

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE *N*-BENZIL E *N*-FENETIL-AMIDAS NA AUSÊNCIA DE
SOLVENTE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICHAGASI DE FENIL-
TIOSEMICARBAZONAS FLUORO-SUBSTITUÍDAS**

JONAS DA SILVA SANTOS

2015



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE N-BENZIL E N-FENETIL-AMIDAS NA AUSÊNCIA DE
SOLVENTE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICHAGASI DE FENIL-
TIOSEMICARBAZONAS FLUORO-SUBSTITUÍDAS**

JONAS DA SILVA SANTOS

Sob orientação da Prof. Dra.

AUREA ECHEVARRIA AZNAR NEVES LIMA

e co-orientação do Prof. Dr.

CLÁUDIO EDUARDO RODRIGUES DOS SANTOS

Dissertação submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**,
no Programa de Pós-Graduação em Química,
Área de Síntese Orgânica.

Seropédica, RJ

Agosto de 2015

547.042

S237s

T

Santos, Jonas da Silva, 1990-

Síntese de *N*-benzil e *N*-fenetil-amidas na ausência de solvente e avaliação da atividade antichagasi de feniltiossemicarbazonas fluoro-substituídas / Jonas da Silva Santos - 2015.

212 f.: il.

Orientador: Aurea Echevarria Aznar Neves Lima.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Química.

Bibliografia: f. 88-99.

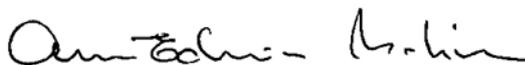
1. Amidas - Teses. 2. Amidas - Síntese - Teses. 3. Síntese orgânica - Teses. 4. Tripanossomatídeo - Teses. 5. Leishmaniose - Teses. 6. Solventes - Teses. I. Lima, Aurea Echevarria Aznar Neves, 1950-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Química. III. Título.

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

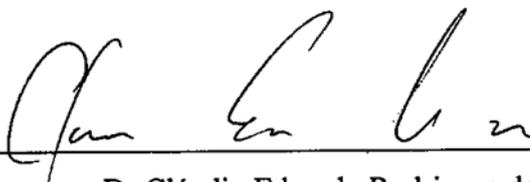
JONAS DA SILVA SANTOS

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no curso de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração Química Orgânica.

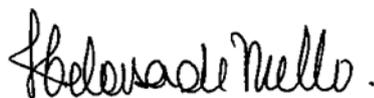
DISSERTAÇÃO APROVADA EM 31/08/ 2015



Dr^a Aurea Echevarria Aznar Neves Lima
(Departamento de Química - UFRRJ) – Orientadora



Dr Cláudio Eduardo Rodrigues dos Santos
(Departamento de Química - UFRRJ) – Co-orientador



Dr^a Heloisa de Mello (Departamento de Química do Campus de Itabaina - UFS)



Dr Luciano Ramos Suzart (Departamento de Química - UFRRJ)

Agradeço primeiramente a Deus que tem traçado meus passos desde o início, não me abandonando em nenhum momento e participando de decisões fundamentais em minha vida.

Agradeço à minha família, que sempre me ajudou e me suportou todo esse tempo, eu sei que não foi fácil. Em especial a minha mãe, Maria Madalena, que sempre se sacrificou pelos seus filhos, espero ter te dado mais orgulho que trabalho, te amo!

Aos meus queridos irmãos Jefferson, Jonathan e Jessé, também as minhas queridas cunhadas Bárbara, Ruthe e Cristihelin, respectivamente e a mais nova integrante da família, minha sobrinha Isadora.

Agradeço ao meu pai, que o tempo não permitiu aproveitar deste momento, por todos os ensinamentos, apoio e força que me deu para que hoje eu pudesse estar aqui.

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Áurea Echevarria, pelos ensinamentos, paciência e carinho durante essa longa jornada. Ao Prof. Dr. Claudio Eduardo e a todos os amigos/família do laboratório NUSQUIMED: Carlinha, Cris, Mariana Albuquerque, Danilo, Andressa, André, Arthur, Vivi, João, Lorrane, Mari, Bia, Nohana, ficarei aguardando a confraternização de fim de ano.

Agradeço aos meus queridos mestres, Dra. Rosane Nora, Dr. Luciano Ramos, Dr. Arthur Eugen, Dr. Carlos Mauricio, Dr. Marco Edilson, Dr. Mario Geraldo, Dr. Aurélio Baird por confiaram a mim suas experiências, conhecimento e valores.

Agradeço à todos os amigos que fiz em seropédica nestes últimos anos, em especial a minha querida cúmplice Débora, ao Carlos, Kamila, Rômulo e Cósme, nos encontramos no nosso ChurrasQuim após se encerrarem os

trabalhos. Aos técnicos amigos, nossa convivência deixou de ser simples coleguismo pude contar com vocês muitas vezes espero poder retribuir todos os favores.

Agradeço aos meus companheiros e amigos, moradores e agregados da casa da Suzana, que me receberam e me fizeram sentir parte desta família. Em especial Luiz Paulo pela força, palavras de conforto, risos e amizade durante esse tempo, ao Rodrigo Ferrerez, Israel, Júnior, Guilherme, Socorro, Gabriel, Rosi, Jackson, Felipe, João Paulo, João Pedro, Rodrigo Lopes, Vinicius, Yoda.

Agradeço imensamente a colaboração do Dr. Gerson Lima e todos os amigos do SEBRE, especialmente Jade e Adriana, vocês são parte fundamental neste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Jorge Luiz, pela parceria e gentileza na realização deste trabalho.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior – CAPES e ao Departamento de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, que me recebeu de braços abertos.

RESUMO

SANTOS, Jonas da Silva. **Síntese de N-benzil e N-fenetil-amidas na ausência de solvente e avaliação da atividade antichagasi de fenil-tiossemicarbonos fluoro-substituídas**, 2015. 209p Dissertação (Mestrado em Ciências, Química Orgânica). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2015.

As doenças classificadas como negligenciadas são constituídas por um grupo de endemias causadas por agentes infecciosos e parasitários, atacando principalmente populações de baixa renda que sofrem por falta de saneamento básico. Resultados de trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa indicaram a importância de amidas frente a parasitas do gênero *Leishmania*. Recentemente, estudos frente à *Leishmaniaamazonensis* e *Trypanosoma cruzi* mostraram-se extremamente promissores para uma série de tiossemicarbonos. Neste trabalho foram sintetizadas 21 amidas por duas vias sintéticas distintas (metodologia A e metodologia B) com intuito comparativo, baseando-se nos princípios da Química Verde, visando os ensaios frente a parasitas da classe dos tripanossomatídeos. O estudo comparativo destas sínteses aponta para uma via mais eficaz, ativada por “*grinding*” (reação na ausência de solvente, metodologia B). Quando correlacionando as metodologias A e B, observou-se que: foram obtidos valores maiores que 60% de economia atômica (EA%) na metodologia B, cerca de 27% a mais que a metodologia A; a eficiência de massa da reação (EMR) também apresenta valores mais expressivos na metodologia B; e o fator-e envolvido na obtenção destas amidas é menor na metodologia B. Foram realizados ainda, ensaios frente a *T. cruzi* por uma série de 10 tiossemicarbonos fluorados, bem como o estudo de QSAR envolvendo descritores físico-químicos teóricos. Os ensaios foram realizados em microplacas de 96 poços na concentração de 100,0; 50,0; 25,0; 12,5; 6,25; 3,125 mg/mL diluídas em solução de dimetil-sufóxido (DMSO) em meio LIT. O valor de IC₅₀ variou de 5,64 - 29,19 µg.mL⁻¹. Após o estudo de QSAR, correlacionando parâmetros teóricos estruturais, dados experimentais e atividade biológica, chegou-se a 5 modelos matemáticos significativos, que apresentam como fatores de maior importância a lipofilicidade, os efeitos eletrônicos e pKa para a atividade antichagasi.

Palavras chave: amidas, química verde, tiossemicarbonos, atividade antichagas, QSAR.

ABSTRACT

SANTOS, Jonas da Silva. **Synthesis of N-benzyl and phenethyl-amides in solvent-free and evaluation of the antichagasi activity of fluoro-substituted phenyl-thiosemicarbazones**, 2015. 209p Dissertation (Master of Science, Organic Chemistry). Instituto de Ciências Exatas, Departamentode Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2015.

Neglected tropical diseases (NTDs) are a group of endemic diseases caused by infectious and parasitic agents; they thrive mainly among the poorest populations due to the lack of sanitation. Results found by our research group in previous studies indicated the importance of amides against *Leishmania* parasites. Recently, studies of a series of thiosemicarbazones have shown promising results against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. In this work, 21 amides were synthesised through two different synthetic methodologies (A & B), using comparative intention-to-treat analysis with green chemistry, aiming at assays against parasites from the trypanosomatid class. Comparative studies of these synthesis indicate the most efficient way was activated by grinding (reaction in the absence of solvent, methodology B). When the methodologies were compared, it was observed that: atom economy (AE%) was higher than 60% in methodology B, about 27% higher than in methodology A; reaction mass efficiency (RME) was also more significant in methodology B; and, the e-factor involved in the obtaining of amides was lower in methodology B. In addition, a series of 10 fluorided thiosemicarbazones were assayed against *T. cruzi*, and QSAR studies involving physicochemical descriptors were performed. Assays were done in microplates of 96 wells at the following concentrations: 100.0; 50.0; 25.0; 12.5; 6.25; 3.125 mg/mL, diluted in dimethyl-sulfoxide solution (DMSO) in LIT medium. IC₅₀ values varied between 5.64 and 29.19 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. After the structural theoretical parameters, experimental data and biological activity had been compared in QSAR studies, 5 significant mathematical models were found presenting lipophilicity, electronic effects and pK_a as the most important factors for the anti-Chagas activity.

Key words: amides, green chemistry, thiosemicarbazones, anti-Chagas activity, QSAR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Agente endêmico pertencente a subfamília <i>Phlebotominae</i> conhecido vulgarmente por “mosquito palha”	2
Figura 2. Ciclo biológico da <i>Leishmania</i> spp	4
Figura 3. Estruturas de compostos empregados na terapia da leishmaniose; (a) pentamidina, (b) anfotericina B e (c) miltefosina.....	5
Figura 4. Ciclo de vida e estágios da infecção causada por <i>T. cruzi</i>	6
Figura 5. Estruturas de compostos empregados no tratamento de doença de Chagas; (a) Nifurtinox (Lampit – Bayer®), (b) Benznidazol (Rochagan – Roche®).	8
Figura 6. Estrutura de amidas segundo sua classificação: (a) primária; (b) secundária; (c) terciária.....	9
Figura 7. Exemplo de nomenclatura de amidas: (a) Benzamida; (b) <i>N</i> -fenil-etanamida; (c) <i>N,N</i> -dimetil-etanamida.....	9
Figura 8. Exemplo de nomenclatura de amidas: (a) <i>N</i> -metil- α -metil- γ -butirolactama; (b) <i>N</i> -fenildiacetamida; (c) ftalimida.	10
Figura 9. Exemplo de fármacos que contém a função amida.....	16
Figura 10. Derivado de benzilamida empregado no tratamento de diabetes tipo 2.	17
Figura 11. Estrutura química da piperina.	17
Figura 12. Estruturas genéricas de semicarbazonas e tiossemicarbazonas.	18
Figura 13. Correlação entre estrutura e atividade, uso de descritores na formulação de modelos (modelo hipotético)	27
Figura 14. Estruturas das moléculas benzil, fenetil-benzamidas e acrilamidas substituídas.....	28
Figura 15. Estruturas das tiossemicarbazidas fluoro-substituídas.....	28
Figura 16. Epimastigotas de <i>T. cruzi</i> observados.....	29
Figura 17. Estruturas das amidas sintetizadas: (a) <i>N</i> -benzil-4-X-benzamida; (b) <i>N</i> -fenetil-4-X-benzamida, (c) <i>N</i> -benzil-3-(4-X-fenil)-acrilamida.	64
Figura 18. Estrutura das tiossemicarbazonas fluoro-substituídas estudadas neste trabalho.....	75
Figura 19. Arranjo estrutural de tiossemicarbazonas	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Uma comparação da "verdura" entre os catalisadores/reagentes na síntese de <i>N</i> -benzilbenzamida.....	15
Tabela 2. Rendimentos e pontos de fusão das amidas sintetizadas através das metodologias A (tradicional) e B (ausência de solvente).	58
Tabela 3. Principais frequências de absorção na região do IV das amidas série 1 (10a-10g). ...	61
Tabela 4. Principais frequências de absorção na região do IV das amidas série 1 (11a-11g). ...	62
Tabela 5. Principais frequências de absorção na região do IV das amidas série 2 (12a-12g). ...	63
Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H das amidas da série 1 (10a-10g).....	65
Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H das amidas da série 1 (11a-11g).....	66
Tabela 8. Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H das amidas da série 2 (12a-12g).....	67
Tabela 9. Dados espectroscópicos de RMN de ¹³ C das amidas da série 1 (10a-10g).	69
Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN de ¹³ C das amidas da série 1 (11a-11g).	70
Tabela 11. Dados espectroscópicos de RMN de ¹³ C das amidas da série 2 (12a-12g).	71
Tabela 12. Dados comparativos das amidas sintetizadas através de métricas da Química Verde.	73
Tabela 13. Dados comparativos das acrilamidas sintetizadas através de métricas da Química Verde.	74
Tabela 14. Espectro de RMN- ¹ H (ppm) e $J(\text{H-H})/(\text{H-F})^a$ de Tiossemicarbazonas em DMSO-d ₆	77
Tabela 15. Deslocamentos químicos, constantes de acoplamento $J(\text{C-F})^a$ e feição dos sinais nos espectros de RMN ¹³ C (ppm) e das tiossemicarbazonas derivadas do benzaldeído fluorado em DMSO-d ₆	79
Tabela 16. Deslocamentos químicos, constantes de acoplamento $J(\text{F-C})^a$ nos espectros de RMN ¹⁹ F (ppm) das tiossemicarbazonas fluoradas em DMSO-d ₆ ^b (ABAD <i>et al.</i> , p. 395, 2005).	81
Tabela 17. Valores de IC ₅₀ para as tiossemicarbazonas fluoradas frente à epimastigotas de <i>T. cruzi</i> em ensaios de 24 h.	82
Tabela 18. Valores dos descritores moleculares utilizados para o estudo da relação entre a estrutura química x atividade antichagasi das tiossemicarbazonas fluoradas 16a-j.	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de amidas via cloreto de ácido (reação de Schotten-Bauman)	11
Esquema 2. Síntese de amidas via aldiminas.	11
Esquema 3. Síntese de amidas via reação de Ugi.	12
Esquema 4. Hidrólise de nitrilas.	12
Esquema 5. Síntese de amidas catalisada por MnO ₂	12
Esquema 6. Síntese de amidas via reação de Schmidt.	12
Esquema 7. Síntese de amidas via cetoximas (reação de Beckmann).	13
Esquema 8. Síntese de amidas via ésteres.	13
Esquema 9. Síntese de amidas via éster na presença de imidazólico.	13
Esquema 10. <i>N</i> -acilação catalisada por HPAILs.	14
Esquema 11. Esquema representativo geral para a síntese de amidas utilizando nano-MgO.	15
Esquema 12. Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.	19
Esquema 13. Análise retrossintética de tiossemicarbazonas e outros derivados de tiossemicarbazidas.	20
Esquema 14. Mecanismo de síntese de tiossemicarbazonas.	20
Esquema 15. Reação de Knoevnagel, para obtenção dos ácidos cinâmicos.	31
Esquema 16. Síntese dos cloretos de ácido com cloreto de oxalila.	32
Esquema 17. Síntese de benzilamidas (série 1).	33
Esquema 18. Síntese de acrilamidas (série 2).	33
Esquema 19. Síntese de amidas, série 1 e 2, via reação livre de solventes.	34
Esquema 20. Síntese de tiossemicarbazonas.	35
Esquema 21. Retrossíntese para a obtenção das amidas <i>N</i> -benzil e <i>N</i> -fentil-substituídas.	55
Esquema 22. Mecanismo sugerido para a obtenção das amidas via metodologia A.	56
Esquema 23. Mecanismo sugerido para a obtenção das amidas via metodologia B.	57
Esquema 22. Reação para obtenção de amidas, via metodologia A e B.	72

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em Coluna Delgada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
ClogP	Logaritmo do Coeficiente de Partição
Conc.	Concentrado
CONFAP	Conselho Nacional da Fundamentações de Amparo à Pesquisa
d	Dubleto
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Distortionless Enchacement by Polarization Transfer
DMF	Dimetilformamida
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido-hexadeuterado
EA	Economia Atômica
EC ₅₀	Half maximal effective concentration
EMR	Eficiência de Massa da Reação, ou RME – do inglês, “Reaction Mass Efficiency”
EPISuite™	Estimation Program Interface (EPI) Suite
eq.	Equivalente
Es	Constante de Taft
F	Valor de Fisher
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPAILs	Heteropolyanion Ionic Liquids
Hz	Hertz
IBA	Ácido <i>orto-N,N</i> -diisopropilbenzilaminoborônico
IC ₅₀	Half Maximal Inhibitory Concentration
IR	Infravermelho (IV) – do inglês, “Infrared”
<i>J</i>	Constante de Acoplamento, medido em Hz
kDNA	Kinetoplastea Deoxyribonucleic Acid
LIT	Liver Infusion Triptose
m	Multiplete
m-CPBA	<i>meta</i> -Chloroperoxybenzoic acid
OMS	Organização Mundial de Saúde

PBS	Tampão de Fosfato Salino – do inglês, “phosphate buffered saline”
PF	Ponto de Fusão (em °C)
pH	Potencial Hidrogeniônico
PM	Peso Molecular
q	Quarteto
q ²	Coefficiente de Predição
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
QV	Química Verde
r	Coefficiente de Correlação
r.t.	Temperatura Ambiente (t.a.) – do inglês, “Room Temperature”
r ²	Coefficiente de Determinação
RM	Refratividade Molar
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singlete
S	Desvio Padrão
SFRC	Solvent-Free Reaction Conditions
<i>sp.</i>	Espécie
<i>spp.</i>	Sub-espécie
t	Triplete
THF	Tetraidrofurano
TLC	Cromatografia em Camada Fina – do inglês, “Thin Layer Chromatography”
TSC	Tiossemicarbazona
VM	Volume Molar
WHO	World Health Organization
Δ	Temperatura
δ	Deslocamento Químico (em partes por milhão, ppm)
ν	Estiramento (em cm ⁻¹)
π	Constante de Hansch
σ	Constante de Hammett
ρ	Constante de proporcionalidade

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ESQUEMAS.....	xi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS.....	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Doenças Parasitárias Provocadas por Tripanossomatídeos	1
1.1.1. Leishmaniose.....	1
1.1.1.1. Quimioterapia.....	4
1.1.2. Doença de Chagas	5
1.1.2.1. Quimioterapia.....	7
1.2. Amidas	9
1.2.1. Estrutura e classificação	9
1.2.2. Síntese de amidas	10
1.2.3. Atividade biológica	15
1.3. Tiossemicarbazonas	18
1.3.1. Estrutura e classificação	18
1.3.2. Síntese de tiossemicarbazonas.....	19
1.3.3. Atividade biológica	21
1.4. Síntese via Orgânica Verde	21
1.4.1. Métricas de Química Verde.....	22
1.4.2. Reações Livres de Solvente.....	24
1.5. Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade Biológica (QSAR)	25
1.5.1. Alguns descritores físico-químicos clássicos	25
1.5.2. Validação em Relações Quantitativas entre Estrutura e Atividade biológica (QSAR 2D)	26
2. JUSTIFICATIVA.....	27
3. OBJETIVOS	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1. Materiais.....	29
4.1.1. Equipamentos	29
4.1.2. Reagentes e solventes	30
4.2. Síntese	31

4.2.1. Síntese das amidas	31
4.2.1.2. Síntese dos cloreto de ácidos	31
4.2.1.3. Síntese de amidas via cloretos de ácidos	32
4.2.1.4. Síntese mecânica por “grinding”	33
4.2.2. Síntese de tiossemicarbazonas	34
4.3. Caracterização espectroscópica das <i>N</i> -benzil-4- <i>X</i> -benzamidas, série 1 (10a-10g)	35
4.4. Caracterização espectroscópica das <i>N</i> -fentil-4- <i>X</i> -benzamidas, série 1 (11a-11g)	40
4.5. Caracterização espectroscópica das <i>N</i> -benzil-4- <i>X</i> -acrilamidas, série 2 (12a-12g)	44
4.6. Caracterização espectroscópicas por RMN de ¹ H, ¹³ C e ¹⁹ F das tiossemicarbazonas fluoradas (16a-16j)	49
4.7. Ensaio biológico	54
4.8. Estudo das Relações entre a Estrutura Química/Atividade Biológica	54
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
5.1. Síntese de amidas	56
5.1.1. Metodologia A: através de formação de intermediários cloretos de ácido	56
5.1.2. Metodologia B: reação sólido-líquido	57
5.2. Caracterização espectroscópica das amidas	59
5.2.1. Análise dos espectros de infravermelho das amidas	59
5.2.2. Análise dos espectros de RMN ¹ H	64
5.2.3. Análise de espectros de RMN ¹³ C	68
5.2.4. Estudo Comparativo das Metodologias A e B Frente a Síntese Limpa	72
5.3. Estudo espectroscópico das tiossemicarbazonas benzofluoradas	75
5.3.1. Análise de espectros de RMN ¹ H	75
5.3.2. Análise de espectros de RMN ¹³ C	78
5.3.3. Análise de espectros de RMN ¹⁹ F	80
5.4. Avaliação antichagasi de tiossemicarbazonas sobre formas epimastigotas <i>in vitro</i>	82
5.5. Correlação entre a estrutura e atividade biológica	83
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
ANEXO A – Espectros de IV, RMN ¹ H e ¹³ C das amidas da série 1 (10a-10g)	100
9.1. Espectro de IV da <i>N</i> -benzil-benzamida (10a)	101
9.2. Espectro de RMN ¹ H da <i>N</i> -benzil-benzamida, em DMSO- <i>d</i> ₆ (10a)	102
9.3. Experimento de DEPTQ da <i>N</i> -benzil-benzamida, em DMSO- <i>d</i> ₆ (10a)	103
9.4. Espectro de IV da <i>N</i> -benzil-4-metóxi-benzamida (10b)	104

9.5.	Espectro de RMN ^1H da N-benzil-4-metóxi-benzamida, em DMSO- d_6 (10b)	105
9.6.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-4-metóxi-benzamida, em DMSO- d_6 (10b)....	106
9.7.	Espectro de IV da N-benzil-4-nitro-benzamida (10c).....	107
9.8.	Espectro de RMN ^1H da N-benzil-4-nitro-benzamida, em DMSO- d_6 (10c).....	108
9.9.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-4-nitro-benzamida, em DMSO- d_6 (10c).....	109
9.10.	Espectro de IV da N-benzil-4-ciano-benzamida (10d).....	110
9.11.	Espectro de RMN ^1H da N-benzil-4-ciano-benzamida, em DMSO- d_6 (10d).....	111
9.12.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-4-ciano-benzamida, em DMSO- d_6 (10d)	112
9.13.	Espectro de IV da N-benzil-4-fluor-benzamida (10e).....	113
9.14.	Espectro de RMN de ^1H da N-benzil-4-fluor-benzamida, em DMSO- d_6 (10e)	114
9.15.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-4-fluor-benzamida, em DMSO- d_6 (10e)	115
9.16.	Espectro de IV da N-benzil-4-cloro-benzamida (10f).....	116
9.17.	Espectro de RMN ^1H da N-benzil-4-cloro-benzamida, em DMSO- d_6 (10f).....	117
9.18.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-4-cloro-benzamida, em DMSO- d_6 (10f)	118
9.19.	Espectro de IV da N-benzil-4-bromo-benzamida (10g).....	119
9.20.	Espectro de RMN ^1H da N-benzil-4-bromo-benzamida, em DMSO- d_6 (10g).....	120
9.21.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-4-bromo-benzamida, em DMSO- d_6 (10g).....	121
ANEXO B – Espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C das amidas da série 1 (11a-11g).....		122
9.22.	Espectro de IV da N-fenetil-benzamida (7a).....	123
9.23.	Espectro de RMN ^1H da N-fenetil-benzamida, em DMSO- d_6 (11a).....	124
9.24.	Experimento de DEPTQ da N-fenetil-benzamida, em DMSO- d_6 (11a)	125
9.25.	Espectro de IV da N-fenetil-4-metóxi-benzamida (11b).....	126
9.26.	Espectro de RMN ^1H da N-fenetil-4-metóxi-benzamida, em DMSO- d_6 (11b).....	127
9.27.	Experimento de DEPTQ da N-fenetil-4-metóxi-benzamida, em DMSO- d_6 (11b) ...	128
9.28.	Espectro de IV da N-fenetil-4-nitro-benzamida (11c).....	129
9.29.	Espectro de RMN ^1H da N-fenetil-4-nitro-benzamida, em DMSO- d_6 (11c).....	130
9.30.	Experimento de DEPTQ da N-fenetil-4-nitro-benzamida, em DMSO- d_6 (11c)	131
9.31.	Espectro de IV da N-fenetil-4-ciano-benzamida (11d)	132
9.32.	Espectro de RMN ^1H da N-fenetil-4-ciano-benzamida, em DMSO- d_6 (11d)	133
9.33.	Experimento de DEPTQ da N-fenetil-4-ciano-benzamida, em DMSO- d_6 (11d).....	134
9.34.	Espectro de IV da N-fenetil-4-fluor-benzamida (11e)	135
9.35.	Espectro de RMN ^1H da N-fenetil-4-fluor-benzamida, em DMSO- d_6 (11e)	136
9.36.	Experimento de DEPTQ da N-fenetil-4-fluor-benzamida, em DMSO- d_6 (11e).....	137
9.37.	Espectro de IV da N-fenetil-4-cloro-benzamida (11f)	138
9.38.	Espectro de RMN ^1H da N-fenetil-4-cloro-benzamida, em DMSO- d_6 (11f)	139
9.39.	Experimento de DEPTQ da N-fenetil-4-cloro-benzamida, em DMSO- d_6 (11f).....	140

9.40.	Espectro de IV da N-fenil-4-bromo-benzamida (11g)	141
9.41.	Espectro de RMN ¹ H da N-fenil-4-bromo-benzamida, em DMSO-d ₆ (11g)	142
9.42.	Experimento de DEPTQ da N-fenil-4-bromo-benzamida, em DMSO-d ₆ (11g)	143
ANEXO C – Espectros de IV, RMN ¹ H e ¹³ C das amidas da série 2 (12a-12g).....		144
9.43.	Espectro de IV da N-benzil-3-acrilamida (12a)	145
9.44.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-acrilamida, em DMSO-d ₆ (12a)	146
9.45.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-acrilamida, em DMSO-d ₆ (12a).....	147
9.46.	Espectro de IV da N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (12b).....	148
9.47.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12b)....	149
9.48.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12b)	150
9.49.	Espectro de IV da N-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida (12c)	151
9.50.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12c)..	152
9.51.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12c)	153
9.52.	Espectro de IV da N-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida (12d)	154
9.53.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12d).	155
9.54.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12d).	156
9.55.	Espectro de IV da N-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida (12e)	157
9.56.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12e)..	158
9.57.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12e)	159
9.58.	Espectro de IV da N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (12f)	160
9.59.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12f).	161
9.60.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12f)	162
9.61.	Espectro de IV da N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (12g)	163
9.62.	Espectro de RMN ¹ H da N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12g).....	164
9.63.	Experimento de DEPTQ da N-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida, em DMSO-d ₆ (12g)	165
ANEXO D – Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C e ¹⁹ F das tiossemicarbazonas, série 3 (16a-16j).....		166
9.64.	Espectro de RMN ¹ H da 2,3-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d ₆ (16a)	167
9.65.	Experimento de DEPTQ da 2,3-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d ₆ (16a)	168

9.66. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16a)	169
9.67. Espectro de RMN ^1H da 2,5-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16b)	170
9.68. Espectro de RMN ^{13}C da 2,5-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16b)	171
9.69. Espectro de RMN ^{19}F da 2,5-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16b)	172
9.70. Espectro de RMN ^1H da 2,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16c)	173
9.71. Experimento de DEPTQ da 2,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16c)	174
9.72. Espectro de RMN ^1H da 3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16d)	175
9.73. Espectro de RMN ^{13}C da 3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16d)	176
9.74. Espectro de RMN ^{19}F da 3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16d)	177
9.75. Espectro de RMN ^1H da 3,5-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16e)	178
9.76. Espectro de RMN ^{13}C da 3,5-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16e)	179
9.77. Espectro de RMN ^1H da 2,3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16f)	180
9.78. Experimento de DEPTQ da 2,3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16f)	181
9.79. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16f)	182
9.80. Espectro de RMN ^1H da 2,3,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16g).....	183
9.81. Experimento de DEPTQ da 2,3,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16g).....	184
9.82. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16g).....	185
9.83. Espectro de RMN ^1H da 2,3,4,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16h).....	186
9.84. Espectro de RMN ^{13}C da 2,3,4,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16h).....	187
9.85. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3,4,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16h).....	188

9.86. Espectro de RMN ^1H da 4-(trifluormetil)-benzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16i).....	189
9.87. Experimento de DEPTQ da 4-(trifluormetil)-benzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16i).....	190
9.88. Espectro de RMN ^1H da 4-fluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16j)	191
9.89. Experimento de DEPTQ da 4-fluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16j)	192
9.90. Espectro de RMN ^{19}F da 4-fluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO- d_6 (16j).	193

1. INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas, atualmente classificadas em tipo II (doenças negligenciadas) e tipo III (doenças extremamente negligenciadas) constituem um grupo de doenças endêmicas causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, protozoários, bactérias, etc.) que acometem, principalmente, populações de baixa renda que sofrem por falta de saneamento básico. As indústrias farmacêuticas tem pouco interesse no combate a esse tipo de doenças, uma vez que, o retorno financeiro é bem menor do que para outras enfermidades mais prevalentes nos países desenvolvidos.

Estima-se que as doenças negligenciadas causam de cerca de 500 mil a 1 milhão de mortes/ano. Medidas preventivas e tratamento para essas endemias já são conhecidas, porém, em muitos casos, são muito caros tornando-os inacessíveis para populações mais pobres da África, Ásia e América Latina (SOUZA, 2010).

Estudos recentes revelam que menos de 5% do financiamento mundial de inovação para doenças negligenciadas são destinados ao grupo das extremamente negligenciadas, como a doença do sono, leishmaniose visceral e doença de Chagas (VALVERDE, 2014).

A base do desenvolvimento brasileiro, na área das doenças negligenciadas, iniciou-se com as doenças causadas por protozoários e helmintos. Estudos como os de Pirajá da Silva, relacionados a área da biologia da esquistossomose, Gaspar Viana que descreveu a *Leishmania braziliensis*, importante agente de uma das formas clínicas de leishmaniose e Carlos Chagas, que descreveu o *Trypanosoma cruzi* e a doença de Chagas, são consideradas as mais importantes contribuições da ciência brasileira até o momento. Dados recentes apontam que as contribuições brasileiras nesta área já ocupam um lugar de destaque na ordem de artigos científicos publicados em revistas de circulação internacional (SOUZA, 2010).

1.1. Doenças Parasitárias Provocadas por Tripanossomatídeos

1.1.1. Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecto-parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que se apresenta de duas formas, tegumentar (cutânea e mucocutânea) e visceral, que é a forma mais grave da doença atingindo órgãos internos

como fígado, baço e medula óssea. A doença é transmitida por dois vetores da subfamília *Phlebotominae*, do gênero *Phlebotomus* e gênero *Lutzomyia*, conhecido vulgarmente como mosquito palha (VENDRAMETTO *et al.*, 2010).

Casos dessa doença são registrados em pelo menos 88 países. Estima-se que, anualmente, cerca de 2 milhões de indivíduos apresentem leishmaniose e em sua maioria na forma tegumentar da doença (MOREIRA *et al.*, 2013).

Os medicamentos para o tratamento da leishmaniose são baseados em compostos antimoniais pentavalentes, considerados pouco eficientes e não ativos por via oral. Pesquisas no campo de síntese de análogos ativos, seguros, baratos e eficazes no tratamento contra as diversas formas desta patologia têm sido fomentadas (MILLÁN *et al.*, 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) as leishmanioses estão entre as seis doenças infecto-parasitárias com maior índice de ocorrência no mundo, considerada primariamente como uma zoonose podendo acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasita.

Trabalhos publicados em 1997 já relatavam uma grande incidência desta doença, cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO/TDR, 1997). Atualmente essa endemia atinge cerca de 98 países com mais de 350 milhões de pessoas em regiões endêmicas de risco (KATO *et al.*, 2013; MOREIRA *et al.*, 2013). No Brasil, em média, mais de 2 mil casos de leishmaniose, são registrados por ano, somente no Estado do Amazonas e mais de 20 mil em todo o País.

O agente endêmico, conhecido vulgarmente como “mosquito palha”, é pertencente a subfamília *Phlebotominae*, sendo que o flebótomo mais presente no continente americano é do gênero *Lutzomyia* enquanto que nas regiões da Europa o gênero predominante é o *Phlebotomus* (VENDRAMETTO *et al.*, 2010).



Figura 1. Agente endêmico pertencente a subfamília *Phlebotominae* conhecido vulgarmente por “mosquito palha” (CONFAP, 2013b).

A doença em sua forma tegumentar pode ser do tipo cutânea ou mucocutânea, caracterizada pela presença de lesões ulcerosas indolores. As espécies causadoras dessa doença são: *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. lansoni*, *L. shawii* e *L. naiffi* (CONFAP, 2013a).

Dentre os tipos de leishmanioses descritos a forma visceral, causada predominantemente pelo *L. chagasi* aqui no Brasil, é o tipo mais grave dessa doença. As patologias associadas a *L. chagasi* atingindo órgãos internos como fígado, baço e medula óssea são: hepatomegalia (aumento do fígado), esplenomegalia (aumento do baço) e pancitopenia (diminuição global do número de elementos figurados do sangue: eritrócitos, leucócitos e trombócitos) (PEYSSELON *et al.*, 2013).

Os parasitos do gênero *Leishmania* existem em duas formas morfológicas distintas: a flagelada promastigota; e a amastigota. O parasito em seu hospedeiro invertebrado se apresenta na sua forma promastigota, enquanto que, quando inoculados em mamíferos, perdem o flagelo e adquirem a forma amastigota, obrigatoriamente intracelular.

No ciclo da leishmaniose, o parasito, presente no invertebrado na forma promastigota (alongado e flagelado), é transmitido ao hospedeiro (mamífero) quando o agente endêmico entrar em contato com o hospedeiro ao alimentar-se dele, e este é infectado via saliva do flebótomo. O protozoário se aloja nos macrófagos do hospedeiro e passa à forma amastigota, onde se multiplica até seu rompimento, ocorrendo então, a disseminação hematogênica para outros tecidos, dando início a outro ciclo (Figura 2) (FIOCRUZ, 2010).

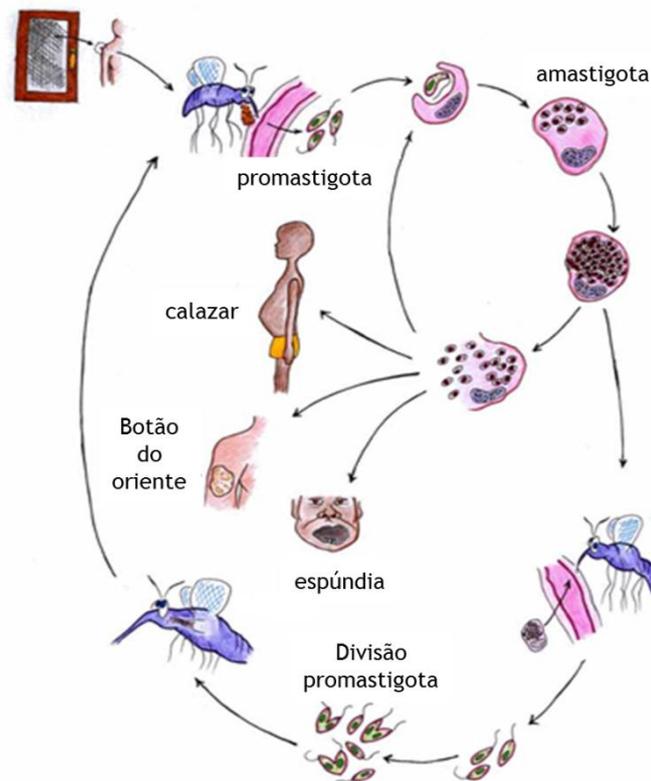


Figura 2. Ciclo biológico da *Leishmania* spp (adaptado de Parasitology Images, 2014).

A devastação das florestas, o crescimento desordenado da população e a falta de saneamento básico, são os principais fatores que ocasionam o aumento da incidência da leishmaniose nas regiões urbanas, que implicam na maior suscetibilidade do hospedeiro, atingido principalmente, países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

1.1.1.1. Quimioterapia

Atualmente, os medicamentos para o tratamento da leishmaniose são pouco eficientes e não são ativos por via oral, necessitando de longo prazo na administração parenteral (injeção intravenosa ou intramuscular), levando a efeitos colaterais graves. O método terapêutico empregado ainda é baseado em compostos antimoniais pentavalentes desenvolvidos a mais de 70 anos atrás, que são tóxicos, caros e propensos à resistência aos fármacos (MILLÁN *et al.*, 2011).

Uma segunda linha de medicamentos, Figura 3, inclui a pentamidina (a), e AmBisome®, uma formulação da anfotericina B (b) a base de lipossomas que foi recentemente aprovada para o tratamento da leishmaniose visceral, mas esses medicamentos apresentam alta toxicidade, a UImpavido®, miltefosine (c), também foi

aprovada para tratamento de leishmaniose visceral em humanos por via oral, mas esta também apresenta efeitos secundários indesejados além de características que podem desenvolver a resistência (RODRIGUES-SANTOS *et al.*, 2013; PEREIRA *et al.*, 2010).

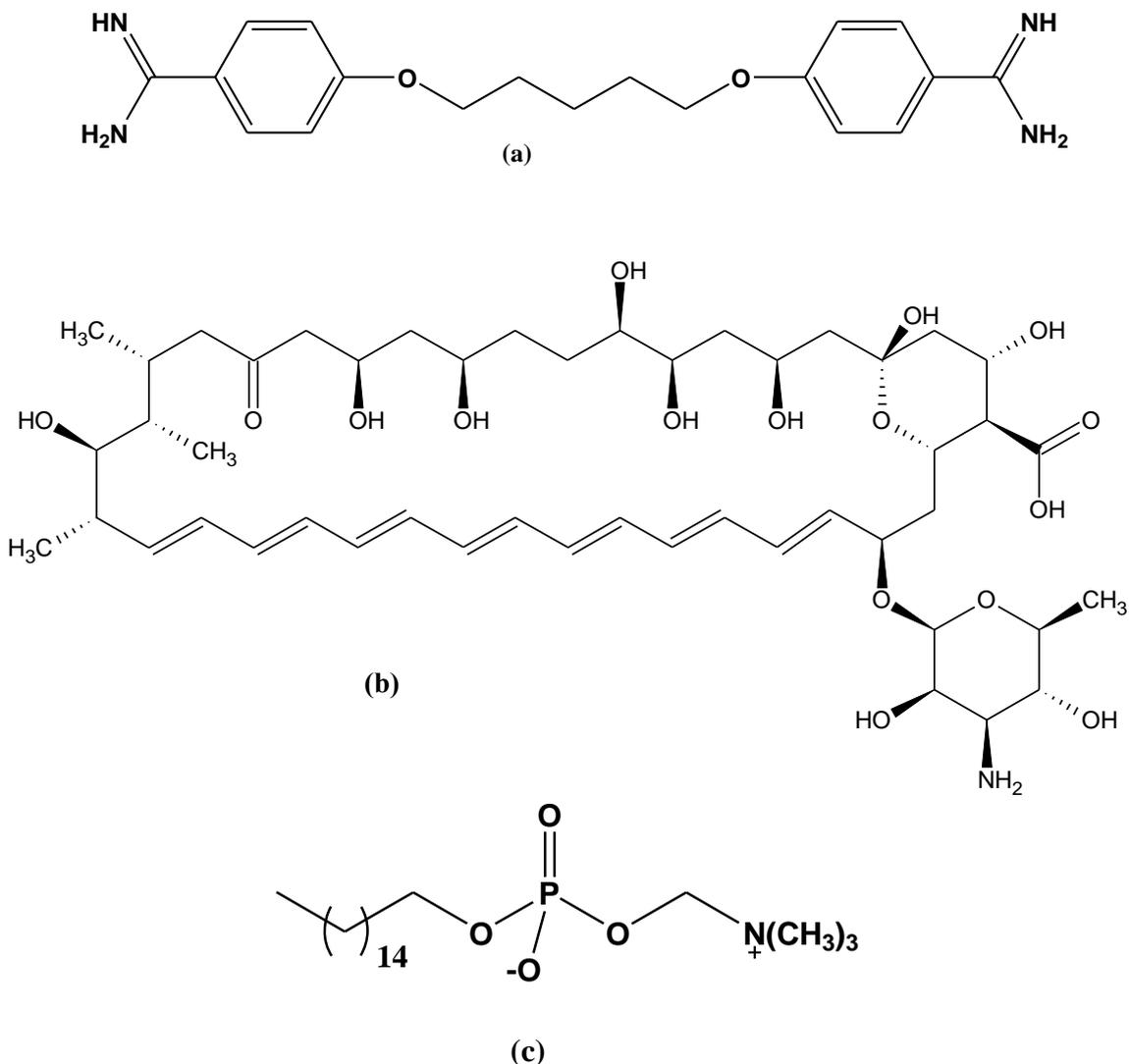


Figura 3. Estruturas de compostos empregados na terapia da leishmaniose; (a) pentamidina, (b) anfotericina B e (c) miltefosina.

Pesquisas ativas no campo de síntese de análogos ativos, e outras substâncias mais seguras, mais acessíveis e eficazes no tratamento contra as diversas formas desta patologia, têm sido fomentadas (TORRES-SANTOS *et al.*, 2004).

1.1.2. Doença de Chagas

Descrita em 1909 por Carlos Chagas, a doença que recebeu seu nome, é provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, causador de uma doença tropical com alto índice de mortalidade, pois é uma parasitose quase que assintomática. Esta doença

está ligada diretamente a condição social e é considerada um problema de saúde pública (ARAÚJO-JORGE, 2013).

O *T. cruzi* foi responsável por uma zoonose endêmica há 200 a 300 anos atrás, no entanto foram detectados kDNA de *T. cruzi* em múmias na região do Chile e Peru, sendo que estes indícios comprovam a infecção humana datada de pelo menos 9000 anos atrás (BATISTA, 2009).

De acordo com a ordem taxonômica o *T. cruzi* é classificado como um Trypanosomatídeo, da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae e gênero *Trypanosoma*.

Caracterizado pela existência de um único flagelo e do cinetoplasto.

A doença de Chagas se apresenta em duas formas clínicas (aguda e crônica), responsável por uma elevada mortalidade. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) esta doença acomete cerca de 15 milhões de indivíduos no mundo e aproximadamente 12 mil mortes por ano são relatadas em países da América Latina (BATISTA, 2009).

O *T. cruzi* se apresenta em 3 formas evolutivas principais, são: amastigota, que se multiplicam dentro das células do hospedeiro; epimastigota, a forma de multiplicação do protozoário no vetor e em meios de cultura; tripomastigota é a forma infectante.

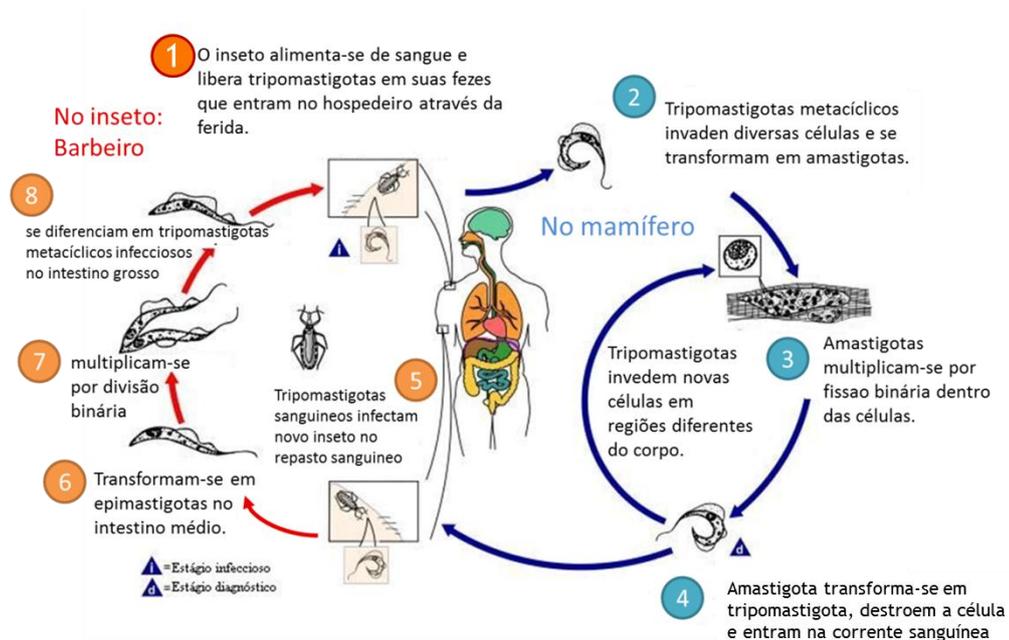


Figura 4. Ciclo de vida e estágios da infecção causada por *T. cruzi*. (Adaptado de CDC, 2015).

Obrigatoriamente, o parasita tem em seu ciclo de vida, um invertebrado hematófago (sendo o barbeiro conhecido como o principal vetor, inseto da família *Ruduviidae*), que infecta hospedeiros mamíferos por uma série de estágios (Figura 4). O *T. cruzi* se desenvolve no trato digestivo do barbeiro e sua forma tripomastigota é eliminada nas fezes ao alimentar-se do hospedeiro mamífero. O humano é infectado através do contato das fezes do vetor com a pele ou mucosa, que é eliminada enquanto o inseto se alimenta, pois geralmente o barbeiro evacua no local da picada. A coceira, ocasionada pelo contato da urina deste com a pele do mamífero é que facilita a infecção humana (MOLINARO, 2012).

Os parasitas que atingem a circulação do hospedeiro podem invadir células variadas, perdem o flagelo e adquirem uma forma arredondada (amastigota), que se replicam rápido e intensamente. Antes da disseminação do protozoário, uma inflamação aguda no local da infecção acomete o infectado, podendo ocasionar uma reação intensa denominada chagoma, a partir desta inflamação a disseminação atinge diversos órgãos, predominantemente coração e sistema nervoso são atingidos (MUCCILLO, 2013).

Após vários ciclos de replicação os parasitas são liberados na corrente sanguínea novamente na forma tripomastigota e o ciclo se reinicia. Através do repasto sanguíneo o vetor invertebrado, é infectado pelo protozoário, que rapidamente se transforma na sua forma epimastigota (BATISTA, 2009).

1.1.2.1. Quimioterapia

Estudos baseados na compreensão do metabolismo do parasita e elucidação de proteínas importantes são algumas das abordagens inovadoras no tratamento dessa doença. Em alguns casos, moléculas com ação inibitória enzimática, com foco nas enzimas que atuam na via glicolítica do parasita, primordial para obtenção de energia, tem sido alvo de pesquisas visando novos agentes quimioterápicos (MELOS & ECHEVARRIA, 2012).

Atualmente os fármacos mais empregados no tratamento da doença de Chagas são considerados ainda inadequados, pois são pouco eficientes e apresentam sérios efeitos colaterais, apresentando toxicidade cardíaca e renal elevada. O Nifurtinox (Lampit – Bayer®), derivado do nitrofurano é também utilizado no tratamento desta doença, mas o Benznidazol (Rochagan – Roche®), um composto derivado do nitroimidazol é o único disponibilizado comercialmente no Brasil (BATISTA, 2009; FERREIRA, 2006).

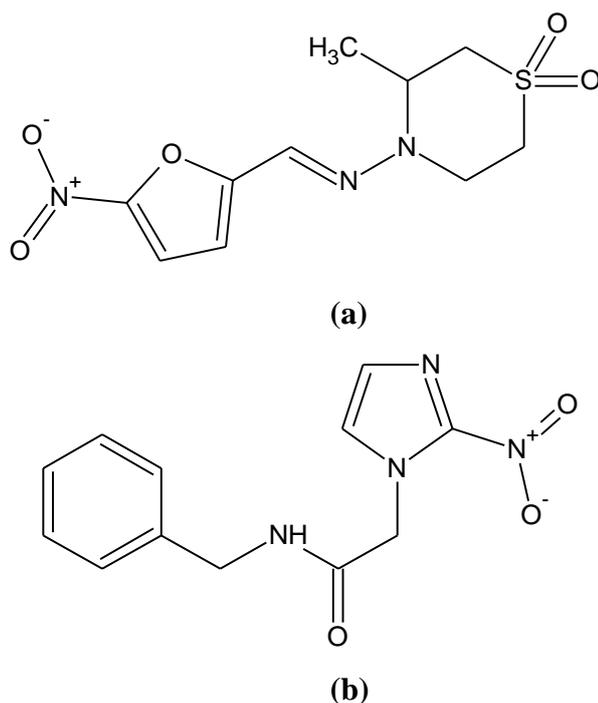


Figura 5. Estruturas de compostos empregados no tratamento de doença de Chagas; (a) Nifurtimox (Lampit – Bayer®), (b) Benznidazol (Rochagan – Roche®).

Assim, pelas razões apresentadas quanto à defasada quimioterapia atual, a necessidade de buscar novas alternativas, com maior eficácia e segurança é de extrema urgência. Através da síntese de novas moléculas com menos efeitos colaterais para o tratamento da doença de Chagas, é que poderemos reverter este importante quadro para a saúde pública, especialmente, para os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Estudos nos levam a crer que derivados de tiossemicarbazonas sejam promissores no tratamento da doença, pois, derivados dessa classe, já sintetizados e avaliados por nosso grupo de pesquisa, apresentaram atividade satisfatória frente a *T. cruzi* (SOARES *et al.*, 2011; HARAGUCHI, 2008).

1.2. Amidas

As amidas fazem parte de um grupo importante, estão presentes em muitos produtos naturais e possuem grupo funcional chave para obtenção de muitas moléculas com atividade farmacológica interessante. Por essa razão, são fundamentais para síntese orgânica. São substâncias pouco reativas, o que é um fator importante, uma vez que moléculas biologicamente importantes, como proteínas, apresentam este grupo funcional.

Observando a teoria do orbital molecular, podemos explicar um pouco o “porquê?” da sua baixa reatividade. As amidas têm um importante híbrido de ressonância, onde o nitrogênio compartilha elétrons livres com a carbono carbonílico, aumentando a energia do orbital π^* do grupo carbonílico, tornando-o um grupo pouco reativo frente aos ataques nucleofílicos (BRUICE, 2006).

1.2.1. Estrutura e classificação

O grupo amida é caracterizado pela presença de uma carbonila ligada diretamente a um nitrogênio sustentando hidrogênio(s) e/ou grupo(s) alquila ou arila.

Podem ser classificadas, primárias, secundárias e terciárias, de acordo com a substituição do átomo de nitrogênio (Figura 6)(SOLOMONS, 2009).

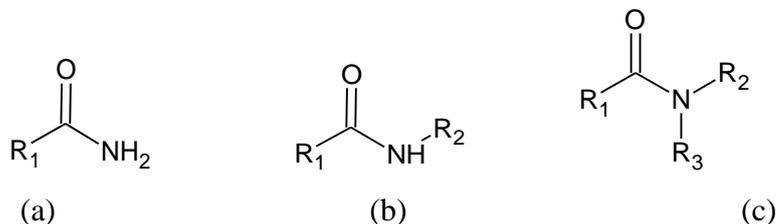


Figura 6. Estrutura de amidas segundo sua classificação: (a) primária; (b) secundária; (c) terciária.

Quanto a sua nomenclatura, as amidas são nomeadas eliminando-se a palavra ácido, referente ao reagente de partida e substituindo os sufixos -óico ou -ico pelo sufixo -amida, e as amidas substituídas levam o nome dos grupos nas posições N seguido do nome da amida. A Figura 7 mostra exemplos da nomenclatura das amidas (SOLOMONS, 2009).

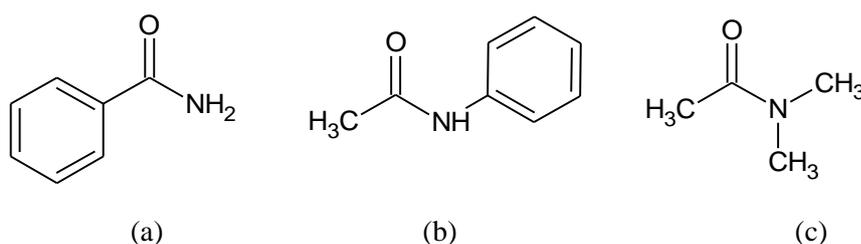


Figura 7. Exemplo de nomenclatura de amidas: (a)Benzamida; (b) *N*-fenil-etanamida; (c) *N,N*-dimetil-etanamida.

As amidas cíclicas são chamadas de lactamas e são formadas a partir de amino ácidos. São nomeadas da mesma forma que as lactonas, empregando-se o sufixo lactama. E, as amidas que possuem dois grupos acila, são chamadas de imidas, que podem ser acíclicas ou cíclicas e nomeadas como as amidas secundárias *N*-substituídas (Figura 8) (PANICO *et al*, 2002).

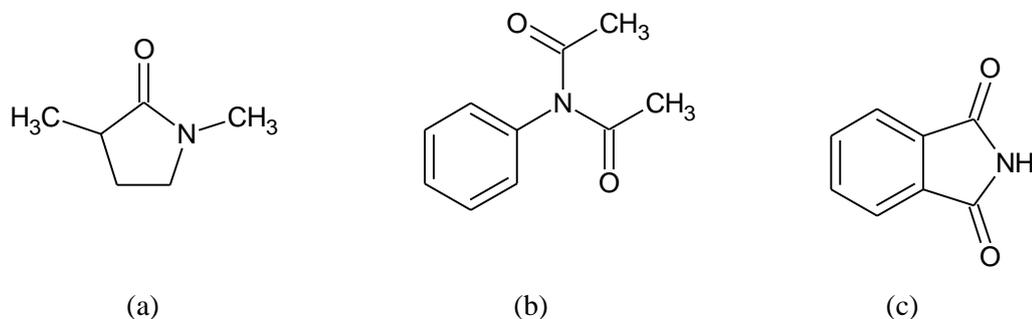


Figura 8. Exemplo de nomenclatura de amidas: (a) *N*-metil- α -metil- γ -butirolactama; (b) *N*-fenildiacetamida; (c) ftalimida.

1.2.2. Síntese de amidas

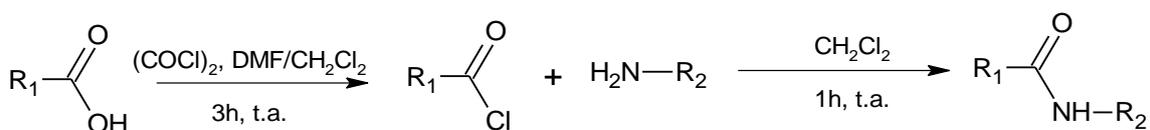
Existe um interesse muito grande em obter amidas via reação direta de ácidos carboxílicos e aminas. Em suma, a preparação de amidas derivadas de ácidos carboxílicos e aminas, é realizada via ativação do grupo carboxílico, convertendo a porção ácida em espécies mais reativas, como cloretos de ácidos, anidridos, ésteres ou via ativação da porção carbonila utilizando catalisadores como ácidos de Lewis, nanopartículas ou fontes de energia alternativas, favorecendo ataques nucleofílicos mais eficientes (D'OCA, 2010; LANIGAN, 2013).

As amidas são derivadas principalmente de ácidos carboxílicos, formadas a partir da condensação destes com amônia ou amina. Essa reação de ácido/base inicialmente forma um sal de amônio, que por conseguinte, perde uma molécula de água para formar a amida correspondente. No entanto, a obtenção destas amidas não é tão simples quanto parece, a formação de água no meio atrapalha a reação e sua obtenção com alto rendimento (GELENS, 2005; D'OCA, 2010).

Atualmente diversos substratos são utilizados para síntese de moléculas contendo a porção amida, dentre os quais, são mais utilizados como precursores os aldeídos (ZHANG, 2013; LI, 2006), ésteres (KIM, 2012; MOVASSAGHI, 2005), nitrilas (POLSHETTIWAR, 2008; BATTIOCCHIO, 2014), cloreto de ácidos (D'OCA, 2010; AN, 2013), também, são relatadas na literatura sínteses utilizando cetonas (KÜRT& CZAKÓ, 2005; LAUE & PLAGENS, 2005), oximas (LAUE & PLAGENS, 2005), ácidos borônicos (LANIGAN, 2013), iminas, ácidos carboxílicos (CHEN, 2014;

DAS & THAKUR, 2013, CHEN, 2014) e isonitrilas (SMITH & MARCH, 2007; KÜRT & CZAKÓ, 2005). Diversos métodos utilizando catalisadores também são descritos (KHALAFI-NEZHAD, 2005; AKAMANCHI, 2010; KIM, 2010; IRANPOOR *et al.*, 2013).

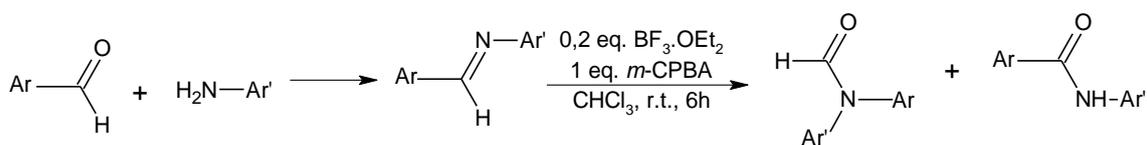
O método clássico para obtenção de amidas é via cloreto de ácido, reação de Schotten-Baumann (KÜRT & CAZKÓ, 2005). Os ácidos de partida são tratados separadamente por agentes halogenantes como cloreto de oxalíla (COCl_2), cloreto de tioníla (SOCl_2), PCl_5 e PCl_3 , seguida da adição da amina desejada (Esquema 1) (D'OCA, 2010).



Esquema 1. Síntese de amidas via cloreto de ácido (reação de Schotten-Baumann) .

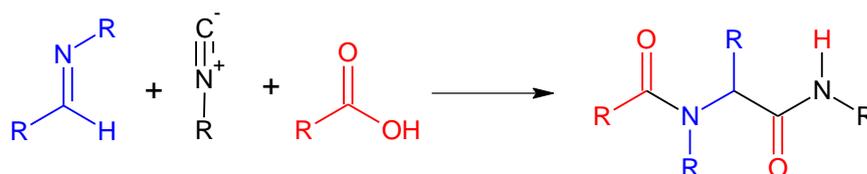
A obtenção de amida através da reação de Schotten-Baumann (KÜRT & CZAKÓ, 2005), envolve a conversão de cloretos de ácidos assistida por base, como NaOH , o que aumenta consideravelmente o rendimento global da reação, pois o HCl formado é neutralizado no meio reacional e impedido a conversão da amina em um sal não reativo.

Amidas podem ser obtidas com altos rendimentos, através da iminas preparadas com aldeídos seguindo de oxidação. A aldimina formada é oxidada utilizando *m*-CPBA e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Esta reação sofre forte influência dos substituintes do anel aromático (AN, 2003) conforme exemplo no Esquema 2.



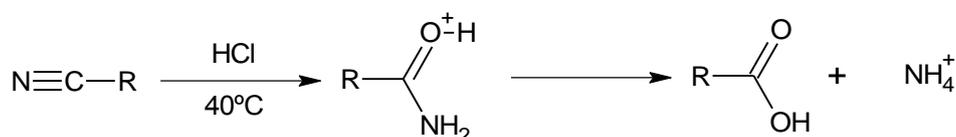
Esquema 2. Síntese de amidas via aldiminas.

As aldiminas também são utilizadas na proposta de Ugi para obtenção de amidas. A reação de Ugi (SAHA *et al.*, 2013; SMITH & MARCH, 2007; KÜRT & CZAKÓ, 2005) consiste na reação multicomponente entre aldimina, isonitrila e ácido carboxílico, sendo o resultado dessa reação uma diamida, Esquema 3.

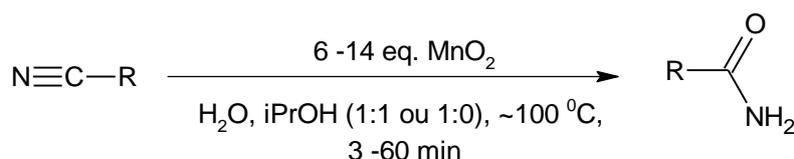


Esquema 3. Síntese de amidas via reação de Ugi.

Nitrilas também podem ser hidrolisadas em meio ácido e são convertidas em amidas, no entanto, as amidas são mais fáceis de hidrolisar e são imediatamente convertidas a ácidos carboxílicos (Esquema 4). Battiocchio (2014), apresenta uma proposta que utiliza dióxido de manganês amorfo (MnO_2), como catalisador, para conversão de nitrilas em suas amidas correspondentes. (Esquema 5) (BATTIOCCHIO *et al.*, 2014).



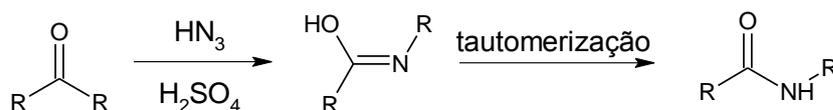
Esquema 4. Hidrólise de nitrilas.



R = Ar, alquil, aril, vinil, CO_2Et

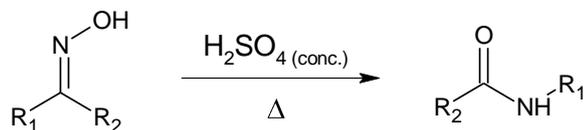
Esquema 5. Síntese de amidas catalisada por MnO_2 .

Uma outra proposta para a síntese de amidas consiste na utilização de cetonas como reagentes de partida. As reações de Schmidt (KÜRT & CZAKÓ, 2005), por exemplo, fazem uso de cetonas e HN_3 para sintetizar amidas. O mecanismo ocorre com um ataque nucleofílico a carbonila da cetona protonada, a reação libera água e gás nitrogênio, eo intermediário formado é hidratado e convertido a um enol, o tautômero obtido é a amida *N*-substituída correspondente (Esquema 6).



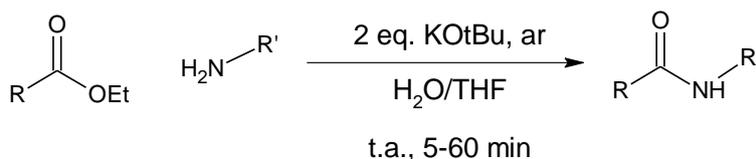
Esquema 6. Síntese de amidas via reação de Schmidt.

Amidas derivadas de cetonas também podem ser obtidas via rearranjo de Beckmann (LAUE & PLAGENS, 2005). A reação consiste na conversão da cetona de partida em seu derivado oxima correspondente e tratada com ácido sulfúrico concentrado, esta oxima forma um intermediário muito reativo que rapidamente sofre um rearranjo e é convertida à amida correspondente (Esquema 7).



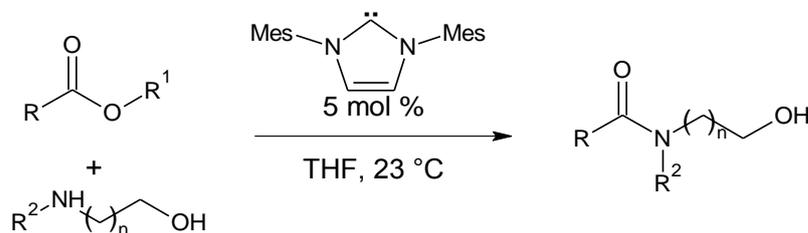
Esquema 7. Síntese de amidas via cetoximas (reação de Beckmann).

Ésteres alifáticos e/ou aromáticos, podem ser facilmente convertidos a amidas com excelentes rendimentos na presença de *t*-butóxido de potássio, água e ar. Esta reação é altamente eficiente, econômica, rápida, versátil e verde, podendo ser aplicada em larga escala (KIM, 2012) (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese de amidas via ésteres.

Uma proposta, também interessante, é a utilização de ésteres desativados e amino-álcoois na presença de imidazóis. A proposta de Movassaghi & Schmidt (2005) envolve a utilização de *N,N*-bis-mesitilimidazolideno na síntese de amidas obtidas com alta seletividade, que não necessitam de altas temperaturas, reagentes em excesso, vácuo ou ativação da carbolina de ésteres, conforme (Esquema 9) (MOVASSAGHI & SCHMIDT, 2005).



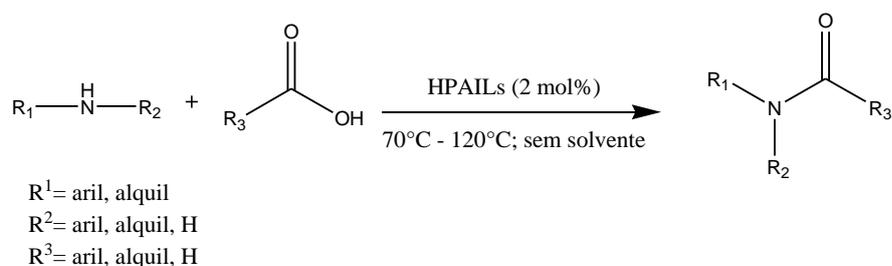
Esquema 9. Síntese de amidas via éster na presença de imidazólico.

A busca por vias de síntese mais eficientes, com o menor número de etapas, em condições mais brandas e economicamente viáveis, nos remete ao estudo profundo da

química das amidas, dentro do âmbito da Química Verde que envolve, tanto a modificação de reagentes quanto do meio reacional para obtenção destes compostos.

O foco deste estudo é a conversão direta de ácidos carboxílicos e aminas em suas respectivas amidas, levando em consideração que esta abordagem elimina a proposta de modificação estrutural dos reagentes de partida para formação de intermediários mais reativos, diminuindo consideravelmente o número de etapas de reação.

Propostas como as de Che *et al.* (2014), considerada uma via eco-benigna e altamente eficiente para a *N*-acilação de aminas, apresentam modificação para o meio reacional utilizando líquidos iônicos. As amidas foram produzidas por tratamento de aminas com os correspondentes ácidos carboxílicos, na presença de 2% em mols de líquidos iônicos à base de heteropoliânions (HPAILs), como catalisadores, em condições livres de solvente (Esquema 10) (CHE *et al.*, 2014).

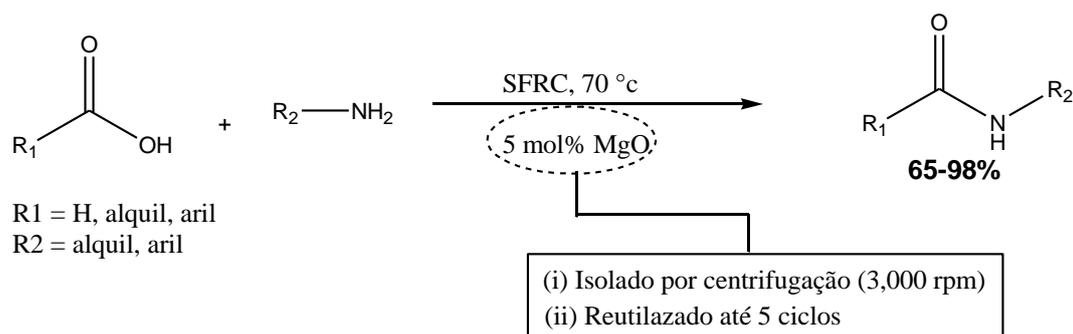


Esquema 10. *N*-acilação catalisada por HPAILs.

Os HPAILs utilizados são derivados de imidazol, piridina e trietilamina, compostos de baixo custo, podendo ser reutilizados em pelo menos 4 ciclos, mantendo a alta seletividade e rendimentos de 88 – 95 %.

Outras propostas fazem uso de fontes alternativas de energia como micro-ondas e ultrassom, eliminando fontes menos seguras como o aquecimento convencional. Reações em condições livres de solventes (SFRC – do inglês, solvent free reaction conditions) se somaram às propostas de síntese de amidas, inserindo também o uso de catalisadores mais eficientes, muitos destes em escala nano, como o exemplo apresentado por Das e colaboradores (DAS *et al.*, 2013).

Das e colaboradores propuseram a síntese limpa de derivados de amida utilizando nano-MgO sob “SFRC” (condições de reação livres de solventes). A proposta deste protocolo torna-se uma alternativa favorável para a aplicação desta síntese em larga escala (Esquema 11) (DAS *et al.*, 2013).



Esquema 11. Esquema representativo geral para a síntese de amidas utilizando nano-MgO.

Fatores métricos da Química Verde possibilitam um comparativo bastante significativo sobre o uso deste protocolo em comparação a outros catalisadores e reagentes, sendo considerado altamente eficiente, conforme parâmetros indicados na Tabela 1.

Tabela 1. Uma comparação da "verdura" entre os catalisadores/reagentes na síntese de *N*-benzilbenzamida, adaptado de (DAS *et al.*, 2013).

Catalisadores/reagentes	Fator-E ^a	Economia atômica (%)	Rendimento (%) ^b
IBA ^c	251,7	92,13	50
CDI ^d	31,8	53,9	92
DCC	22,6	48,5	82
SOCl ₂	17	85,3	72
Tungstato sulfatado	9,3	92,13	81
Nano-MgO	1,07	92,13	98

^aFator-E mostrado não conta para o resíduo produzido na síntese de reagentes/catalisadores. Leva em consideração a quantidade de resíduo formado.

^bRefere-se ao rendimento de *N*-benzilbenzamida pura isolada.

^cácido *orto-N,N*-diisopropilbenzilaminoborônico.

^d*N,N*-carbonildiimidazol.

Economia atômica, leva em consideração a parcela de reagentes convertida em produto.

1.2.3. Atividade biológica

As amidas são amplamente utilizadas na indústria farmacêutica, apresentando uma gama de aplicações terapêuticas como analgésicos, antipiréticos e antibióticos. Estima-se que cerca de 25% dos fármacos conhecidos tenham em sua estrutura química a função amida (D'OCA, 2010). Fármacos bastante conhecidos com diversas aplicações como a Fenacetina, Acetaminofen (Tylenol®), Salicilamida (Benegrip®), Tetraciclina,

Penicilina, Cefalecina (Keflex®), Diazepan (Valium®), possuem em suas estruturas o grupo amida (Figura 9).

