

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE  
MATERIAIS  
CAMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE

Rafael Dias do Espírito Santo

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DO ISOMERISMO  
E/Z DE BENZOILGUANIDINAS**

PRESIDENTE PRUDENTE  
2013

Rafael Dias do Espírito Santo

## **SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DO ISOMERISMO E/Z DE BENZOILGUANIDINAS**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo René Pérez González

PRESIDENTE PRUDENTE  
2013

Santo, Rafael Dias do Espírito.

Síntese, caracterização e estudo do isomerismo E/Z de benzoilguanidinas / Rafael Dias do Espírito Santo, 2013  
240 f.

Orientador: Eduardo René Pérez González

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2013.

1. Benzoilguanidinas. 2. Isomeria E/Z. 3. RMN. 4. ESI-MS. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título: Síntese, caracterização e estudo do isomerismo E/Z de benzoilguanidinas.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE RAFAEL DIAS DO ESPÍRITO SANTO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.**

Aos 27 dias do mês de fevereiro do ano de 2013, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro VII - Faculdade de Ciências e Tecnologia - UNESP - Presidente Prudente, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PEREZ GONZALEZ do(a) Departamento de Física, Química e Biologia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente, Prof. Dr. MARCOS NOGUEIRA EBERLIN do(a) Instituto de Química / Universidade Estadual de Campinas, Prof. Dr. MARCOS FERNANDO DE SOUZA TEIXEIRA do(a) Departamento de Física, Química e Biologia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de RAFAEL DIAS DO ESPÍRITO SANTO, intitulado "SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DO ISOMERISMO E/Z DE BENZOILGUANIDINAS". Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: \_\_\_\_\_  
Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que, após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PEREZ GONZALEZ 

Prof. Dr. MARCOS NOGUEIRA EBERLIN 

Prof. Dr. MARCOS FERNANDO DE SOUZA TEIXEIRA 

À mulher mais guerreira do mundo, Sônia Regina Dias,  
dedico de coração.

## AGRADECIMENTOS

*Ao Professor Alviclér Magalhães e a Ana Cristina Isler do Departamento de Química Inorgânica do Instituto de Química da UNICAMP pelas análises de RMN, e pela paciência e gentileza de esclarecer meus n e-mails com dúvidas e questionamentos.*

*Ao Professor Marcos Nogueira Éberlin e seu grupo de pesquisa, em especial aos alunos: Rosy, Vanessa e Thais do Laboratório ThoMSON de Espectrometria de Massas do Instituto de Química da UNICAMP, pelas análises de Espectrometria de Massas.*

*A todos os professores da POSMAT e aos professores do Departamento de Física, Química e Biologia da UNESP de Presidente Prudente que colaboraram e ainda colaboram em minha formação profissional.*

*Em especial, a minha família (Sônia, Thiago e Gabriel) e a minha companheira Rebeca, agradeço de todo coração pelo apoio ao meu trabalho e por fazerem parte de minha vida. Aos funcionários do DFQB (em especial ao Paulão) e aos meus amigos do LQOF (Fer, Sonchini, Rebeca, Letícia e Murillo), obrigado pela força que sempre deram. Aos meus irmãos de Ilha Solteira (Márcio, Rafa, Turco, Spaya, Vicentão e Paulinho), e aos irmãos prudentinos (Bruna, Érica, Belezinha, Juninho, Tiago, Pingado, Avental, Césão, Serginho e tantos outros) pela amizade sincera.*

*Ao professor Eduardo, pela orientação e grande amizade construída ao longo desses anos. Obrigado por todos os ensinamentos acadêmicos e de vida. Espelhe-me em você sempre, pessoal e profissionalmente.*

## RESUMO

Moléculas que contem o núcleo guanidínico podem apresentar isomerismo Z/E assim como atividade biológica. O conhecimento dos tipos de isômeros é importante para o estudo dos mecanismos de ação farmacológica. O presente trabalho descreve a síntese de novos compostos do tipo benzoilguanidinas com bons rendimentos e o estudo desses compostos por Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, de Carbono e de Nitrogênio, por Espectroscopia de absorção na região do Infra-Vermelho e do UV-Vis, e por Espectrometria de Massas usando ionização por Eletrospray. Como resultado dos estudos das benzoilguanidinas, por ESI-MS, foram propostos dois caminhos de fragmentação para explicar a formação dos íons observados. O isomerismo E/Z das guanidinas sintetizadas foi estudado por análises de RMN em solução (experimentos de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY e NOESY) com variação de temperatura. Os compostos com os grupos *p*-bromo e *p*-cloroanilina nas suas estruturas existem principalmente na forma isomérica Z, entretanto as guanidinas que contem a molécula de *p*-nitroanilina apresentam uma menor população deste isômero.

**Palavras-Chave:** Benzoilguanidinas; RMN; ESI-MS; Isomeria E/Z.

## ABSTRACT

Molecules which contain the guanidinic core can present Z/E isomerism as well as biological activity. Knowledge of the types of isomers is important to the study of pharmacological action mechanisms. The present work describes the synthesis of new benzoylguanidines. All the compounds were analyzed by NMR, ESI-MS, FT-IR and UV-vis techniques. As a result of the studies of benzoilguanidines, by ESI-MS, three fragmentation mechanisms were proposed to explain the formation of observed ions. A The E/Z isomerism of the synthesized guanidines was studied by NMR analysis in solution (experiments of  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HSQC and HMBC, HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and NOESY) with temperature variation. The compounds with *p*-bromo and *p*-chloroaniline groups in their structures are mostly presented in the isomeric form Z, however the guanidines containing *p*-nitroaniline molecule have smaller population of this isomer.

Keywords: Benzoylguanidines; NMR; ESI-MS; E/Z isomerism.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	O núcleo guanidínico. . . . .	21
Figura 2	Ligações de grupos guanidínium com oxianions . . . . .	22
Figura 3	Estruturas da 1,3-di- <i>o</i> -tolil guanidina, Zanamivir e Peramivir . . . . .	22
Figura 4	Isomerismo <b>E/Z</b> em guanidinas. . . . .	27
Figura 5	Dependência do NOE homonuclear entre hidrogênios em função do tempo de correlação $\tau_c$ . . . . .	28
Figura 6	Íons fragmentos majoritários para os compostos <b>1-3</b> . . . . .	56
Figura 7	Estrutura geral para os compostos <b>1-3</b> com os átomos numerados, onde X corresponde a NO <sub>2</sub> , Br e Cl, respectivamente. . . . .	58
Figura 8	Íons fragmentos de <i>m/z</i> 105 e 122 formados através do caminho de fragmentação 1 das guanidinas nos espectros de MS/MS. . . . .	61
Figura 9	Experimento de MS/MS do composto <b>9</b> (Br-Benzil). . . . .	62
Figura 10	Íons fragmentos de <i>m/z</i> 91, 81 e 154 formados através do caminho de fragmentação 2 para os compostos com os grupos alquílicos benzil, furfúril e APA, respectivamente, nos espectros de MS/MS. . . . .	63
Figura 11	Experimento de MS/MS do composto <b>12</b> (Br-Butil). . . . .	66
Figura 12	Espectros de absorção na região do UV-vis das tiouréias <b>1-3</b> . . . . .	68
Figura 13	Espectros de absorção na região do UV-vis da tiouréia <b>1</b> (Tio-NO <sub>2</sub> ) e da série de guanidinas com o grupo NO <sub>2</sub> ( <b>4-8</b> ) . . . . .	69
Figura 14	Espectros de absorção na região do UV-vis: a) da tiouréias <b>2</b> (Tio-Br) e da série de guanidinas com o grupo Br ( <b>9-14</b> ); b) da tiouréia <b>3</b> (Tio-Cl) e da série de guanidinas com o grupo Cl ( <b>15-20</b> ) . . . . .	70
Figura 15	Estrutura geral para os compostos <b>4-20</b> com os átomos numerados. . . . .	72
Figura 16	Experimento de RMN <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N HMBC a – 60°C para o composto <b>12</b> . . . . .	76
Figura 17	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>5</b> à – 60°C. . . . .	78
Figura 18	Estruturas dos isômeros <b>Z</b> e <b>E</b> , com os respectivos deslocamentos químicos dos hidrogênios que fazem a LHI. . . . .	79

Figura 19	(a) Espectros de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13</b> obtidos em diferentes temperaturas. (b) Região dos átomos de hidrogênio NH do isômero <b>E</b> . (c) Região dos átomos de hidrogênio <i>H4</i> e <i>H10</i> . . . . .	81
Figura 20	Espectro NOESY a $-60^\circ\text{C}$ para o composto <b>15</b> . . . . .	82
Figura 21	Expansão da região entre 10 e 12 ppm dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ à $-60^\circ\text{C}$ dos compostos <b>7</b> , <b>11</b> e <b>16</b> . <i>H2</i> e <i>H1'</i> são os átomos de hidrogênio envolvidos na formação da LHI nos isômeros <b>Z</b> e <b>E</b> , respectivamente. . . . .	83

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Síntese do benzoil isotiocianato utilizado como precursor para as benzoiltiouréias. . . . .	33
Esquema 2	Reação entre o benzoil isotiocianato e anilina <i>p</i> -substituída. . . . .	34
Esquema 3	Reação entre benzoiltiouréias e aminas. Obtenção das benzoilguanidinas 4-20. . . . .	38
Esquema 4	Caminho de fragmentação proposto para o composto 2 . . . . .	57
Esquema 5	Proposta para o caminho de fragmentação 1 para o composto 9. . . . .	62
Esquema 6	Proposta para o caminho de fragmentação 2 para os compostos com o grupo alquílico benzil, furfurila e APA . . . . .	64
Esquema 7	Formação do íon fragmento de <i>m/z</i> 108 através do caminho de fragmentação 2 para os compostos com o substituinte alquílico benzila . . . . .	64
Esquema 8	Proposta para o caminho de fragmentação 2 para os compostos com o grupo alquílico ciclohexil, butil e 4-hidroxibutil. . . . .	65
Esquema 9	Estruturas ressonantes propostas para explicar a desestabilização do isômero <b>Z</b> nas benzoilguanidinas com 4-nitroanilina. . . . .	84

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ (ppm) para os compostos 1-3 . . .	58
Tabela 2	Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ (ppm) para os compostos 1-3. . .	59
Tabela 3	Valores das principais bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ ) nos espectros de FT-IV dos compostos 1-3. . . . .	60
Tabela 4	Valores das principais bandas de absorção na região do IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos compostos <b>4-20</b> . . . . .	67
Tabela 5	Comprimentos de onda de absorção observados nos espectros de UV-vis. . . . .	71
Tabela 6	Principais deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ (ppm) a $-60^\circ\text{C}$ para os compostos 4-20. . . . .	73
Tabela 7	Principais deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ (ppm) para os compostos 4-20. . . . .	74
Tabela 8	Deslocamentos químicos de $^{15}\text{N}$ (ppm) para algumas guanidinas.	77
Tabela 9	Proporção entre os isômeros <b>E</b> e <b>Z</b> calculados por RMN de $^1\text{H}$ registrado em $-60^\circ\text{C}$ .	85

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

APA = *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona

Ar = grupo aromático

CDCl<sub>3</sub> = clorofórmio deuterado

COSY = espectroscopia de correlação homonuclear

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DI = introdução direta

DMF = *N,N'*-dimetilformamida

DMSO-*d*<sub>6</sub> = dimetilsulfóxido deuterado

ESI = ionização por eletrospray

eV = elétron Volts

FT = transformada de Fourier

GC = cromatografia gasosa

HSQC = correlação heteronuclear de quantum-simples

HMBC = correlação heteronuclear de longa distância

Hz = Hertz

IV = infravermelho

LHI = ligação de hidrogênio intramolecular

MHz = megaHertz

mL = mililitro

mmol = milimol

MS = espectrometria de massas

*m/z* = relação massa/carga

[M+H]<sup>+</sup> = molécula protonada

pf = ponto de fusão

RMN = ressonância magnética nuclear

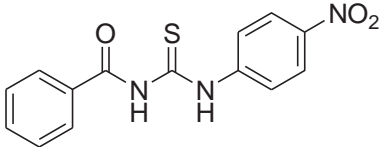
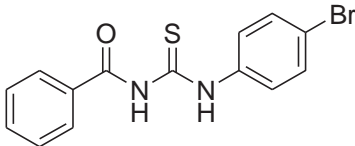
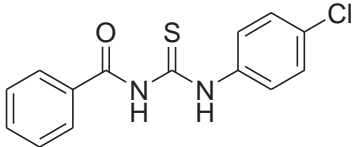
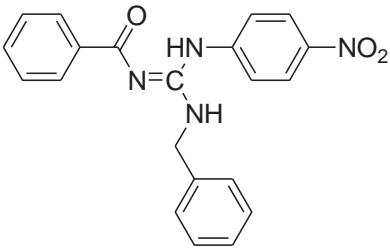
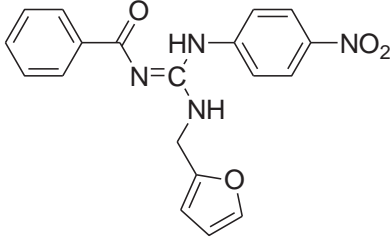
TMS = tetrametilsilano

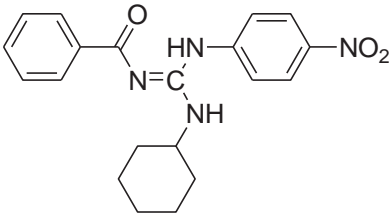
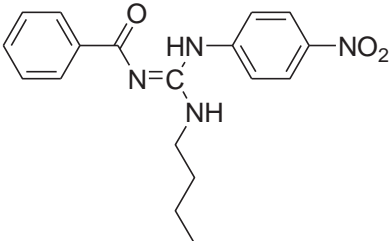
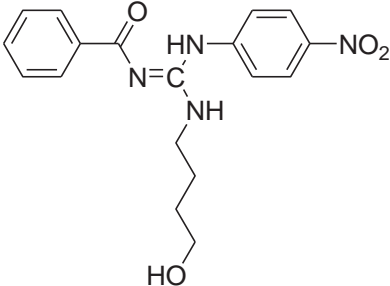
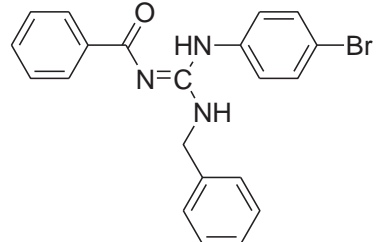
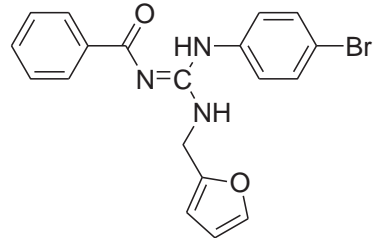
$\nu$  = comprimento de onda

V = Volts

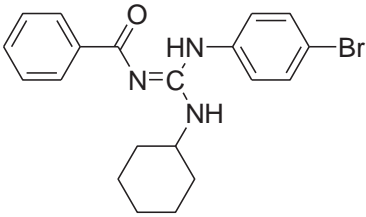
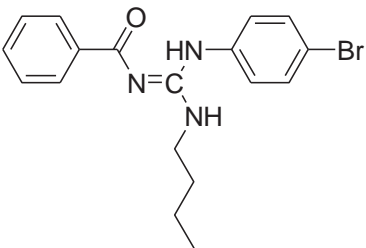
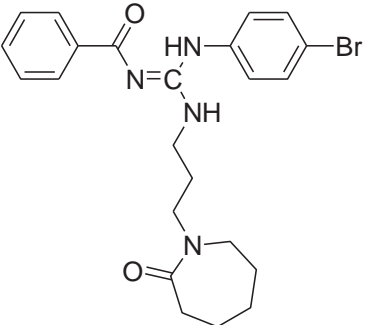
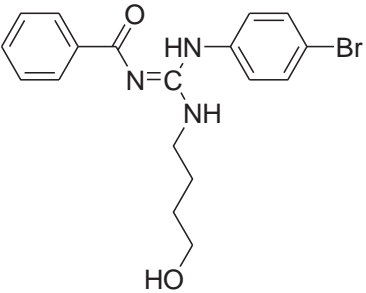
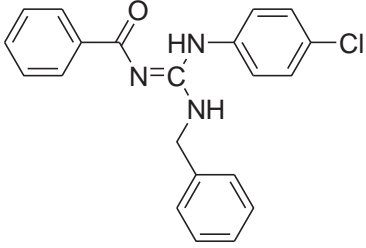
$\delta$  = deslocamento químico (em RMN)

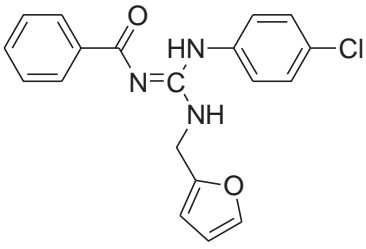
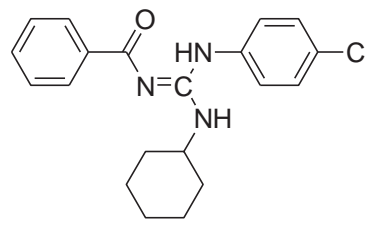
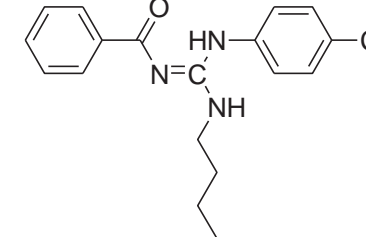
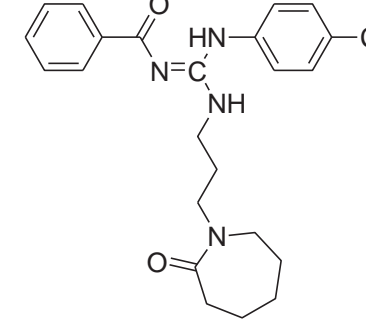
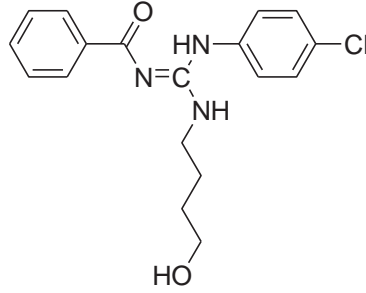
## LISTA DE COMPOSTOS

Fórmula Estrutural	Pagina dos dados experimentais
 <p><b>1 (Tio-NO<sub>2</sub>)</b></p>	35
 <p><b>2 (Tio-Br)</b></p>	35
 <p><b>3 (Tio-Cl)</b></p>	36
 <p><b>4 (NO<sub>2</sub>-Benzil)</b></p>	39
 <p><b>5 (NO<sub>2</sub>-Furfuril)</b></p>	40

 <p><b>6 (NO<sub>2</sub>-Ciclohexi)</b></p>	41
 <p><b>7 (NO<sub>2</sub>-Butil)</b></p>	42
 <p><b>8 (NO<sub>2</sub>-4-Hidroxiutil)</b></p>	43
 <p><b>9 (Br-Benzil)</b></p>	44
 <p><b>10 (Br-Furfuril)</b></p>	45



 <p><b>11 (Br-Ciclohexil)</b></p>	46
 <p><b>12 (Br-Butil)</b></p>	47
 <p><b>13 (Br-APA)</b></p>	48
 <p><b>14 (Br-4-Hidroxiutil)</b></p>	49
 <p><b>15 (Cl-Benzil)</b></p>	50

 <p><b>16 (Cl-Furfuril)</b></p>	51
 <p><b>17 (Cl-Ciclohexil)</b></p>	52
 <p><b>18 (Cl-Butil)</b></p>	53
 <p><b>19 (Cl-APA)</b></p>	54
 <p><b>20 (Cl-4-Hidroxiutil)</b></p>	55

## SUMÁRIO

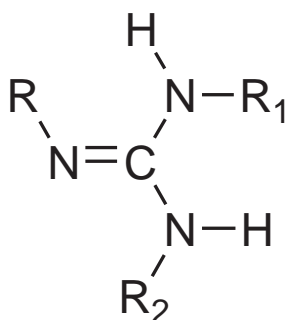
	LISTA DE FIGURAS. ....	9
	LISTA DE ESQUEMAS. ....	11
	LISTA DE TABELAS. ....	12
	LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS. ....	13
	LISTA DE COMPOSTOS . ....	15
1	INTRODUÇÃO. ....	21
1.1	Motivação para o estudo de guanidinas. ....	21
1.2	Espectrometria de Massas (MS) . ....	23
1.3	Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). ....	25
1.4	Espectroscopia de Absorção na região do Ultra-violeta/Visível (Uv-Vis) . ....	29
2	OBJETIVOS. ....	30
3	PARTE EXPERIMENTAL. ....	31
3.1	Materiais e Técnicas Analíticas. ....	31
3.1.1	Análise por RMN.. ....	31
3.1.2	Análise por Espectrometria de Massas. ....	31
3.1.3	Análise por FT-IV. ....	32
3.1.4	Análise por UV-vis. ....	32
3.1.5	Ponto de fusão . ....	32
3.2	Procedimentos de Síntese. ....	33

3.2.1	Síntese do isotiocianato de benzoíla. . . . .	33
3.2.2	Síntese das benzoiltiouréias intermediarias 1-3. . . . .	34
3.2.2.1	Dados experimentais dos compostos 1-3. . . . .	35
3.2.3	Procedimento geral para síntese do <i>N</i> -(3-aminopropil)-2-azepanona (APA). . . . .	37
3.2.4	Síntese das benzoilguanidinas. Obtenção dos compostos 4-20. . .	37
3.2.4.1	Dados experimentais dos compostos 4-20. . . . .	39
4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS. . . . .	56
4.1	Caracterização dos intermediários tiouréias. . . . .	56
4.1.1	Caracterização das tiouréias por MS. . . . .	56
4.1.2	Caracterização das tiouréias por RMN. . . . .	57
4.1.3	Caracterização das tiouréias por FT-IV. . . . .	59
4.2	Caracterização das guanidinas 4-20. . . . .	60
4.2.1	Caracterização das guanidinas 4-20 por MS. . . . .	60
4.2.2	Caracterização das guanidinas 4-20 por FT-IV. . . . .	66
4.2.3	Caracterização dos compostos por UV-Vis. . . . .	68
4.2.4	Caracterização dos compostos 4-20 por RMN. . . . .	72
4.3	Estudo da isomeria E/Z das guanidinas 4-20 por RMN. . . . .	75
4.3.1	Influência do <i>p</i> -substituinte na proporção dos isômeros E/Z. . . . .	82
5	CONCLUSÕES. . . . .	86
6	REFERÊNCIAS. . . . .	87
	ANEXO 1: SEÇÃO DE ESPECTROS . . . . .	92

## 1. INTRODUÇÃO

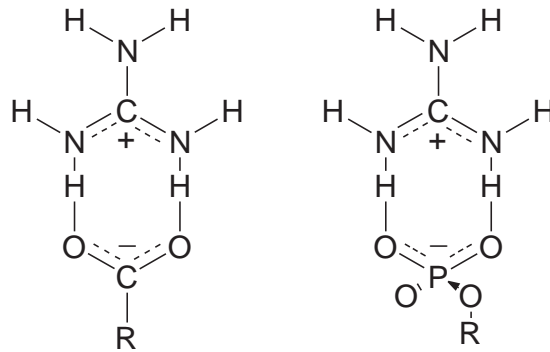
### 1.1. Motivação para o estudo de guanidinas

Existem diferentes reagentes e materiais de partida<sup>1</sup> utilizados em metodologias para a síntese de derivados guanidínicos. As tiouréias são materiais de partida eficientes para formação de guanidinas na presença de diferentes catalisadores.<sup>2-12</sup> Moléculas contendo o núcleo guanidínico (Figura 1) são usadas em drogas de diversas ações, atuando como dilatadores cardiovasculares,<sup>13</sup> anti-histamínicos,<sup>14</sup> agentes anti-inflamatórios,<sup>15,16</sup> anti-diabéticos,<sup>17</sup> anti-bactericidas, antifúngicos,<sup>18</sup> anti-protozoário, antiparasítico<sup>19</sup> e antiviral.<sup>20,21</sup>



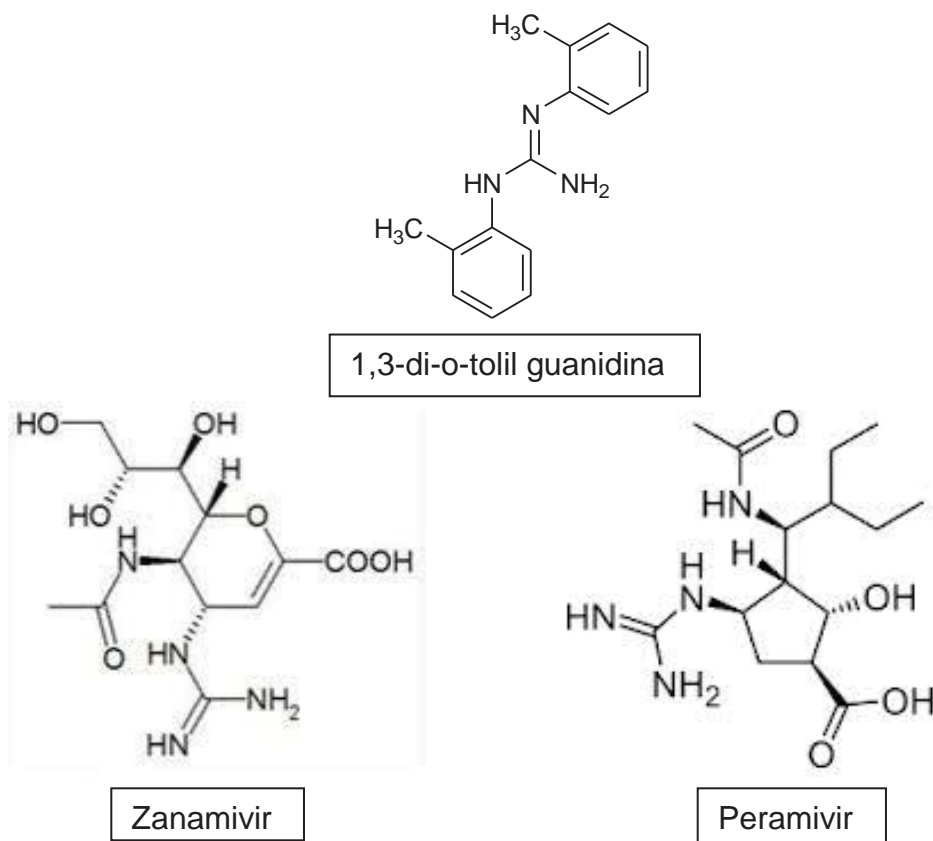
**Figura 1.** O núcleo guanidínico.

A atividade farmacológica de moléculas contendo o núcleo guanidínico ocorre devido à capacidade de ligação do íon guanidínium com espécies carregadas negativamente, como carboxilatos e fosfatos, que são grupos constituintes de membranas biológicas e organelas. A ressonância do cátion guanidínico e do ânion carboxilato (ou fosfato) são complementares, e ligações iônicas podem ser formadas simultaneamente entre os dois átomos de nitrogênio partilhando a carga positiva e os dois átomos de oxigênio partilhando a carga negativa, com a ligação de hidrogênio sendo curta e relativamente forte,<sup>22</sup> como pode ser visto na figura 2.



**Figura 2.** Ligação de grupos guanidínium com oxiânions.

Podemos citar outros exemplos de aplicações de guanidinas. Lamy e colaboradores relataram 1,3-di-*o*-tolil guanidinas bloqueando canais de cálcio e potássio em neurônios dopaminérgicos.<sup>23</sup> Zanamivir<sup>24</sup> e Peramivir<sup>25</sup> são guanidinas bioativas para todos os vírus influenza tipo A e B.<sup>26</sup> (Figura 3)



**Figura 3.** Estruturas da 1,3-di-*o*-tolil guanidina, Zanamivir e Peramivir.

Benzoilguanidinas têm demonstrado capacidade de formar ligações de hidrogênio inter e intramoleculares,<sup>2</sup> e este comportamento pode ser relevante para atividade anticonvulsante. Benzoilguanidinas também são usados como fortes e seletivos inibidores de trocadores  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE) que são proteínas integrais de membrana capazes de trocar íons  $\text{H}^+$  intracelular por íons  $\text{Na}^+$  extracelular. Alterações na troca de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  implicam em processos fisiopatológicos como hipertensão, disfunção pós-isquêmica e morte celular. A inibição do trocador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  durante isquemia e reperfusão cardíaca tem se apresentado benéfico para a preservação da integridade celular e desempenho funcional, e assim aumentam o potencial para o tratamento de pacientes com doença cardíaca e aqueles com risco de isquemia/reperfusão.<sup>27-29</sup>

## 1.2. Espectrometria de Massas (MS)

A espectrometria de massas (MS) é uma poderosa técnica analítica que permite identificar diferentes compostos químicos e oferece informações valiosas quanto à sua estrutura química. MS pode ser usada para obter informações de massa molecular, fórmulas moleculares, pureza, isótopos e informações estruturais de muitos tipos de compostos orgânicos e inorgânicos. Durante a análise molecular, são produzidos íons carregados das moléculas introduzidas no espectrômetro de massas.<sup>30</sup> A produção de espécies iônicas moleculares e seus fragmentos podem ser realizados através de diversas técnicas de ionização. Cada técnica é baseada em princípios diferentes e muitas vezes são específicas na sua aplicação.

A Espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS) é uma técnica de ionização branda que permite a produção de íons com base em compostos de alta massa molecular e não-voláteis. Em ESI-MS as espécies iônicas

moleculares são obtidas por protonação ou desprotonação de moléculas neutras através de uma reação ácido-base. Se a molécula possui sítios protonáveis, ela é adicionada a um ácido (fórmico) e a análise será realizada em modo iônico positivo (ESI(+))MS). Se ela possui sítios desprotonáveis, adiciona-se uma base (hidróxido de amônio) e a análise será realizada em modo iônico negativo (ESI(-))MS. A obtenção de espécies iônicas moleculares proporcionadas por ESI impulsionou o desenvolvimento de técnicas de fragmentação induzida visando à caracterização da estrutura molecular. Com isso, é aplicada a espectrometria de massas *tandem* ou sequencial (MS/MS), na qual os fragmentos dos íons de interesse são gerados por dissociação induzida por colisão.<sup>31</sup>

Para a caracterização e estudo de novos compostos sintéticos é importante contar com uma técnica de ionização que facilite a informação da massa molecular, e ao mesmo tempo, que seja também uma técnica de alta resolução, que pode medir valores de  $m/z$  de até quatro casas decimais, e assim fornecer um método extremamente exato para determinar as massas moleculares e conseqüentemente determinar as fórmulas moleculares através dos defeitos de massas dos átomos. A ionização por ESI-MS utilizando-se um analisador QToF permite a combinação de uma técnica branda, com Espectrometria de Massas de alta resolução.

Os compostos sintetizados no decorrer do presente trabalho foram estudados por ESI/MS. A diferença entre as massas calculadas e encontradas experimentalmente foi abaixo de 0,0030 para todas as moléculas. Após a comprovação da formação dos produtos desejados, foi realizado um estudo da fragmentação desses compostos por dissociação induzida por colisão (CID) com argônio, permitindo a comprovação estrutural e o estudo dos caminhos de fragmentação de todas as guanidinas.



### 1.3. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

RMN é uma das mais importantes técnicas para elucidação estrutural de moléculas pequenas e médias, além de macromoléculas, como proteínas ou ácidos nucleicos.<sup>32</sup> A técnica baseia-se na absorção de energia da ordem de radiofrequências pelos núcleos dos átomos, sendo os núcleos de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) os mais utilizados. Essa absorção é feita na presença de um campo magnético forte e de um modo não destrutivo, podendo fornecer informação acerca da estrutura tridimensional e da dinâmica das moléculas no estado líquido ou sólido.<sup>33</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  nem sempre proporcionam informação suficiente sobre as ligações intramoleculares. Entretanto esse tipo de informação pode ser obtido utilizando-se técnicas de RMN bidimensionais, como o  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (COrrelation SpectroscopY),  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY),  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ou  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation). O auxílio dessas técnicas bidimensionais permite a atribuição sem ambiguidade dos sinais no espectro, permitindo a completa caracterização estrutural da molécula em análise.

Além da utilidade para elucidação da estrutura molecular, RMN também é um método utilizado para estudar processos dinâmicos que ocorrem em solução. Devido à escala de tempo característica dessa técnica, que utiliza frequências da ordem dos mega-hertz, é possível obter espectros que fornecem informação sobre equilíbrio químico, fenômenos de troca de hidrogênio, movimentação intramolecular e relaxação nuclear.<sup>34</sup>

A dinâmica molecular apresenta importantes efeitos nas propriedades mecânicas e físico-químicas de moléculas, como no comportamento de materiais

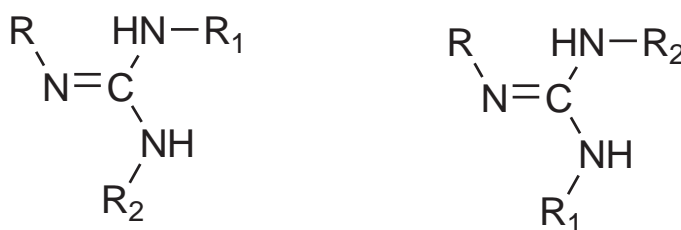
amorfo,<sup>35</sup> condução em polímeros,<sup>36, 37</sup> na classificação de resinas,<sup>38</sup> etc. Os efeitos da troca intra ou intermolecular entre locais magneticamente não equivalentes em equilíbrio termodinâmico podem ser utilizados para a medição de constantes de equilíbrio, constantes de velocidade ou parâmetros termodinâmicos do processo.<sup>34</sup>

Além de ser utilizada na análise de fármacos, no controle e qualidade de produtos químicos, na investigação de substâncias desconhecidas e na análise de polímeros, a RMN é utilizada nos processos dinâmicos para estudar a interação entre diferentes espécies moleculares<sup>33</sup> e pode também estabelecer a pureza isomérica de espécies farmacologicamente ativas.

Substâncias biologicamente importantes podem apresentar isomerização,<sup>39</sup> e conhecer as formas isoméricas dessas substâncias é importante na elaboração de novos fármacos. A indústria farmacêutica tem interesse, por exemplo, pelo fenômeno do tautomerismo, pois a atividade biológica de tautômeros pode ser completamente diferentes.<sup>39</sup> Outro tipo de isomeria importante para a indústria farmacêutica é a isomeria geométrica, uma vez que isômeros E e Z podem possuir diferentes propriedades quelantes assim como diferentes atividades farmacodinâmicas.<sup>40</sup> Como exemplo, podemos citar Reggio e colaboradores<sup>41</sup> que reportaram o isômero geométrico E de aminoalquilindenos com maior afinidade pelo receptor canabinoide CB1 e valores médios maiores de atividade farmacológica do que os correspondentes isômeros geométricos Z. Sylte e Dahl<sup>42</sup> reportaram que o isômero Z-cloroprotixeno apresenta atividade antidopaminérgica enquanto o isômero E é praticamente inativo.

Desta forma, uma vez realizada a caracterização estrutural dos compostos, pode-se começar um estudo isomérico por meio da aquisição de espectros de RMN a diferentes temperaturas. A diminuição de temperatura diminui os efeitos dinâmicos

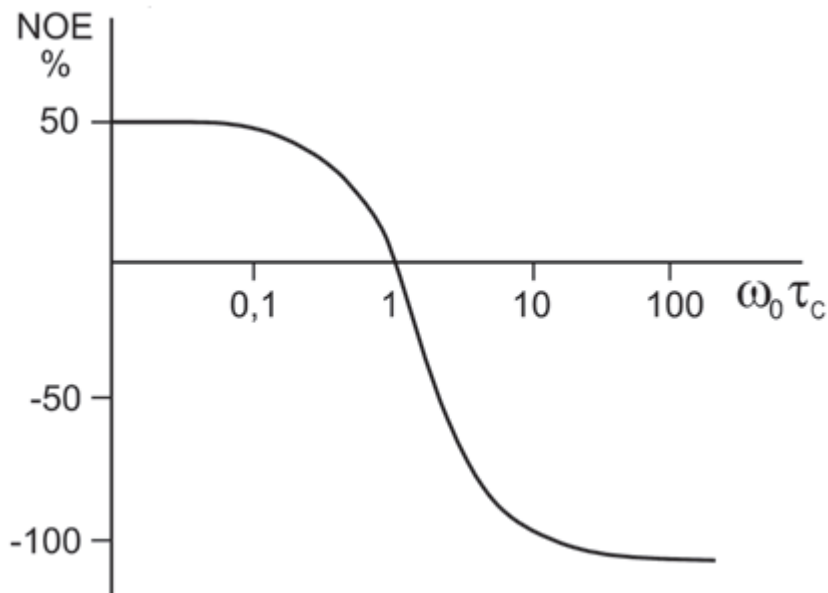
e, portanto permite estudar, entre outros fenômenos a interconversão entre isômeros geométricos.<sup>43-45</sup> Uma análise detalhada dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  pode determinar as proporções dos isômeros por meio da integração de sinais característicos de cada isômero nos espectros obtidos em diferentes valores de temperatura.<sup>46,47</sup> Para os compostos com o núcleo guanidínico, onde os isômeros E/Z são em relação à posição da dupla ligação entre um átomo de nitrogênio e o carbono central (Figura 4), os espectros de HMBC de  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  são fundamentais para determinar qual nitrogênio do núcleo guanidínico participa da dupla ligação.



**Figura 4.** Isomerismo E/Z em guanidinas.

Outra técnica importante na determinação estrutural e no estudo de isomeria é o efeito nuclear Overhauser (NOE) que é o resultado de interações dipolo-dipolo entre spins nucleares próximos. O NOE depende da distância linear entre os núcleos e é independente do fato de existir ou não acoplamento escalar  $J$  entre esses núcleos. Quando dois núcleos estão muito próximos no espaço, o momento de dipolo magnético de um núcleo influencia no do outro, causando uma transferência de polarização entre esses spins nucleares e gerando as interações dipolo-dipolo entre esses núcleos. É possível observar sinais de NOE, positivos e negativos simultaneamente, e essa característica está relacionada com processos dinâmicos.<sup>48</sup> A observação de efeito NOE negativo em moléculas pouco volumosas indica um fenômeno de intercâmbio na posição de hidrogênios (como no caso do

tautomerismo), ou de interconversão configuracional (como no equilíbrio entre os isômeros E/Z).<sup>49</sup> A interconversão entre os isômeros pode, portanto, ser confirmada pela observação desses sinais negativos nos espectros de NOESY.<sup>50,51</sup> Os sinais diagonais no espectro NOESY são sempre ajustados para uma fase, geralmente para a fase negativa, e então, os sinais de correlação no NOESY serão positivos para moléculas de pouco volume. Se algum sinal de correlação for observado com a mesma fase dos sinais da linha diagonal (ou seja, NOE negativo) significa que um processo de intercâmbio químico está ocorrendo.<sup>51</sup> Isso acontece porque o efeito NOE depende do tempo de correlação ( $\tau_c$ ) entre os spins. Para moléculas pouco volumosas que se movimentam rapidamente ( $\omega_0\tau_c < 1$ ), são observados NOE positivos. Para moléculas grandes com movimentos mais lentos ( $\omega_0\tau_c > 1$ ), são observados NOE negativos.



**Figura 5.** Dependência do NOE homonuclear entre hidrogênios em função do tempo de correlação  $\tau_c$ .<sup>52</sup>

Processos de intercâmbio químico resultam em um aumento do tempo de correlação, fazendo com que os núcleos que participam do intercâmbio em moléculas pouco volumosas apresentem NOE negativo. Esse mesmo princípio é utilizado também para determinar sítios ativos de ligação através da transferência de magnetização receptor-ligante, onde uma molécula pouco volumosa ligada a um receptor macromolecular comporta-se como parte da macromolécula, apresentando NOEs negativos.

#### 1.4. Espectroscopia de Absorção na região do Ultra-violeta/Visível (Uv-Vis)

A espectroscopia de absorção na região do UV-Vis é utilizada em química, biologia, ciências forenses, engenharia, agricultura, análises clínicas, dentre muitos outros campos.<sup>53</sup> Cada espécie molecular é capaz de absorver suas próprias frequências características de radiação eletromagnética, sendo que a absorção segue a lei de Lambert-Beer. De acordo com essa lei, a absorbância ( $A$ ) é diretamente proporcional à concentração do analito  $c$  e ao caminho óptico  $b$  do meio no qual encontra-se o analito,

$$A = \epsilon bc$$

onde  $\epsilon$  é a constante de proporcionalidade denominada absorvidade molar.

A absorção molecular na região do UV-Vis depende da estrutura eletrônica da molécula. Essa absorção de energia é quantizada e produz transições de elétrons no estado fundamental para orbitais de maior energia em um estado excitado, sendo que essas transições eletrônicas envolvem elétrons  $\pi$  e  $n$  (não ligantes) envolvidos em ligações químicas. Esses centros de absorção são responsáveis principalmente pelas transições  $\pi$ - $\pi^*$  e  $n$ - $\pi^*$ . Como a energia da radiação absorvida pela molécula é quantizada, torna-se possível encontrar a diferença de energia (Gap) entre o

orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO).<sup>54-56</sup>

As principais características de uma banda de absorção são a sua posição e sua intensidade, sendo que a posição fornece a informação da frequência (frequência ou energia da transição = inverso do comprimento de onda) necessária para que ocorra a transição eletrônica, e a intensidade depende da energia incidente e o sistema eletrônico, dando informação sobre a probabilidade de transição.

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho foram apresentar a síntese de novas benzoilguanidinas a partir de benzoiltiouréias e aminas, assim como a caracterização desses compostos por Espectroscopia de absorção no Infra-Vermelho (IV) com Transformada de Fourier, o estudo por Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (ESI-MS), GC-MS, Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , respectivamente) e Espectroscopia de absorção na região do Ultra-violeta/Visível (UV-Vis).

O estudo do isomerismo E/Z das guanidinas sintetizadas foi realizado por RMN de  $^1\text{H}$  utilizando variação de temperatura, e também através de técnicas de RMN bidimensionais, como  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY e NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Materiais e Técnicas Analíticas.

Os reagentes utilizados nesse trabalho (cloreto de benzoíla, isotiocianato de amônio, 4-nitroanilina, 4-bromoanilina, 4-cloroanilina, benzilamina, furfurilamina, ciclohexilamina, butilamina, DBU, trietilamina, nitrato de bismuto penta-hidratado, e os solventes *N,N*-dimetilformamida, acetonitrila e diclorometano foram obtidos da Sigma-Aldrich e utilizados sem nenhuma purificação prévia.

##### 3.1.1. Análise por RMN.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  foram obtidos a 400.13, 100.61 e 40.54 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  são referenciados utilizando tetrametilsilano (TMS). As análises foram realizadas em solução de  $\text{CDCl}_3$  e todos os picos são reportados em ppm. Os dados são apresentados como segue: deslocamento químico, multiplicidade (s = singleto, d = dublete, dd = dubleto de dubletes, t = tripleto, qua = quadrublete, qu = quintete, m = multiplete, br s = singleto largo), integração, e constante de acoplamento (em Hertz).

##### 3.1.2. Análise por Espectrometria de Massas.

Os espectros de ESI(+)-MS foram obtidos usando um espectrômetro de massas Micromass híbrido quadrupolo/tempo de voo (QTof) operando com resolução de 7000 e 5 ppm de precisão. A solução é infundida diretamente na fonte de ESI por meio de uma seringa a uma razão de fluxo de 10  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Os experimentos de ESI-MS/MS apresentaram íons fragmentos formados após colisões de 15-20 eV com argônio e foram compatíveis com as estruturas propostas. ESI-MS

e ESI-MS/MS foram adquiridos usando um Q-Tof em modo iônico positivo de uma solução de acetona com 0.1% de ácido fórmico, e usando as seguintes condições de operação: voltagens do cone e do capilar são selecionadas para 3500 e 45 V, respectivamente, com uma temperatura de desolvatação de 100°C.

### **3.1.3. Análise por FT-IV.**

As medidas de FT-IV foram feitas na forma de pastilhas de KBr. O KBr é previamente secado em estufa à 80°C por 24h. Para a fabricação das pastilhas, utiliza-se 1 mg de amostra para 20 mg de KBr, os sólidos são homogeneizados e a mistura é prensada na forma de uma pastilha. Os espectros foram obtidos num espectrômetro Bruker, modelo Vector 22, e coletados a temperatura ambiente (25°C) com 124 scans e resolução espectral de 4 cm<sup>-1</sup>.

### **3.1.4. Análise por UV-vis.**

Os espectros de UV-Vis foram obtidos em soluções de concentração 1 X 10<sup>-5</sup> M em 1,4-dioxano, em um espectrofotômetro Lambda 25 da Perkin-Elmer na faixa de 200-700 nm, com velocidade de scan de 240 nm/min, utilizando cubetas de quartzo.

### **3.1.5. Ponto de fusão.**

Os pontos de fusão (pf) são obtidos usando um aparelho Quimis Q-340 M. As amostras são colocadas em um tubo capilar fechado, e as temperaturas de pré-aquecimento, e final da rampa foram selecionados para 60°C e 250°C, respectivamente. A razão de aquecimento utilizada foi 6.0°C/min.

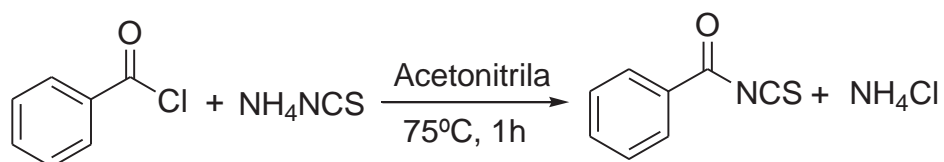


### 3.2. Procedimentos de Síntese.

As sínteses foram realizadas em três etapas para obtenção das guanidinas. Na primeira etapa sintetizou-se o benzoilisotiocianato, através da reação entre isotiocianato de amônio e cloreto de benzoíla. O benzoilisotiocianato foi usado para formação das tiouréias através da reação deste com *p*-nitro, *p*-cloro ou *p*-bromo anilina. As benzoiltiouréias foram utilizadas como intermediários para a síntese das guanidinas através da reação com aminas.

#### 3.2.1. Síntese do isotiocianato de benzoíla.

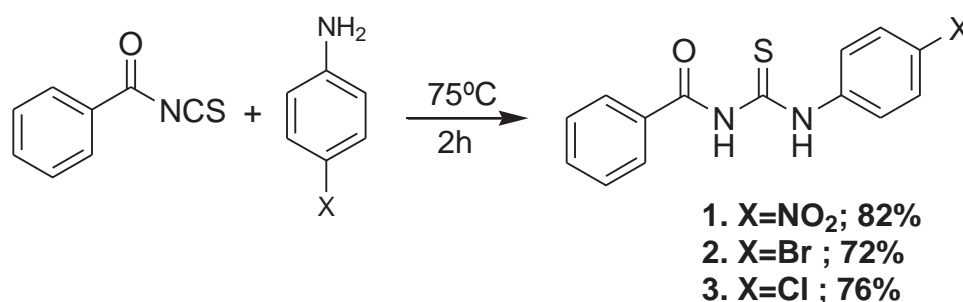
As tiouréias são facilmente obtidas através de um isotiocianato e uma amina. Desta forma, preparamos o benzoilisotiocianato, através da reação entre cloreto de benzoíla e isotiocianato de amônio. O isotiocianato de amônio (0.76 g, 10 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (~ 20 mL) e então adicionou-se lentamente o cloreto de benzoíla (1.40 g, 10 mmol) à esta solução. Em poucos instantes observou-se a formação de um sólido branco (cloreto de amônio), e então deixou-se a mistura resultante sob agitação e refluxo por 1 hora. Ao término do tempo, a solução foi filtrada utilizando um funil de Buchner e papel de filtro, removendo-se o cloreto de amônio formado. O benzoilisotiocianato em acetonitrila obtido foi usado na próxima etapa sem purificação ou caracterização.



**Esquema 1.** Síntese do benzoilisotiocianato utilizado como precursor para as benzoiltiouréias.

### 3.2.2. Síntese das benzoiltiouréias intermediárias 1-3.<sup>57</sup>

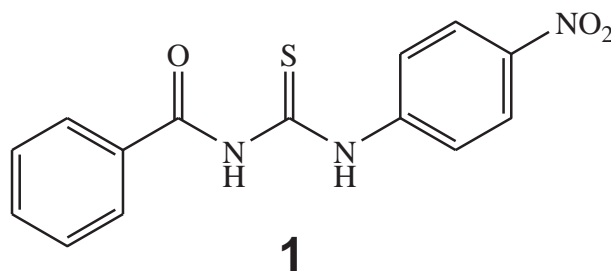
A segunda etapa para a síntese das guanidinas envolve a reação entre o benzoilisotiocianato previamente sintetizado e uma amina (foram utilizadas *p*-nitro, *p*-bromo e *p*-cloro anilina) para a formação das respectivas tiouréias: a 1-benzoil-3-(4-nitrofenil) tiouréia (**1**), 1-benzoil-3-(4-bromofenil) tiouréia (**2**) e o 1-benzoil-3-(4-clorofenil) tiouréia (**3**) como mostra o esquema 2.



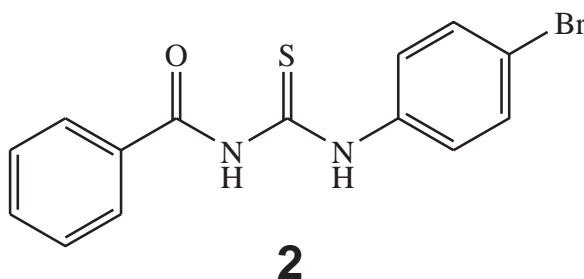
**Esquema 2.** Reação entre o benzoilisotiocianato e anilina *p*-substituída.

Adicionou-se 10 mmol de *p*-nitro, *p*-bromo ou *p*-cloro anilina sobre uma solução de isotiocianato de benzoila (item 3.2.1. acima) em acetonitrila. Em poucos instantes, nota-se a formação de um precipitado (que corresponde à respectiva tiouréia). A mistura reacional ficou sob agitação e refluxo por duas horas, quando a agitação foi interrompida e deixou-se esfriar até atingir a temperatura ambiente. Então o balão foi colocado no congelador por 10 minutos e realizou-se a filtragem utilizando-se um funil de Buchner e papel de filtro. O sólido no papel de filtro foi lavado com pequenas porções de acetonitrila gelada, e então obteve-se o resíduo cru em bons rendimentos (72-82%) que foi pesado e posteriormente caracterizado.

### 3.2.2.1. Dados experimentais dos compostos 1-3.

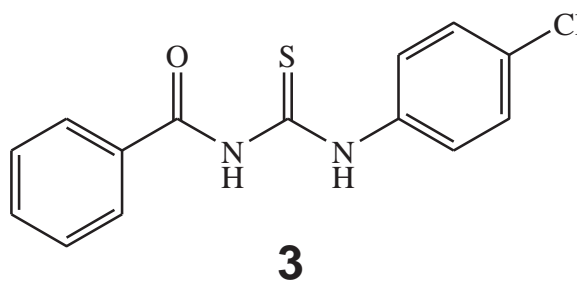


**1-benzoil-3-(4-nitrofenil) tiouréia (1).** Sólido de cor amarelo (2,31g, 82%): pf = 177-181°C (pf da literatura<sup>57</sup> = 176,6-178,1°C); RMN de <sup>1</sup>H (400,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,29 (m, 2H, *J* = 9,0, 7,0, 2,1 Hz), 8,06 (m, 2H, *J* = 9,0, 7,0, 2,0 Hz), 7,91 (m, 2H, *J* = 7,2, 1,6 Hz), 7,69 (m, 1H, *J* = 7,5, 1,2 Hz) e 7,57 (m, 2H, *J* = 7,4, 1,7 Hz) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (100,61 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178,4; 166,3; 145,3; 143,4; 134,3; 131,3; 129,5; 127,7; 124,7 e 123,3 ppm; FT-IV (KBr) ν 3261, 3074, 1683, 1609, 1507, 1324, 1263 e 1164 cm<sup>-1</sup>; ESI(+)-MS *m/z* encontrada: 302,0609, *m/z* calculada para [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> : 302,0599, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS: [M + H – C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O)NCS]<sup>+</sup> de *m/z* 139, [M + H – SCNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> de *m/z* 122 e [M + H – NH<sub>2</sub>C(S)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> de *m/z* 105. GC-MS/DI *m/z* (%): 105 (100), 77 (63), 180 (25), 121 (23), 138 (8), 301 (3).



**1-benzoil-3-(4-bromofenil) tiouréia (2).** Sólido de cor branco (2,41g, 72%); pf = 147-150°C; RMN de <sup>1</sup>H (400,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,88 (m,

2H,  $J = 7,0, 1,5$  Hz), 7,63 (m, 1H,  $J = 7,4, 1,3$  Hz), 7,57 (m, 2H,  $J = 6,6, 2,3$  Hz) e 7,52 (m, 4H,  $J = 6,9, 6,5, 2,2, 1,7$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,5; 167,2; 136,8; 134,0; 132,1; 131,6; 129,4; 127,6; 125,7 e 120,2 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3404, 3267, 3011, 1677, 1600, 1534, 1357, 1262 e 1148  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 334,9870,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 334,9854, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{NH}_2]^+$  de  $m/z$  215,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{NCS}]^+$  de  $m/z$  173,  $[\text{M} + \text{H} - \text{BrC}_6\text{H}_4\text{NCS}]^+$  de  $m/z$  122 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{BrC}_6\text{H}_4\text{NC}(\text{S})\text{NH}]^+$  de  $m/z$  105; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (49), 215 (33), 213 (32), 121 (11), 336 (9).



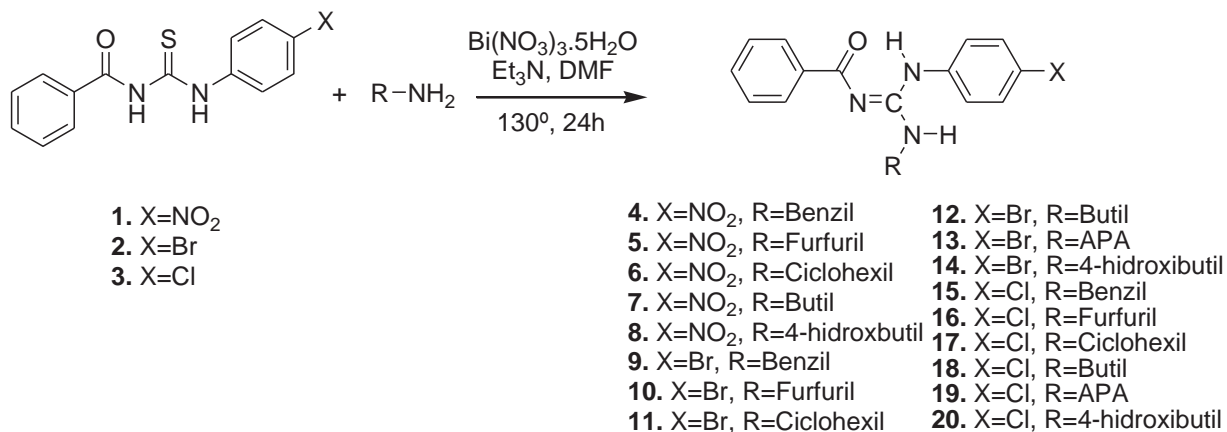
**1-benzoil-3-(4-clorofenil) tiouréia (3).** Sólido de cor branco (2,21g, 76%);  $\text{pf} = 137\text{-}140^\circ\text{C}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (400,13 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,34 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 7,99 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,71 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 7,66 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,54 (t, 2H,  $J = 7,7$  Hz) e 7,49 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  179,3; 168,1; 137,0; 133,1; 132,1; 130,2; 128,6; 128,5; 128,4 e 126,1 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3398, 3269, 3012, 1678, 1601, 1533, 1358, 1262 e 1159  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrado: 291,0369,  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 291,0359, Fragmentos iônicos observado em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{NCS}]^+$  de  $m/z$  128,  $[\text{M} + \text{H} - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{NCS}]^+$  de  $m/z$  122 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{NC}(\text{S})\text{NH}]^+$  de  $m/z$  105; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 169 (53), 77 (53), 290 (20), 171 (19), 127 (11).

### 3.2.3. Procedimento geral para síntese do *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA).<sup>58</sup>

O reagente APA foi preparado através da reação de hidrólise de 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).<sup>58</sup> Para tanto, misturou-se DBU (2.28 g, 15 mmol) e água (0.27 g, 15 mmol) em um balão acoplado a um condensador de refluxo e a mistura foi aquecida e agitada por 12 horas a 85°C. A amino-lactama foi obtida na forma de um óleo incolor e analisada por GC-MS.

### 3.2.4. Síntese das benzoilguanidinas.<sup>11</sup> Obtenção dos compostos 4-20.

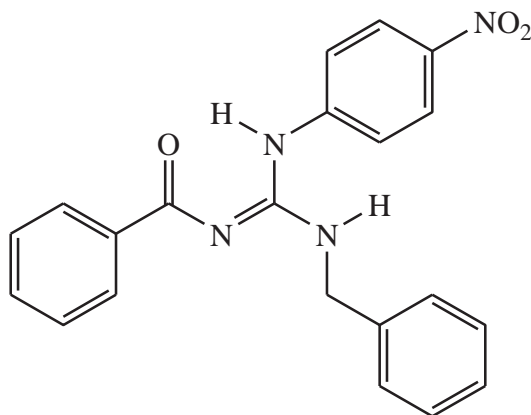
A terceira etapa consiste finalmente na síntese das guanidinas através da reação entre as tiouréias pré-sintetizadas e diferentes aminas. Os métodos mais utilizados na literatura para síntese de benzoilguanidinas são através do uso de sais de mercúrio ou de bismuto.<sup>2,11</sup> Esses dois métodos produzem rendimentos semelhantes das benzoilguanidinas, então escolhemos utilizar o que utiliza nitrato de bismuto penta-hidratado. Essa escolha foi feita pela maior facilidade de trabalhar com os resíduos do catalisador (em comparação com os resíduos que seriam gerados pelo sal de mercúrio), e também por este ser um catalisador acessível comercialmente e de fácil manuseio (é um sólido cristalino estável e resistente à umidade). Foram obtidos diferentes guanidinas através da reação entre as tiouréias **1**, **2** e **3**, com aminas (benzilamina, furfurilamina, ciclohexilamina, butilamina, *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) e 4-amino-1-butanol) (esquema 3).



**Esquema 3.** Reação entre benzoiltiouréias e aminas. Obtenção das benzoilguanidinas **4-20**.

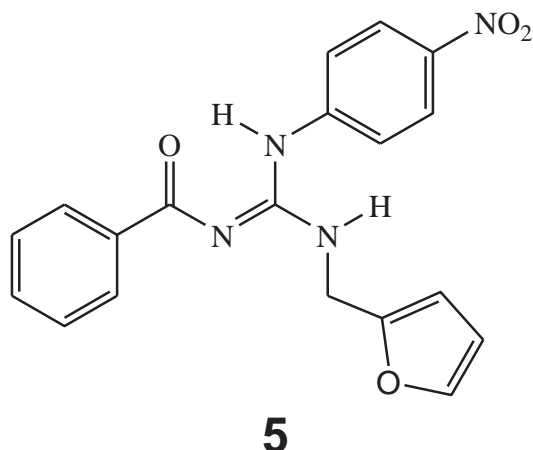
Para uma solução de 1 mmol de tiouréia (**1-3**) dissolvido em 5 mL de DMF, foi adicionado 2 mmol de amina, 4 mmol de trietilamina e 1 mmol de Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O. A solução ficou preta após poucos minutos e a mistura foi aquecida e agitada por 24 horas a 100°C. Após o tempo de reação, esperou-se a solução atingir temperatura ambiente e a suspensão foi filtrada usando um bloco de celite em um funil de Buchner de vidro com placa porosa. Esse bloco foi lavado com ~ 20 mL de diclorometano. O filtrado foi transferido para um funil de separação onde se realizou a remoção das impurezas através de extração com água (4 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, e após filtragem foi evaporada. O resíduo cru obtido após a evaporação do solvente foi recristalizado em uma mistura éter etílico/éter de petróleo. As guanidinas **4-20** foram obtidas em bons rendimentos (ver dados experimentais abaixo) e caracterizadas. Na reação entre a tiouréia **1** (Tio-NO<sub>2</sub>) e APA, obteve-se rendimento muito baixo e o produto se apresentou com grande número de impurezas mesmo após os procedimentos de purificação mencionados. Portanto optamos por não relatar tal síntese no presente trabalho.

### 3.2.4.1. Dados experimentais dos compostos 4-20.



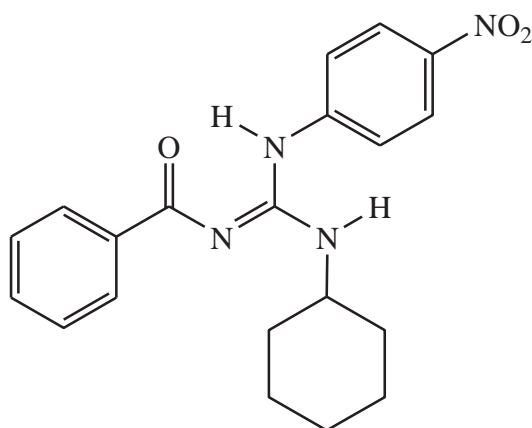
**4**

**1-benzil-2-benzoil-3-(4-nitrofenil) guanidina (4).** Sólido de cor amarelo (0,25g, 66%); pf = 134-137°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,63 (s, 1H), 11,33 (t, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,30 – 8,21 (m, 6H), 8,12 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,51 – 7,33 (m, 18H), 5,99 (t, 1H), 4,92 (d, 2H) e 4,64 (d, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,1; 177,7; 157,7; 156,9; 144,1; 143,6; 142,6; 142,2; 137,8; 137,2; 134,8; 132,0; 129,5; 129,0; 128,9; 128,3; 128,2; 127,9; 127,8; 127,0; 126,9; 125,8; 124,7; 123,6; 121,8; 45,5 e 45,1 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3423, 3061, 3027, 2930, 1630, 1601, 1566, 1505, 1329 e 1109  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrado: 375,1454,  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$  : 375,1457, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  91; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 91 (49), 77 (48), 374 (33), 236 (15), 269 (3).

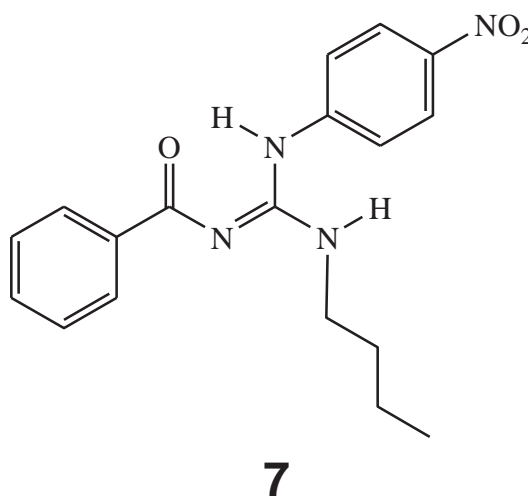


**1-furfuril-2-benzoil-3-(4-nitrofenil) guanidina (5).** Sólido de cor marrom (0,28 g, 78%); pf = 93-98°C; RMN de  $^1\text{H}$  à -60°C (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,62 (s, 1H), 11,30 (t, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 – 8,11 (m, 8H), 7,78 – 7,38 (m, 12H), 6,46 – 6,40 (m, 4H), 5,94 (t, 1H), 4,87 (d, 2H) e 4,64 (d, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à -60°C (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,6; 156,5; 150,3; 143,1; 142,6; 132,0; 129,0; 128,9; 128,2; 125,9; 124,8; 123,5; 121,6; 112,2; 110,6; 109,2; 108,5; 38,3 e 38,1 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3308, 3234, 3118, 2927, 1628, 1600, 1570, 1512, 1339 e 1113  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrado: 365,1214,  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$ : 365,1250, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  81; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (57), 81 (53), 259 (5), 364 (4).

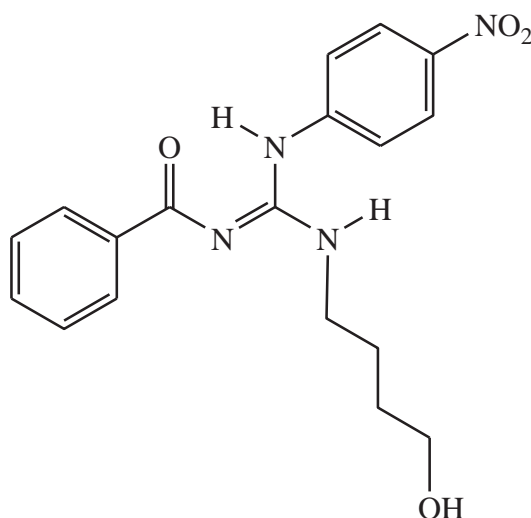


**6**

**1-ciclohexil-2-benzoil-3-(4-nitrofenil) guanidina (6).** Sólido de cor amarelo (0,17g, 45%); pf = 166-175°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,54 (s, 1H), 10,95 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 – 8,11 (m, 8H), 7,89 – 7,35 (m, 10H), 5,50 (d, 1H), 4,24 – 3,63 (m, 2H) e 2,18 – 1,07 (m, 20H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,5; 156,3; 155,9; 144,4; 143,7; 142,6; 142,4; 137,4; 137,3; 131,9; 131,8; 128,8; 128,6; 128,3; 128,2; 125,8; 124,6; 123,0; 122,4; 51,0; 50,6; 33,2; 33,0; 25,1 e 24,7 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3244, 3061, 2932, 2856, 1591, 1566, 1509, 1338 e 1109  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrado: 367,1804,  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 367,1770, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_{11}]^+$  de  $m/z$  285,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}]^+$  de  $m/z$  164,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  100; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (35), 133 (31), 121 (14), 283 (6), 366 (1,5).

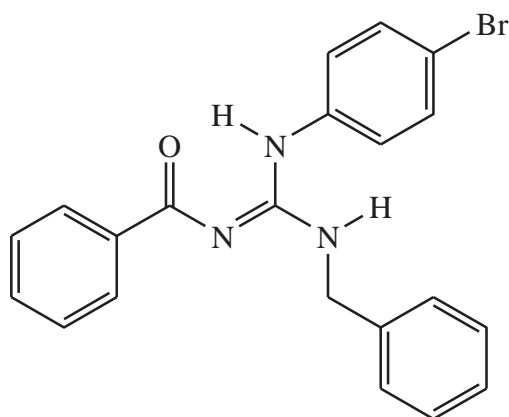


**1-butil-2-benzoil-3-(4-nitrofenil) guanidina (7).** Sólido de cor amarelo (0,12 g, 35%); *pf* = 119-125°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,51 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,32 – 8,12 (m, 9H), 7,86 – 7,12 (m, 10H), 5,76 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,67 – 1,61 (m, 4H), 1,43 – 1,36 (m, 4H) e 1,00 – 0,87 (m, 6H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,1; 133,1; 128,8; 128,5; 125,6; 123,2; 42,4; 31,3; 20,2 e 13,8 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3231, 3063, 2930, 1729, 1617, 1570, 1516, 1343 e 1111  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS *m/z* encontrada: 341,1585, *m/z* calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 341,1614, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$  de *m/z* 220,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$  de *m/z* 164,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2]^+$  de *m/z* 122 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2]^+$  de *m/z* 105; GC-MS/DI *m/z* (%): 105 (100), 77 (39), 218 (8), 298 (4), 283 (4), 311 (2), 340 (2).



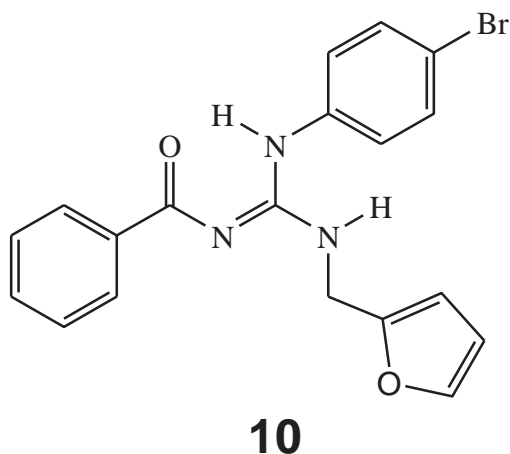
## 8

**1-(4-hidroxibutil)-2-benzoil-3-(4-nitrofenil) guanidina (8).** Sólido de cor marrom (0,19 g, 53%); RMN de  $^1\text{H}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (d, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,51 (m, 1H) 7,44 – 7,40 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,86 – 1,79 (qu, 2H) e 1,73 – 1,67 (qu, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132,2; 129,4; 128,6; 128,5; 126,8; 125,2; 122,5; 62,7; 41,3; 29,7 e 26,7 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3405, 3371, 3094, 2947, 1633, 1607, 1563 e 1338  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 357,1617,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$ : 357,1563, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$  de  $m/z$  164,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  122, e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3]^+$  de  $m/z$  105; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (57), 234 (18), 121 (17), 138 (15), 235 (12), 164 (11), 356 (1).

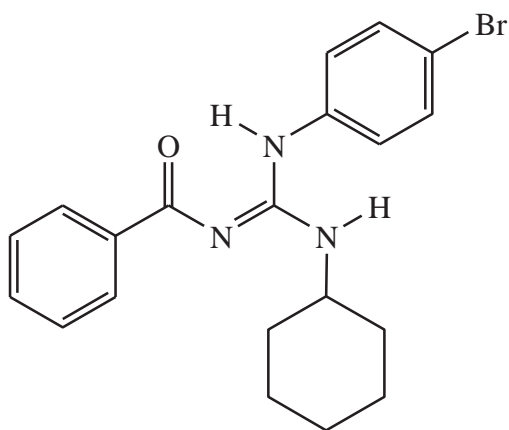


**9**

**1-benzil-2-benzoil-3-(4-bromofenil) guanidina (9).** Sólido de cor marrom claro (0,29 g, 71%); pf = 82-88°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,15 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 5H), 7,41 – 7,35 (m, 5H), 7,14 (d, 2H), 5,45 (t, 1H) e 4,85 (d, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,5; 158,1; 138,2; 137,6; 134,1; 133,1; 131,6; 129,2; 128,9; 128,8; 128,1; 127,7; 127,4; 120,6 e 44,8 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3432, 3062, 2930, 1601, 1559, 1363 e 1196  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 408,0771 e 410,0649,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 408,0771 e 410,0694, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS ( $m/z$  408):  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_7\text{NO}]^+$  de  $m/z$  287,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_3]^+$  de  $m/z$  105,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  91; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 91 (60), 77 (56), 409 (19), 407 (19), 287(11), 171 (9).

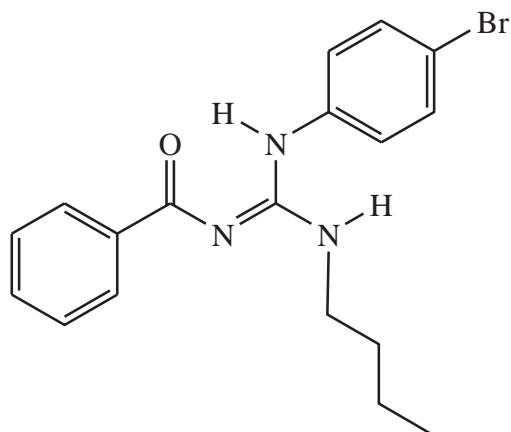


**1-furfuril-2-benzoyl-3-(4-bromofenil) guanidina (10).** Sólido de cor marrom (0,29 g, 69%); pf = 86-90°C; RMN de  $^1\text{H}$  à -60°C (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,14 (s, 1H), 10,60 (s, 0.4H), 8,31 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 7,56 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,52 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 6,36 (s, 2H), 5,43 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz) e 4,80 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à -60°C (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,4; 157,6; 150,7; 142,3; 137,6; 134,2; 133,1; 131,6; 128,9; 128,0; 127,2; 120,4; 110,4; 108,0 e 37,9 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à -60°C (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86,87; 104,95 e 172,87 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3413, 3063, 2930, 1603, 1559, 1360 e 1193  $\text{cm}^{-1}$  ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 398,0540 e 400,0420,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 398,0504 e 400,0486, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS ( $m/z$  398):  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  81; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 81 (92), 77 (57), 292 (8), 294 (8), 171 (5), 399 (4,3), 397 (4,3).

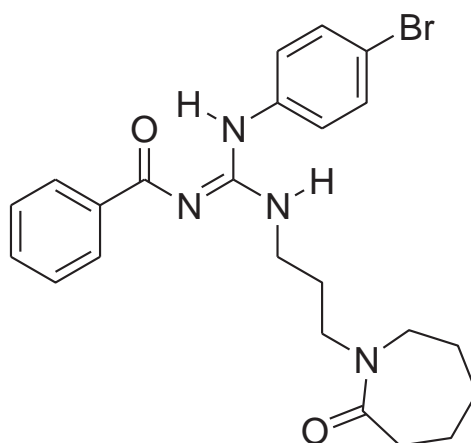


## 11

**1-ciclohexil-2-benzoil-3-(4-bromofenil) guanidina (11).** Sólido de cor branco (0,27 g, 68%); pf = 132-137°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,12 (s, 1H), 10,83 (d, 0.1H,  $J = 7,3$  Hz), 8,27 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 7,59 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,56 (m, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,52 (d, 2H,  $J = 7,5$ ), 7,17 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 4,84 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,17 – 4,08 (m, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 2,11 (d, 2H,  $J = 10,2$  Hz), 1,82 (d, 2H,  $J = 12,9$  Hz), 1,71 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz), 1,48 – 1,39 (m, 2H,  $J = 13,0$  Hz) e 1,16 – 1,04 (m, 3H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,8; 157,7; 138,6; 135,6; 133,2; 131,4; 129,2; 128,1; 126,9; 120,1; 50,4; 33,2; 25,7 e 24,9 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  103,72 e 105,80 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3273, 3058, 2930, 2851, 1592, 1564, 1372 e 1218  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 400,1053 e 402,1031,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 400,1024 e 402,1006, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS ( $m/z$  400):  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_7\text{NO}]^+$  de  $m/z$  279,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}]^+$  de  $m/z$  197,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Br}]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_3]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{OBr}]^+$  de  $m/z$  100; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (50), 98 (24), 171 (18), 173 (17), 319 (13), 317 (13), 401 (6), 399 (6).

**12**

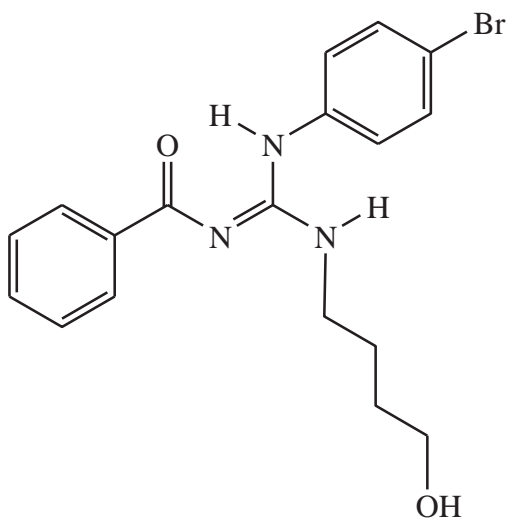
**1-butil-2-benzoil-3-(4-bromofenil) guanidina (12).** Sólido de cor amarelo (0,26 g, 70%); *pf* = 89-96°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,09 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,29 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 7,58 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,54 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 7,50 (m, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,16 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 4,99 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 3,58 (qua, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 1,59 (qu, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,38 (sex, 2H,  $J = 7,4$  Hz) e 0,96 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,3; 158,0; 137,8; 134,5; 133,1; 131,4; 128,8; 128,0; 127,2; 124,9; 120,3; 41,1; 31,6; 20,0 e 14,0 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90,35; 103,92 e 172,94 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3276, 3063, 2960, 2868, 1614, 1544 e 1348  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 374,0888 e 376,0887,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 374,0868 e 376,0849, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS ( $m/z$  374):  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_7\text{NO}]^+$  de  $m/z$  253,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$  de  $m/z$  197,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2]^+$  de  $m/z$  122 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_3]^+$  de  $m/z$  105; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (39), 171 (13), 173 (13), 373 (4), 375 (4).



## 13

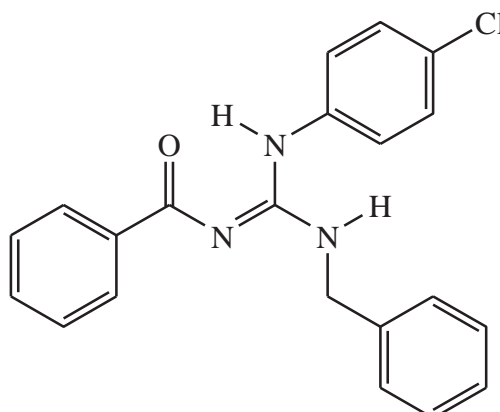
**1-(propil-2-azepanona)-2-benzoyl-3-(4-bromofenil) guanidina (13).** Sólido de cor amarelo (0,31 g, 65%); pf = 111-115°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,29 (s, 1H), 10,94 (t, 0,1H,  $J = 5,8$  Hz), 9,54 (s, 0,1H), 8,28 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 7,58 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,54 (d, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 7,49 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 7,24 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,00 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 3,53 – 3,43 (m, 6H), 2,52 (s, 2H) e 1,90 – 1,68 (m, 8H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (101,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,3; 176,8; 158,0; 138,7; 135,4; 132,8; 131,1; 128,9; 127,8; 125,9; 119,5; 49,8; 45,3; 37,8; 37,0; 29,9; 28,6; 27,8 e 23,4 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89,08; 105,24 e 173,18 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3331, 3052, 2933, 1638, 1596, 1568 e 1360  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 471,1393 e 473,1288,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 471,1396 e 473,1378. Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  154 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}]^+$  de  $m/z$  105;





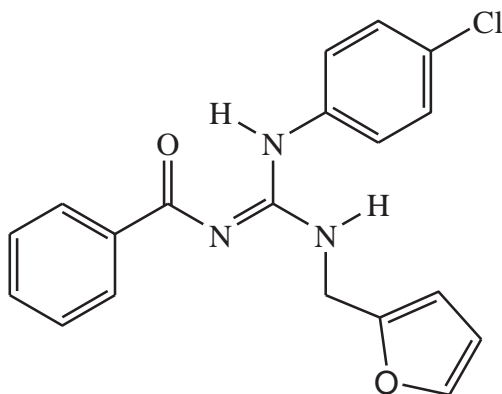
## 14

**1-(4-hidroxibutil)-2-benzoil-3-(4-bromofenil) guanidina (14).** Sólido de cor amarelo claro (0,24 g, 62%); RMN de  $^1\text{H}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,05 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 5H), 7,16 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,70 (s, 2H) e 1,61 (s, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133,0; 131,6; 129,0; 128,1; 127,2; 62,5; 41,4; 29,4 e 26,5 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3461, 3355, 3062, 2946, 1701, 1600, 1568 e 1372  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 390,0877 e 392,0779,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 390,0817 e 392,0799. Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$  de  $m/z$  197,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}]^+$  de  $m/z$  122, e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  105; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (51), 171 (14), 173 (13), 219 (9), 198 (9), 122 (9), 196 (8), 389 (2) e 391 (2).

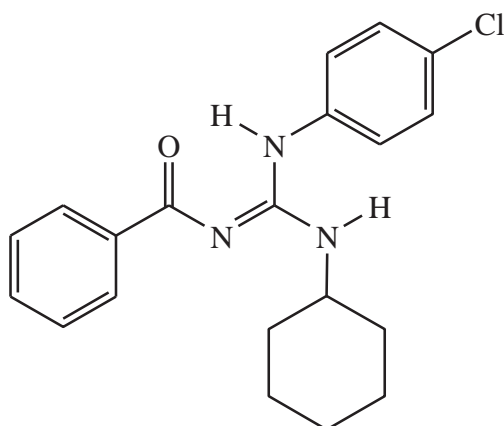


## 15

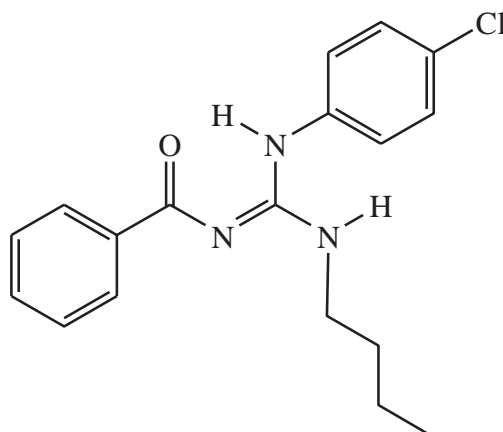
**1-benzil-2-benzoil-3-(4-clorofenil) guanidina (15).** Sólido de cor amarelo (0,25 g, 69%); pf = 84-88°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,16 (s, 1H), 11,20 (t, 0,1H,  $J = 5,1$  Hz), 10,00 (s, 0,1H), 8,29 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,56 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,48 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 7,42 – 7,37 (m, 6H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 5,44 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz) e 4,85 (d, 2H,  $J = 5,8$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,5; 158,2; 138,2; 137,6; 133,6; 132,5; 131,5; 130,1; 128,9; 128,7; 128,0; 127,6; 127,1 e 44,8 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  91,63; 104,21; 115,44 e 172,62 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3435, 3064, 2931, 1601, 1558, 1361 e 1198  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 364,1241,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 364,1217, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$  de  $m/z$  243,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_3]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  91; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 91 (75), 77 (68), 363 (31), 127 (24), 241 (16).

**16**

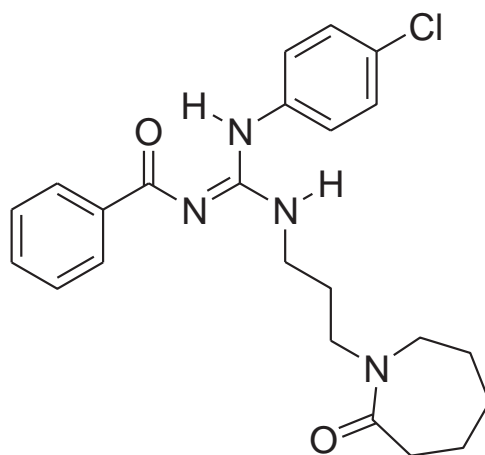
**1-furfuril-2-benzoyl-3-(4-clorofenil) guanidina (16).** Sólido de cor marrom (0,25 g, 70%); pf = 89-91°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,12 (s, 1H), 8,31 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 7,56 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,49 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,20 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 6,36 (m, 2H) 5,45 (t, 1H,  $J = 5,5$  Hz) e 4,80 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (101,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,4; 157,7; 150,8; 142,3; 137,6; 133,6; 132,5; 131,5; 130,1; 128,9; 128,0; 126,9; 110,4; 107,9 e 37,9 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  86,75; 104,74 e 173,01 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3411, 3065, 2950, 1602, 1565, 1362 e 1196  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 354,0980,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 354,1009, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_6\text{NO}]^+$  de  $m/z$  257,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  81; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (50), 96 (49), 248 (31), 353 (20), 324 (13), 127 (13).

