm, para as uréias e desproteção de 1 ppm para as tiouréias em função da posição no espaço do anel benzílico, conforme sugerido na Figura 27 .

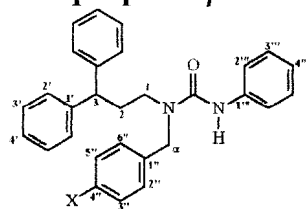


**Figura 27:** Ilustração das estruturas das uréias e tiouréias após modelagem pelo MOPAC 6.0.

As Tabelas 23 e 24 apresentam os valores de deslocamento químico de RMN  $^{13}\text{C}$  das uréias e tiouréias, respectivamente.

Na etapa 2, foram atribuídos os carbonos da porção proveniente do isocianato e isotiocianato de fenila. As absorções observadas apresentaram-se na mesma faixa, para cada série, sem variações significativas.

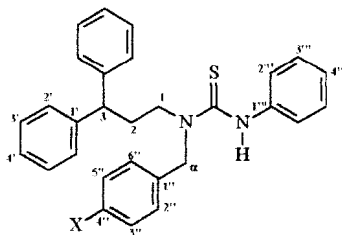
**Tabela 23:** Valores de deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para as uréias da série N-3,3-difenilpropil-N-p-X-benzil-N'-feniluréia



C	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$
$\alpha$	48,62	48,54	48,53	48,59	48,44	48,36	48,55
1	46,43	46,29	38,94	46,15	46,02	46,14	46,09
2	33,81	33,70	35,66	33,76	33,74	33,81	33,79
3	50,53	50,21	48,78	50,22	49,69	49,99	50,20
1'	143,91	143,89	143,78	143,88	143,71	143,53	142,01
2' e 6'	128,78	129,41	128,57	128,82	128,89	129,04	128,90
3' e 5'	127,61*	128,63	127,67	127,61	127,57	127,55	127,57
4'	126,58	126,42	126,67	126,63	126,73	126,91	126,68
1''	138,89	138,94	126,43	131,50	136,83	143,70	143,65
2''	127,61*	127,54	n.o.	107,96	123,07	121,15	122,73
3''	127,61*	127,54	n.o.	148,00	129,31	132,53	123,16
4''	127,30	127,22	144,16	147,00	120,95	n.o.	143,01
5''	127,61	127,54	n.o.	120,64	129,31	132,53	123,16
6''	127,61	127,54	n.o.	108,28	123,07	121,15	122,73
1'''	137,56	137,19	138,74	138,88	138,68	n.o.	139,49
2''' e 6'''	119,69	119,61	120,62	119,58	119,66	120,67	119,75
3''' e 5'''	128,46	134,37	128,49	128,82	128,79	128,86	128,85
4'''	122,90	122,70	123,37	122,87	124,10	124,28	126,05
C=O	155,26	155,20	156,34	155,15	155,12	n.o.	155,19
CH <sub>3</sub>	-	20,99	-	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	-	101,10	-	-	-
CN	-	-	-	-	-	119,72	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	39,17	-	-	-	-

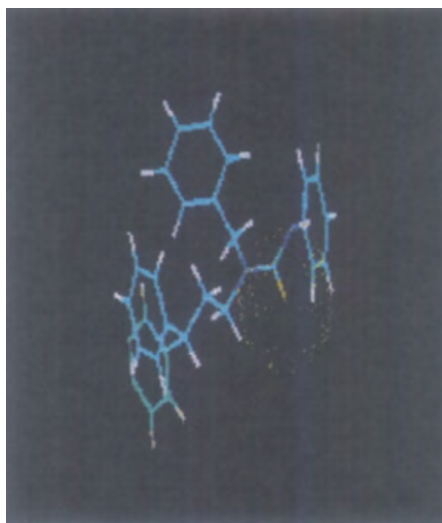
\*Todos os sinais aparecem na mesma faixa de deslocamento químico e dois deles não foram observados.

**Tabela 24:** Valores de deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  para as tiouréias da série N-3,3-difenilpropil-N-p-X-benzil-N'-feniltiouréia



C	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O	Br	CN	NO <sub>2</sub>
	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$	$\delta\text{C}$
$\alpha$	50,22	50,43	49,64	48,95	48,34	49,41
1	48,68	48,68	48,67	48,53	48,34	48,56
2	32,70	32,66	32,66	32,66	32,63	32,67
3	54,70	54,86	54,58	54,35	54,86	54,60
1'	143,62	143,65	143,59	143,38	143,17	143,38
2' e 6'	128,92	129,58	128,73	129,10	128,55	128,73
3' e 5'	128,45	128,60	127,52	128,53	127,37	127,77
4'	126,52	126,46	126,62	126,70	126,82	126,75
1''	139,46	132,50	129,64	139,28	142,14	139,25
2''	127,52/127,05	126,91	108,39	129,10	128,86	128,79
3''	127,52/127,05	127,50	147,33	131,86	132,37	122,71
4''	127,91	139,47	148,20	121,69	110,00	n.o.
5''	127,52/127,05	127,50	107,66	131,86	132,37	122,71
6''	127,52/127,05	126,91	120,50	129,10	128,86	128,79
1'''	135,76	137,66	139,43	135,18	139,00	137,70
2''' e 6'''	125,49	125,39	125,52	125,61	125,82	126,03
3''' e 5'''	128,66	128,40	128,52	128,79	128,10	128,54
4'''	125,69	125,58	125,78	125,93	126,10	125,53
C=S	181,94	181,82	181,82	182,01	182,17	182,08
CH <sub>3</sub>	-	21,03	-	-	-	-
OCH <sub>2</sub> O	-	-	101,17	-	-	-
CN	-	-	-	-	119,00	-
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-

Comparando-se os deslocamentos químicos do  $C_{1''}$  para as duas séries, observamos menores valores para as tiouréias provavelmente devido ao efeito de blindagem proveniente da posição espacial do volumoso átomo de enxofre e seus elétrons. A **Figura 28** ilustra, através da modelagem molecular da tiouréia não substituída, a interação espacial do átomo de enxofre e o  $C_{1''}$ , com exceção do derivado metilenodióxi substituído.



**Figura 28:** Estrutura modelada da pelo MOPAC 6.0 da N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia

Os átomos de carbono do anel benzílico absorveram em regiões coerentes com a natureza do efeito eletrônico do substituinte.

Os carbonos carbonílico e tiocarbonílico apresentaram deslocamentos químicos entre  $\delta$  155,09 e 156,34, e  $\delta$  181,82 a 182,17, respectivamente. Os valores

para os carbonos tiocarbonílicos apresentaram o efeito do átomo pesado, em contraste quando o carbono estava ligado ao heteroátomo através de ligação simples, absorvendo em campo baixo em função do aumento do número atômico do heteroátomo (em nosso caso o átomo de enxofre), estar diminuindo com a eletronegatividade.<sup>71</sup>

## 2.2. Derivados da série do 5-aminopirazóis

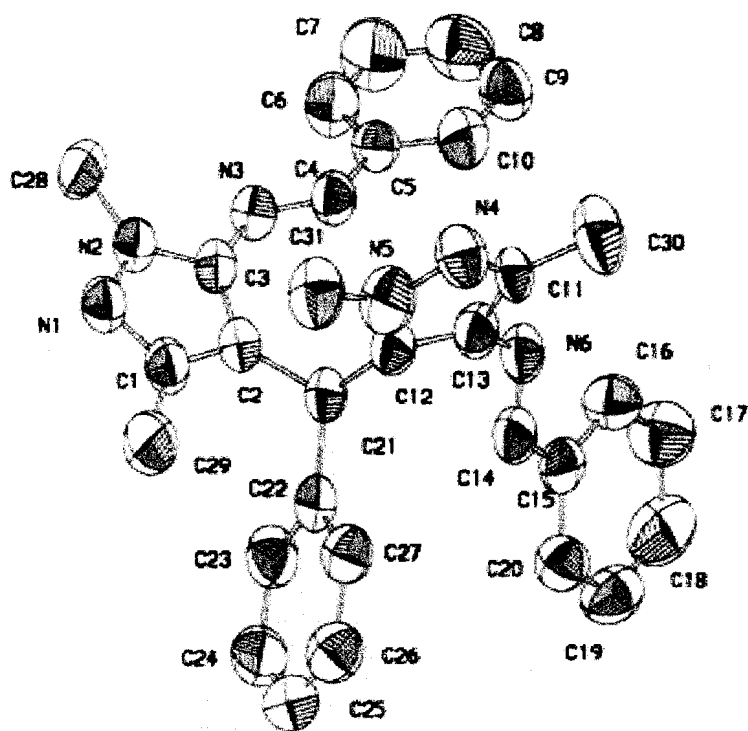
### 2.2.1. Bases de Schiff

#### 2.2.1.1. Derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol

O espectro de infravermelho obtido mostrou valores coerentes e esperados de absorções de estiramento. O grupamento característico das iminas, C=N, foi observado na faixa de 1617 a 1605  $\text{cm}^{-1}$ , sendo o valor de frequência mais alta para o derivado não substituído, mostrando que tanto o substituinte doador, *p*-CH<sub>3</sub>, quanto o retirador de elétrons, *p*-NO<sub>2</sub>, possuem semelhante influência sobre o grupamento imínico. As absorções de estiramento de CH aromáticos e alifáticos apresentaram nas faixas coerentes.

A base de Schiff 1,3-dimetil-5-benzilidenamino-pirazol foi obtida após recristalização em etanol, sob a forma de cristais bem formados e translúcidos que permitiram a caracterização estrutural por cristalografia de Raios-X. Os parâmetros cristalográficos obtidos através do difratômetro foram coerentes com a fórmula molecular C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>, M=486,62; triclinico, grupo espacial P1 (n°2),

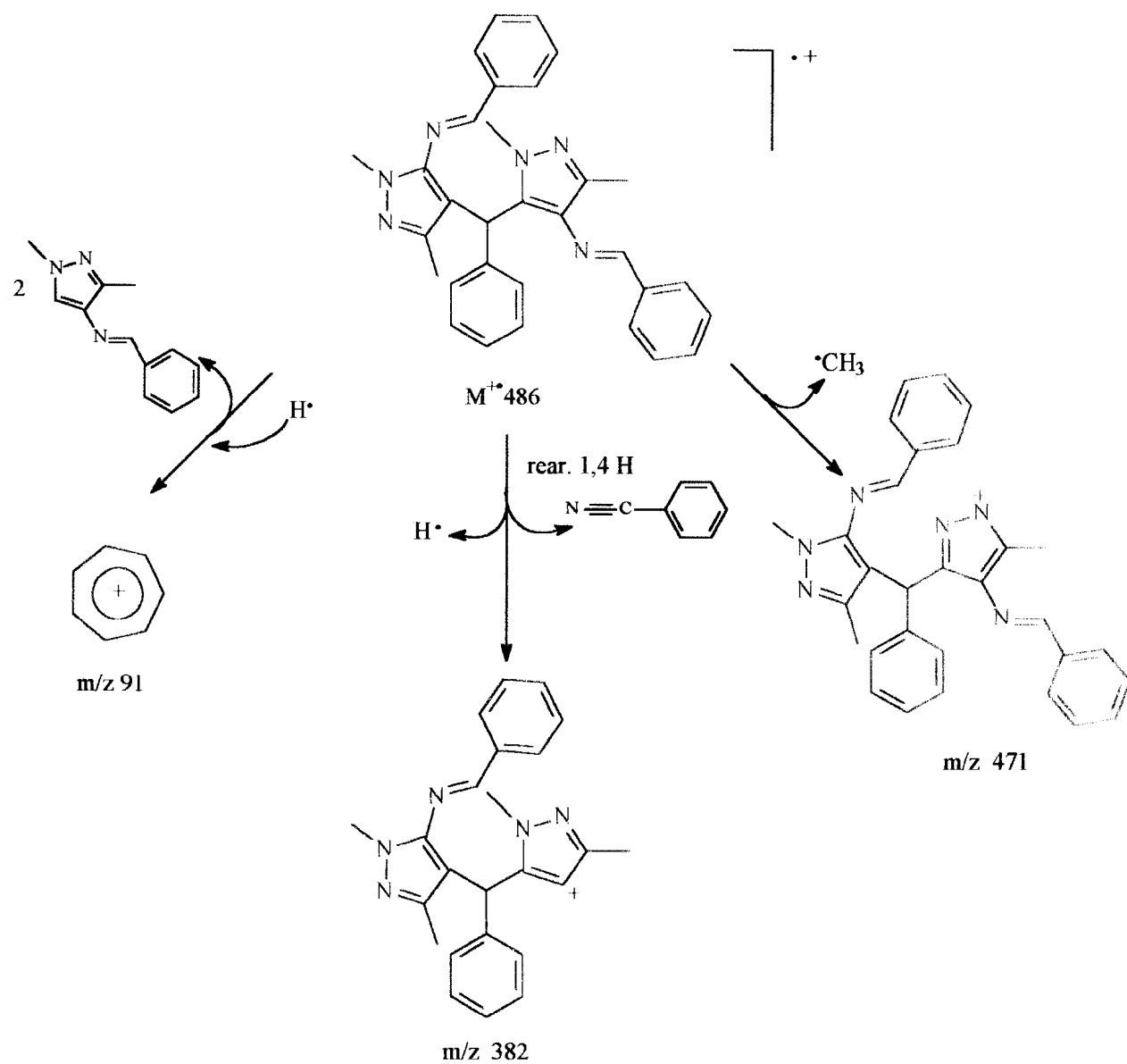
$a = 9,727 (1)$ ,  $b = 11,719 (1)$ ,  $c = 13,857 (2)$  Å,  $\alpha = 69,124 (8)$ ,  $\beta = 75,61 (1)$ ,  $\gamma = 70,35 (1)$ ,  $Z = 2$ ; 5151 reflexões medidas, 4801 únicas, 2904 com  $I > 2\sigma(I)$ , 335 parâmetros refinados,  $R = 6,3\%$  e  $WR2 = 21,7\%$ . A estrutura foi refinada anisotropicamente com o programa SHELXL-97. A Figura 29 mostra o diagrama ORTEP obtido para o monocristal da base de Schiff.



**Figura 29:** Diagrama ORTEP do monocristal da base de Schiff 1,3-dimetil-5-benzilidenamino-pirazol (35)



O conhecimento da estrutura fornecida pela cristalografia de Raios-x levou-nos à necessidade de utilizar outras técnicas espectroscópicas, no sentido de confirmar o peso molecular e conseqüentemente a estrutura. Foi obtido então, o espectro de massas (**Figura 4, v.2**), que confirmou inequivocamente a estrutura obtida pela cristalografia. O espectro de massas mostrou íon molecular com  $m/z=486$ , abundância relativa de 33% e um esquema de fragmentação simples e coerente com a estrutura. O pico base corresponde ao fragmento resultante da perda de benzonitrila e um radical hidrogênio. Os outros fragmentos com abundância também significativa correspondem a perda do radical metila e do íon tropílio. O **Esquema 4** ilustra a rota de fragmentação sugerida.

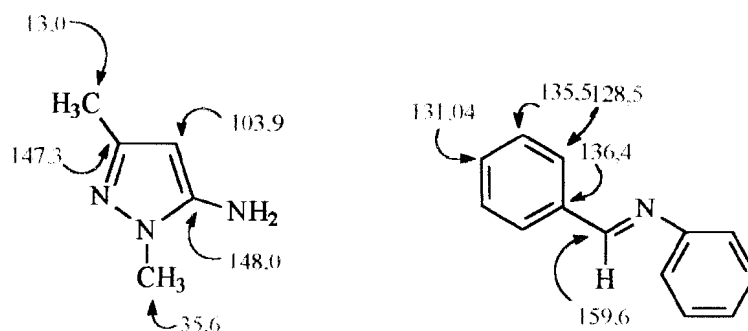


**Esquema 4:** Esquema de fragmentação do derivado do 1,3-dimetil-5-aminopirazol

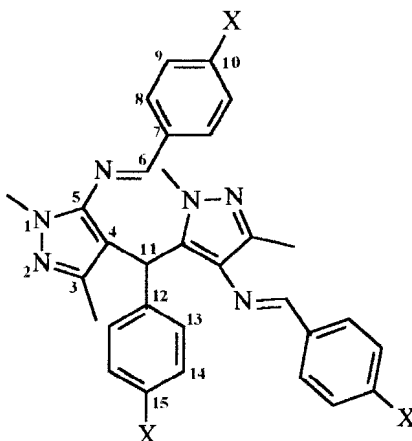
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou sinais na forma de singlete correspondentes às metilas  $\text{CH}_3\text{-C}_3$  em  $\delta$  1,80 e  $\text{CH}_3\text{-N}_1$  em  $\delta$  3,70, e  $\text{H}_{11}$  em  $\delta$  5,19. O hidrogênio imínico absorveu em 7,8 ppm e os hidrogênios aromáticos na forma de multiplete nas faixas esperadas de acordo com os efeitos eletrônicos (Tabela 25).

Os derivados  $p\text{-CH}_3$  e  $p\text{-NO}_2$  substituídos apresentaram os sinais correspondentes aproximadamente na mesma faixa, sendo que o  $\text{H}_{11}$  foi claramente observado para esses derivados em  $\delta$  5,41 e  $\delta$  5,04, respectivamente. Os hidrogênios imínicos foram atribuídos em  $\delta$  8,07 para o derivado  $p\text{-NO}_2$  substituído. No caso do derivado  $p\text{-CH}_3$  substituído, observou-se os hidrogênios aromáticos juntos em um único multiplete.

A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado para a base de Schiff não-substituída foi realizada utilizando-se como base para a atribuição, a molécula do 1,3-dimetil-5-aminopirazol,<sup>72</sup> e a porção benziliden da base de Schiff N-benzilidenanilina,<sup>27</sup> além da regra de aditividade<sup>71</sup> para o anel ligado ao  $\text{C}_{11}$ .



**Tabela 25:** Valores de deslocamentos químicos para as bases de Schiff derivadas do 1,3-dimetil-5-aminopirazol



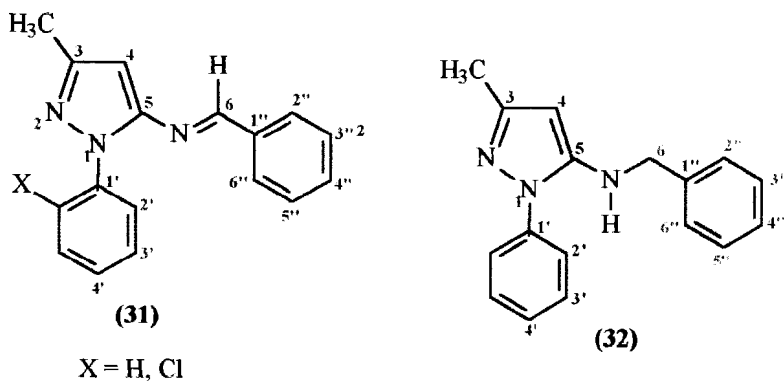
C/H	H	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>		
	δH		δC	δH	δC
3	-	146,52 /146,29	-	-	145,73
4	-	107,80	-	-	110,53
5	-	n.o.	-	-	146,15
6	7,8 (s)	162,50	8,07 (s)	8,80 (s)	161,03
7	-	135,46	-	-	141,01
8	7,6 (m)	n.o.	7,28-7,76 (m)	8,29 (d,8,5Hz)	127,01
9	7,2 (m)	128,37	7,28-7,76 (m)	8,03 (t,8,5Hz)	123,22
10	7,3 (m)	142,70	7,28-7,76 (m)	-	149,04
11	5,19 (s)	34,79	5,41 (s)	5,94 (s)	64,63
12	-	146,52/146,29	-	-	151,55
13	7,16-7,40 (m)	131,60	7,28-7,76 (m)	6,39 (d,8,5Hz)	129,56
14	7,16-7,40 (m)	128,37	7,28-7,76 (m)	7,55 (d,8,5Hz)	124,39
15	7,16-7,40 (m)	126,34	7,28-7,76 (m)	-	160,43
CH <sub>3</sub> -C <sub>3</sub>	1,80 (s)	13,47	2,18 (s)	2,08 (s)	12,64
CH <sub>3</sub> -N <sub>1</sub>	3,70 (s)	38,00	3,96 (s)	3,75 (s)	35,01
CH <sub>3</sub>	-	-	2,63 (s)	-	-

Os valores de deslocamento químico encontrados para o carbono imínico e o C<sub>11</sub> foram de  $\delta$  162,50 e  $\delta$  34,79, respectivamente. Os carbonos aromáticos absorveram na faixa esperada, de acordo com as estruturas utilizadas para analogia e a regra de aditividade (Tabela 25). No caso do derivado *p*-NO<sub>2</sub> substituído os valores observados de deslocamento químico para os carbonos do anel, apresentaram-se semelhantes aos do não-substituído e para os carbonos aromáticos, observaram-se valores coerentes em função da ação do efeito eletrônico do grupo substituinte. Conseqüentemente, o deslocamento químico do C=N do derivado *p*-NO<sub>2</sub> foi atribuído em  $\delta$  160,40 enquanto que para o não-substituído foi em  $\delta$  162,50.

#### 2.2.1.2. Derivadas do 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol

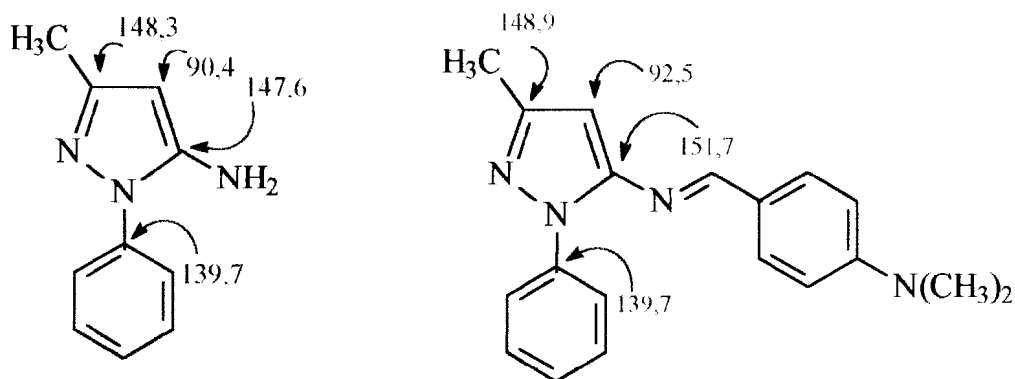
Os espectros de RMN <sup>1</sup>H das bases de Schiff 1-[2'-X-fenil]-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol, com X= H e Cl apresentaram muitos subsídios para a elucidação da estrutura, pois os hidrogênios aromáticos absorveram todos em um único multiplete. No entanto, foi possível observar o H<sub>6</sub> em  $\delta$  8,36 para o derivado com X=H e  $\delta$  8,00 para *o*-cloro substituído. O grupamento metila ligado ao C<sub>3</sub> manteve-se na mesma faixa para os dois derivados. Os valores dos deslocamentos químicos encontram-se na Tabela 26 .

**Tabela 26:** Valores dos deslocamentos químicos encontrados para os derivados do 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol



C/H	(31)				(32)	
	H		o-Cl		H	
	$\delta$ H	$\delta$ C	$\delta$ H	$\delta$ C	$\delta$ H	$\delta$ C
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	141,40	-	144,30	-	140,99
4	n.o.	113,40	5,4 (s)	109,50	5,46 (s)	90,47
5	-	144,40	-	148,70	-	148,13
6	8,36 (d)	150,4	8,0 (s)	149,40	4,68 (s)	64,63
1'	-	139,60	-	149,20	-	138,30
2'	7,20-7,50(m)	120,10	7,13-7,90(m)	141,49	7,41-7,55(m)	123,87
3'	7,20-7,50(m)	128,90	7,13-7,90(m)	147,80	7,41-7,55(m)	128,89
4'	7,20-7,50(m)	125,00	7,13-7,90(m)	137,10	7,41-7,55(m)	126,68
1''	-	134,20	-	135,60	-	142,34
2''	-	128,70	-	129,90	7,25-7,36(m)	129,26
3''	7,20-7,50(m)	128,90	7,13-7,90(m)	132,20	7,25-7,36(m)	128,05
4''	7,20-7,50(m)	128,00	7,13-7,90(m)	128,50	7,25-7,36(m)	126,91
5''	7,20-7,50(m)	128,90	7,13-7,90(m)	142,40	7,25-7,36(m)	128,05
6''	7,20-7,50(m)	128,70	7,13-7,90(m)	n.o.	7,25-7,36(m)	129,26
NH	-	-	-	-	3,57 (s)	-
CH <sub>3</sub> -C <sub>3</sub>	2,03 (s)	14,79	2,10 (s)	13,60	2,17 (s)	12,19

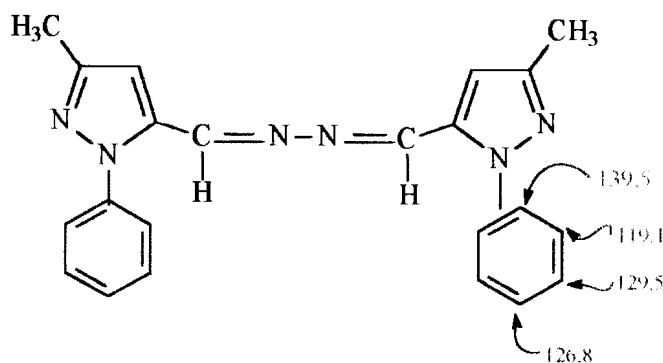
Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  foram atribuídos utilizando estruturas análogas já descritas na literatura. O anel pirazólico apresentou os  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_5$  com deslocamentos  $\delta$  141,40, 113,40 e 144,40, respectivamente para o derivado não-substituído. Para o derivado 2'-cloro substituído observaram-se valores de  $\delta$  144,30, 109,50 e 148,70 para os  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_5$ , respectivamente. As estruturas e os respectivos deslocamentos químicos utilizados para auxiliar na atribuição, estão na **Figura 30**.<sup>72</sup>



**Figura 30:** Estruturas e deslocamentos químicos para derivados pirazólicos.

Os carbonos do anel da parte benziliden foram atribuídos por analogia à base de Schiff N-benzilidenanilina,<sup>27</sup> considerando também que a porção pirazólica exercia um efeito de blindagem sobre o  $\text{C}_{1'}$  (Tabela 26). Os carbonos imínicos absorveram em  $\delta$  150,4 e 149,4 para as bases de Schiff com  $\text{X} = \text{H}$  e  $o\text{-Cl}$ , respectivamente.

Finalmente os carbonos do anel aromático ligado ao N<sub>1</sub> do pirazol foram atribuídos utilizando-se por analogia à estrutura do derivado fenilpirazólico **33**,<sup>73</sup> e para o composto *o*-cloro substituído acrescentou-se o efeito eletrônico do cloro.<sup>71</sup>



(33)

### 2.2.2. Aminas

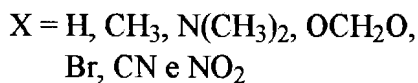
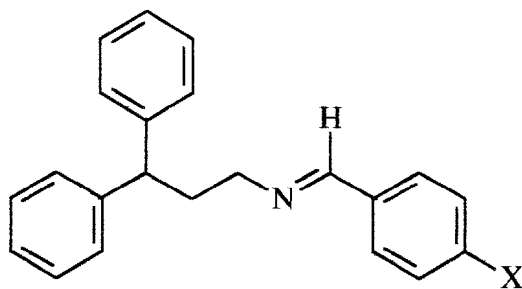
A amina obtida através da redução da base de Schiff 1-fenil-3-metil-5-benzilideneaminopirazol, apresentou espectro de RMN <sup>1</sup>H coerente com a estrutura esperada. O H<sub>6</sub>, imínico, que absorvia em δ 8,36 na base de Schiff, foi observado em δ 4,68 na amina, além do NH em δ 3,57. Os hidrogênios aromáticos se apresentaram como dois multipletos separados, caracterizando os dois anéis.

Os deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup>C, foram atribuídos utilizando-se a regra de aditividade para o anel benzílico, e os demais apresentaram-se coerentes com a atribuição para a base de Schiff, correspondente (Tabela 26).



### 3. Cálculos Teóricos x Reatividade

Na intenção de tentar explicar os resultados experimentais obtidos, estudou-se a correlação entre a reatividade das bases de Schiff da série N-*p*-X-benziliden-N-3,3-difenilpropilaminas frente a reação de redução por transferência de hidreto e os parâmetros eletrônicos obtidos através de cálculos teóricos de modelagem molecular.

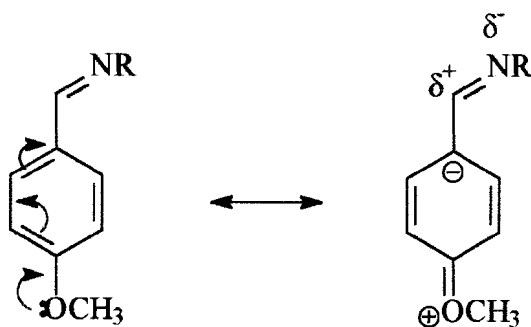


Os parâmetros escolhidos para a análise da correlação foram: carga, densidade eletrônica, coeficiente do LUMO e calor de formação. Os valores obtidos estão na Tabela 27.

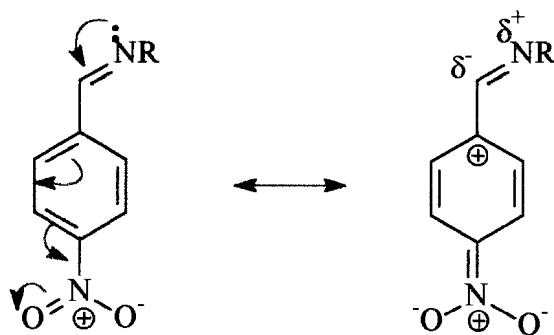
**Tabela 27:** Resultados obtidos nos cálculos teóricos para a série*N-p-X-benziliden-N-3,3-difenilpropilaminas.*

X	$\Delta H_f$ (kcal)		Rendimento (%)	Densidade Eletrônica no C=N		Carga no C=N (Coulomb)		Coef. do Orbital $p_y$ do C=N no LUMO	
	AM1	PM3		AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3
CH <sub>3</sub>	80,18	76,95	98	4,030	4,041	-0,030	-0,041	+ 0,27797	-0,26312
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	96,08	82,63	87	4,098	4,057	-0,089	-0,098	+0,03050	+0,01871
H	87,69	86,35	94	4,031	4,043	-0,031	-0,043	+0,29524	+0,28391
OCH <sub>2</sub> O	29,15	24,07	75	4,027	4,039	-0,027	-0,039	+0,26685	+0,26418
CN	119,6	121,5	72	4,036	4,051	-0,036	-0,051	+0,20884	-0,19820
Br	92,61	94,09	62	4,032	4,044	0,032	-0,044	+0,25212	+0,25615
NO <sub>2</sub>	91,47	77,66	55	4,044	4,064	-0,044	-0,064	-0,15835	-0,16021

Analisando os valores obtidos para as bases de Schiff, observou-se que os derivados com substituintes doadores de elétrons permitem ao carbono imínico um maior caráter eletrofílico pois apresentaram menores valores de carga e densidade eletrônica. Este resultado se deve, provavelmente, ao efeito de ressonância, que concentra densidade eletrônica no carbono adjacente ao carbono imínico. Esta carga negativa adjacente, estabilizaria o deslocamento da densidade eletrônica da ligação C=N na direção do nitrogênio. Percebe-se também que os substituintes doadores de elétrons elevam a participação do orbital  $p_y$  do carbono imínico no LUMO, o que tornaria mais efetiva a interação deste carbono com um doador de elétrons num processo HOMO-LUMO.



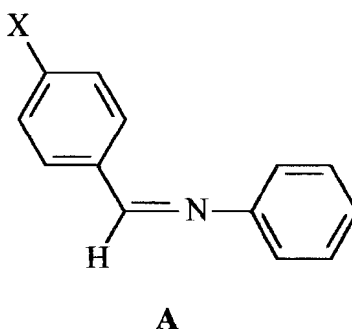
Já os substituintes retiradores de elétrons diminuem a eletrofilicidade do carbono imínico, apresentando maiores valores para carga e densidade eletrônica. Este resultado está de acordo com o anterior, pois substituintes retiradores de elétrons devem diminuir a densidade eletrônica do carbono adjacente ao carbono imínico, desestabilizando o deslocamento de carga da ligação C=N na direção do átomo de nitrogênio.



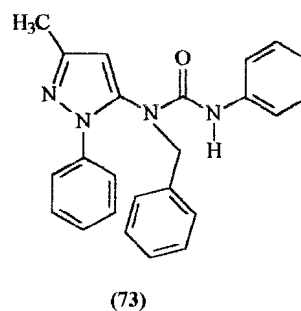
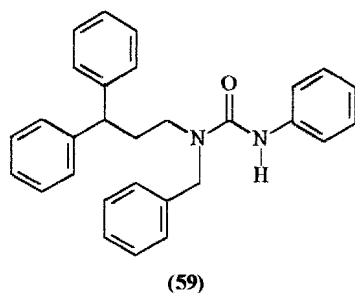
A relação encontrada entre a natureza dos substituintes da molécula e os valores de carga, densidade eletrônica e de coeficiente do LUMO, mostrou que as bases de Schiff, com substituintes doadores são mais reativas do que as com retiradores de elétrons, o que é coerente com os resultados experimentais obtidos. Também está de acordo com o mecanismo da reação, ilustrado na **Figura 26**, pois a

adição do hidreto, que ocorre na etapa lenta, é mais eficiente em centros eletrofílicos, com menor densidade eletrônica e maior participação no LUMO.

Dados de deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  obtidos para o carbono imínico de bases de Schiff análogas (A), mostraram valores de  $\delta_{\text{C=N}}$  157-160 para grupos doadores;  $\delta_{\text{C=N}}$  155-158 para retiradores de elétrons ; e  $\delta_{\text{C=N}}$  159,62 para X=H, corroborando com a análise realizada.<sup>27</sup>



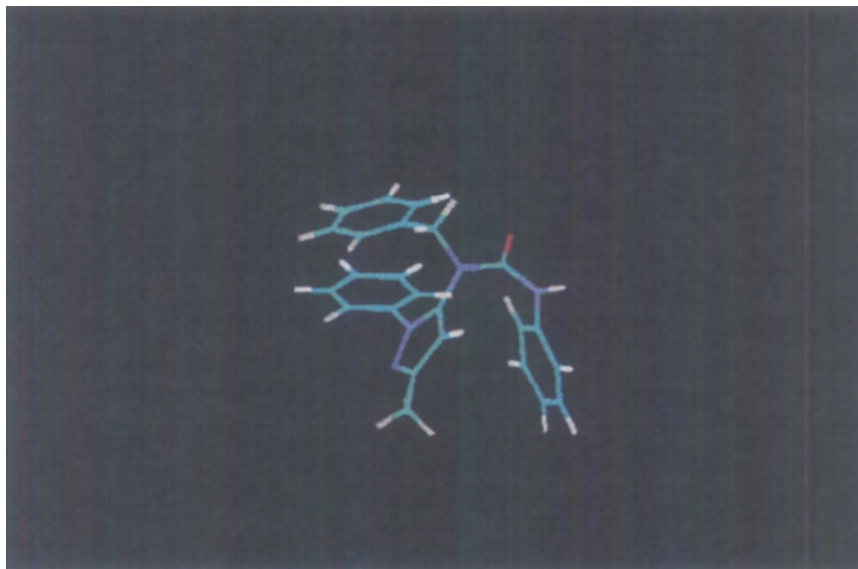
A partir de problemas surgidos na tentativa de preparação da uréia (73), utilizando a base de Schiff N-benziliden-1-N-fenil-3-metil-pirazol, realizou-se um estudo teórico preliminar da variação do calor de formação,  $\Delta(\Delta H_f)$ , entre esta uréia e sua amina precursora, e comparou-se com o valor do  $\Delta(\Delta H_f)$  obtido para a uréia não-substituída da série N-3,3-difenilpropil-N-p-X-benzil-N'-feniluréias (59). Os valores encontrados foram relacionados na Tabela 28.



**Tabela 28:** Comparação entre os valores de  $\Delta\Delta H_f$  entre as uréias **59** e **73**.

	$\Delta H_f$ (kcal)	$\Delta\Delta H_f$ (kcal)
	AM1	AM1
Amina <b>52</b>	66,36	
Uréia <b>59</b>	75,82	9,46
Amina <b>72</b>	126,23	
Uréia <b>73</b>	142,25	16,02

Os valores de  $\Delta\Delta H_f$  foram otimizados até uma norma de gradiente de 0,01, e após a análise, pode-se sugerir que a preparação da uréia **73** é possivelmente mais difícil, em vista da maior variação  $\Delta\Delta H_f$  que pode está relacionado ao efeito estéreo entre os anéis aromáticos da molécula em comparação com a uréia **59** (Figura 32), conforme foi observado experimentalmente.



**Figura 31:** Disposição espacial da estrutura da uréia 73.

#### **4. Atividade Biológica**

A metodologia utilizada para a realização dos ensaios foi a da difusão em placa. Este é um ensaio do tipo quantitativo, onde o efeito é graduado e mensurável, sendo fundamentado na difusão da droga a ser ensaiada em um meio de cultura sólido e inoculado com um microorganismo padrão.

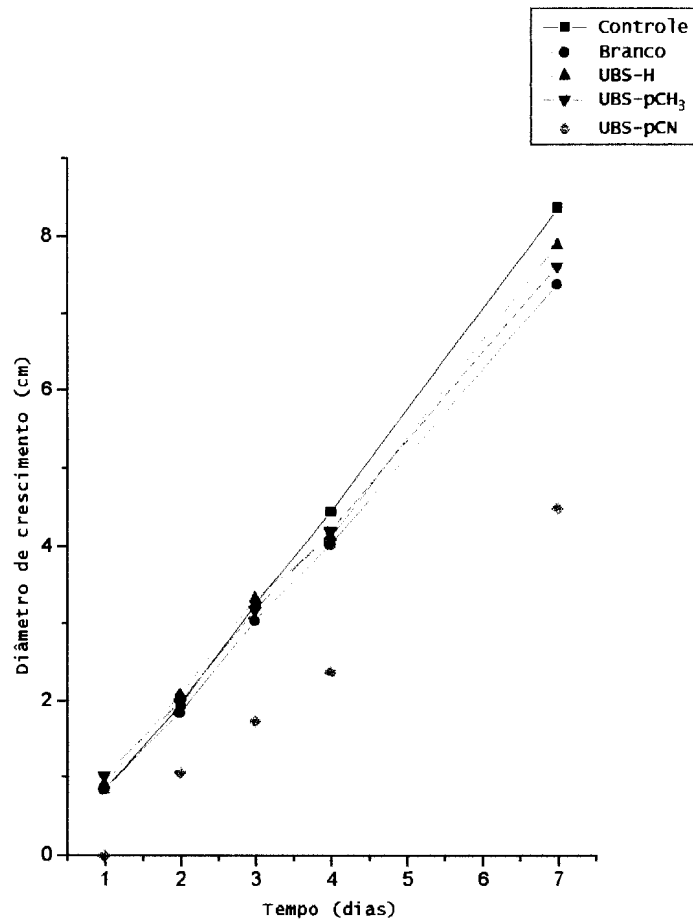
O processo de difusão, resulta no aparecimento de um halo, que pode ser de inibição, quando não há crescimento do microorganismo; ou de desenvolvimento, quando há o crescimento. A medida do diâmetro destes halos é uma função da

---

concentração da droga, e esta função pode ser expressa como uma relação linear entre o diâmetro do halo e o logaritmo da concentração da droga.

Inicialmente foram ensaiadas as uréias com os grupos  $X=H$ ,  $CH_3$  e  $CN$  com o objetivo de verificar o potencial de inibição do fungo em função da natureza eletrônica do substituinte. A concentração final nos ensaios foi de  $1,0 \mu M$ , obtida por diluição a partir de solução estoque de  $100 \mu M$ .

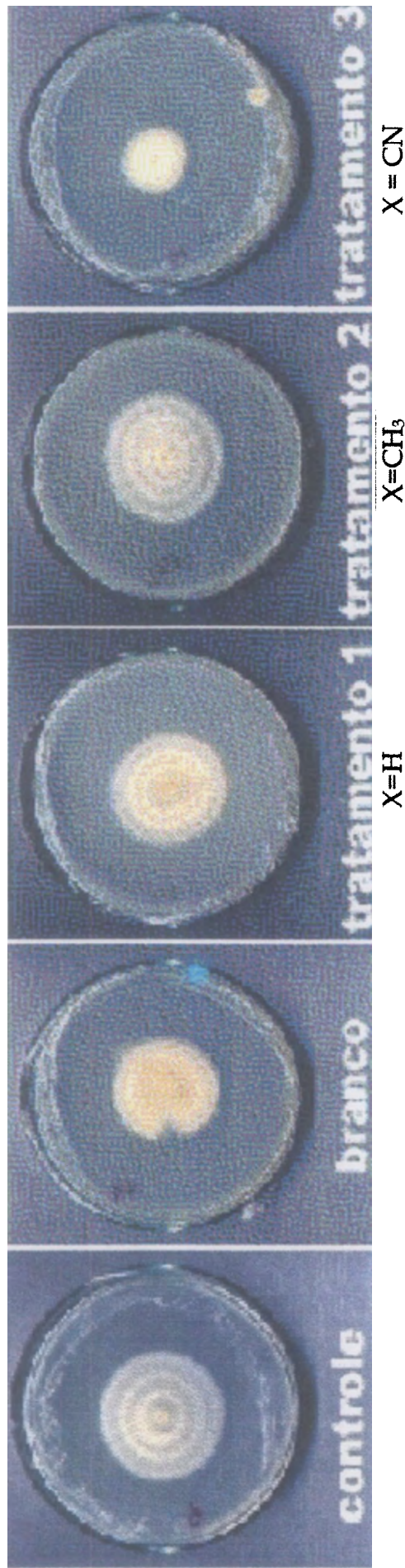
Os resultados obtidos indicaram atividade fungicida significativa para a uréia *p*-ciano substituída. As Figuras 32 a 34 ilustram os resultados obtidos.



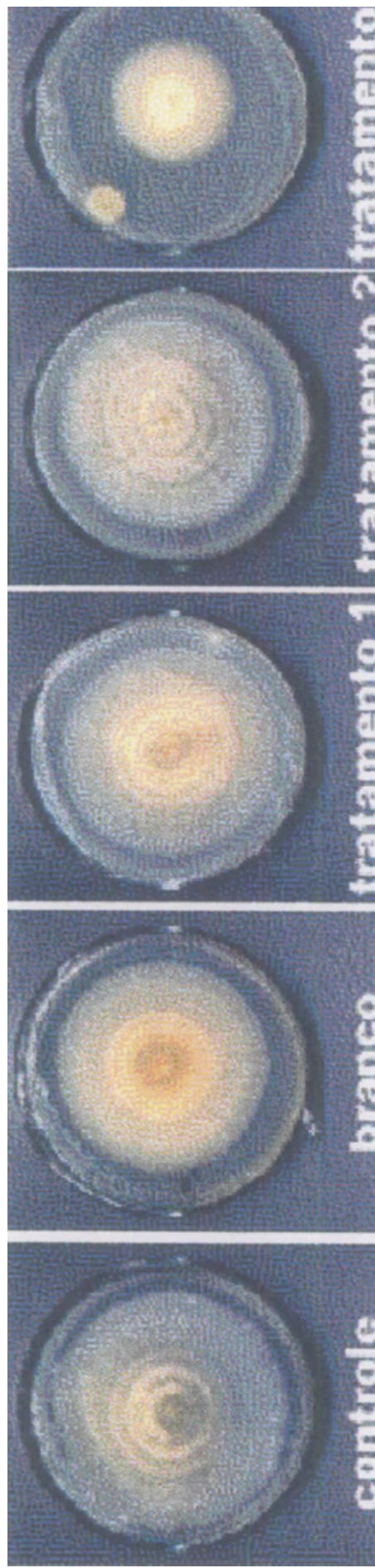
**Figura 32:** Gráfico relacionando halo de desenvolvimento do fungo *Fusarium* e tempo de cultura sob tratamento de uréias.



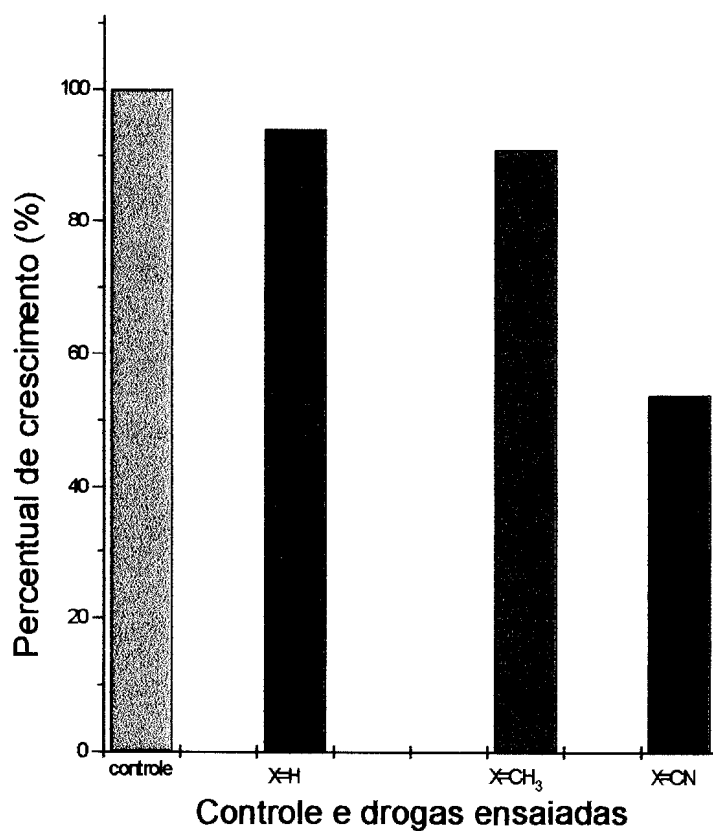
**Figura 34:** Foto das placas de Petri ao fim do ensaio com o fungo *Fusarium* e as uréias e tiouréias.  
Quarto dia de desenvolvimento



Sétimo dia de desenvolvimento



A **Figura 35** ilustra a ação inibitória do fungo através da comparação, em percentuais, para os derivados ensaiados frente ao controle.



**Figura 35:** Gráfico, em percentual, da ação inibitória dos derivados ensaiados frente ao controle.

A partir do resultado positivo obtido para a uréia *p*-CN substituída, outras uréias e tiouréias também com grupos retiradores de elétrons, como *p*-NO<sub>2</sub> e *p*-Br, foram ensaiadas, com o intuito de confirmar o potencial de inibição do fungo, com substituintes desta natureza e comparar a atividade entre uréias e tiouréias análogas. Porém, no ensaio houveram problemas de contaminação das placas, o que comprometeu os resultados quantitativos.

Qualitativamente, pode-se observar que houve inibição do fungo em presença das uréias com os substituintes *p*-NO<sub>2</sub> e *p*-Br. Apesar das condições dos ensaios, observou-se maior poder de inibição do fungo para as uréias quando comparadas com as tiouréias correspondentes.

## *Conclusões*

## Conclusões

Considerando-se as propostas iniciais deste trabalho, pode-se concluir que:

1. A metodologia alternativa utilizando suporte sólido e microondas mostrou-se interessante pela facilidade e rapidez. Porém, devido às modificações na estrutura do produto final, ainda há a necessidade de estudos posteriores para um aprimoramento da técnica;
2. O método de síntese utilizado para a obtenção das aminas secundárias e seqüencialmente, as uréias e tiouréias mostrou-se eficiente, fornecendo produtos relativamente puros e com rendimentos altos;
3. O estudo teórico de modelagem molecular para as bases de Schiff precursoras das aminas secundárias corroborou com os resultados experimentais obtidos, e sugere um maior caráter eletrofílico para o  $C_{\alpha}$  na presença de substituintes retiradores de elétrons, o que explica os maiores rendimentos;

---

4. Os dados encontrados nos espectros de IV, Massas e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , para os produtos sintetizados foram coerentes com as estruturas dos mesmos, sendo possível caracterizá-las corretamente;

5. O estudo preliminar da atividade fungicida das uréias e tiouréias indicou um efeito potencial inibitório para as uréias substituídas com grupos retiradores de elétrons.

## *Referências Bibliográficas*

## Referências Bibliográficas

- 1 - Patai, S. *The Chemistry of Amides*. John Wiley & Sons. New York. 1975.
- 2 - Castells, J.; Camps, F. *Tablas para la Elucidacion Estructural de Compuestos Organicos por Metodos Espectroscopicos*. Ed. Alhambra. Madrid. 1980.
- 3 - Wawer, I.; Koleva, V. J. *Molecular Structure*. 1995. 344, 251.
- 4 - Lepore, G.; Magdal, S.; Blagdon, D.S.; Goodman, M. J. *Org. Chem.* 1973. 38, 15, 2590.
- 5 - Olah, G.A.; Burchler, A.; Rasul, G.; Christie, K.O.; Prakash, G.K.S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1997. 119, 19, 4345.
- 6 - Imtiaz, H.M.; Misha, S.N. *J. Indian Chem. Soc.* 1980, 57, 451.
- 7 - Smith, J. J. *Org. Chem.* 1966. 8811.
- 8 - Williams, A.; Jencks, W.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* 1979, 1753.
- 9 - Baker, J.W.; Bailey, D.N. *J. Chem. Soc.* 1957, 4649.



- 
- 10 - Kurzer, F. *J. Org. Synth.* **1951.** 32, 414.
- 11 - Vishnyakova, T.P.; Golubeva, L.A.; Glebova, E.V. *Russian Chem. Rev.* **1985.** 54, 3, 249.
- 12 - Badad, H.; Zieler, A.G. *Chem Rev.* **1973.** 73, 75.
- 13 - Werner, E.A. *J. Chem Soc.* **1913.** 103, 1010.
- 14 - Davis, T.L.; Blanchard, H.L. *J. Amer. Chem. Soc.* **1929.** 51, 1970.
- 15 - Tsuji, J.; Iwamoto, N. *Chem. Comm.* **1966,** 380.
- 16 - Cotteril, J.V.; Wilkins, R.M. *J. Agric. Food Chem.* **1996.** 44, 9, 2908.
- 17 - Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Sakuma, Y.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H.; *J. Med. Chem.* **1998.** 41, 2390.
- 18 - Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Hashimoto, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H.; *J. Med. Chem.* **1998.** 41, 4408.
- 19 - Miyahara, M.; Kashiwada, Y.; Guo, X.; Chen, H-X.; Cheng, Y-C.; Lee, K-H. *Heterocycles.* **1994.** 39, 1, 361.
- 20 - Wilkerson, W.W.; Dax, S.; Cheatham, W.W. *J. Med. Chem.* **1997.** 40, 4079.
- 21 - Han, Q.; Hwan, C-H.; li, R.; Ru, Y.; Jadhav, P.K.; Lan, P.Y.S. *J. Med. Chem.* **1998.** 41, 2019.
- 22 - Debnath, A.K. *J. Med. Chem.* **1999.** 42, 249.
- 23 - Nishie, K.; Weary, M.; Berger, A. *J. Pharmacology and Experim. Therap.* **1966.** 153, 3, 387.