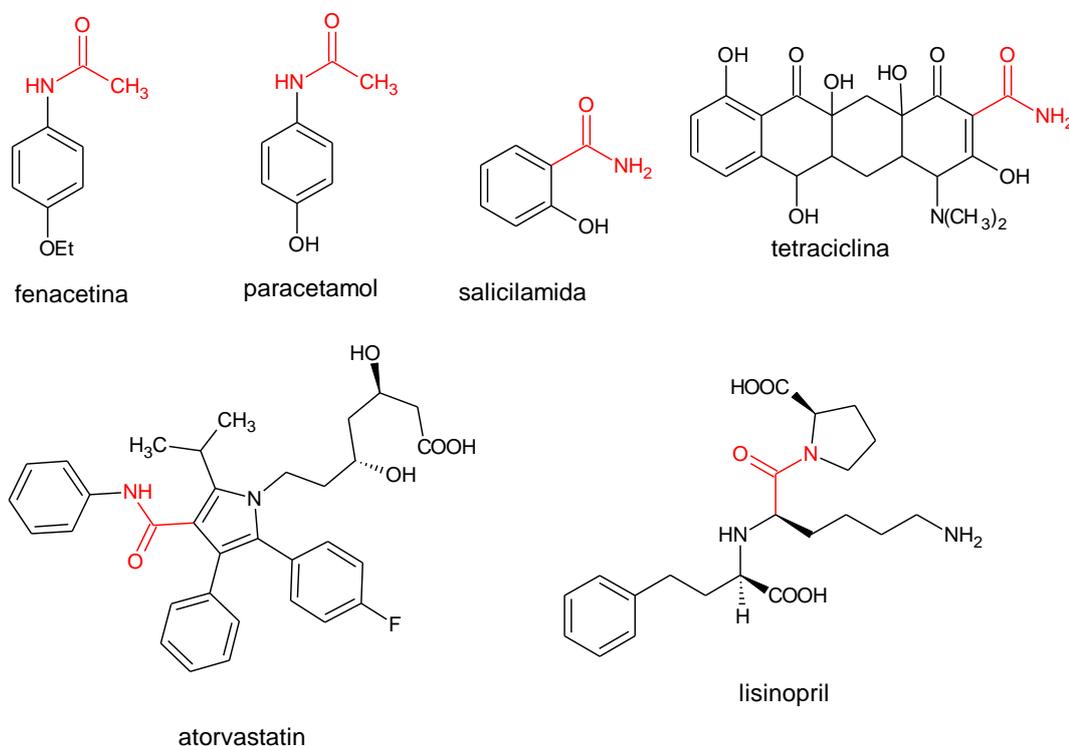


Figura 9. Exemplo de fármacos que contém a função amida.

Estudos revelam outras amidas com atividades biológicas muito interessantes como inibidores da enzima integrase do HIV (POLANSKI *et al*, 2011), da isquemia cerebral (KUMARAN *et al*, 2008), da esquizofrenia (SEEMAN, 2013), como agentes antipríon (FIORINO *et al*, 2012), antitumoral (RAUKO *et al*, 2001; BILDZIUKEVICH *et al*, 2013), e antituberculose (D'OCA, 2010) entre outras.

Park e colaboradores estudaram uma classe de novas feniletil-benzamidas, Figura 10, que se mostraram ativas frente à enzima glucocinase no tratamento de diabetes tipo 2. Os estudos revelaram que estes análogos derivados de benzamidas são alternativas para o tratamento de diabetes tipo 2 viáveis por via oral, mostrando também um EC₅₀ de 70 mM, que reflete na diminuição de até 29,6% (50 mg/Kg) equivalente a 300 mg/Kg de metformina (medicamento empregado no tratamento de diabetes) (PARK *et al*, 2013).

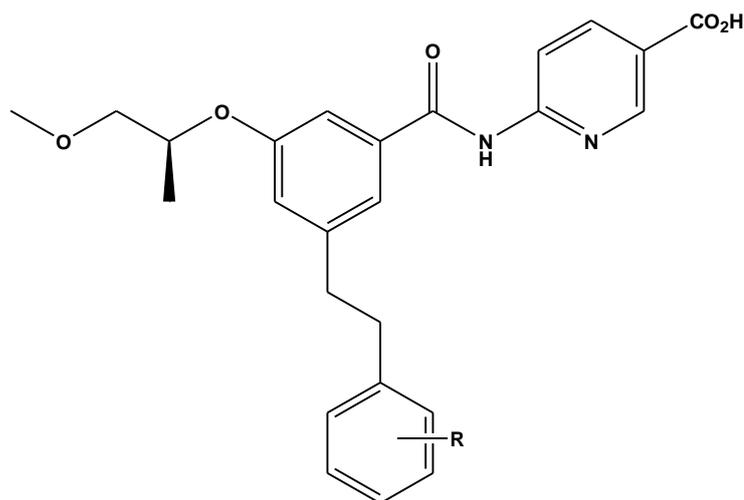


Figura 10. Derivado de benzilamida empregado no tratamento de diabetes tipo 2.

Muitas substâncias químicas contendo este importante grupo funcional apresentam atividade contra uma gama de agentes patogênicos como, por exemplo, as amidas encontradas em plantas do gênero *Piper*, como a *P. chaba*, *P. claussonianum*, *P. longum*, *P. sanguineispicum* e *P. tuberculatum*, que possuem atividade anti-leishmanial. Derivados da *Piper amalago* L. já haviam sido descritos por possuírem atividade anti-inflamatória, analgésica, antipirética entre outras. Carrara e colaboradores sintetizaram uma série de análogos derivados da *N*-[7-(3',4'-metilendioxifenil)-2(Z),4(Z)-heptadienoil]pirrolidina e *N*-[7-(3',4'-metilendioxifenil)-2(E),4(E)-heptadienoil]pirrolidina que foram testados frente a amastigotas de *Leishmania amazonensis* e apresentaram boa atividade e seletividade (CARRARA *et al.*, 2013). Uma série de análogos da piperina, amida encontrada majoritariamente na *Piper nigrum* também se apresentou como quimioterápico eficiente para tratamento de doença de Chagas (FERREIRA, 2006).

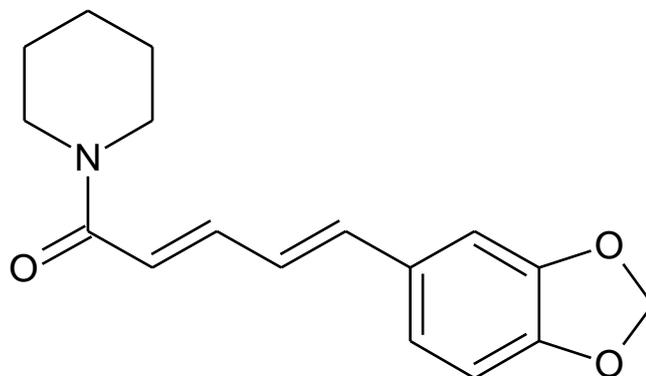


Figura 11. Estrutura química da piperina.

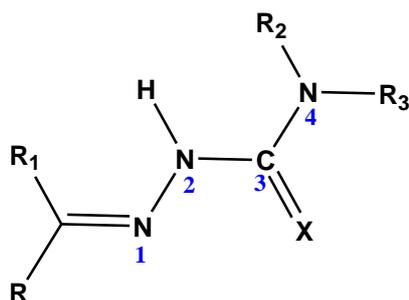
1.3. Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas e semicarbazonas fazem parte de um importante grupo que vem sendo estudado por conta da sua ampla aplicação na química medicinal, particularmente, na química medicinal inorgânica, por conta de suas propriedades quelantes, como também na área petroquímica com atividade anticorrosiva (ALBUQUERQUE, 2013)

Estudadas há mais de 50 anos, estes compostos podem ser empregados tanto na forma livre quanto na forma complexada, também são utilizados como intermediários para síntese de compostos heterociclos biologicamente ativos.

1.3.1. Estrutura e classificação

De modo geral as tiossemicarbazonas são análogos das semicarbazonas, onde o átomo de oxigênio é substituído por um enxofre. O esqueleto das tiossemicarbazonas e a numeração da cadeia principal pode ser observado na Figura 12.

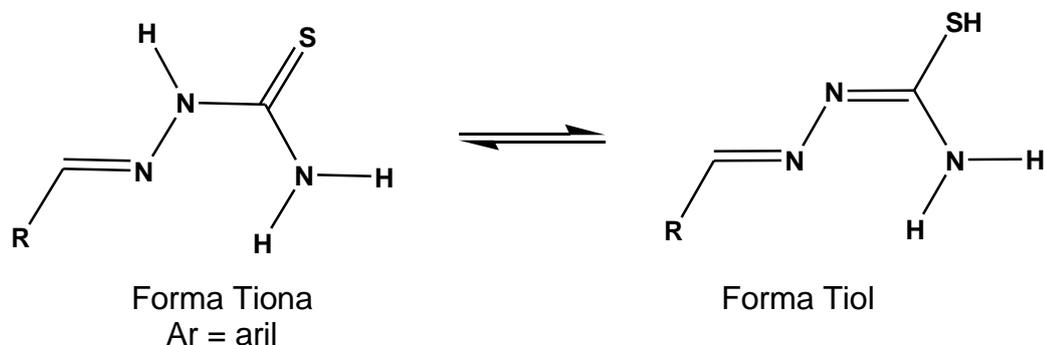


X = S, O

R, R₁, R₂, R₃ = H, grupos alquila ou arila

Figura 12. Estruturas genéricas de semicarbazonas e tiossemicarbazonas.

As tiossemicarbazonas se apresentam como compostos com deslocalização eletrônica, principalmente quando o substituinte ligado ao N1 é um anel aromático. Devido a esta deslocalização, as tiossemicarbazonas podem ser encontradas na forma de tiona ou tiol em equilíbrio tautomérico (Esquema12).



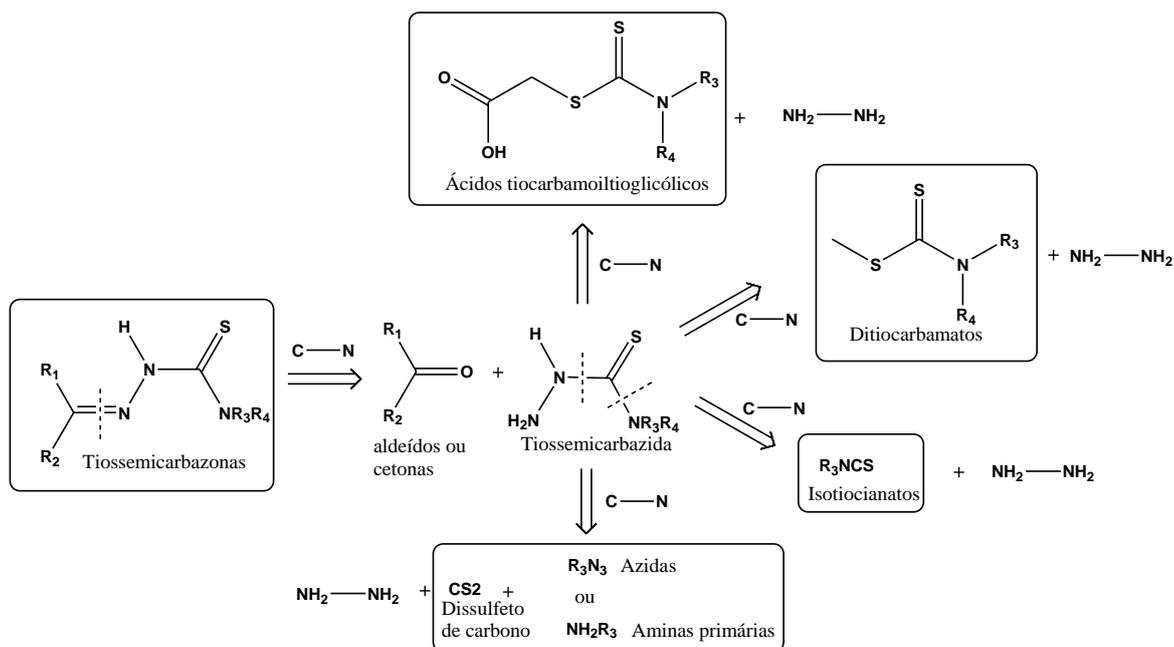
Esquema 12. Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.

1.3.2. Síntese de tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas podem ser sintetizadas via reação de condensação. As tiossemicarbazidas, obtidas comercialmente, reagem com aldeídos ou cetonas através de uma condensação equimolar em etanol, refluxo e quantidades catalíticas de ácido sulfúrico (TENÓRIO & GÓES, 2005).

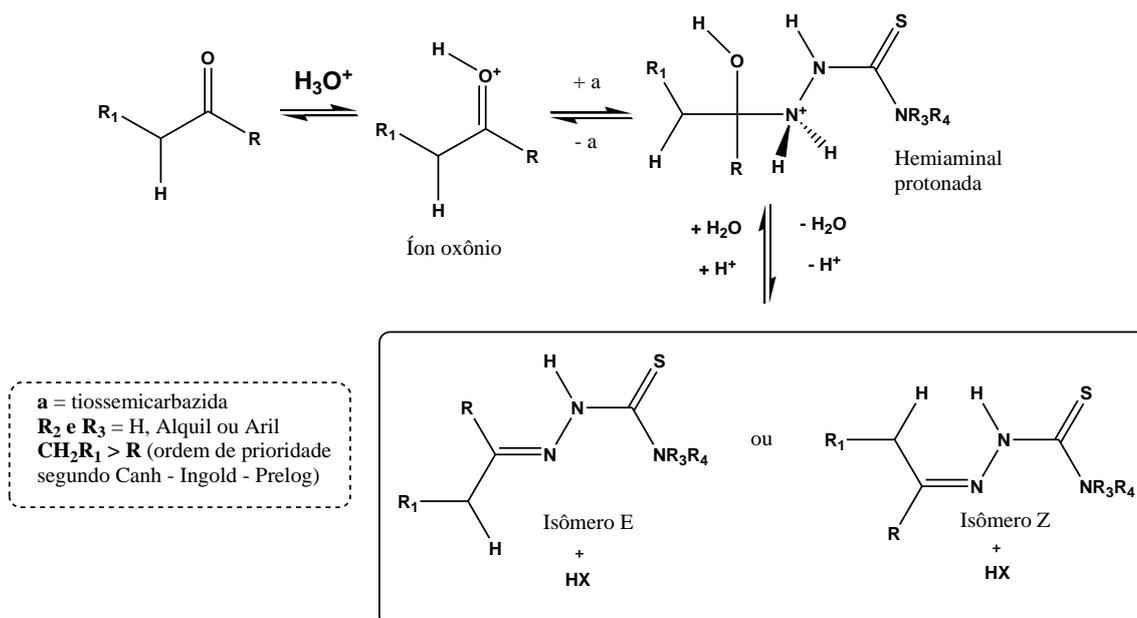
Preferencialmente, as tiossemicarbazonas sintetizadas a partir de aldeídos tendem a formar isômeros E, termodinamicamente mais estáveis, em contrapartida os derivados de cetonas assimétricas apresentam a proporção entre isômeros E e Z variando de acordo com grupos ligados a carbonila da cetona de partida.

Basicamente, existem duas metodologias para a obtenção de tiossemicarbazonas: a) obtenção direta através da reação de condensação entre aldeídos/cetonas com tiossemicarbazidas; b) obtenção indireta que consiste no preparo das tiossemicarbazidas utilizando hidrazina seguido pela condensação com o composto carbonilado desejado (Esquema 13)(TENÓRIO & GÓES, 2005).



Esquema 13. Análise retrossintética de tiossemicarbazonas e outros derivados de tiossemicarbazidas, adaptado de (TENÓRIO & GÓES, 2005).

Na síntese direta de tiossemicarbazonas, geralmente são utilizadas tiossemicarbazidas comerciais, e seu mecanismo é semelhante ao de formação de iminas. Iniciado pela protonação do oxigênio da carbonila, tornando possível o ataque nucleofílico do nitrogênio N-1 formando o intermediário hemiaminal protonado. A perda de uma molécula de água e neutralização do intermediário da origem a tiossemicarbazona desejada (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo de síntese de tiossemicarbazonas, adaptado de (TENÓRIO & GÓES, 2005)..

As reações para a obtenção das tiossemicarbazonas envolvem etapas de equilíbrio, portanto, devem ser realizadas via catálise ácida, com faixa de trabalho com pH entre 4-5. Valores abaixo de pH 4, aumentam a possibilidade de ocorrer protonação do nitrogênio N1, diminuindo a velocidade da reação. Enquanto que para valores acima de pH 5, não ocorre a protonação na carbonila da tiossemicarbazida, também, diminuindo a velocidade da reação (TENÓRIO & GÓES, 2005).

1.3.3. Atividade biológica

As tiossemicarbazonas são de interesse científico, pois apresentam uma gama de atividades biológicas (BATISTA, 2009), como por exemplo, atividade antiviral (TENÓRIO & GÓES, 2005), antifúngica, antibacteriana, antitumoral, anticorrosiva (ALBUQUERQUE, 2013), antioxidante (GOULART, 2010), antimalárica (KALINOWSKI *et al.*, 2007; SMEE&SIDWELL, 2003) e antiparasitária (SOARES *et al.*, 2011; BERALDO&GAMBINO, 2004; FUGII *et al.*, 2005; JEREMY *et al.*, 2008; KLAYMAN *et al.*, 1979). Alguns relatos de sua atividade antiparasitária *invitro* incluem *Leishmania sp.*, *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma cruzi* (SOARES *et al.*, 2011;) e, ganham destaque nas aplicações deste grupo em protozoários.

1.4. Síntese via Orgânica Verde

A filosofia da Química Verde é baseada em 12 princípios, definidos por Paul T. Anastas e John C. Warner (1998), são considerados uma poderosa ferramenta para auxiliar em uma mudança importante na abordagem da legislação ambiental, onde o foco é baseado em prevenção e não “controle e comando” como era feita a abordagem até então. Para Lenardão *et al.* (2003) estes princípios são usados como base para quem deseja implementar a Química Verde em processos químicos, sejam estes na indústria ou instituição de ensino (ANASTAS & WARNER, 1998; LENARDÃO *et al.*, 2003):

#1 Prevenção; #2 Eficiência Atômica; #3 Síntese Segura; #4 Desenvolvimento de Produtos Seguros; #5 Uso de Solventes e Auxiliares Seguros; #6 Busca pela Eficiência de Energia; #7 Uso de Fontes de Matéria-Prima Renováveis; #8 Evitar a Formação de Derivados; #9 Catálise; #10 Produtos Degradáveis; #11 Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição; #12 Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes.

A Química Verde (QV), surge como uma proposta viável na aplicação dos conceitos de sustentabilidade, visando a “invenção, desenho e aplicação de processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas” (TUNDO, 2000; ANASTAS, 1998). Dentro deste conceito a filosofia da QV é de atuar de forma eficiente propondo novas e desafiadoras soluções e alternativas que evitem ou minimizem a produção de resíduos, no desenvolvimento sustentável através do uso de fontes renováveis, aumento de eficiência energética, evitar o uso de substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas (SANTOS, 2012).

Inúmeros trabalhos apresentaram resultados favoráveis na aplicação desta filosofia na Síntese Orgânica, apoiados neste conceito, surgem novas propostas para antigos problemas sintéticos. A abordagem de QV, também é apresentada como viável na síntese de compostos como amidas e tiosemicarbonas.

Todo esse processo aponta para a valorização do pensamento ecológico, onde a área emergente da QV torna-se necessária na concepção e realização de alternativas para o desenvolvimento sustentável.

Dentre as linhas de pesquisa mais valorizadas, encontram-se: busca e aperfeiçoamento de solventes como alternativas viáveis na área de Síntese; fontes de energia alternativas; reduzir ou eliminar (quando possível) o uso de reagentes e auxiliares bioacumulativos e/ou tóxicos.

1.4.1. Métricas de Química Verde

As métricas da QV, que se estabelecem como critérios comparativos entre rotas sintéticas alternativas, concentram quantitativamente os aspectos relacionados principalmente aos princípios #1 e #2 que se referem à prevenção e eficiência atômica respectivamente, mas também buscam a maior incorporação dos outros 10 princípios da QV que se estabelecem como determinantes para designar a “verdura” do processo, isto é, o quanto este pode ser considerado verde (SANTOS, 2012). Como cita Machado (2011): “A verdura atômica é aferida pela produtividade atômica, que é medida pelas métricas de massa economia atômica e fator E, e aumenta com o bom cumprimento dos dois primeiros dos Doze Princípios da Química Verde [...]”.

As principais métricas estudadas são a “Economia Atômica” e “Fator E”, são mais simplistas e usadas para determinar a “verdura” de processos químicos, seja através da economia de átomos em uma reação ou na quantificação de resíduo proveniente de uma reação que venha a causar algum tipo de dano ambiental. Outro

conceito importante é o conceito de “Eficiência de Massa da Reação (EMR)” que relaciona não só os conceitos de eficiência atômica, mas leva em consideração rendimentos experimentais e as quantidades reais molares de reagentes (CURZONS & CONSTABLE, 2001).

A economia atômica (EA), grosseiramente falando, quantifica percentualmente a incorporação dos átomos do reagente ao produto final em determinada reação química. O cálculo de economia atômica em uma reação é dado pela razão do peso molecular (PM) do produto desejado entre a soma do peso molecular das substâncias produzidas, em porcentagem, que representa o real valor de átomos que foram utilizados e participaram efetivamente da reação, sendo incorporados ao produto desejado (Equação 1). A equação é representada da seguinte maneira:

$$EA\% = \frac{P.M. \text{ do produto desejado}}{\sum P.M. \text{ das substâncias produzidas}} \times 100$$

Equação 1

A EA% atinge máxima eficiência quando tende a 100 % reagentes incorporados ao produto desejado, as reações que mais se aproximam desse fator são as de adição, rearranjo molecular, catálise e biocatálise, onde tecnicamente não há “desperdício” de átomos. Sínteses que envolvem essas reações com boa economia de átomos são chamadas de síntese verde; quando reações de baixa incorporação de átomos no produto final estão envolvidas (substituição, eliminação, reações estequiométricas de uma maneira geral), tem-se uma síntese marrom (MEIRELLES & BORSCHIVER, 2009).

Porém esta métrica não leva em consideração fatores comuns em uma reação química como: o uso de solventes, reagentes auxiliares para determinação de grupos específicos, purificação, além dar atenção a toxicidade e persistência destes subprodutos na natureza (bioacumulativos) e outros fatores correlatos ao meio ambiente.

Esta falha é corrigida com o estudo do Fator E, do inglês “Environment Factor” ou “fator ambiental”, definido pela razão entre a soma das massas de todas as substâncias secundárias produzidas e a massa do produto desejado (Equação 2), levando em consideração o uso de solventes na reação (exceto água) e relacionando o rendimento da reação com a parte de reagentes que não foram convertidos em produto (MERAT & GIL, 2003).

$$Fator E = \frac{\sum P.M. dos produtos secundários}{P.M. do produto desejado}$$

O fator E (NETO, 2010), leva em consideração a quantidade de resíduo formado para cada quilograma de produto obtido em determinado processo, ou seja, quanto menor o valor do Fator E, mais verde é processo e mais aceitável do ponto de vista ambiental. Como se refere Machado (2007) “o valor ideal do Factor E é zero, que ocorreria se não houvesse produção de quaisquer resíduos”.

Embora as métricas de Economia atômica e Fator E sejam tão eficientes no processo de medida da “verdura”, não expressam com clareza a realidade experimental, por serem de cunho estritamente teórico. Por sua vez, o cálculo de Eficiência de Massa da Reação (EMR) é uma medida mais realista, que relaciona os reagentes de acordo com seus valores molares, levando em consideração o rendimento experimental da reação sugerida. O cálculo de EMR é descrito pela Equação 3:

$$EMR = \frac{M. do produto isolado (Kg)}{\sum M. de reagentes utilizados na reação (Kg)} \times 100$$

1.4.2. Reações Livres de Solvente

A necessidade de promover reações menos agressivas, mais eficientes e com altos rendimentos torna esta abordagem um desafio para a síntese orgânica. A diminuição do uso de solventes ou reações livres de solventes (SFRC) é a abordagem mais bem sucedidas, uma vez que estes, produtos voláteis e muitas das vezes tóxicos, são utilizados em larga escala na indústrias.

Este tipo de reação ganhou notoriedade visto que em muitos dos casos são obtidos rendimentos melhores e também apresentam maior seletividade quando comparados com a via de obtenção que utiliza solvente. Um dos métodos relacionados à química de reagentes no estado sólido, se destaca o *grinding* (LONGHI, 2010). Podendo também ser empregado em larga escala, que passa a ser chamado de “Grindstone Chemistry”.

Em estudos recentes esta metodologia é aplicada na síntese de compostos heterocíclicos, como pirazóis e isoxazóis, apresentando resultados satisfatórios bem como na síntese de amidas e tiossemicarbazonas (LONGHI, 2010).

1.5. Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade Biológica (QSAR)

O estudo do QSAR tem mudado a ordem de investigação na busca por novos fármacos. A intuição, experiência e tentativas sucessivas e muitas vezes aleatórias foram, aospoucos, dando lugar a predição de fármacos mais promissores por meio de recursos computacionais. Esta manobra está também ligada a Química Verde (princípio #8 evitando ao máximo a formação de derivados sintéticos), pois, uma vez determinada a relação entre a estrutura e atividade, novos derivados podem se apresentar promissores dentro destes modelos teóricos, mesmo até os que ainda nem foram sintetizados, diminuindo desta forma os gastos e perdas durante a produção de análogos mais ativos.

A proposta de Hansch e Fujita era que esta correlação entre as estruturas químicas e a atividade biológica de uma série de compostos pudessem ser descritas segundo uma equação (Equação 4), atualmente chamada de modelo Hansch-Fujita (RODRIGUES-SANTOS, 2004).

Equação 4

$$\log \frac{1}{C} = aX_{lipofílico} + cX_{eletrofílico} + dX_{estérico} + eX_{polar} + f$$

C = resposta biológica em concentração molar

X = variáveis que apresentam as propriedades físico-químicas e estruturais locais

a-f = coeficientes de ajuste

1.5.1. Alguns descritores físico-químicos clássicos

Tratando-se de parâmetros eletrônicos, sem dúvida Hammett (σ) é um dos descritores mais clássicos.

Hammett quantifica o efeito dos substituintes, ligados ao anel aromático, sobre o ponto do equilíbrio eletrônico destes derivados. O efeito da distribuição eletrônica e polaridade descritos pela constante de Hammett têm forte influência na atividade biológica apresentada (Equação 5) (TAVARES, 2004).

Equação 5

$$\log K_X = \rho\sigma + \log K_H$$

$$\rho\sigma = \log \frac{K_X}{K_H}$$

K_H, K_X = constantes de velocidade com o reagente substituído por H ou X;

σ_X = constante de Hammett do substituinte;

ρ = constante de proporcionalidade, coeficiente angular da equação;

No entanto a equação de Hammett é pouco eficiente para descrever derivados benzênicos ortho substituídos e sistemas alifáticos com ligações C-C com rotação livre. Para estender uma correlação linear para estas substâncias foi desenvolvida uma equação que permite avaliar os efeitos polar e estérico separadamente, a equação de Taft (Es).

O parâmetro estérico de Taft, mensura a conformação e dimensão (volume) de um fármaco.

Equação 6

$$\log \frac{K_R}{K_{Me}} = \rho^* \sigma_R^* + \delta Es$$

Es = parâmetro estérico;

σ_R^* = constante de Taft do substituinte, usando acetatos como padrão (R = Me) ($\sigma_{R=Me}^* = 0,0$), obtém-se os valores de σ_R^* para os substituintes R;

ρ^* = constante de proporcionalidade ($\rho^* = \rho_{base} - \rho_{ácido}$);

O parâmetro de Hansch (π), representa a contribuição hidrofóbica de um determinado substituinte, este descritor mede a contribuição individual dos substituintes para o coeficiente de partição da molécula que varia de acordo com a posição destes. (TAVARES, 2004)

Equação 7

$$\pi_X = \text{Log } P_X - \text{Log } P_H$$

π_X = parâmetro que reflete a contribuição hidrofóbica do grupo substituinte, X;

P_X = coeficiente de partição do composto X-substituído;

P_H = coeficiente de partição do composto não substituído.

O planejamento adequado e uso de ferramentas computacionais no estudo de compostos bioativos pode resultar em derivados mais ativos, por essa razão a utilização de descritores estruturais e a correlação com sua atividade biológica são tão importantes.

1.5.2. Validação em Relações Quantitativas entre Estrutura e Atividade biológica (QSAR 2D)

A seguir torna-se necessário apresentar um modelo que correlacione os descritores estruturais e a atividade biológica, apresentada em forma de equação

matemática. Além de analisar os parâmetros estatístico para validar o modelo (MONTANARI, 2002).

$$\log 1/C = -0,210 (\pm 0,13)\pi + 3,745 (\pm 0,18)$$

$$(n = 8; r^2 = 0,728; s = 0,153; F = 16,073)$$

n = número de compostos;

r = coeficiente de correlação; medida relativa da qualidade do modelo;

s = desvio padrão

F = valor de Fisher; medida da significância estatística.

Figura 13. Correlação entre estrutura e atividade, uso de descritores na formulação de modelos (modelo hipotético)

2. JUSTIFICATIVA

Resultados de trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa indicaram a importância do estudo das amidas frente à parasitos do gênero *Leishmania*. Mais recentemente, os resultados apresentados frente à *Leishmania amazonensis* e *Trypanosoma cruzi* por uma série de tiossemicarbazonas mostraram-se extremamente promissores.

Assim, em face desses resultados preliminares neste trabalho de Dissertação, pretende-se dar continuidade à síntese de amidas utilizando-se os princípios da Química Verde, visando no futuro, os ensaios frente a parasitos da família dos tripanossomatídeos e, ensaiar frente a *T. cruzi* uma série de tiossemicarbazonas fluoradas, bem como realizar o estudo de QSAR envolvendo indicadores físico-químicos teóricos.

3. OBJETIVOS

- i. Sintetizar 2 séries de amidas via reação sem solvente, dentro dos princípios da Química Verde: derivadas de ácidos benzóicos *p*-substituídos com benzilamina e fenetilamina (Série 1, **10a-g** e **11a-g**); derivadas de ácidos cinâmicos *p*-substituídos com benzilamina (Série 2, **12a-g**).

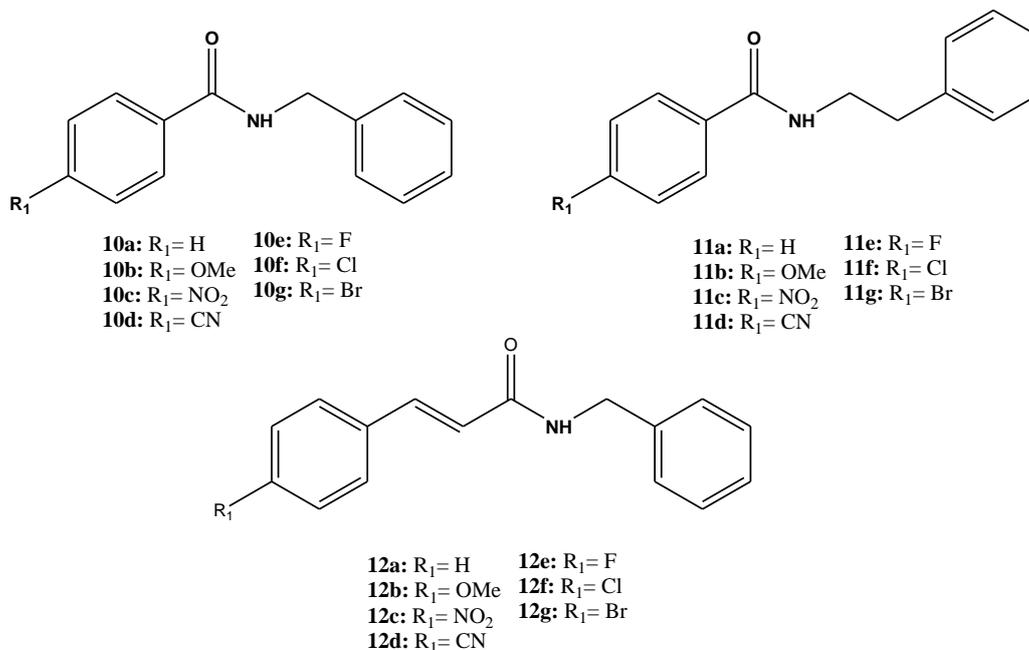


Figura 14. Estruturas das moléculas benzil, fenetil-benzamidas e acrilamidas substituídas.

- ii. Caracterizar por técnicas de RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F uma série de tiossemicarbazonas fluoro-substituídas (Série 3, **16a-j**).

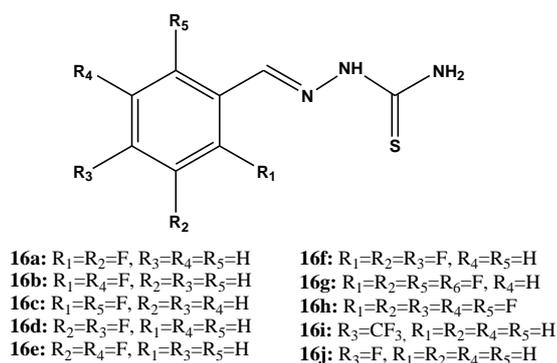


Figura 15. Estruturas das tiossemicarbazidas fluoro-substituídas.

- iii. Avaliar a atividade antiparasitária da Série 3, *in vitro*, frente à epimastigotas do tripanossomatídeo *T. cruzi*.



Figura 16. Epimastigotas de *T. cruzi* observados.

Fonte: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/parasito/Epimastigotes.jpg>

- iv. Avaliar a relação entre a estrutura química e a atividade antichagasi para os compostos da Série 3.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

4.1.1. Equipamentos

- i. Placas de aquecimento e agitação da marca Fisatom;
- ii. Evaporador rotativo da marca Büchi;
- iii. Cromatoplaça de alumínio paraTLC ALUGRAM® SILGUR(Sílica Gel 60 com concentração de zona kieselguhr);
- iv. Revelação das placas de cromatografia por luz ultravioleta em cabine da Sigma-Aldrich Co.;
- v. Aparelho tipo Gehaka (PF 1500 Farma)para obtenção dos pontos de fusão;
- vi. Espectrômetro da Bruker, modelo NMR ULTRASHIELD 400 MHz e NMR ULTRASHIELD 500 MHz, para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ^{13}C , ^1H e ^{19}F) utilizando TMS (para RMN de ^{13}C e ^1H) e CFCl_3 (para RMN de ^{19}F), como referência interna e DMSO-d_6 deuterado na solubilização das amostras, tendo os valores de deslocamento químico (δ) medidos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz;

- vii. Espectrômetro Brucker, modelo Vertex 70, para a obtenção dos espectros de infravermelho (IR), utilizando pastilhas de KBr para o preparo das amostras.
- viii. Microscópio NIKON eclipse E200, para contagem manual de parasitos.
- ix. Placa de Neubauer Tiefe Depth (profundidade 0,100 mm, 0,0025 mm², Neubauer improved bright-line) da marca Marienfeld Germany.
- x. Estufa Nova Ética, para incubação dos parasitos.

4.1.2. Reagentes e solventes

- i. Síntese de amidas: ácidos benzóicos *para*-substituídos, cloreto de oxalíla, benzilamina ou fenetilamina, diclorometano, dimetilformamida (DMF), sulfato de sódio anidro, tolueno e hexano;
- ii. Eluentes para cromatografia: acetato de etila e hexano;
- iii. Recristalização: Metanol;
- iv. Solventes obtidos da Merck e Vetec, reagentes obtidos junto a Sigma Aldrich.
- v. Meio de cultura LIT (Liver Infusion Tryptose), usado para identificação e isolamento de formas epimastigotas.
- vi. Benznidazol, usado como controle positivo.
- vii. Tampão PBS para cultura dos parasitos.

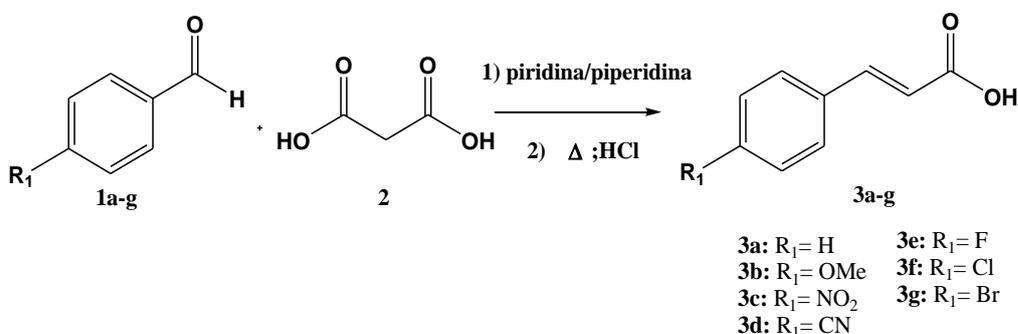
4.2. Síntese

4.2.1. Síntese das amidas

As amidas substituídas foram sintetizadas em três etapas: 1ª etapa – preparação dos ácidos cinâmicos substituídos; 2ª etapa – preparação dos cloretos dos ácidos¹; 3ª etapa – preparação das amidas devidamente substituídas.

4.2.1.1. Síntese de ácidos cinâmicos

Em um balão de fundo redondo (50 mL) conectado a um condensador de refluxo foram adicionados 25 mmol do benzaldeído devidamente substituído, 50 mmol de ácido malônico, 10 mL de piridina como solvente e gotas de piperidina para catalisar a reação. A mistura reacional foi mantida a temperatura de 90°C sob refluxo por 2h e, o andamento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada fina a cada trinta minutos com os solventes de eluição acetato de etila/hexano (7:3). Após o resfriamento, a mistura da reação foi acidificada com uma solução de HCl (20% v/v) para formação de precipitado. O sólido precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com solução de HCl e água gelada (FERREIRA, 2006). Após secos na estufa, os produtos foram purificados por recristalização com metanol. O Esquema 15 mostra a reação de obtenção dos ácidos cinâmicos.



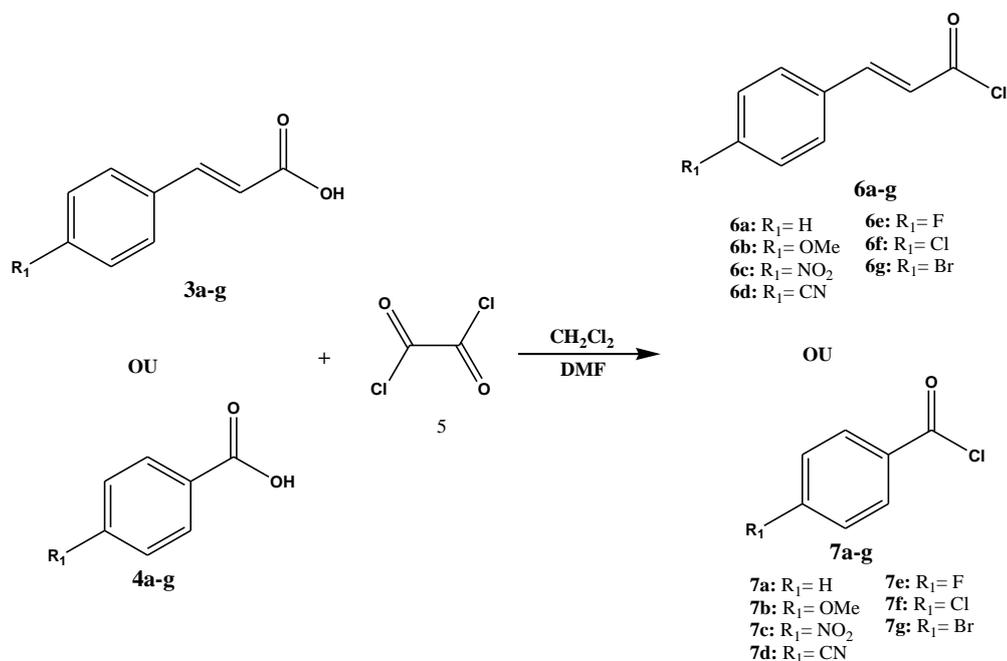
Esquema 15. Reação de Knoevnagel, para obtenção dos ácidos cinâmicos.

4.2.1.2. Síntese dos cloreto de ácidos

A mistura dos reagentes foi feita em banho de gelo utilizando-se o ácido benzóico ou derivado cinâmico-*p*-substituído (0,25 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (5 gotas) em diclorometano. Posteriormente, foi adicionado, gota a gota, cloreto de oxalila (0,5 mmol). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente por

¹ Etapa realizada somente na metodologia clássica para síntese de amidas

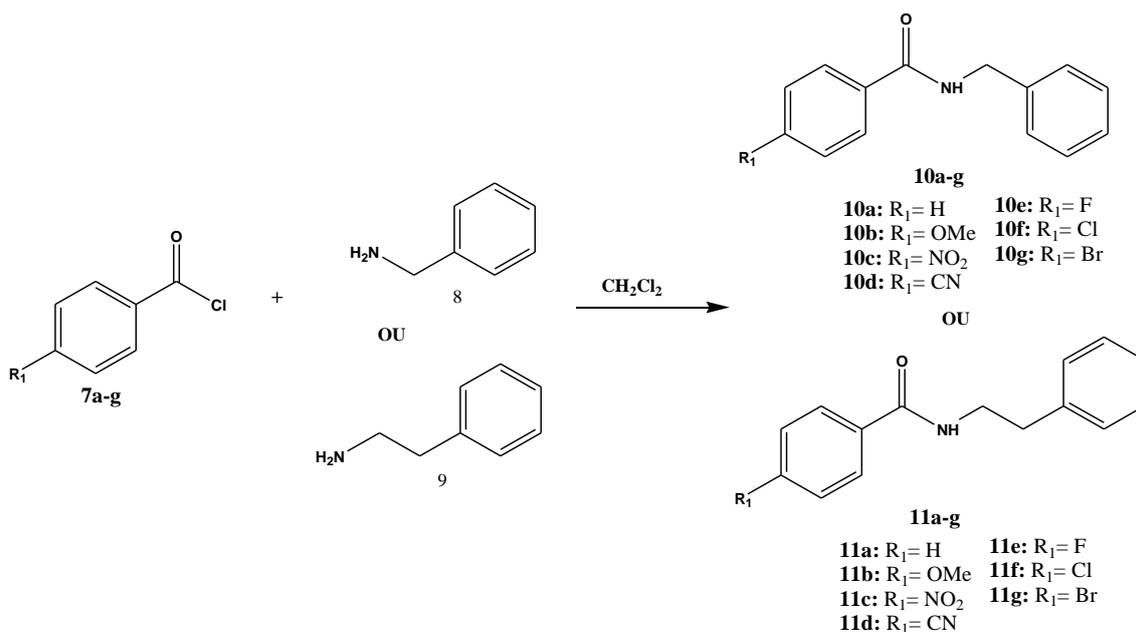
aproximadamente três horas e, em seguida, concentrada a vácuo utilizando um evaporador rotatório. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia de camada fina a cada trinta minutos. O Esquema 16 representa a reação de síntese dos cloretos dos ácidos.



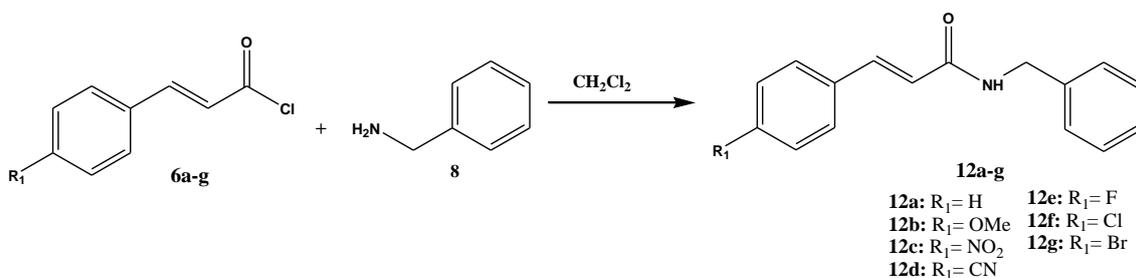
Esquema 16. Síntese dos cloretos de ácido com cloreto de oxalila.

4.2.1.3. Síntese de amidas via cloretos de ácidos

Ao balão contendo o cloreto de ácido foram adicionados 10 mL de diclorometano e a amina (benzilamina ou fenetilamina) na proporção de 1:2. Após uma hora de agitação a temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada a vácuo utilizando também o evaporador rotatório, ressuspensa com tolueno e filtrada a vácuo. O produto sólido obtido foi lavado com hexano e sua síntese está ilustrada no Esquema 17 e 18. Os rendimentos na obtenção das amidas variaram entre 25 - 99%.



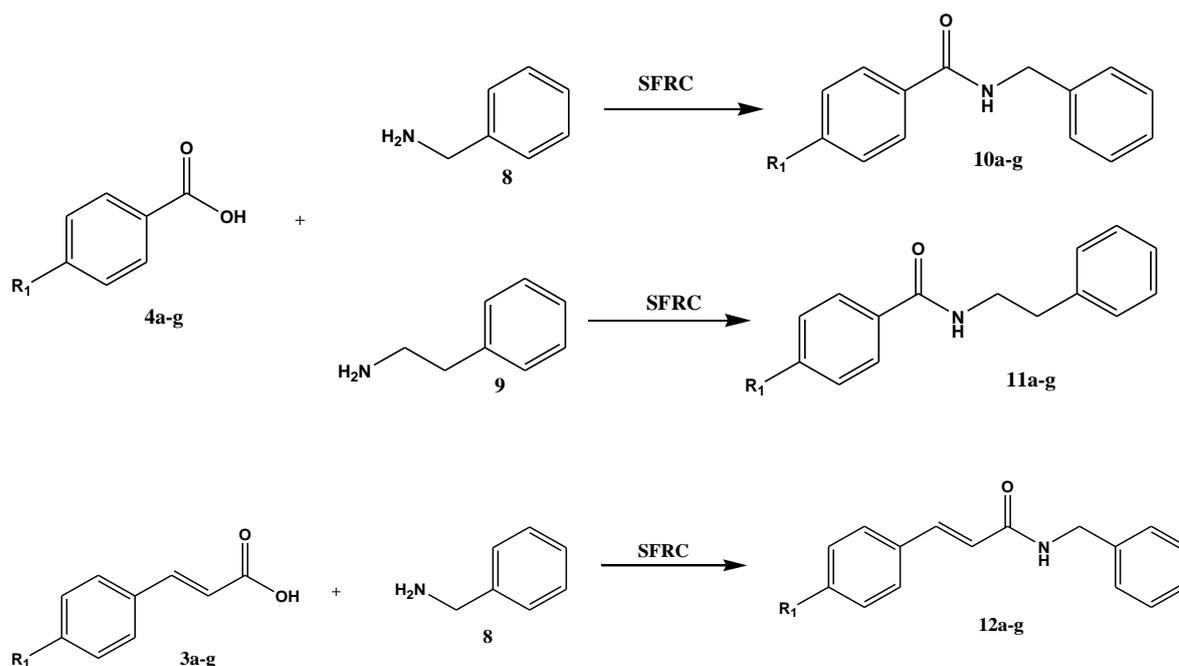
Esquema 17. Síntese de benzilamidas (série 1).



Esquema 18. Síntese de acrilamidas (série 2).

4.2.1.4. Síntese mecânica por “grinding”

As amidas obtidas através do método de “grinding”, método mecanoquímico realizado na ausência de solventes (LONGHI, 2010), foram obtidas a partir dos ácidos benzóicos ou cinâmicos *p*-substituídos e um excesso da amina a ser utilizada (benzilamina ou fenetilamina), a reação é descrita no esquema 19. A mistura foi macerada por cerca de 10 a 30 min., ressuspensa com diclorometano e recristalizada em metanol. Os rendimentos foram de 20-86%.

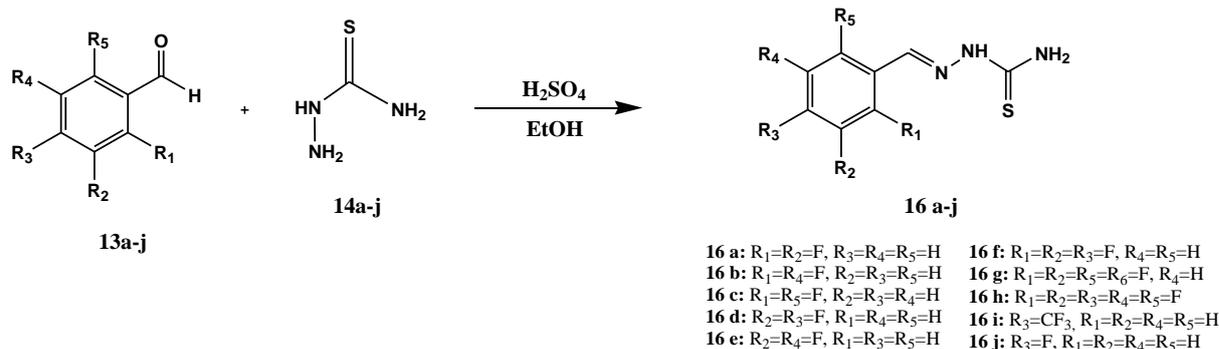


Onde X= H, OMe, F, Cl, Br, NO₂ e CN.

Esquema 19. Síntese de amidas, série 1 e 2, via reação livre de solventes.

4.2.2. Síntese de tiossemicarbazonas

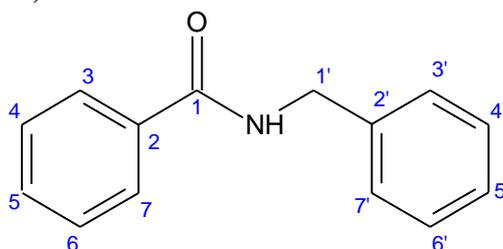
As tiossemicarbazonas estudadas neste trabalho de Dissertação foram obtidas através da colaboração com o Prof. Dr. Jorge Luiz Ribeiro de Melos (MELOS, 2012), fruto de seu trabalho de doutoramento. A obtenção das tiossemicarbazonas foi realizada utilizando-se derivados fluorados do benzaldeído (0,1 mol), em balão de fundo redondo, juntamente com 30 mL de etanol absoluto (99%) como solvente. Este foi acoplado a uma coluna de Vigreux, sob agitação e aquecimento constante a uma temperatura de 40°C. Após solubilização foram adicionadas duas gotas de ácido sulfúrico concentrado, e 0,01 mol (0,91 g) de tiossemicarbazida. A reação foi acompanhada por CCD. Após 4 horas o produto obtido foi vertido em um Becker com água gelada e o precipitado foi filtrado. A síntese das tiossemicarbazonas fluoro-substituídas está representada pelo Esquema 20.



Esquema 20. Síntese de tiossemicarbazonas.

4.3. Caracterização espectroscópica das *N*-benzil-4-*X*-benzamidas, série 1 (10a-10g)

N-benzil-benzamida (10a)



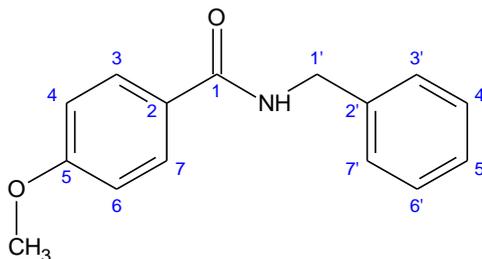
Rendimento: 1373 mg (80 %); cristais amarelo-claros; p.f. 137-139 °C, Lit. 129-130 °C (Chaudhari, 2010).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): 3433,18 (N-H); 3030,70 (C-sp²); 2889,27 (C-sp³); 1625,94 (C=O); 1595,08 (C=C, aromático); 1517,93 (C-N); 1448,49 (C-sp³, metileno); 1218,97 (C-O); 754,14 (C-H).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 7,89 (dd, $J = 2-7$ Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,47 (d, $J=7$ Hz, 2H, H-4 e H-6); 7,34 (m, 6H, H-5, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 3,99 (s, 2H, H-1').

RMN de ¹³C (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 170,19 (C=O); 138,23 (C-2'); 137,27 (C-2); 130,29 (C-5); 129,50 (C-3' e C-7'); 128,92 (C-4' e C-6'); 128,87 (C-4 e C-6); 128,17 (C-3 e C-7); 128,01 (C-5'); 43,17 (C-1').

N-benzil-4-metóxi-benzamida (10b)



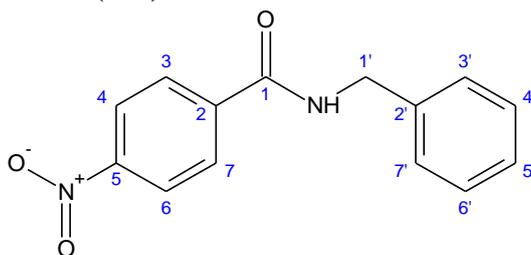
Rendimento: 1171 mg (70%); sólido branco; p.f. 128 °C, Lit. 128-130°C (KATRITZKY *et al*, 2006); 129 – 130 °C (LANIGAN *et al*, 2013)

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3263,45 (N-H); 3059 (C-sp²); 2954,85 (C-sp³); 1633,65 (C=O); 1606,65 (C=C, aromático); 1566,15 (C-N); 1419,56 (C-sp³, metila); 1257,55 (C-O); 844,79 (C-H, aromático, *p*-substituído); 723,28 (C-H, aromático, mono substituído).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 8,91 (t, 1H, N-H); 7,89 (t, J = 10 Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,30 (m, 4H, H-3', H-4', H-6' e H-7'); 7,22 (m, 1H, H-5'); 7,00 (t, J = 5 Hz, 2H, H-4 e H-6); 4,47 (d, J = 5 Hz, 2H, H-1'); 3,81 (s, 3H, OCH₃).

RMN de ¹³C (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 165,70 (C=O); 161,60 (C-5); 139,94 (C-2'); 131,38 (C-3 e C-7); 129,10 (C-3' e C-7'); 128,27 (C-4' e C-6'); 126,69 (C-5'); 126,55 (C-2); 113,52 (C-4 e C-6); 55,34 (O-CH₃); 42,54 (C-1').

N-benzil-4-nitro-benzamida (10c)



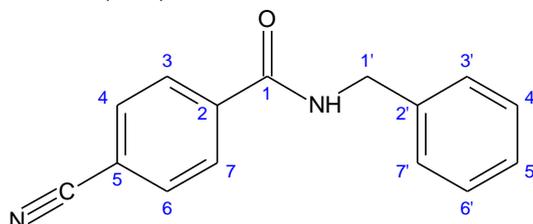
Rendimento: 1000 mg (66%); cristais brancos; p.f. 182°C, Lit. 187,27 °C (EPISuite™).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3282,74 (N-H); 3060,20-3032 (C-sp²); 2939,42 (C-sp³); 1654,87 (C=O); 1525,64 (N=O)₂ (ArNO₂); 1355,91 (C-N); 1226,69 (C-O); 769,57 (C-H, aromático, *p*-substituído); 692,41 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,16 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-4 e H-6); 8,06 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,49 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3' e H-7'); 7,36 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,32 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 1H, H-5'); 4,05 (s, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 167,84 (C=O); 148,01 (C-5); 145,48 (C-2); 135,29 (C-2'); 130,03 (C-4 e C-6); 128,76 (C-3' e C-7'); 128,52 (C-4' e C-6'); 128,10 (C-5'); 122,80 (C-3 e C-7); 41,29 (C-1').

***N*-benzil-4-ciano-benzamida (10d)**



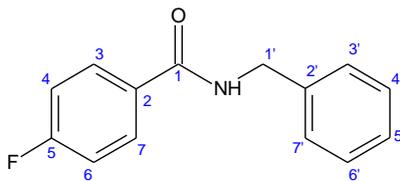
Rendimento: 416 mg (52%); cristais amarelados; p.f. 178,2 °C, Lit. 179,09 °C (EPISuite™).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3452,47-3224,87 (N-H); 2914,35 (C- sp^2); 2752,33 (C- sp^3); 2225,78 (C \equiv N); 1614,37 (C=O); 1550,72 (C=C, aromático); 1525,6 (C-N); 842,87 (C-H, aromático, *p*-substituído); 750,28 (C-H, aromático, monossubstituído);.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,99 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,77 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-4 e H-6); 7,48 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3' e H-7'); 7,36 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,32 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 1H, H-5'); 4,04 (2H, H-1').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , δ): δ 168,13 (C=O); 143,55 (C-2'); 135,39 (C-2); 131,68 (C-4 e C-6); 129,62 (C-3 e C-7); 128,73 (C-3' e C-7'); 128,52 (C-4' e C-6'); 128,08 (C-5'); 119,12 (C \equiv N); 111,67 (C-5); 42,32 (C-1').

***N*-benzil-4-fluor-benzamida (10e)**



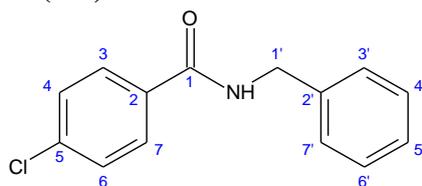
Rendimento: 1277 mg (78 %); cristais brancos; p.f. 170-172 °C.

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3433,18 (N-H); 3035,86 (C-sp²); 2912,42 (C-sp³); 1608,58 (C=O); 1550,72 (C=C, aromático); 1500,57 (C-N); 1218,97 (C-O); 856,37 (C-H, aromático, *p*-substituído); 752,21 (C-H, aromático, monossubstituído); 1458,14 (C-F, aromático).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 8,35 (br s, N-H); 7,91 (dd, J = 6-8Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,47 (d, J = 7Hz, 2H, H-4 e H-6); 7,35 (t, J = 7Hz, 2H, H-3' e H-7'); 7,30 (t, J = 7Hz, 1H, H-5'); 7,11 (t, J = 9Hz, 2H, H-4' e H-6'); 4,00 (s, 2H, H-1').

RMN de ¹³C (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 169,23 (C=O); 163,75 (d, J = 245,23Hz, C-5); 136,86 (C-2'); 135,16 (d, J = 2,5Hz, C-2); 131,80 (d, J = 8Hz, C-3 e C-7); 128,99 (C-3' e C-7'); 128,88 (C-4' e C-6'); 128,25 (C-5'); 114,60 (d, J = 21Hz, C-4 e C-6); 43,04 (C-1').

***N*-benzil-4-cloro-benzamida (10f)**



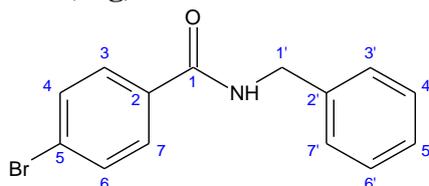
Rendimento: 1278 mg (80%); cristais brancos; p.f. 174-178 °C, Lit. 179 °C (KATRISTZKY, 1997).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3435,11 (N-H); 3035,86 (C-sp²); 2923,99 (C-sp³); 1631,72 (C=O); 1521,79 (C=C, aromático); 1544,93 (C-N); 1388,7 (C-O); 837,08 (C-H, aromático, *p*-substituído); 752,21 (C-H, aromático, monossubstituído); 779,22 (C-Cl, aromático).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 7,96 (d, H-3 e H-7); 7,55 (d, H-4 e H-6); 7,33 (H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 4,48 (d, J = 5Hz, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 165,57 (C=O); 136,52 (C-2'); 134,60 (C-5); 133,49 (C-2); 129,45 (C-3 e C-7); 128,99 (C-3' e C-7'); 128,82 (C-4 e C-6); 128,74 (C-4' e C-6'); 127,74 (C-5'); 42,54 (C-1').

N-benzil-4-bromo-benzamida (10g)



Rendimento: 396 mg (53%); cristais brancos; p.f. 179-180 °C, Lit. 189 °C (KATRISTZKY, 1997).

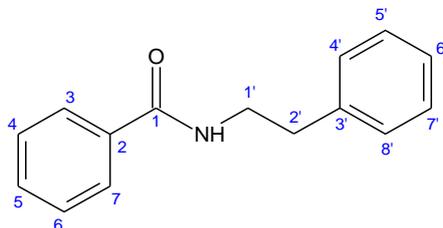
Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3313,6 (N-H); 3086 (C- sp^2); 2925,92 (C- sp^3); 1641,37 (C=O); 1552,65 (C=C, aromático); 1589,29 (C-N); 1323,12 (C-O); 846,72 (C-H, aromático, *para*-substituído); 758 (C-H, aromático, monossubstituído); 669,28 (C-Br, aromático).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,83 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,5 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-4 e H-6); 7,47 (d, $J = 5$ Hz, 2H, H-3' e H-7'); 7,36 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,30 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 1H, H-5'); 4,01 (2H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 168,83 (C=O); 137,74 (C-2'); 136,04 (C-2); 131,20 (C-4 e C-6); 130,45 (C-3 e C-7); 128,61 (C-3' e C-7'); 128,47 (C-4' e C-6'); 127,91 (C-5'); 123,30 (C-5); 42,48 (C-1').

4.4. Caracterização espectroscópica das *N*-fenetil-4-X-benzamidas, série 1 (11a-11g)

N-fenetil-benzamida (11a)



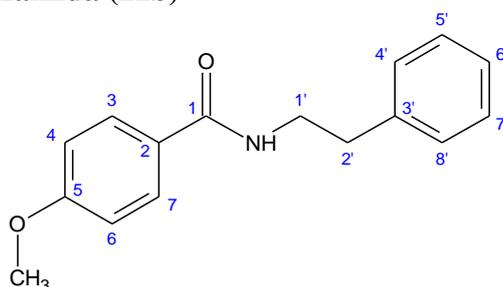
Rendimento: 933 mg (51%); cristais brancos; p.f. 98-100 °C, Lit. 115-116 °C (KIM, 2012).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): 3434,05 (N-H); 3027,10 (C-sp²); 2859,30 (C-sp³); 1638,43 (C=C, aromático); 1593,11 (C=O); 1534,28 (C-N); 1373,24 (C-O); 742,55 (C-H, aromático).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 7,8 (d, $J=8,2\text{Hz}, 2\text{H}$, H-3 e H7); 7,48 (d, $J=8,5\text{Hz}, 2\text{H}$, H-4 e H-6); 7,28 (m, 3H, H-5, H-4' e H-8'); 7,21 (m, 3H, H-5', H-6' e H-7'); 3,01 (dd, $J=10\text{Hz}, 2\text{H}$, H-1'); 2,87 (dd, $J=5-10\text{Hz}, 2\text{H}$, H-2').

RMN de ¹³C (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 170,32 (C=O, C-1); 138,78 (C-C, C-2 e C3'); 130,03 (C-H, C-5); 129,45 (C-H, C-5' e C-7'); 129,05 (C-H, C-4' e C-8'); 128,93 (C-H, C-4 e C-6); 127,91 (C-H, C-3 e C-7); 126,66 (C-H, C-6'); 40,99 (CH₂, C-1'); 34,85 (CH₂, C-2').

N-fenetil-4-metóxi-benzamida (11b)



Rendimento: 1186 mg (72%); cristais brancos; p.f. 139 °C, Lit. 123-125 °C (NAGUBANDI & FODOR, 1980).

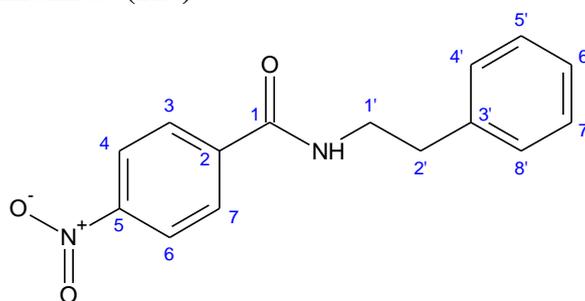
Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): 3348,31-3307,81 (N-H); 2999,21 (C-sp²); 2875,77 (C-sp³); 1683,8 (C=C, aromático); 1639,44 (C=O); 1544,93 (C-N); 1330,84 (C-sp³, metila);

1257,55 (C-O); 844,79 (C-H, aromático, *p*-substituído); 746,43 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,9 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,34 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 2H, H-5' e H-7'); 7,26 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 2H, H-4' e H-8'); 7,20 (t, $J = 10$ e 5 Hz, 1H, H-5'); 7,02 (d, $J = 5$ Hz, 2H, H-4 e H-6); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,46 (q, 2H, H-1'); 3,02 (m, 2H, H-2').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 167,47 (C=O); 163,29 (C-5); 137,87 (C-3'); 131,82 (C-5' e C-7'); 129,11 (C-3 e C-7); 128,80 (C-4' e C-8'); 127,25 (C-2); 127,19 (C-6'); 114,28 (C-4 e C-6); 55,91 (O-CH₃); 40,34 (C-1'); 33,42 (C-2').

***N*-fenetil-4-nitro-benzamida (11c)**



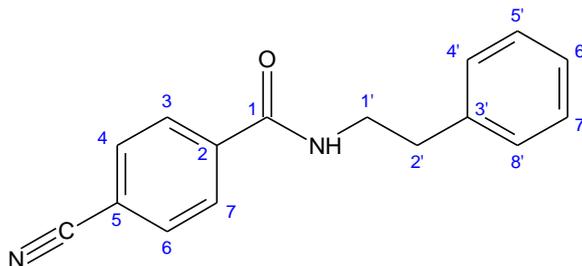
Rendimento: 1181 mg (73%); cristais brancos; p.f. 168-175 °C, Lit. 149,5-150,5 °C (KUNISHIMA *et al*, 1999).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3327,1 (N-H); 3028,14 (C-sp²); 2929,78 (C-sp³); 1695,37 (C=C, aromático); 1645,23 (C=O); 1519,86 (N=O)₂ (ArNO₂); 1352,06 (C-N); 1303,84 (C-O); 844,79 (C-H, aromático, *p*-substituído); 698,21 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,94 (t, 1H, N-H); 8,18 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-4 e H-6); 8,05 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,26 (m, $J = 10$ e 5 Hz, H-4', H-5', H-6', H-7' e H-8'); 3,52 (q, 2H, H-1'); 2,87 (t, 2H, H-2').

RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 164,95 (C=O); 149,40 (C-5); 140,63 (C-3'); 139,82 (C-2); 131,18 (C-4 e C-6); 129,14 (C-5' e C-7'); 128,83 (C-4' e C-8'); 126,62 (C-6'); 124,01 (C-3 e C-7); 41,53 (C-1'); 35,35 (C-2').

***N*-fenetil-4-ciano-benzamida (11d)**



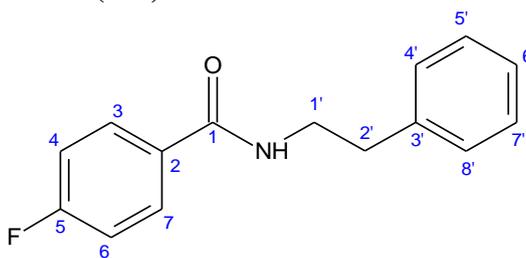
Rendimento: 1331 mg (78%); cristais brancos; p.f. 139-141.

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3444,75 (N-H); 3028,14 (C-sp²); 2999,21 (C-sp³); 2227,71 (C≡N); 1635,58 (C=O); 1604,72 (C=C, aromático); 1546,86 (C-N); 856,37 (C-H, aromático, *p*-substituído); 748,36 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 8,09 (d, *J* = 10 Hz, H-3 e H-7); 7,95 (d, *J* = 10 Hz, H-4 e H-6); 7,27 (m, H-4', H-5', H-6', H-7' e H-8'); 3,5 (q, 2H, H-1'); 3,02 (m, 2H, H-2').

RMN de ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 164,72 (C=O); 139,40 (C-3'); 138,51 (C-2); 132,43 (C-4 e C-6); 129,94 (C-5' e C-7'); 128,65 (C-3 e C-7); 128,36 (C-4' e C-8'); 126,70 (C-6'); 118,39 (C≡N); 113,49 (C-5); 39,90 (C-1'); 32,95 (C-2').

***N*-fenetil-4-fluor-benzamida (11e)**



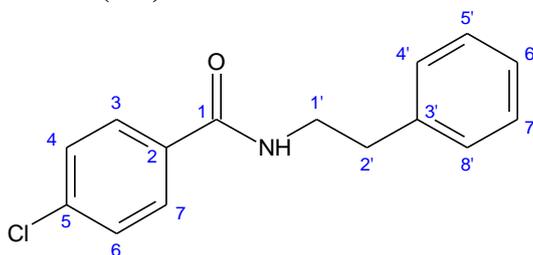
Rendimento: 1184 mg (68%); cristais brancos; p.f. 130 °C, Lit. 127-130 °C (GRAY *et al*, 1989).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3435,98 (N-H); 3026,13 (C-sp²); 2930,66 (C-sp³); 1640,36 (C=C, aromático); 1601,79 (C=O); 1550,68 (C-N); 1214,12 (C-O); 840,91 (C-H, aromático, *p*-substituído); 745,44 (C-H, aromático, monossubstituído); 1470,63 (C-F, aromático).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,93 (dd, $J=6-8\text{Hz}$, 2H, H-3 e H7); 7,28 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H, H-4' e H-8'); 7,21 (m, 3H, H-5', H-6' e H-7'); 7,10 (t, $J=9\text{Hz}$, 2H, H-4 e H-6); 3,02 (t, $J=5-10\text{Hz}$, 2H, H-1'); 2,88 (t, $J=5-10\text{Hz}$, 2H, H-2').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 169,29 (C=O, C-1); 163,66 (d, $J_{\text{C-F}}=245,48\text{Hz}$, C-F, C-5); 138,61 (C-C, C-3'); 135,59 (C-C, C-2); 131,74 (d, $J_{\text{C-F}}=8\text{Hz}$, C-H, C-3 e C-7); 129,07 (C-H, C-4' e C-8'); 128,95 (C-H, C-5' e C-7'); 126,91 (C-H, C-6'); 114,5 (d, $J_{\text{C-F}}=21\text{Hz}$, C-H, C-4 e C-6); 40,77 (CH_2 , C-1'); 34,48 (CH_2 , C-2').

N-fenetil-4-cloro-benzamida (11f)



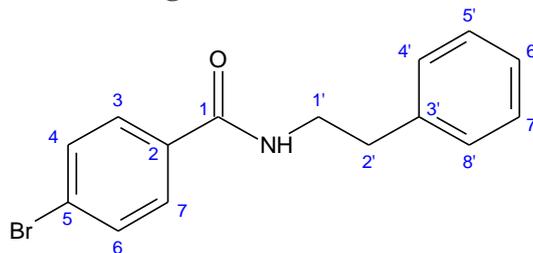
Rendimento: 1169 mg (75%); cristais brancos; p.f. 136 °C, Lit. 137-138°C (HIOKI *et al*, 2007).

Infravermelho (KBr; $\nu \text{ cm}^{-1}$): ν 3346,39 (N-H); 3024,28 (C- sp^2); 2999,21 (C- sp^3); 1639,44 (C=O); 1541,07 (C=C, aromático); 1593,94 (C-N); 846,72 (C-H, aromático, *p*-substituído); 746,43 (C-H, aromático, monossubstituído); 781,15 (C-Cl, aromático).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,84 (d, 2H, H-3 e H-7); 7,54 (d, 2H, H-4 e H-6); 7,34 (m, H-5' e H-7'); 7,26 (m, H-4' e H-8'); 7,20 (m, H-6'); 3,48 (q, 2H, H-1'); 3,01 (m, H-2').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 165,50 (C=O); 139,95 (C-3'); 137,91 (C-5); 133,74 (C-2); 129,55 (C-5' e C-7'); 129,11 (C-3 e C-7); 129,07 (C-4 e C-6); 128,81 (C-4' e C-8'); 127,16 (C-6'); 40,33 (C-1'); 33,40 (C-2').