**17**

**1-ciclohexil-2-benzoil-3-(4-clorofenil) guanidina (17).** Sólido de cor branca (0,25 g, 71%); pf = 154-156°C; RMN de  $^1\text{H}$  NMR à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,13 (s, 1H), 10,82 (d, 0,1H,  $J = 6,4$  Hz), 8,27 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 7,57 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,51 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,23 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 4,82 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,16 – 4,09 (m, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 2,11 (d, 2H,  $J = 10,4$  Hz), 1,82 (d, 2H,  $J = 12,6$  Hz), 1,71 (d, 1H,  $J = 14,1$  Hz), 1,49 – 1,39 (m, 2H,  $J = 13,3$  Hz) e 1,17 – 1,02 (m, 3H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,8; 157,8; 138,7; 135,1; 131,4; 130,3; 129,2; 128,0; 126,7; 113,6; 50,4; 33,2; 25,7 e 24,9 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  103,58; 105,84; e 173,22 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3247, 3059, 2922, 2856, 1592, 1557, 1375 e 1223  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 356,1544,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 356,1530, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$  de  $m/z$  235,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}]^+$  de  $m/z$  153,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2]^+$  de  $m/z$  122,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_3]^+$  de  $m/z$  105 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}]^+$  de  $m/z$  100; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 127 (36), 77 (34), 273 (28), 355 (8).

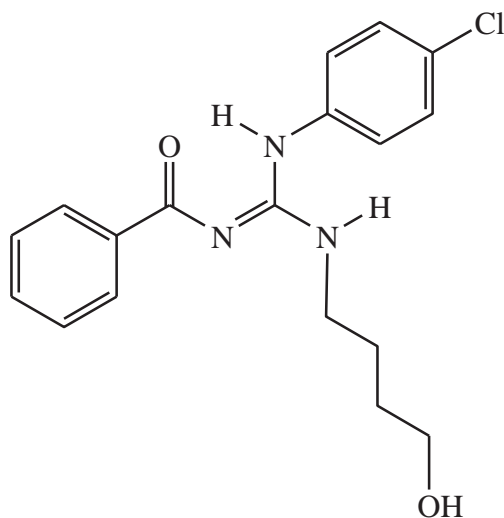
**18**

**1-butil-2-benzoil-3-(4-clorofenil) guanidina (18).** Sólido de cor amarelo (0,19 g, 59%); pf = 85-89°C; RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,05 (s, 1H), 10,72 (s, 0,1H), 8,27 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 7,53 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,48 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 7,42 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,20 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,50 (t, 0,1H,  $J = 4,9$  Hz), 5,01 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 3,56 (qua, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 1,58 (qu, 2H), 1,41 – 1,32 (sex, 2H) e 0,95 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,8; 158,6; 138,6; 134,9; 131,4; 130,1; 129,1; 128,6; 128,0; 126,9; 41,4; 31,8; 20,2 e 13,9 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à  $-60^\circ\text{C}$  (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90,29; 103,74 e 172,90 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3277, 3203, 2962, 2867, 1614, 1582, 1546, 1351 e 1255  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 330,1338,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 330,1373, Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$  de  $m/z$  209,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$  de  $m/z$  153,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2]^+$  de  $m/z$  122 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_3]^+$  de  $m/z$  105.; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (72), 329 (9), 287 (6), 203 (5), 300 (5), 273 (5).



## 19

**1-(propil-2-azepanona)-2-benzoyl-3-(4-clorofenil) guanidina (19).** Sólido de cor amarelo (0,28 g, 66%); pf = 117-121°C; RMN de  $^1\text{H}$  à -60°C (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,27 (s, 1H), 10,92 (t, 0,1H,  $J = 5,4$  Hz), 9,41 (s, 0,1H) 8,28 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 7,54 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,47 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 7,43 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), 7,29 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 6,92 (t, 1H,  $J = 5,9$  Hz), 3,55 – 3,36 (m, 6H), 2,50 (m, 2H) e 1,75 (m, 8H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  à - 60°C (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177,2; 176,9; 157,4; 138,1; 134,2; 131,2; 129,8; 128,7; 127,9; 125,4; 49,6; 44,8; 37,0; 36,8; 29,8; 28,3; 27,2 e 23,2 ppm; RMN de  $^{15}\text{N}$  à - 60°C (40,54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89,10; 105,09 e 172,83 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3339, 3053, 2934, 1633, 1600, 1566 e 1354  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 427,1926,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 427,1901. Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  154 e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}]^+$  de  $m/z$  105;



## 20

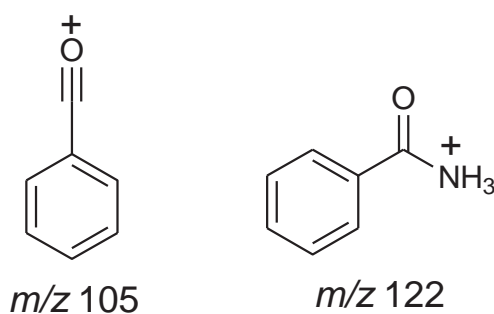
**1-(4-hidroxibutil)-2-benzoil-3-(4-clorofenil) guanidina (20).** Sólido de cor amarelo claro (0,23 g, 66%); RMN de  $^1\text{H}$  (400,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,06 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (m, 2H) 7,22 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,69 (m, 2H) e 1,61 (m, 2H) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131,6; 130,1; 129,0; 128,1; 126,9; 62,5; 41,4; 29,6 e 26,5 ppm; FT-IV (KBr)  $\nu$  3458, 3357, 3063, 2948, 1715, 1602, 1567 e 1373  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI(+)-MS  $m/z$  encontrada: 346,1243,  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 346,1322. Fragmentos iônicos observados em ESI(+)-MS/MS:  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$  de  $m/z$  153,  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}]^+$  de  $m/z$  122, e  $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}]^+$  de  $m/z$  105; GC-MS/DI  $m/z$  (%): 105 (100), 77 (54), 127 (26), 152 (18), 219 (9), 129 (8), 154, (7), 300 (5), 223 (4), 345 (3) e 328 (3).

## 4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 4.1. Caracterização dos intermediários tiouréias.

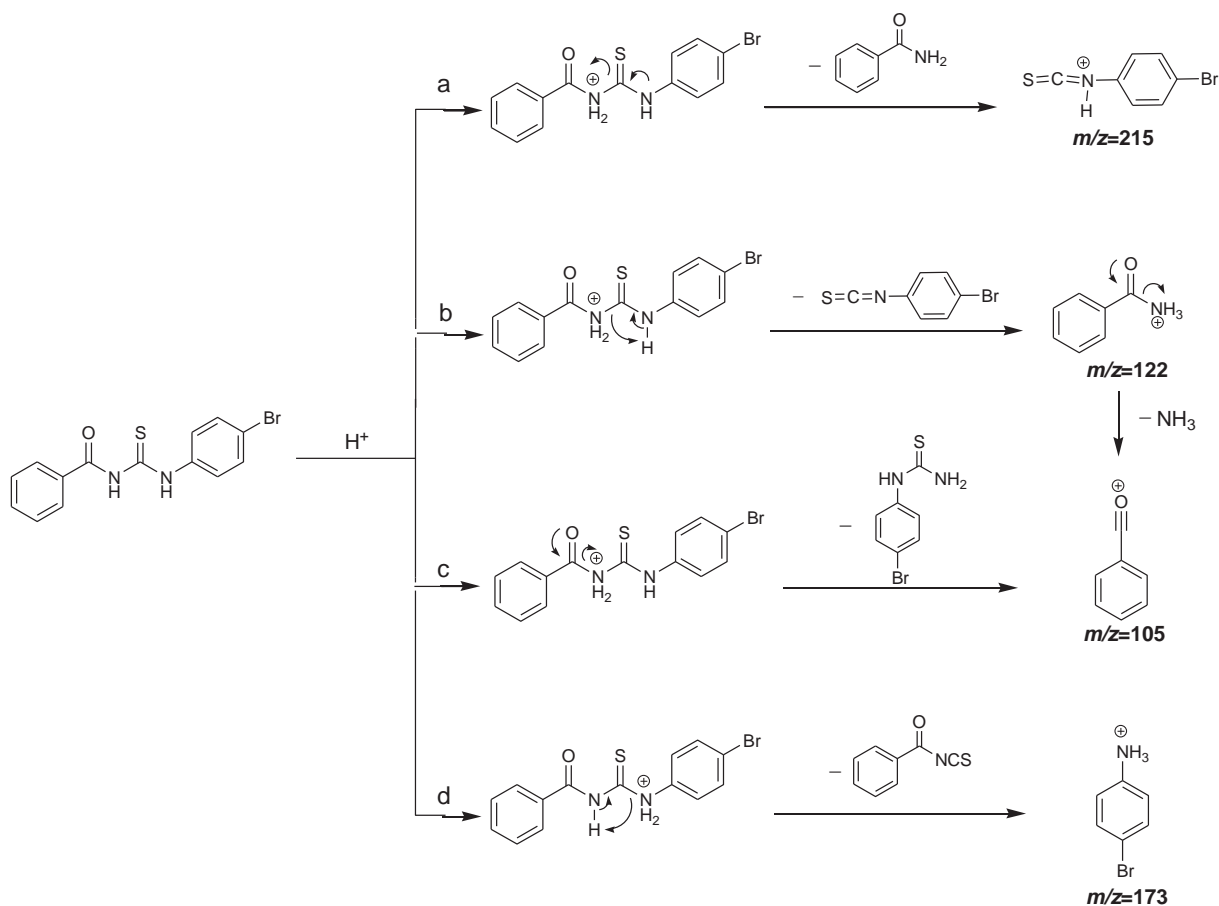
#### 4.1.1. Caracterização das tiouréias por MS.

As tiouréias foram estudadas por Espectrometria de Massas usando Ionização por Eletrospray no modo de íons positivo (ESI(+)-MS), que permitiu a detecção dos compostos como moléculas protonadas intactas com os correspondentes padrões isotópicos dos íons. As moléculas protonadas foram selecionadas e fragmentadas por experimentos de MS sequencial (ESI(+)-MS/MS). A principal rota de dissociação para as tiouréias **1-3** envolve a protonação no nitrogênio de amida, seguido da perda neutra das respectivas *p*-(substituído)fenil tiouréias (caminho de fragmentação *c* no esquema 4) ou *p*-(substituído)fenil isotiocianato (caminho de fragmentação *b* no esquema 4), gerando os íons fragmentos de *m/z* 105 e 122, respectivamente (Figura 6). Os íons fragmentos gerados pela perda neutra de benzoil isotiocianato (*m/z* 139, 173 e 128, respectivamente) foram também observados com baixa intensidade para os compostos de **1-3**. O esquema 4 apresenta o caminho de fragmentação proposto para o composto **2**. Os compostos **1** e **3** seguem o mesmo padrão de fragmentação mostrado no esquema 4.



**Figura 6.** Íons fragmentos majoritários para os compostos **1-3**.

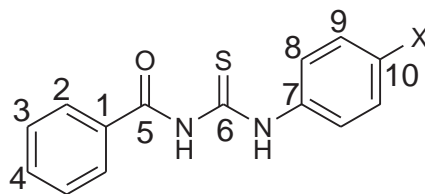




**Esquema 4.** Caminho de fragmentação proposto para o composto 2.

#### 4.1.2. Caracterização das tiouréias por RMN.

As tiouréias **1-3** foram também caracterizadas por Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ). A estrutura dos compostos **1-3** com os átomos numerados é mostrada na figura 7 e os deslocamentos químicos para os experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  são mostrados nas tabelas 1 e 2, respectivamente.



**Figura 7.** Estrutura geral para os compostos **1-3** com os átomos numerados, onde X corresponde a NO<sub>2</sub>, Br e Cl, respectivamente.

**Tabela 1.** Deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H (ppm) para os compostos **1-3**.

Composto	H2	H3	H4	H8	H9	NH(amida)	NH(arílico)
<b>1</b>	7.91	7.57	7.69	8.06	8.29	9.20	13.10
<b>2</b>	7.90	7.55	7.67	7.55	7.62	9.11	12.62
<b>3</b>	7.98	7.54	7.66	7.49	7.72	11.72	12.34

Como era de se esperar das suas estruturas, os compostos **1-3** não apresentam sinais na região alifática nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H. Os hidrogênios aromáticos presentes nas estruturas apresentaram deslocamentos químicos na faixa de 7.52 a 8.29 ppm, sendo que *H2*, *H3* e *H4* apresentaram poucas mudanças em seus deslocamentos químicos quando os três compostos são comparados (sempre em torno de 7.9, 7.5 e 7.6 ppm, respectivamente). Entretanto os hidrogênios *H8* e *H9* possuem uma variação maior de seus deslocamentos químicos dependendo da natureza do substituinte sobre o anel aromático, apresentando maiores deslocamentos químicos para o composto **1**, devido a maior desblindagem desses hidrogênios provocada pelo efeito eletro-retirador mais acentuado do grupo nitro quando comparado aos átomos de bromo e cloro. Além disso, o hidrogênio NH de amida possui um deslocamento químico em torno de 9.15 ppm para os compostos **1** e **2**, e de 11.7 ppm para o composto **3**. Essa diferença de deslocamento químico

para o composto **3** pode ser explicada pelo fato dessa análise ter sido feita utilizando DMSO como solvente, diferentemente das análises dos compostos **1** e **2** que foram feitas em clorofórmio. A maior polaridade do solvente pode causar uma interação de hidrogênio entre o solvente e o hidrogênio NH, fazendo com que este possua maior deslocamento químico. O outro hidrogênio NH (arílico) apresenta deslocamento químico na faixa de 12 a 13 ppm. O alto deslocamento químico para este hidrogênio é devido provavelmente pela formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio NH, como veremos que realmente ocorre para as guanidinas (seção 4.3).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **1-3** mostram os oito sinais de carbonos aromáticos na faixa de 120.4 a 143.3 ppm. Observaram-se sinais com deslocamentos químicos próximos de 168 e 179 ppm, característicos dos átomos de carbono carbonílico (C5) e tiouréico (C6), respectivamente. As atribuições dos núcleos  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram confirmadas para o composto **3** por espectros bidimensionais ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC).

**Tabela 2.** Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para os compostos **1-3**.

<b>Composto</b>	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>	<i>C6</i>	<i>C7</i>	<i>C8</i>	<i>C9</i>	<i>C10</i>
<b>1</b>	131.3	129.5	127.7	134.3	167.3	178.4	145.3	123.3	124.7	143.4
<b>2</b>	131.6	129.4	127.6	134.1	167.2	178.5	136.8	125.7	132.1	120.2
<b>3</b>	132.1	128.6	128.5	133.1	168.1	179.3	137.0	128.4	126.1	130.2

#### 4.1.3. Caracterização das tiouréias por FT-IV.

Os compostos **1-3** foram também caracterizados FT-IV. As bandas mais importantes observadas nos espectros de **1-3** são mostradas na tabela 3. Os

compostos apresentaram bandas de absorção em torno de  $3260\text{ cm}^{-1}$  que são característicos do estiramento  $\nu(\text{N-H})$ . Também são observadas as bandas de absorção na região de  $3010\text{-}3070\text{ cm}^{-1}$  que são associadas ao estiramento  $\nu(\text{C-H})$  aromático. As bandas observadas na região de  $1677\text{-}1683\text{ cm}^{-1}$  estão associadas ao estiramento  $\nu(\text{C=O})$  de grupos carbonílicos. A presença do grupo tiocarbonila foi confirmada pela observação da banda de absorção em  $1262\text{ cm}^{-1}$  que está associada ao estiramento  $\nu(\text{C=S})$ .

**Tabela 3.** Valores das principais bandas de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ ) nos espectros de FT-IV dos compostos **1-3**.

<b>Composto</b>	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})_{\text{aromat.}}$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=S})$
<b>1</b>	3261	3074	1683	1263
<b>2</b>	3267	3011	1677	1262
<b>3</b>	3269	3012	1678	1262

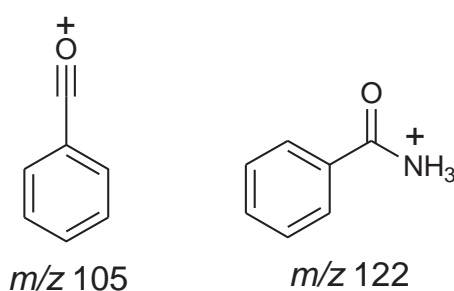
## 4.2. Caracterização das guanidinas **4-20**.

### 4.2.1. Caracterização das guanidinas **4-20** por MS.

As guanidinas **4-20** foram caracterizadas por Espectrometria de Massas usando Ionização por Eletrospray em modo iônico positivo (ESI(+)-MS), que permitiu a detecção dos compostos como moléculas protonadas intactas com os correspondentes padrões isotópicos dos íons. As moléculas protonadas foram selecionadas e fragmentadas por experimentos de MS sequencial (ESI(+)-MS/MS). As guanidinas **4-20** apresentaram dois caminhos de fragmentação, sendo que um deles ocorre através da protonação no nitrogênio de amida (caminho de

fragmentação 1) e outro ocorre através da protonação no nitrogênio alquílico (caminho de fragmentação 2).

Todos os compostos apresentam o íon fragmento de  $m/z$  105 que corresponde ao cátion benzoíla, e com exceção dos compostos **13** e **19**, todos também apresentam o fragmento de  $m/z$  122 (correspondente ao cátion benzamida), sendo que o íon fragmento de  $m/z$  105 é o pico base para os compostos **7**, **8**, **14** e **20** e o íon fragmento de  $m/z$  122 é o pico base para o composto **4**.



**Figura 8.** Íons fragmentos de  $m/z$  105 e 122 formados através do caminho de fragmentação 1 das guanidinas nos espectros de MS/MS.

Esses fragmentos (Figura 8) são gerados pela protonação no nitrogênio de amida (caminho de fragmentação 1), sendo que o íon de  $m/z$  105 está associado com a perda neutra de *N*-(*p*-substituído)fenil-*N*-(alquil) guanidina, e o íon de  $m/z$  122 envolve a eliminação de uma molécula neutra de *N*-(*p*-substituído)fenil-*N*-(alquil) carbodiimida. Os íons fragmentos correspondentes a perda neutra de benzamida (que corresponde ao íon de  $m/z$  287 para o composto **9** apresentado no esquema 5) também estão presentes em pequenas intensidades para alguns compostos. A Figura 9 apresenta o espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **9** de  $[M+H]^+ = 408$  como exemplo, e o esquema 5 apresenta a proposta para o caminho de

fragmentação 1. Todos os outros compostos seguem o mesmo padrão de fragmentação por esse caminho apresentado.

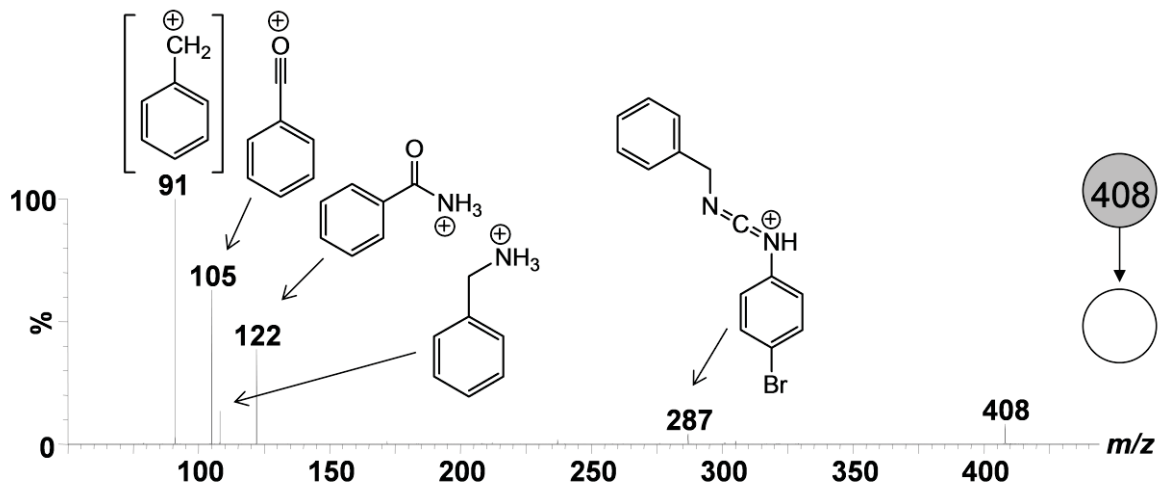
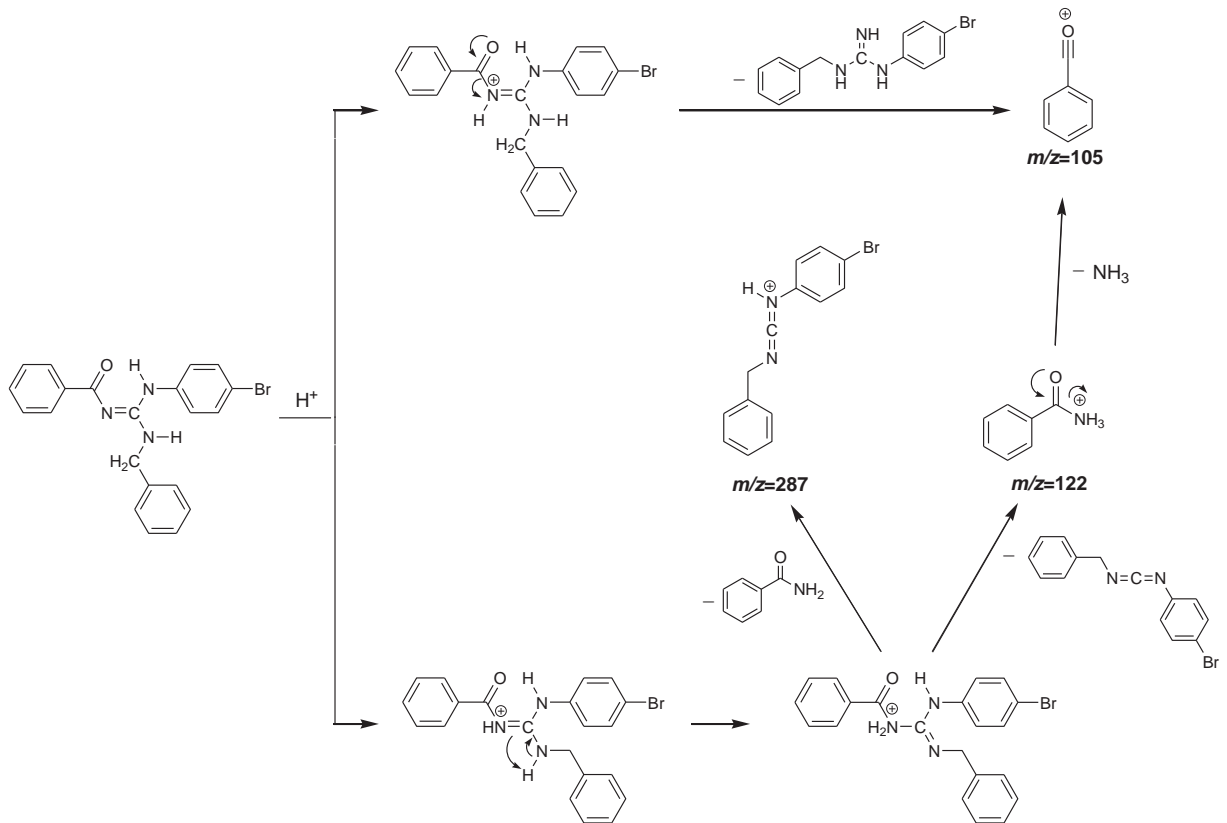
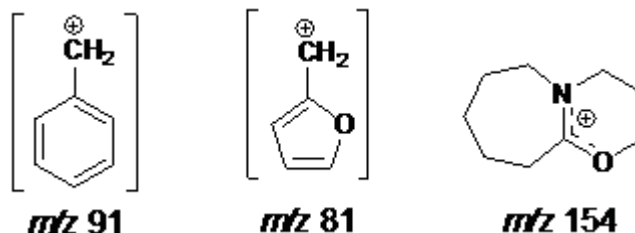


Figura 9. Experimento de MS/MS do composto 9 (Br-Benzil).



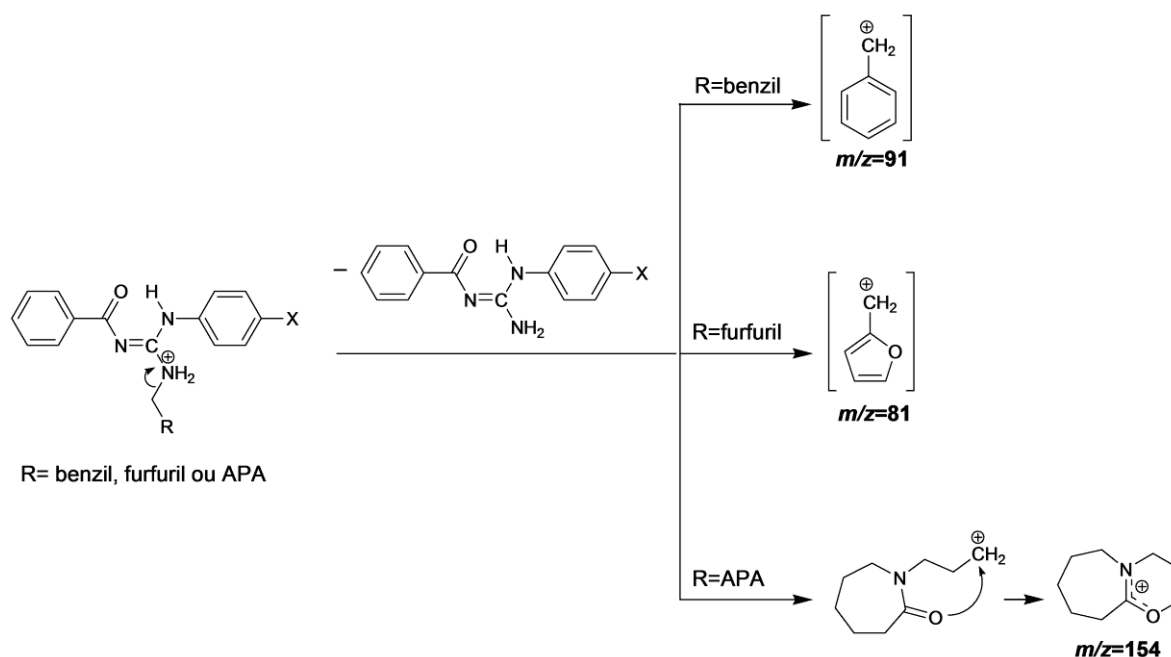
Esquema 5. Proposta para o caminho de fragmentação 1 para o composto 9.

O outro caminho de fragmentação apresentado pelas guanidinas **4-20**, chamado aqui de caminho de fragmentação 2, corresponde a protonação no nitrogênio alquílico e ocorre com todas as guanidinas, entretanto há uma diferença nos fragmentos observados, que depende do substituinte alquílico. Os compostos onde os grupos alquílicos são benzil, furfuril ou APA apresentam a simples perda neutra das respectivas *N*-(*p*-substituído)fenil-*N*-(benzoil) guanidinas gerando os íons fragmentos de *m/z* 91, 81 e 154 respectivamente (figura 10). O caminho de fragmentação para a formação desses íons é apresentado no esquema 6, sendo que o íon fragmento de *m/z* 91 é o pico base para os compostos **9** e **15**, o íon fragmento de *m/z* 81 é o mais abundante para todos os compostos com a furfurila como grupo alquílico (**5**, **10** e **16**), e o fragmento de *m/z* 154 é o majoritário para os compostos **13** e **19**.

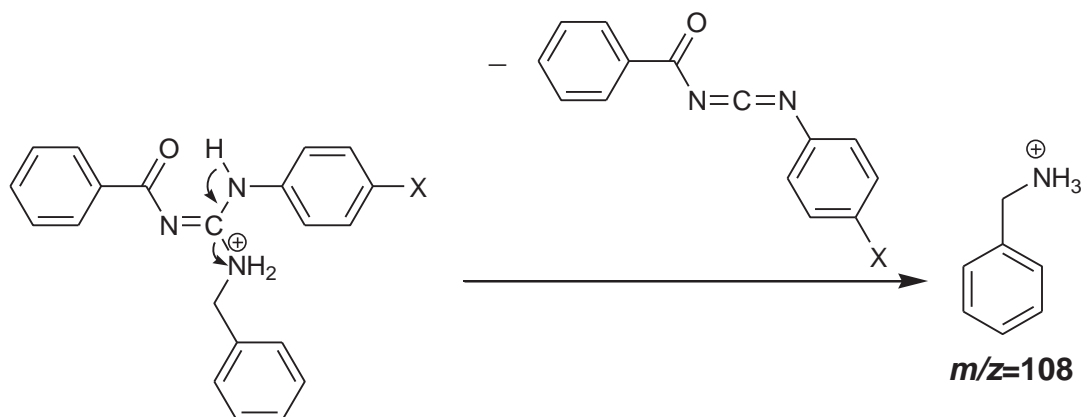


**Figura 10.** Íons fragmentos de *m/z* 91, 81 e 154 formados através do caminho de fragmentação 2 para os compostos com os grupos alquílicos benzil, furfuril e APA, respectivamente, nos espectros de MS/MS.

Além do fragmento de *m/z* 91 observado para os compostos com o substituinte alquílico benzila, o caminho de fragmentação 2 forneceu ainda para esses compostos (**4**, **9** e **15**) o íon de *m/z* 108 (esquema 7).



**Esquema 6.** Proposta para o caminho de fragmentação 2 para os compostos com o grupo alquílico benzil, furfurila e APA.

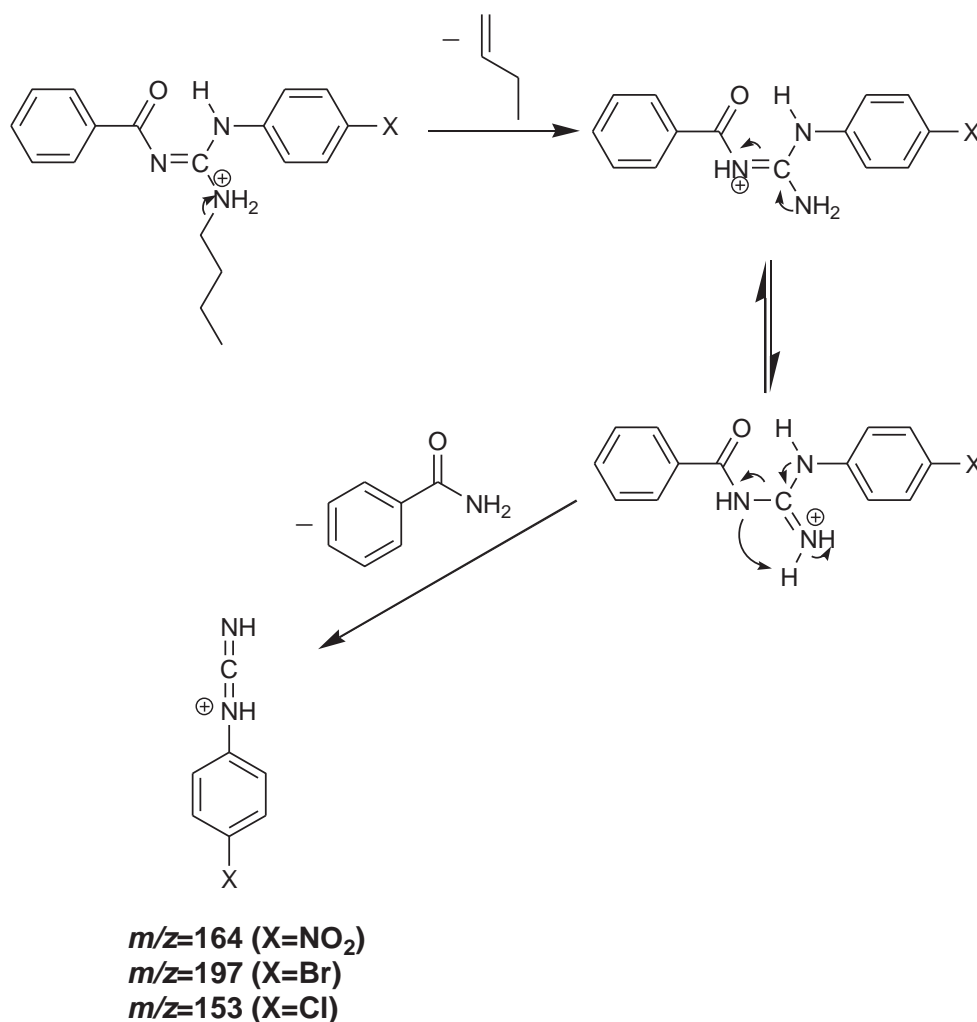


**Esquema 7.** Formação do íon fragmento de  $m/z$  108 através do caminho de fragmentação 2 para os compostos com o substituinte alquílico benzila.

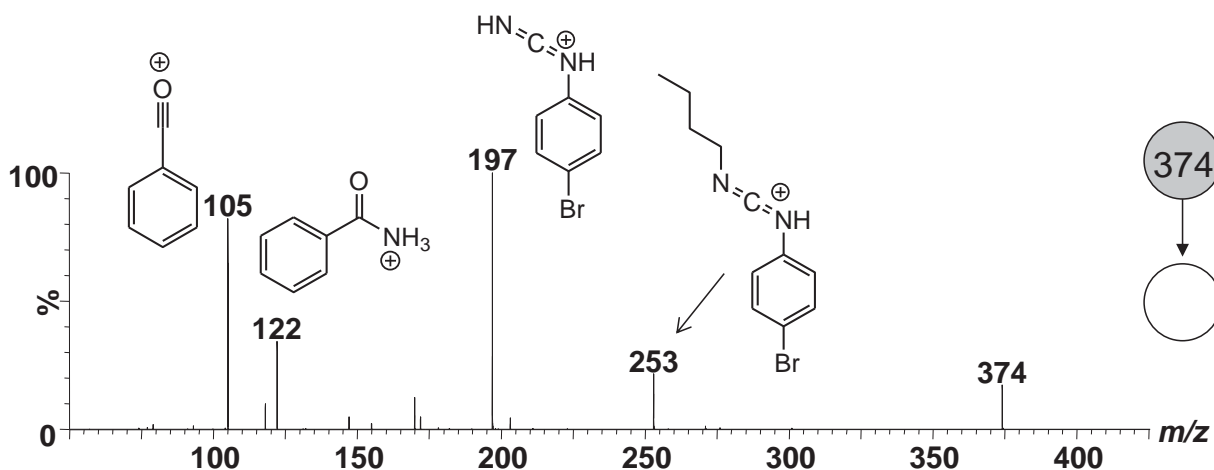
Os compostos que apresentam os grupos ciclohexil, butil ou 4-hidroxibutil como substituintes alquílicos, apresentam um mecanismo semelhante ao proposto no esquema 6, entretanto devido a baixa estabilidade dos cátions ciclohexila, butila e



4-hidroxi-butila que seriam formados, ocorre a perda neutra dos respectivos alcenos, seguido da perda neutra de benzamida como apresentado no esquema 8. A eliminação de benzamida gera um cátion comum para as guanidinas com os grupos ciclohexil, butil e 4-hidroxi-butil, o íon fragmento (*p*-substituído)fenil carbodiimida que é o fragmento majoritário para o composto **6** (*p*-(nitro)fenil carbodiimida de  $m/z$  164), para os compostos **11** e **12** (*p*-(bromo)fenil carbodiimida de  $m/z$  197) e para os compostos **17** e **18** (*p*-(cloro)fenil carbodiimida de  $m/z$  153). A Figura 11 apresenta o espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **12** (Br-Butil) como exemplo da fragmentação para esses compostos.



**Esquema 8.** Proposta para o caminho de fragmentação 2 para os compostos com o grupo alquílico ciclohexil, butil e 4-hidroxi-butil.



**Figura 11.** Experimento de MS/MS do composto **12** (Br-Butil).

#### 4.2.2. Caracterização das guanidinas 4-20 por FT-IV.

Os compostos **4-20** foram também caracterizados por FT-IV. A transformação das tiouréias nas respectivas guanidinas foi confirmada pelo desaparecimento da banda de absorção em  $1262\text{ cm}^{-1}$  que está associada ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , e pelo aparecimento da banda de absorção em  $\sim 1560\text{ cm}^{-1}$  característico do estiramento  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . Outra comprovação da formação das guanidinas é a observação das bandas características dos grupos alquílicos adicionados às moléculas na transformação. Essas bandas absorvem na região de  $2800$  a  $2900\text{ cm}^{-1}$  e são característicos de estiramento  $\nu(\text{C}-\text{H})$  de grupos metilênicos dos grupos benzila, furfurila, ciclohexila, butila, APA e 4-hidroxitubila. As guanidinas apresentaram também bandas de absorção na região de  $3200$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$  que são característicos do estiramento  $\nu(\text{N}-\text{H})$ , na região de  $3010$ - $3100\text{ cm}^{-1}$  e  $1590$ - $1610$  que são associadas ao estiramento  $\nu(\text{C}-\text{H})$  e  $\nu(\text{C}-\text{C})$  aromático, respectivamente, e as bandas de absorção observadas na região de  $1630$ - $1730\text{ cm}^{-1}$  que são característicos do estiramento  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de grupos carbonílicos. Os compostos **8**, **14** e **20** também apresentaram uma banda ao redor de  $3450\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento  $\nu(\text{O}-\text{H})$  do

substituinte 4-hidroxibutil. As bandas mais importantes observadas nos espectros de **4-20** são mostradas na tabela 4.

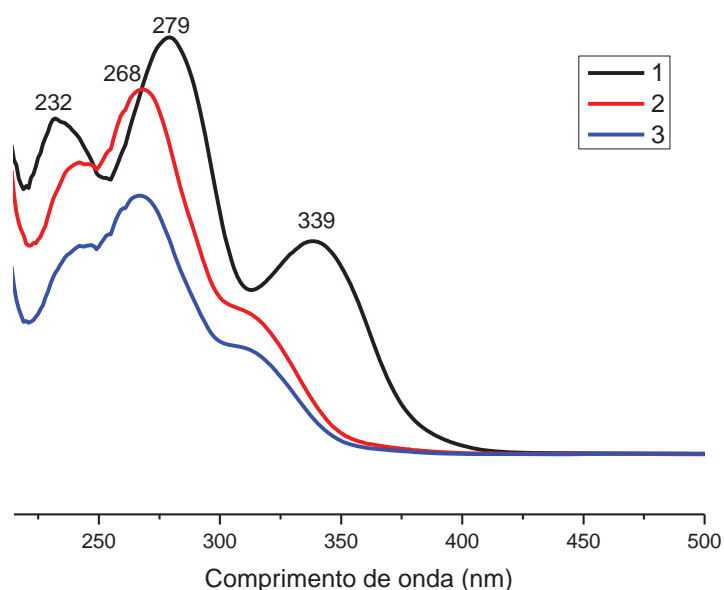
**Tabela 4.** Valores das principais bandas de absorção na região do IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos compostos **4-20**.

<b>Composto</b>	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})_{ar.}$	$\nu(\text{C-H})_{al.}$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$
<b>4</b>	3423	3027	2930	1630	1556
<b>5</b>	3308	3118	2927	1628	1570
<b>6</b>	3244	3061	2932, 2856	1638	1566
<b>7</b>	3231	3063	2930	1729	1570
<b>8</b>	3371	3094	2947	1633	1563
<b>9</b>	3432	3062	2930	1653	1559
<b>10</b>	3413	3063	2930	1653	1559
<b>11</b>	3273	3058	2930, 2851	1653	1564
<b>12</b>	3276	3063	2960, 2868	1652	1544
<b>13</b>	3331	3052	2933	1638	1568
<b>14</b>	3355	3062	2946	1701	1568
<b>15</b>	3435	3064	2931	1653	1558
<b>16</b>	3411	3065	2950	1634	1565
<b>17</b>	3247	3059	2922, 2856	1652	1557
<b>18</b>	3277	3063	2962, 2867	1651	1546
<b>19</b>	3339	3053	2934	1633	1566
<b>20</b>	3357	3063	2948	1715	1567

#### 4.2.3. Caracterização dos compostos por UV-Vis.

Todos os compostos foram também caracterizados por Espectroscopia de Absorção na região do UV-Vis em soluções de 1,4-dioxano.

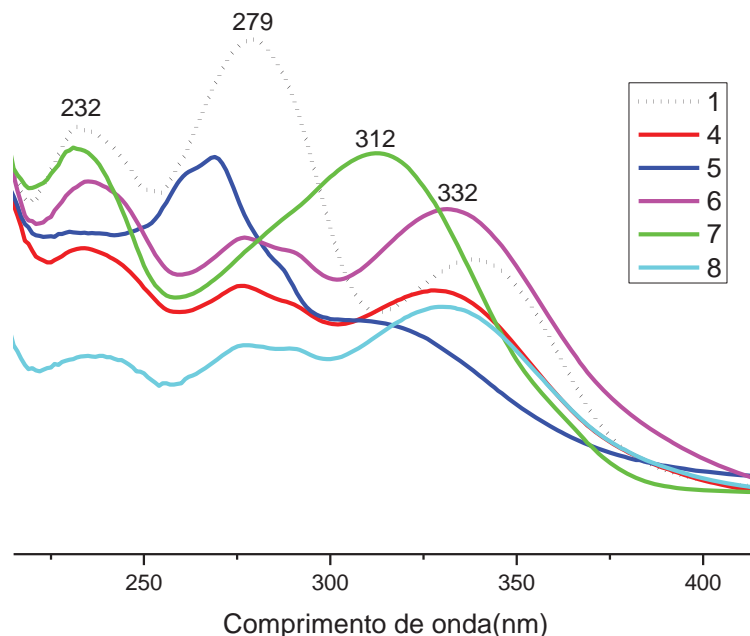
As tiouréias **1-3** apresentaram a transição de comprimento de onda de máxima absorção ( $\lambda_{\max}$ ) na região de 268 a 279 nm, e duas outras bandas de absorção de menor intensidade, uma em torno de 240 nm, e outra na região de 308 a 339 nm (Figura 12). A banda na região de maior energia ( $\sim 240$  nm) foi atribuída à transição  $\pi-\pi^*$  do anel aromático.<sup>59</sup> A banda na região de 308 a 339 nm foi atribuída à transição de transferência de carga do grupo amino para o anel aromático.<sup>59</sup> A banda de absorção de  $\lambda_{\max}$  em 279, 268 e 267 nm nos compostos **1**, **2** e **3**, respectivamente, foi atribuído à absorção do grupamento tiouréia *N,N*-di-substituído (o  $\lambda_{\max}$  da tiouréia não substituída é de 233 nm<sup>60</sup>).



**Figura 12.** Espectros de absorção na região do UV-vis das tiouréias **1-3**.

As guanidinas **4-20** também foram estudadas por UV-vis. As guanidinas que possuem os grupos *p*-Br e *p*-Cl apresentaram espectros semelhantes, enquanto as

guanidinas com *p*-NO<sub>2</sub> apresentaram uma variação significativa nos espectros. Os espectros de absorção na região do UV-Vis da tiouréia **1** (Tio-NO<sub>2</sub>) e da série de guanidinas que possuem o grupo NO<sub>2</sub> (**4-8**) são apresentados na Figura 13.

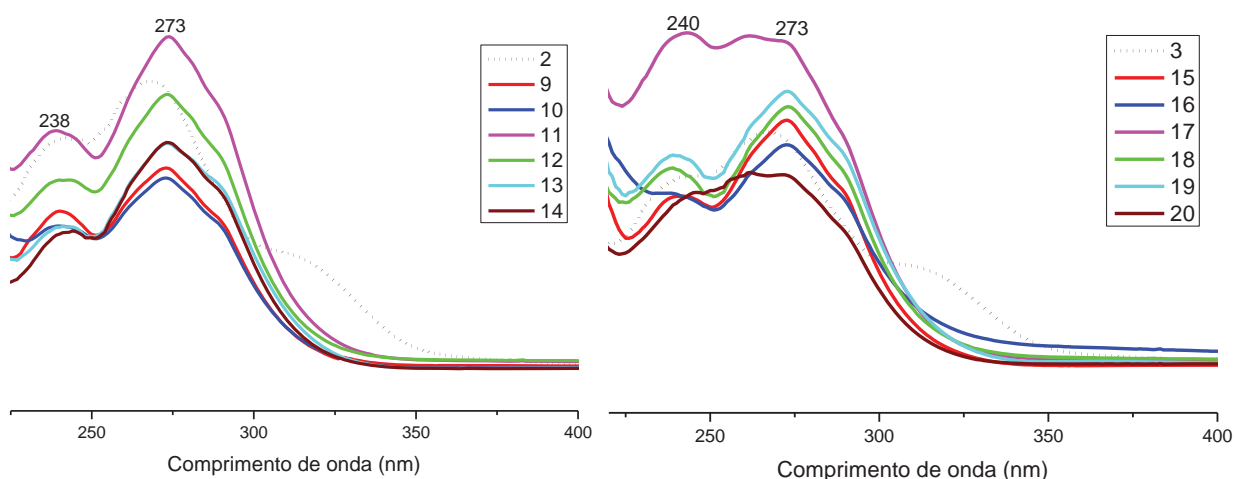


**Figura 13.** Espectros de absorção na região do UV-vis da tiouréia **1** (Tio-NO<sub>2</sub>) e da série de guanidinas com o grupo NO<sub>2</sub> (**4-8**).

As guanidinas **4-8** apresentaram a banda de absorção referente à transição  $\pi$ - $\pi^*$  de anel aromático com pouca variação quando comparados com a mesma banda da tiouréia **1** (região de 231 a 237 nm). A banda de transferência de carga apresentou uma variação mais significativa quando comparado com a tiouréia (na região de 312 a 332 nm para as guanidinas, contra 339 para a tiouréia **1**), sendo que o composto **7** (NO<sub>2</sub>-Butil) foi o que apresentou a maior diferença (com a banda em 312 nm). Além disso, esse composto também possui uma maior largura dessa banda para a série de compostos. Esse comportamento pode estar associado ao fato desse composto possuir um maior equilíbrio entre os isômeros E/Z, como será visto na seção 4.3.1.

As guanidinas **4** (NO<sub>2</sub>-Benzil), **6** (NO<sub>2</sub>-Cicloxexil) e **8** (NO<sub>2</sub>-4-Hidroxitil) apresentaram ainda uma terceira banda de absorção em 276 nm que foi atribuído à absorção do grupo guanidínico. O composto **5** (NO<sub>2</sub>-Furfuril) também possui esta banda, porém ela está sobreposta com banda de absorção referente ao grupo furfurila com comprimento de onda de 269 nm,<sup>61</sup> assim como no composto **7**, essa banda está sobreposta com a banda de transferência de carga.

As guanidinas com os substituintes *p*-Br e *p*-Cl apresentaram espectros mais uniformes. A figura 14a apresenta os espectros da tiouréia **2** (Tio-Br) e da série de guanidinas com o substituinte Br (**9-14**), e a figura 14b apresenta os espectros da tiouréia **3** (Tio-Cl) e da série de guanidinas com o substituinte Cl (**15-20**).



**Figura 14.** Espectros de absorção na região do UV-vis: a) da tiouréias **2** (Tio-Br) e da série de guanidinas com o grupo Br (**9-14**); b) da tiouréia **3** (Tio-Cl) e da série de guanidinas com o grupo Cl (**15-20**).

A banda de absorção referente à transição  $\pi\text{-}\pi^*$  de anel aromático foi observado na mesma região dos compostos discutidos até o momento (na região de 240 nm, ver tabela 5), e a banda de absorção de transferência de carga que eram

observadas nessas tiouréias com baixas intensidades, não são observadas nas guanidinas. Assim como nos compostos **4-8** discutidos acima, essa banda de transferência de carga deve ter uma diminuição no comprimento de onda, e, portanto, provavelmente está sobreposta à banda de absorção do núcleo guanidínico em 273 nm, que corresponde ao  $\lambda_{\max}$  desses compostos.

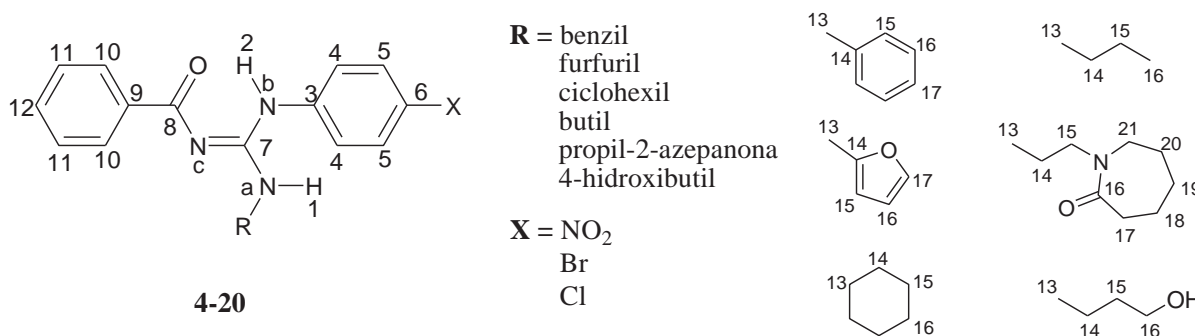
A tabela 5 apresenta um resumo dos comprimentos de onda de absorção observados para todos os compostos.

**Tabela 5.** Comprimentos de onda de absorção observados nos espectros de UV-vis.

Composto	$\lambda(\text{nm})$			Composto	$\lambda(\text{nm})$	
<b>p-NO<sub>2</sub> an</b>	231 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	-	355 <sub>(TC)</sub>	<b>10</b>	239 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	272 <sub>(guan)</sub>
<b>p-Br an</b>	245 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	-	290 <sub>(TC)</sub>	<b>11</b>	238 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>p-Cl an</b>	247 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	-	302 <sub>(TC)</sub>	<b>12</b>	240 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>1</b>	232 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	279 <sub>(tiour)</sub>	339 <sub>(TC)</sub>	<b>13</b>	241 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>2</b>	240 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	268 <sub>(tiour)</sub>	308 <sub>(TC)</sub>	<b>14</b>	242 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>3</b>	241 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	267 <sub>(tiour)</sub>	310 <sub>(TC)</sub>	<b>15</b>	241 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	272 <sub>(guan)</sub>
<b>4</b>	234 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	276 <sub>(guan)</sub>	328 <sub>(TC)</sub>	<b>16</b>	239 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	272 <sub>(guan)</sub>
<b>5</b>	234 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	269 <sub>(guan)</sub>	321 <sub>(TC)</sub>	<b>17</b>	242 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>6</b>	235 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	276 <sub>(guan)</sub>	331 <sub>(TC)</sub>	<b>18</b>	239 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>7</b>	231 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	-	312 <sub>(TC)</sub>	<b>19</b>	239 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>
<b>8</b>	237 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	276 <sub>(guan)</sub>	330 <sub>(TC)</sub>	<b>20</b>	245 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	272 <sub>(guan)</sub>
<b>9</b>	240 <sub>(<math>\pi</math>-<math>\pi^*</math>ar)</sub>	273 <sub>(guan)</sub>	-			

#### 4.2.4. Caracterização dos compostos 4-20 por RMN.

A espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) foi utilizada no presente trabalho como uma importante ferramenta no estudo estrutural e do isomerismo E/Z por meio das medidas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , assim como das técnicas bidimensionais  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e HMBC, e  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC a diferentes valores de temperatura. A estrutura dos compostos **4-20** com os átomos numerados é mostrada na figura 15 e os deslocamentos químicos para os experimentos de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e RMN de  $^{15}\text{N}$  são mostrados nas tabelas 6, 7 e 8, respectivamente.



**Figura 15.** Estrutura geral para os compostos **4-20** com os átomos numerados.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das guanidinas **4-20** mostram os sinais dos hidrogênios aromáticos (posições *H10*, *H11* e *H12*) em torno de 8.3, 7.5 e 7.6 ppm, respectivamente. Os hidrogênios aromáticos do anel *p*-substituído (*H4* e *H5*) aparecem na região de 7.1-7.4 e 7.4-8.3 ppm, respectivamente, dependendo do grupo *p*-substituinte. A confirmação da formação das guanidinas é realizada pelo aparecimento dos hidrogênios alifáticos, que não existiam nos espectros de  $^1\text{H}$  das tiouréias. O sinal do *H13*, que corresponde aos hidrogênios metilênicos ligados ao átomo de nitrogênio da guanidina (com exceção do grupo ciclohexil, onde *H13* é um grupo CH), aparece na região de 3.5 a 5.0 ppm. Os outros sinais característicos dos



grupos alquílicos presentes nas benzoilguanidinas foram observados nos espectros. As atribuições de todos os núcleos de hidrogênio foram confirmadas por experimentos bidimensionais como  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC e  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

**Tabela 6.** Principais deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  (ppm) a  $-60^\circ\text{C}$  para os compostos **4-20**.

Composto	H1	H2	H4	H5	H10	H12	H13	H14	H15
<b>4</b>	5.99	12.63	7.36	8.23	8.29	7.50	4.92	-	7.42
<b>5</b>	5.94	12.62	7.39	8.32	8.27	7.58	4.88	-	6.43
<b>6</b>	5.50	12.54	7.36	8.32	8.27	7.58	3.63	1.07-2.18 <sup>a</sup>	
<b>7</b>	5.76	12.51	7.37	8.31	8.28	7.58	3.68	1.67	1.43
<b>8<sup>b</sup></b>	-	-	7.40	8.22	7.98	7.52	3.55	1.82	1.70
<b>9</b>	5.45	12.15	7.14	7.53	8.29	7.56	4.85	-	7.41
<b>10</b>	5.43	12.14	7.16	7.56	8.31	7.52	4.80	-	6.36
<b>11</b>	4.84	12.12	7.17	7.59	8.27	7.56	4.13	2.12-1.04 <sup>a</sup>	
<b>12</b>	4.99	12.09	7.16	7.58	8.29	7.54	3.58	1.59	1.38
<b>13</b>	7.00	12.29	7.24	7.58	8.28	7.54	3.53	1.84	3.43
<b>14<sup>b</sup></b>	5.23	12.05	7.16	7.48	8.18	7.45	3.53	1.70	1.61
<b>15</b>	5.44	12.16	7.21	7.42	8.29	7.56	4.85	-	7.40
<b>16</b>	5.45	12.12	7.20	7.38	8.31	7.56	4.80	-	6.36
<b>17</b>	4.82	12.13	7.23	7.45	8.27	7.57	4.12	2.13-1.07 <sup>a</sup>	
<b>18</b>	5.01	12.05	7.20	7.42	8.27	7.53	3.56	1.58	1.37
<b>19</b>	6.92	12.27	7.29	7.43	8.28	7.54	3.53	1.83	3.42
<b>20<sup>b</sup></b>	5.20	12.06	7.22	7.47	8.19	7.41	3.54	1.70	1.61

<sup>a</sup>Hidrogênios H14, H15 e H16. <sup>b</sup>Espectros a temperatura ambiente.

O deslocamento químico dos hidrogênios NH nos espectros sob temperatura ambiente foram observados em torno de ~ 5 e 12 ppm como sinais largos de baixa intensidade. A discussão da atribuição desses hidrogênios, assim como a discussão do efeito causador das linhas largas nos espectros serão discutidos na seção 4.3.

**Tabela 7.** Principais deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para os compostos **4-20**.

<b>Composto</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>C7</b>	<b>C8</b>	<b>C10</b>	<b>C12</b>	<b>C13</b>	<b>C16</b>
<b>4<sup>a</sup></b>	123.6	125.8	144.1	156.9	177.7	129.0	132.0	45.1	127.9
<b>5<sup>a</sup></b>	123.5	125.9	143.1	157.8	177.6	129.0	132.0	38.3	110.6
<b>6<sup>a</sup></b>	123.0	125.8	144.4	156.3	177.5	128.8	131.9	50.6	24.7
<b>7</b>	123.2	125.6	-	-	-	128.8	-	42.4	13.8
<b>8</b>	122.5	125.2	-	-	-	129.4	-	41.3	62.7
<b>9<sup>a</sup></b>	127.4	133.1	120.6	158.1	177.5	128.9	131.6	44.8	128.8
<b>10<sup>a</sup></b>	127.2	133.1	120.4	157.6	177.4	128.9	131.6	37.9	110.4
<b>11<sup>a</sup></b>	126.9	133.2	120.1	157.7	177.8	129.2	131.4	50.4	25.7
<b>12<sup>a</sup></b>	127.2	133.1	120.3	158.0	177.3	128.8	131.4	41.1	14.0
<b>13<sup>a</sup></b>	125.9	132.8	119.5	158.0	177.3	128.9	131.1	37.8	176.8
<b>14</b>	127.2	133.0	-	-	-	129.0	131.6	41.4	62.5
<b>15</b>	127.1	131.5	-	158.2	177.5	130.1	132.5	44.8	128.9
<b>16<sup>a</sup></b>	126.9	130.1	132.5	157.7	177.4	128.9	131.5	37.9	110.4
<b>17<sup>a</sup></b>	126.7	130.3	132.1	157.8	177.8	129.2	131.4	50.4	25.7
<b>18<sup>a</sup></b>	126.9	130.1	128.6	158.6	177.8	129.1	131.4	41.4	13.9
<b>19<sup>a</sup></b>	125.4	131.2	-	157.4	177.2	128.7	129.8	37.0	176.9
<b>20</b>	126.9	130.1	-	-	-	129.0	131.6	41.4	62.5

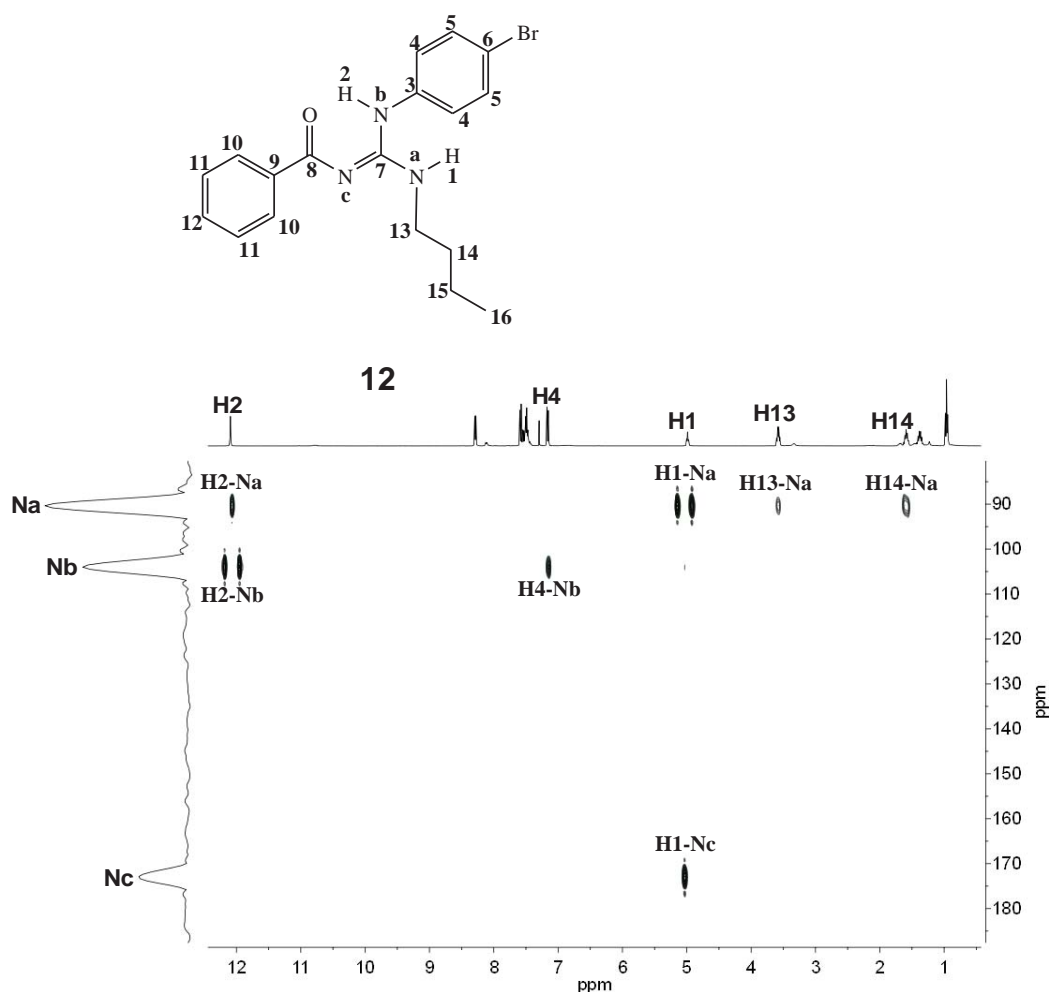
<sup>a</sup>Espectros a – 60°C.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4-20** também comprovam a formação das guanidinas através da observação dos sinais alquílicos, que não existiam anteriormente para as tiouréias. Além disso, observa-se o desaparecimento do sinal em 179 ppm referente ao carbono tiouréico, e o aparecimento do sinal em torno de 158 ppm, característico de carbono guanidínico (C7). Os carbonos aromáticos foram observados na região de 120 a 145 ppm, e o carbono de carbonila (C8) sempre em torno de 177 ppm. A atribuição do carbono carbonílico foi confirmada através da correlação desse núcleo com os núcleos dos hidrogênios *orto*-benzoíla no espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC. Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7**, **8**, **14** e **20** foram realizados à temperatura ambiente, e por este motivo não se observa alguns sinais na tabela 7. A atribuição de todos os outros núcleos de carbono foram também confirmados através das técnicas bidimensionais como COSY, HSQC e HMBC.

#### 4.3. Estudo da isomeria E/Z das guanidinas 4-20 por RMN.

Como mencionado anteriormente, os hidrogênios NH foram observados como sinais largos e de baixa intensidade em torno de 5 e 12 ppm nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a temperatura ambiente. Esses sinais largos nos espectros obtidos em temperatura ambiente, são um resultado da rápida interconversão configuracional entre os isômeros **E** e **Z** nessas condições. Veremos ao longo da discussão que esses isômeros existem em equilíbrio em solução. Entretanto, antes da discussão dos isômeros, é preciso atribuir esses hidrogênios, para determinar a posição da dupla ligação no núcleo guanidínico e conseqüentemente estabelecer as configurações dos compostos. Para realizar a atribuição desses hidrogênios corretamente, realizamos experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  em temperatura reduzida (–

60°C), pois a diminuição da temperatura diminui a dinâmica de interconversão, e, portanto, fornece espectros com sinais mais finos permitindo a visualização das multiplicidades. Além disso, complementamos a atribuição com experimentos de RMN bidimensionais  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC, também sob temperaturas reduzidas (os deslocamentos químicos observados para os átomos de nitrogênio estão mostrados na tabela 8).



**Figura 16.** Experimento de RMN  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC a  $-60^\circ\text{C}$  para o composto **12**.

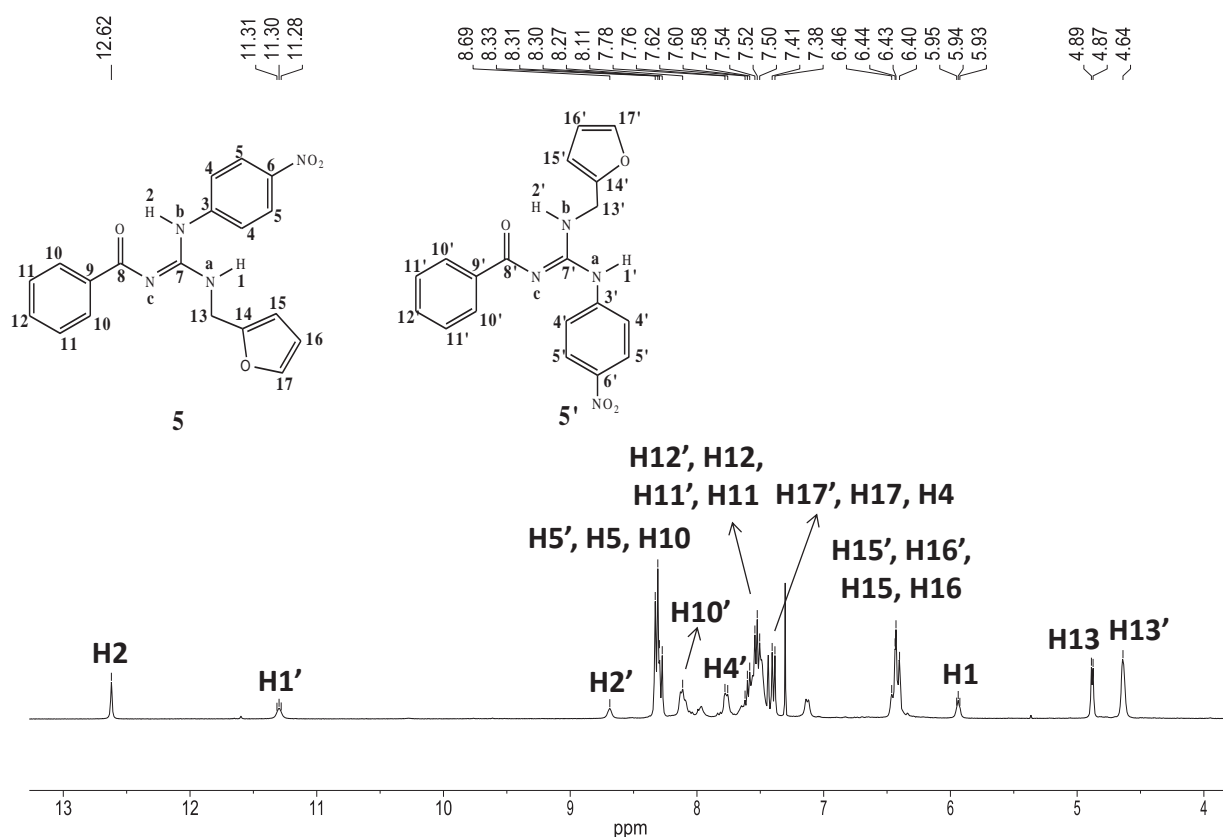
O átomo de nitrogênio com deslocamento químico de 90 ppm do composto **12**, mostrado como exemplo na figura 16, apresenta uma correlação dublete com o hidrogênio a 5.0 ppm, indicando um acoplamento escalar  $^1J$  com este hidrogênio, e

também acoplamento a longo alcance com os hidrogênios metilênicos *H13* e *H14* (acoplamentos  $^2J$  e  $^3J$  respectivamente) do substituinte butila, e portanto esse nitrogênio foi atribuído como NH-alquílico *Na* e o hidrogênio foi atribuído como *H1*. O nitrogênio com deslocamento químico de 107 ppm apresenta uma correlação dublete com o hidrogênio em 12 ppm, indicando um acoplamento escalar  $^1J$ , e um acoplamento  $^3J$  com o hidrogênio aromático *H4* em 7.2 ppm, que corresponde aos hidrogênios *orto* do anel aromático *p*-substituído, e portanto esse nitrogênio foi atribuído ao NH-arílico *Nb* e o hidrogênio em 12 ppm foi atribuído ao *H2*. Finalmente, o nitrogênio com deslocamento químico de 173 ppm não apresenta acoplamento  $^1J$ , indicando que este é um nitrogênio  $sp^2$ , e portanto corresponde ao nitrogênio de amida *Nc*. Os experimentos de RMN HMBC  $^1H$ - $^{15}N$  dos demais compostos seguem o mesmo padrão apresentado no exemplo da figura 16.

**Tabela 8.** Deslocamentos químicos de  $^{15}N$  (ppm) para algumas guanidinas.

Composto	<i>R</i>	<i>Na</i>	<i>Nb</i>	<i>Nc</i>
10	Furfuril	86.87	104.95	172.87
11	Ciclohexil	105.80	103.72	-
12	Butil	90.35	103.92	172.94
13	APA	89.08	105.24	173.18
15	Benzil	91.63	104.21	172.62
16	Furfuril	86.75	104.74	173.01
17	Ciclohexil	105.84	103.58	173.22
18	Butil	90.29	103.74	172.90
19	APA	89.10	105.09	172.83

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a baixas temperaturas (exemplo na figura 17) também comprovam a atribuição feita através do  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC, pois tanto o hidrogênio em 5.9 ppm atribuído ao NH-alquílico como o hidrogênio em 12.6 ppm atribuído ao NH arílico, possuem as multiplicidades esperadas para esses sinais, ou seja, aparecem como um triplete e um singlete, respectivamente.

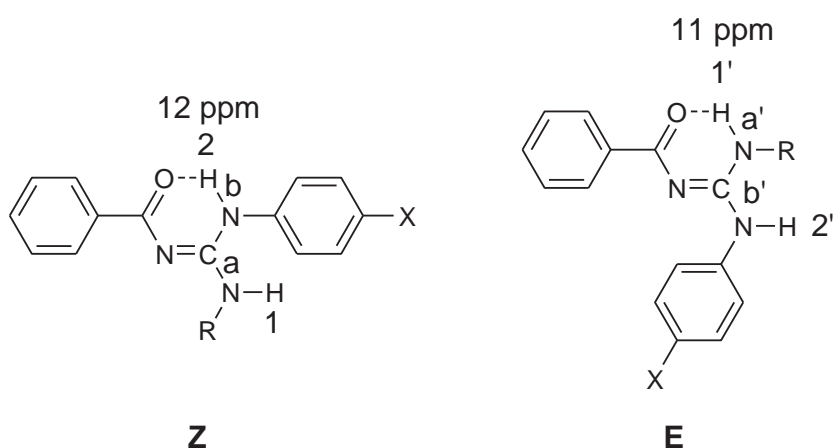


**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** à  $-60^\circ\text{C}$ .

Entretanto os espectros de  $^1\text{H}$  sob baixas temperaturas, permitiram a observação de um novo sinal em aproximadamente 11 ppm que também possui a multiplicidade de um triplete (dublete quando R = ciclohexila), e conseqüentemente corresponde a um NH-alquílico ( $H1'$ ), sugerindo portanto a existência de isômeros **E/Z**.

A identificação desses isômeros pode ser realizada através da multiplicidade dos sinais em 12 e 11 ppm ( $H2$  e  $H1'$ , respectivamente), juntamente com a interpretação dos deslocamentos químicos incomuns para esses hidrogênios. O grande deslocamento químico desses hidrogênios NH-alquílico ( $H1'$ ) e NH-arílico ( $H2$ ) pode ser explicado devido à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (LHI) desses hidrogênios com o átomo de oxigênio carbonílico que pode estabilizar os isômeros **E** e **Z** em solução. Dessa forma, o sinal de 12 ppm corresponde ao isômero **Z**, onde a LHI é formada entre o oxigênio carbonílico e o NH arílico, e o sinal que aparece sob temperaturas reduzidas em 11 ppm corresponde ao isômero **E**, com a LHI formado com o NH-alquílico, conforme indicado na figura 18.

O núcleo do nitrogênio  $Na'$  do isômero **E** foi observado para alguns compostos em aproximadamente 115 ppm no espectro de HMBC RMN de  $^1H$ - $^{15}N$  e apresentou acoplamento escalar  $^1J$  com o hidrogênio  $H1'$  (apresentado na seção de espectros), comprovando também as atribuições do nitrogênio  $Na'$  e do hidrogênio  $H1'$ .



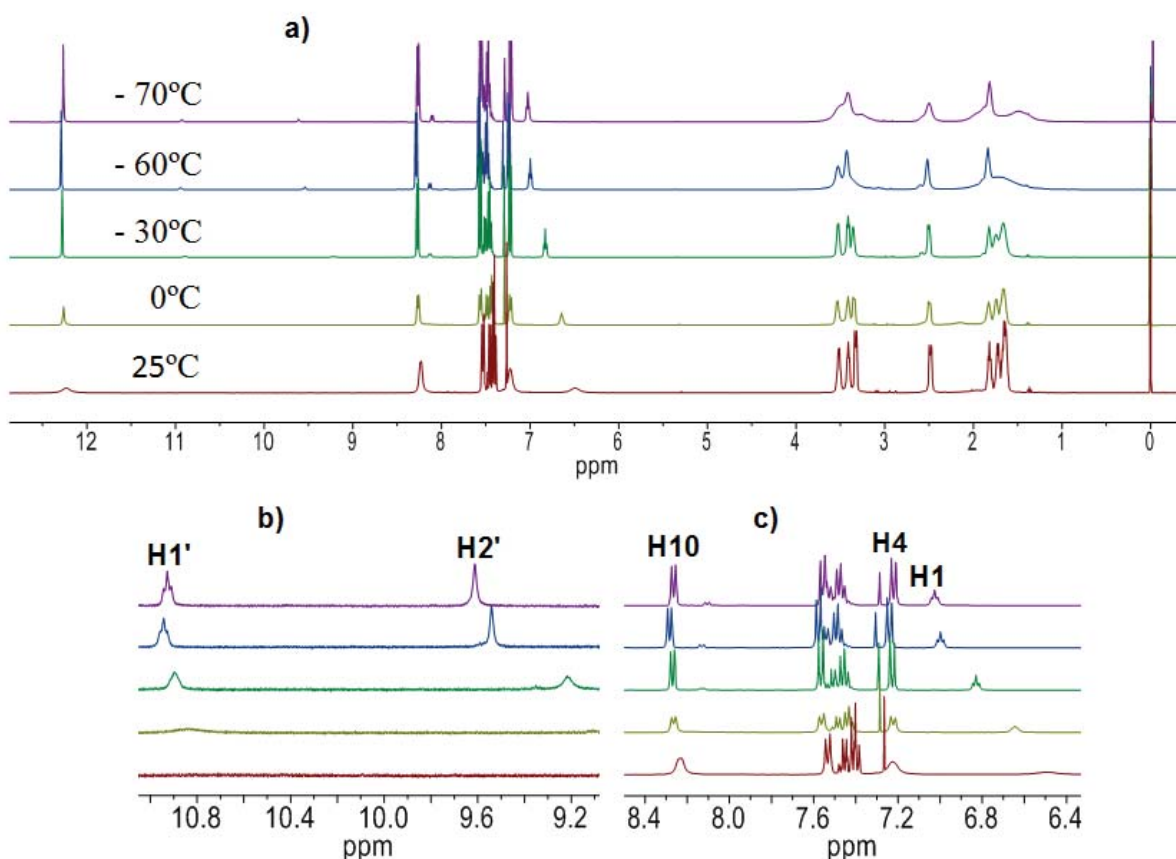
**Figura 18.** Estruturas dos isômeros **Z** e **E**, com os respectivos deslocamentos químicos dos hidrogênios que fazem a LHI.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a temperatura ambiente, além dos hidrogênios NH aparecerem como sinais largos, também foram observadas linhas largas para os átomos de Hidrogênio *H4* e *H10* em todos os compostos, o que indica a ocorrência de processos dinâmicos causados por um mecanismo atropoisomérico. Quando os espectros foram registrados a baixas temperaturas, esses sinais apareceram como linhas finas, porque o movimento molecular diminui com a diminuição da temperatura, o que está de acordo com o efeito do atropoisomerismo. A figura 19a mostra uma comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13** obtidos em diferentes temperaturas. A figura 19b mostra uma expansão da região espectral que corresponde aos sinais de hidrogênios NH do isômero **E**, ilustrando o aumento desses sinais à medida que a temperatura diminui, e a figura 19c apresenta a expansão comparando os sinais *H4* e *H10* como linhas largas a temperatura ambiente e linhas finas conforme a temperatura é diminuída, de acordo com a diminuição de efeito atropoisomérico.

A proporção do sinal nos experimentos de NOESY aumenta sob temperaturas reduzidas, por causa desta restrição dos movimentos moleculares, tornando possível observar mais acoplamentos dipolares com a lenta troca de prótons e o menor movimento molecular. A figura 20 apresenta um exemplo dos acoplamentos dipolares observados nos espectros de NOESY. Esses acoplamentos também estão de acordo com a presença do isômero **Z** como o principal isômero (acoplamentos dipolares positivos marcados em preto no espectro da figura 20), e também comprovam que o hidrogênio em 11 ppm corresponde ao NH-alquílico do isômero **E** através do sinal NOESY negativo entre *H1* e *H1'* (marcado em laranja no espectro da figura 20). A maior proporção do isômero **Z** em relação ao isômero **E** pode ser explicado pela estabilização desse isômero com a formação da LHI. No isômero **Z**, o



LHI é formado entre o oxigênio carbonílico e o NH anilínico, que apresenta no anel um grupo eletroretirador ligado na posição *para*, e, portanto aumenta a acidez do hidrogênio do grupo amino da anilina. No isômero **E** forma-se a LHI entre o oxigênio e o NH alquílico, que apresenta uma acidez muito inferior. Neste caso prevalece a formação majoritária do isômero **Z**, como esperado, pela sua maior estabilidade termodinâmica.



**Figura 19.** (a) Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13** obtidos em diferentes temperaturas. (b) Região dos átomos de hidrogênio NH do isômero **E**. (c) Região dos átomos de hidrogênio *H4* e *H10*.

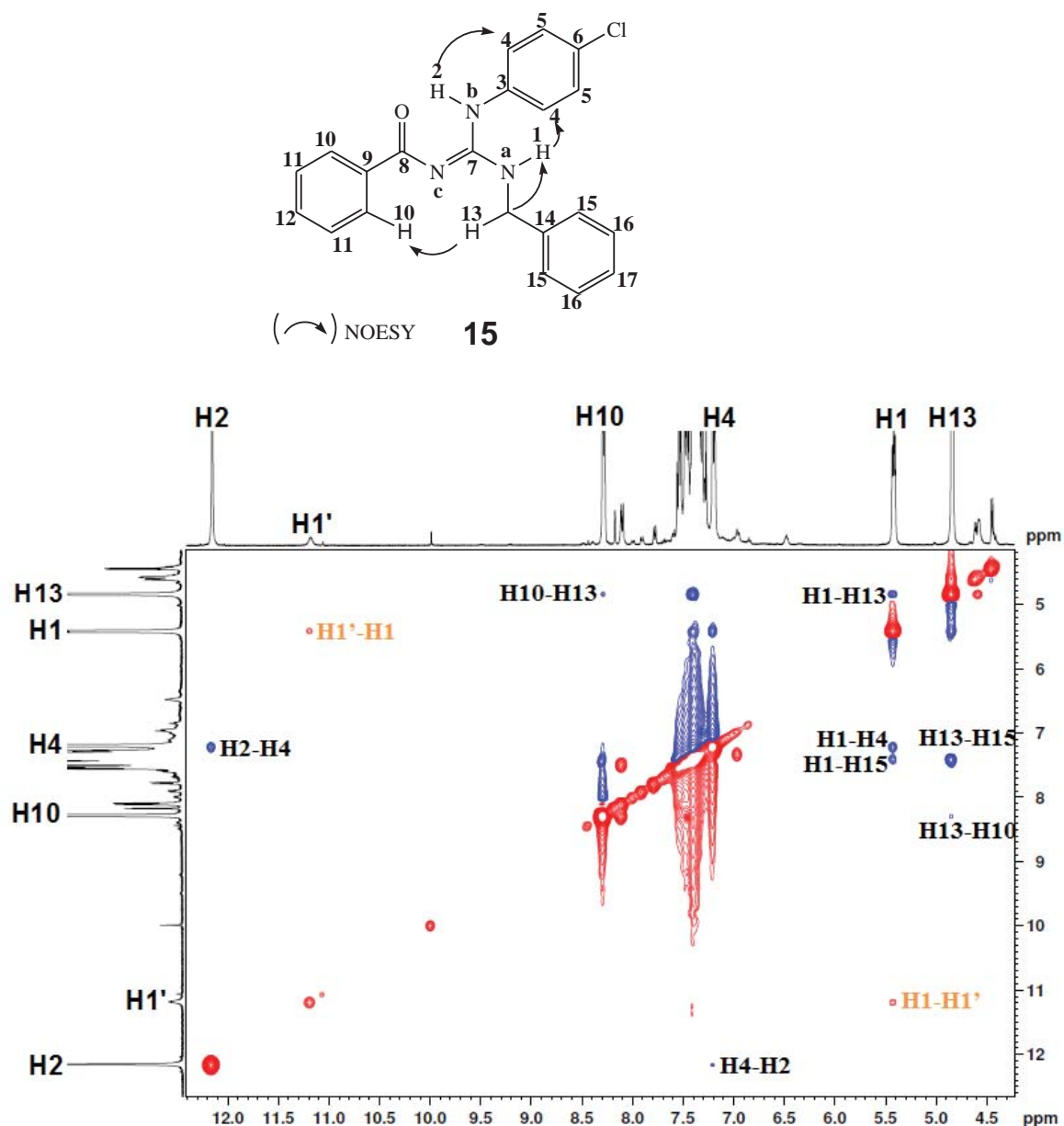
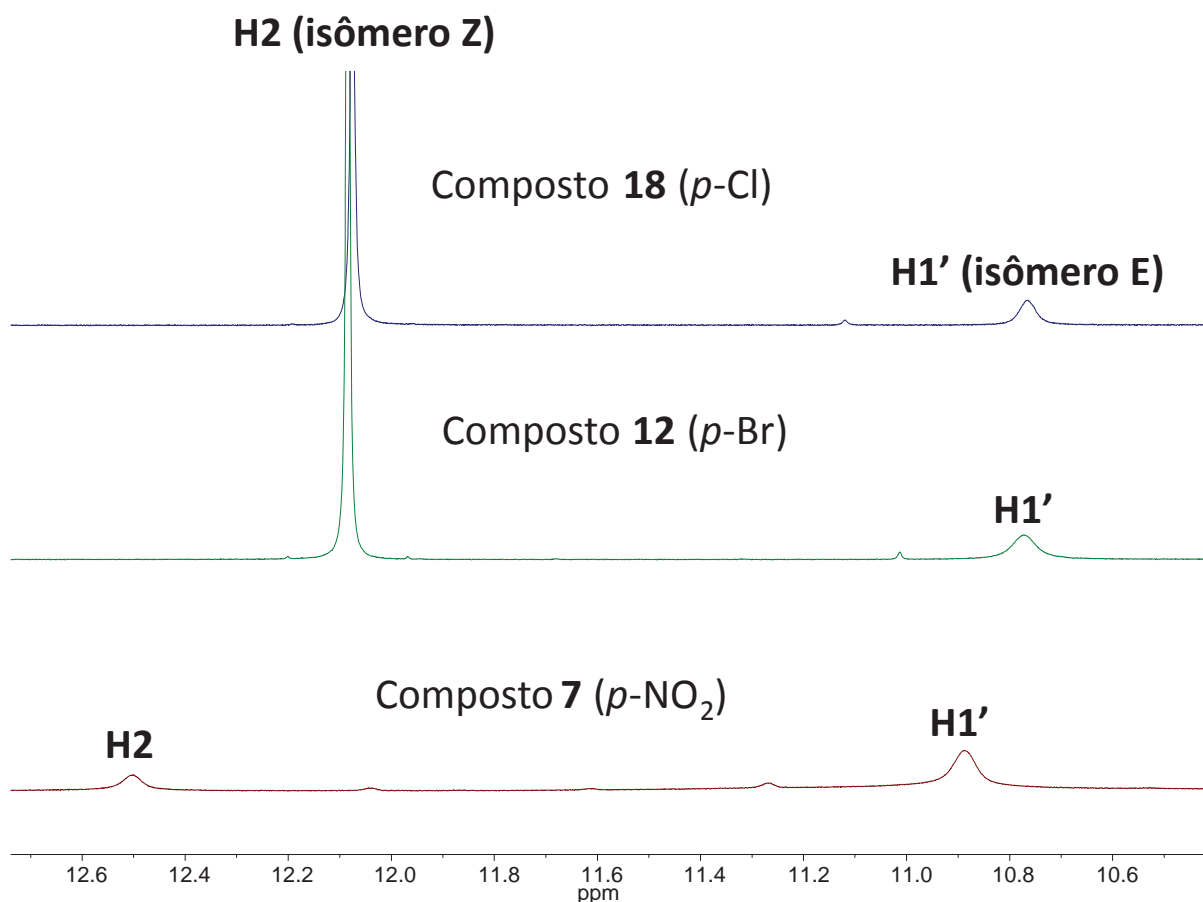


Figura 20. Espectro NOESY a  $-60^\circ\text{C}$  para o composto **15**.