- 24 - Vajragupta, O.; Pathomsakul, A.; Matayatsuk, C.; Ruangreanyingyod, L.; Wongkrajang, Y.; Foye, W.O.; *J. Pharm. Sciences*. **1996**, 85, 3, 258.
- 25 - Stevens, G.; Hitchcock, K.; Wang, Y.K.; Coppola, G.M.; Versace, R.W.; Chin, J.A.; Shapiro, M.; Suwanrumpha, S.; Mangold, B.L.K. *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, 10, 7, 733.
- 26 - Teramoto, S.; Kaneda, M.; Aoyama, H.; Shirasu, Y. *Teratology*. **1981**, 23, 335.
- 27 - Echevarria, A.; Miller, J.; Nascimento, M.G. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, 23, 10, 809.
- 28 - Gerônimo, V.; Nascimento, M.G.; Echevarria, A. *Suplemento da Ciência e Cultura*. **1985**, 37, 809.
- 29 - Giesbrecht, A.M.; Barbosa, R.C.; Echevarria, A.; Nascimento, M.G.; Gerônimo, V. *Anais do I Simpósio Brasileiro de Biorgânica*. **1986**, 51.
- 30 - Echevarria, A., Nascimento, M.G.; Gerônimo, V.; Miller, J.; Giesbrecht, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, 10, 1, 60.
- 31 - Meyer, S.; Andrioletti, B.; Sessler, J.L.; Lynch, V. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6752.
- 32 - Snell, E.E.; Mari, S.J. Do. *The Enzymes-Kinetics and Mechanism: Schiff Bases Intermediates in Enzyme Catalysis*. **1970**. Vol. II, Third Edition. Ed. Academic Press, NY, 335.
- 33 - Patai, S. *The Chemistry of C=N bonds*. John Wiley & Sons. New York. **1975**.
- 34 - Salmam, S.R.; Saleh, N.A.I. *Spectroscopy Letters*. **1997**, 30, 7, 1289.
- 35 - Olah, G.A.; Donovan, D.J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 5, 860.

- 36 - Inamoto, N.; Masuda, S.; Tokumaru, K.; Yoshida, M. *Tetrahedron letters*. **1975**.  
43, 3697 e 3701.
- 37 - March, J. *Advanced Organic Chemistry*. 1992. Fourth Edition. John Wiley & Sons. N.Y.
- 38 - Marzinzik, A.L.; Felder, E.R. *Tetrahedron Letters*. **1996**. 37, 7, 1003.
- 39 - Armstrong, R.W.; Dinh, T.Q. *Tetrahedron Letters*. **1996**. 37, 8, 1151.
- 40 - Wang, S. -S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**. 95, 1328.
- 41 - Strocker, A.M.; Keating, TA.; Tempest, P.A.; Armstrong, R.W. *Tetrahedron Letters*. **1996**. 37, 8, 1149.
- 42 - Sarshar, S.; Sielv, D.; Mjalli, A.M.M. *Tetrahedron Letters*. **1996**. 37, 6, 835.
- 43 - Chary, T.J.M.; Krishnamurthy, A. *Indian J. Chemistry*. **1995**. 34b, 65.
- 44 - Smith, J; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E.V. *J. Org. Chem.* **1996**. 61, 8811.
- 45 - Bougrin, K.; Bennani, A.K.; Tétouani, S.F.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Letters*. **1994**. 35, 45, 8373.
- 46 - Berlan, J.; Gibroreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C.; *Tetrahedron Letters*. **1991**.  
32, 21, 2363.
- 47 - Roussy, G.; Zoulalian, A.; Charreyre, M.; Thiebaut, J.-M.; *J. Phy. Chem.* **1984**. 88, 5702.
- 48 - Ortiz-Diaz, A.; Prieto, P.; Loupy, A.; Abenhaim, D.; *Tetrahedron Letters*. **1996**.  
37, 10, 1695.

- 49 - Abramovitch, R.A.; Shi, Q.; Bogdal, D. *Synthetic Communications*. **1995**. 25, 1, 1
- 50 - Caddick, S. *Tetrahedron*. **1995**. 51, 38, 10403.
- 51 - Rechsteiner, F. T-B., Hamelin, J. *Tetrahedron Letters*. **1993**. 34, 32, 5071.
- 52 - Dimmock, J.R.; Kumar, P. *Current Medicinal Chemistry*. **1997**. 4, 22.
- 53 - Dimmock, J.R.; Advikolanu, K.M.; Scott, H.E.; Duffy, M.J.; Reid, R.S.; Quail, J.W.; Jia, Z.; Hickie, R.A.; Allen, T.M.; Rutledge, J.m.; Tempest, M.L.; Oreski, A.B. *J. of Pharmaceutical Sciences*. **1992**. 81, 12, 1147.
- 54 - Giesbrecht, A.M.; Barbosa, R.C.; Echevarria, A.; Nascimento, M.G.; Gerônimo, V.; Young, M.C.M. *Suplemento da Ciência e Cultura*. **1986**, 38, 548.
- 55 - Perry, B.F.; Beezer, A.E.; Miles, R.J.; Smith, B.V.; Miller, J.; Nascimento, M.G. *Microbios*. **1986**. 45. 181.
- 56 - Stewart, J.P.J. *J. Computational Chem*. **1989**. 10, 2, 209.
- 57 - Stewart, J.P.J. *MOPAC, A Semiempirical Molecular Orbital Program*, QCPE. **1983**, 455.
- 58 - Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Eamonn, F.H.; Stewart, J.P.J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1985**. 107, 13, 3902.
- 59 - Stewart, J.P.J. *J. Computational Chem*. **1989**. 10, 2, 221.
- 60 - Haushalter, K. A.; Lau, J.; Roberts, J.D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1996**. 118, 37, 1996.
- 61 - Rasul, G.; Prakash, G.K.S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1994**. 59, 9, 2552.
- 62 - *J. Amer. Chem. Soc.* **1959**. 81, 2456.
- 63 - Lynch, B.M.; Khan, M.A.; Ted, H.C.; Petrotti, F. *Can. J. Chem.* **1988**. , 420.

- 64 - Bernardino, A.M.R. *Dissertação de Doutorado*. 1985. Instituto Militar de Engenharia, RJ.
- 65 - Nascimento, M.G. *Projeto Técnico-Científico CNPq/UFSC: Estudo Cinético de Bases de Schiff Aril-Substituídas do Tipo  $Ar^1CH=NAr^2$  com Nucleófilos Carboníferos*. 1985.
- 66 - Sykes, P. *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*. 1987. Sixth Edition. Longman Scientific & Technical
- 67 - Katrizky, A.R.; Pleyne, D.P.M.; Yang, B. *J. Org. Chem.* 1997. 62, 4155.
- 68- Ballabeni, M.; Ballini, R.; Bigi, F.; Maggi, R.; Parrini, M.; Predieri, g.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* 1999. 64, 1029.
- 69- Xiao, X-Y.; Ngu, K.; Chao, C.; Patel, D.V. *J. Org. Chem.* 1997. 62, 6968.
- 70- Leung, M-X.; Lau, K-H.; Yu, H-L.; Hsiao, H-J. *J. Org. Chem.* 1996. 61, 4175.
- 71- Kalinowski, H-O.; Berger, S.; Braun, S.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. 1988. John Wiley & Sons. New York e Toronto.
- 72 - Begtrup, M.; Boyer, G.; Cabildo, P.; Cativiela, C.; Claramunt, R.M.; Elgueiro, J.; Garcia, J.L.; Toiron, C.; Vedso, P. *Magn. Res. Chem.* 1993. 31, 107.
- 73- Echevarria, A.; Elgueiro, J.; Meutermans, W. *J. Heterocyclic Chem.* 1993. 30, 957.

ANDRESSA ESTEVES DE SOUZA

*VOLUME 2*

**1999**

***Síntese e Reatividade de Bases de Schiff  
como Precursoras de Uréias e Tiouréias  
Assimétricas Potencialmente Fungicidas***

*Andressa Esteves de Souza*

***Volume 2  
Caderno de Espectros***

1999

## Índice de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1:</b> Espectro de IV para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35).....	1
<b>Figura 2:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35).....	2
<b>Figura 3:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35).....	3
<b>Figura 4:</b> Espectro de Massas para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35).....	4
<b>Figura 5:</b> Espectro de IV para a 1,3-dimetil-5- [ <i>p</i> -metil-benzilideneamino]-pirazol (36).....	5
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a 1,3-dimetil-5- [ <i>p</i> -metil-benzilideneamino]-pirazol (36).....	6
<b>Figura 7:</b> Espectro de IV para a 1,3-dimetil-5- [ <i>p</i> -nitro-benzilideneamino]-pirazol (37).....	7
<b>Figura 8:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a 1,3-dimetil-5- [ <i>p</i> -nitro-benzilideneamino]-pirazol (37).....	8
<b>Figura 9:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a 1,3-dimetil-5- [ <i>p</i> -nitro-benzilideneamino]-pirazol (37).....	9



	<b>Pág.</b>
<b>Figura 10:</b> Espectro de IV para a 1-fenil-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol(38).....	10
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a 1-fenil-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (38) .....	11
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a 1-fenil-3-metil-5- benzilideneamino-pirazol (38) .....	12
<b>Figura 13:</b> Espectro de IV para a 1N- <i>o</i> -cloro-fenil-3-metil- 5-benzilideneamino-pirazol (39) .....	13
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a 1N- <i>o</i> -cloro-fenil-3-metil- 5-benzilideneamino-pirazol (39).....	14
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a 1N- <i>o</i> -cloro-fenil- 3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (39).....	15
<b>Figura 16:</b> Espectro de IV para N-benziliden-3,3-difenilpropilamina (45).	16
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N-benziliden-3,3-difenilpropilamina (45)	17
<b>Figura 18:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N-benziliden-3,3-difenilpropilamina (45)	18
<b>Figura 19:</b> Espectro de IV para N- <i>p</i> -metil-benziliden-3,3-difenilpropilamina (46).....	19
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N- <i>p</i> -metil-benziliden-3,3- difenilpropilamina (46).....	20

	Pág.
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N- <i>p</i> -metil-benziliden-3,3-difenilpropilamina (46).....	21
<b>Figura 22:</b> Espectro de IV para N- <i>p</i> -dimetilamino-benziliden-3,3-difenilpropilamina (47).....	22
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N- <i>p</i> -dimetilamino-benziliden-3,3-difenilpropilamina (47).....	23
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N- <i>p</i> -dimetilamino-benziliden-3,3-difenilpropilamina (47).....	24
<b>Figura 25:</b> Espectro de IV para N-3,4-metilenodióxibenziliden-3,3-difenilpropilamina (48).....	25
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N-3,4-metilenodióxibenziliden-3,3-difenilpropilamina (48).....	26
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N-3,4-metilenodióxibenziliden-3,3-difenilpropilamina (48).....	27
<b>Figura 28:</b> Espectro de IV para N- <i>p</i> -bromobenziliden-3,3-difenilpropilamina (49).....	28
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N- <i>p</i> -bromobenziliden-3,3-difenilpropilamina (49).....	29
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N- <i>p</i> -bromobenziliden-3,3-difenilpropilamina (49).....	30

	Pág.
<b>Figura 31:</b> Espectro de IV para N- <i>p</i> -ciano- benziliden-3,3-difenilpropilamina (50).....	31
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N- <i>p</i> -ciano- benziliden-3,3-difenilpropilamina (50).....	32
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N- <i>p</i> -ciano- benziliden-3,3-difenilpropilamina (50).....	33
<b>Figura 34:</b> Espectro de IV para N- <i>p</i> -nitro- benziliden-3,3-difenilpropilamina (51).....	34
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para N- <i>p</i> -nitro- benziliden-3,3-difenilpropilamina (51).....	35
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para N- <i>p</i> -nitro- benziliden-3,3-difenilpropilamina (51).....	36
<b>Figura 37:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil- N-benzilamina (52).....	37
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a N-[3,3-difenilpropil]- N-benzilamina (52).....	38
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a N-3,3-difenilpropil- N-benzilamina (52).....	39
<b>Figura 40:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -metil-benzil]-amina (53).....	40

	Pág.
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-amina (53).....	41
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-amina (53).....	42
<b>Figura 43:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -dimetilamino-benzil]-amina (54).....	43
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -dimetilamino-benzil]-amina (54).....	44
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (54).....	45
<b>Figura 46:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (55).....	46
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (55).....	47
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (55).....	48
<b>Figura 49:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-amina (56).....	49
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-amina (56).....	50

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-amina (56).....	51
<b>Figura 52:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-amina (57).....	52
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-amina (57).....	53
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-amina (57).....	54
<b>Figura 55:</b> Espectro de IV para a N-[3,3-difenilpropil]-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-amina (58).....	55
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-amina (58).....	56
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-amina (58).....	57
<b>Figura 58:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59).....	58
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59).....	59
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59).....	60

	Pág.
<b>Figura 61:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59).....	61
<b>Figura 62:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniluréia (60).....	62
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniluréia (60).....	63
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniluréia (60).....	64
<b>Figura 65:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniluréia (60).....	65
<b>Figura 66:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (61).....	66
<b>Figura 67:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (61).....	67
<b>Figura 68:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (61).....	68
<b>Figura 69:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (61).....	69
<b>Figura 70:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62).....	70

<b>Figura 71:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62).....	71
<b>Figura 72:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62).....	72
<b>Figura 73:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62).....	73
<b>Figura 74:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniluréia (63).....	74
<b>Figura 75:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniluréia (63).....	75
<b>Figura 76:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniluréia (63).....	76
<b>Figura 77:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniluréia (63).....	77
<b>Figura 78:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniluréia (63).....	78
<b>Figura 79:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniluréia (64).....	79
<b>Figura 80:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniluréia (64).....	80

	Pág.
<b>Figura 81:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniluréia (64).....	81
<b>Figura 82:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniluréia (65).....	82
<b>Figura 83:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniluréia (65).....	83
<b>Figura 84:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniluréia (65).....	84
<b>Figura 85:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniluréia (65).....	85
<b>Figura 86:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66).....	86
<b>Figura 87:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66).....	87
<b>Figura 88:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66).....	88
<b>Figura 89:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66).....	89
<b>Figura 90:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67).....	90

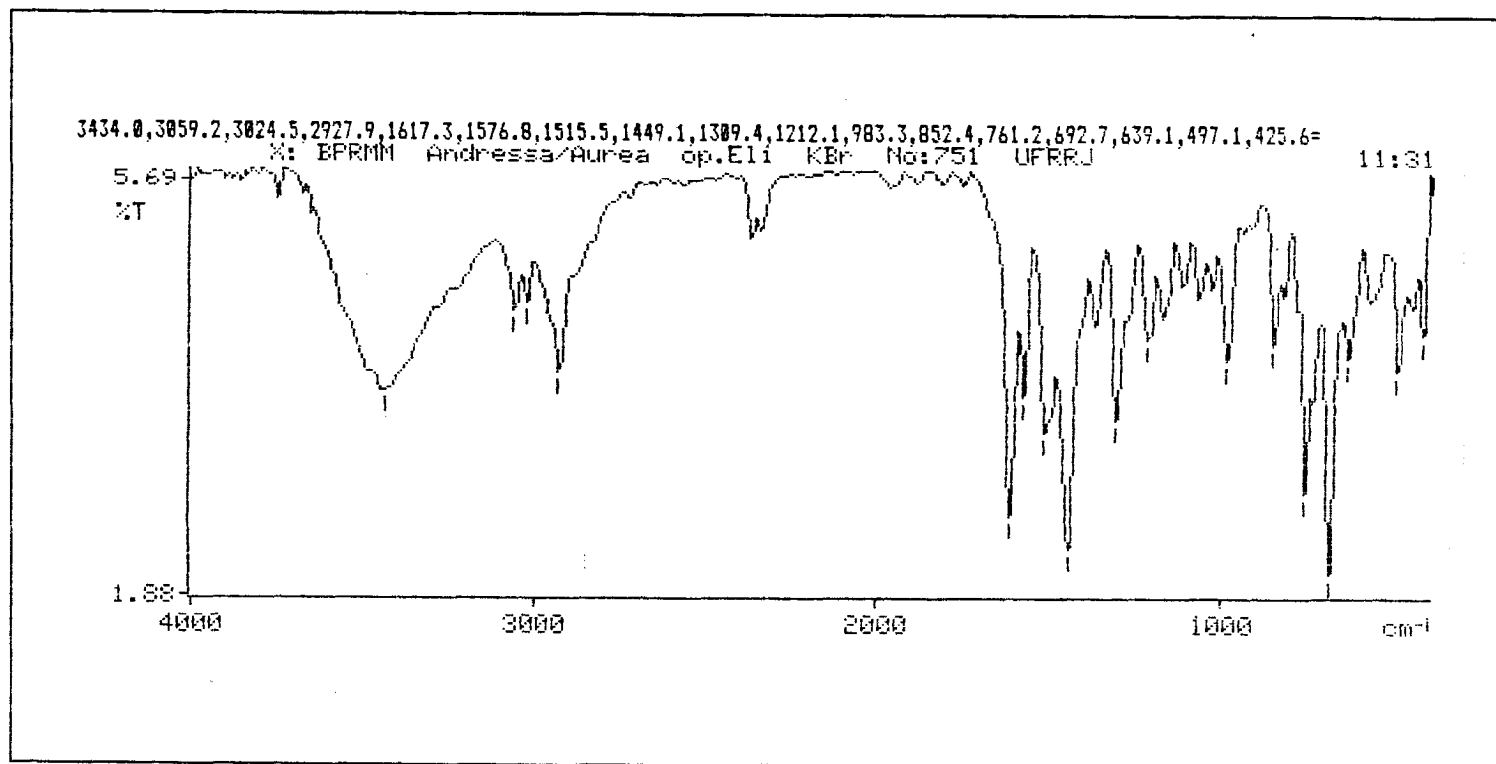


	Pág.
<b>Figura 91:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67).....	91
<b>Figura 92:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67).....	92
<b>Figura 93:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67).....	93
<b>Figura 94:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68).....	94
<b>Figura 95:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68).....	95
<b>Figura 96:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68).....	96
<b>Figura 97:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68).....	97
<b>Figura 98:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69).....	98
<b>Figura 99:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69).....	99
<b>Figura 100:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N-[ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69).....	100

	Pág.
<b>Figura 101:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69).....	101
<b>Figura 102:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70).....	102
<b>Figura 103:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70).....	103
<b>Figura 104:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70).....	104
<b>Figura 105:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70).....	105
<b>Figura 106:</b> Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71).....	106
<b>Figura 107:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71).....	107
<b>Figura 108:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71).....	108
<b>Figura 109:</b> Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N- [ <i>p</i> -nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71).....	109
<b>Figura 110:</b> Espectro de IV para 1-fenil-3-metil-pirazol-benzilamina (72).	110

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 111:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para 1-fenil-3-metil-pirazol-benzilamina (72).....	111
<b>Figura 112:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para 1-fenil-3-metil-pirazol-benzilamina (72).....	112

IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3059 (CH arom.), 2927 (CH alif.), 1617 (C=N), 1515 (C=C), 751 (CH arom. monosub.)



**Figura 1:** Espectro de IV para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35)

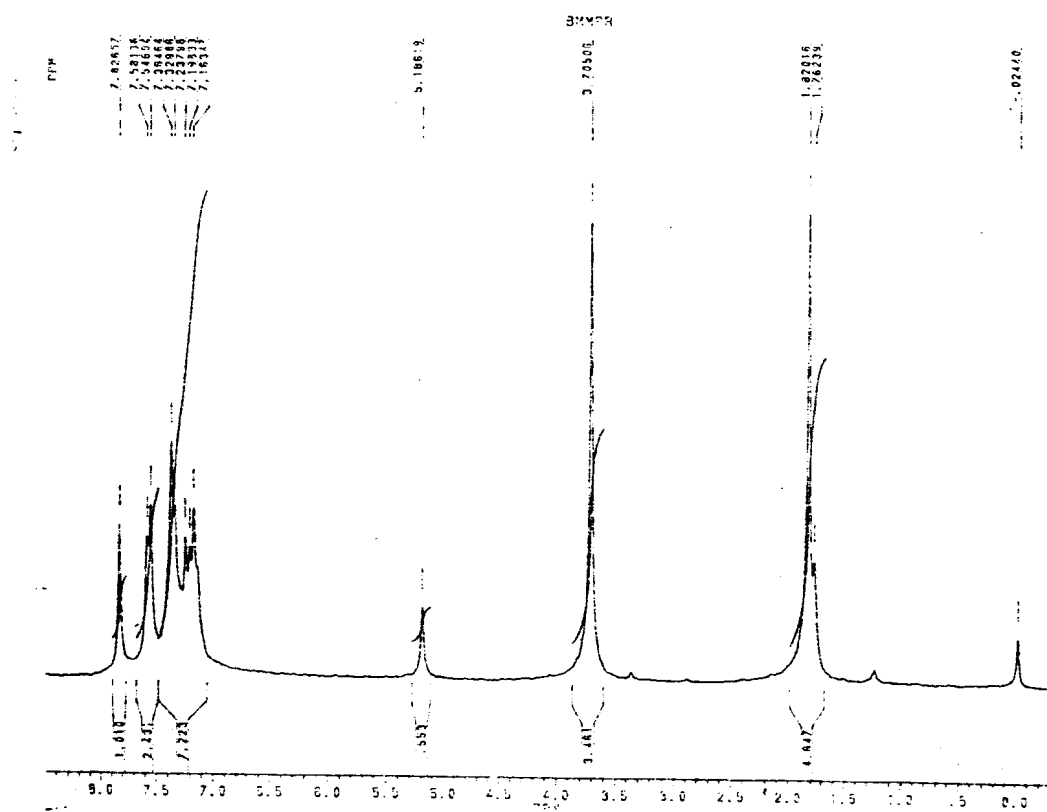


Figura 2: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35)

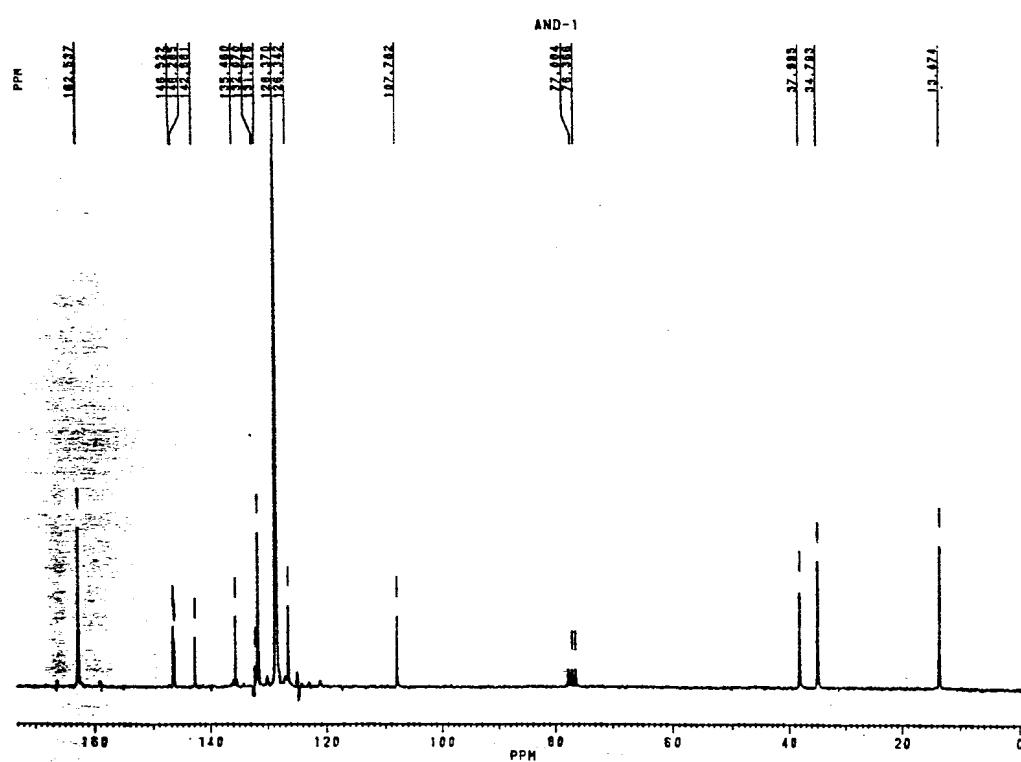
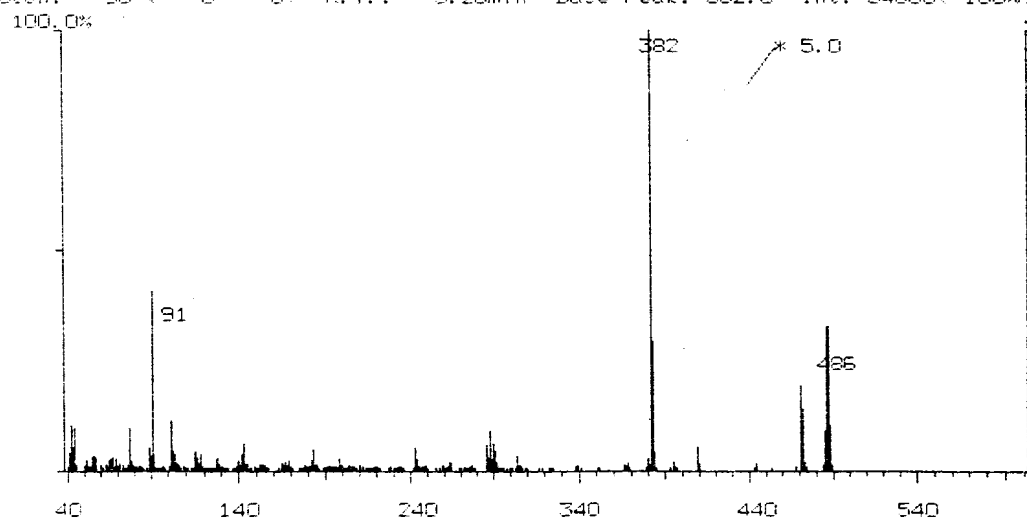


Figura 3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35)

Mass Spectrum File: BFRMM .01 99-05-13 18:54  
Comment: Amostra BFRMM (Graca)

Scan: 96 ( 0- 0) R.T.: 3.26min Base Peak: 382.0 Int: 34060(=100%)



<SPECT>

1. BaseP	2. MsRng	3. Thres	4. Magni	5. Peak	6. Int*2	7. Int/2	8. Init	9. MoreK	10. Exit
----------	----------	----------	----------	---------	----------	----------	---------	----------	----------

**Figura 4: Espectro de Massas para a 1,3-dimetil-5-benzilideneamino-pirazol (35)**

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  2923-2856 (ass., sim., CH alif.), 1605 (C=N), 1512 (C=C), 814 (CH arom. *p*-dissub.)

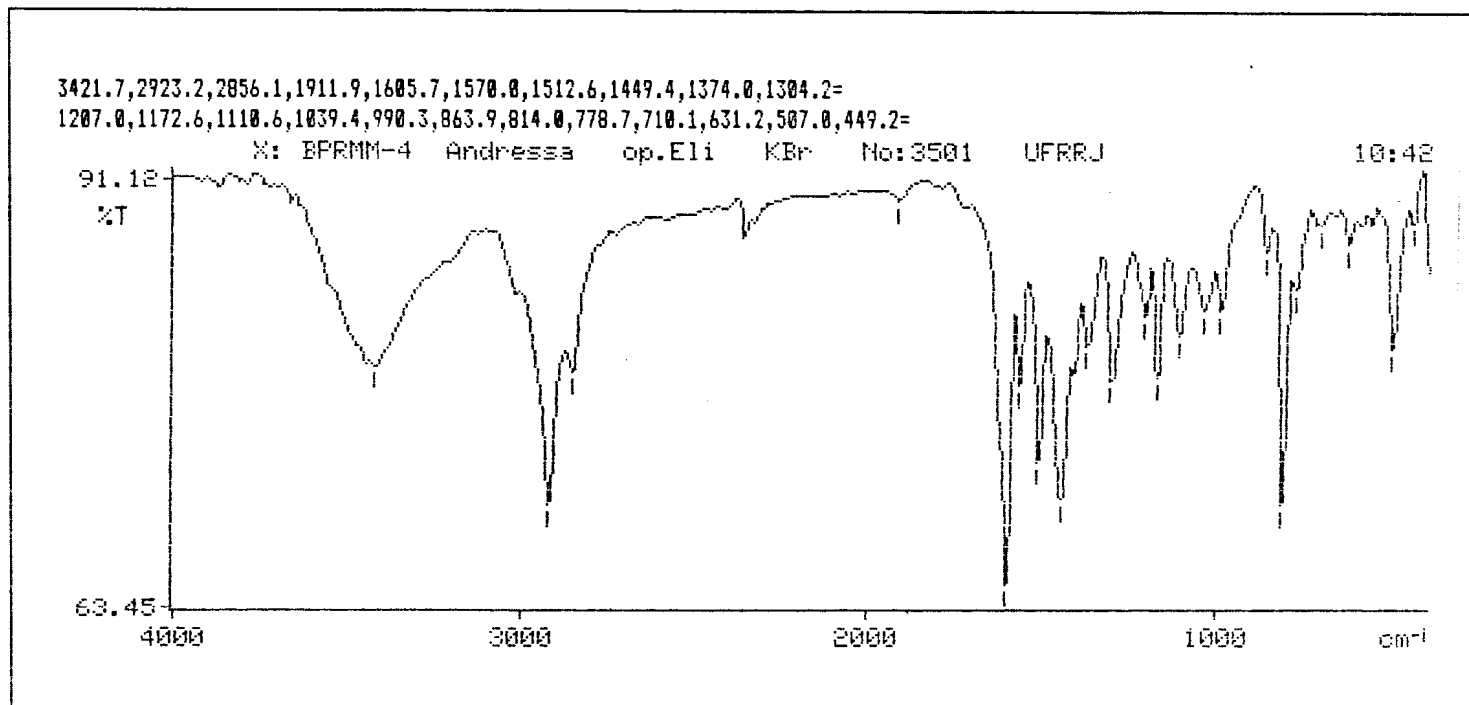


Figura 5: Espectro de IV para a 1,3-dimetil-5-[*p*-metil-benzilideneamino]-pirazol (37)



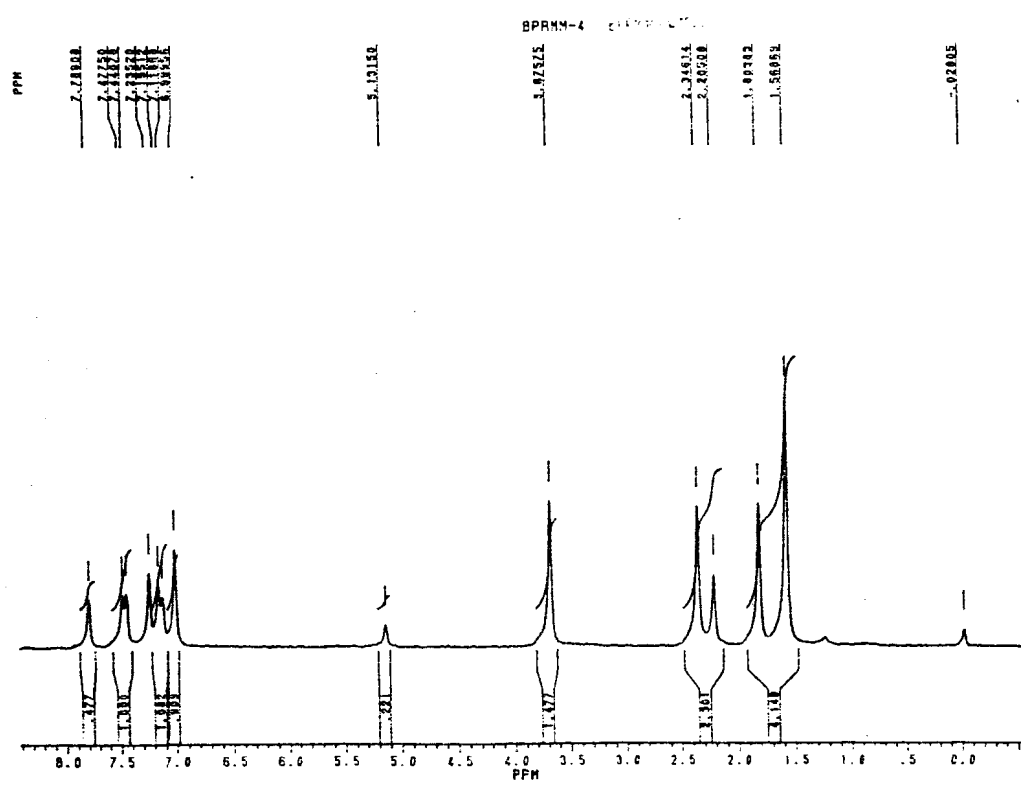


Figura 6: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 1,3-dimetil-5-[*p*-metil-benzilideneamino]-pirazol (36)

V (cm<sup>-1</sup>): v 2931-2838 (ass., sim., CH alif.), 1600 (C=N), 1519 (C-NO<sub>2</sub>), 1511 (C=C), 832 (CH arom. *p*-dissub.)

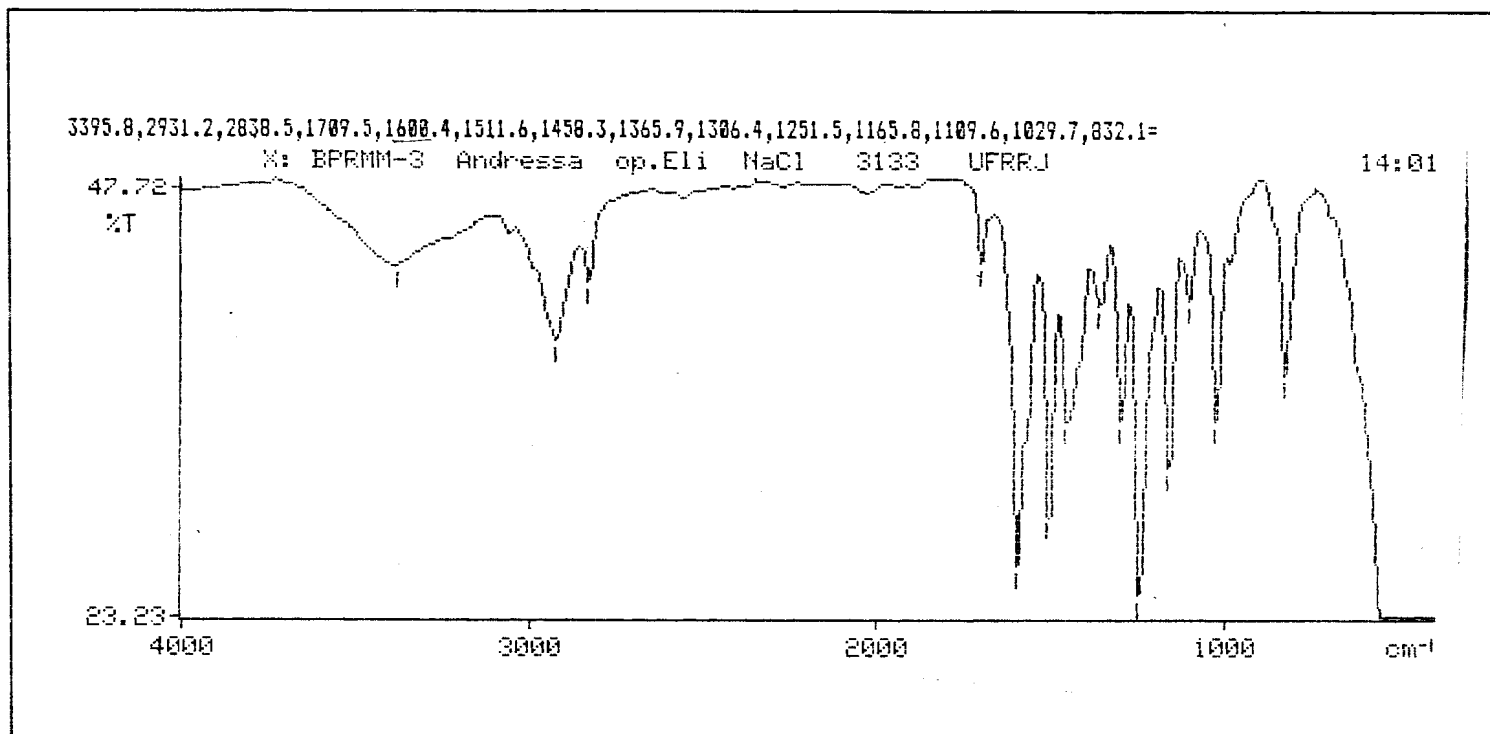


Figura 7: Espectro de IV para a 1,3-dimetil-5-[*p*-nitro-benzilideneamino]-pirazol (37)

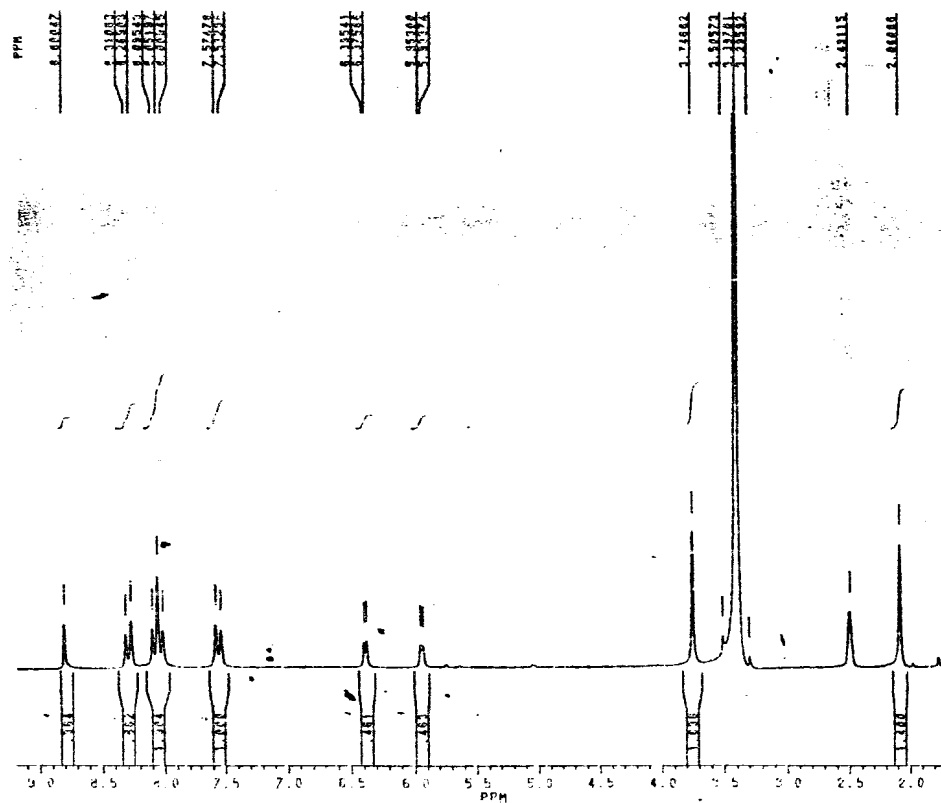


Figura 8: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 1,3-dimetil-5-[*p*-nitro-benzilideneamino]-pirazol (37)

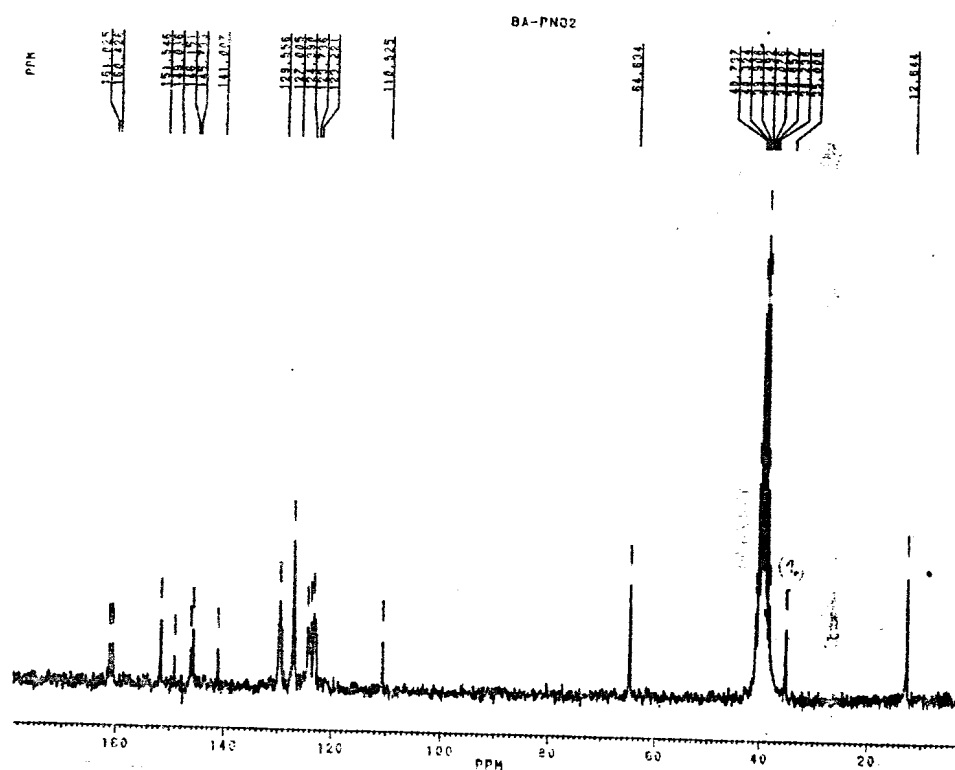


Figura 9: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a 1,3-dimetil-5-[*p*-nitro-benzilideneamino]-pirazol (39)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3050 (CH arom.), 2986-2851 (ass., sim., CH alif.), 1591 (C=N), 1501 (C=C),  
756 (CH arom. monosub.)

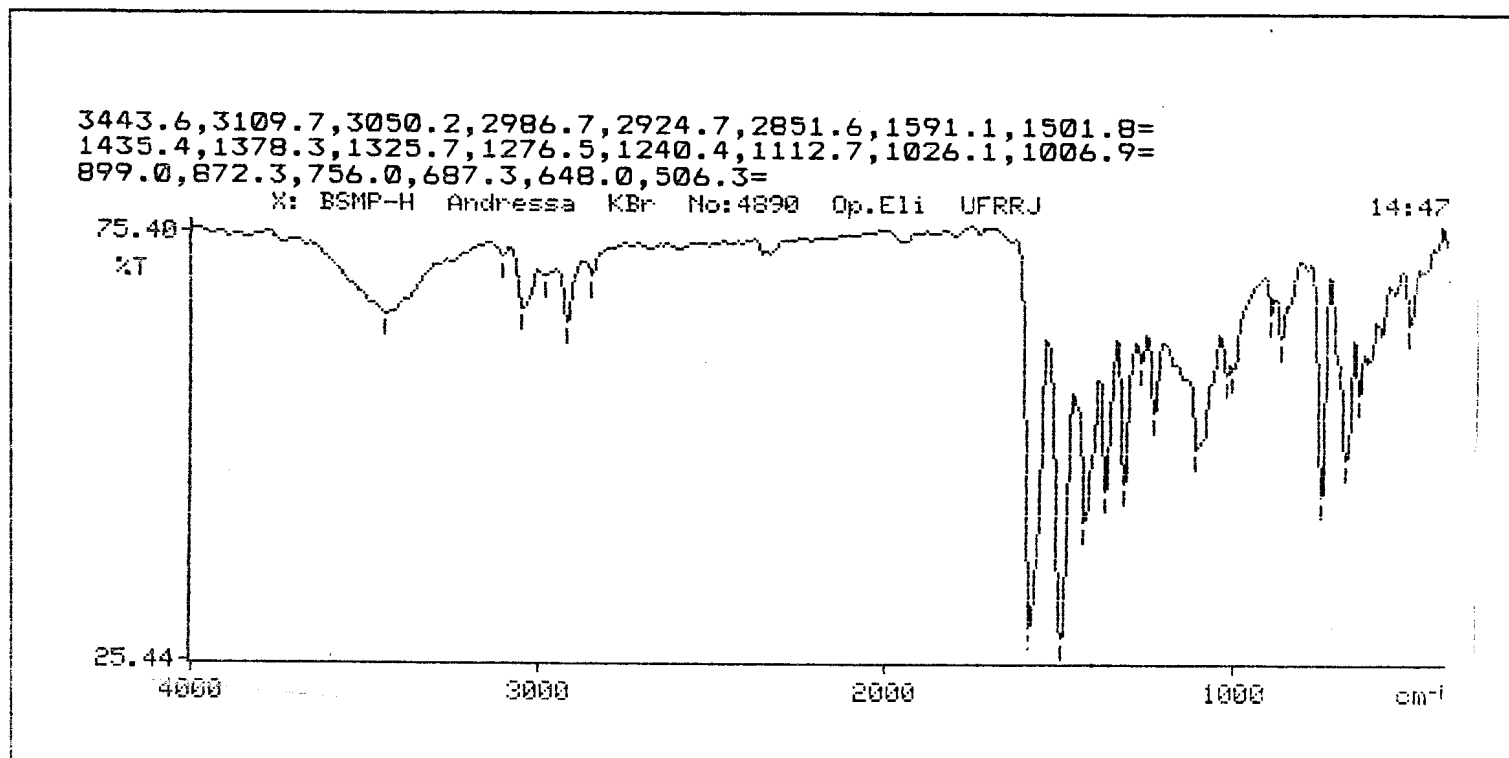


Figura 10: Espectro de IV para a 1-fenil-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (38)

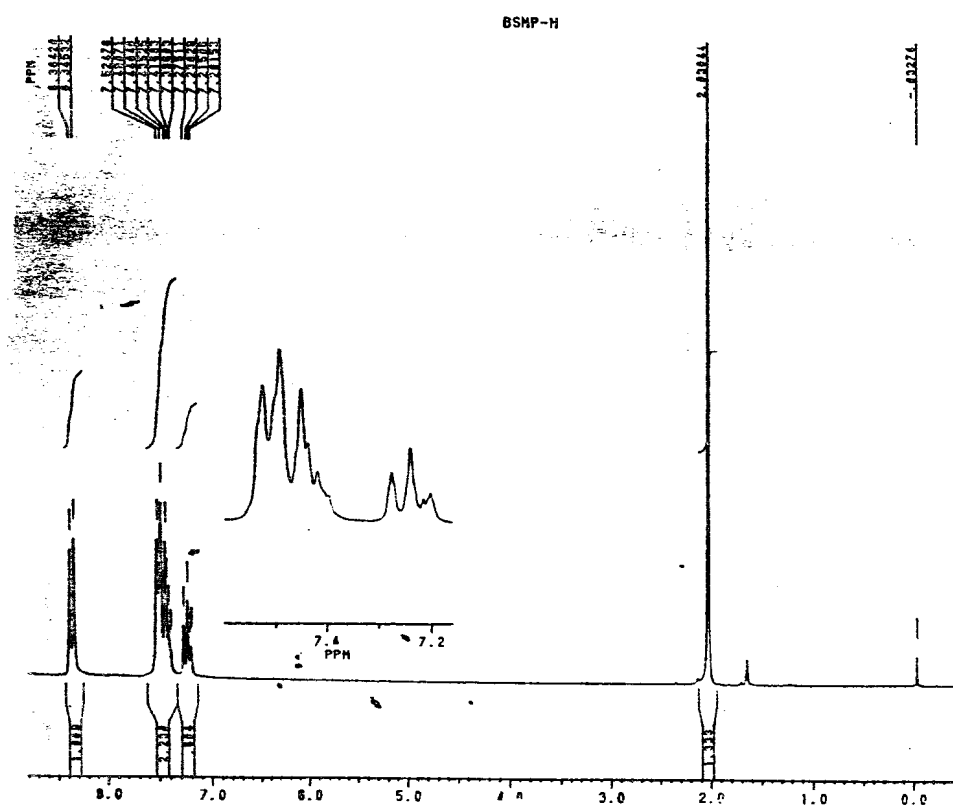


Figura 11: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 1-fenil-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (38)

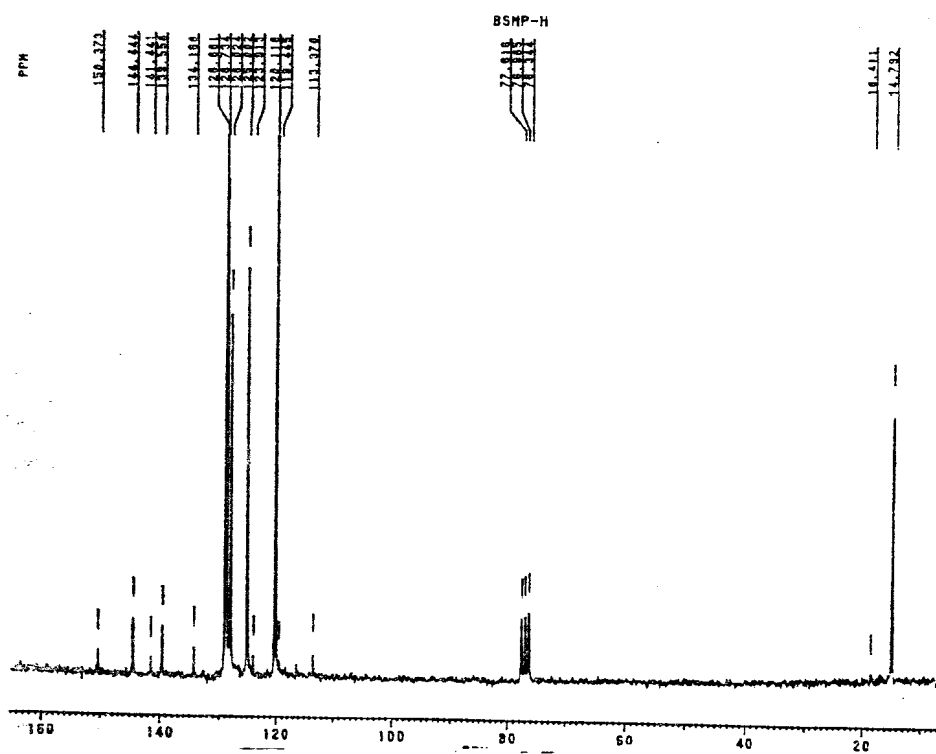


Figura 12: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a 1-fenil-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (38)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  2964-2923 (ass., sim., CH alif.), 1628 (C=N), 1504 (C=C), 802 (CH arom. *p*-dissub.),  
762 (CH arom. monosub.)