***N*-fenetil-4-bromo-benzamida (11g)**



Rendimento: 1293 mg (86%); cristais brancos; p.f. 166°C.

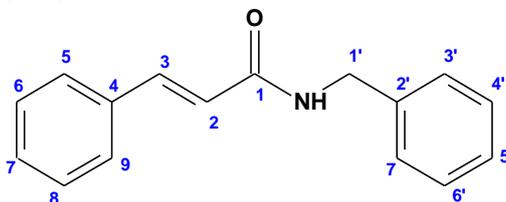
Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3340,6 (N-H); 3026,21 (C-sp²); 2875,77 (C-sp³); 1641,37 (C=O); 1593,15 (C=C, aromático); 1541,07 (C-N); 1261,4 (C-O); 842,87 (C-H, aromático, *p*-substituído); 750,28 (C-H, aromático, monossubstituído); 696,28 (C-Br, aromático).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 7,8 (d, *J* = 10Hz, 2H, H-3 e H-7); 7,67 (d, *J* = 10Hz, 2H, H-4 e H-6); 7,33 (m, H-5' e H-7'); 7,25 (m, H-4' e H-8'); 7,2 (t, 1H, H-6'); 3,5 (H-1'); 3,01 (m, H-2').

RMN de ¹³C (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 165,62 (C=O); 137,93 (C-3'); 134,09 (C-2); 131,76 (C-4 e C-6); 129,77 (C-5' e C-7'); 129,07 (C-3 e C-7); 128,81 (C-4' e C-8'); 127,16 (C-6'); 125,29 (C-5); 40,34 (C-1'); 33,39 (C-2').

4.5. Caracterização espectroscópica das *N*-benzil-4-X-acrilamidas, série 2 (12a-12g)

***N*-benzil-3-acrilamida (12a)**



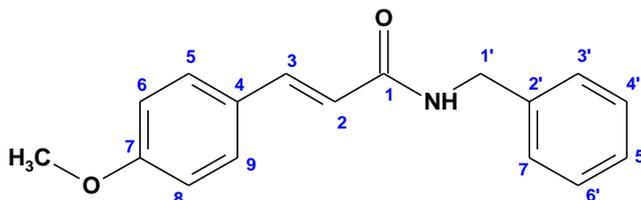
Rendimento: 314 mg (20%); cristais brancos; p.f. 149 °C, Lit. 155 °C (EPISuite™).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3435,98 (N-H); 3027,10 (C-sp²); 2853,51 (C-sp³); 1639,40 (C=O); 1576,71 (C=C, aromático); 1529,46 (C-N); 1374,20 (C-O); 719,41 (C-H, aromático).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,58 (s, 2H, H-5 e H-9); 7,36 (d, $J=15\text{Hz}$, 8H, H-6, H-7, H-8, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 7,26 (s, 1H, H-3); 6,49 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, H-2); 5,25 (s, N-H); 3,85 (s, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 169,18 (C=O, C-1); 139,95 (C-H, C-3); 139,64 (C-C, C-2'); 135,38 (C-C, C-4); 129,17 (C-H, C-6 e C-8); 128,79 (C-H, C-7); 128,30 (C-H, C-5 e C-9); 127,88 (C-H, C-4' e C-6'); 127,63 (C-H, C-3' e C-7'); 127,15 (C-H, C-5'); 124,36 (C-H, C-2); 43,84 (CH_2 , C-1').

***N*-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (12b)**



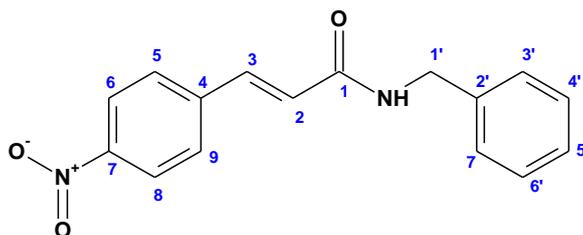
Rendimento: 1200 mg (80%); cristais brancos; p.f. 144-147.

Infravermelho (KBr; $\nu\text{ cm}^{-1}$): ν 3438,87 (N-H); 3062,78 (C- sp^2); 2839,05 (C- sp^3); 1643,25 (C=C, aromático); 1605,64 (C=O); 1551,64 (C-N); 1418,56 (C- sp^3 , metila); 1251,73 (C-O); 835,13 (C-H, aromático, *p*-substituído); 729,05 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,51 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H, H-3); 7,41 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H, H-5 e H-9); 7,32 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 6,92 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H, H-6 e H-8); 6,34 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, H-2); 3,88 (s, 2H, H-1'); 3,75 (s, 3H, OMe).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 170,45 (C=O, C-1); 160,46 (C-OMe, C-7); 139,66 (C-H, H-3); 139,36 (C-C, C-2'); 129,52 (C-H, C-5 e C-9); 128,77 (C-H, C-4' e C-6'); 128,54 (C-C, C-4); 128,49 (C-H, C-3' e C-7'); 127,73 (C-H, C-5'); 123,73 (C-H, C-2); 114,65 (C-H, C-6 e C-8); 55,65 (CH_3 , OMe); 43,97 (CH_2 , C-1').

N-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida (12c)



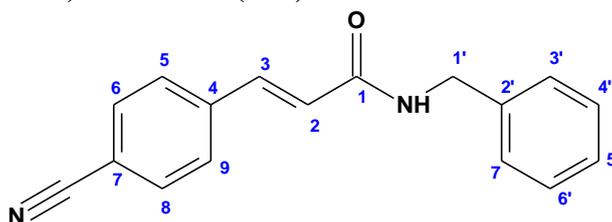
Rendimento: 983 mg (67%); cristais brancos; p.f. 216 °C, Lit. 188-190 °C (PARDIN *et al*, 2008).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3439,84 (N-H); 3010,70 (C-sp²); 2890,16 (C-sp³); 1584,43 (C=C, aromático); 1644,22 (C=O); 1514,03 (N=O)₂ (ArNO₂); 1378,06 (C-N); 1244,98 (C-O); 846,70 (C-H, aromático, *p*-substituído); 723,26 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 8,22 (d, *J* = 4 Hz, 2H, H-6, H-8); 7,87 (d, *J* = 8Hz, 2H, H-5 e H-9); 7,39 (m, 6H, H-3, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 6,73 (d, *J* = 16Hz, 1H, H-2); 6,01 (s, 1H, NH); 3,92(s, 2H, H-1').

RMN de ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 169,04 (C=O, C-1); 147,76 (C-NO₂, C-7); 145,68 (C-C, C-2'); 142,93 (C-C, C-4); 137,20 (C-C, C-3), 128,96 (C-H, C-5'); 128,77 (C-H, C-4' e C-6'); 128,47 (C-H, C-5, C-9, C-3' e C-7'); 127,76 (C-H, C-6 e C-8); 124,32 (C-H, C-2); 44,08 (CH₂, C-1').

N-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida (12d)



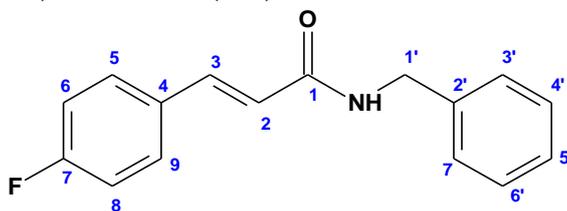
Rendimento: 741 mg (45,5%); cristais escuros; p.f. 193-195°C.

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3438,87 (N-H); 3033,85 (C-sp²); 2892,09 (C-sp³); 2223,79 (C≡N); 1634,57 (C=O); 1602,75 (C=C, aromático); 1534,28 (C-N); 1290,30 (C-O); 836,09 (C-H, aromático, *p*-substituído); 746,41 (C-H, aromático, monossubstituído).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,81(d, $J = 5$ Hz, 2H, H-6, H-8); 7,76 (d, $J = 10$ Hz, 2H, H-5 e H-9); 7,45 (d, $J = 5$ Hz, 2H, H-3 e H-5'); 7,34 (m, 4H, H-3', H-4', H-6' e H-7'); 6,64 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H-2); 6,05 (s, 1H, NH); 3,97(s, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 170,02 (C=O, C-1); 141,20 (C-C, C-4); 137,45 (C-C, C-2'); 136,62 (C-H, C-3); 133,05 (C-H, C-6 e C-8); 131,08 (C-H, C-4' e C-6'); 128,87 (C-H, C-3' e C-7'); 128,84 (C-H, C-5'); 128,51 (C-H, C-5 e C-9); 128,14 (C-H, C-2); 119,35 (C \equiv N); 111,06 (C-CN, C-7); 43,28 (CH $_2$, C-1').

N-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida (12e)



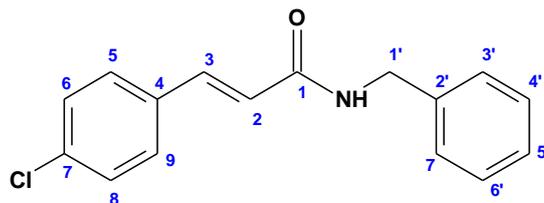
Rendimento: 328 mg (21,4%); cristais brancos; p.f. 168-170 °C, Lit. 173-174 °C (CHEN *et al*, 2008).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3442,73 (N-H); 3030,05-2969,28 (C- sp^2); 2896,91 (C- sp^3); 1641,32 (C=O); 1542,96 (C-N); 1228,58 (C-O); 889,13 (C-H, aromático, para-substituído); 748,34 (C-H, aromático, monossubstituído); 1450,38 (C-F, aromático).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,64 (dd, $J = 8$ Hz, 2H, H-6 e H-8); 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-5 e H-9); 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-3); 7,27 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 6,46 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-2); 6,24 (br s, N-H); 3,89 (s, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 169,44 (C=O, C-1); 162,62 (d, $J = 246,48$ Hz, C-F, C-7); 139,29 (C-C, C-2'); 138,45 (C-H, C-3); 132,27 (d, $J = 3$ Hz, C-C, C-4); 129,75 (d, $J = 9$ Hz, C-H, C-5 e C-9); 128,41 (C-H, C-4' e C-6'); 128,07 (C-H, C-3' e C-7'); 127,33 (C-H, C-5'); 124,94 (C-H, C-2); 115,77 (d, $J = 22,1$ Hz, C-H, C-6 e C-8); 43,81 (CH $_2$, C-1').

***N*-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (12f)**



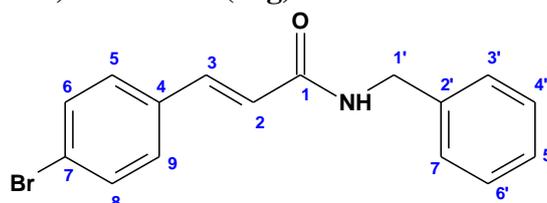
Rendimento: 517 mg (69,6%); cristais brancos; p.f. 168 °C, Lit. 172 °C (EPISuite™).

Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3440,8 (N-H); 3027,1 (C-sp²); 2850,62 (C-sp³); 1639,4 (C=O); 1576,71 (C=C, aromático); 1529,46 (C-N); 881,42 (C-H, aromático, *p*-substituído); 738,69 (C-H, aromático, monossubstituído); 777,27 (C-Cl, aromático).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 7,57 (d, *J* = 5 Hz, 2H, H-6, H-8); 7,45 (d, *J* = 10Hz, 2H, H-5 e H-9); 7,33 (m, 6H, H-3, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 6,5 (d, *J* = 15Hz, 1H, H-2); 5,76 (s, NH); 3,93 (s, 2H, H-1').

RMN de ¹³C (500 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 170,21 (C=O, C-1); 139,41 (C-H, C-3); 138,62 (C-Cl, C-7); 136,11 (2C, C-C, C-4 e C-2'); 129,35 (2C, C-H, C-5 e C-9); 129,21 (2C, C-H, C-6 e C-8); 128,82 (2C, C-H, C-4' e C-6'); 128,63 (2C, C-H, C-3' e C-7'); 127,93 (C-H, C-5'); 126,15 (C-H, C-2); 43,70 (CH₂, C-1').

***N*-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (12g)**



Rendimento: 783 mg (56%); cristais brancos; p.f. 176-178 °C, Lit. 173-174 °C (EPISuite™).

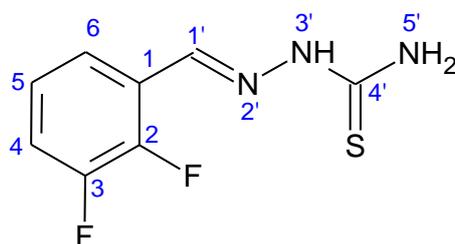
Infravermelho (KBr; ν cm^{-1}): ν 3437,91 (N-H); 3037,7 (C-sp²); 2947,06 (C-sp³); 1639,4 (C=O); 1579,61 (C=C, aromático); 1525,6 (C-N); 1283,55 (C-O); 825,48 (C-H, aromático, *p*-substituído); 729,05 (C-H, aromático, monossubstituído); 698,19 (C-Br, aromático).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): δ 7,57 (sl, 4H, H-5, H-6, H-8 e H-9); 7,43 (d, *J* = 4Hz, 1H, H-3); 7,36 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-6' e H-7'); 6,54 (d, *J* = 16Hz, 1H, H-2); 6,16 (br s, N-H); 3,91 (s, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 169,56 (C=O, C-1); 139,48 (C-C, C-2'); 138,69 (C-H, C-3); 135,32 (C-C, C-4); 132,15 (C-H, C-6 e C-8); 129,98 (C-H, C-5 e C-9); 128,77 (C-H, C-4' e C-6'); 128,45 (C-H, C-3' e C-7'); 127,72 (C-H, C-5'); 126,29 (C-H, C-2); 122,61 (C-Br, C-7); 44,10 (CH_2 , C-1').

4.6. Caracterização espectroscópicas por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F das tiossemicarbazonas fluoradas (16a-16j)

2,3-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16a)

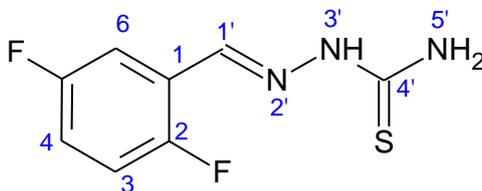


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,26 (s, 1H, H-1'); 7,21 (q, $^4J_{2,4}=8\text{Hz}$, $^3J_{3,4}=12\text{Hz}$, 1H, H-4); 7,43 (q, $^3J_{5,6}=8\text{Hz}$, $^3J_{4,5}=8\text{Hz}$, 1H, H-5); 8,05 (t, $^3J_{5,6}=8\text{Hz}$, 1H, H-6).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 133,99 (m, 1C, C-1'); 178,78 (s, C=S, C-4'); 124,65 (d, $^2J_{1,2}=6\text{Hz}$, 1C, C-1); 150,26 (dd, $J_{\text{C-F}}=245,5\text{Hz}$, $^2J_{2,3}=12\text{Hz}$, 1C, C-2); 149,04 (dd, $J_{\text{C-F}}=251,5\text{Hz}$, $^2J_{2,3}=13\text{Hz}$, 1C, C-3); 118,56 (d, $^2J_{4,3}=17\text{Hz}$, 1C, C-4); 122,41 (d, $^4J_{5,2}=2\text{Hz}$, 1C, C-5); 125,25 (dd, $^3J_{6,2}=7\text{Hz}$, $^4J_{6,3}=4\text{Hz}$, 1C, C-6).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -147,26 (d, $^3J_{2,3}=20\text{Hz}$, 1F, $\text{F}_{\text{C-2}}$); -139,3 (d, $^3J_{2,3}=20\text{Hz}$, 1F, $\text{F}_{\text{C-3}}$).

2,5-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16b)



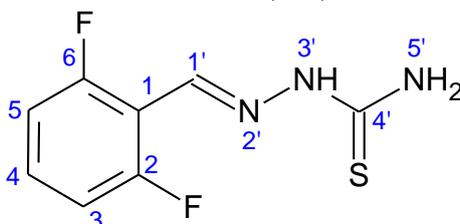
RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,21 (d, 1H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 133,38 (s, 1C, C-1'); 178,35 (s, C=S, C-4'); 123,53 (q, $^2J_{1,2}=12,5\text{Hz}$, $^3J_{1,5}=8\text{Hz}$, 1C, C-1); 158,52 (dd, $J_{\text{C-F}}=237,4\text{Hz}$, 1C, C-2);

112,42 (dd, $^2J_{2,3}=25\text{Hz}$, $^3J_{3,5}=3\text{Hz}$, 1C, C-3); 117,72 (ddd, $^2J_{4,5}=25\text{Hz}$, $^3J_{2,4}=9\text{Hz}$, 1C, C-4); 156,93 (d, $J_{\text{C-F}}=248,5\text{Hz}$, 1C, C-5); 117,72 (ddd, $^2J_{5,6}=25\text{Hz}$, $^3J_{2,6}=9\text{Hz}$, 1C, C-6).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -118,08 (d, $^5J_{2,5}=15\text{Hz}$, 1F, C-2); -126,98 (d, $^5J_{2,5}=15\text{Hz}$, 1F, C-5).

2,6-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16c)

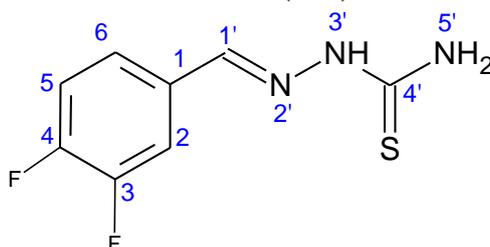


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,21 (s, 1H, H-1'); 7,16 (m, 2H, H-3 e H-5); 7,47 (m, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 133,18 (s, 1C, C-1'); 178,76 (s, C=S, C-4'); 111,77 (t, $^2J_{1,2}=13-14\text{Hz}$, 1C, C-1); 160,77 (dd, $J_{\text{C-F}}=254,5\text{Hz}$, $^3J_{2,6}=7\text{Hz}$, 2C, C-2 e C-6); 112,73 (dd, $^2J_{2,3}=22\text{Hz}$, $^3J_{3,6}=5\text{Hz}$, 2C, C-3 e C-5); 132,06 (t, $^3J_{2,4}=10-11\text{Hz}$, 1C, C-4).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -118,2 (s, 2F, C-2 e C-6).

3,4-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16d)



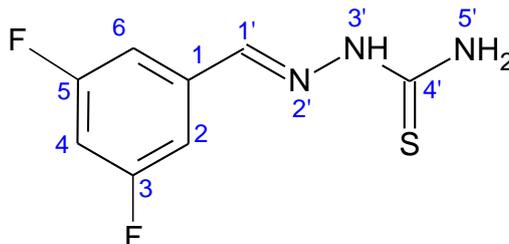
RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,00 (s, 1H, H-1'); 7,55 (m, 1H, H-2); 7,45 (q, $^4J_{3,5}=8\text{Hz}$, $^3J_{4,5}=12\text{Hz}$, $^3J_{5,6}=10\text{Hz}$, 1H, H-5); 8,12 (dddd, $^5J_{3,6}=2\text{Hz}$, $^4J_{4,6}=4\text{Hz}$, 1H, H-6).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 140,21 (s, 1C, C-1'); 178,71 (s, C=S, C-4'); 132,68 (d, $^3J_{1,3}=6\text{Hz}$, $^4J_{1,4}=3\text{Hz}$, 1C, C-1); 115,48 (d, $^2J_{2,3}=18\text{Hz}$, 1C, C-2); 150,7 (dd,

$J_{C-F} = 248,5\text{Hz}$, ${}^2J_{3,4} = 13\text{Hz}$, 1C, C-3); 150,37 (d, $J_{C-F} = 245,5\text{Hz}$, ${}^2J_{3,4} = 13\text{Hz}$, 1C, C-4); 118,11 (d, ${}^2J_{4,5} = 18\text{Hz}$, 1C, C-5); 125,63 (t, ${}^4J_{6,3} = 3\text{Hz}$, 1C, C-6).

RMN de ${}^{19}\text{F}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -136,51 (d, ${}^3J_{3,4} = 25\text{Hz}$, 1F, F_{C-3}); -138,2 (d, ${}^3J_{3,4} = 25\text{Hz}$, 1F, F_{C-4}).

3,5-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16e)

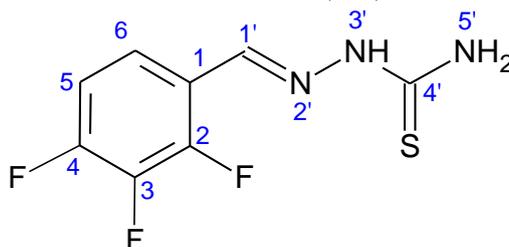


RMN de ${}^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 7,98 (s, 1H, H-1'); 7,62 (dd, ${}^3J_{2,3} = 8\text{Hz}$, ${}^4J_{2,4} = 4\text{Hz}$, ${}^5J_{2,5} = 1,6\text{Hz}$, ${}^4J_{2,6} = 4\text{Hz}$, 2H, H-2 e H-6); 7,22 (tt, ${}^3J_{3,4} = 8\text{Hz}$, 1H, H-4).

RMN de ${}^{13}\text{C}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 139,84 (m, 1C, C-1'); 178,41 (s, C=S, C-4'); 138,67 (t, ${}^3J_{1,3} = 9-11\text{Hz}$, 1C, C-1); 110,63 (dd, ${}^2J_{2,3} = 22\text{Hz}$, 2C, C-2 e C-6); 162,6 (dd, $J_{C-F} = 244,98\text{Hz}$, ${}^3J_{3,5} = 13-14\text{Hz}$, 2C, C-3 e C-5); 104,68 (t, ${}^2J_{3,4} = 26\text{Hz}$, 1C, C-4).

RMN de ${}^{19}\text{F}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -109,40 (2F, C-3 e C-5).

2,3,4-trifluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16f)



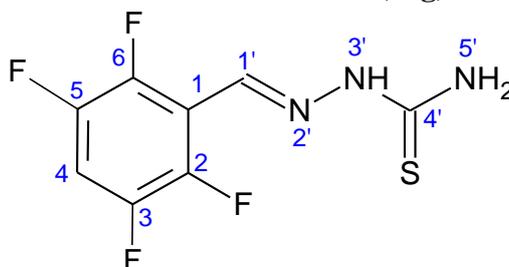
RMN de ${}^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,18 (s, 1H, H-1'); 7,35 (q, ${}^5J_{2,5} = 4\text{Hz}$, ${}^4J_{3,5} = 8\text{Hz}$, ${}^3J_{4,5} = 9,5\text{Hz}$, ${}^3J_{5,6} = 10\text{Hz}$, 1H, H-5); 8,11 (q, ${}^4J_{2,6} = 8\text{Hz}$, ${}^5J_{3,6} = 4\text{Hz}$, ${}^4J_{4,6} = 6\text{Hz}$, 1H, H-6).

RMN de ${}^{13}\text{C}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 133,19 (s, 1C, C-1'); 178,76 (s, C=S, C-4'); 120,63 (q, ${}^2J_{1,2} = 6,5\text{Hz}$, ${}^3J_{1,3} = 3\text{Hz}$, 1C, C-1); 149,83 (dddd, $J_{C-F} = 253,03\text{Hz}$, ${}^2J_{2,3} = 11\text{Hz}$, ${}^3J_{2,4} = 3\text{Hz}$, 1C, C-2); 139,43 (dt, $J_{C-F} = 247,5\text{Hz}$, ${}^2J_{2,3} = 15-16\text{Hz}$, 1C, C-3);

151,23 (dddd, $J_{C-F} = 249,51\text{Hz}$, $^2J_{3,4} = 9\text{Hz}$, $^3J_{2,4} = 3\text{Hz}$, 1C, C-4); 113,59 (dd, $^2J_{4,5} = 18\text{Hz}$, $^3J_{3,5} = 3\text{Hz}$, 1C, C-5); 121,8 (t, $^3J_{2,6} = 3-4\text{Hz}$, 1C, C-6).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -149,41 (1F, F_{C-2}); -160,70 (1F, F_{C-3}), -136,50 (1F, F_{C-4}).

2,3,5,6-tetrafluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16g)

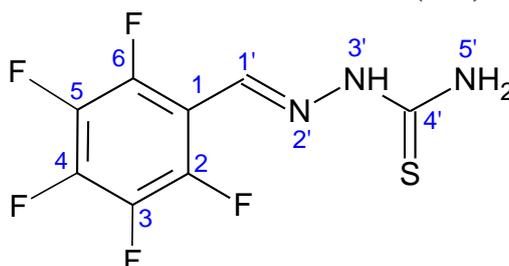


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,16 (s, 1H, H-1'); 7,89 (m, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 131,52 (t, $^3J_{1',2} = 3\text{Hz}$, 1C, C-1'); 178,94 (s, C=S, C-4'); 114,7 (t, $^2J_{1,2} = 11-12\text{Hz}$, 1C, C-1); 146,1 (ddd, $J_{C-F} = 244,48\text{Hz}$, $^2J_{2,3} = 13\text{Hz}$, $^3J_{2,4} = 4\text{Hz}$, 2C, C-2 e C-6); 144,43 (ddd, $J_{C-F} = 253,03\text{Hz}$, $^2J_{2,3} = 14\text{Hz}$, $^3J_{3,5} = 5\text{Hz}$, 2C, C-3 e C-5); 107,56 (t, $^2J_{3,4} = 23\text{Hz}$, 1C, C-4).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -142,54 (q, $^3J_{2,3} = 25\text{Hz}$, $^4J_{2,6} = 15\text{Hz}$, 2F, C-2 e C-6); -139,6 (q, $^3J_{5,6} = 20\text{Hz}$, $^4J_{3,5} = 15\text{Hz}$, 2F, F_{C-3} e F_{C-5}).

2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldeído-tiossemicarbazona (16h)

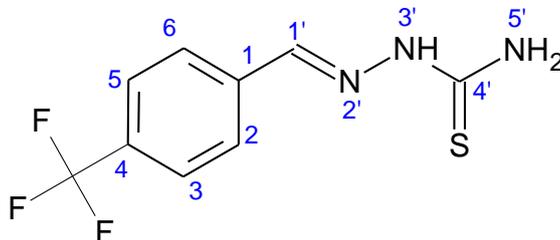


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,12 (s, 1H, H-1').

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 130,79 (d, $^3J_{1',2} = 2\text{Hz}$, 1C, C-1'); 178,97 (s, C=S, C-4'); 110,05 (dt, $^2J_{1,2} = 12,3\text{Hz}$, $^3J_{1,3} = 4\text{Hz}$, $^4J_{1,4} = 3\text{Hz}$, 1C, C-1); 145,02 (m, $J_{C-F} = 253,5\text{Hz}$, 2C, C-2 e C-6); 137,91 (m, $J_{C-F} = 246,5\text{Hz}$, 2C, C-3 e C-5); 141,53 (m, $J_{C-F} = 257,5\text{Hz}$, 1C, C-4).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -142,07 (dd, $^3J_{2,3}=25\text{Hz}$, $^4J_{2,4}=22,5\text{Hz}$, $^5J_{2,5}=10\text{Hz}$, $^4J_{2,6}=15\text{Hz}$, 2F, C-2 e C-6); -162,72 (td, $^3J_{3,4}=25\text{Hz}$, $^5J_{3,6}=10\text{Hz}$, 2F, $\text{F}_{\text{C-3}}$ e $\text{F}_{\text{C-5}}$); -153,4 (t, $^3J_{4,5}=25\text{Hz}$, $^4J_{4,6}=22,5\text{Hz}$, 2F, $\text{F}_{\text{C-3}}$ e $\text{F}_{\text{C-5}}$).

4-(trifluorometil)benzaldeido-tiossemicarbazona (16i)

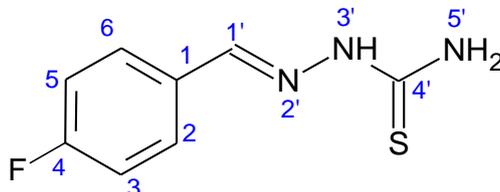


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,10 (s, 1H, H-1'); 8,04 (d, $^4J_{2,6}=2\text{Hz}$, 2H, H-2 e H-6); 7,74 (d, $^4J_{3,5}=2\text{Hz}$, 2H, H-3 e H-5).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 140,7 (s, 1C, C-1'); 178,80 (s, C=S, C-4'); 138,74 (s, 1C, C-1); 128,30 (s, 2C, C-2 e C-6); 125,89 (d, $^3J_{3,\text{CF}}=3\text{Hz}$, 2C, C-3 e C-5); 129,82 (d, $^2J_{4,\text{CF}}=32\text{Hz}$, 1C, C-4); 123,94 (d, $J_{\text{C-F}}=544,3\text{Hz}$, 1C, F_{CF_3}).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -65,00(3F, CF_3).

4-fluorobenzaldeido-tiossemicarbazona (16j)



RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 8,04 (s, 1H, H-1'); 7,84 (t, $^4J_{2,6}=6\text{Hz}$, 2H, H-2 e H-6); 7,19 (t, $^3J_{3,4}=8\text{Hz}$, $^4J_{3,5}=4\text{Hz}$, 2H, H-3 e H-5).

RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ 141,61 (s, 1C, C-1'); 178,44 (s, C=S, C-4'); 131,19 (d, $^4J_{1,4}=2\text{Hz}$, 1C, C-1); 129,88 (d, $^3J_{2,4}=8\text{Hz}$, 2C, C-2 e C-6); 116,09 (d, $^2J_{3,\text{CF}}=22\text{Hz}$, 2C, C-3 e C-5); 164,43 (d, $J_{\text{C-F}}=247,5\text{Hz}$, 1C, C-4).

RMN de ^{19}F (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): δ -110,88(s, 1F, $\text{F}_{\text{C-4}}$).

4.7. Ensaios biológicos

Os ensaios biológicos foram realizados em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ utilizando parasitos de *T. cruzi* (cedidos pelo Dr. Gerson Silva de Lima do Departamento de Reativos para Diagnóstico, Seção de Bactérias e Recombinantes – FIOCRUZ), na forma de epimastigotas, em meio de cultura LIT (Liver Infusion Tryptose), utilizado com frequência para a identificação e isolamento das formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

Parasitos na forma epimastigota, obtidos no cultivo em meio LIT. foram centrifugados (2500 rpm, por 15 min., a 4° C) e resuspendido com tampão PBS, a seguir foi retirado um pelett e feita a contagem em câmara de Neubauer para ajuste do valor de suspensão para 4×10^6 parasito/mL.

Ainda foram utilizados: benznidazol da Sigma-Aldrich; dimetil sulfóxido (DMSO) puro e estéril da Merck; isotionato de pentamidina (Pentacarinat); solução de “Phosphate Buffered Saline” (PBS) esterilizado em autoclave; água Milli-Q destilada.

A contagem de parasitos vivos e mortos foi realizada após 24 h em câmara de Neubauer. O controle positivo foi o benznidazol e os valores de IC_{50} obtidos por regressão linear considerando-se o log da dose versus o percentual de inibição.

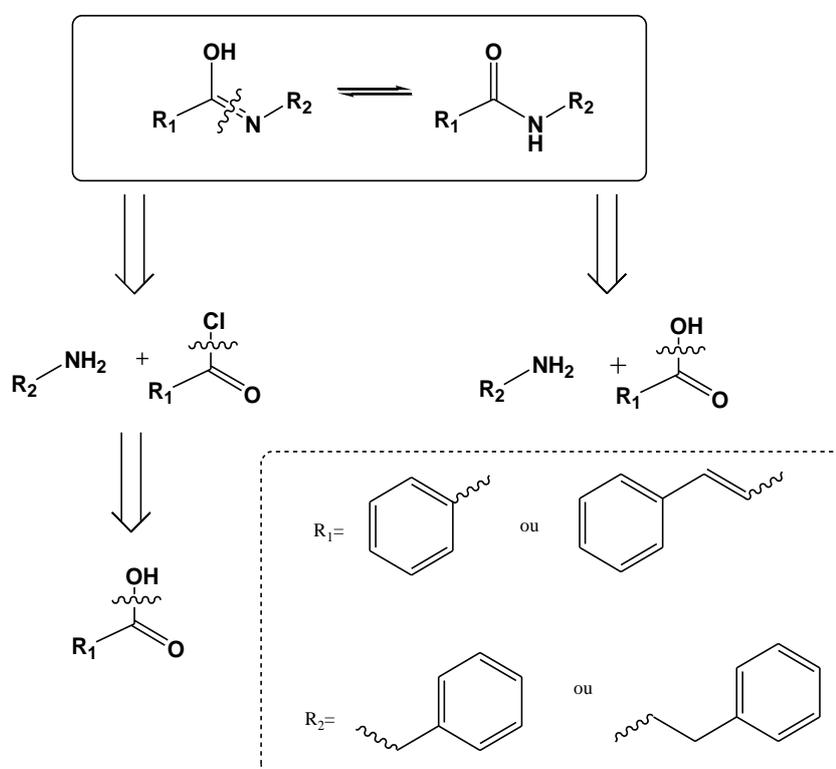
4.8. Estudo das Relações entre a Estrutura Química/Atividade Biológica

As relações entre a estrutura/atividade biológica foram estudadas a partir dos resultados da atividade antichagasi com os parâmetros físico-químicos obtidos através de modelagem molecular utilizando o programa “ACD/ChemSketch software” (ACDLabs software package, version 12.0) e as equações adequadas através do programa BuildQSAR gentilmente cedido pelo Prof. Dr. A. C. Gaudio da UFES.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram sintetizadas 21 amidas partindo dos respectivos ácidos benzóicos ou ácidos cinâmicos *p*-substituídos, e as aminas benzilamina ou fenetilamina. As amidas sintetizadas já conhecidas e caracterizadas foram comparadas aos dados já reportados na literatura. Além das amidas sintetizadas, um grupo de 10 tiossemicarbazonas foram estudadas e caracterizadas por espectroscopia de RMN ¹⁹F.

A rota de síntese utilizada para a preparação das amidas envolveu 2 etapas, sendo que a Rota B (via *grinding*, ou seja na ausência de solvente) possibilitou a síntese de amidas reduzindo este processo em apenas 1 etapa como mostra a análise retrossintética no Esquema 21.



Esquema 21. Retrossíntese para a obtenção das amidas *N*-benzil e *N*-fentil-substituídas.

5.1. Síntese de amidas

As amidas foram sintetizadas utilizando duas metodologias (A e B).

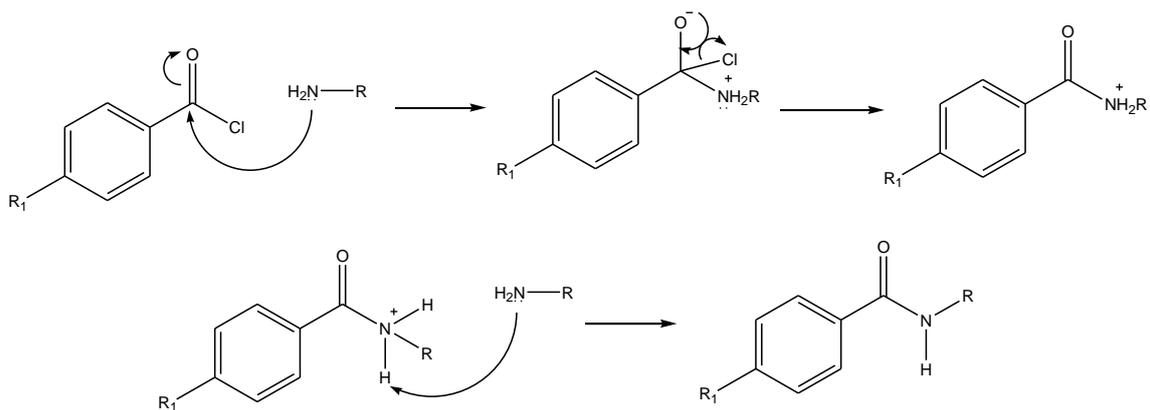
5.1.1. Metodologia A: através de formação de intermediários cloretos de ácido

Na metodologia A, que consiste na síntese clássica para obtenção de amidas, partiu-se de ácidos benzóicos e ácidos cinâmicos *p*-substituídos via formação de cloretos de ácido correspondentes seguida da reação com as aminas escolhidas. Foram obtidas as *N*-benzil-benzamidas substituídas (**10b**, **10c**, **10d**, **10f** e **10g**) e *N*-fenetil-benzamidas substituídas (**11b**, **11c**, **11d**, **11f** e **11g**) e *N*-benzil-acrilamidas substituídas (**12b**, **12e** e **12f**).

Para obtenção dos cloretos de ácido foi utilizado cloreto de oxalíla (COCl_2) como agente halogenante e gotas de DMF (catalisador) em diclorometano seco (ver Esquema 16).

Os cloretos de ácido foram usados logo em seguida para obtenção das amidas correspondentes, com adição de benzilamina ou fenetilamina. Foram obtidas amidas com rendimentos na faixa de 25-99%. As amidas foram purificadas por recristalização em metanol/água. A reação foi acompanhada por TLC e amostras foram analisadas por IV, RMN ^1H e ^{13}C .

O Esquema 22 mostra o mecanismo simplificado de reação sugerido, via metodologia A.



Onde, $\text{R}_1 = \text{H}$, OMe , NO_2 , CN , Cl , F e Br .

Esquema 22. Mecanismo sugerido para a obtenção das amidas via metodologia A.

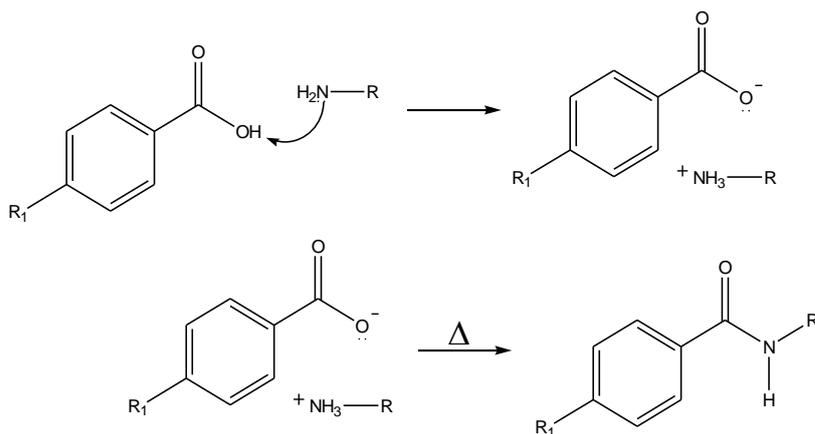
5.1.2. Metodologia B: reação sólido-líquido

Em contexto com a Química Verde, a síntese orgânica em “Condições de Reação Livre de Solvente” (do inglês – solvente-free reaction conditions, SFRC) tem ocupado um lugar muito importante no cenário atual do desenvolvimento da ciência e tecnologia. Assim, a metodologia B envolveu princípios da Química Verde com a realização de reações na ausência de solvente e, com uma etapa a menos na síntese de amidas, ou seja, não foram preparados os intermediários cloretos de ácido.

A reação sólido-líquido foi realizada por maceração dos respectivos reagentes necessários para síntese das amidas, ou seja, os ácidos benzóicos ou ácidos cinâmicos substituídos e a amina desejada. Foram obtidas as *N*-benzil-benzamidas substituídas (**10a**, **10b**, **10c**, **10d**, **10e**, **10f** e **10g**), *N*-fenetil-benzamidas substituídas (**11a**, **11b**, **11c**, **11d**, **11e**, **11f** e **11g**) e *N*-benzil-acrilamidas substituídas (**12a**, **12b**, **12c**, **12d**, **12e**, **12f** e **12g**), posteriormente comparadas com as amidas obtidas através da metodologia A.

Os reagentes, ácido benzóico ou ácido cinâmico *p*-substituído e a amina desejada, foram misturados na proporção de 1:2. A mistura foi macerada por cerca de 10 a 30 min. (com intervalos de 3 min.). Ao fim, a pasta ressuspensa com CHCl_2 foi filtrada e o produto obtido recristalizado em metanol. Foram obtidas amidas com rendimentos na faixa de 20-86%. A reação foi acompanhada por TLC e as amostras foram comparadas com as amidas obtidas na metodologia A.

O Esquema 23 mostra o mecanismo simplificado de reação sugerido, via metodologia B.



Onde, $R_1 = \text{H, OMe, NO}_2, \text{CN, Cl, F e Br}$.

Esquema 23. Mecanismo sugerido para a obtenção das amidas via metodologia B.

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos para a preparação das amidas através

das metodologias A e B.

Tabela 2. Rendimentos e pontos de fusão das amidas sintetizadas através das metodologias A (tradicional) e B (ausência de solvente).

Amidas		Rendimento (%)		P.F. °C (lit.)	
		Metodologia			
		A	B		
benzil-benzamidas	6a	N-benzil-benzamida	-	80	137-139 (129-130 ^a)
	6b	<i>N</i> -benzil-4-metoxibenzamida	31	70	128-130 (128-129 ^b)
	6c	<i>N</i> -benzil-4-nitrobenzamida	26	66	182 (187,27 ^c)
	6d	<i>N</i> -benzil-4-cianobenzamida	>99	52	178,2 (179,09 ^c)
	6e	<i>N</i> -benzil-4-fluorbenzamida	-	78	170-172
	6f	<i>N</i> -benzil-4-clorobenzamida	>99	80	174-178 (179 ^d)
	6g	<i>N</i> -benzil-4-bromobenzamida	>99	53	179-180 (189 ^d)
fenetil-benzamidas	7a	N-fenetil-benzamida	-	51	98-100 (115-116 ^c)
	7b	<i>N</i> -fenetil-4-metoxibenzamida	84	72	139 (123-125 ^f)
	7c	<i>N</i> -fenetil-4-nitrobenzamida	89	73	168-175
	7d	<i>N</i> -fenetil-4-cianobenzamida	>99	78	139-141
	7e	<i>N</i> -fenetil-4-fluorbenzamida	-	68	130 (127-130 ^g)
	7f	<i>N</i> -fenetil-4-clorobenzamida	93,5	75	136 (137-138 ^h)
	7g	<i>N</i> -fenetil-4-bromobenzamida	>99	86	166 (143-144 ⁱ)
benzil-acrilamidas	7'a	<i>N</i> -benzil-acrilamida	-	20	149 (155 ^c)
	7'b	<i>N</i> -benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida	25	80	144-147
	7'c	<i>N</i> -benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida	-	67	216 (188-190 ^j)
	7'd	<i>N</i> -benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida	-	46	193-195
	7'e	<i>N</i> -benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida	90	21	168-170 (173-174 ^l)
	7'f	<i>N</i> -benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida	69	70	168 (172 ^c)
	7'g	<i>N</i> -benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida	-	56	176-178 (173-174 ^c)

^a (CHAUDHARI, P. S., 2010); ^b (TOGO, H. *et al.*, 2013); ^c(EPISuite); ^d (KATRISTZKY, A. R. *et al.*, 1997);^e (KIM, B. R. *et al.*, 2012); ^f (NAGUBANDI, S. & FODOR, G., 1980);^g(GRAY, N. M.*et al.*,1989); ^h (HIOKI, K.*et al.*, 2007), ⁱ (BOEHNER, C. M. *et al.*, 2010); ^j(PARDIN, C.*et al.*, 2008); ^l (CHEN, Chih-Ching *et al.*, 2008).

Comparando as metodologias, foi observado que na metodologia A, a etapa de

preparação do cloreto de ácido é essencial e, aumenta consideravelmente o tempo de reação, e o uso de reagentes auxiliares (catalisadores) torna o procedimento mais custoso. Além disso, os cuidados antes, durante e após a síntese são ainda maiores, anecessidade de solventes secos, temperaturas elevadas, uso reagentes mais agressivos como o cloreto de oxalíla, pouca eficiência e gerando grandes quantidades de resíduos. Observando que os rendimentos apresentados na Tabela 2 referem-se aos produtos em sua forma bruta, foram necessárias ainda sucessivas etapas de purificação.

A metodologia B apresenta-se como alternativa preferível para síntese direta de amidas a partir de ácidos benzóicos e ácidos cinâmicos, seguindo critérios importantes da síntese limpa (economia atômica, eficiência energética e reações livres de solventes) reduzindo a quantidade de rejeitos e produtos secundários. O produto da síntese via metodologia B, leva em média 6% do tempo necessário para a síntese via metodologia A e dispensa o uso de solvente no meio reacional, ao término é obtida uma massa viscosa que requer imediata extração seguida de recristalização. Assim, embora os rendimentos brutos tenham sido inferiores, em alguns casos, à metodologia B trata-se de uma rota alternativa eficiente e, reforçando que está no âmbito dos princípios da Química Verde, fazendo uso de reagentes e auxiliares mais seguros e baratos e condições de reações mais brandas.

5.2. Caracterização espectroscópica das amidas

5.2.1. Análise dos espectros de infravermelho das amidas

A análise dos espectros de infravermelho permitiu observar algumas características típicas de amidas. As bandas de absorção correspondentes ao estiramento

N-H apresentaram-se na faixa de 3444-3263 cm^{-1} , o que possibilitou a caracterização da função de amida.

Absorções correspondentes à deformação axial de C-H foram observadas na região de 3060-2999 cm^{-1} e atribuídas ao estiramento C-H de carbono sp^2 , em frequências menores na faixa de 2954-2837 cm^{-1} , foram atribuídas ao estiramento C-H de carbono sp^3 , comprovando a presença do grupo metoxila proveniente do ácido *p*-metóxi-substituído e esqueleto alifático (metilenos) das *N*-benzil- e *N*-fenetilaminas, precursoras na síntese das amidas.

Na região de 1654-1500 cm^{-1} , foram observadas bandas de estiramento dos grupos C=O característicos de amidas.

Bandas harmônicas características de vibração C=C do esqueleto aromático em 2000-1600 cm^{-1} , também foram observadas, bem como sinais referentes a deformação axial C=C em 1440-1600 cm^{-1} e bandas de deformação angular fora do plano =C-H que caracterizaram o padrão de substituição.

As bandas características dos substituintes presentes no anel aromático comprovando a presença dos diferentes grupos como 1419-1330 cm^{-1} (-OCH₃); 1378-1352 cm^{-1} (NO₂); 2341-2223 cm^{-1} (CN); 1470-777-696 cm^{-1} (F, Cl, Br), também foram observadas.

Astabelas 3, 4 e 5 mostram as principais frequências de absorção na região do infravermelho para as amidas sintetizadas.

Tabela 3. Principais frequências de absorção na região do IV das amidas série 1(**10a-10g**).

Frequência de absorção (cm ⁻¹)							
Benzil-benzamidas							
	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g
ν_{N-H}	3433,18	3263,45	3282,74	3452,47 32224,87	3433,18 3259,59	3435,11	3313,6
ν_{C-H}	2889,27 (C-H sp ³)	2954,85 (C-H sp ³)	2939,42 (C-H sp ³)	2752,33 (C-H sp ³)	2912,42 (C-H sp ³)	2923,99 (C-H sp ³)	2925,92 (C-H sp ³)
	3030,07 (C-H sp ²)	3059 (C-H sp ²)	3060,20 (C-H sp ²)	2914,35 (C-H sp ²)	3035,86 (C-H sp ²)	3035,86 (C-H sp ²)	3086 (C-H sp ²)
$\nu_{C=O}$	1625,94	1633,65	1654,87	1614,37	1608,58	1631,72	1641,37
$\nu_{C=C}^a$	1595,08	1683,8	1496,71	1550,72	1550,72	1589,29	1679,94
	1517,93	1606,65	1452,35	1456,21		1521,79	1552,65
	1448,49	1508,28	1429,21	1380,99	1500,57	1485,14	1483,21
ν_{C-O}	1218,97	1257,55	1226,69	1292,26	1218,97	1388,7	1323,12
ν_{C-X}	-	-	-	-	1458,14	779,22	669,28
δ_{C-H}		1419,56 (C-H sp ³)	769,57 (C-H sp ²) ^b	842,87 (C-H sp ²) ^b	856,37 (C-H sp ²) ^b	837,08 (C-H sp ²) ^b	846,72 (C-H sp ²) ^b
	754,14 (C-H sp ²) ^c	844,79 (C-H sp ²) ^b	692,41 (C-H sp ²) ^c	750,28 (C-H sp ²) ^c	752,21 (C-H sp ²) ^c	752,21 (C-H sp ²) ^c	758 (C-H sp ²) ^c
		723,28 (C-H sp ²) ^c					
ν_{C-N}	1517,93	1566,15	1525,64 ^d 1355,91 ^e	2225,78 ^f 1525,6	1566,27	1544,93	1589,29

^a Vibração do esqueleto aromático; ^b δ_{C-H} do anel aromático *para*-substituído; ^c δ_{C-H} do anel aromático monossubstituído; ^d v de deformação axial assimétrica da ligação (N=O)₂ (ArNO₂); ^e v de deformação axial simétrica da ligação (N=O)₂ (ArNO₂); ^f v da ligação tripla entre o carbono e o nitrogênio do grupo ciano.

Tabela 4. Principais frequências de absorção na região do IV das amidas série 1(**11a-11g**).

Frequência de absorção (cm ⁻¹)							
Fenetil-benzamidas							
	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g
ν_{N-H}	3434,05	3348,31 3307,81	3327,1	3444,75	3435,98	3346,39	3340,6
ν_{C-H}	2859,30 (C-H sp ³)	2875,77 (C-H sp ³)	2929,78 (C-H sp ³)	2999,21 (C-H sp ³)	2930,66 (C-H sp ³)	2999,21 (C-H sp ³)	2875,77 (C-H sp ³)
	3027,10 (C-H sp ²)	2999,21 (C-H sp ²)	3028,14 (C-H sp ²)	3028,14 (C-H sp ²)	3026,13 (C-H sp ²)	3024,28 (C-H sp ²)	3026,21 (C-H sp ²)
$\nu_{C=O}$	1638,43	1634,44	1645,23	1635,58	1601,79	1639,44	1641,37
$\nu_{C=C}^a$	1593,11	1683,8	1695,37	1604,72	1640,36	1541,07	1703,09
	1453,28	1602,79	1600,86	1496,71	1515,96	1463,92	1593,15
		1502,5	1543		1500,53		
ν_{C-O}	1373,24	1257,55	1303,84	1315,41	1214,12	1259,48	1261,40
ν_{C-X}	-	-	-	-	1470,63	781,15	696,28
δ_{C-H}		1330,84 (C-H sp ³)					
	742,55 (C-H sp ²) ^c	844,79 (C-H sp ²) ^b	844,79 (C-H sp ²) ^b	856,37 (C-H sp ²) ^b	840,91 (C-H sp ²) ^b	846,72 (C-H sp ²) ^b	842,87 (C-H sp ²) ^b
		746,43 (C-H sp ²) ^c	698,21 (C-H sp ²) ^c	748,36 (C-H sp ²) ^c	745,44 (C-H sp ²) ^c	746,43 (C-H sp ²) ^c	750,28 (C-H sp ²) ^c
ν_{C-N}	1534,28	1544,93	1519,86 ^d 1352,06 ^e	2227,71 ^f 1546,86	1550,68	1593,94	1541,07

^a Vibração do esqueleto aromático; ^b δ_{C-H} do anel aromático *para*-substituído; ^c δ_{C-H} do anel aromático monossustituído; ^d v de deformação axial assimétrica da ligação (N=O)₂ (ArNO₂); ^e v de deformação axial simétrica da ligação (N=O)₂ (ArNO₂); ^f v da ligação tripla entre o carbono e o nitrogênio do grupo ciano.

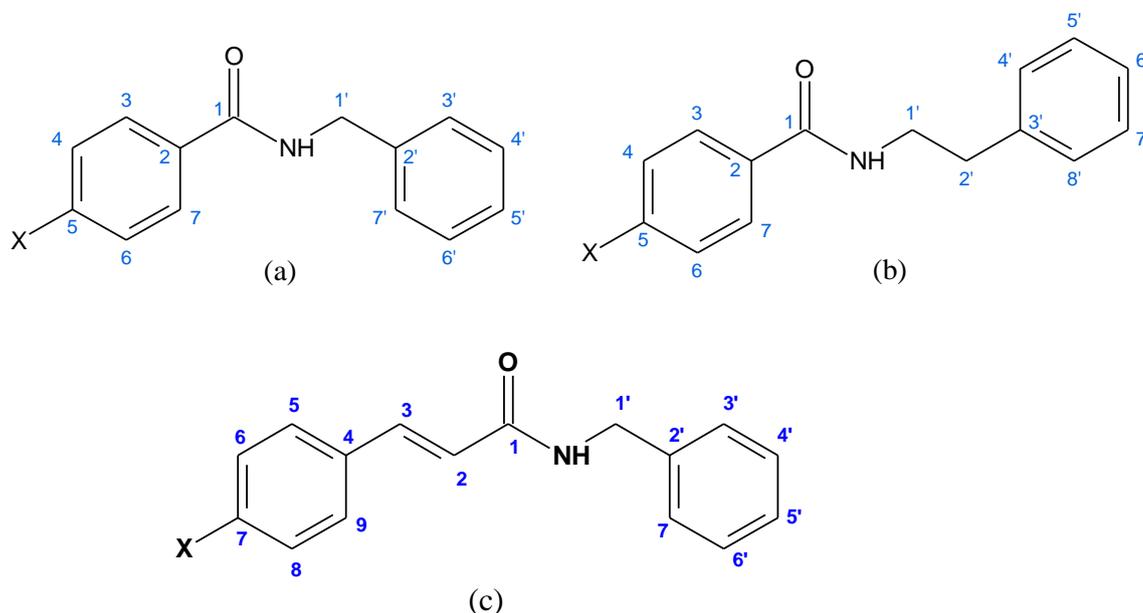
Tabela 5. Principais frequências de absorção na região do IV das amidas série 2(12a-12g).

Frequência de absorção (cm ⁻¹)							
Benzil-acrilamidas							
	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g
ν_{N-H}	3435,98	3438,87	3439,84	3438,87	3442,73	3440,8	3437,91
ν_{C-H}	2853,51(C-H sp ³)	2839,05(C-H sp ³)	2890,16(C-H sp ³)	2892,09(C-H sp ³)	2896,01 (C-H sp ³)	2850,62(C-H sp ³)	2947,06(C-H sp ³)
	3027,1(C-H sp ²)	3062,78(C-H sp ²)	3010,7(C-H sp ²)	3033,85(C-H sp ²)	3030,05 (C-H sp ²)	3027,1(C-H sp ²)	3037,7(C-H sp ²)
$\nu_{C=O}$	1639,4	1605,64	1644,22	1634,57	1641,32	1639,4	1639,4
$\nu_{C=C}^a$	1576,71	1643,25	1596,96	1602,75	1517,57	1576,71	1579,61
	1495,71	1551,64	1584,43	1562,25		1379,02	1495,71
	1449,42	1465,81	1551,64	1457,13		1449,42	1401,2
ν_{C-O}	1374,2	1251,73	1244,98	1290,3	1228,58	1248,83	1283,55
ν_{C-X}	-	-	-	-	1450,38	777,27	698,19
δ_{C-H}		1418,56 (C-H sp ³)	846,7(C-H sp ²) ^b	836,09(C-H sp ²) ^b	889,13 (C-H sp ²) ^b	846,7(C-H sp ²) ^b	842,84(C-H sp ²) ^b
	719,41(C-H sp ²) ^c	835,13(C-H sp ²) ^b	723,26(C-H sp ²) ^c	746,41(C-H sp ²) ^c	748,34(C-H sp ²) ^c	738,69(C-H sp ²) ^c	729,05(C-H sp ²) ^c
		729,05(C-H sp ²) ^c					
ν_{C-N}	1529,46	1508,24	1514,03 ^d	2223,79 ^f	1542,96	1529,46	1525,6
			1378,06 ^e	1534,28			

^a Vibração do esqueleto aromático; ^b δ_{C-H} do anel aromático *para*-substituído; ^c δ_{C-H} do anel aromático monossubstituído; ^d v de deformação axial assimétrica da ligação (N=O)₂ (ArNO₂); ^e v de deformação axial simétrica da ligação (N=O)₂ (ArNO₂); ^f v da ligação tripla entre o carbono e o nitrogênio do grupo ciano.

5.2.2. Análise dos espectros de RMN ^1H

As amidas sintetizadas foram, também caracterizadas por RMN ^1H . A Figura 17 mostra as estruturas numeradas das amidas para a atribuição dos deslocamentos químicos (SILVERSTEIN *et al*, 2006).



Onde, X= H, OMe, NO₂, CN, Cl, F e Br.

Figura 17. Estruturas das amidas sintetizadas: (a) *N*-benzil-4-X-benzamida; (b) *N*-fenil-4-X-benzamida, (c) *N*-benzil-3-(4-X-fenil)-acrilamida.

Nos espectros de RMN de ^1H das *N*-benzil-amidas foram observados os padrões de substituição dos grupamentos aromáticos na faixa de δ 8,16-7,23, bem como sinais na faixa de δ 4,48-4,01 referentes ao grupo metilênico presente nas amidas sintetizadas. Ainda foi possível observar os sinais referentes a C-H de olefinas, característicos nos derivados cinâmicos, a faixa de δ 6,34-6,51.

As Tabelas 6, 7 e 8 mostram os deslocamentos químicos dos hidrogênios das amidas em de acordo com seus ambientes químicos, a quantidade de hidrogênios, multiplicidades e constantes de acoplamento nos espectros de RMN de ^1H .

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H das amidas da série 1 (**10a-10g**).

δ H (quantidade de hidrogênio, multiplicidade, constante de acoplamento (<i>J</i>))							
<i>N</i> -benzil-benzamidas							
H	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g
3	7,89 (2H; dd; 2-7Hz)	7,89 (2H; t; 10 Hz)	8,06 (2H; d; 10 Hz)	7,99 (2H; d; 10 Hz)	7,91 (2H; dd; 6 e 8HZ)	7,88 (2H; d; 5Hz)	7,83 (2H; d; 10 Hz)
4	7,47 (2H; d; 7Hz)	7,00 (2H; t; 5 Hz)	8,16 (2H; d; 10 Hz)	7,77 (2H; d; 10 Hz)	7,47 (2H; d; 7Hz)	7,48 (2H; d; 5Hz)	7,5 (2H; d; 10 Hz)
5	7,34 (6H, m)	-	-	-	-	-	-
6	7,47 (2H; d; 7Hz)	7,00 (2H; t; 5 Hz)	8,16 (2H; d; 10 Hz)	7,77 (2H; d; 10 Hz)	7,47 (2H; d; 7Hz)	7,48 (2H; d; 5Hz)	7,5 (2H; d; 10 Hz)
7	7,89 (2H; dd; 2-7Hz)	7,89 (2H; t; 10 Hz)	8,06 (2H; d; 10 Hz)	7,99 (2H; d; 10 Hz)	7,91 (2H; dd; 6 e 8HZ)	7,88 (2H; d; 5Hz)	7,83 (2H; d; 10 Hz)
1'	3,99 (2H; s)	4,47 (2H; d; 5 Hz)	4,05 (2H; s) ^b	4,04 (2H) ^b	4,00 (2H; s)	4,02 (2H; s)	4,01 (2H) ^b
3'	7,34 (6H, m)	7,30 (2H; m)	7,49 (2H; d; 10 Hz)	7,48 (2H; d; 10 Hz)	7,35 (2H; t; 7Hz)	7,38 (2H; d; 5Hz)	7,47 (2H; d; 5 Hz)
4'	7,34 (6H, m)	7,23 (m) ^a	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,11 (2H; t; 9Hz)	7,37 (2H; d; 5Hz)	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)
5'	7,34 (6H, m)	7,23 (m) ^a	7,32 (1H; t; 10 e 5 Hz)	7,32 (1H; t; 10 e 5 Hz)	7,30 (1H; t; 7Hz)	7,32 (1H; t; 7 Hz)	7,30 (1H; t; 10 e 5 Hz)
6'	7,34 (6H, m)	7,23 (m) ^a	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,11 (2H; t; 9Hz)	7,37 (2H; d; 5Hz)	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)
7'	7,34 (6H, m)	7,30 (2H; m)	7,49 (2H; d; 10 Hz)	7,48 (2H; d; 10 Hz)	7,35 (2H; t; 7Hz)	7,38 (2H; d; 5Hz)	7,47 (2H; d; 5 Hz)
NH	6,75 (br s)	8,91 (1H, t)	-	-	8,35 (br s)	4,63 (br s)	-
OCH ₃	-	3,81 (3H; s)	-	-	-	-	-

^a Sinais não identificados, pois estão situados na região do multipeto dos hidrogênios aromáticos; ^b Sinais encobertos pelos sinais de água do solvente.

Tabela 7. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H das amidas da série 1 (**11a-11g**).

δ H (quantidade de hidrogênio, multiplicidade, constante de acoplamento (<i>J</i>))							
<i>N</i> -fenetil-benzamidas							
H	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g
3	7,8 (2H; d; 8,2Hz)	7,9 (2H; d; 10 Hz)	8,05 (2H; d; 10 Hz)	8,09 (d; 10 Hz)	7,93 (2H; dd; 6 e 8Hz)	7,84 (2H; d)	7,8 (2H; d; 10 Hz)
4	7,48 (2H; d; 8,5 Hz)	7,02 (2H; d; 5 Hz)	8,18 (2H; d; 10 Hz)	7,95 (d; 10 Hz)	7,10 (2H; t; 9Hz)	7,54 (2H; d)	7,67 (2H; d; 10 Hz)
5	7,28 (3H; m)	-	-	-	-	-	-
6	7,48 (2H; d; 8,5 Hz)	7,02 (2H; d; 5 Hz)	8,18 (2H; d; 10 Hz)	7,95 (d; 10 Hz)	7,10 (2H; t; 9Hz)	7,54 (2H; d)	7,67 (2H; d; 10 Hz)
7	7,8 (2H; d; 8,2 Hz)	7,9 (2H; d; 10 Hz)	8,05 (2H; d; 10 Hz)	8,09 (d; 10 Hz)	7,93 (2H; dd; 6 e 8Hz)	7,84 (2H; d)	7,8 (2H; d; 10 Hz)
1'	3,01 (2H; dd; 5 e 10 5Hz)	3,46 (2H; q)	3,52 (2H; q)	3,5 (2H; q)	3,02 (2H; t; 5 e 10Hz)	3,48 (2H; q)	3,5 (2H; m) ^b
2'	2,87 (2H; dd; 5 e 10 Hz)	3,02 (2H; m)	2,87 (2H; t)	3,02 (2H; m)	2,88 (2H; t; 5 e 10Hz)	3,01 (m)	3,01 (m)
4'	7,28 (3H; m)	7,26 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,26 (m; 10 e 5 Hz) ^a	7,36 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,28 (2H; t; 7Hz)	7,26 (m) ^a	7,25 (m) ^a
5'	7,21 (3H; m)	7,34 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,26 (m; 10 e 5 Hz) ^a	7,27 (m) ^a	7,21 (3H; m)	7,34 (m) ^a	7,33 (m) ^a
6'	7,21 (3H; m)	7,2 (1H; t; 10 e 5 Hz)	7,26 (m; 10 e 5 Hz) ^a	7,27 (m) ^a	7,21 (3H; m)	7,20 (m) ^a	7,2 (1H; t)
7'	7,21 (3H; m)	7,34 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,26 (m; 10 e 5 Hz) ^a	7,27 (m) ^a	7,21 (3H; m)	7,34 (m) ^a	7,33 (m) ^a
8'	7,28 (3H; m)	7,26 (2H; t; 10 e 5 Hz)	7,26 (m; 10 e 5 Hz) ^a	7,27 (m) ^a	7,28 (3H; t; 7Hz)	7,26 (m) ^a	7,25 (m) ^a
NH	-	8,14 (1H; s)	8,94 (1H; t)	8,23 (s)	-	8,21 (s)	8,24 (s)
OCH ₃	-	3,81 (3H; s)	-	-	-	-	-

^a Sinais não identificados, pois estão situados na região do multipeto dos hidrogênios aromáticos; ^b Sinais encobertos pelos sinais de água do solvente.

Tabela 8. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H das amidas da série 2(**12a-12g**).

δ H (quantidade de hidrogênio, multiplicidade, constante de acoplamento (<i>J</i>))							
<i>N</i> -benzil-acrilamidas							
H	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g
2	6,49 (1H; d; 15Hz)	6,34 (1H; d; 15 Hz)	6,73 (1H; d; 16 Hz)	6,64 (1H;d; 15Hz)	6,46 (1H; d; 16 Hz)	6,5 (1H; d; 15 Hz)	6,54 (1H; d; 16 Hz)
3	7,26 (1H; s)	7,51 (1H; d; 10 Hz)	7,39 (6H; m)	7,45 (2H; d; 5 Hz)	7,36 (1H; d; 8 Hz)	7,33 (6H; m)	7,43 (1H; d; 4 Hz)
5	7,58 (2H; s)	7,41 (2H; d; 10 Hz)	7,87 (2H; d; 8 Hz)	7,76 (2H; d; 10 Hz)	7,42 (2H; d; 8 Hz)	7,45 (2H; d; 10 Hz)	7,57 (4H; sl)
6	7,36 (8H; d; 15Hz)	6,92 (2H; d; 10 Hz)	8,22 (2H; d; 4 Hz)	7,81 (2H; d; 5 Hz)	7,64 (2H; dd; 8Hz)	7,57 (2H; d; 5 Hz)	7,57 (4H; sl)
7	7,36 (8H; d; 15Hz)	-	-	-	-	-	-
8	7,36 (8H; d; 15Hz)	6,92 (2H; d; 10 Hz)	8,22 (2H; d; 4 Hz)	7,81 (2H; d; 5 Hz)	7,64 (2H; dd; 8Hz)	7,57 (2H; d; 5 Hz)	7,57 (4H; sl)
9	7,58 (2H; s)	7,41 (2H; d; 10 Hz)	7,87 (2H; d; 8 Hz)	7,76 (2H; d; 10 Hz)	7,42 (2H; d; 8 Hz)	7,45 (2H; d; 10 Hz)	7,57 (4H; sl)
1'	3,85 (2H; s)	3,88 (2H; s)	3,92 (2H; s)	3,97 (2H; s)	3,89 (2H; s)	3,93 (2H; s)	3,91 (2H; s)
3'	7,36 (8H; d; 15Hz)	7,32 (5H; m)	7,39 (6H; m)	7,34 (4H; m)	7,27 (5H; m)	7,33 (6H; m)	7,36 (5H; m)
4'	7,36 (8H; d; 15Hz)	7,32 (5H; m)	7,39 (6H; m)	7,34 (4H; m)	7,27 (5H; m)	7,33 (6H; m)	7,36 (5H; m)
5'	7,36 (8H; d; 15Hz)	7,32 (5H; m)	7,39 (6H; m)	7,45 (2H; d; 5 Hz)	7,27 (5H; m)	7,33 (6H; m)	7,36 (5H; m)
6'	7,36 (8H; d; 15Hz)	7,32 (5H; m)	7,39 (6H; m)	7,34 (4H; m)	7,27 (5H; m)	7,33 (6H; m)	7,36 (5H; m)
7'	7,36 (8H; d; 15Hz)	7,32 (5H; m)	7,39 (6H; m)	7,34 (4H; m)	7,27 (5H; m)	7,33 (6H; m)	7,36 (5H; m)
NH	5,25 (s)	6,23 (s)	6,01 (1H; s)	6,05 (1H; s)	6,24 (br s)	5,76 (s)	6,16 (br s)
OCH ₃	-	3,75 (3H; s)	-	-	-	-	-

^a Sinais não identificados, pois estão situados na região do multipeto dos hidrogênios aromáticos; ^b Sinais encobertos pelos sinais de água do solvente.

5.2.3. Análise de espectros de RMN ^{13}C

Os espectros de RMN de ^{13}C das amidas sintetizadas apresentaram deslocamentos químicos típicos para os carbonos dos grupos carbonílicos de amida na faixa de δ 170-164 (C=O), considerando-se a influência direta de grupamentos ativadores do anel sob o carbono carbonílico. Estes efeitos também podem explicar os deslocamentos químicos dos carbonos C-2, C-4, C-5 e C-6, na série 1, se comparados às amidas substituídas por grupos retiradores por efeito indutivo e doadores de elétrons por ressonância (-Cl e -Br) e retiradores de elétrons fortes (-NO₂ e -CN).

Assim, os carbonos em posição *ortho* ao substituinte foram mais afetados pela natureza eletrônica que os carbonos *meta*. Logo, se os substituintes das amidas sintetizadas forem doadores de elétrons, os valores de deslocamento químico para os carbonos *ortho* (δ 113,52) se apresentaram menores que os carbonos *meta* (δ 131,38), devido a blindagem exercida pelo grupamento metoxíla, o efeito doador por ressonância, aumenta a densidade eletrônica nas posições *ortho* e *para*. Para amidas substituídas com grupos retiradores de elétrons, os valores de deslocamento químico para os carbonos *ortho* (δ 132,43-130,03) se apresentaram maiores que os carbonos *meta* (δ 129,62-122,80), devido o efeito de desblindagem sob os carbonos nas posições *ortho* ao substituinte, que se caracteriza como grupo retirador de elétrons por efeito indutivo.

O aumento da cadeia alifática entre o anel aromático e o nitrogênio da amida levou a uma pequena alteração no deslocamento químico dos carbonos carbonílicos, as amidas *N*-benzil substituídas apresentaram os maiores deslocamentos químicos, exceto nas amidas **10b** e **10f**, que sofreram pouca influência.

As Tabelas 9, 10 e 11 mostram os deslocamentos químicos dos carbonos para as *N*-benzil-benzamidas, *N*-fenetil-benzamidas e *N*-benzil-acrilamidassubstituídas, respectivamente (SILVERSTEIN *et al*, 2006).

Tabela 9. Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C das amidas da série 1(**10a-10g**).

δ C							
N-benzil-benzamidas							
C	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g
1	170,19	167,70	167,84	168,13	169,23	165,57	168,83
2	137,27	126,55	145,48	135,39	135,16 (d; $J=2,5\text{Hz}$)	133,49	136,04
3	128,17	131,38	122,80	129,62	131,80 (d; $J=8\text{Hz}$)	129,45	130,45
4	128,87	113,52	130,03	131,68	114,60 (d; $J=21\text{Hz}$)	128,82	131,20
5	130,29	161,60	148,01	111,67	163,75 (d; $J=245,23\text{Hz}$)	134,60	123,30
6	128,87	113,52	130,03	131,68	114,60 (d; $J=21\text{Hz}$)	128,82	131,20
7	128,17	131,38	122,80	129,62	131,80 (d; 8Hz)	129,45	130,45
1'	43,17	42,54	41,29	42,32	43,04	42,54	42,48
2'	138,23	139,94	135,29	143,55	136,86	136,52	137,74
3'	129,50	129,10	128,76	128,73	128,99	128,99	128,61
4'	128,92	128,27	128,52	128,52	128,88	128,74	128,47
5'	128,01	126,69	128,10	128,08	128,25	127,74	127,91
6'	128,92	128,27	128,52	128,52	128,88	128,74	128,47
7'	129,50	129,10	128,76	128,73	128,99	128,99	128,61
OCH ₃	-	55,34	-	-	-	-	-
CN	-	-	-	119,12	-	-	-

Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C das amidas da série 1(**11a-11g**).