#### 4.3.1 Influência do *p*-substituinte na proporção dos isômeros E/Z.

Quando comparamos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  de três guanidinas com o mesmo substituinte alquílico, e que diferem entre si apenas pelo grupo *p*-substituinte (Figura 21), observamos que em todos os casos o sinal do hidrogênio  $H1'$  que corresponde ao isômero **E** apresenta baixas intensidades,

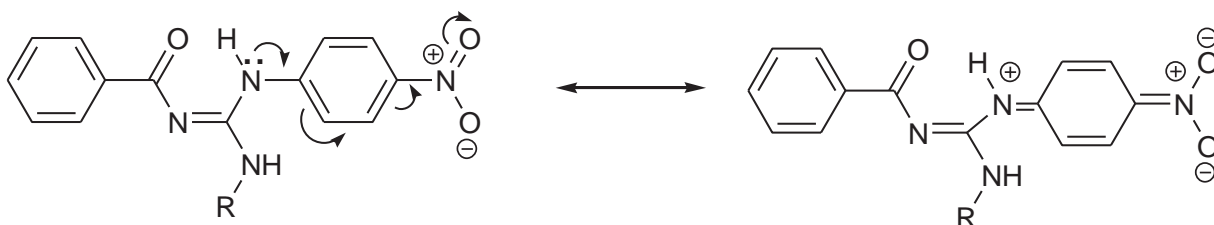
indicando que o isômero **E** está presente em pequenas proporções. De fato, sua identificação foi possível principalmente pela multiplicidade desse sinal observado a ~ 11 ppm nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  sob temperaturas reduzidas.



**Figura 21.** Expansão da região entre 10 e 12 ppm dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  à  $-60^\circ\text{C}$  dos compostos **7**, **11** e **16**. *H2* e *H1'* são os átomos de hidrogênio envolvidos na formação da LHI nos isômeros **Z** e **E**, respectivamente.

Ainda pelas intensidades dos sinais observados, o isômero **Z** é o mais abundante para as guanidinas. Entretanto, os compostos que possuem o grupo *p*- $\text{NO}_2$  como substituinte do anel aromático apresentam uma diminuição na proporção do isômero **Z** quando comparados aos compostos que possuem os substituintes *p*-

Br e *p*-Cl (Figura 21). Este comportamento pode ser explicado pelo forte efeito  $\pi$ -eletroretirador como mostra-se no esquema 9.



**Esquema 9.** Estruturas ressonantes propostas para explicar a desestabilização do isômero **Z** nas benzoilguanidinas com 4-nitroanilina.

A forma mesomérica zwitteriônica representada no esquema 9 resulta em um aumento da distância espacial entre o hidrogênio NH da anilina e o oxigênio carbonílico. Este efeito pode dificultar à formação da LHI e consequentemente, diminuir a estabilização do isômero **Z**. A Tabela 9, lista os valores relativos percentuais dos isômeros **E** e **Z**. Estes valores foram calculados por meio da integração dos sinais NH nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  registrados em  $-60^\circ\text{C}$ . Pode-se observar na Tabela 9, a menor proporção do isômero **Z**, nos compostos que possuem o grupo *p*-NO<sub>2</sub>.

**Tabela 9.** Proporção entre os isômeros **E** e **Z** calculados por RMN de  $^1\text{H}$  registrado em  $-60^\circ\text{C}$ .

<b>Composto</b>	<i>p</i> - <b>substituente</b>	isômero <b>Z</b> (%)	isômero <b>E</b> (%)
<b>4</b>	$\text{NO}_2$	53.2	46.8
<b>5</b>	$\text{NO}_2$	55.2	44.8
<b>6</b>	$\text{NO}_2$	38.8	61.2
<b>7</b>	$\text{NO}_2$	22.4	77.6
<b>8</b>	Br	90.1	9.9
<b>9</b>	Br	67.6	32.4
<b>10</b>	Br	90.0	9.1
<b>11</b>	Br	84.7	15.3
<b>12</b>	Br	91.7	8.3
<b>13</b>	Cl	91.7	8.3
<b>14</b>	Cl	93.5	6.5
<b>15</b>	Cl	93.5	6.5
<b>16</b>	Cl	84.0	16.0
<b>17</b>	Cl	91.7	8.3

## 5. CONCLUSÕES

Através do estudo realizado por ESI(+)-MS/MS, foram propostos dois caminhos de fragmentação para explicar a formação dos íons observados. No estudo por UV-Vis, observou-se que os compostos com o grupo *p*-NO<sub>2</sub> apresentam uma variação maior nas energias de absorção, quando comparados com os compostos com *p*-Br e *p*-Cl. Realizou-se o estudo do isomerismo E/Z por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio em temperaturas reduzidas, com o auxílio de técnicas de RMN bidimensionais, que permitiu concluir que o isômero **E** existe em pequenas proporções enquanto o isômero **Z** normalmente predomina, sendo que sua proporção depende da natureza do grupo *p*-substituído do substituinte arílico. Apesar de alguns trabalhos reportarem o tautomerismo como o principal mecanismo responsável pelas linhas largas nos espectros de RMN dos sistemas guanidínicos, os resultados descritos no presente trabalho indicam que o mecanismo de atropoisomerismo é o responsável por este comportamento. Esta afirmação é suportada pela não observação de formas tautoméricas nos espectros de RMN. Os dados espectroscópicos estão disponíveis para serem utilizados em estudos de quantificação da relação estrutura-atividade (QREA) e para a inclusão em bases de dados de compostos orgânicos.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] D.S. Dodd, A.P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**; 35, 977 – 980.
- [2] S. Cunha, M.B. Costa, H.B. Napolitano, C. Lariucci, I. Vencato, *Tetrahedron.* **2001**; 57, 1671-1675.
- [3] E.J. Iwanowicz, S.H. Watterson, C. Liu, H.H. Gu, T. Mitt, K. Leftheris, J.C. Barrish, C.A. Fleener, K. Rouleau, N.Z. Sherbina, D.L. Hollenbaugh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**; 12, 2931 – 2934.
- [4] E.A. Jefferson, P.P. Seth, D.E. Robinson, D.K. Winter, A. Miyaji, S.A. Osgood, E.E. Swayze, L.M. Risen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**; 14, 5139 – 5143.
- [5] M. Dudic, A. Colombo, F. Sansone, A. Casnati, G. Donofrio, R. Ungaro, *Tetrahedron.* **2004**; 60, 11613 – 11618.
- [6] G. Luo, G.K. Mattson, M.A. Bruce, H. Wong, B.J. Murphy, D. Longhi, I. Antal-Zimanyi, G.S. Poindexter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**; 14, 5975-5978.
- [7] E. Bourguet, J.L. Banères, J. Parello, X. Lusinchi, J.P. Girard, J.P. Vidal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**; 13, 1561-1564.
- [8] P. Chand, P.L. Kotian, P.E. Morris, S. Bantia, D.A. Walsh, Y.S. Babu, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**; 13, 2665 - 2678.
- [9] H. Li, H. Shimizu, M. Flinspach, J. Jamal, W. Yang, M. Xian, T. Cai, E.Z. Wen, Q.Jia, P.G. Wang, T. Poulos, *Biochemistry.* **2002**; 41, 13868 – 13875.
- [10] J. Li, G. Zhang, Z. Zhang, E. Fan, *J. Org. Chem.* **2003**; 68, 1611 – 1614.
- [11] S. Cunha, B.R. Lima, A.R. Souza, *Tetrahedron Lett.* **2002**; 43, 49–52.
- [12] H. Marquez, A. Loupy, O. Calderon, E.R.Pérez, *Tetrahedron* **2006**; 62, 2616-2621.
- [13] J.H. Short, C. Wayne Ours, W.J. Ranus, *J. Med. Chem.* **1968**; 11, 1120 – 1135.
- [14] T. Satoh, M. Muramatu, Y. Ooi, H. Miyataka, T. Nakajima, M. Umeyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**; 33, 647 – 654.

- [15] Y. Miyamoto, H. Hirose, H. Matsuda, S. Nakano, M. Ohtani, M. Kaneko, K. Sishigaki, F. Nomura, H. Kitamura, Y. Kawashima, *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs.* **1985**; 31, 508 – 511.
- [16] K. Omura, Y. Kiyohara, F. Komada, S. Iwakawa, M. Hiral, T. Fuwa, *Pharm. Res.* **1990**; 7, 1289 – 1293.
- [17] I. Muramatsu, M. Oshita, K.J. Yamanaka, *Pharmacol.* **1983**; 227, 194 – 198.
- [18] S. Umezawa, Y. Takahashi, T. Usui, T. Tsuchiya, *J. Antibiot.* **1974**; 27, 997 – 999.
- [19] S. Marriner, *Vet. Rec.* **1986**; 118, 181 – 184.
- [20] B.L. Freedlander, F.A. French, *Cancer Res.* **1958**; 18, 360 – 363.
- [21] J.V. Greenhill, P. Lue, *Prog. Med. Chem.* **1993**; 30, 203-326. For reviews of guanidine-containing natural products, see: (a) R.G.S. Berlinck, M.H. Kossuga, *Nat. Prod. Rep.* **2005**; 22, 516-550. (b) R.G.S. Berlinck, *Nat. Prod. Rep.* **2002**; 19, 617-649. (c) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1999**; 16, 155-198. (d) R.G.S. Berlinck, *Nat. Prod. Rep.* **1999**; 16, 339-365. (e) R.G.S. Berlinck, *Nat. Prod. Rep.* **1996**; 13, 377-409.
- [22] J. A. Hirsch, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **1984**; 230, 3, 710-717.
- [23] C. Lamy, J.S. Moreau, S. Dilly, J.F. Liégeois, V. Seutin, *European Journal of Pharmacology.* **2010**; 641, 23-28.
- [24] M. Von Itzstein, W.Y. Wu, G.B. Kok, M.S. Pegg, J.C. Dyason, B. Jin, T. Van Phan, M.L. Smythe, H.F. White, S.W. Oliver, P.M. Colman, J.N. Varghese, D.M. Ryan, J.M. Woods, R.C. Bethell, V.J. Hotham, J.M. Cameron, C.R. Penn, *Nature.* **1993**; 363, 418–423.
- [25] Y.S. Babu, P. Chand, S. Bantia, P. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T.H. Lin, T.L. Hutchison, A.J. Elliott, C.D. Parker, S.L. Ananth, L.L. Horn, G.W. Laver, J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **2000**; 43, 3482–3486.



- [26] A.J. Oakley, S. Barrett, T.S. Peat, J. Newman, V.A. Streltsov, L. Waddington, T. Saito, M. Tashiro, J.L. McKimm-Breschkin, *J. Med. Chem.* **2010**; 53, 6421-6431.
- [27] M. Baumgarth, N. Beier, R. Gericke, *J. Med. Chem.* **1997**; 40, 2017-2034.
- [28] M. Karmazyn, *Sci. Med.* **2002**; 8, 18–27.
- [29] M. Baumgarth, N. Beier, R. Gericke, *J. Med. Chem.* **1998**; 41, 3736–47.
- [30] F. R. Sharpe, C. G. Chappell, *J. Inst. Brew.* **1990**, 96, 381-393.
- [31] C. R. Ferreira e colaboradores, *Anais do II Simpósio de Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal*. **2009**, São Carlos, São Paulo, Brasil.
- [32] K. Luzyanin, M. Abrantes, *Química 117 - Sociedade Portuguesa de Química*, **2010**, 25 – 30.
- [33] J. Alves, *Dissertação de Mestrado em Química*, Universidade de Lisboa, Portugal, **2010**.
- [34] J. A. C. Pereira, *Dissertação de Doutoramento em Química*, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Portugal, **1994**.
- [35] P. M. Costa e colaboradores, *IX Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear*. Angra dos Reis, **2003**.
- [36] A. L. B. S. Bathista e colaboradores, *VI Simpósio em Ciência e Engenharia de Materiais*, São Carlos, **2003**.
- [37] E. R. deAzevedo, D. Reichert, E. L. G. Vidoto, K. Dahmouch, P. Judeinstein, T. J. Bonagamba, *Chem. Mater.* **2003**, 15, 2070-2078.
- [38] E. O. Silva, M. I. B. Tavares, A. L. B. S. Bathista, N. P. Filho, J. S. Nogueira, *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, 86, 1848-1854.
- [39] Z. Wojnarowska, P. Wlodarczyk, K. Kaminski, K. Grzybowska, L. Hawelek, M. Paluch, *J. Chem. Phys.* **2010**, 133, 094507.
- [40] (a) P. Kovaríková, K. Vávrová, K. Tomalová, M. Schöngut, K. Hrusková, P. Hascová, J. Klimes, *J. Phar. Biomedical Analysis*, **2008**, 48, 295-302. (b) R. Löser, K. Seibel, H. J.

Huber, *Anticancer Res.* **1988**, 6, 1271-4. (c) P. W. Erhardt, R. J. Gorczynski, W. G. Anderson, *J. Med. Chem.* **1979**, 8, 907-11.

[41] P. H. Reggio, S. Basu-Dutt, J. Barnett-Norris, M. T. Castro, D. P. Hurst, H. H. Seltzman, M. J. Roche, A. F. Gilliam, B. F. Thomas, L. A. Stevenson, R. G. Pertwee, M. E. Abood, *J. Med. Chem.* **1988**, 41, 5177-5187.

[42] I. Sylte, S. G. Dahl, *J. Phar. Sci.* **1991**, 8, 735-740.

[43] V. T. Angelova, N. G. Vasilev, A. H. Koedjikov, I. G. Pojarlieff, *Bulgarian Chemical Communications*, **2003**, 35, 122-128.

[44] D. Gudat, W. Hoffbauer, A. B. Rozhenko, W. W. Schoeller, M. I. Povolotskii, *Magn. Reson. Chem.*, **2000**, 38, 861-866.

[45] R. Benassi, C. Bertarini, L. Hilfert, G. Kempter, E. Kleinpeter, J. Spindler, F. Taddei, S. Thomas, *Journal of Molecular Structure*, **2000**, 520, 273-294.

[46] R. Q. Licea, J. F. C. Valladares, A. C. Quintero, C. R. Padilla, R. T. Guerra, R. G. Flores, N. Waksman, *Molecules*, **2002**, 7, 662-673.

[47] W. Xu, J. Wang, C. Liu, C. L. Chen, *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 1259-1266.

[48] V. V. Krishnan, S. C. Shekar, A. Kumar, *J. Am. Chem Soc.* **1991**, 113, 7542-7550.

[49] R. D. do E. Santo, R. C. Simas, A. Magalhães, V. G. dos Santos, T. Regiani, A. C. Isler, N. G. Martins, M. N. Eberlin, E. R. P. González, *J. Phys. Org. Chem*, accepted in 24/12/2012, DOI: 10.1002/poc.3088.

[50] T. J. Dudley, J. E. Beck, E. E. P. Santos, K. A. Johnston, W. S. Kassel, W. G. Dougherty, W. J. Boyko, D. L. Zubris, *RSC Adv.* **2012**, 2, 6237-6244.

[51] R. Meusinger, *Anal Bioanal Chem*, **2011**, 399, 2303-2306.

[52] I. M. Figueiredo, A. J. Marsaioli, *Quim. Nova*, **2007**, 30, 7, 1597-1605.

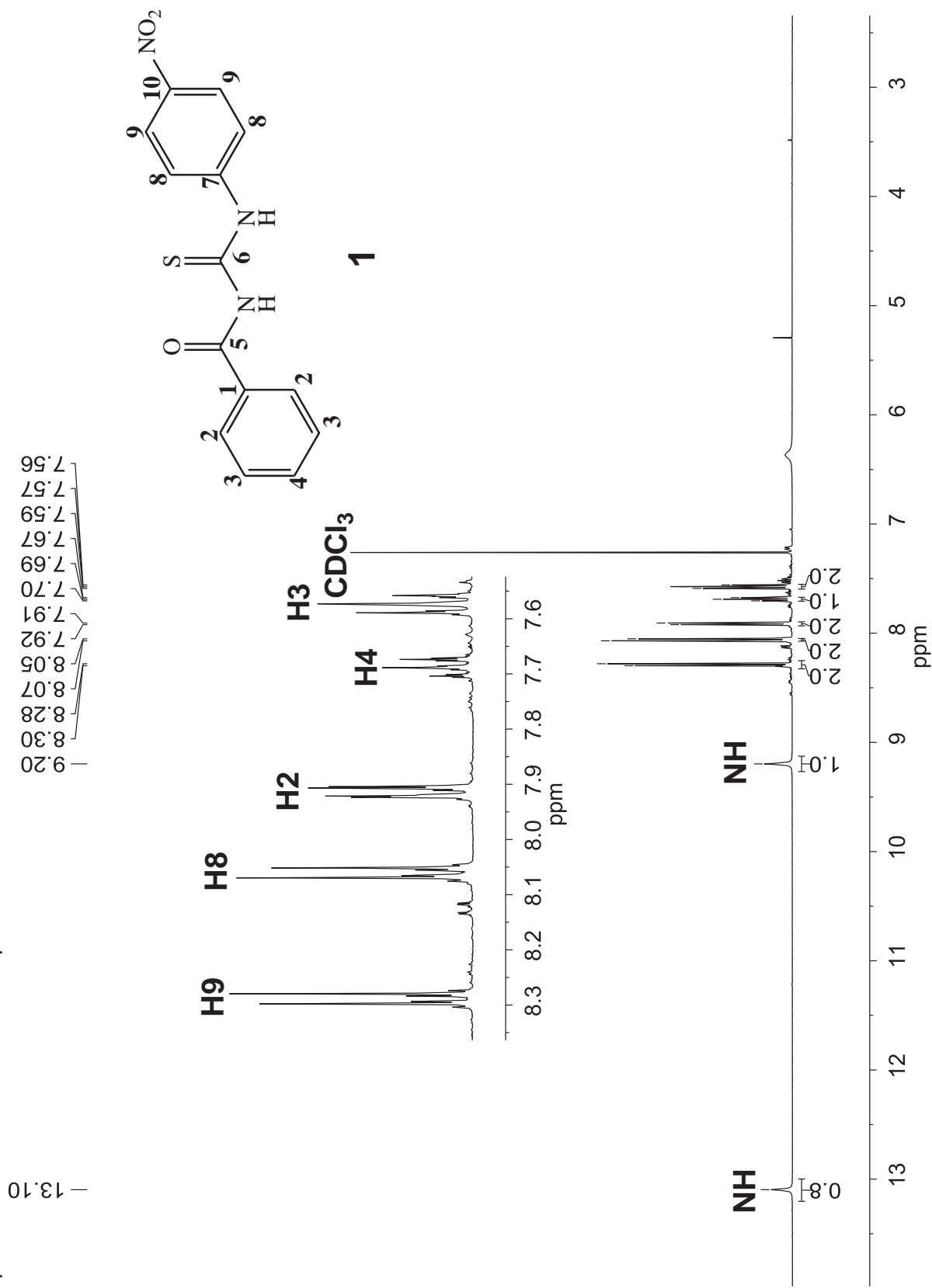
[53] Skoog, West, Holler, Crouch, 8a edição, editora Thomson, **2006**.

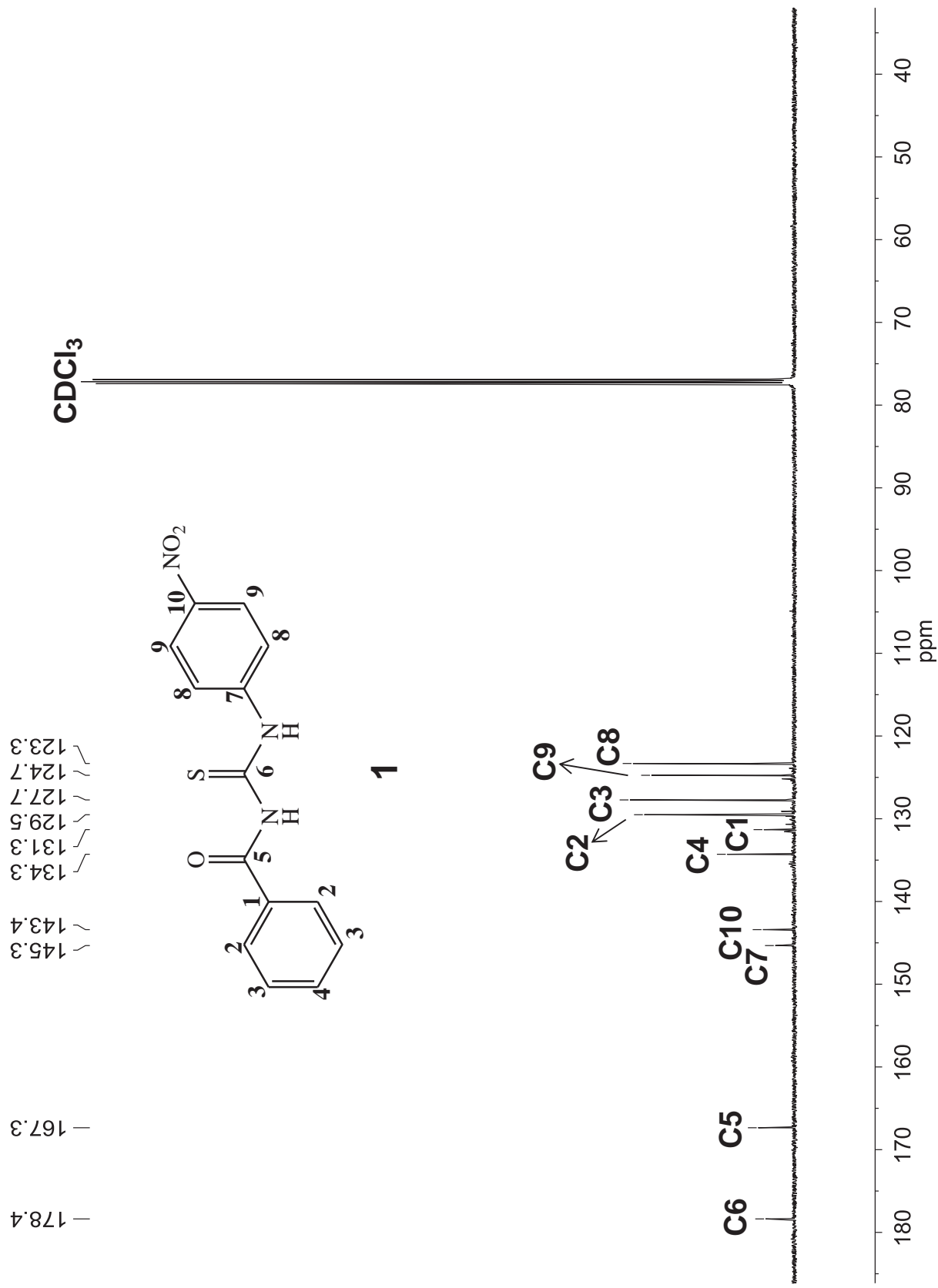
[54] M. A. Zayed, G. G. Mohamed, S. A. M. Abdullah, *Spectrochim Acta, Part A*, **2011**, 78, 1027-1036.

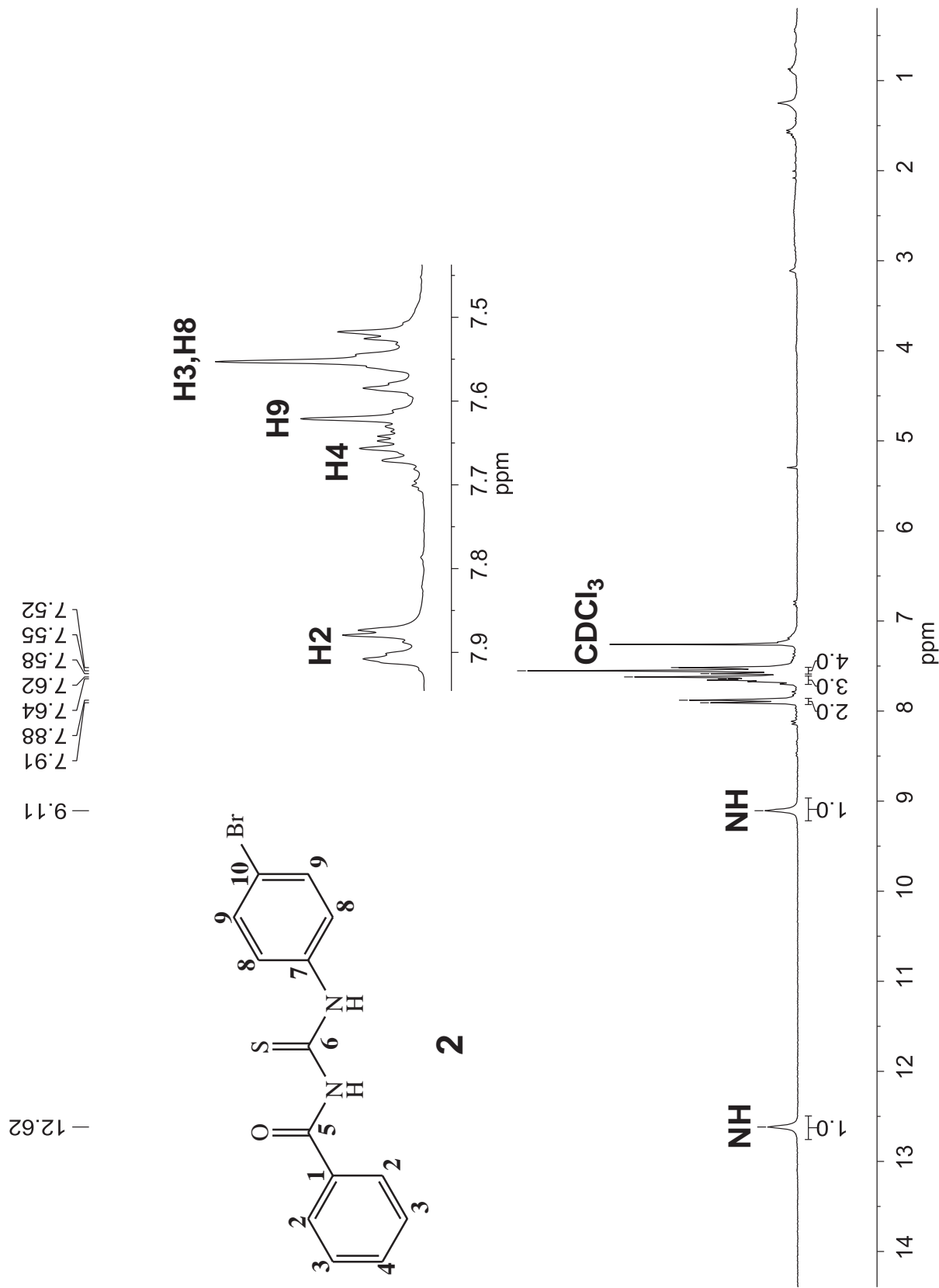
- [55] H. Fliegl, A. Kohn, C. Hattig, R. Ahlrichs, *J Am Chem Soc*, **2003**, 125, 9821-9827.
- [56] H. M. D. Bandara, T. R. Friss, M. M. Enriquez, W. Isley, C. Incarvito, H. A. Frank, J. Gascon, S. C. Burdette, *J Org Chem*, **2010**, 75, 4817–4827.
- [57] J.Q. Li, C.L. Yang, *J. Chem Crystallogr.* **2008**; 38, 927-930.
- [58] R.S. Gonçalves, P.V. Abdelnur, V.G. Santos, R.C. Simas, M.N. Eberlin, A. Magalhães, E.R.P. González, *Amino Acids*. **2011**; 40, 197-204.
- [59] R. A. Ando, *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, **2005**.
- [60] F. J. S. Lima, V. S. M. Lopes, D. R. Silva, A. S. Dantas, D. M. A. Moura, *Per. Tchê Quim.* **2009**, 6, 11, 6-10.

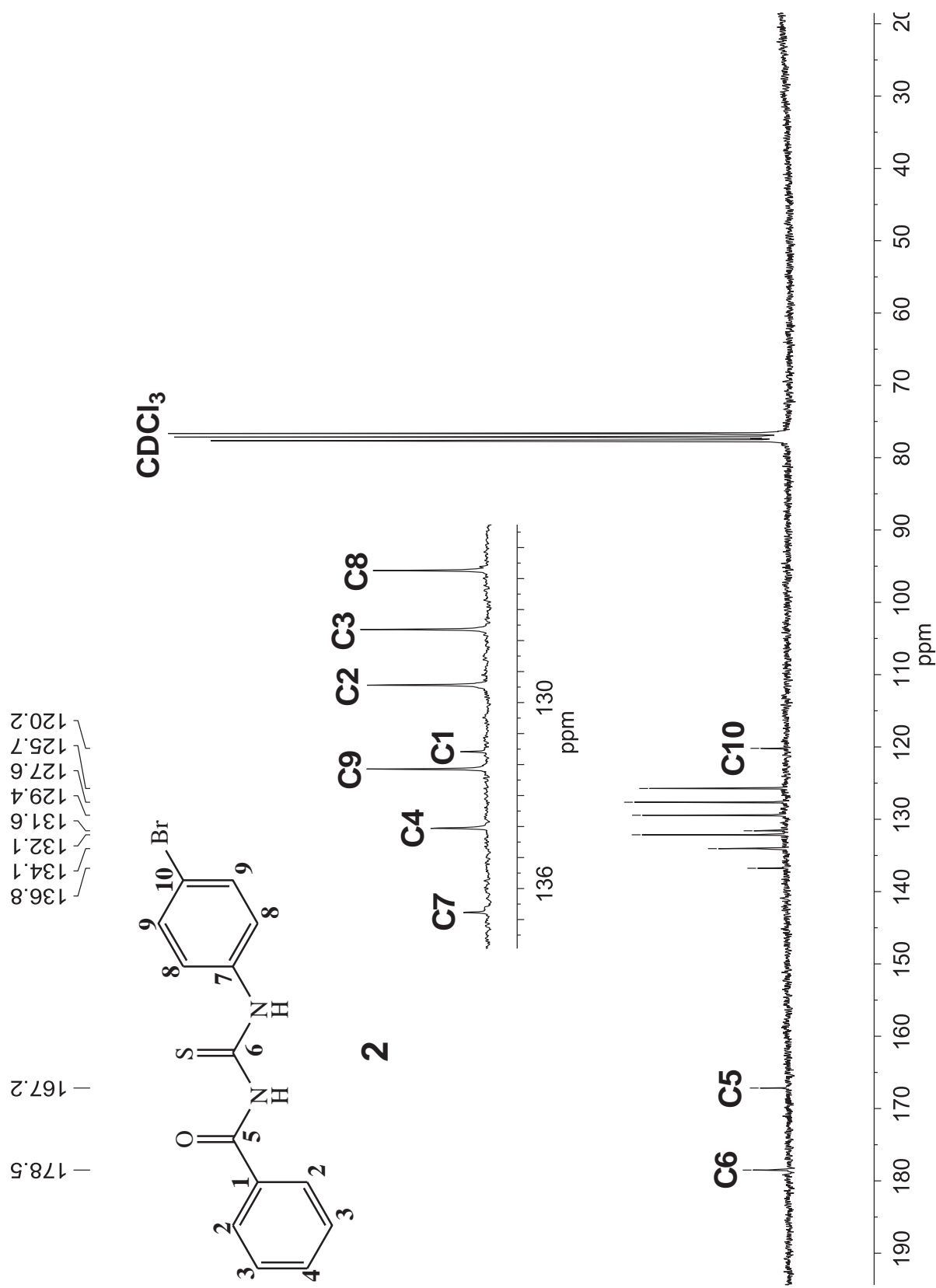
## ANEXO 1: SEÇÃO DE ESPECTROS.

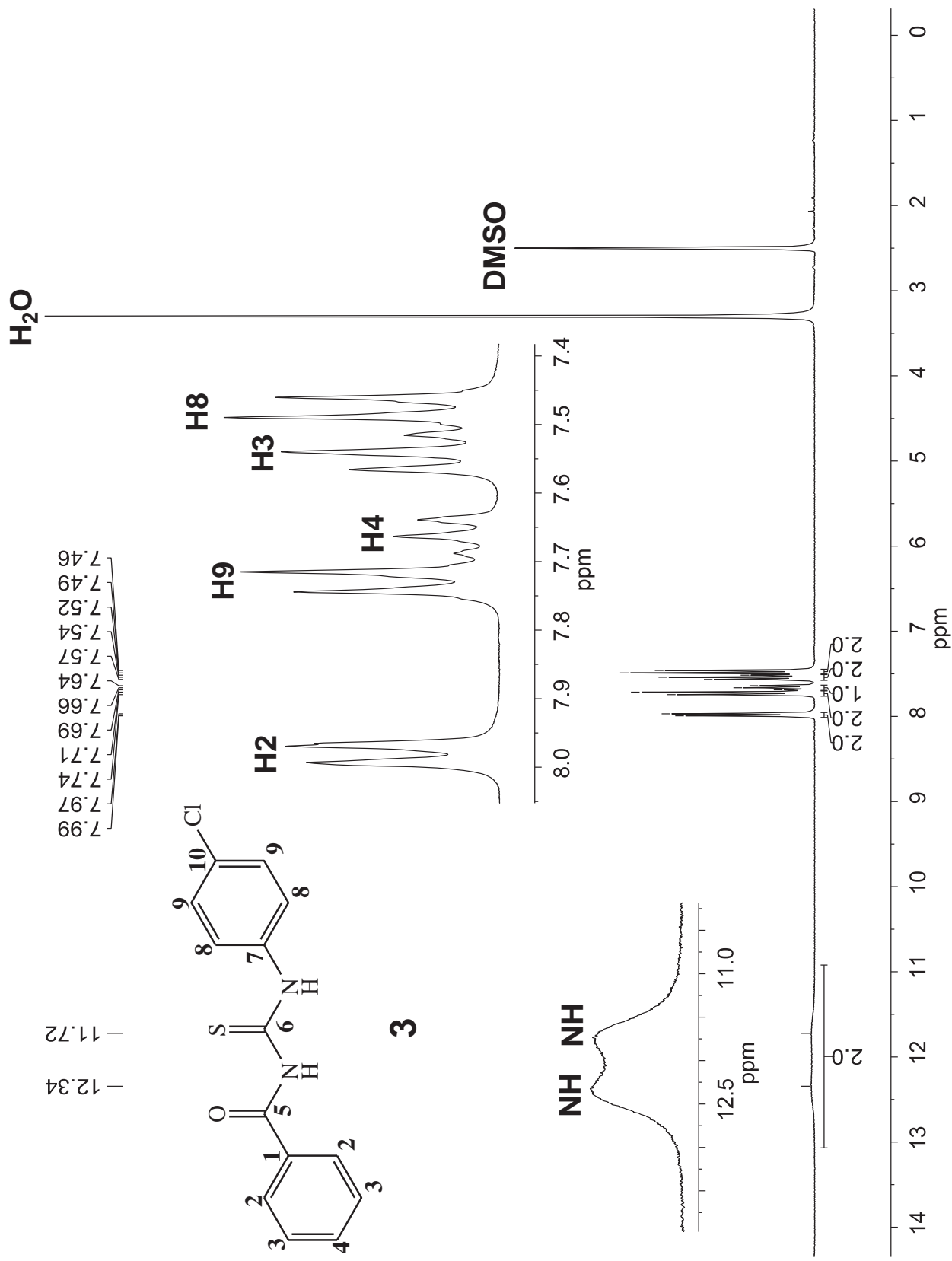
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1**



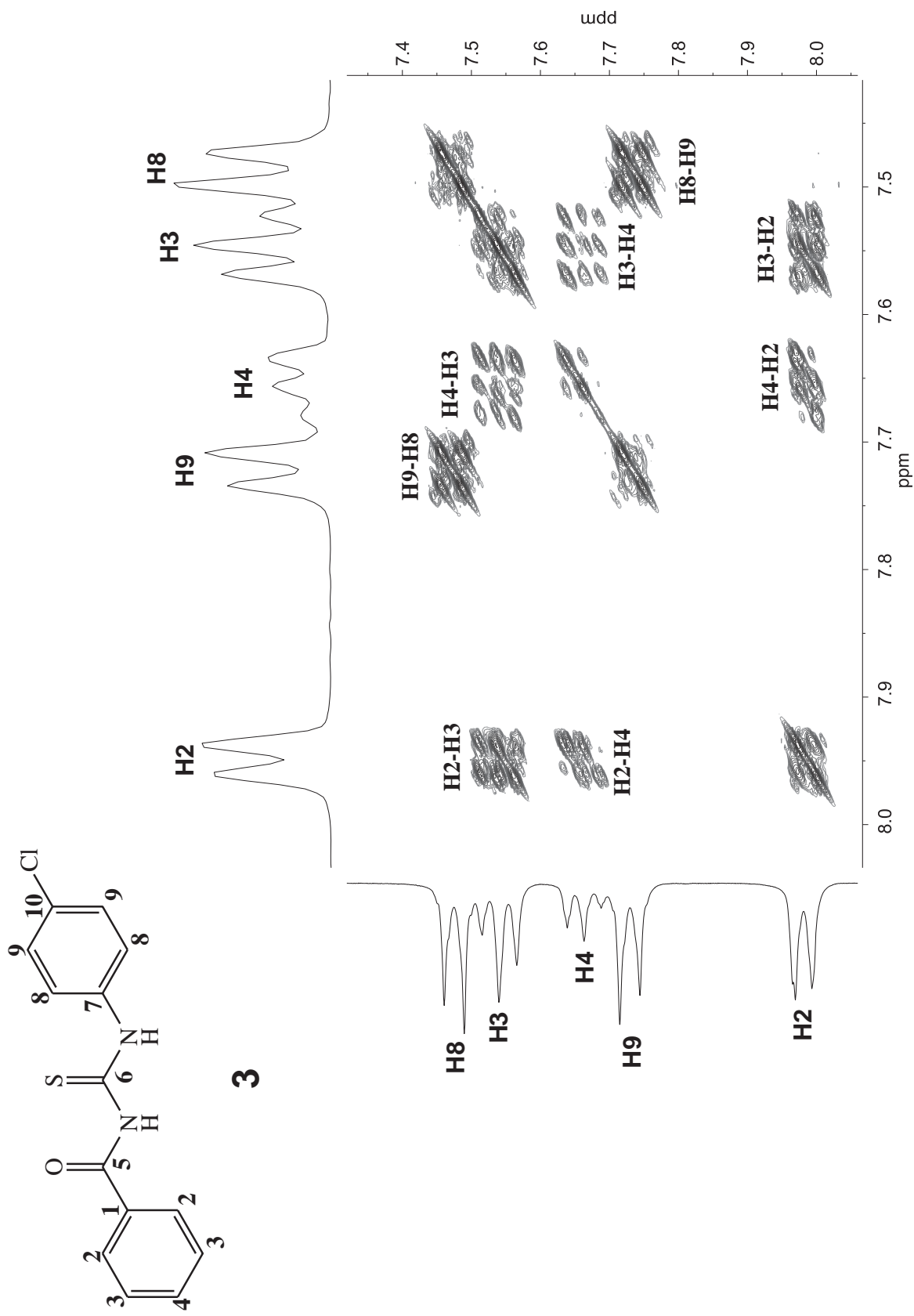
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1**

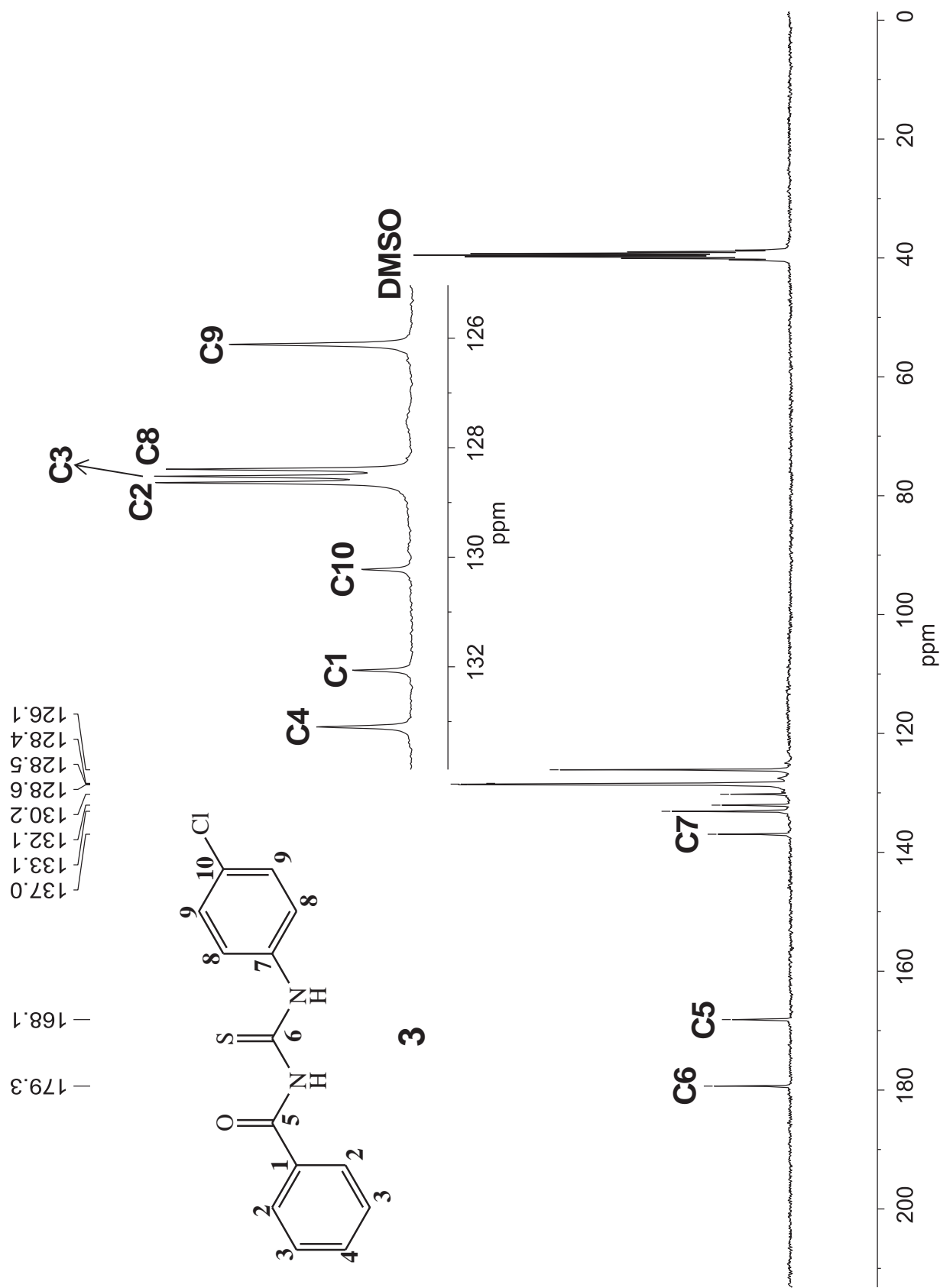
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2**

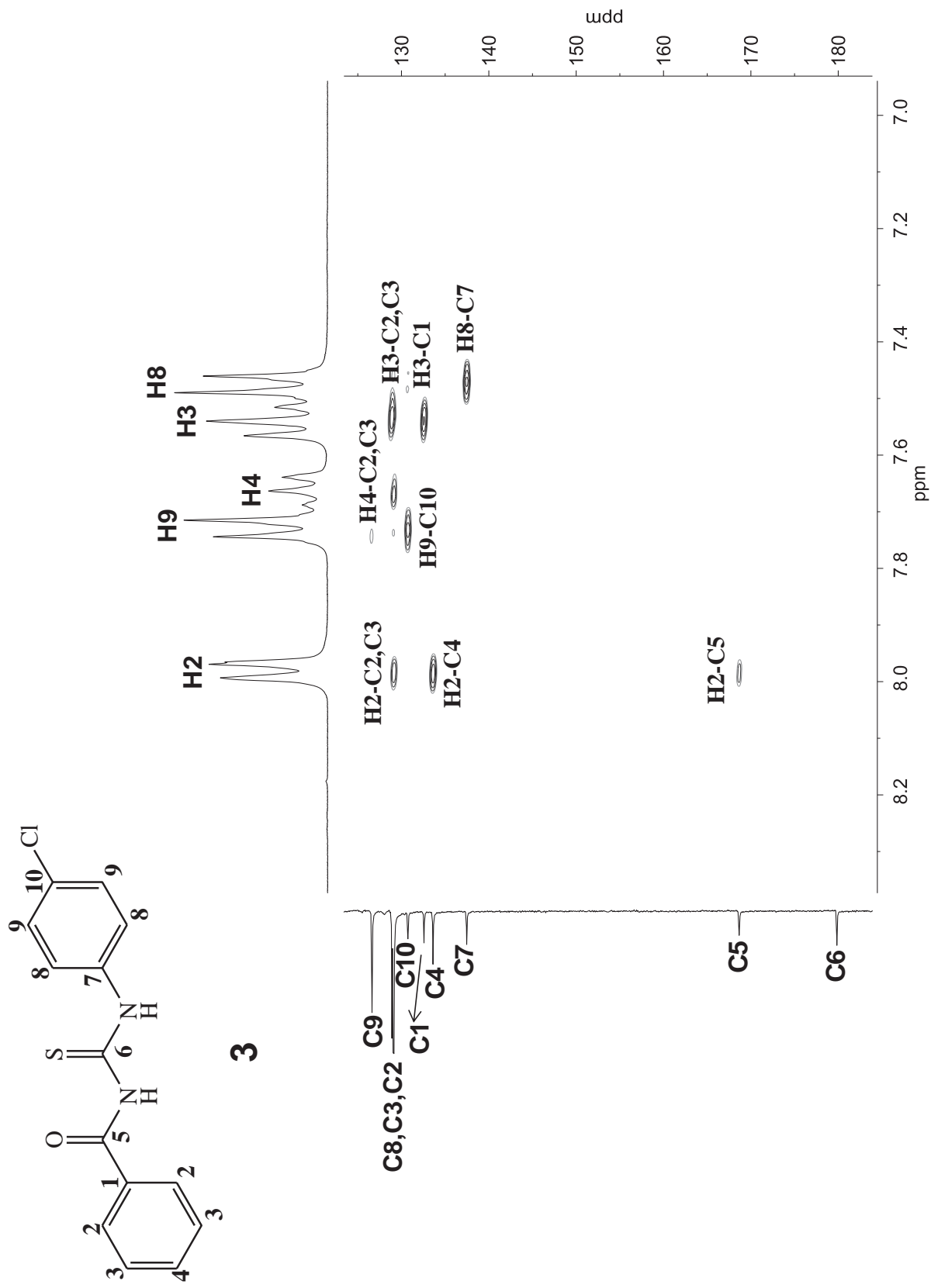
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3**

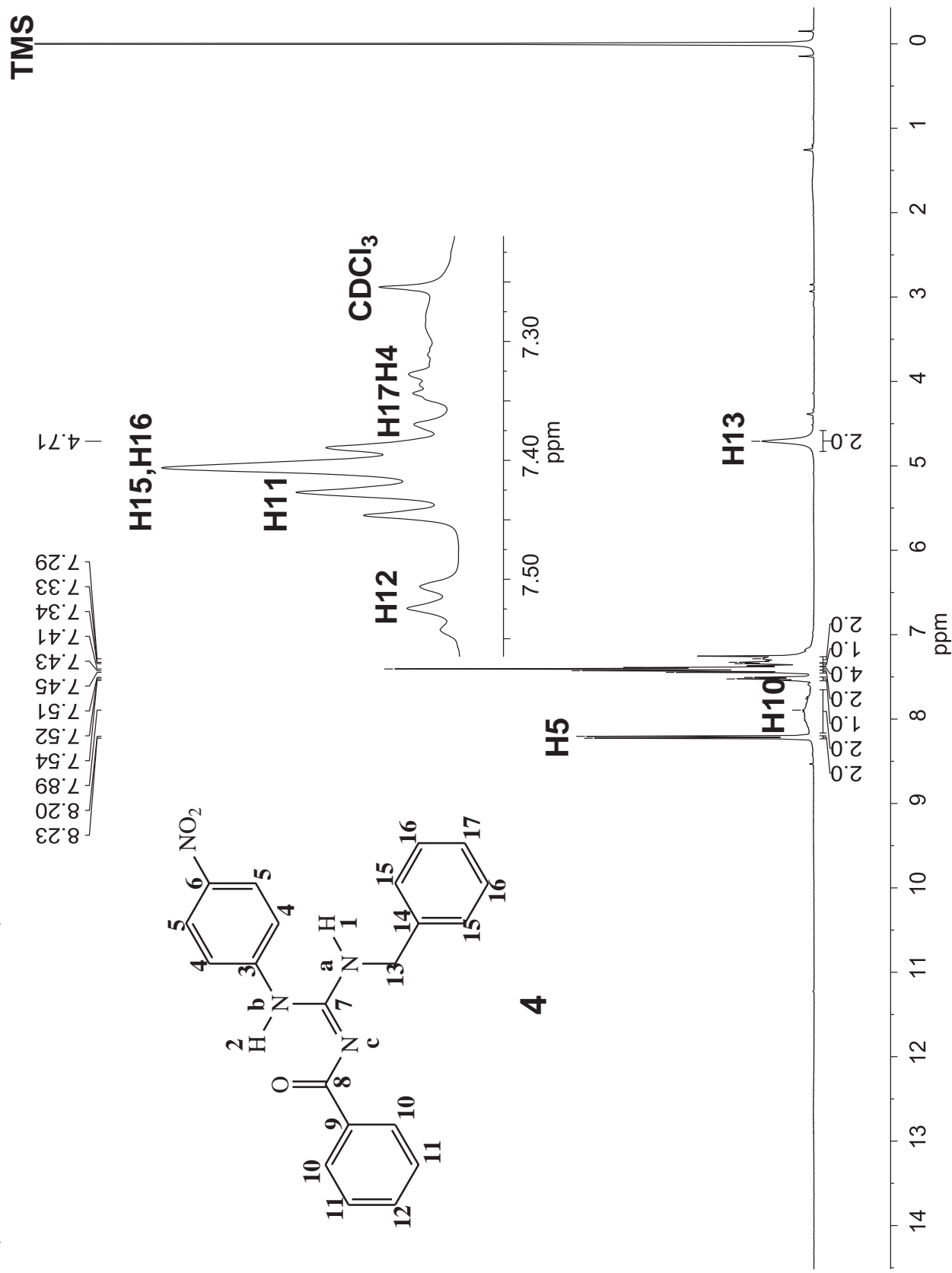


Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **3**

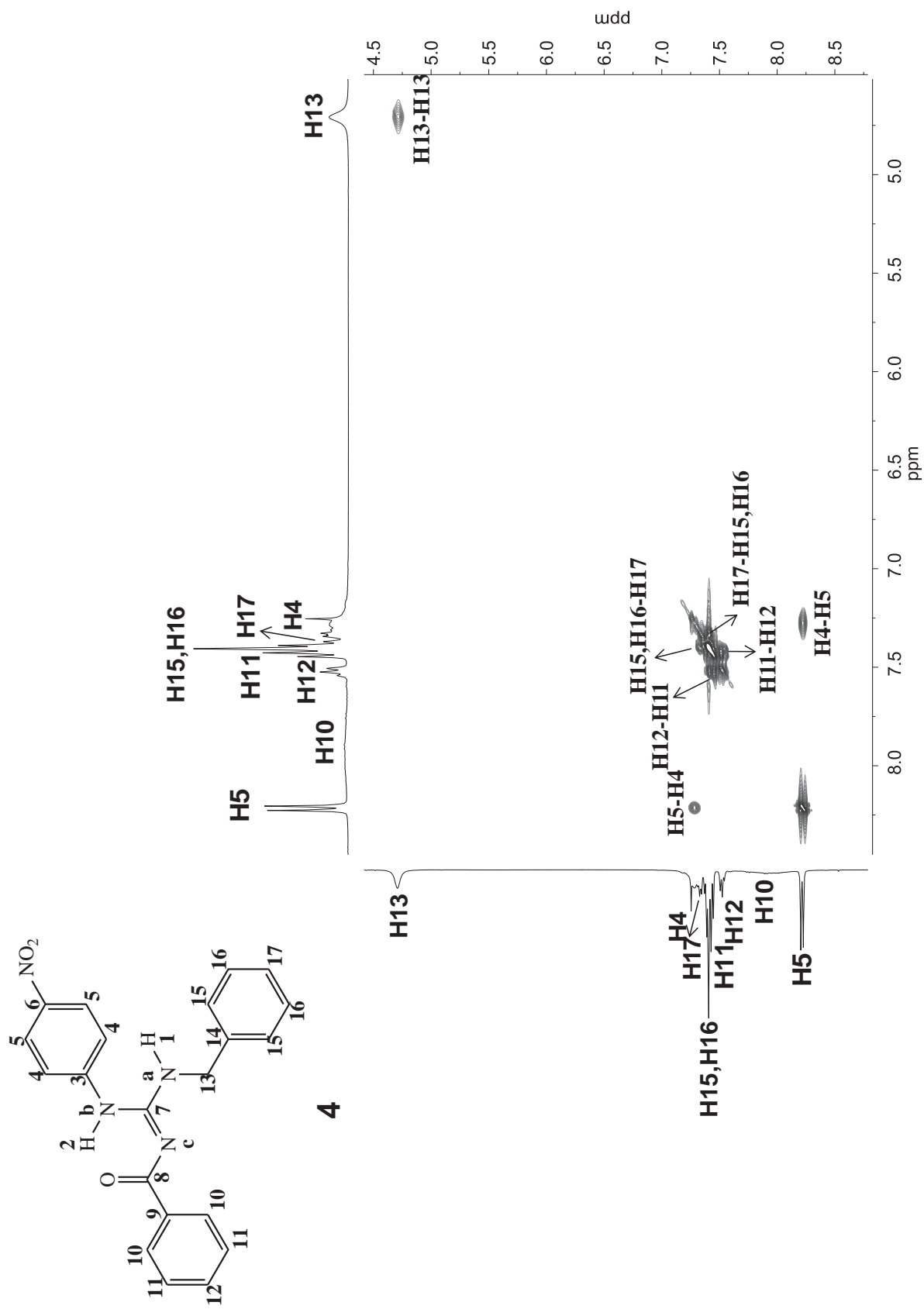
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3**

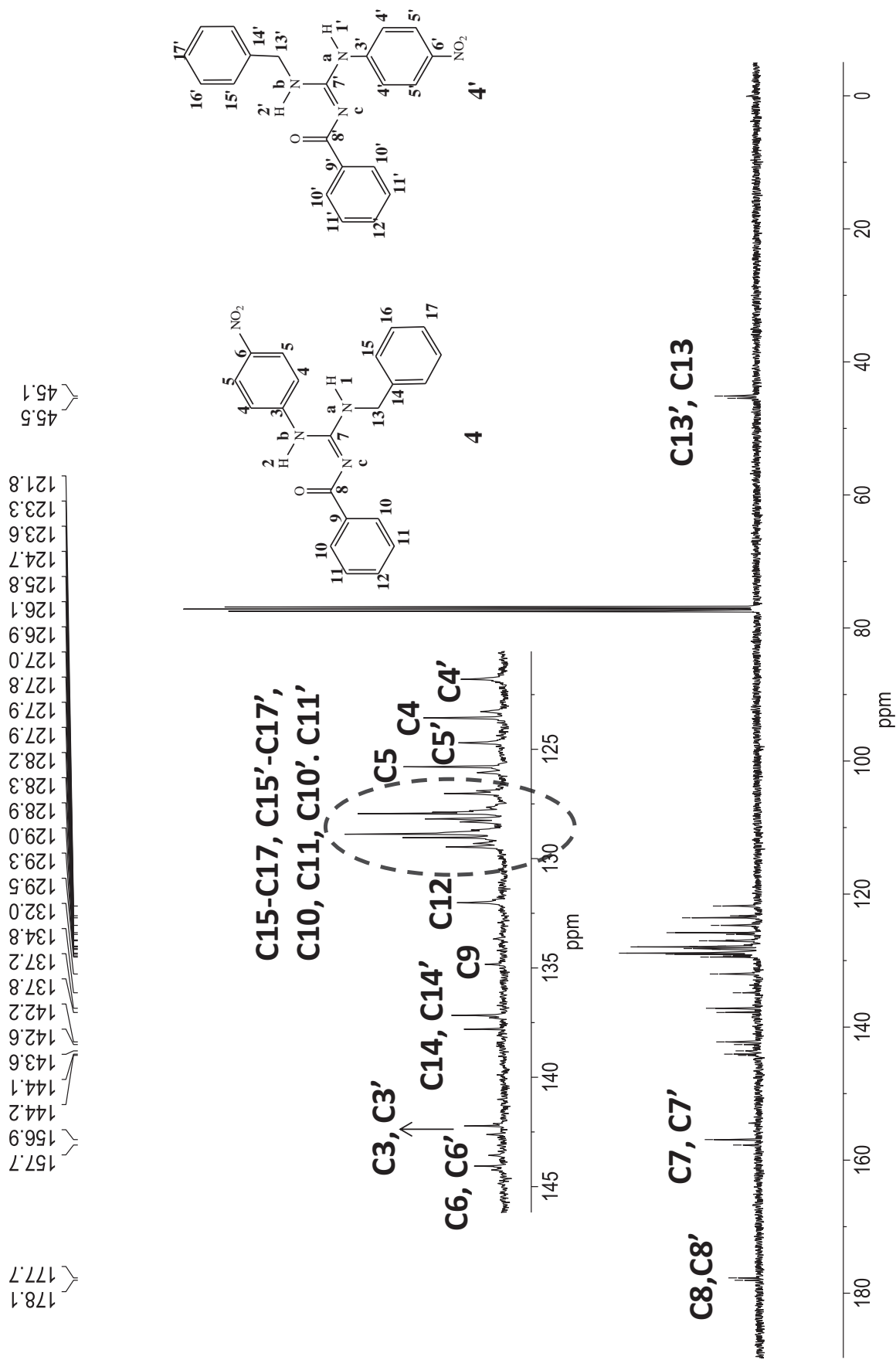


Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  –  $^{13}\text{C}$  do composto **3**

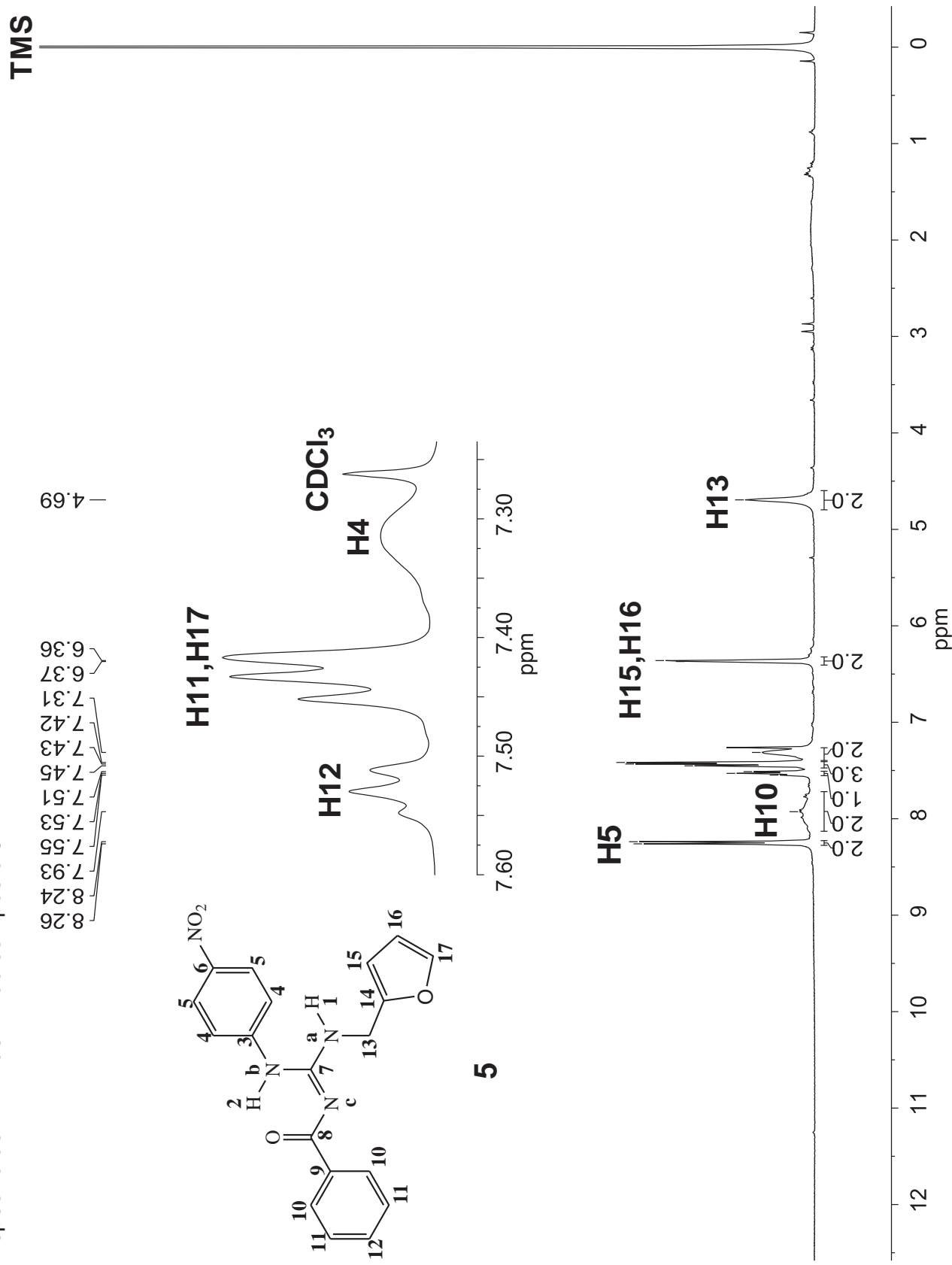
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4**

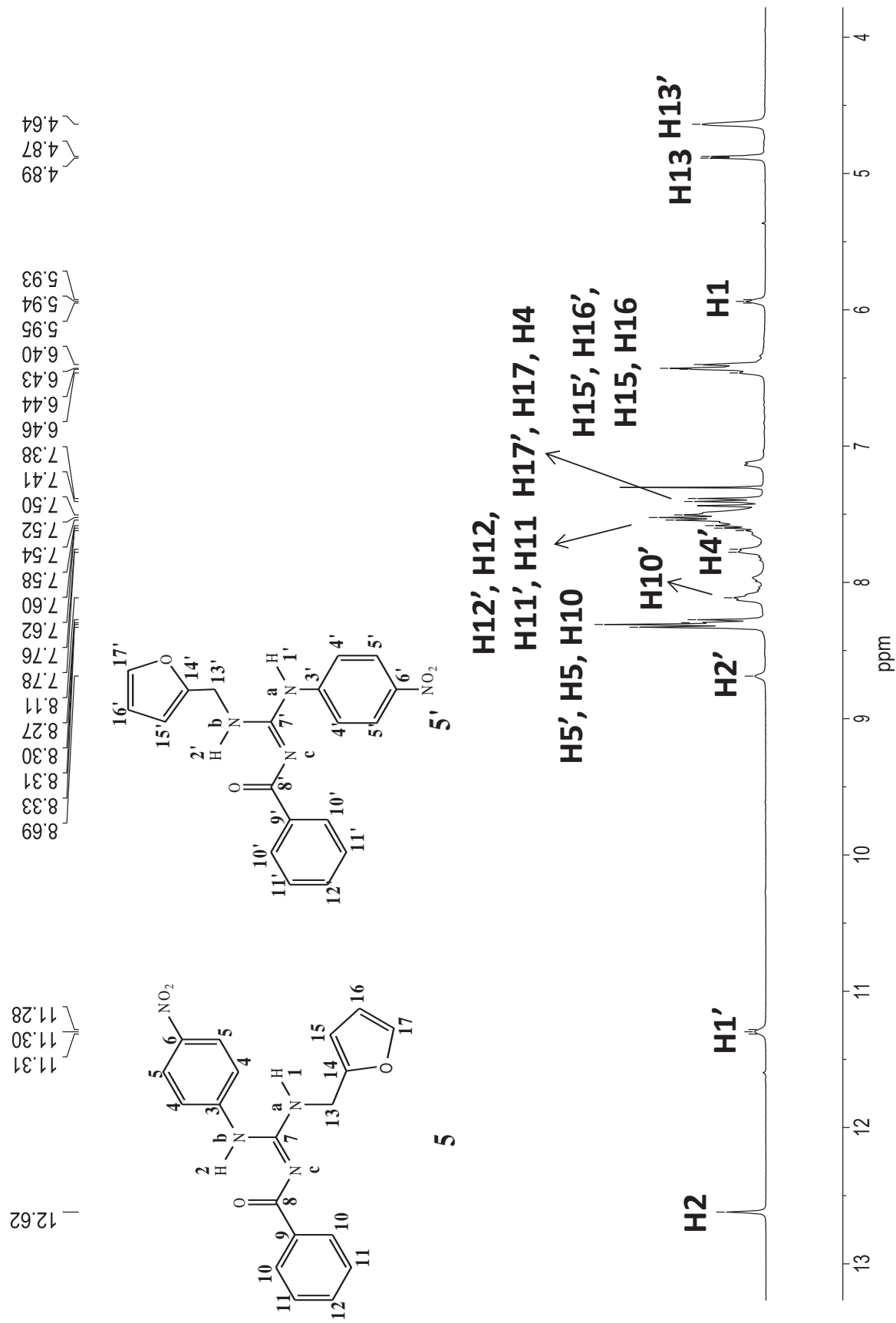


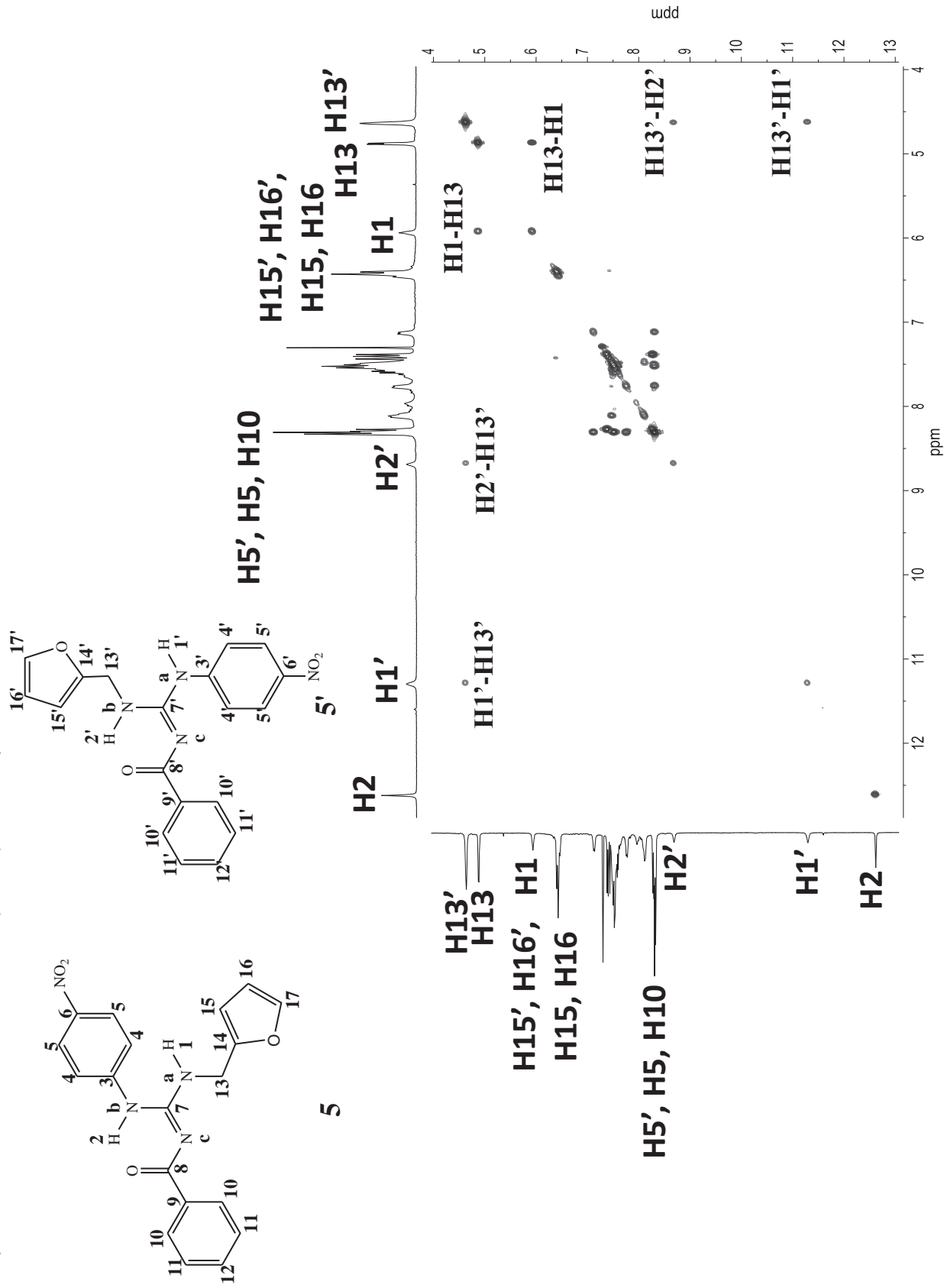
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **4**

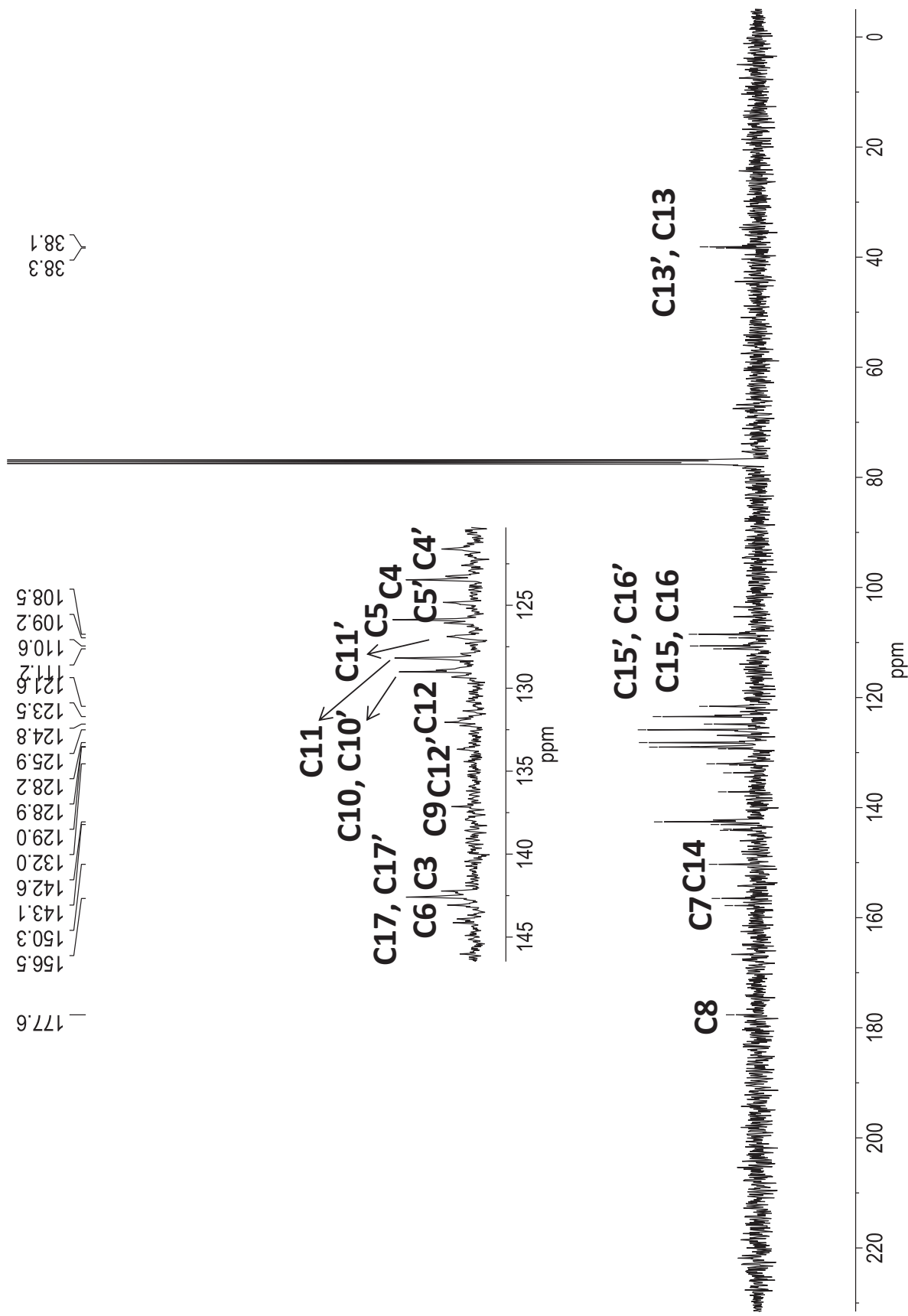
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **4**

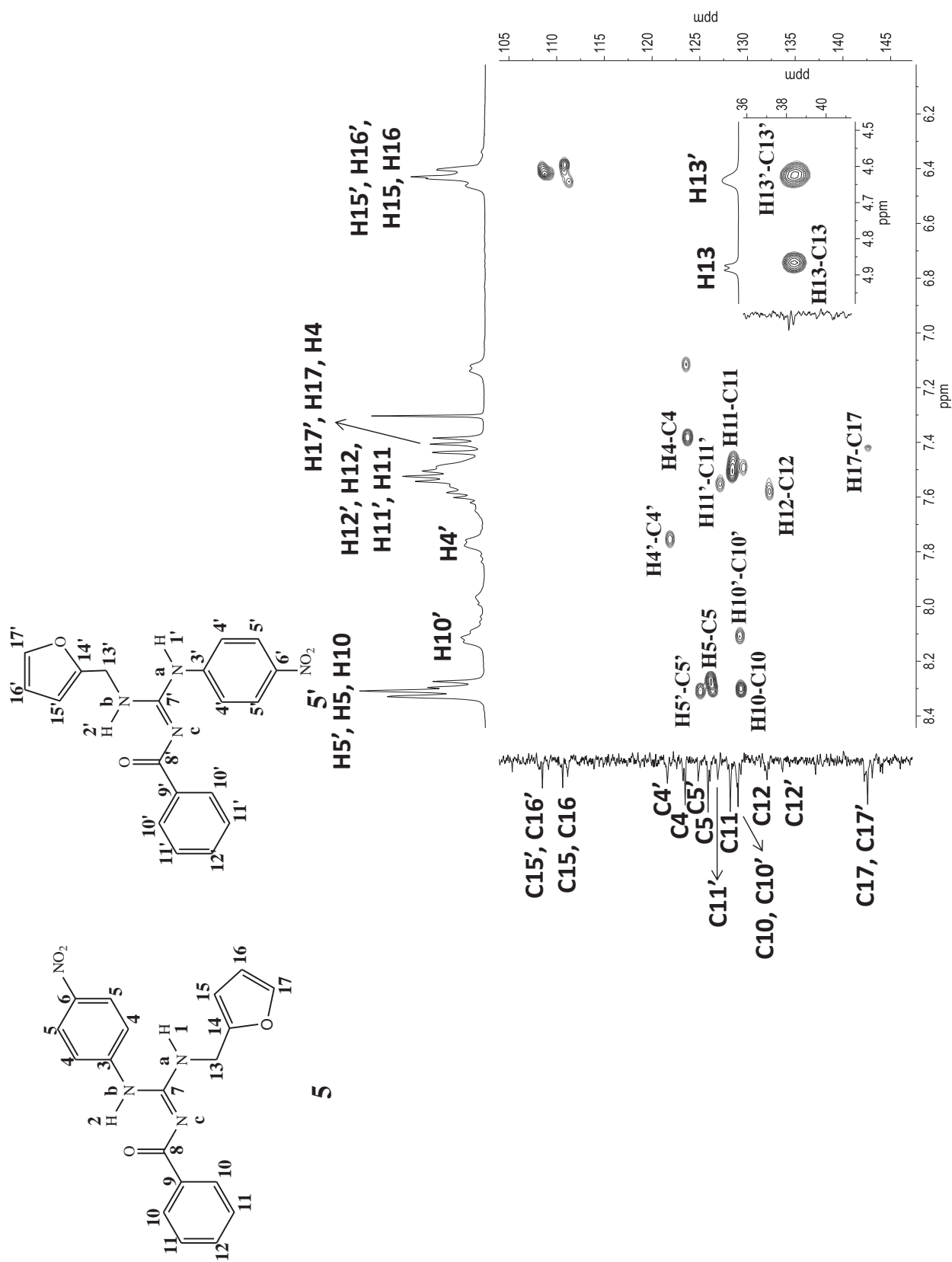


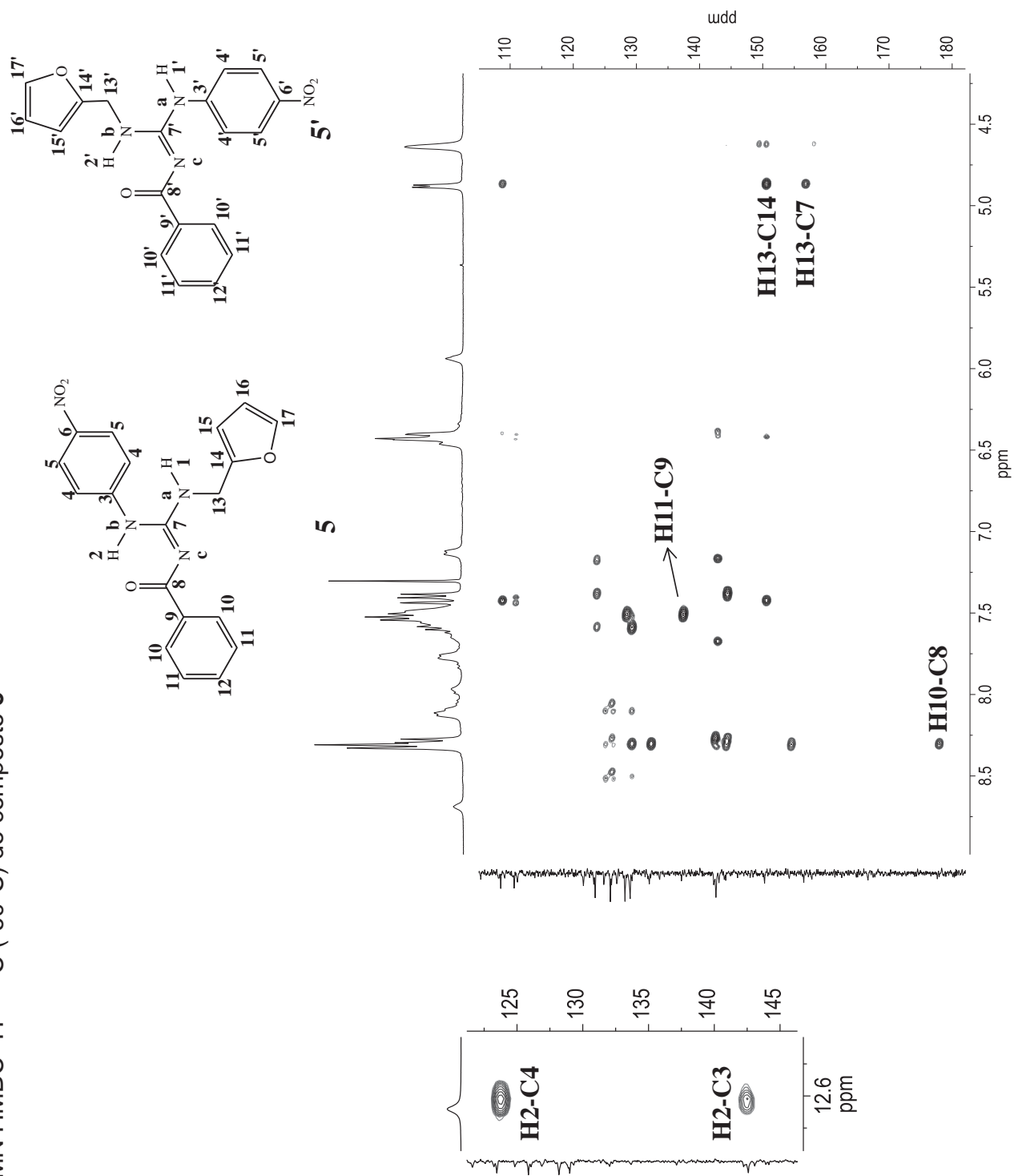
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **5**

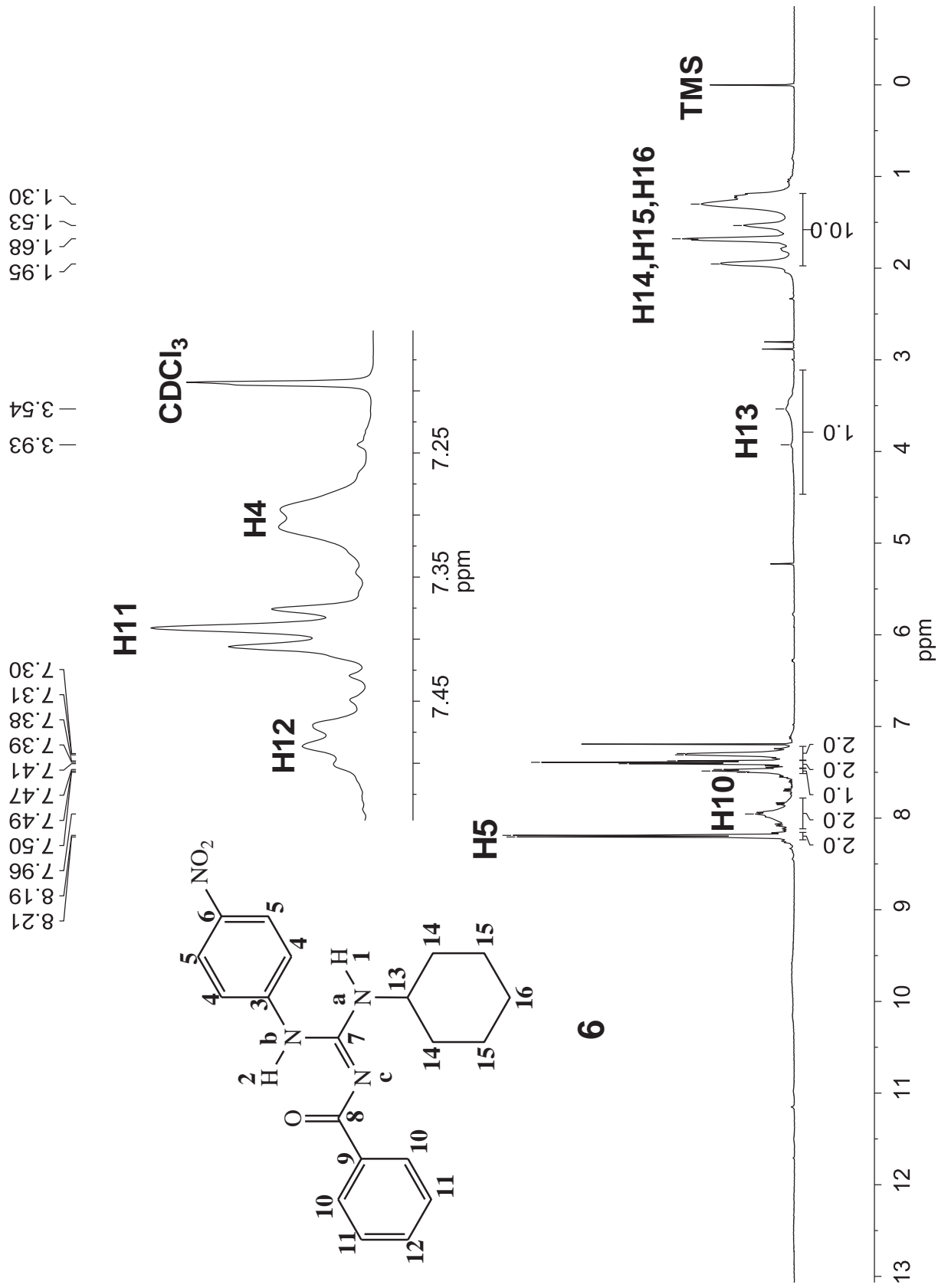
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **5**