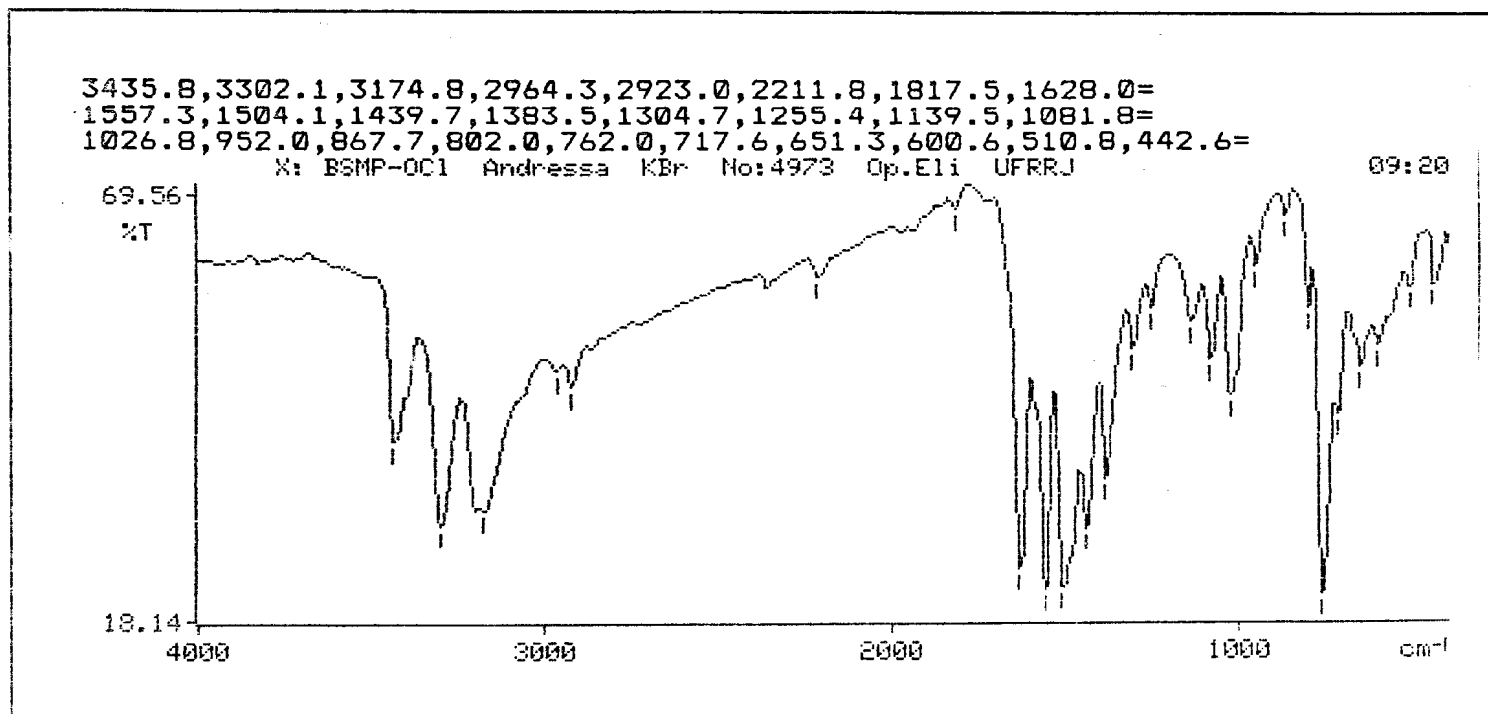


Figura 13: Espectro de IV para a 1-[*o*-cloro-fenil]-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (39)



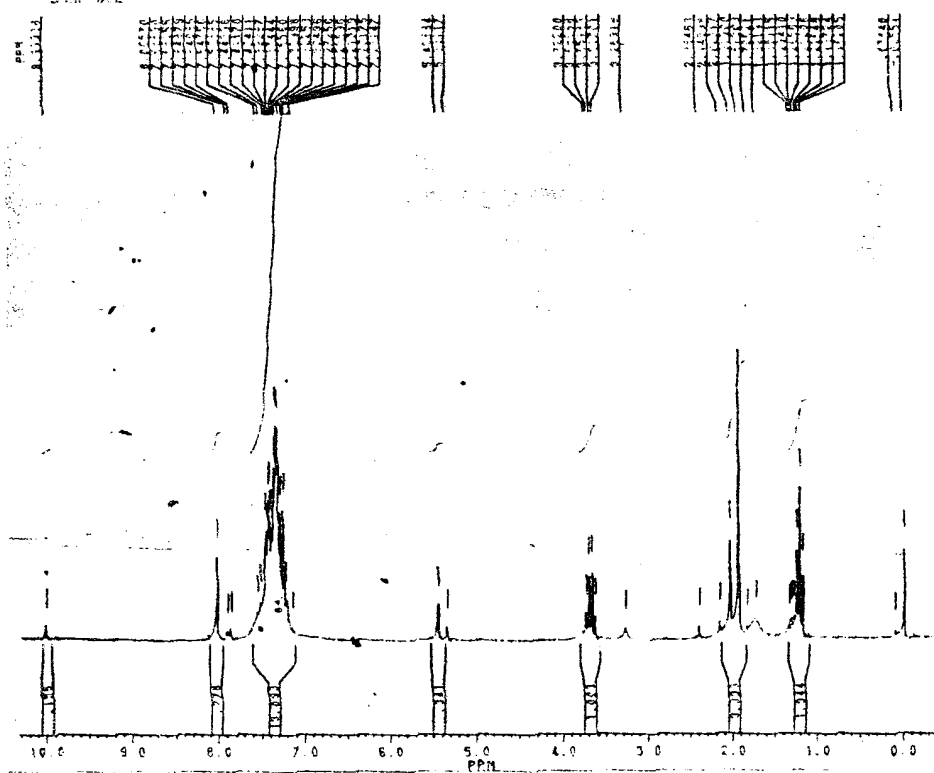


Figura 14: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 1-[*o*-cloro-fenil]-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (39)

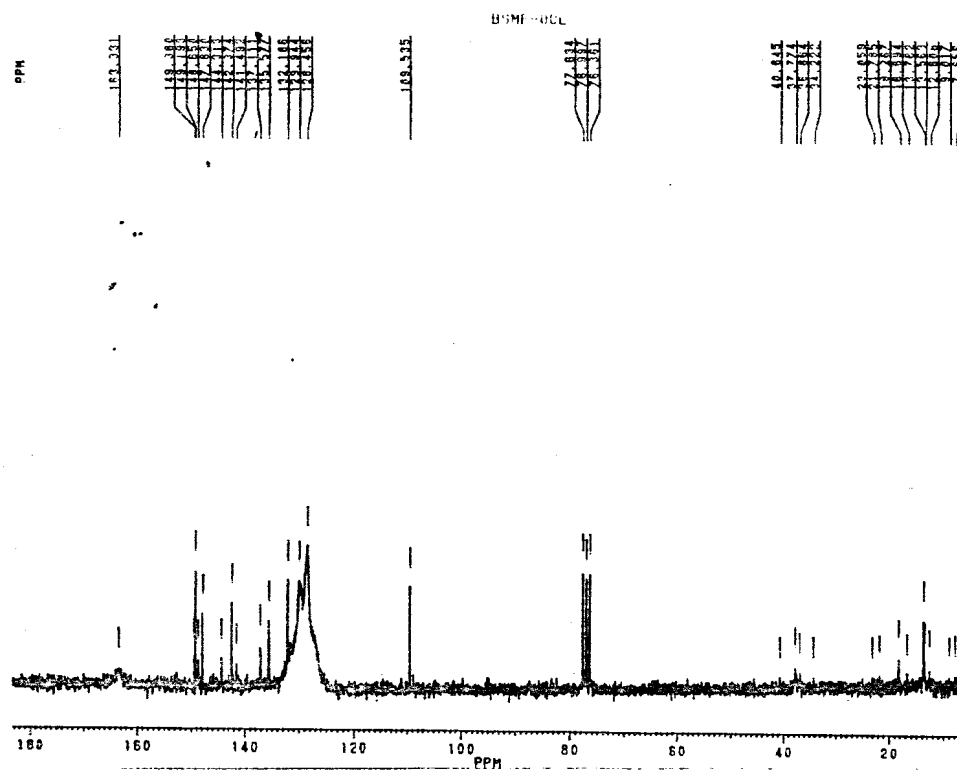


Figura 15: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a 1-[*o*-cloro-fenil]-3-metil-5-benzilideneamino-pirazol (39)

IV (cm<sup>-1</sup>): v 3026 (CH arom.), 2921-2853 (ass., sim., CH alif.), 1641 (C=N), 1538 (C=C),  
753 (CH arom. monossub.)

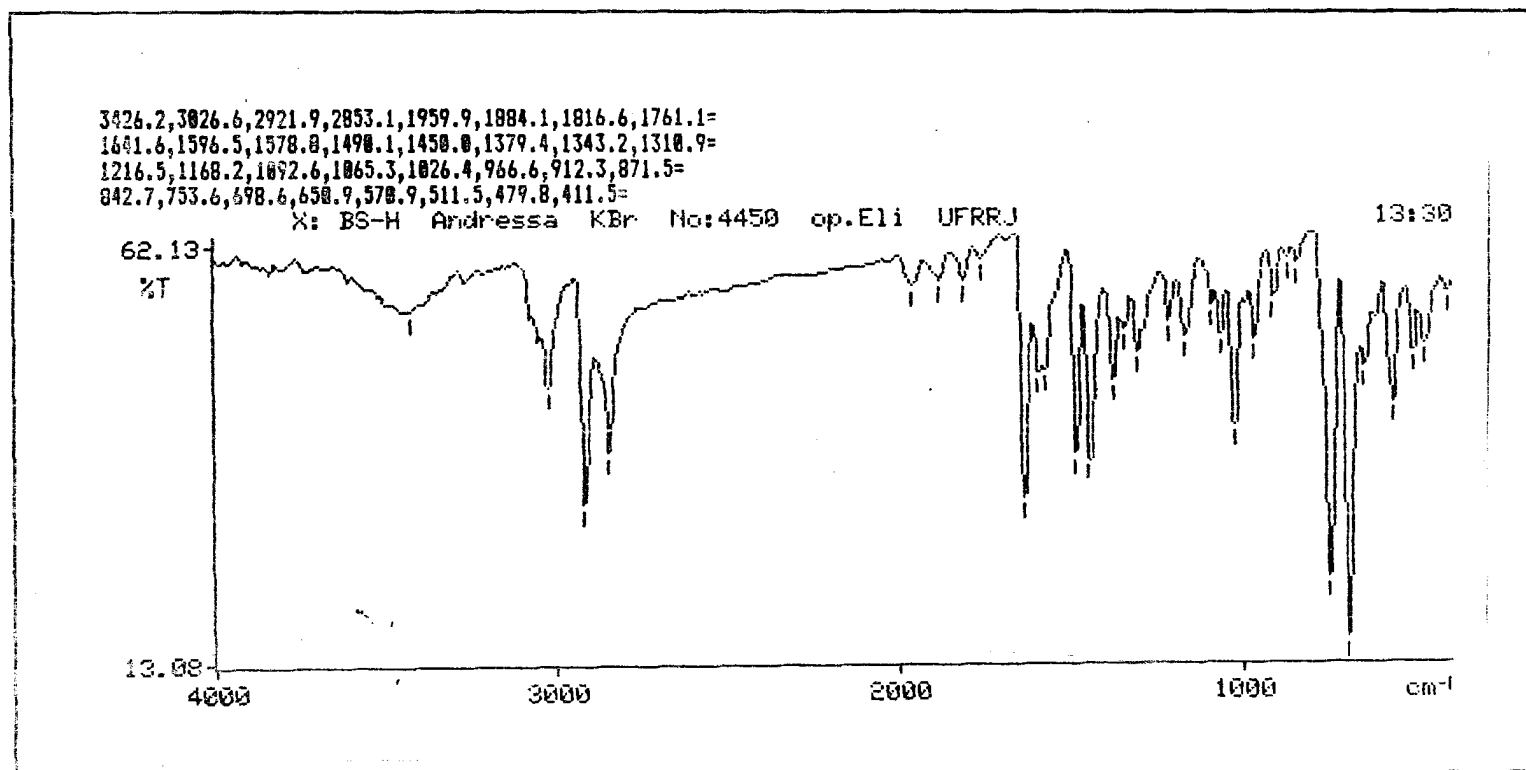


Figura 16: Espectro de IV para a N-benziliden-3,3-difenilpropilamina (45)

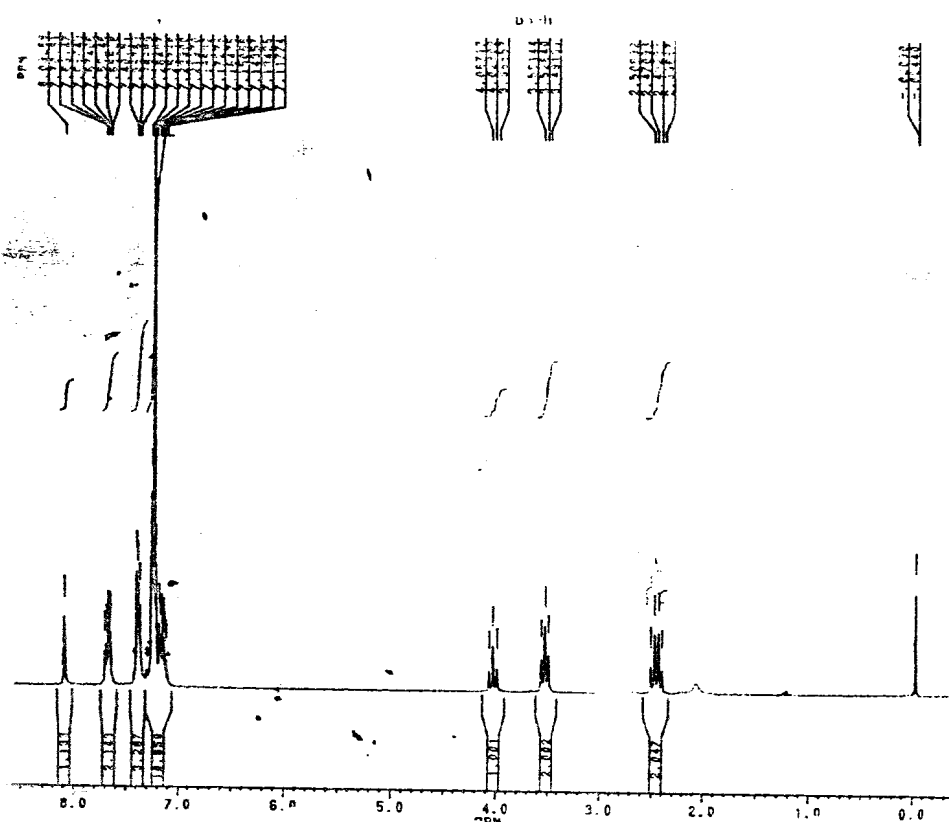


Figura 17: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-benziliden-3,3-difenilpropilamina (45)

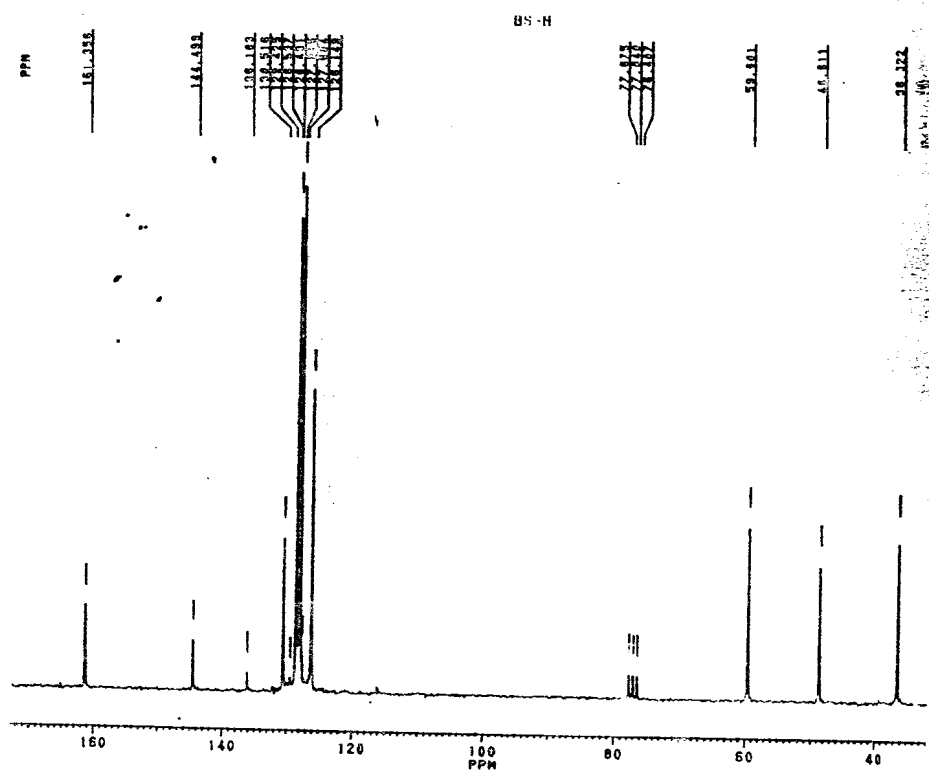


Figura 18: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-benziliden-3,3-difenilpropilamina (45)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3058-3023 (ass., sim., CH arom.), 2928-2832 (ass., sim., CH alif.), 1643 (C=N), 1493 (C=C),  
816 (CH arom. *p*-dissub.), 740 (CH arom. monosub.)

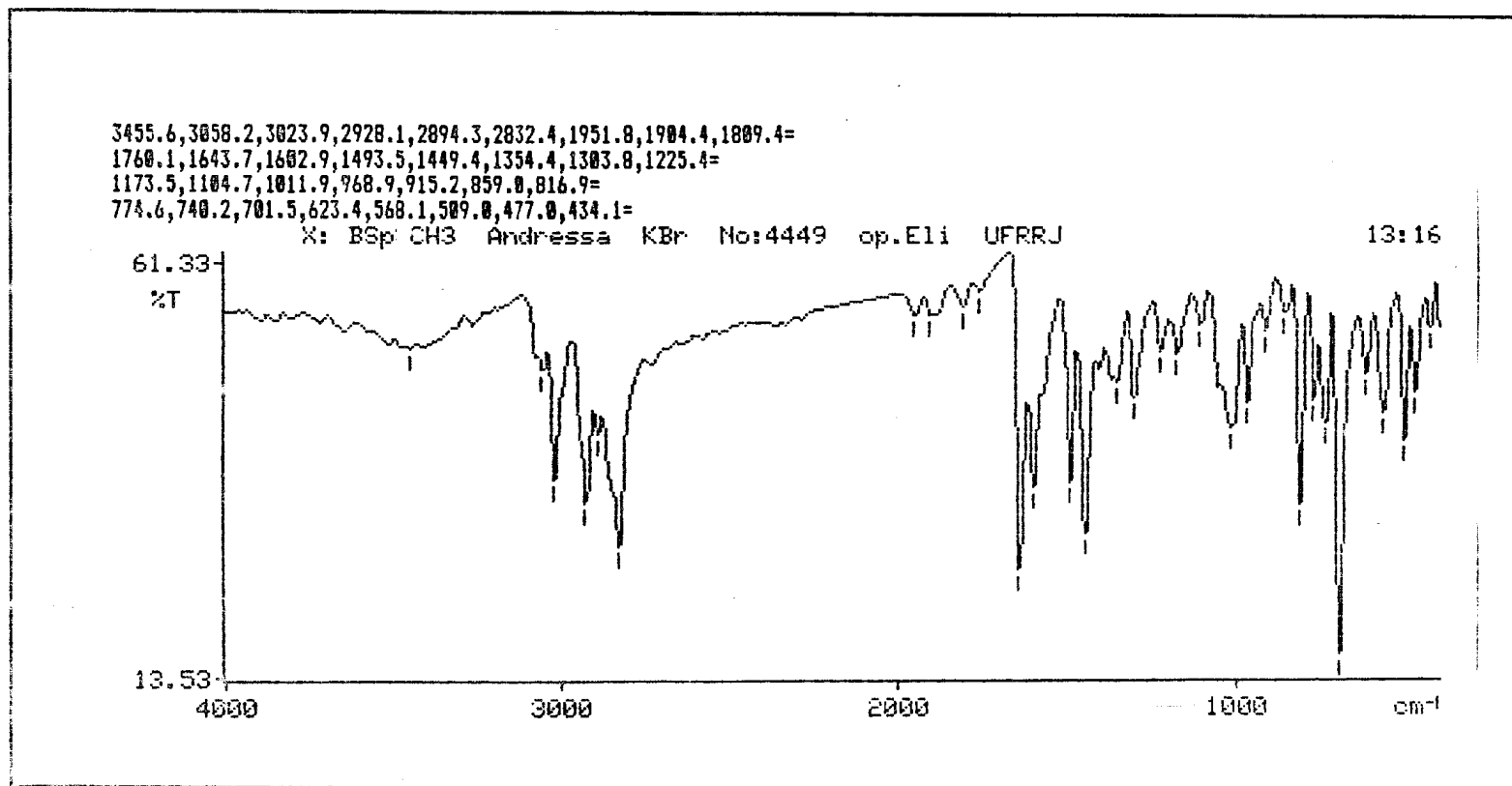


Figura 19: Espectro de IV para a *N-p*-metil-benziliden-3,3-difenilpropilamina (46)

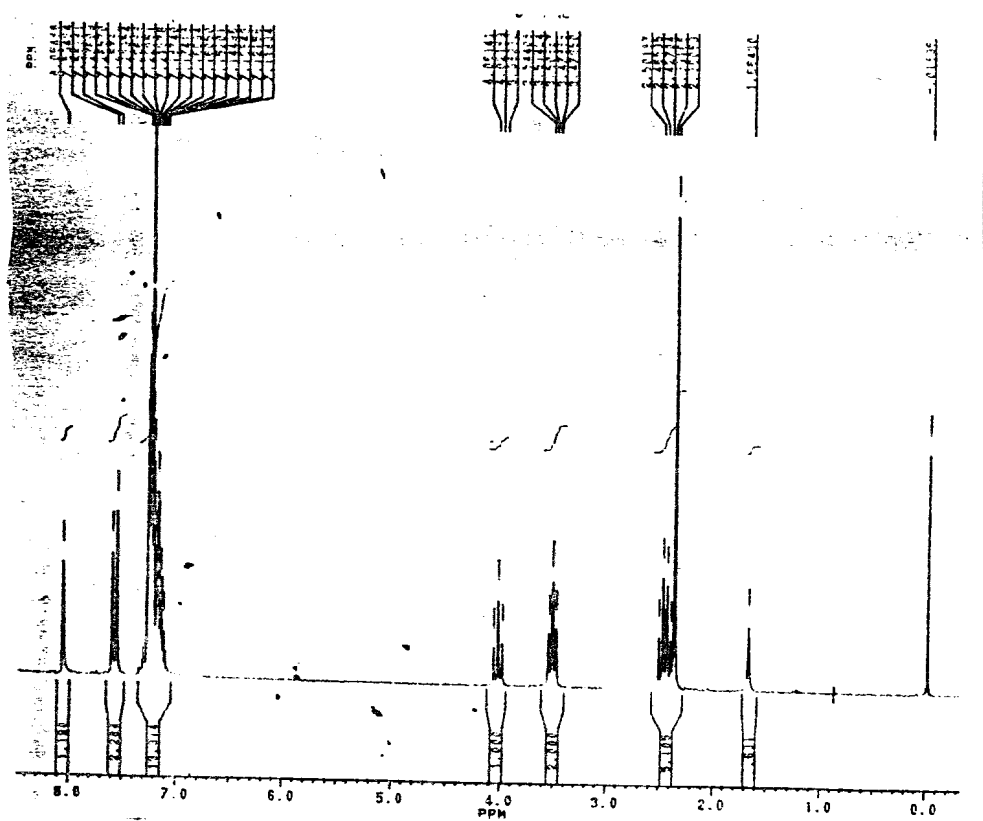


Figura 20: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a *N*-*p*-metil-benziliden-3,3-difenilpropilamina (46)

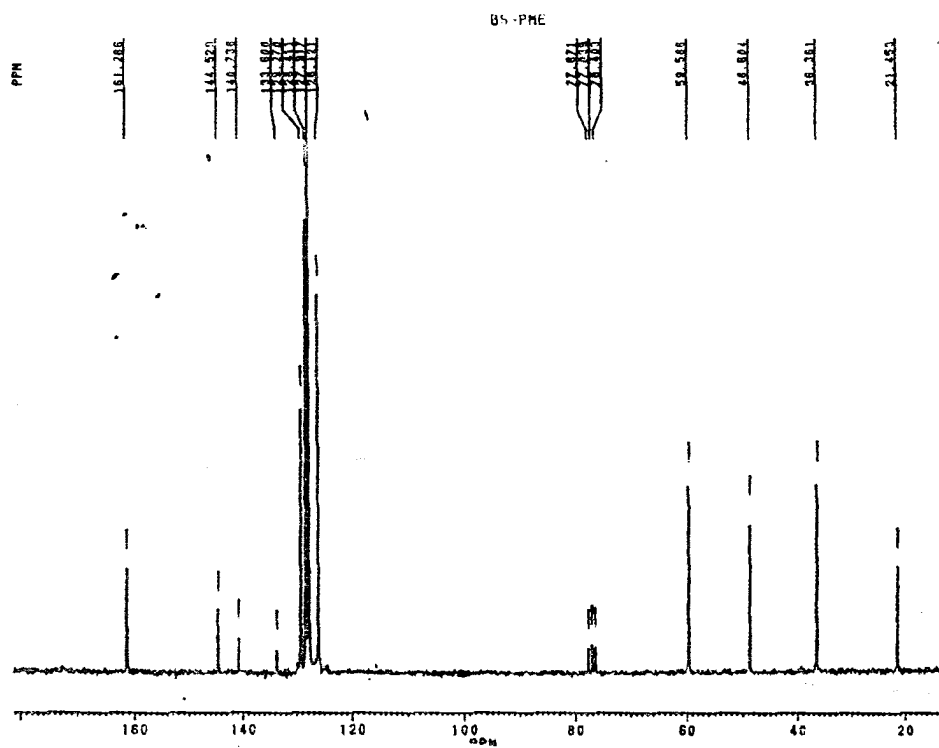


Figura 21: Espectro de RMN <sup>13</sup>C para a N-*p*-metil-benziliden-3,3-difenilpropilamina (46)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3021 (CH arom.), 2923-2856 (ass., sim., CH alif.), 1603 (C=N), 1531 (C=C), 1231 (C-N),  
813 (CH arom. *p*-dissub.), 749 (CH arom. monosub.)

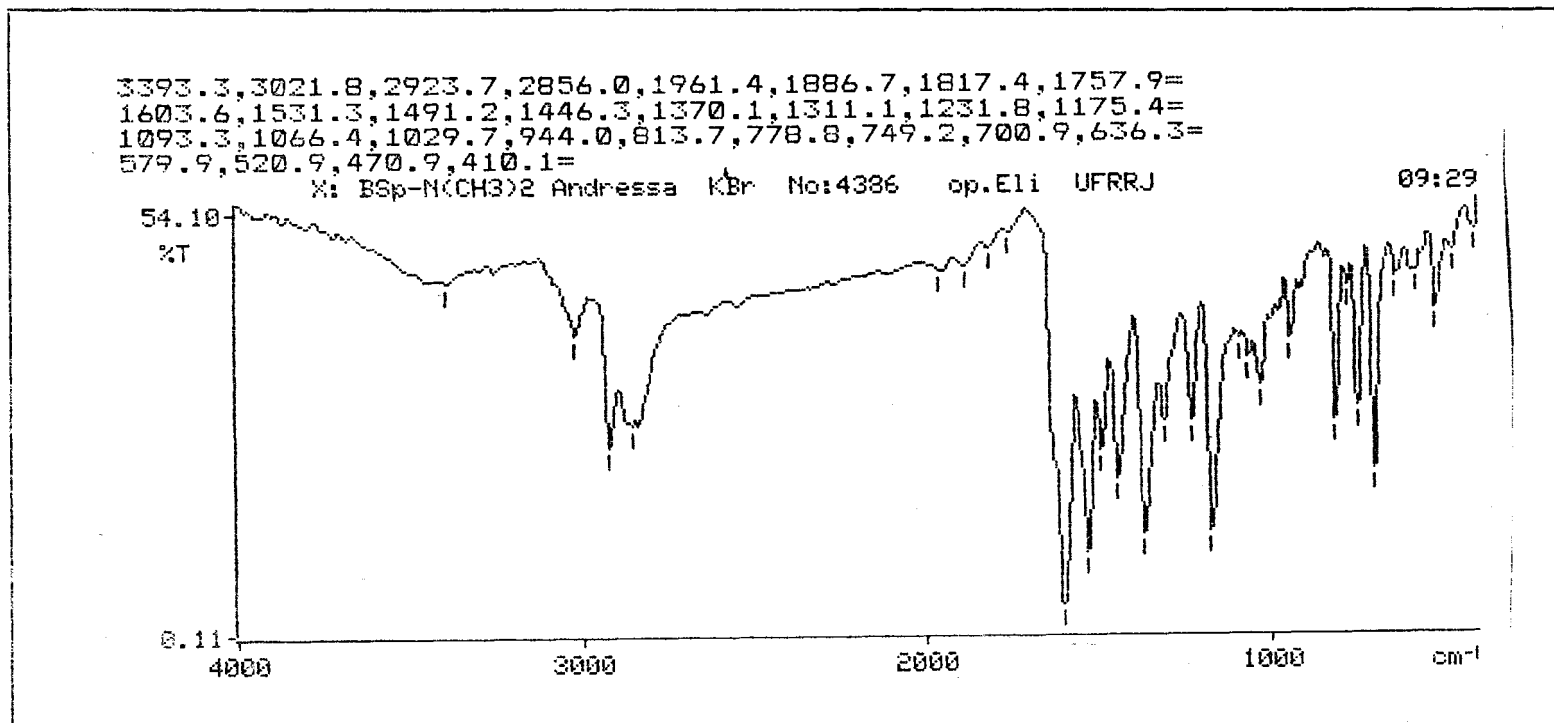


Figura 22: Espectro de IV para a *N-p*-dimetilamino-benziliden-3,3-difenilpropilamina (47)

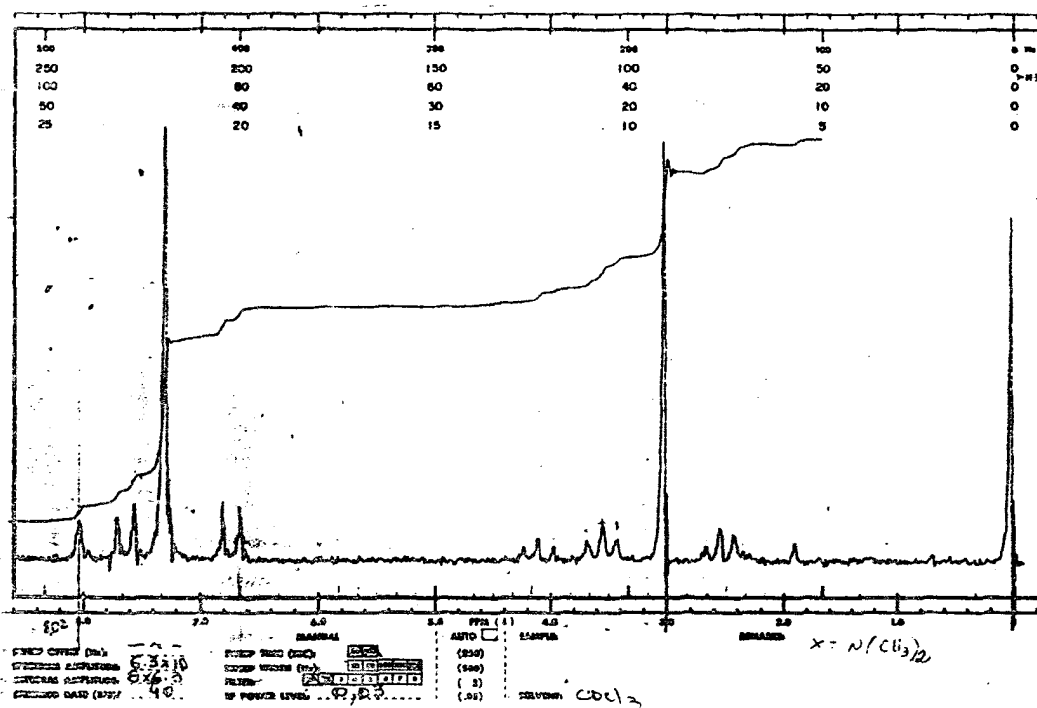


Figura 23: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para a N-*p*-dimetilamino-benziliden-3,3-difenilpropilamina (48)

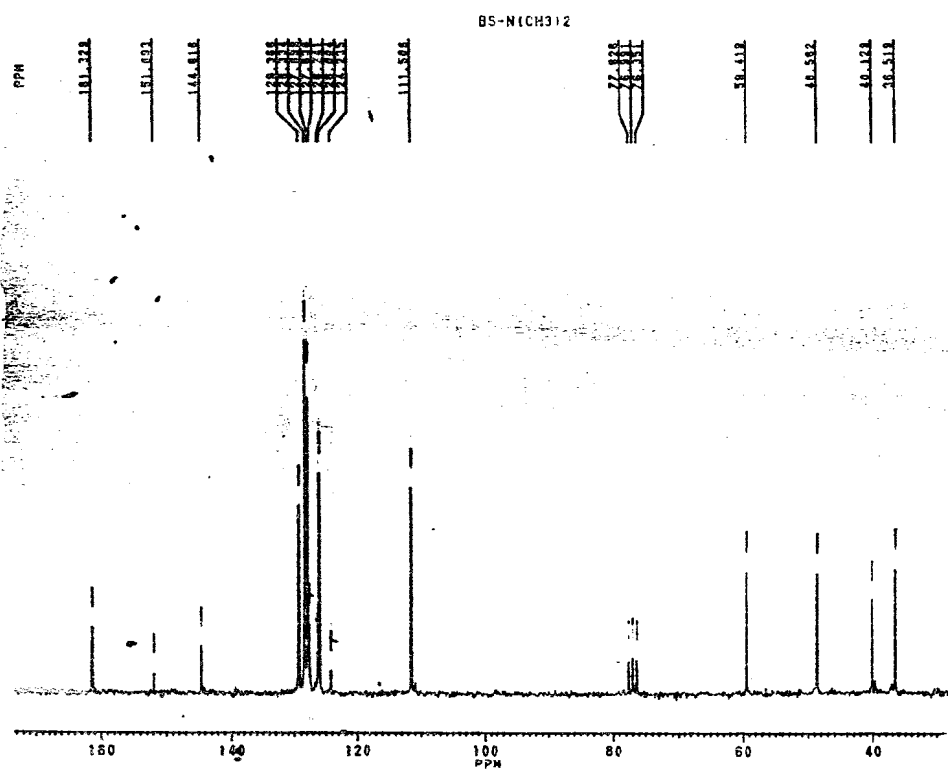


Figura 24: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N- *p*-dimetilamino-benziliden-3,3-difenilpropilamina (47)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3065 (ass., sim., CH arom.), 2924-2820 (ass., sim., CH alif.), 1649 (C=N), 1495 (C=C), 1195-1125 (C-O), 819 (CH arom. *p*-dissub.), 743 (CH arom. monosub.)

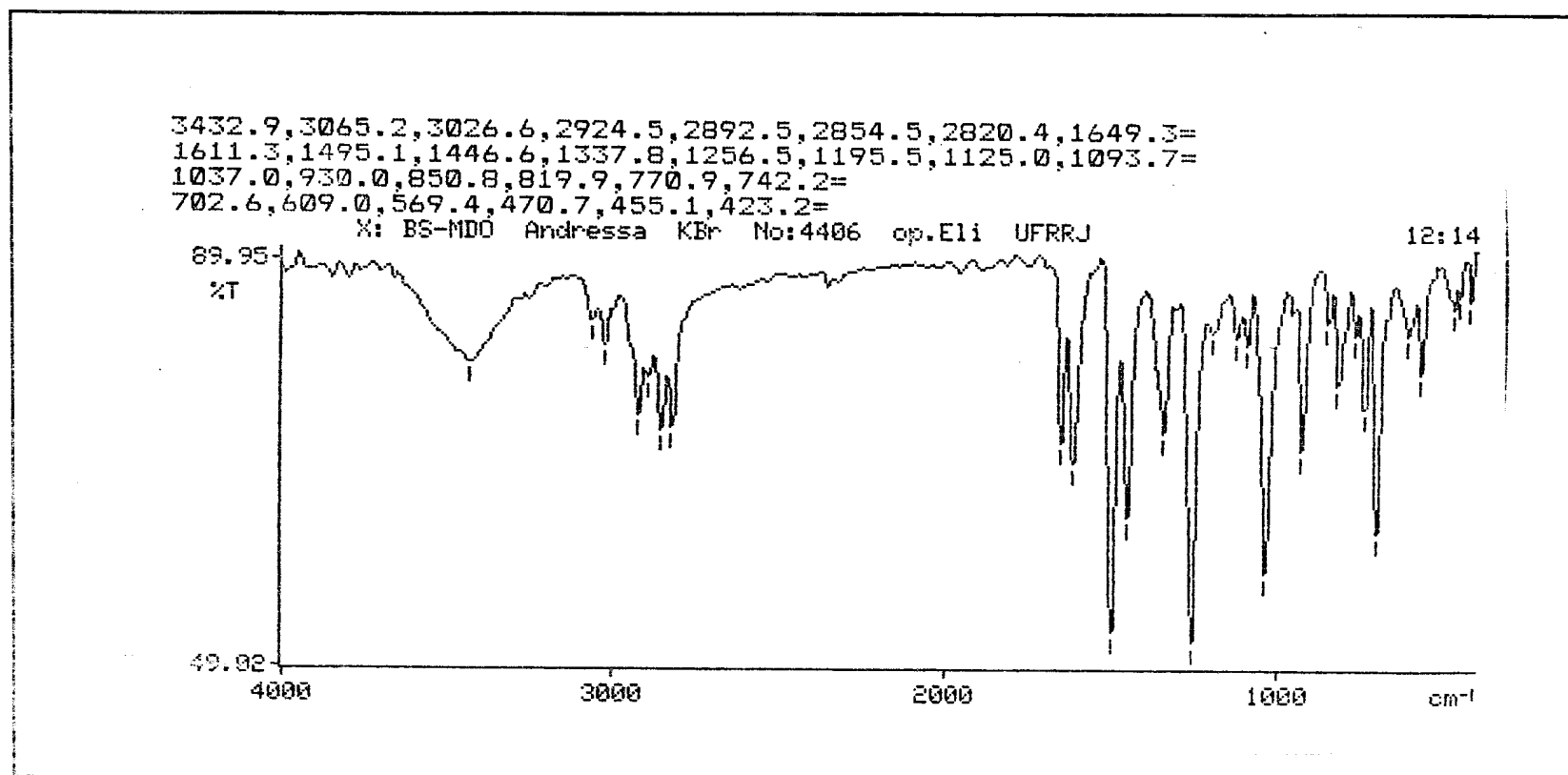


Figura 25: Espectro de IV para a N-3,4-metilenodióxi-benziliden-3,3-difenilpropilamina (48)

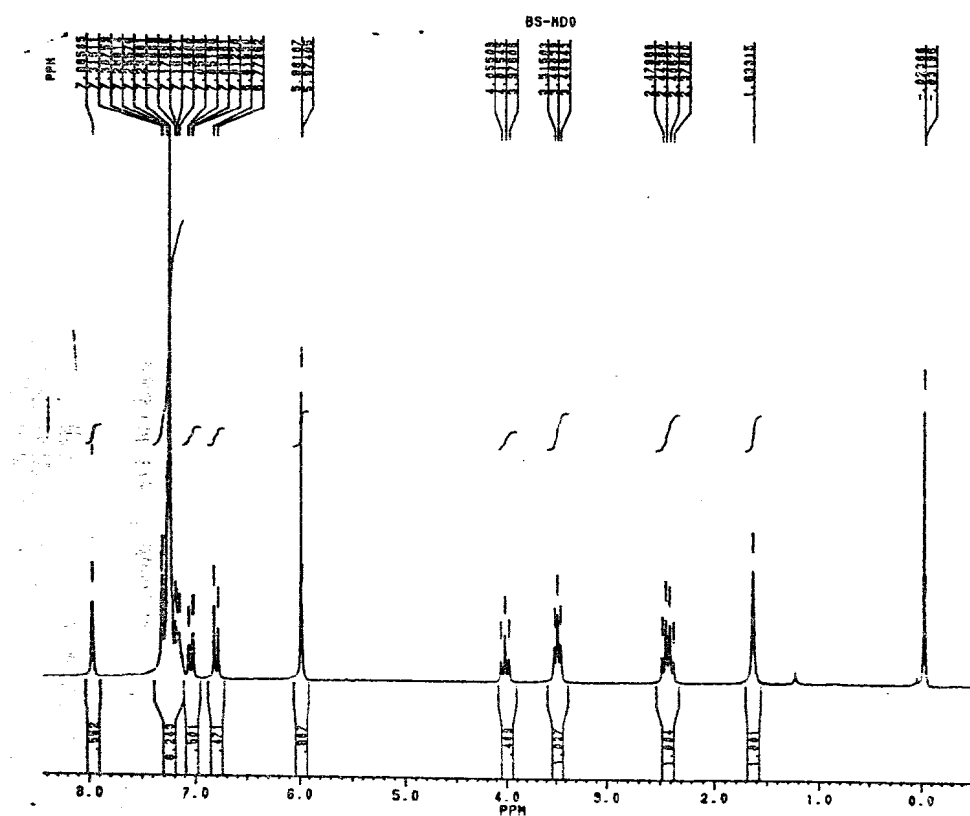


Figura 26: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,4-metilenodíoxi-benziliden-3,3-difenilpropilamina (48)

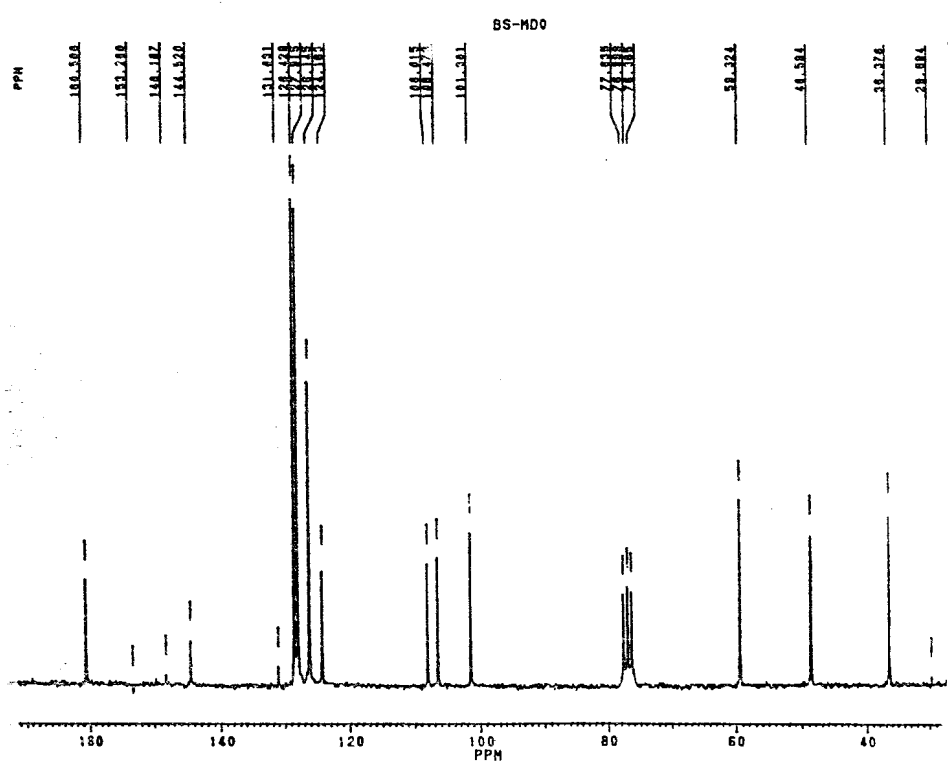


Figura 27: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,4-metilenodíoxi-benziliden-3,3-difenilpropil-amina (48)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3021 (CH arom.), 2929-2835 (ass., sim., CH alif.), 1639 (C=N), 1586 (C=C),  
819 (CH arom. *p*-dissub.), 743 (CH arom. monossub.)

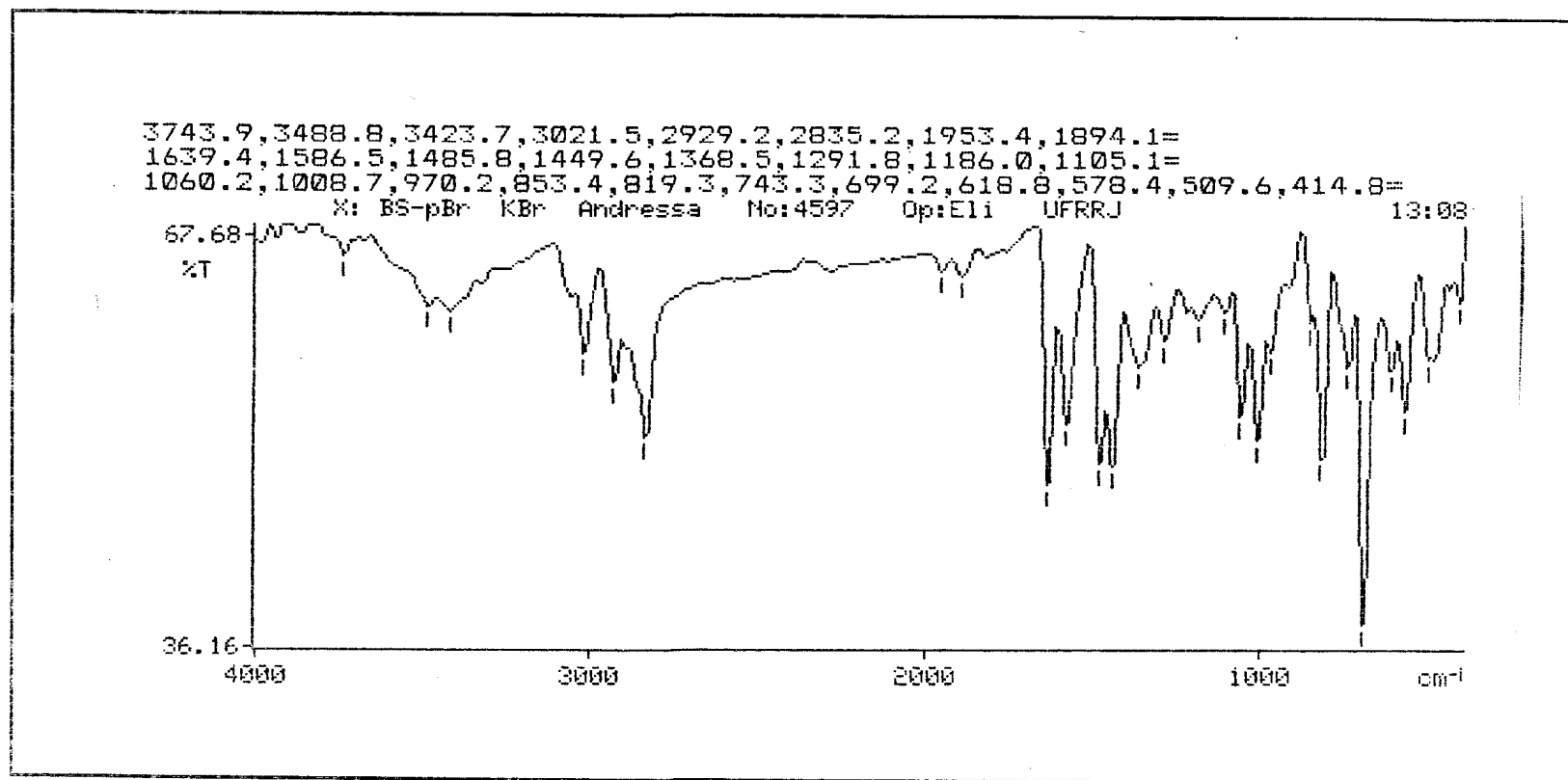


Figura 28: Espectro de IV para a *N-p*-bromo-benziliden-3,3-difenilpropilamina (49)

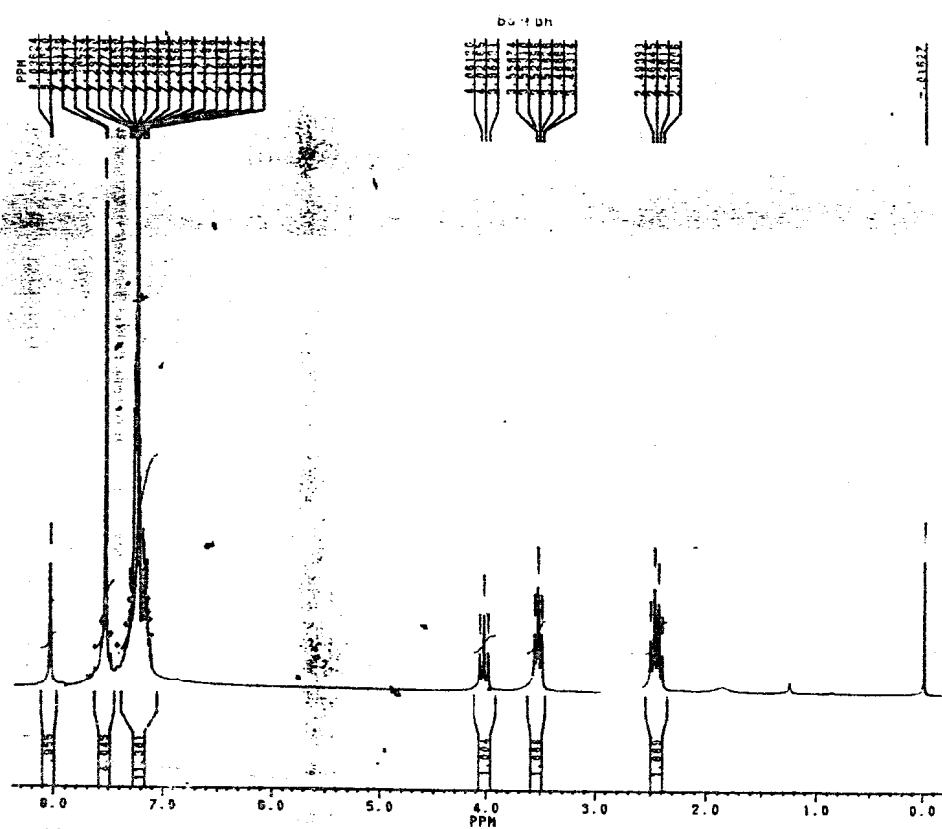


Figura 29: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a *N*-*p*-bromo-benziliden-3,3-difenilpropilamina (49)



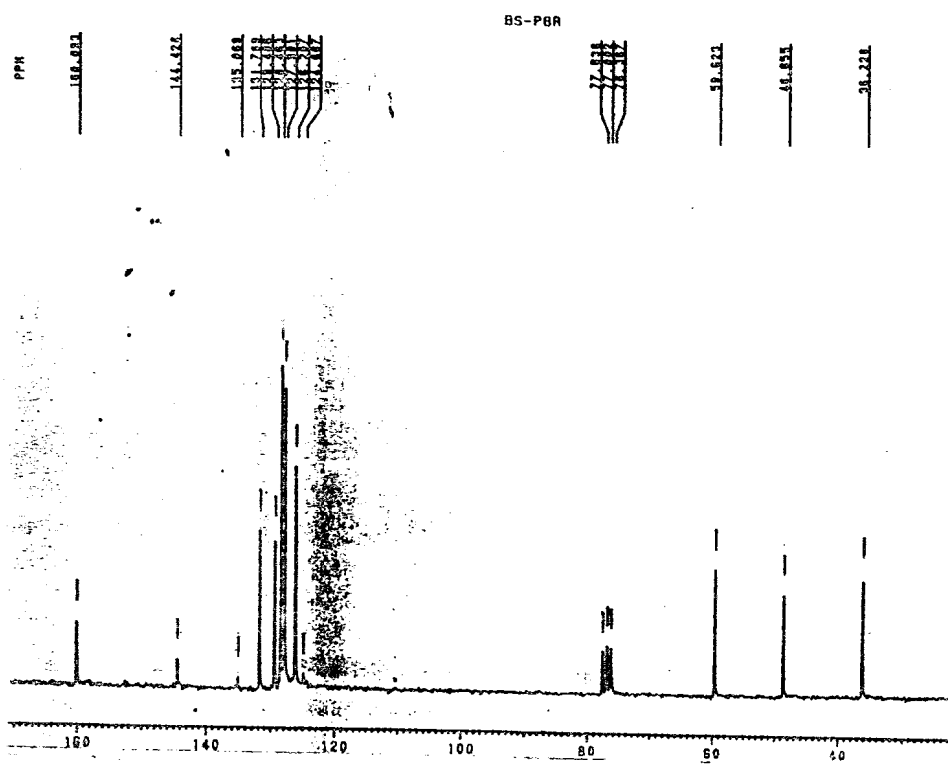


Figura 30: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a *N-p*-bromo-benziliden-3,3-difenilpropilamina (49)

IV (cm<sup>-1</sup>): n 3056 -3026 (ass., sim., CH arom.), 2934-2844 (ass., sim., CH alif.), 2228 (CN), 1644 (C=N), 1550 (C=C),  
836 (CH arom. *p*-dissub.), 750 (CH arom. monosub.)