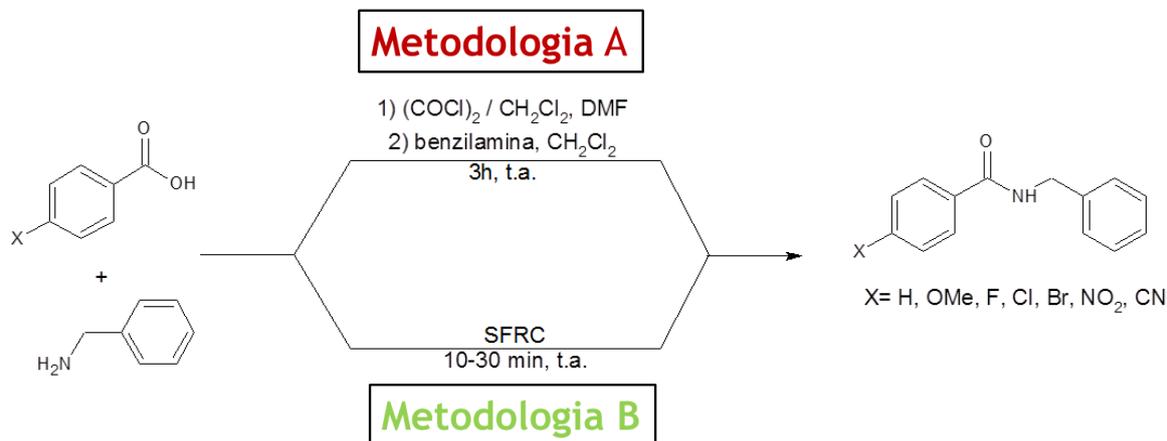
$\delta\text{ C}$							
<i>N</i> -fenetil-benzamidas							
C	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g
1	170,32	167,47	164,95	164,72	169,29	165,50	165,62
2	138,78	127,25	139,82	138,51	135,59	133,74	134,09
3	127,91	129,11	124,01	128,65	131,74 (d; $J=8\text{ Hz}$)	129,11	129,07
4	128,93	114,28	131,18	132,43	114,5 (d; $J=21\text{ Hz}$)	129,07	131,76
5	126,66	163,29	149,40	113,49	163,66 (d, $J=245,48\text{ Hz}$)	137,91	125,29
6	128,93	114,28	131,18	132,43	114,5 (d; $J=21\text{ Hz}$)	129,07	131,76
7	127,91	129,11	124,01	128,65	131,74 (d; $J=8\text{ Hz}$)	129,11	129,07
1'	40,99	40,34	41,53	39,90	40,77	40,33	40,34
2'	34,85	33,42	35,35	32,95	34,48	33,40	33,39
3'	138,78	137,87	140,63	139,40	138,61	139,95	137,93
4'	129,05	128,80	128,83	128,36	129,07	128,81	128,81
5'	129,45	131,82	129,14	129,94	128,95	129,55	129,77
6'	126,66	127,19	126,62	126,70	126,91	127,16	127,16
7'	129,45	131,82	129,14	129,94	128,95	129,55	129,77
8'	129,05	128,80	128,83	128,36	129,07	128,81	128,81
OCH ₃	-	55,91	-	-	-	-	-
CN	-	-	-	118,39	-	-	-

Tabela 11. Dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C das amidas da série 2(**12a-12g**).

δ C							
<i>N</i> -benzil-acrilamidas							
C	12a	12b	12c	12d	12f	12e	12g
1	169,18	170,45	169,04	170,02	169,44	170,21	169,56
2	124,36	123,73	124,32	128,14	124,94	126,15	126,29
3	139,95	139,66	137,20	136,62	138,45	139,41	138,69
4	135,38	128,54	142,93	141,20	132,27 (d; $J = 3\text{Hz}$)	136,11	135,32
5	128,30	129,52	128,47	128,51	129,75 (d; 9 Hz)	129,35	129,98
6	129,17	114,65	127,76	133,05	115,77 (d; 22,1Hz)	129,21	132,15
7	128,79	160,46	147,76	111,06	162,62 (d; 246,48 Hz)	138,62	122,61
8	129,17	114,65	127,76	133,05	115,77 (d; 22,1Hz)	129,21	132,15
9	128,30	129,52	128,47	128,51	129,75 (d; 9 Hz)	129,35	129,98
1'	43,84	43,97	44,08	43,28	43,81	43,70	44,10
2'	139,64	139,36	145,68	137,45	139,29	136,11	139,48
3'	127,63	128,49	128,47	128,87	128,07	128,63	128,45
4'	127,88	128,77	128,77	131,08	128,41	128,82	128,77
5'	127,15	127,73	128,96	128,84	127,33	127,93	127,72
6'	127,88	128,77	128,77	131,08	128,41	128,82	128,77
7'	127,63	128,49	128,47	128,87	128,07	128,63	128,45
OCH ₃	-	55,65	-	-	-	-	-
CN	-	-	-	119,35	-	-	-

5.2.4. Estudo Comparativo das Metodologias A e B Frente a Síntese Limpa

A utilização de duas metodologias de síntese distintas, nos possibilitou um comparativo. Com o intuito de revelar qual metodologia é mais eficiente nas atuais circunstâncias, foram realizados cálculos teóricos relacionados às métricas da química verde, para quantificar os ganhos de eficiência na metodologia proposta.



Esquema 24. Reação para obtenção de amidas, via metodologia A e B.

Referente a economia atômica, o método B é indubitavelmente a melhor rota a ser seguida, segundo os valores de EA% em todos os casos o método B se mostra mais eficiente em comparativo ao método A com uma diferença de 15-27%, o que significa melhor aproveitamento dos átomos dos reagentes. É observado ainda uma diferença importante quando comparados os dados de síntese das acrilamidas, se considerarmos o cálculo desde a obtenção dos ácidos cinâmicos via Knoevenagel a partir dos aldeídos, é constatado uma grande perda na eficiência do processo, cuja etapa não foi empregado a técnica de “*grinding*”, apesar disso ainda assim o método B é considerado mais eficiente que o método A.

A fim de obter mais um parâmetro comparativo, foi calculado também o fator-E, para descrever o quanto os métodos utilizados na síntese se aproximam do “ambientalmente correto”. Apesar de apresentarem valores próximos ou mesmo por serem dados teóricos, esses dados não são dispensáveis, as métricas apresentadas anteriormente são utilizadas em conjunto e é de suma importância considerar os danos causados ao meio ambiente por conta dos resíduos gerados, levando em consideração o tipo de rejeito produzido (tóxico, bioacumulativo, etc.). Por essa razão o fator-E elege a metodologia B como sendo a que mais se aproxima do “ambientalmente correto”, pois

incorpora os conceitos de #2 Eficiência Atômica, #3 Síntese Segura, #5 Uso de Solventes e Auxiliares Seguros, #6 Busca pela Eficiência de Energia, #8 Evitar a Formação de Derivados, na obtenção direta de amidas.

No entanto os valores de EA% são estimativas teóricas, o que em muitas vezes são essenciais no planejamento de fármacos, mas neste caso necessitamos de dados que representem a eficiência deste método com os resultados obtidos experimentalmente. A métrica utilizada foi a EMR que correlaciona não só os dados empíricos mas também os experimentais, dando o real rendimento da reação.

Desta forma conseguimos observar que em alguns casos o método B mostrou-se mais eficiente, (**10b, 10d, 10f, 11b, 11d, 11e, 11f, 12b**), em outros resultados o método B apresentou rendimento menor que para o método A (**10e, 10g, 11g, 12c, 12d**), não foi possível comparar os resultados das outras amostras por falta de dados (método A).

Tabela 12. Dados comparativos das amidas sintetizadas através de métricas da Química Verde.

	MÉTODO A			MÉTODO B		
	EA%	EMR (%)	FATOR-E	EA%	EMR (%)	FATOR-E
10a	35,8	a	2,8	62,8	50,0	1,6
10b	38,9	13,0	2,6	65,8	49,3	1,5
10c	37,7	a	2,7	64,7	51,7	1,5
10d	39,3	51,5	2,5	66,3	53,8	1,5
10e	43,3	53,7	2,3	69,9	33,4	1,4
10f	40,3	41,6	2,5	67,2	42,5	1,5
10g	38,4	52,5	2,6	65,4	35,0	1,5
11a	36,4	a	2,7	61,8	34,2	1,6
11b	39,4	37,3	2,5	64,7	45,8	1,5
11c	38,2	a	2,6	63,6	44,8	1,6
11d	39,8	40,8	2,5	65,1	46,0	1,5
11e	43,6	47,1	2,3	68,6	58,7	1,5
11f	40,7	39,6	2,5	66,0	48,3	1,5
11g	38,9	54,6	2,6	64,3	50,4	1,6
12a	38,5	a	2,6	65,5	12,9	1,5
12b	41,3	11,6	2,4	68,1	54,6	1,5
12c	40,2	40,7	2,5	67,1	18,8	1,5
12d	41,7	31,0	2,4	68,3	24,0	1,5
12e	45,5	a	2,2	71,7	40,3	1,4
12f	42,7	a	2,3	69,3	46,8	1,4
12g	40,9	a	2,4	67,7	33,7	1,5

^a não foi possível comparar os resultados das outras amostras por falta de dados

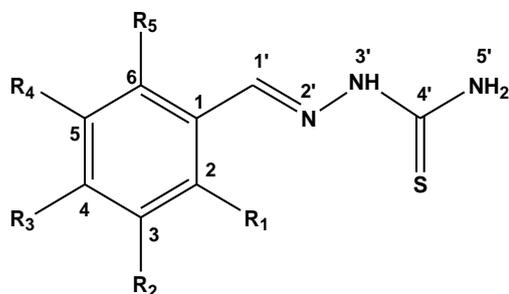
Os dados apresentados são referentes a etapa de conversão de ácido carboxílico à amida, utilizando o método de “*grinding*”, no entanto as benzil-acrilamidas sintetizadas são provenientes dos seus aldeídos correspondentes, se desprezarmos essa etapa obteremos um valor mascarado para as amostras benzil-acrilamidas. Quando acrescentamos essa etapa ao cálculo de EA% observamos quão importantes são o número de etapas, os reagentes e auxiliares que são somados ao procedimento (Tabela 13).

Tabela 13. Dados comparativos das acrilamidas sintetizadas através de métricas da Química Verde.

	EA%				FATOR-E			
	Via Aldeído		Via Ác. cinâmico		Via Aldeído		Via Ác. cinâmico	
	A	B	A	B	A	B	A	B
12a	30,1	44,4	38,5	65,5	3,3	2,3	2,6	1,5
12b	32,6	47,3	41,3	68,1	3,1	2,1	2,4	1,5
12c	31,6	46,2	40,2	67,1	3,2	2,2	2,5	1,5
12d	33,0	47,8	41,7	68,3	3,0	2,1	2,4	1,5
12e	36,4	51,5	45,5	71,7	2,7	1,9	2,2	1,4
12f	33,9	48,7	42,7	69,3	3,0	2,1	2,3	1,4
12g	32,2	46,9	40,9	67,7	3,1	2,1	2,4	1,5

5.3. Estudo espectroscópico das tiossemicarbazonas benzofluoradas

As tiossemicarbazonas derivadas do benzaldeído fluoro-substituído, série 3 (**16a-16j**), foram sintetizadas anteriormente com a colaboração do Prof. Dr. Jorge Melos (MELOS, 2012). No entanto, por ocasião de sua síntese foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C considerando, apenas, alguns dos principais deslocamentos químicos. Assim, neste trabalho foi realizado um estudo detalhado dos espectros de RMN de ^{19}F de ^1H , ^{13}C e os efeitos dos átomos de flúor nos deslocamentos químicos (ABAD *et al*, 2005). A Figura 18 mostra a estrutura numerada para atribuição dos deslocamentos químicos das tiossemicarbazonas.



16a: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{F}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$

16b: $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{F}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}$

16c: $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{F}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$

16d: $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{F}$, $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$

16e: $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{F}$, $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}$

16f: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{F}$, $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$

16g: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{F}$, $\text{R}_3=\text{H}$

16h: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{F}$

16i: $\text{R}_3=\text{CF}_3$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$

16j: $\text{R}_3=\text{F}$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$

Figura 18. Estrutura das tiossemicarbazonas fluoro-substituídas estudadas neste trabalho.

5.3.1. Análise de espectros de RMN ^1H

Os espectros das tiossemicarbazonas analisados forneceram informações detalhadas sobre a estrutura molecular, o padrão de substituição no anel aromático e como a presença de átomos de flúor ou grupos fluorados afetam diretamente a multiplicidade dos sinais correspondentes aos deslocamentos químicos dos hidrogênios.

Os hidrogênios próximos ao flúor acoplaram com o hidrogênio vizinho, originando divisão do sinal em duplete e acoplaram com o flúor, originando nova divisão de sinal. A divisão de sinal resultou na multiplicidade do tipo tripleto, em que J_1 foi associado ao acoplamento vicinal H-H e J_2 foi associado ao acoplamento vicinal H-F. Estes sinais apresentaram maior deslocamento químico, pois estão mais desprotegidos pelo elemento flúor, que é mais eletronegativo. A sensibilidade deste acoplamento foi usada em favor da elucidação estrutural das moléculas,

principalmente, em produtos naturais complexos, pois dá informações mais detalhadas da estrutura (SILVERSTEIN, 2010, ABAD *et al*, 2005; STOTHERS, 1972).

Como pode ser observado na Tabela 14, os núcleos de ^1H não acoplaram só com os hidrogênios vizinhos, como também, com os núcleos de flúor ligados a molécula. Podemos observar que as amostras com padrões de substituição em *orto* e *meta* apresentaram maior deslocamento químico para o hidrogênio da posição H-1', como nas amostras difluoradas **16a** (R1=R2=F), **16b** (R1=R4=F) e **16c** (R1=R5=F), seguidas pelas amostras **16f** (R1=R2=R3=F), **16g** (R1=R2=R4=R4=F) e **16h** (R1=R2=R3=R4=R5=F), por fim as **16d** (R2=R3=F), **16e** (R2=R4=F), **16i** (R3=CF₃) e **16j** (R3=F), o que mostra que a posição do substituinte no anel aromático tem maior influência no deslocamento químico de H-1' que o número de substituintes flúor.

Tabela 14. Espectro de RMN-¹H (ppm) e $J(\text{H-H})/(\text{H-F})^a$ de Tiossemicarbazonas em DMSO-d₆.

TSC	H-1'	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	³ J _{2,3}	⁴ J _{2,4}	⁵ J _{2,5}	⁴ J _{2,6}	³ J _{3,4}	⁴ J _{3,5}	⁵ J _{3,6}	³ J _{4,5}	⁴ J _{4,6}	³ J _{5,6}
16a	8,26 (s)	-	-	7,21 (q)	7,43 (q)	8,05 (t)	-	8 (F,H)	-	-	12 (F,H)	-	-	8 (H,H)	-	8 (H,H)
16b	8,21 (d)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16c	8,21 (s)	-	7,16 (m)	7,47 (m)	7,16 (m)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16d	8,00 (s)	7,55 (m)	-	-	7,45 (q)	8,12 (ddd d)	-	-	-	-	-	8 (F,H)	2 (F,H)	12 (F,H)	4 (F,H)	10 (H,H)
16e	7,98 (s)	7,62 (dd)	-	7,22 (tt)	-	7,62 (dd)	8 (F,H)	4 (H,H)	1,6 (F,H)	4 (H,H)	8 (F,H)	-	-	8 (F,H)	4 (H,H)	8 (F,H)
16f	8,18 (s)	-	-	-	7,35 (q)	8,11 (q)	-	-	4 (F,H)	8 (F,H)	-	8 (F,H)	4 (F,H)	9,5 (F,H)	6 (F,H)	10 (H,H)
16g	8,16 (s)	-	-	7,89 (m)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16h	8,12 (s)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16i	8,10 (s)	8,04 (d)	7,74 (d)	-	7,74 (d)	8,04 (d)	-	-	-	2 (H,H)	-	2 (H,H)	-	-	-	-
16j	8,04 (s)	7,84 (t)	7,19 (t)	-	7,19 (t)	7,84 (t)	8 (H,H)	6 (H,F)	-	4 (H,H)	8 (F,H)	-	-	-	-	-

TSC: tiossemicarbazona; **16b** complexidade espectral não permitiu extrair as constantes de acoplamento com confiança; ver ref. (ABAD *et al.*, p. 392, 2005)

5.3.2. Análise de espectros de RMN ^{13}C

Na análise feita nos espectros de RMN ^{13}C foi possível observar o efeito do substituinte flúor no carbono *ipso*, havendo o aumento do deslocamento químico, assim como, apresentado nos espectros de RMN de hidrogênio.

Os valores de J variaram de 237-254 Hz para os carbonos ligados diretamente ao átomo de flúor (J_{ipso}), e foram observadas constantes de acoplamento menores relativas aos acoplamentos dos carbonos na posição C-1' com o átomo de flúor do tipo 4J . A Tabela 15 mostra os valores dos deslocamentos químicos de ^{13}C , a feição dos sinais observados e as respectivas constantes de acoplamento (STOTHERS, 1972).

Tabela 15. Deslocamentos químicos, constantes de acoplamento J (C-F)^a e feição dos sinais nos espectros de RMN ¹³C (ppm) e dastiossemicarbazonas derivadas do benzaldeído fluorado em DMSO-d₆.

TSC	C-1'	C-4'	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CF ₃	J (C-1',F)	J (C-1,F)	J (C-2,F)	J (C-3,F)	J (C-4,F)	J (C-5,F)	J (C-6,F)	J (CF ₃ ,F)
16a	133,99 (m)	178,78 (s)	124,65 (d)	150,26 (dd)	149,04 (dd)	118,56 (d)	122,41 (d)	125,25 (dd)	-	-	J_{ortho} 6	J_{ipso} 245,5 J_{ortho} 12	J_{ipso} 251,5 J_{ortho} 13	J_{ortho} 17	J_{para} 2	J_{meta} 7 J_{para} 4	-
16b	133,38 (s)	178,35 (s)	123,53 (q)	158,52 (dd)	112,42 (dd)	117,72 (ddd)	156,93 (dd)	117,72 (ddd)	-	-	J_{ortho} 12,5 J_{meta} 8	J_{ipso} 237,4	J_{ortho} 25 J_{meta} 3	J_{ortho} 25 J_{meta} 9	J_{ipso} 248,5	J_{ortho} 25 J_{meta} 9	-
16c	133,18 (s)	178,76 (s)	111,77 (t)	160,77 (dd)	112,73 (dd)	132,06 (t)	112,73 (dd)	160,77 (dd)	-	-	J_{ortho} 13- 14	J_{ipso} 254,5 J_{meta} 7	J_{ortho} 22 J_{para} 5	J_{meta} 10- 11	J_{ortho} 22 J_{para} 5	J_{ipso} 254,5 J_{meta} 7	-
16d	140,21 (s)	178,71 (s)	132,68 (dd)	115,48 (d)	150,7 (dd)	150,37 (dd)	118,11 (d)	125,63 (t)	-	-	J_{meta} 6 J_{para} 3	J_{meta} 18	J_{ipso} 248,5 J_{ortho} 13	J_{ipso} 245,5 J_{ortho} 13	J_{ortho} 18	J_{para} 3	-
16e	139,84 (m)	178,41 (s)	138,67 (t)	110,63 (dd)	162,6 (dd)	104,68 (t)	162,6 (dd)	110,63 (dd)	-	-	J_{meta} 9-11	J_{ortho} 22	J_{ipso} 244,98 J_{meta} 13-14	J_{ortho} 26	J_{ipso} 244,98 J_{meta} 13-14	J_{ortho} 22	-
16f	133,19 (s)	178,76 (s)	120,63 (q)	149,83 (dddd)	139,43 (dt)	151,23 (dddd)	113,59 (dd)	121,8 (t)	-	-	J_{ortho} 6,5 J_{meta} 3	J_{ipso} 253,03 J_{ortho} 11 J_{meta} 3	J_{ipso} 247,5 J_{ortho} 15- 16	J_{ipso} 249,51 J_{ortho} 9 J_{meta} 3	J_{ortho} 18 J_{meta} 3	J_{meta} 3-4	-
16g	131,52 (t)	178,94 (s)	114,7 (t)	146,1 (ddd)	144,43 (ddd)	107,56 (t)	144,43 (ddd)	146,1 (ddd)	-	J_{meta} 3	J_{ortho} 11- 12	J_{ipso} 244,48 J_{ortho} 13 J_{meta} 4	J_{ipso} 253,03 J_{ortho} 14 J_{meta} 5	J_{ortho} 23	J_{ipso} 253,03 J_{ortho} 14 J_{meta} 5	J_{ipso} 244,48 J_{ortho} 13 J_{meta} 4	-
16h	130,79 (d)	178,97 (s)	110,05 (dt)	145,02 (m)	137,91 (m)	141,53 (m)	137,91 (m)	145,02 (m)	-	J_{meta} 2	J_{ortho} 12,3 J_{meta} 4 J_{para} 3	J_{ipso} 253,5	J_{ipso} 246,5	J_{ipso} 257,5	J_{ipso} 246,5	J_{ipso} 253,5	-
16i	140,7 (s)	178,80 (s)	138,74 (s)	128,30 (s)	125,89 (d)	129,82 (d)	125,89 (d)	128,30 (s)	123,94 (d)	-	-	-	J_{meta} 3	J_{ortho} 32	J_{meta} 3	-	J_{ipso} 544,3
16j	141,61 (s)	178,44 (s)	131,19 (d)	129,88 (d)	116,09 (d)	163,43 (d)	116,09 (d)	129,88 (d)	-	-	J_{para} 2	J_{meta} 8	J_{ortho} 22	J_{ipso} 247,5	J_{ortho} 22	J_{meta} 8	-

5.3.3. Análise de espectros de RMN ^{19}F

Os primeiros estudos relacionados à variação dos valores das constantes de acoplamento entre o C-F(J_{CF}) foram relatados por Müller e Carr, e mais de 50 compostos foram analisados. No trabalho original, Müller e Carr atribuíram valores positivos para estes acoplamentos diretos. Mais recentemente, foi estabelecido que o acoplamento J_{CF} , é na verdade negativo. Assim, todos os valores de constantes de acoplamento tabelados por Müller e Carr deveriam ser invertidos (STOTHERS, 1972).

Observando valores tabelados (ABAD, 2005), nota-se a dependência dos valores de J_{CF} com o seu ambiente químico. A literatura descreve que os maiores valores de J ocorrem para os núcleos de flúor com maior desblindagem, e que a constante de acoplamento tornar-se mais positiva com o aumento da blindagem do átomo de flúor. No entanto, não é observada uma relação simples e linear (STOTHERS, 1972).

Assim, considerando os valores tabelados na literatura (ABAD, 2005), e o perfil dos espectros de RMN ^{19}F , foram atribuídos os deslocamentos químicos de ^{19}F e as respectivas constantes de acoplamento para as tiosemicarbazonas fluoradas. A Tabela 16 mostra os valores de deslocamento químico de ^{19}F e as respectivas constantes de acoplamento para as tiosemicarbazonas estudadas.

Tabela 16. Deslocamentos químicos, constantes de acoplamento $J(\text{F-C})^a$ nos espectros de RMN^{19}F (ppm) das tiossemicarbazonas fluoradas em DMSO-d_6^b (ABAD *et al.*, p. 395, 2005).

TSC	$\text{F}_{\text{C-2}}$	$\text{F}_{\text{C-3}}$	$\text{F}_{\text{C-4}}$	$\text{F}_{\text{C-5}}$	$\text{F}_{\text{C-6}}$	F_{CF_3}	$^3J_{2,3}$	$^4J_{2,4}$	$^5J_{2,5}$	$^4J_{2,6}$	$^3J_{3,4}$	$^4J_{3,5}$	$^5J_{3,6}$	$^3J_{4,5}$	$^4J_{4,6}$	$^3J_{5,6}$
16a	-147,26 (d)	-139,30 (d)					20									
16b	-118,08 (d)			-126,98 (d)					15							
16c	-118,20 ^c				-118,20 ^c											
16d		-136,51 (d)	-138,20 (d)								25					
16e		-109,40 ^c		-109,40 ^c												
16f	-142,89 (dd)	-161,79 (t)	-133,31 (dd)				22,5	5			25					
16g	-142,54 (q)	-139,60 (q)		-139,60 (q)	-142,54 (q)		25			15		15				20
16h	-142,07 (dd)	-162,72 (td)	-153,40 (t)	-162,72 (td)	-142,07 (dd)		25	22,5	10	15	25		10	25	22,5	25
16i						-65,00 ^c										
16j			-110,88 (s)													

^aValores absolutos de J . Estrutura aparente de multiplicidade é dada em parênteses. ^bValores de $J(\text{F-H})$ estão apresentadas em conjunto com $J(\text{H-H})$ na Tabela 14, obtidos a partir dos espectros desacoplados de RMN^{1}H . ^cDados obtidos pela análise do espectro de RMN^{19}F com o programa de computador (ACD/XNM DB: ChemSketch, Advanced Chemistry Development Inc.); ver ref. (ABAD *et al.*, p. 395, 2005)

5.4. Avaliação antichagasi de tiossemicarbazonas sobre formas epimastigotas *in vitro*

Foram realizados ensaios de avaliação antichagasi para a série de dez tiossemicarbazonas fluoradas sobre os parasitos na sua forma epimastigota. Os parasitas foram incubados em microplacas de 96 poços (200 μL /poço) nas concentrações de 100,0; 50,0; 25,0; 12,5; 6,25; 3,125 mg/mL diluídas em solução de dimetil-sufóxido (DMSO) em meio LIT. Os parasitas foram avaliados após um período de 24 horas de incubação, em estufa de 5% de CO_2 a 37° C.

A contagem manual, método utilizado para avaliar a ação dos compostos sobre o parasito, permitiu observar, através da contagem de parasitos vivos, que os compostos apresentaram potencial atividade frente a epimastigotas, com um valor de IC_{50} que variou de 5,64 – 29,19 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. A Tabela 17 mostra os valores obtidos para IC_{50} através das curvas sigmoidais obtidas nos gráficos de percentual de parasitos vivos *versus* log da dose, utilizando-se o programa Origin 6.0.

Tabela 17. Valores de IC_{50} para as tiossemicarbazonas fluoradas frente à epimastigotas de *T. cruzi* em ensaios de 24 h.

TSC	Concentração Inibitória - IC_{50} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	r^{2a}
16a	8,69	0,55642
16b	19,14	0,83887
16c	8,21	0,99741
16d	6,95	0,86241
16e	10,52	0,98318
16f	5,64	0,97246
16g	12,96	0,93533
16h	28,52	0,98554
16i	25,84	0,98158
16j	29,19	0,89031

^a r^2 : coeficiente de correlação

Os valores de IC_{50} , com exceção do composto **16a**, foram obtidos através de equações com bons coeficientes de correlação e, mostraram que as tiossemicarbazonas di, tri e tetra-fluoradas foram as mais ativas com valores na faixa de 5,64 - 19,14 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

5.5. Correlação entre a estrutura e atividade biológica

Diante da atividade biológica apresentada pelas tiossemicarbazonas fluoradas (**16a-j**) foi realizado um estudo da relação entre a estrutura química e a atividade antichagasi (*T. cruzi*) *in vitro*, na forma evolutiva epimastigota. Assim, foram calculados vários parâmetros teóricos como o logaritmo do coeficiente de partição (ClogP), refratividade molar (RM), volume molar (VM) e pKa. Além desses, foram considerados os parâmetros físico-químicos tabelados na literatura (ISAACS, 1995) como a constante de Hammett (parâmetro que expressa o efeito eletrônico do substituinte, σ), constante de Hansch (parâmetro que expressa o efeito hidrofóbico do substituinte, π), a constante de Taft (parâmetro que expressa o efeito estérico, E_s) e os dados experimentais de deslocamento químico nos espectros de RMN ^{13}C (δ) do carbono C-1'. A Tabela 18 mostra os parâmetros considerados para este estudo.

Tabela 18. Valores dos descritores moleculares utilizados para o estudo da relação entre a estrutura química x atividade antichagasi das tiossemicarbazonas fluoradas 16a-j.

Amostra	log(1/C)	ClogP	RM	VM	π	σ	Es	pKa	δ C-1'
16a	-1,281941933	2,17	51,95	153,5	0,31	1,27	-1,1	2,932	133,99
16b	-0,841984805	2,33	51,95	153,5	0,47	1,27	-1,1	2,932	133,38
16c	-0,914343157	2,19	51,95	153,5	0,33	1,86	-1,1	2,342	133,18
16d	-1,02201574	2,23	51,95	153,5	0,37	0,4	-1,1	3,802	140,21
16e	-0,751279104	2,4	51,95	153,5	0,54	0,68	-1,1	3,522	139,84
16f	-1,112605002	2,33	51,82	156,4	0,47	1,33	-1,65	2,872	133,19
16g	-1,455149521	2,69	51,69	159,4	0,83	2,54	-2,2	1,662	131,52
16h	-1,412292509	2,79	51,56	162,3	0,93	2,6	-2,75	1,602	130,79
16i	-1,465234095	2,83	56,96	177,9	0,97	0,51	-2,4	3,692	140,7
16j	-0,939019776	2,07	52,08	150,6	0,21	0,06	-0,55	4,142	141,61

Análise multivariada envolvendo os descritores mencionados foi realizada utilizando o programa BuildQSAR cedido gentilmente pelo Prof. Dr. Gaudio (GAUDIO, A. C. & OLIVEIRA, D. D., 2000). Os parâmetros estatísticos levados em consideração foram: coeficiente de correlação (r), significância estatística (F), coeficiente de predição (q^2) e o erro do modelo (s).

Após realizar dezenas de correlação entre a atividade biológica e os parâmetros teóricos e experimentais, utilizando todas as correlações e variáveis quanto possível,

chegou-se a cinco modelos interessantes, ou seja, significativos. Vários dos modelos obtidos não serão apresentados, pois os erros relativos tanto relacionados à variável dependente quanto a variável independente são altos (>65%) e apresentam uma baixa correlação ($r^2 < 0,84$).

Os resultados demonstraram que a lipofilicidade é um fator importante para o desempenho dos compostos ensaiados, foi possível obter dois modelos lineares, tanto utilizando o $\log P$, quanto a constante de Hansch. Os dois modelos obtidos (equação 8 e 9) relacionou os descritores lipofílicos com o $1/\log IC_{50}$ da atividade antichagasi (*T. cruzi*).

Equação 8

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0,7716(\pm 0,1888)C\log P + 0,6996(\pm 0,4652)$$

$$(n = 7; r^2 = 0,956; s = 0,057; F = 110,456; q^2 = 0,916)$$

O modelo linear se mostrou robusto, apresentando um bom coeficiente de correlação $r^2 = 0,956$ e um alto coeficiente de Fisher, $F = 110,456$ com um coeficiente de predição consideravelmente bom, $q^2 = 0,916$. Foi verificado três pontos fora da curva, as tiossemicarbazonas **16a**, **16b** e **16e**, ou seja os derivados 2,3; 2,5 e 3,5-difluoro-substituídos, respectivamente. A mesma robustez matemática é observada para os valores de Hansch, que apresentou os mesmos pontos fora da curva.

Equação 9

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -0,7716(\pm 0,1888)\pi - 0,7356(\pm 0,1237)$$

$$(n = 7; r^2 = 0,956; s = 0,057; F = 110,456; q^2 = 0,916)$$

Os modelos 10 e 11 expressam os efeitos eletrônicos. O modelo 10 mostra que quanto menor a densidade eletrônica, ou seja, mais desblindado o carbono C1', melhor será a atividade biológica. Também foram verificados três pontos fora da curva, as tiossemicarbazonas **16a**, **16d** e **16i**, ou seja, os derivados 2,3; 3,4 e 4-(trifluorometil)-substituídos, respectivamente.

Equação 10

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = +5,3122(\pm 4,0421)C1' - 0,0193(\pm 0,0148)C1'^2 - 365,8675 (\pm 275,3930)$$

$$(n = 7; r^2 = 0,869; s = 0,123; F = 13,213; q^2 = 0,640)$$

O modelo 11 mostra que a atividade biológica é favorecida por grupos retiradores de elétrons, porém, este modelo não é tão interessante, pois não houve variação da natureza dos grupos substituintes. Também foram verificados três pontos fora da curva, as tiossemicarbazonas **16a**, **16f** e **16i**, ou seja os derivados 2,3; 2,3,4 e 4-(trifluorometil)-substituídos, respectivamente.

Equação 11

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = +0,5015(\pm 0,4828)\sigma - 0,2524(\pm 0,1691)\sigma^2 - 1,0405(\pm 0,2520)$$

$$(n = 7; r^2 = 0,914; s = 0,099; F = 21,272; q^2 = 0,712)$$

Os modelos 10 e 11 mostraram de forma indireta que o aumento da atividade depende da baixa densidade eletrônica do nitrogênio imínico, isto dificultaria este nitrogênio de fazer ligação de hidrogênio com algum sítio, além disso, favorecerá a conformação A em detrimento de B.

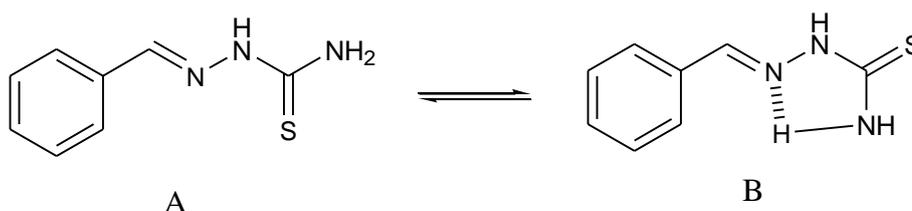


Figura 19. Arranjo estrutural de tiossemicarbazonas

Através do modelo 12 pode-se observar que a atividade é dependente do pKa, quanto maior o pKa maior é a atividade biológica, mostrando que a tiossemicarbazona desprotonada é mais ativa que a protonada. Também foram verificados três pontos fora da curva, as tiossemicarbazonas **16a**, **16f** e **16i**, ou seja os derivados 2,3; 2,3,4 e 4-(trifluorometil)-substituídos, respectivamente.

Equação 12

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = \pm 1,6193(\pm 0,9573)pKa - 0,2524(\pm 0,1691)pKa^2 - 3,388(\pm 1,2310)$$

$$(n = 7; r^2 = 0,914; s = 0,089; F = 21,272; Q^2 = 0,712)$$

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Neste trabalho 21 amidas, derivadas de ácidos benzóicos e cinâmicos *p*-substituídos, foram sintetizadas por duas vias distintas: metodologia A e metodologia B. A metodologia clássica (metodologia A) utilizada para a síntese das amidas, apresentou-se eficiente, sendo obtidas em ótimos rendimentos. No entanto, foram necessárias várias etapas de purificação. O uso de reagentes auxiliares, solventes voláteis e reagentes mais agressivos (como o cloreto de oxalila) tornaram esta via ainda mais imprópria e pouco eficiente em comparação com a metodologia B.

A metodologia B, realizada por maceração (“grinding”) na ausência de solvente orgânico, apresentou-se eficaz na síntese das amidas desejadas, com menor tempo de reação, produtos com ótimo grau de pureza e rendimentos satisfatórios. Dados obtidos através da métrica da química verde, mostraram que a metodologia B se apresenta com maior eficiência e, ainda, poderá ser aprimorada para melhores resultados. Outras metodologias também estão sendo estudadas para síntese de amidas e posteriormente, adaptadas para síntese de tiossemicarbazonas.

Estima-se que através desta nova metodologia possam ser obtidos novos análogos com possível atividade antiparasitária.

A caracterização das 10 tiossemicarbazonas por RMN de ^1H e ^{13}C , mostrou a forte influência dos núcleos de flúor sobre os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , bem como, a multiplicidade proporcionada pelo átomo de flúor. Por sua vez, os espectros de RMN de ^{19}F nos deram uma compreensão maior sobre a molécula e seus substituintes fluorados, dada a importância que estes átomos tem no esqueleto da molécula, que se apresentam como peças chaves na atividade biológica.

Os ensaios biológicos mostraram as tiossemicarbazonas fluoradas como agentes promissores contra a doença de Chagas, com valores de IC_{50} e coeficientes de correlação bons, exceto para o composto **16a**. As tiossemicarbazonas di, tri e tetra-substituídas foram mais eficientes que as demais se observando, ainda, que as posições *orto* e *meta* tem grande influência sobre a atividade destes compostos.

Os estudos de QSAR-2D confirmaram a importância destes substituintes nas posições *orto* e *meta*, e ainda a influência destes sobre um centro ativo, o C-1'. A correlação de pKa, ClogP e deslocamento químico nos espectros de RMN de ^{13}C do

carbono C-1' nos remete, também, à uma conformação ótima para atividade apresentada.

Este trabalho tem como perspectivas: estudar e desenvolver uma metodologia mais eficiente para síntese de novas tiossemicarbazonas; sintetizar novas amidas fluoradas, através de reações livres de solvente; testar atividade biológica destas e de novos compostos em *L. amazonenses*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAD, A.; AGUILÓ, C.; CUÑAT, A. C.; VILANOVA, C.; ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectroscopy of polyfluorinated ureas. Correlations involving NMR chemical shifts and electronic substituent effects. *Magn. Reson. Chem.* **2005**; 43: 389-397.
- AKAMANCHI, K. G.; CHAUDHARI, P. S.; SALIM, S. D.; SAWANT, R. V.; Sulfated tungstate: a new solid heterogeneous catalyst for amide synthesis. *The Royal Society of Chemistry - Green Chem.*, **2010**, 12, 1707–1710
- ALBUQUERQUE, M. A.; GOULART, C. M.; AMORIM, A. P. O.; OLIVEIRA, M. C. C.; ECHEVARRIA, A; Novas Formulações de Tiossemicarbazonas e Extrato Vegetal de *Talinum triangulare* com Potencial Atividade Anticorrosão. *Rev. Virtual Quim.*, **2013**, 5 (4), 734-745. Data de publicação na Web: 8 de junho de 2013
- AN, D. K.; PARK, J. K.; SHIN, W. K.; New and Efficient Synthesis of Amides from Acid Chlorides Using Diisobutyl(amino)aluminum. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, Vol. 34, No. 5.
- AN, G.; KIM, M.; KIM, J. Y.; RHEE, H.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2183-2186.
- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford: *Oxford University Press*, **1998**.
- ARAUJO-JORGE, T.; Doença de Chagas. Texto revisado pela pesquisadora Tania Araujo-Jorge, Instituto Oswaldo Cruz. Publicado em 10 de setembro de **2013**. Disponível em: <<http://www.agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7a-de-chagas>> . Acesso em 04 de janeiro de **2015**.
- BATISTA, D. G. J.; Estudos *in vitro* e *in vivo* da atividade biológica de fluoroquinolonas, tiossemicarbazonas, diamidinas aromáticas e arilimidamida sobre *Trypanosoma cruzi* / Denise Gama Jaén Batista.- Rio de Janeiro, **2009**.
- BATTIOCCHIO, C.; HAWKINS, J. M.; LEY, S. V. L.; Mild and Selective Heterogeneous Catalytic Hydration of Nitriles to Amides by Flowing through Manganese Dioxide. *Org. Lett.*, **2014**, 16 (4), pp 1060–1063.

- BILDZIUKEVICH, U.; RÁROVÁ, L.; ŠAMAN, D.; HAVLÍČEK, L.; DRAŠAR, P.; WIMMER, Z.; Amides derived from heteroaromatic amines and selected steryl Hemiesters. *Steroids* 78 (2013) 1347–1352
- BERALDO, H., GAMBINO, D., 2004. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 4, 31–39.
- BOEHNER, C.M.; MARSDEN, D.M.; SORE, H.F.; NORTON, D.; SPRING, D.R.; High throughput ‘catch-and-release’ synthesis within spatially discrete gel arrays. *Tetrahedron Letters*, V51(45), P5930-5932, 2010.
- BRUICE, P. Y.; Química Orgânica. 4ª Ed., São Paulo: *Pearson Prentice Hall*, 2006. V1 e V2.
- CARRARA, V.S.; CORTEZ, D.A.G.; CUNHA-JÚNIOR, E.F.; TORRES-SANTOS, E.C.; CORRÊA, A.G.; MONTEIRO, J.L.; DEMARCHI, I.G.; LONARDONI, M.V.C.; Antileishmanial activity of amides from Piper amalago and synthetic analogs; *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 23(3): 447-454, May/Jun. 2013.
- CDC -Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease). 2015 Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>> acesso em: 24/07/2014.
- CHAUDHARI, P. S.; *Green Chemistry* 2010, V12 (10), P 1707- 1710.
- CHEN, CHIH-CHING; HO, JUNG-CHIEH; CHANG, NEIN-CHEN; A practical and efficient synthesis of (E)- β -aryl- α,β -unsaturated amides. *Tetrahedron*, 2008, V64 (45), 10350-10354.
- CHEN, Z.; FU, R.; CHAI, W.; ZHENG, H.; SUN, L.; LU, Q.; YUAN, R.; An eco-benign and highly efficient procedure for N-acylation catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids using carboxylic acid under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 70 (2014) 2237-2245
- CONFAP – Conselho Nacional das Fundações de Amparo à Pesquisa. Pesquisa sobre leishmaniose identifica marcadores genéticos para a doença. Disponível em: <<http://www.confap.org.br/pesquisa-sobre-leishmaniose-identifica-marcadores-geneticos-para-a-doenca/>>. Acesso em 23 de dez. 2013a.

CONFAP – Conselho Nacional das Fundações de Amparo à Pesquisa. Estudo verifica melhores possibilidades de tratamento da Leishmaniose. Disponível em:

<<http://www.confap.org.br/estudo-verifica-melhores-possibilidades-de-tratamento-da-leishmaniose/>>. Acesso em 23 de dez. **2013b**.

CONFAP – Conselho Nacional das Fundações de Amparo à Pesquisa. Crianças livres da leishmaniose. Disponível em: < <http://www.confap.org.br/criancas-livres-da-leishmaniose/>>. Acesso em 23 de dez. **2013c**.

CURZONS, A. D. *et al.* So you think your process is green, how do you know? - Using principles of sustainability to determine what is green - a corporate perspective.

GreenChemistry, v. 3, p. 1-6, Jan. **2001**.

D’OCA, C. R. M.; Síntese de novas amidas graxas: Estudo da Influência da Variação Estrutural na Atividade Antituberculose / Caroline da Ros Montes D’oca. – Rio Grande, **2010**.

DAS, V. K., THAKUR, S. J.; Highly active nano-MgO catalyzed, mild, and efficient synthesis of amidines via electrophilic activation of amides; *Tetrahedron Letters*, 54, 4164–4166, **2013**.

FERREIRA, W. S.; Utilização da piperina como protótipo na síntese de novos anti-chagásicos da classe das 1,3,4-tiadiazólio-2-fenilaminas / Wellisson da Silva Ferreira. Rio de Janeiro – **2006**.

FIOCRUZ – DEPARTAMENTO DE PROTOZOOLOGIA/IOC – LABORATÓRIO DE IMUNOMODULAÇÃO. As leishmanioses – morfologia. Disponível em: <<http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/morfologia.htm>>. Acesso em 18 nov. **2010**.

FIOCRUZ – DEPARTAMENTO DE PROTOZOOLOGIA/IOC – LABORATÓRIO DE IMUNOMODULAÇÃO. As leishmanioses. Disponível em: <<http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/index.htm>>. Acesso em 18 dez. **2013**.

FIORINO, F.; EIDEN, M.; GIESE, A.; SEVERINO, B.; ESPOSITO, A.; GROSCHUP, M. H.; PERISSUTTI, E.; MAGLI, E.; INCISIVO, G. M.; CIANO, A.; FRECENTESE, F.; KRETZSCHMAR, H. A.; WAGNER, J.; SANTAGADA, V.; CALIENDO G.; Synthesis of benzamide derivatives and their evaluation as antiprion agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20 (2012) 5001–5011

FUJII, N. et al., 2005. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 3 (15), 121–123.

GELENS, E.; SMEETS, L.; SLIEDREGT, L. A. J. M.; STEEN, B. J. V.; KRUSE, C. G.; LEURS, R.; ORRU, R. V. A.; An atom efficient and solvent-free synthesis of structurally diverse amides using microwaves. *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 3751–3754.

GOES, A. J. S.; TENÓRIO, R. P.; Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 6, 1030-1037, 2005.

GOULART, C.M.; REIS, C. M.; ESTEVES-SOUZA, A.; ECHEVARRIA, A.; Obtenção e Avaliação da Atividade Antioxidante e Quelante de Tiossemicarbazonas; 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010

GRAY, N. M.; CHEG, B. K.; MICK, S. J.; LAIR, C. M.; CONTRERAS, P. C.; Phencyclidine-like effects of tetrahydroisoquinolines and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1989, V32(6), P1242-1248.

HARAGUCHI, S. K.; Síntese e avaliação anti-tripanosoma e citotóxica de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico / Shirani Kaori Haraguchi. -- Maringá : [s.n.], 2008.

HIOKI, K.; KAMEYAMA, S.; TANI, S.; KUNISHIMA, M.; Immobilized triazine-type dehydrocondensing reagents for carboxamide formation: ROMP-Trz-Cl and ROMP(OH)-Trz-Cl. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, V55(5), P825-828, 2007.

ISAACS, N. S., 1934 – Physical organic chemistry / Neil S. Isaacs. – 2nd ed. 1995.

IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; MOTEVALLI, S.; TALEB, M.; Palladium-free amino carbonylation of aryl, benzyl and styryl iodides and bromides by amines using Mo(CO)₆ and norbornadiene. *Tetrahedron*, 69, 418-426, 2013.

JEREMY, P.M. *et al.*, 2008. Discovery of trypanocidal thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and TbcA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 18 (9), 2883–2885.

KALINOWSKI, D.S. *et al.*, 2007. Design, synthesis, and characterization of novel iron chelators: structure–activity relationships of the 2-benzoylpyridinethiosemicarbazone series and their 3-nitrobenzoyl analogues as potential tumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 50, 3716–3729.

KATO, H., CALVOPINA, M., CRIOLLO, H., HASHIGUCHI, Y.; First human cases of *Leishmania (Viannia) naiffi* infection in Ecuador and identification of its suspected vector species; *Acta Tropica*, 128, 710–713, 2013.

KATRISTZKY, A. R.; MARAN, U.; KARELSON, M.; LOBANOR, V.S.; Prediction of melting points for the substituted benzenes: A QSPR approach. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1997, 37 (5), pp 913–919.

KATRISTZKY, A. R.; CAI, C.; SINGH, S. K. Efficient Microwave Access to Polysubstituted Amidines from Imidoylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3375–3380.

KLAYMAN, D.L., BARTOSEVICH, J.F., GRIFFIN, T.S., MASON, C.J., SCOVILL, J.P., 1979. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 22, 855–862.

KHALAFI-NEZHAD, A.; PARHAMI, A.; RADB, M. N. S.; ZAREA, A.; Efficient method for the direct preparation of amides from carboxylic acids using tosyl chloride under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 6879–6882.

KIM, B.R.; LEE, HYUNG-GEUN; KANG, SEUNG-BEOM; SUNG, G. H.; KIM, JEUM-JONG; PARK, J. K.; Tert-Butoxide-Assisted Amidation of Esters under Green Conditions Green Amidation of Esters. *Synthesis* 2012, 44, 42–50

KIM, J.-G.; JANG, D. O.; Facile and Highly Efficient N-Formylation of Amines Using a Catalytic Amount of Iodine under Solvent-Free Conditions. *Synlett* 2010, No. 14, 2093 – 2096

- KUMARAN, D.; UDAYABANU, M.; NAIR, R. U., ANEJA, R.; KATYAL, A.; Benzamide protects delayed neuronal death and behavioural impairment in a mouse model of global cerebral ischemia. *Behavioural Brain Research* 192 (2008) 178–184
- KUNISHIMA, M.; KUWACHI, C.; MORITA, J.; TERAOKA, K.; IWASAKI, F.; TANI, S.; 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium Chloride: Na eficiente Condensing Agent Leading to the Formation of Amides and Esters. *Tetrahedron*, 55, 13159-13170, **1999**.
- KÜRT, L.; CZAKÓ, B.; Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. University Of Pennsylvania. *Elsevier Academic Press*, **2005**.
- LANIGAN, R. M.; STARKOV, P.; SHEPPARD, T. D. Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(OCH₂CF₃)₃. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4512 – 4523.
- LAUE, T.; PLAGENS, A.; **1960**- [Namen- und Schlagwort-Reaktionen der organischen Chemie. English] Named organic reactions / Thomas Laue and Andreas Plagens ; translated into English by Claus Vogel.—2nd ed. **2005**.
- LENARDÃO, E. J. *et al.* "Green Chemistry" - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova*, v. 26, n. 1, p. 123-129, Ja./Feb. **2003**.
- LI, C.-J.; YOO, W.-J.; Highly Efficient Oxidative Amidation of Aldehydes with Amine Hydrochloride Salts. *Journal American Chemical Society*. 9 VOL. 128, NO. 40, **2006** 13065
- LONGHI, K.; NH-pirazóis e isoxazóis: síntese mecanicamente ativada por grinding / Kelvis Longhi. – Universidade de Santa Maria, RS. **2010**.
- MACHADO, A. A. S. C. Métricas da Química Verde: a produtividade atômica. *Química*, Out./Dez., p.47-55, 2007.
- MACHADO, A. A. S. C. Da gênese ao ensino da Química Verde. *Química Nova*, v. 34, n. 3, p. 535-543, **2011**.
- MACHADO, A. A. S. C. Importância da logística da via de síntese em Química Verde. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1291-1297, **2011**.

- MACHADO, A. A. S. C. Vias de síntese linear e convergente - qual é mais verde? *Química Nova*, v. 34, n. 10, p. 1862-1868, **2011**.
- MAMAT, C.; FLEMMING, A.; KÖCKERLING, M.; Crystal structure of *N*-benzyl-4-fluorobenzamide, C₁₄H₁₂FNO, at 173 K. *Z. Kristallogr. NCS* 225 (**2010**) 345-346 / DOI 10.1524/ncrs.2010.0150
- MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. 3^a ed. *New York: Wiley-Interscience*, **1985**. p. 838.
- MEIRELLES, S. L.; BORSCHIVER, S. *Química Verde: a indústria química e seus impactos na indústria da construção*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. **2009**.
- MELLO, CÍNTIA XAVIER DE; *Otimização do preparo de meio de cultura Schneider® para o isolamento de Leishmania sp./Cíntia Xavier de Mello*. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, **2009**.
- MELOS, J. L. R., Síntese e caracterização de tiossemicarbazonas, carbimidotioatos e derivados benzotriazocínicos. Avaliação da atividade antiparasitária de tiossemicarbazonas derivadas do núcleo 3,4- metilenidioxila / Jorge Luiz Ribeiro de Melos. Rio de Janeiro – **2012**.
- MELOS, J. L. R.; ECHEVARRIA, A.; Sistemas Enzimáticos de Tripanossomatídeos como Potenciais Alvos Quimioterápicos. *Rev. Virtual Quim.* Vol 4, No. 4, 374-392, **2012**.
- MERAT, L. M. O. C.; GIL, R. A. D. S. S. Inserção do conceito de economia atômica no programa de uma disciplina de química orgânica experimental. *Química Nova*, v. 26, n. 5, p. 779-781, **2003**.
- MILLÁN, M. S. S. *et al.*; Technological perspectives in Leishmaniasis. Leishmanias e a Leishmaniose Tegumentar nas Américas. A. Barral and J. M. L. Costa. Salvador, BA, *Ed. Contexto*. Volume Único: 210-236, **2011**.
- MOLINARO, E. M.; *Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 5 / organização de Etelcia Moraes Molinaro, Luzia Fátima Gonçalves Caputo e Maria Regina Reis Amendoeira*. Rio de Janeiro: EPsJV; ioc, **2012**.

MONTANARI, M. L. C.; MONTANARI, C. A.; GAUDIO, A. C.; Validação lateral em relações quantitativas entre estrutura e atividade farmacológica, QSAR. *Quim. Nova*, Vol. 25, No. 2, 231-240, **2002**.

MOREIRA, D. S., NETO, R. L. M., ANDRADE, J. M., SANTI, A. M. M., REIS, P. G., FRÉZARD, F., MURTA, S. M. F.; Molecular characterization of the MRPA transporter and antimony uptake in four New World *Leishmania* spp. susceptible and resistant to antimony; *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 3, 143–153, **2013**.

MOVASSAGHI, M.; SCHIMIDT, M. A.; N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Amidation of Unactivated Esters with Amino Alcohols. *Org. Lett.*, Vol. 7, No. 12, **2005**.

MUCCILLO, F. B.; Caracterização imunofenotípica da fração mononuclear da medula óssea de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica / Fabiana Berdamin Muccillo. - Rio de Janeiro, **2013**

NAGUBANDI, S.; FODOR, G.; The mechanism of the bischler-napieralski reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Volume 17, Issue 7, pages 1457–1463, November **1980**.

NETO, E. H. G.; Hidrogênio, evoluir sem poluir: a era do hidrogênio das energias renováveis e das células a combustível, **2005**. In: CARDOSO, L. M. P. Fontes renováveis: o hidrogênio com uma possibilidade energética. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Itaúna. Itaúna. **2009**.

OLIVEIRA, D.D.; GAUDIO, A.C.; *Quant. Struct.-Act. Relat.* 19 (**2000**) 599-601.

PANICO, R.; POWELL, W. H.; RICHER, J.-C., Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos, tradução portuguesa nas variantes Européia e Brasileira de A Guide to IUPAC Nomenclature or Organic Compounds Recommendations 1993”: *Lidel edições técnicas Ita*; Lisboa, **2002**

PARASITOLOGY IMAGES: AN AUTO-TUTORIAL WITH ADDITIONAL INSTRUCTIONAL AIDS. Life Cycles. Life Cycle of *Leishmania* spp. Disponível em: <<http://158.83.1.40/Buckelew/Leishmania%20life%20cycle.htm>>. Acesso em 07 fev. **2014**.

PARDIN, C.; LUBELL, W. D.; PELLETIER, J. N.; KEILLOR, J. W.; Cinnamoyl inhibitors of tissue transglutaminase. *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, V73(15), 5766-5775.

PARK, K.; LEE, B.M.; KIM, Y.H.; HAN, T.; YI, W.; LEE, D.H.; CHOI, H.H.; CHONG, W.; LEE, C.H.; Discovery of a novel phenylethyl benzamide glucokinase activator for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*. Vol. 23, (2013) 537-542.

PEREIRA, I.O.; MARQUES, M.J.; PAVAN, A.L.R.; CODONHO, B.S.; BARBIERI, C.L.; BEIJO, L.A.; DORIGUETTO, A.C.; D’MARTIN, E.C.; SANTOS, M.H.; Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. Fruits. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, doi:10.1016/j.phymed.2009.07.020., 1 abril **2010**.

PEYSSELON, F., LAUNAY, G., LISACEK, F., DUCLOS, B., RICARD-BLUM, S.; Comparative analysis of *Leishmania* exoproteomes: Implication for host–pathogen interactions; *Biochimica et Biophysica Acta*, 1834, 2653–2662, **2013**.

POLANSKI, J.; SERAFINA, K.; MAZUR, P.; BAK, A.; LAINE, E.; TCHERTANOV, L.; MOUSCADET, J.F.; Ethyl malonate amides: A diketo acid offspring fragment for HIV integrase inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 (2011) 5000–5005

POLSHETTIWAR, V.; VARMA, R. S.; Nafion®-catalyzed microwave-assisted Ritter reaction: an atom-economic solvent-free synthesis of amides. *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 2661–2664.

RAUKO, P.; NOCOTNY, L.; DOVINOCA, I.; HUNAKOVA, L.; SZEKERES, T.; JAYARAM, H.N.; Antitumor activity of benzamide riboside and its combination with cisplatin and staurosporine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 12 (2001) 387–394

RODRIGUES-SANTOS, C. D., LEON, L. L., BORTOLUZZI, A. J., CANTO-CAVALHEIROB, M. M., MACHADO, G. C., ECHEVARRIA, A.; Synthesis, antileishmanial activity and structure-activity relationship of 1-N-X-phenyl-3-N’-Y-phenyl-benzamidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67, 166-174, **2013**.

- RODRIGUES-SANTOS, C.E.; Síntese e caracterização estrutural de N,N' -diarilbenzamidinas com atividade leishmanicida / Cláudio Eduardo Rodrigues dos Santos. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, **2004**.
- SAHA, B., FRETT, B., WANG, Y., LI, H.; A p-toluenesulfinic acid-catalyzed three-component Ugi-type reaction and its application for the synthesis of α -amino amides and amidines; *Tetrahedron Letters*, 54, 2340–2343, **2013**.
- SANTOS, J. S.; Abordagem de conceito da Química Verde na disciplina de Química Orgânica Experimental / Jonas da Silva Santos. **2012**. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Química Licenciatura) - Universidade Federal de Sergipe - Campus Prof. Alberto Carvalho.
- SANTOS, M. S.; BERNARDINO, A. M. R.; SOUZA, M. C. Principais métodos de síntese de amidinas. *Quím. Nova*, 29 (6), 1301-1306, **2006**.
- SEEMAN, P.; Schizophrenia thalamus imaging: Low benzamide binding to dopamine D2 receptors suggests fewer D2 Short receptors and fewer presynaptic terminals. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 214 (**2013**) 175 – 180
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7 ed. Rio de Janeiro: *Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.*, **2006**.
- SILVERSTEIN, Robert M. (Robert Milton), 1916 – Identificação espectrométrica de compostos orgânicos / Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle; tradução Ricardo Bicca de Alencastro. – [Reimpr.] – Rio de Janeiro: *LTC*, **2010**.
- SMEE, D.F., SIDWELL, R.W., **2003**. A review of compounds exhibiting ant-orthopoxvirus activity in animal models. *Antiviral Research* 57, 41–52.
- SMITH, M. B., MARCH, J.; March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Sixth Edition, **2007**.
- SOARES, R.O.A.; ECHEVARRIA, A.; BELLINENY, M.S.S.; PINHO, R.T.; LEO, R.M.M.; SEGUINS, W.S.; MACHADO, G.M.; CANTO-CAVALHEIRO, M.M.; LEON, L. L.; Evaluation of thiosemicarbazones and semicarbazones as potential agents anti-Trypanosoma cruzi. *Experimental Parasitology* 129 (**2011**) 381–387

SOLOMONS, T.W.G.; FRYHLE, C.B. Química Orgânica. Rio de Janeiro: LTC Editora. Vol 1, 9ª ed., **2009**.

SOUZA, W. Doenças negligenciadas / Wanderley de Souza, coordenador. – Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, **2010**. 56 p. :il. – (Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional. Estudos estratégicos).

STOTHERS, J. B.; Carbon-13 NMR Spectroscopy. *Organic Chemistry*, V 24, Academic Press, INC. (LONDON) LTD, **1972**.

DAS, V. K.; DEVI, R. R.; THAKUR, A. J.; Recyclable, highly efficient and low cost nano-MgO for amide synthesis under SFRC: A convenient and greener ‘NOSE’ approach. *Applied Catalysis A: General* 456 (**2013**) 118–125.

TAVARES, L. C.; QSAR: a abordagem de Hansch. *Quim. Nova*, Vol. 27, No. 4, 631-639, **2004**.

TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; FARIA, A. R.; ALVES, A. J.; AQUINO, T. M.; Tiossemicarbazonas: Métodos De Obtenção, Aplicações Sintéticas E Importância Biológica. *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 6, 1030-1037, **2005**.

TOGO, H.; KAWAGOE, Y.; MORIYAOMA, K.; Facile preparation of amides from carboxylic acids and amines with ion-supported PH₃P. *Tetrahedron*, 69, 3971-3977, **2013**.

TORRES-SANTOS, E.C., LOPES, D., OLIVEIRA, R.R., CARAUTA, J.P.P., FALCAO, C.C.B., KAPLAN, M.A.C., ROSSI-BERGMANN, B., Antileishmanial activity of isolated triterpenoids from *Pourouma guianensis*. *Phytomedicine* 11: 114-120, **2004**.

TUNDO, P. *et al.* Synthetic pathways and processes in green chemistry. Introductory overview. 7. ed. [S.l.]: IUPAC, *Pure and Applied Chemistry*, v. 72, **2000**.

VALVERDE, R.. Doenças negligenciadas. Agencia FioCruz de Noticias. Disponível em: <http://www.agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>. Acesso em 16 de dezembro de **2014**.

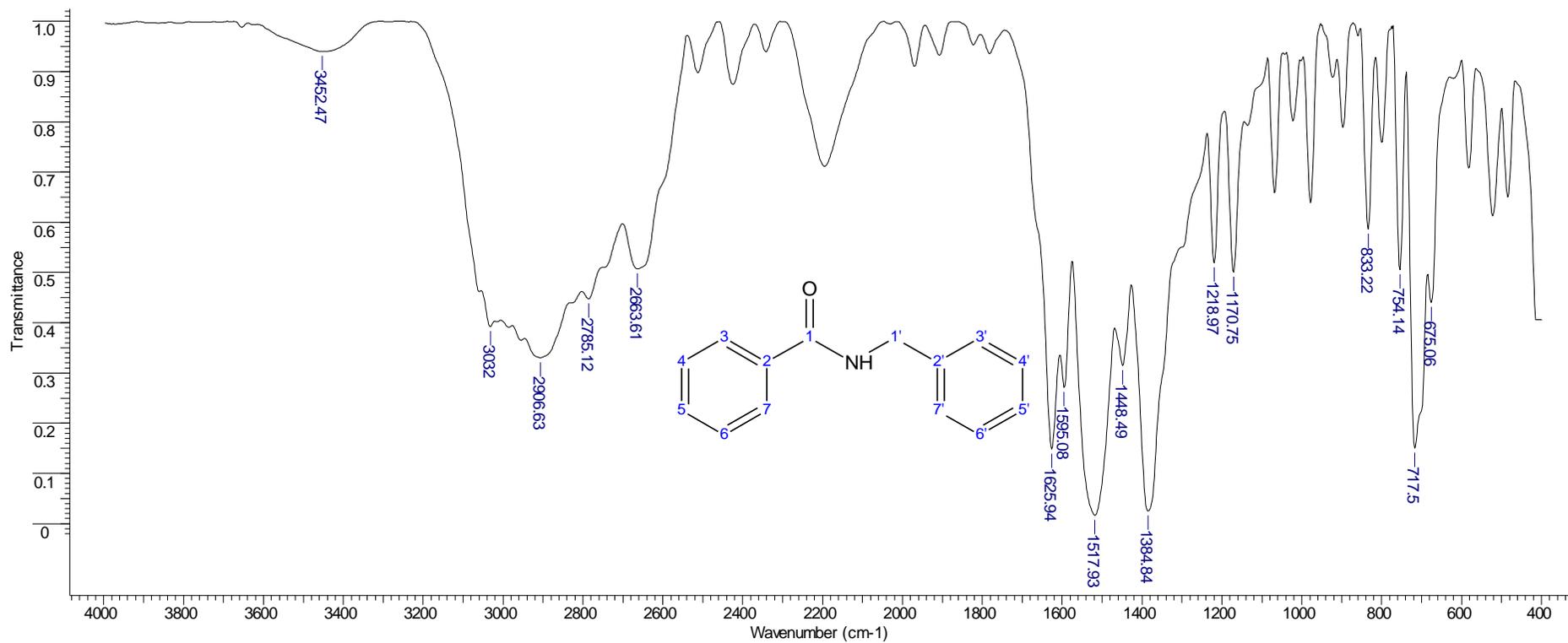
VENDRAMETTO, M. C., SANTOS, A. O., NAKAMURA, C. V., FILHO, B. P. D., CORTEZ, D. A. G., UEDA-NAKAMURA, T.; Evaluation of antileishmanial activity of eupomatenoid-5, a compound isolated from leaves of *Piper regnellii* var. *pallescens*; *Parasitology International*, 59, 154–158, **2010**.

WHO/TDR - Tropical Diseases Research – Leishmaniasis Fourteen Programme Report: 101-111, **1997**.