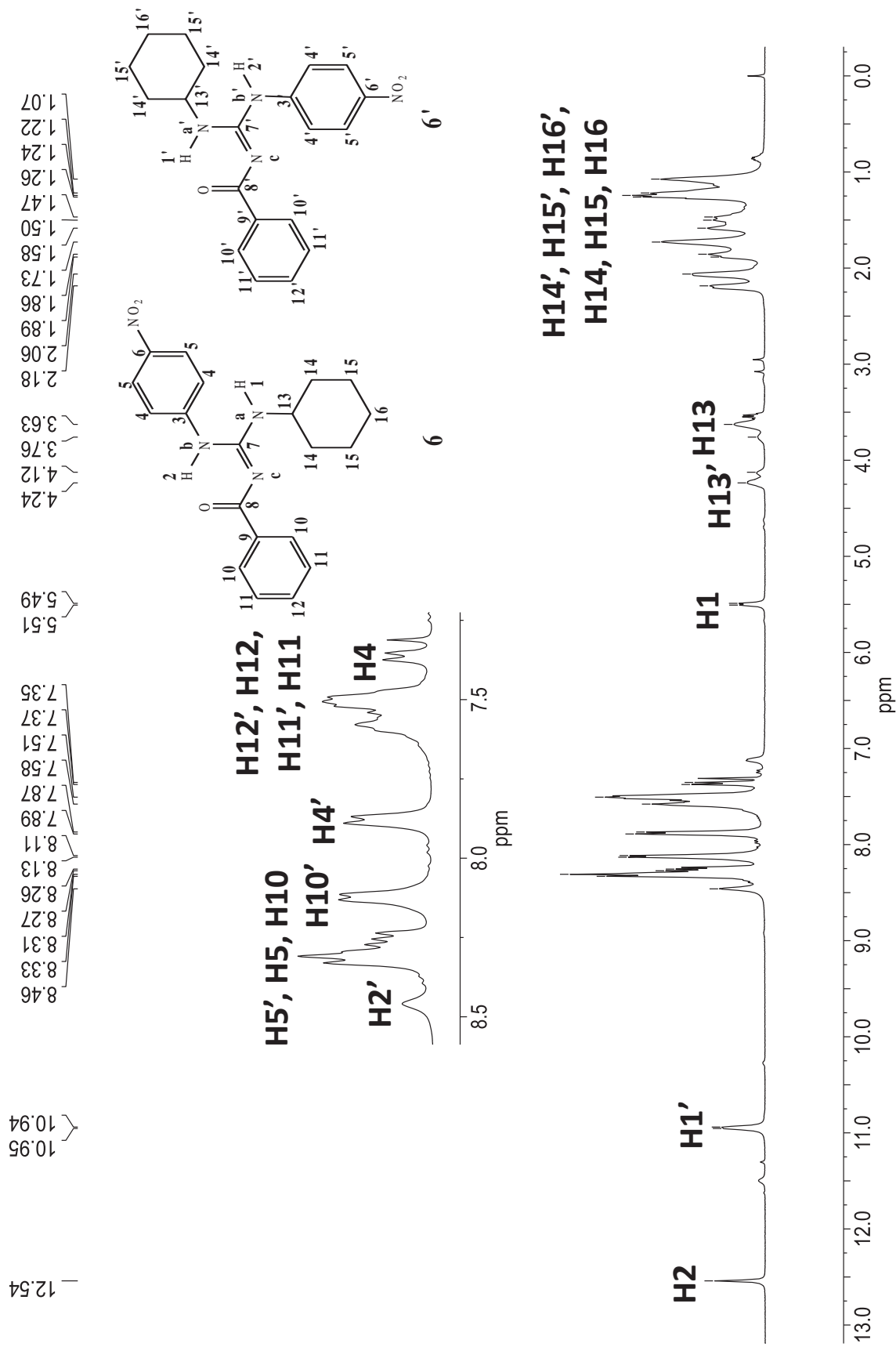
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto 5

Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  –  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **5**

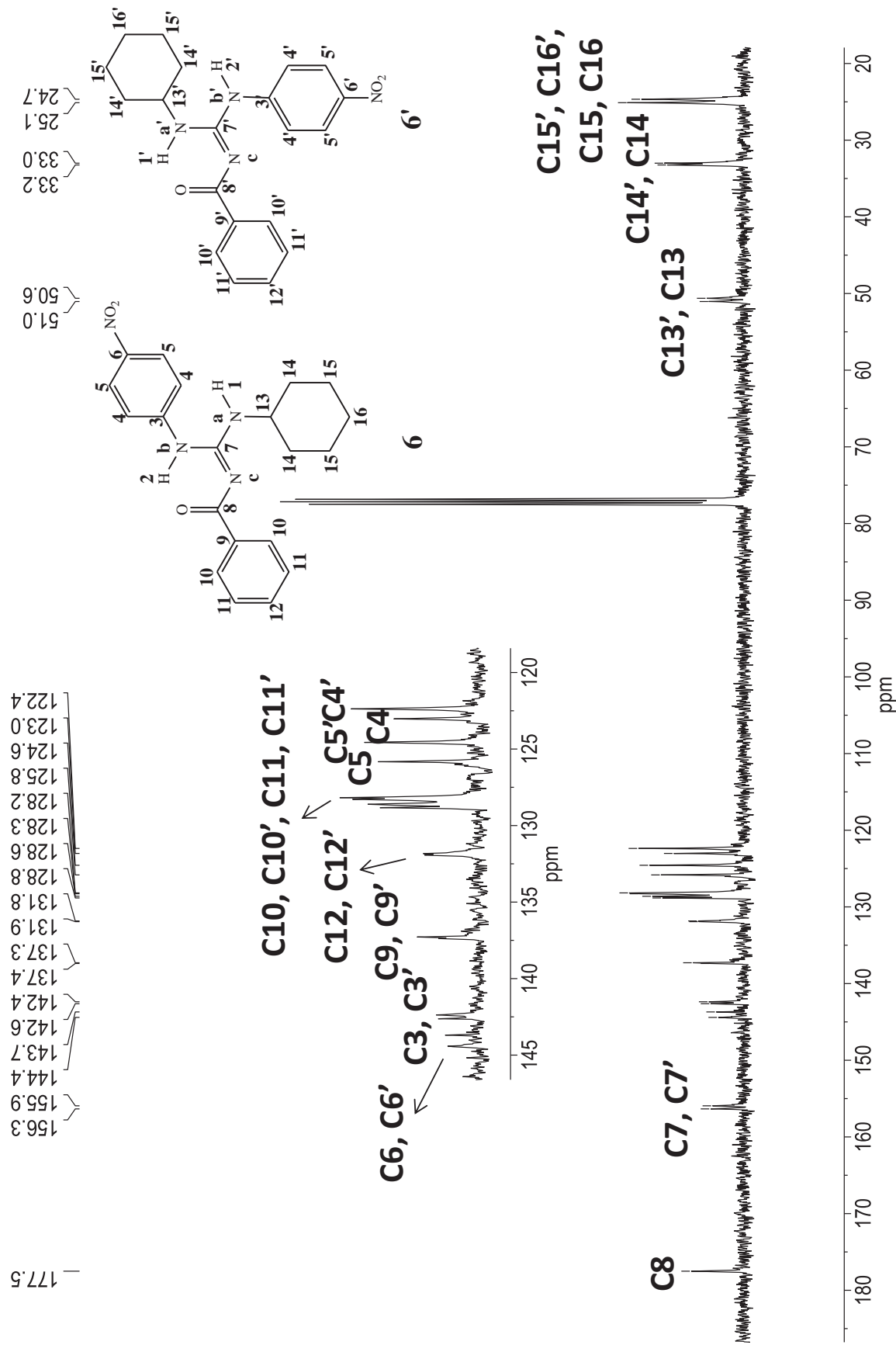
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  –  $^{13}\text{C}$  ( $-60^\circ\text{C}$ ) do composto **5**

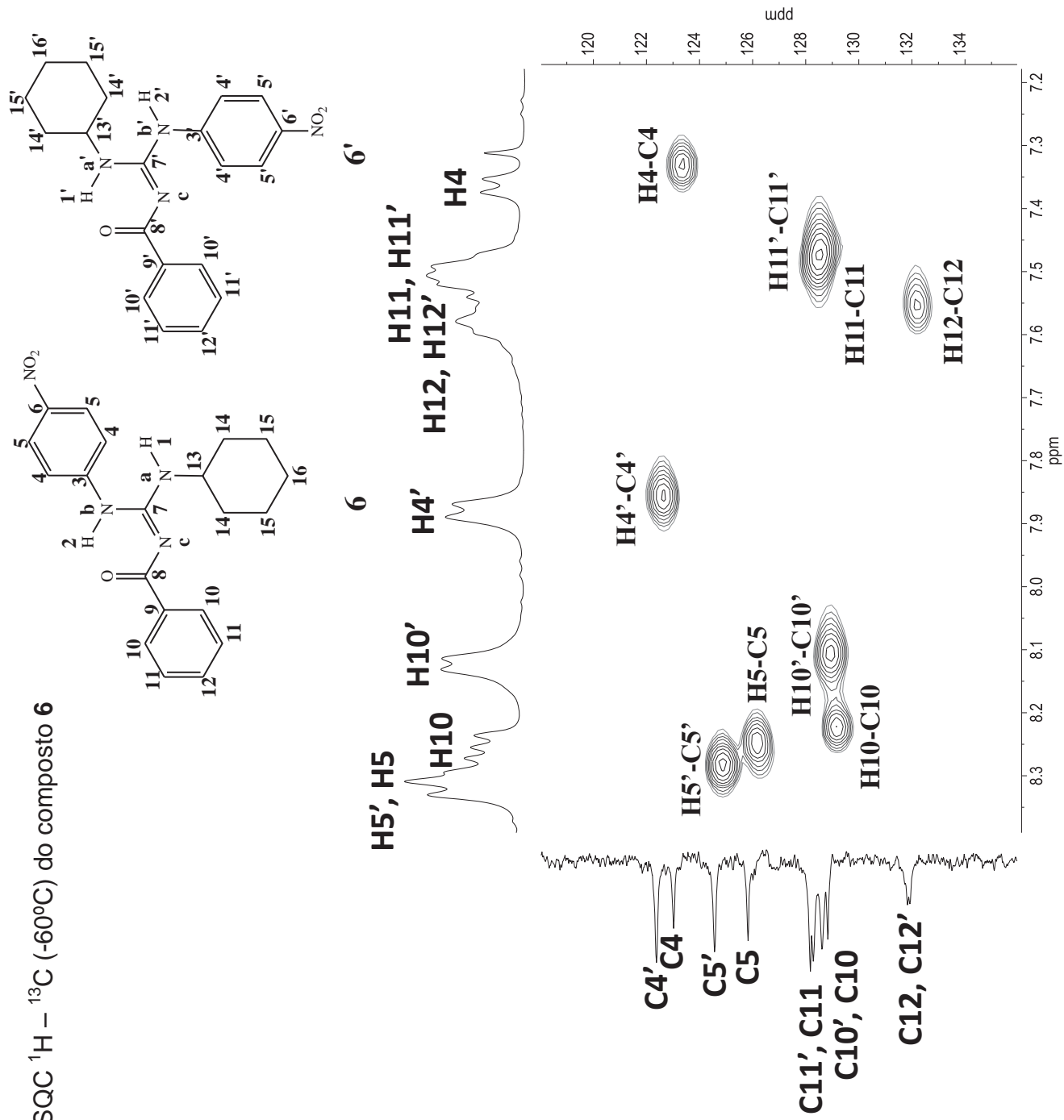
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **6**

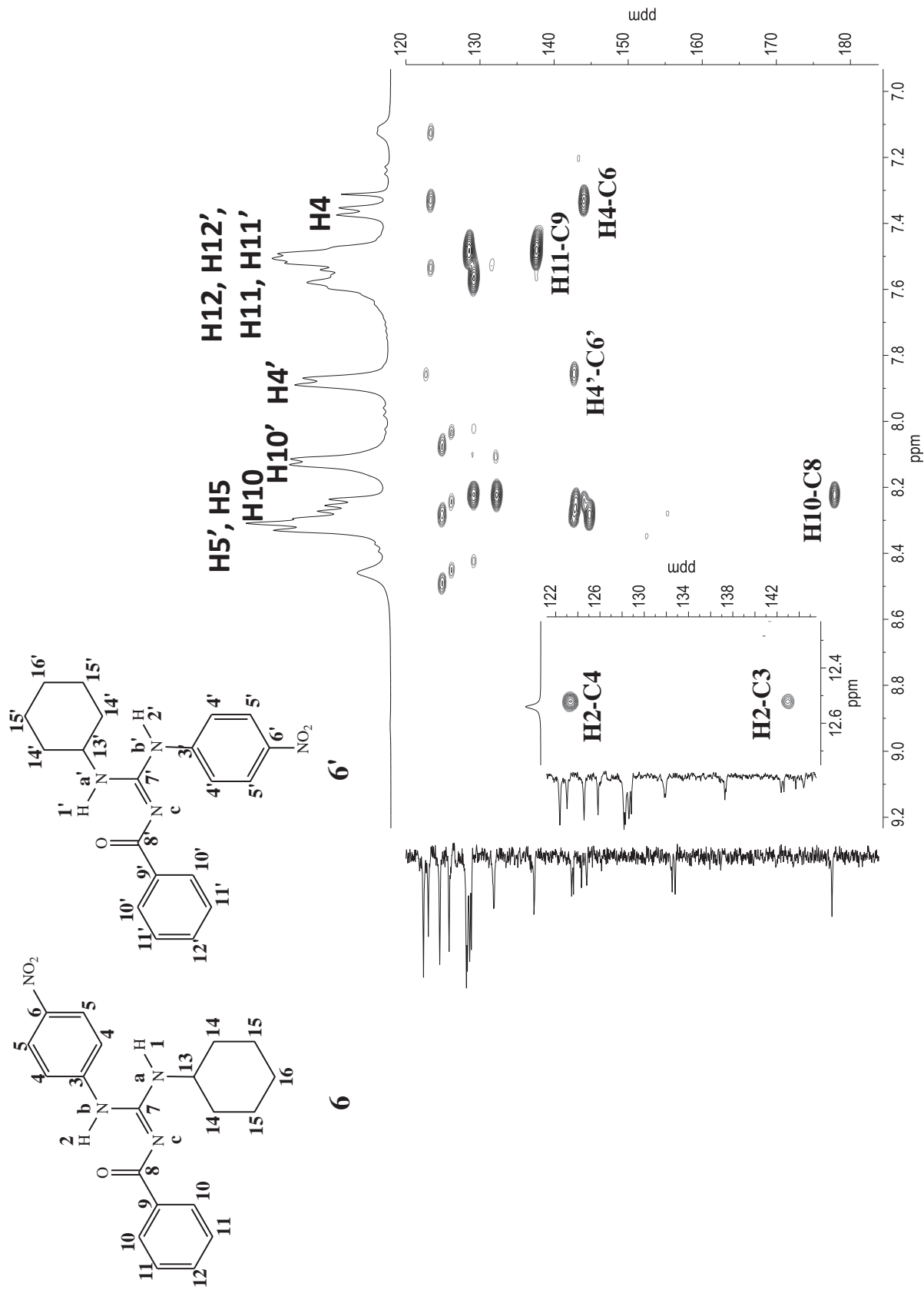


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **6**

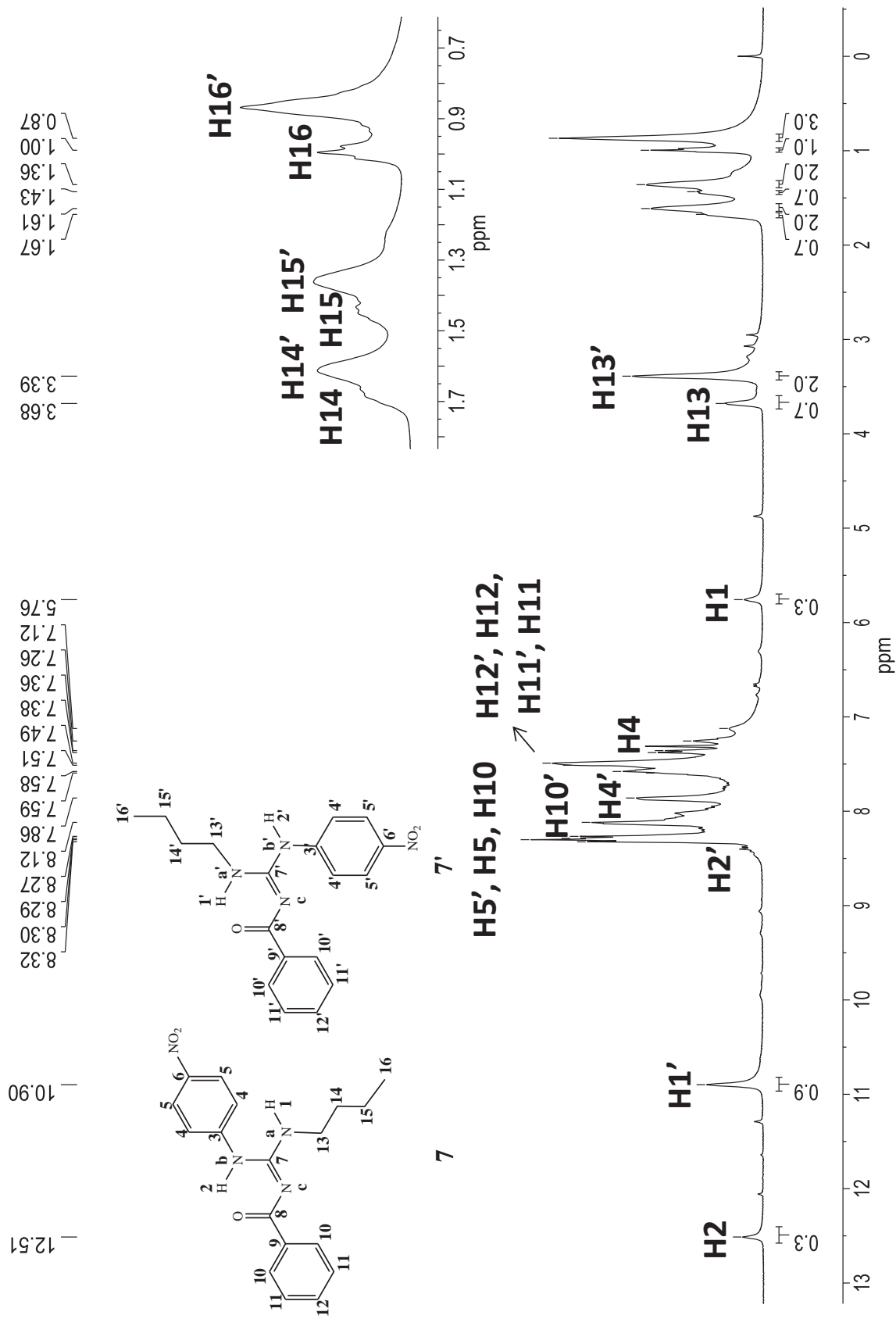


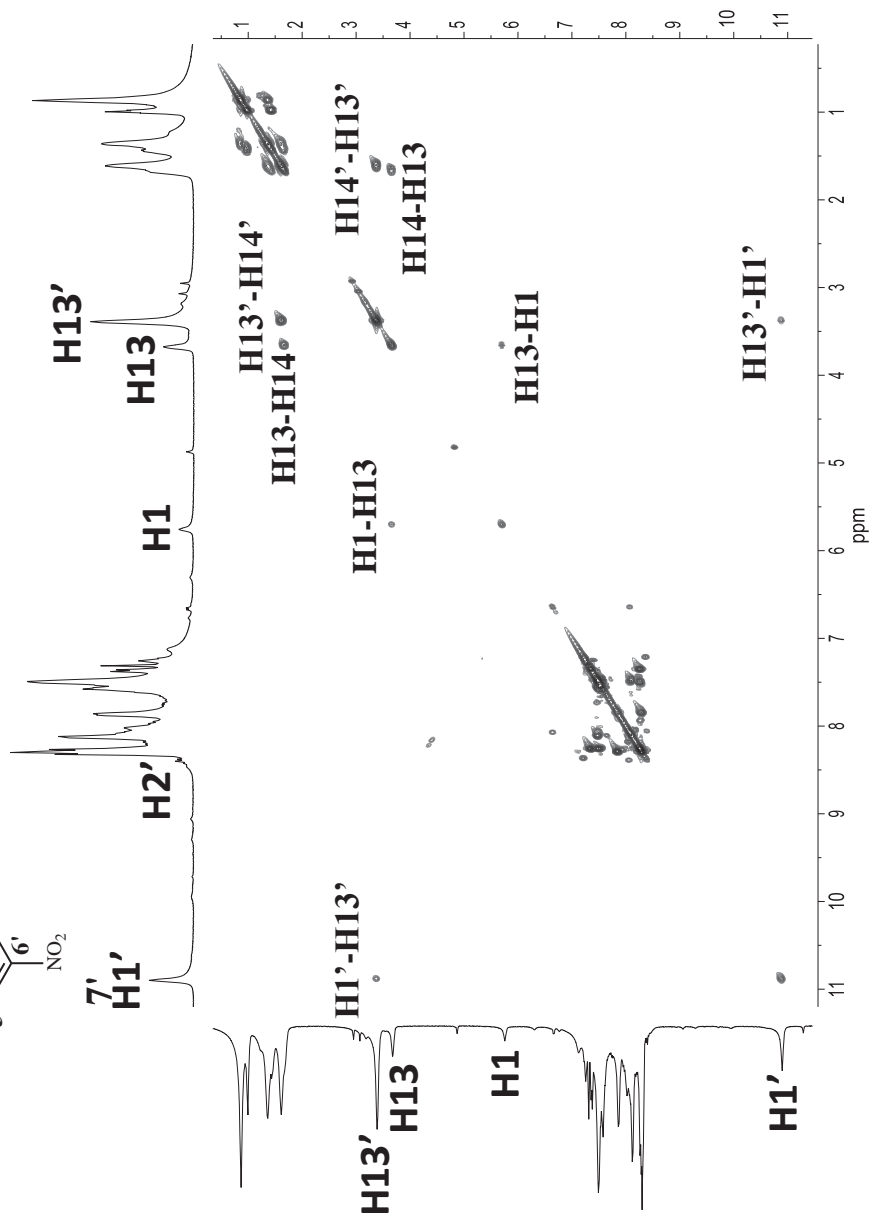
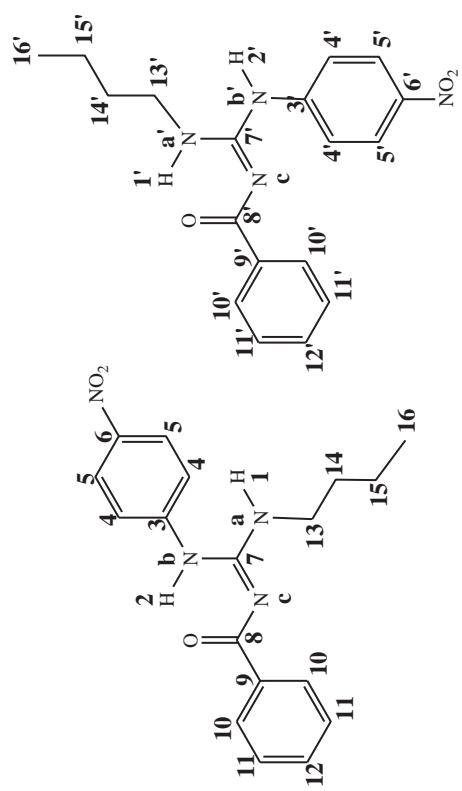
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **6**

Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **6**

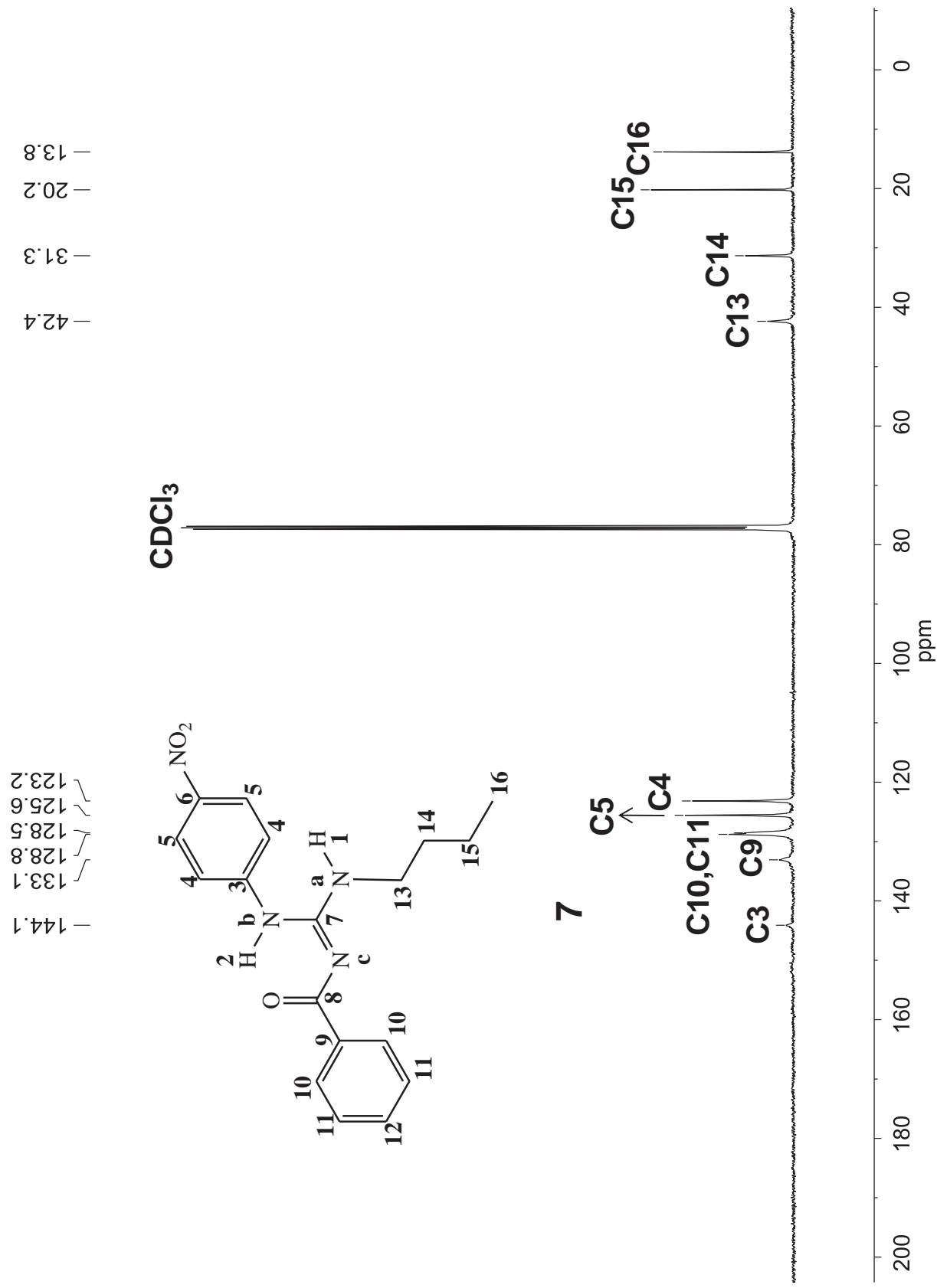
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  –  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **6**

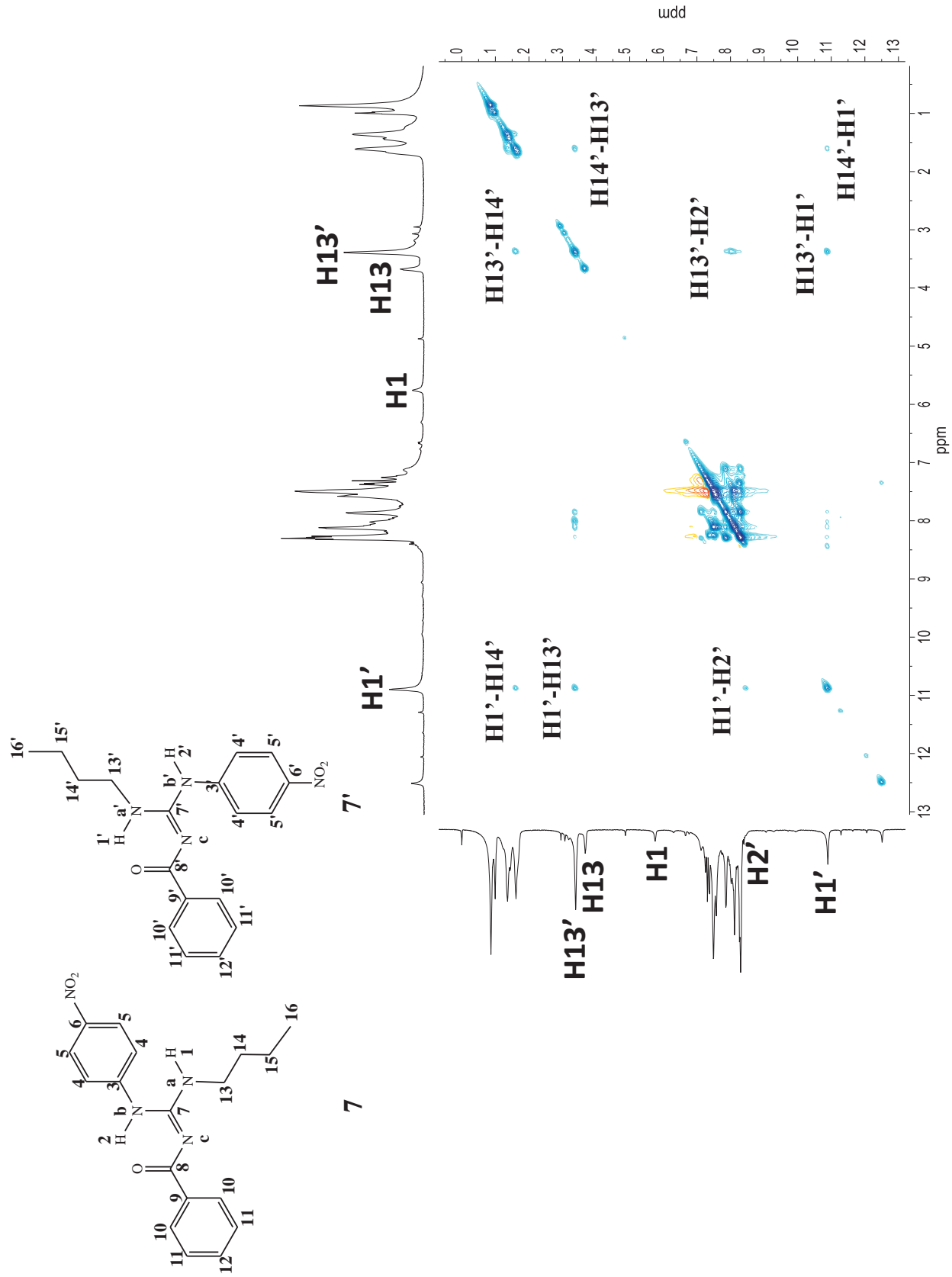


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto 7

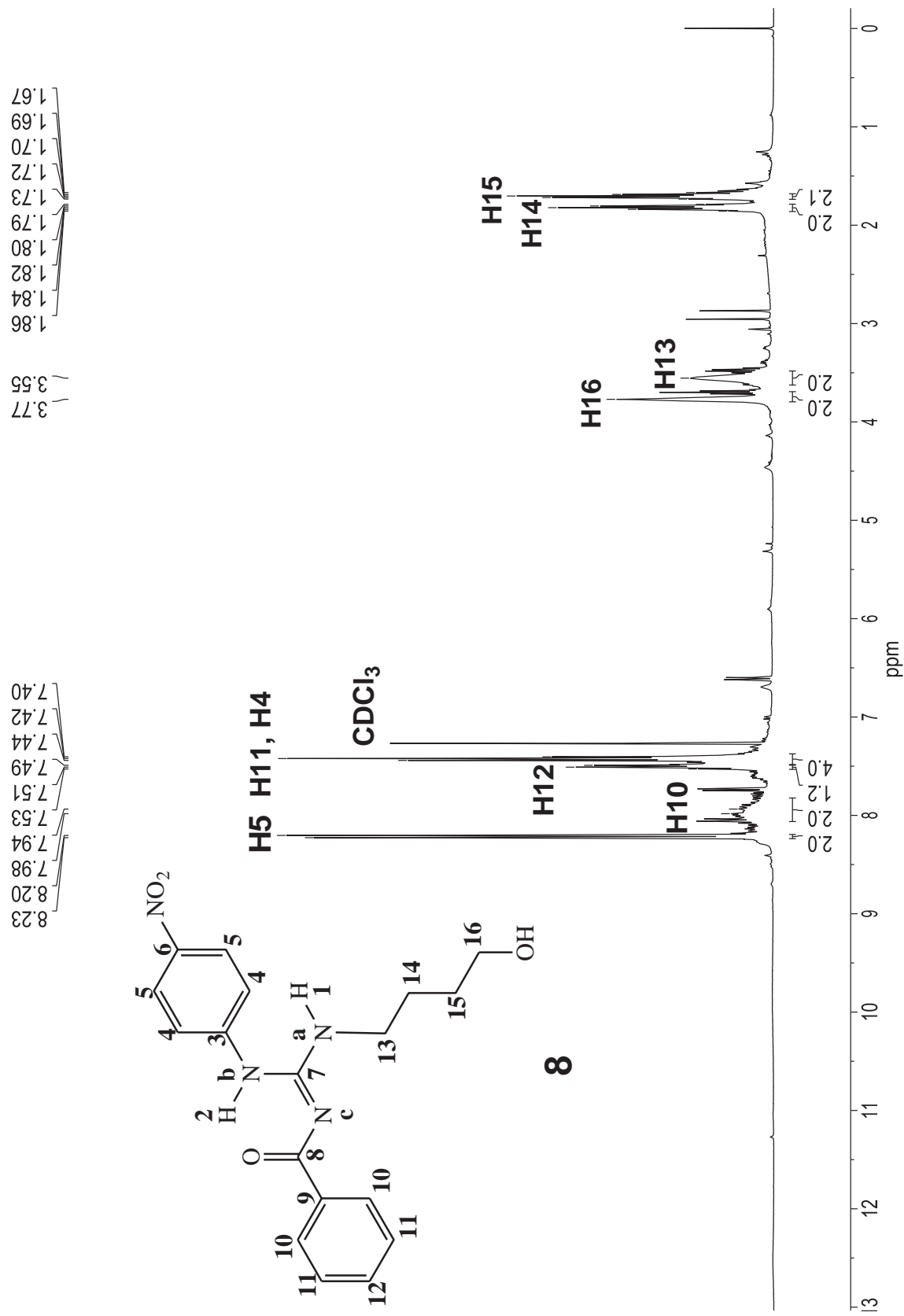
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **7**

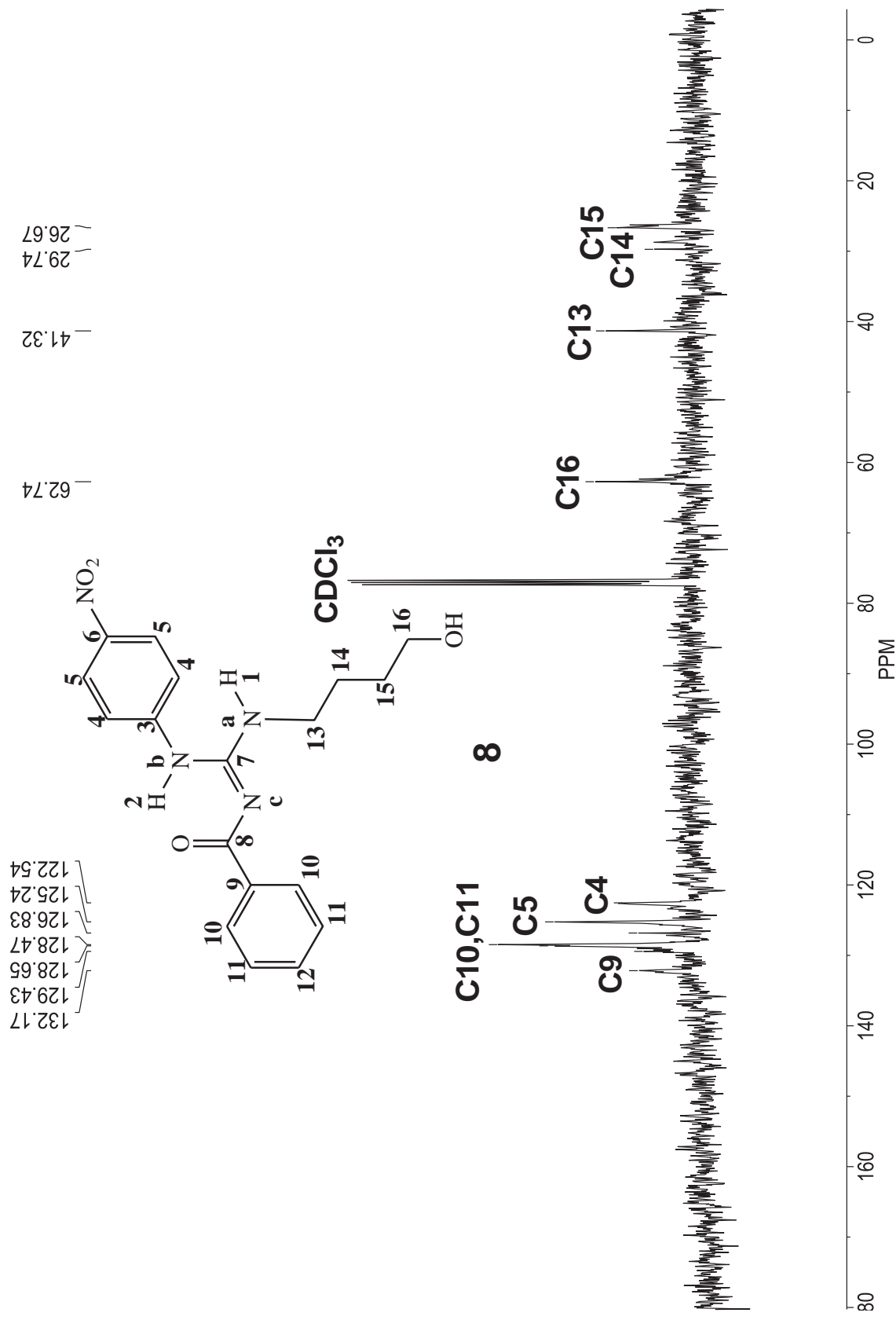
udd

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7**

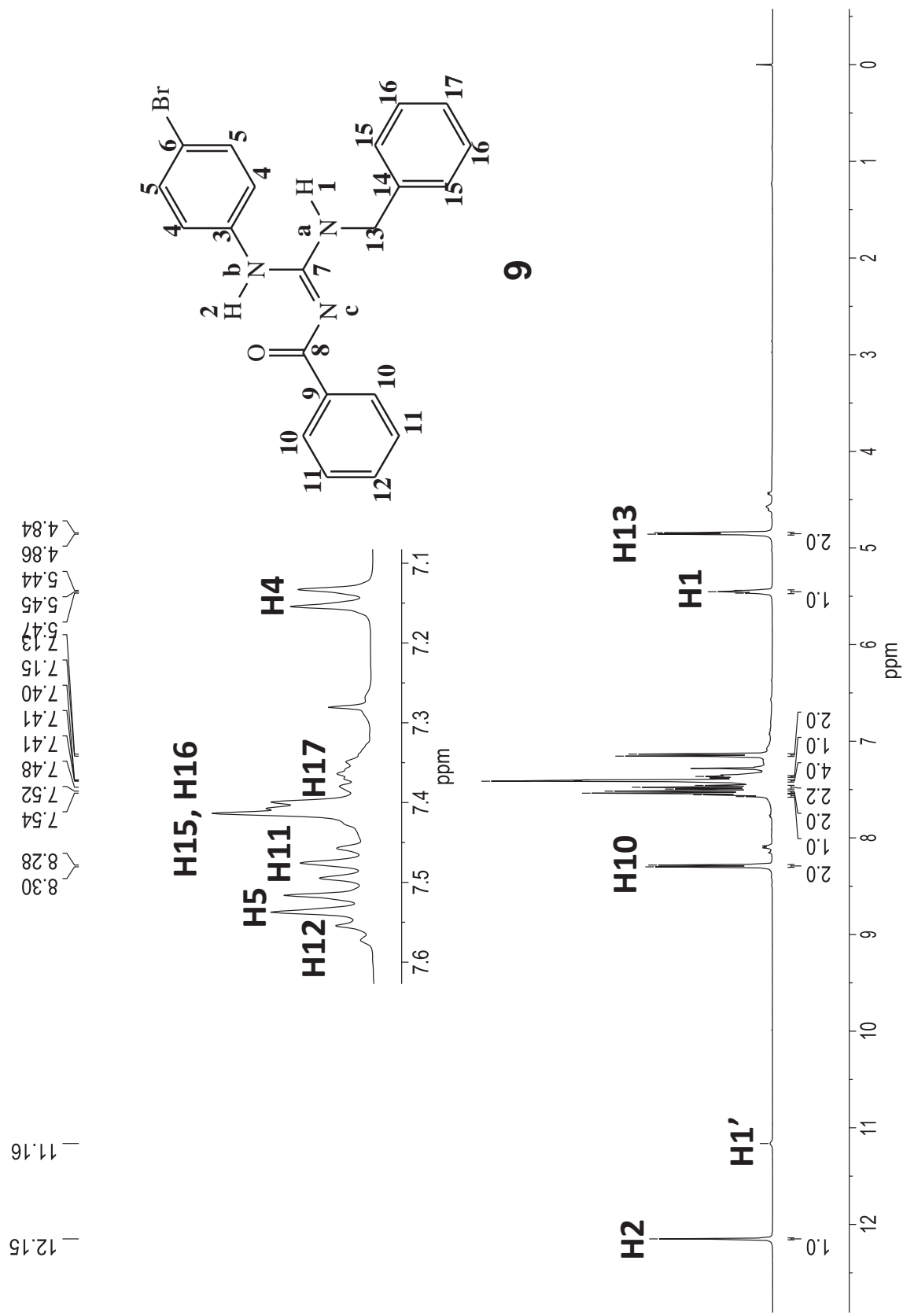
Espectro de RMN NOESY (-60°C) do composto **7**

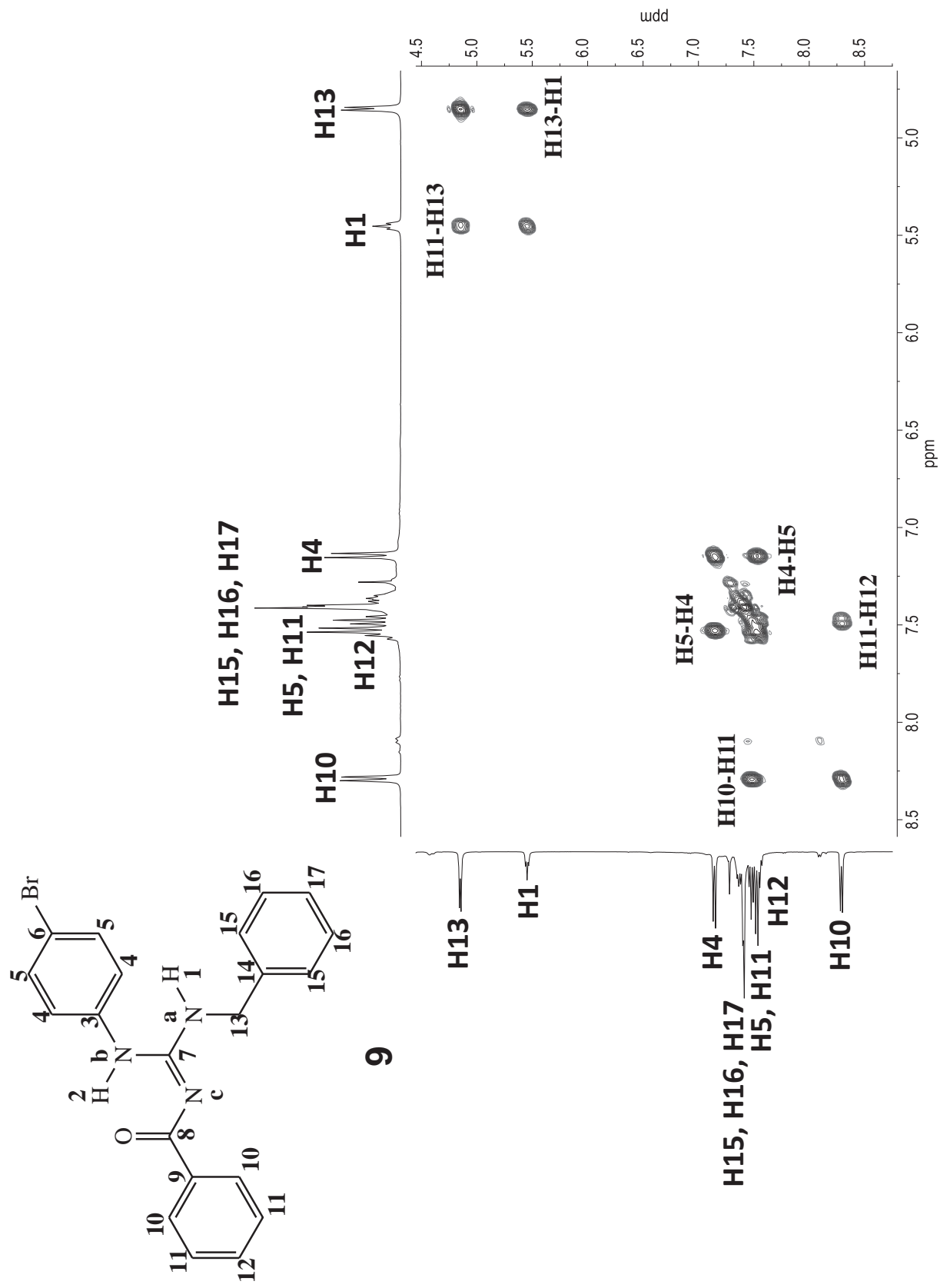


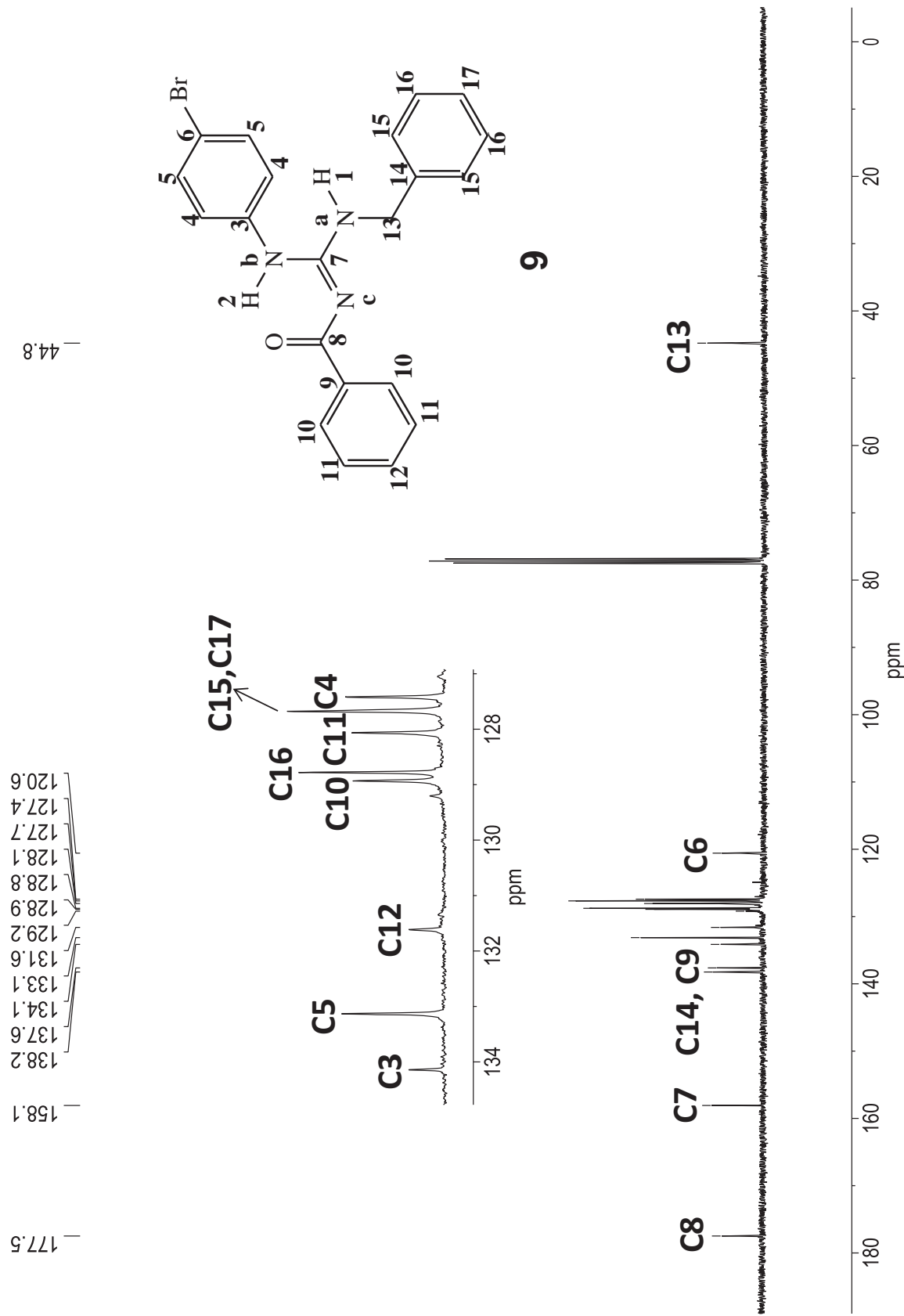
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8**

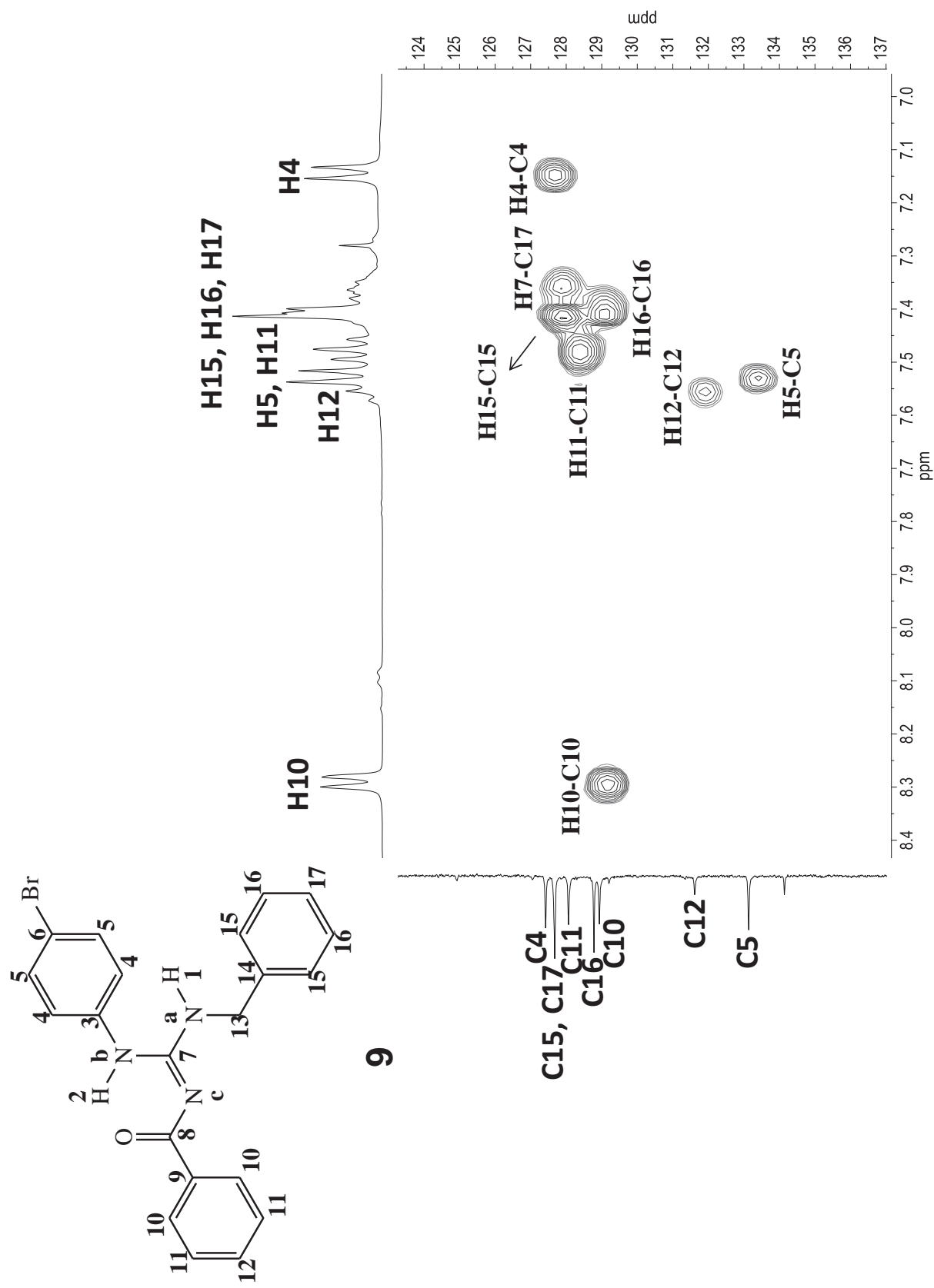
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8**

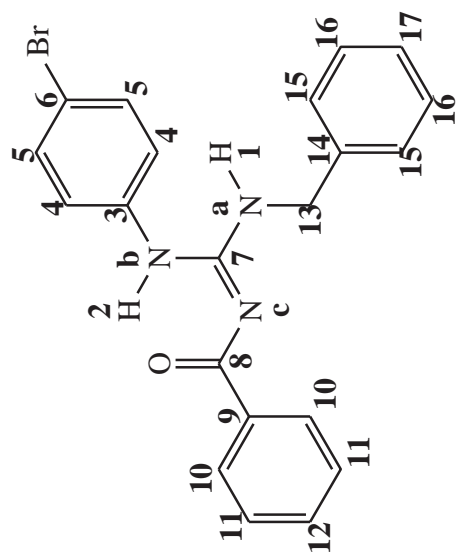
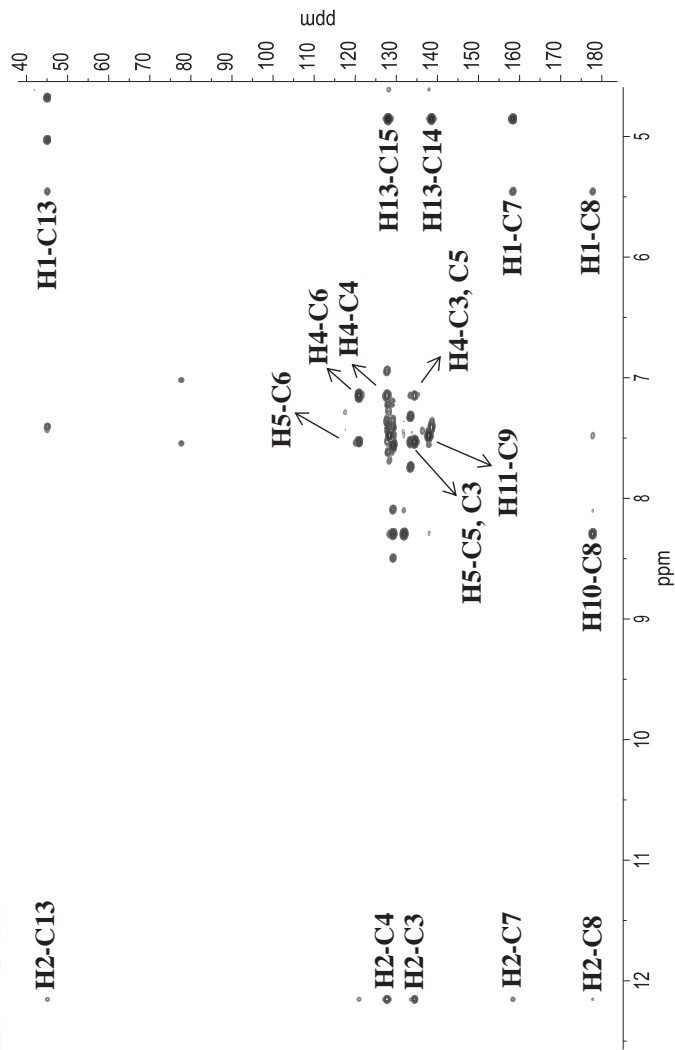


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **9**

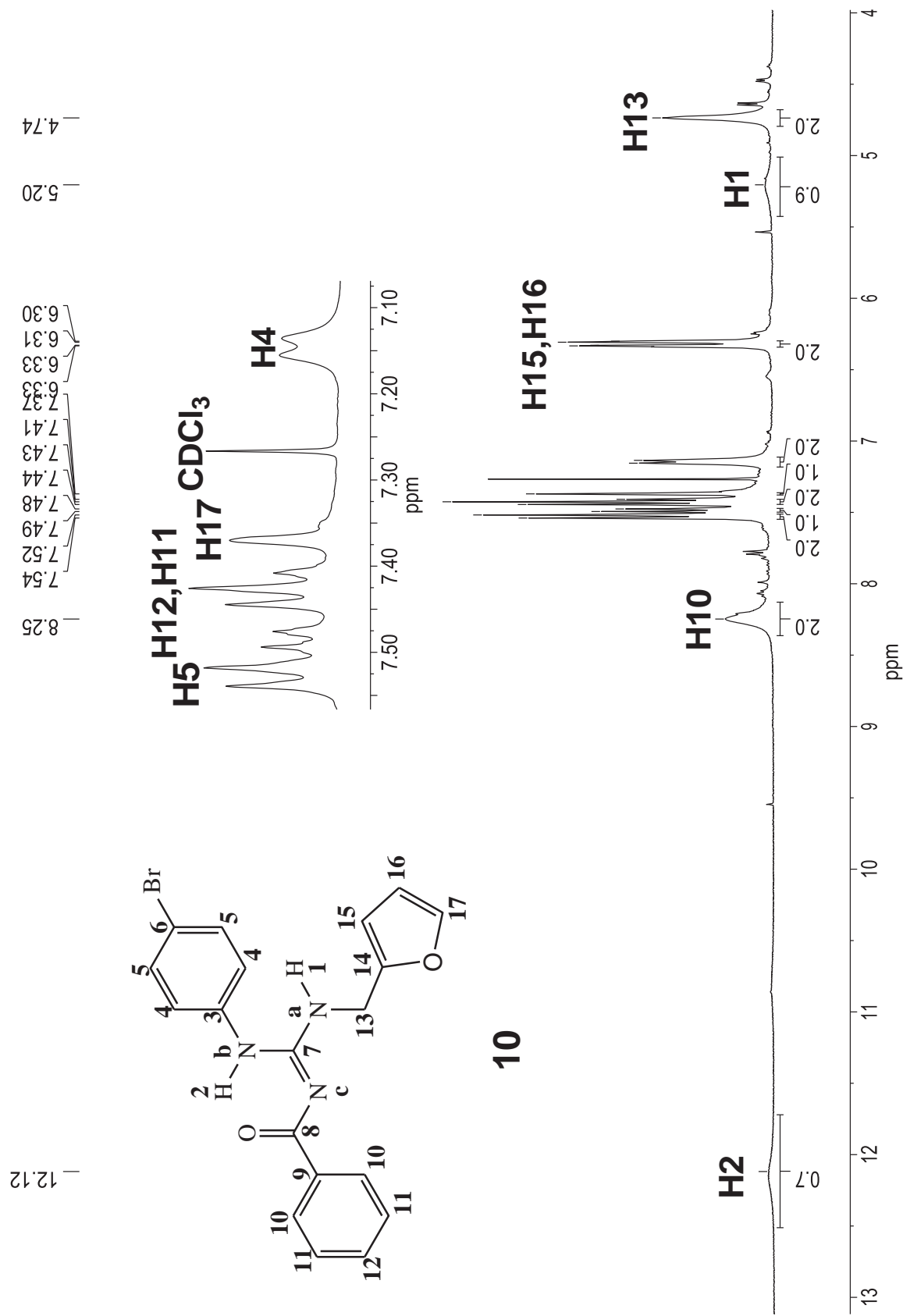
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **9**

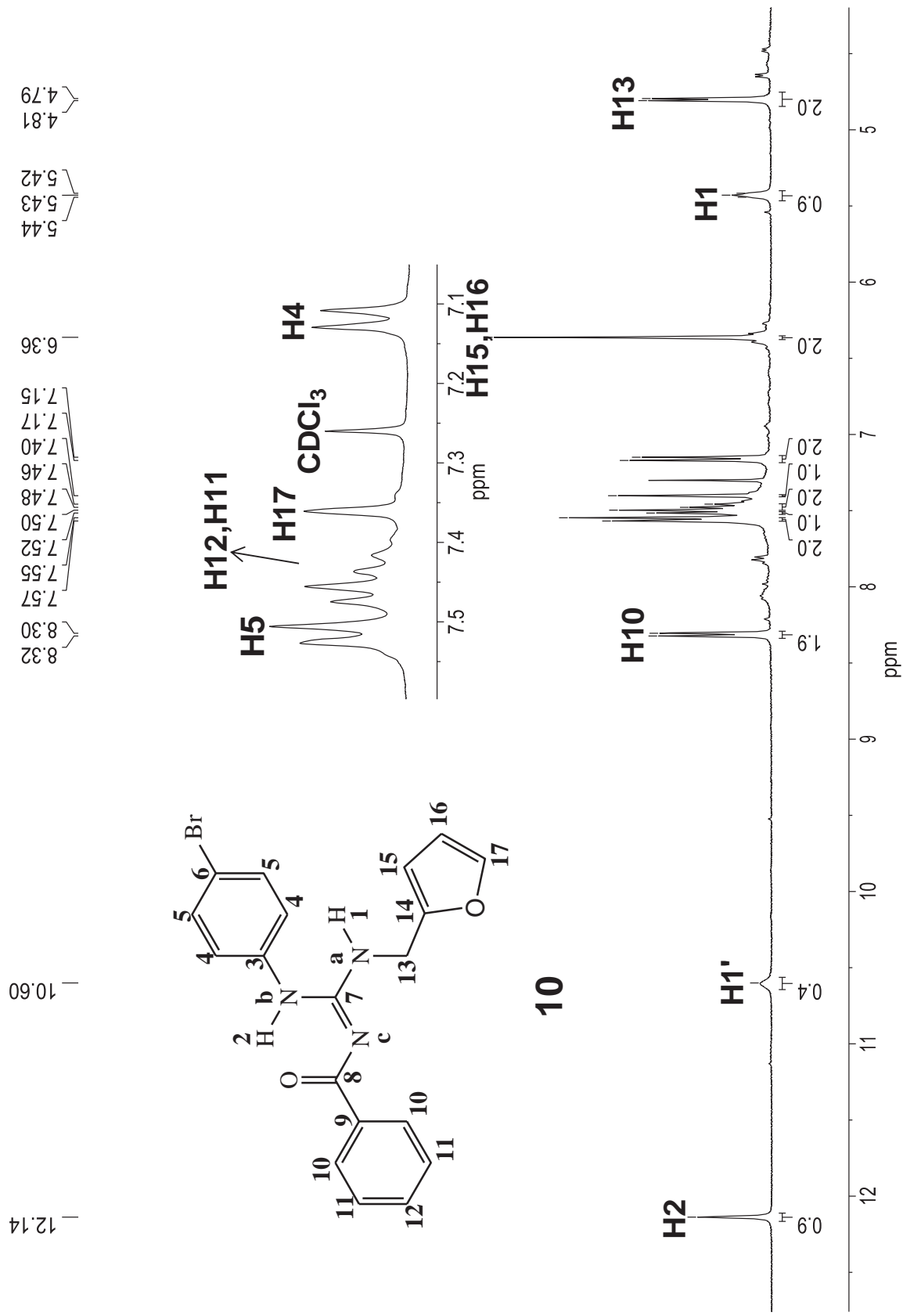
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **9**

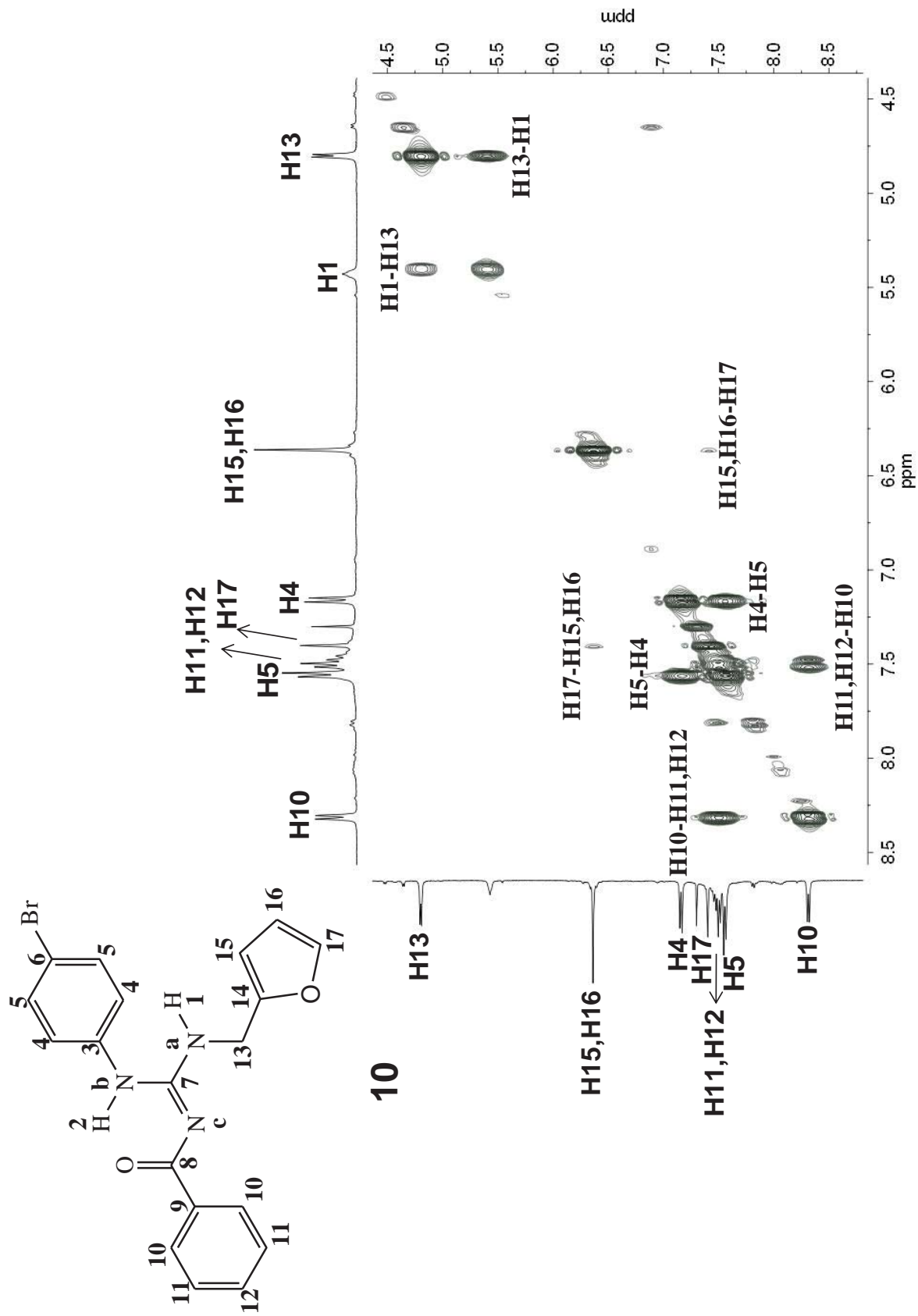
Espectros de RMN HSQC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **9**

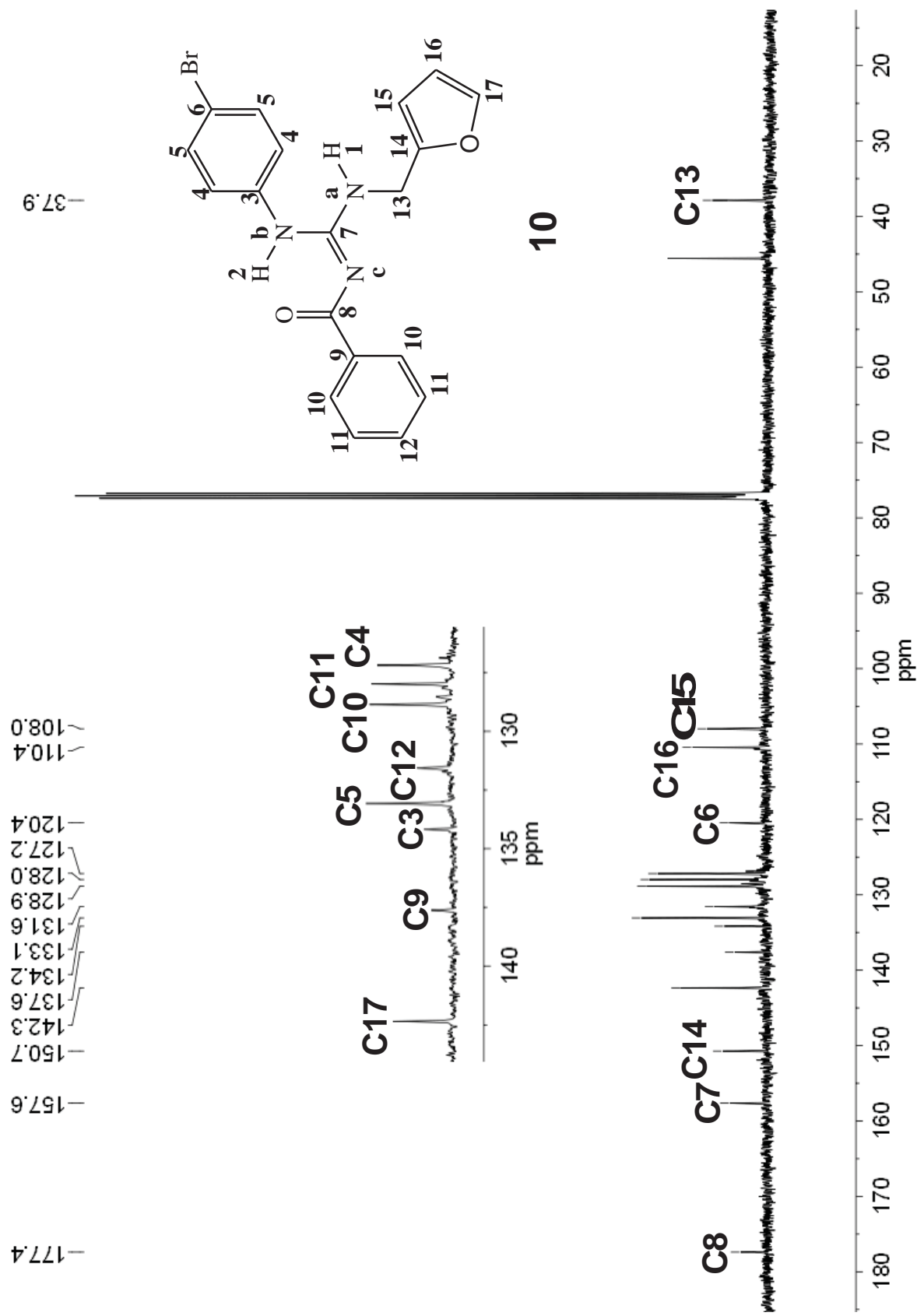
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **9****9**

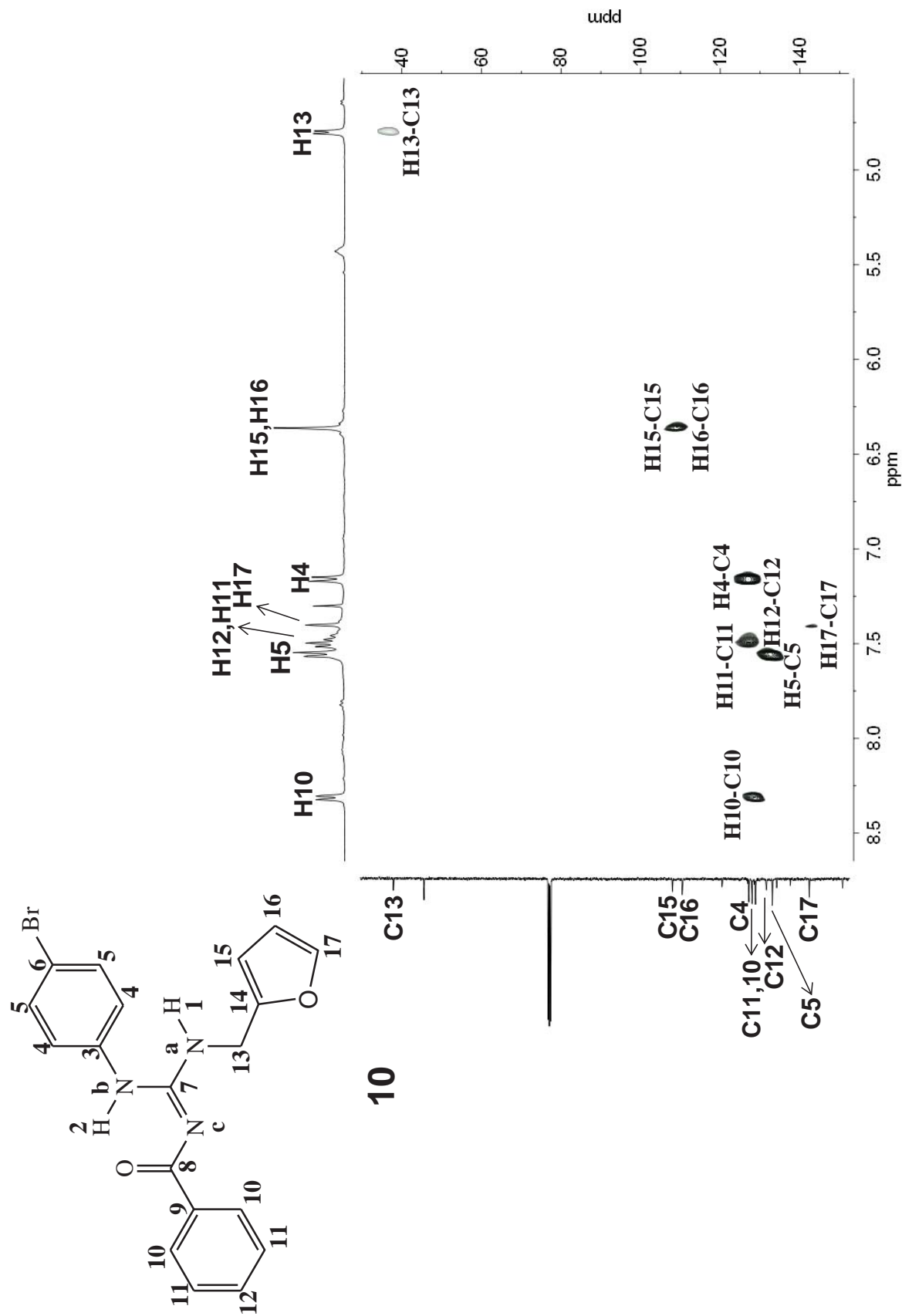


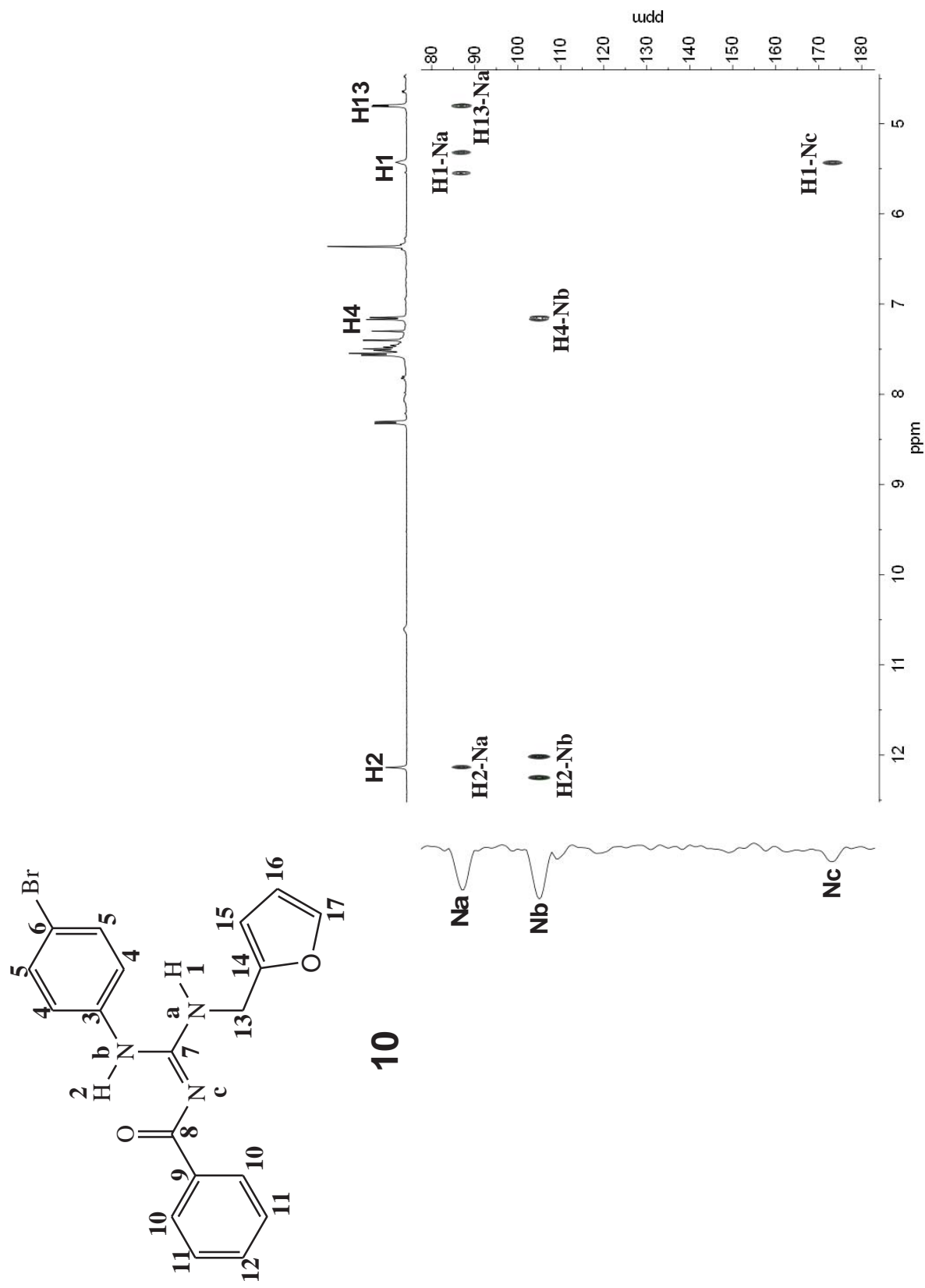
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **10**

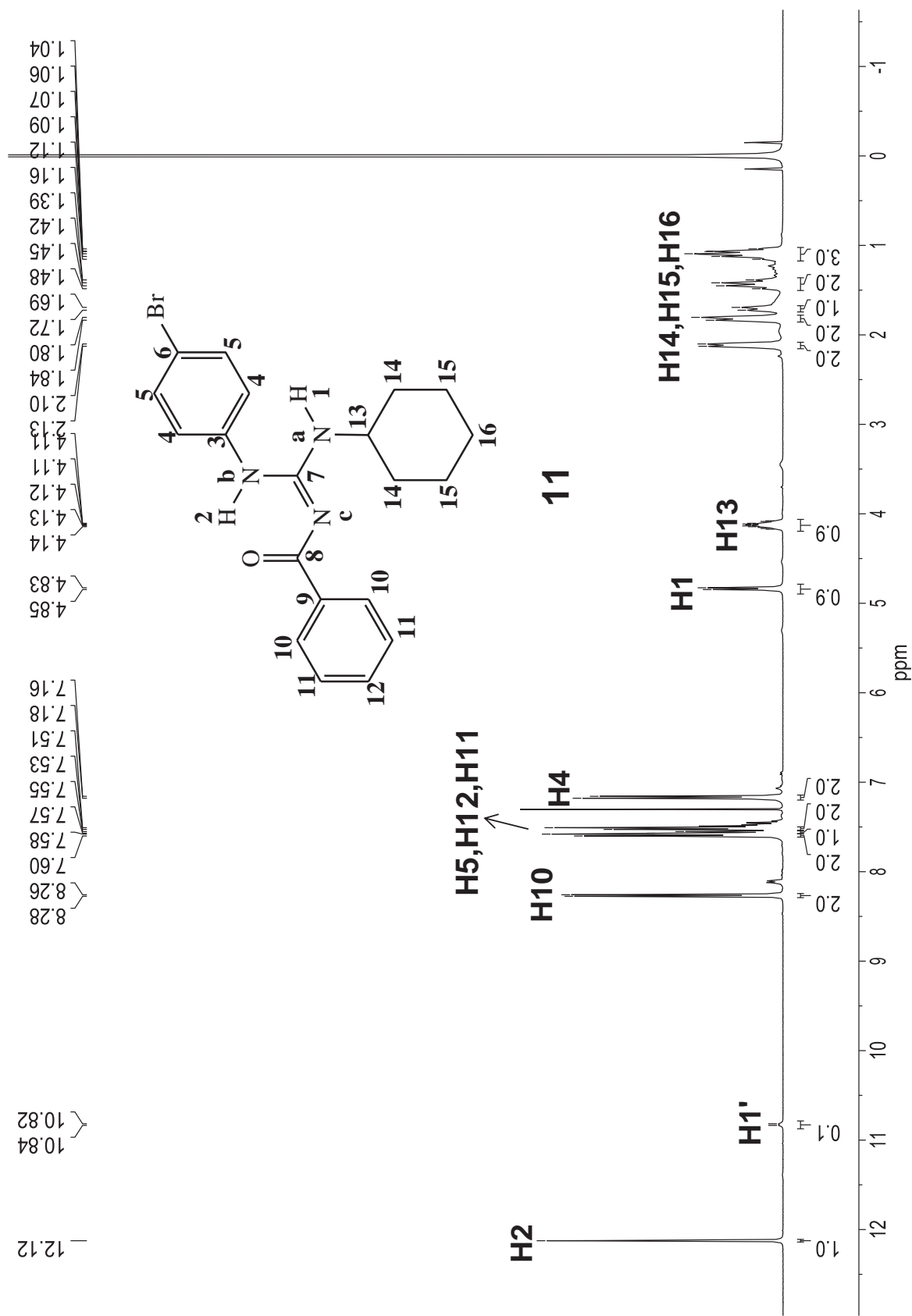
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **10**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **10**