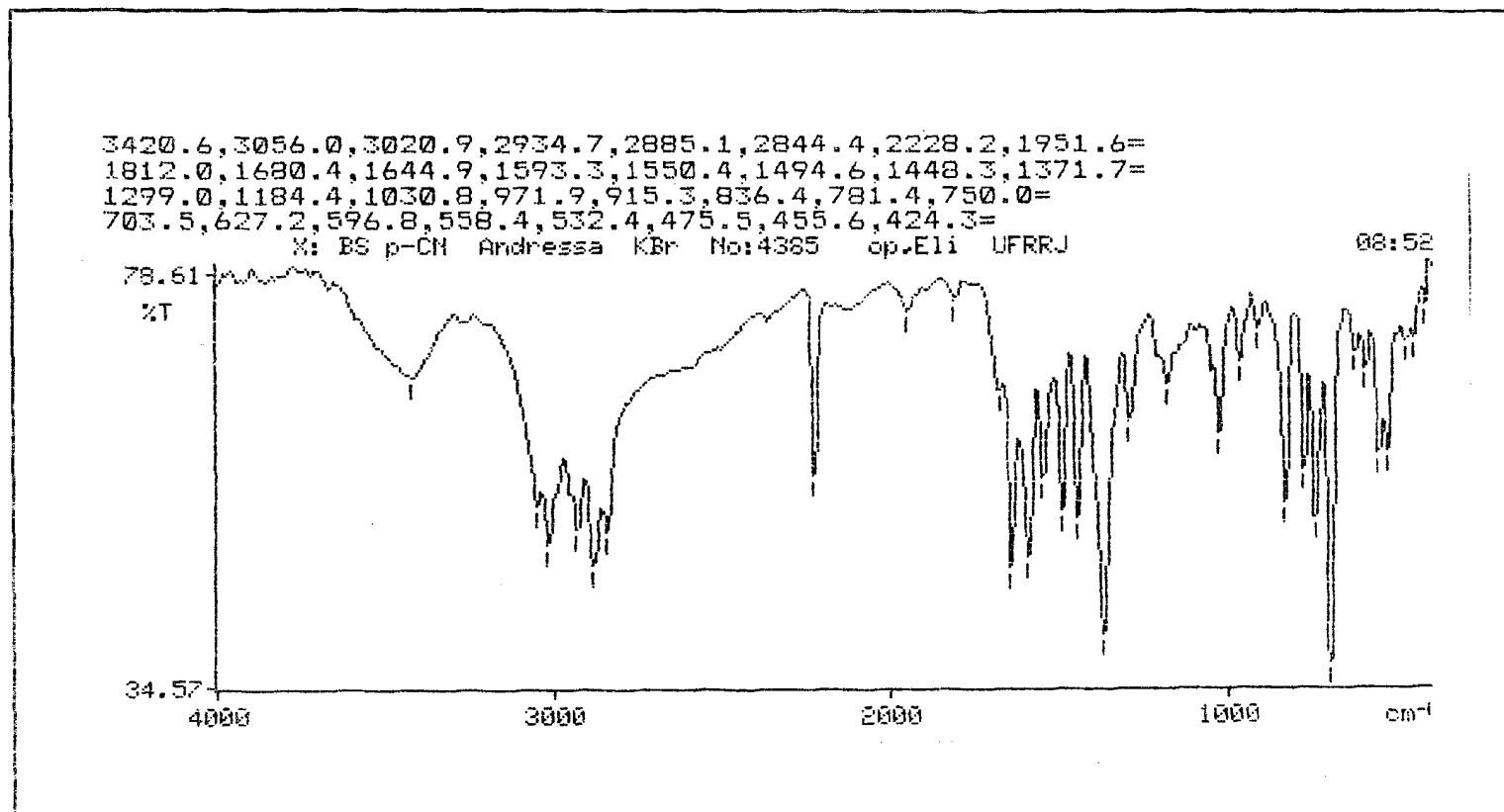


Figura 31: Espectro de IV para a N-*p*-ciano-beziliden-3,3-difenilpropilamina (50)

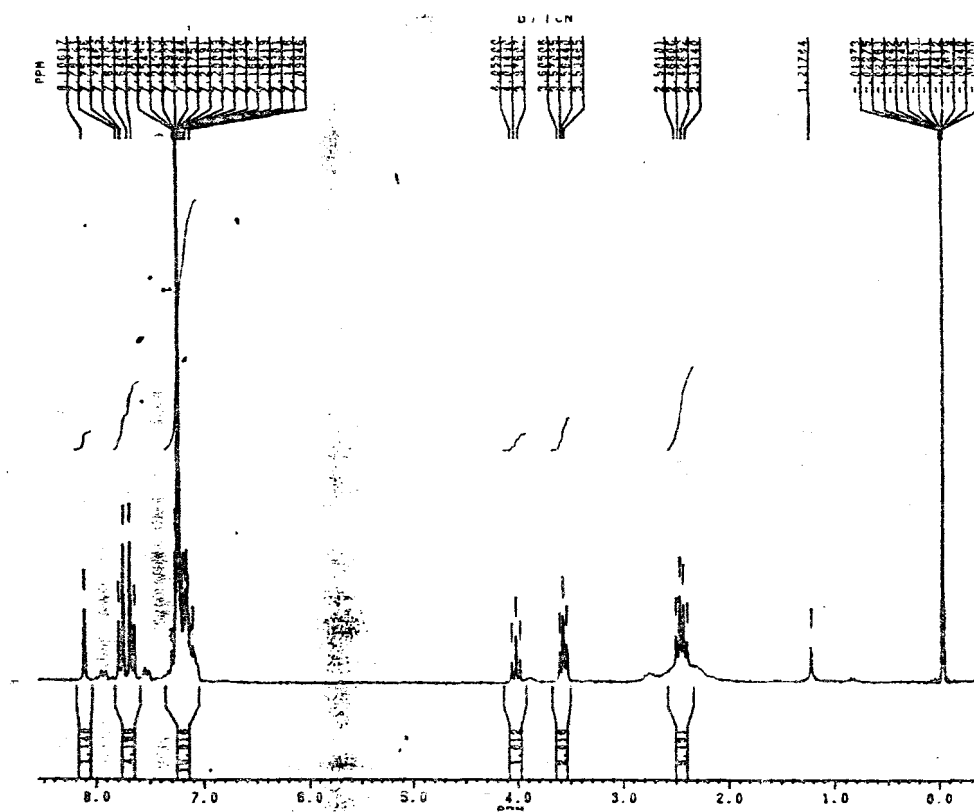


Figura 32: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a *N-p*-ciano-benziliden-3,3-difenilpropilamina (50)

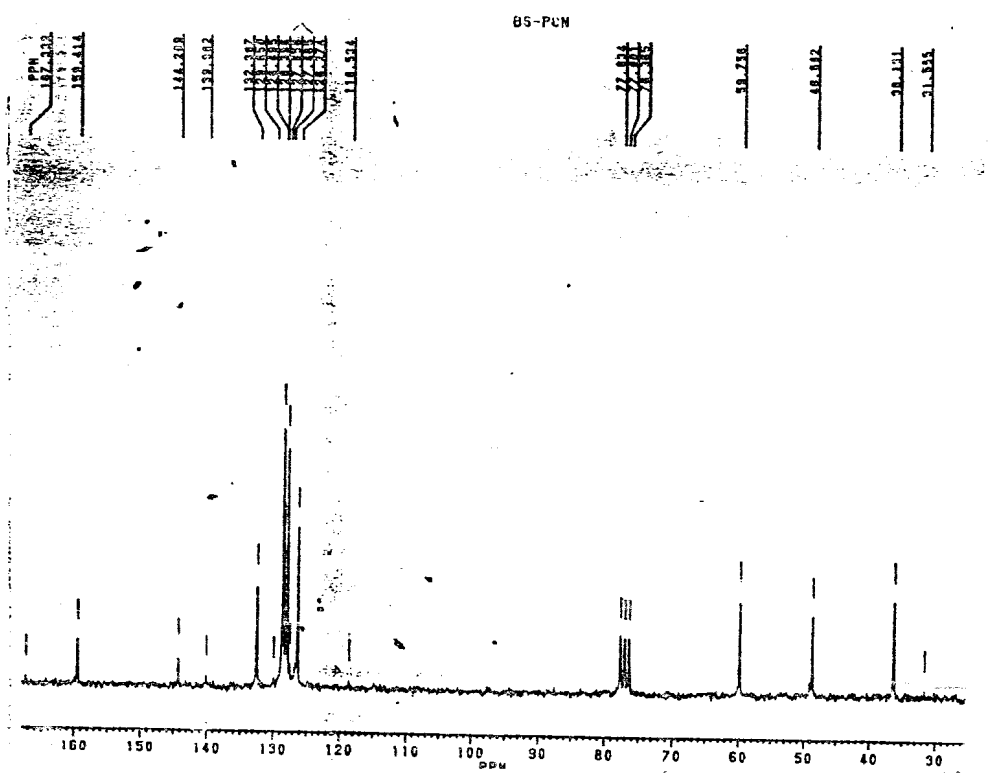


Figura 33: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a *N-p*-ciano-benziliden-3,3-difenilpropilamina (50)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3058-3023 (ass., sim., CH arom.), 2933-2835 (ass., sim., CH alif.), 1645 (C=N), 1598 (C=C),  
832 (CH arom. *p*-dissub.), 747 (CH arom. monosub.)

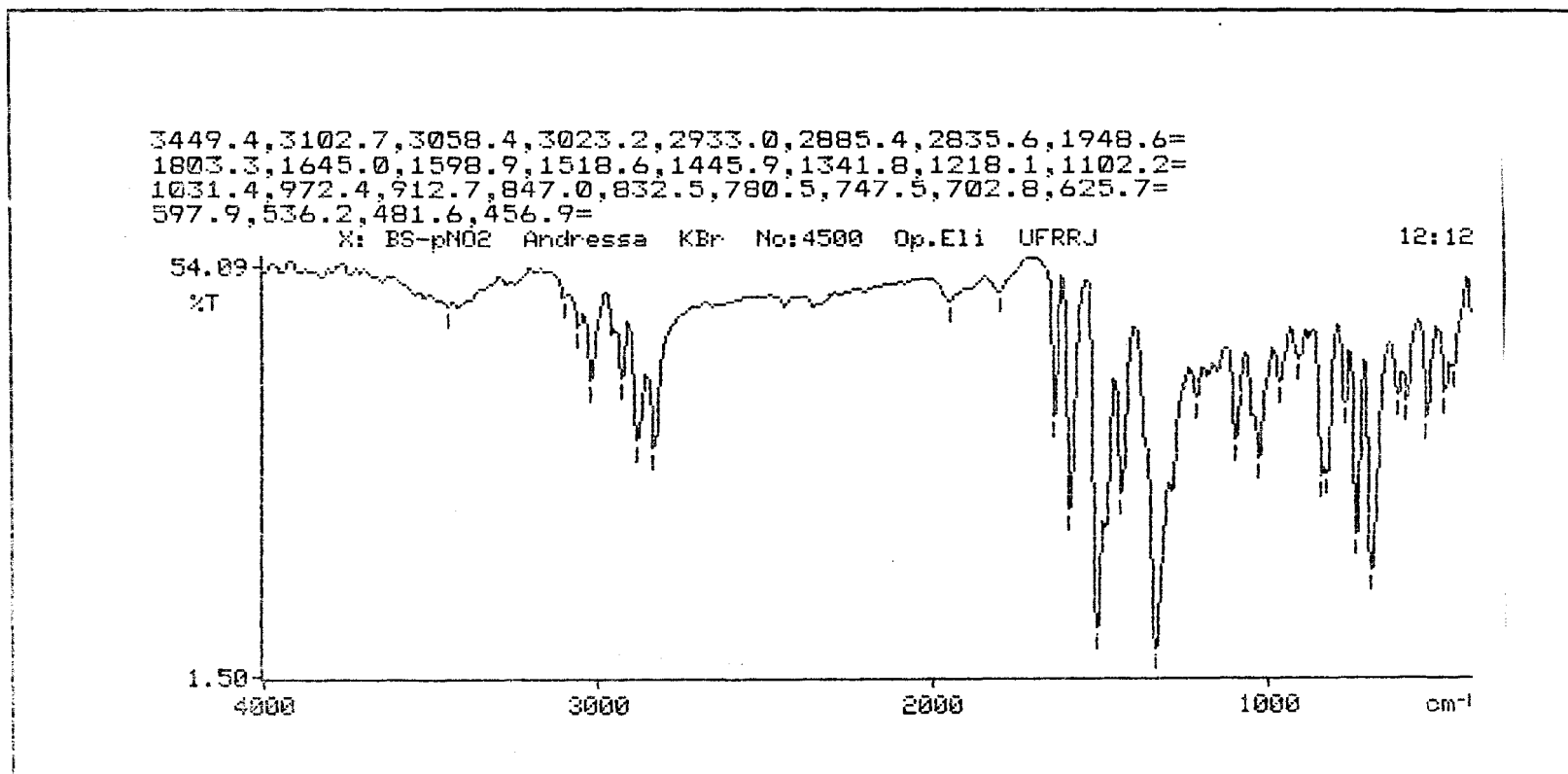


Figura 34: Espectro de IV para a *N-p*-nitro-benziliden-3,3-difenilpropil-amina (51)

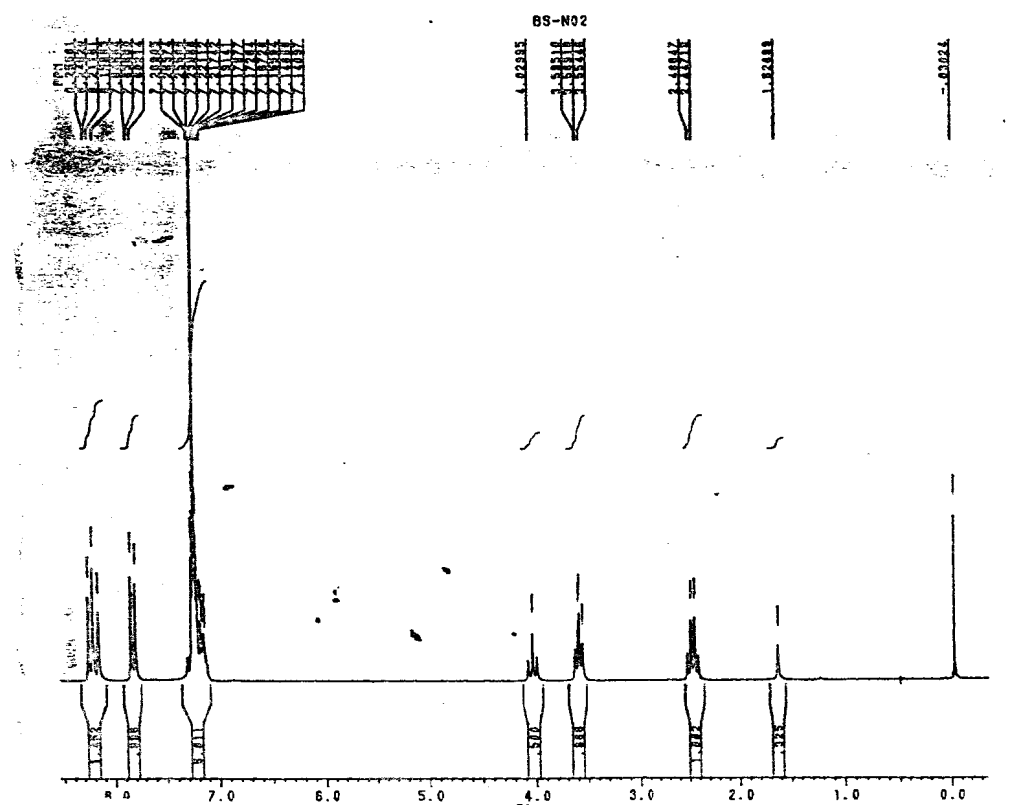
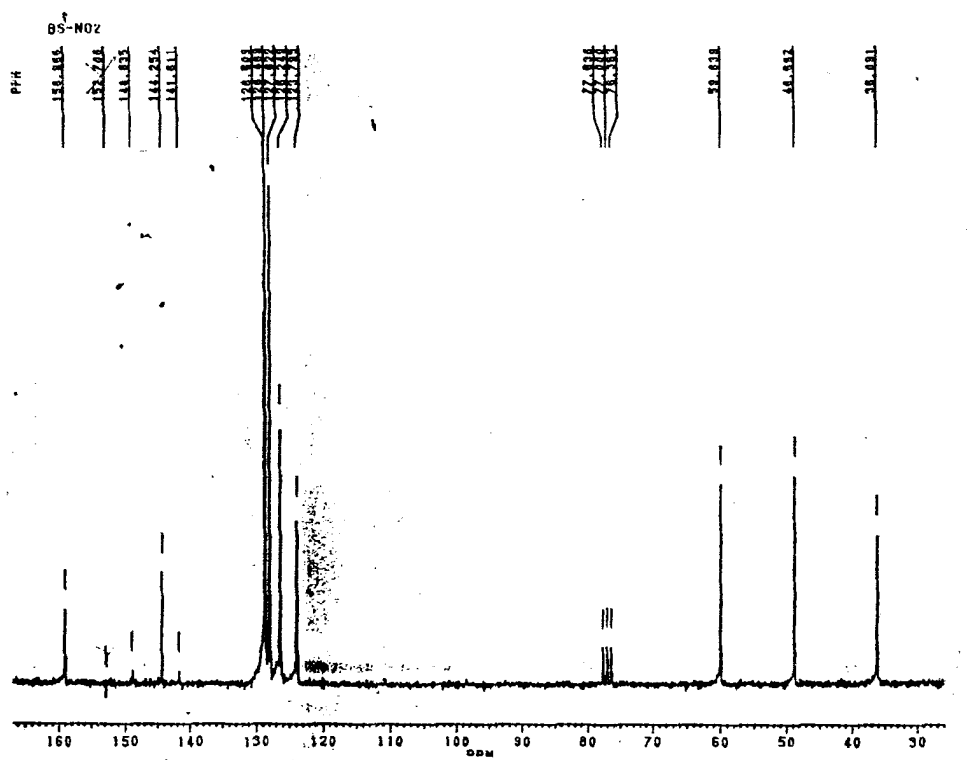


Figura 35: Espectro de RMN <sup>1</sup>H para a *N-p*-nitro-benziliden-3,3-difenilpropil-amina (51)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3408 (NH), 3077-3025 (ass., sim., CH arom.), 2923-2851 (ass., sim., CH alif.), 1492 (C=C), 1115 (C-N),  
744 (CH arom. monosub.)

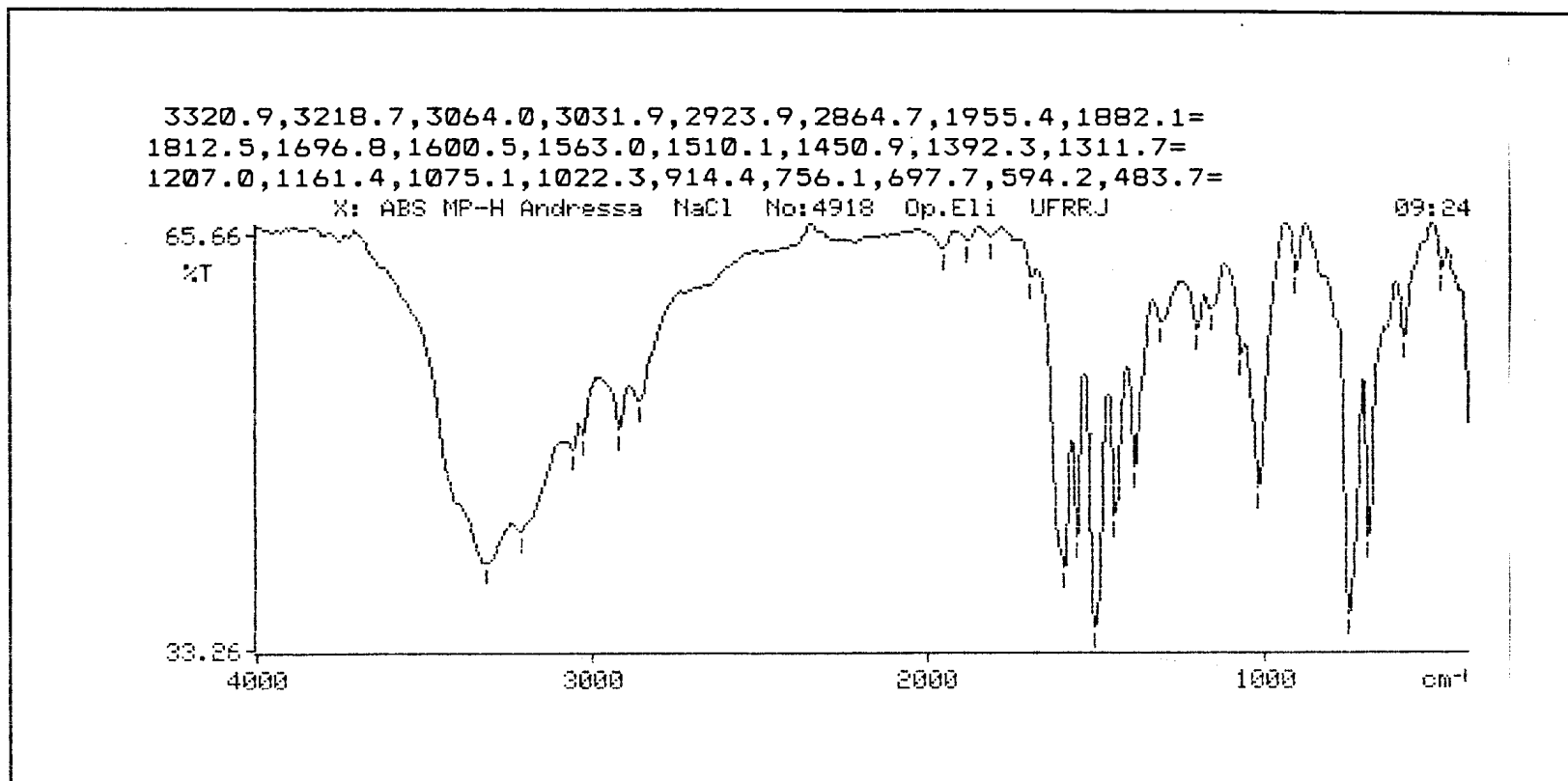


Figura 37: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-benzilamina (52)



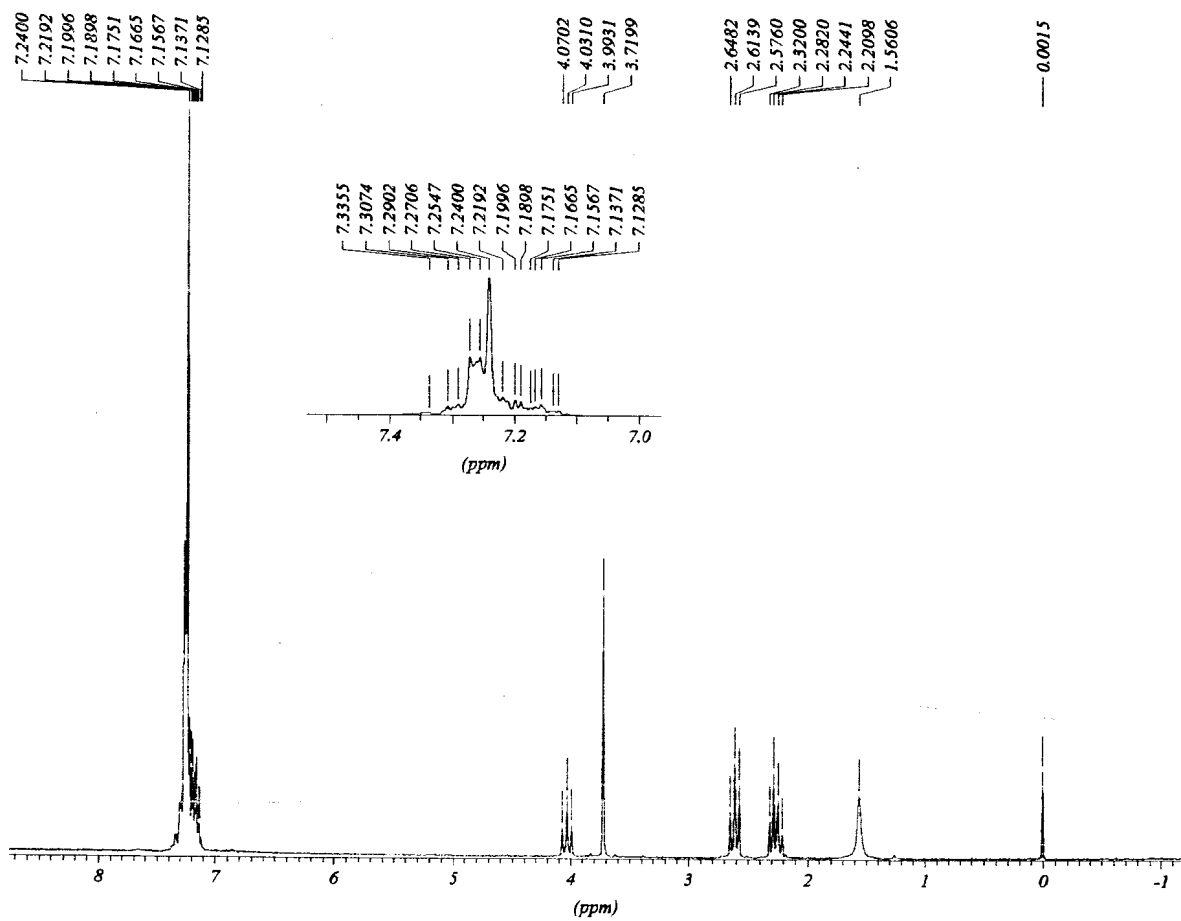


Figura 38: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-benzilamina (52)

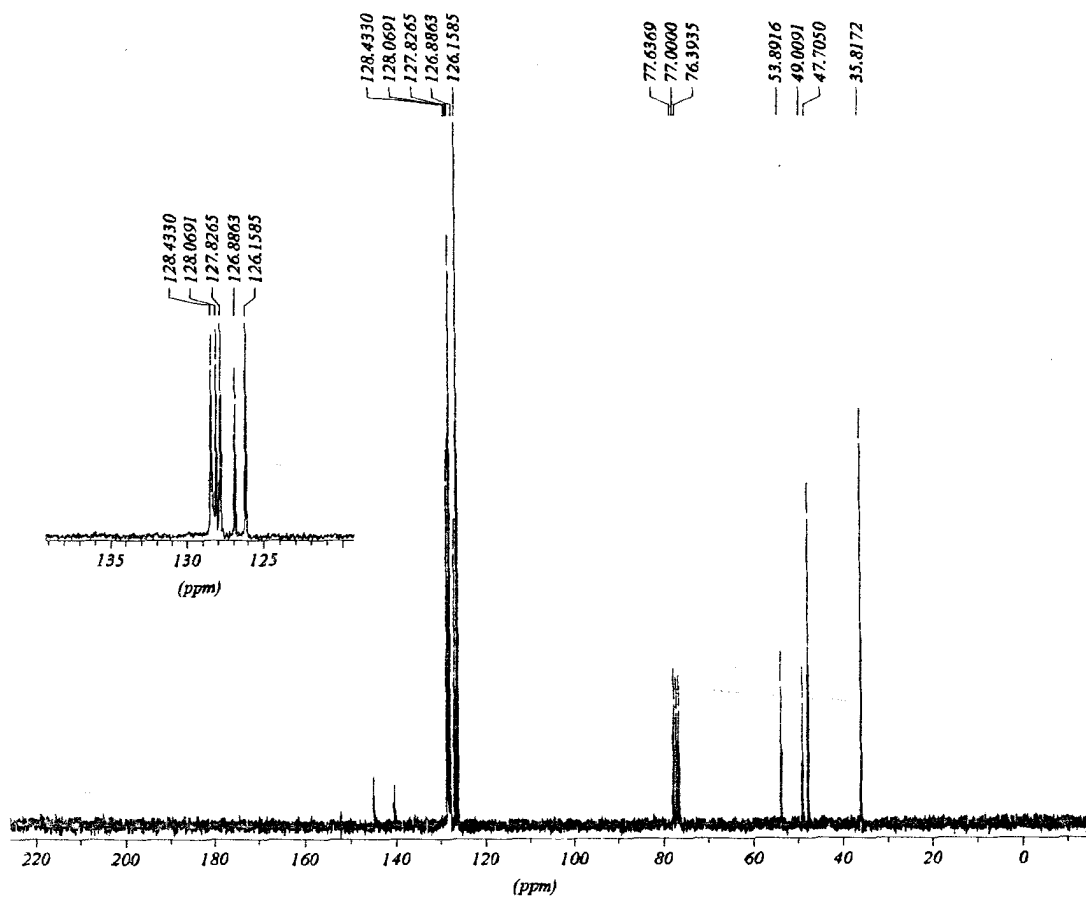


Figura 39: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-benzilamina (52)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3322 (NH), 3054-3024 (ass., sim., CH arom.), 2925-2822 (ass., sim., CH alif.), 1493 (C=C), 1113 (C-N),  
804 (CH arom. *p*-dissub.), 749 (arom. monosub)

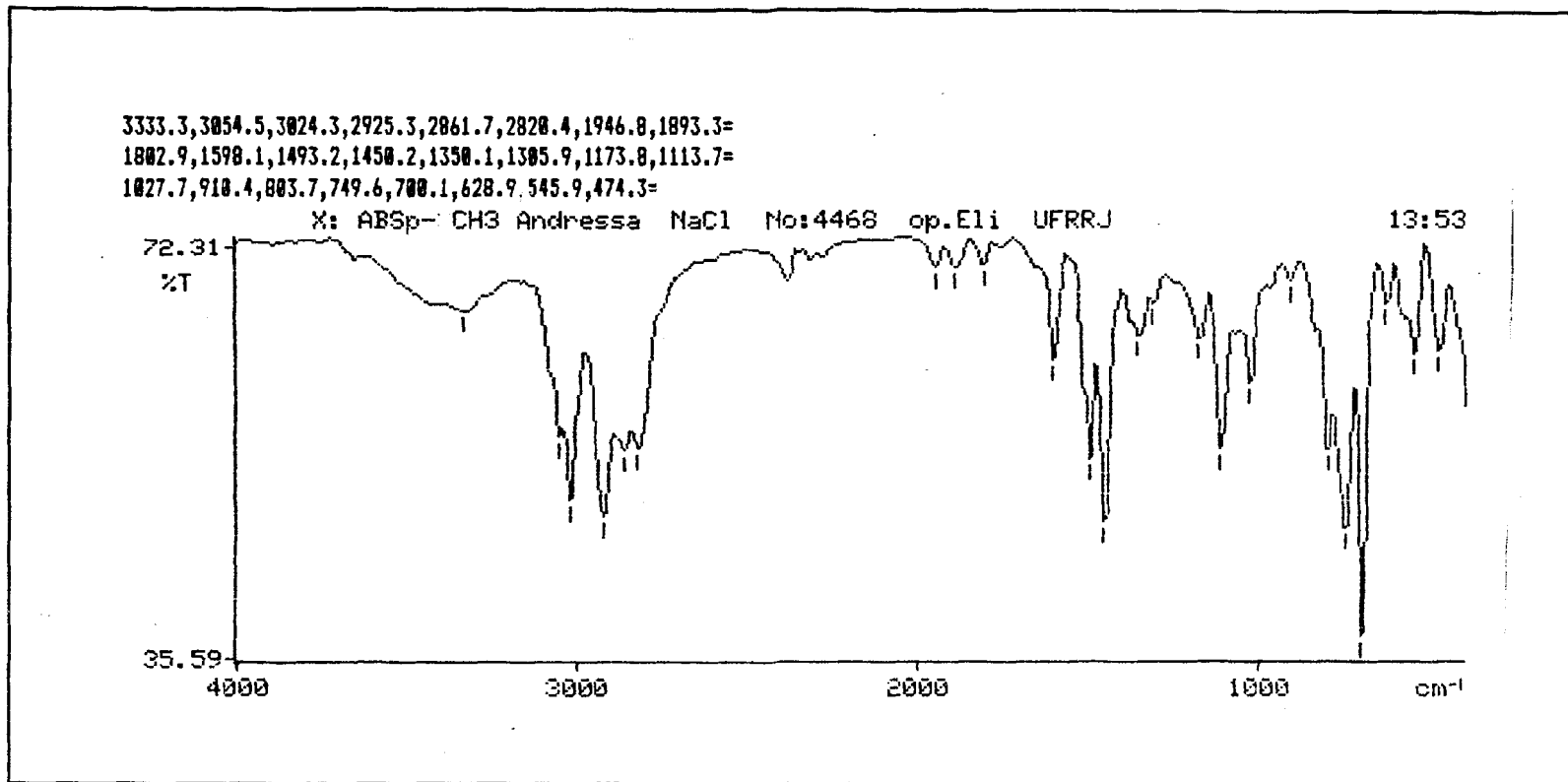


Figura 40: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-amina (53)

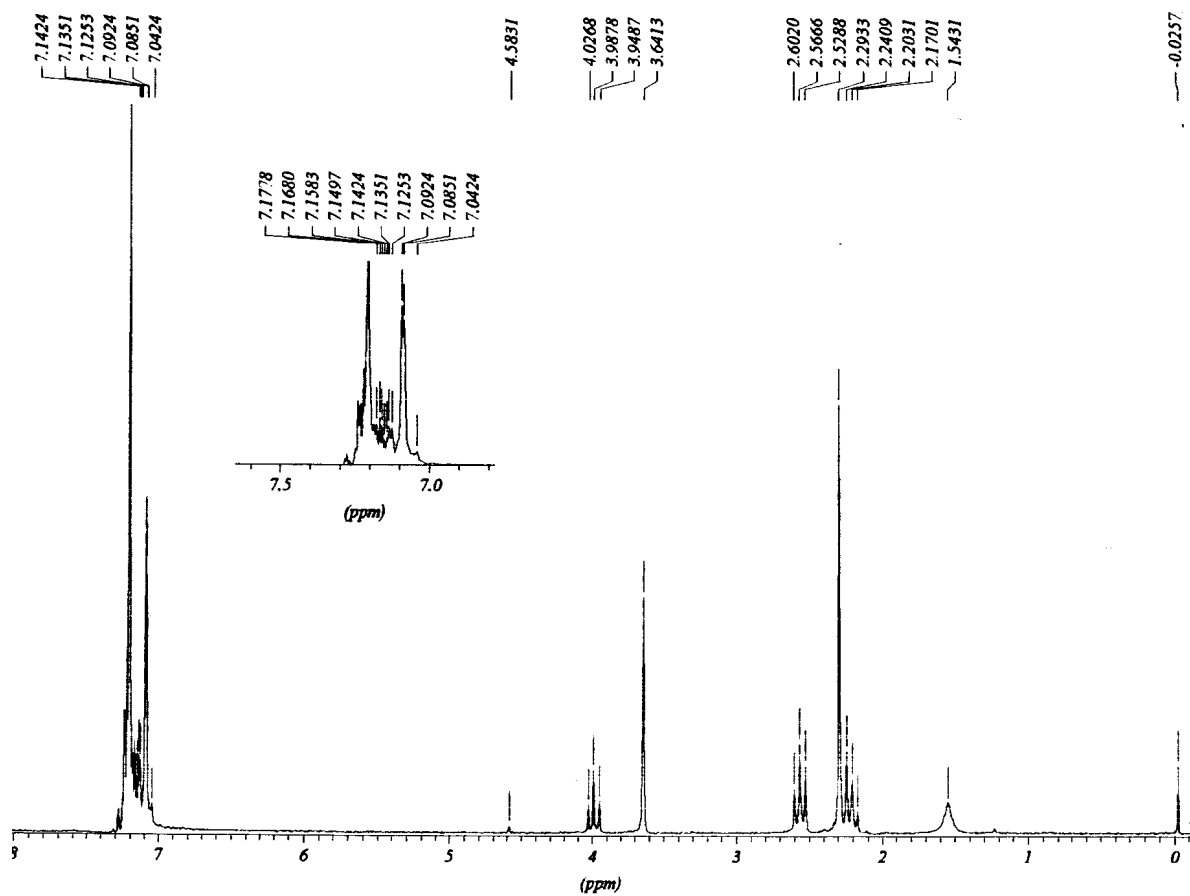


Figura 41: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-amina (53)

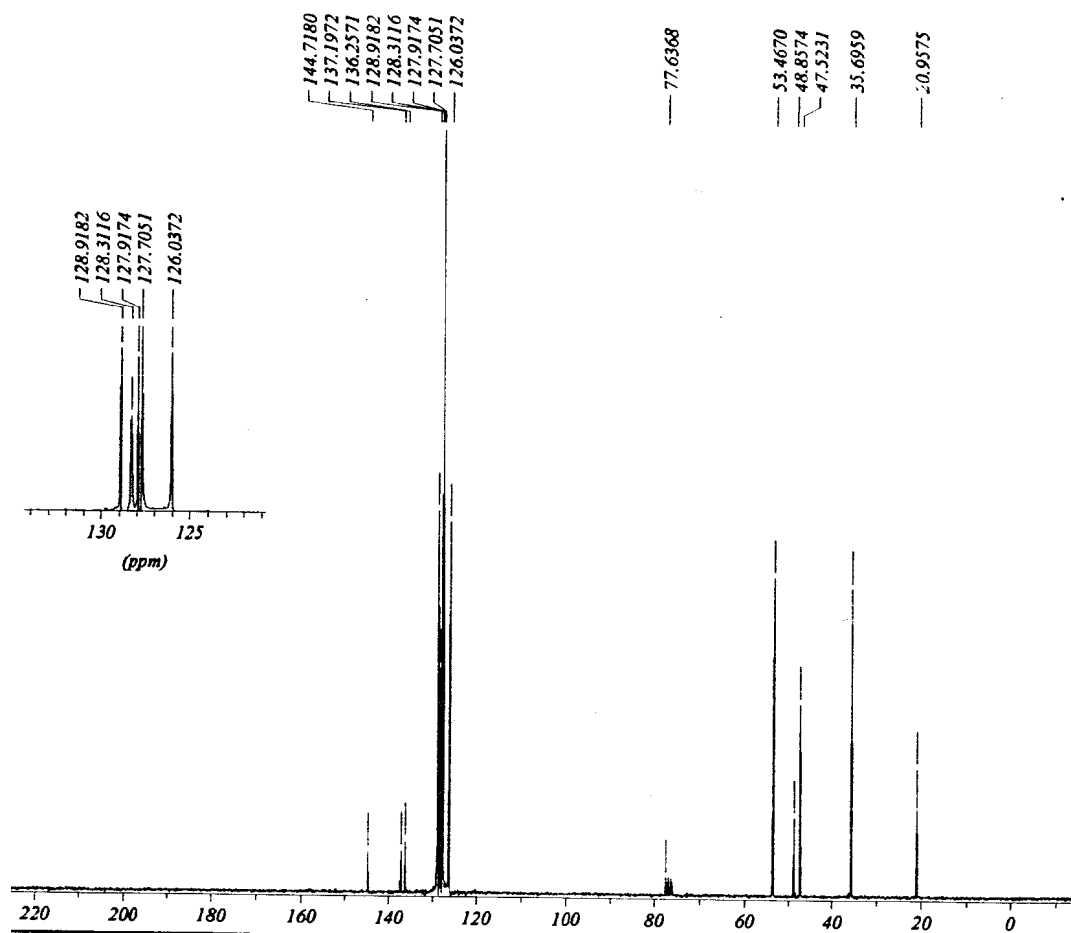


Figura 42: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-metil-benzil]-amina (53)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3306 (NH), 3059-3024 (ass., sim., CH arom.), 2928-2804 (ass., sim., CH alif.), 1491 (C=C), 1125 (C-N),  
806 (CH arom. *p*-dissub.), 750 (CH arom. monosub.)

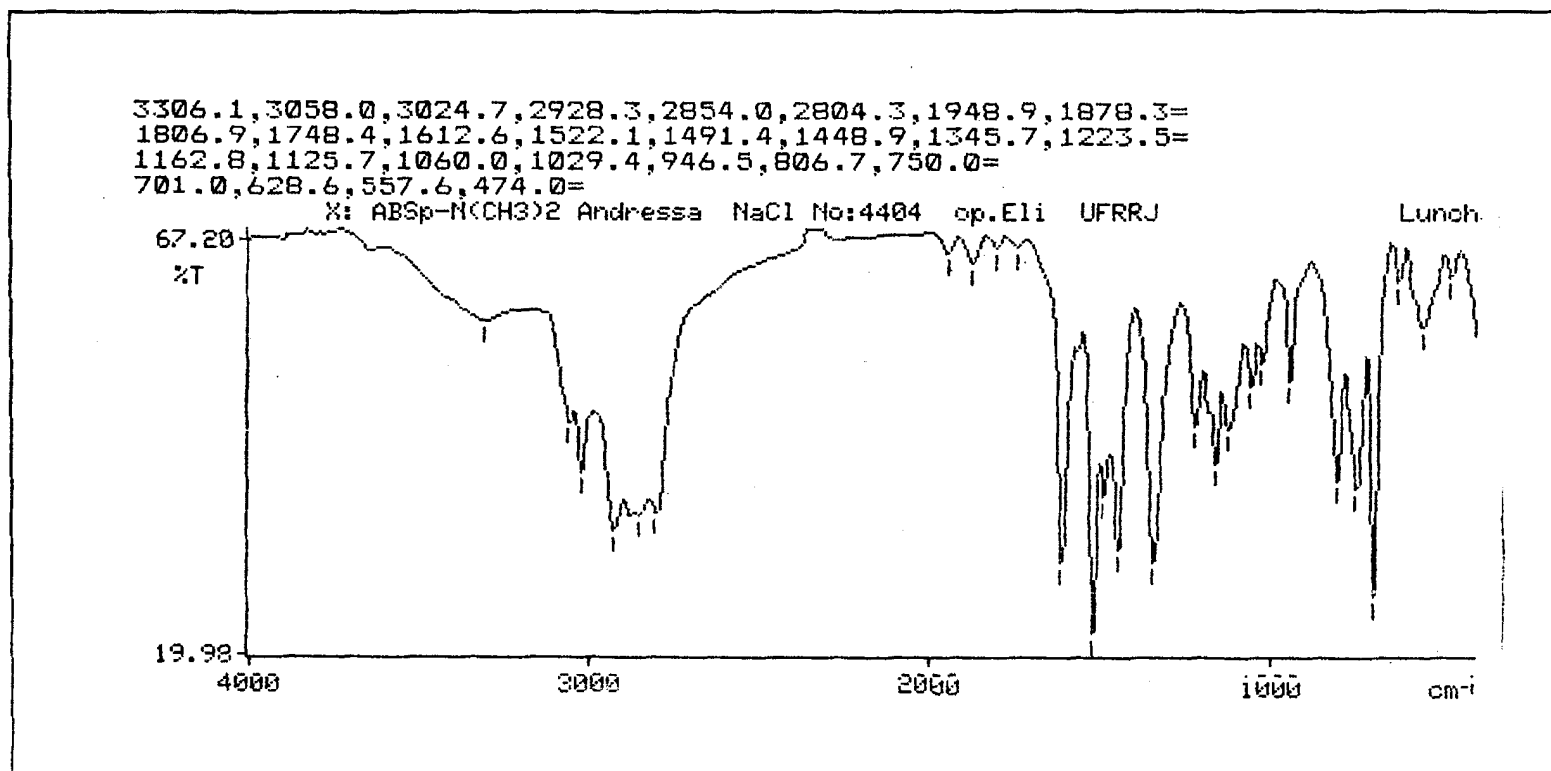


Figura 43: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-amina (54)

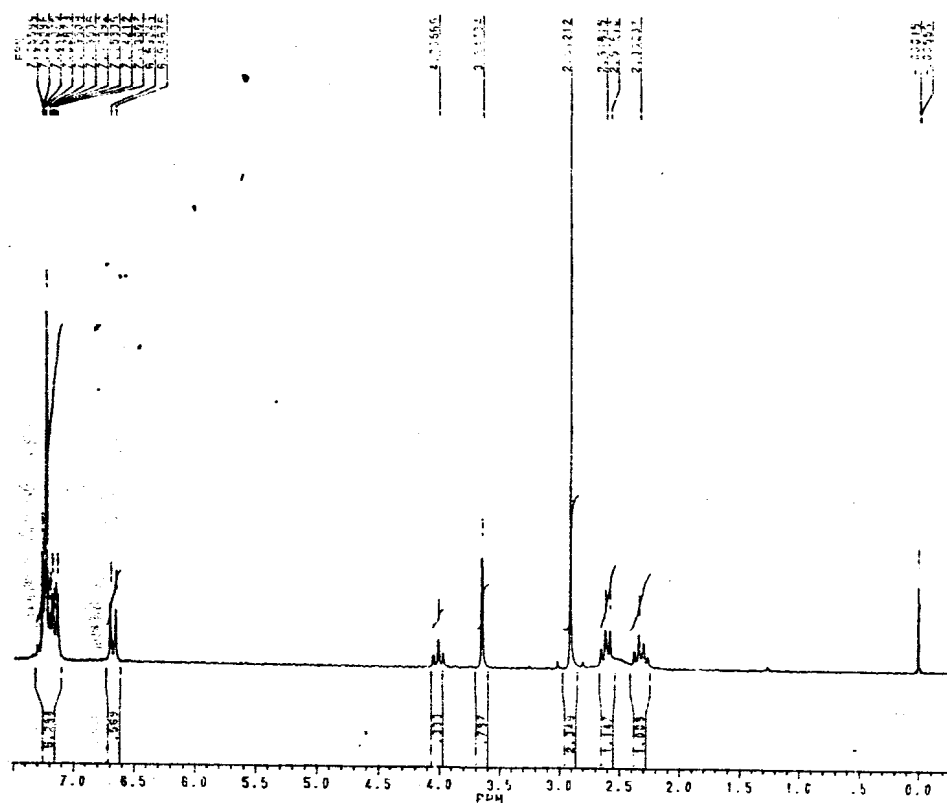


Figura 44: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-amina (54)

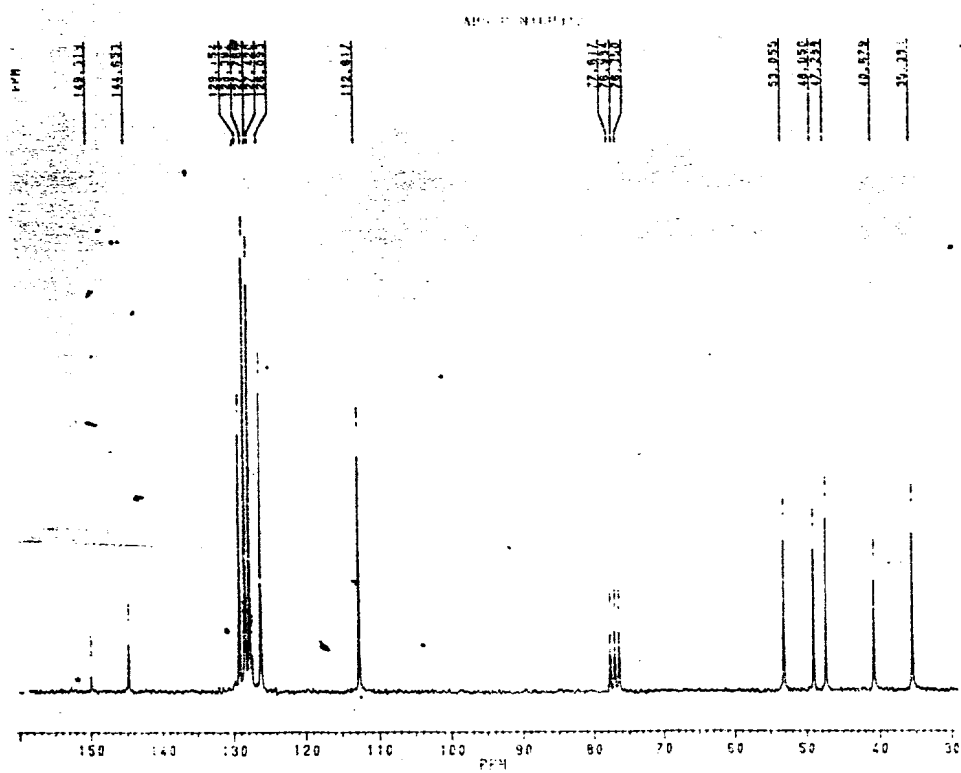


Figura 45: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-amina (54)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3316 (NH), 3059-3026 (ass., sim., CH arom.), 2926-2886 (ass., sim., CH arom.), 1493 (C=C), 1189 (C-O), 1107 (C-N), 809 (CH arom. *p*-dissub.), 750 (arom. monosub.)