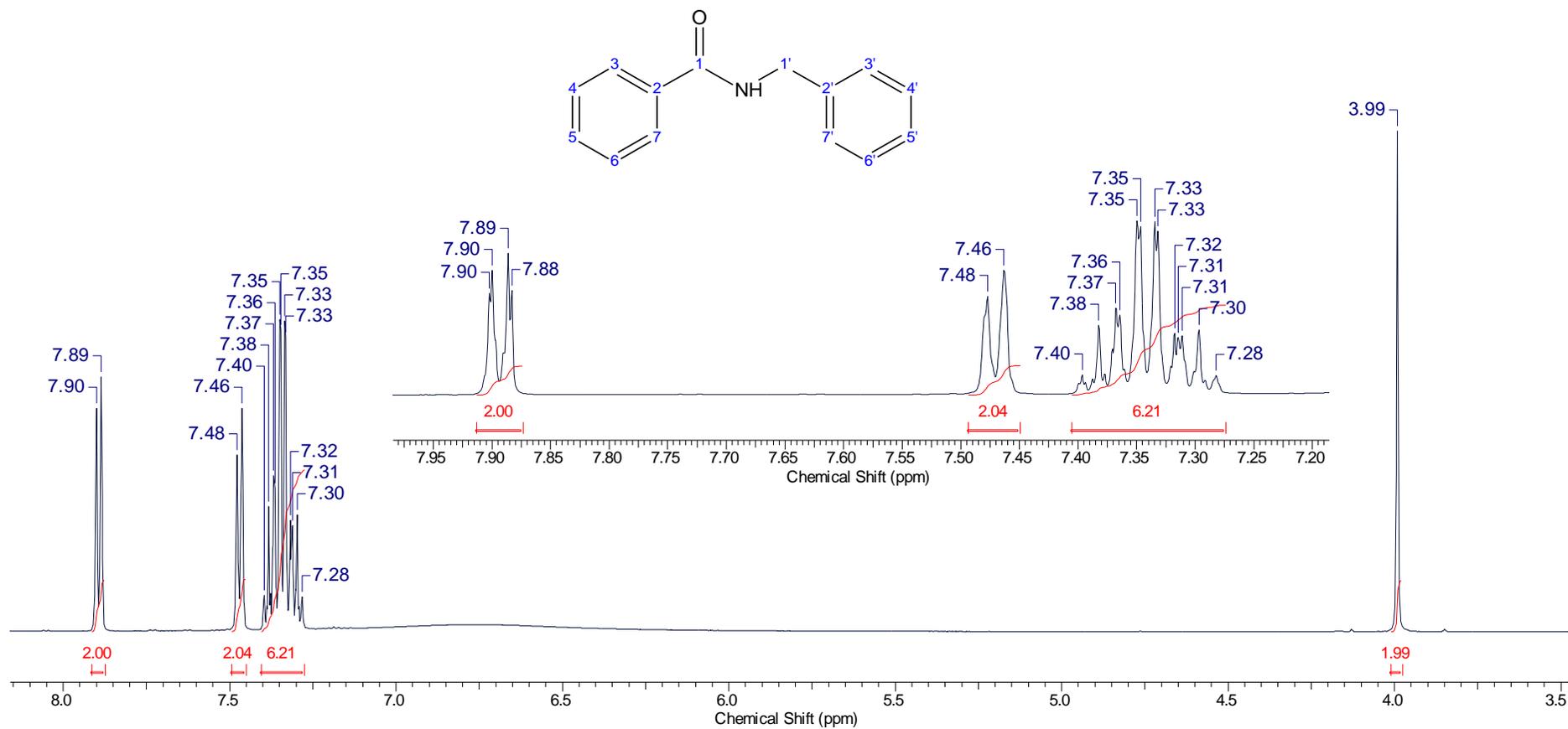
ZHANG, M.; WU, X-F.; Zinc(II)-catalyzed oxidative amidation of arylaldehydes with alkylamines under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* 54 (**2013**) 1059–1062

ANEXO A – Espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C das amidas da série 1 (10a-10g)

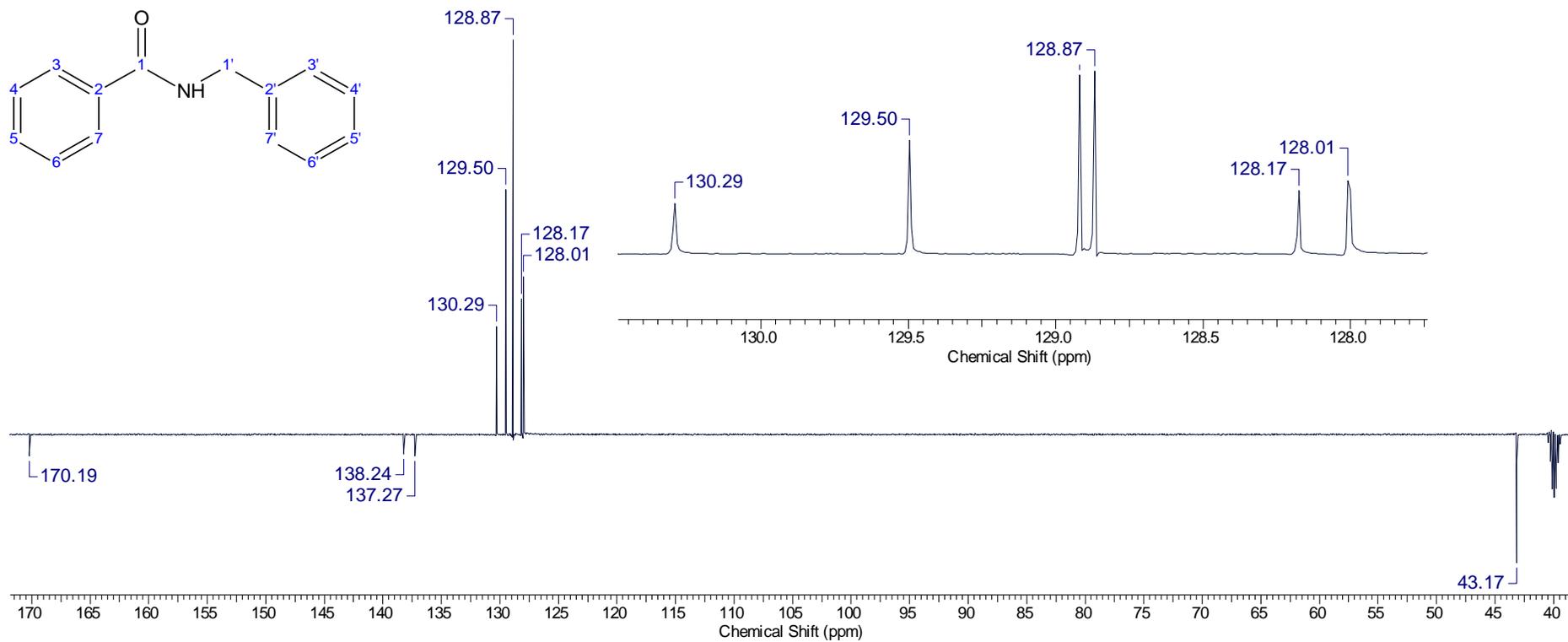
9.1. Espectro de IV da N-benzil-benzamida (10a)



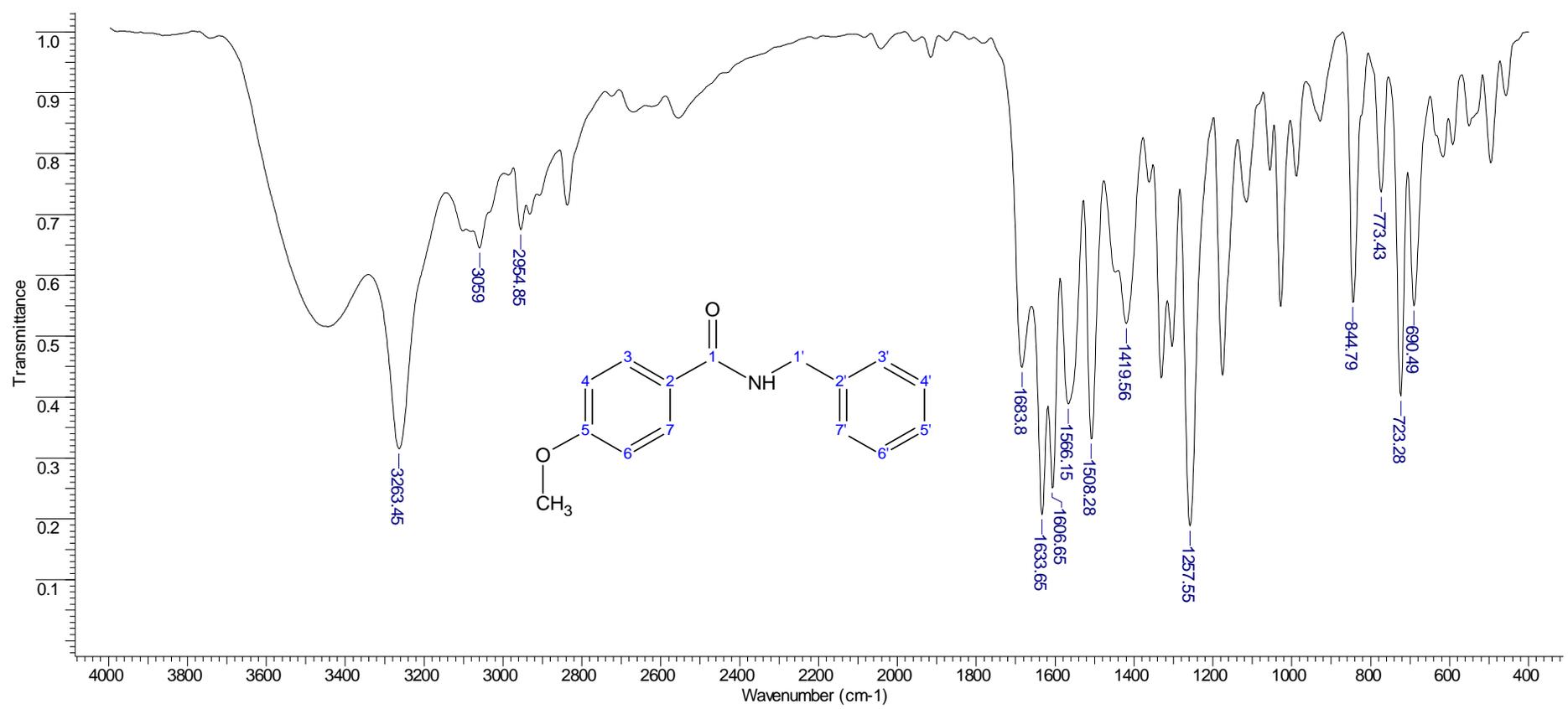
9.2. Espectro de RMN ¹H da *N*-benzil-benzamida, em DMSO-d₆ (10a)



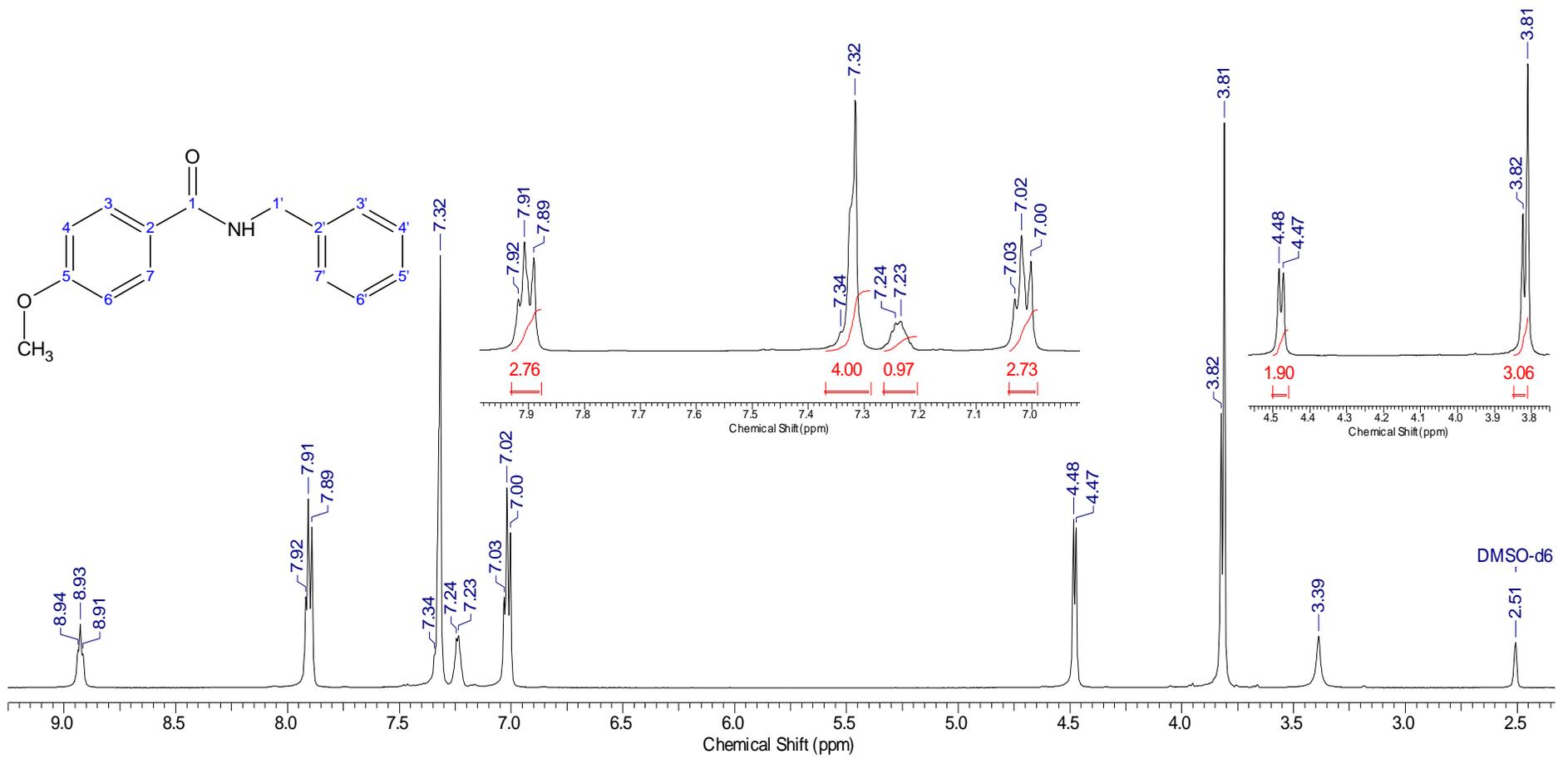
9.3. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-benzamida, em DMSO-d₆ (10b)



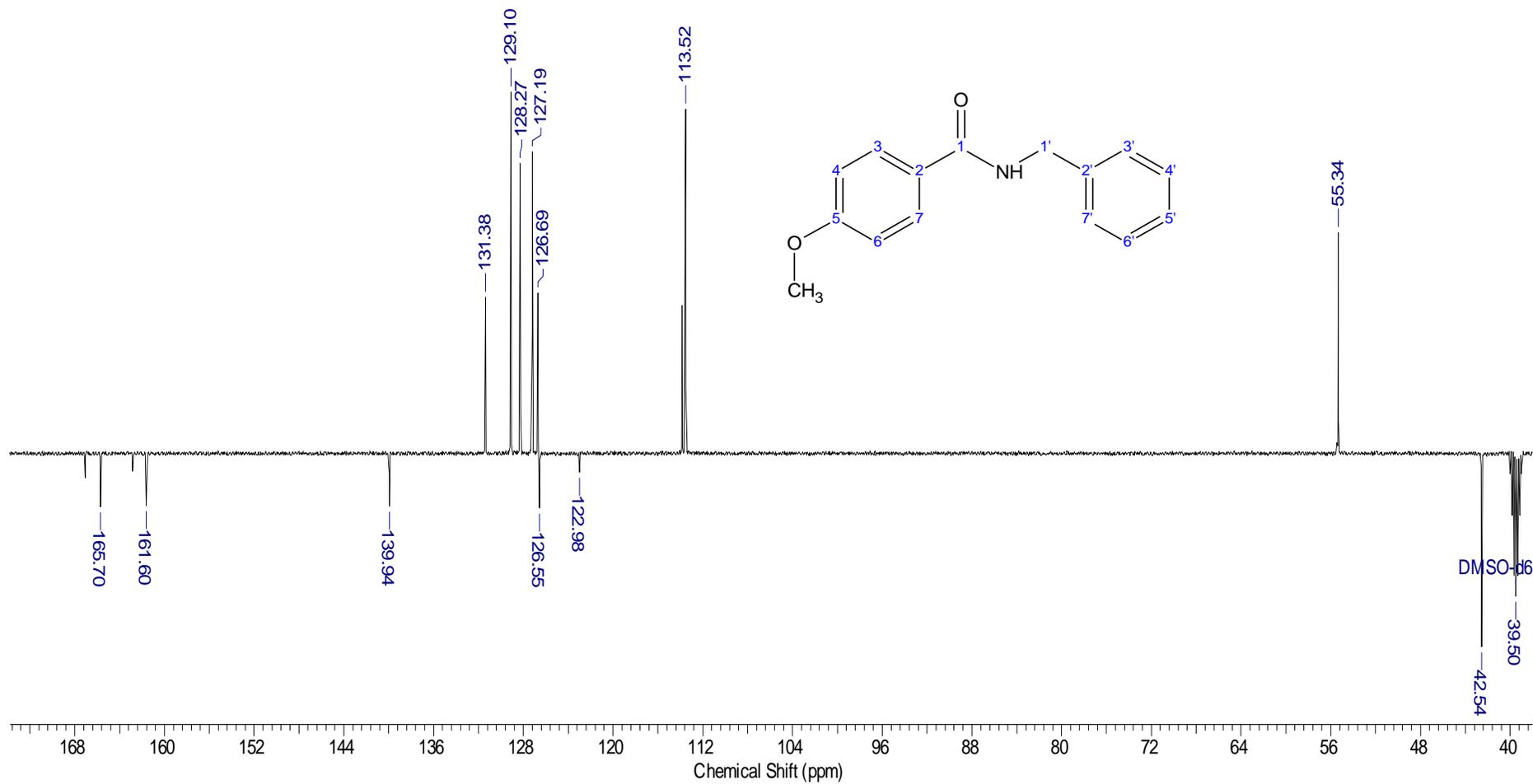
9.4. Espectro de IV da *N*-benzil-4-metóxi-benzamida (10b)



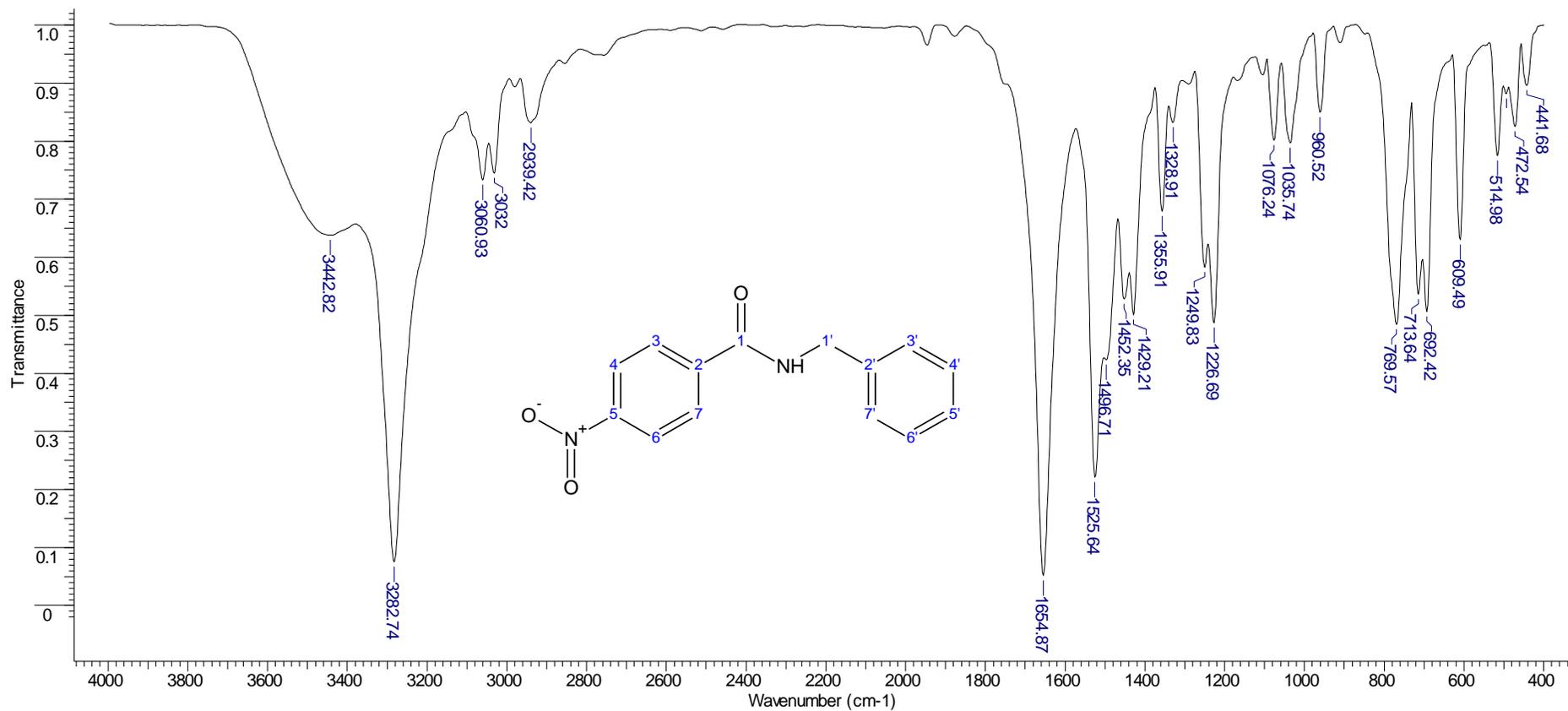
9.5. Espectro de RMN ¹H da *N*-benzil-4-metóxi-benzamida, em DMSO-d₆ (10b)



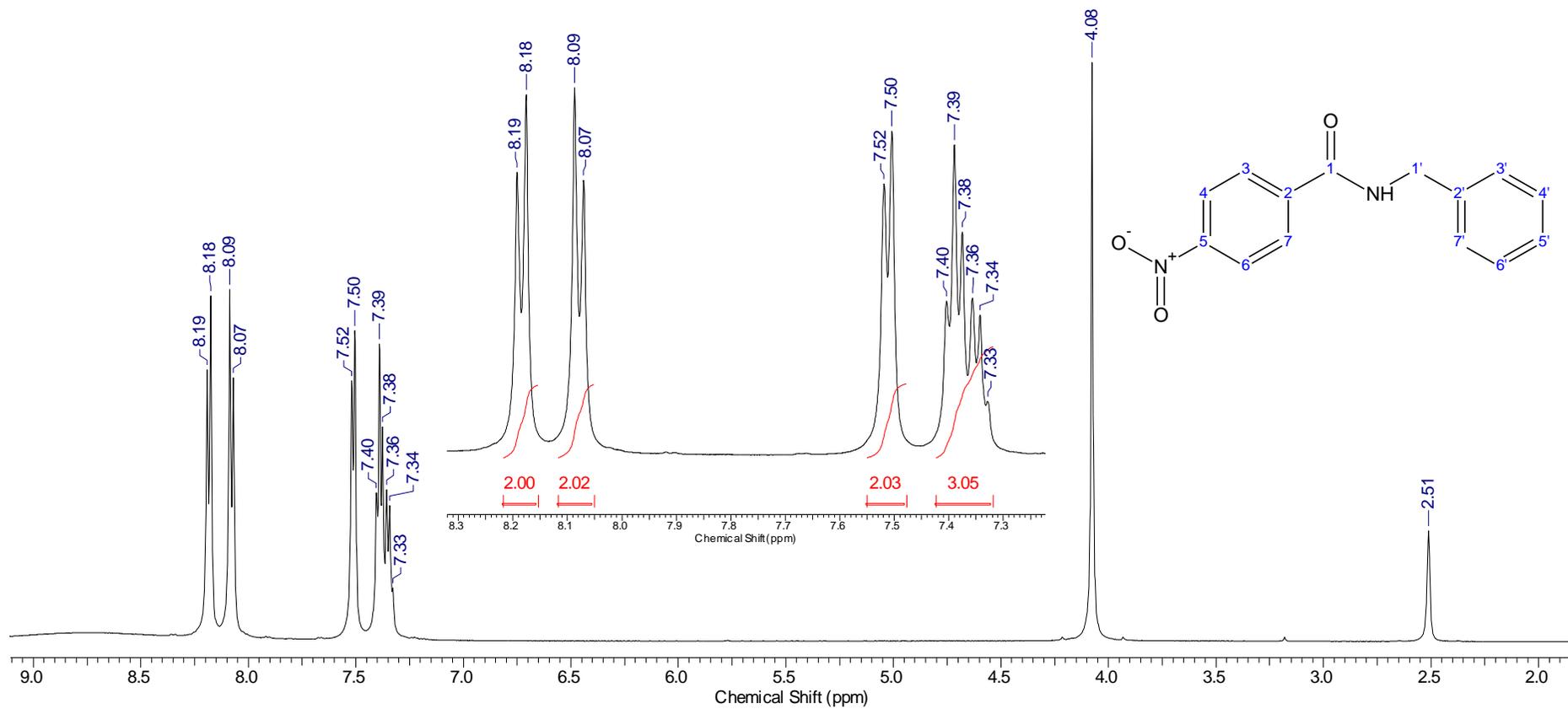
9.6. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-4-metóxi-benzamida, em DMSO-d₆ (6b)



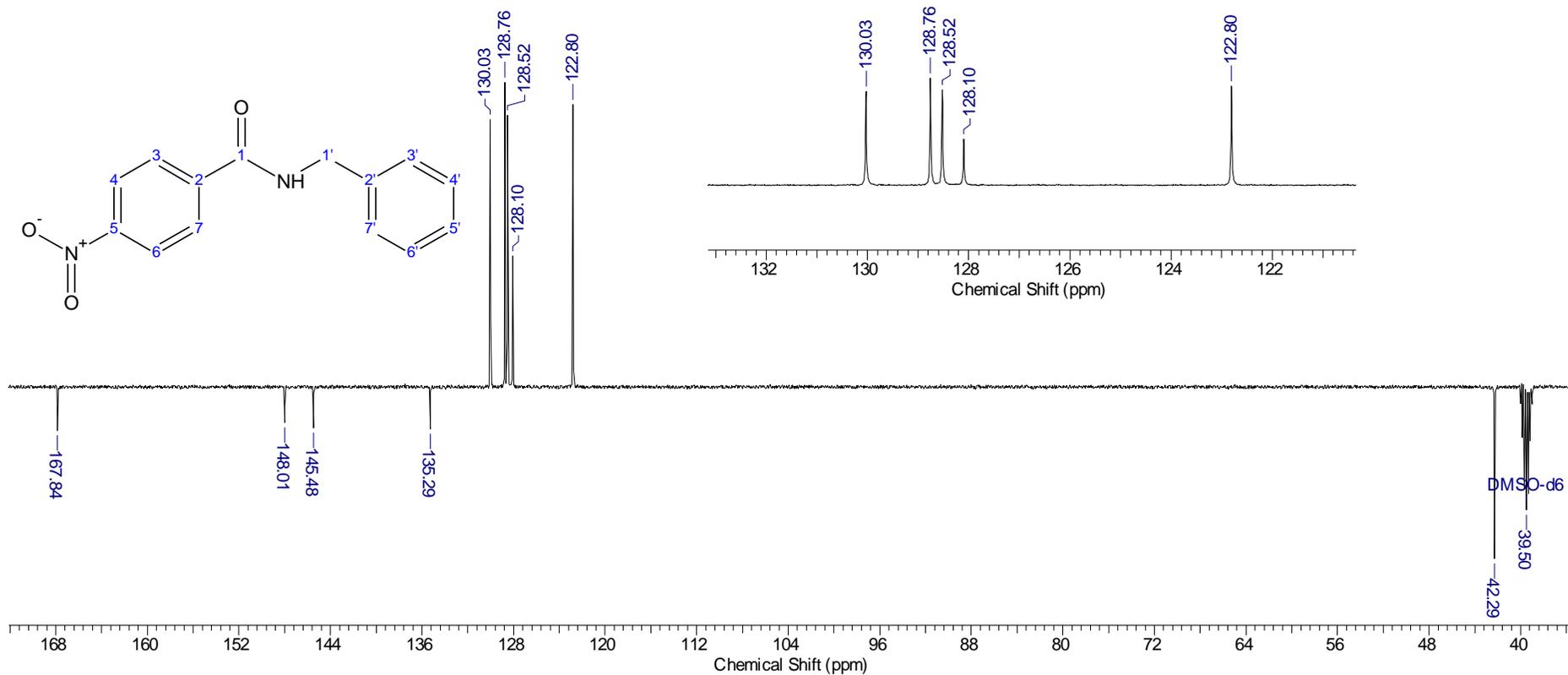
9.7. Espectro de IV da *N*-benzil-4-nitro-benzamida (10c)



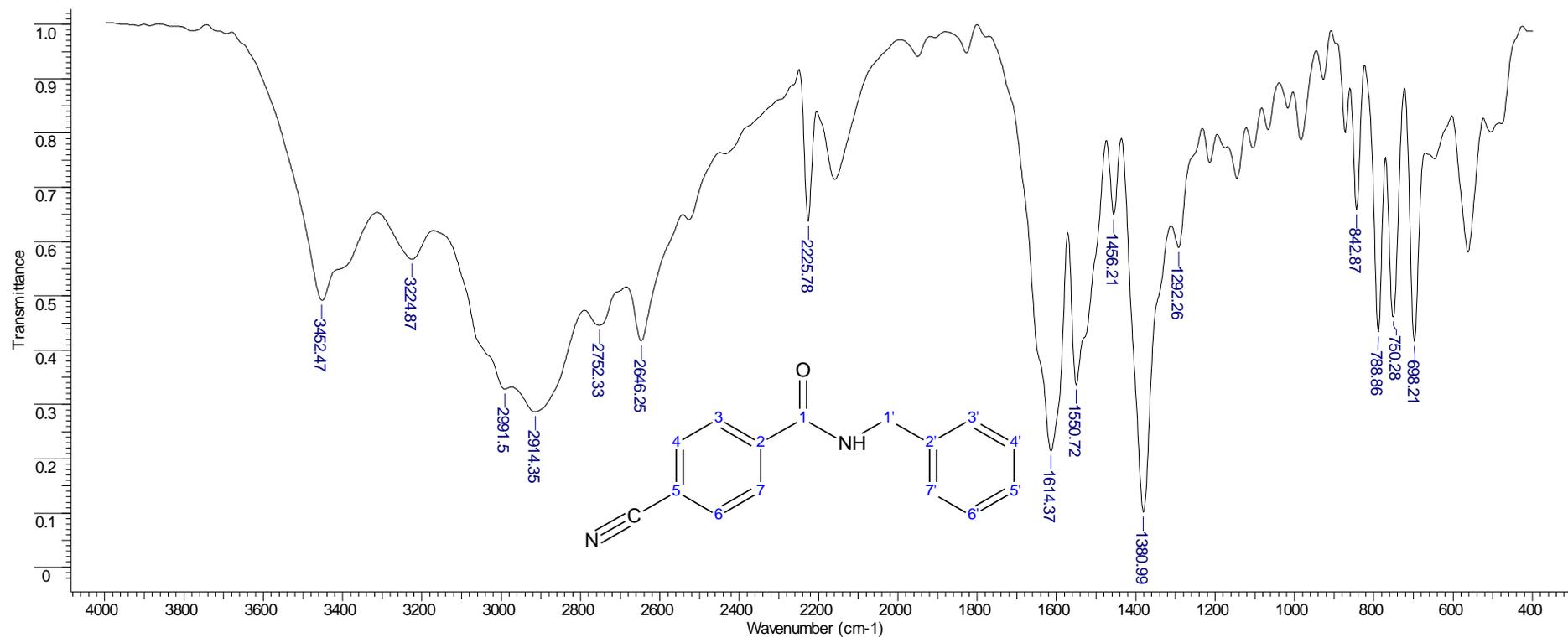
9.8. Espectro de RMN ¹H da *N*-benzil-4-nitro-benzamida, em DMSO-d₆ (10c)



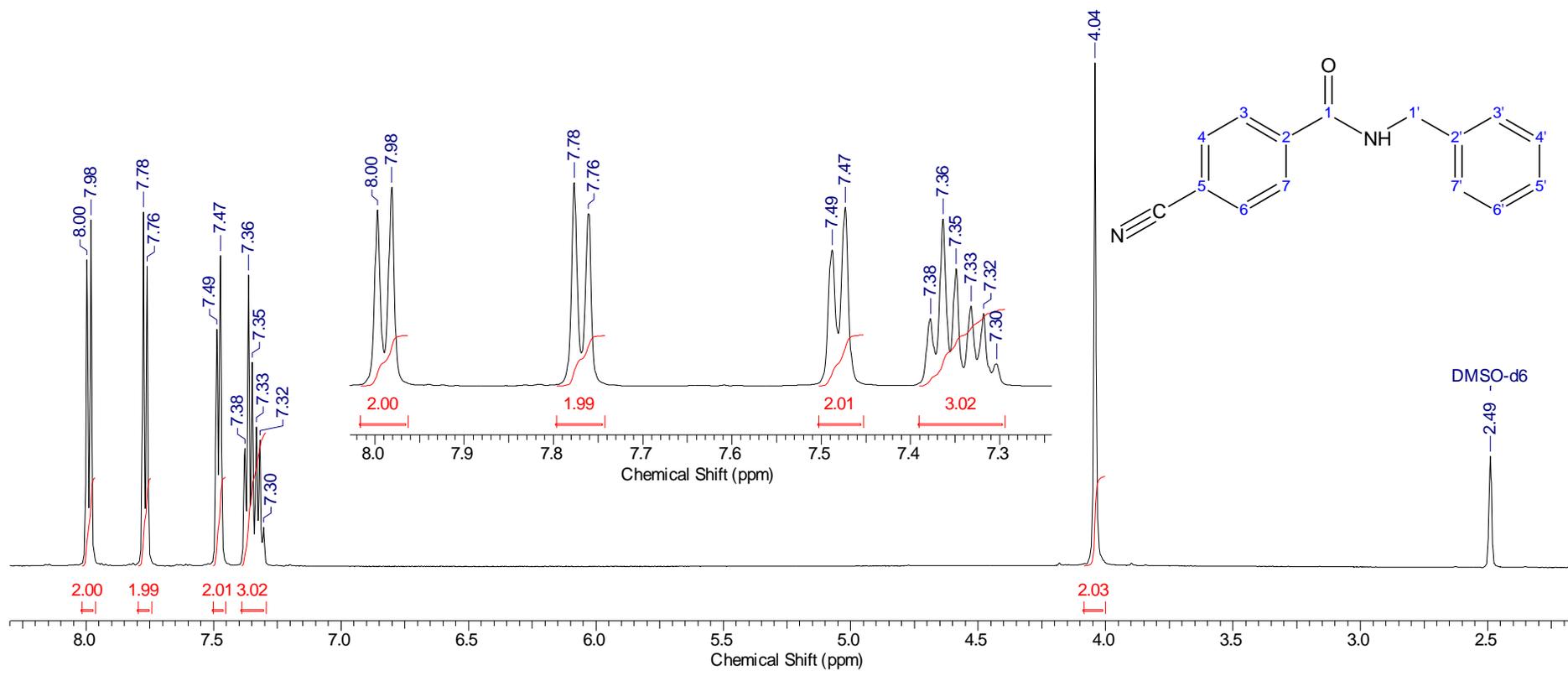
9.9. Experimento de DEPTQda *N*-benzil-4-nitro-benzamida, em DMSO-d₆ (10c)



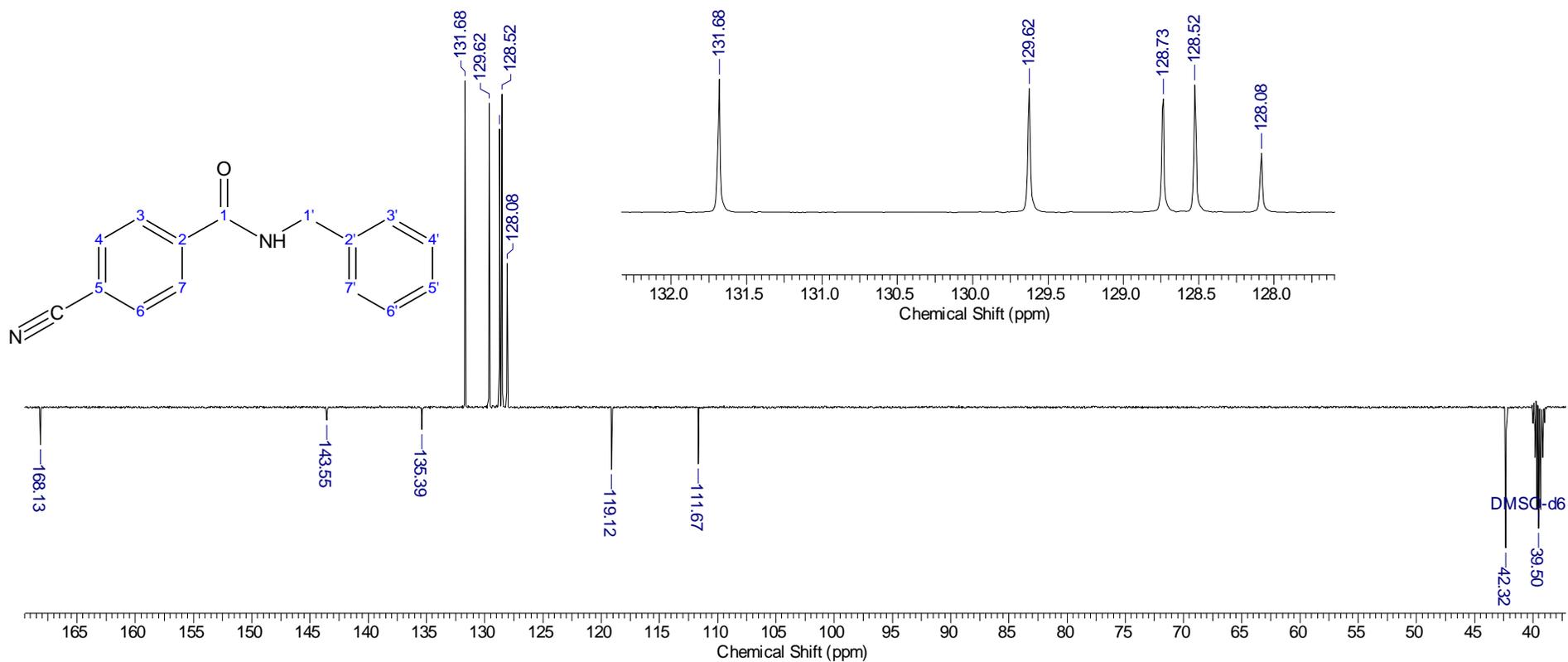
9.10. Espectro de IV da *N*-benzil-4-ciano-benzamida (10d)



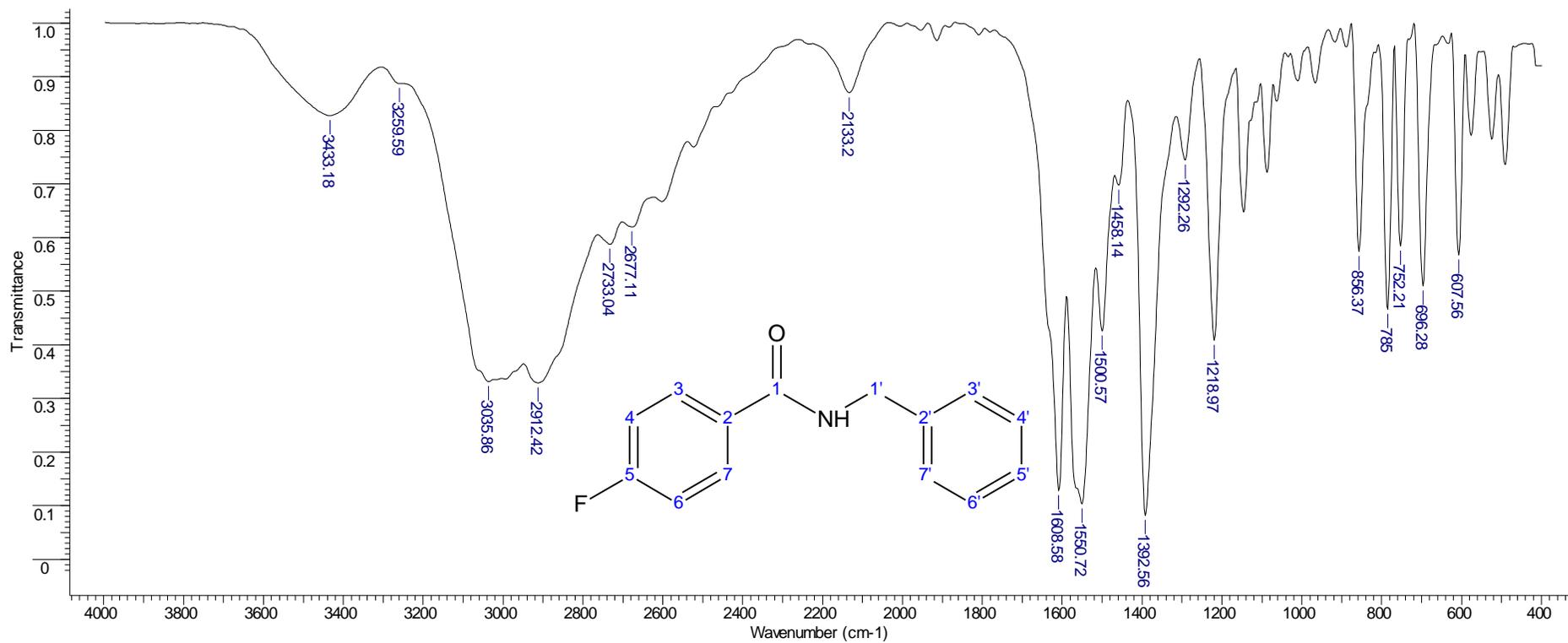
9.11. Espectro de RMN ¹H da N-benzil-4-ciano-benzamida, em DMSO-d₆ (10d)



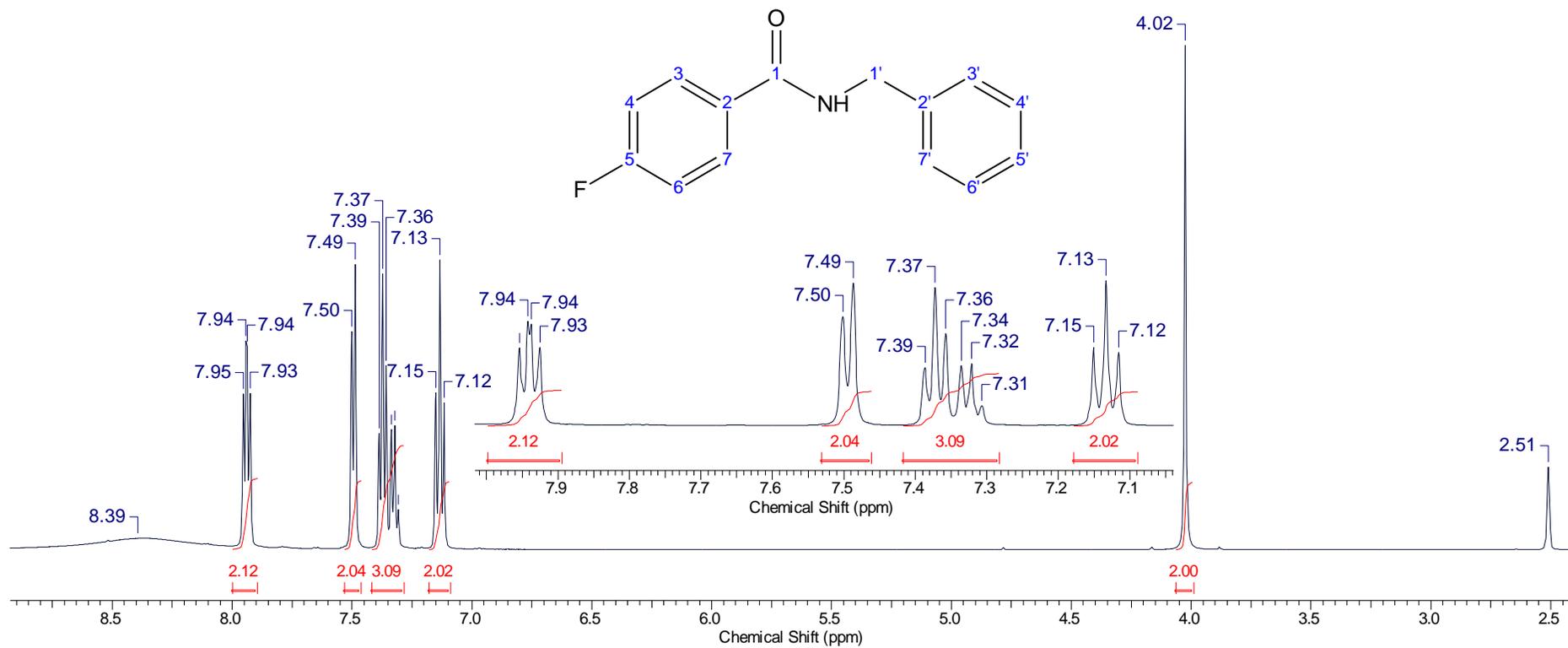
9.12. Experimento de DEPTQda *N*-benzil-4-ciano-benzamida, em DMSO-d₆ (10d)



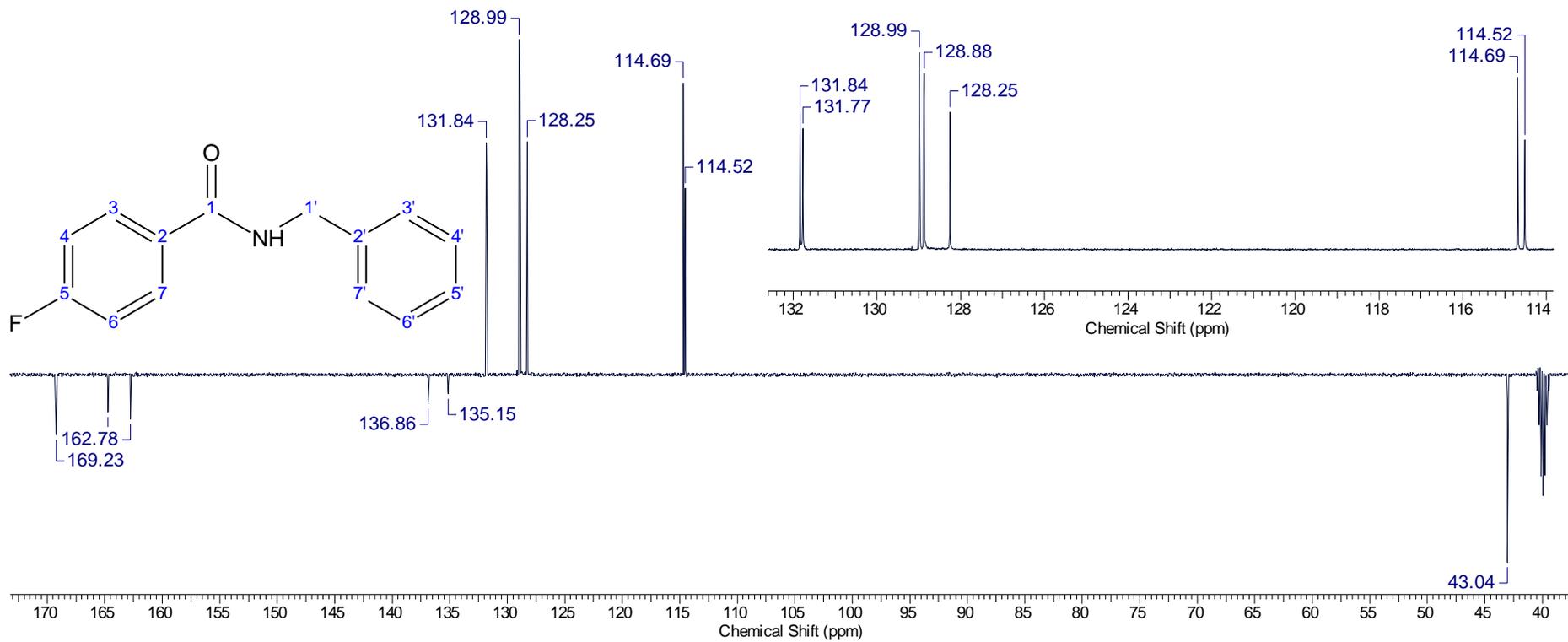
9.13. Espectro de IV da *N*-benzil-4-fluor-benzamida (10e)



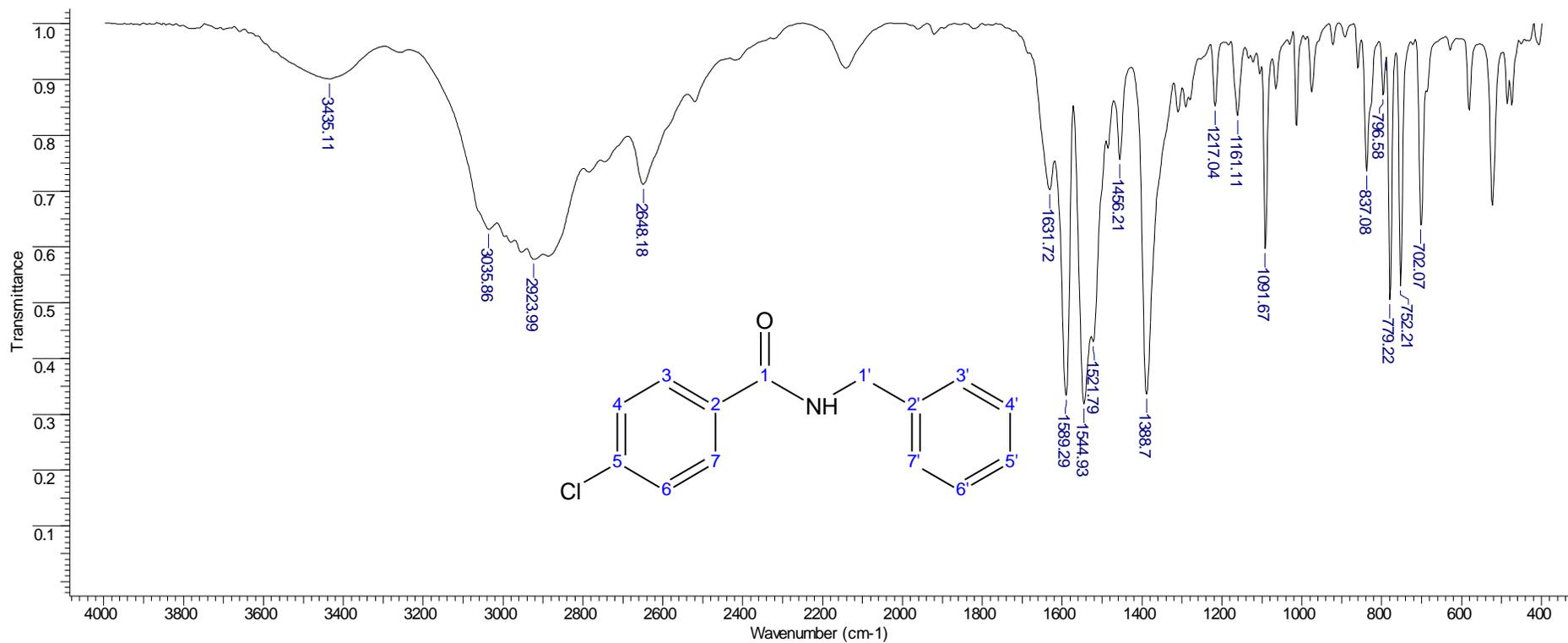
9.14. Espectro de RMN ^1H da *N*-benzil-4-fluor-benzamida, em DMSO-d_6 (10e)



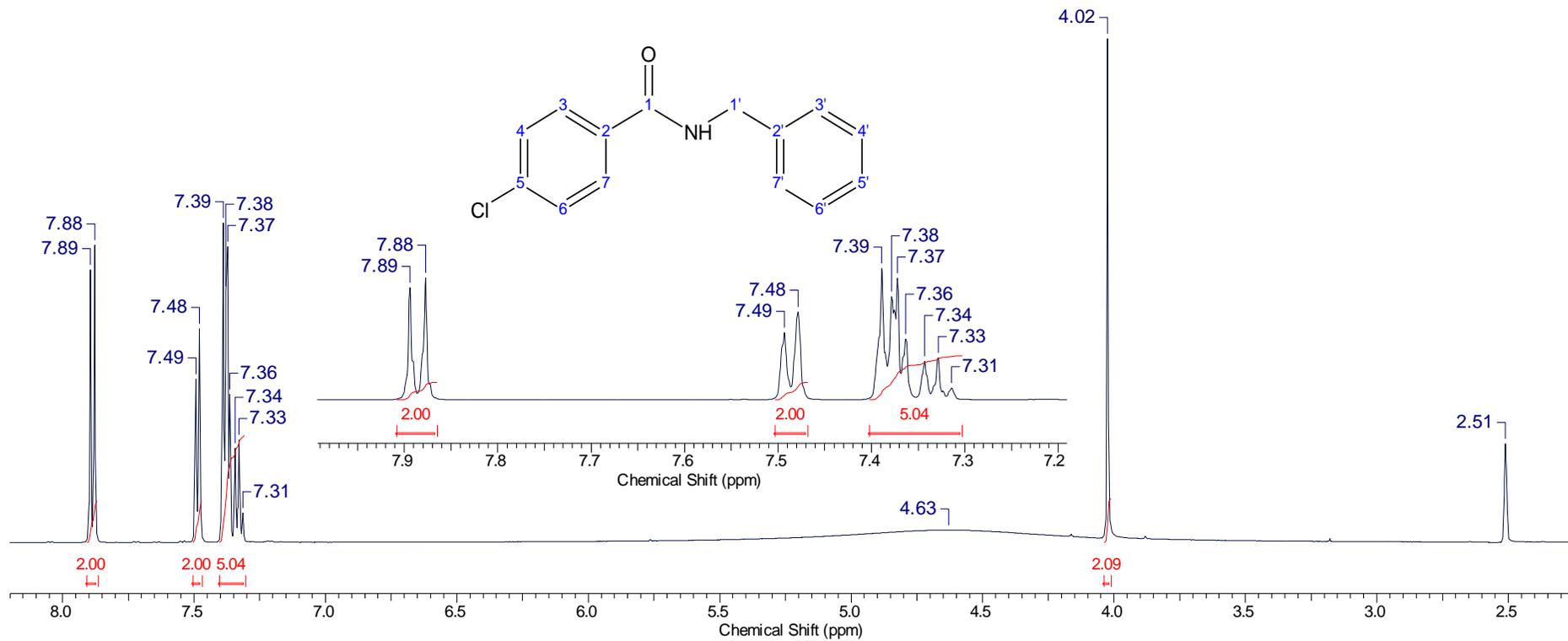
9.15. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-4-fluor-benzamida, em DMSO-d₆ (10e)



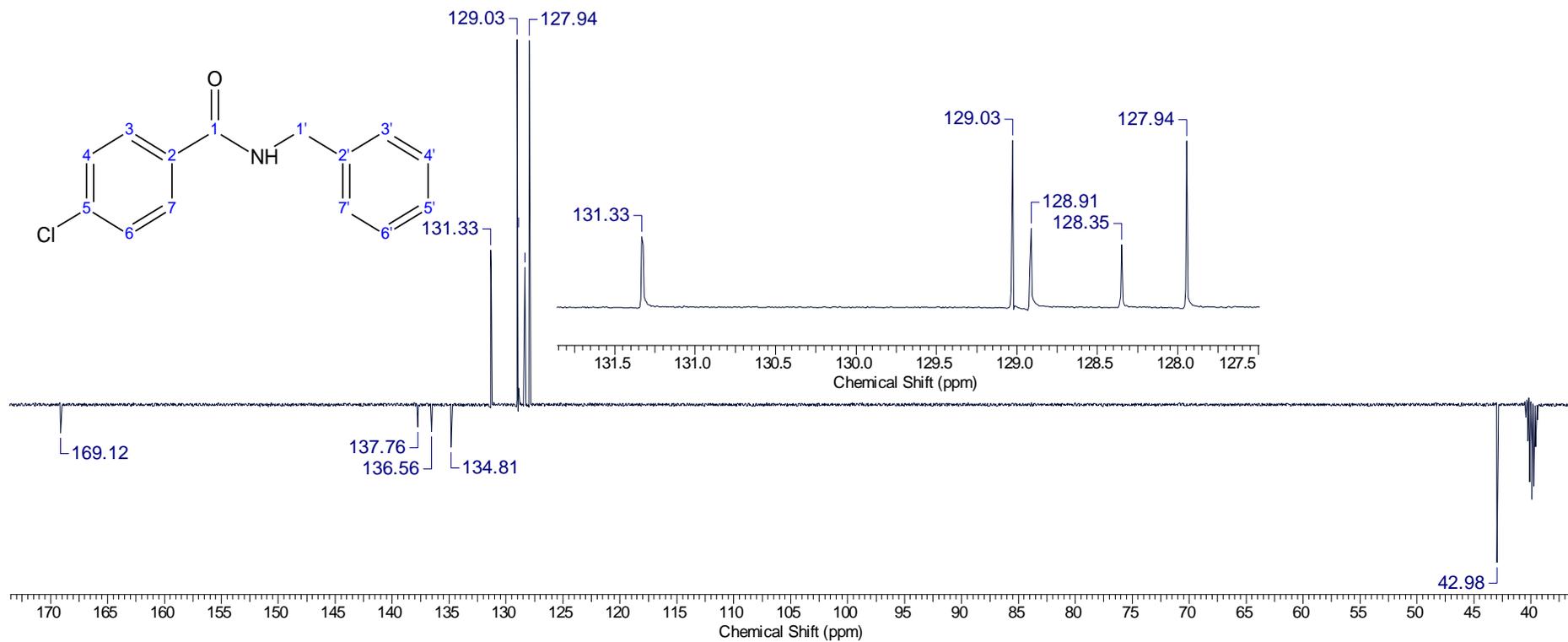
9.16. Espectro de IV da *N*-benzil-4-cloro-benzamida (10f)



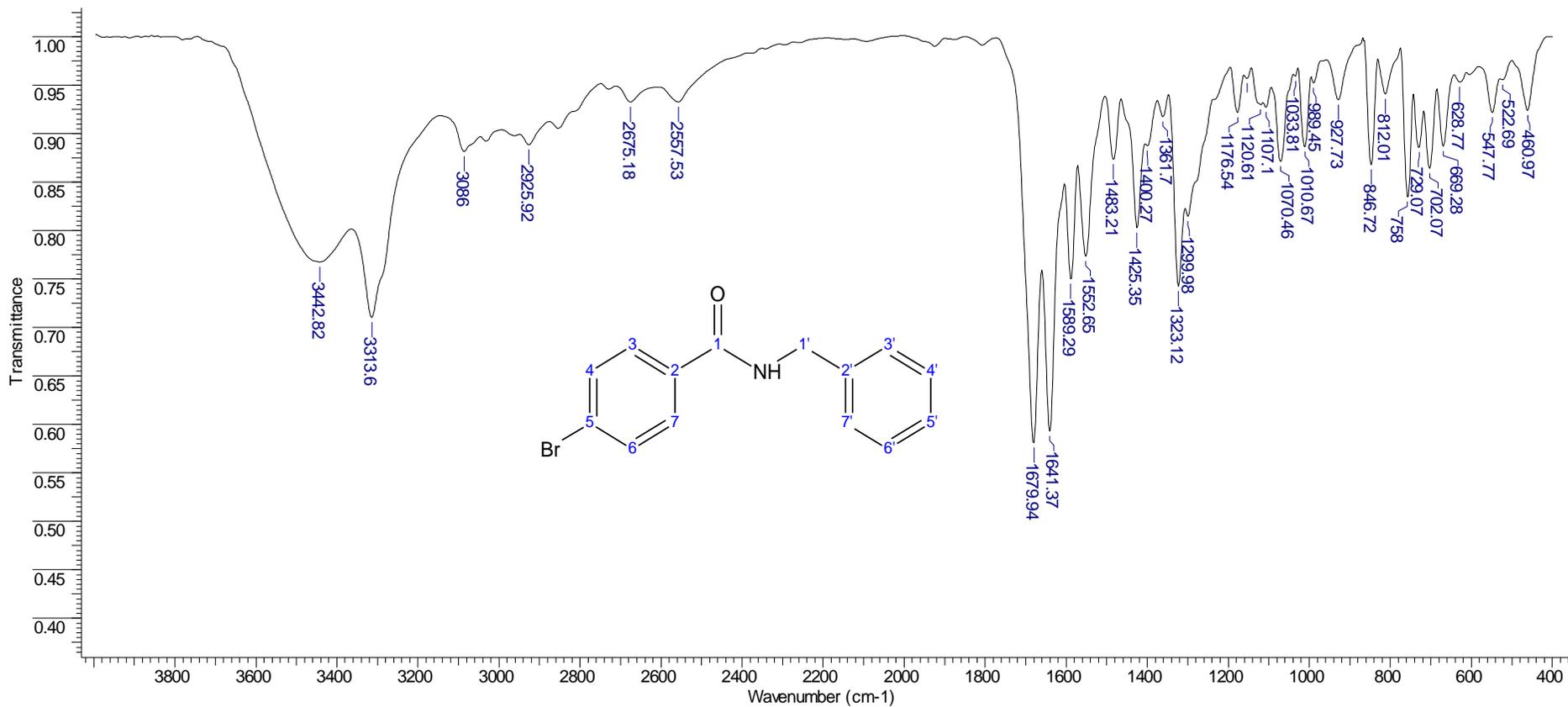
9.17. Espectro de RMN ¹H da *N*-benzil-4-cloro-benzamida, em DMSO-d₆ (10f)



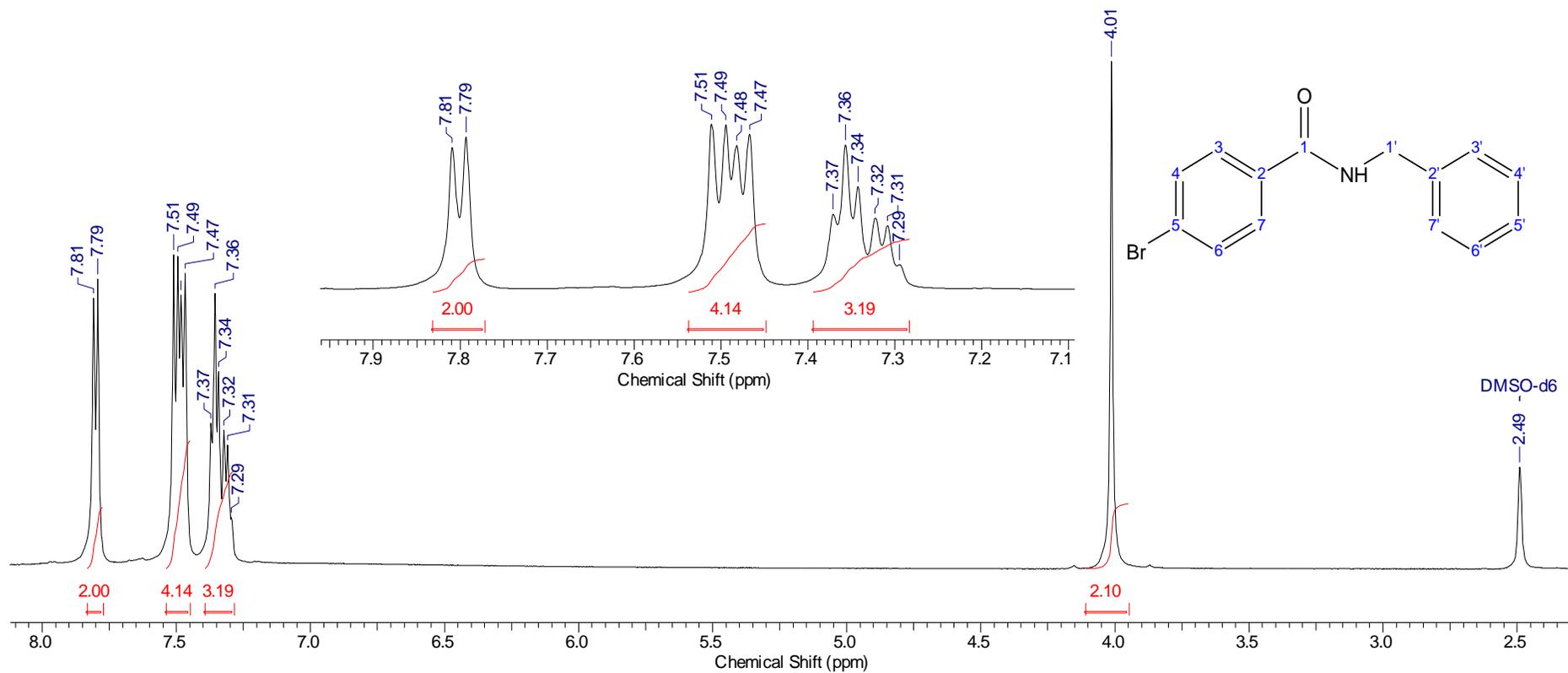
9.18. Experimento de DEPTQda *N*-benzil-4-cloro-benzamida, em DMSO-d₆ (10f)



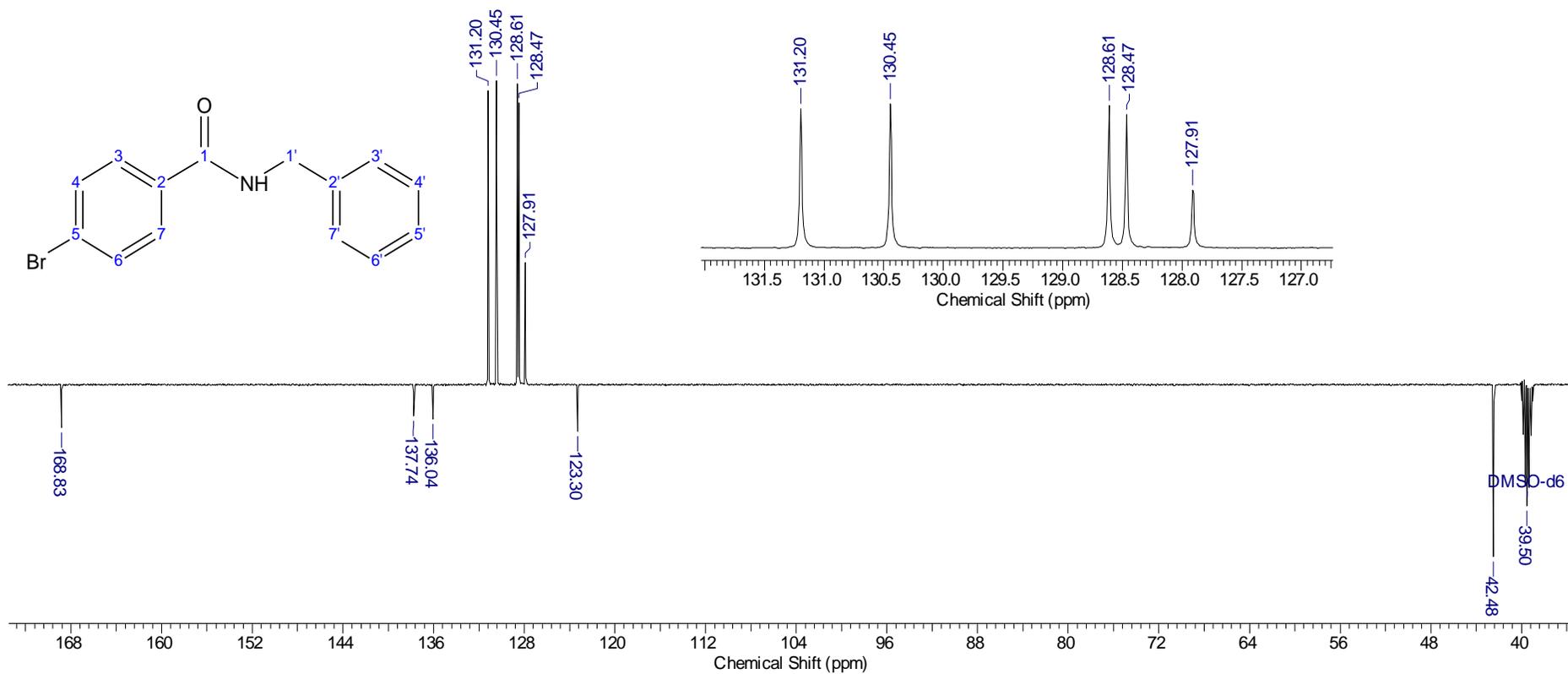
9.19. Espectro de IV da *N*-benzil-4-bromo-benzamida (10g)



9.20. Espectro de RMN ¹H da *N*-benzil-4-bromo-benzamida, em DMSO-d₆ (10g)

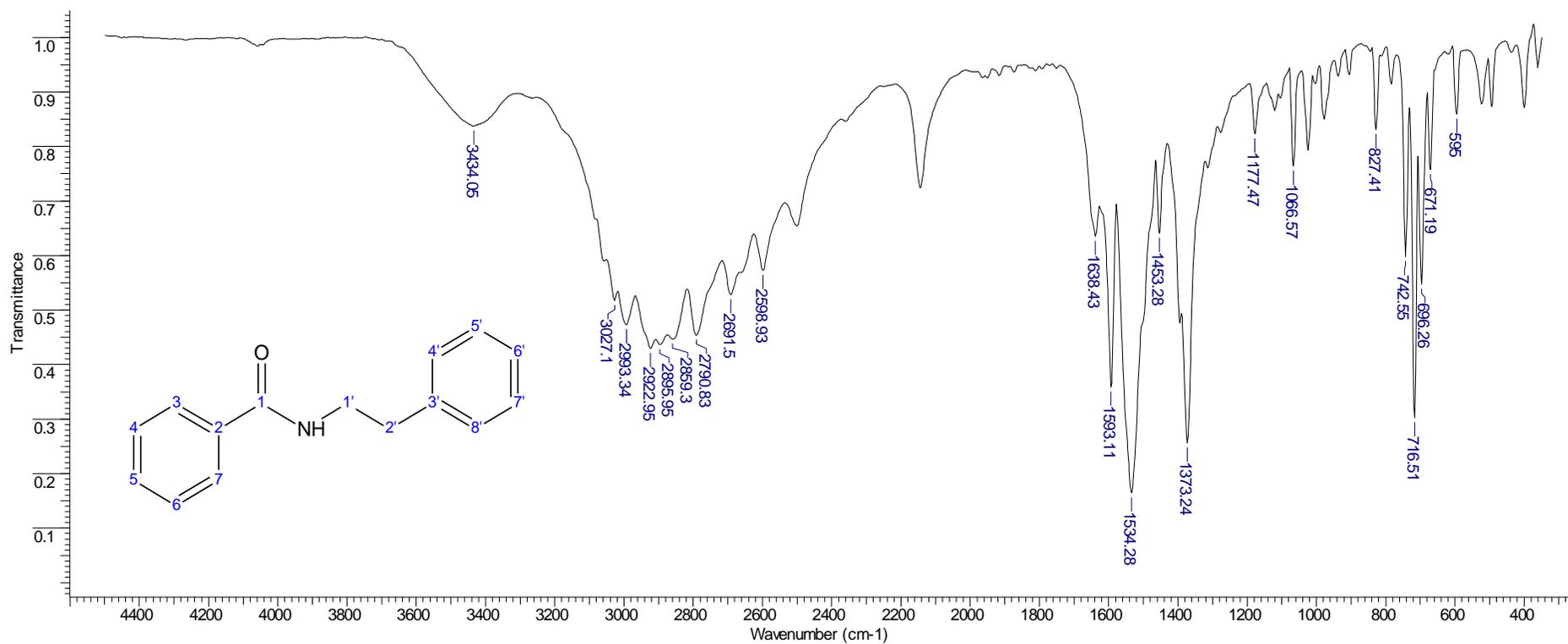


9.21. Experimento de DEPTQda *N*-benzil-4-bromo-benzamida, em DMSO-d₆ (10g)

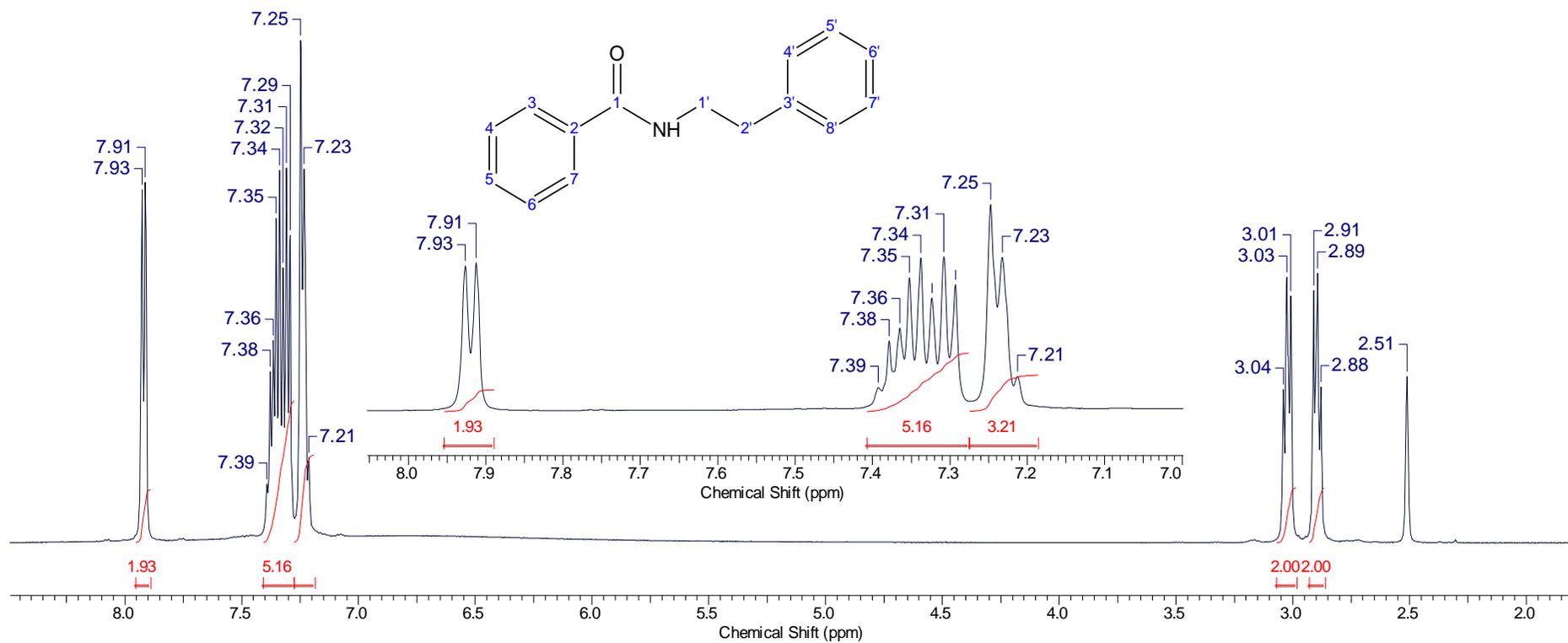


ANEXO B – Espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C das amidas da série 1 (11a-11g)

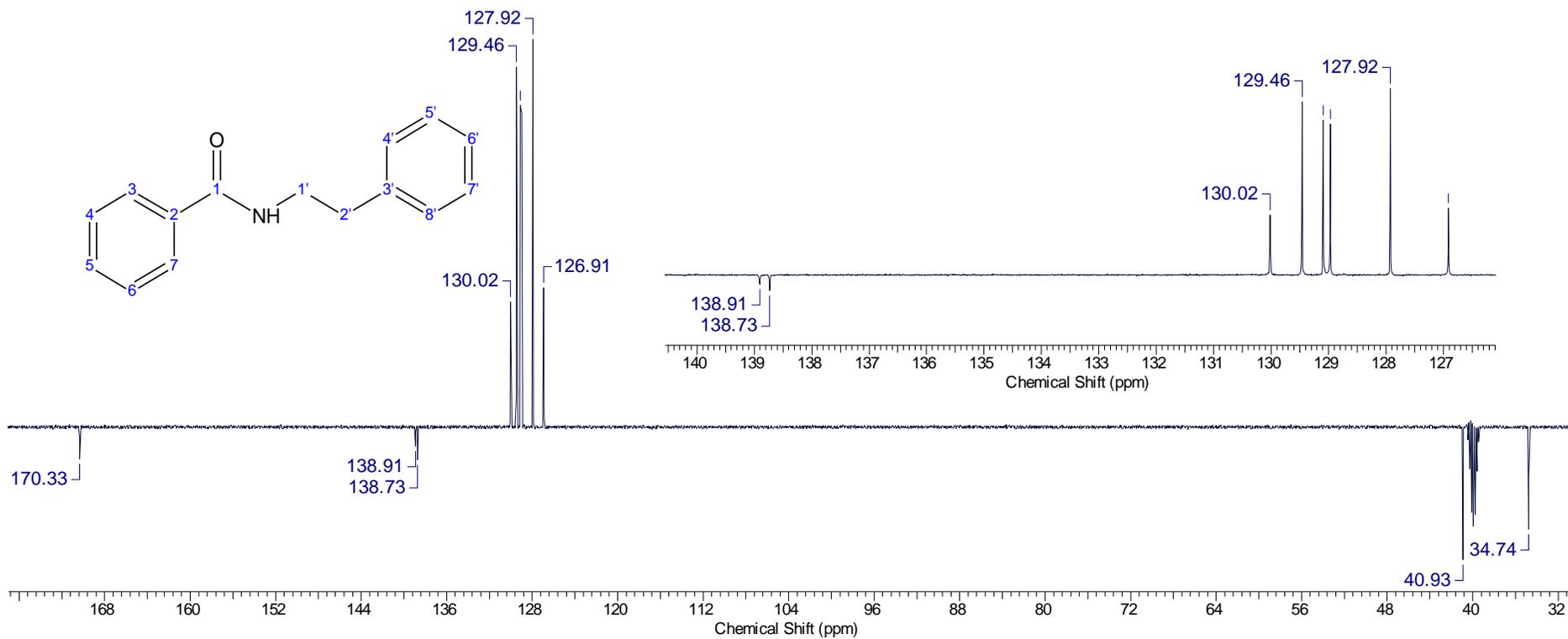
9.22. Espectro de IV da *N*-fenetil-benzamida (7a)