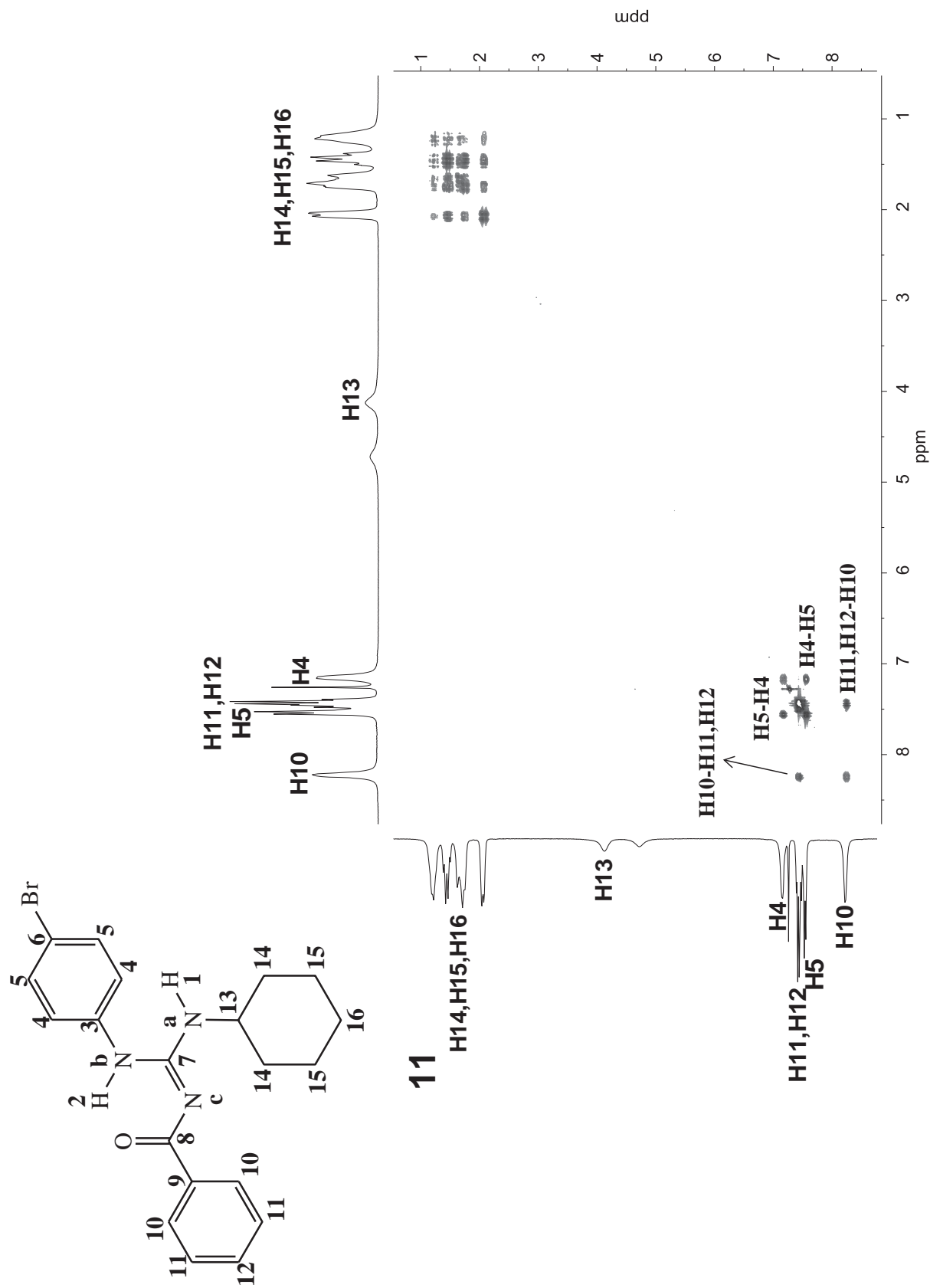
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **10**

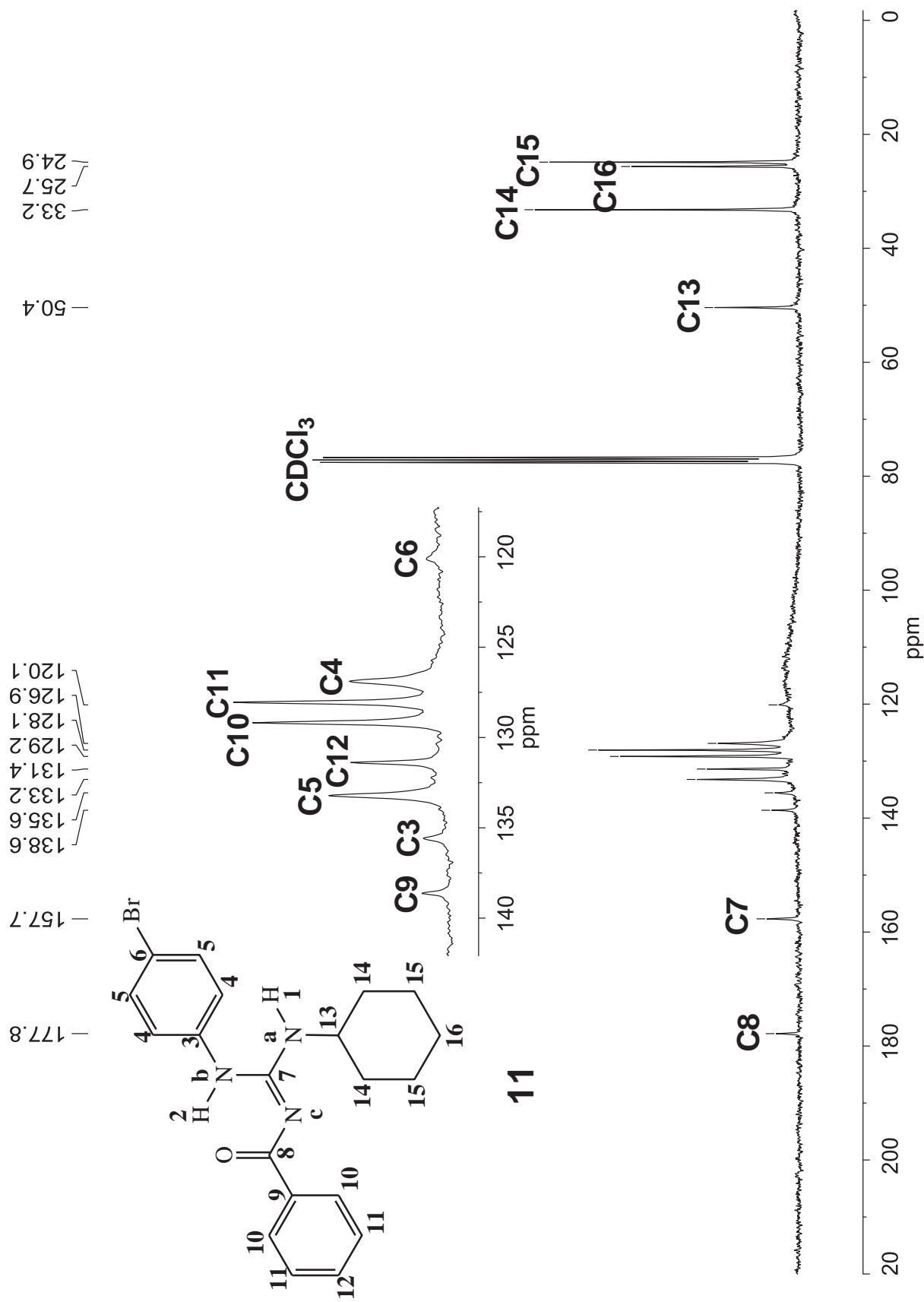
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **10**

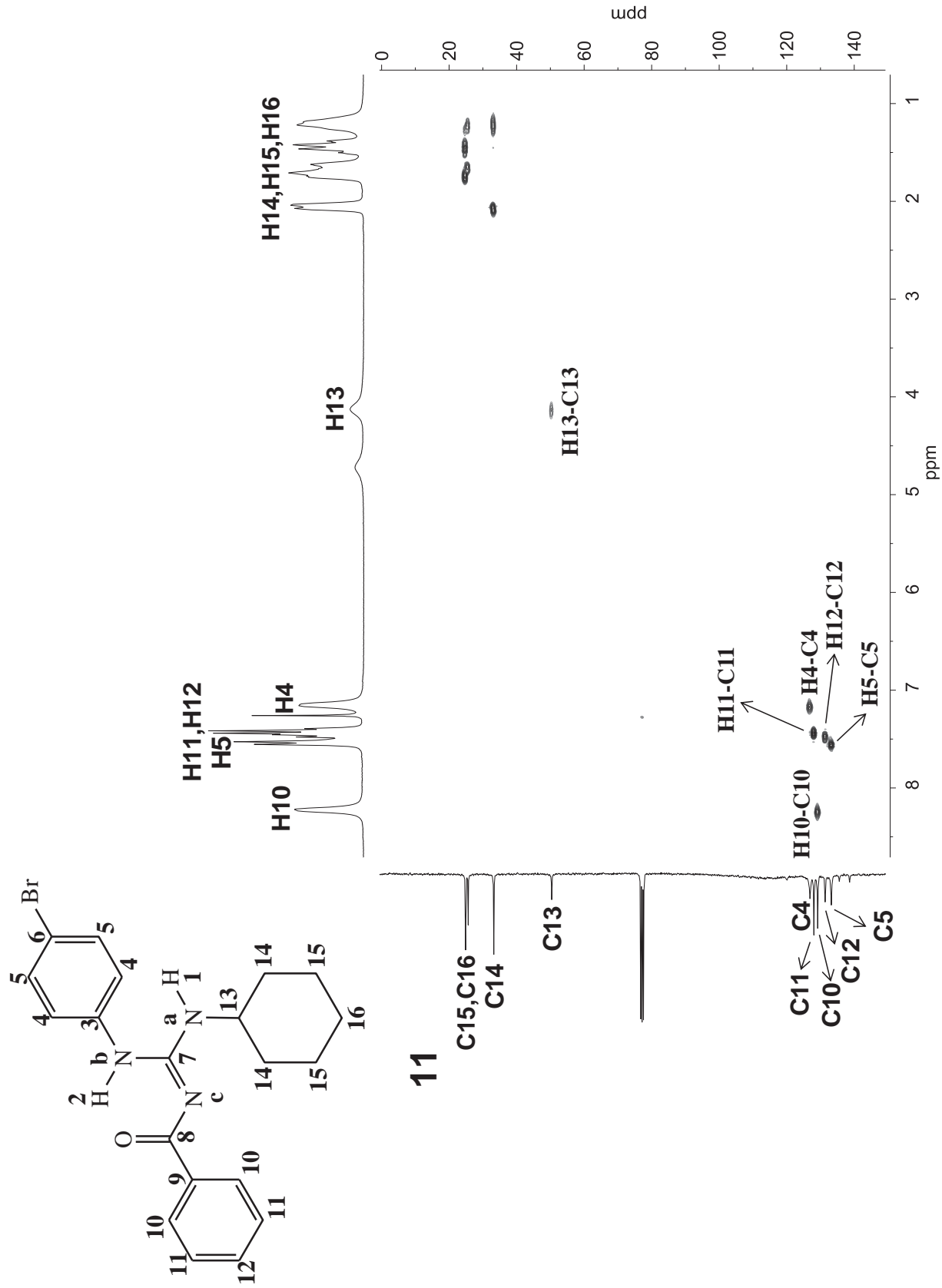


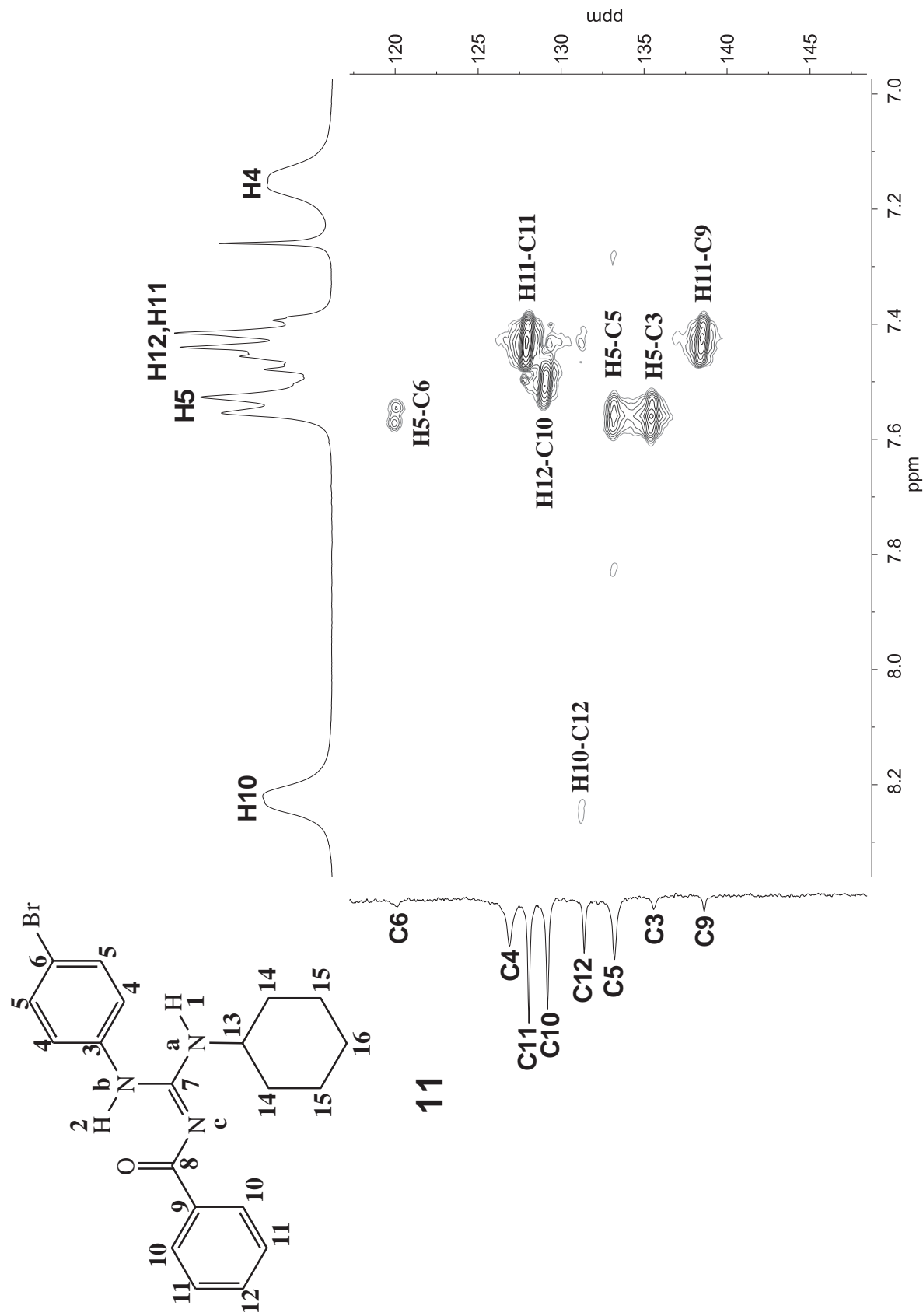
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto 11

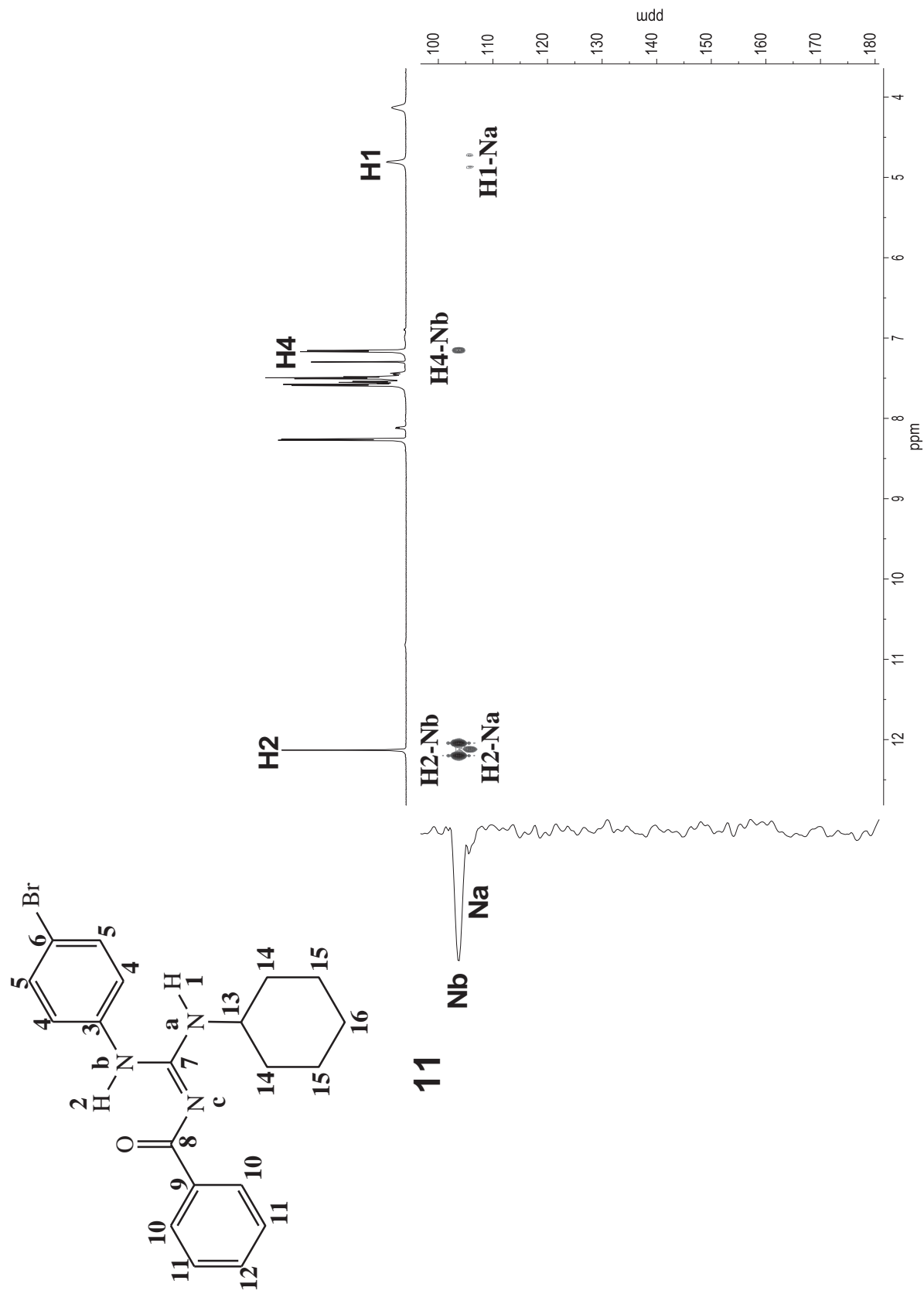


Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **11**

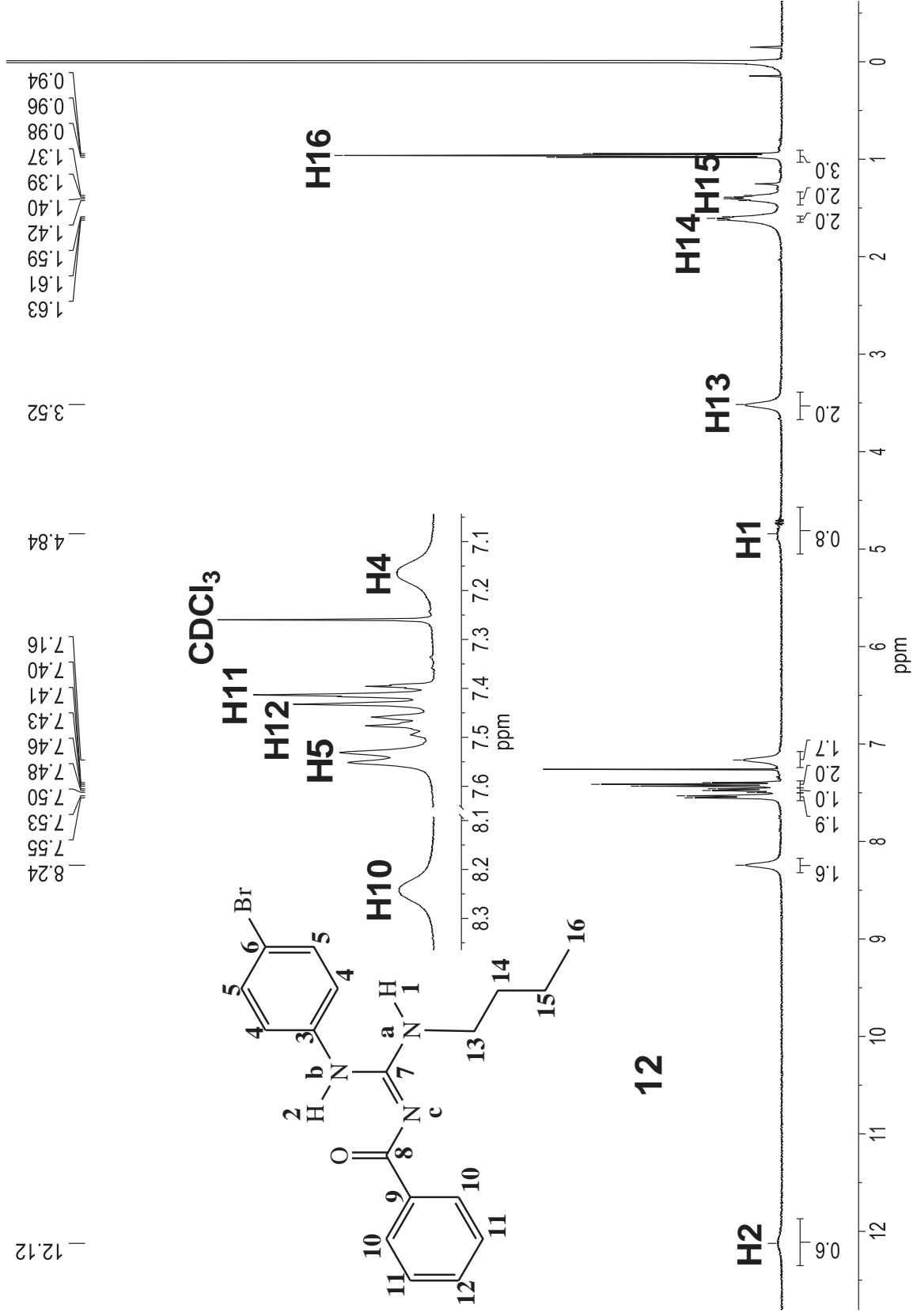
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11**

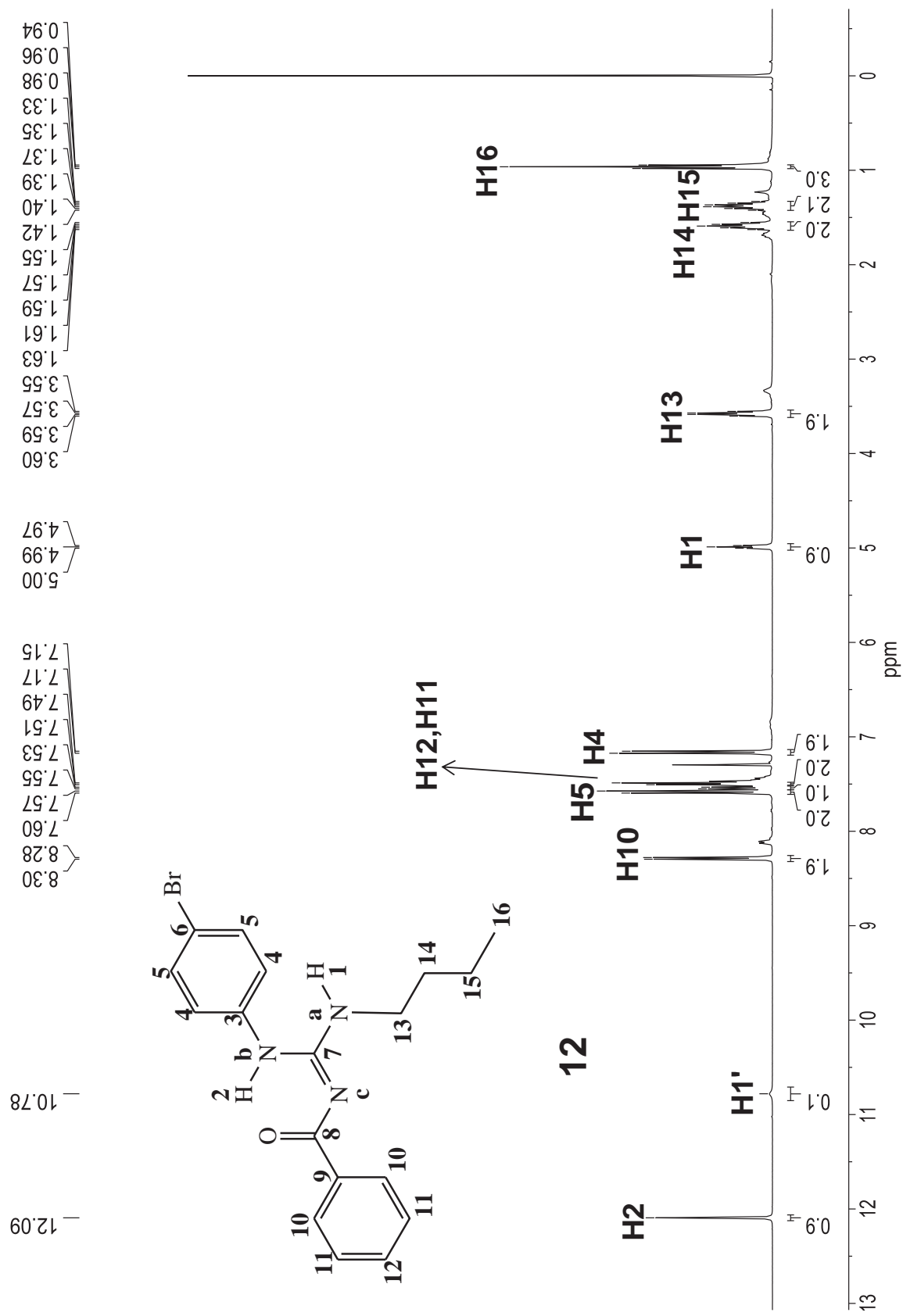
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **11**

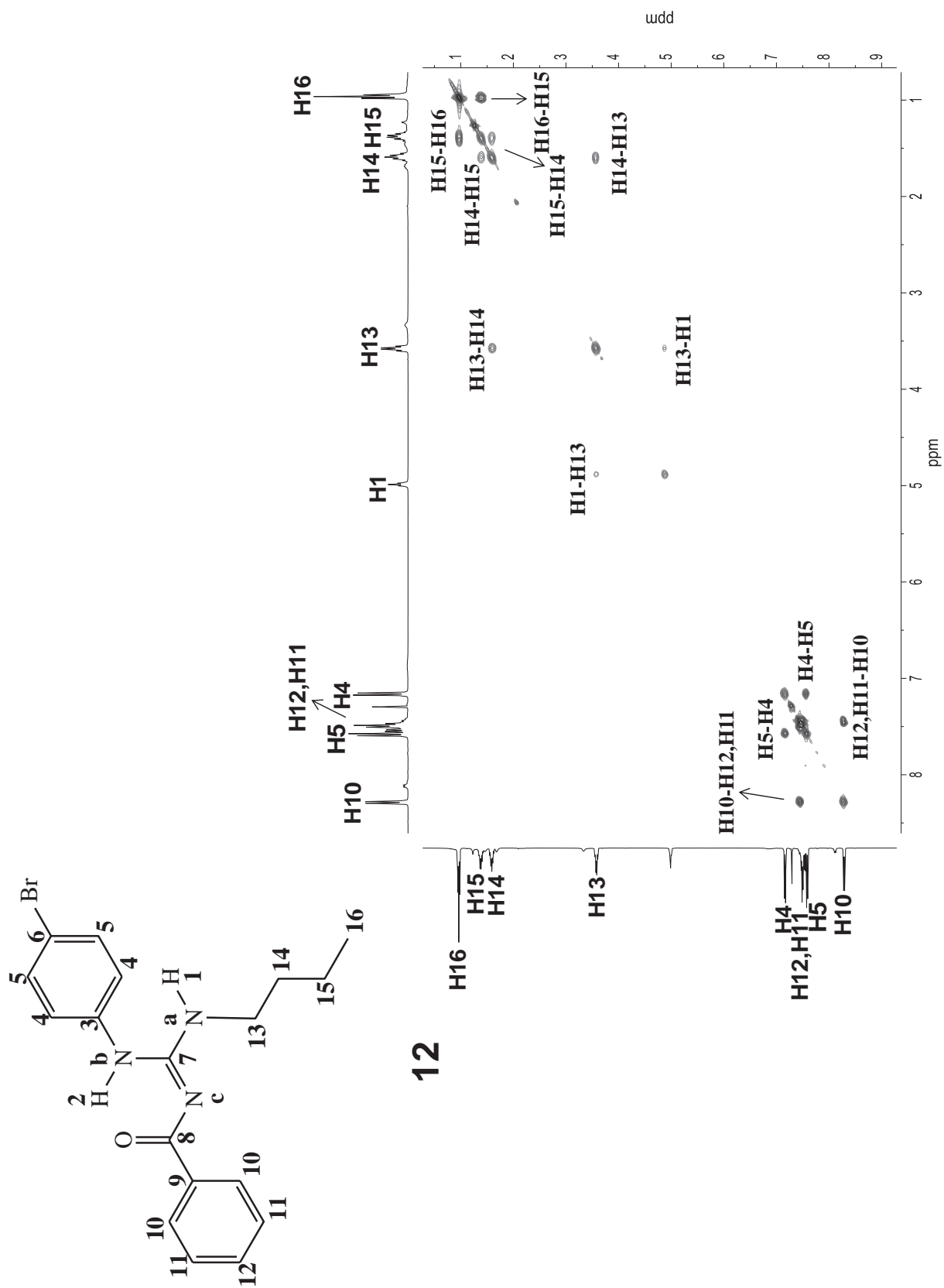
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  –  $^{13}\text{C}$  do composto **11**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **11**

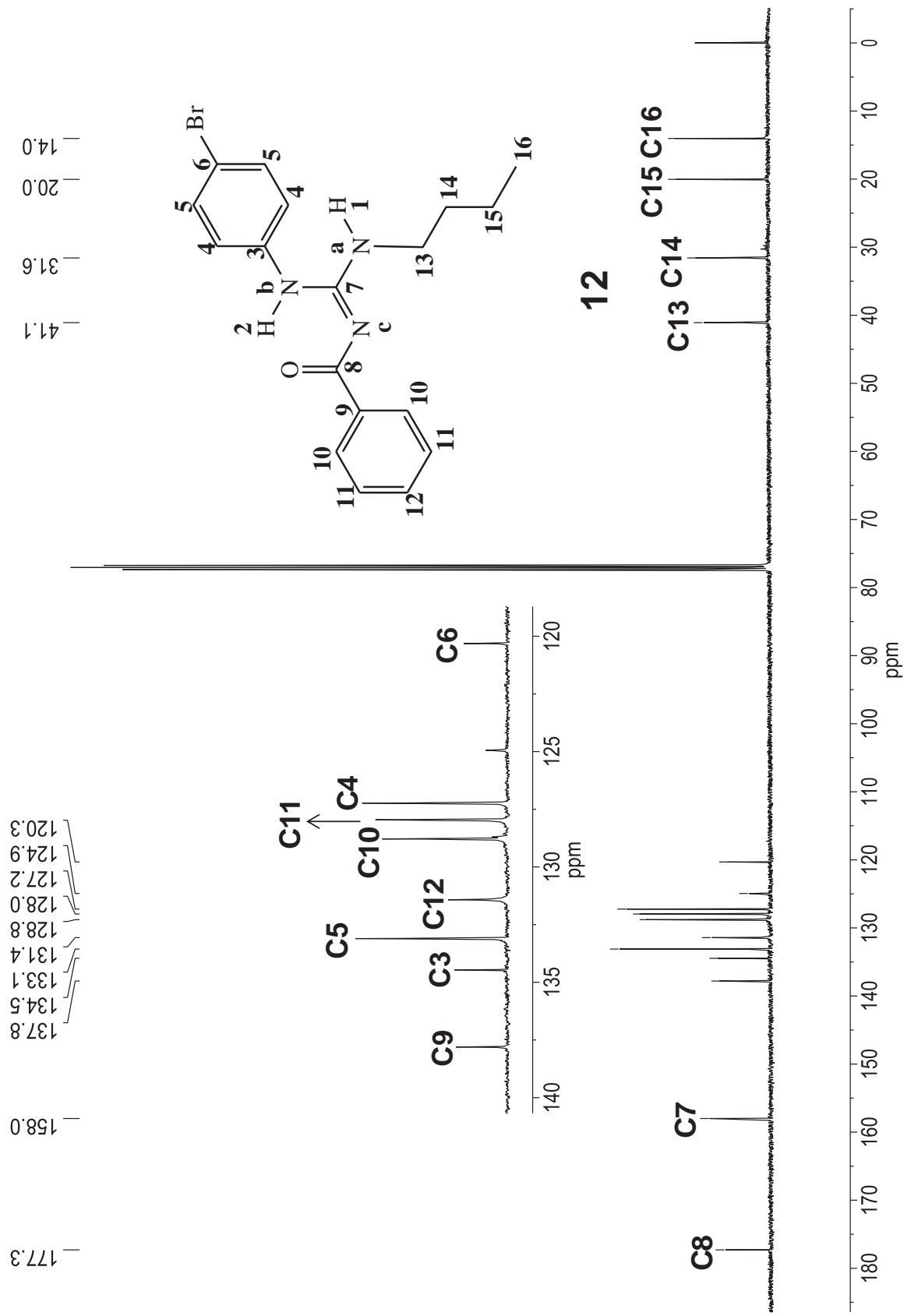
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **12**

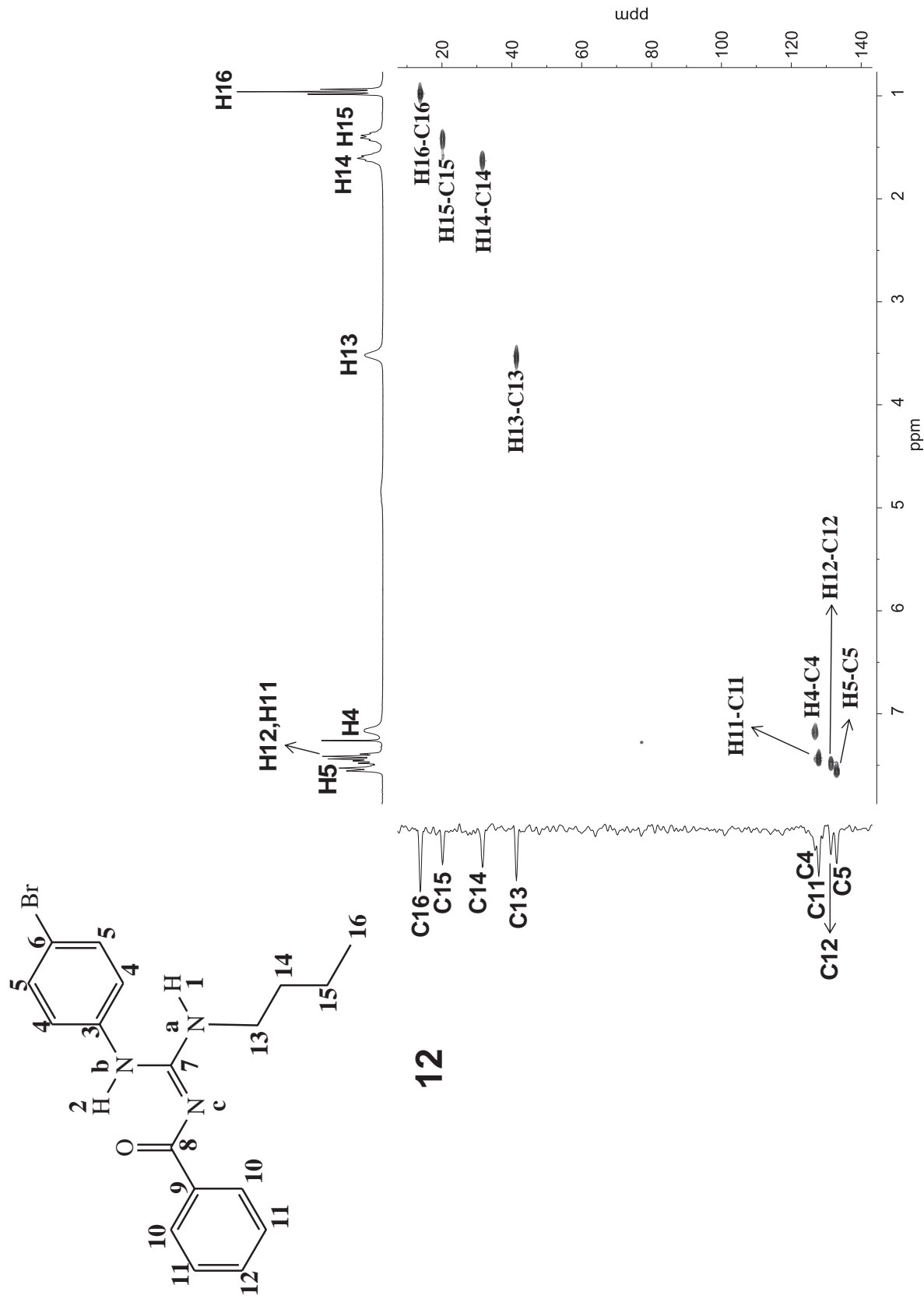


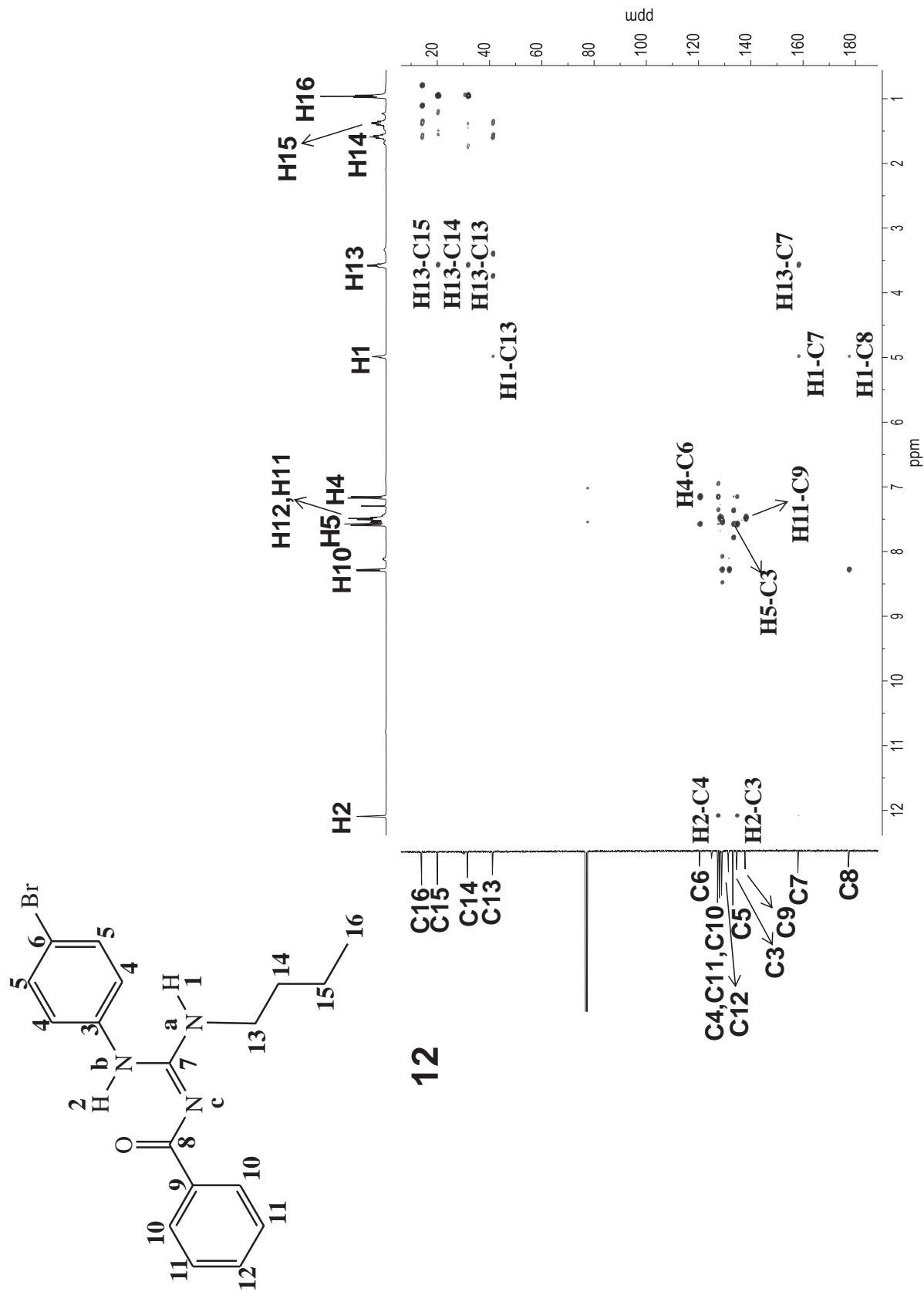
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **12**

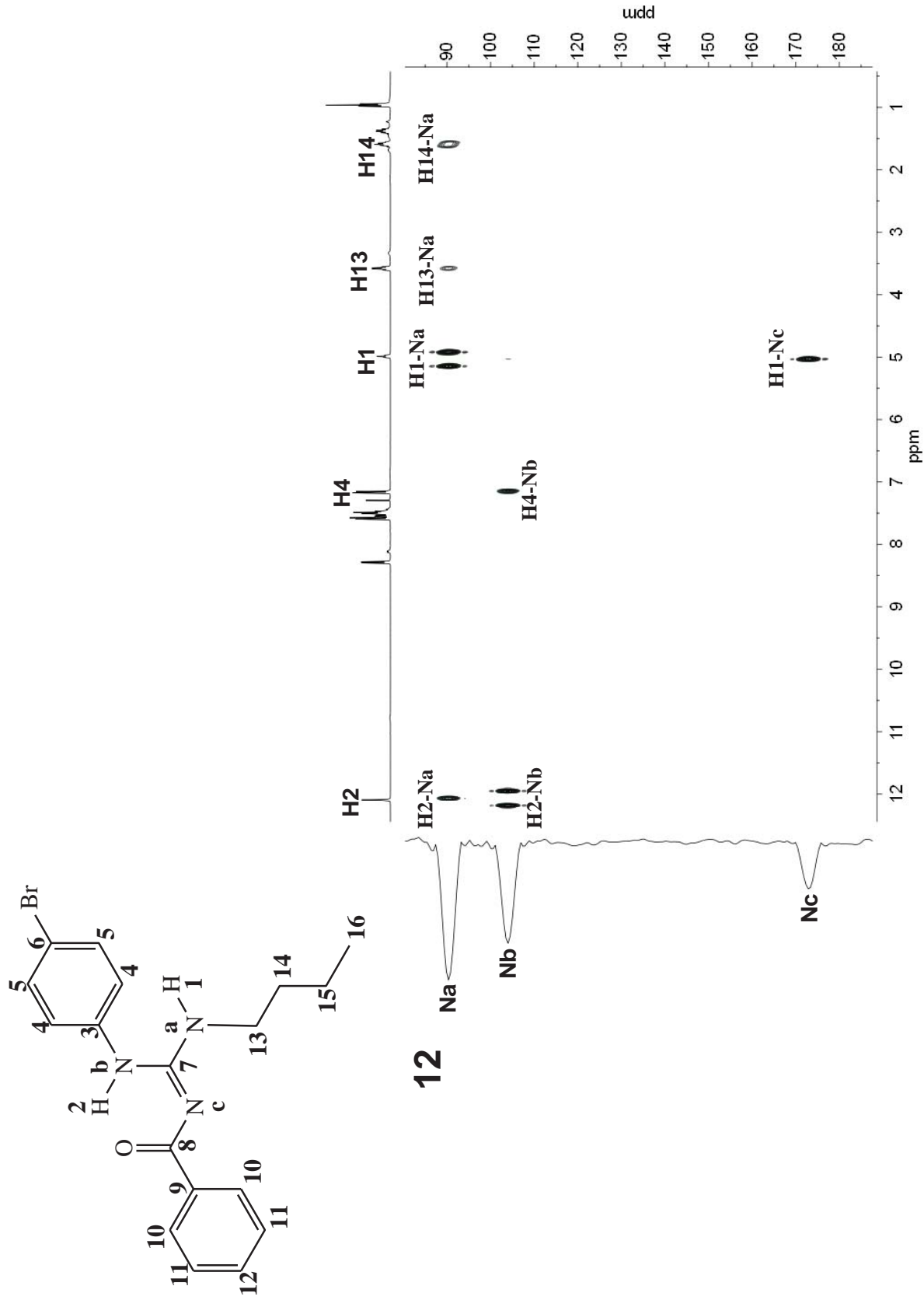
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **12**

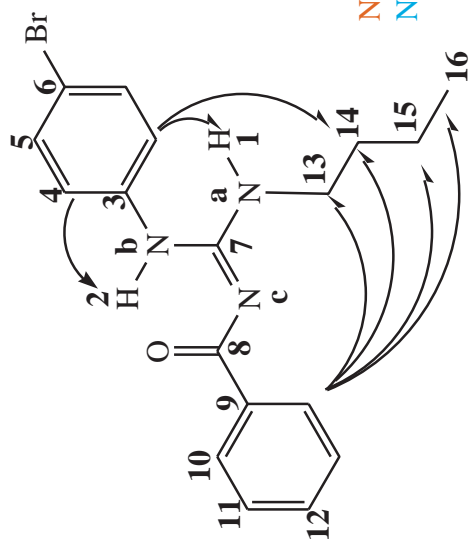


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **12**

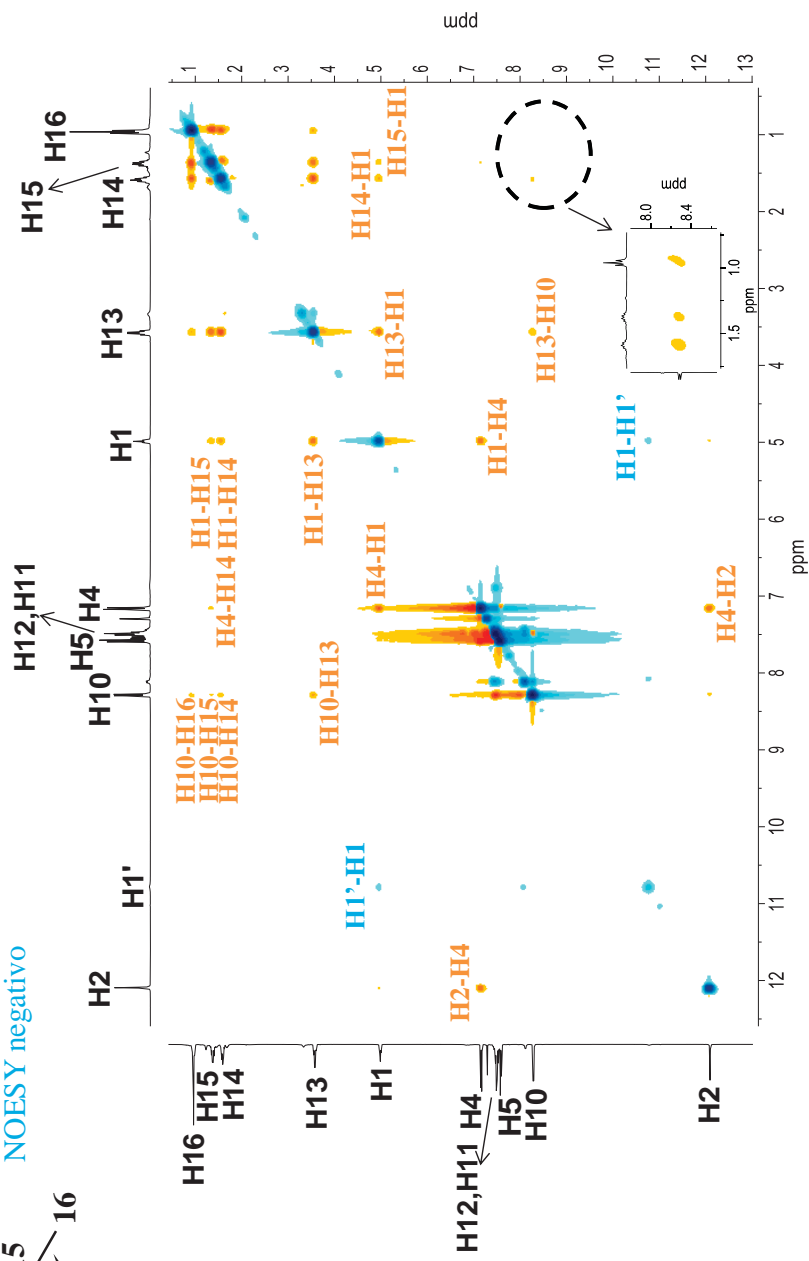
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **12**

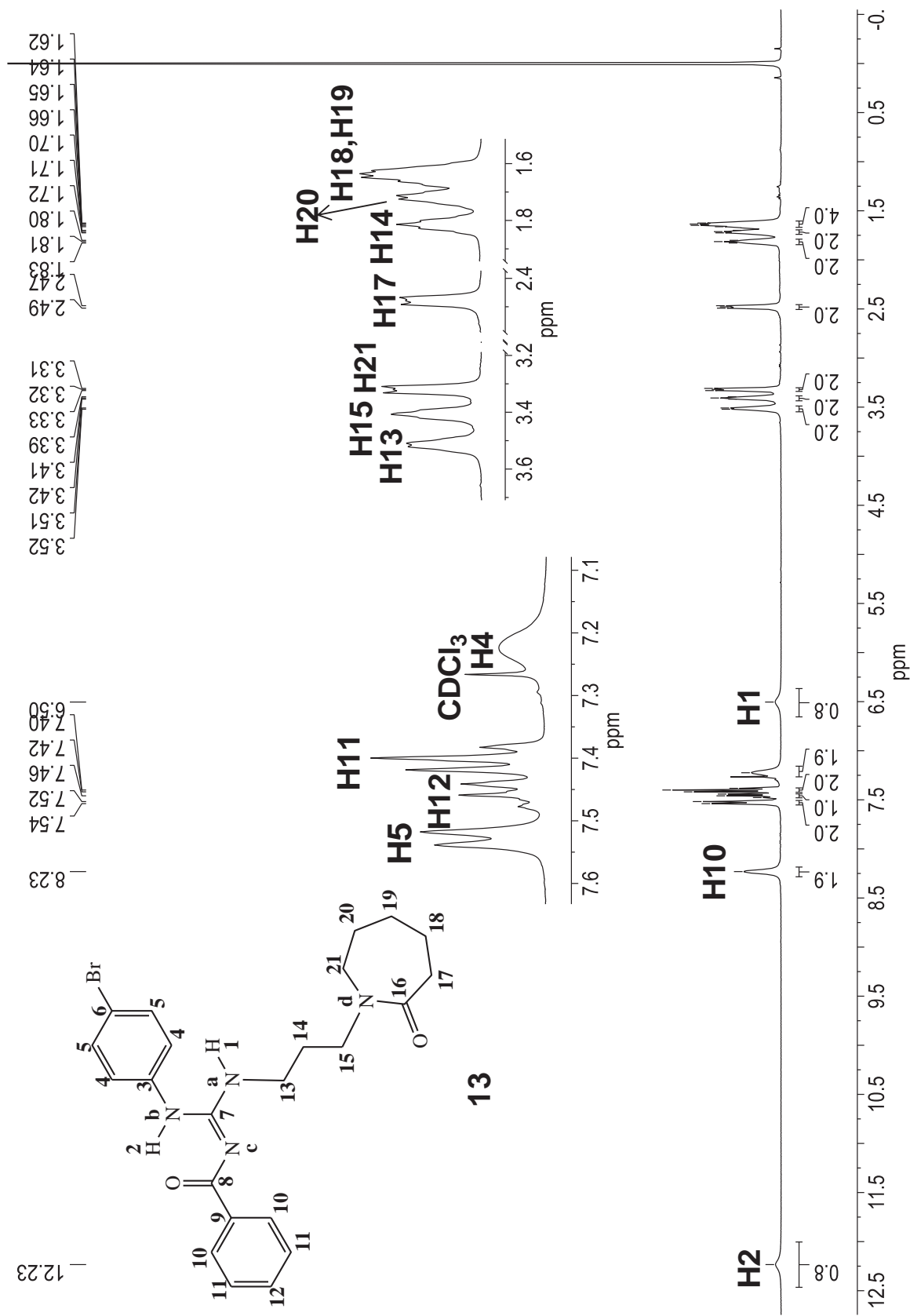
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **12**

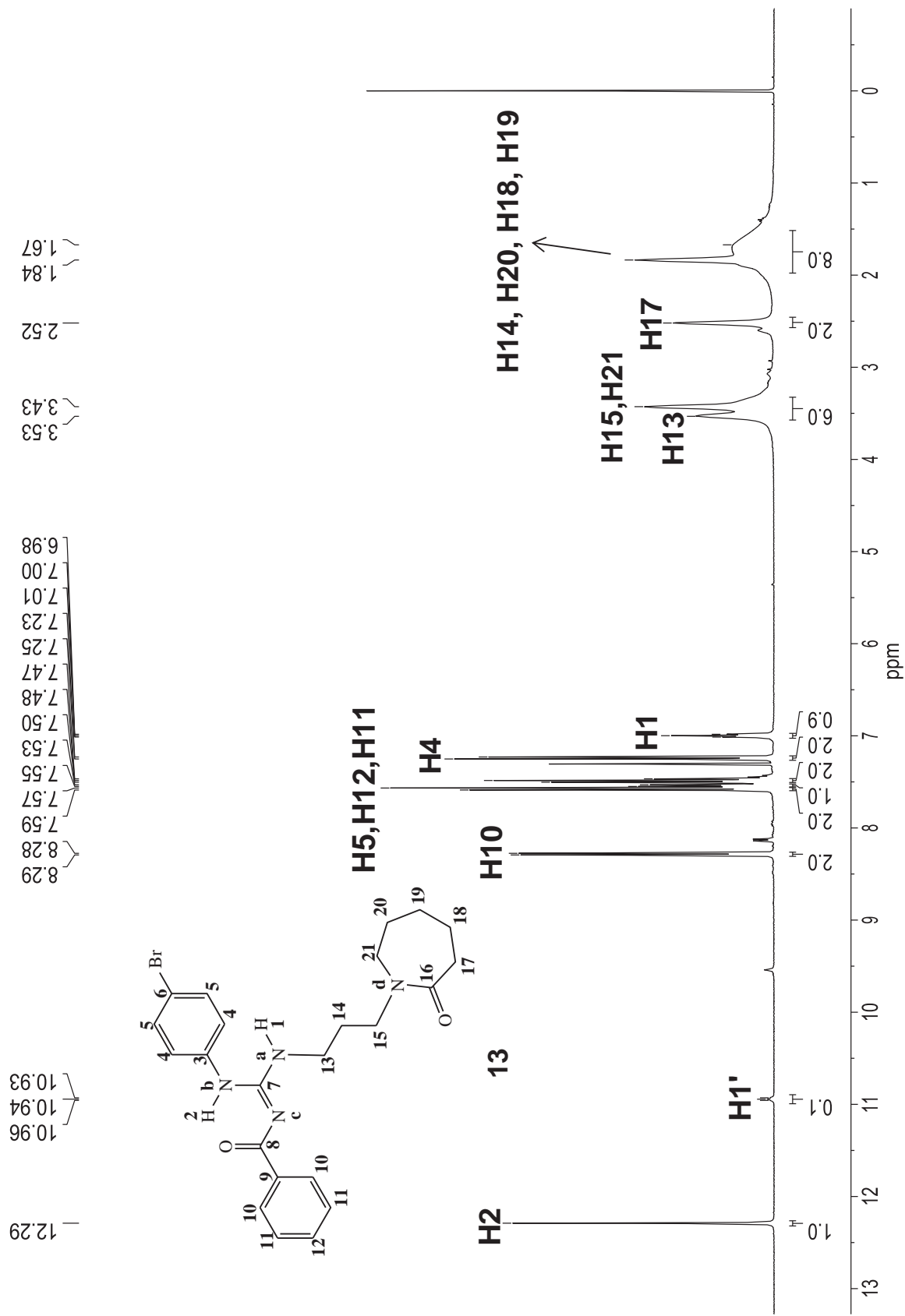
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **12**

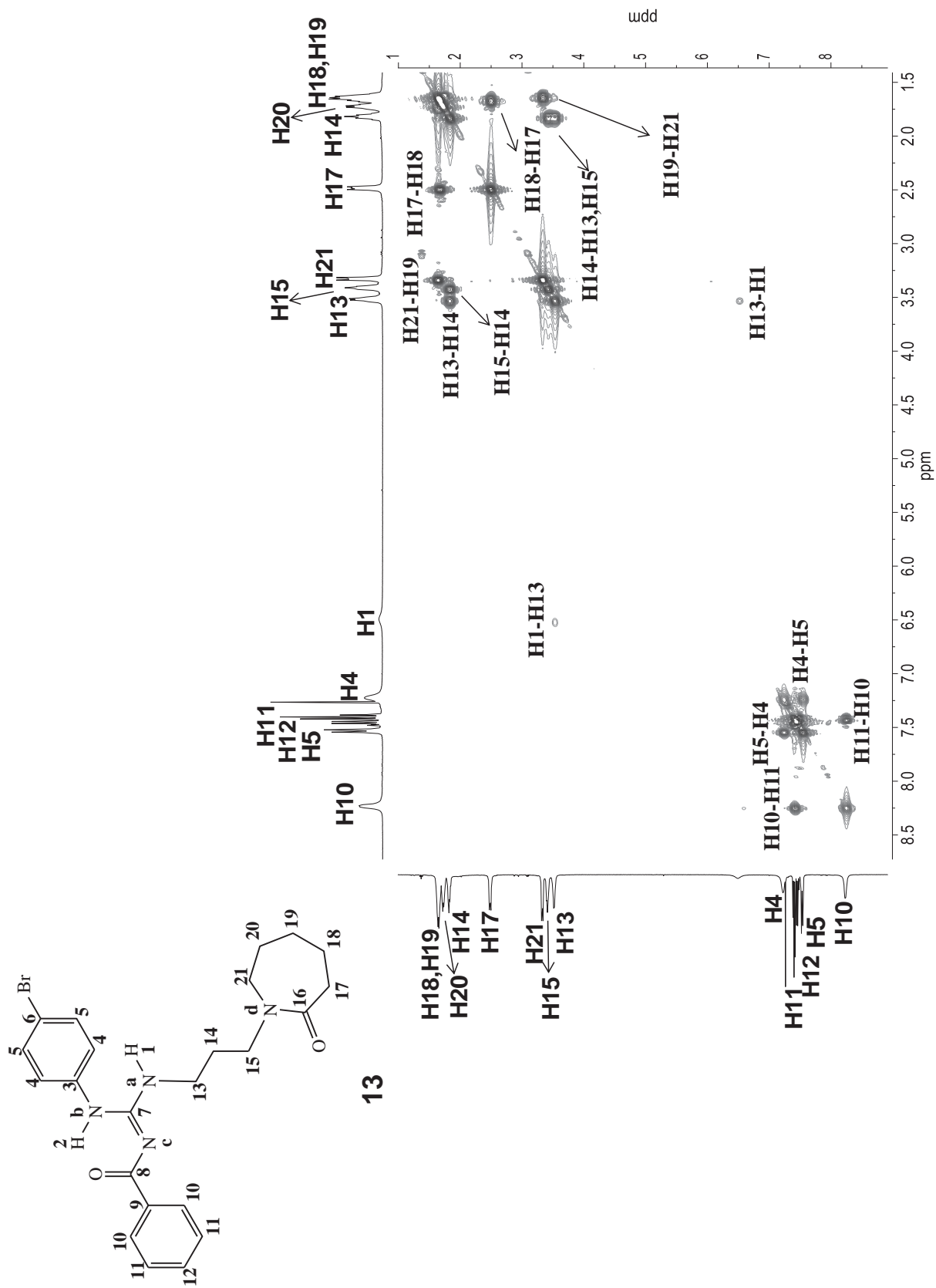
Espectro de RMN NOESY  $^1\text{H} - ^{11}\text{H}$  (-60°C) do composto **12**(↪) NOESY **12**

NOESY positivo  
NOESY negativo



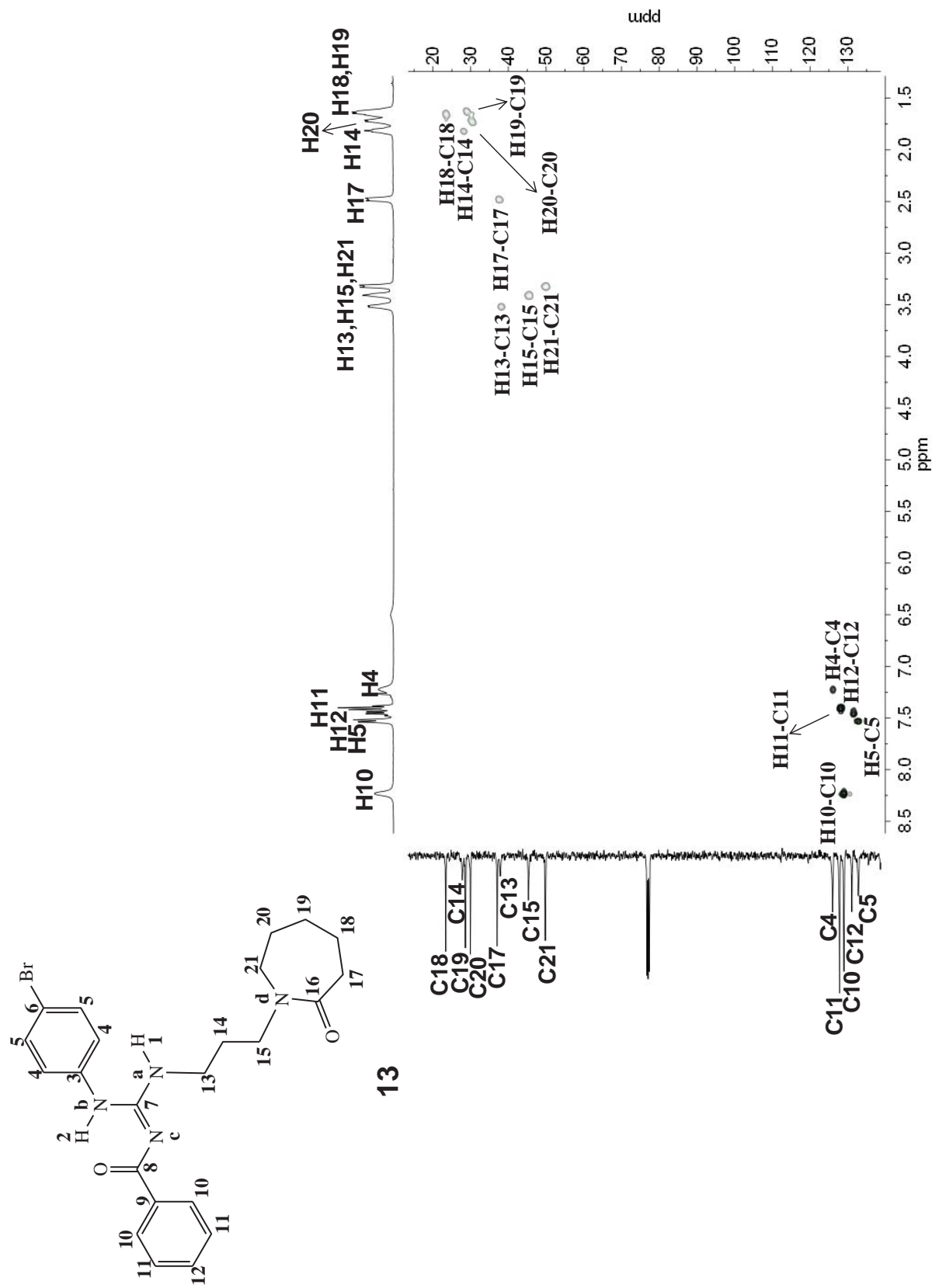
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13**

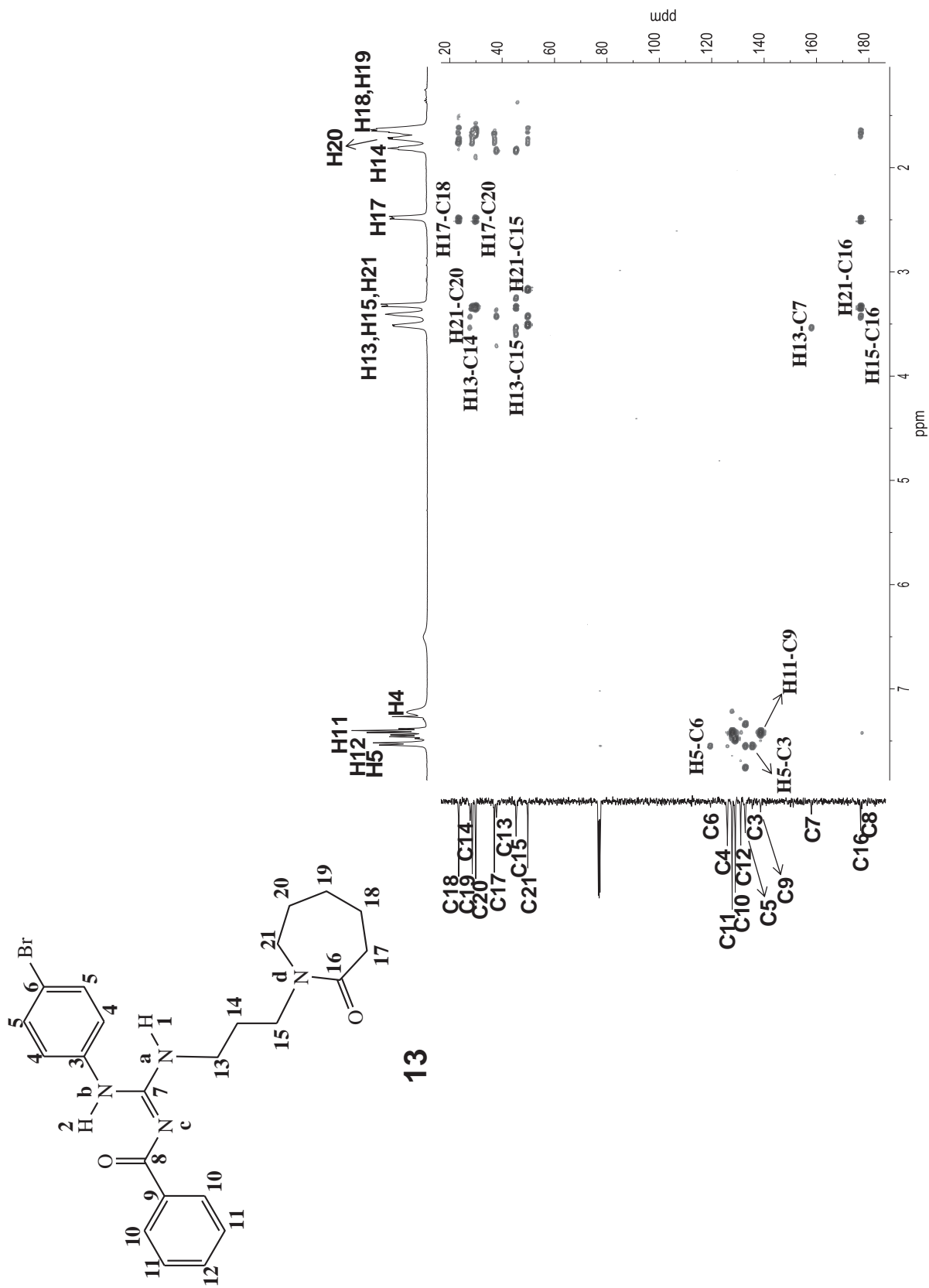
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **13**

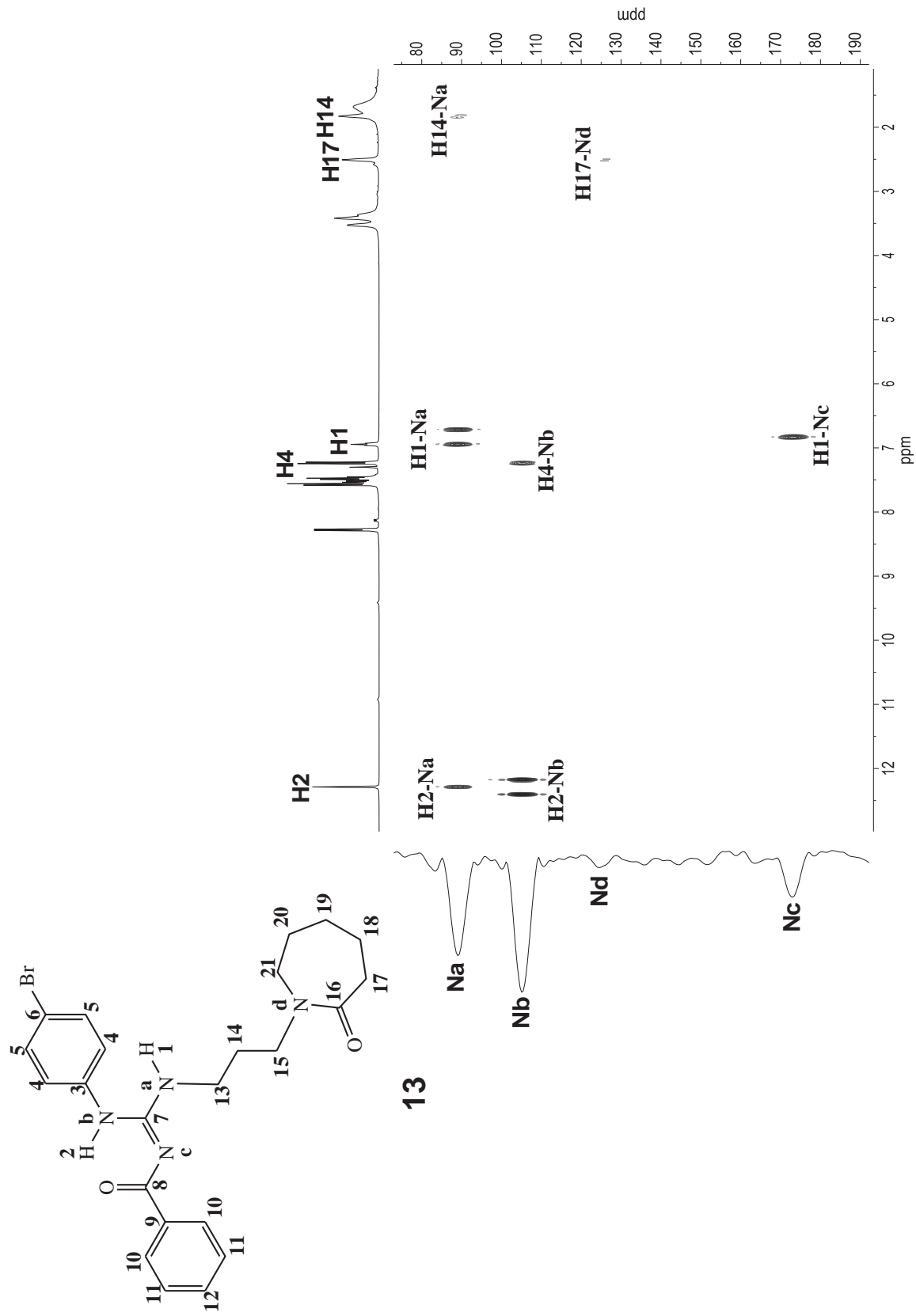
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **13**



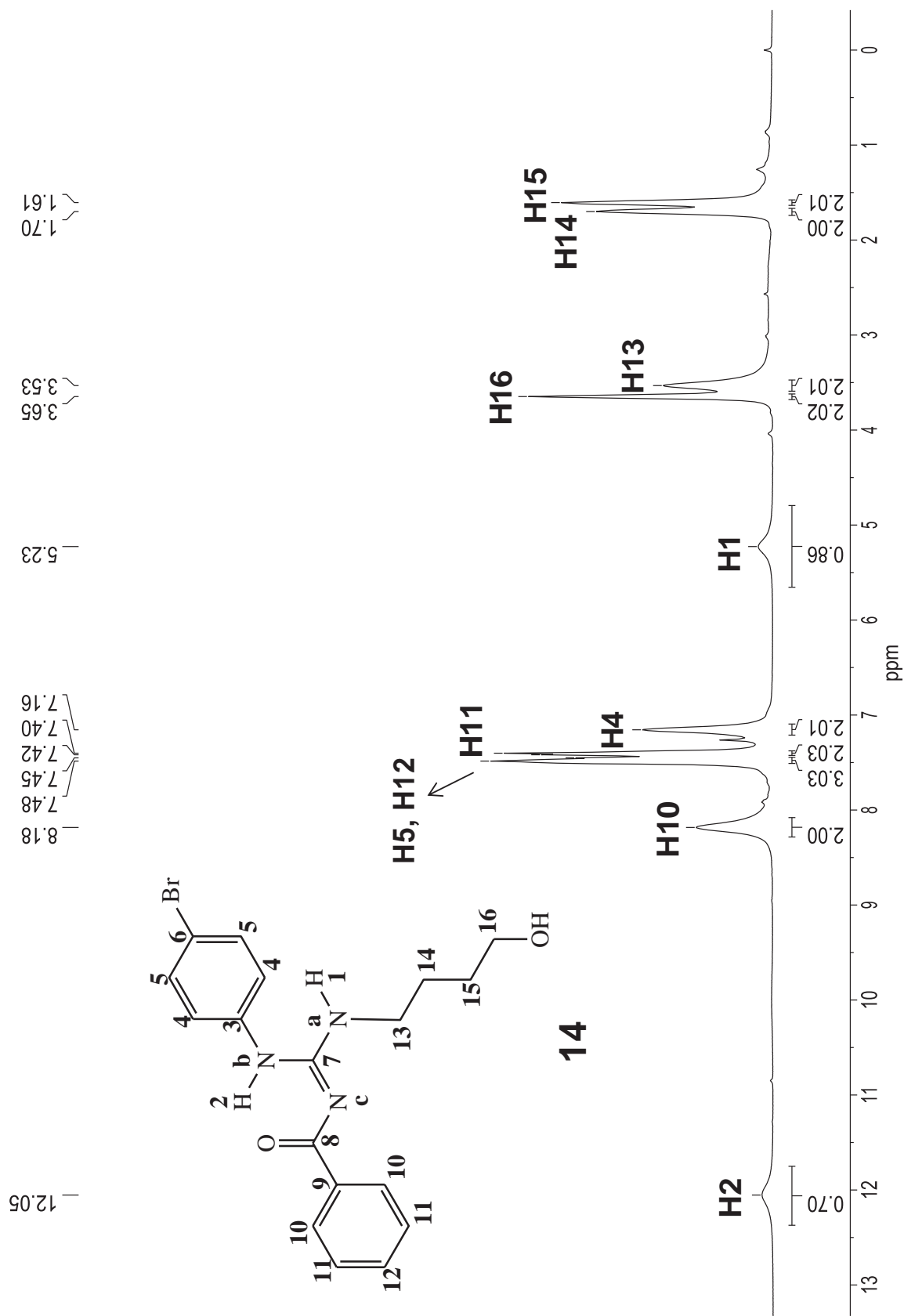


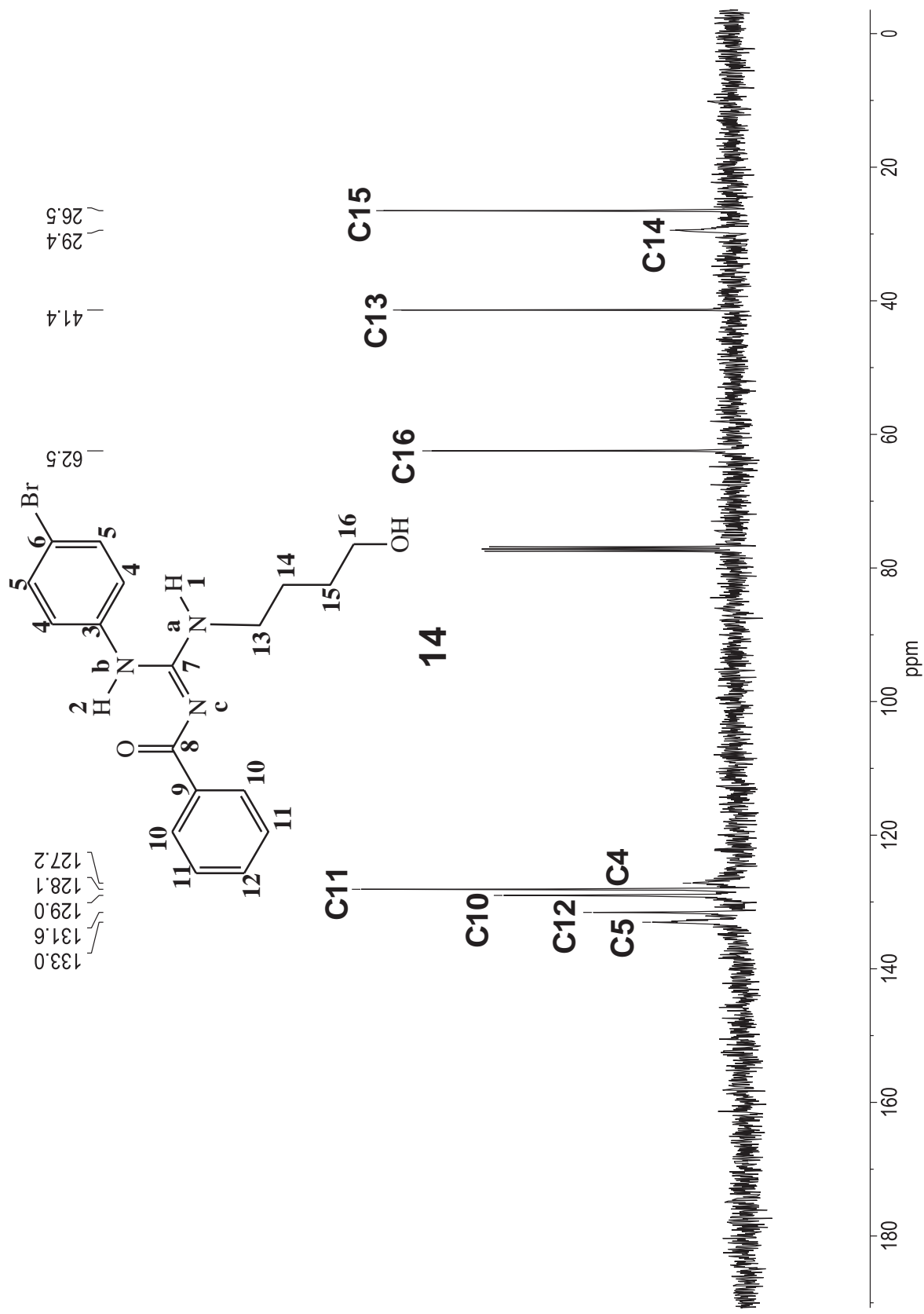
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **13**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **13**

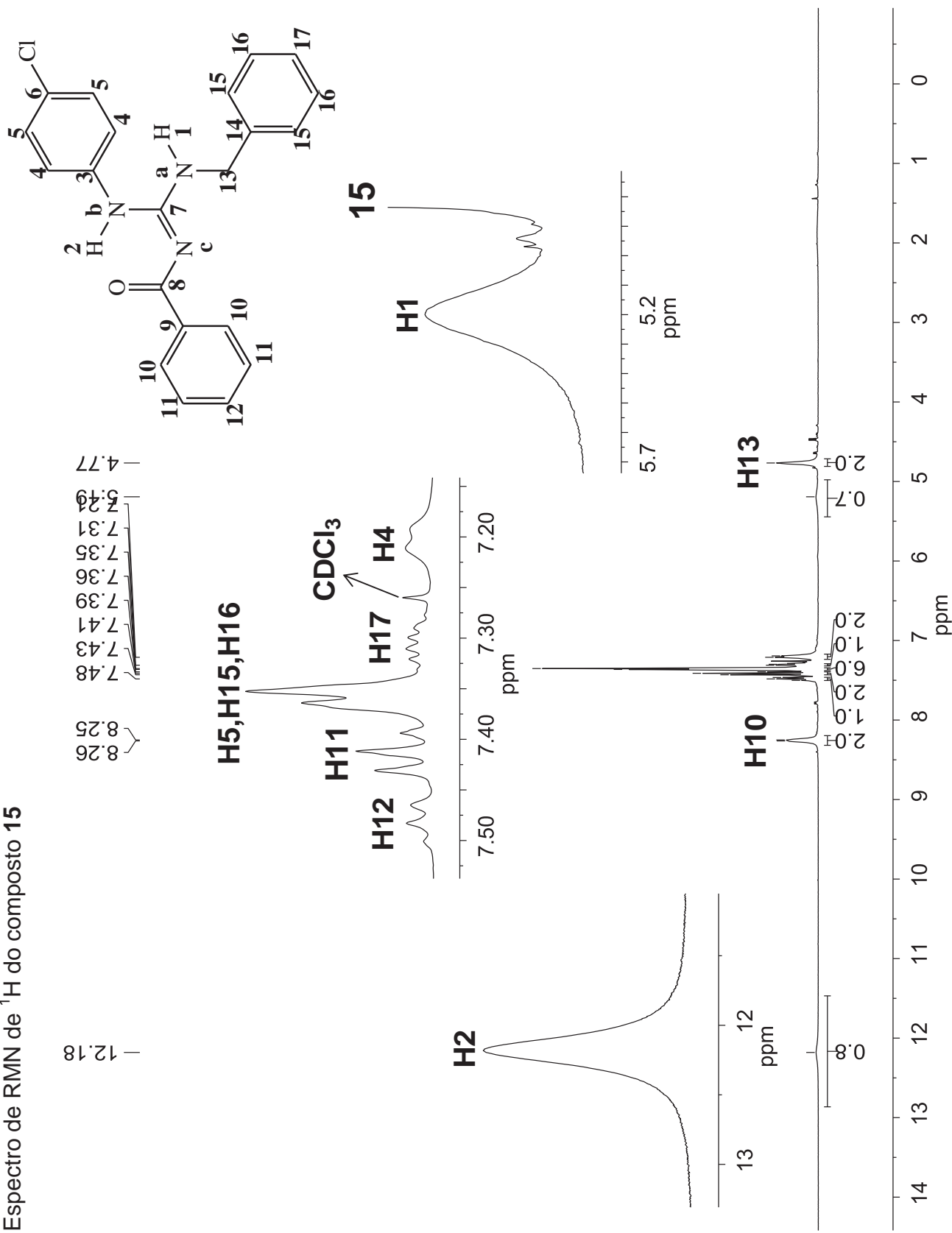
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **13**