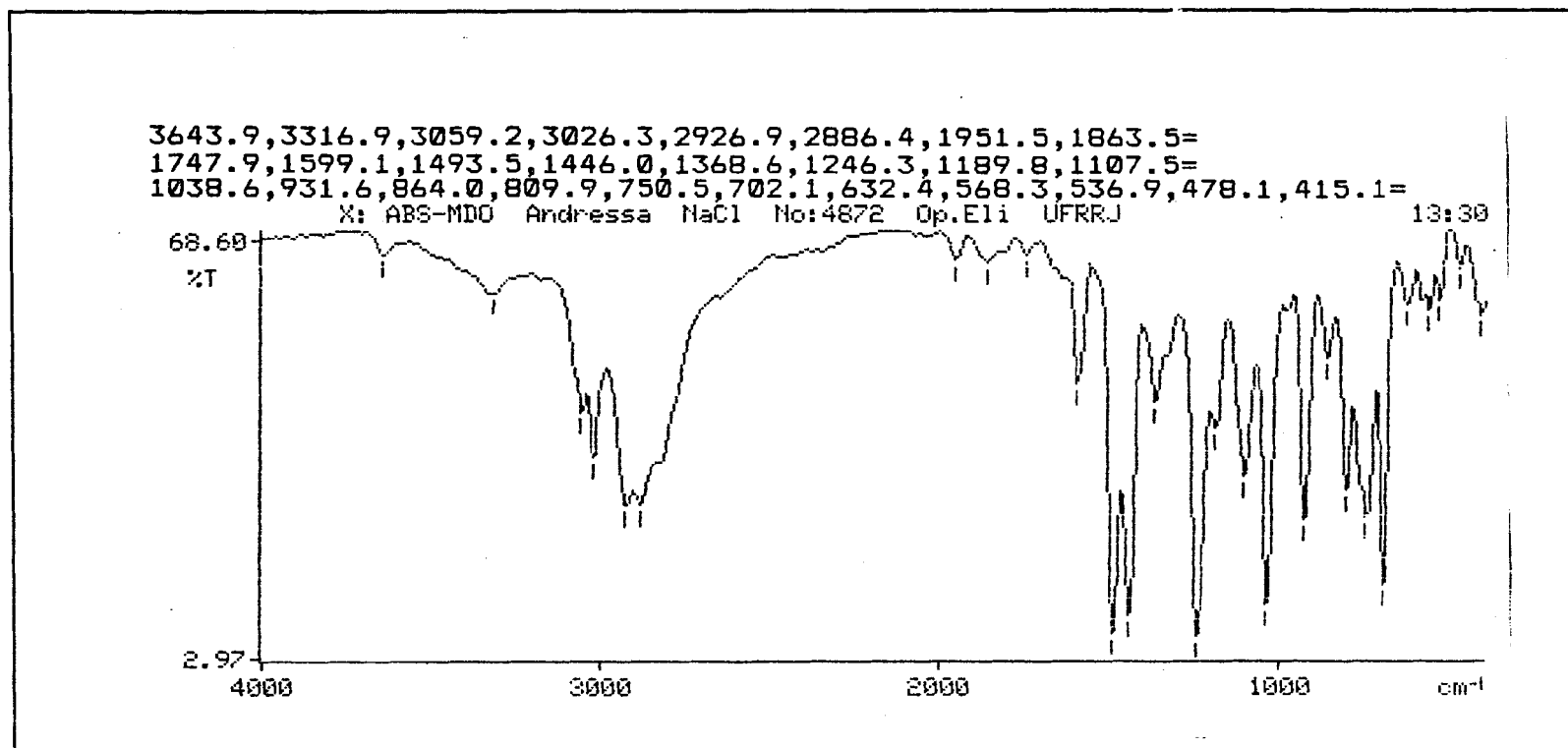


Figura 46: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (55)

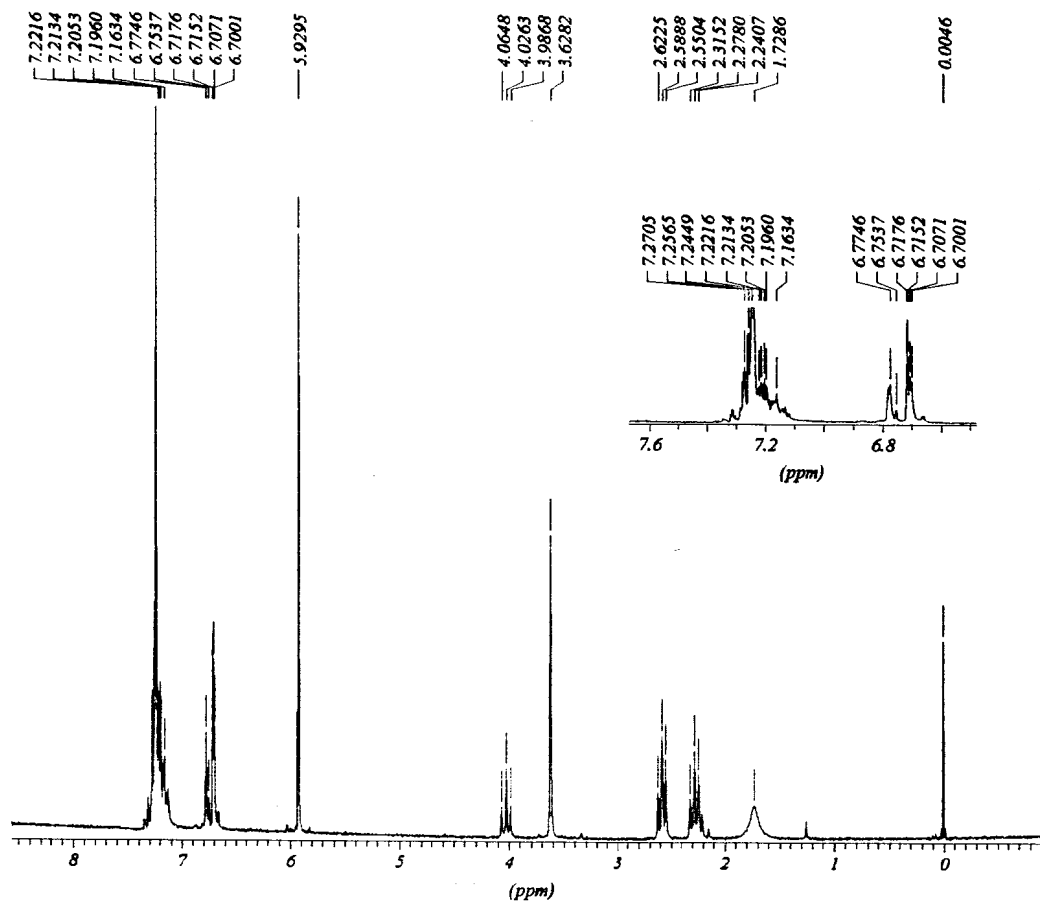


Figura 47: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodíoxi-benzil]-amina (55)

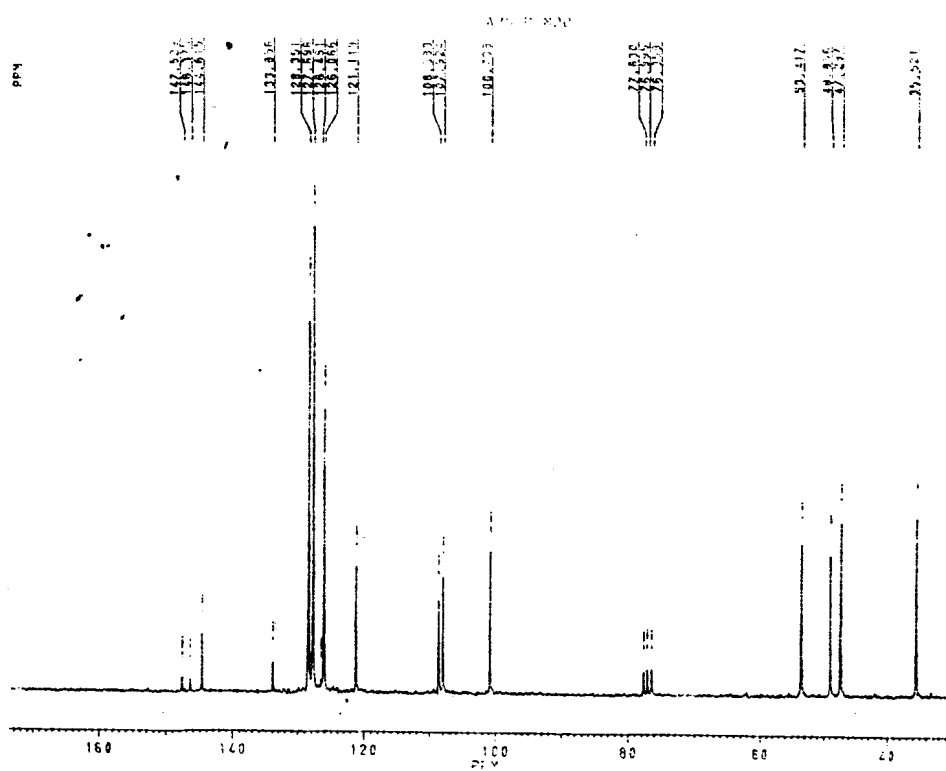


Figura 48: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-amina (55)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3322 (NH), 3059-3026 ( ass., sim., CH arom.), 2927-2846 (ass., sim., CH alif.), 1489 (C=C), 1116 (C-N),  
816 (CH arom. *p*-dissub.), 749 (CH arom. monosub.)

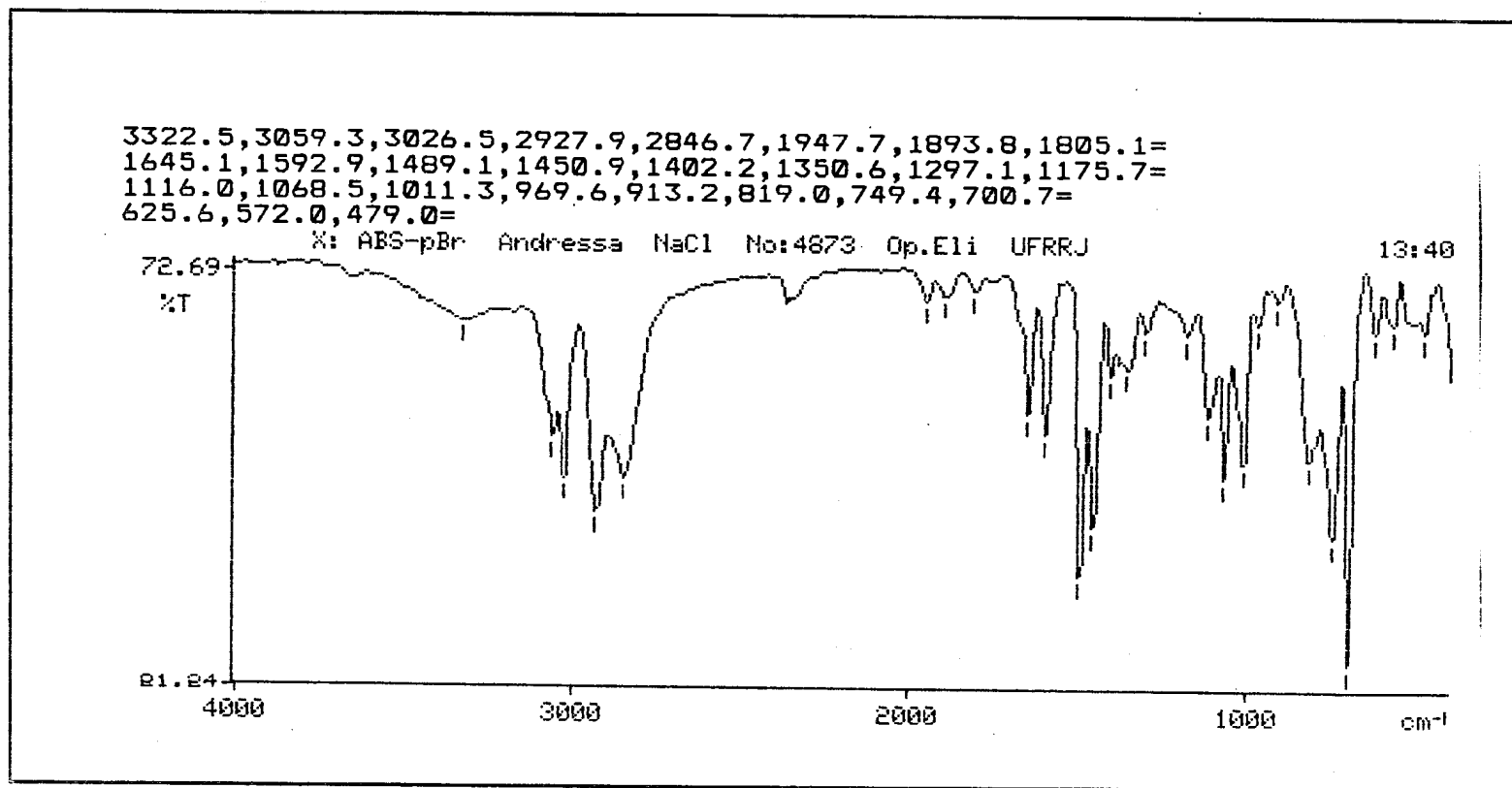


Figura 49: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-amina (56)

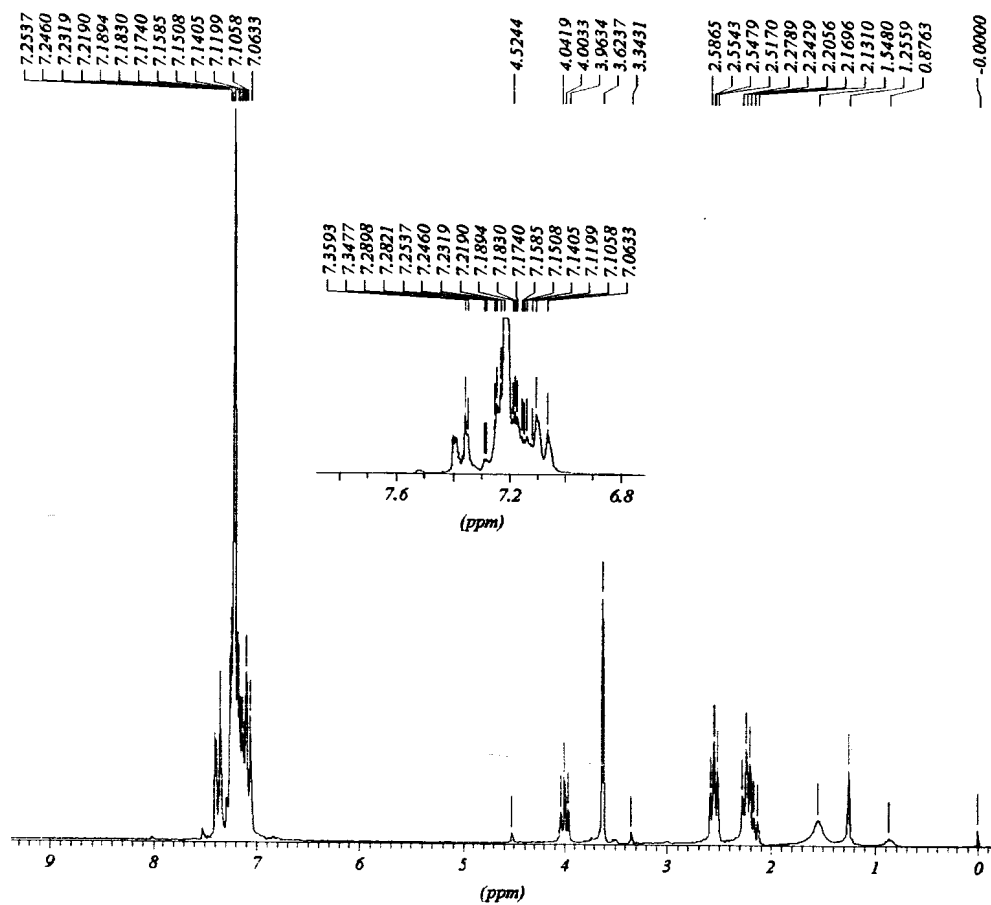


Figura 50: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-bromo-benzil]-amina (56)

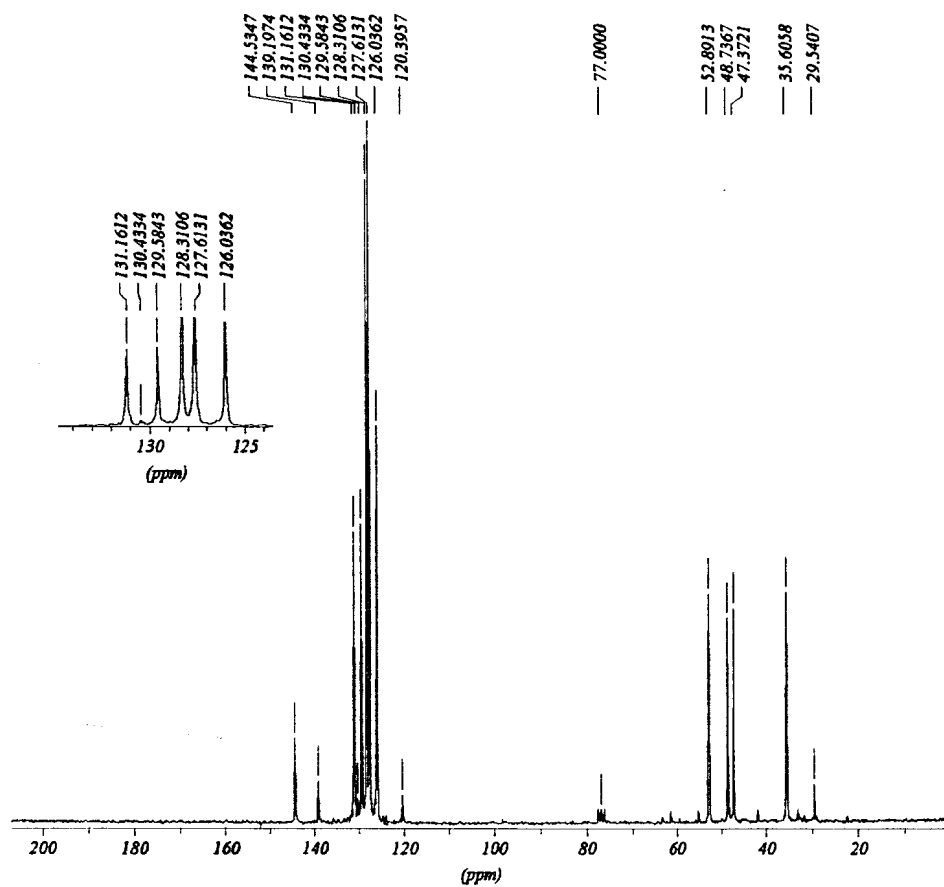


Figura 51: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-amina (56)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3314 (NH), 3058-3026 (ass, sim., CH arom.), 2929-2854 (ass., sim., CH alif.), 2226 (CN), 1494 ( -C),  
1113 (C-N), 818 (CH arom. *p*-dissub.), 747 (CH arom. monosub.)

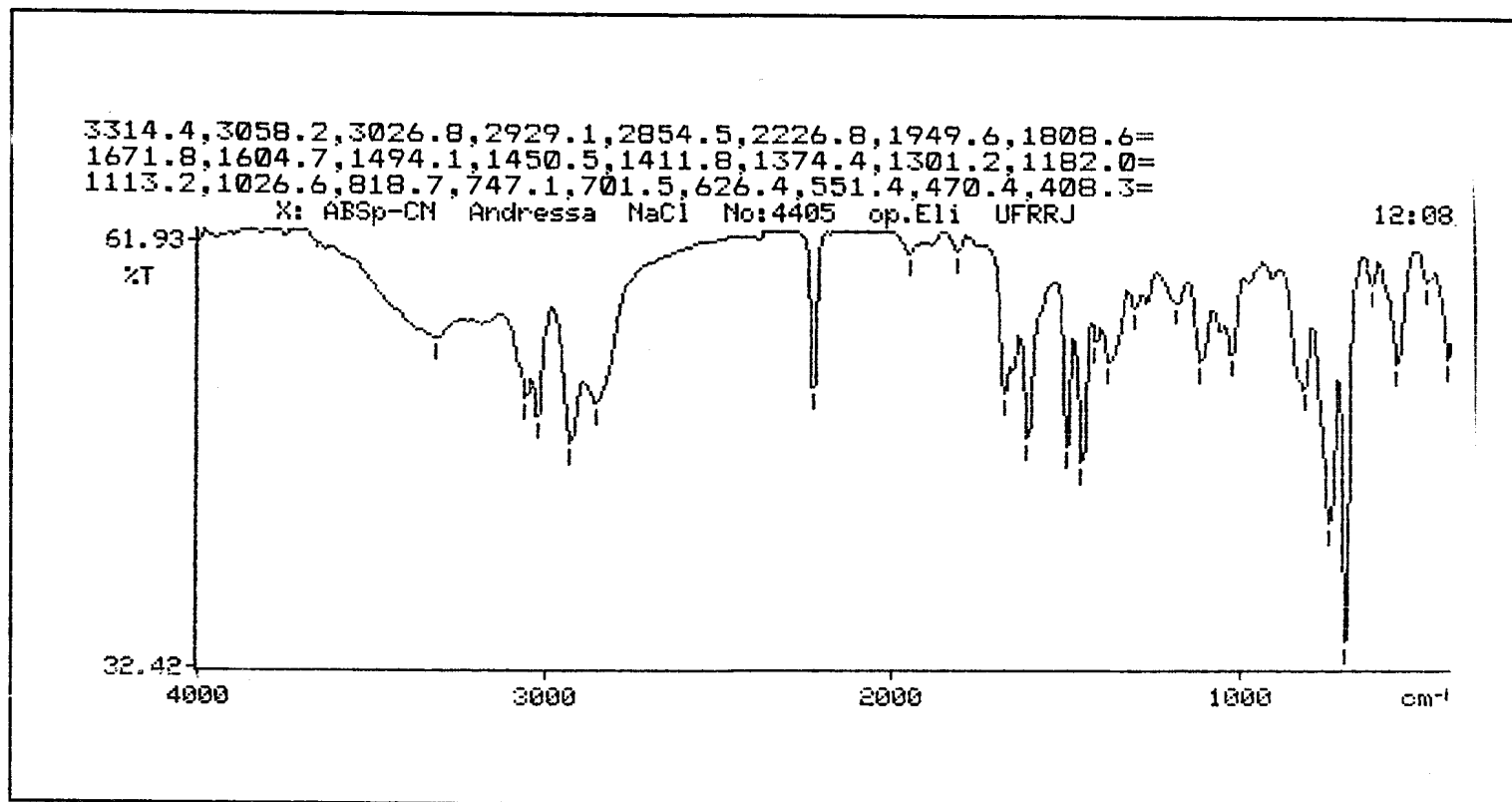


Figura 52: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-amina (57)

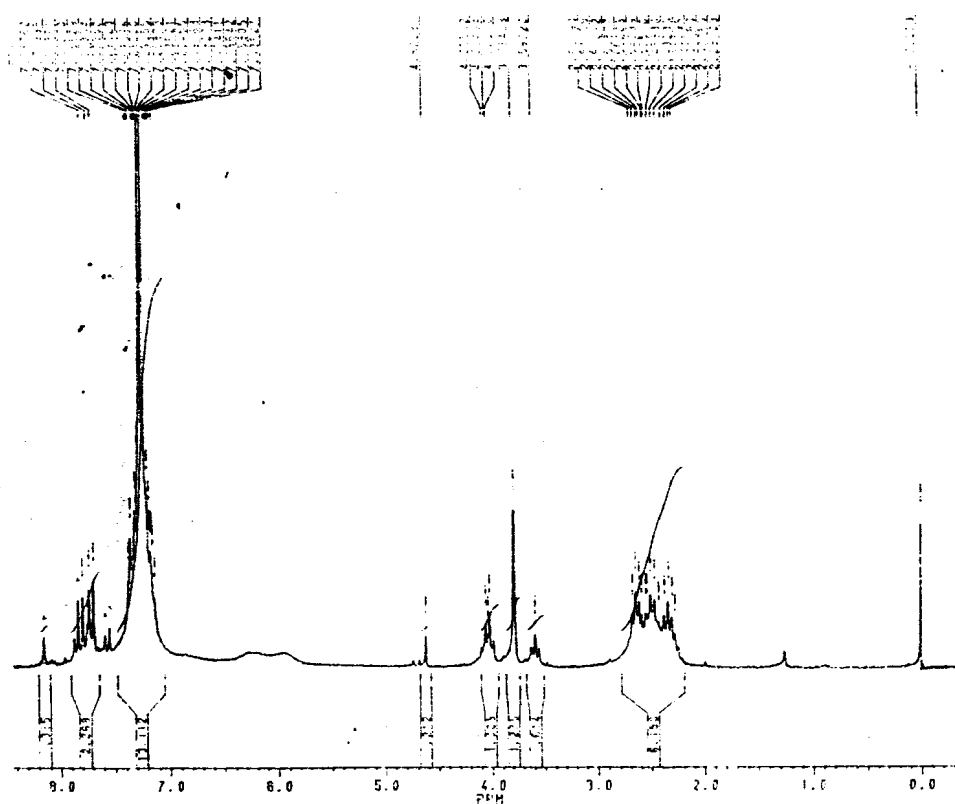


Figura 53: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-amina (57)



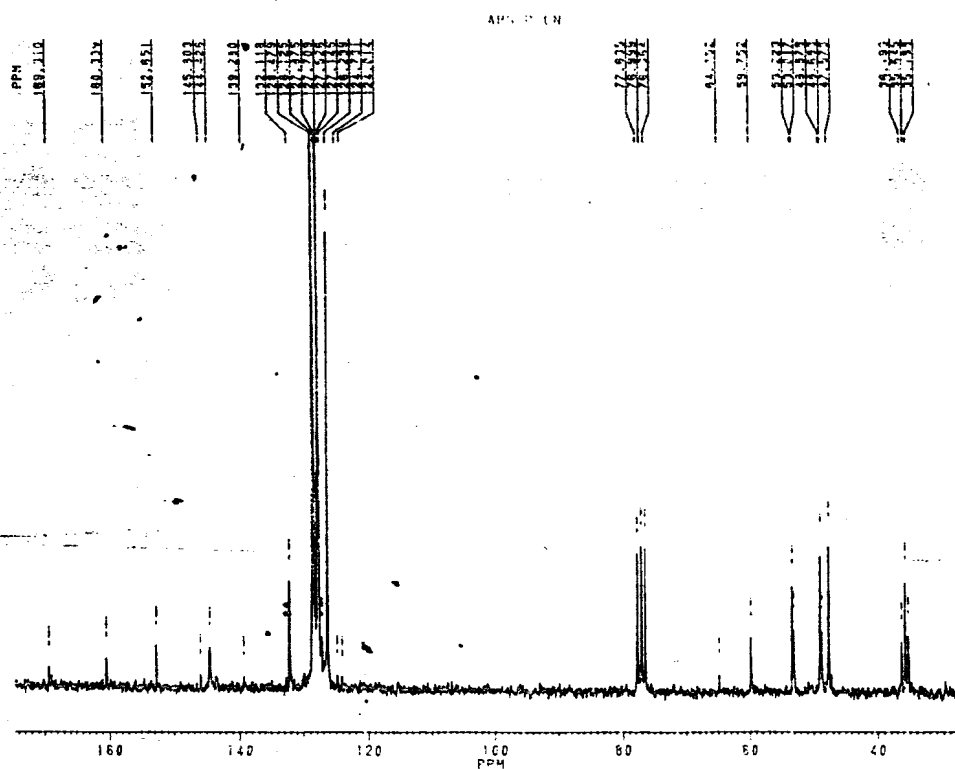


Figura 57: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-p-ciano-benzil-amina (57)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3332 (NH), 3059-3026 (ass., sim., CH arom.), 2928-2854 (ass., sim., CH alif.), 1495 (C=C), 1109 (C-N),  
845 (CH arom. *p*-dissub.), 748 (CH arom. monosub.)

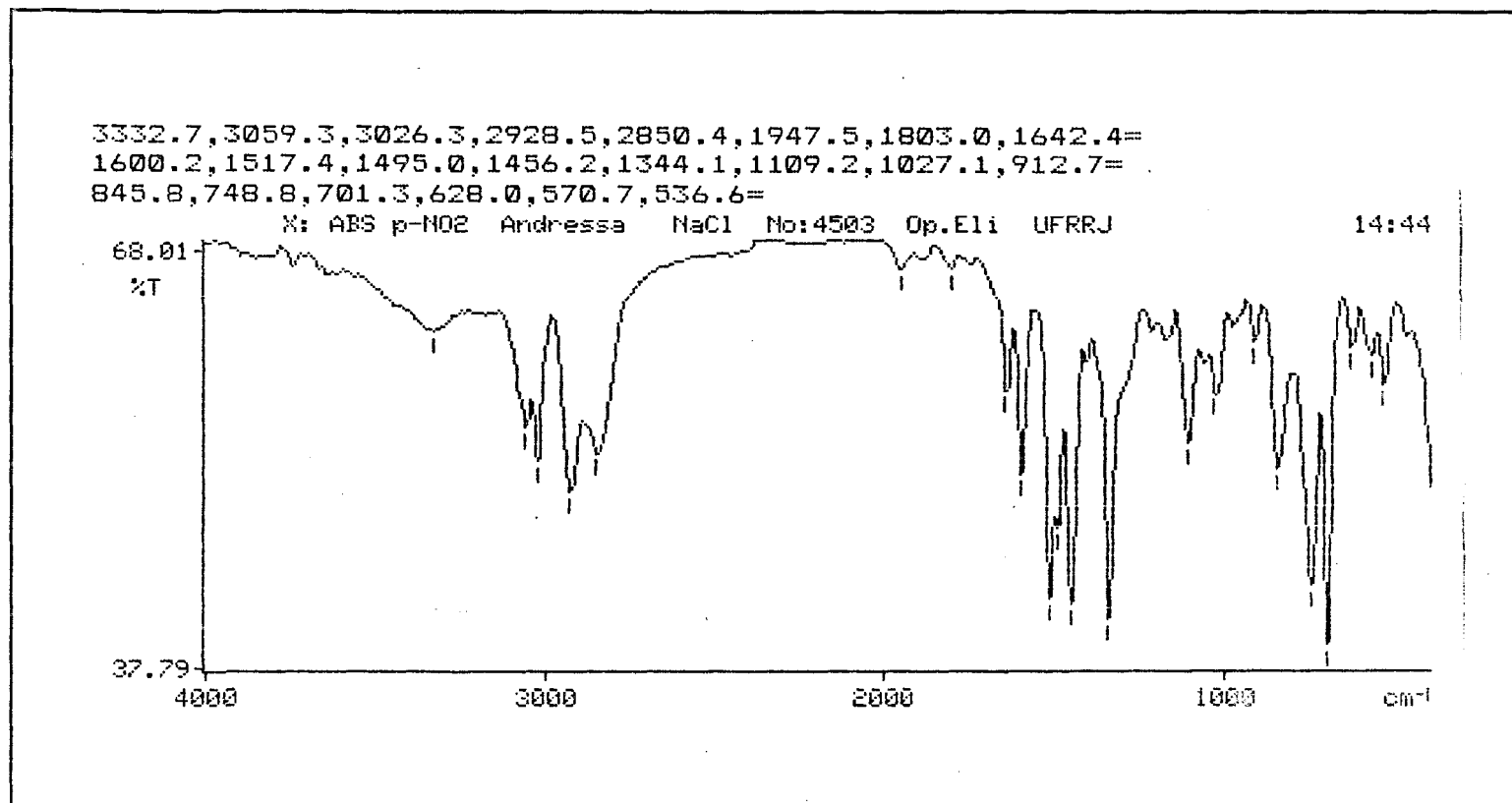


Figura 55: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-amina (58)

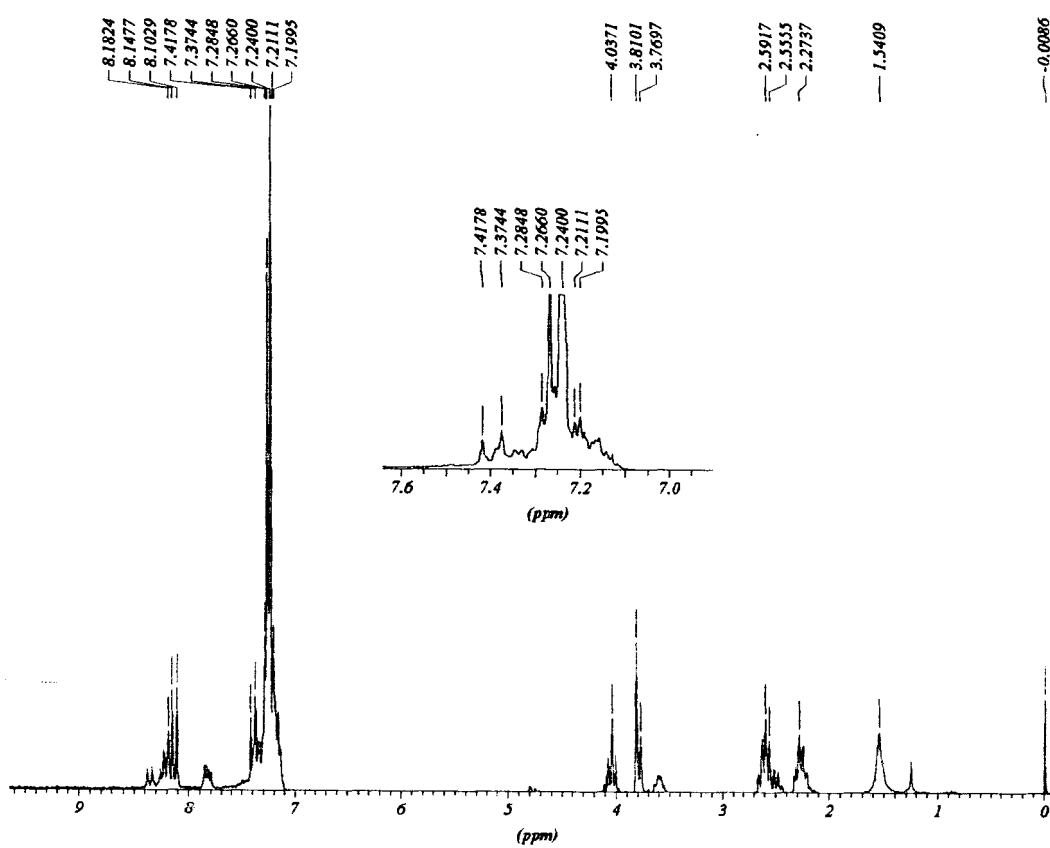


Figura 56: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-nitro-benzil]-amina (58)

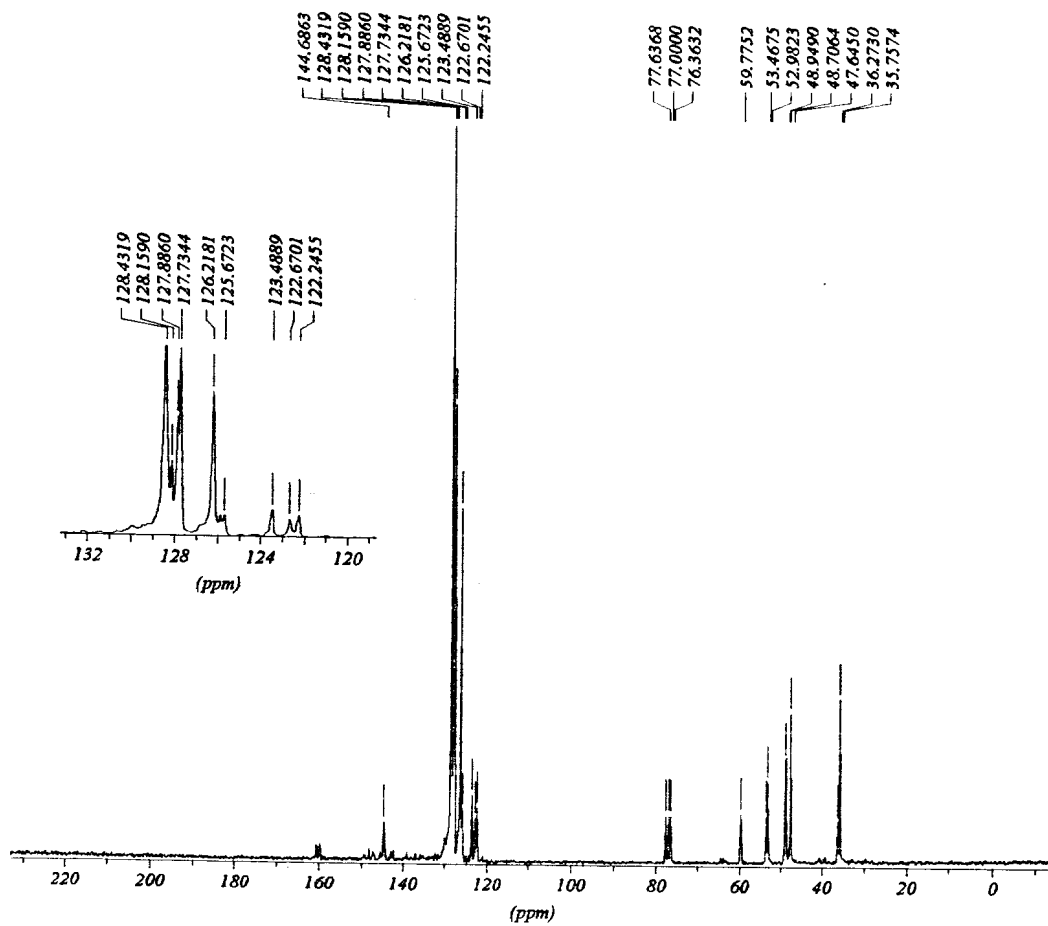


Figura 57: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-nitro-benzil]-amina (58)

IV (cm<sup>-1</sup>): v 3224-3124 (NH), 3057-3026 (ass., sim., CH arom.), 2930-2863 (e sim., CH alif.), 1623 (C=O), 1551 (C=C),  
1242 (C-N), 750 (CH arom. monosub.)

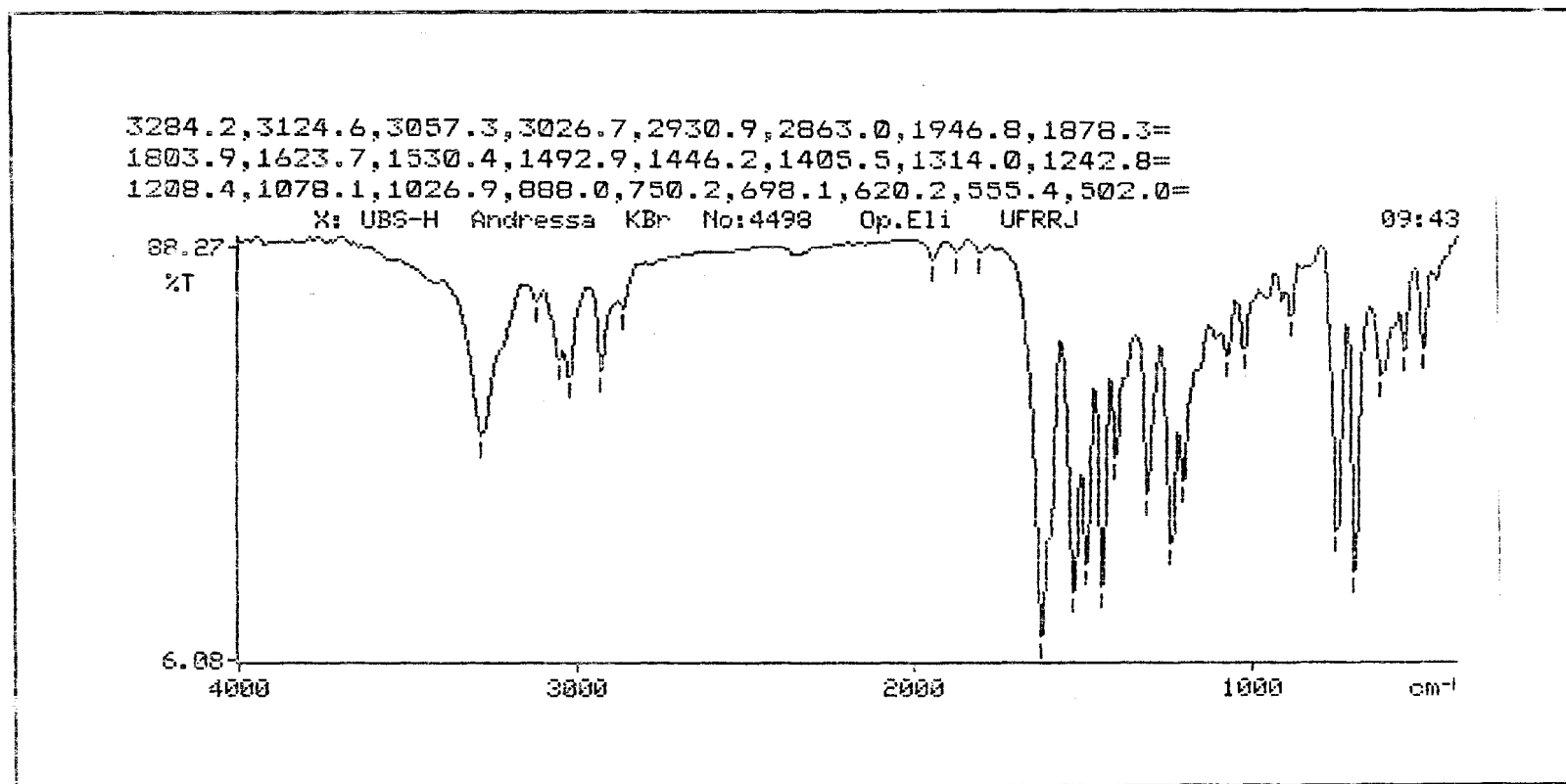


Figura 58: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59)

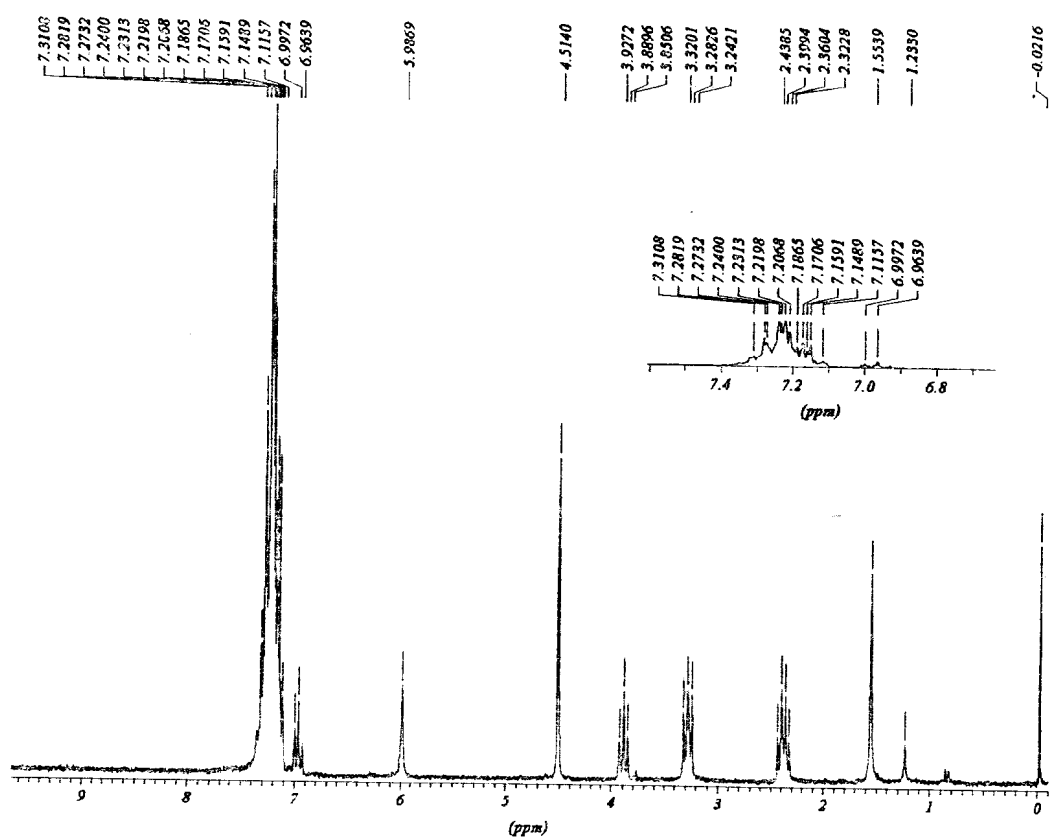


Figura 59: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59)

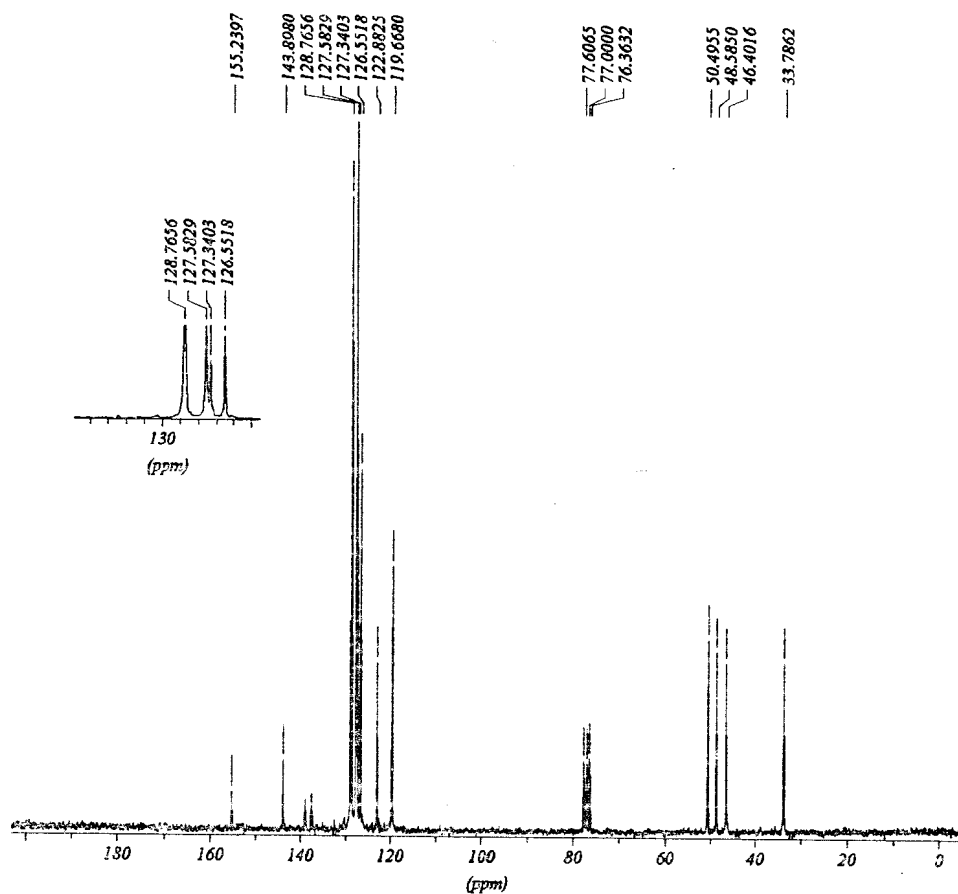


Figura 60: Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59)

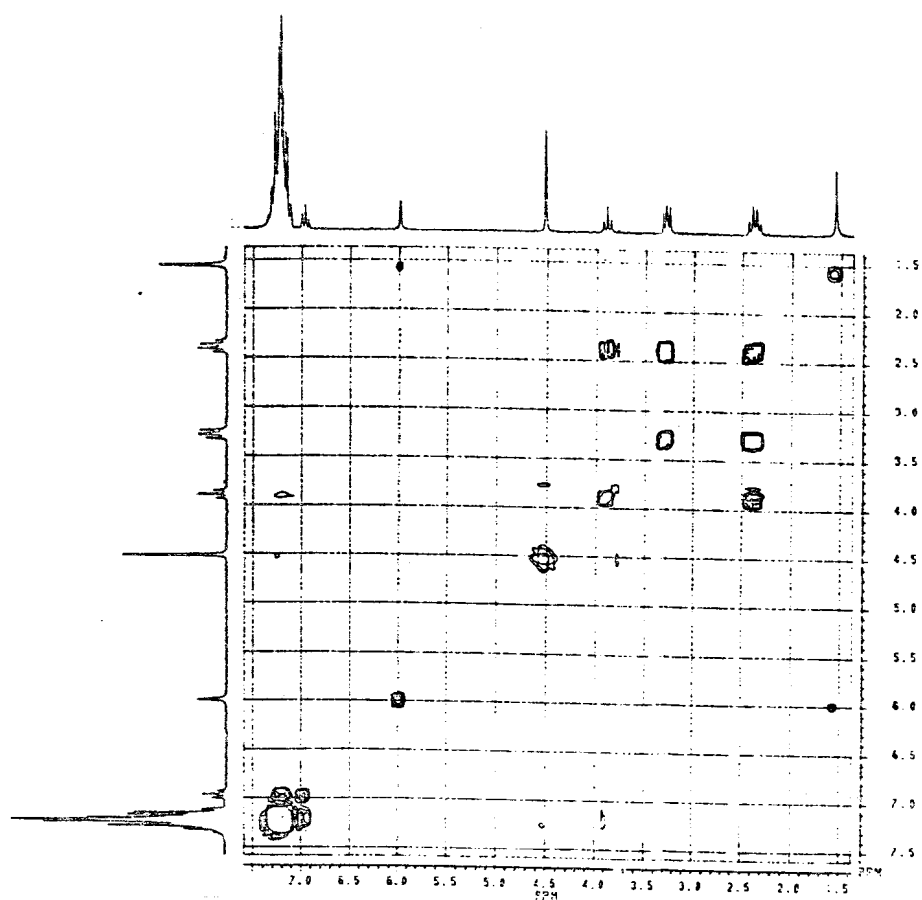


Figura 61: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniluréia (59)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3412-3234 (NH), 3053-3027 (ass., sim., CH arom.), 2924.9 (CH alif), 1632 (C=O), 1530 (C=C),  
827 (CH arom. *p*-dissub.), 752 (arom. monosub.)