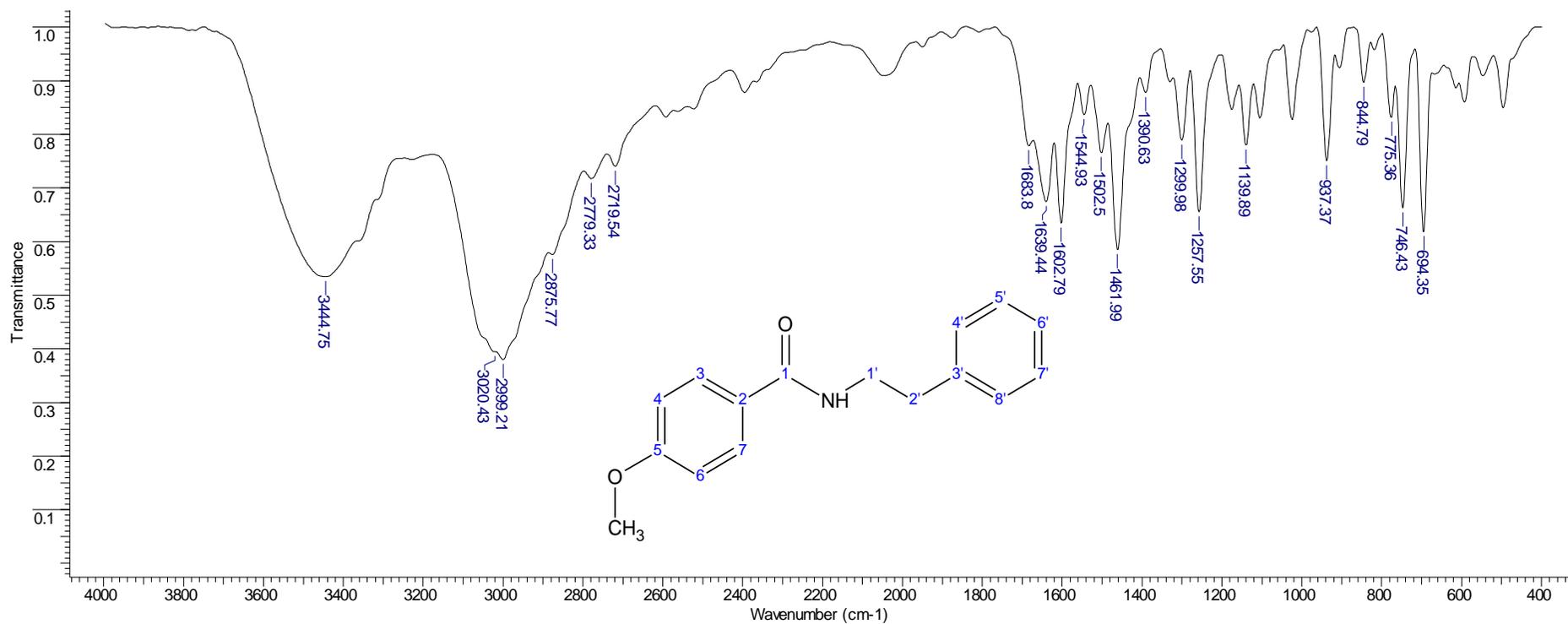
9.23. Espectro de RMN ^1H da *N*-fenetil-benzamida, em DMSO-d_6 (11a)



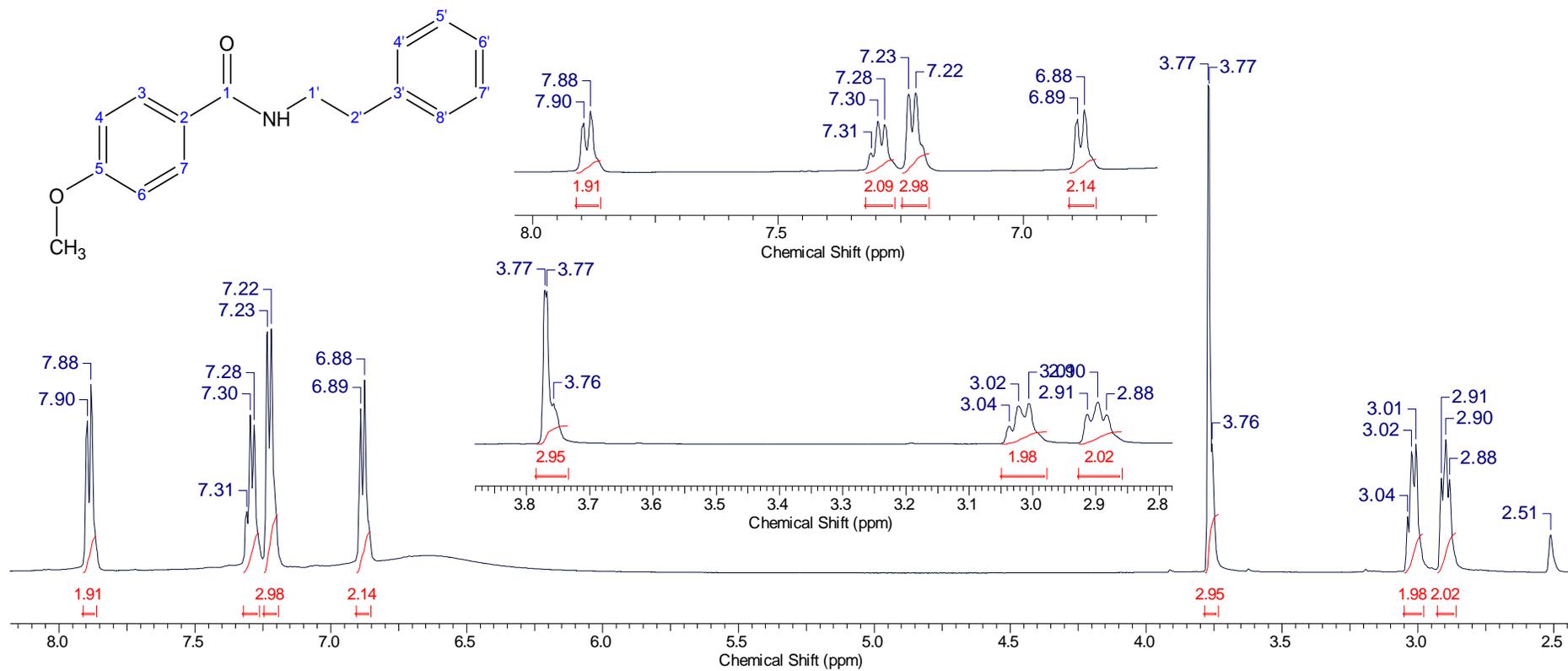
9.24. Experimento de DEPTQ da *N*-fenetil-benzamida, em DMSO-d₆ (11a)



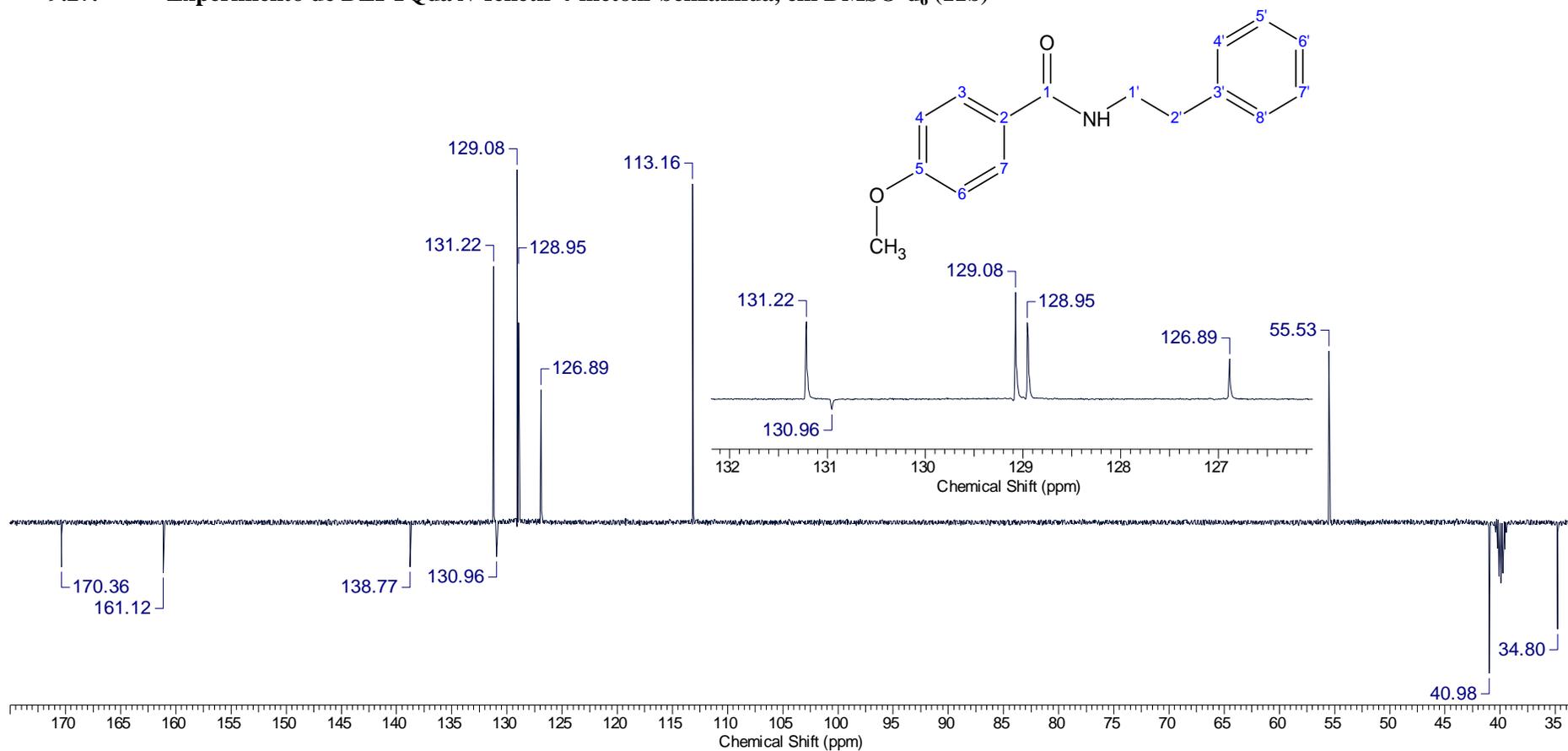
9.25. Espectro de IV da *N*-fenetil-4-metóxi-benzamida (11b)



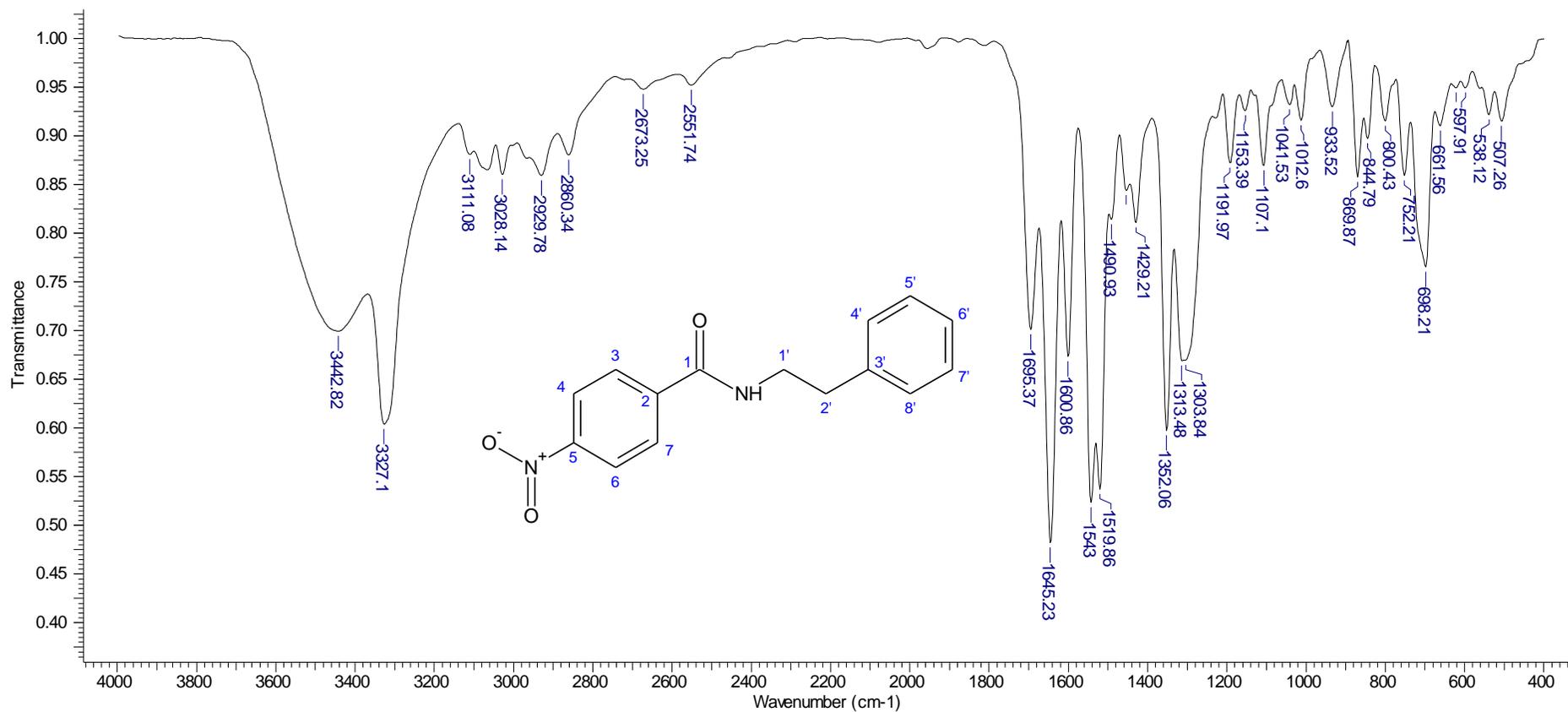
9.26. Espectro de RMN ¹H da *N*-fenetil-4-metóxi-benzamida, em DMSO-d₆ (11b)



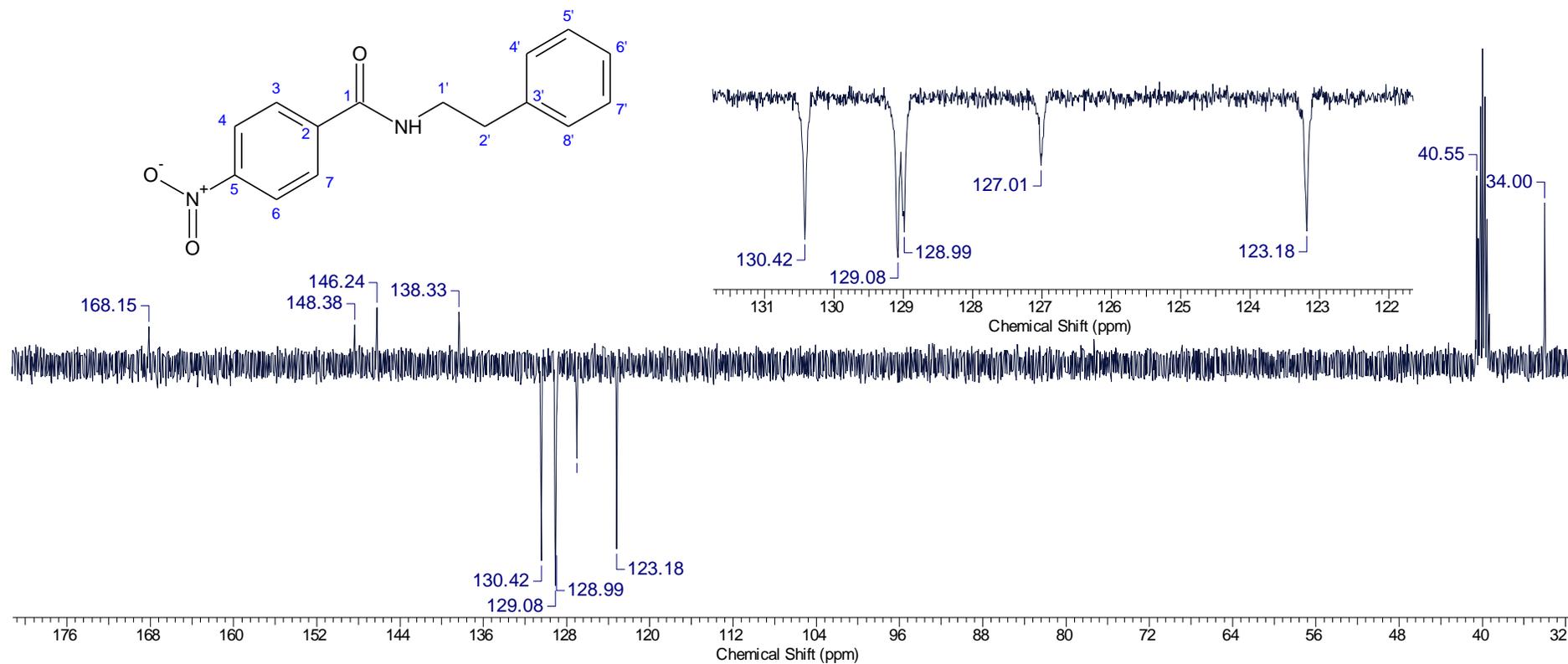
9.27. Experimento de DEPTQda *N*-fenetil-4-metóxi-benzamida, em DMSO-d₆ (11b)



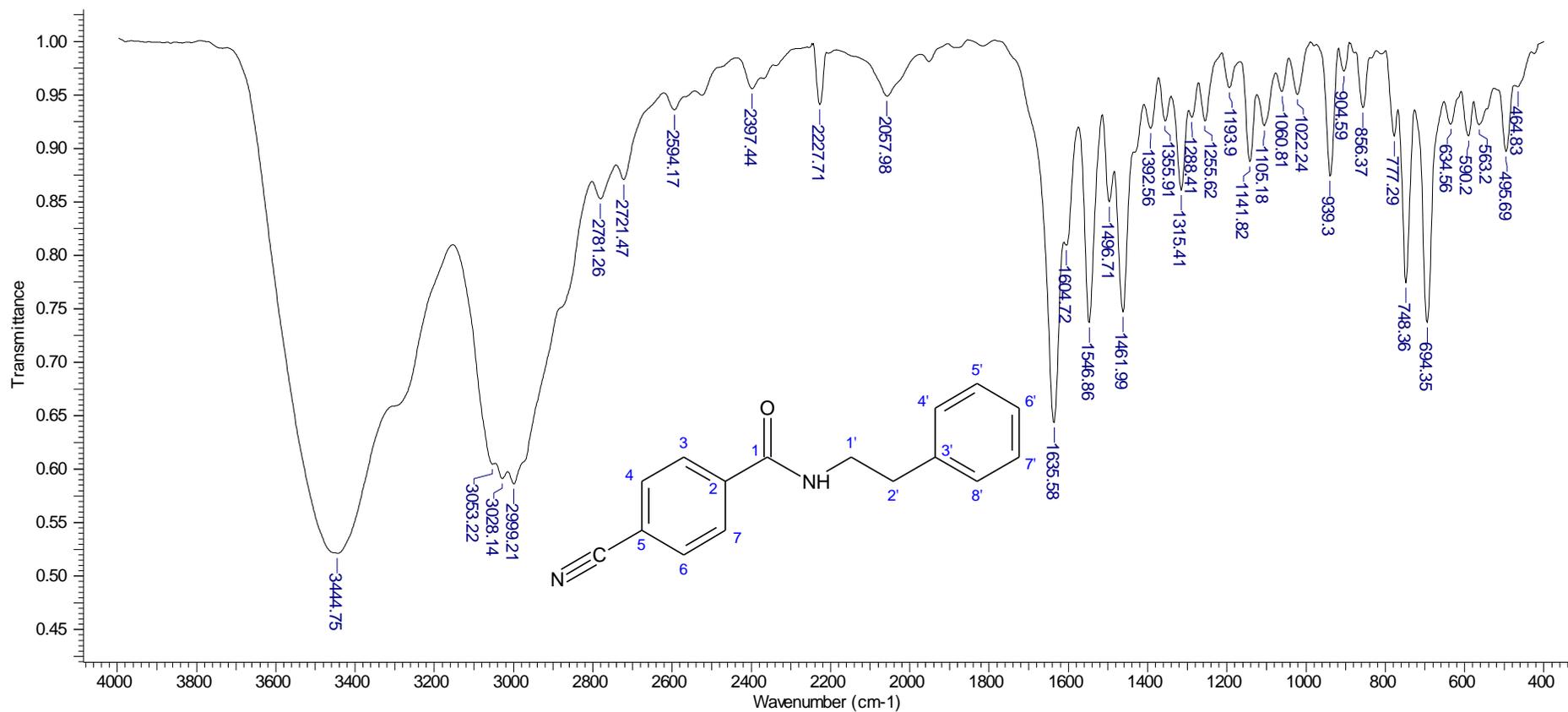
9.28. Espectro de IV da *N*-fenetil-4-nitro-benzamida (11c)



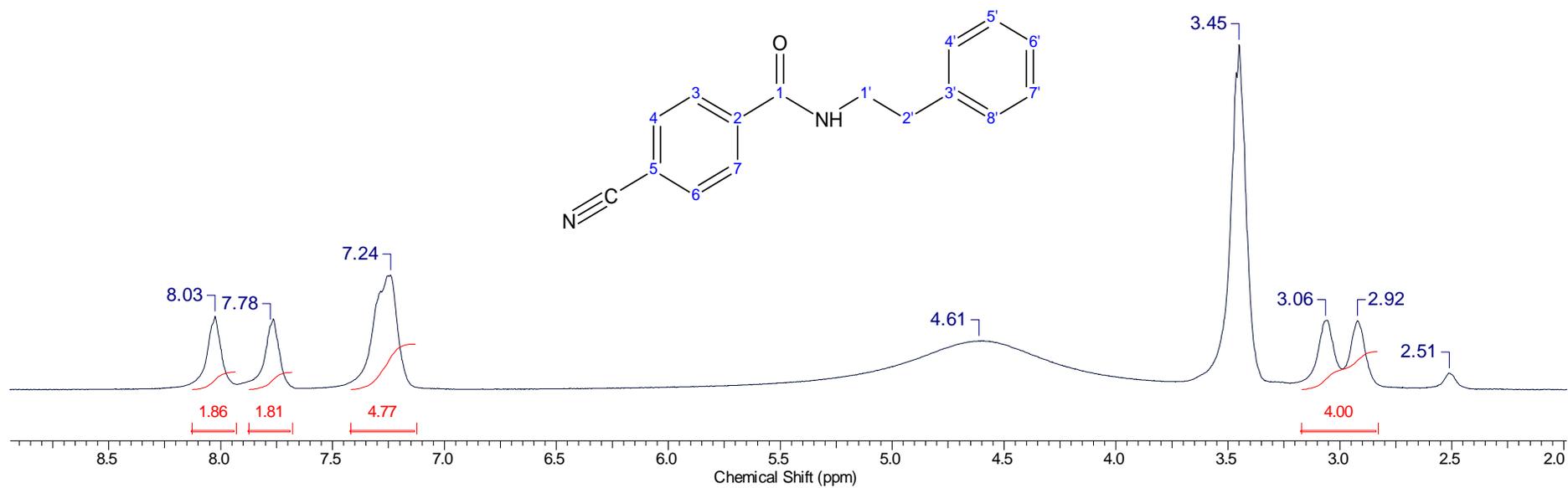
9.30. Experimento de DEPTQda *N*-fenetil-4-nitro-benzamida, em DMSO-d₆ (11c)



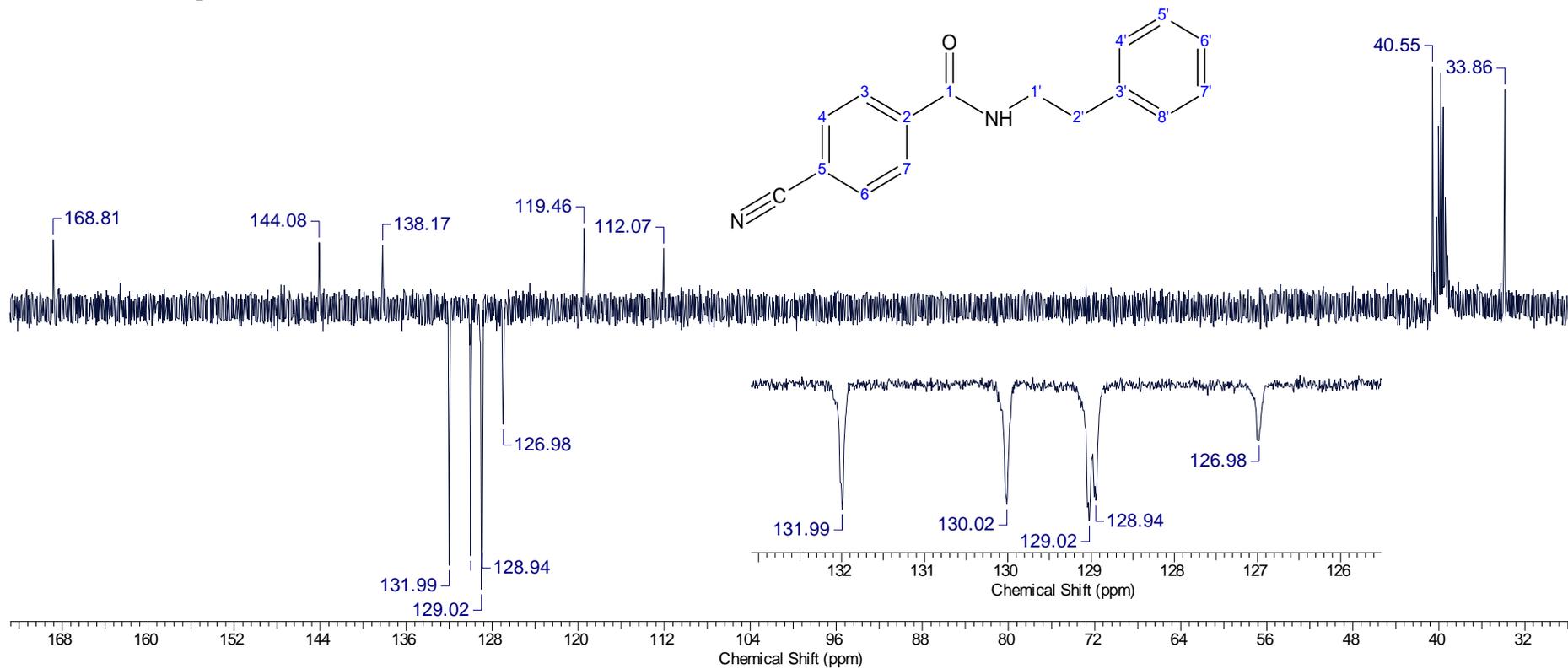
9.31. Espectro de IV da *N*-fenetil-4-ciano-benzamida (11d)



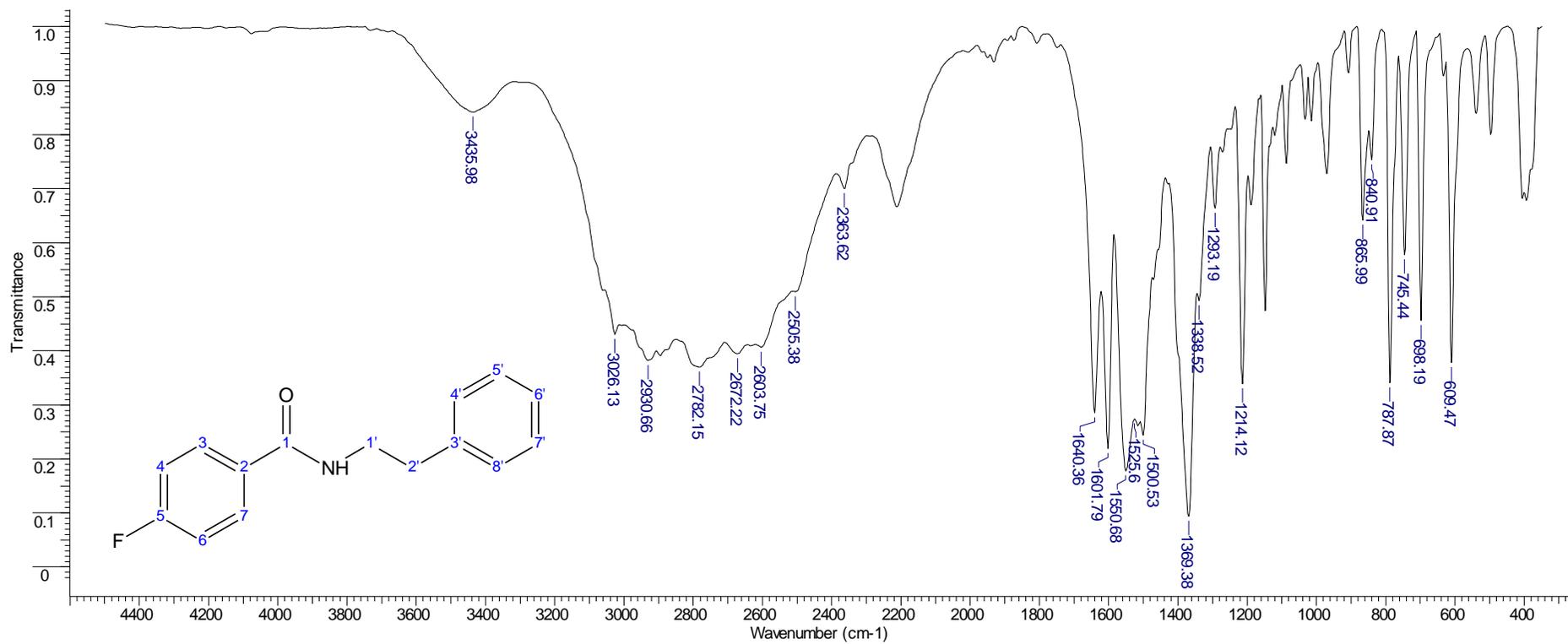
9.32. Espectro de RMN ^1H da *N*-fenetil-4-ciano-benzamida, em DMSO-d_6 (11d)



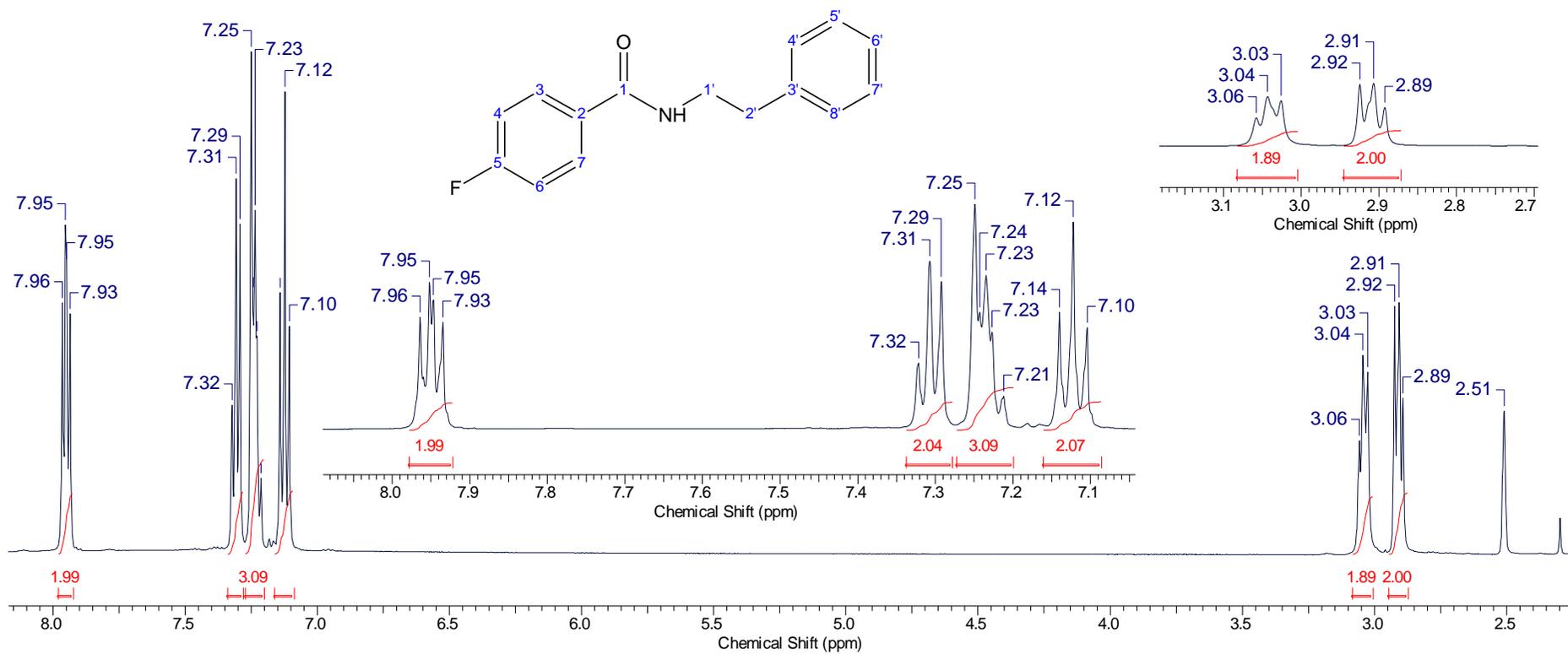
9.33. Experimento de DEPTQ da *N*-fenetil-4-ciano-benzamida, em DMSO- d_6 (11d)



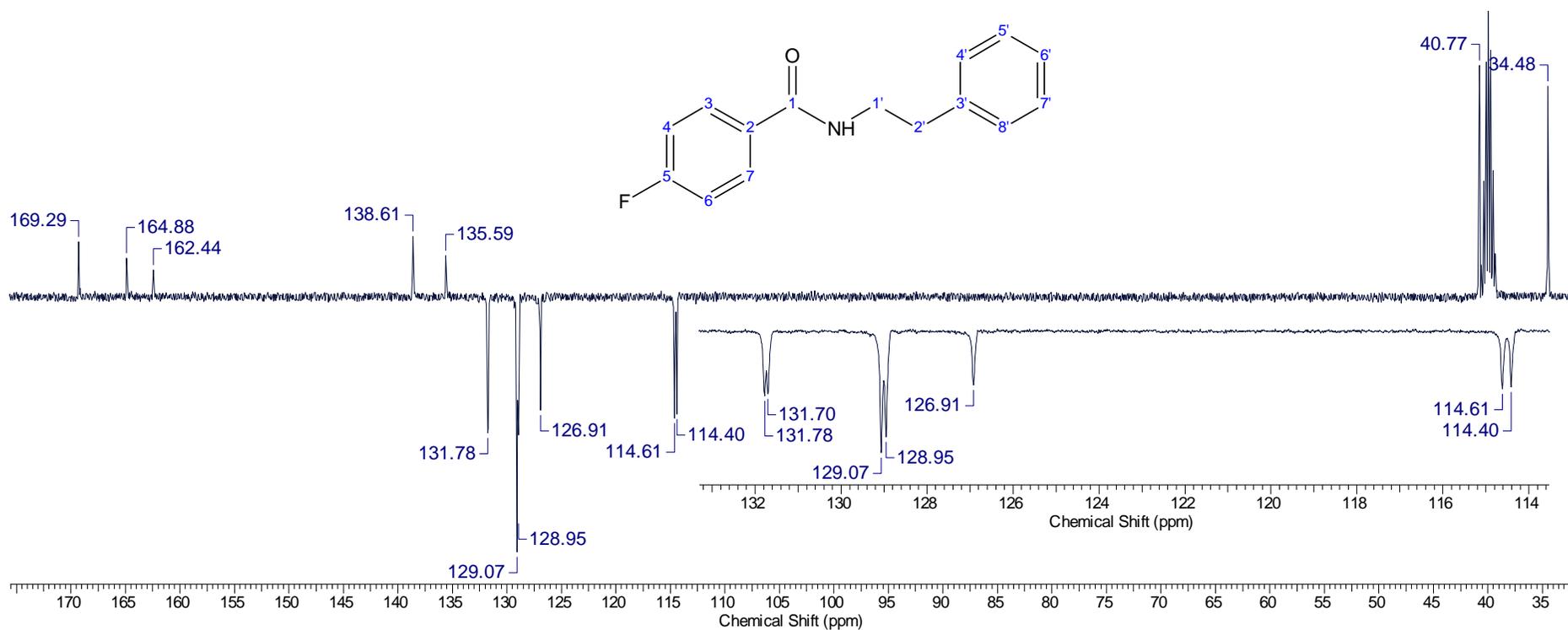
9.34. Espectro de IV da *N*-fenetil-4-fluor-benzamida (11e)



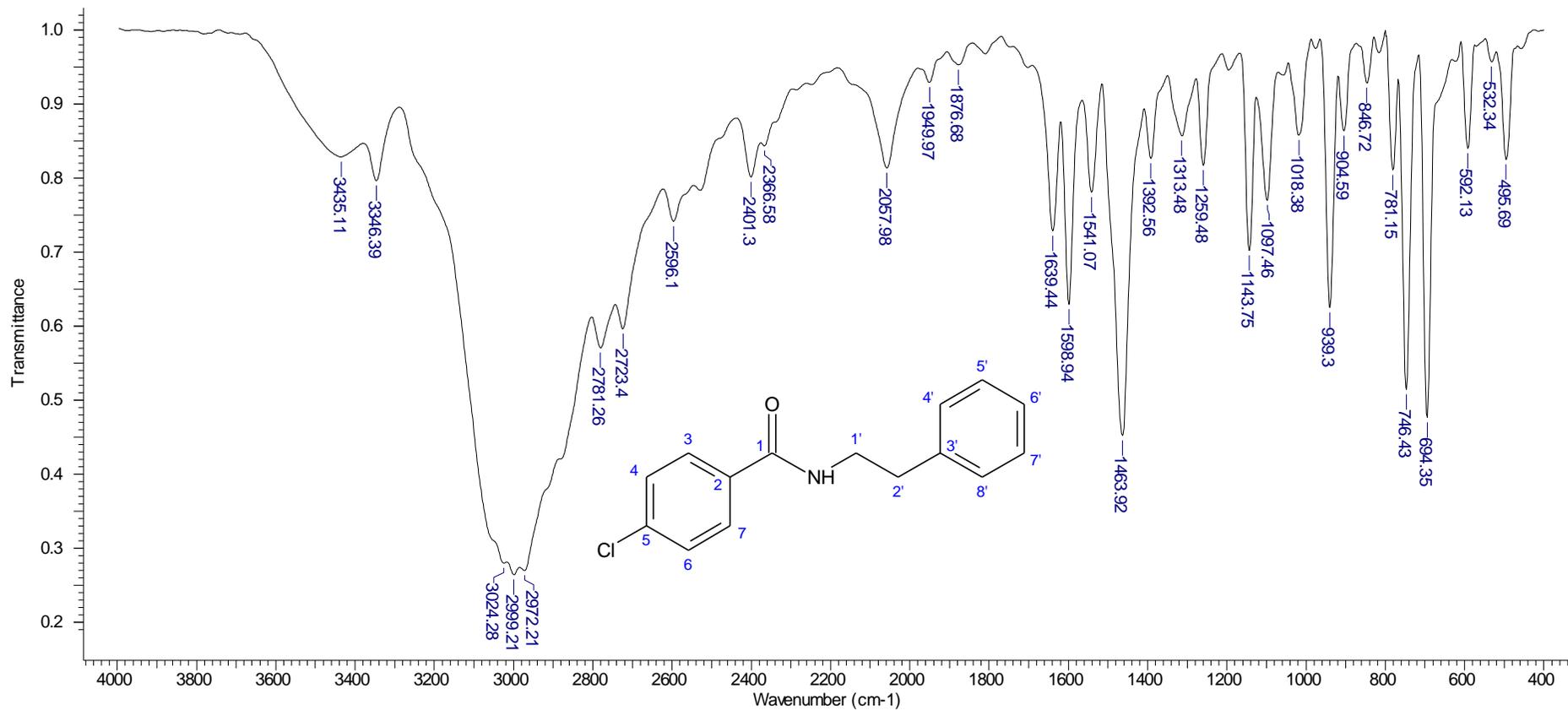
9.35. Espectro de RMN ¹H da *N*-fenetil-4-fluor-benzamida, em DMSO-d₆ (11e)



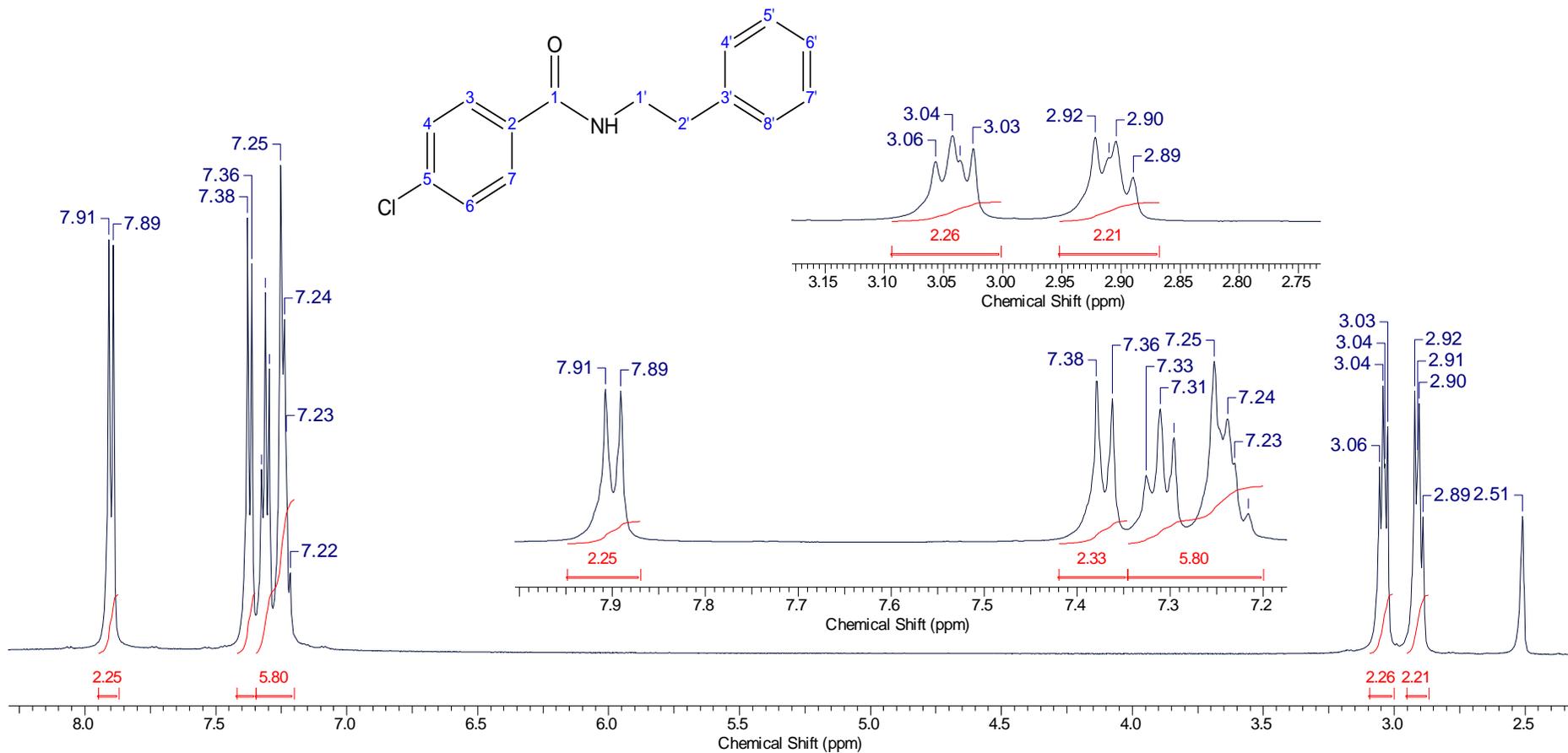
9.36. Experimento de DEPTQ da *N*-fenetil-4-fluor-benzamida, em DMSO-d₆ (11e)



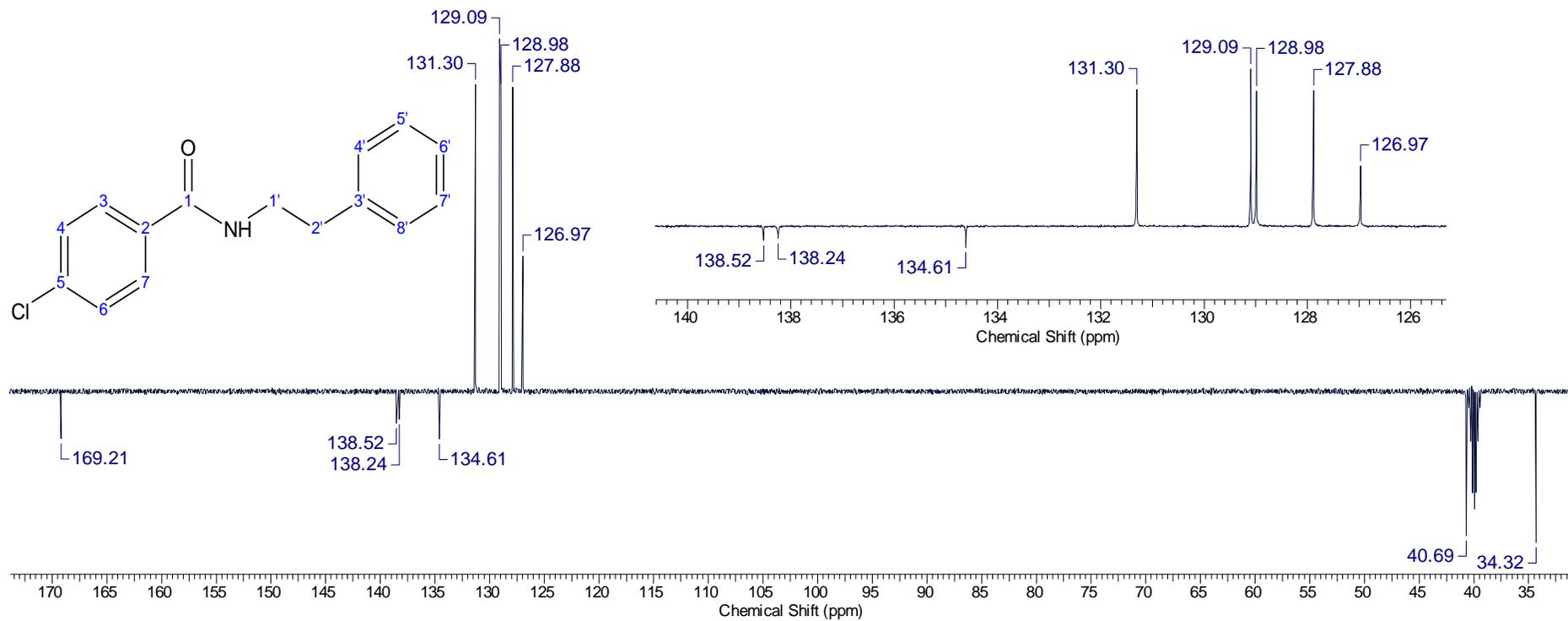
9.37. Espectro de IV da *N*-fenetil-4-cloro-benzamida (11f)



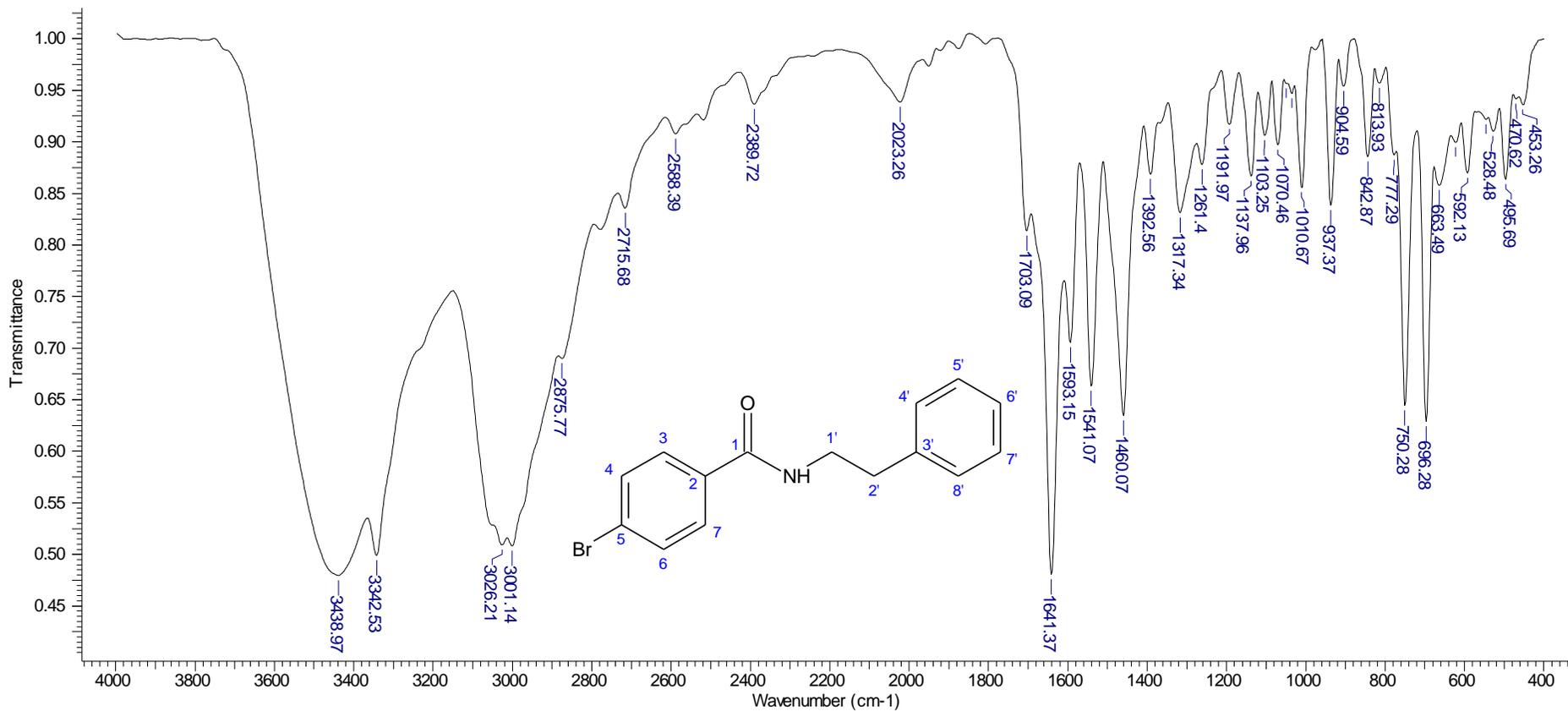
9.38. Espectro de RMN ¹H da *N*-fenetil-4-cloro-benzamida, em DMSO-d₆ (11f)



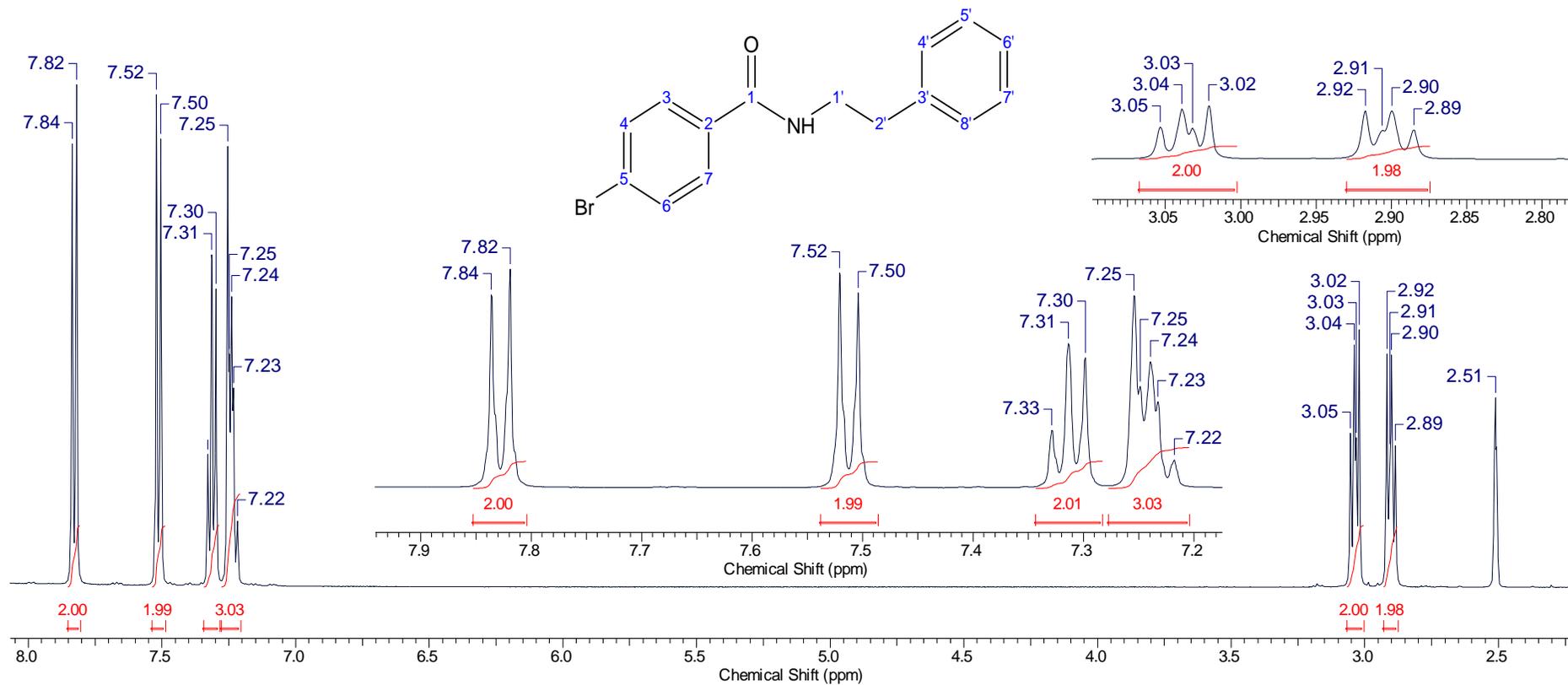
9.39. Experimento de DEPTQda *N*-fenetil-4-cloro-benzamida, em DMSO-d₆ (11f)



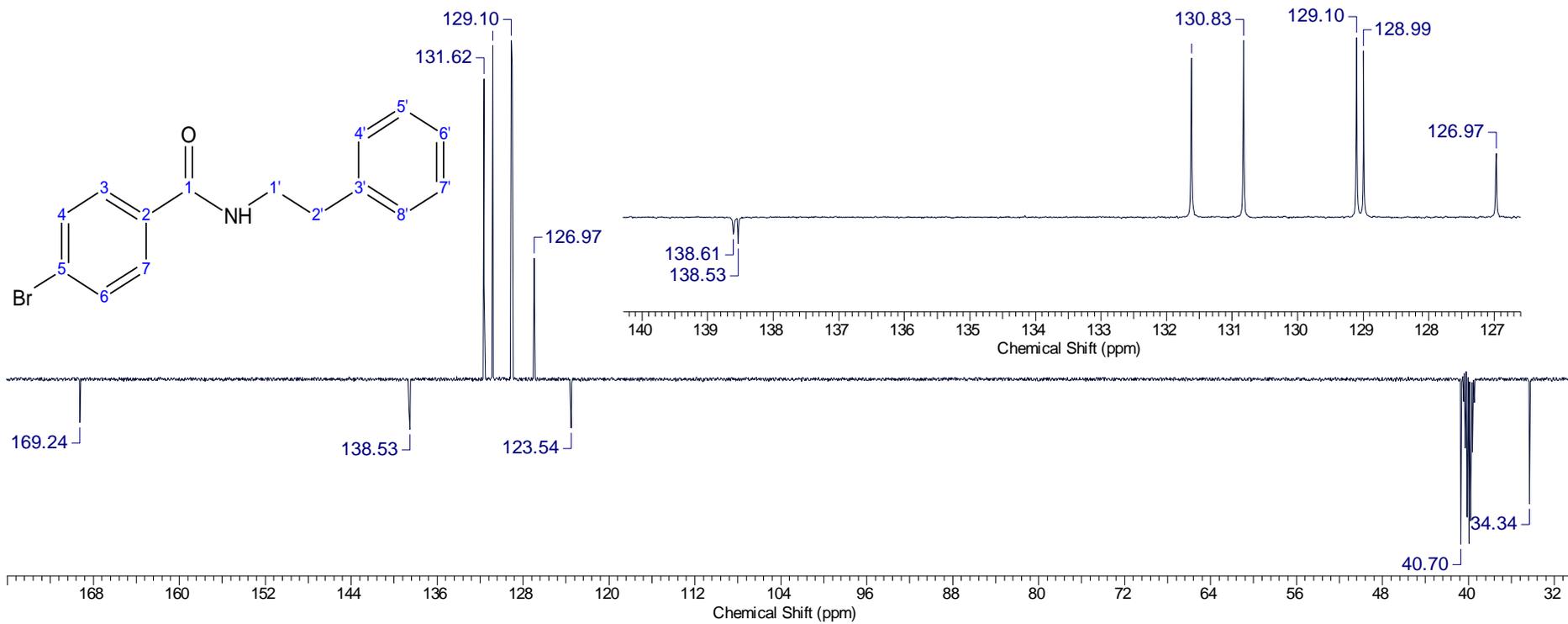
9.40. Espectro de IV da *N*-fenetil-4-bromo-benzamida (11g)



9.41. Espectro de RMN ¹H da *N*-fenetil-4-bromo-benzamida, em DMSO-d₆ (11g)

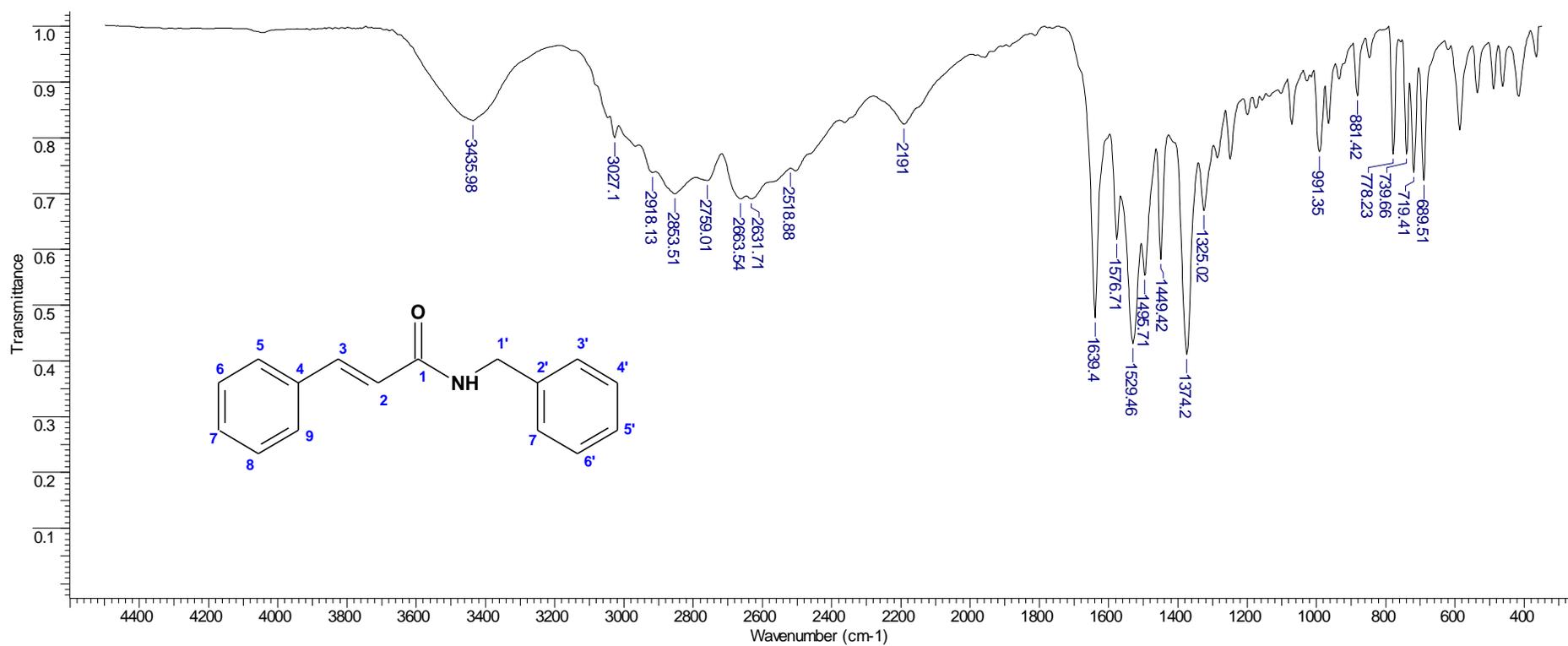


9.42. Experimento de DEPTQ da *N*-fenetil-4-bromo-benzamida, em DMSO-d₆ (11g)

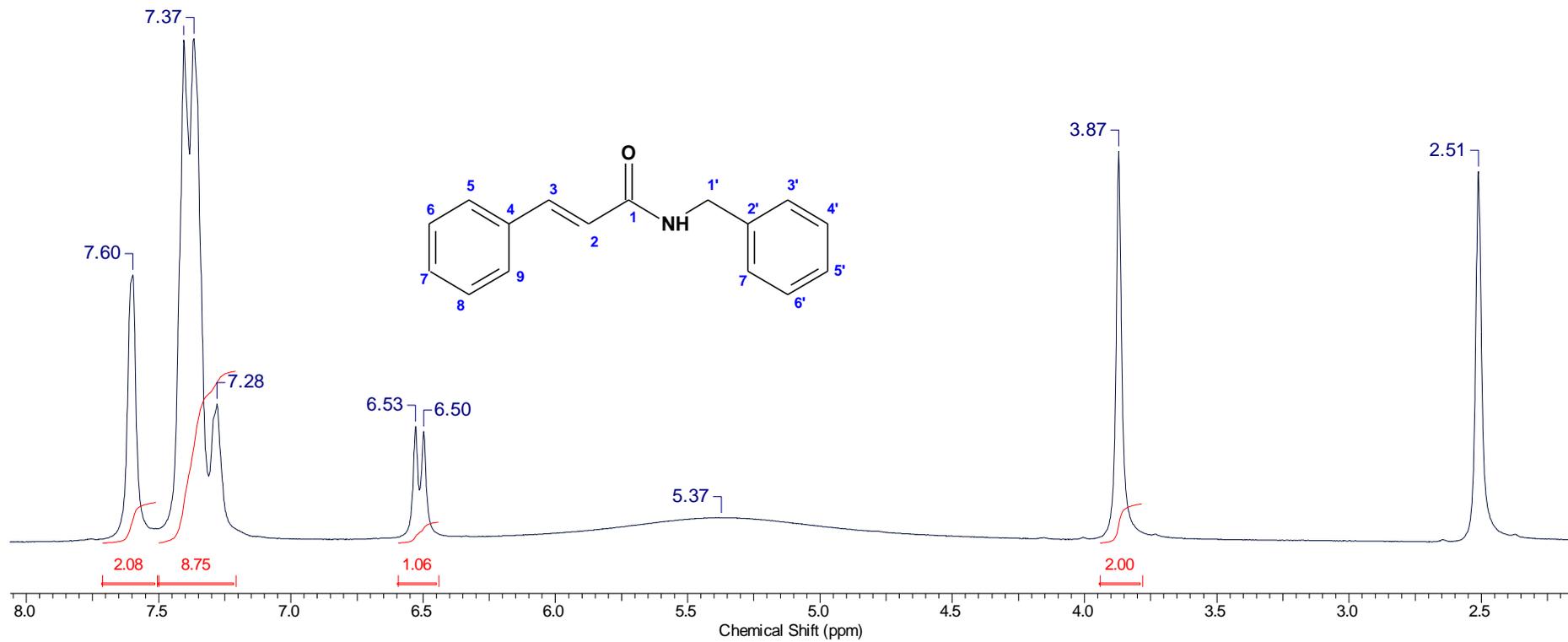


ANEXO C – Espectros de IV, RMN ^1H e ^{13}C das amidas da série 2 (12a-12g)

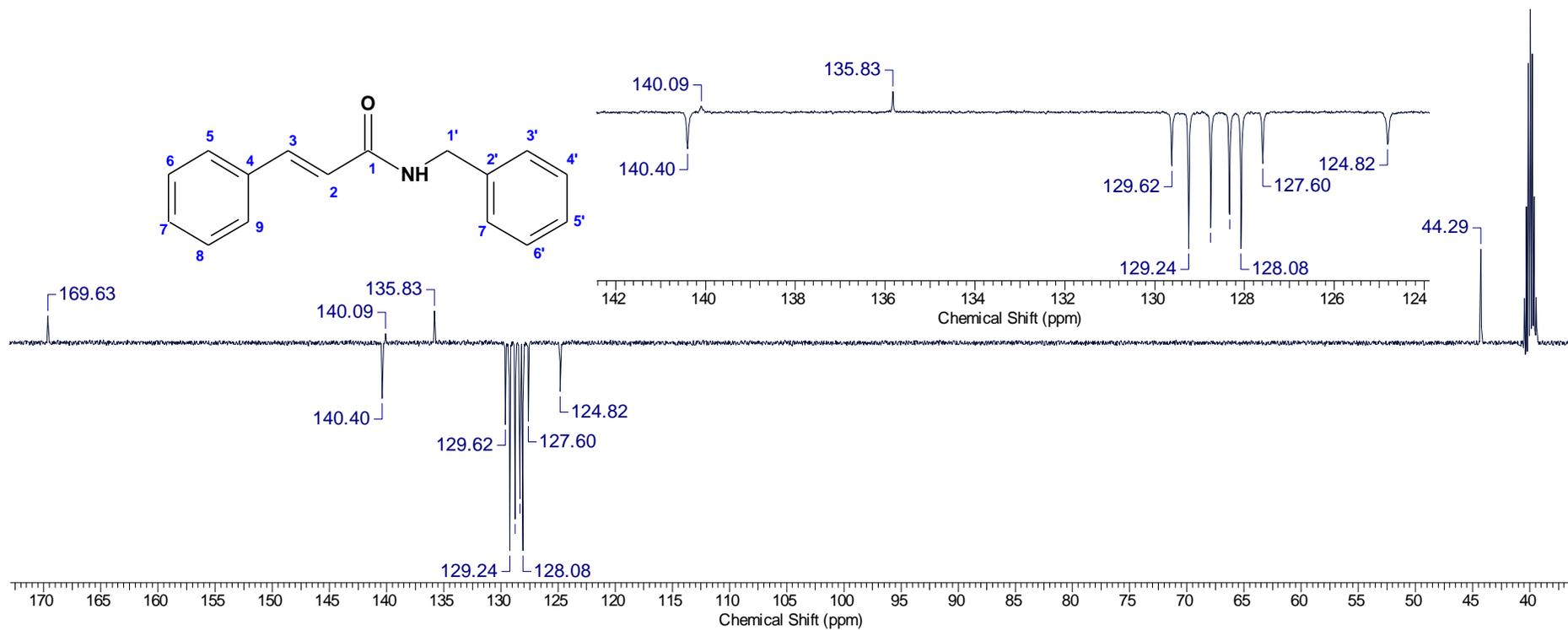
9.43. Espectro de IV da *N*-benzil-3-acrilamida (7'a)



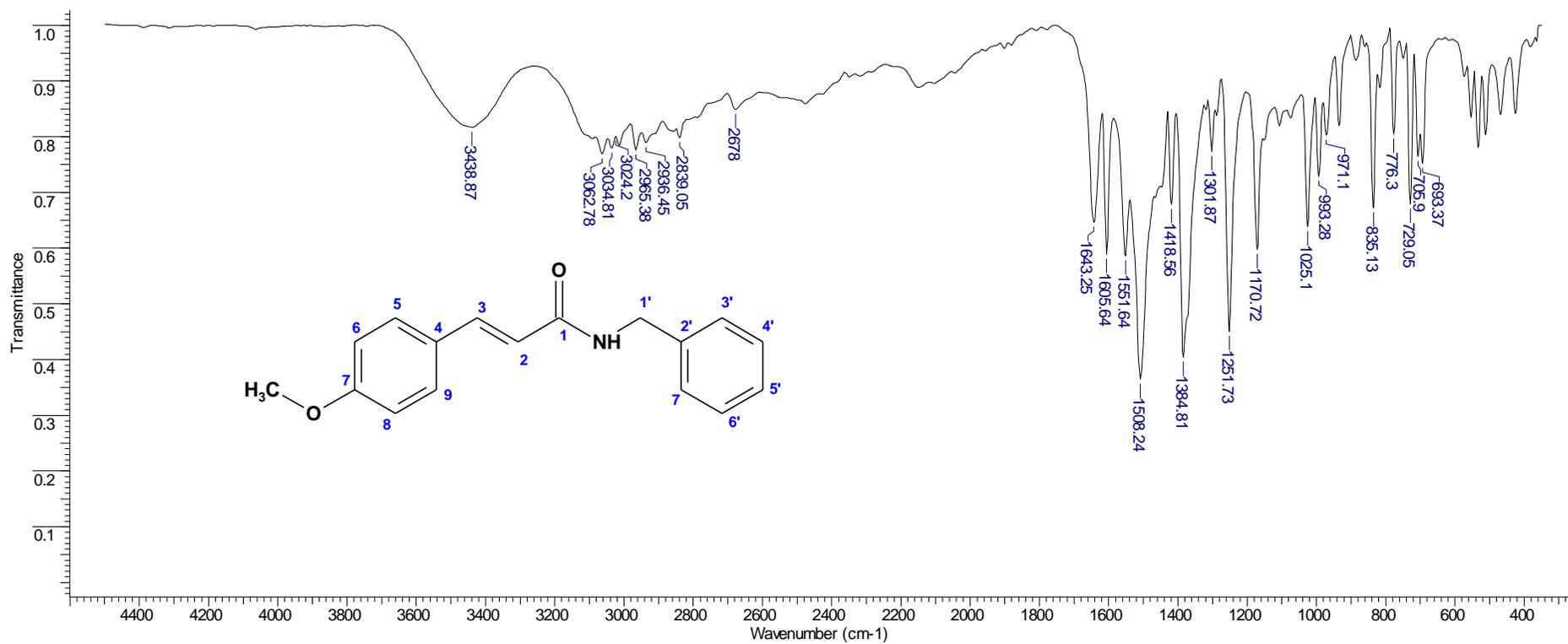
9.44. Espectro de RMN ^1H da *N*-benzil-3-acrilamida, em DMSO-d_6 (12a)