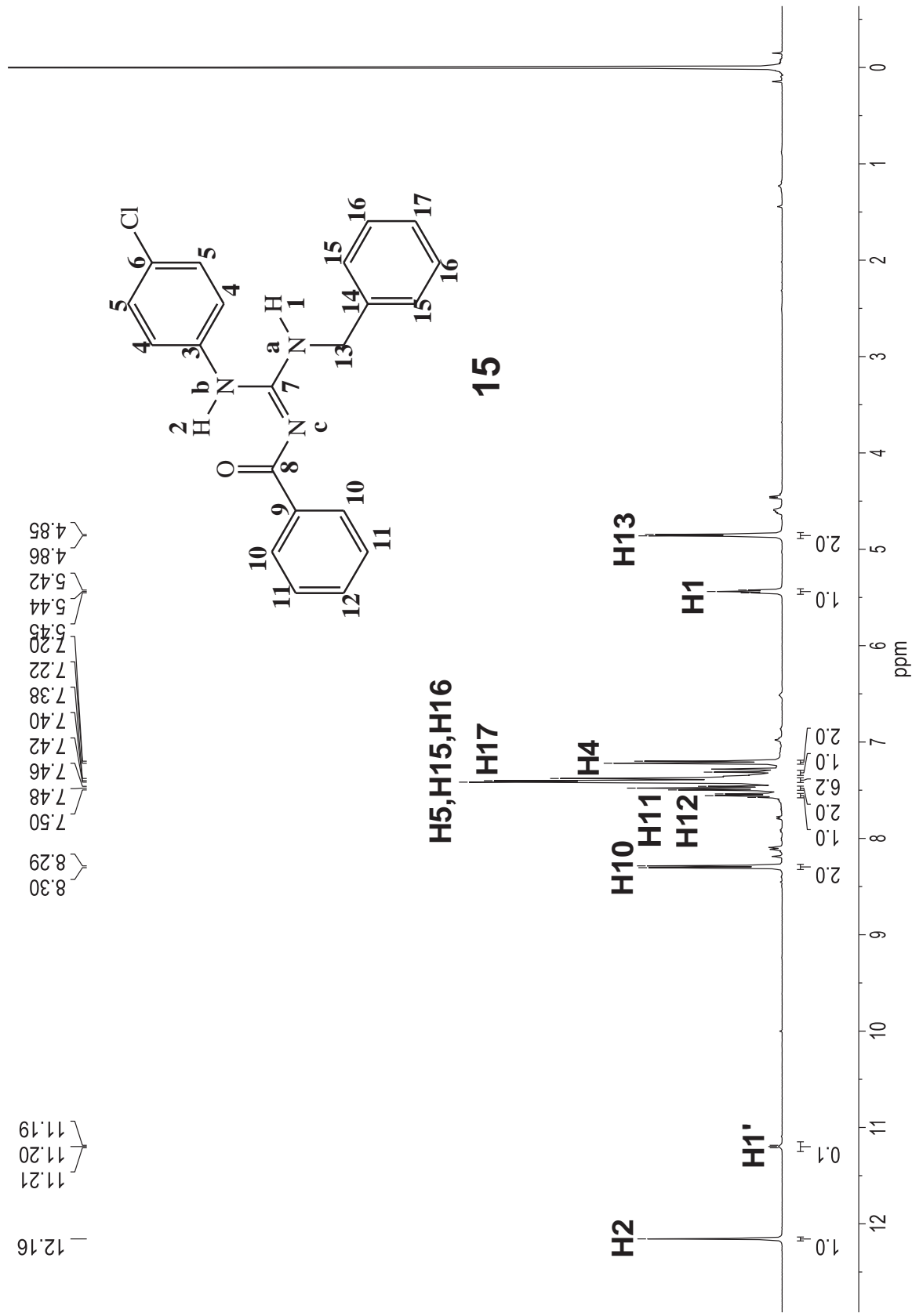
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14**

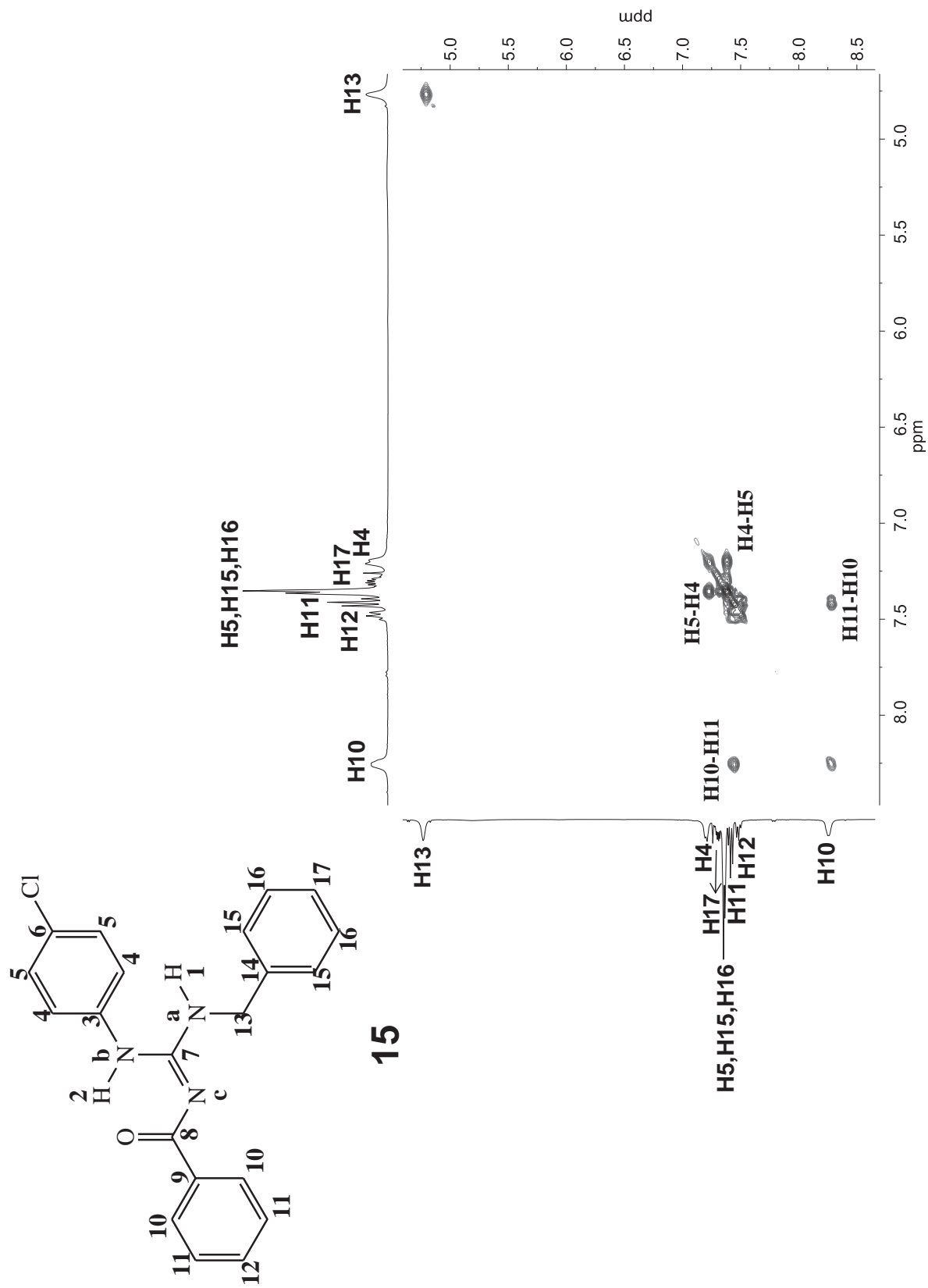
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **14**

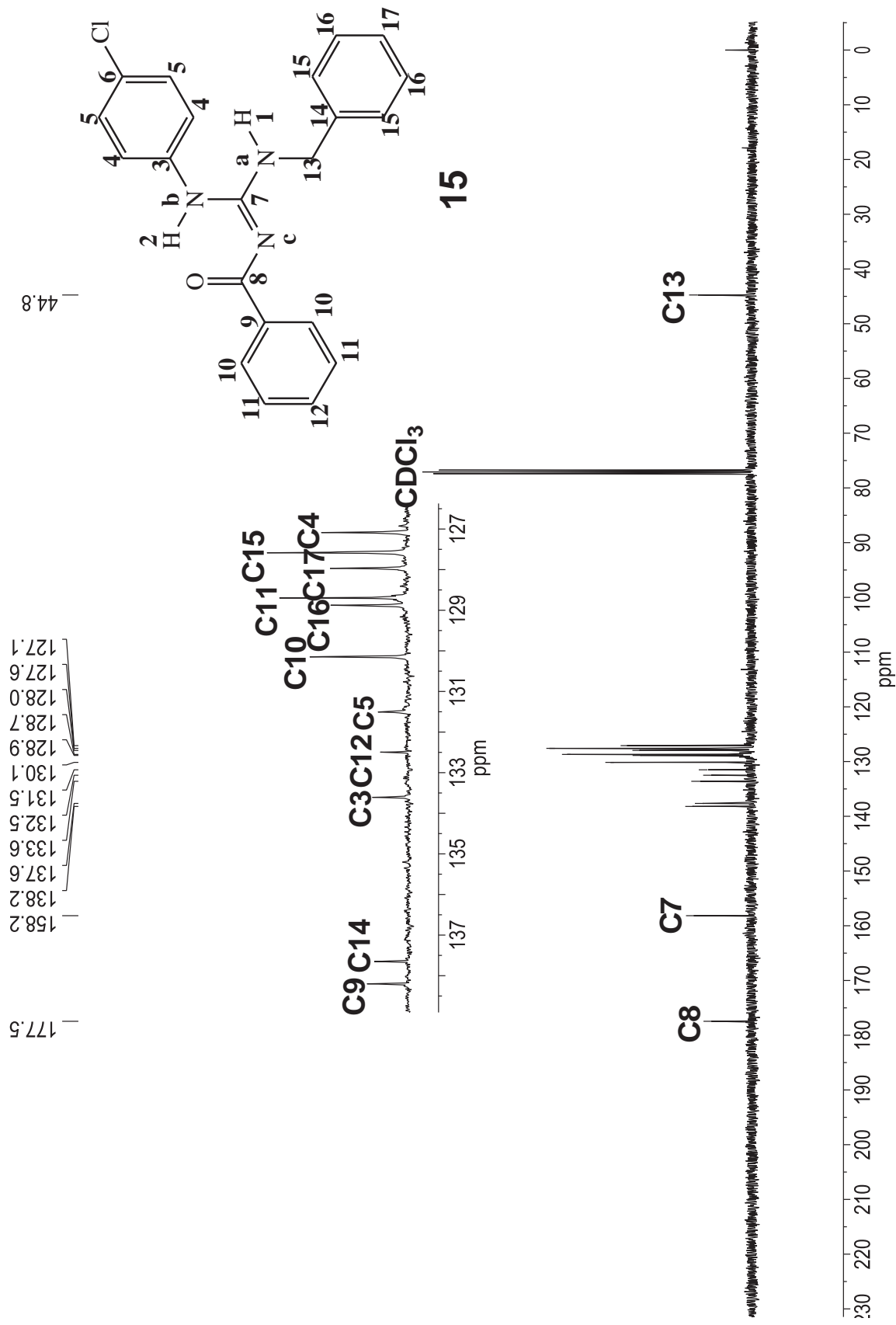
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 15

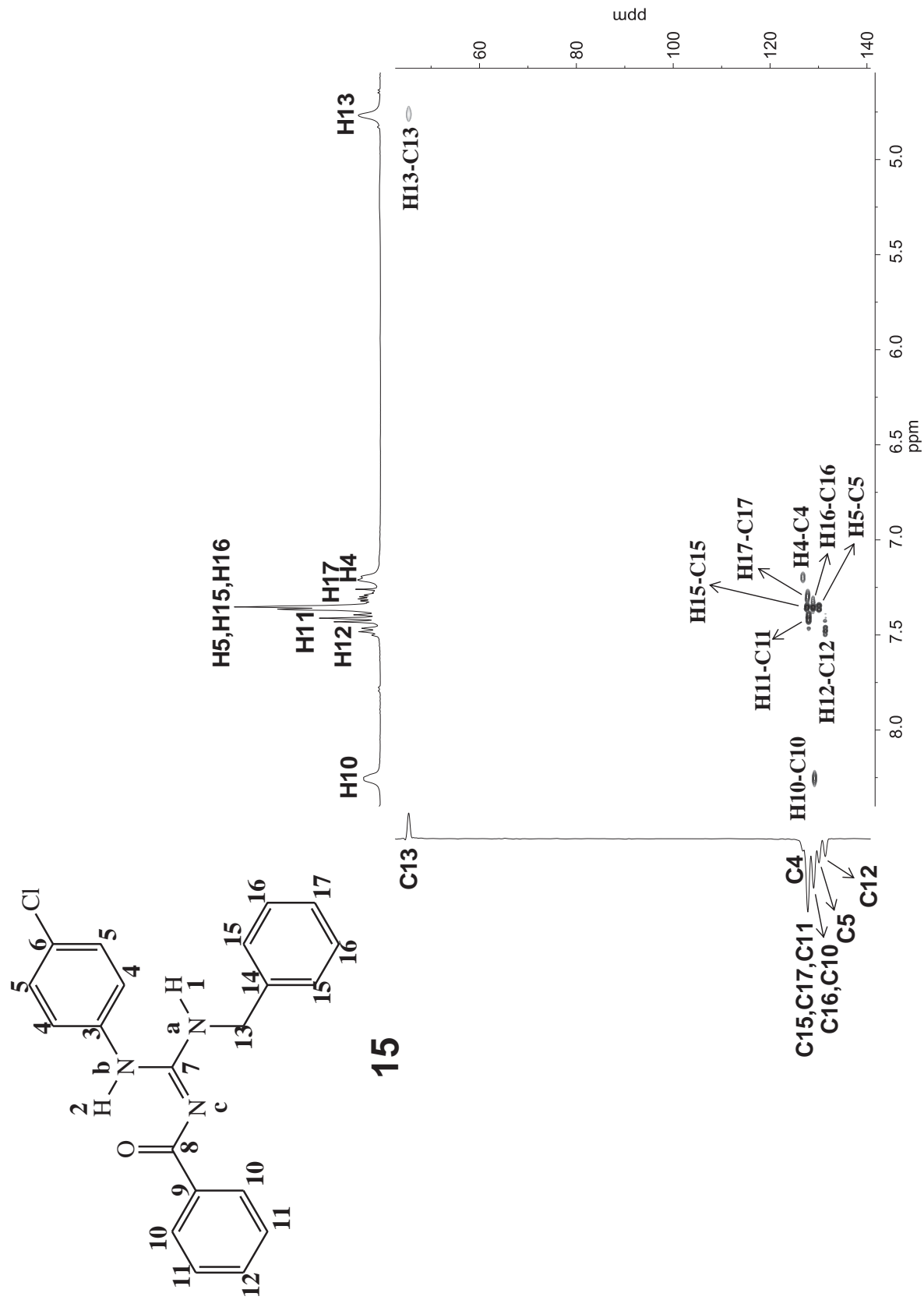


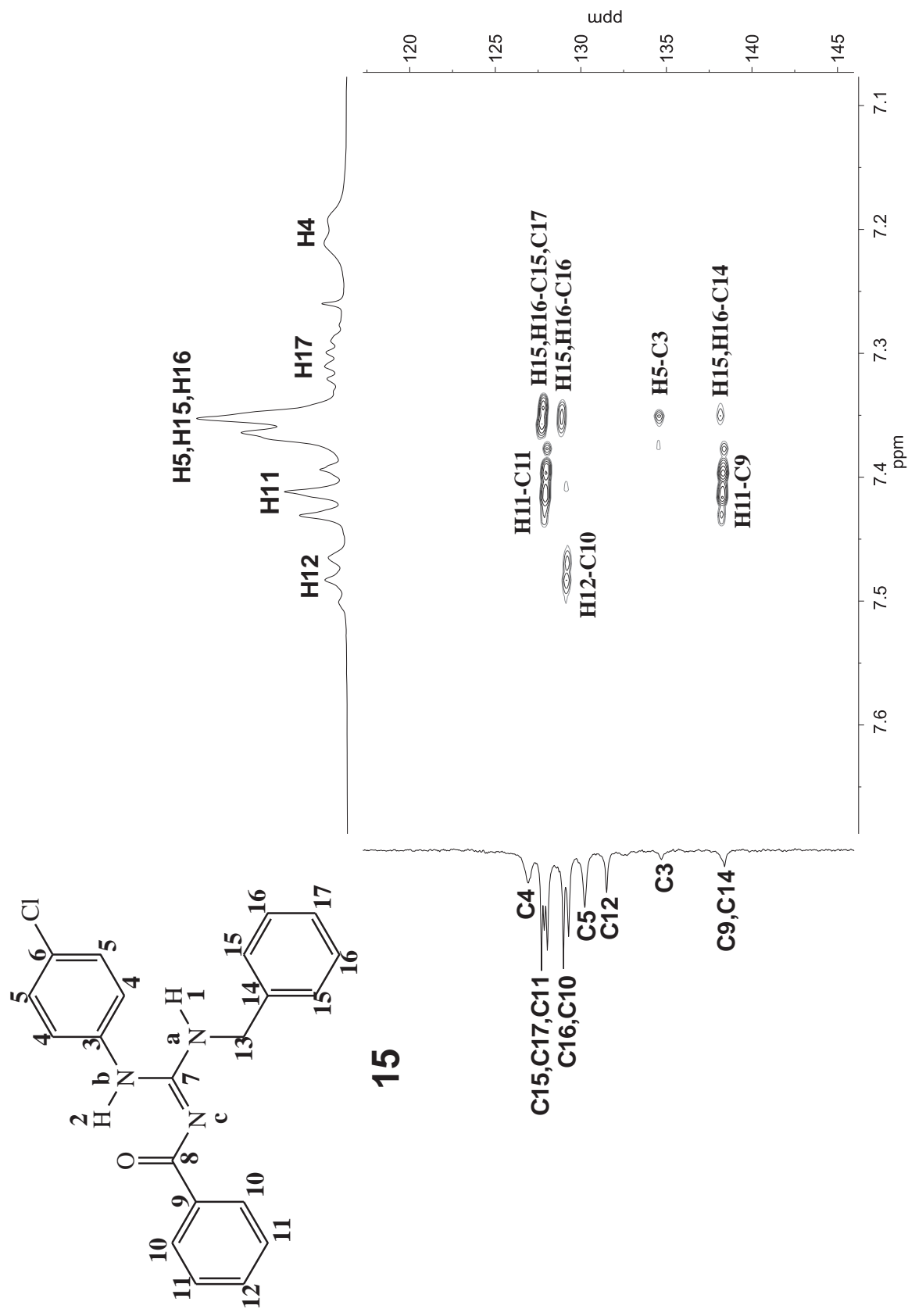


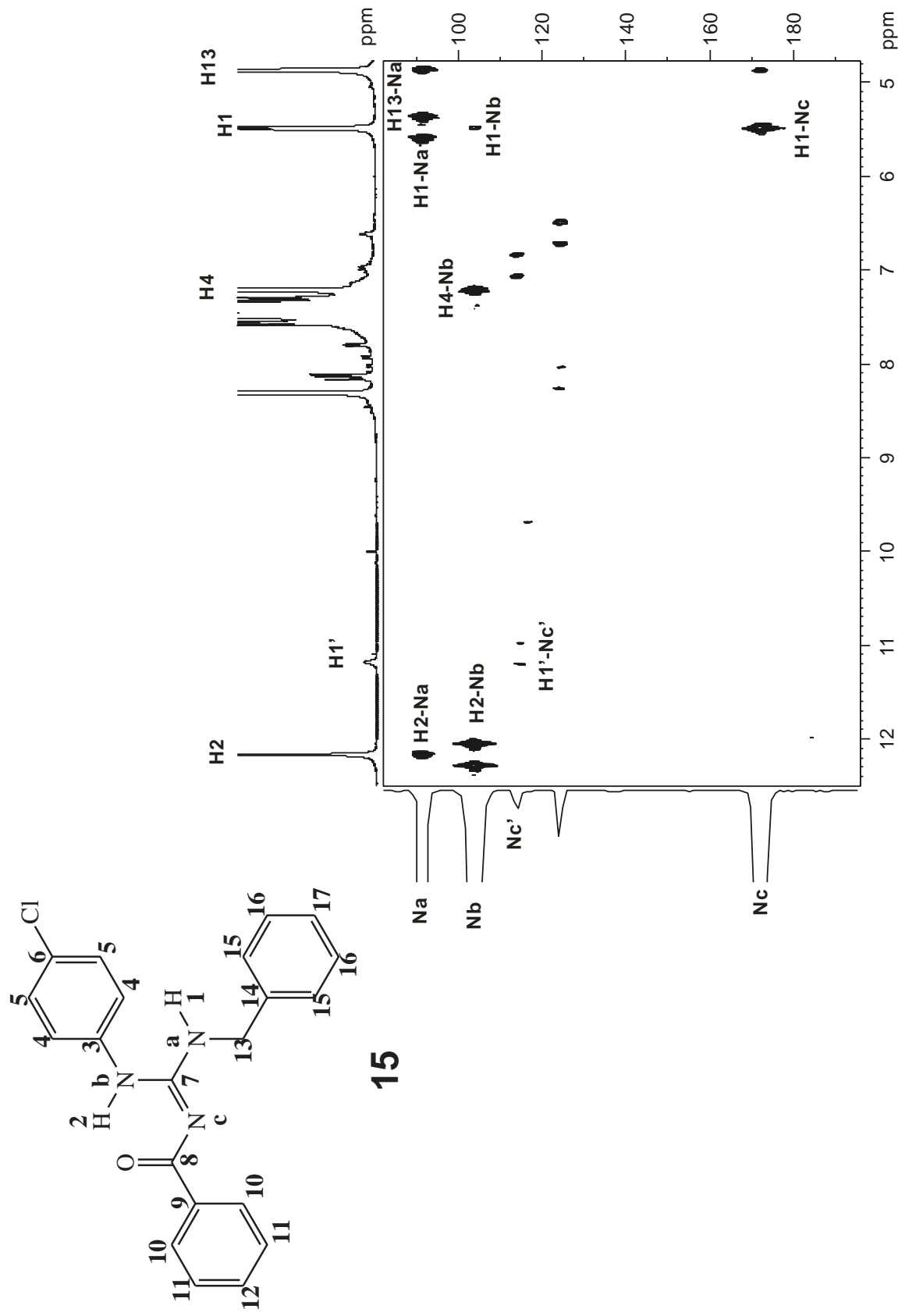
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **15**

Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **15**

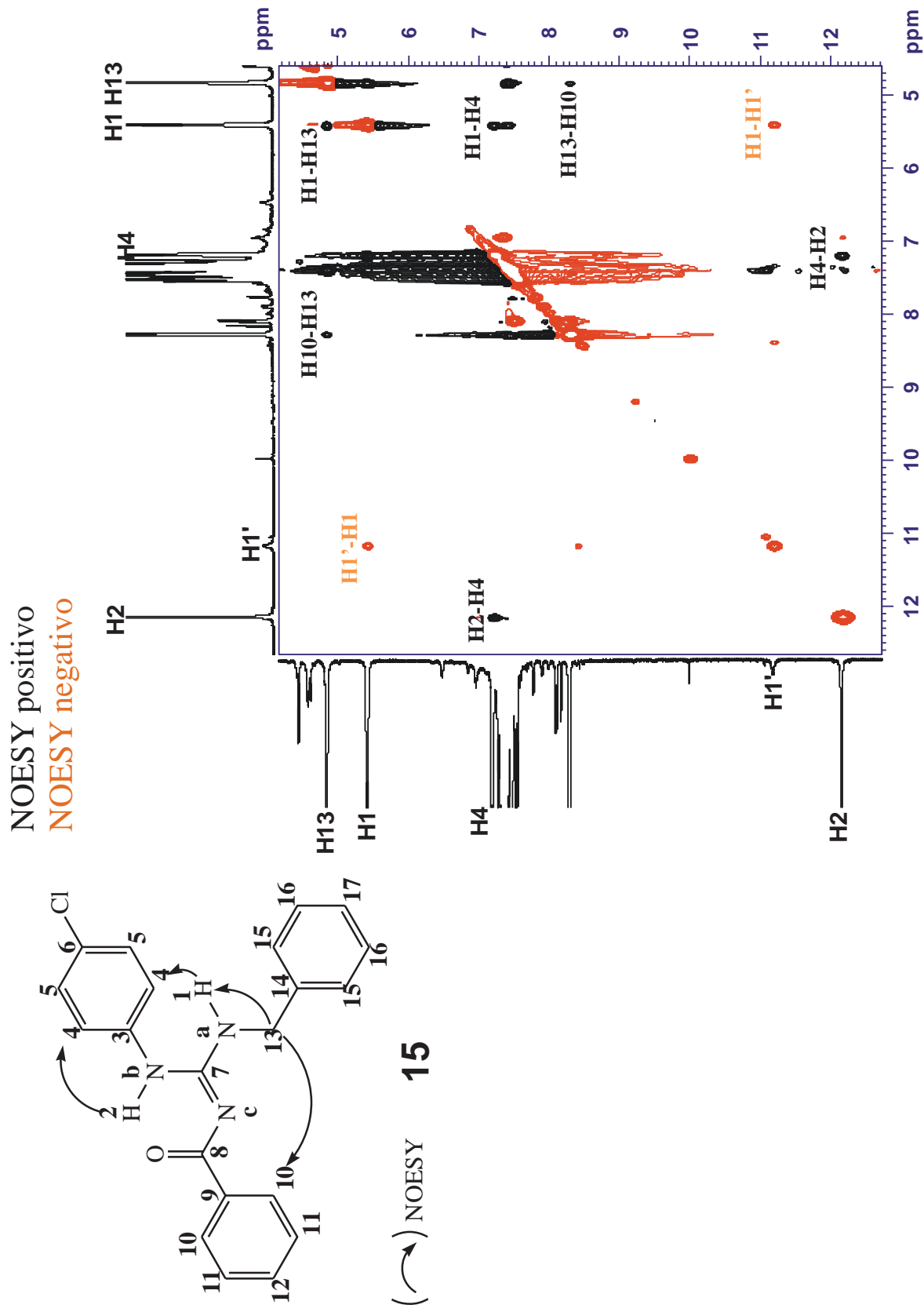
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15**

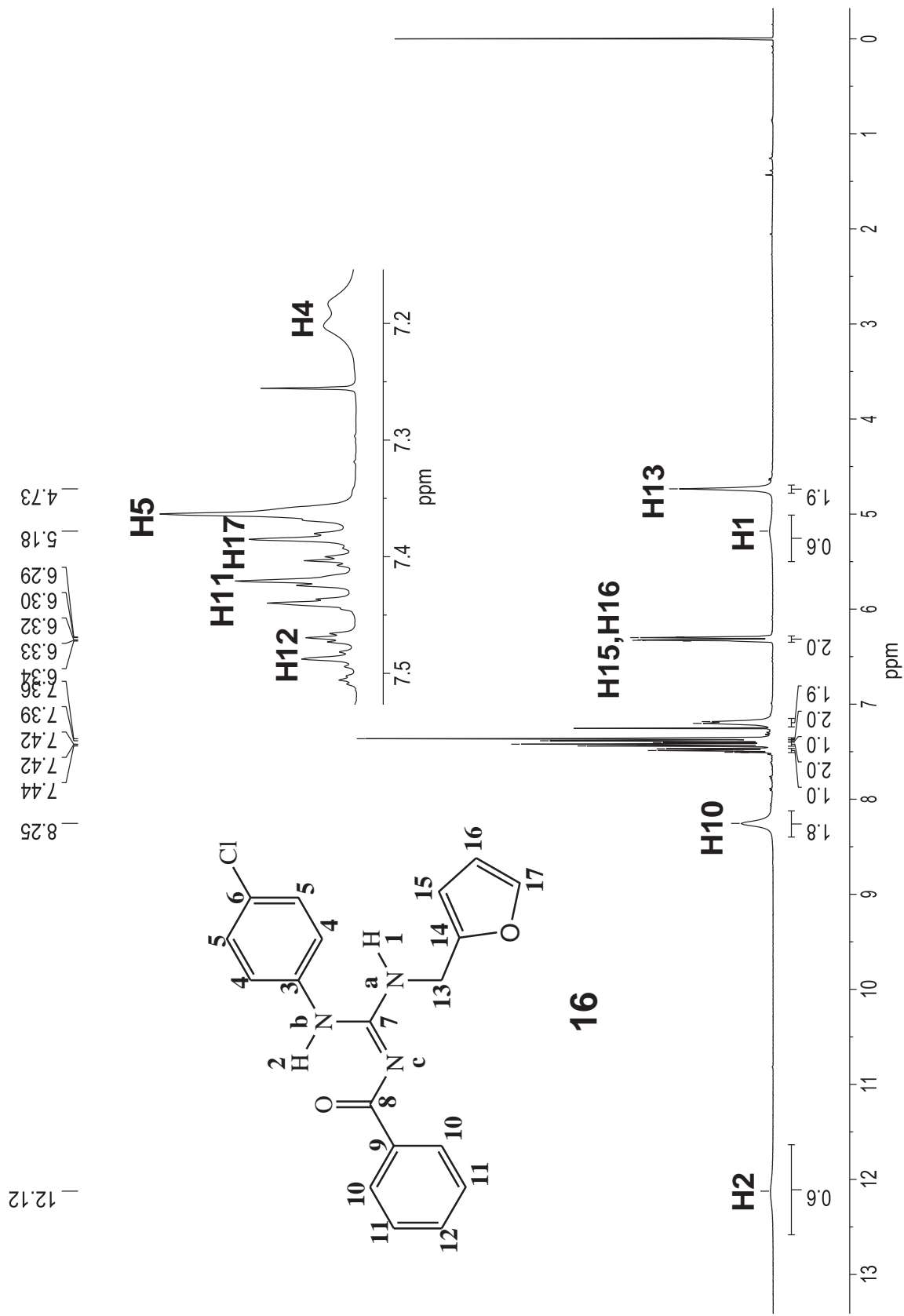
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  do composto **15**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  do composto **15**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **15**

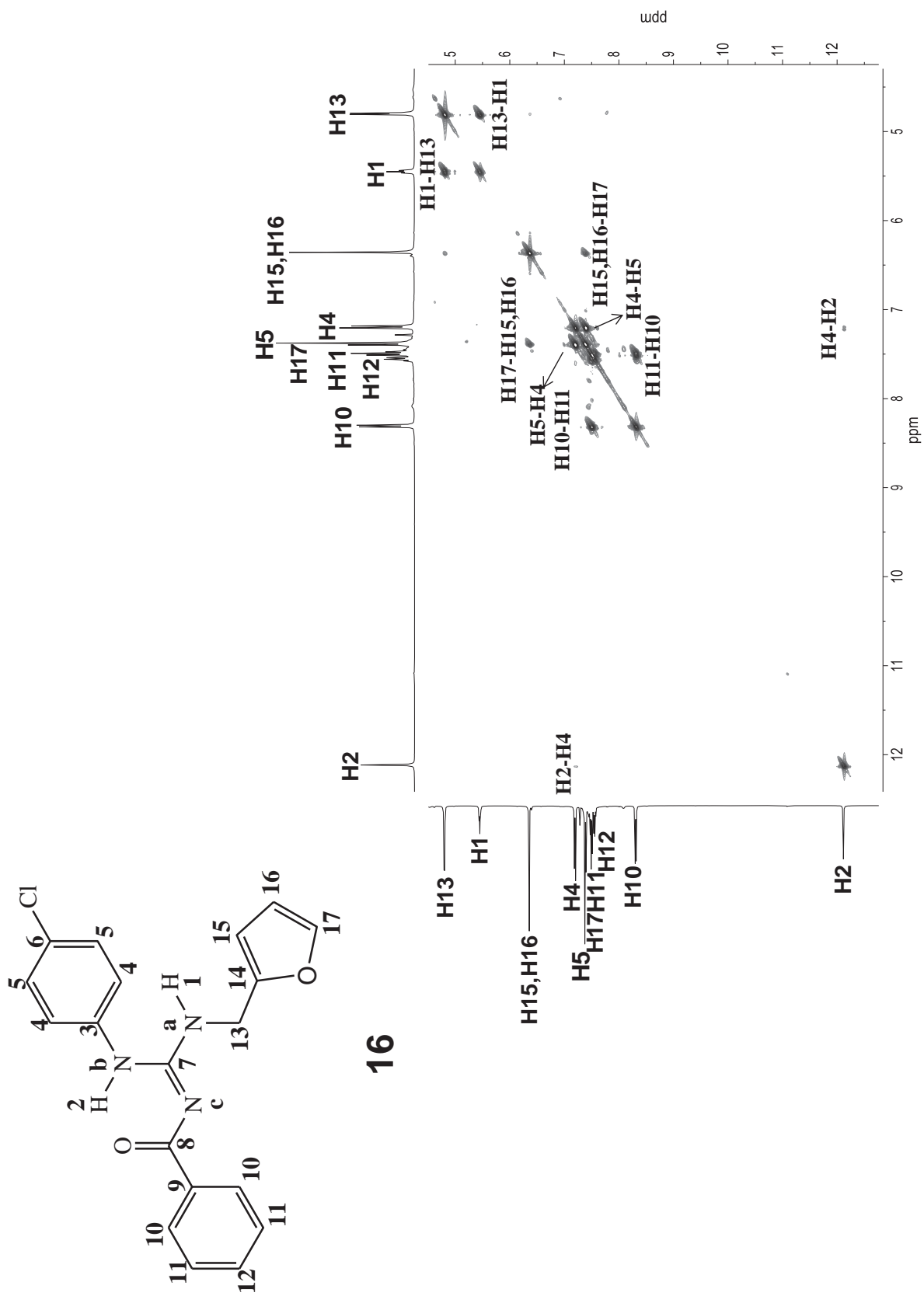
Espectro de RMN NOESY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **15**

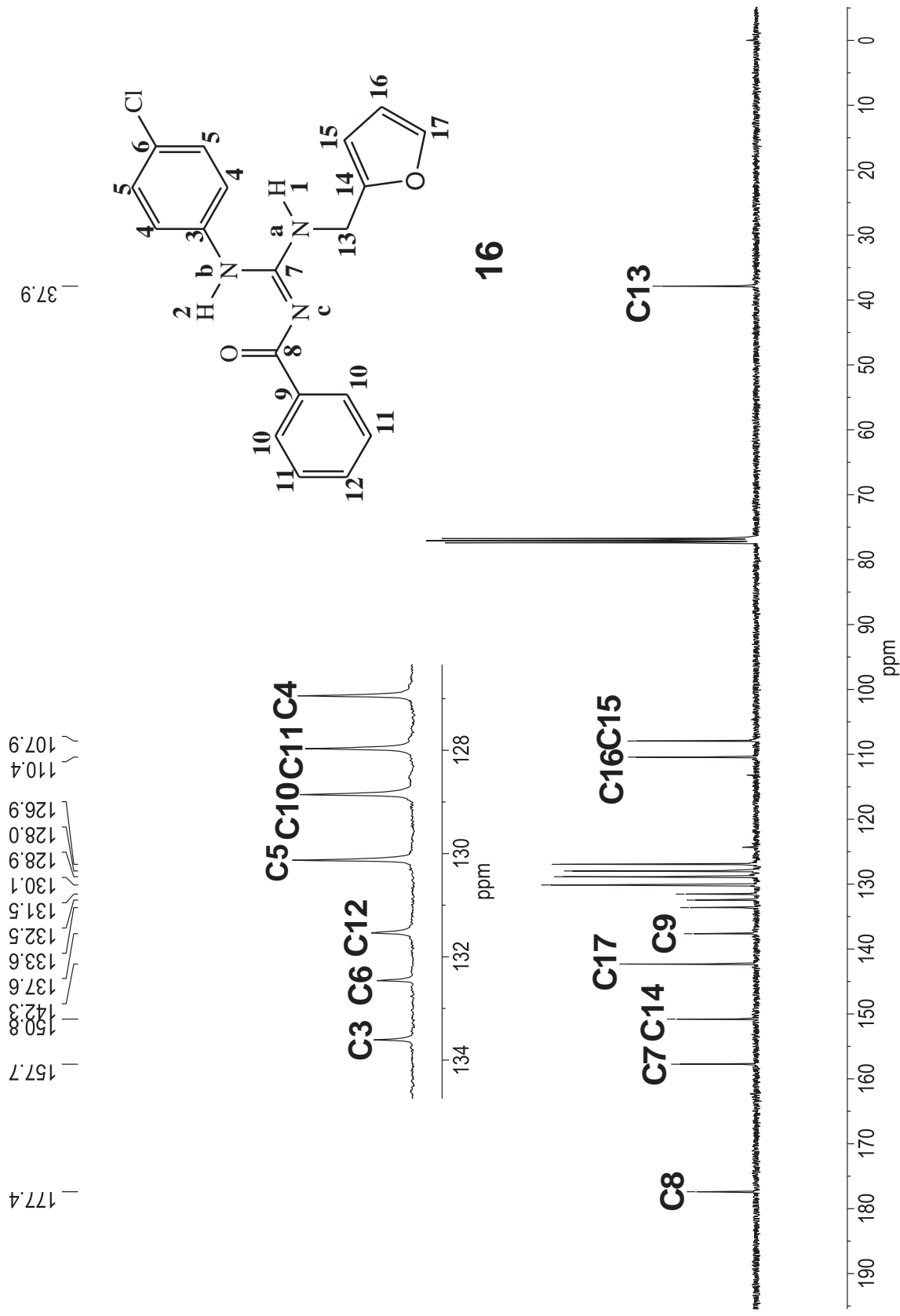


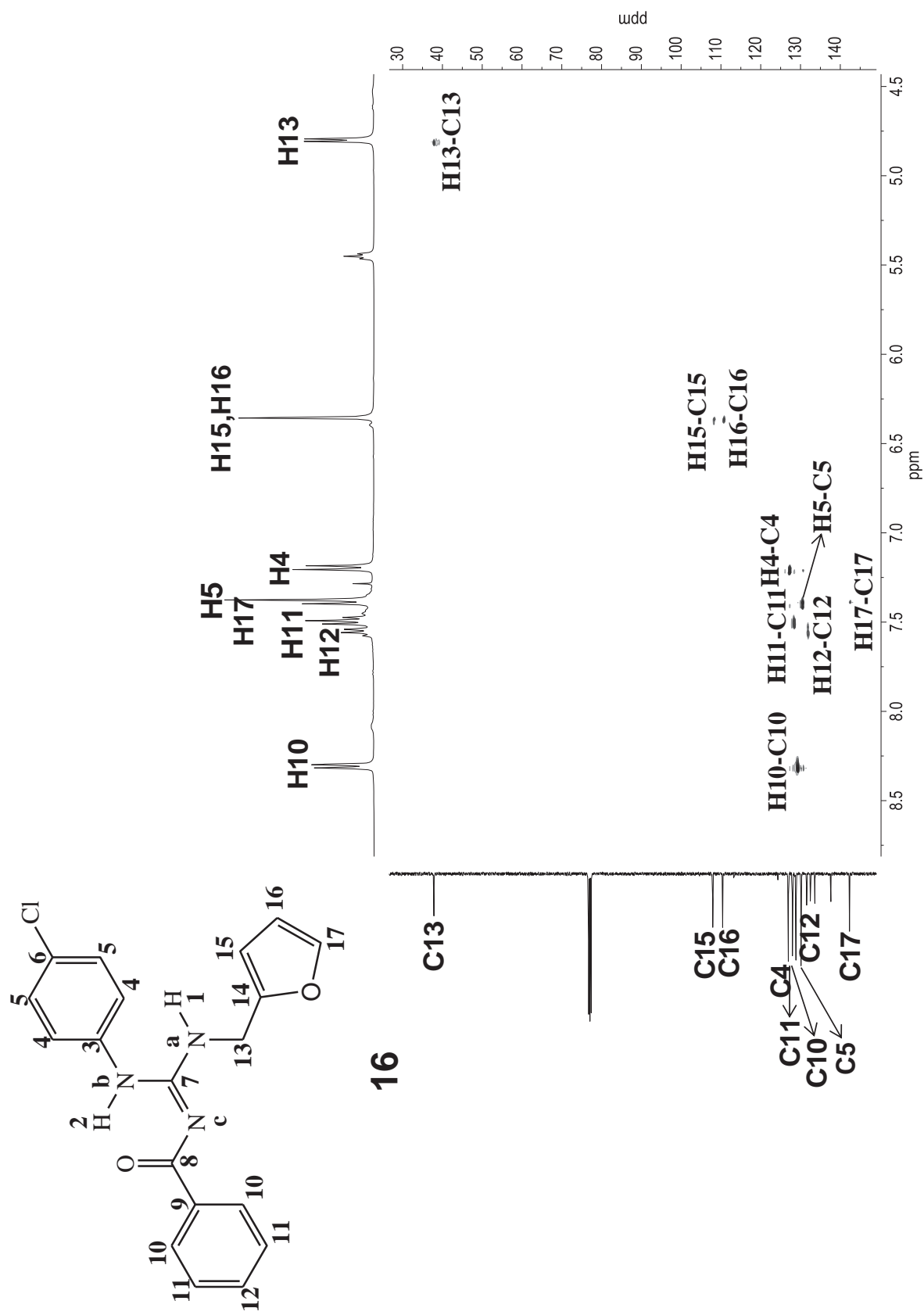
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **16**

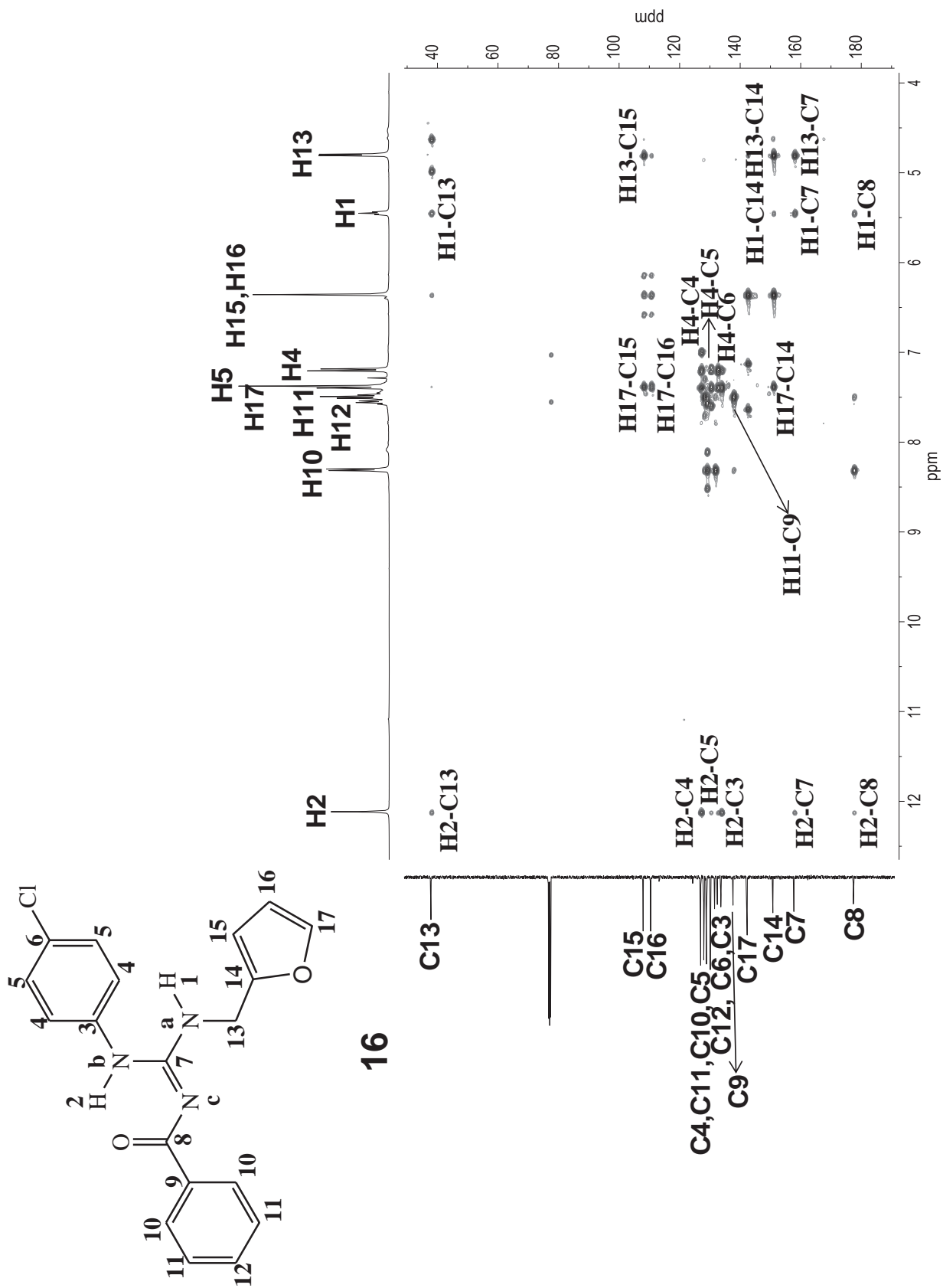


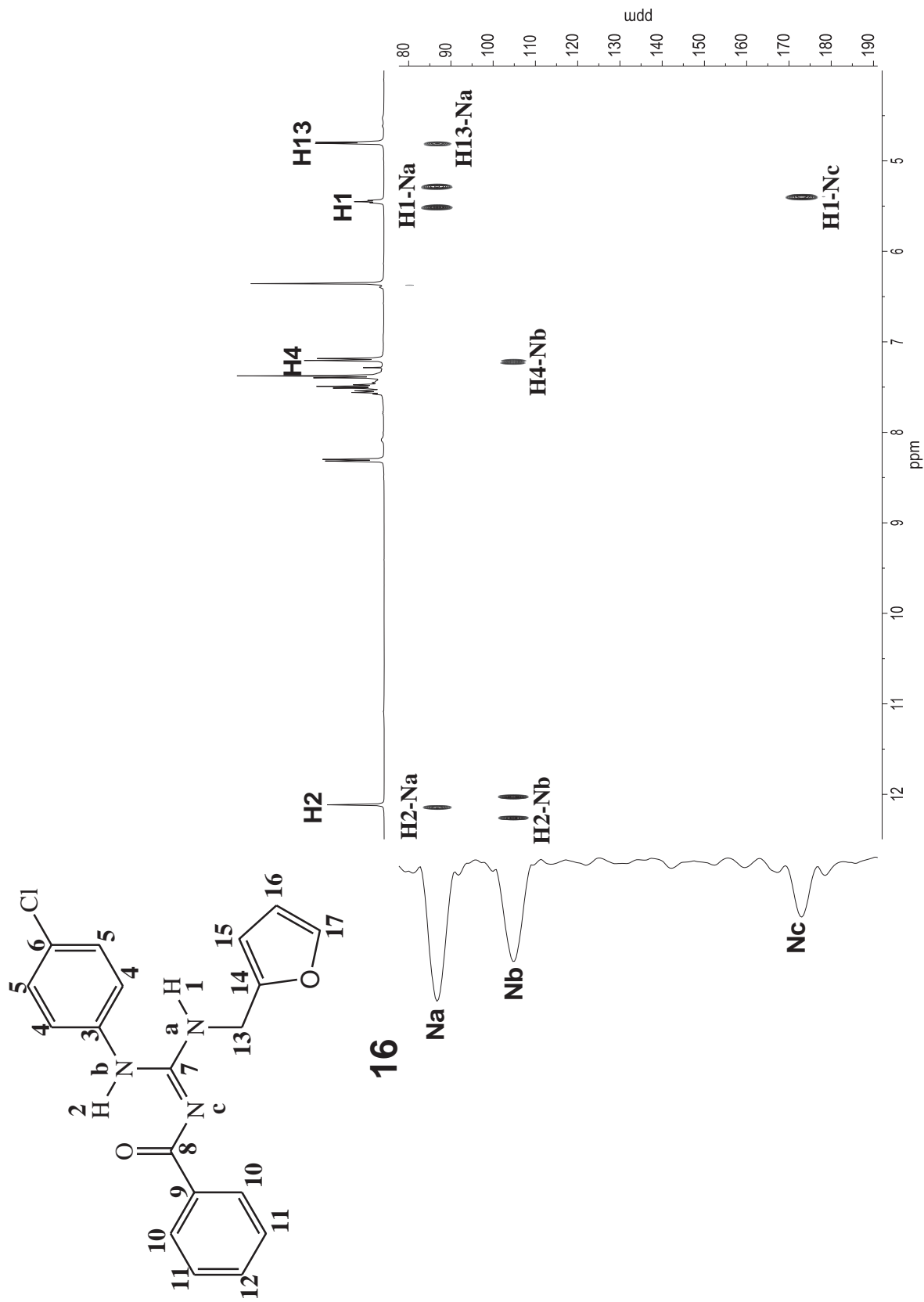


Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **16**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **16**

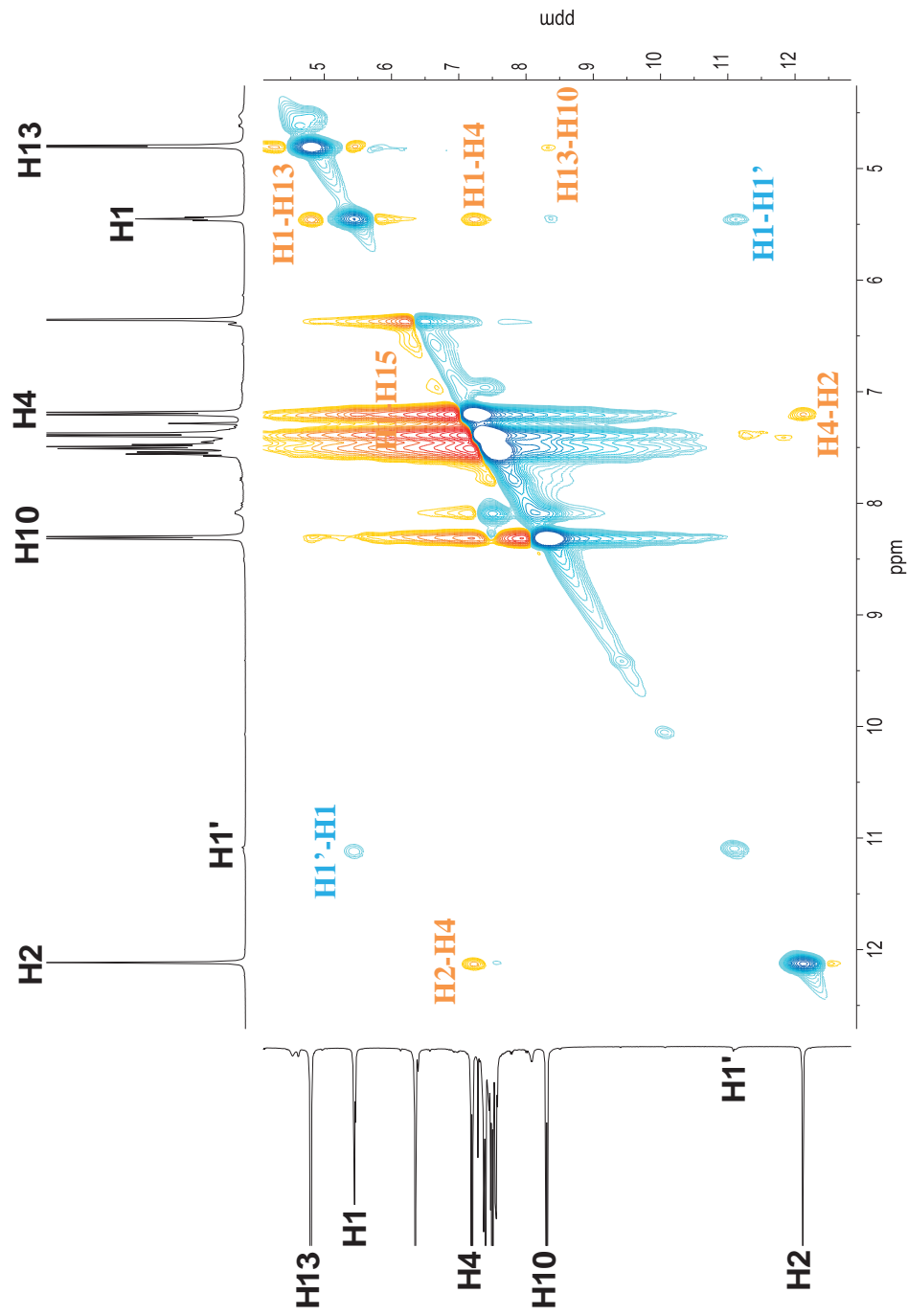
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  do composto **16**

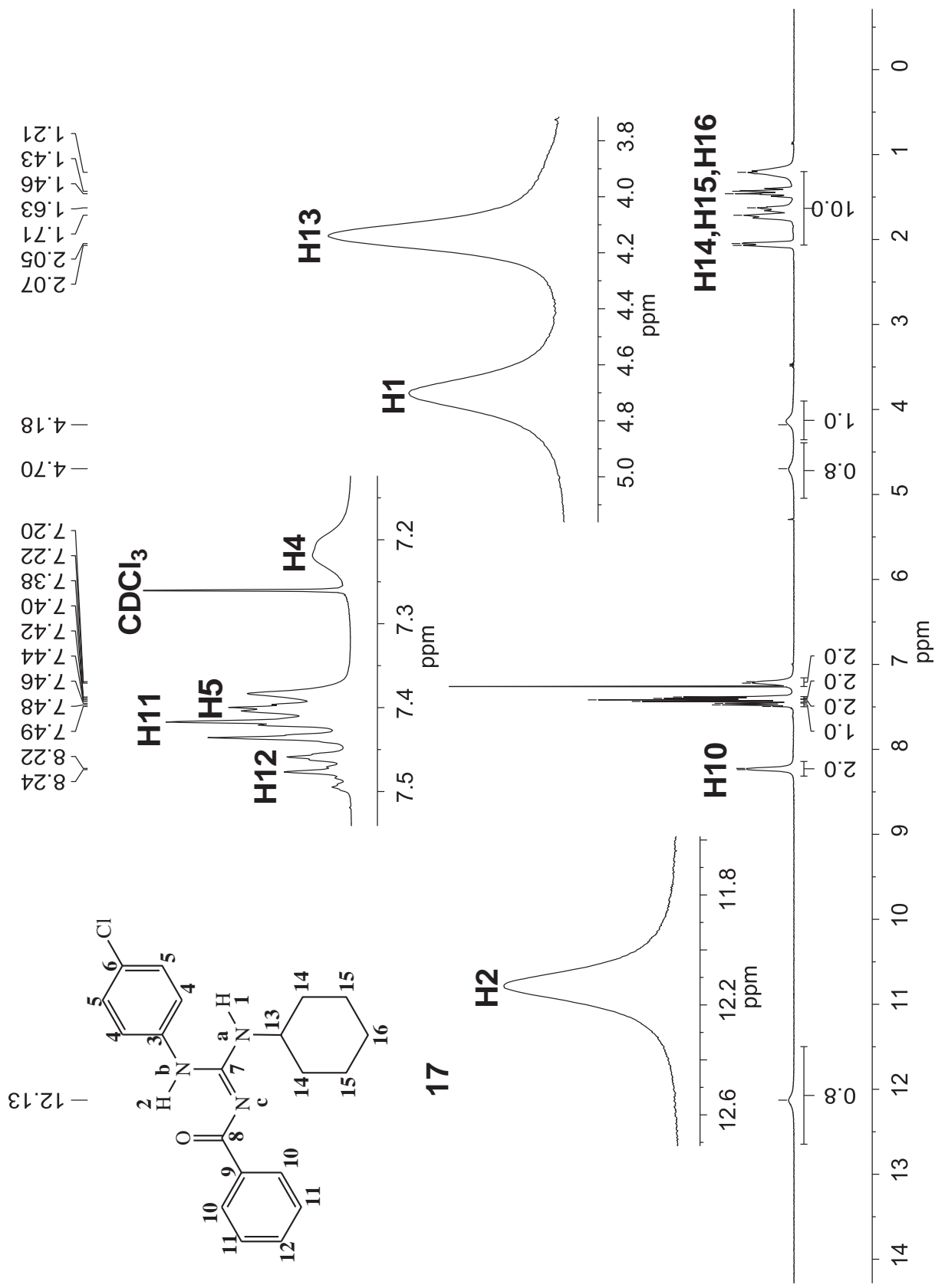
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **16**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **16**

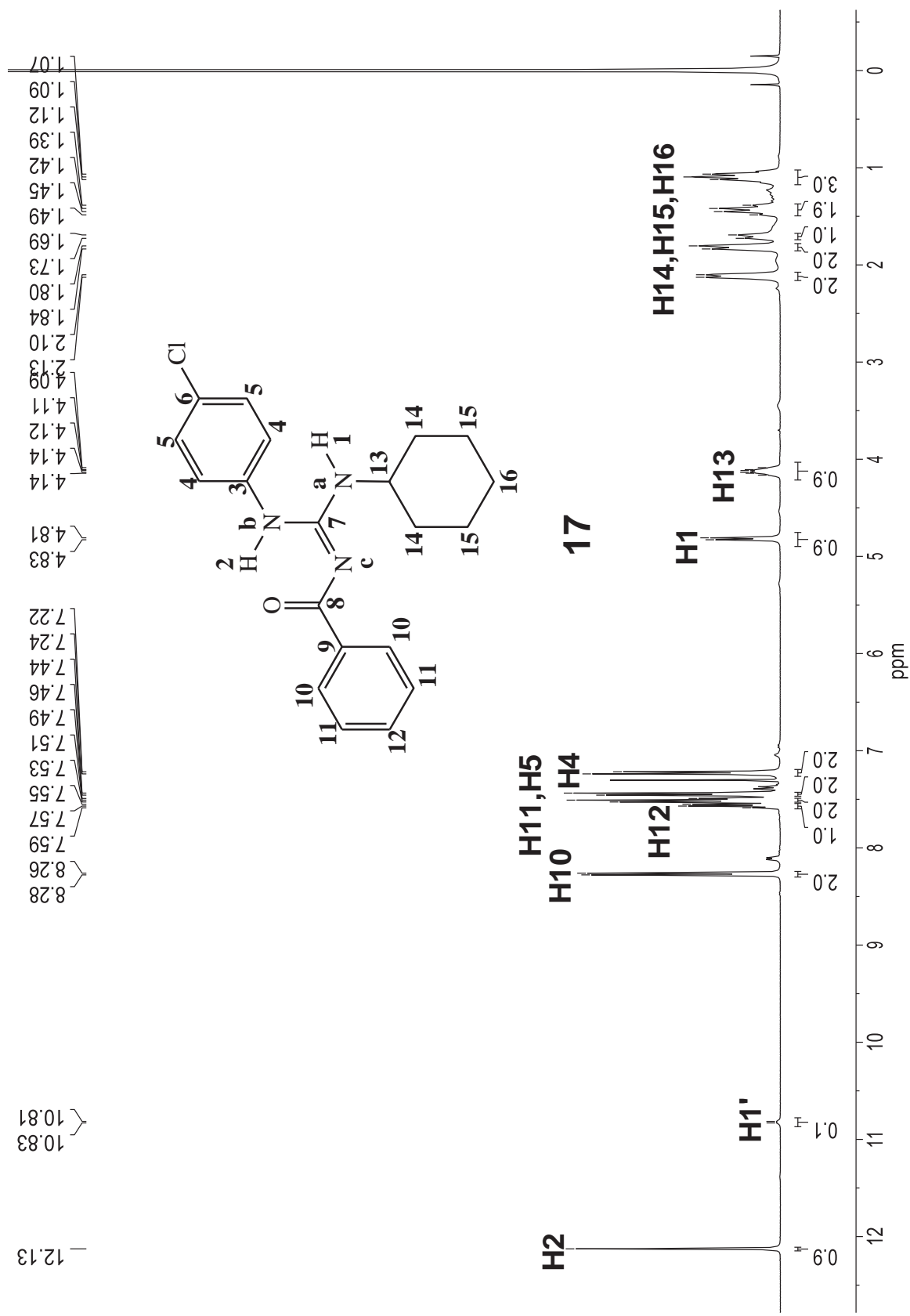
Espectro de RMN NOESY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **16**

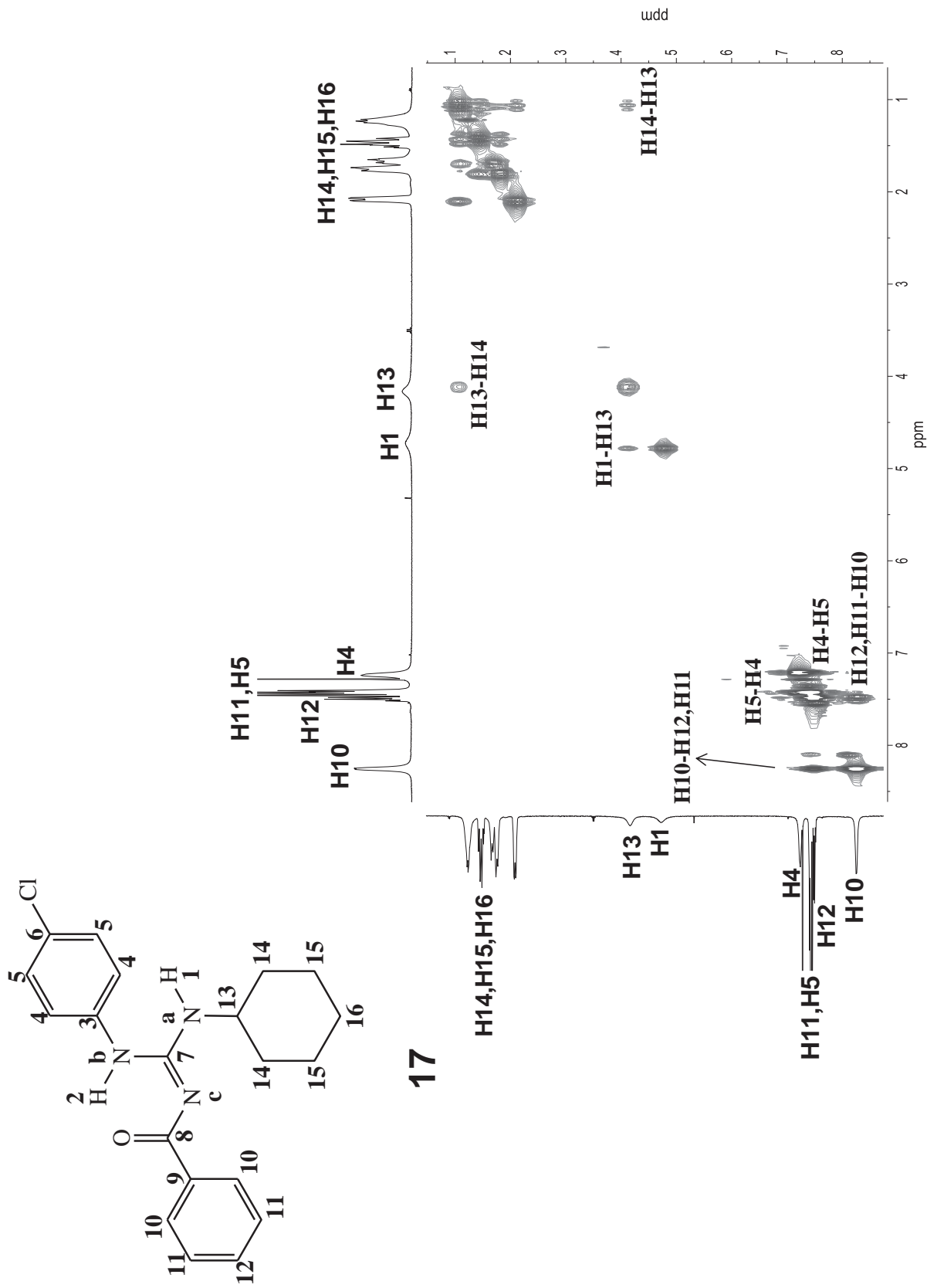
NOESY positivo  
NOESY negativo

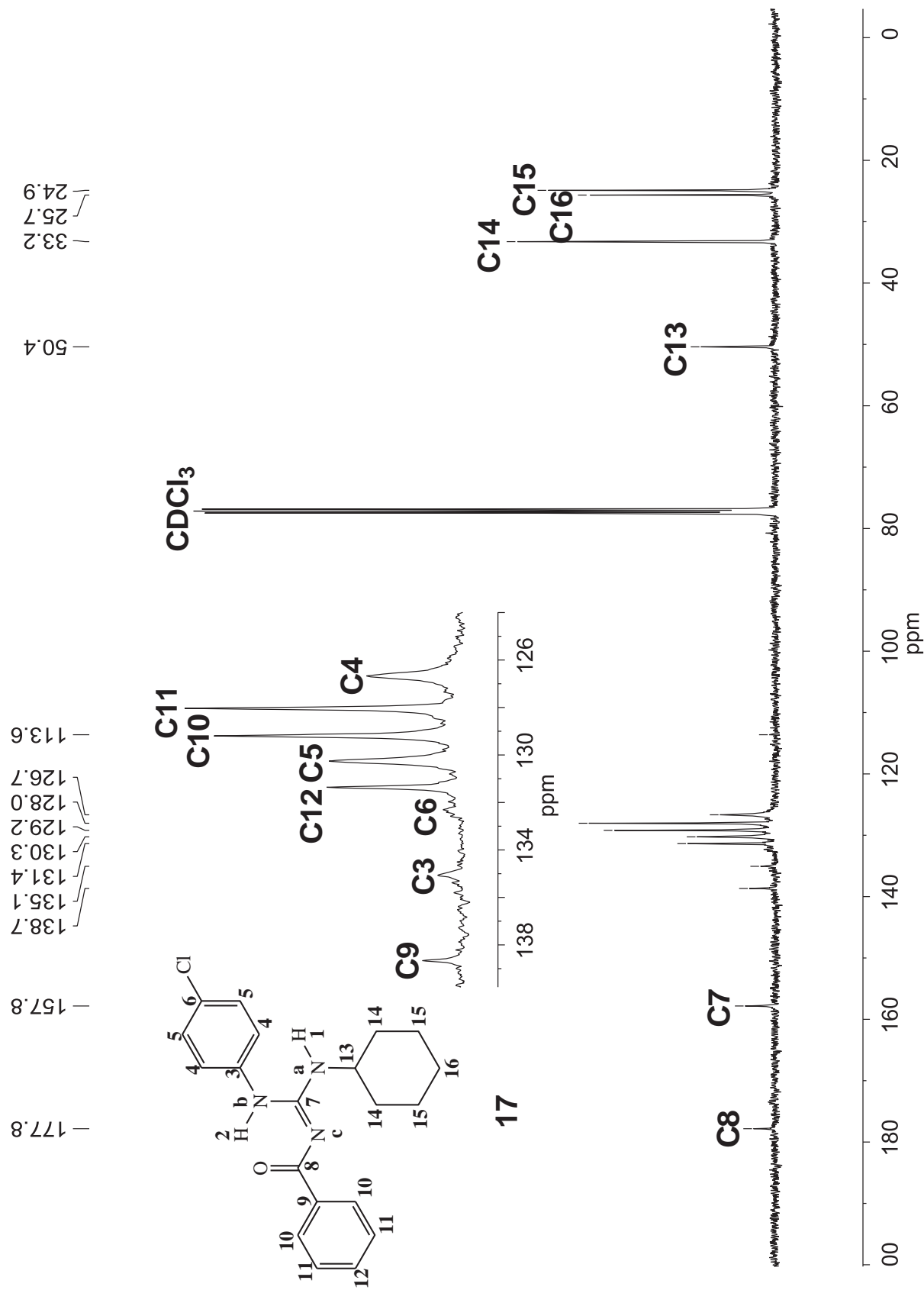


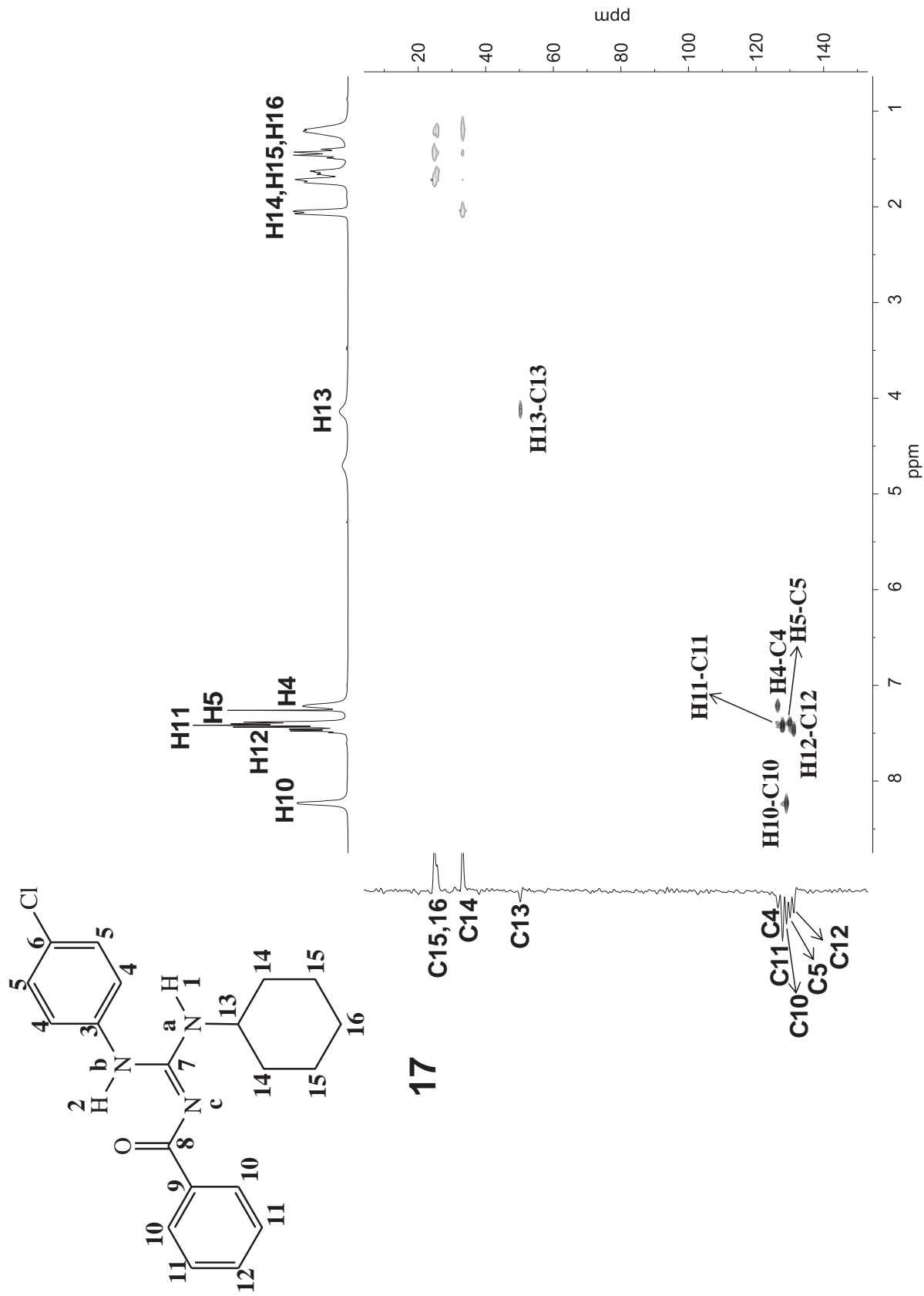
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **17**

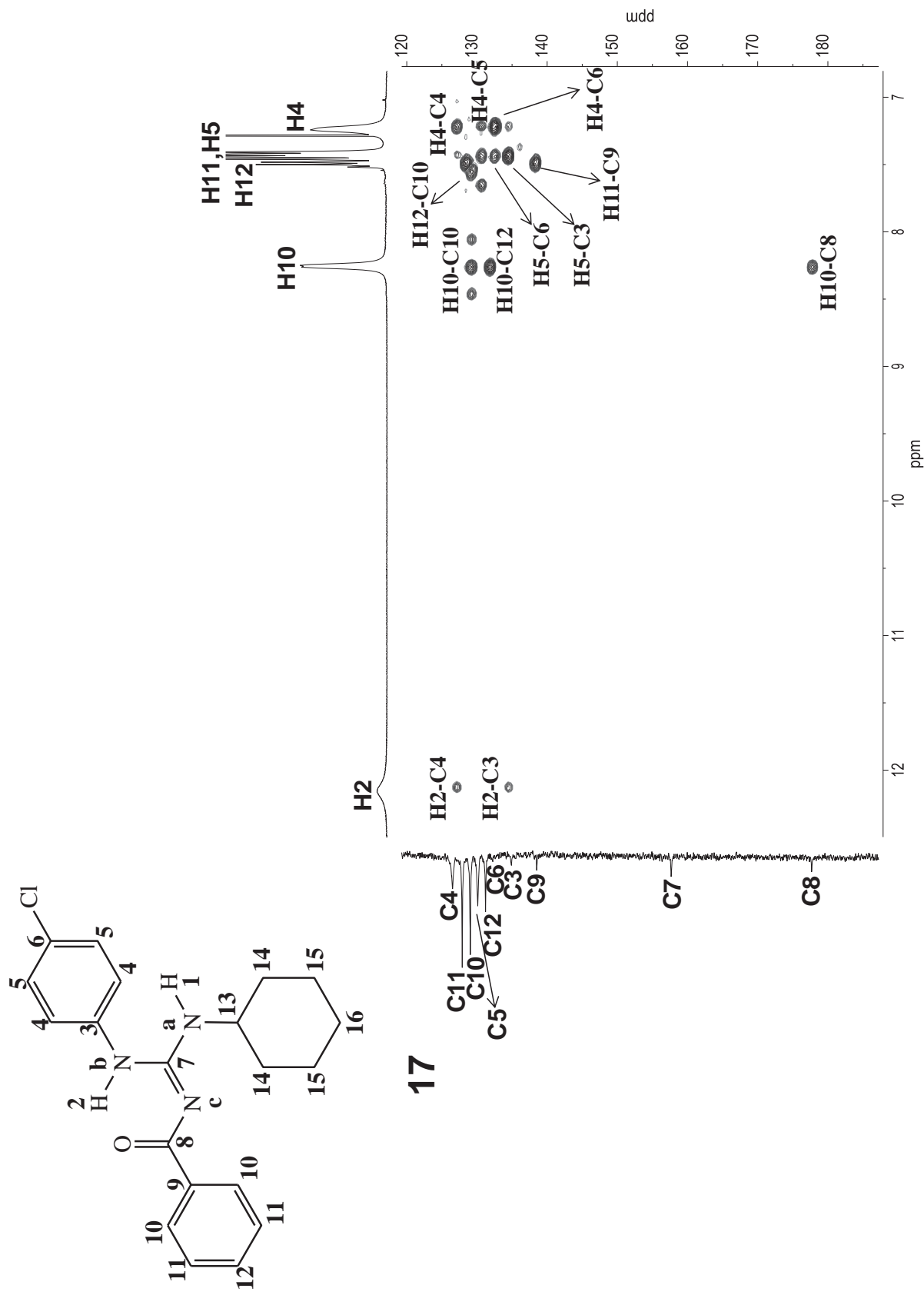


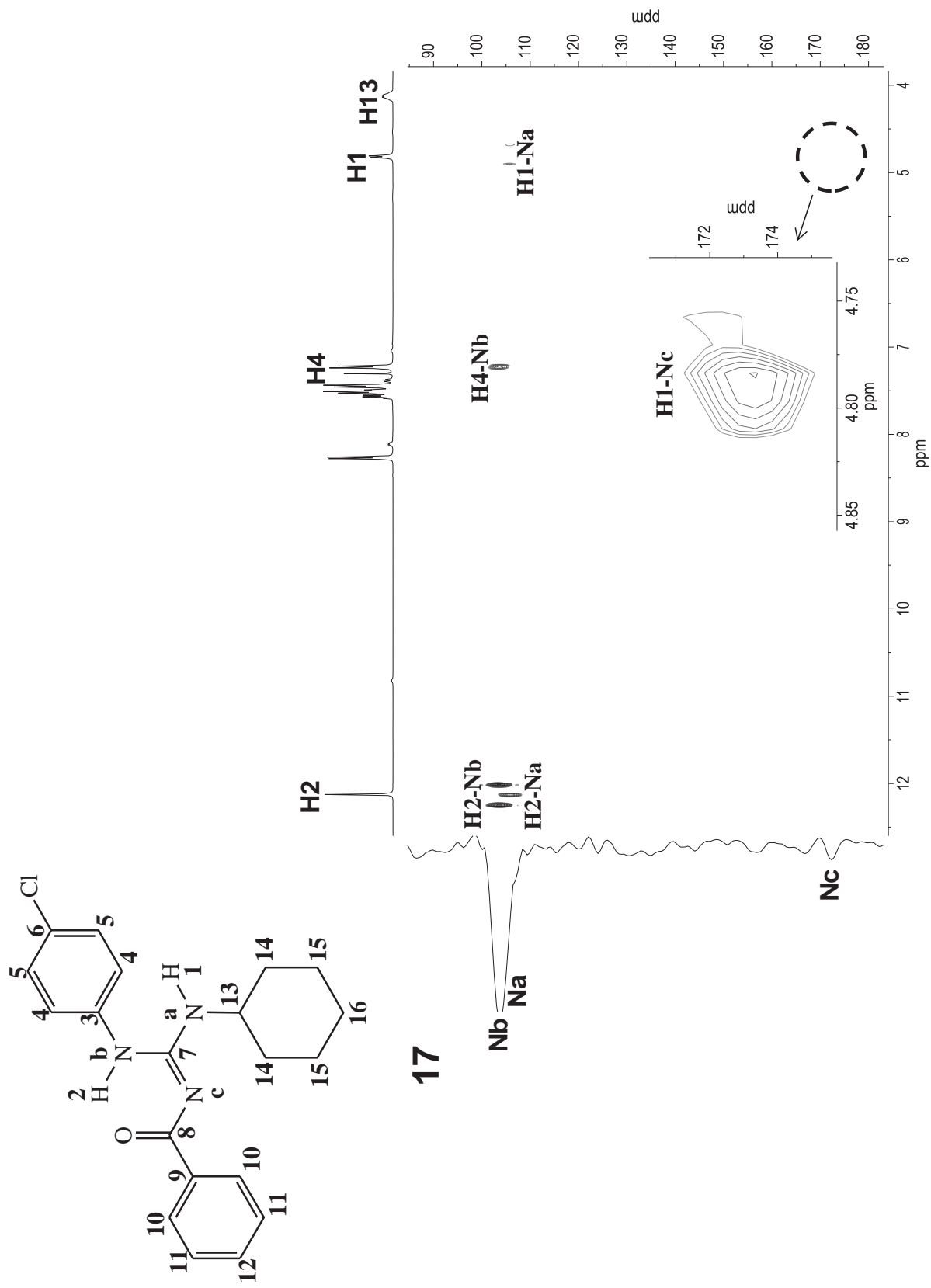
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto 17

Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto 17

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 17

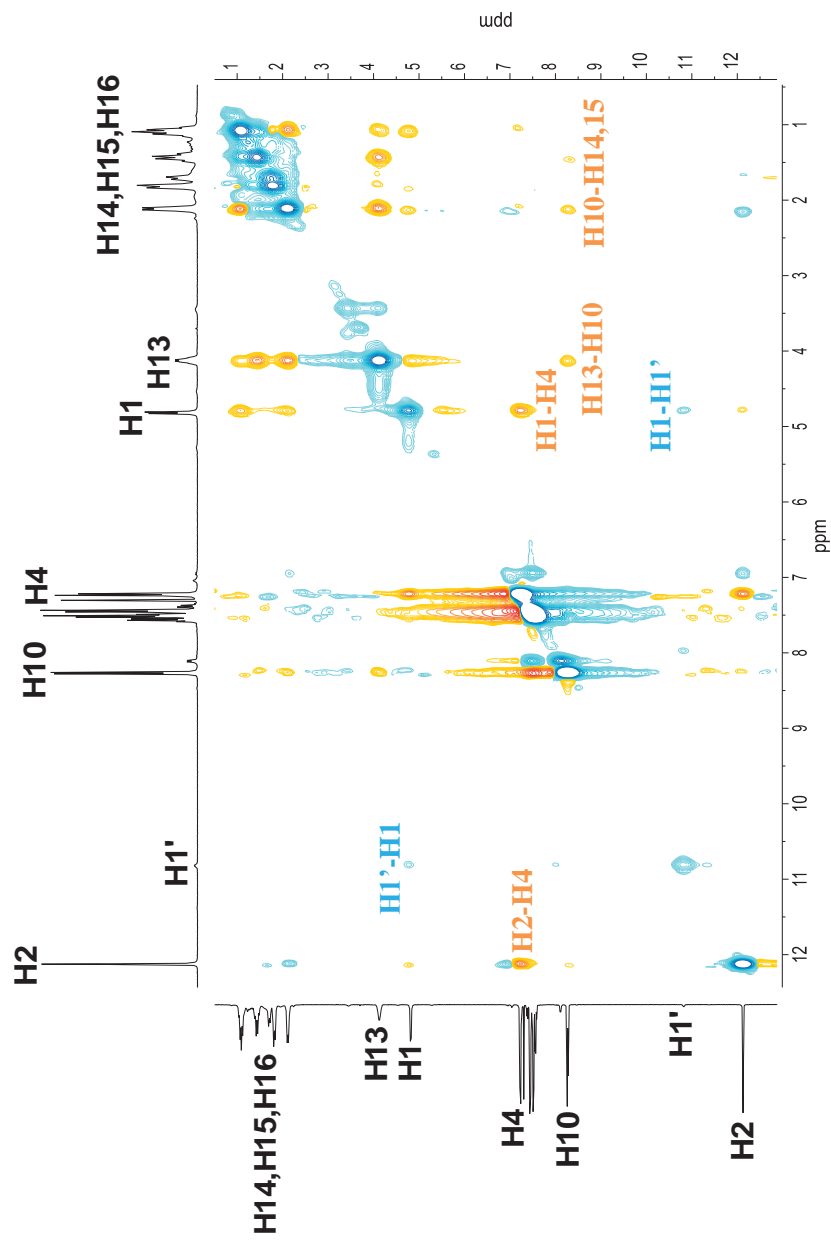
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **17**

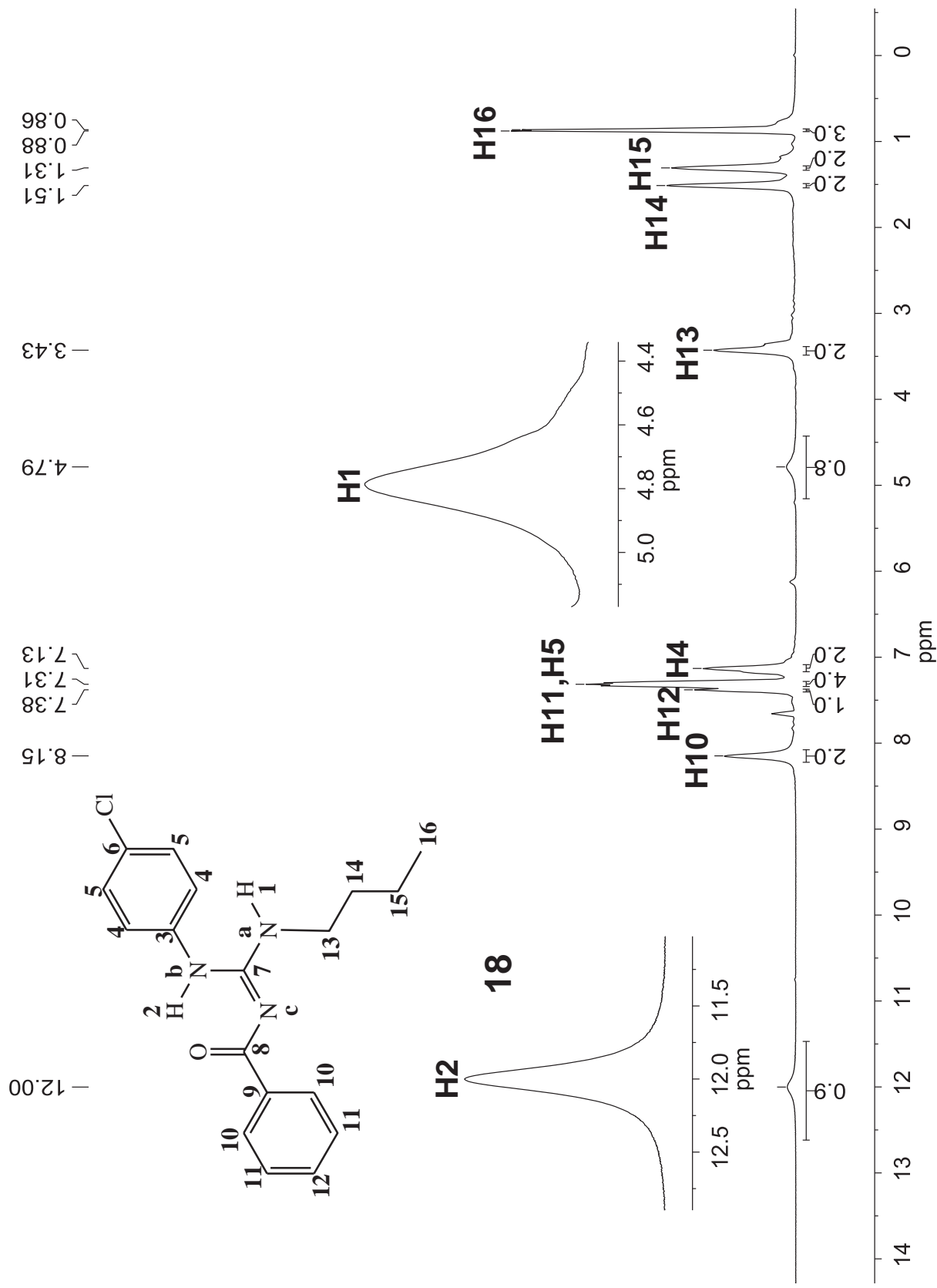
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **17**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **17**