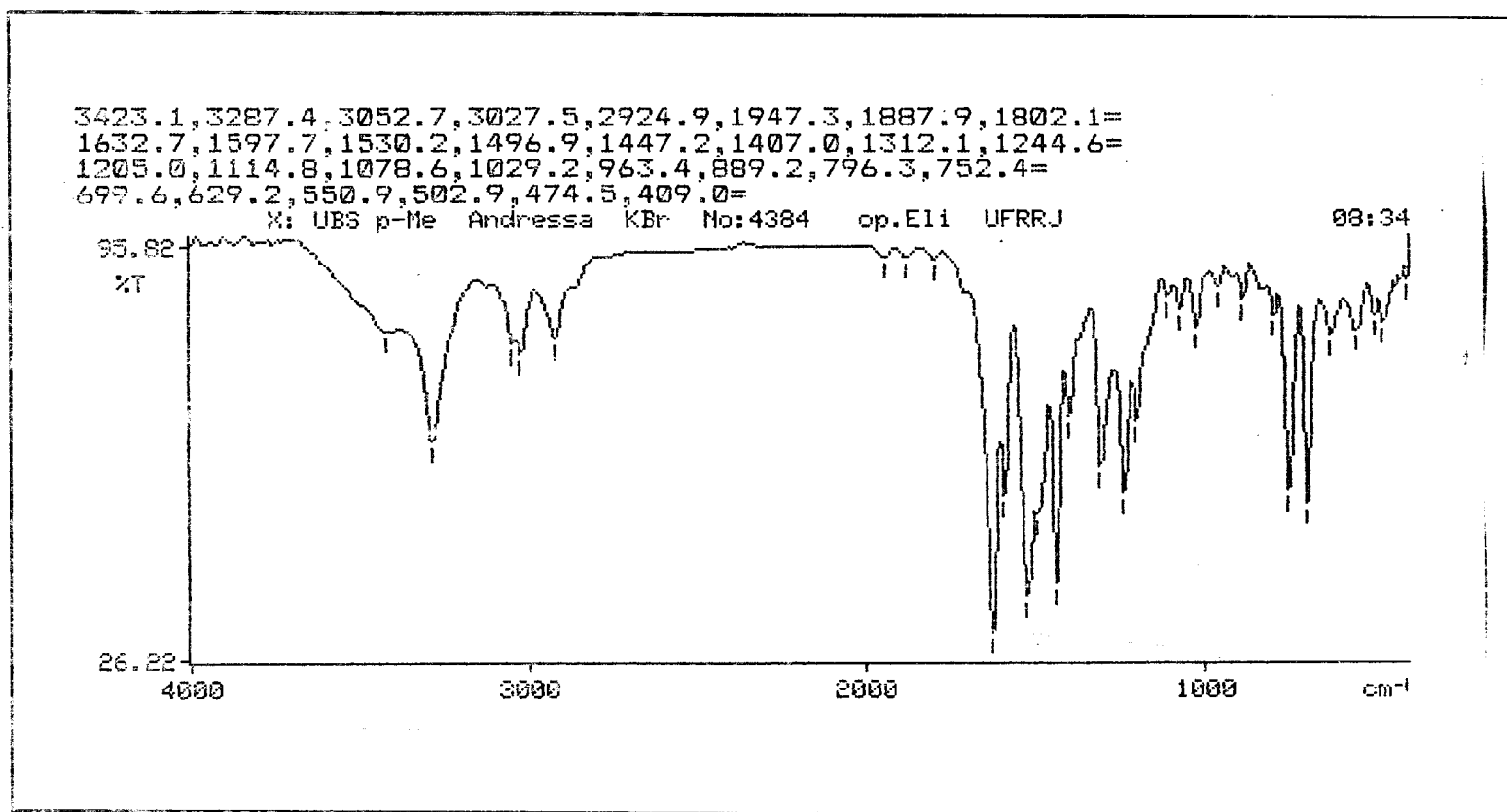


Figura 77: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniluréia (66)

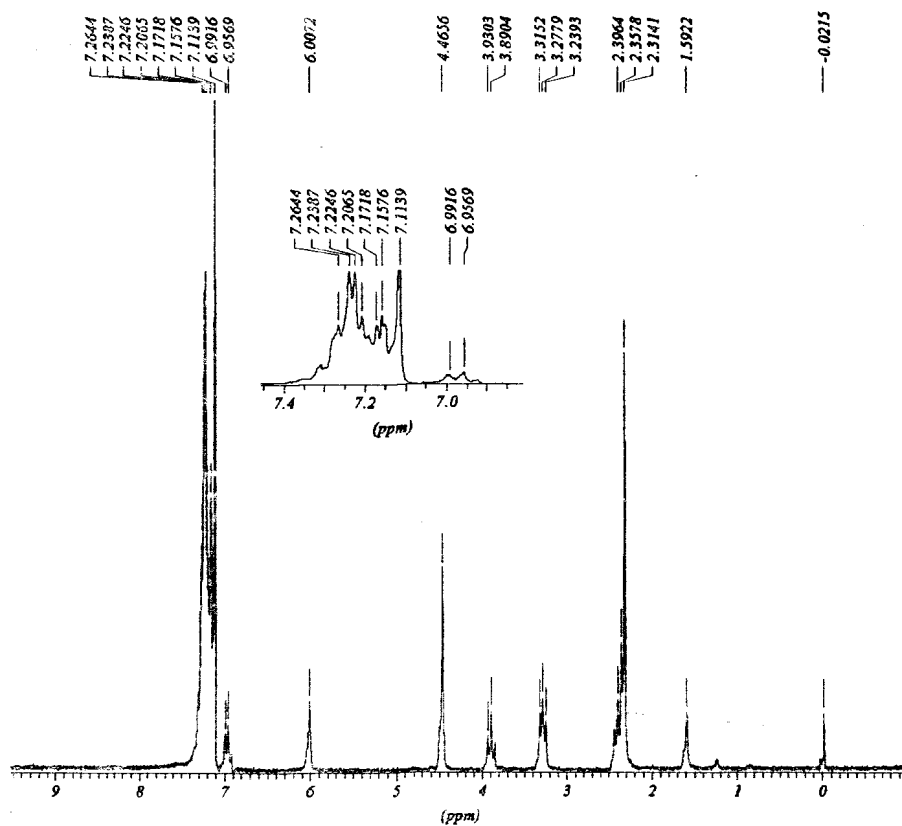


Figura 63: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniluréia (60)

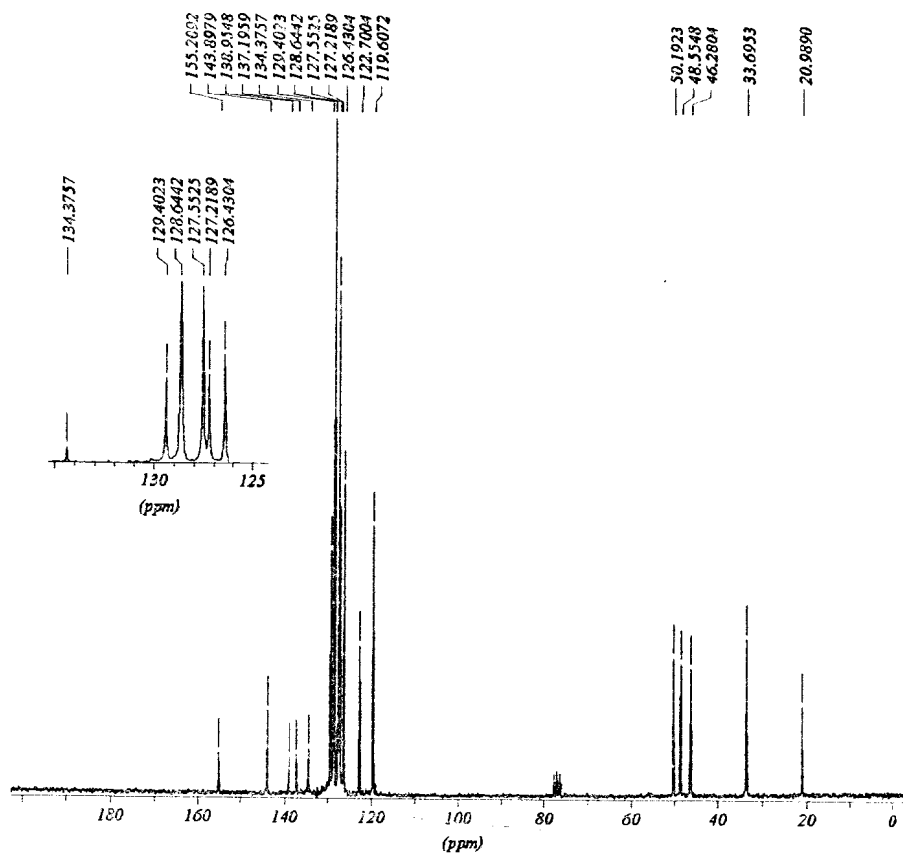


Figura 64: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-metil-benzil]-N'-feniluréia (60)

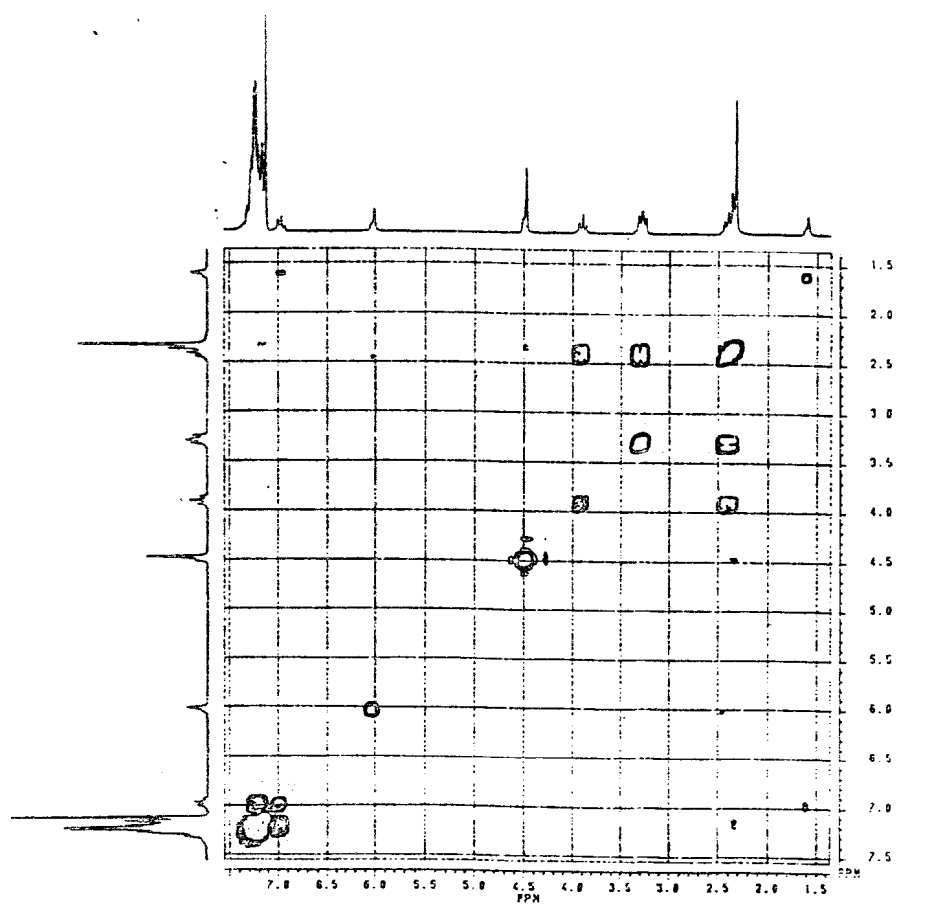


Figura 65: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniluréia (60)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3442 (NH), 3023 (CH arom.), 2934-2859 (ass., sim., CH alif.), 1635 (C=O), 1535 (C=C), 1243 (C-N),  
827 (CH arom. *p*-dissub.), 752 (arom. monosub.)

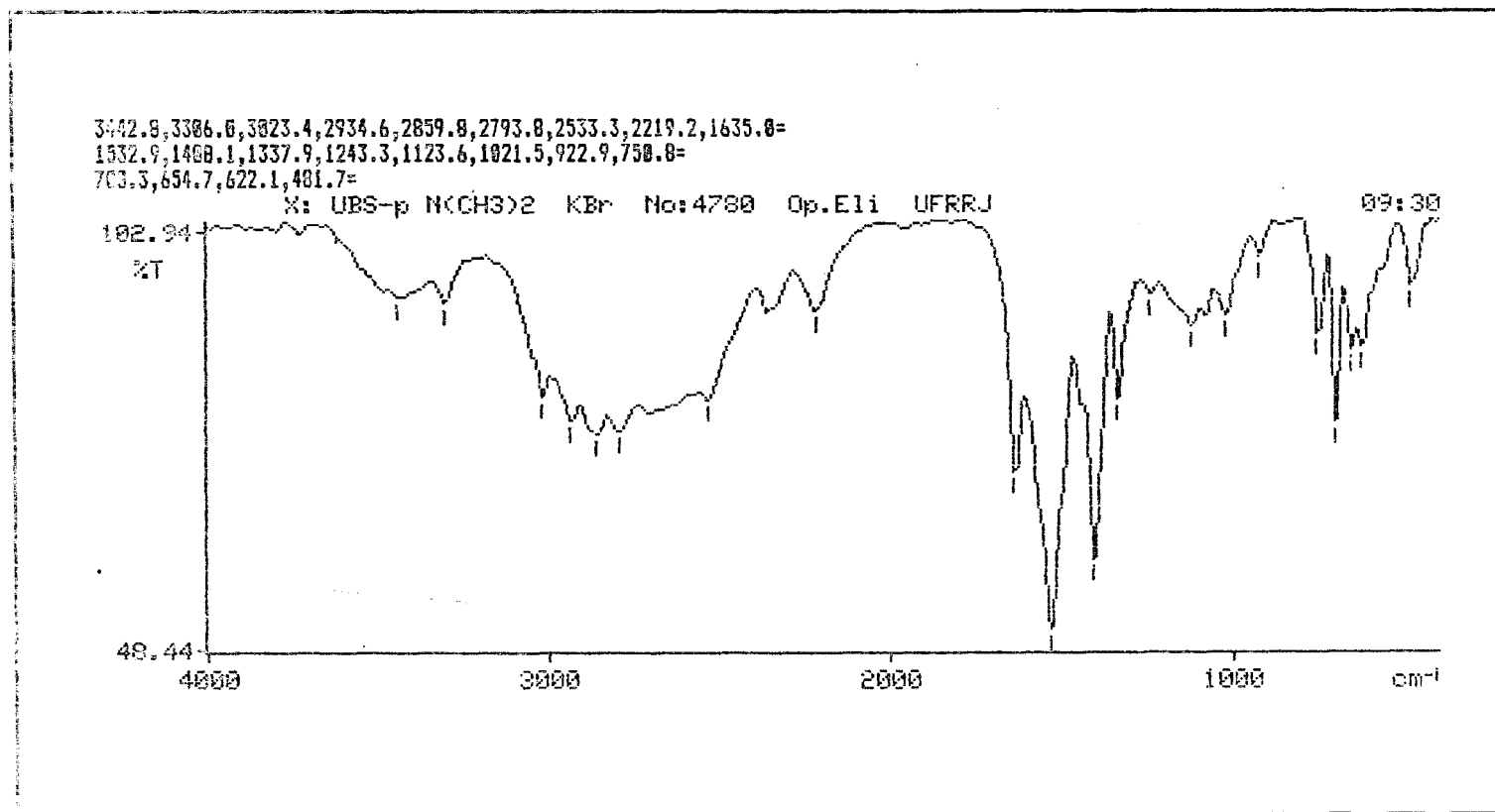


Figura 66: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (61)

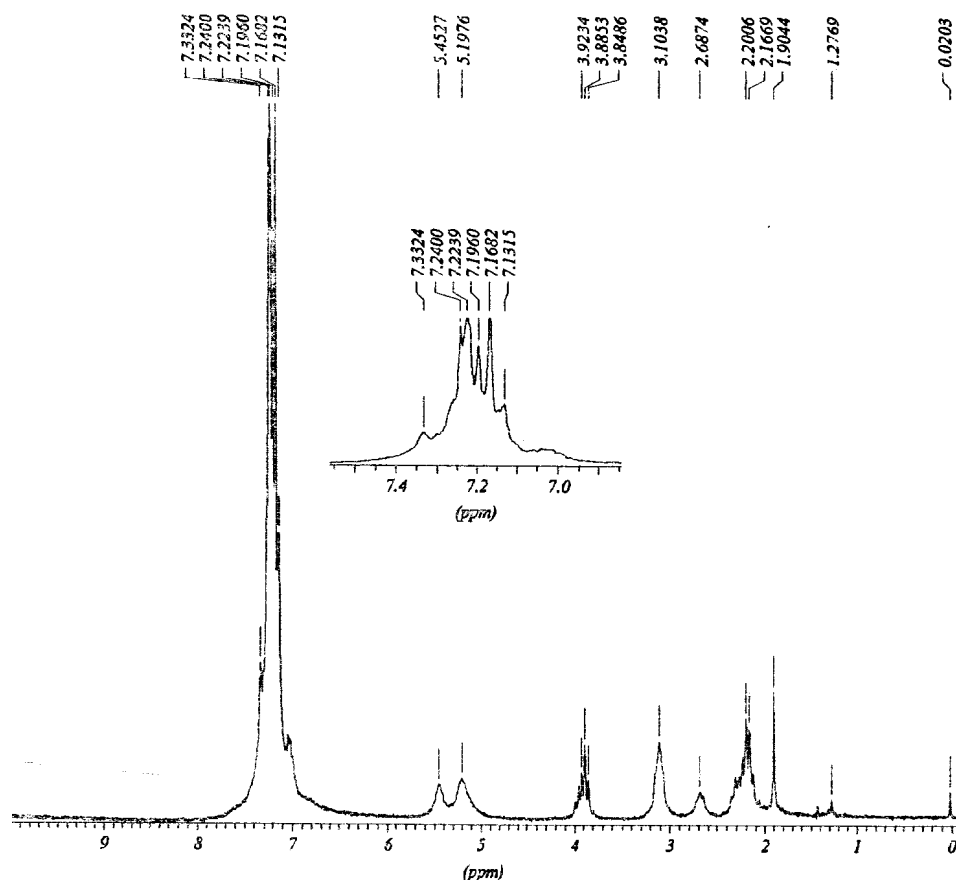


Figura 67: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-dimetilamino-benzil]-N'-feniluréea (61)

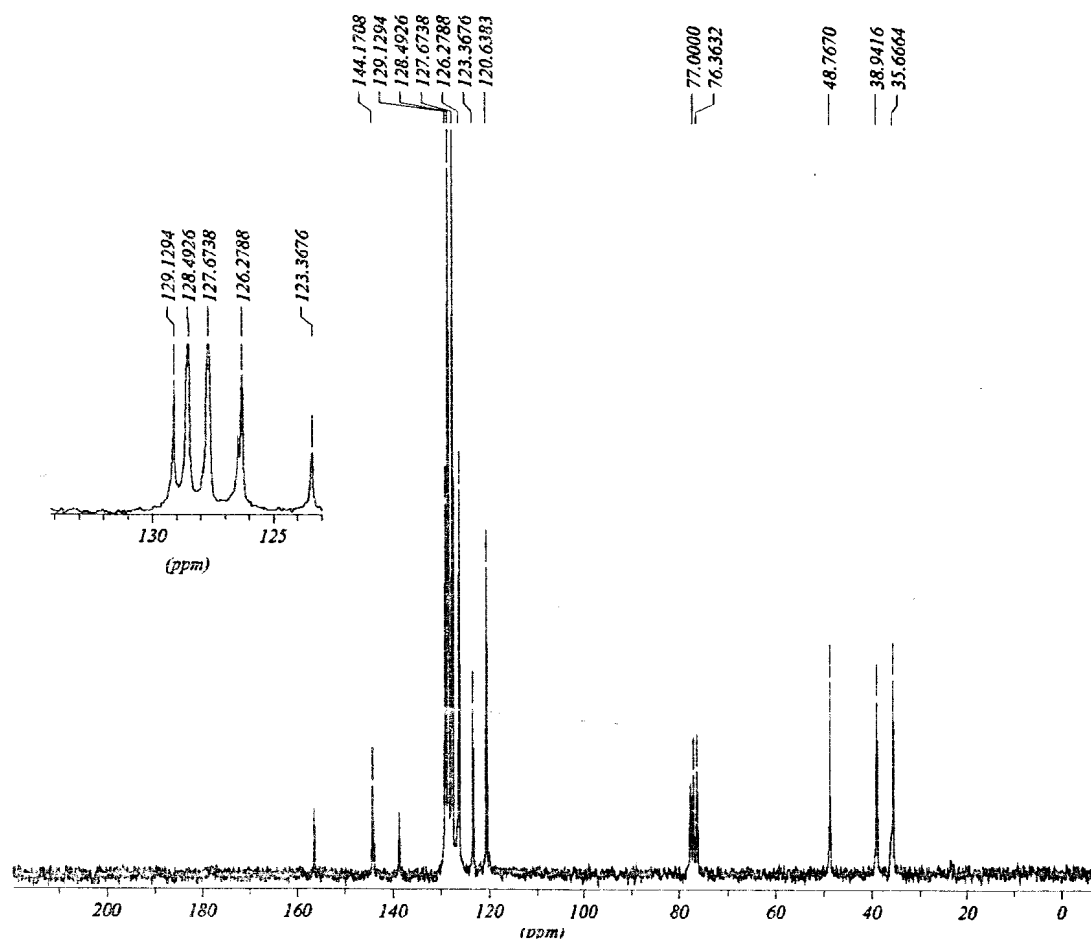


Figura 63: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-dimetilamino-benzil]-N'-feniluréia (61)

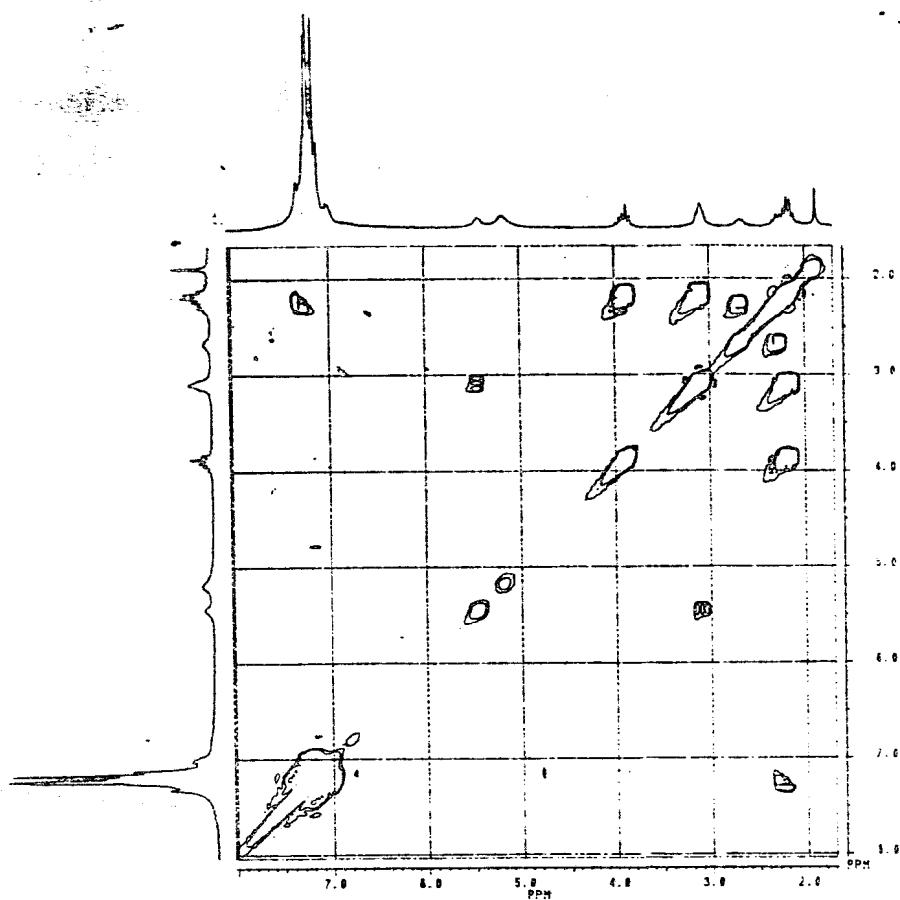


Figura 69: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-dimeilamino-benzil]-N'-feniluréia (61)



IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3301 (NH), 3058-3028 (CH arom.), 2932-2896 (ass., sim., CH alif.), 1628 (C=O), 1529 (C=C), 1242 (C=C), 885 (CH arom. trissub.), 751 (CH arom. monosub.)

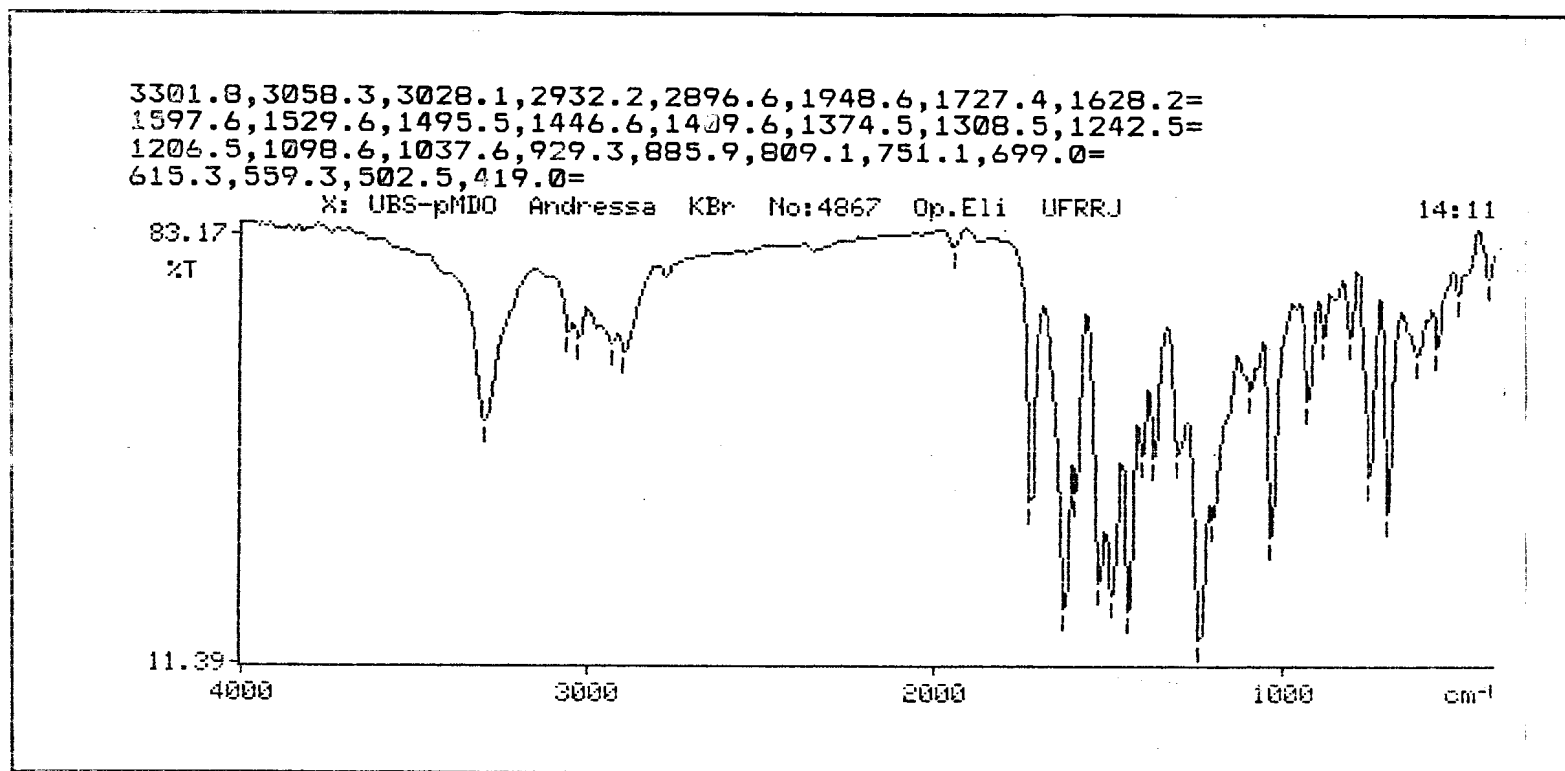


Figura 70: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62)

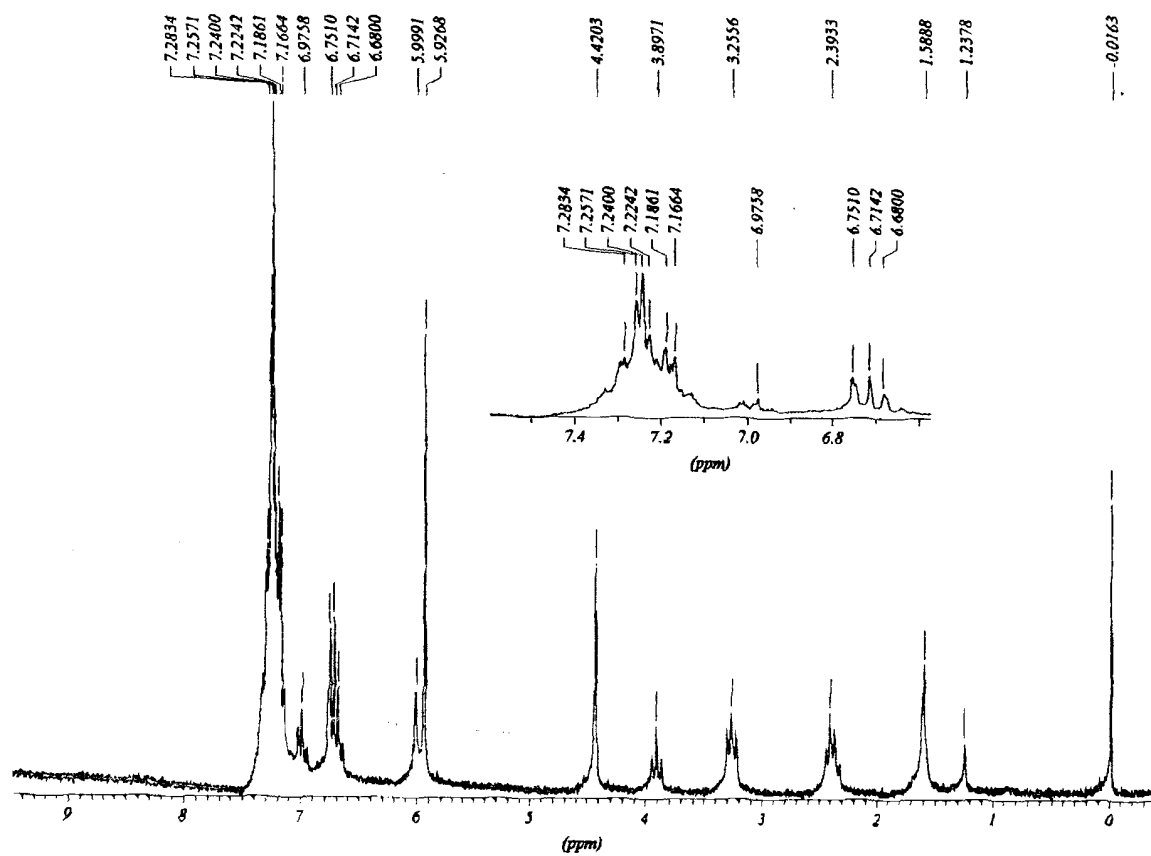


Figura 71: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodíoxi-benzil]-N'-feniluréia (62)

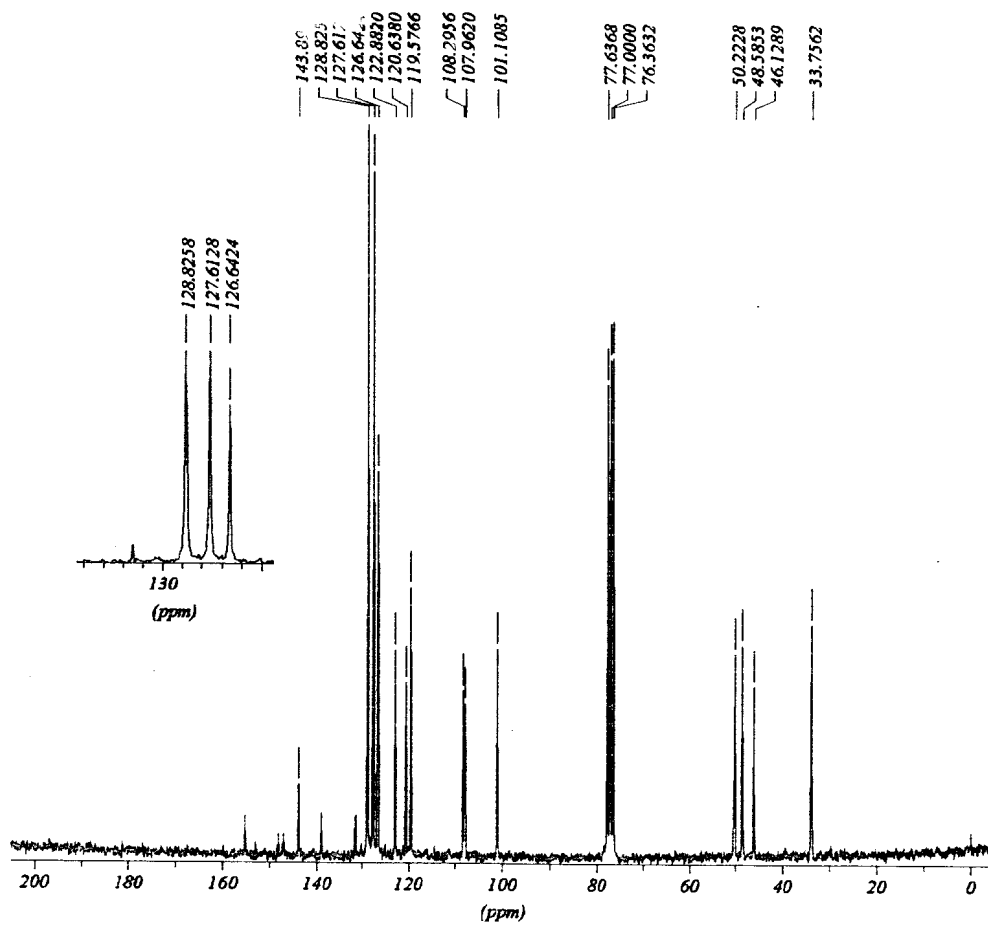


Figura 72: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62)

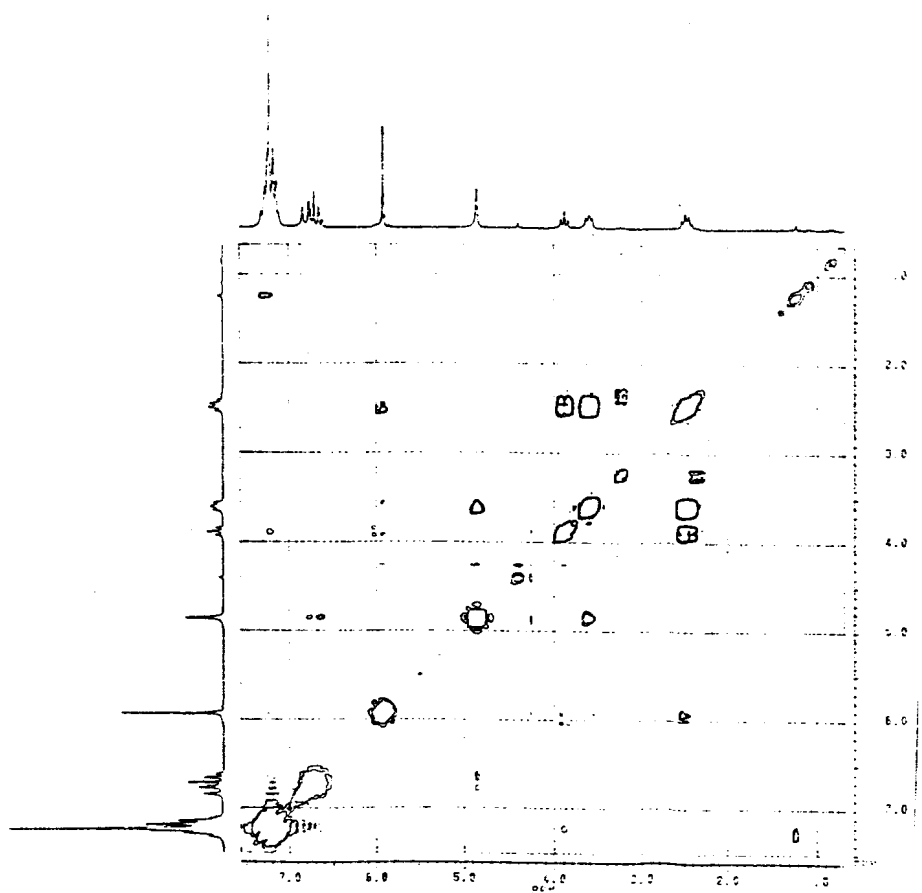


Figura 73: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniluréia (62)

(cm<sup>-1</sup>): ν 3256-3127 (NH), 3055-3000 (s, sim., CH arom.), 2972-2874 (ass., sim., CH alim.), 1640 (C=O), 1492 (C=C),  
 1238 (C-N), 830 (CH arom. p-dissub.), 753 (CH arom. monosub.)

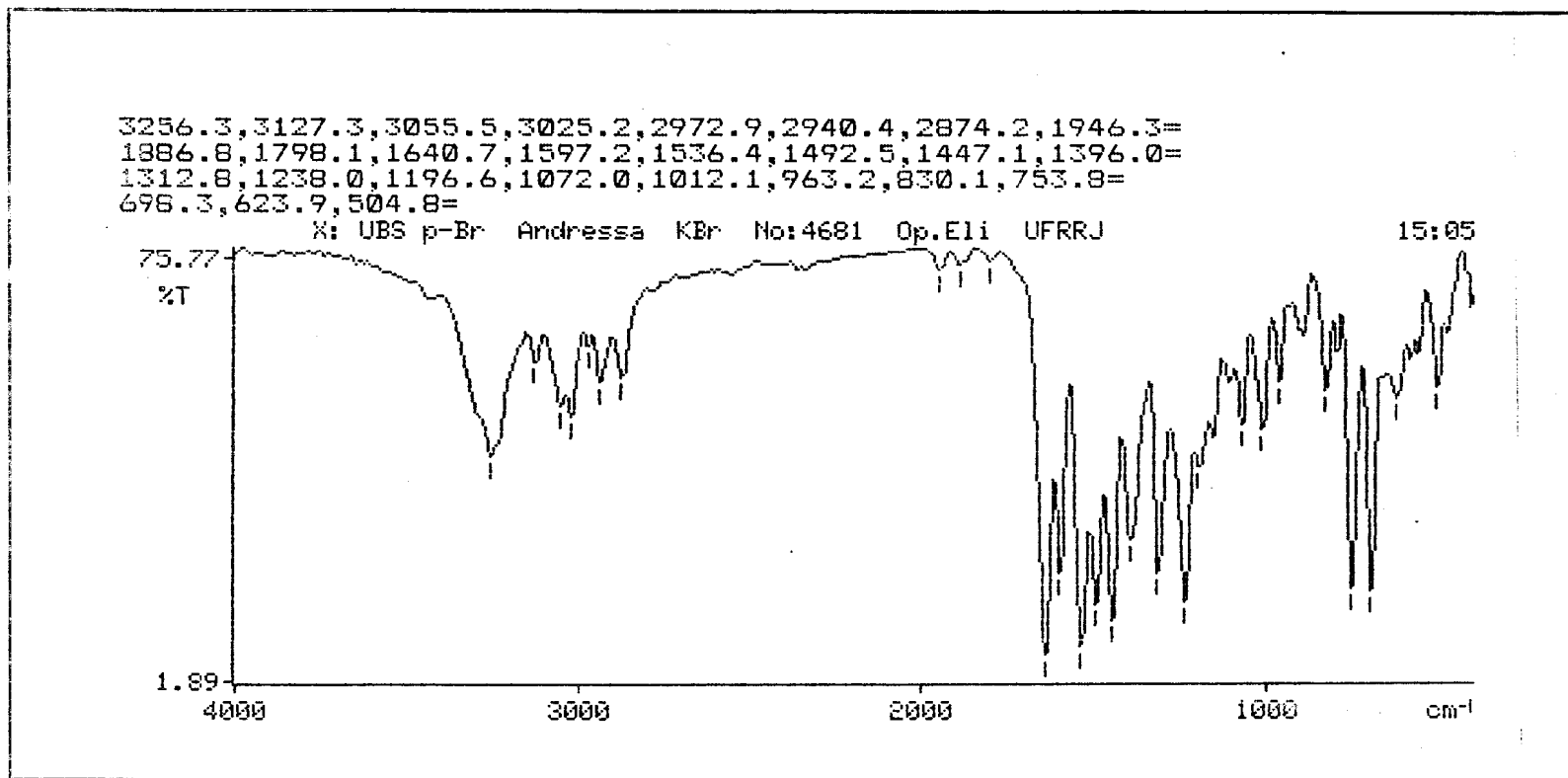


Figura 74: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-bromo-benzil]-N'-feniluréia (63)

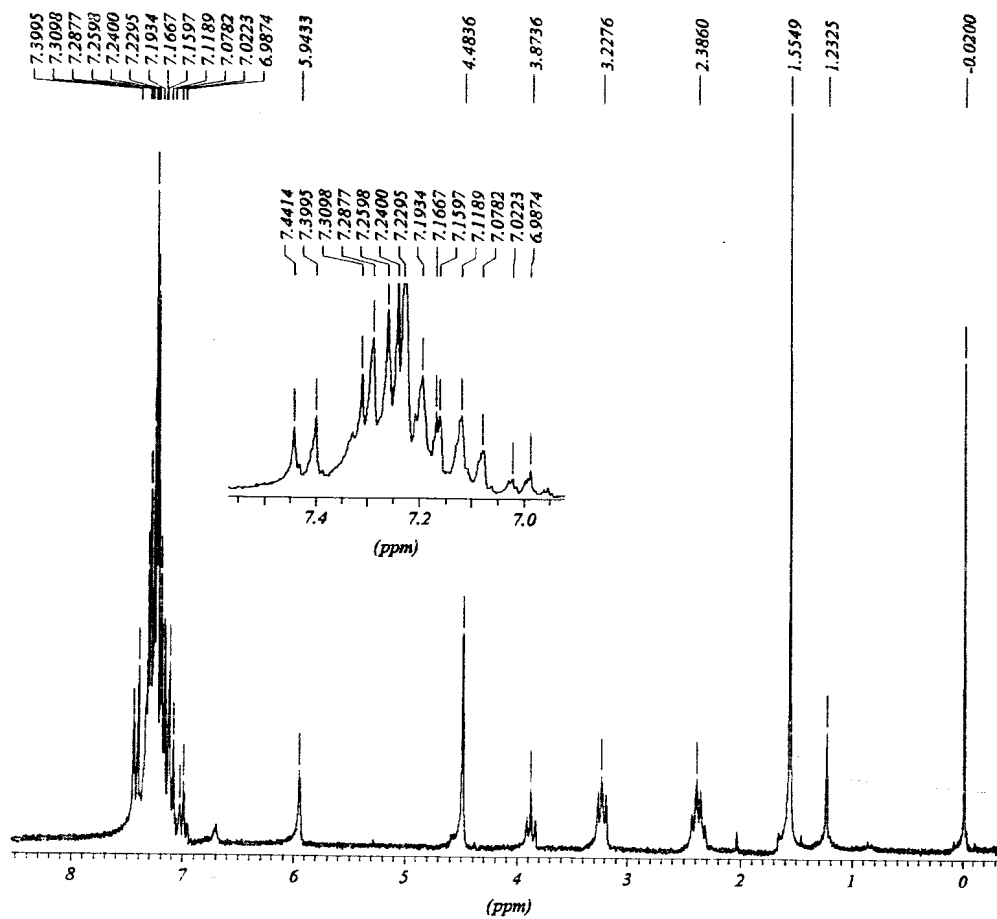


Figura 76: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-bromo-benzil]-N'-feniluréia (63)

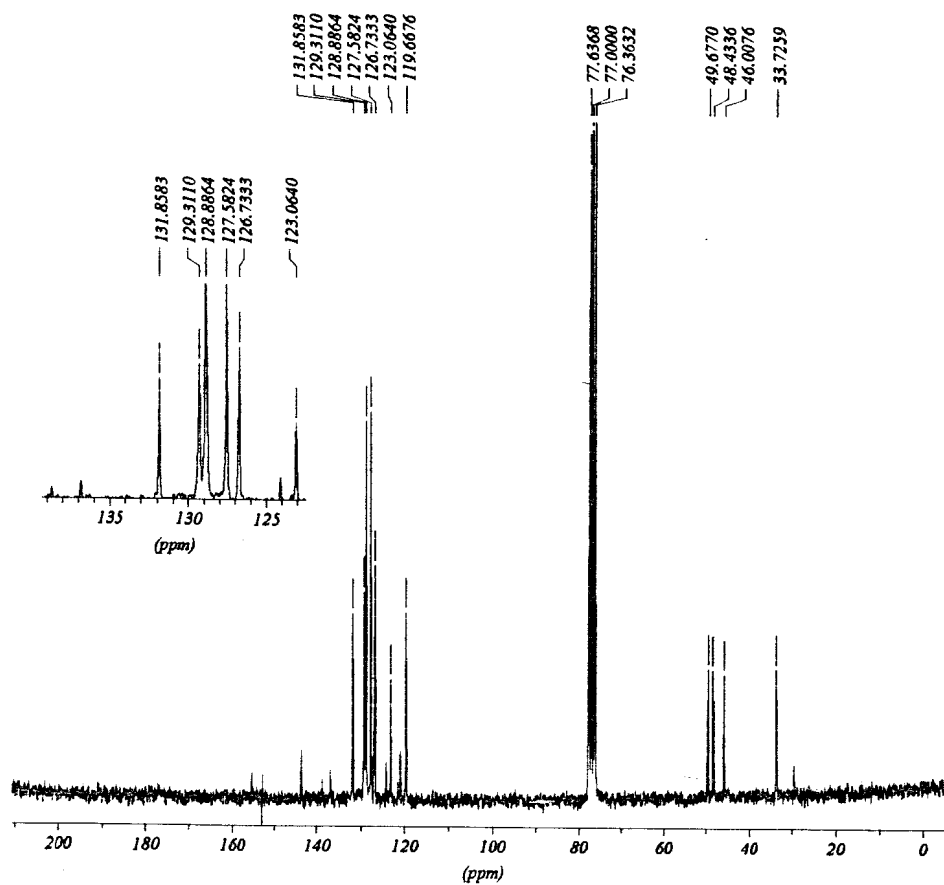


Figura 76: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniluréia (63)

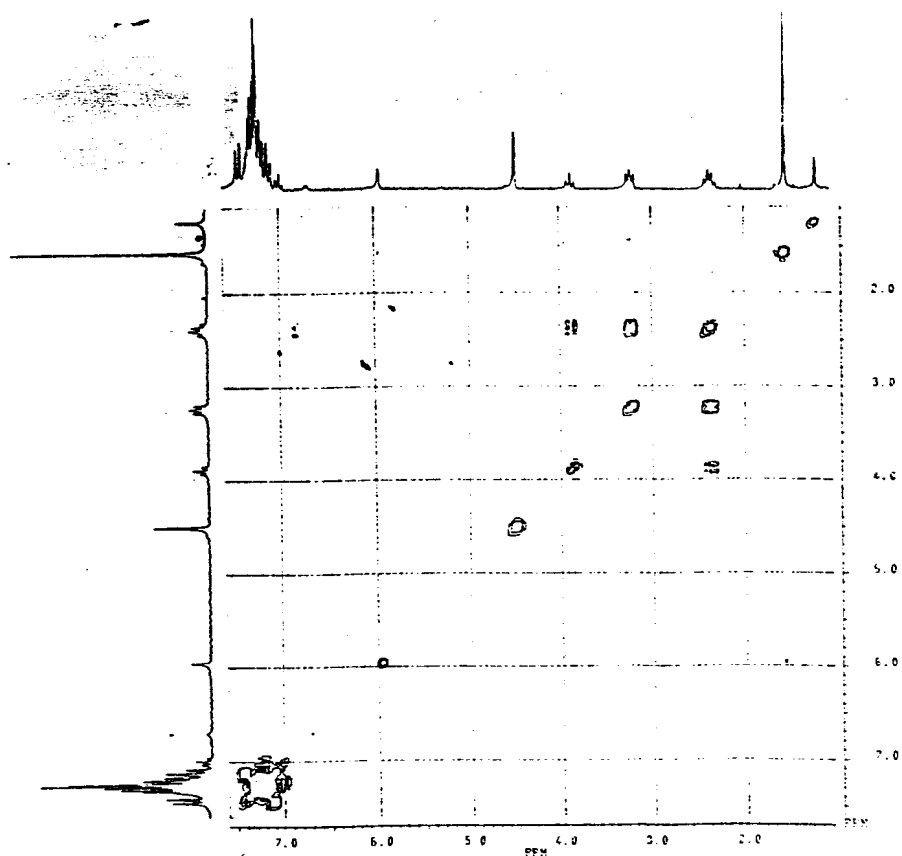


Figura 77: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniluréia (63)



ν: 3324 (NH), 3063 (CH arom.), 2924-2854 (ass., sim., CH alif.), 1647 (C=O), 1554 (C=C), 1233 (N),  
895 (CH arom. *p*-dissub.), 753 (CH arom. monosub.)