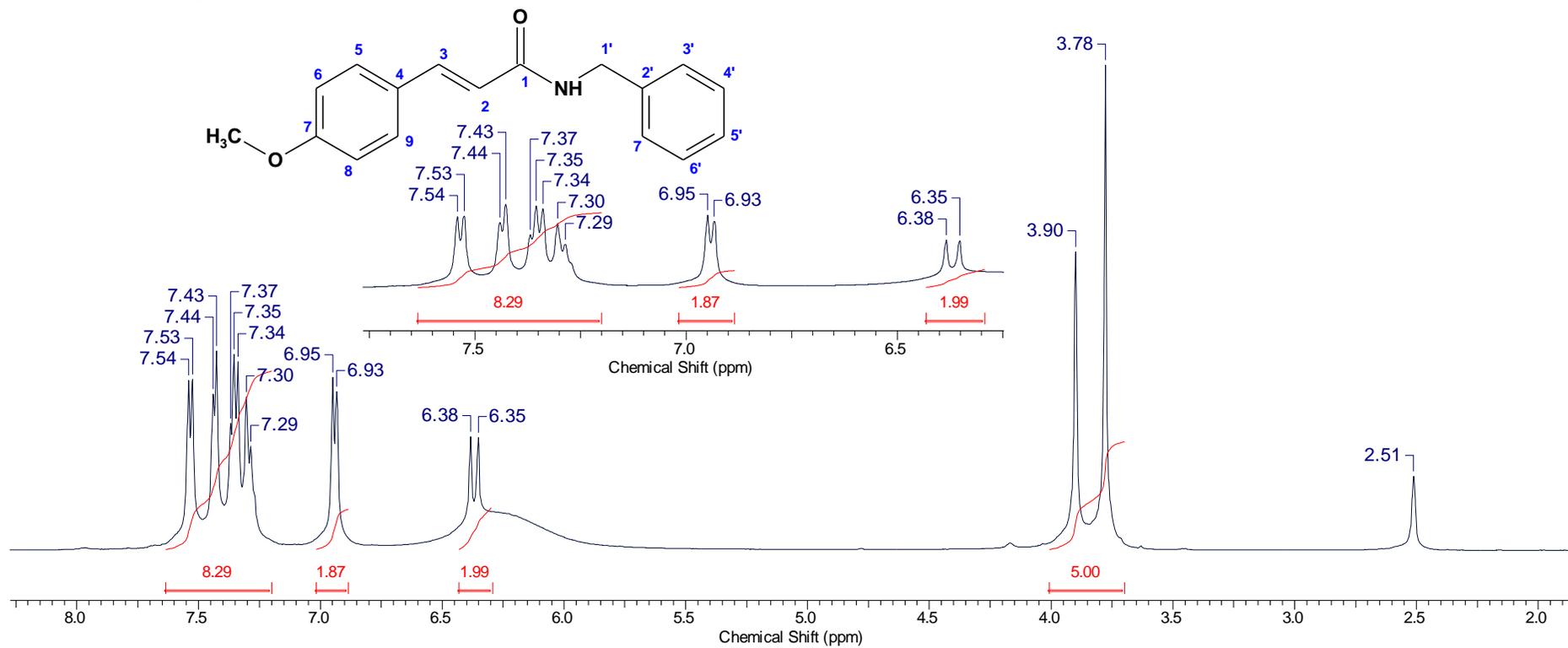
9.45. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-acrilamida, em DMSO- d_6 (12a)



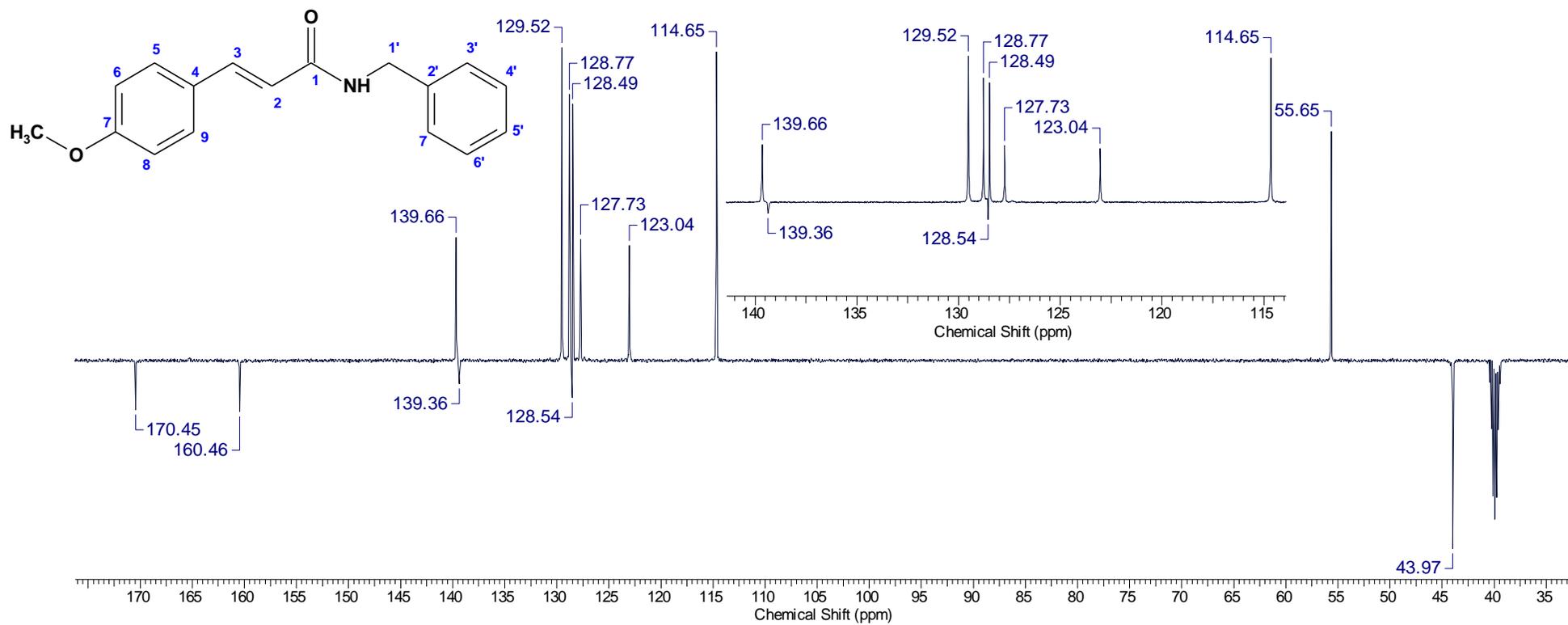
9.46. Espectro de IV da *N*-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida (12b)



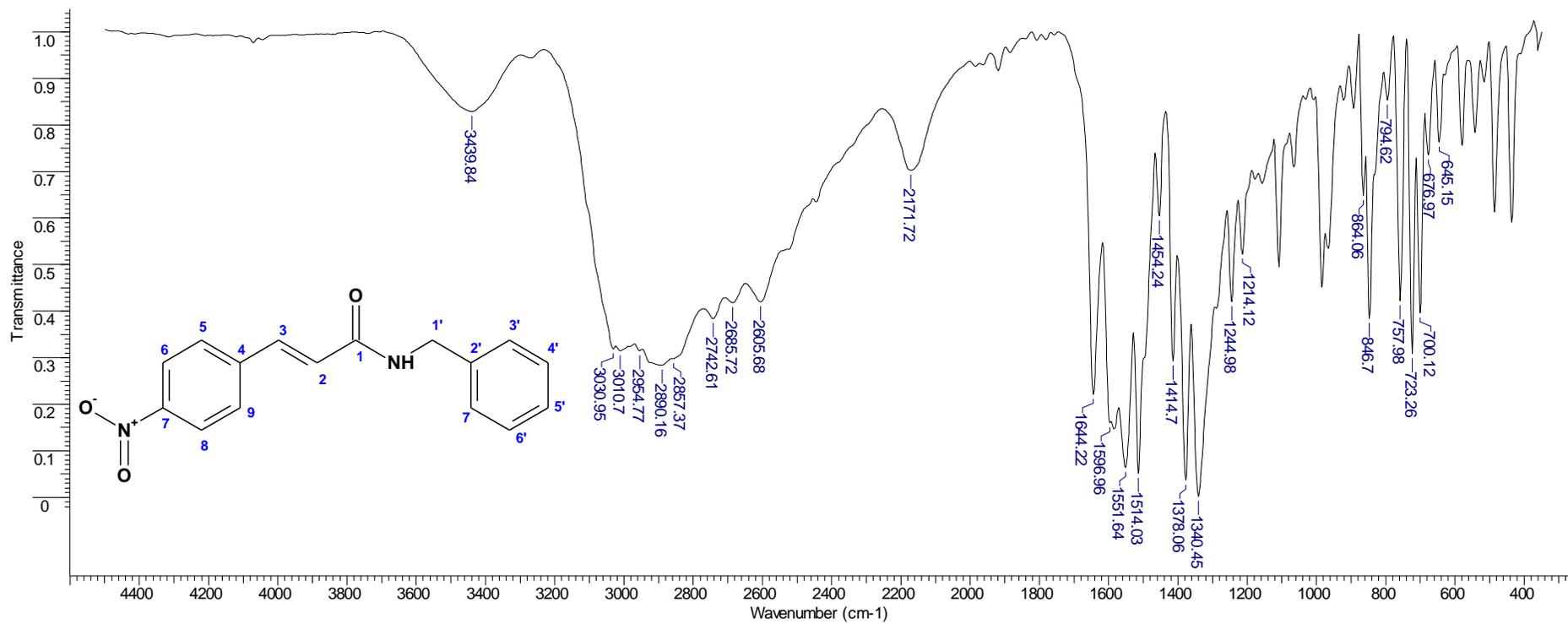
9.47. Espectro de RMN ¹H da *N*-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12b)



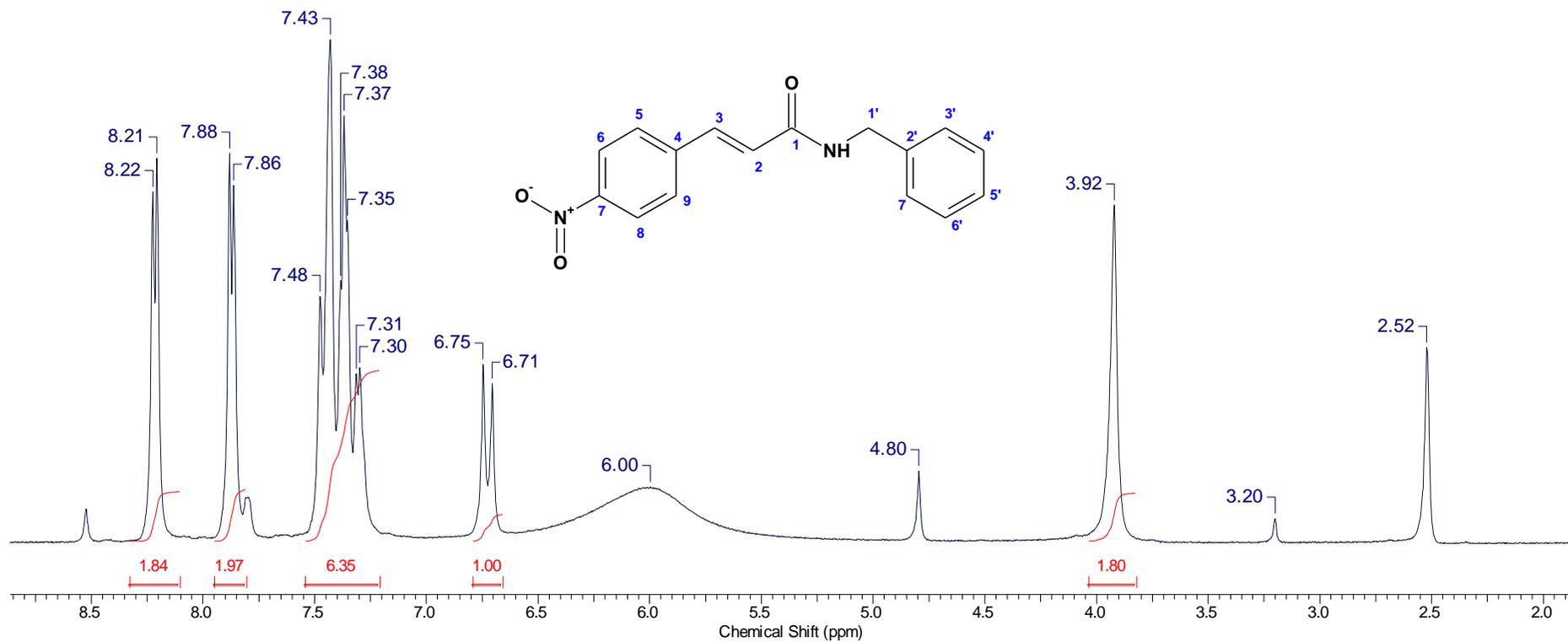
9.48. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-(4-metoxifenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12b)



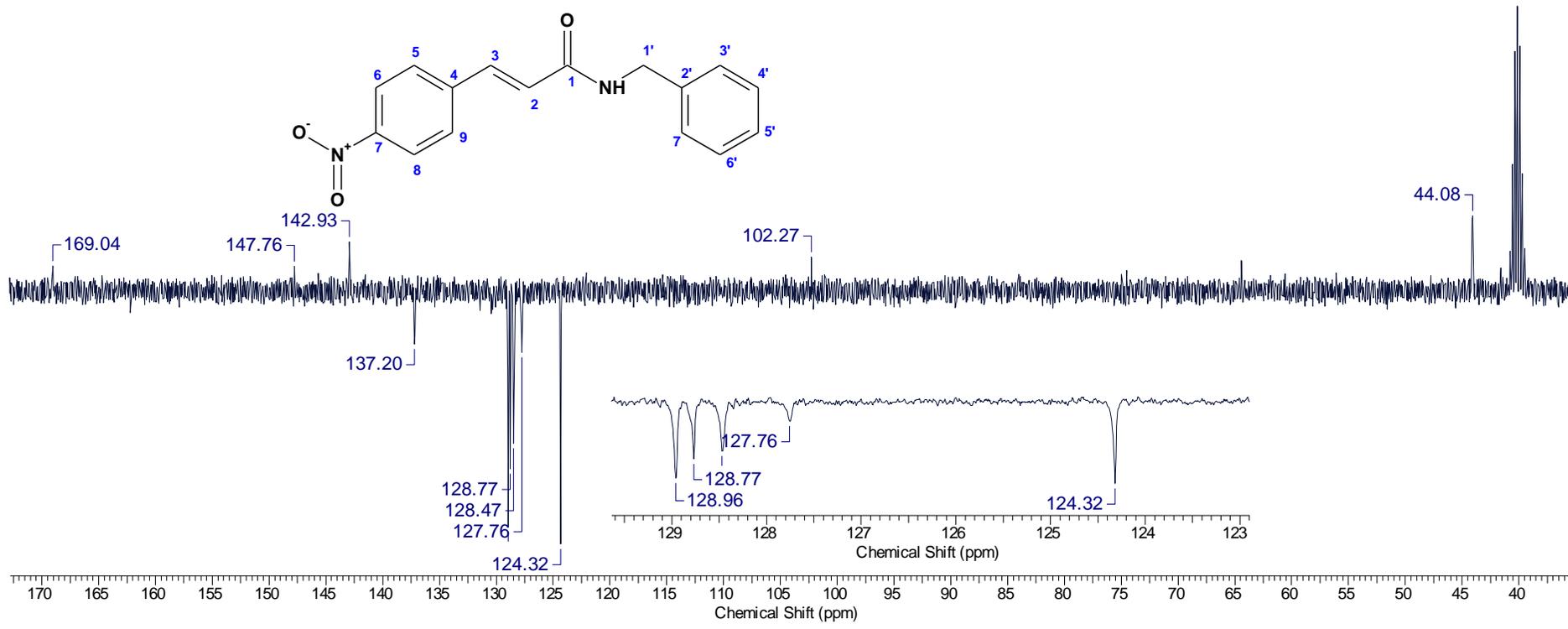
9.49. Espectro de IV da *N*-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida (12c)



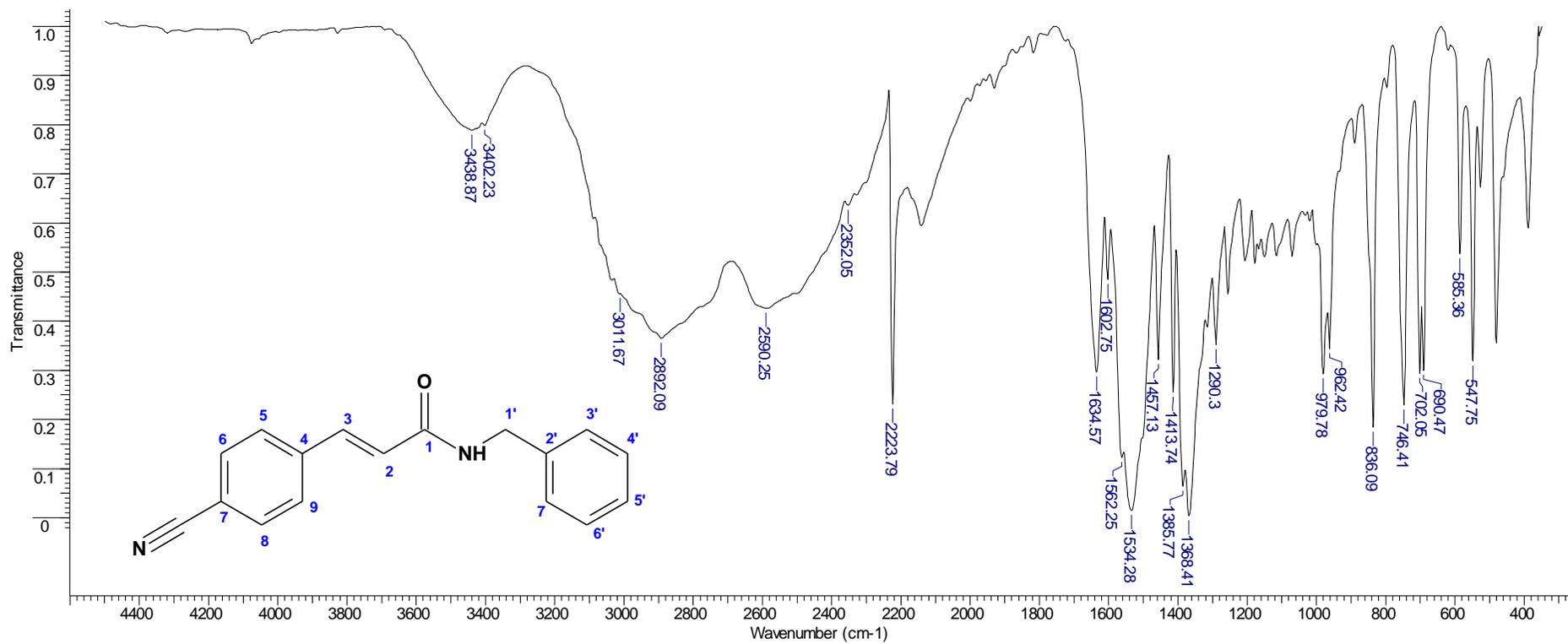
9.50. Espectro de RMN ¹H da N-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12c)



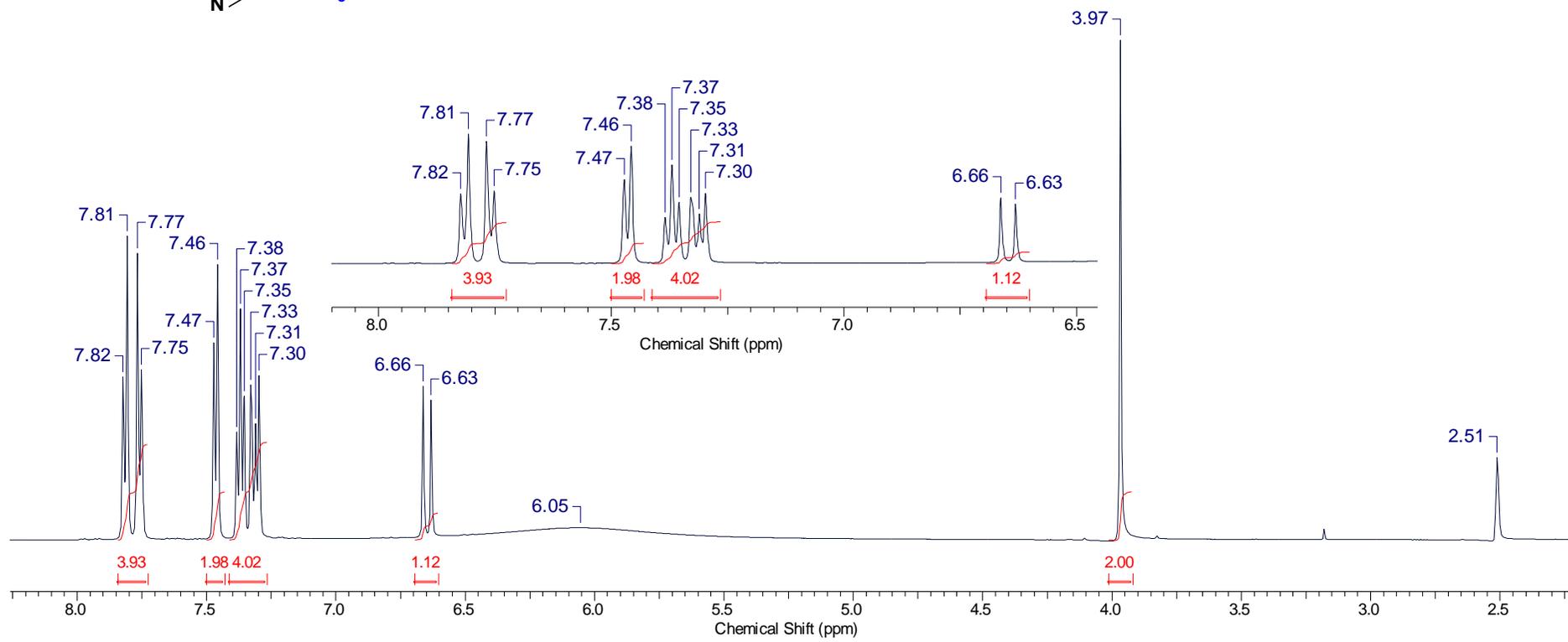
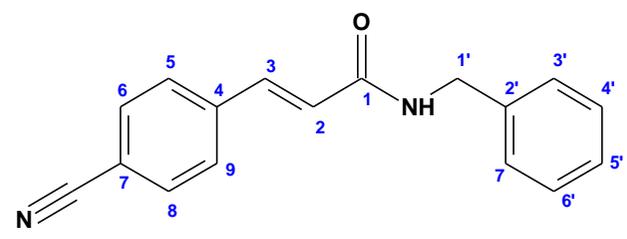
9.51. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-(4-nitrofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12c)



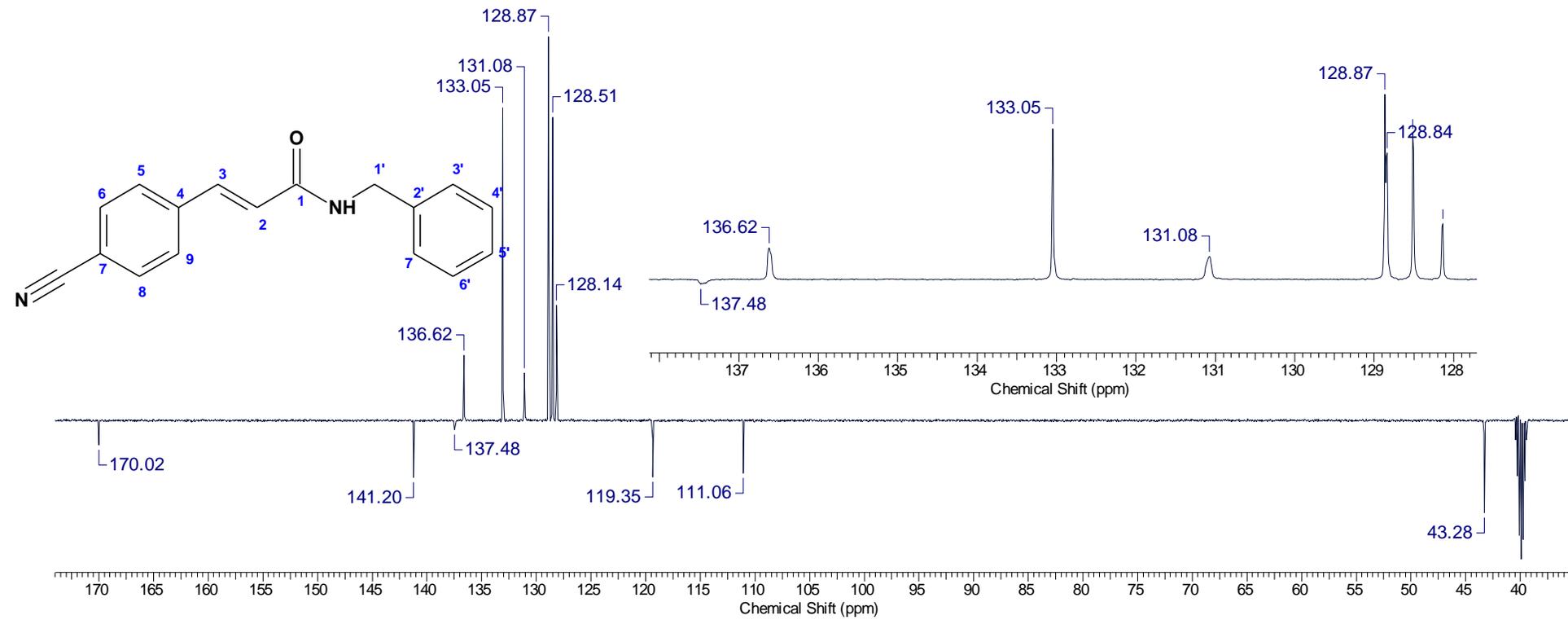
9.52. Espectro de IV da *N*-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida (12d)



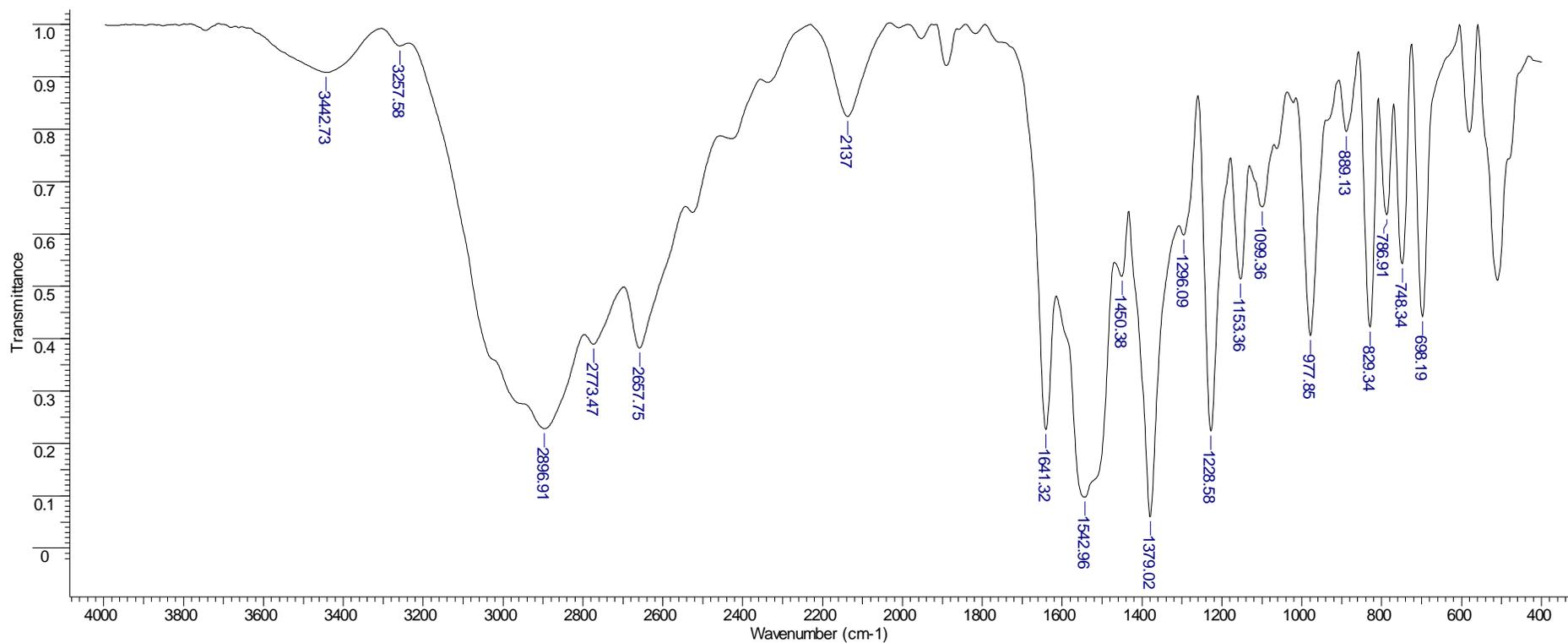
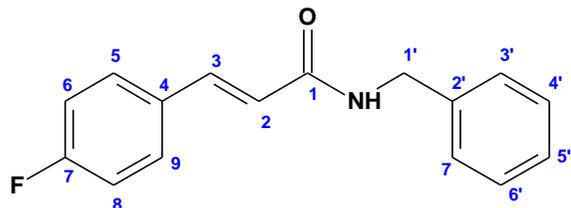
9.53. Espectro de RMN ¹H da N-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12d)



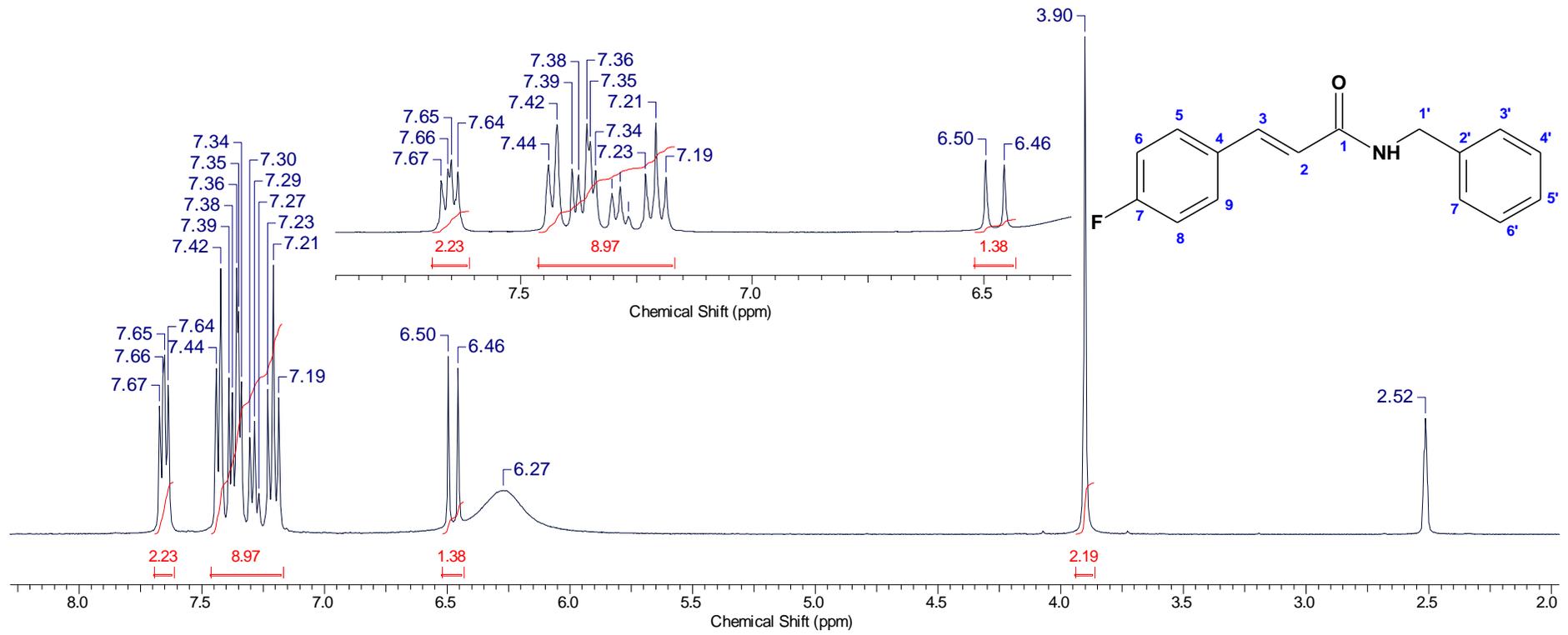
9.54. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-(4-cianofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12d)



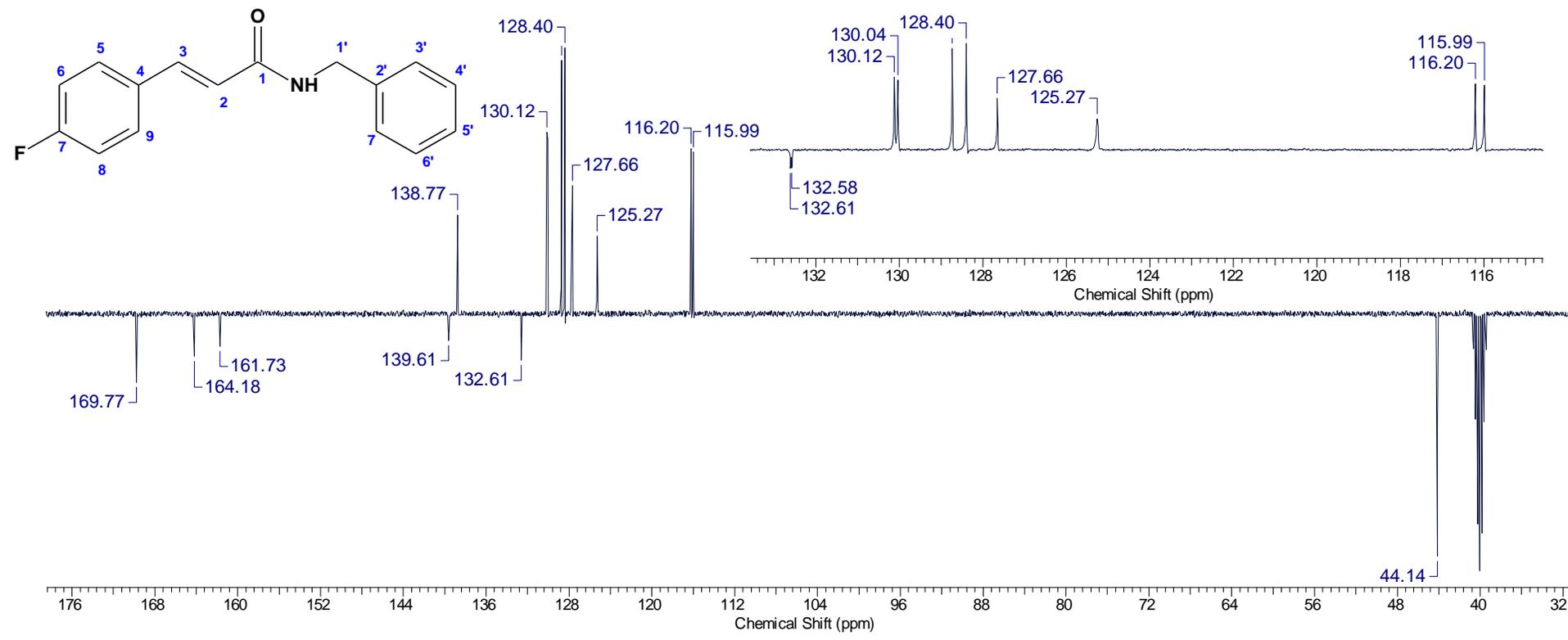
9.55. Espectro de IV da *N*-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida (12e)



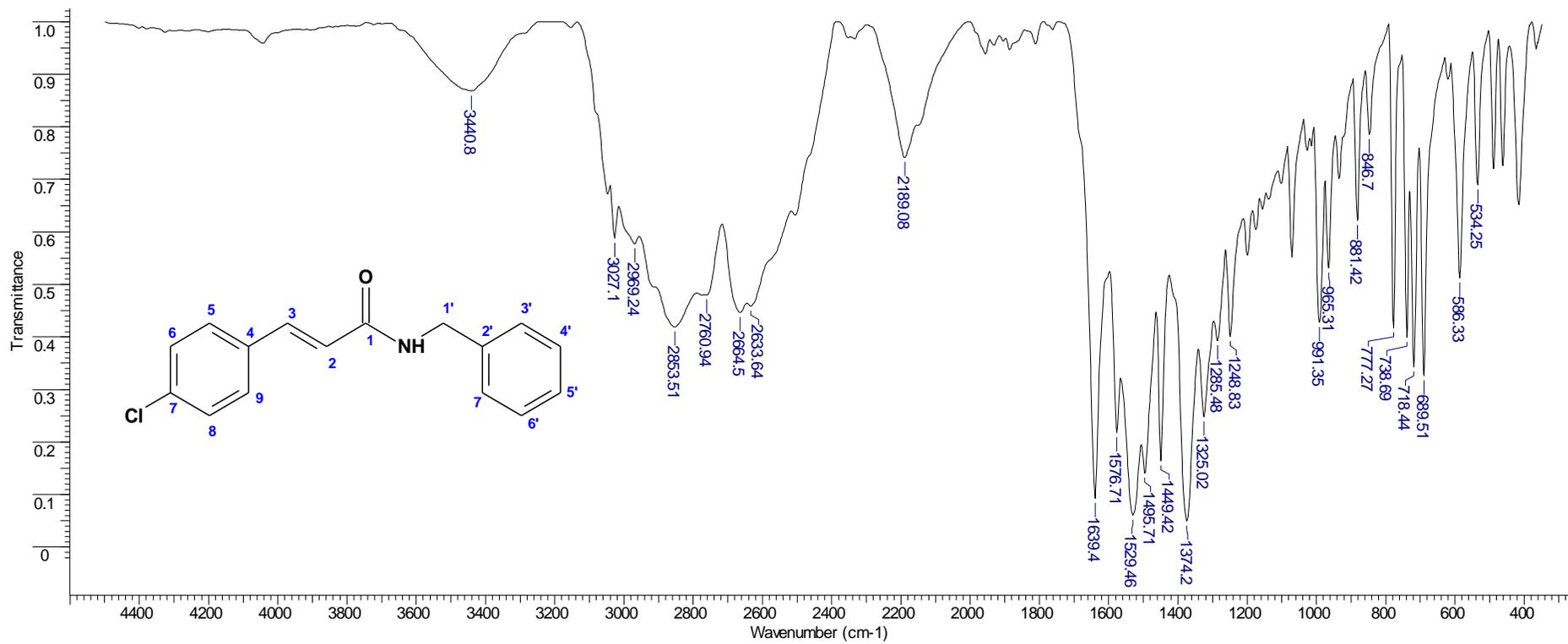
9.56. Espectro de RMN ¹H da N-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12e)



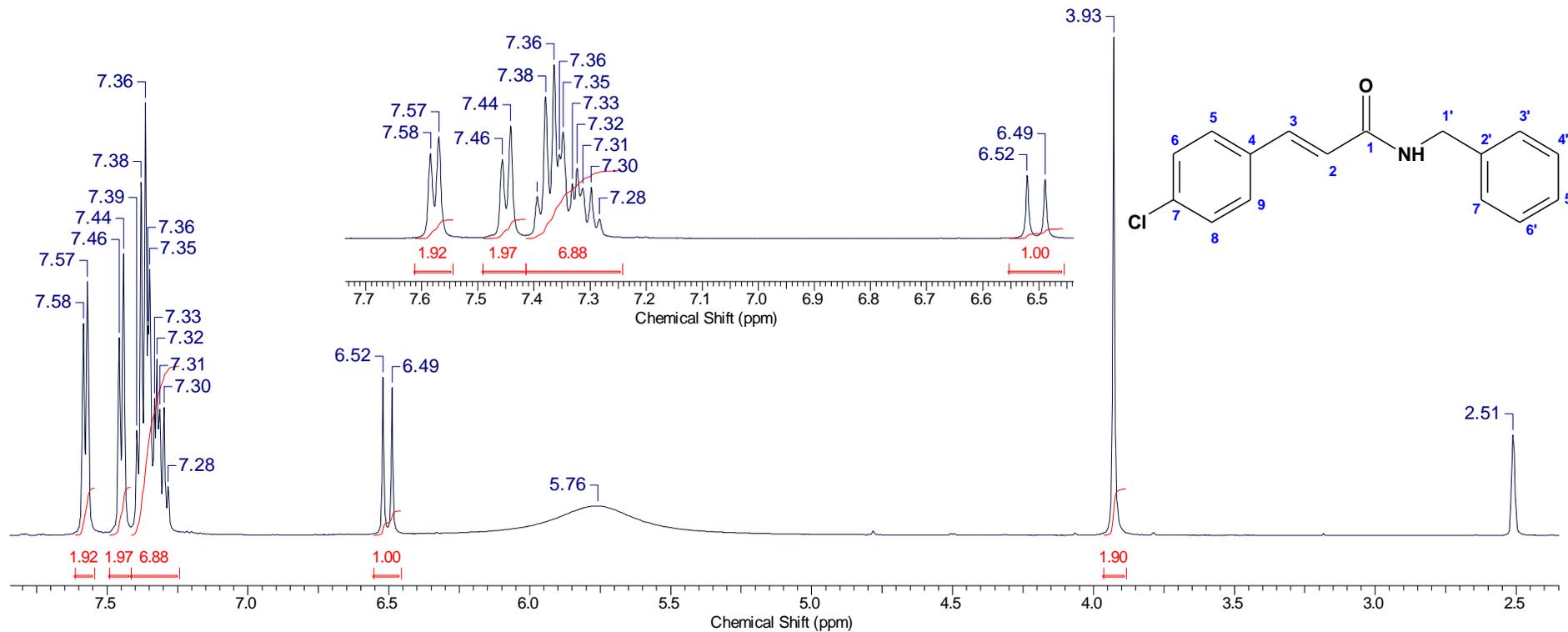
9.57. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-(4-fluorfenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12e)



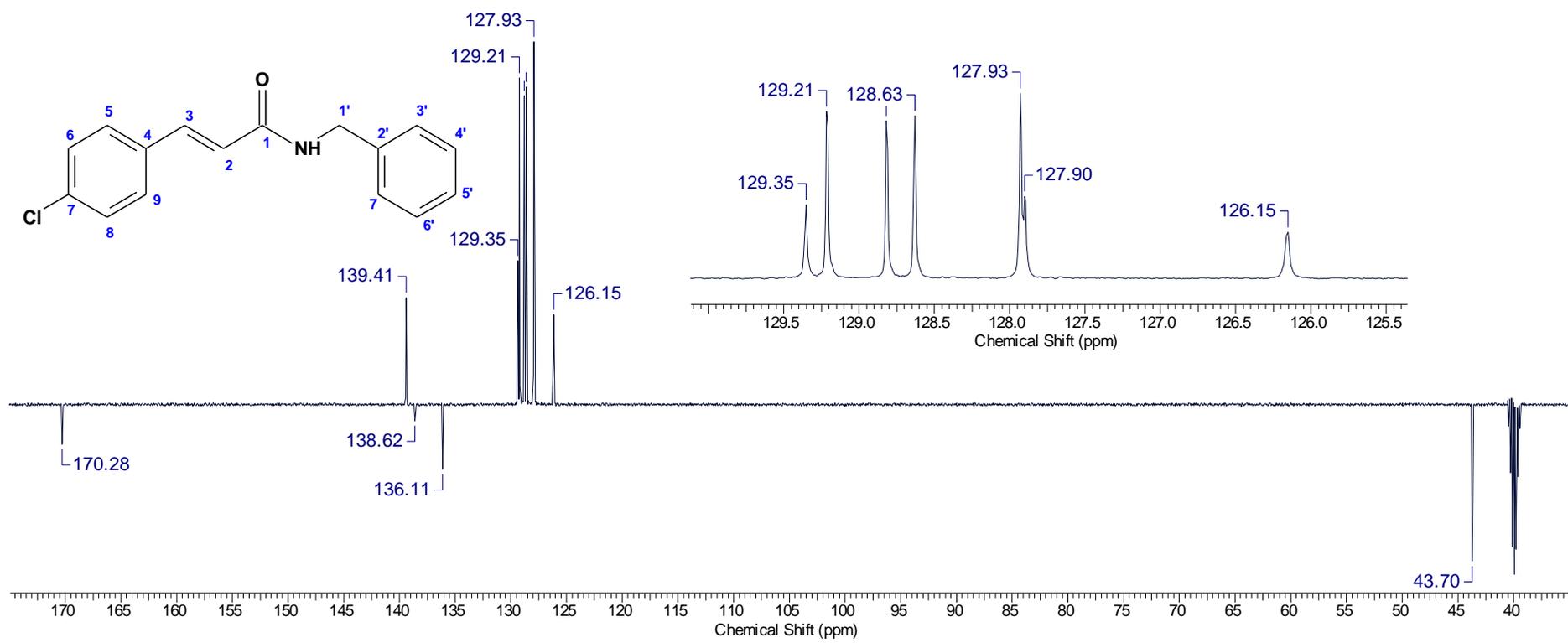
9.58. Espectro de IV da *N*-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida (12f)



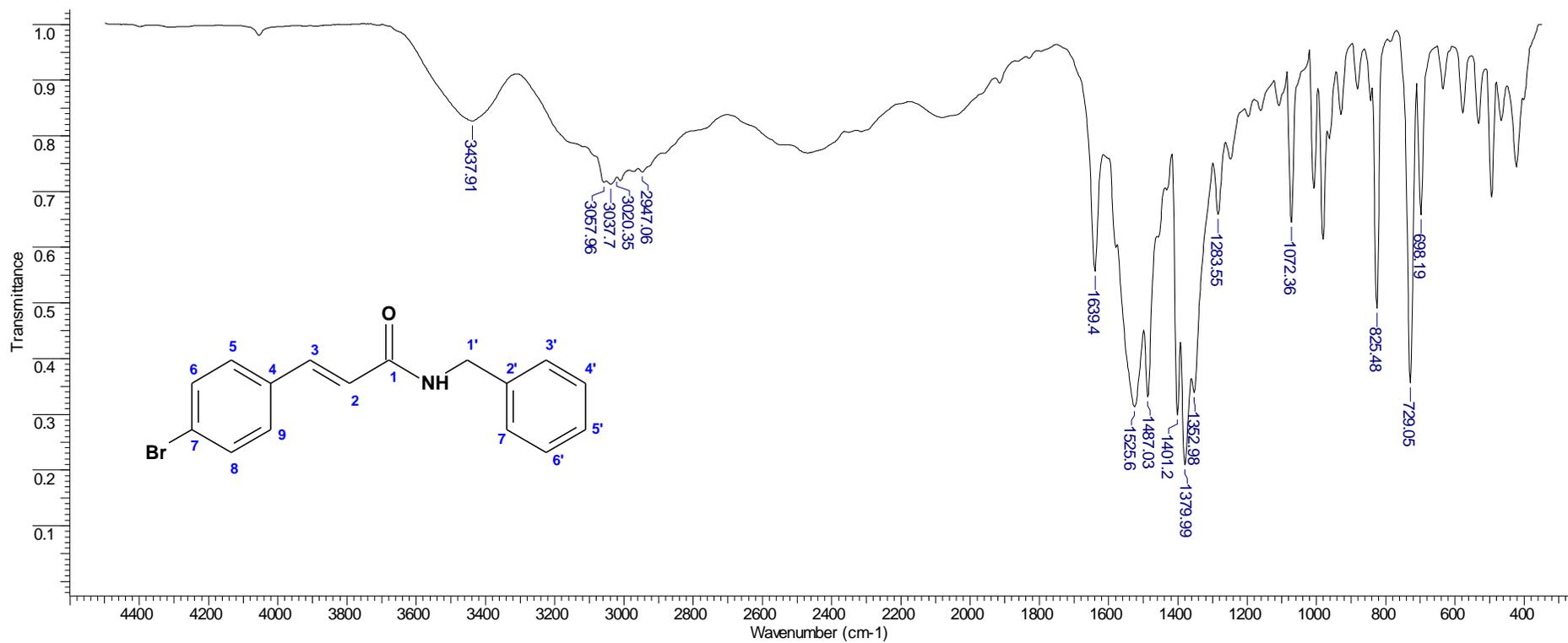
9.59. Espectro de RMN ¹H da N-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12f)



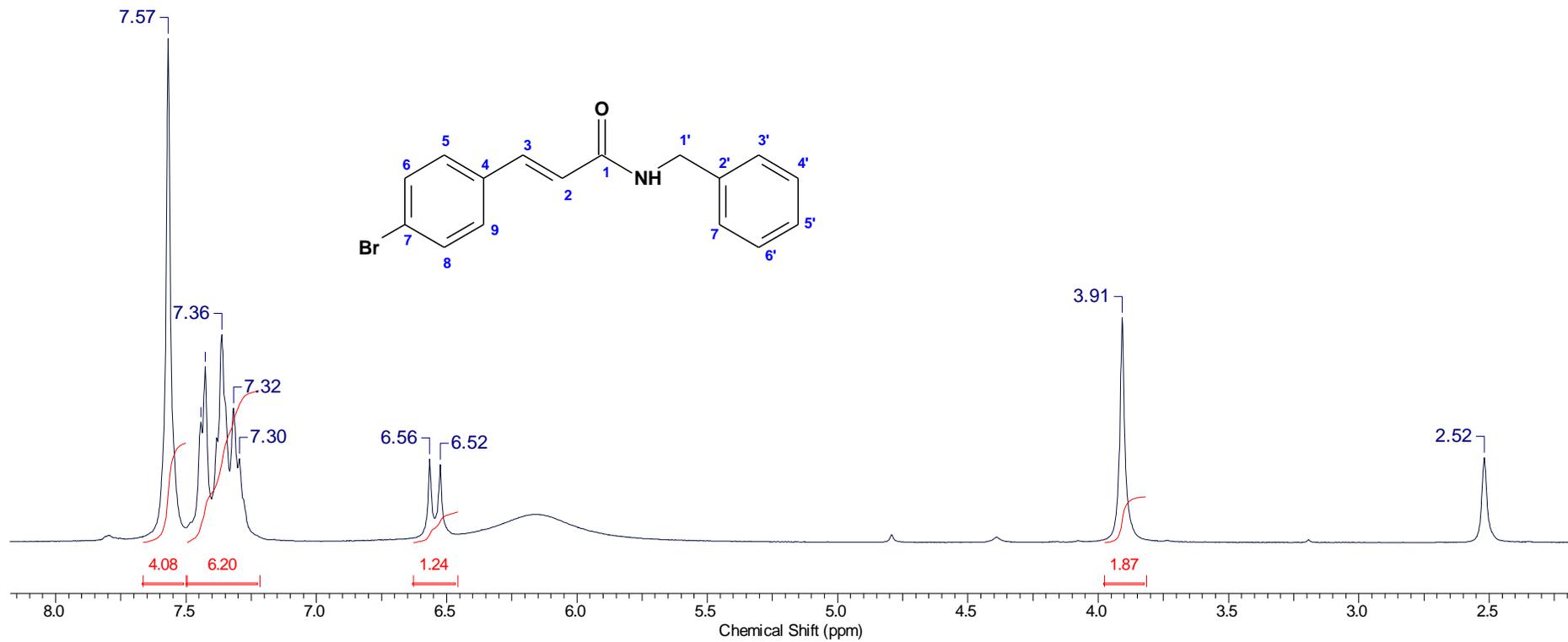
9.60. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-(4-clorofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12f)



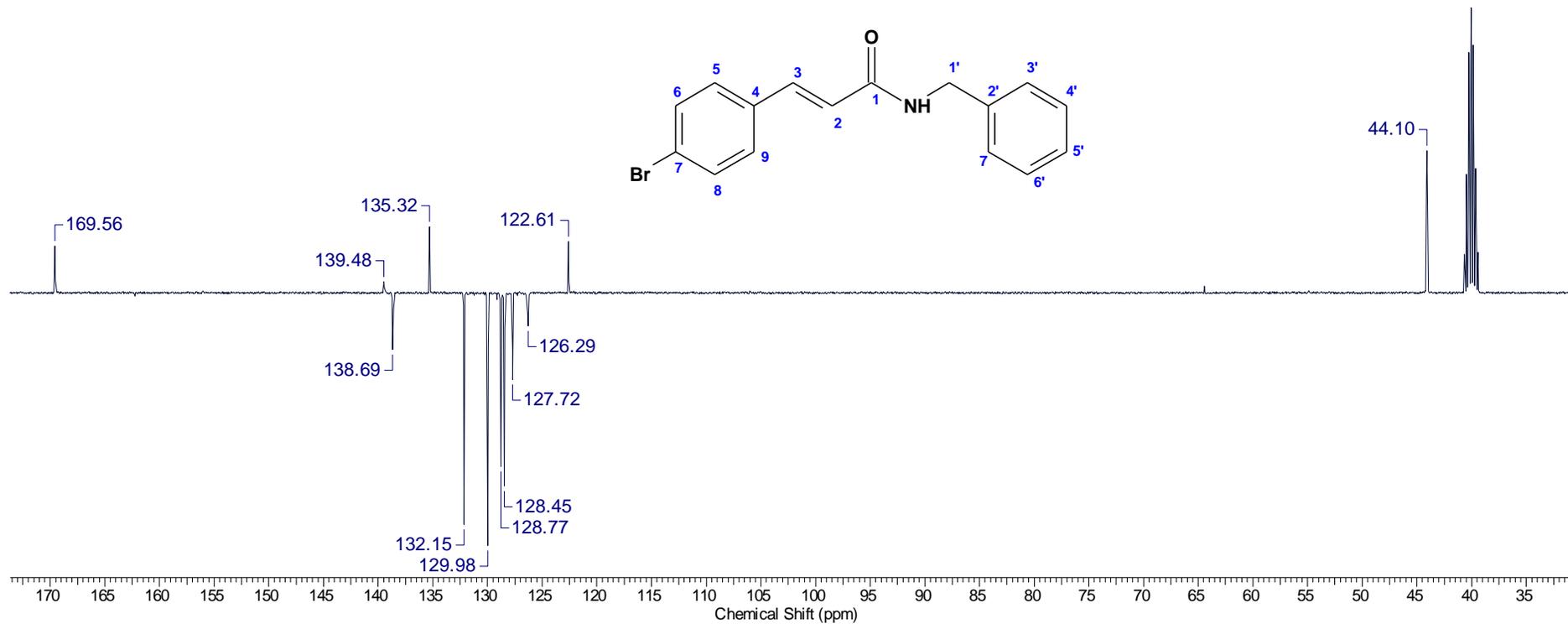
9.61. Espectro de IV da *N*-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida (12g)



9.62. Espectro de RMN ^1H da *N*-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida, em DMSO-d_6 (12g)

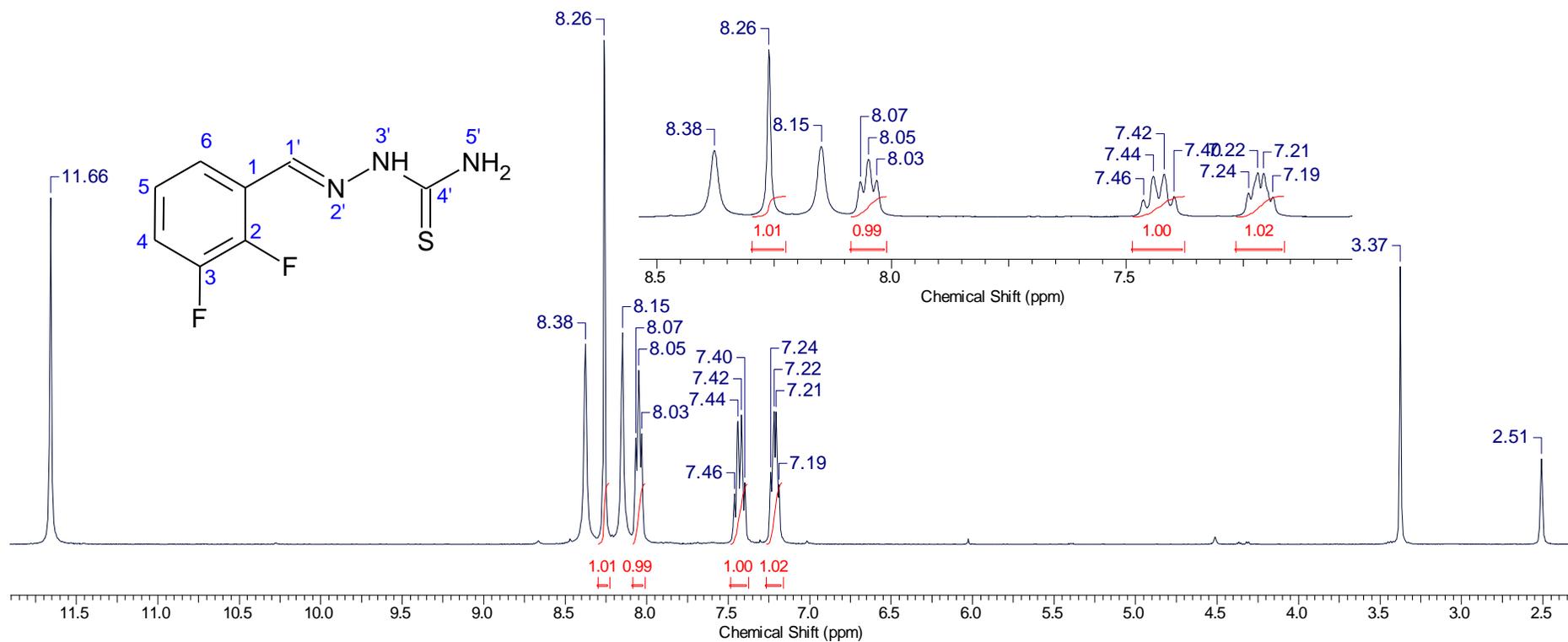


9.63. Experimento de DEPTQ da *N*-benzil-3-(4-bromofenil)acrilamida, em DMSO-d₆ (12g)

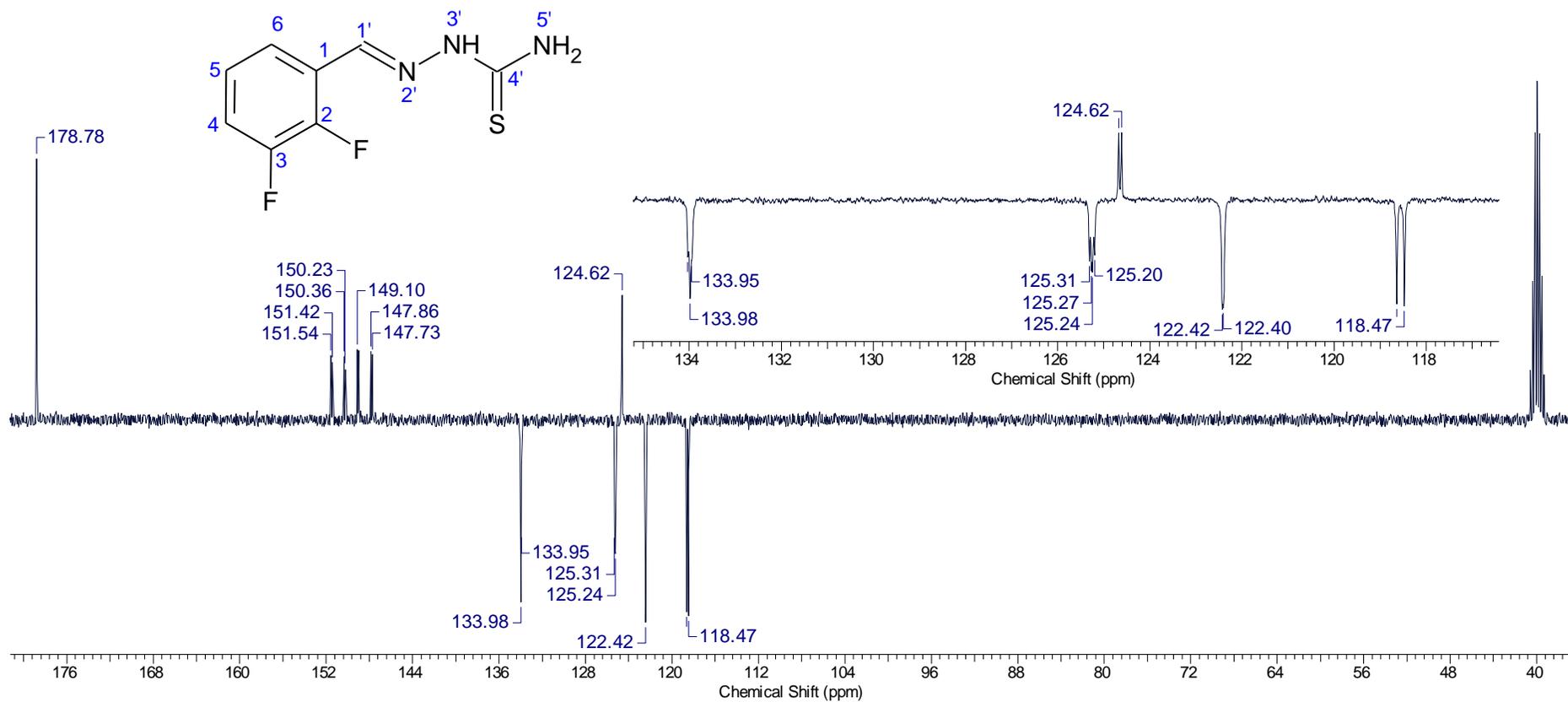


ANEXO D – Espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F das tiossemicarbazonas, série 3 (16a-16j)

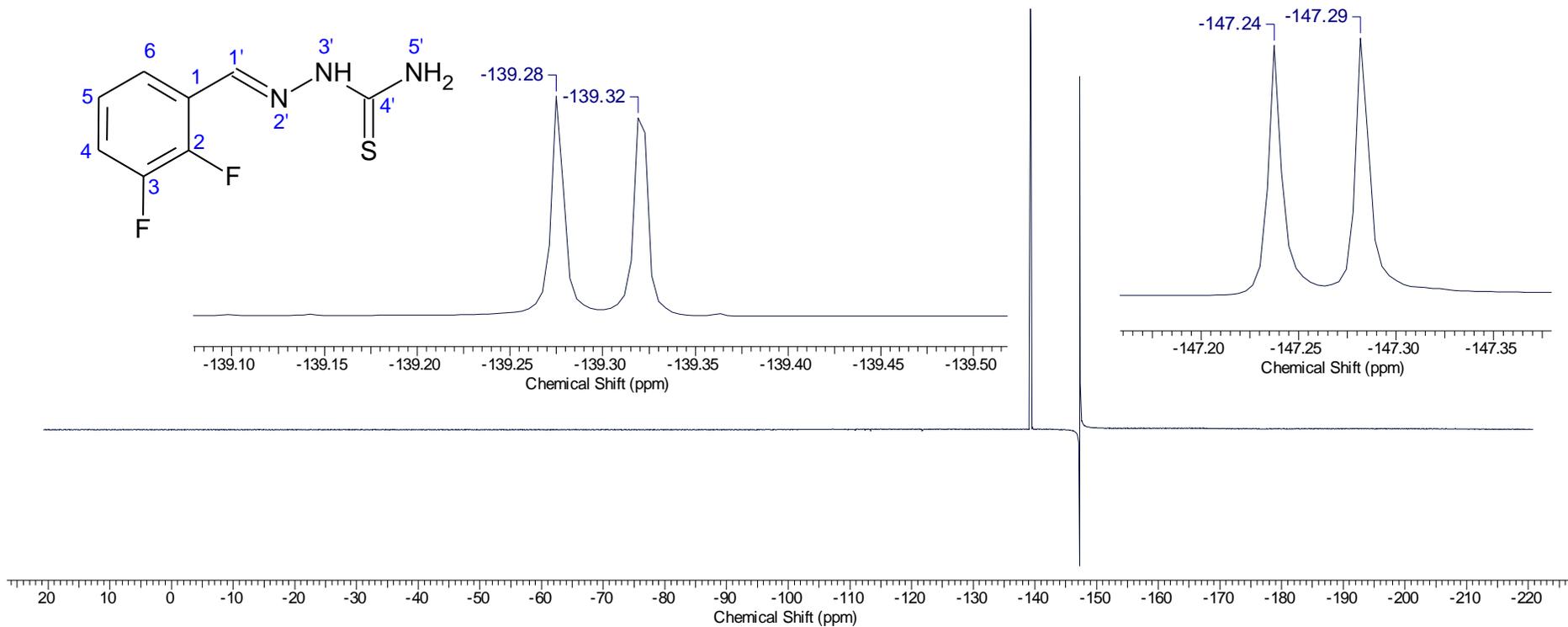
9.64. Espectro de RMN ¹H da 2,3-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16a)



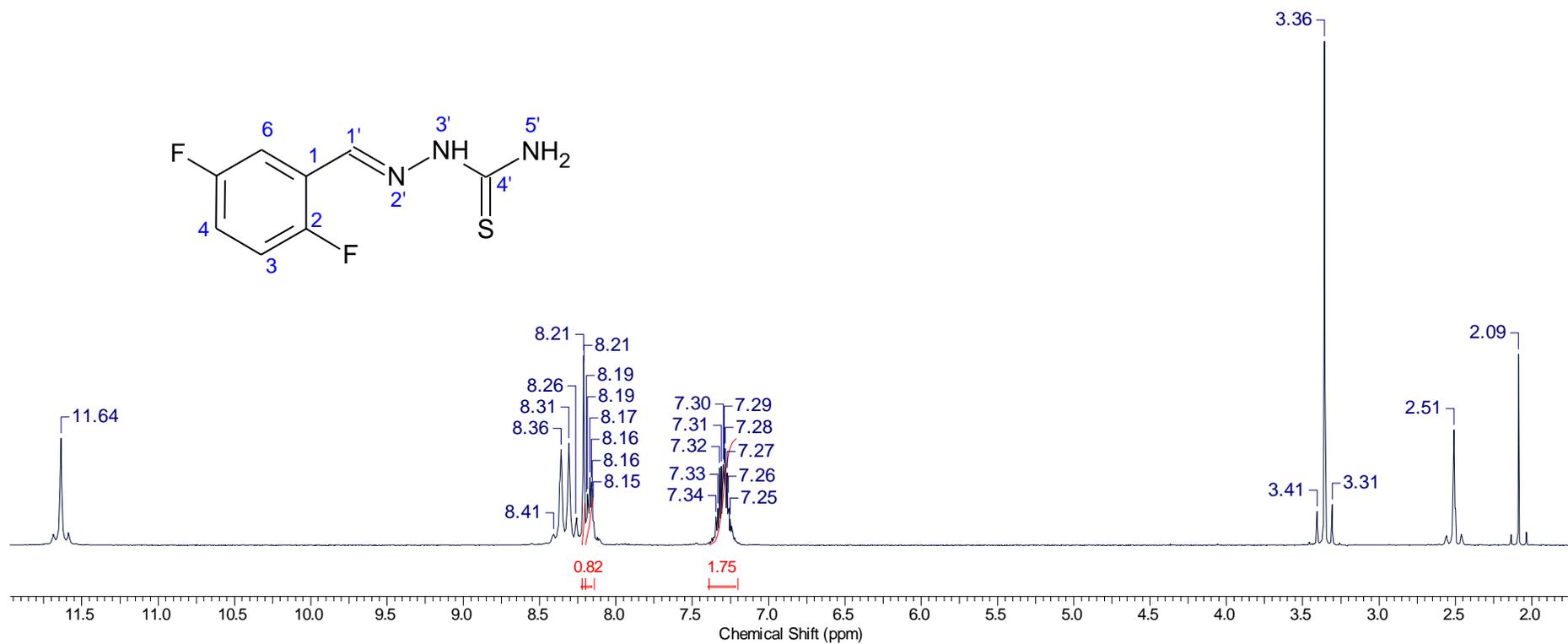
9.65. Experimento de DEPTQ da 2,3-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16a)



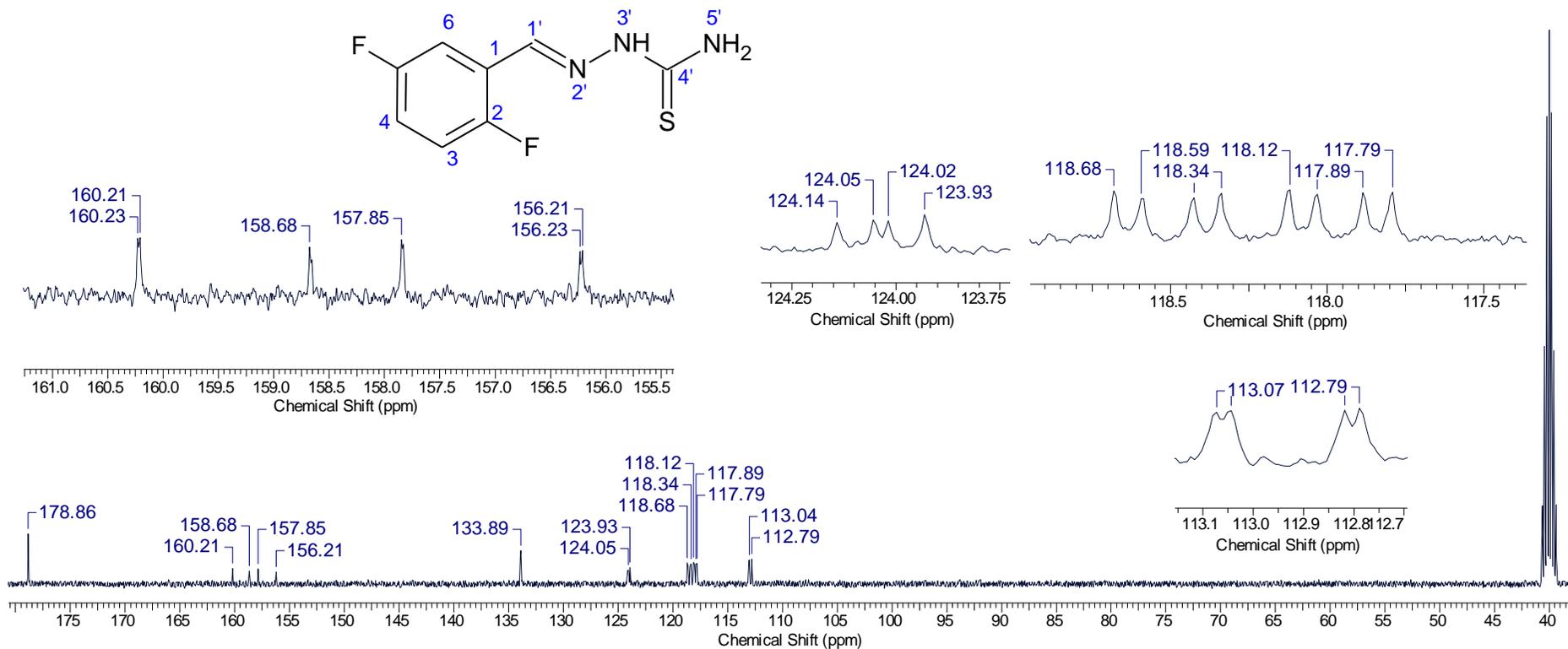
9.66. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16a)