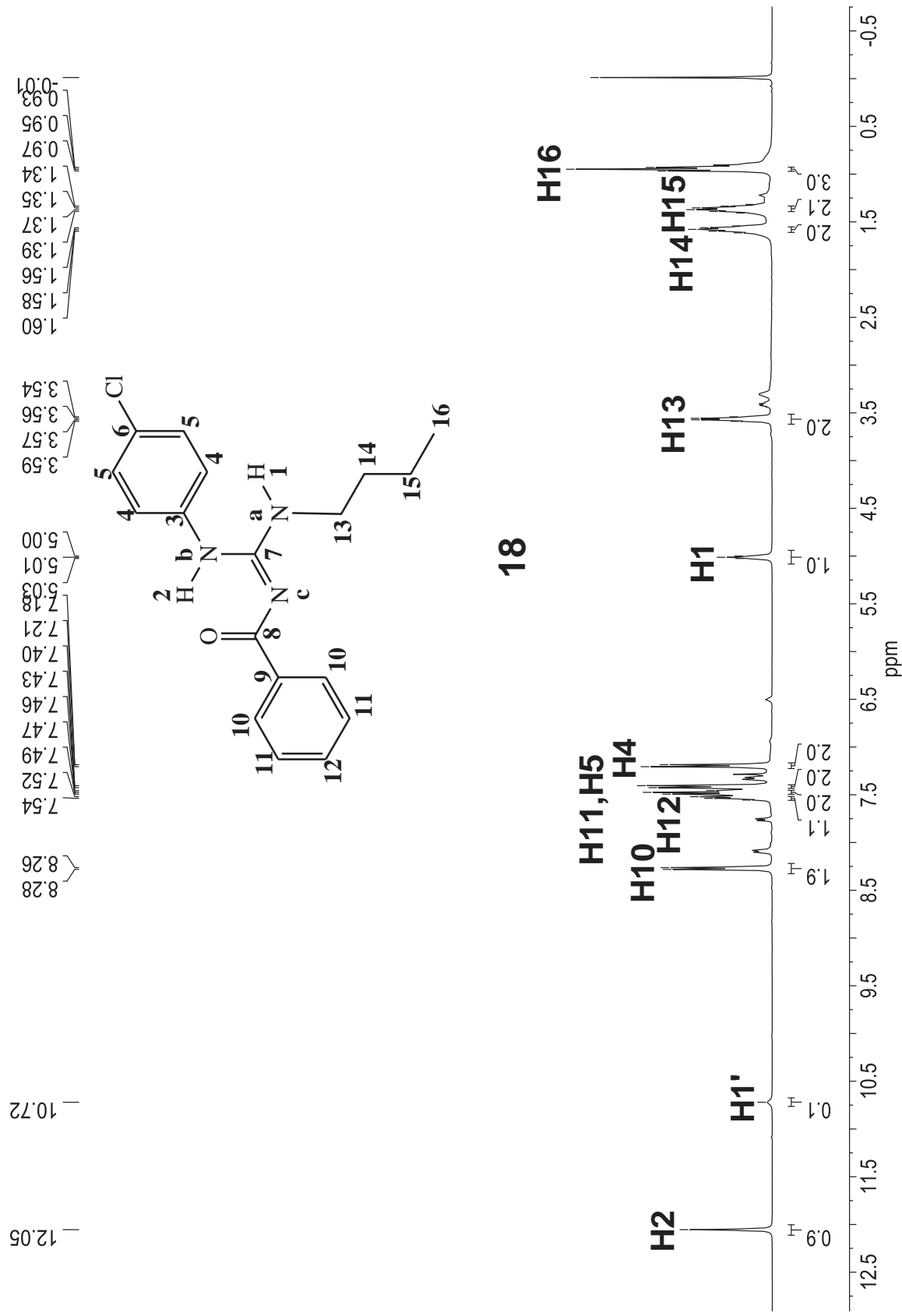
Espectro de RMN NOESY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **17**

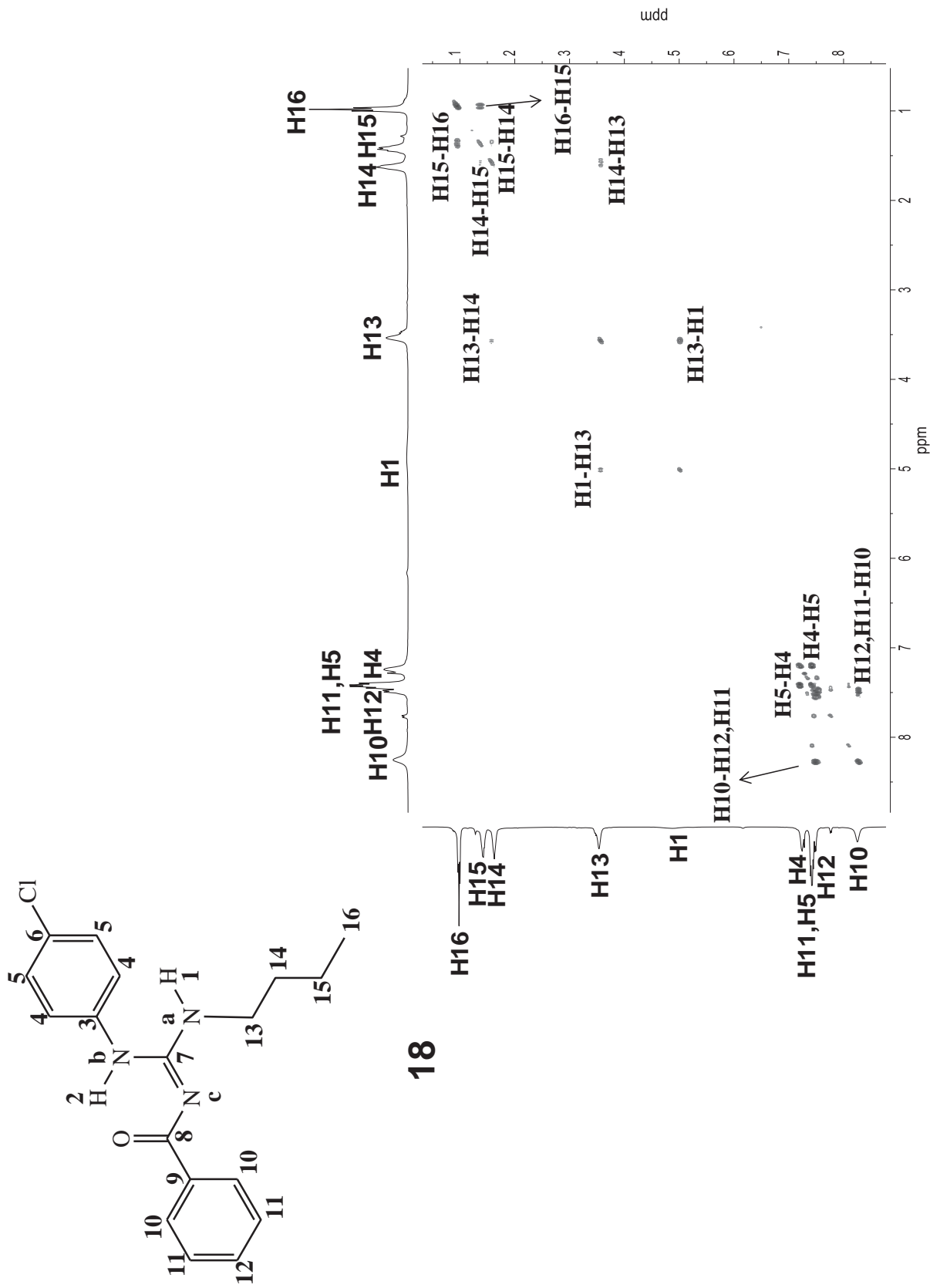
NOESY positivo  
NOESY negativo

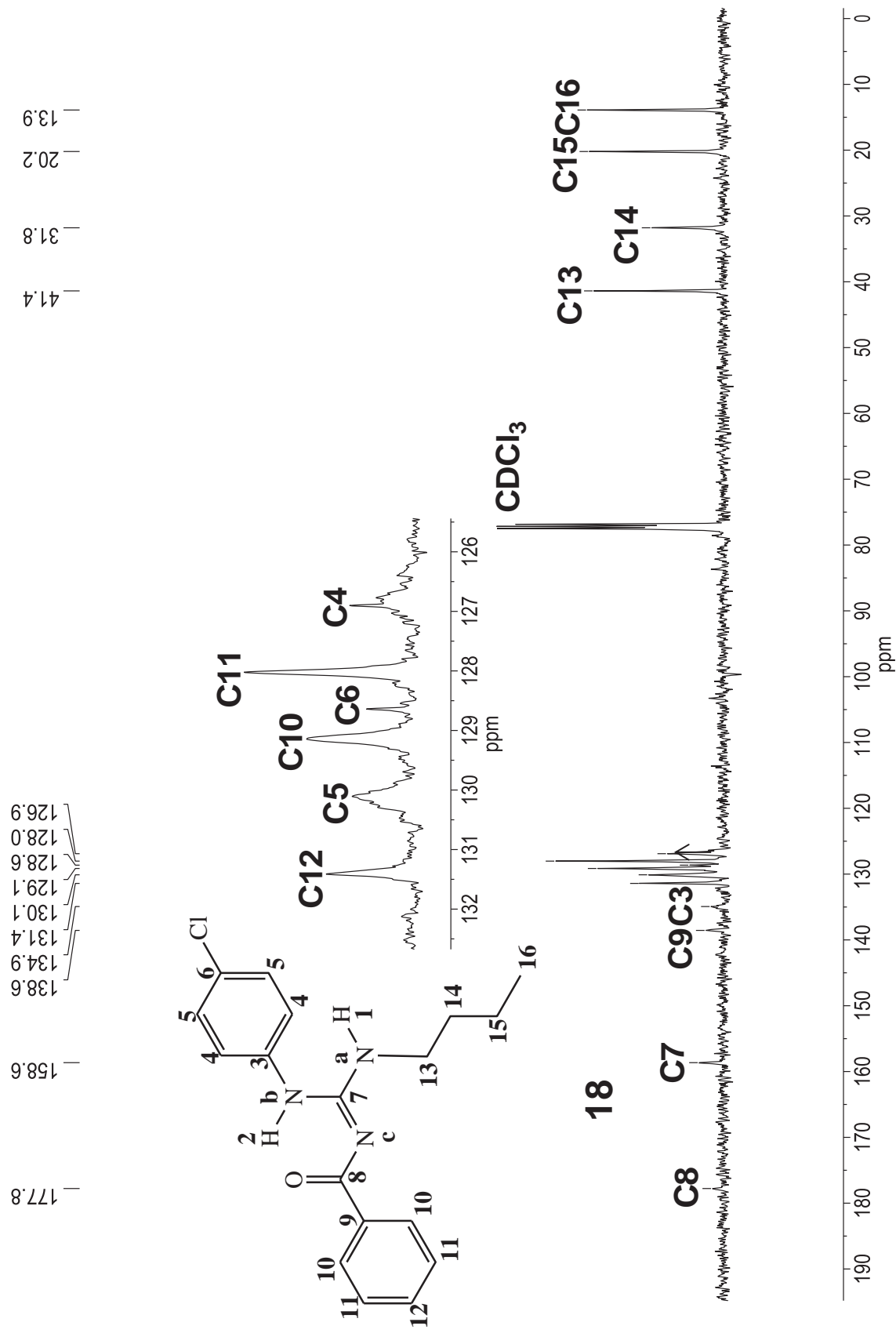


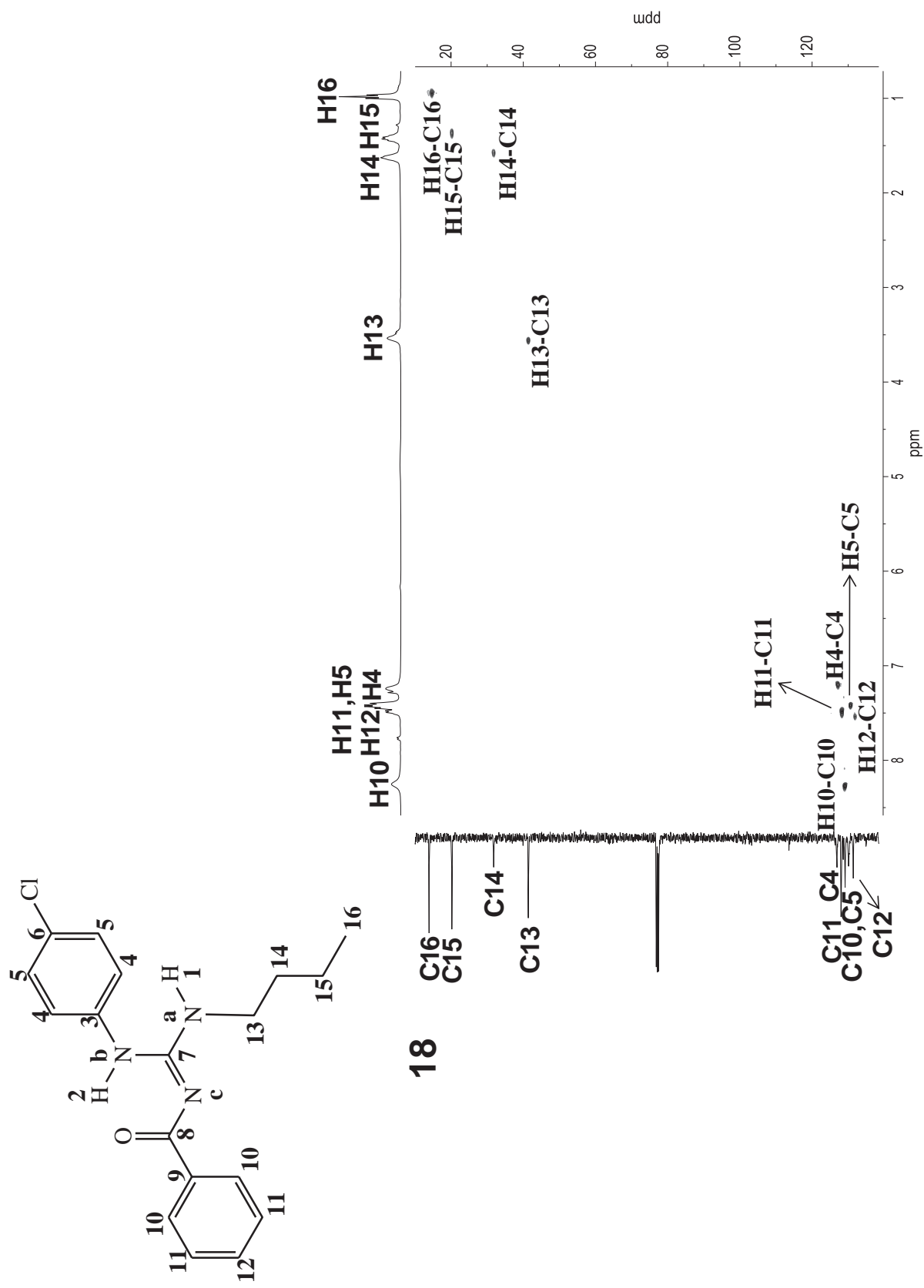
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18**

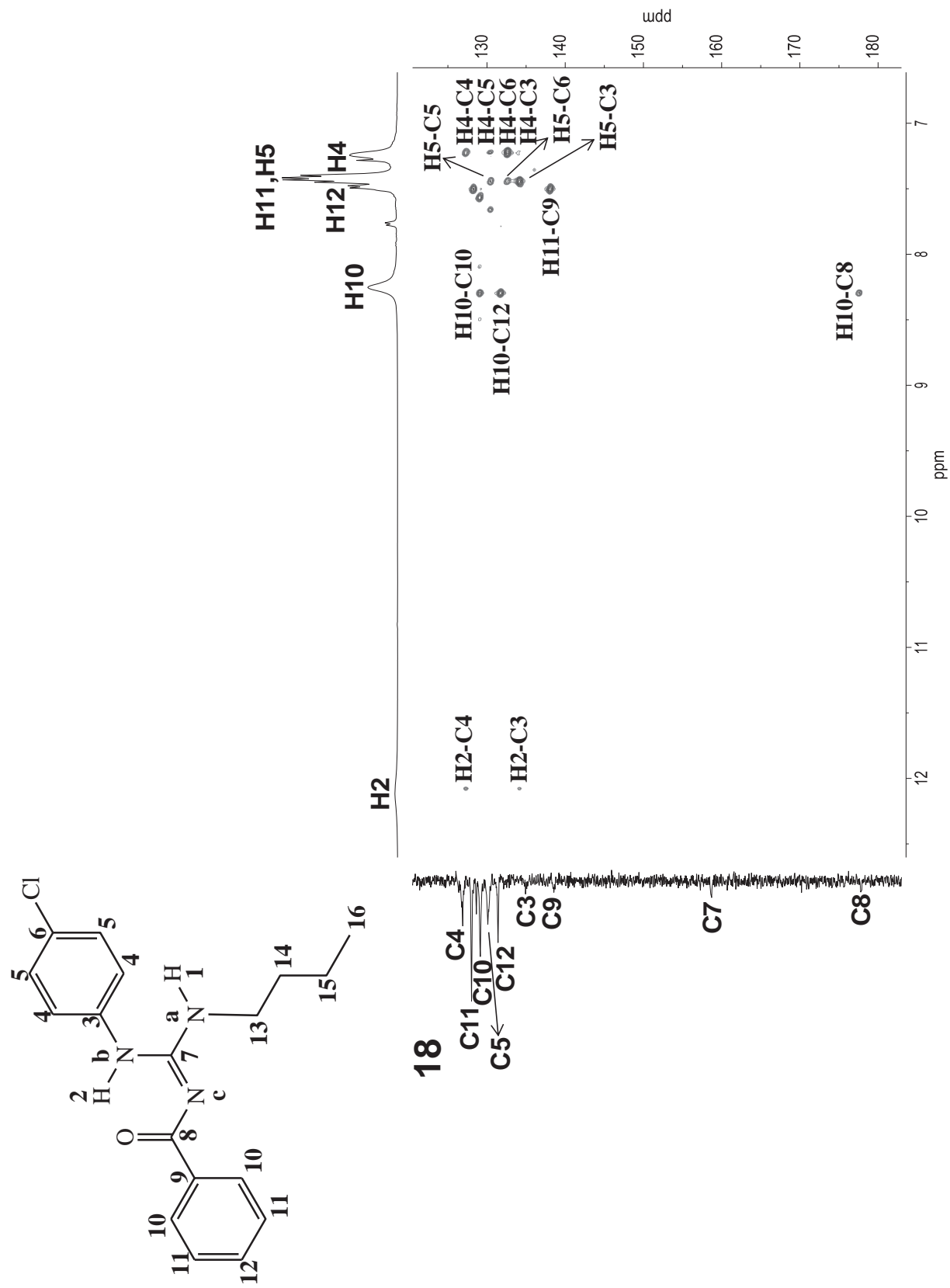


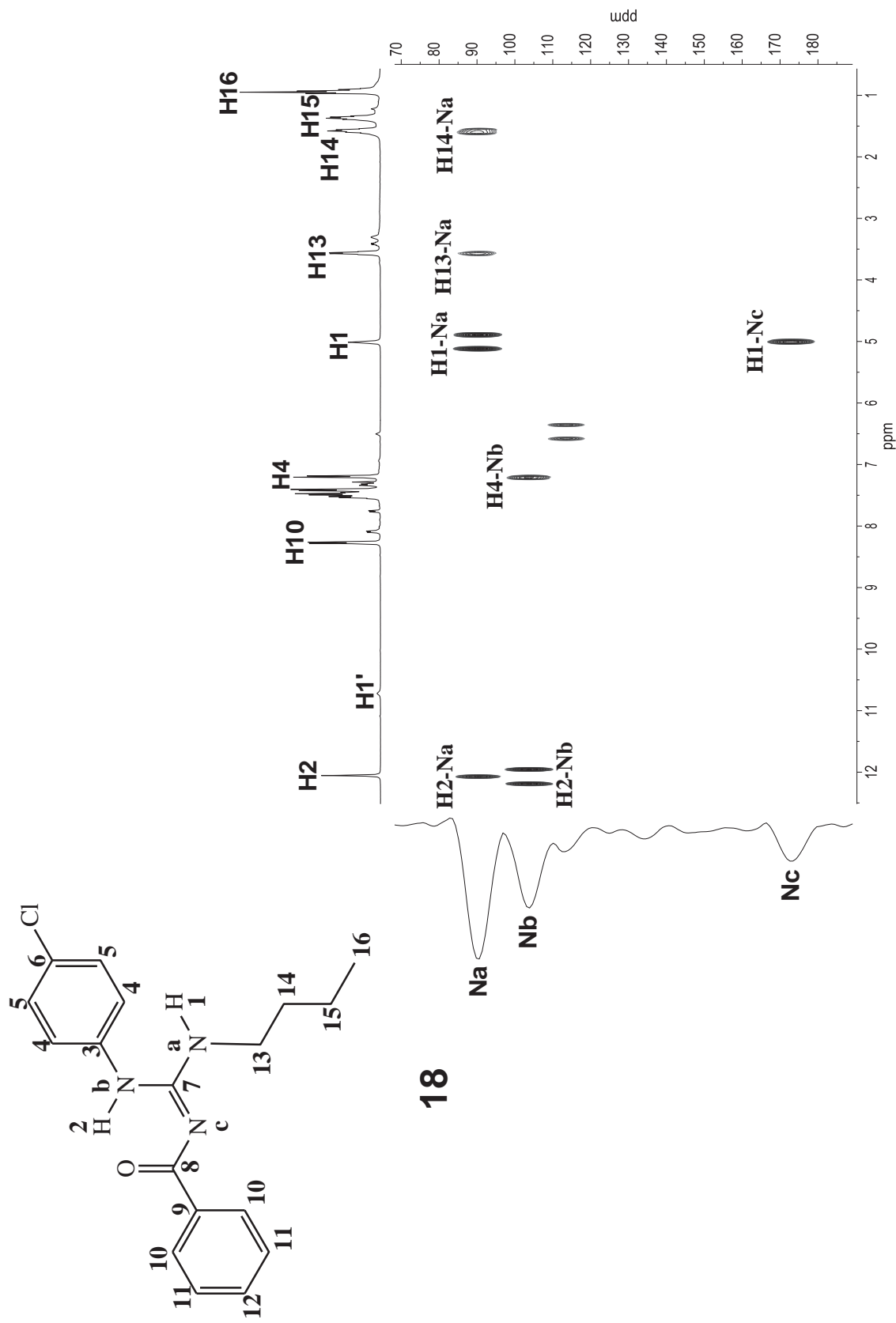
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **18**

Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **18**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18**

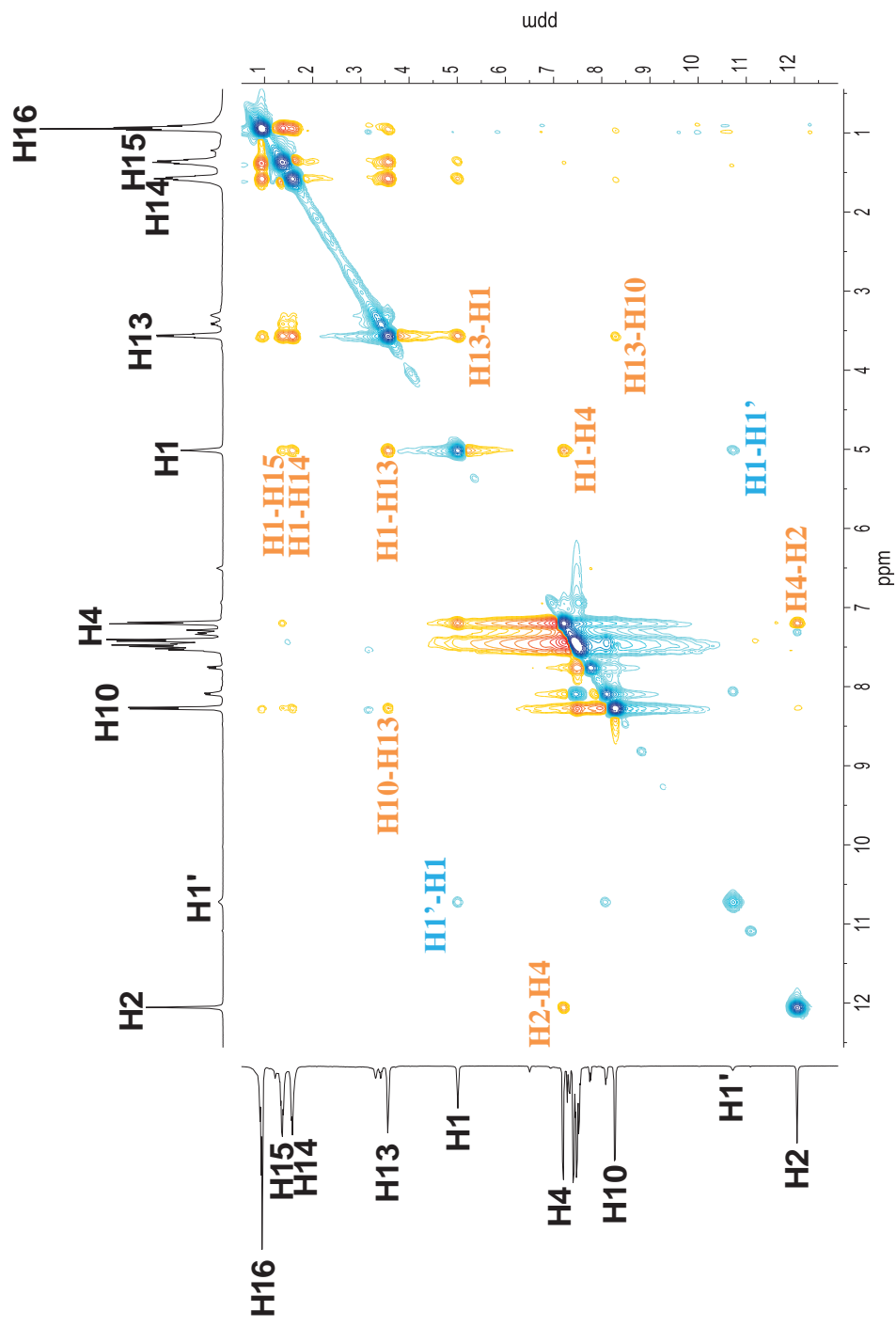
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **18**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  do composto **18**

Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **18**

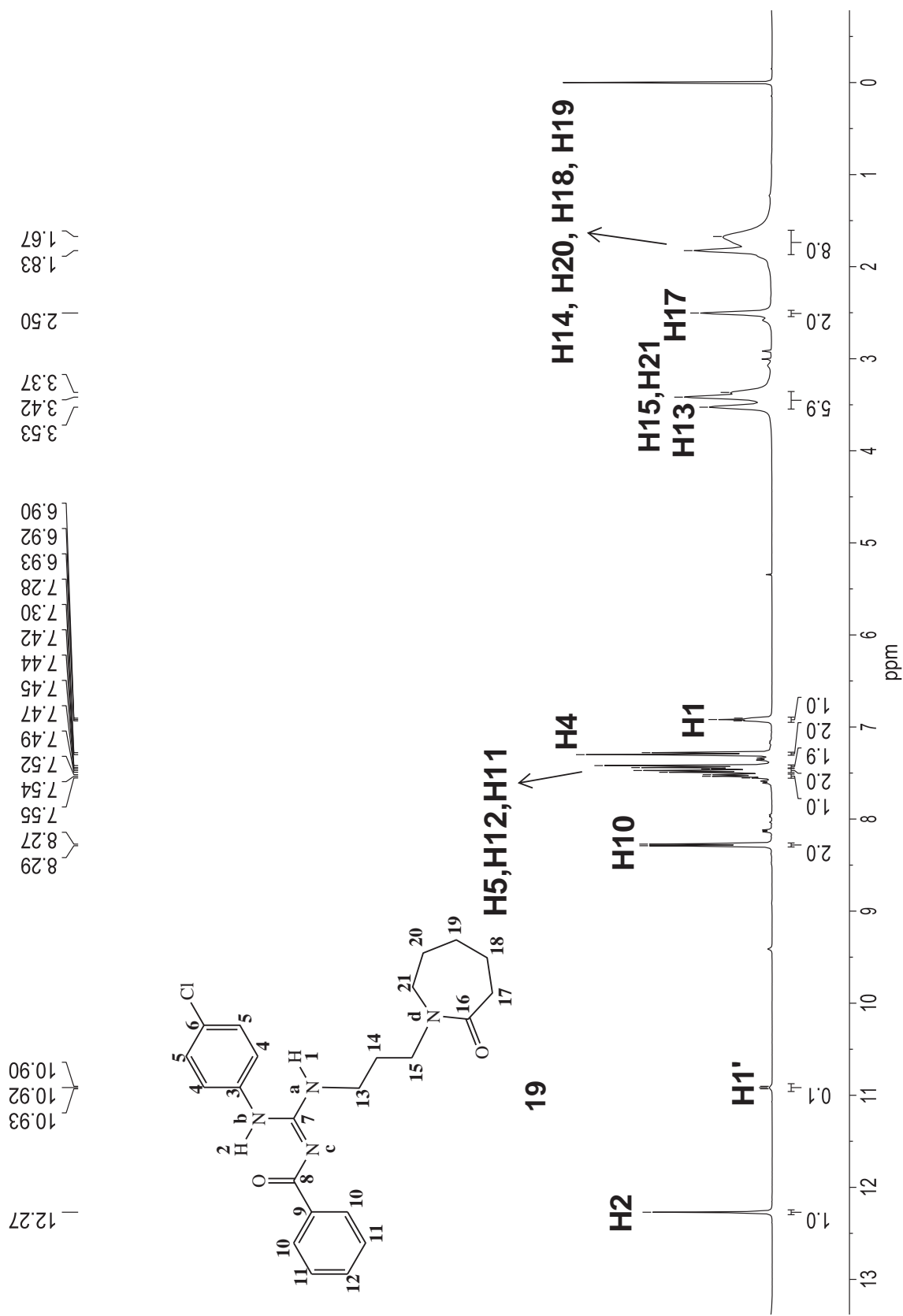
Espectro de RMN NOESY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (-60°C) do composto **18**

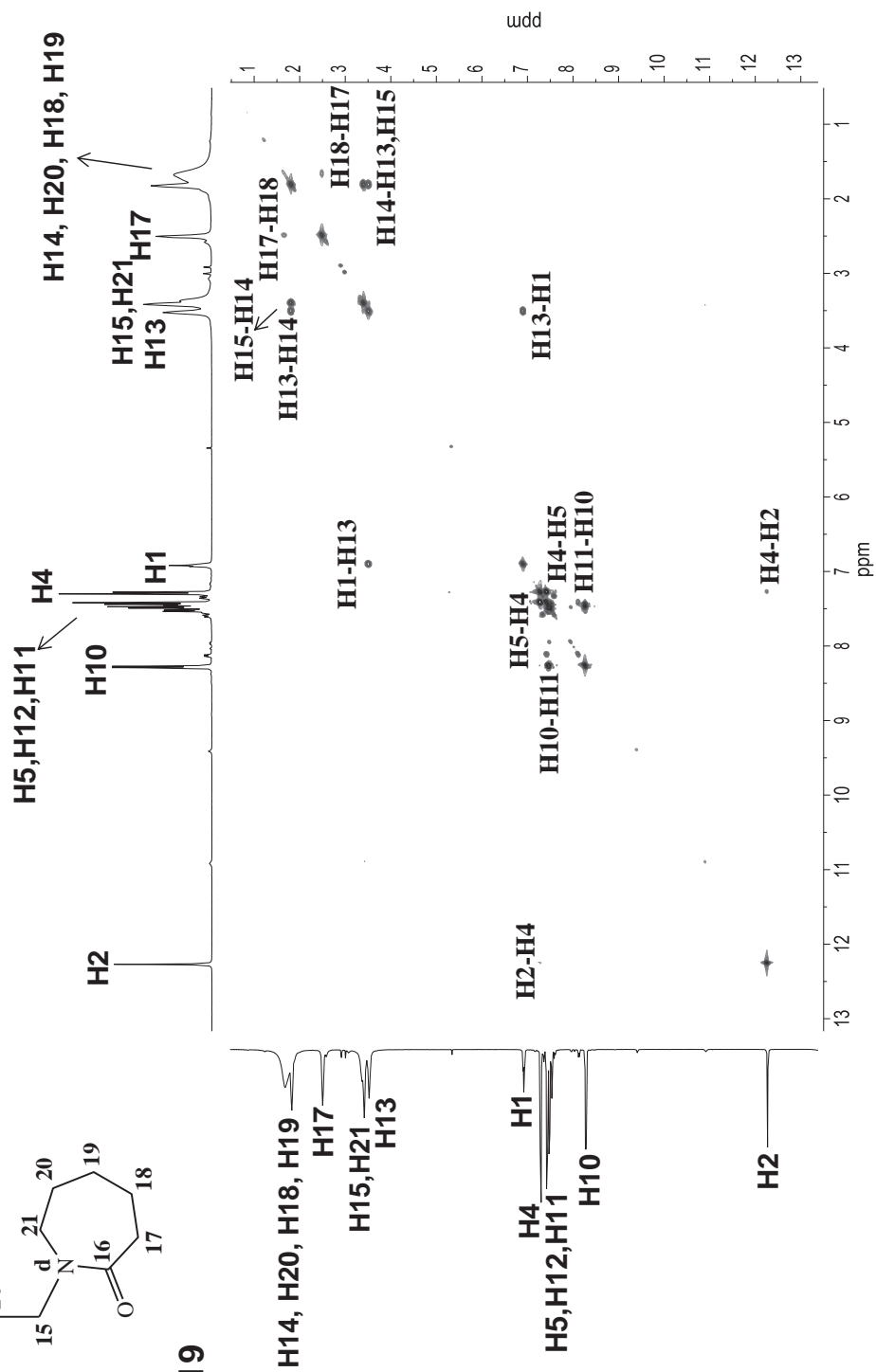
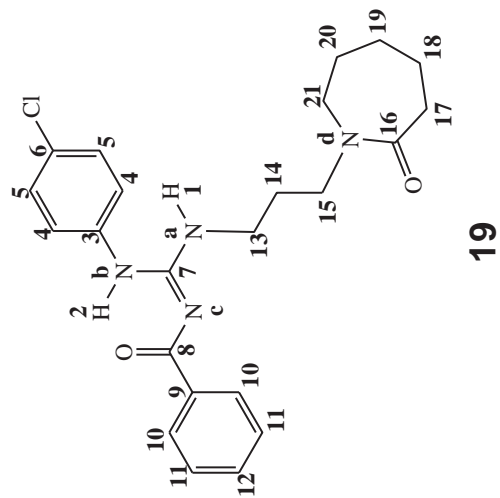
NOESY positivo  
NOESY negativo



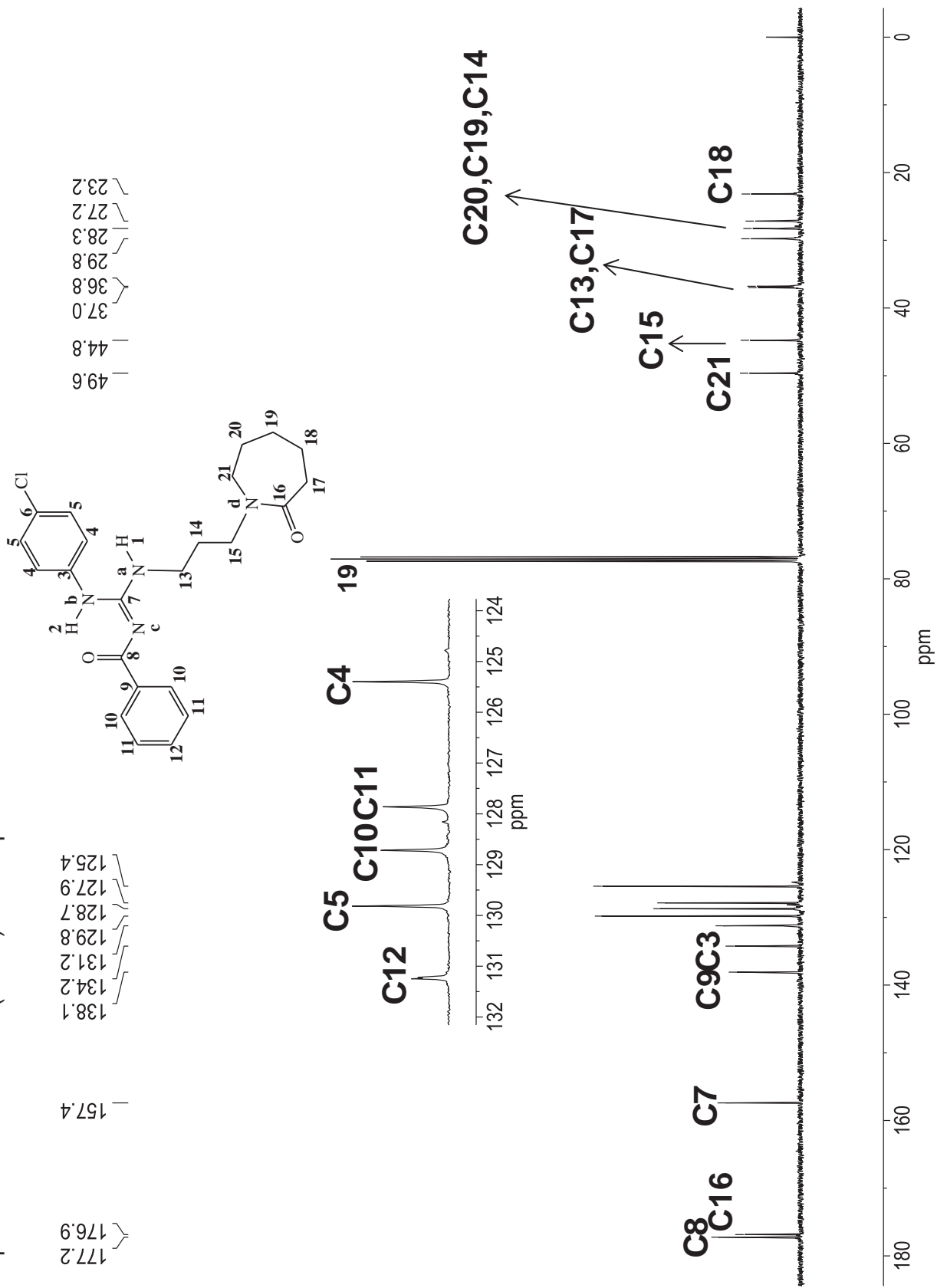


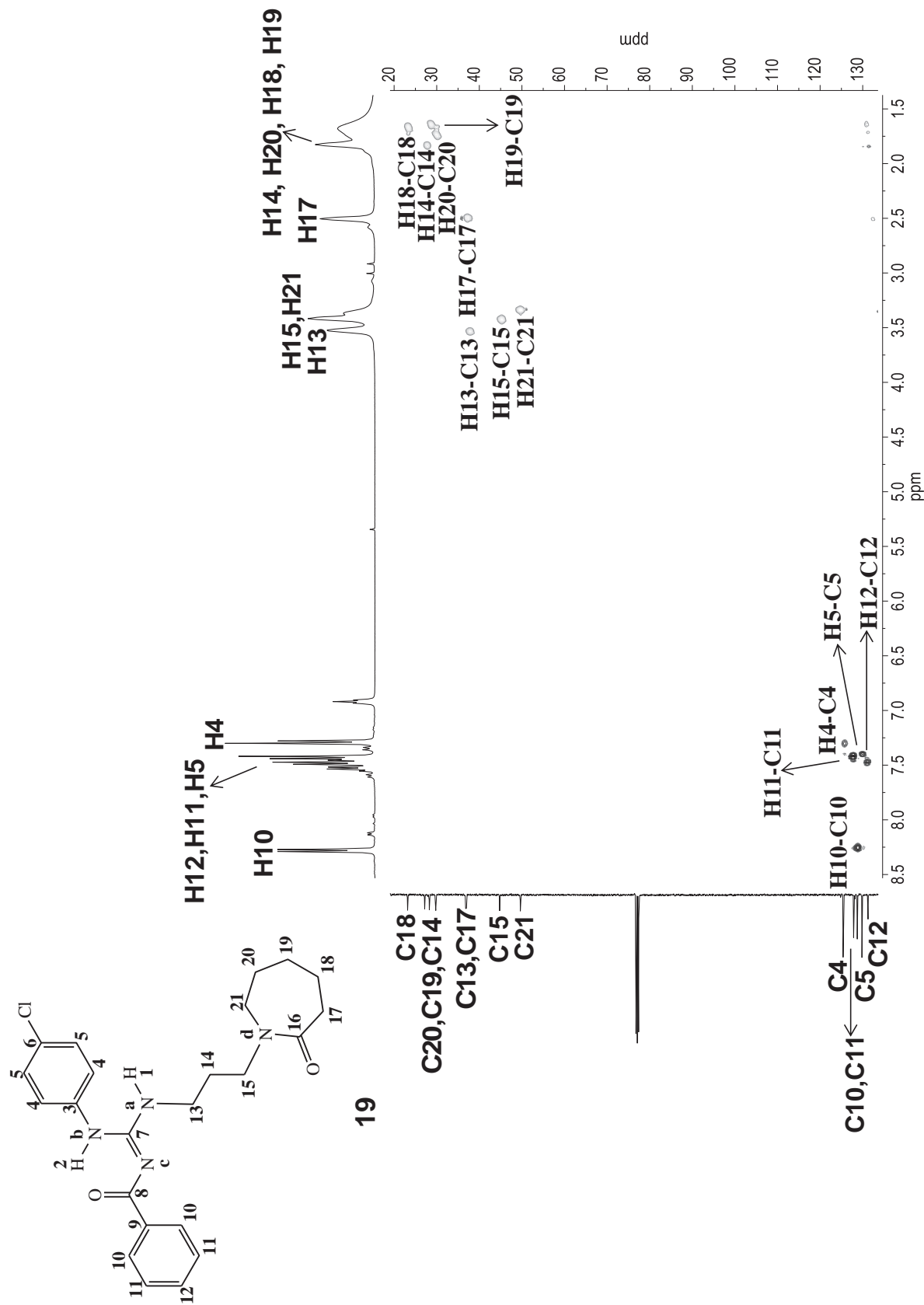


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (-60°C) do composto **19**

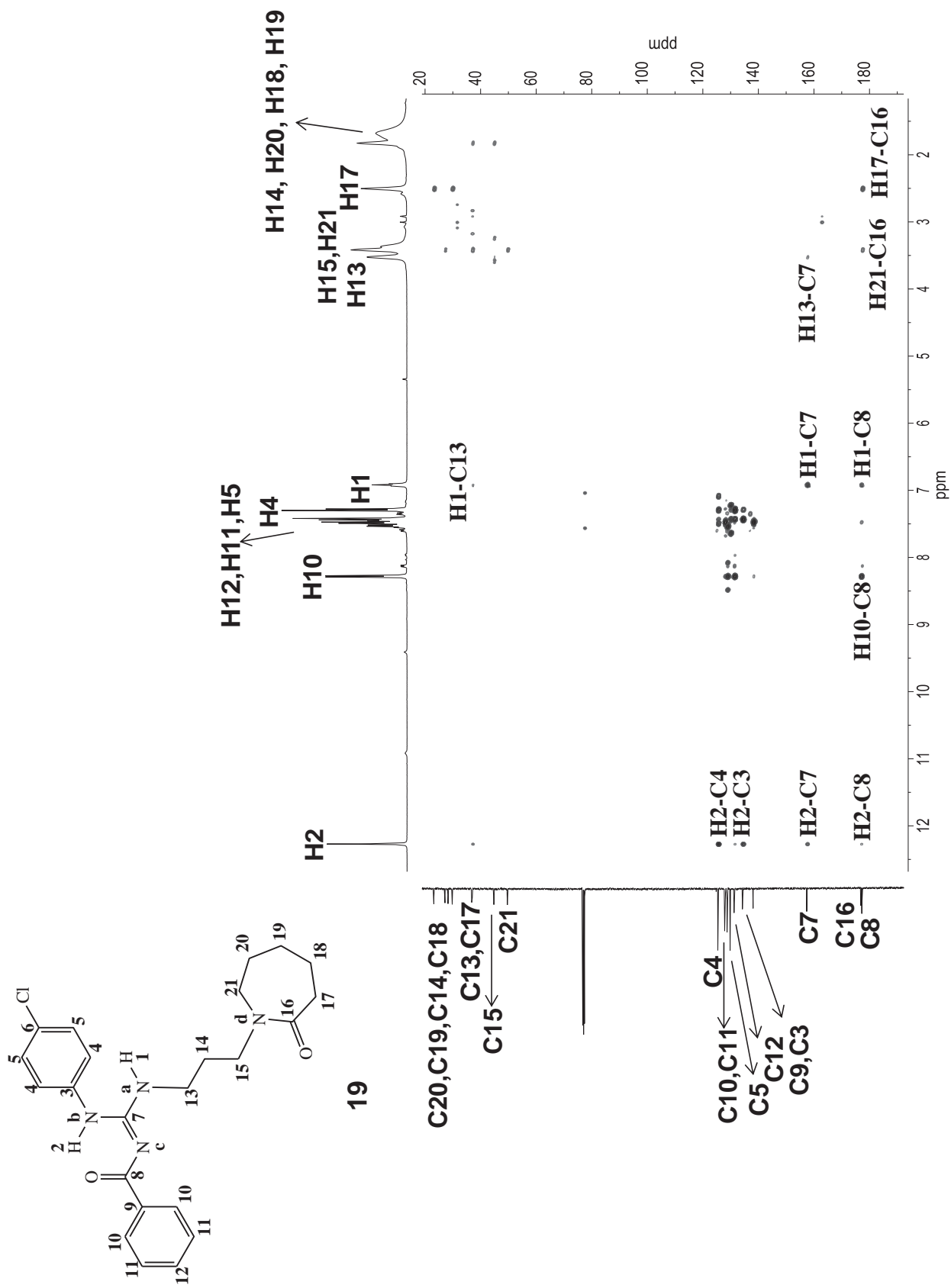
Espectro de RMN COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  do composto **19**

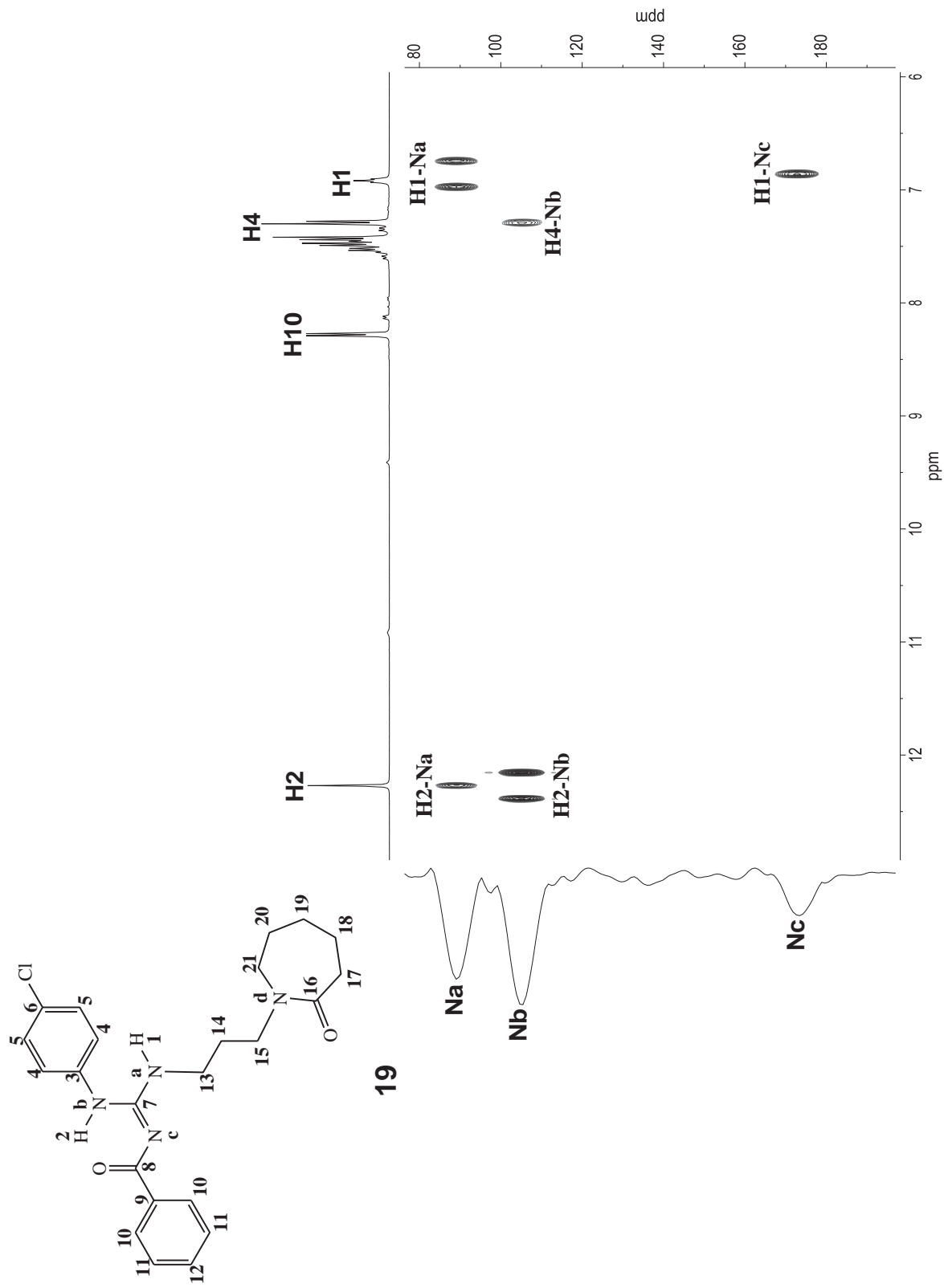
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (-60°C) do composto **19**



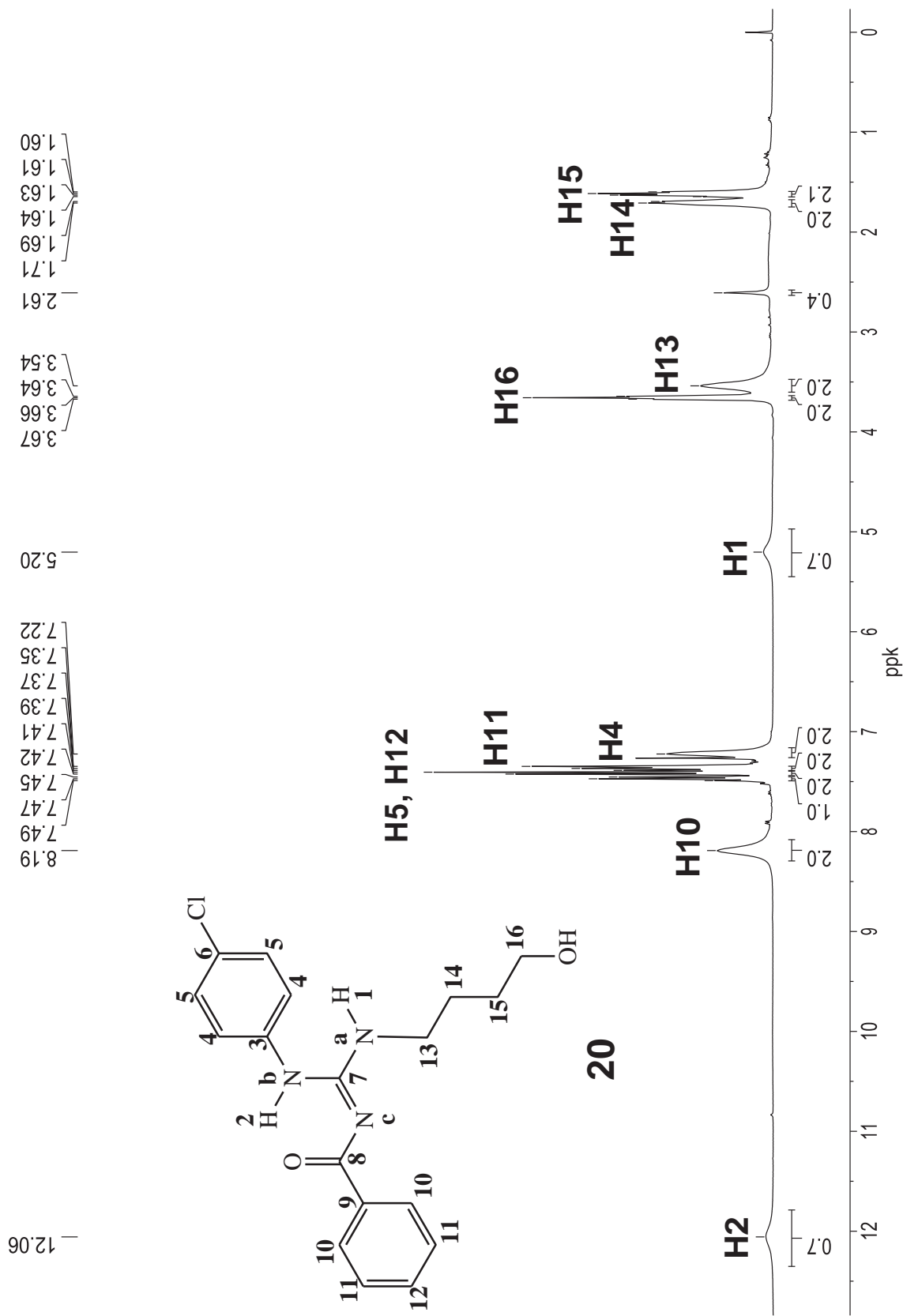
Espectro de RMN HSQC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **19**

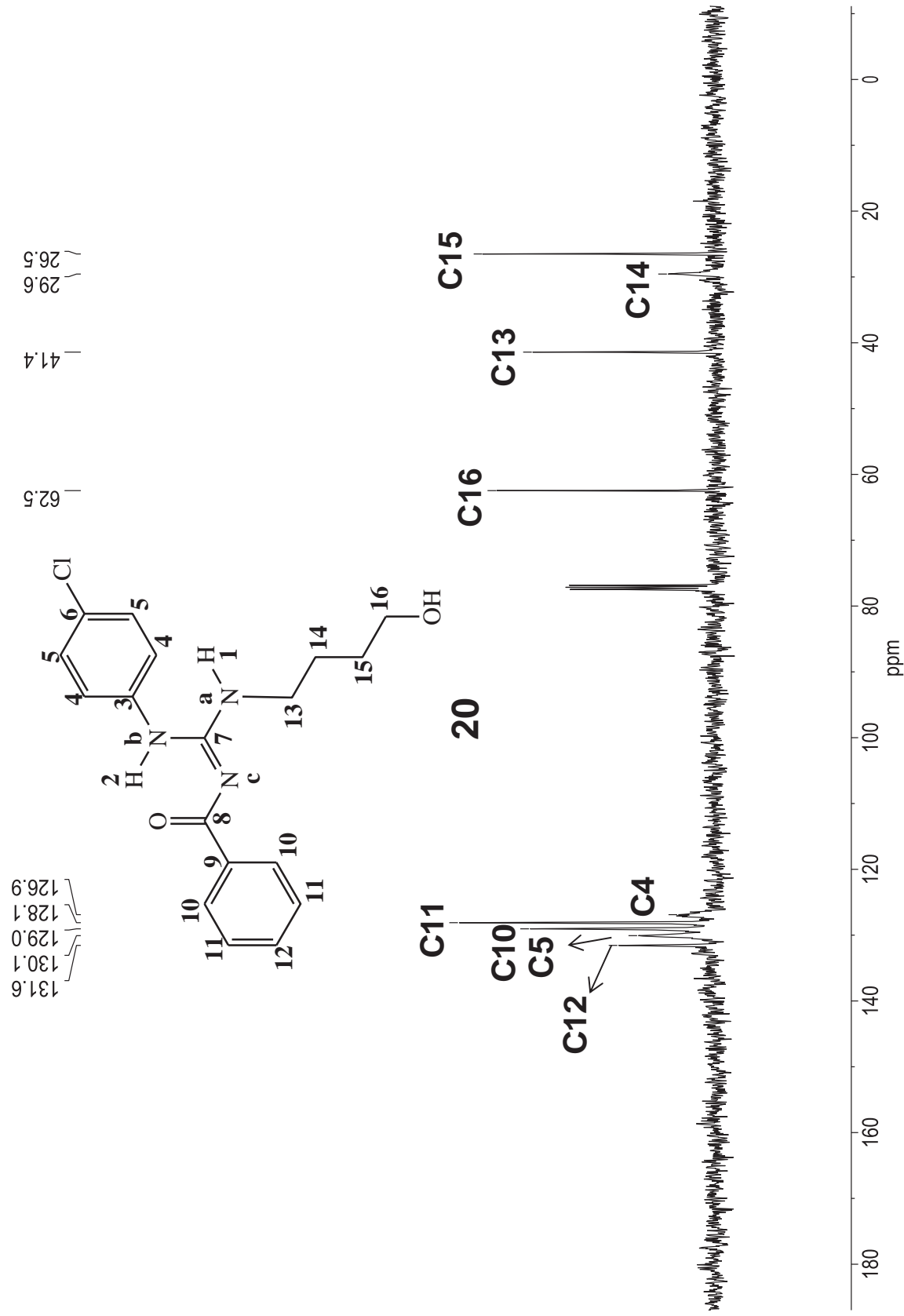
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  do composto **19**



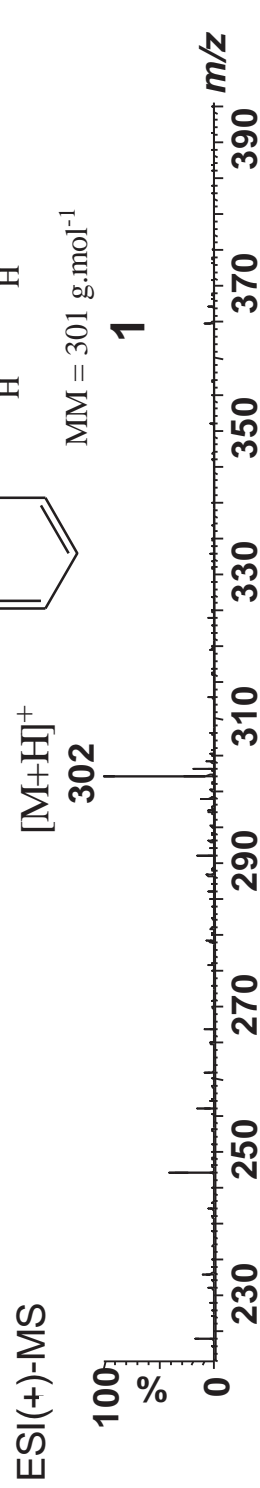
Espectro de RMN HMBC  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  (-60°C) do composto **19**

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **20**



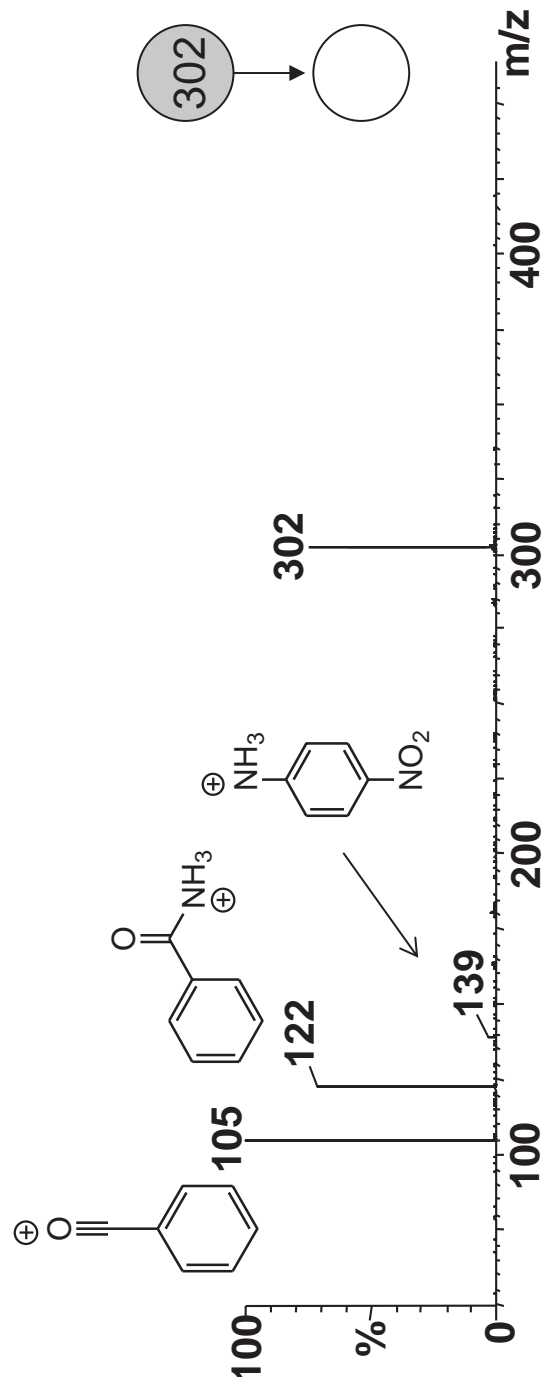
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20**

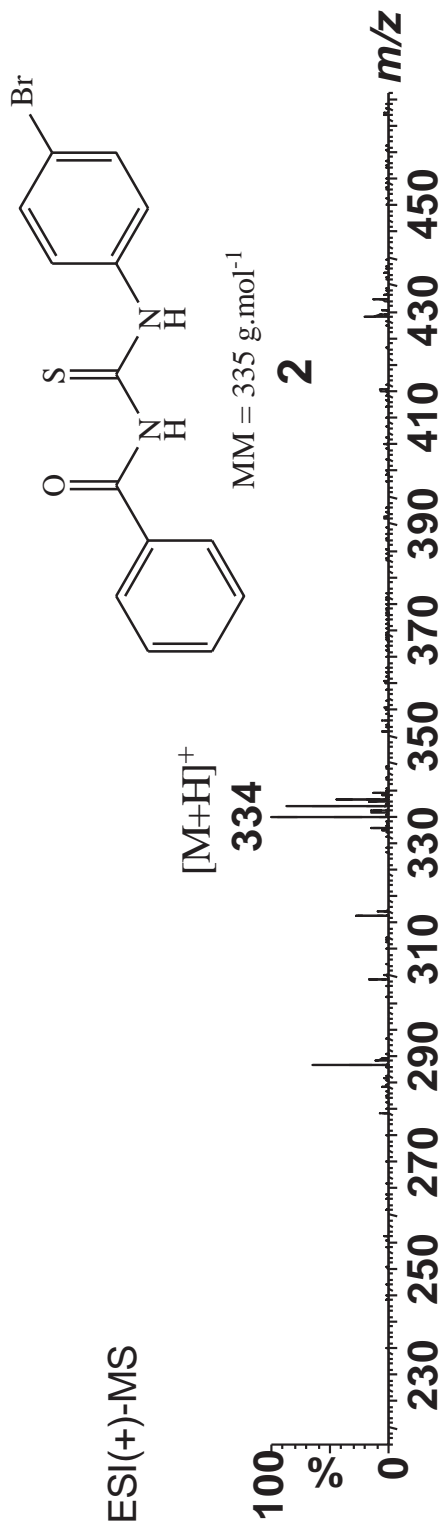




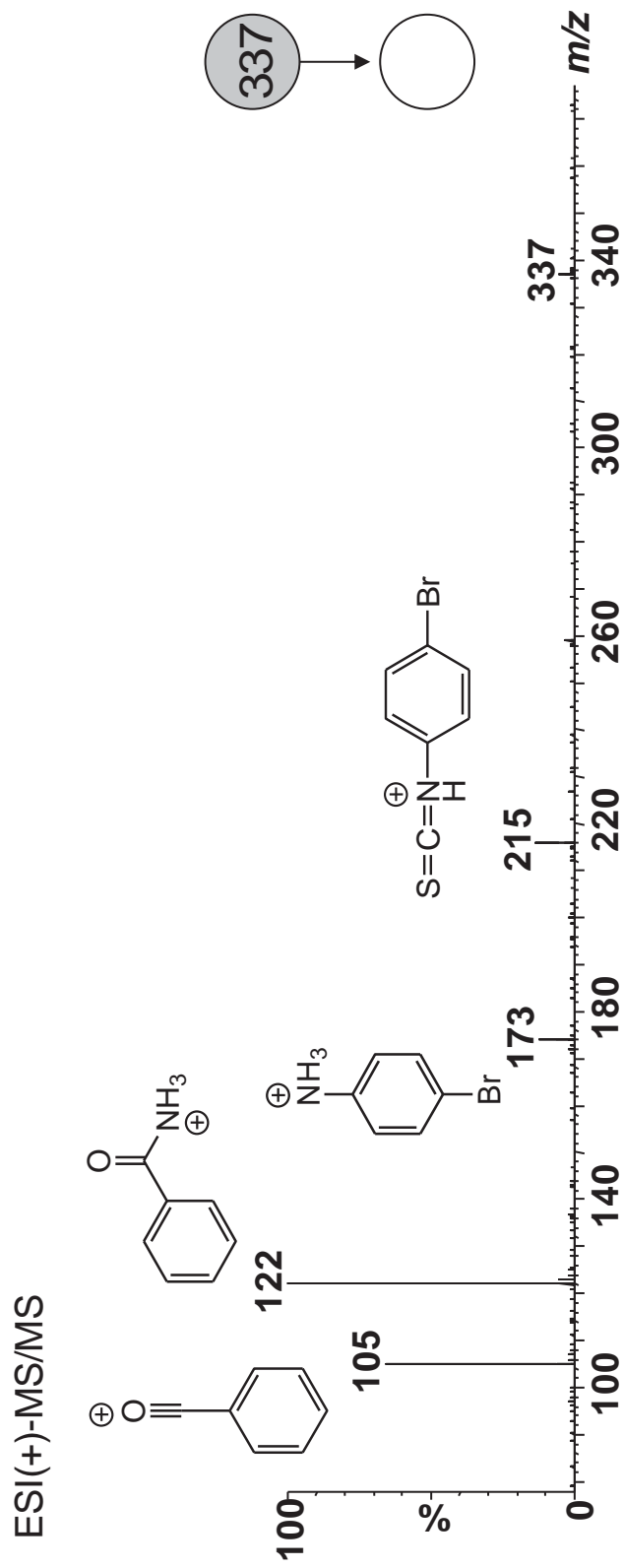
*m/z* found: 302.0609, *m/z* calculated for  $[C_{14}H_{11}N_3O_3S+H]^+$ : 302.0599.

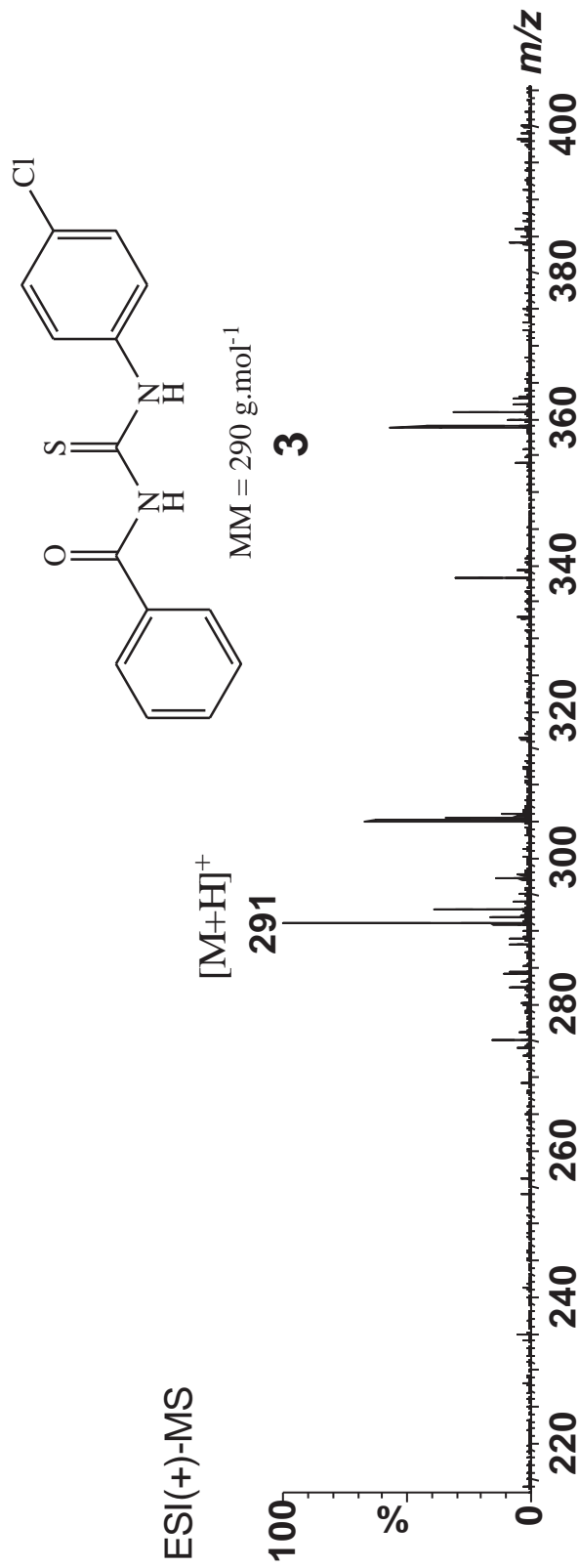
ESI(+)-MS/MS



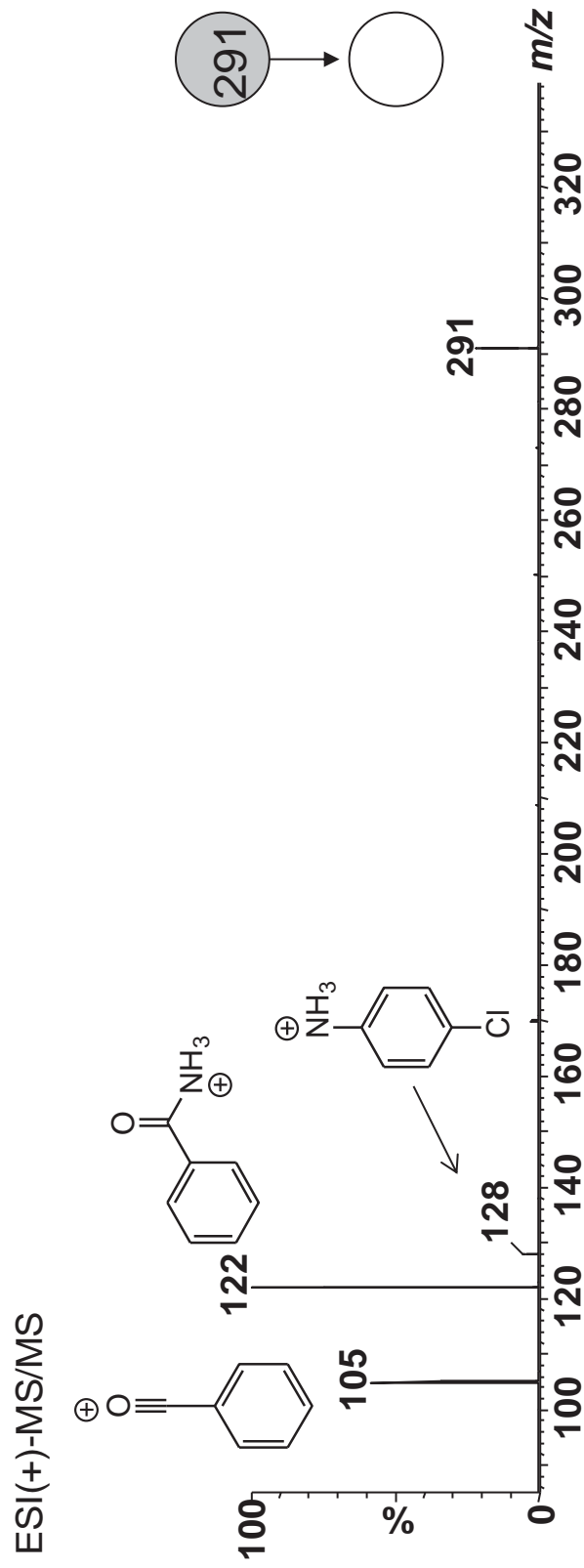


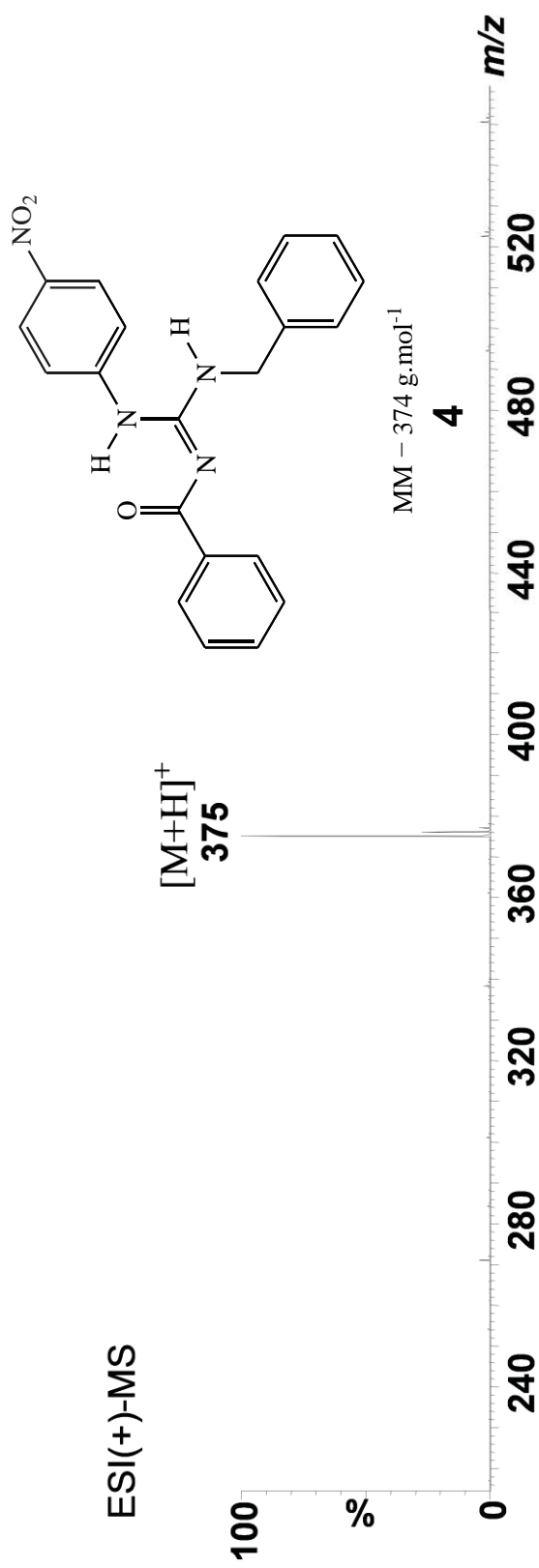
*m/z* found: 334.9870, *m/z* calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 334.9854



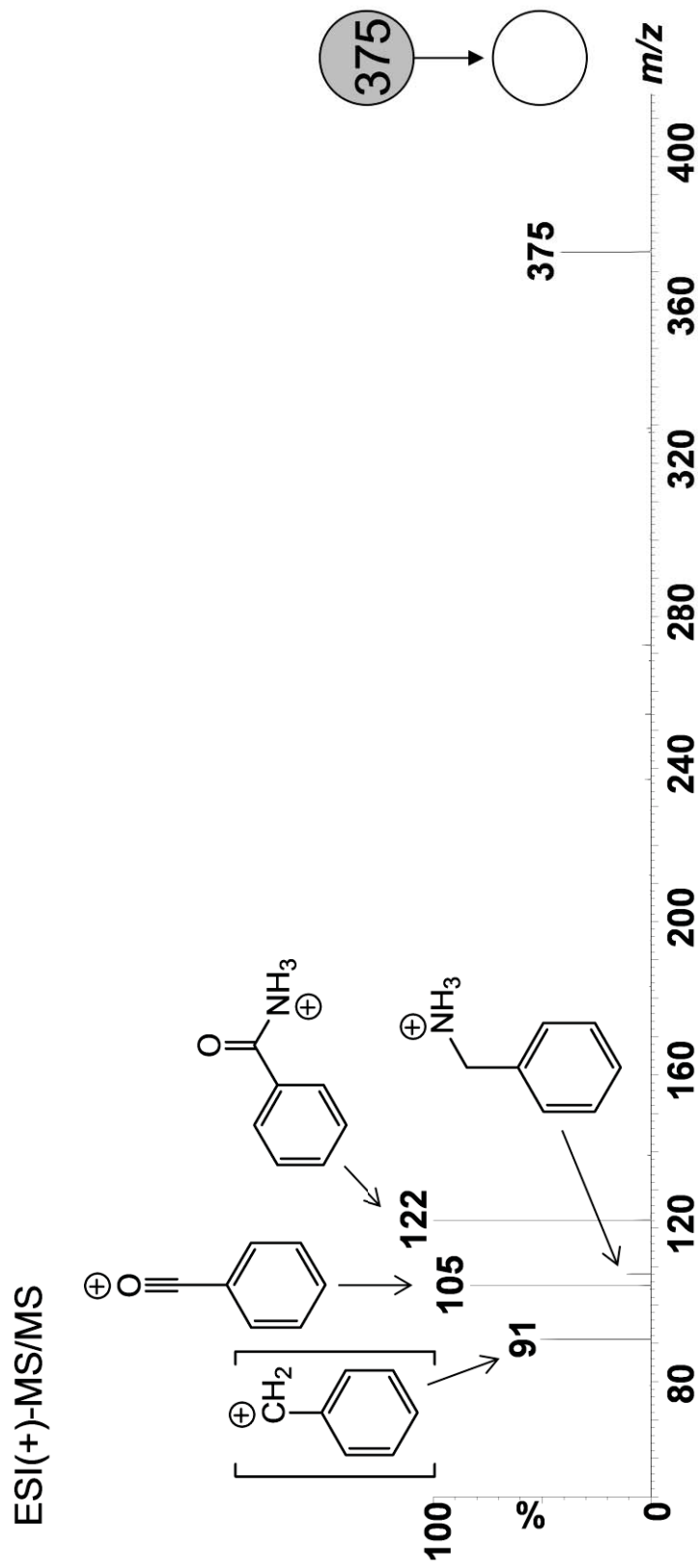


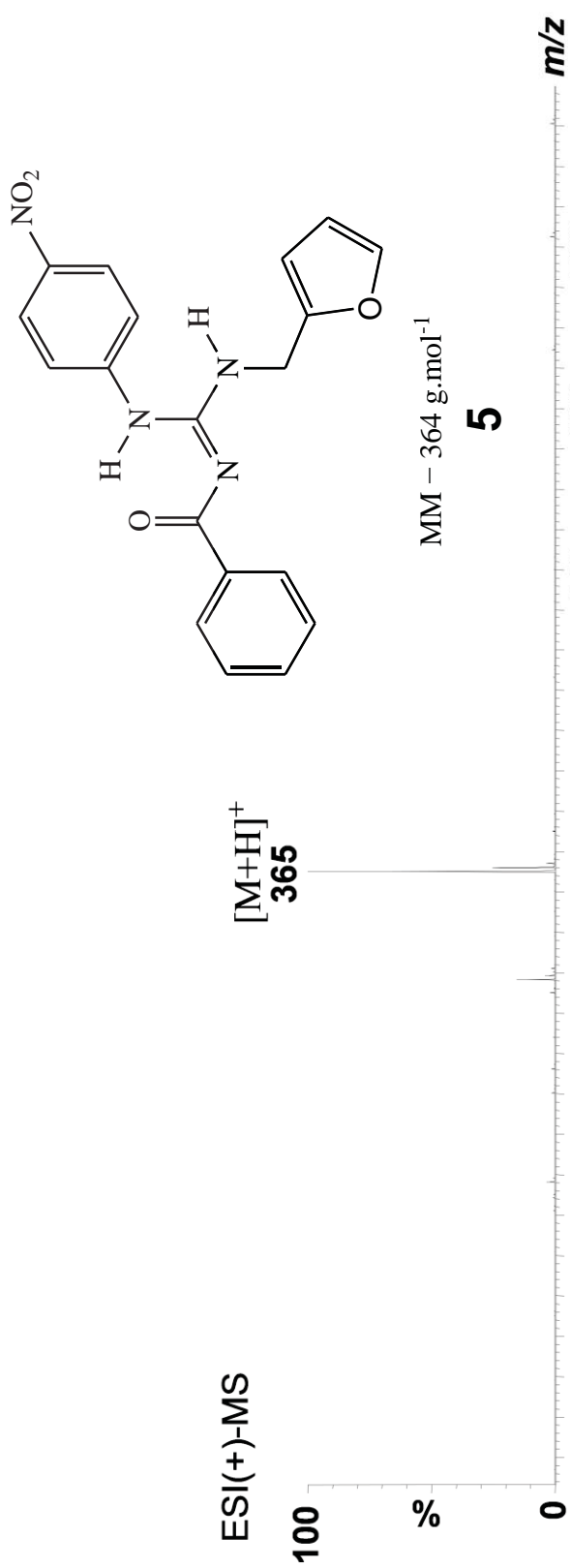
m/z found: 291.0369, m/z calculated for  $[C_{14}H_{11}ClN_2OS + H]^+$ : 291.0359