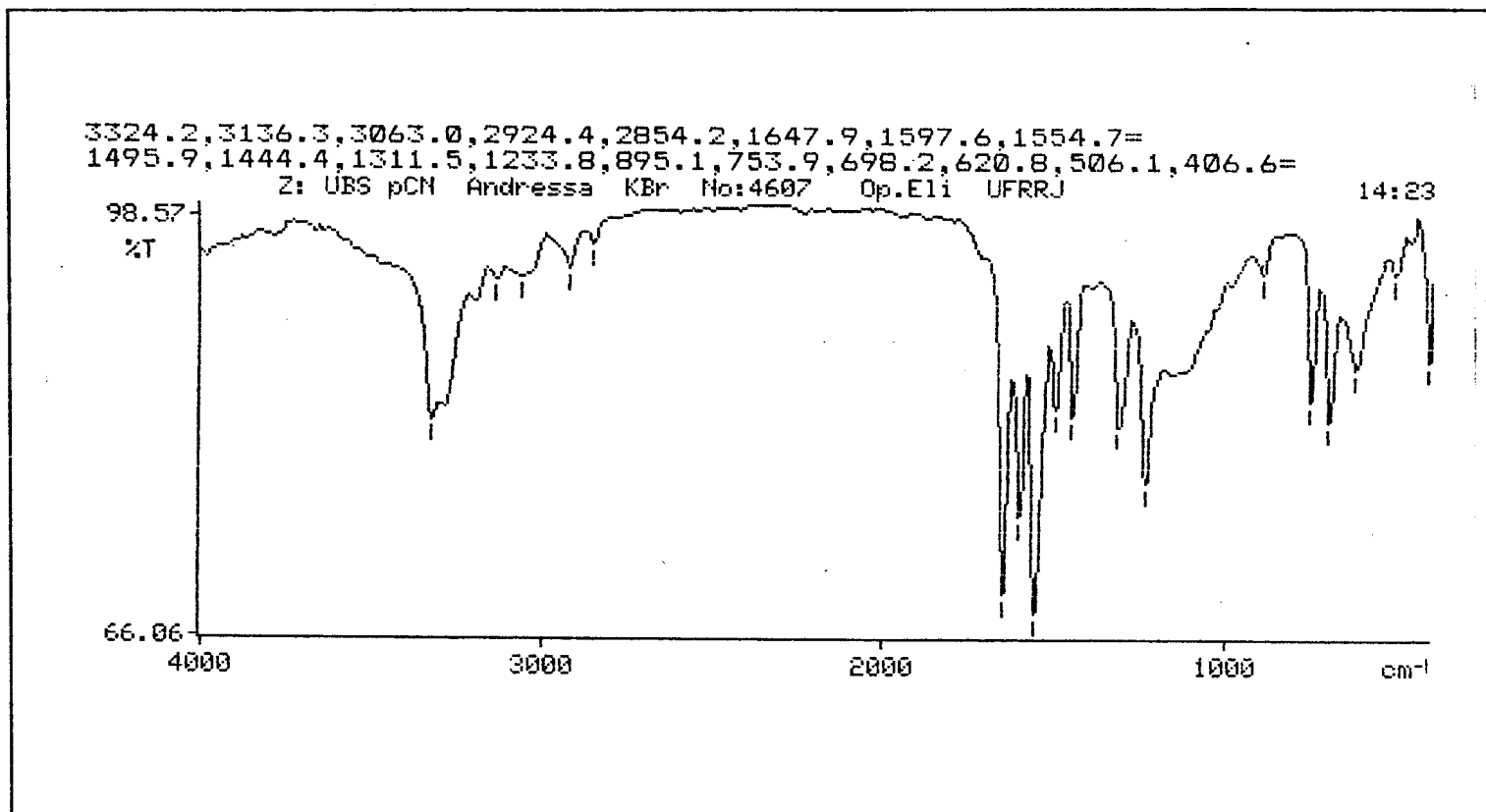


Figura 78: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniluréia (64)

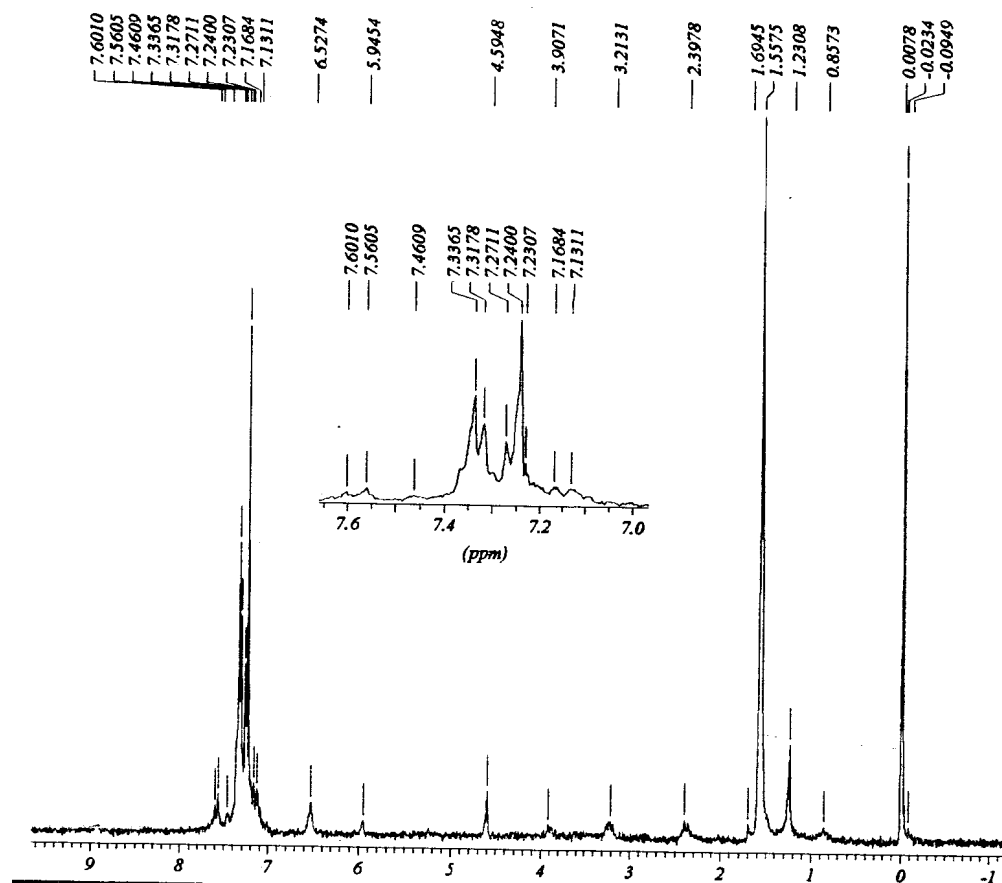


Figura 79: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniluréia (64)

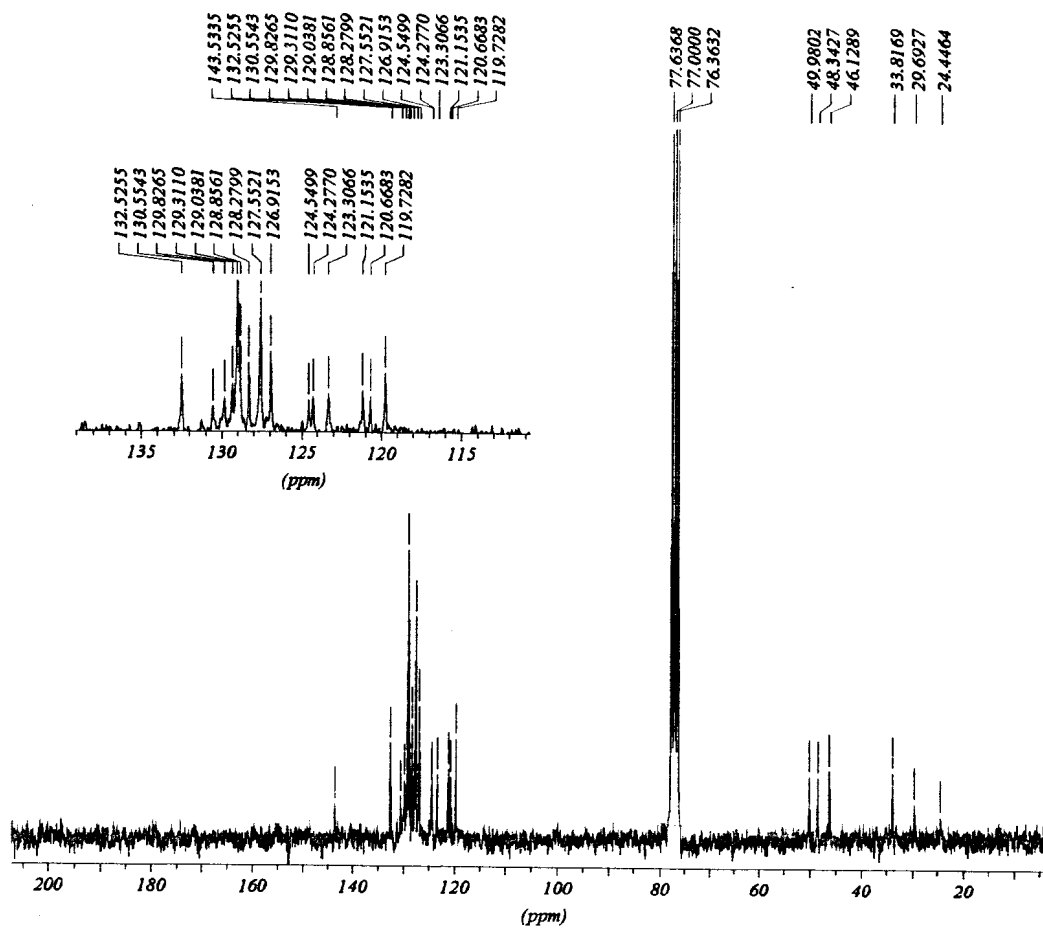
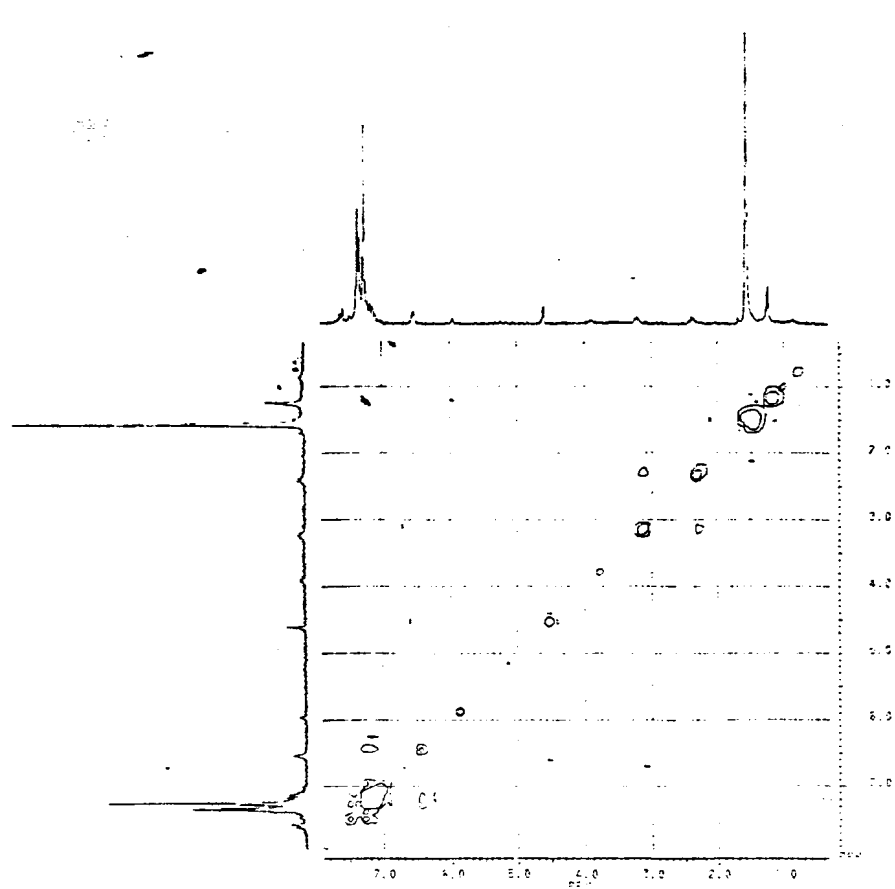


Figura 80: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniluréia (64)



**Figura 81:** Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a l  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniluréia (64)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3418-3127 (NH), 3058-3027 (ass., sim., CH arom.), 2940-2876 (ass., sim., CH alif.), 1642 (C=O), 1535 (C=C),  
1241 (C-N), 841 (CH arom. p-disub.), 753 (CH arom. monosub.)

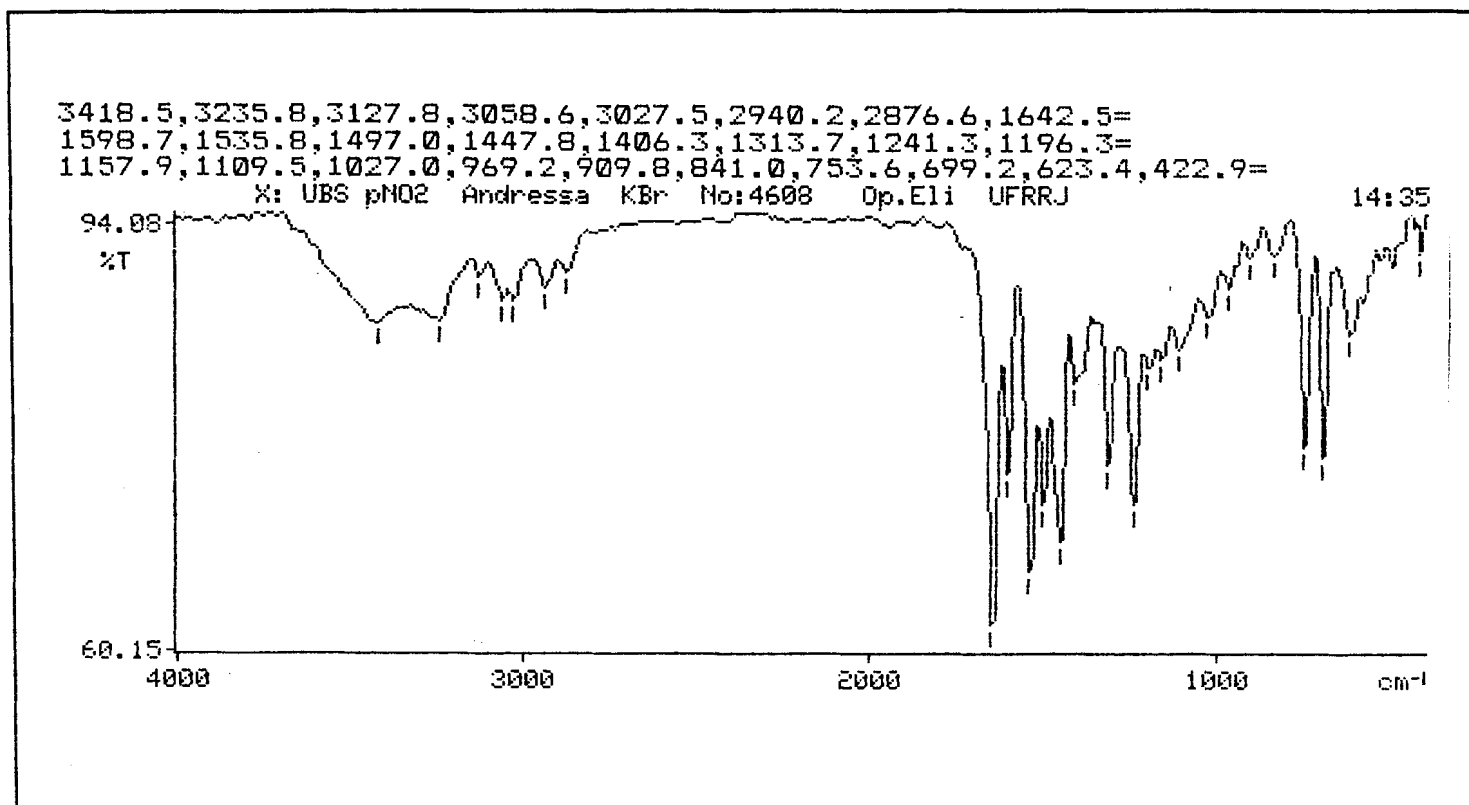


Figura 82: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniluréia (65)

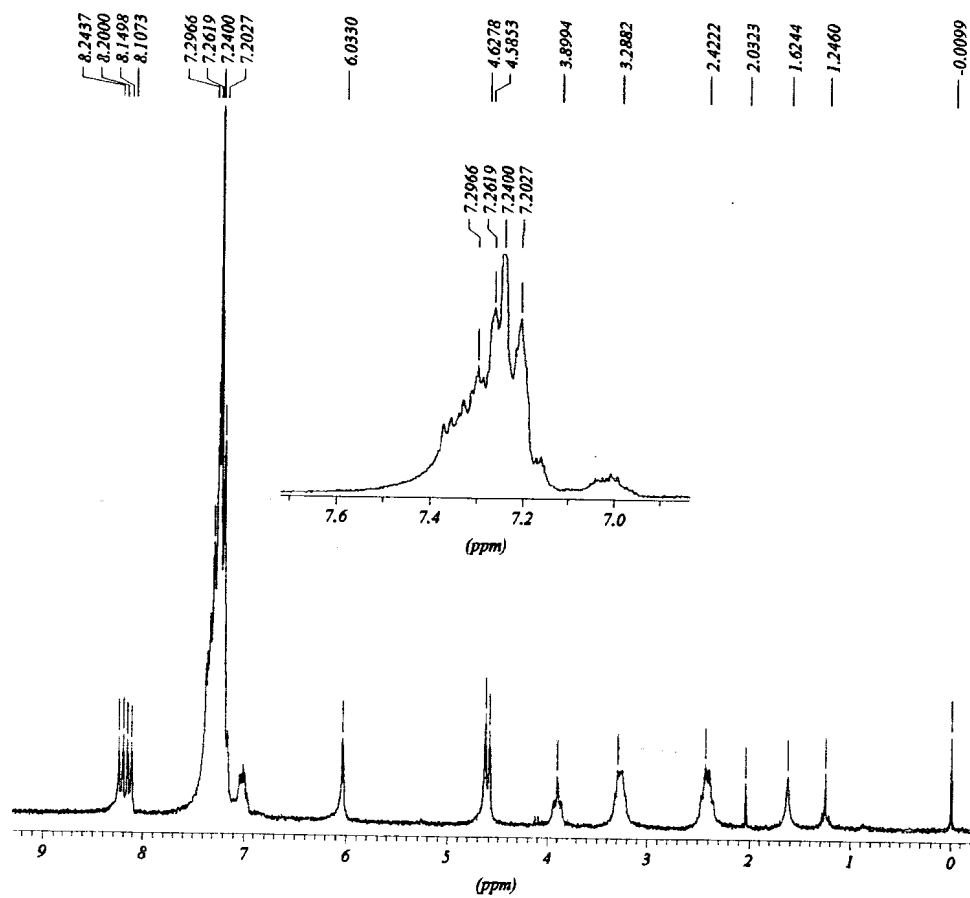


Figura 83: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniluréia (65)

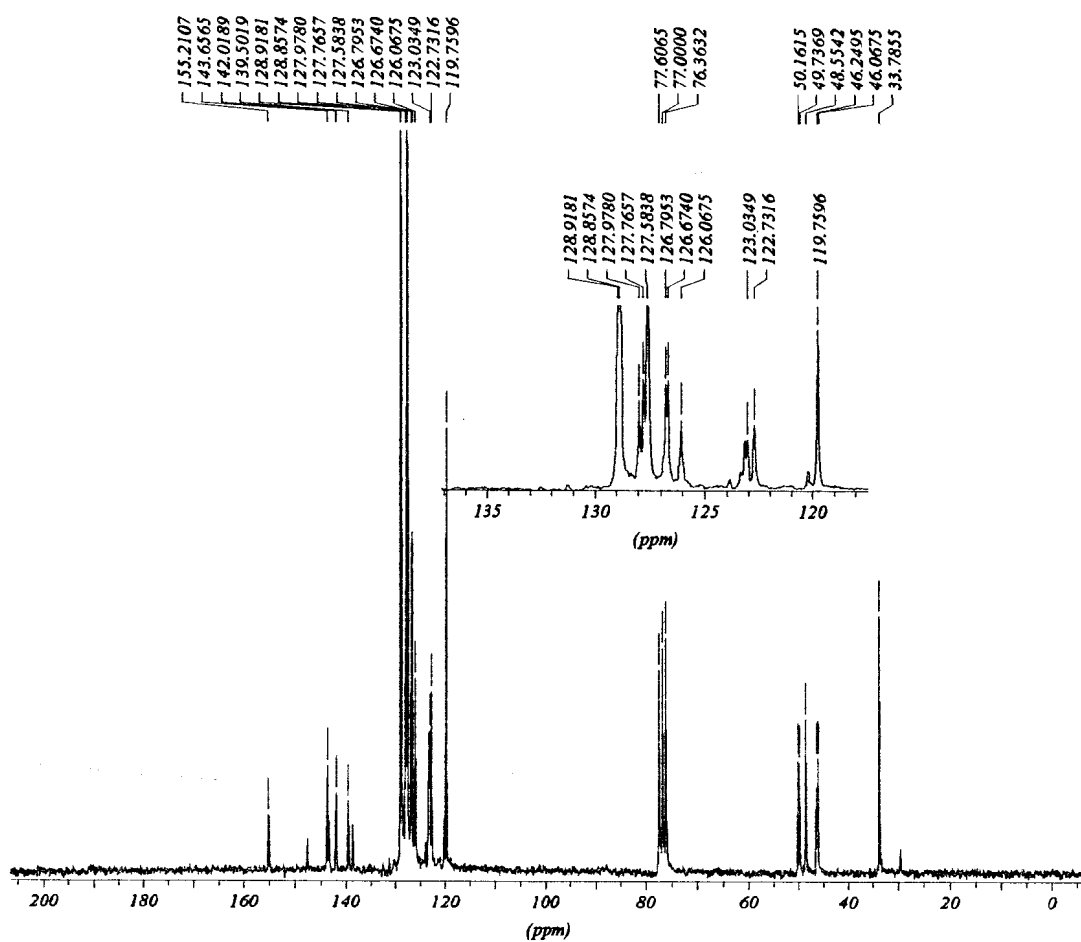
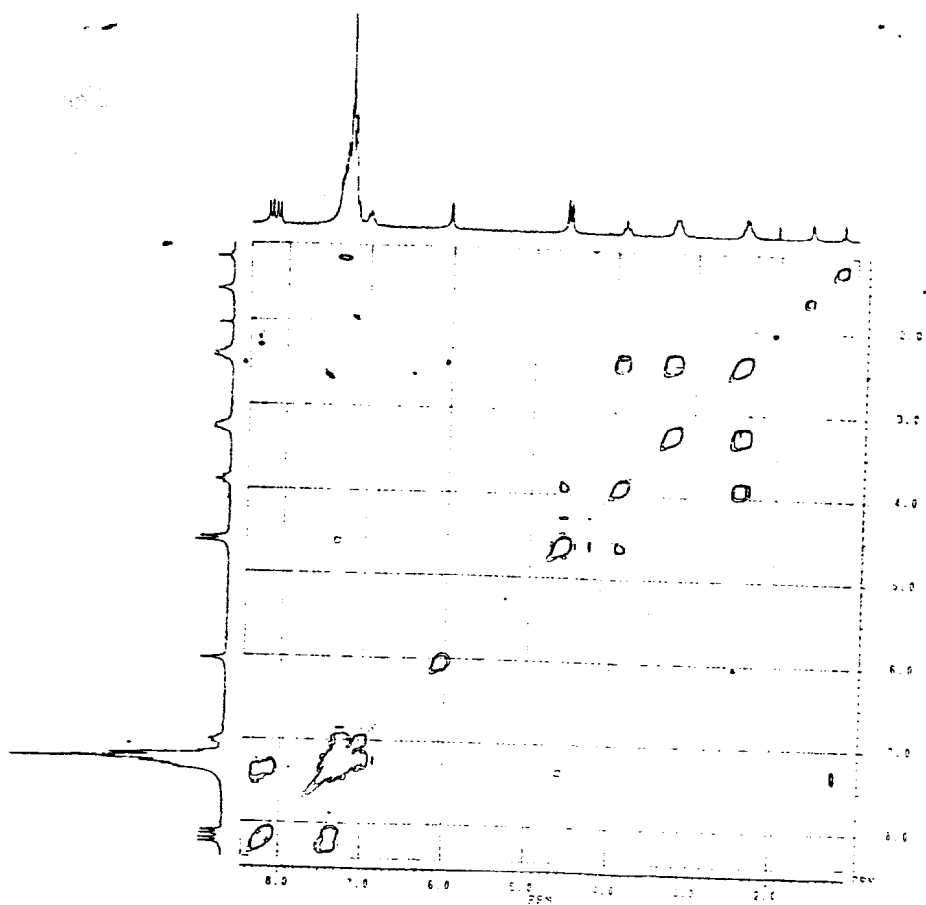


Figura 84: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniluréia (65)



85: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniluréia (65)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3387-3206 (NH), 3085-3024 (ass., sim., CH arom.), 2915 (CH alif.), 1517 (C=C), 1344 (C=S), 1205 (C-N),  
741 (CH arom. monosub.)

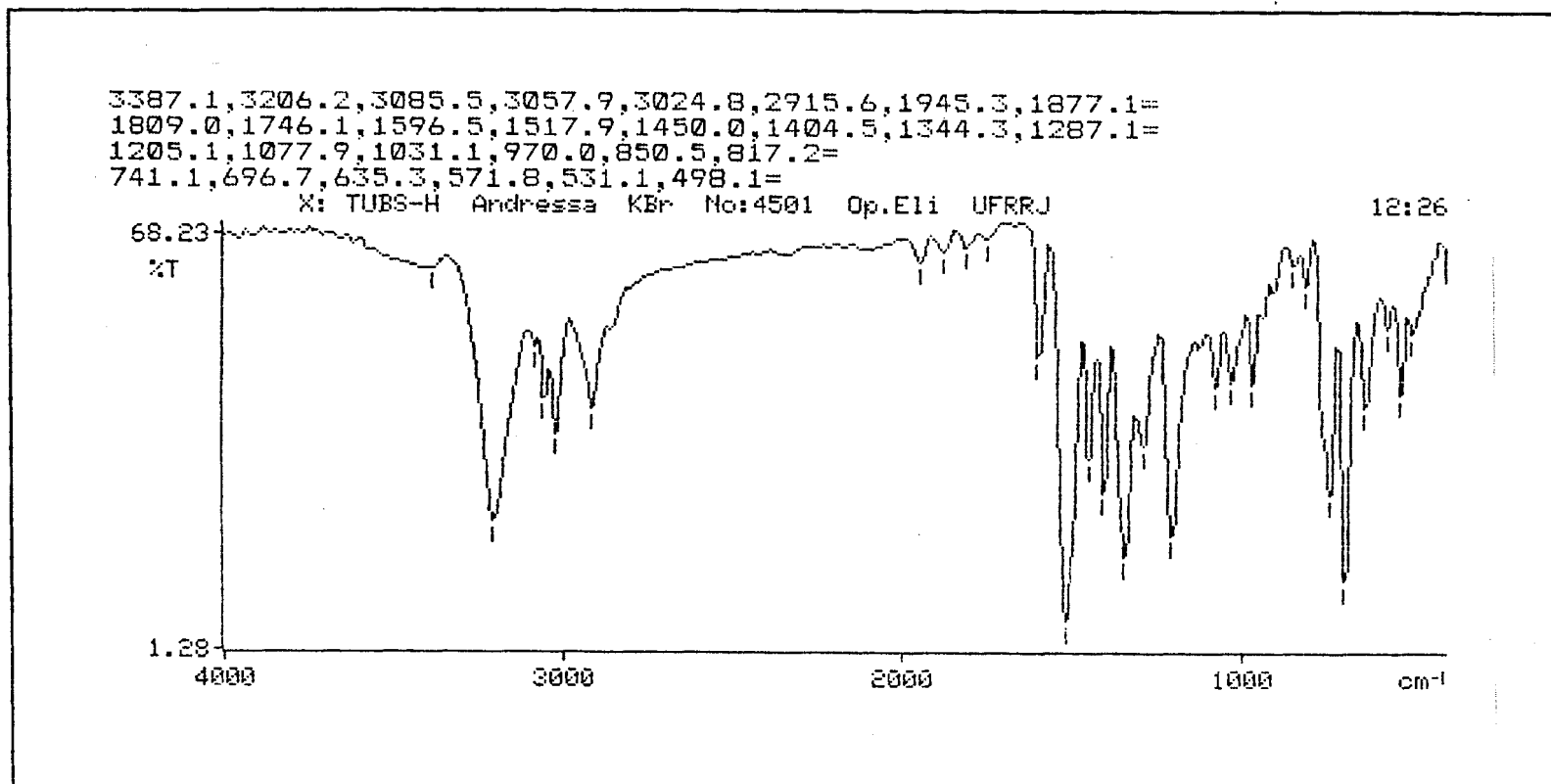


Figura 86: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66)

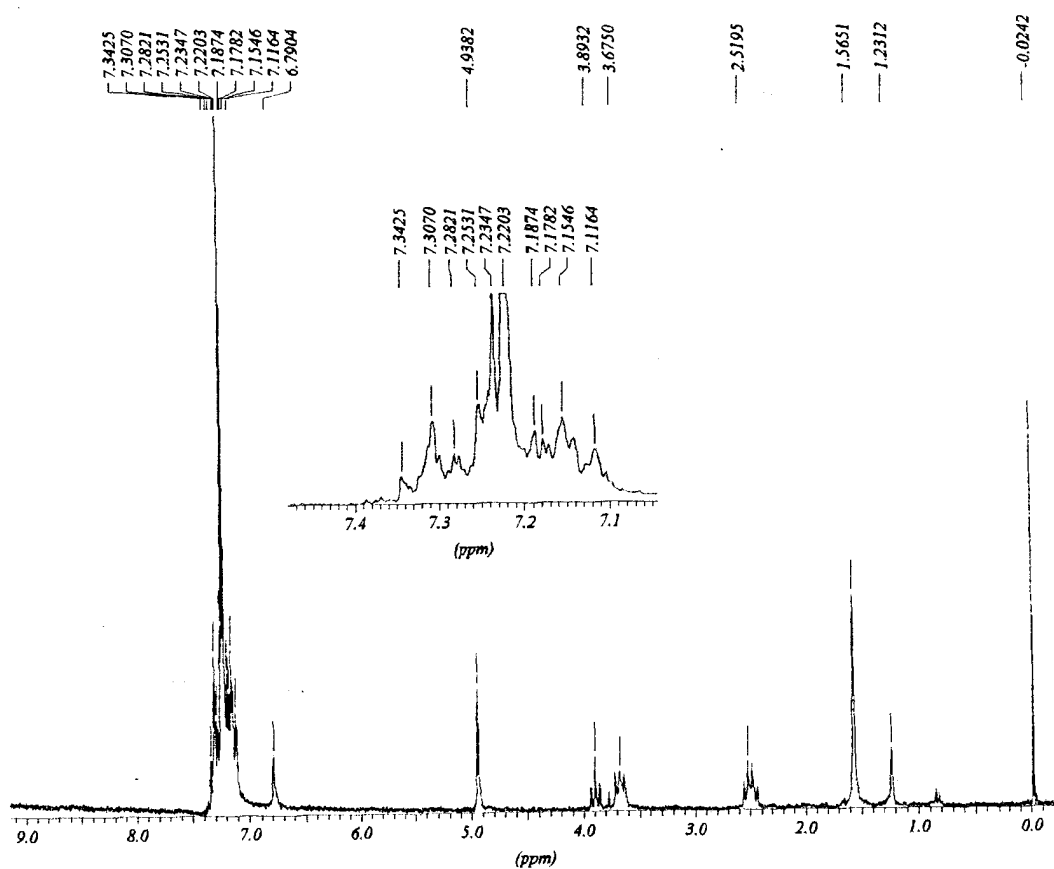


Figura 106: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-[3,3-difenilpropil]-N-benzil-N'-feniltiouréia (73)

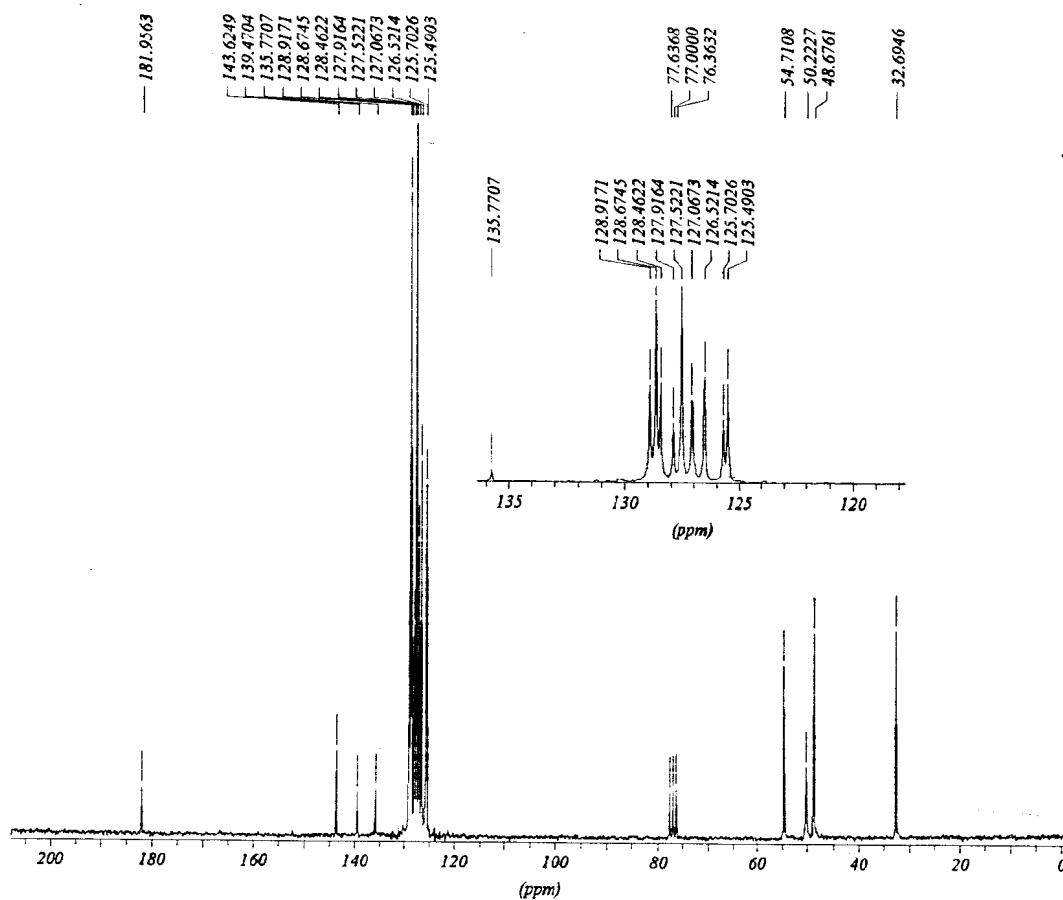


Figura 88: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66)

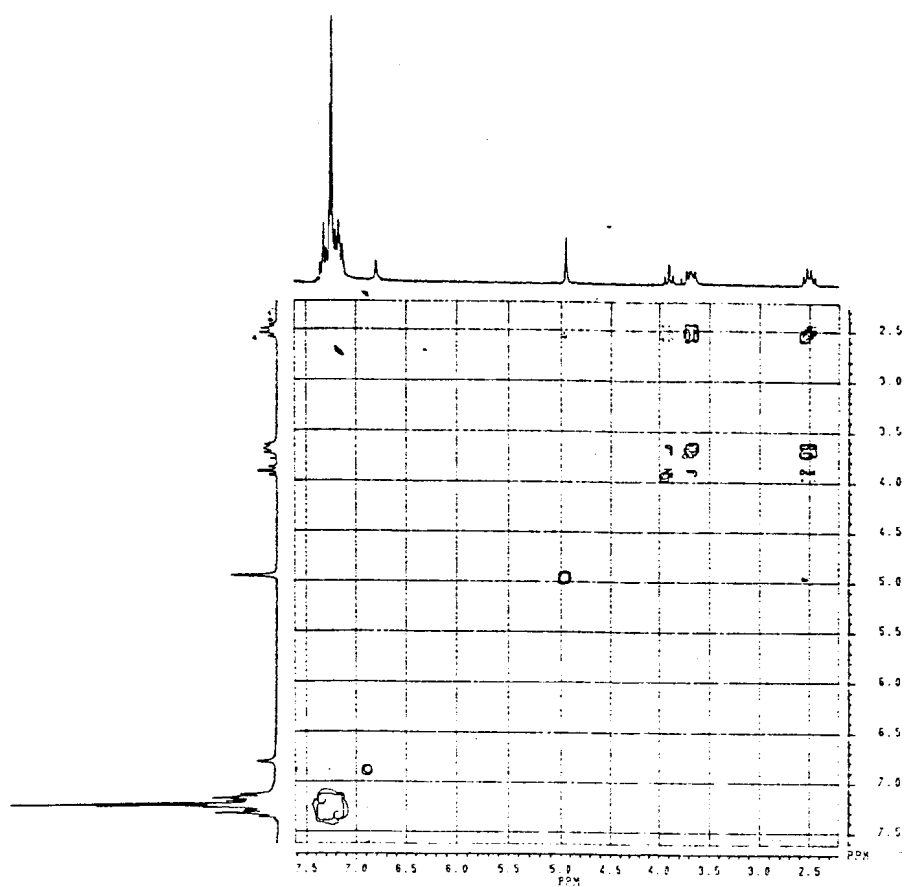


Figura 89: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a N-3,3-difenilpropil-N-benzil-N'-feniltiouréia (66)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3440-3199 (NH), 3023 (CH arom.), 2915 (CH alif.), 1519 (C=C), 1348 (C=S), 1205 (C-N),  
836 (CH arom. *p*-dissub.), 759 (CH arom. monosub.)

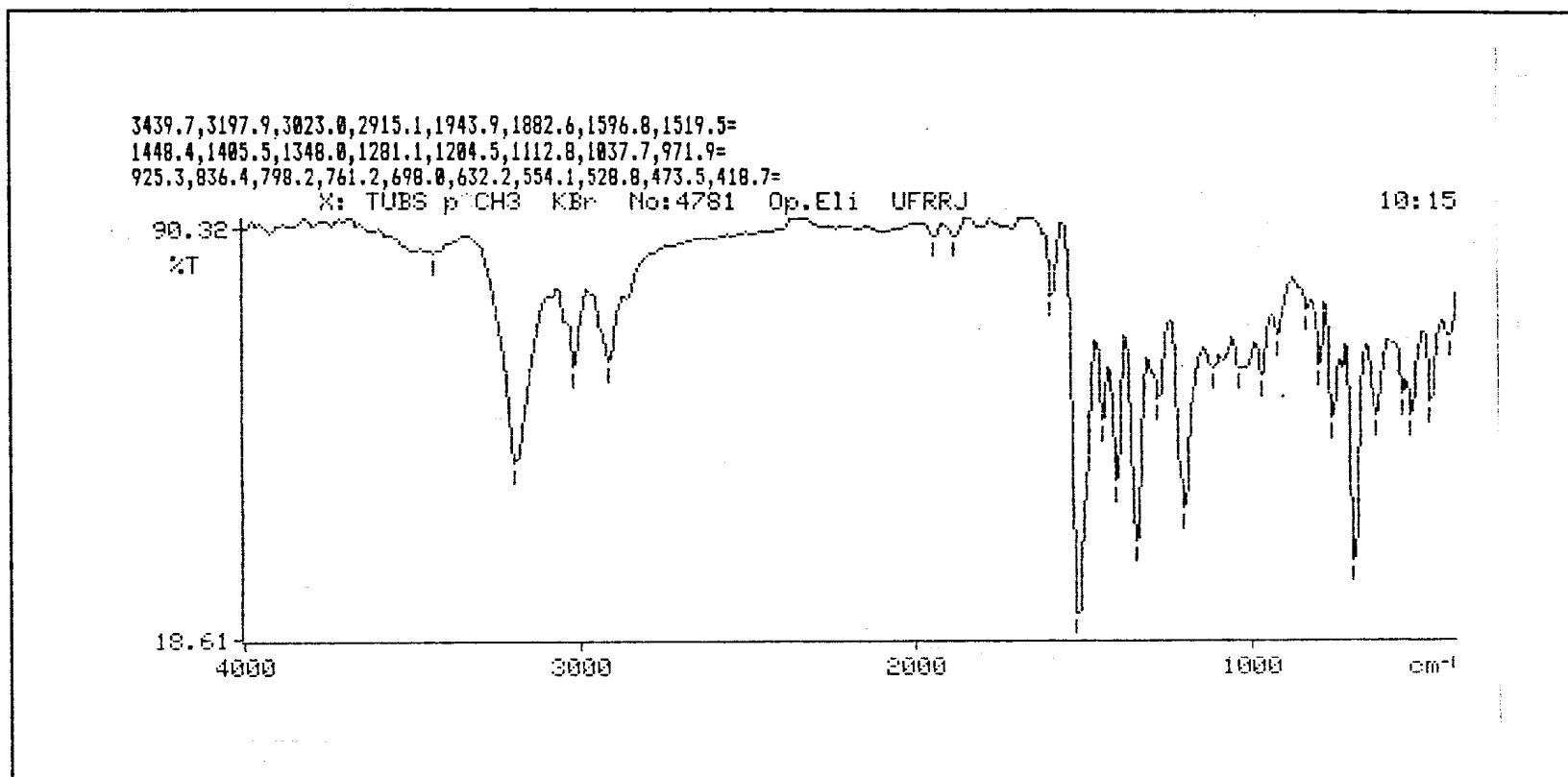


Figura 90: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67)

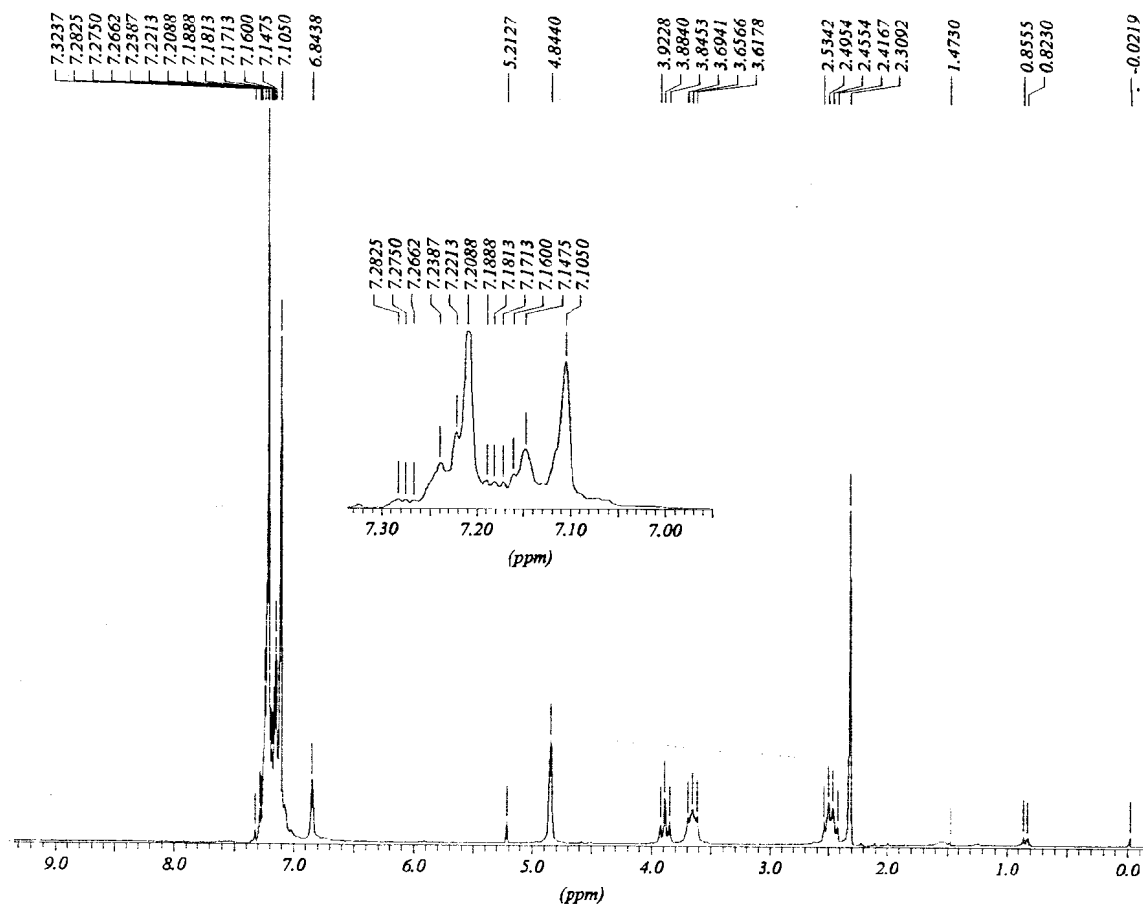


Figura 91: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67)

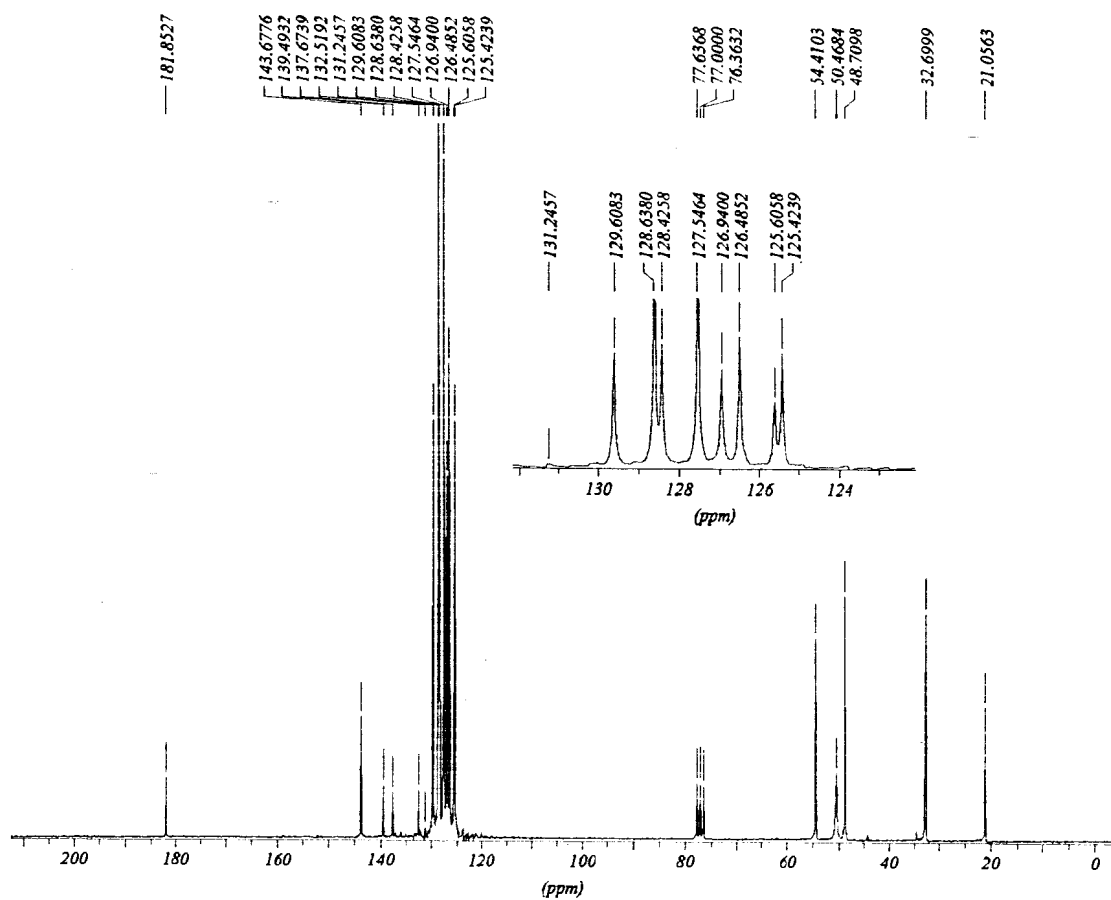
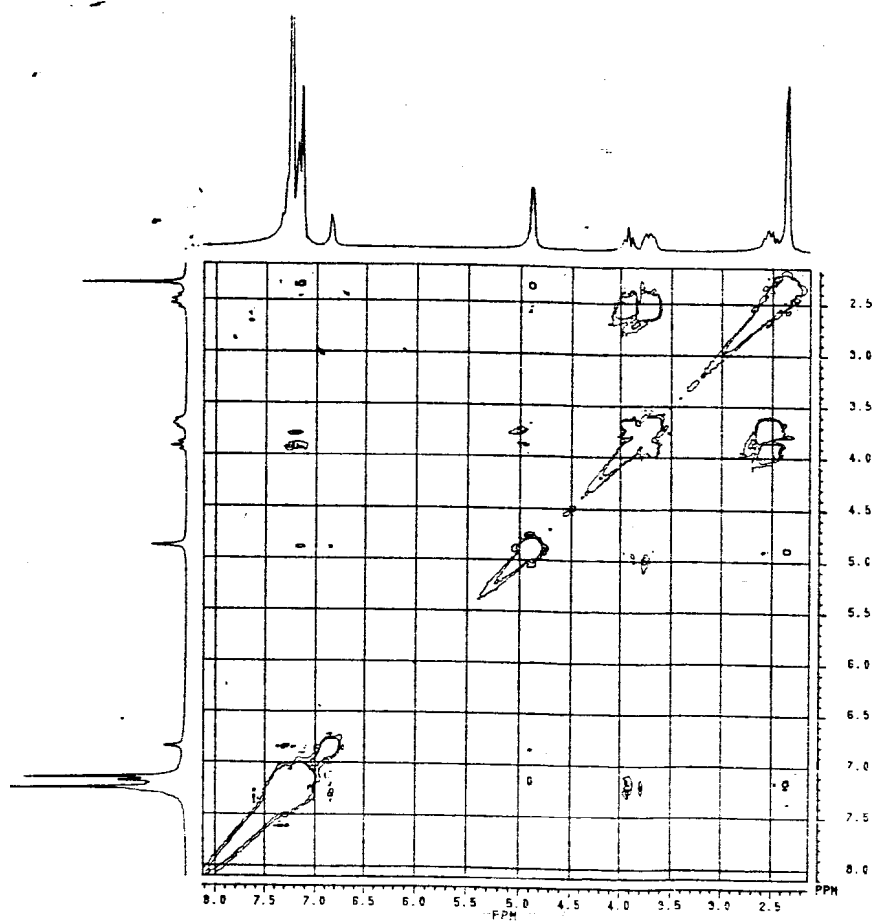


Figura 92: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniltiouréia (92)



**Figura 93:** Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-metil-benzil]-N'-feniltiouréia (67)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3409-3203 (NH), 3055-3025 (ass., sim., CH arom.), 2918-2889 (ass., sim., CH alif.), 1519 (C=C), 1345 (C=S),  
1203 (C-N), 862 (CH arom. trissub.), 762 (CH arom. monosub.)