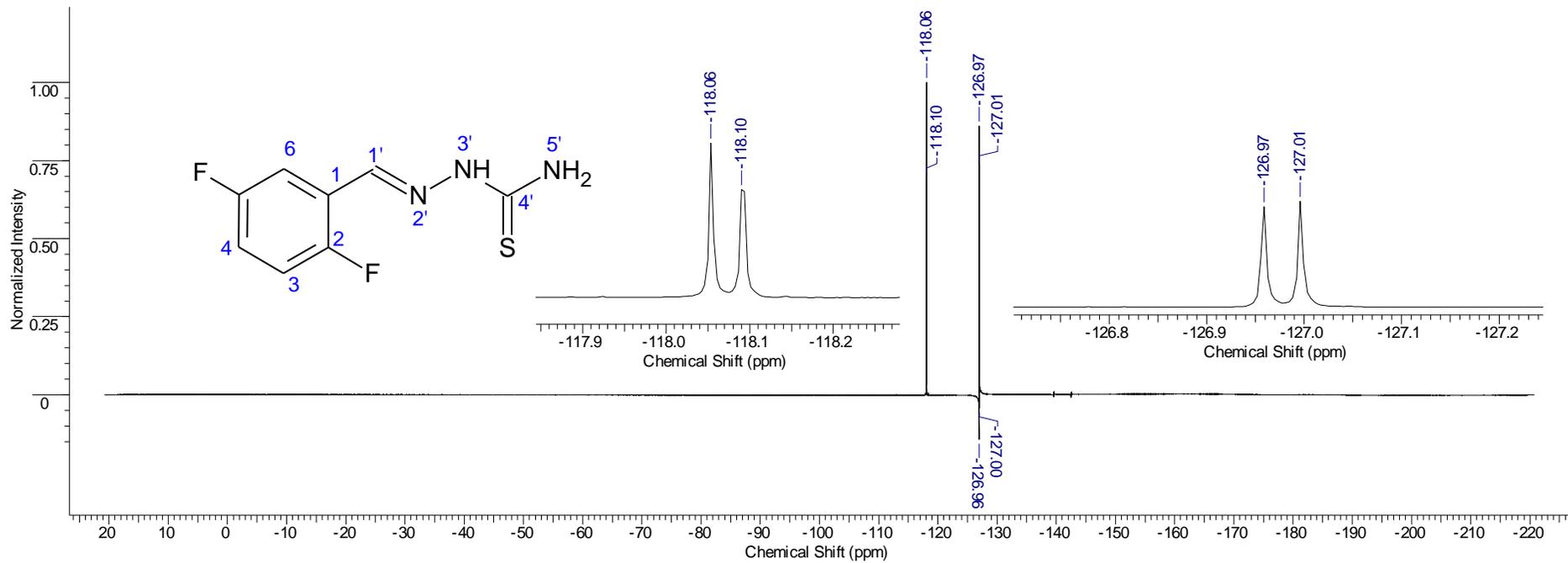
9.67. Espectro de RMN ¹H da 2,5-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16b)



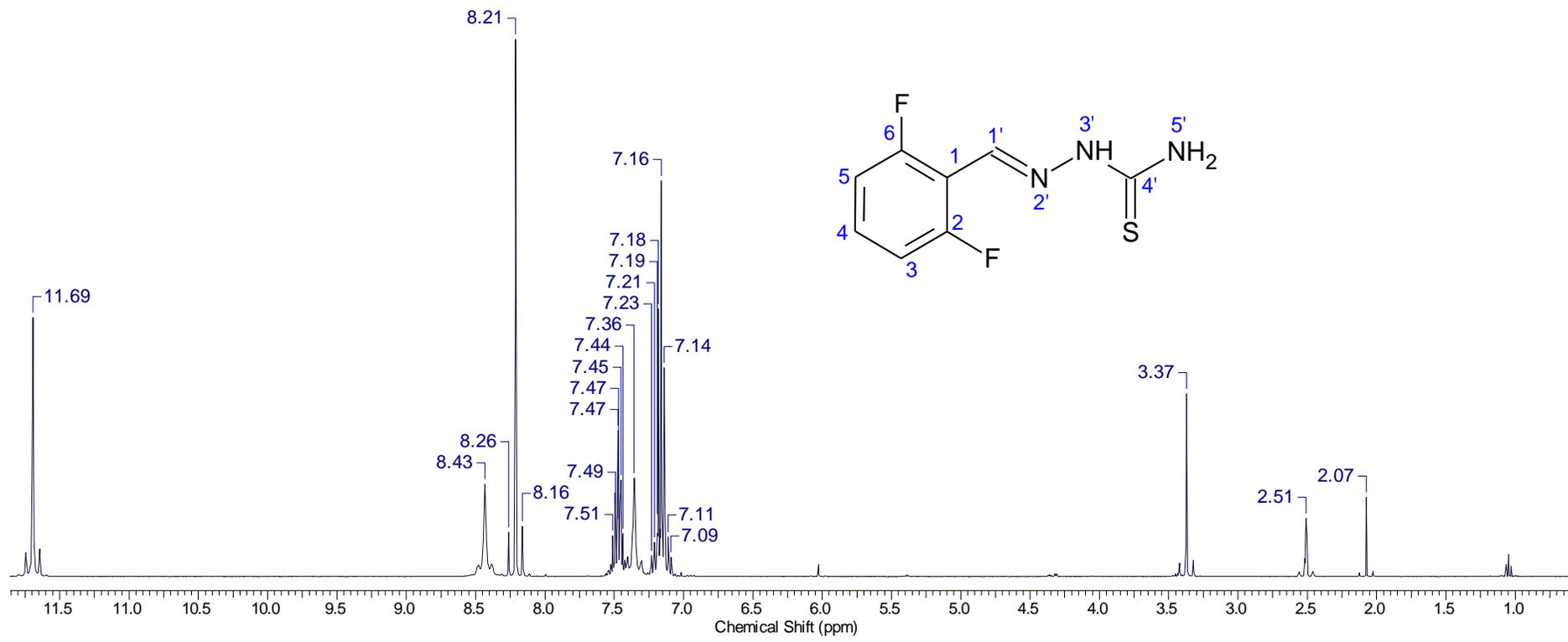
9.68. Espectro de RMN ^{13}C da 2,5-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16b)



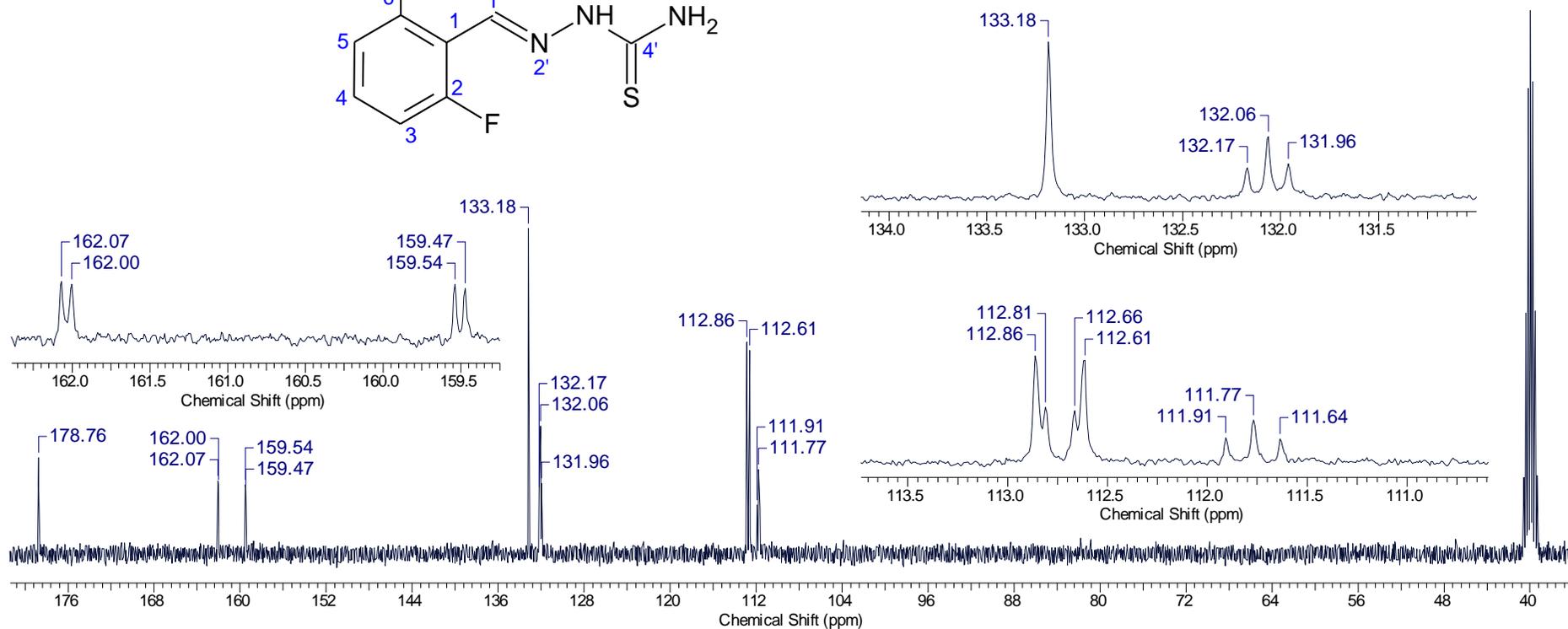
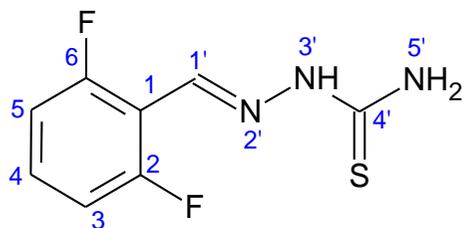
9.69. Espectro de RMN ^{19}F da 2,5-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16b)



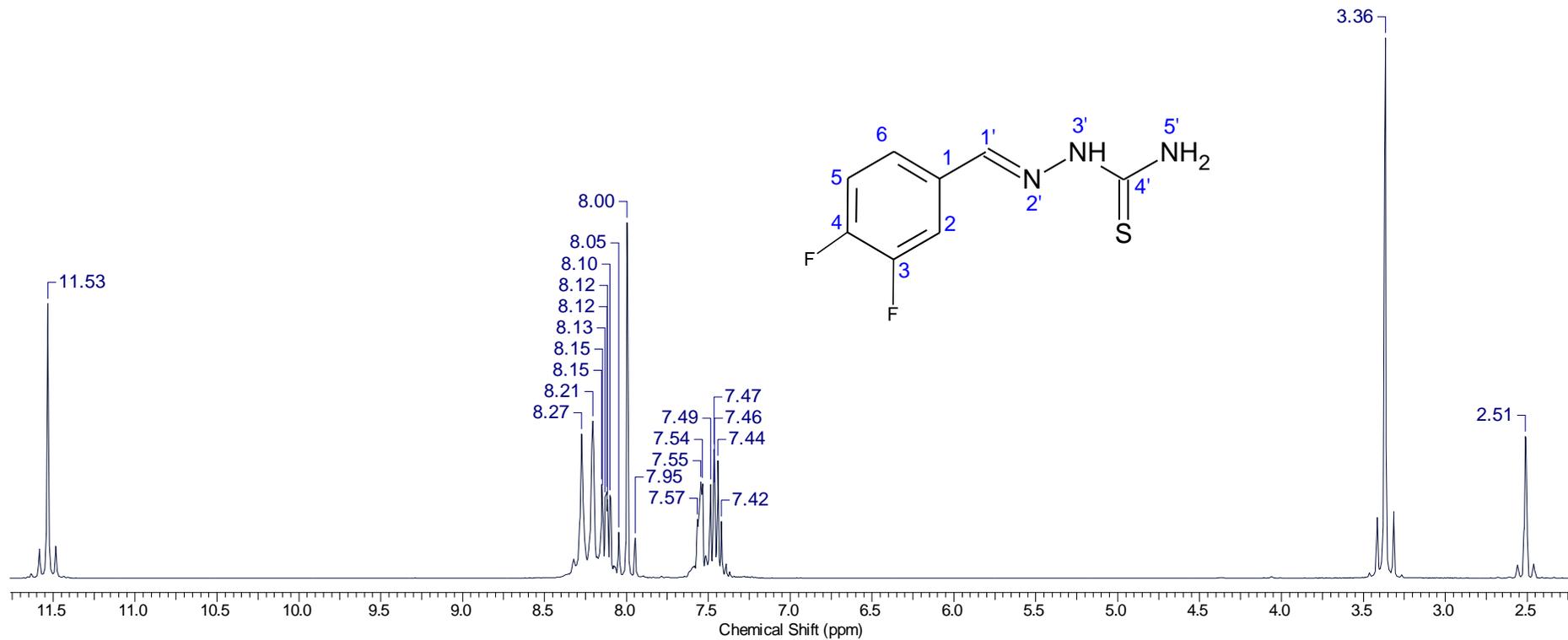
9.70. Espectro de RMN ¹H da 2,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16c)



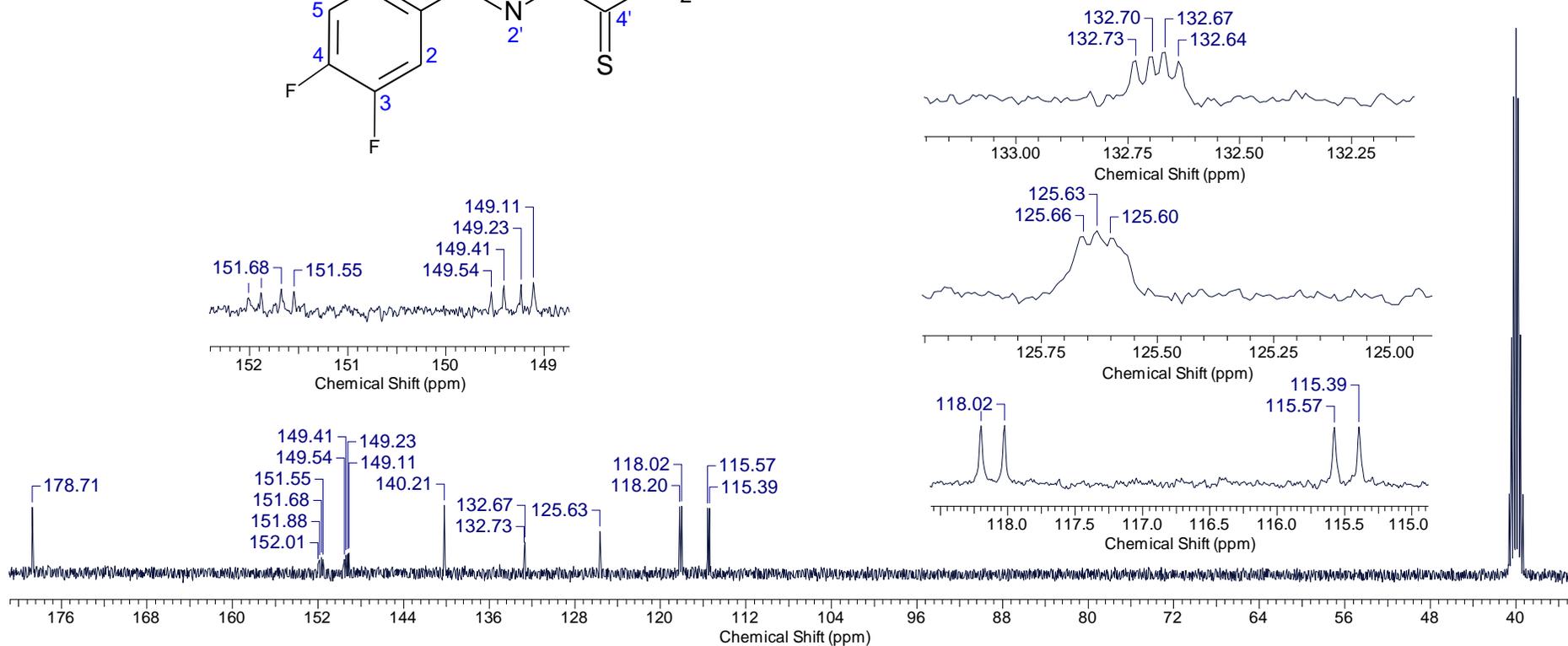
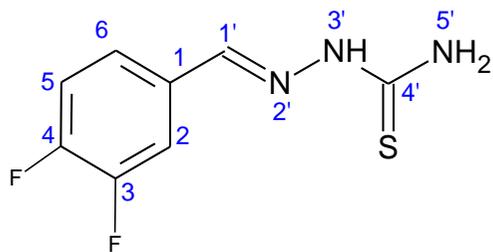
9.71. Experimento de DEPTQ da 2,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16c)



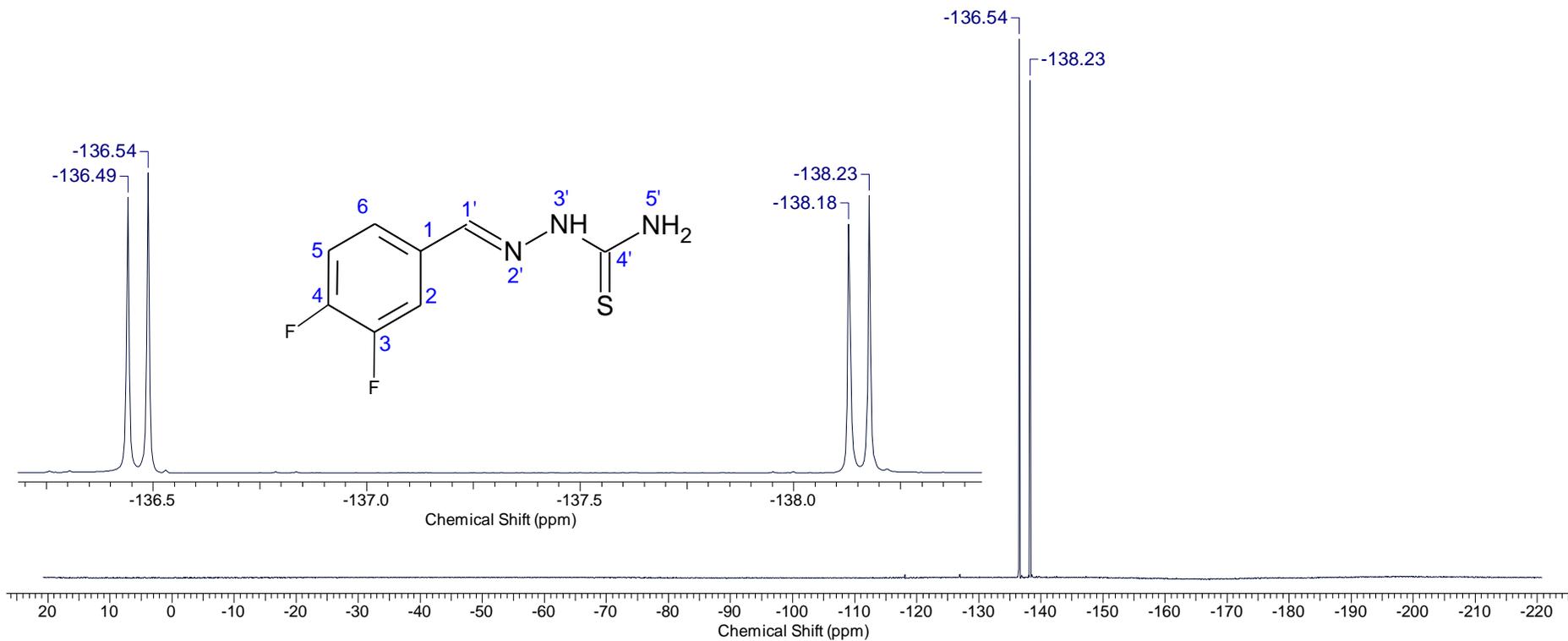
9.72. Espectro de RMN ¹H da 3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16d)



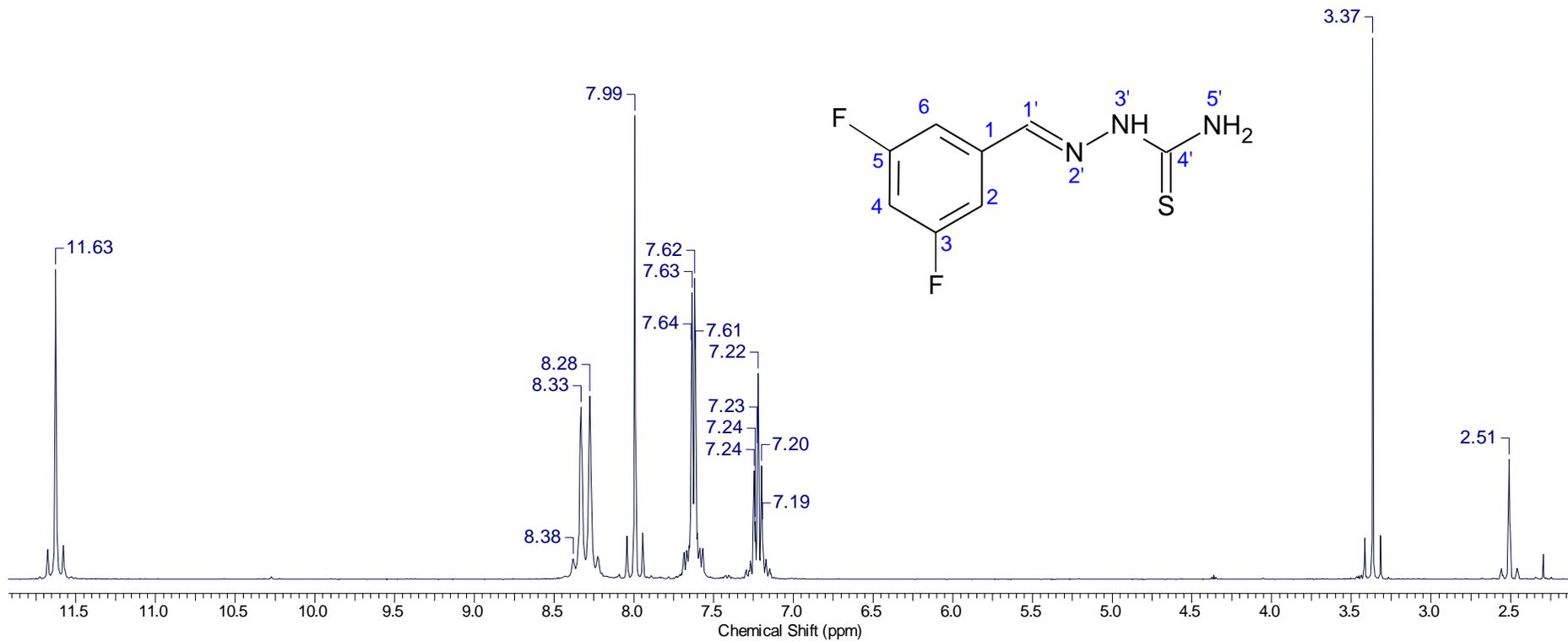
9.73. Espectro de RMN ^{13}C da 3,4-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16d)



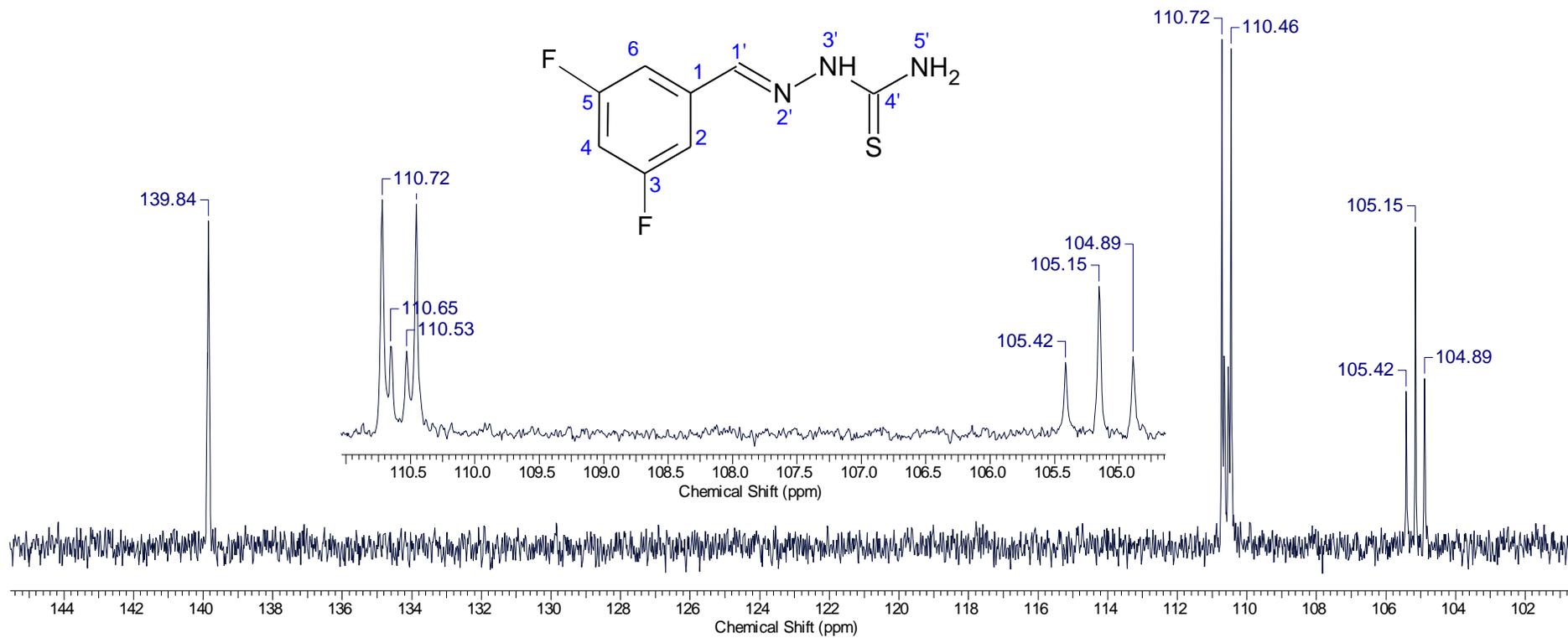
9.74. Espectro de RMN ^{19}F da 3,4-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16d)



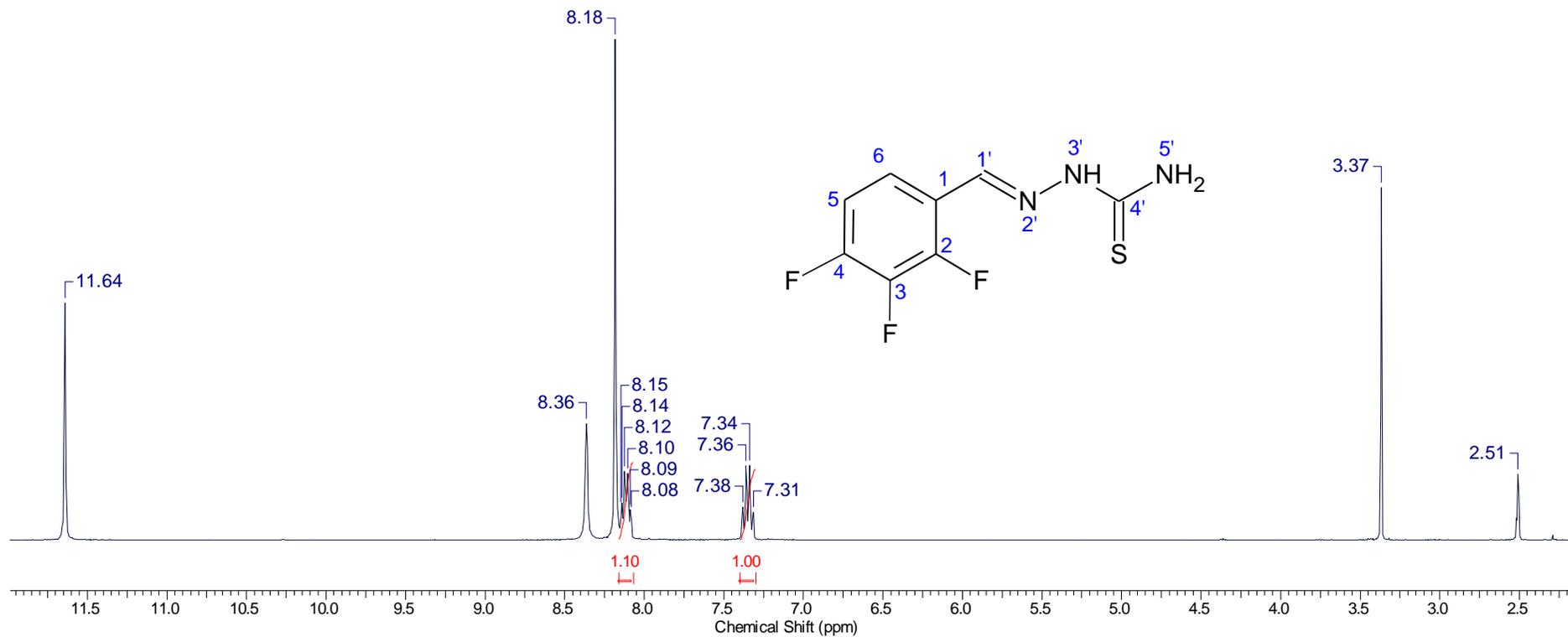
9.75. Espectro de RMN ¹H da 3,5-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16e)



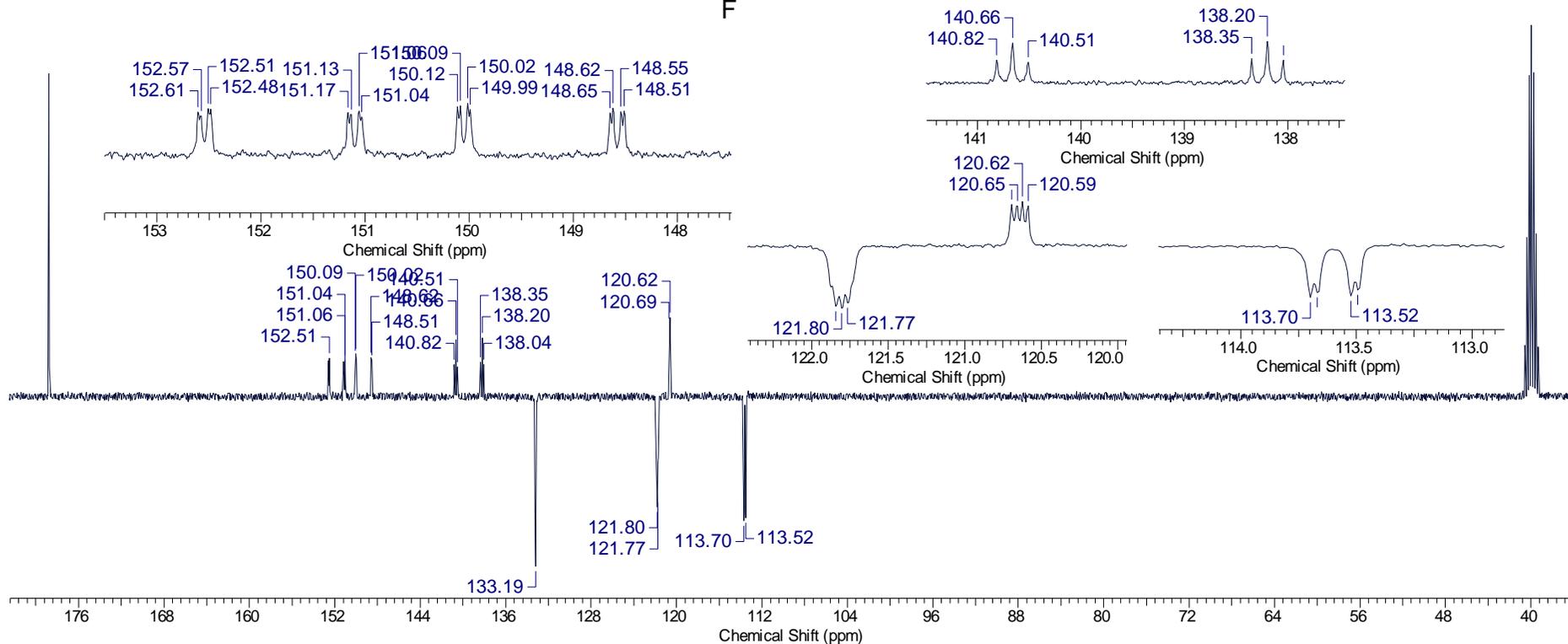
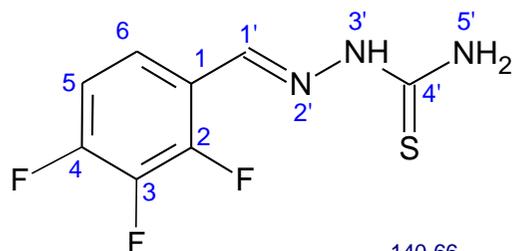
9.76. Espectro de RMN ^{13}C da 3,5-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16e)



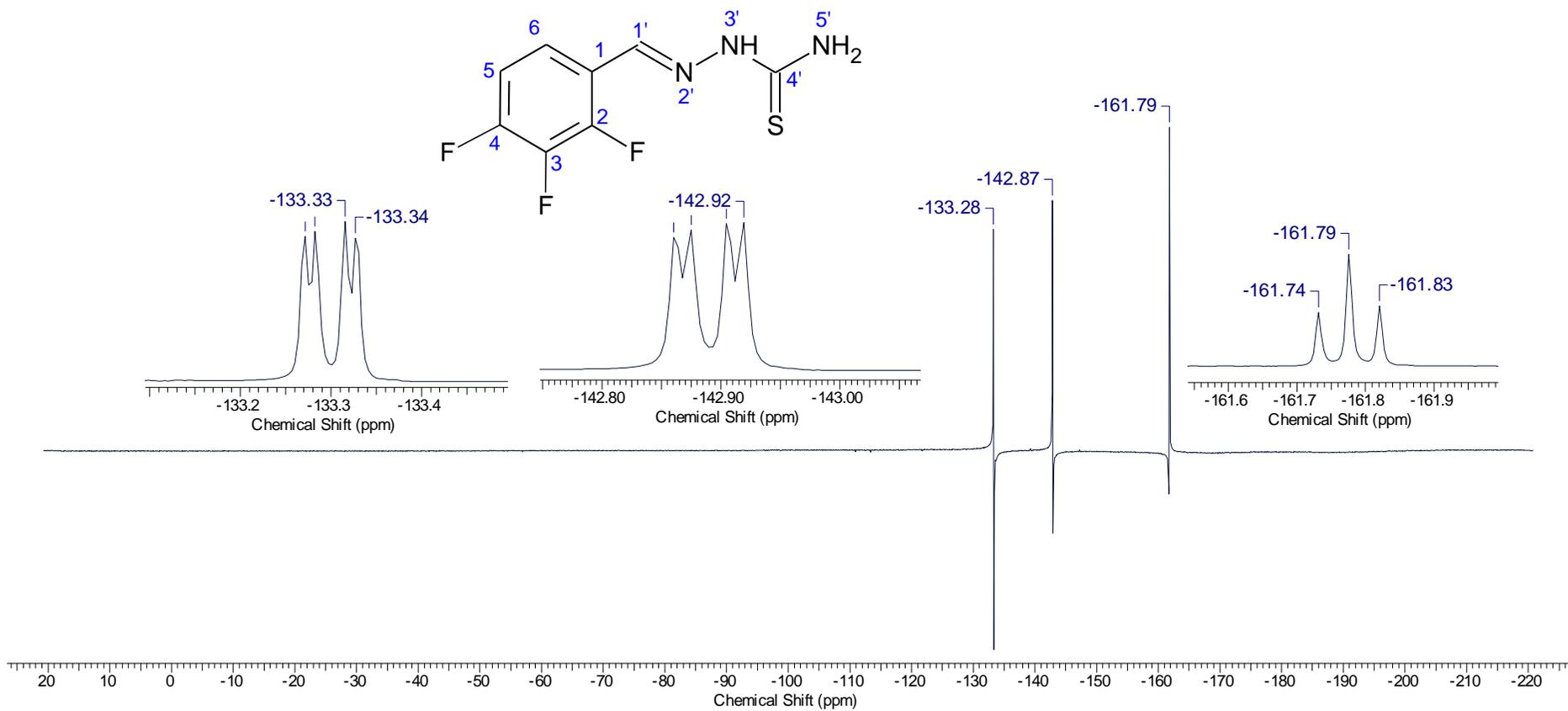
9.77. Espectro de RMN ¹H da 2,3,4-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16f)



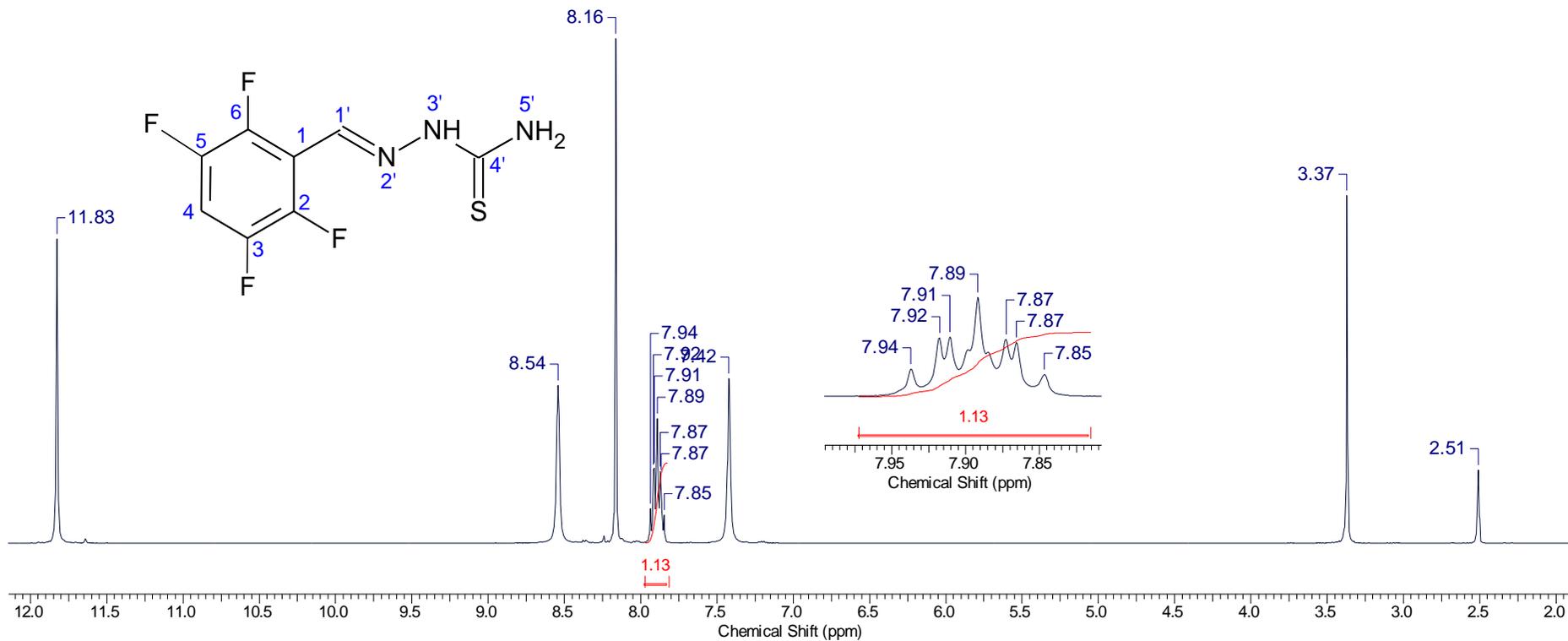
9.78. Experimento de DEPTQ da 2,3,4-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16f)



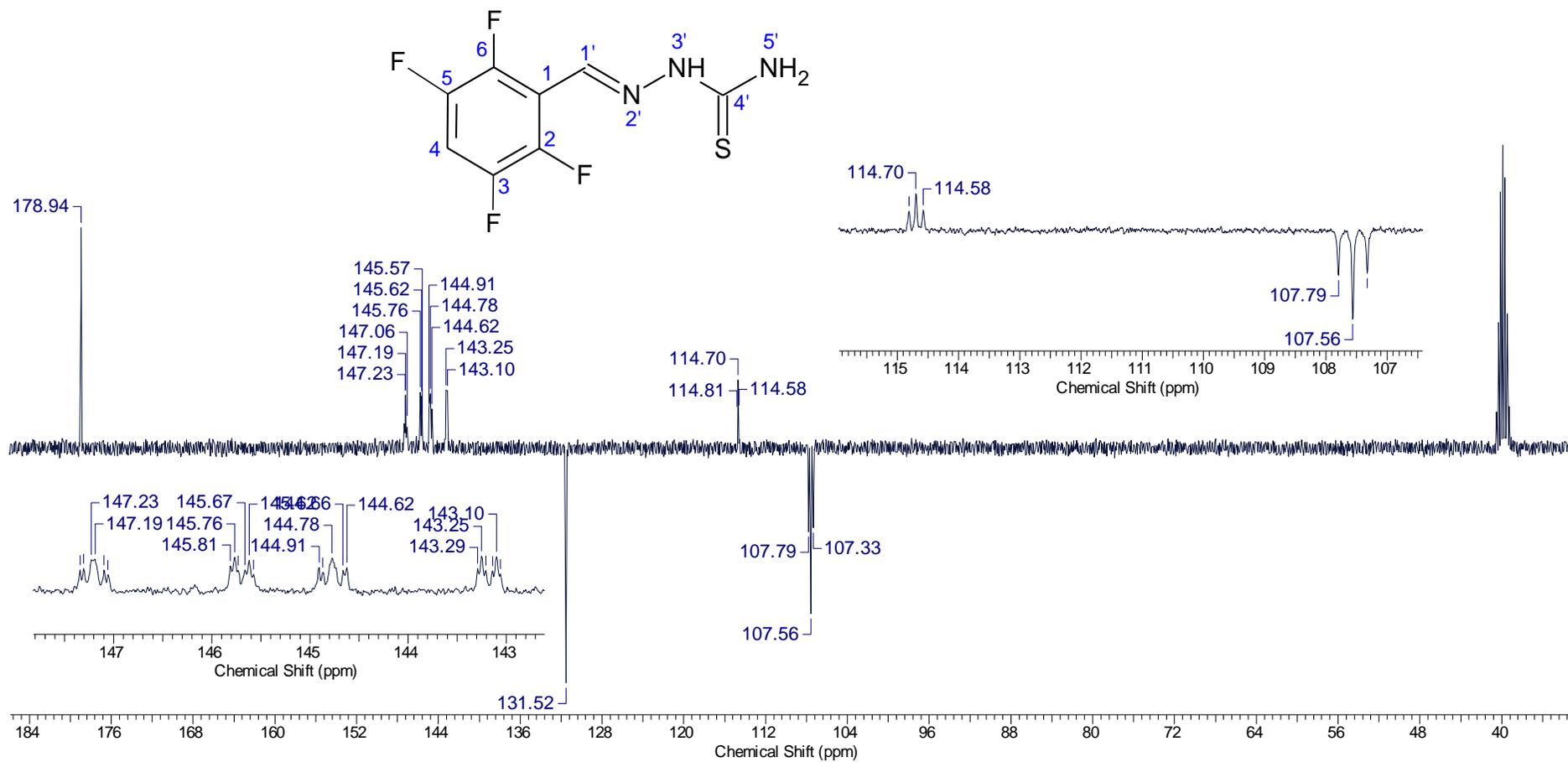
9.79. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3,4-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16f)



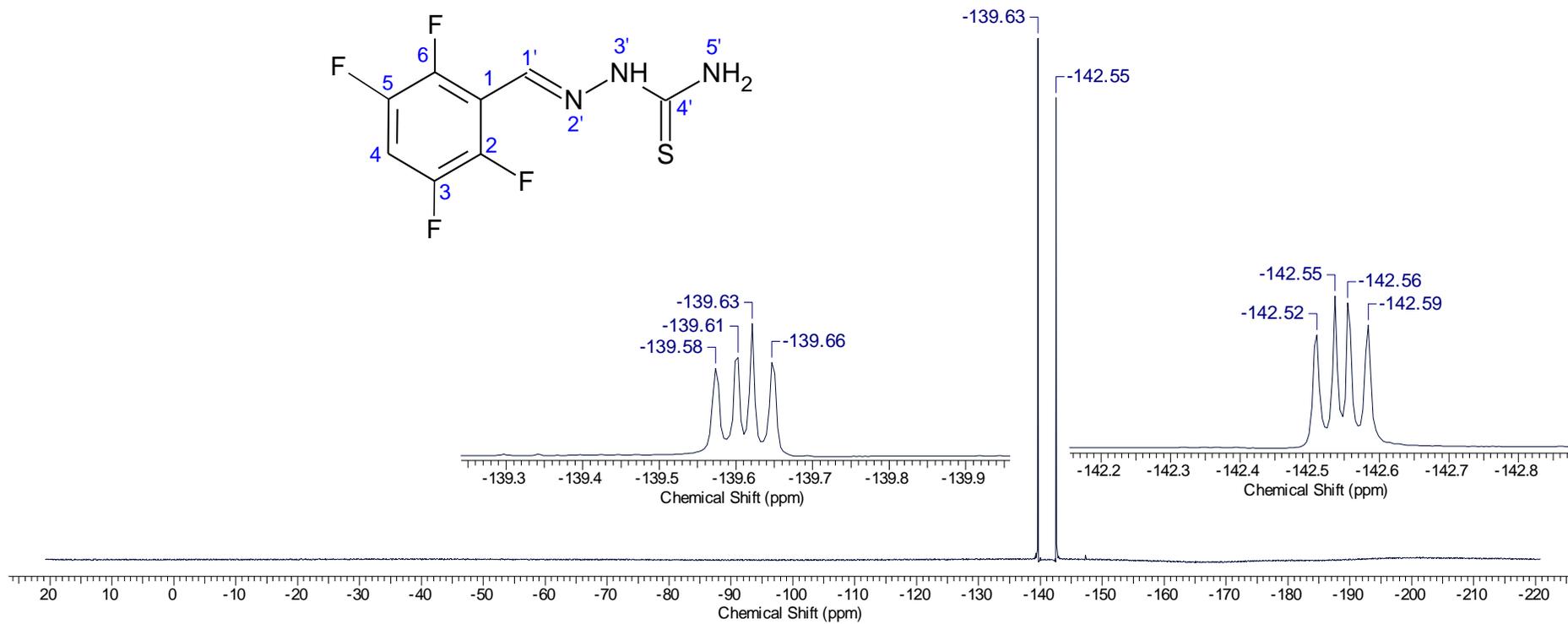
9.80. Espectro de RMN ¹H da 2,3,5,6-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16g)



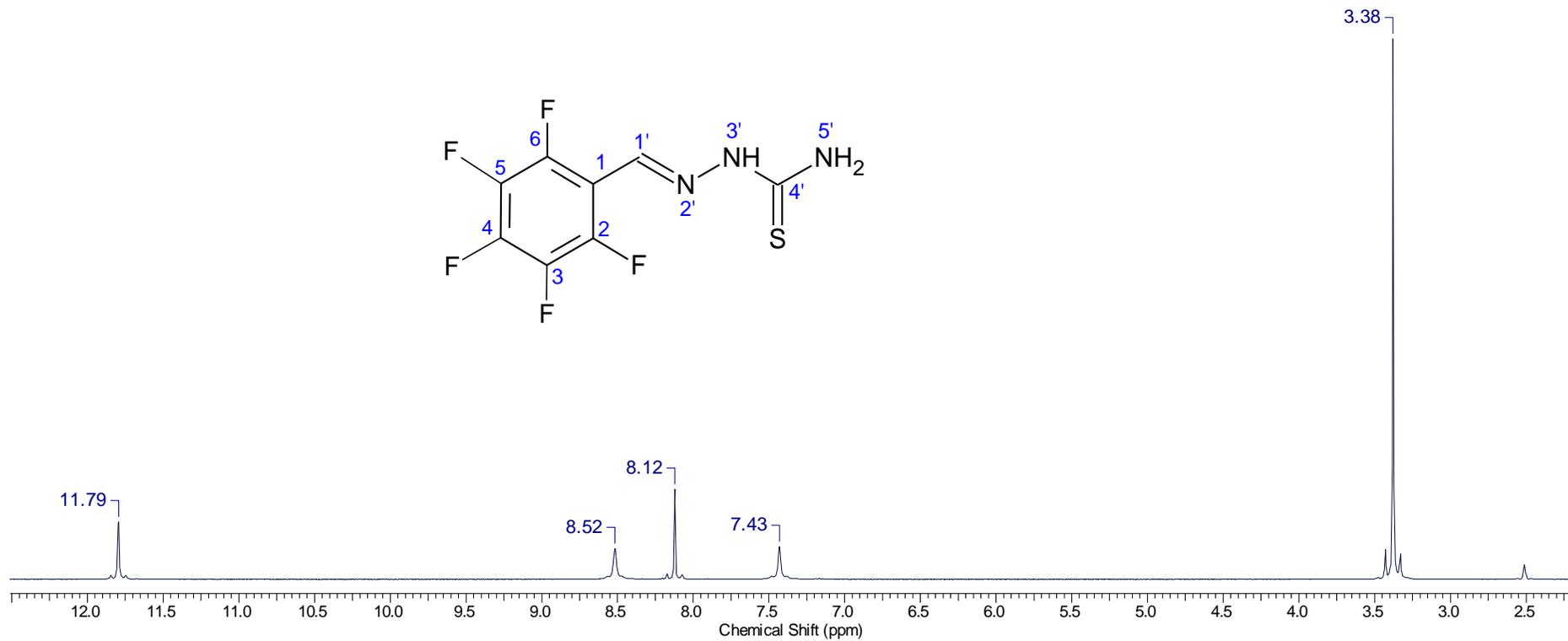
9.81. Experimento de DEPTQ da 2,3,5,6-difluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16g)



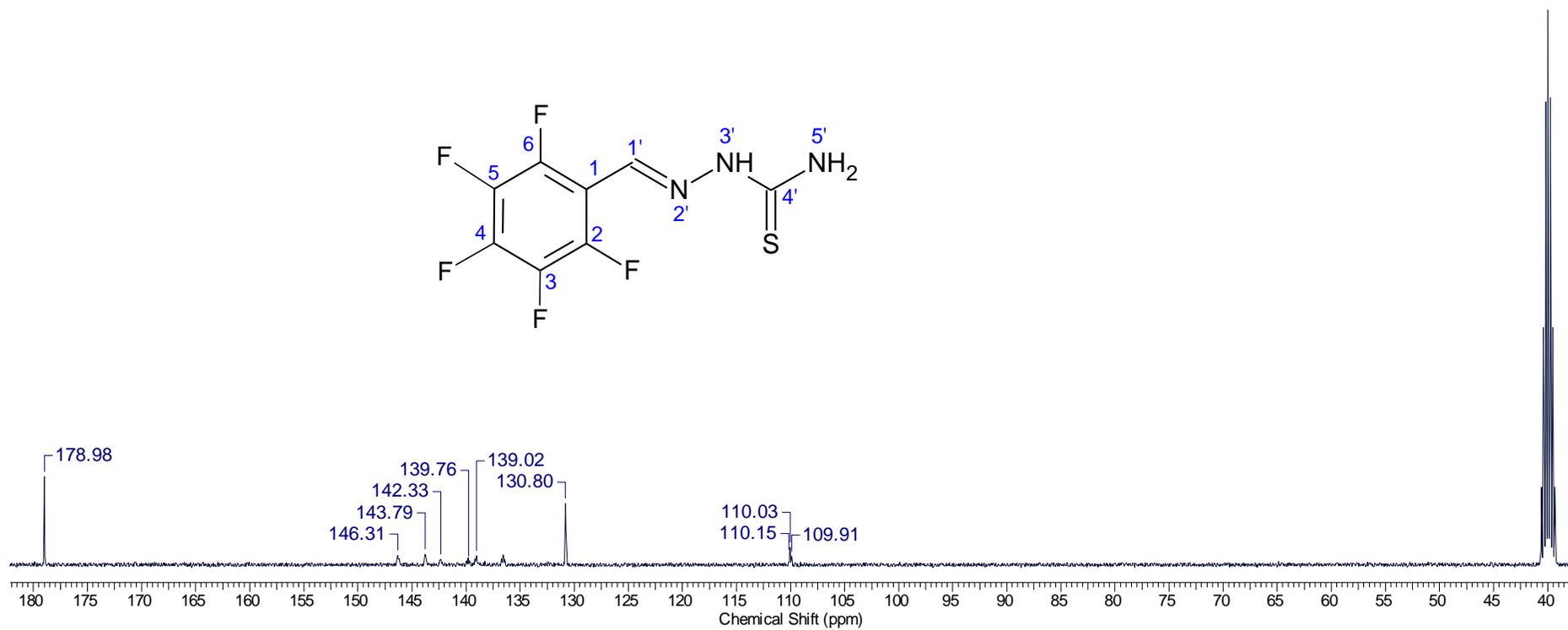
9.82. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3,5,6-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16g)



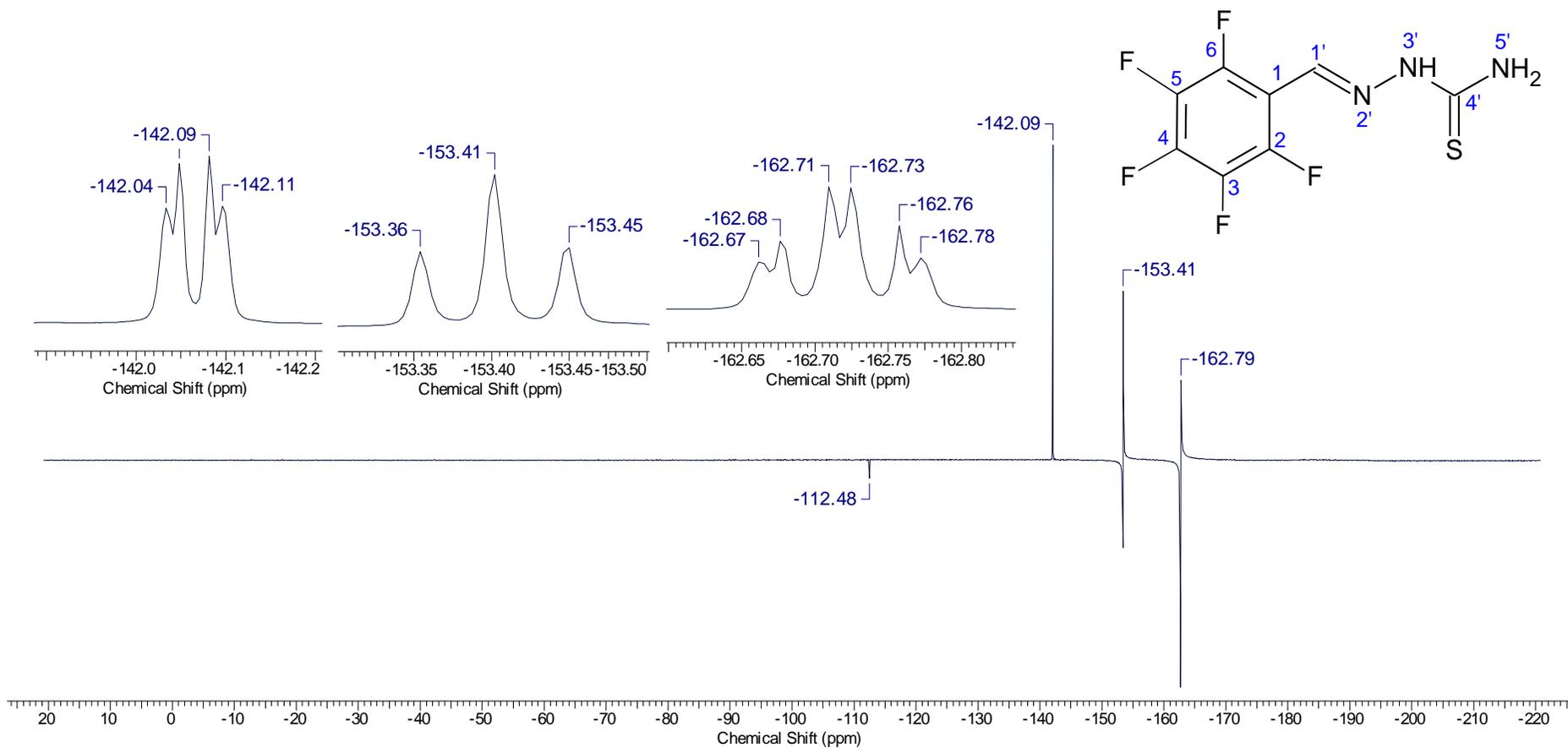
9.83. Espectro de RMN ¹H da 2,3,4,5,6-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16h)



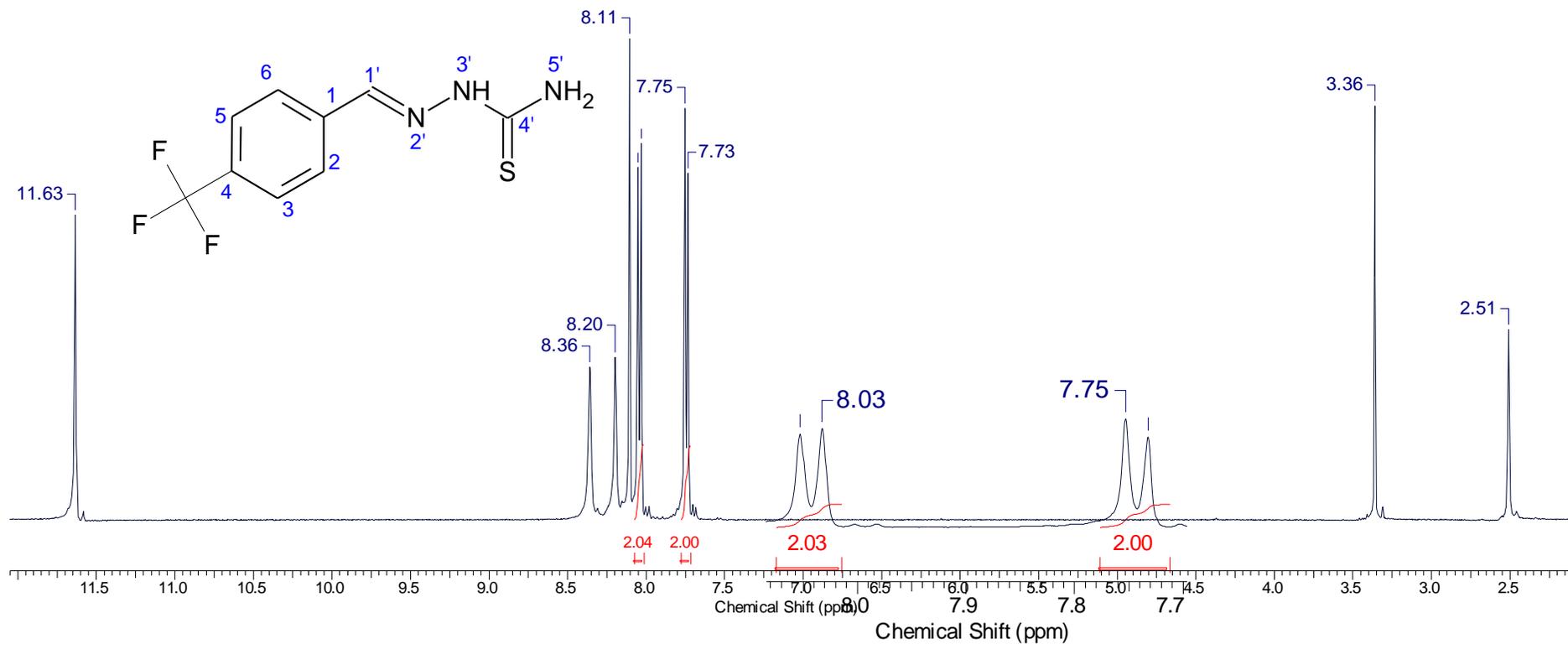
9.84. Espectro de RMN ^{13}C da 2,3,4,5,6-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16h)



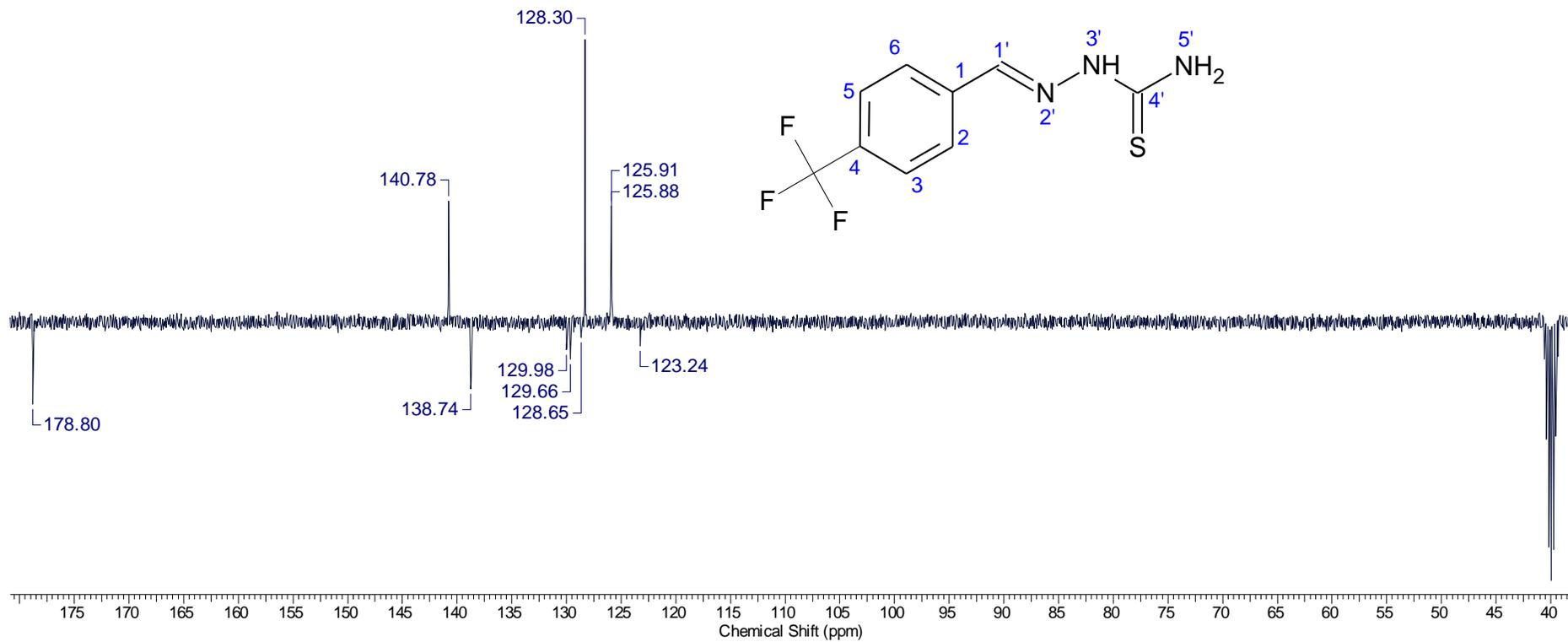
9.85. Espectro de RMN ^{19}F da 2,3,4,5,6-difluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16h)



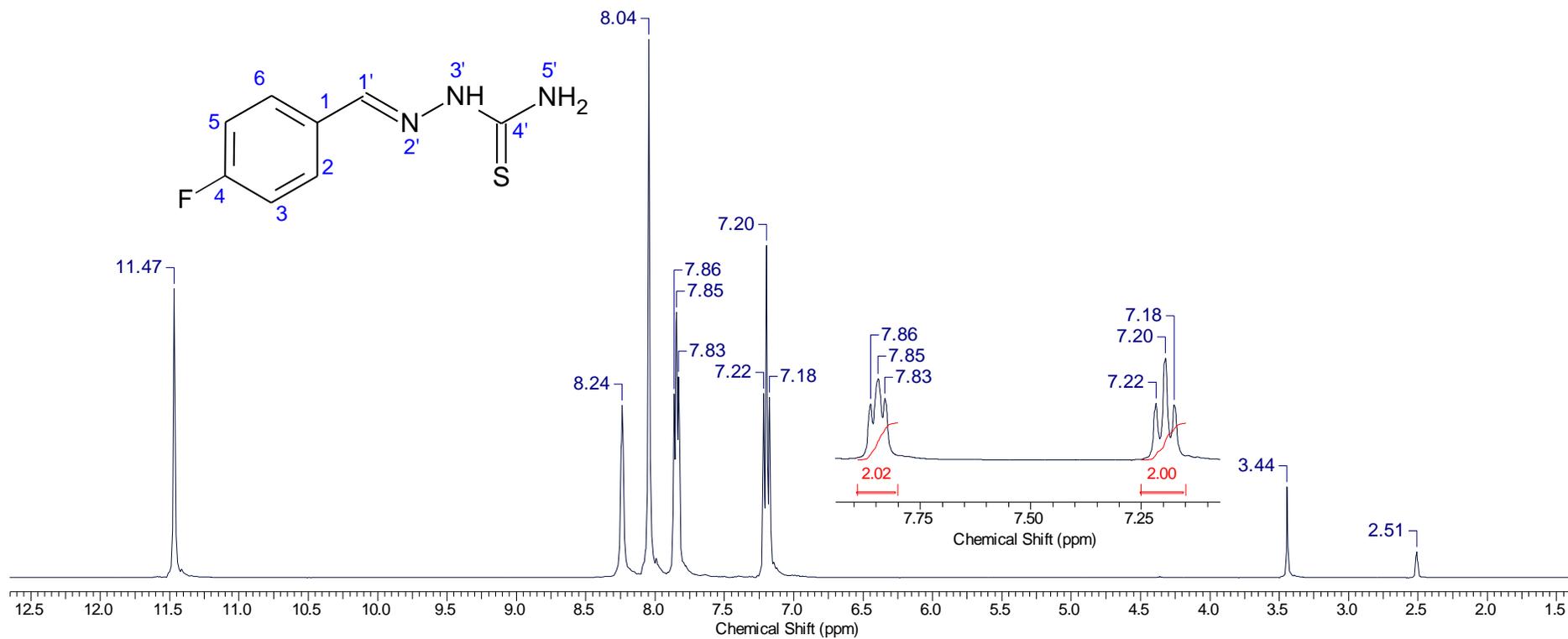
9.86. Espectro de RMN ¹H da 4-(trifluorometil)-benzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16i)



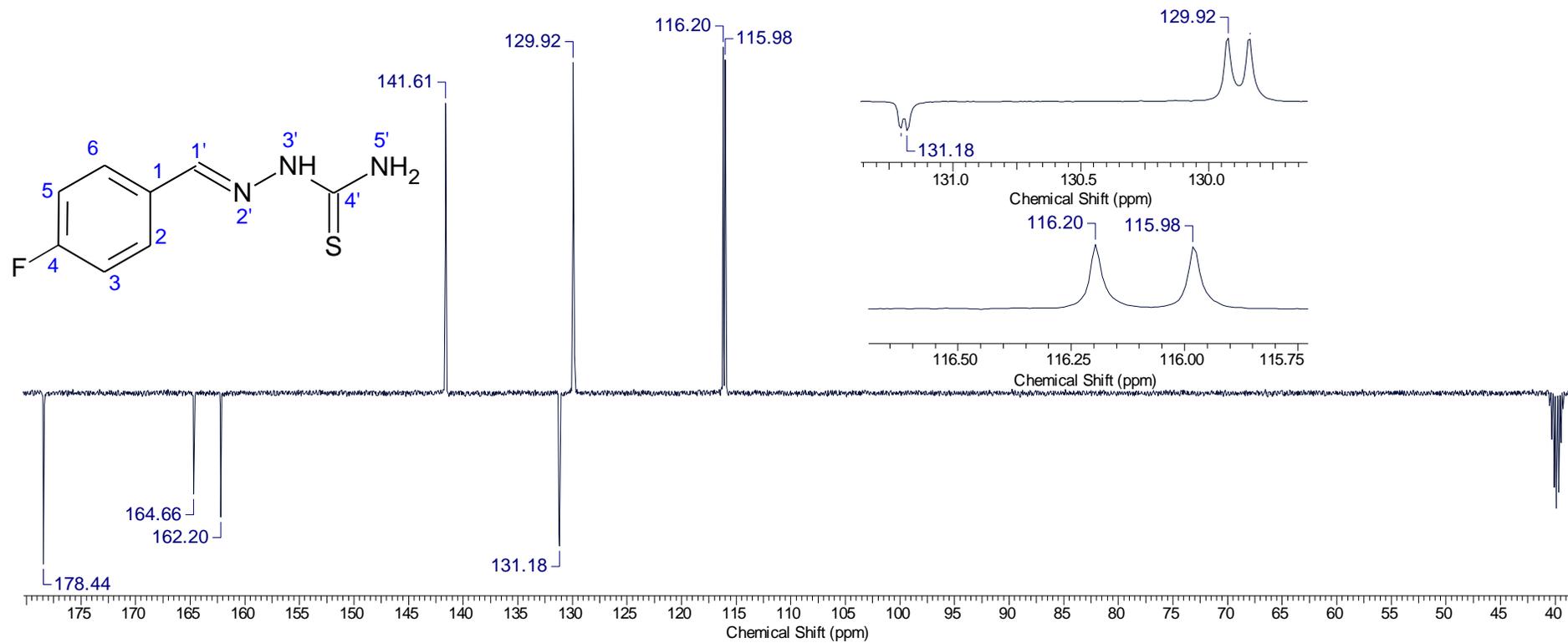
9.87. Experimento de DEPTQ da 4-(trifluormetil)-benzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16i)



9.88. Espectro de RMN ¹H da 4-fluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16j)



9.89. Experimento de DEPTQ da 4-fluorobenzaldeido-tiossemicarbazona, em DMSO-d₆ (16j)



9.90. Espectro de RMN ^{19}F da 4-fluorobenzaldeído-tiossemicarbazona, em DMSO-d_6 (16j)