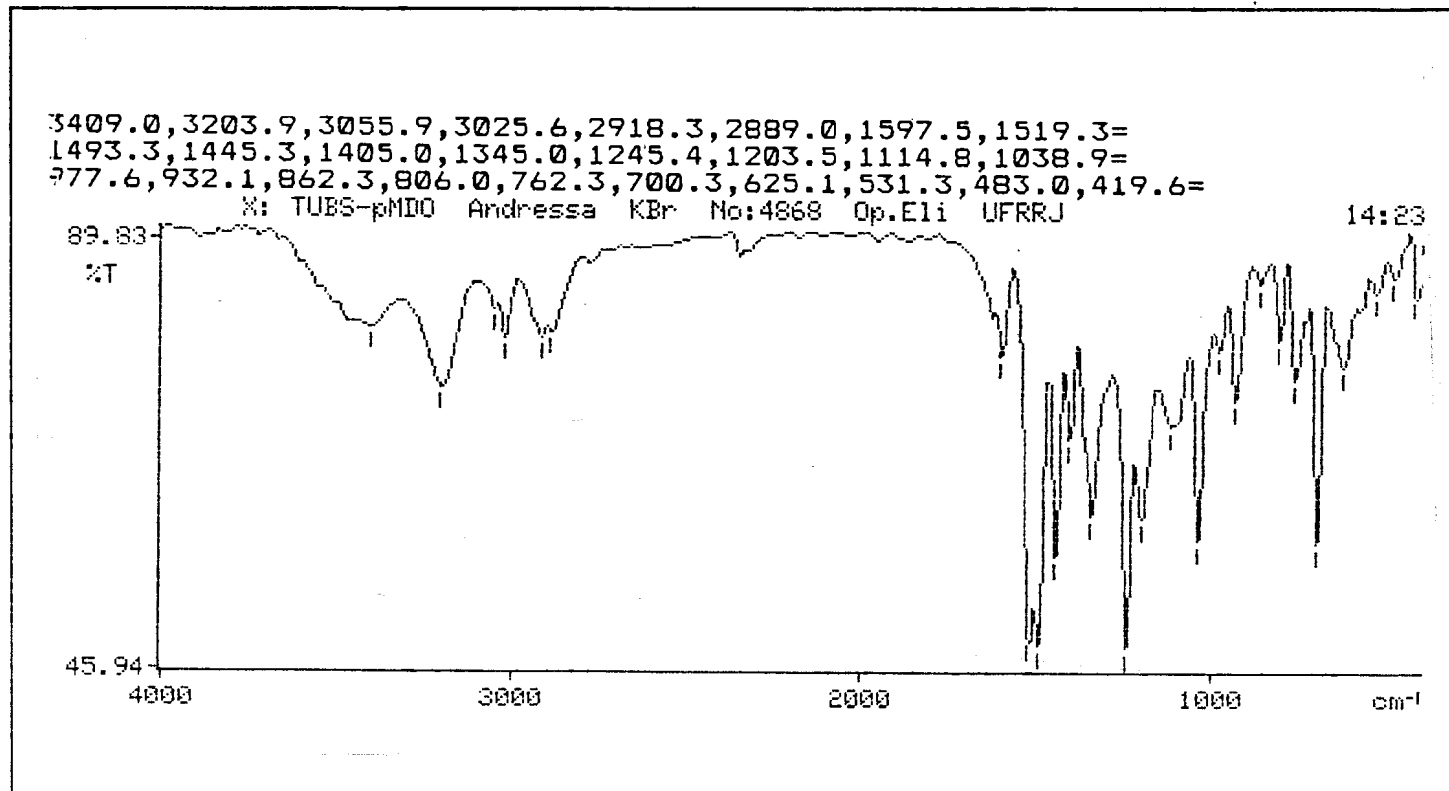


Figura 94: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68)

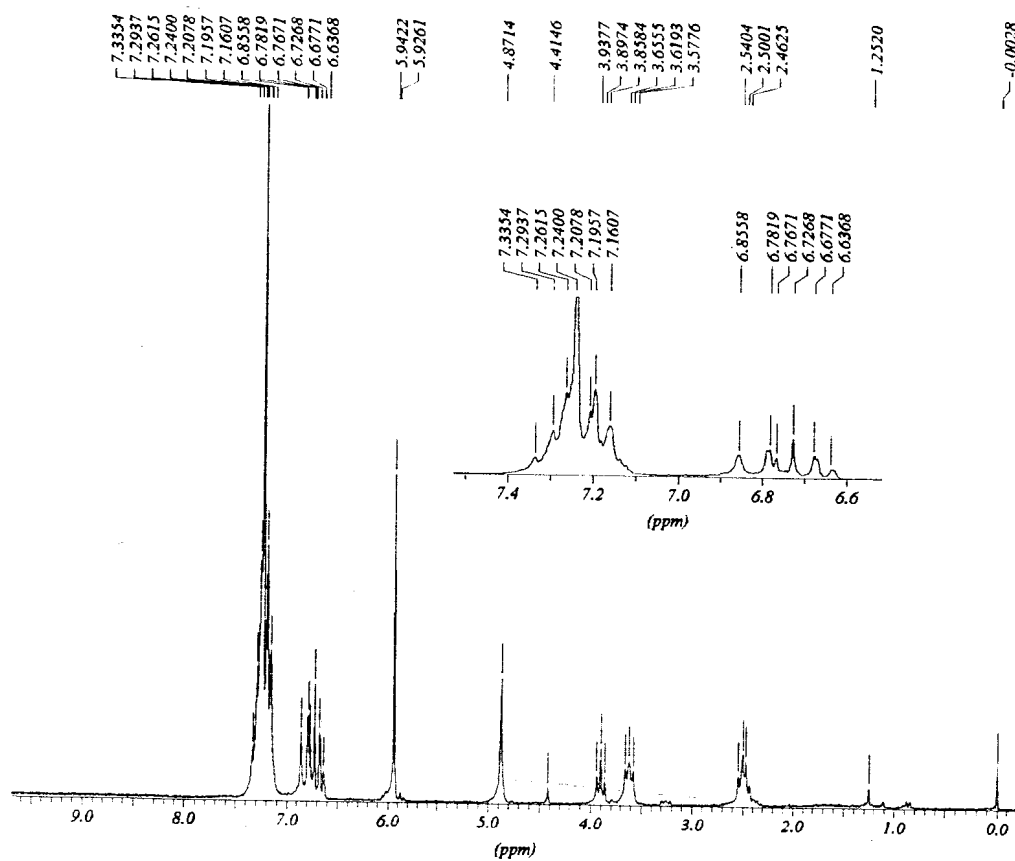


Figura 95: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68)

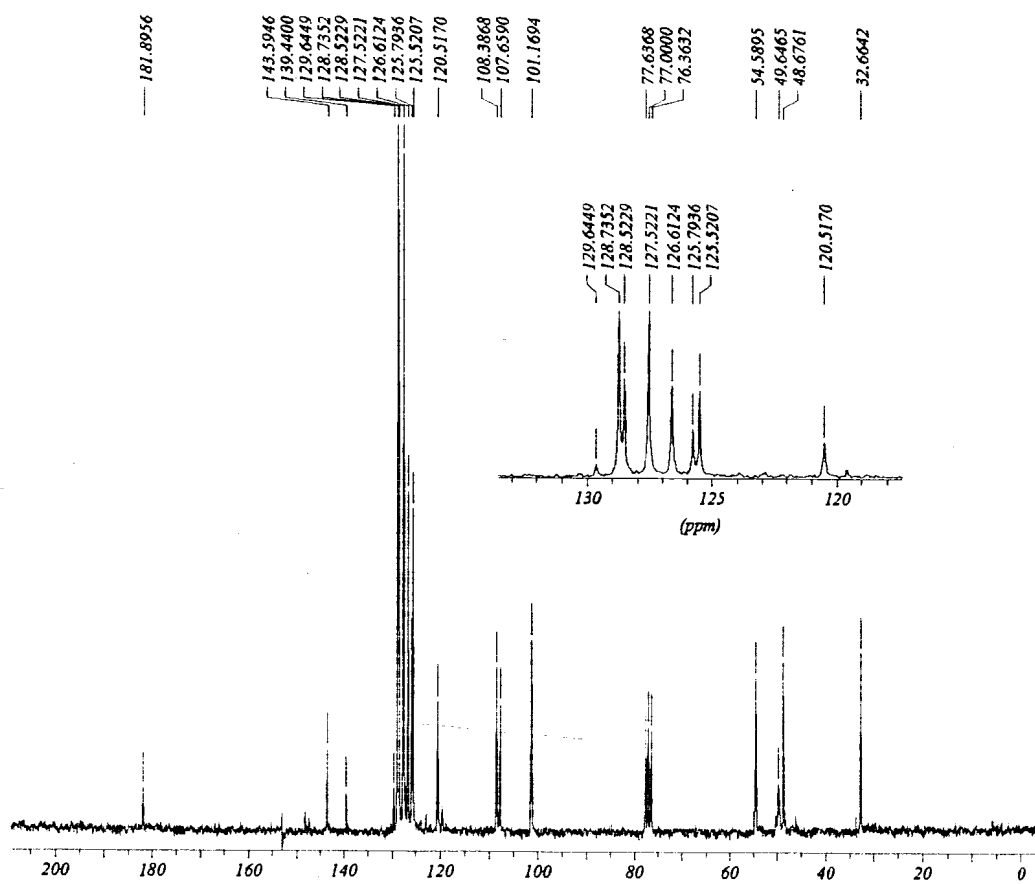
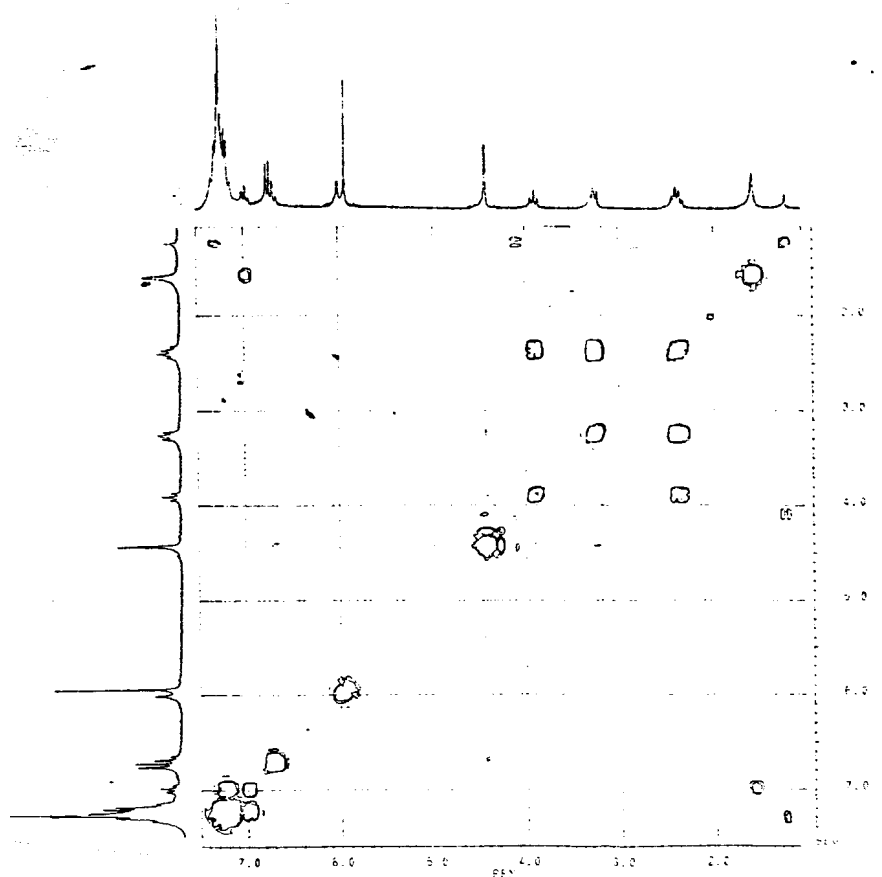


Figura 96: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a ]

N-3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68)



**Figura 97:** Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a l  
 $\nabla$ -3,3-difenilpropil-N-[3,4-metilenodióxi-benzil]-N'-feniltiouréia (68)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3389-3202 (NH), 3054-3024 (ass., sim., CH arom.), 2914 (CH alif.), 1519 (C=C), 1350 (C=S), 1204 (C-N), 820 (CH arom. *p*-dissub.)

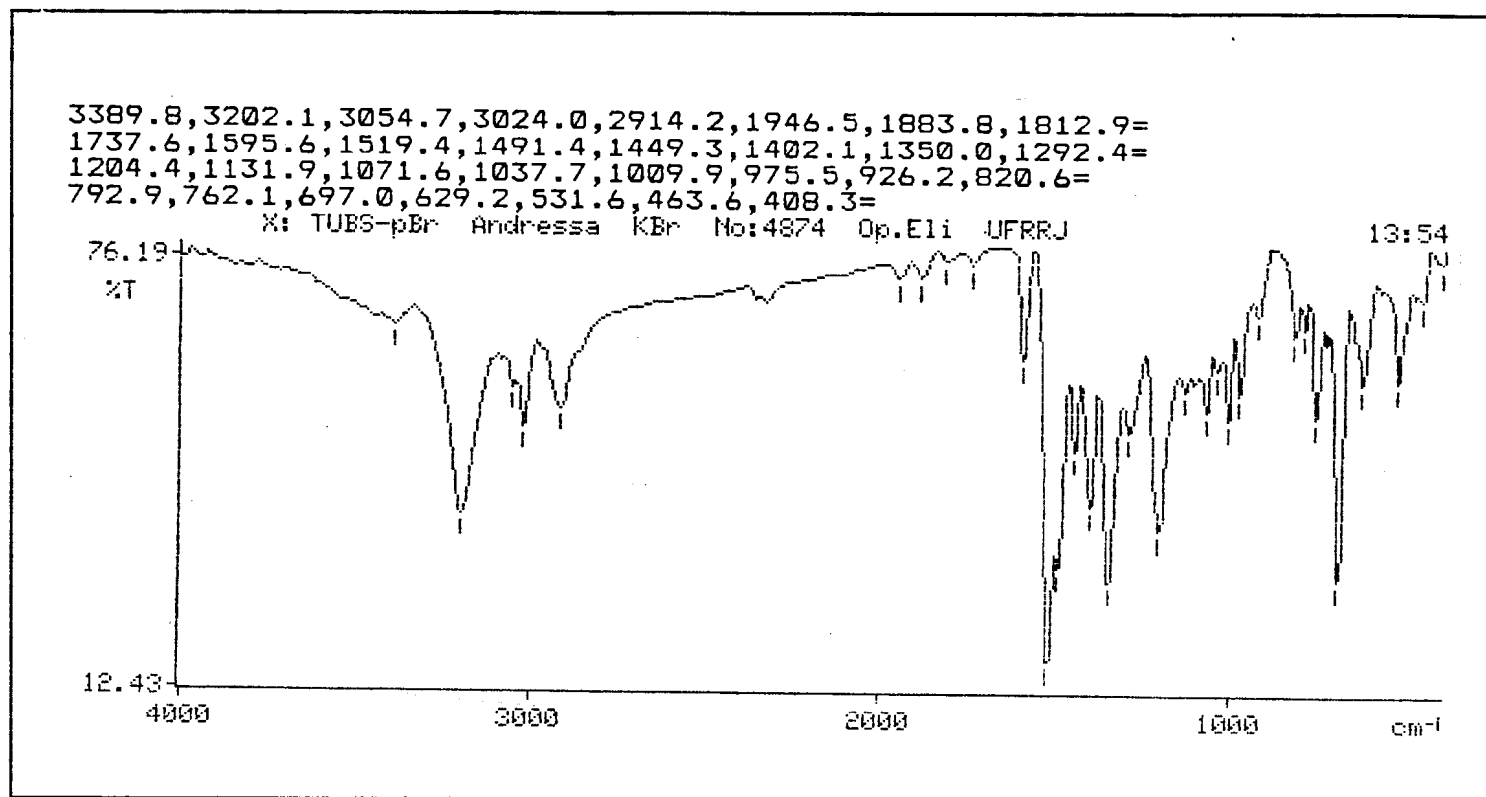


Figura 98: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69)

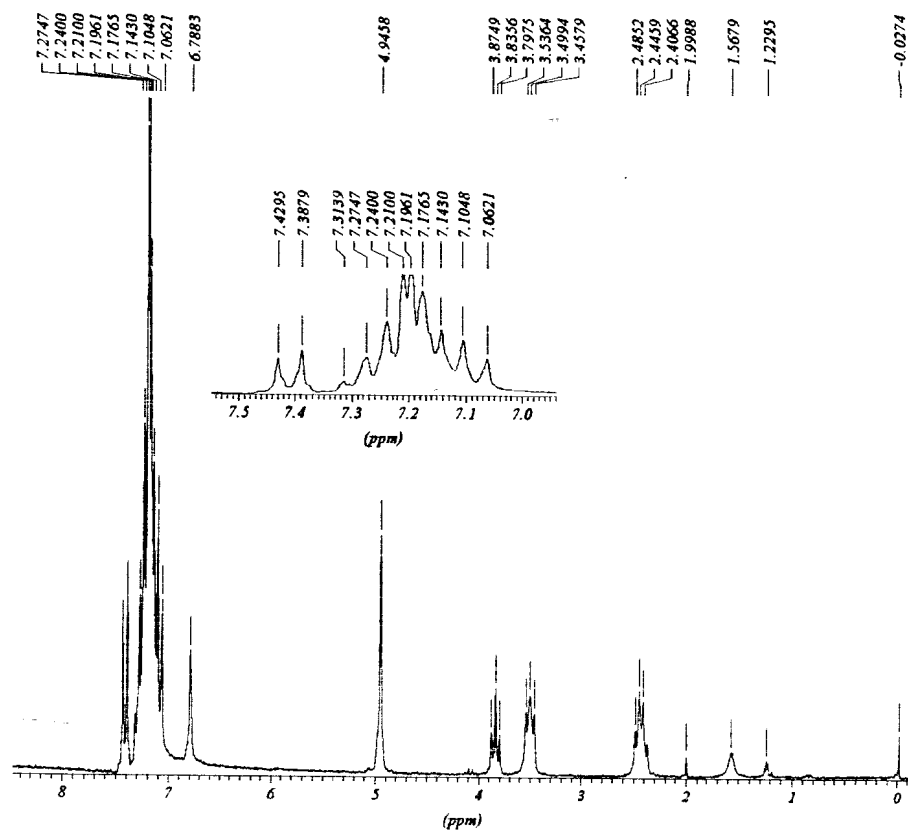


Figura 99: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69)

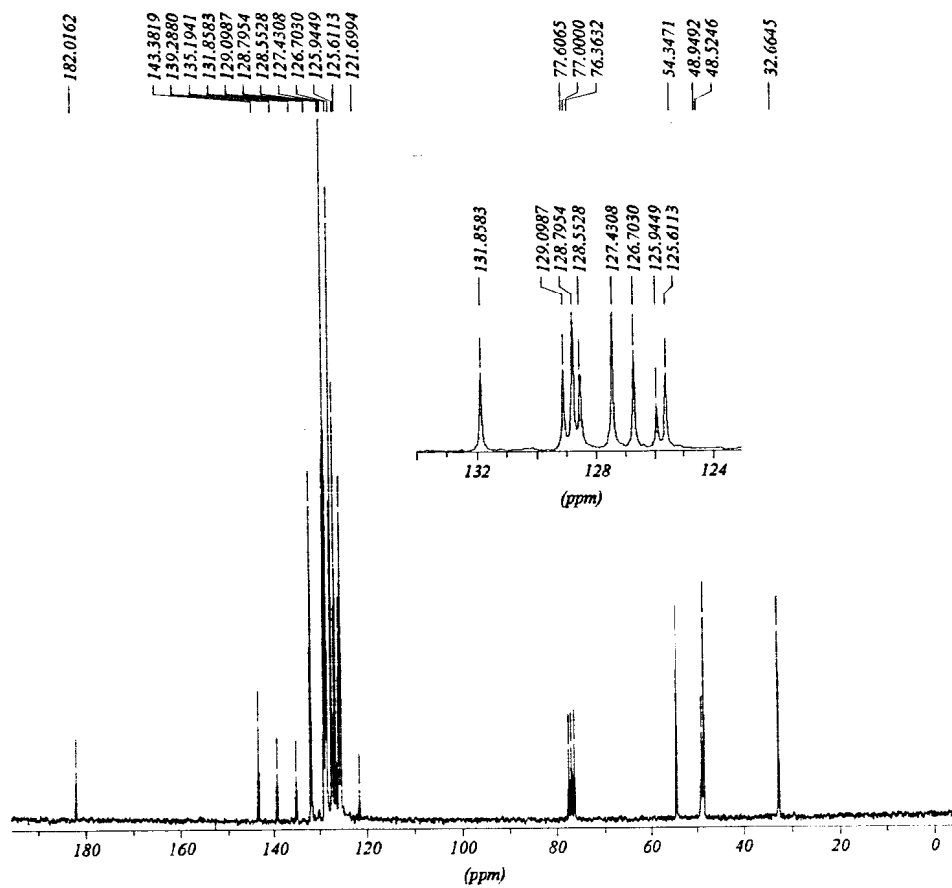
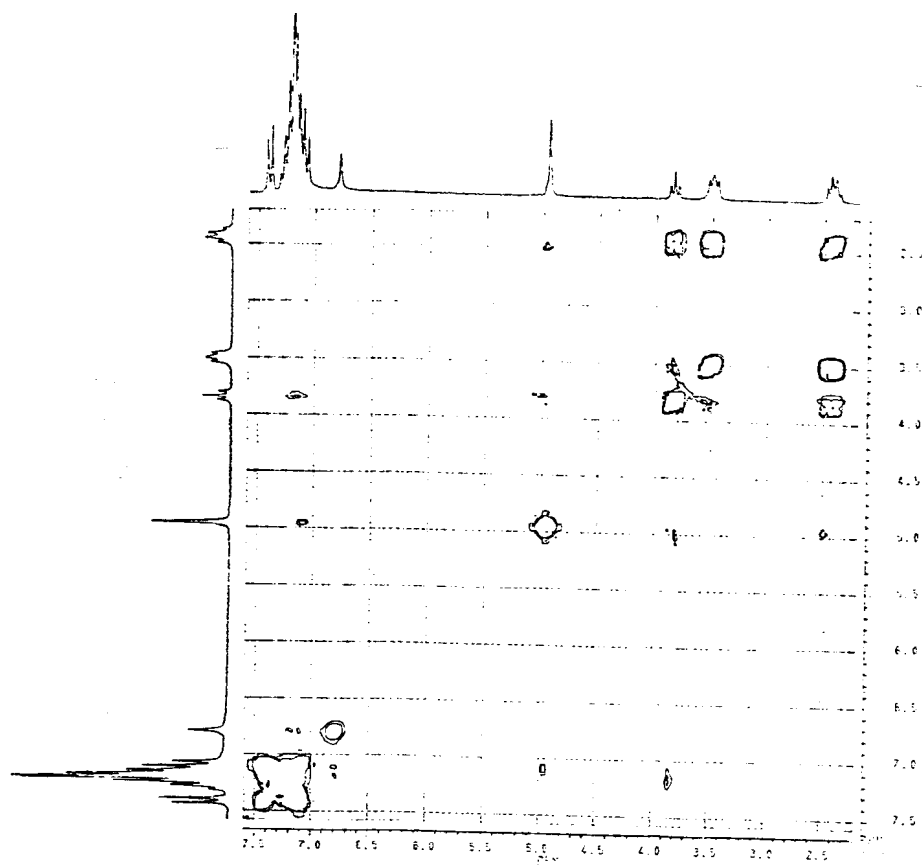


Figura 100: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69)



**Figura 101:** Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-bromo-benzil]-N'-feniltiouréia (69)



IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3356 (NH), 3028 (CH arom.), 2927 (CH alif.), 2228 (CN), 1525 (C=C), 1348 (C=S), 1254 (C-N),  
815 (CH arom. *p*-dissub.), 746 (CH arom. monosub.)

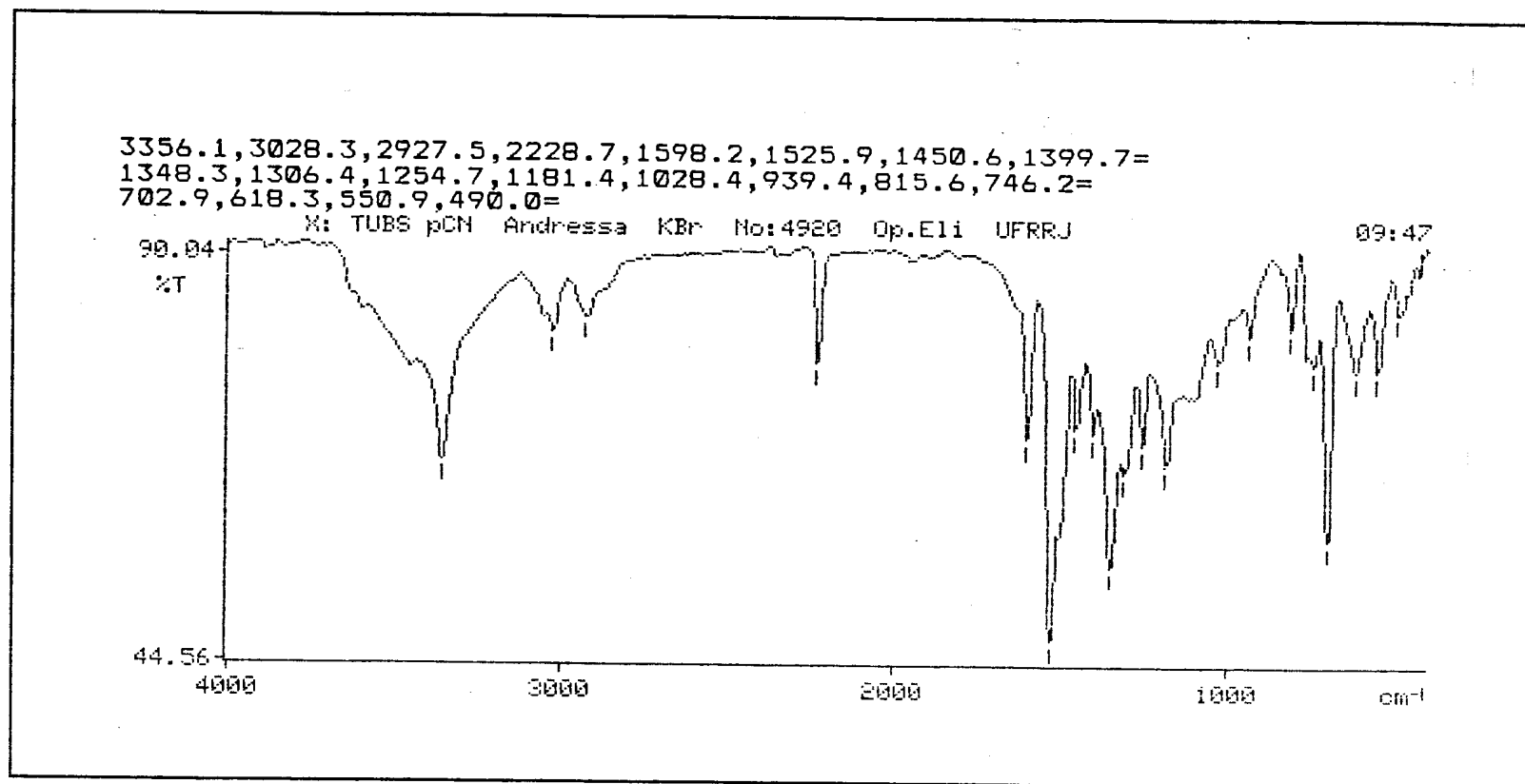


Figura 102: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70)

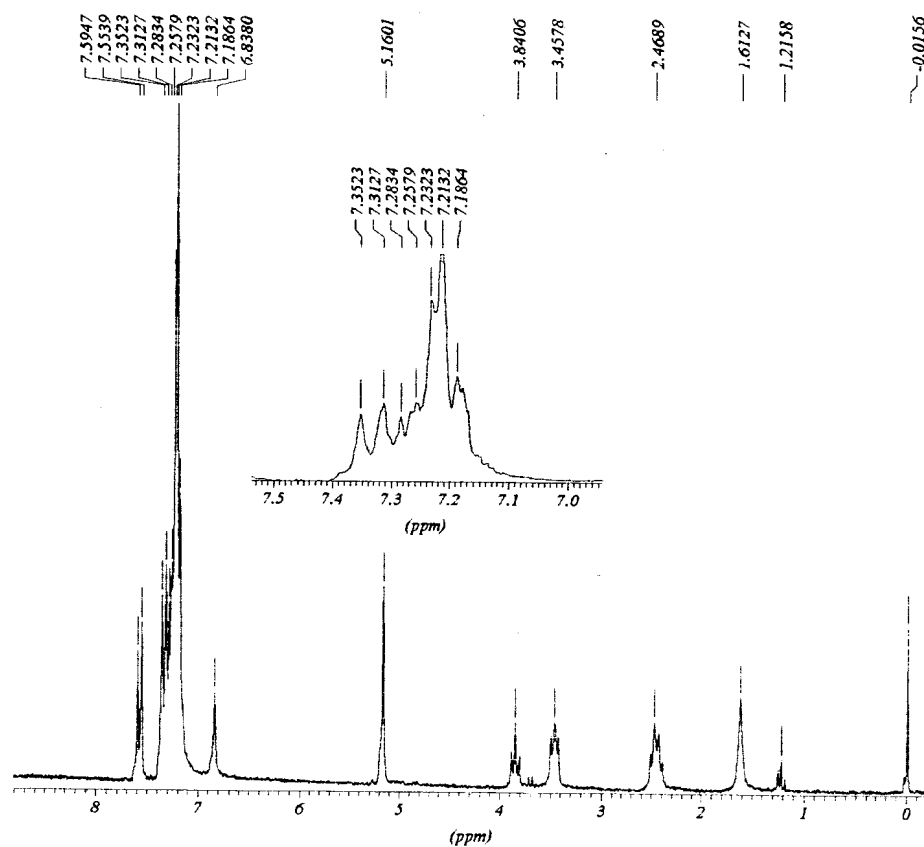


Figura 103: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70)

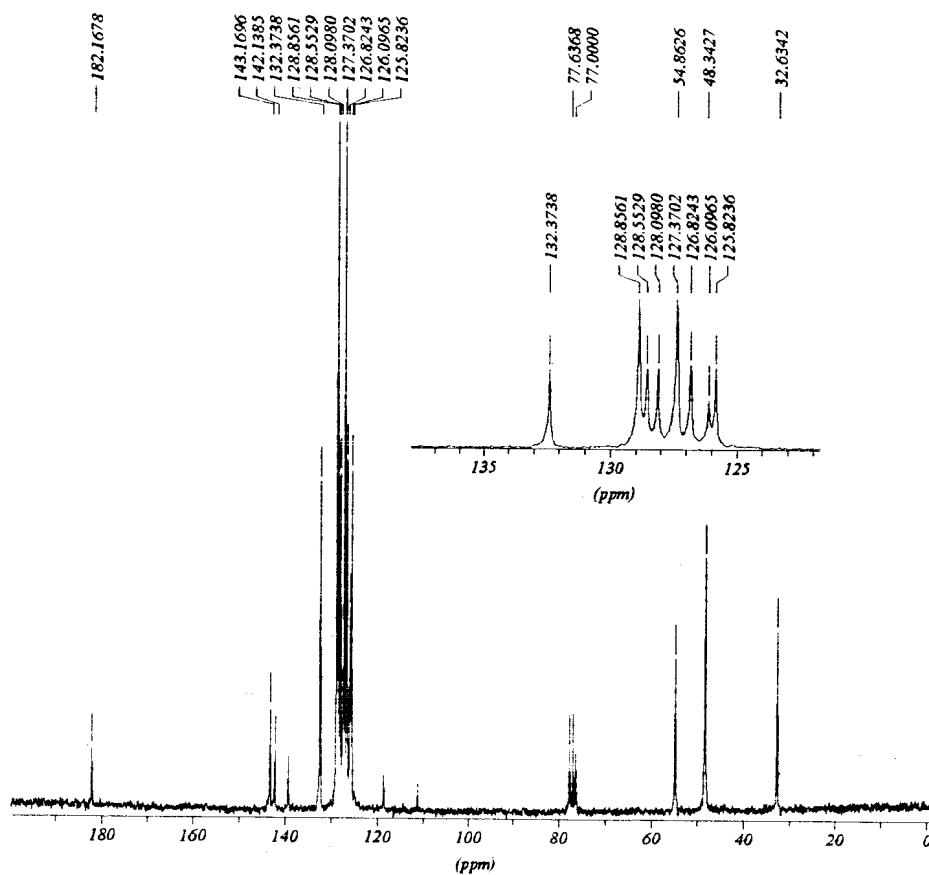
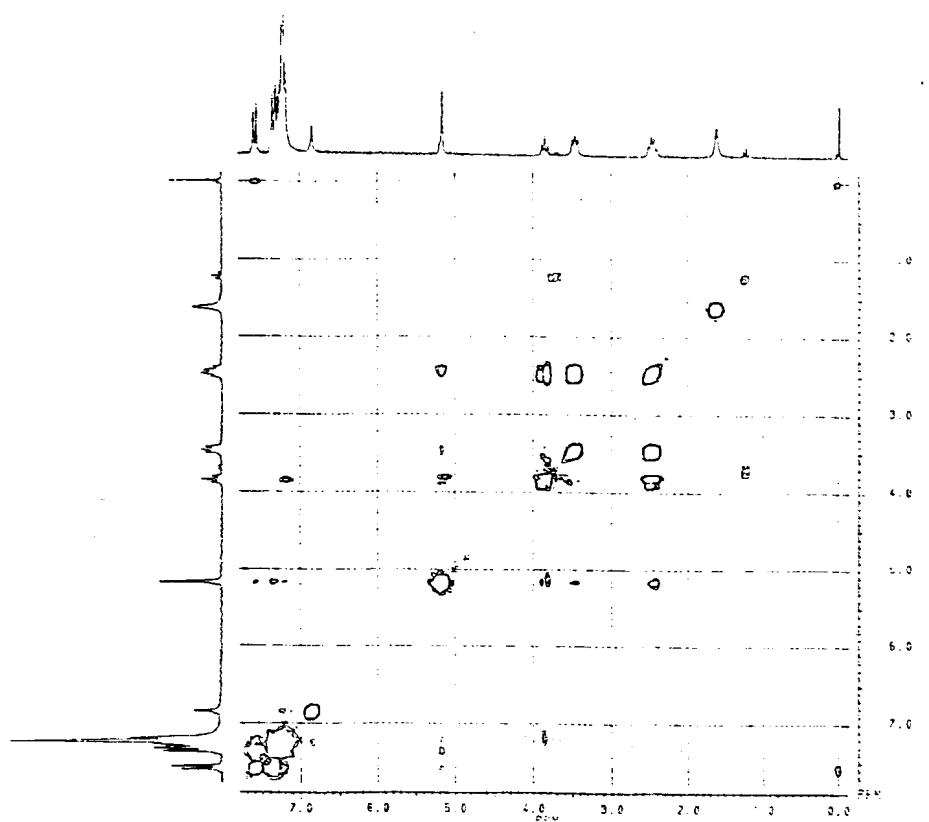


Figura 104: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70)



**Figura 105:** Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-ciano-benzil]-N'-feniltiouréia (70)

IV (cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3382 (NH), 3025 (CH arom.), 2925-2858 (ass., sim., CH alif.), 1517 (C=C), 1341 (C=S), 1196 (C-N),  
840 (CH arom. *p*-dissub.), 748 (CH arom. monosub.)

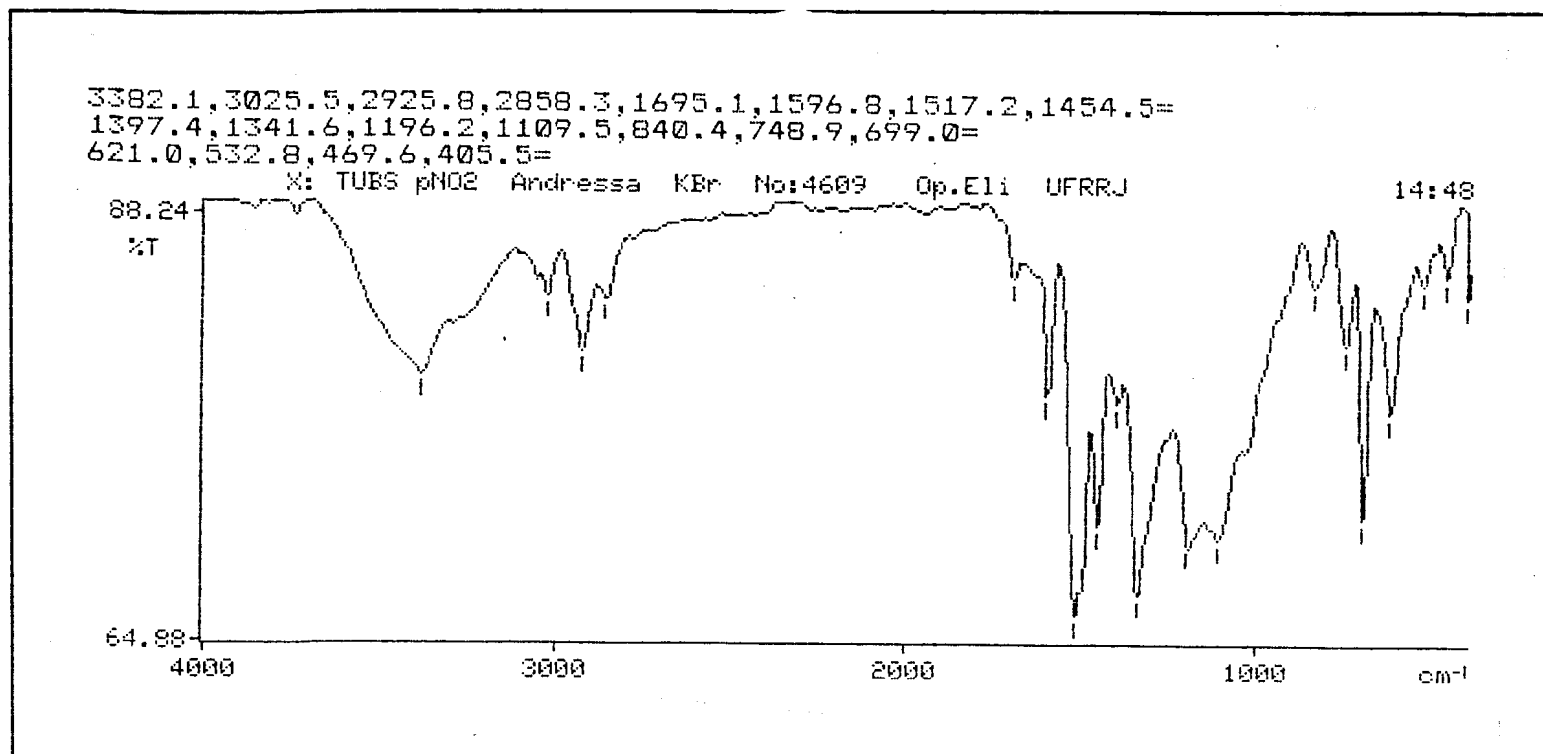


Figura 106: Espectro de IV para a N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71)

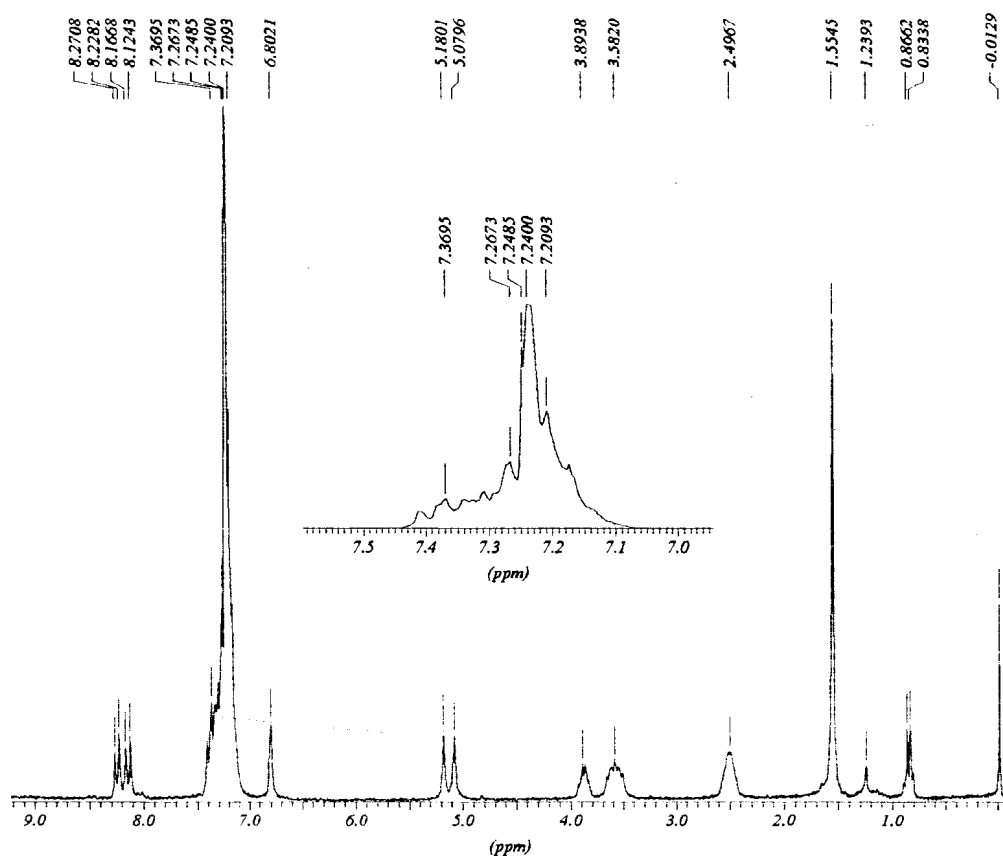


Figura 107: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71)

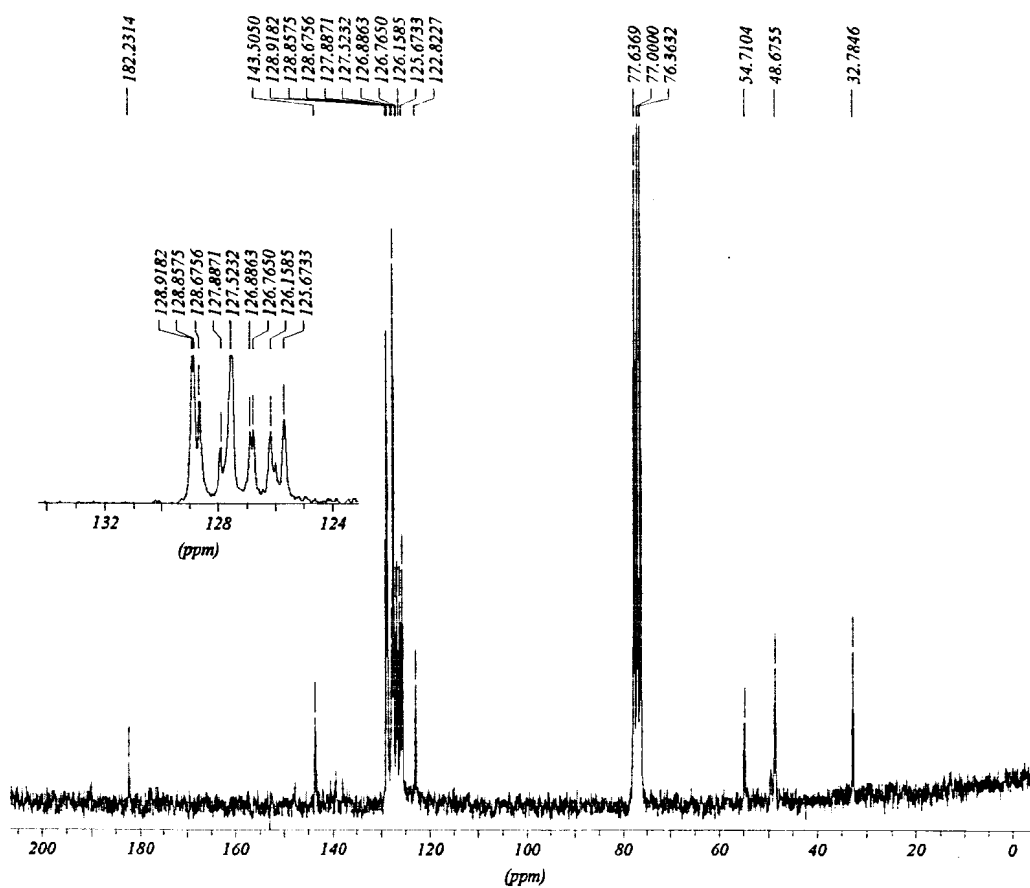


Figura 108: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a N-3,3-difenilpropil-N-[p-nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71)

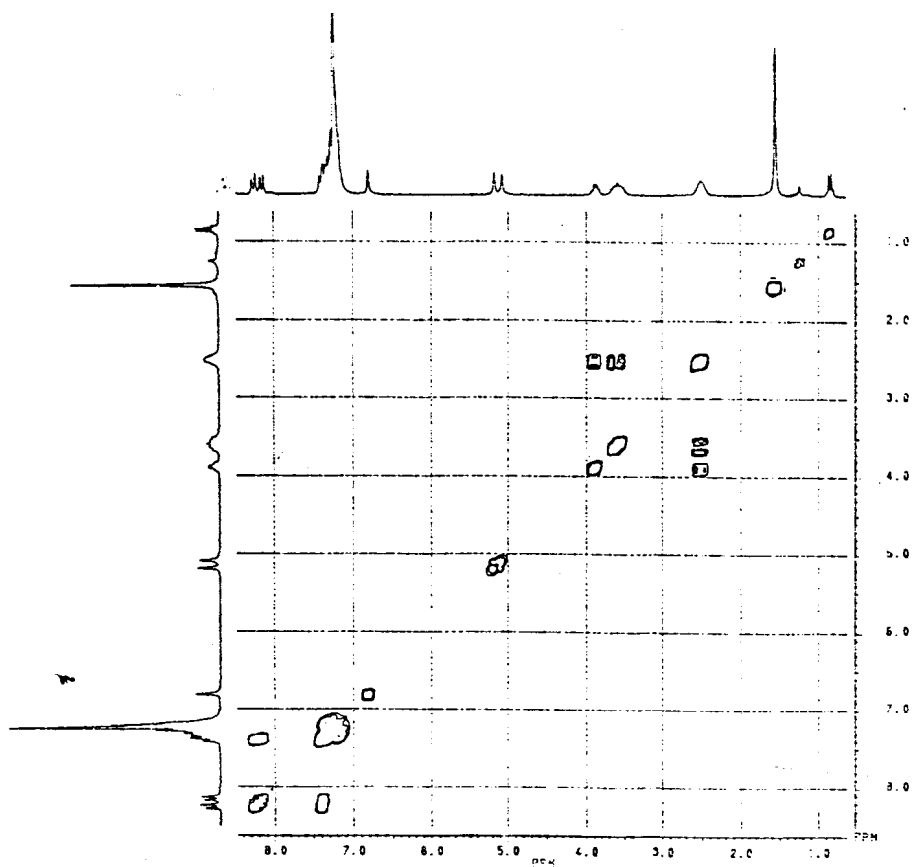


Figura 109: Espectro de  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -cosy para a  
N-3,3-difenilpropil-N-[*p*-nitro-benzil]-N'-feniltiouréia (71)



IV (cm<sup>-1</sup>): ν 3320-3218 (NH), 3031 (CH arom.), 2923-2864 (ass., sim., CH alif.), 1600 (C=N), 1510 (C=C),  
756 (arom. monosub.)

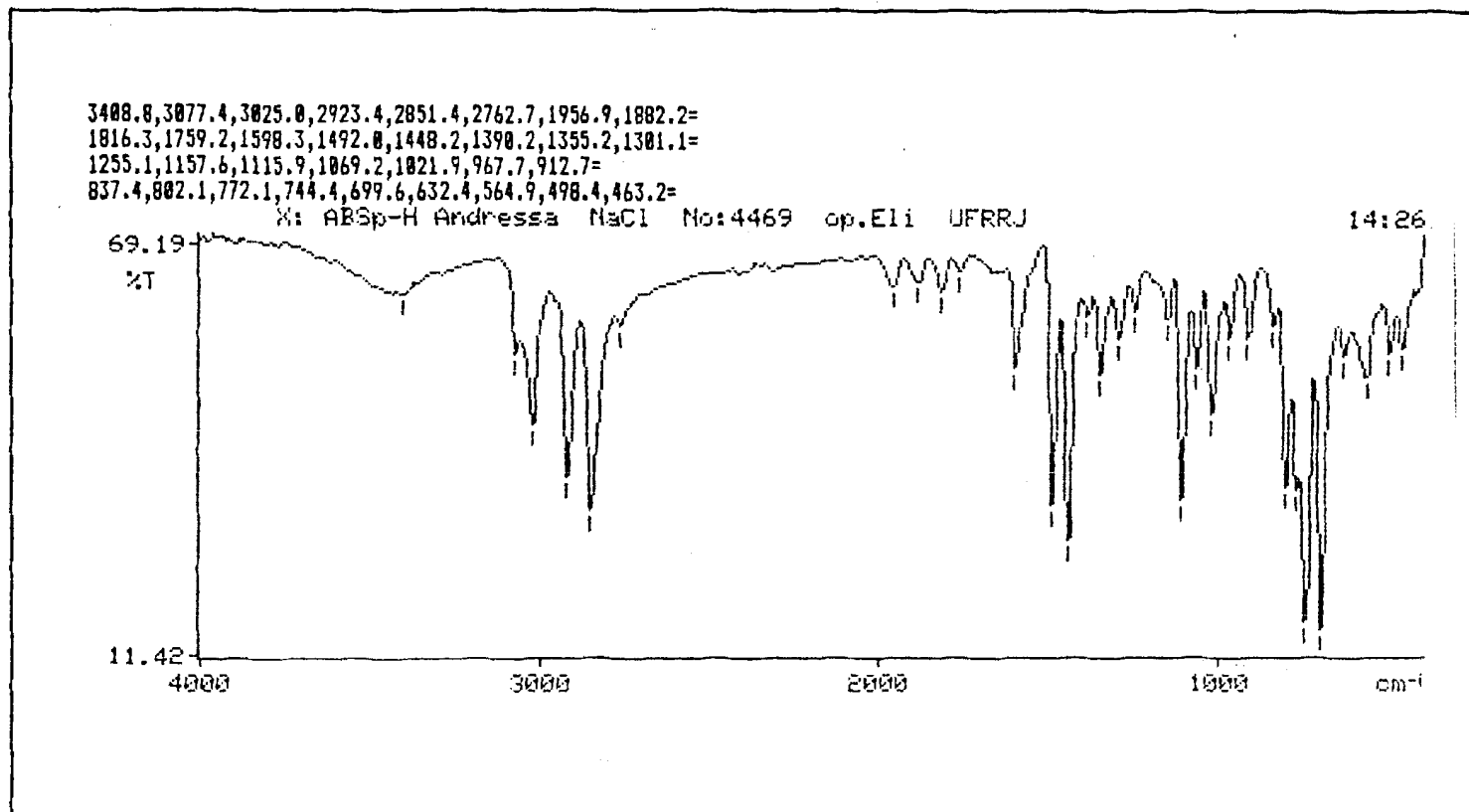


Figura 110: Espectro de IV para a 1-fenil-3-metil-pirazol-benzilamina (72)

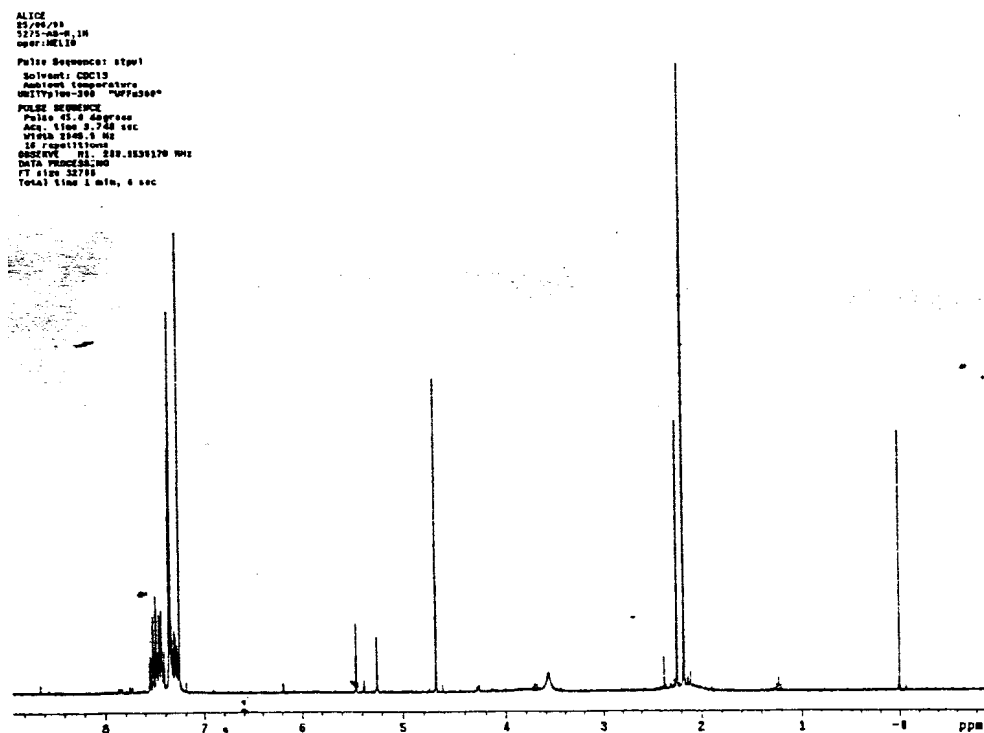


Figura 111: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 1-fenil-3-metil-pirazol-benzilamina (72)

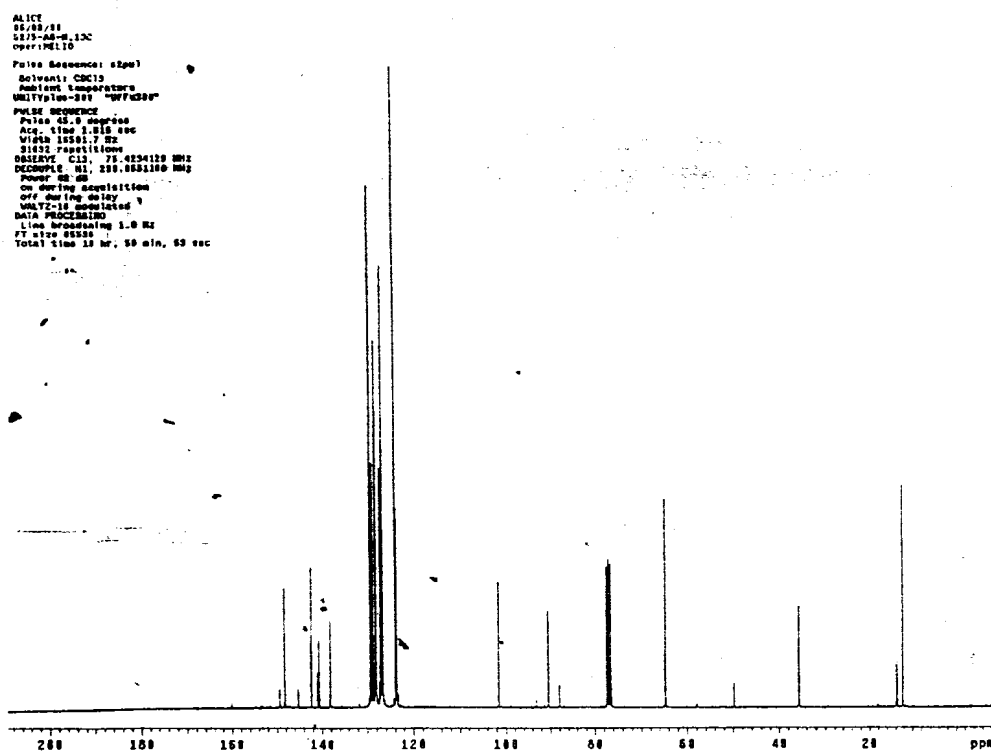


Figura 112: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para a 1-fenil-3-metil-pirazol-benzilamina (72)