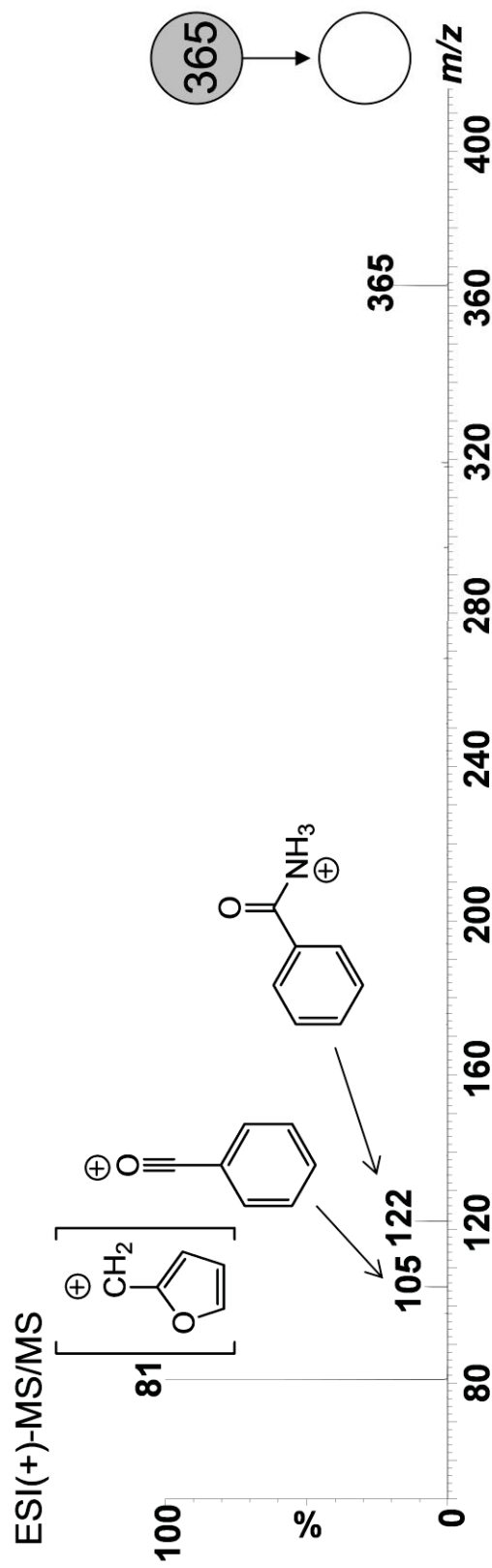


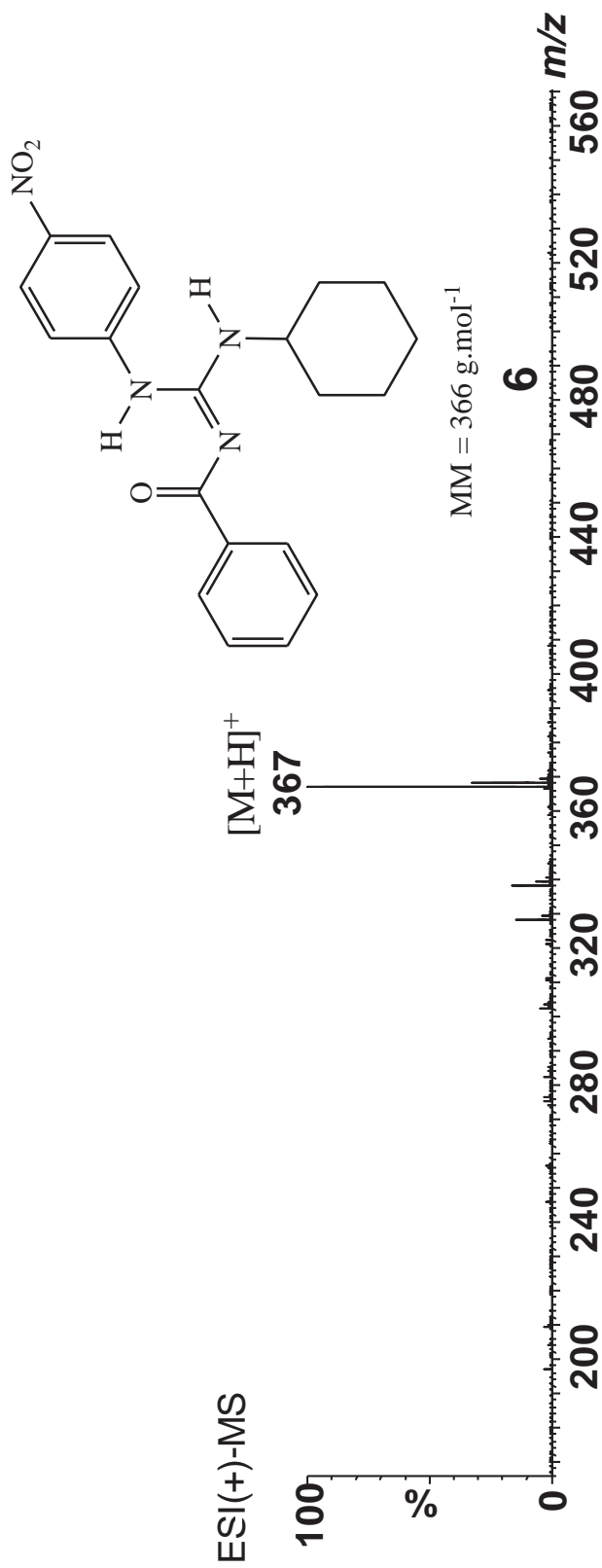
$m/z$  found: 375.1454,  $m/z$  calculated for  $[C_{21}H_{18}N_4O_3 + H]^+$ : 375.1457



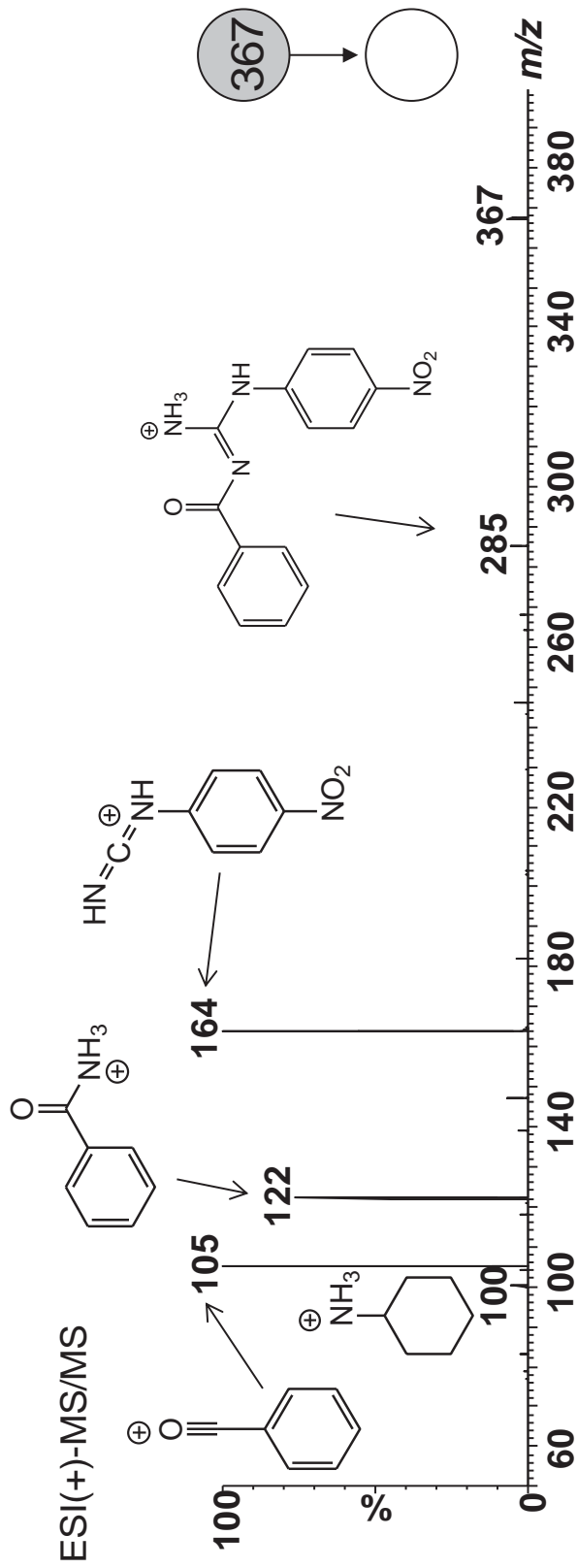


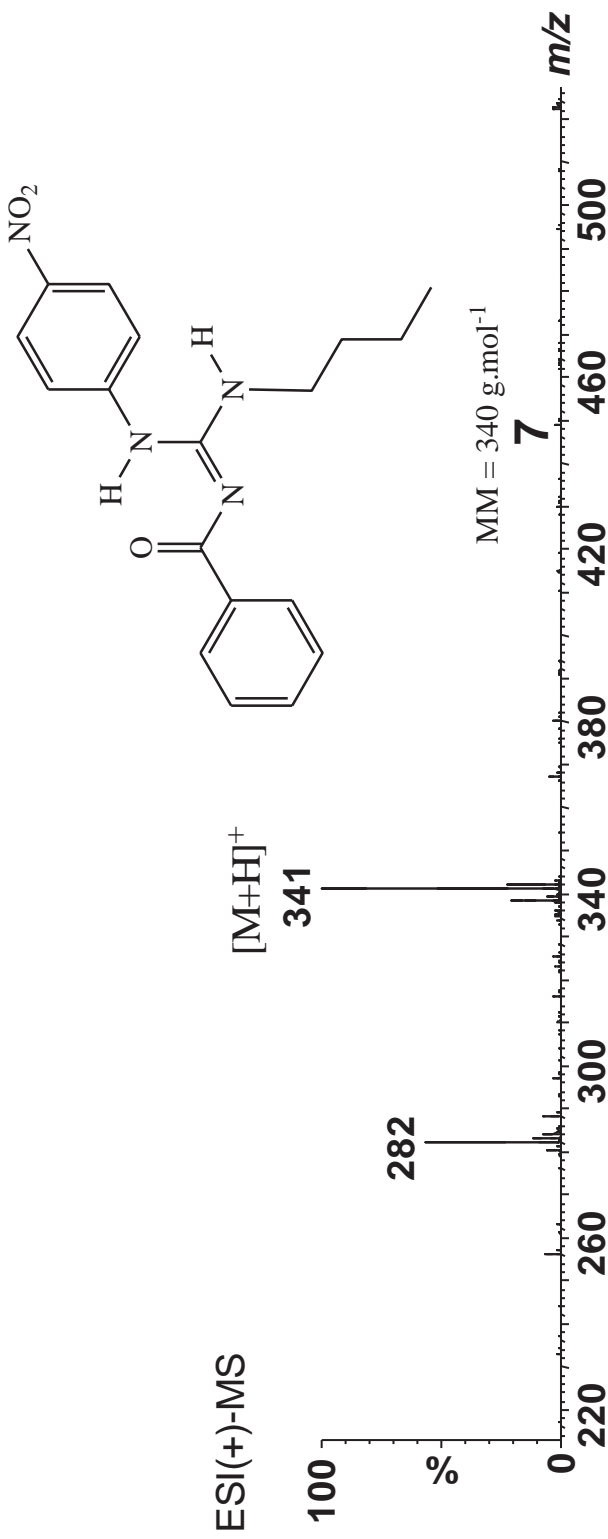
$m/z$  found: 365.1214,  $m/z$  calculated for  $[C_{19}H_{16}N_4O_4 + H]^+$  : 365.1250



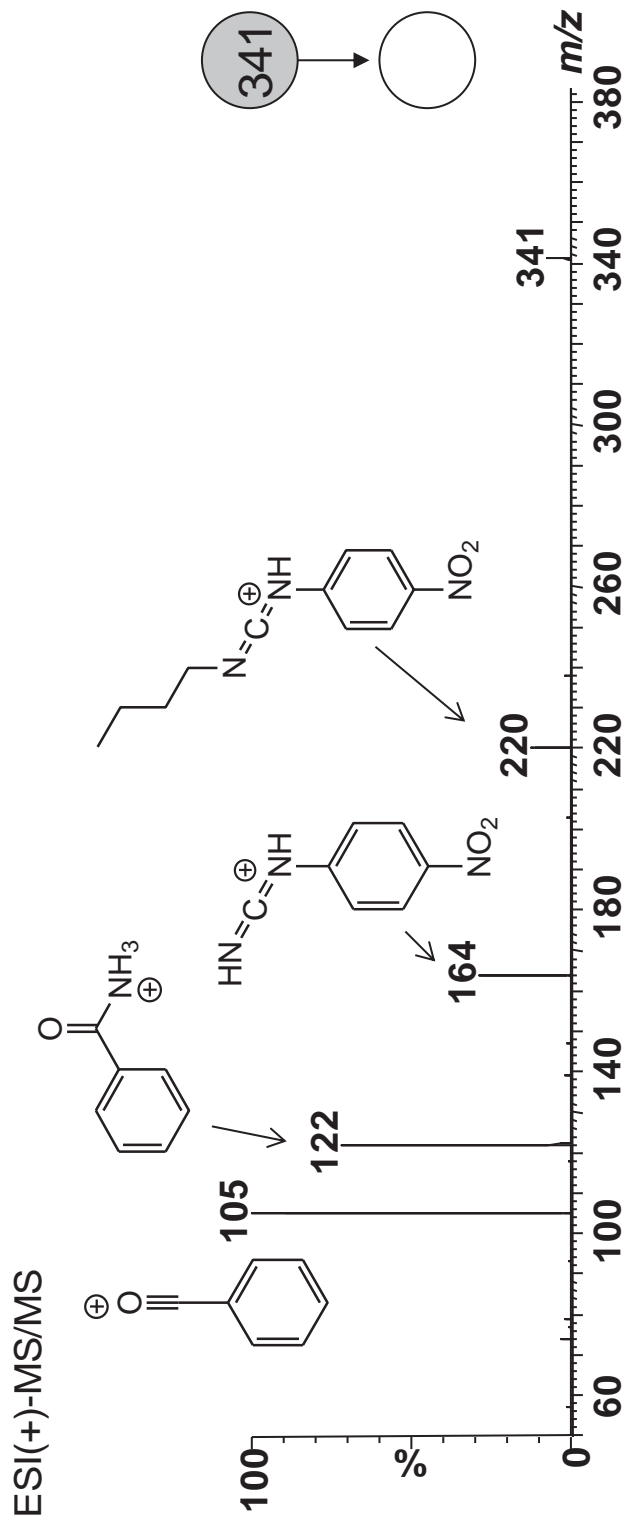


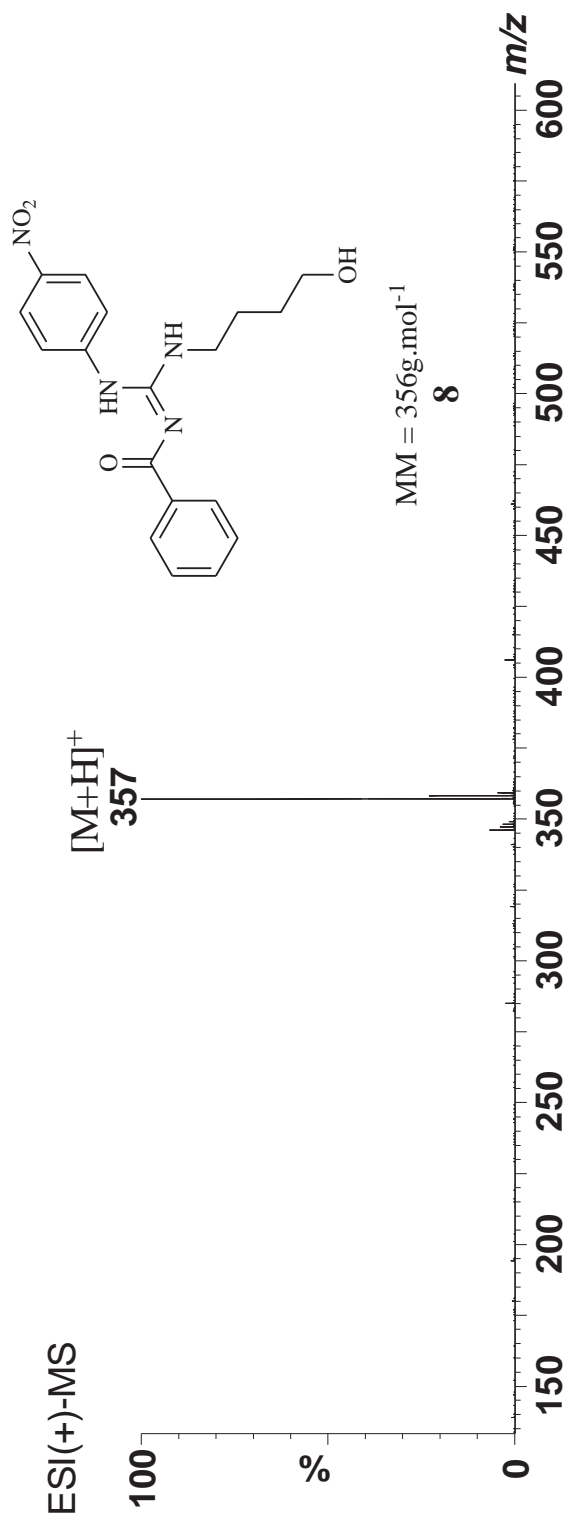
$m/z$  found: 367.1804,  $m/z$  calculated for  $[C_{20}H_{22}N_4O_3 + H]^+$ : 367.1770.



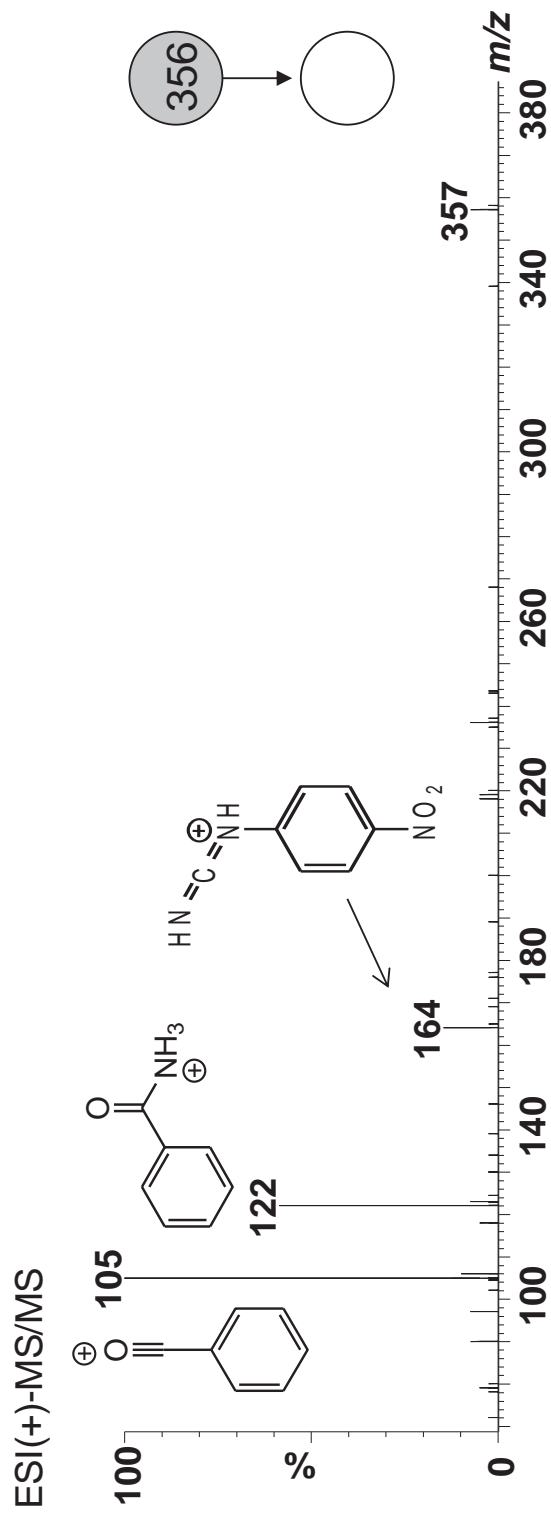


$m/z$  found: 341.1585,  $m/z$  calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: 341.1614

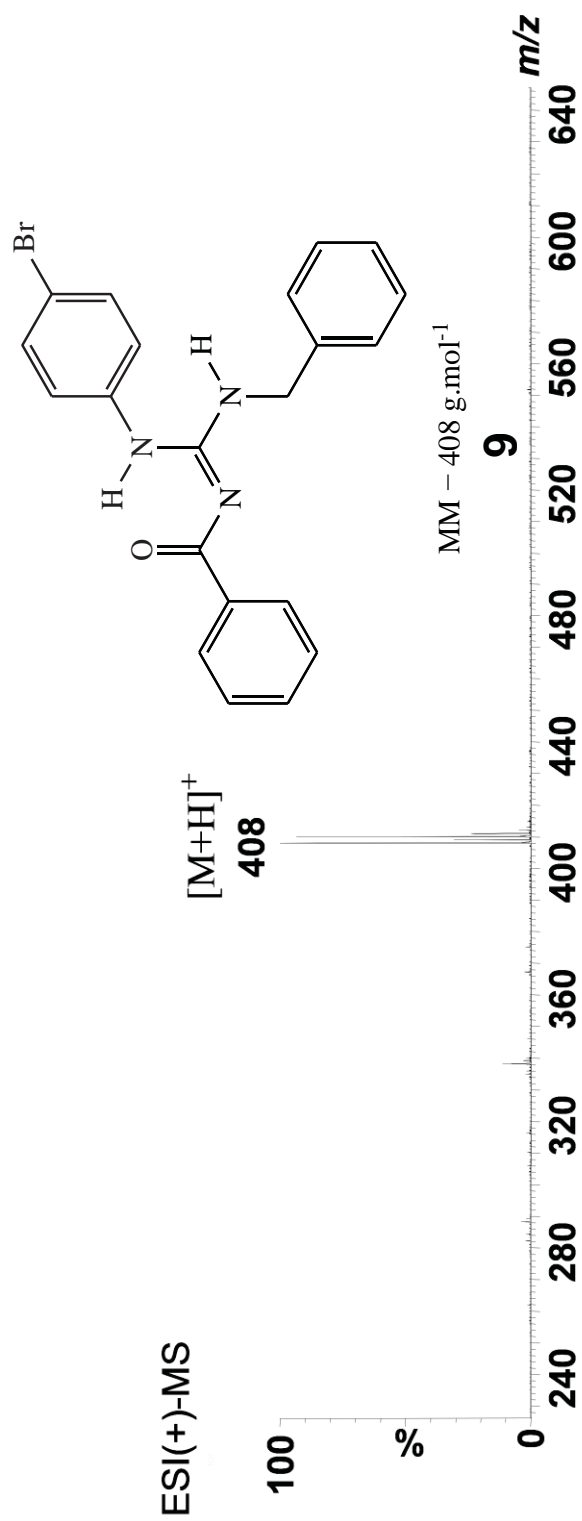




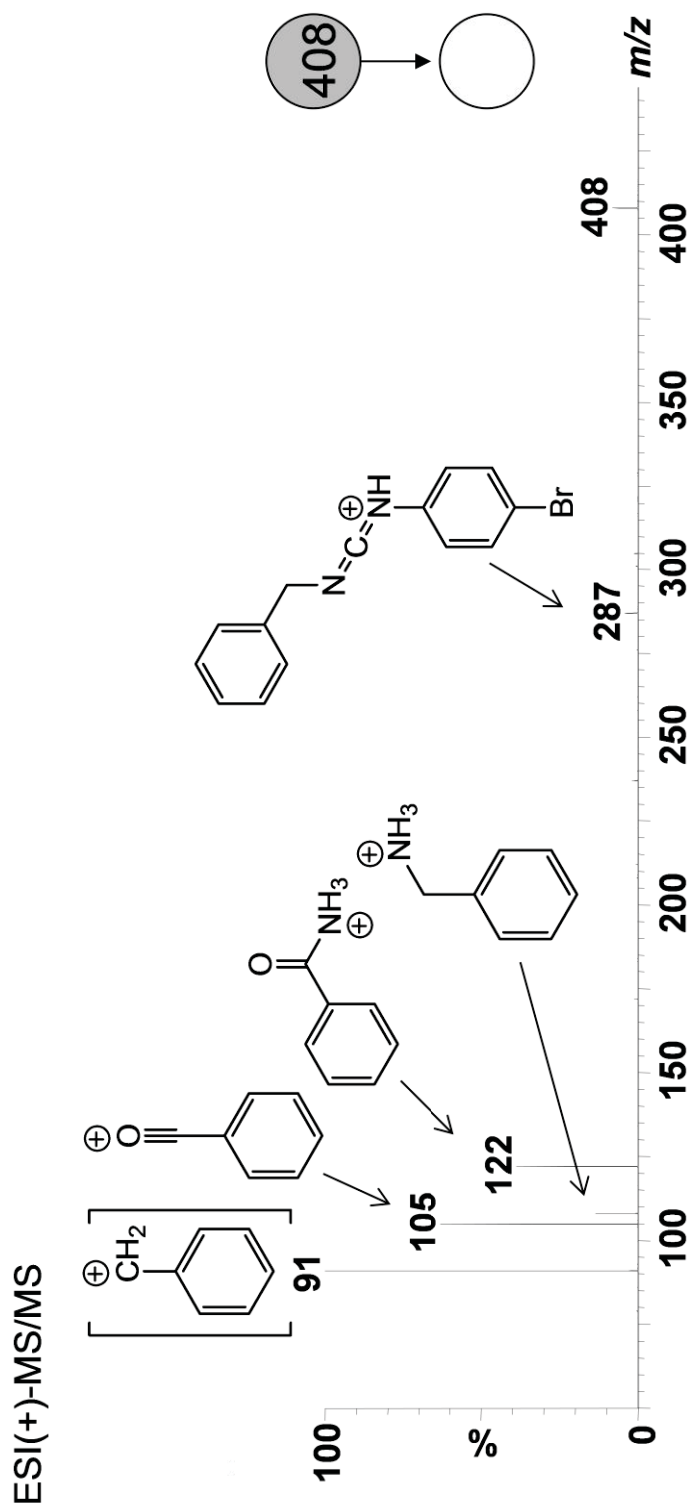
*m/z* found: 357.1617, *m/z* calculated for  $[C_{18}H_{20}N_4O_4 + H]^+$ : 357.1563.

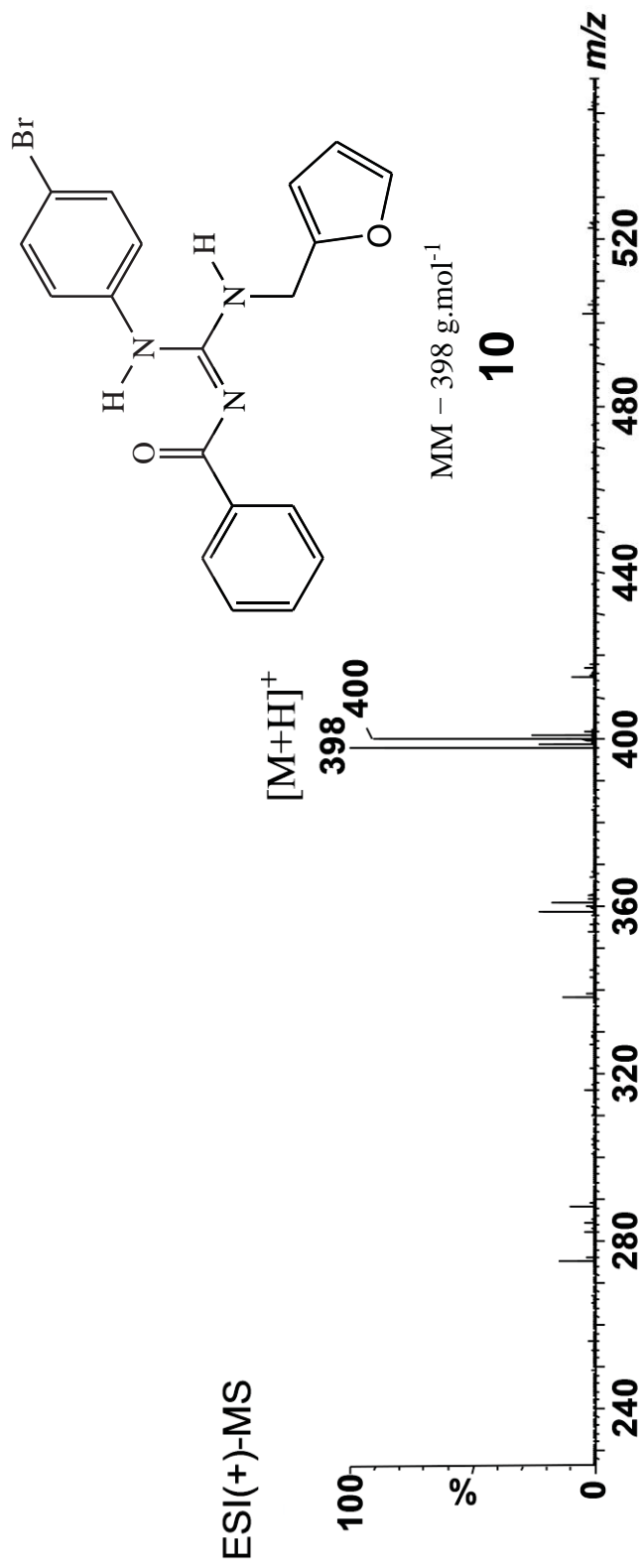




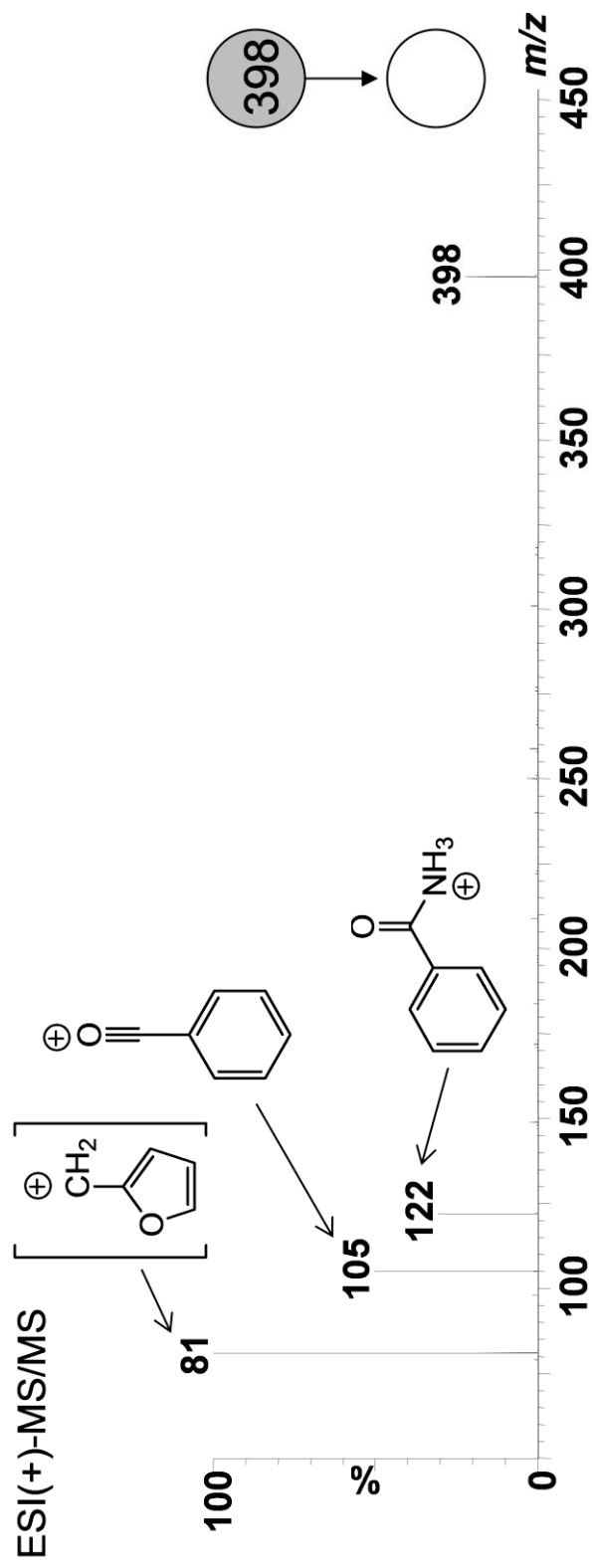


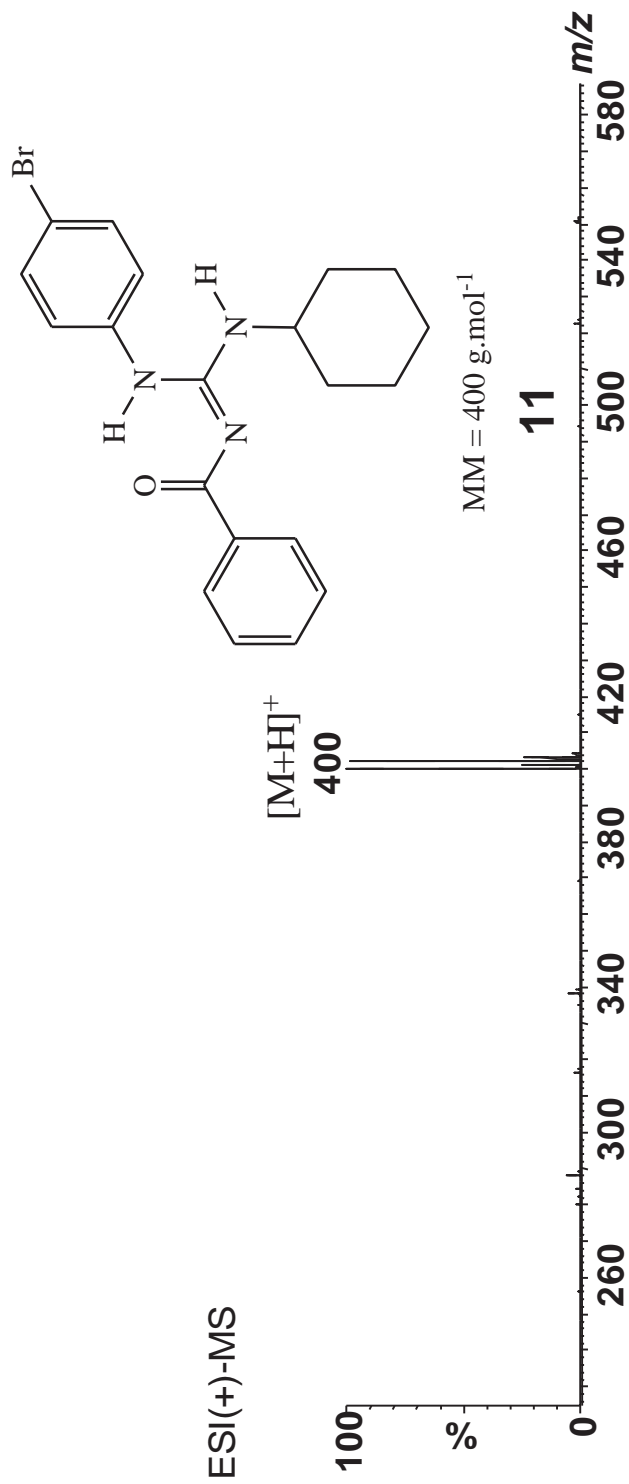
*m/z* found: 408.0771 and 410.0649, *m/z* calculated for  $[C_{21}H_{18}BrN_3O + H]^+$ : 408.0771 and 410.0694



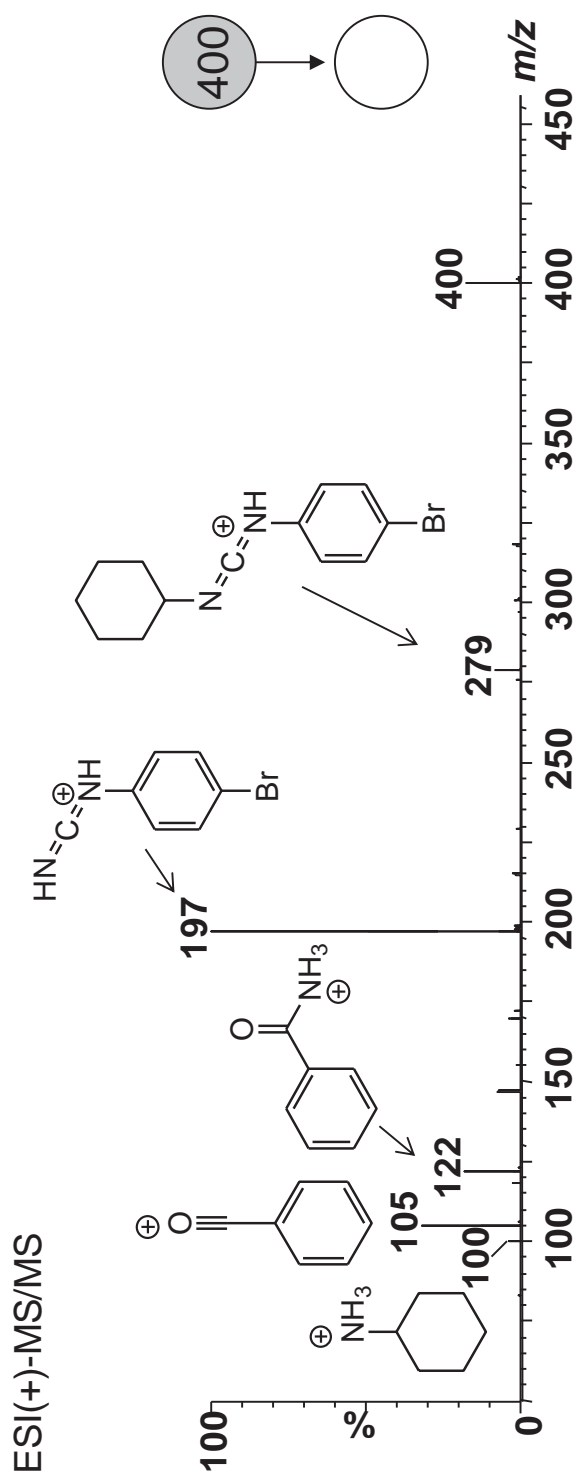


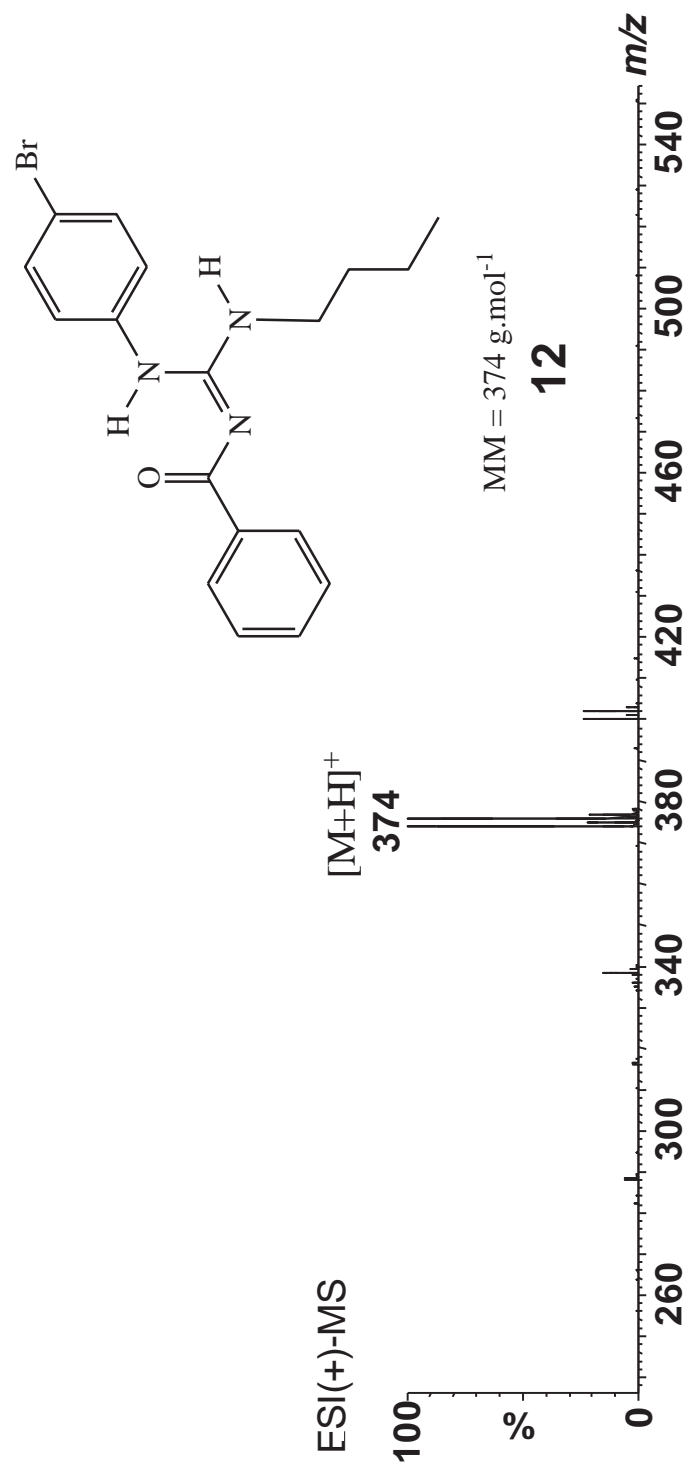
*m/z* found: 398.0540 and 400.0420, *m/z* calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 398.0504 and 400.0486.



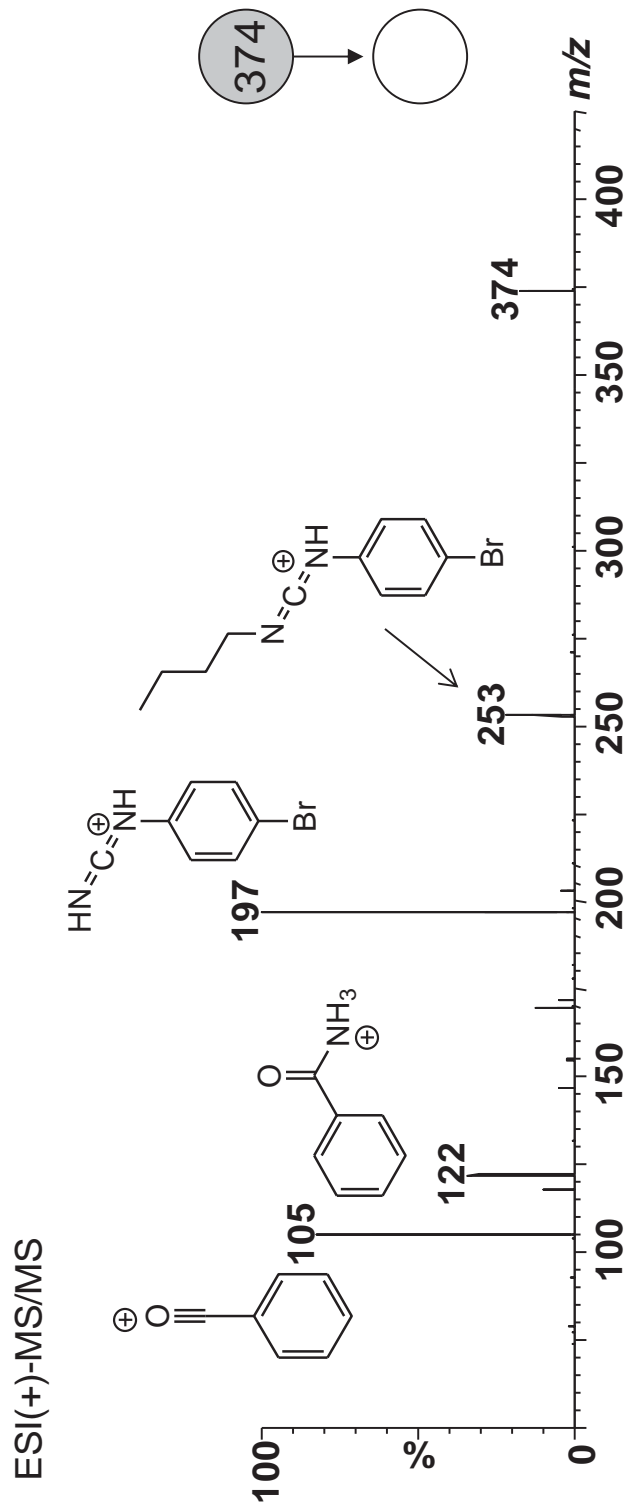


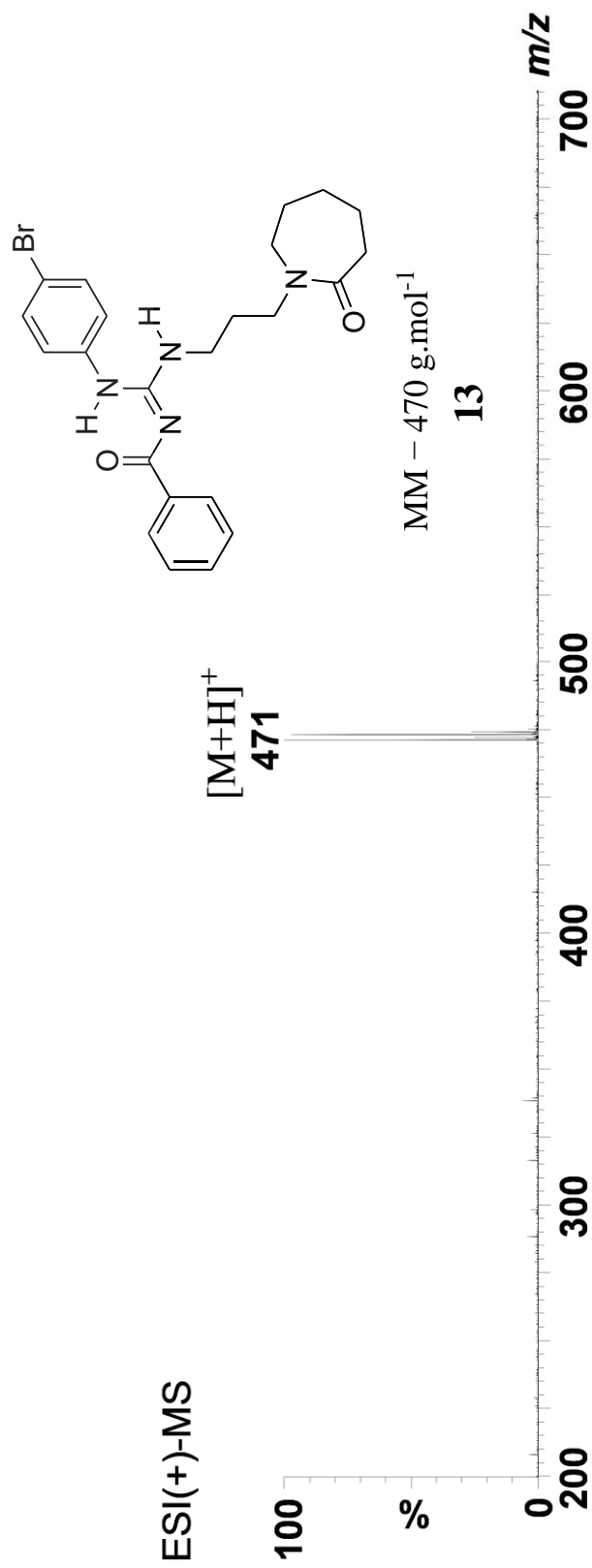
*m/z* found: 400.1053 and 402.1031, *m/z* calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup>: 400.1024 and 402.1006



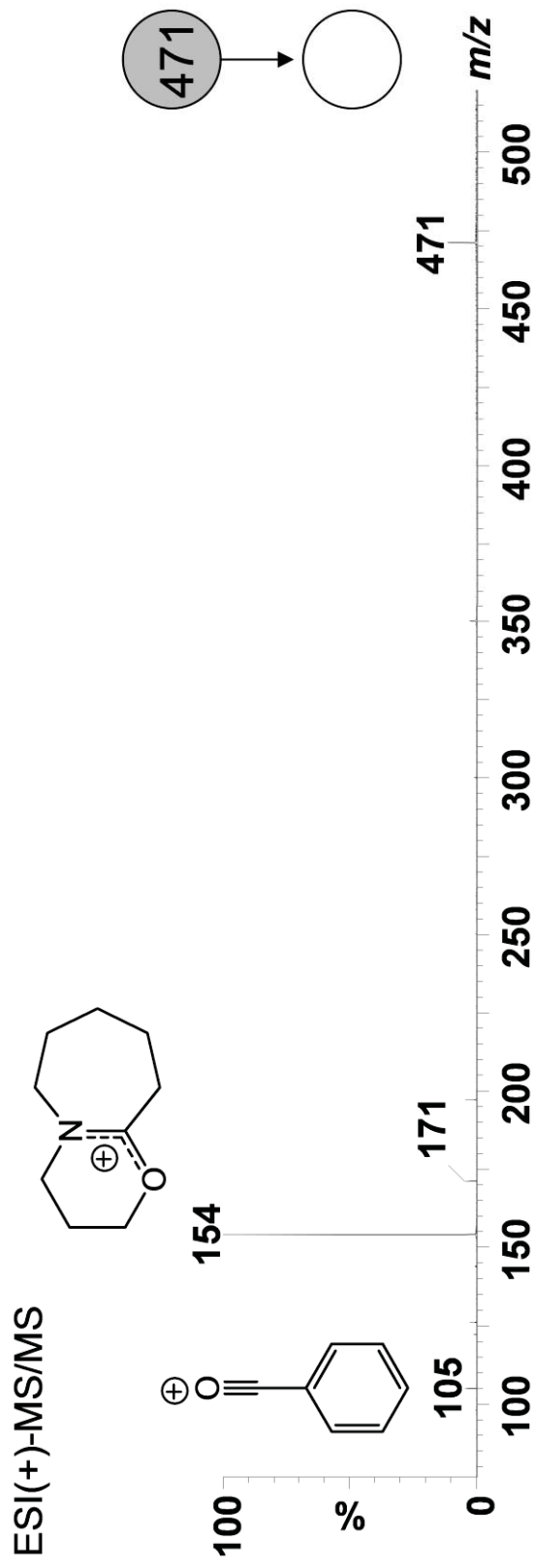


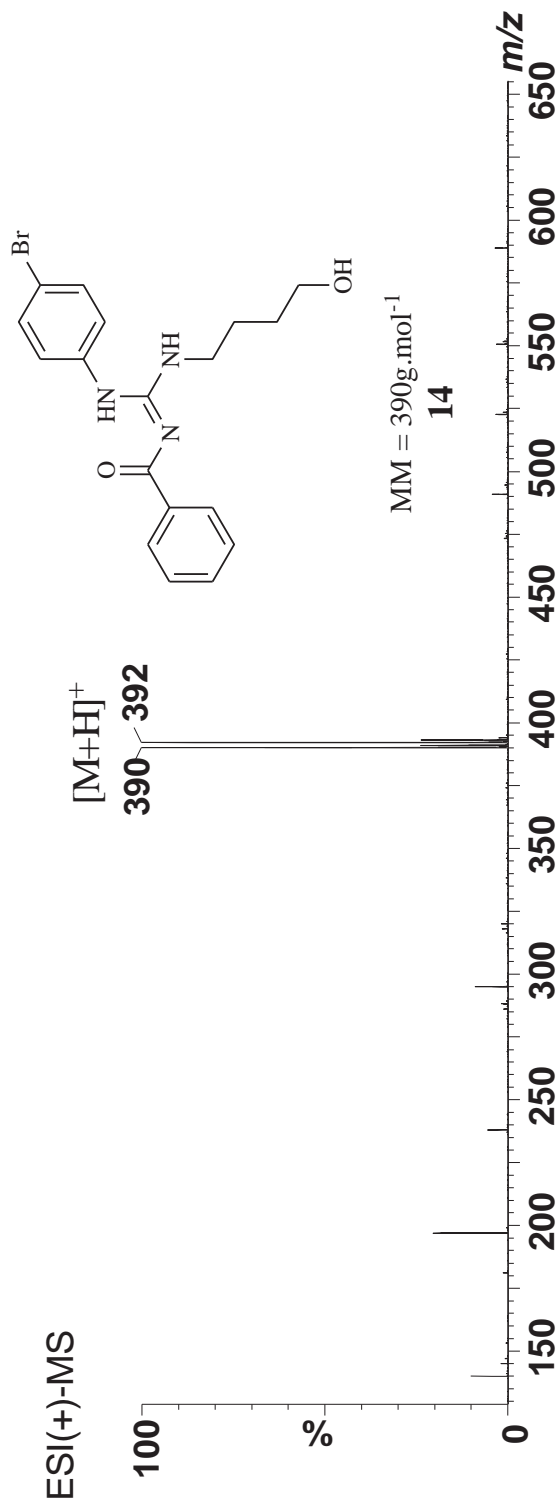
$m/z$  found: 374.0888 and 376.0887,  $m/z$  calculated for  $[C_{18}H_{20}BrN_3O + H]^+$ : 374.0868 and 376.0849



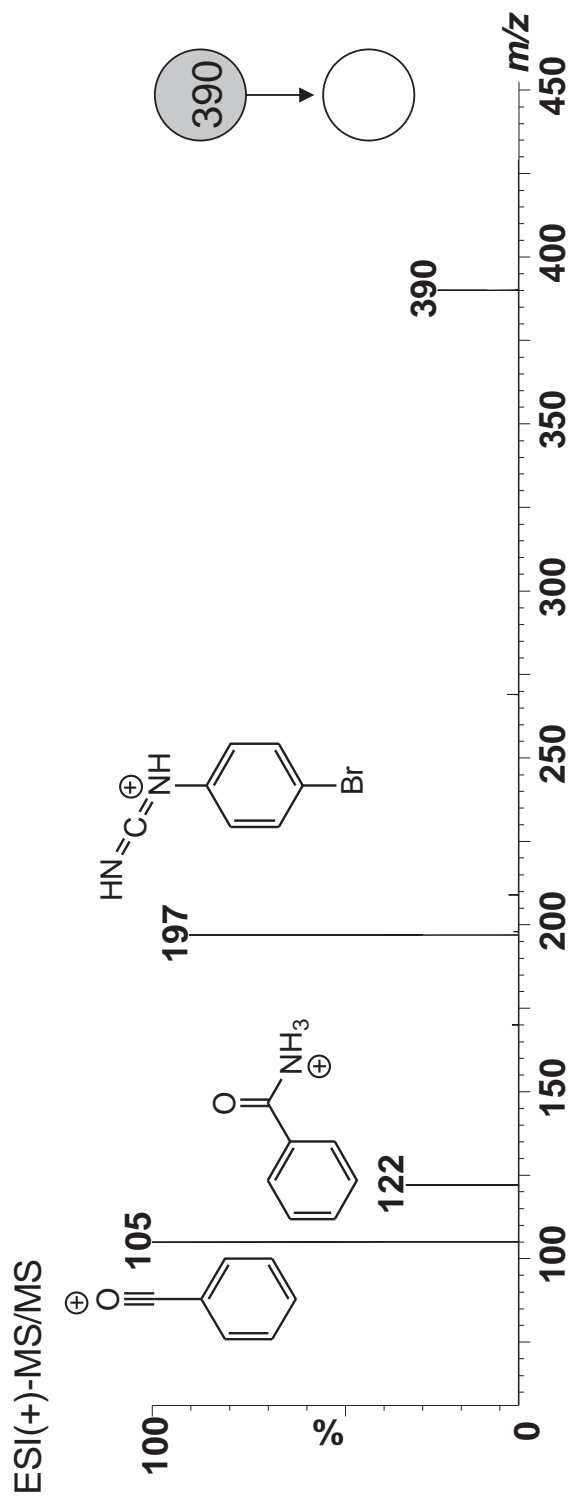


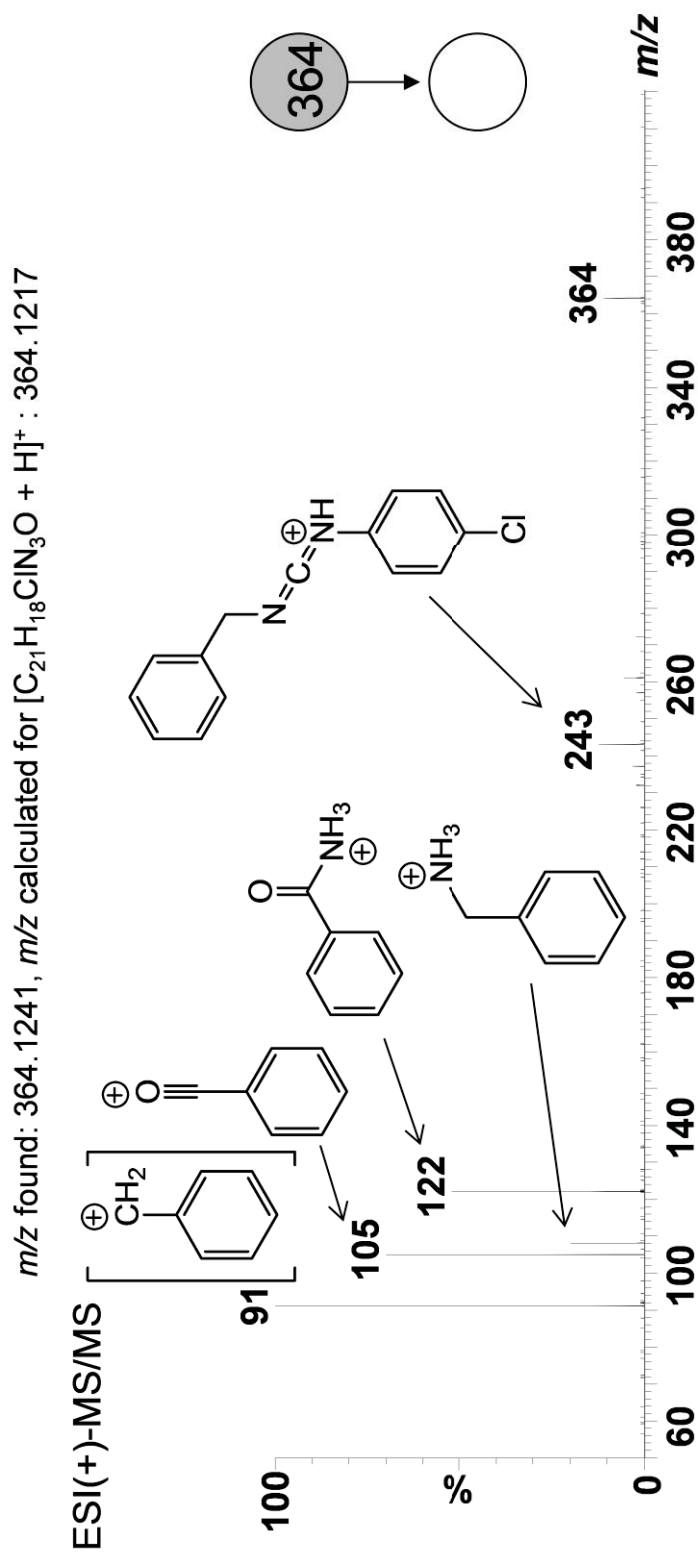
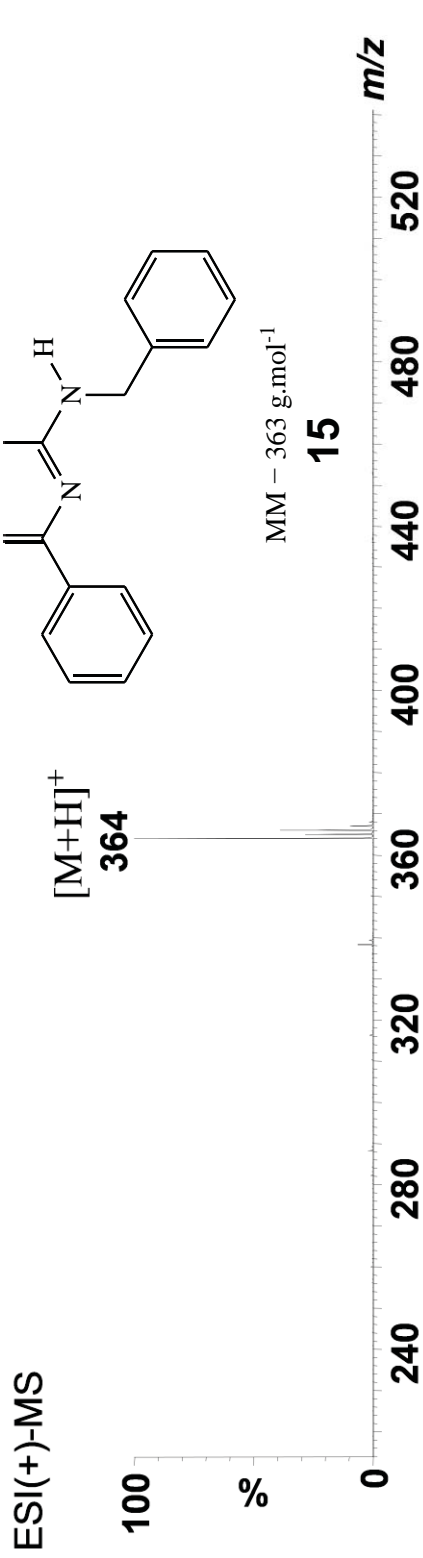
*m/z* found: 471.1393 and 473.1288, *m/z* calculated for  $[C_{23}H_{27}BrN_4O_2 + H]^+$  : 471.1396 and 473.1378.

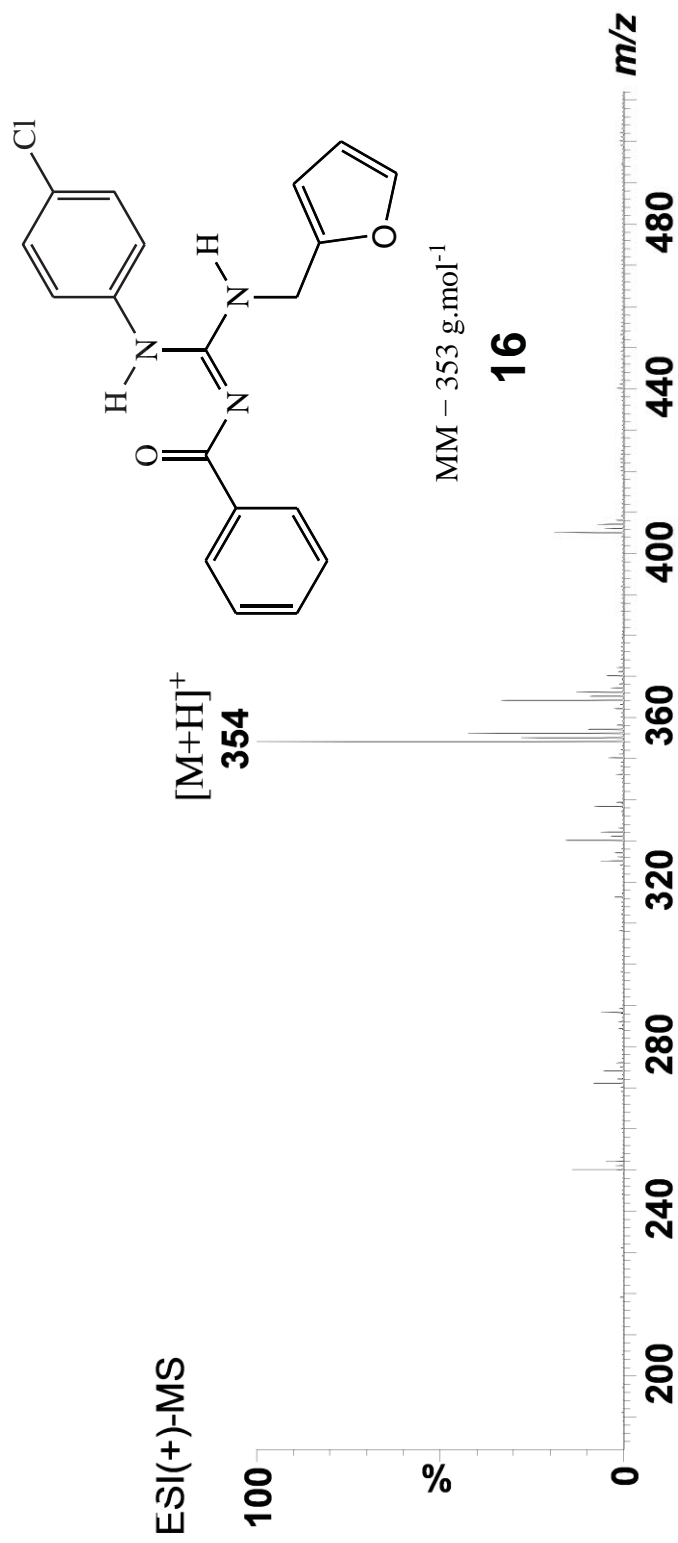




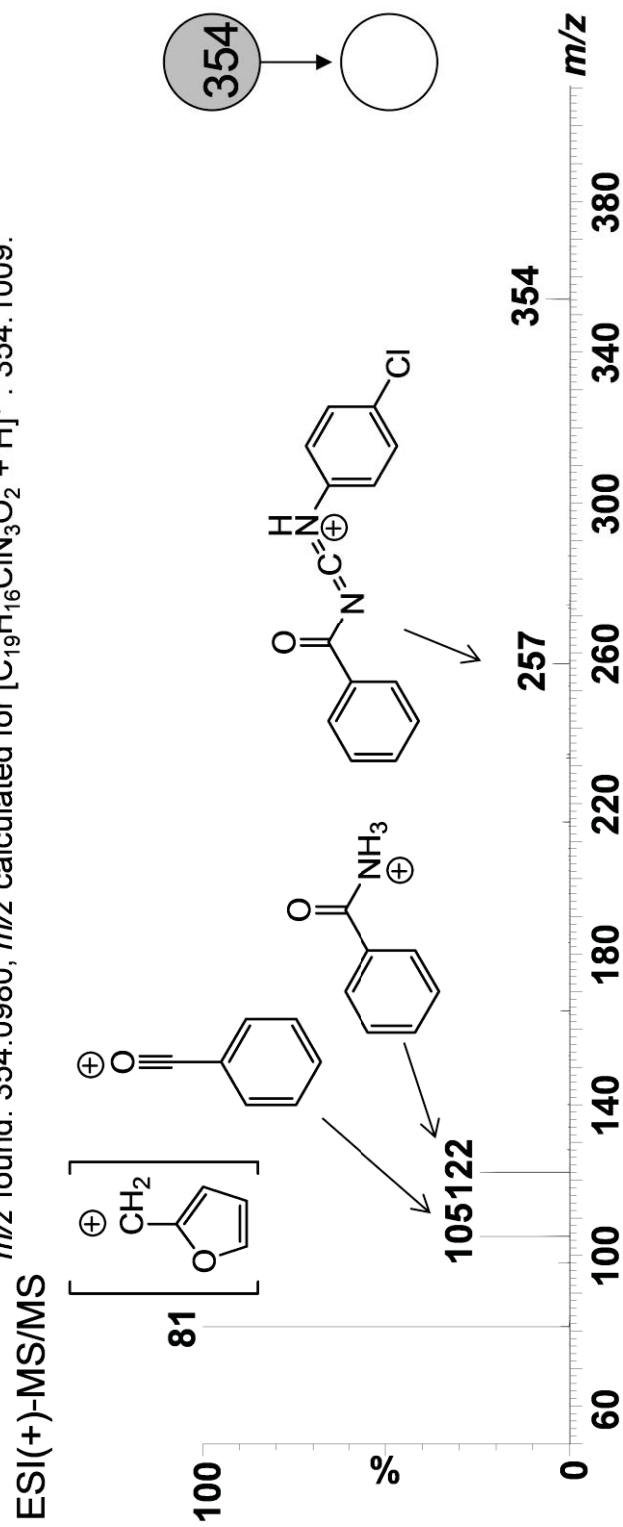
*m/z* found: 390.0877 and 392.0779, *m/z* calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 390.0817 and 392.0799.





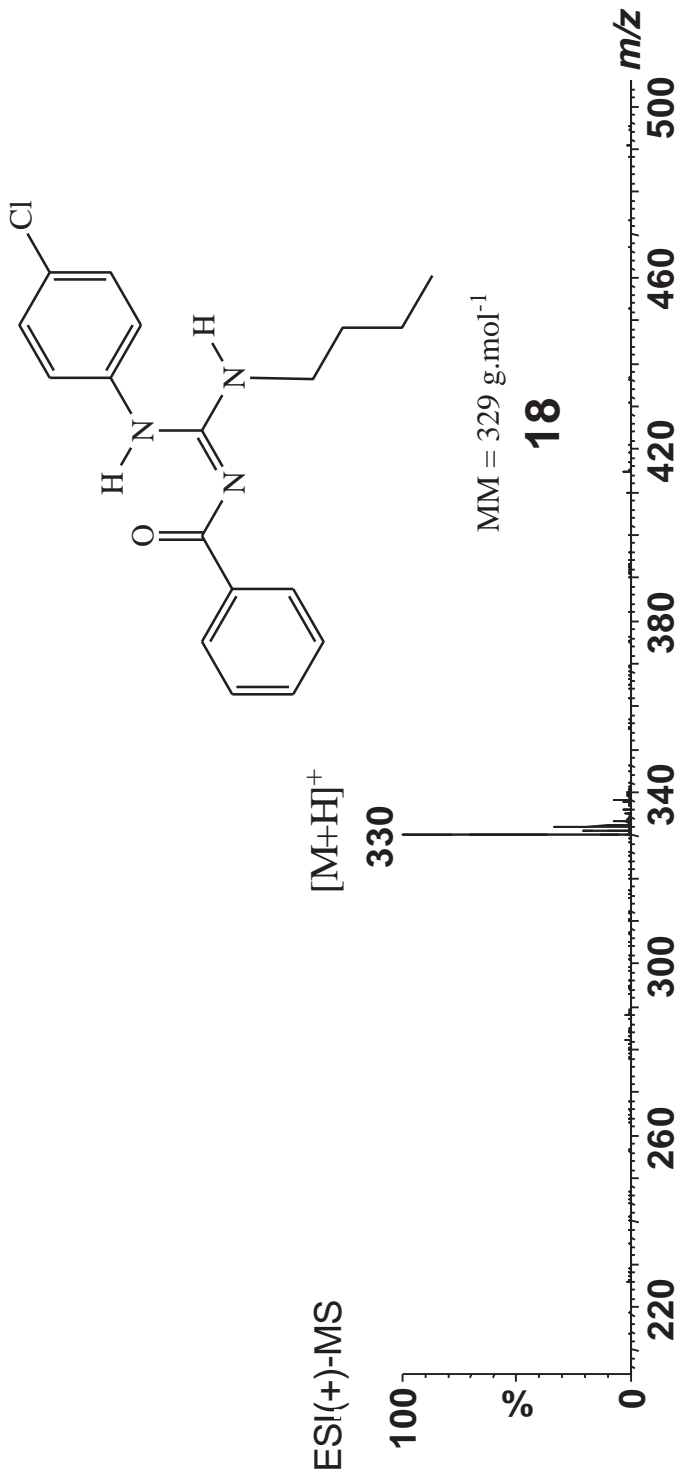


*m/z* found: 354.0980, *m/z* calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 354.1009.

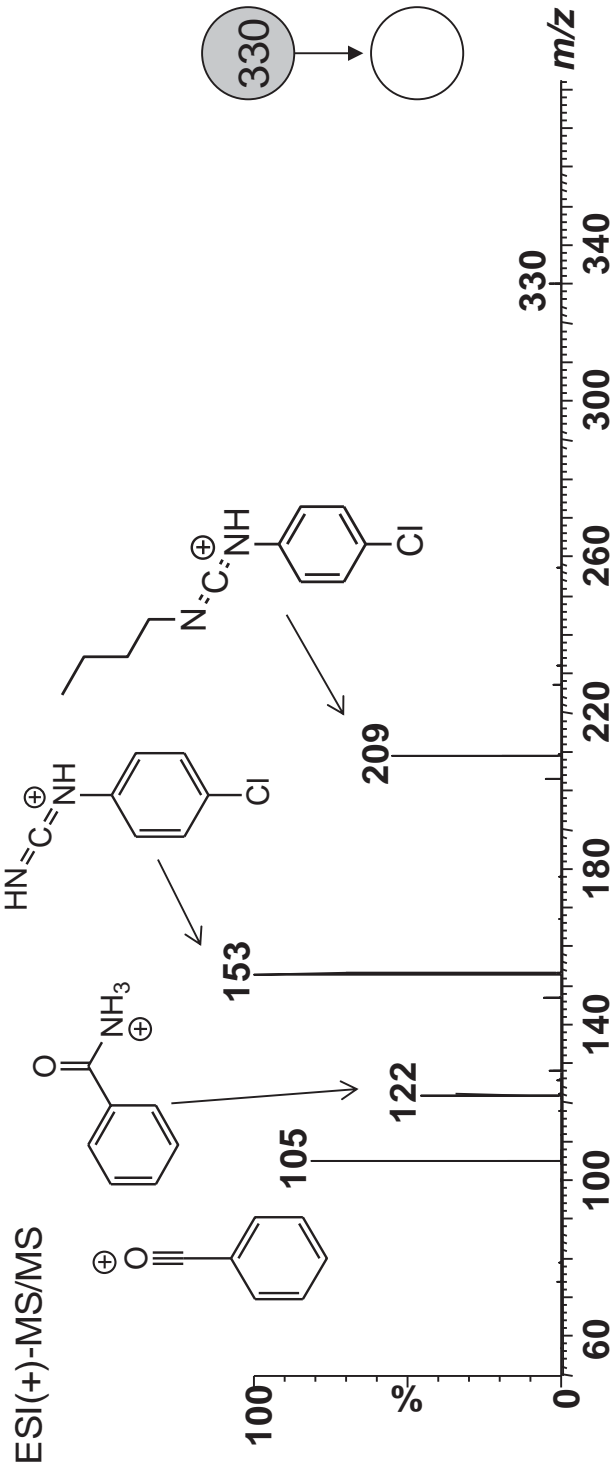


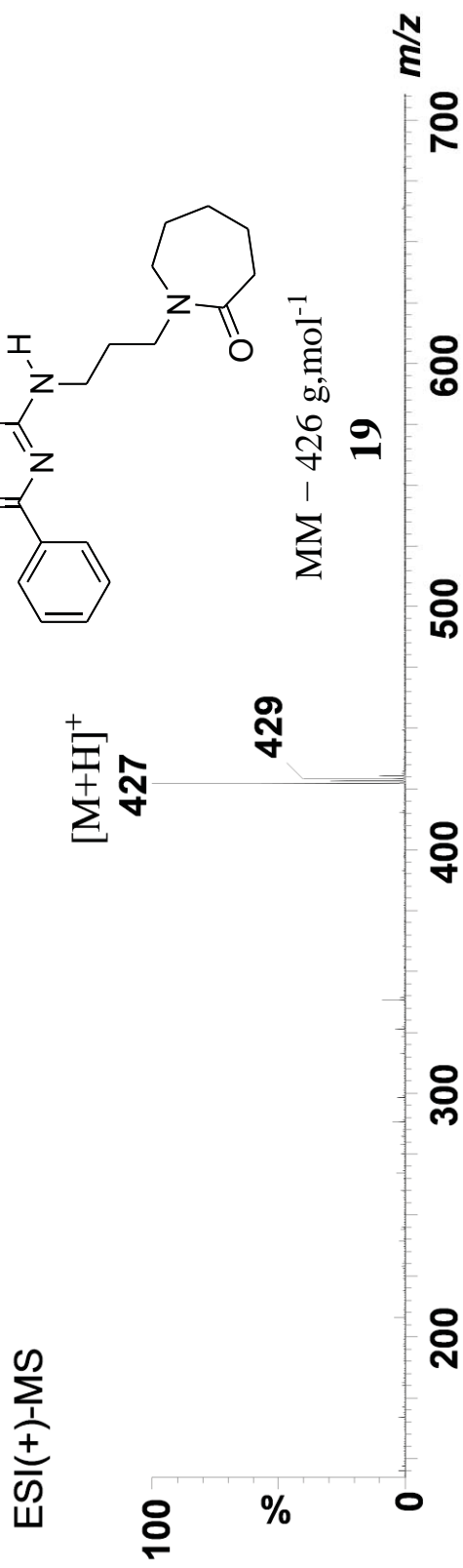




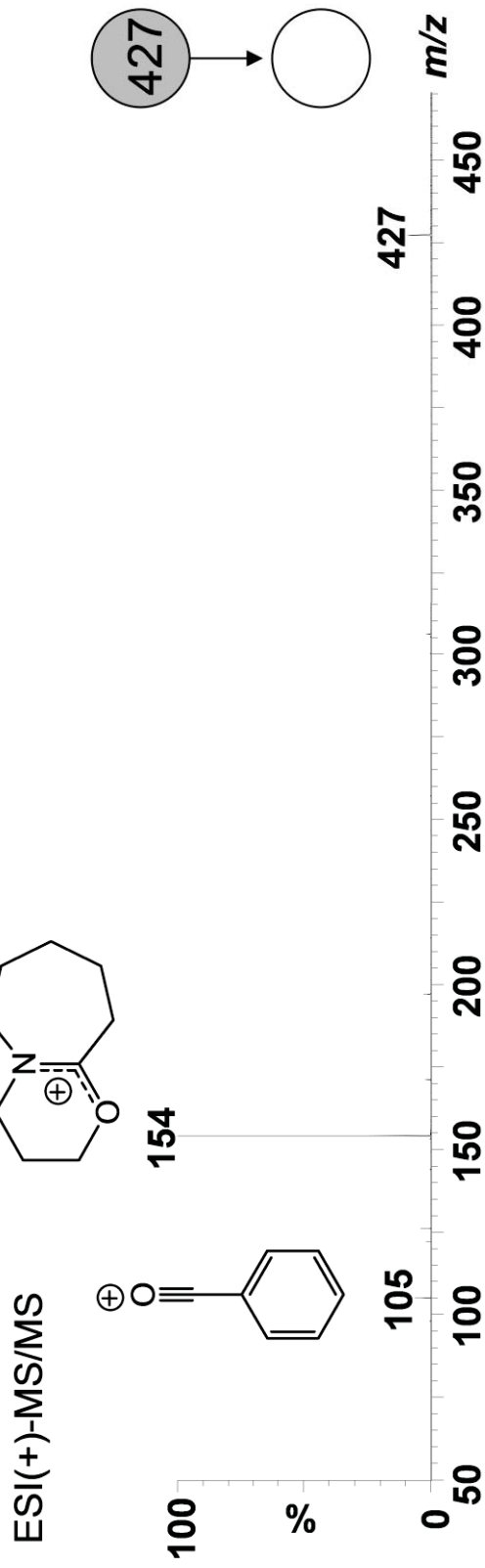


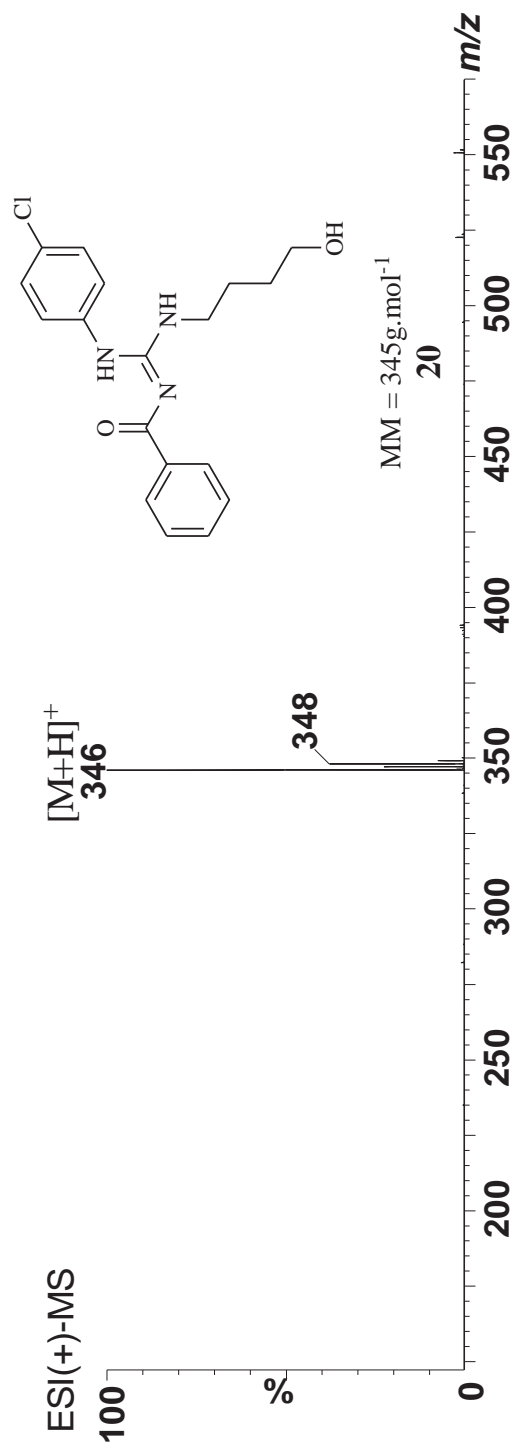
*m/z* found: 330.1338, *m/z* calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup>: 330.1373



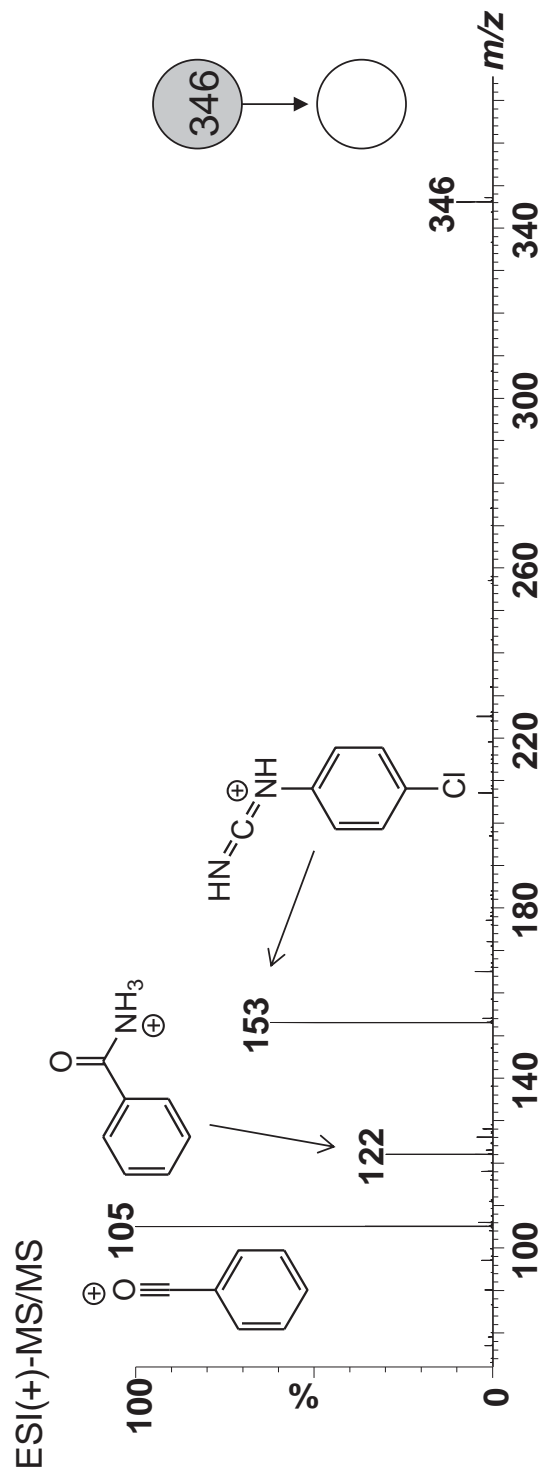


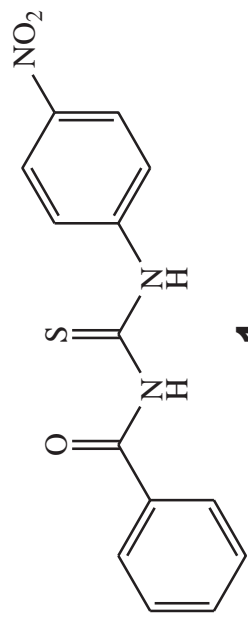
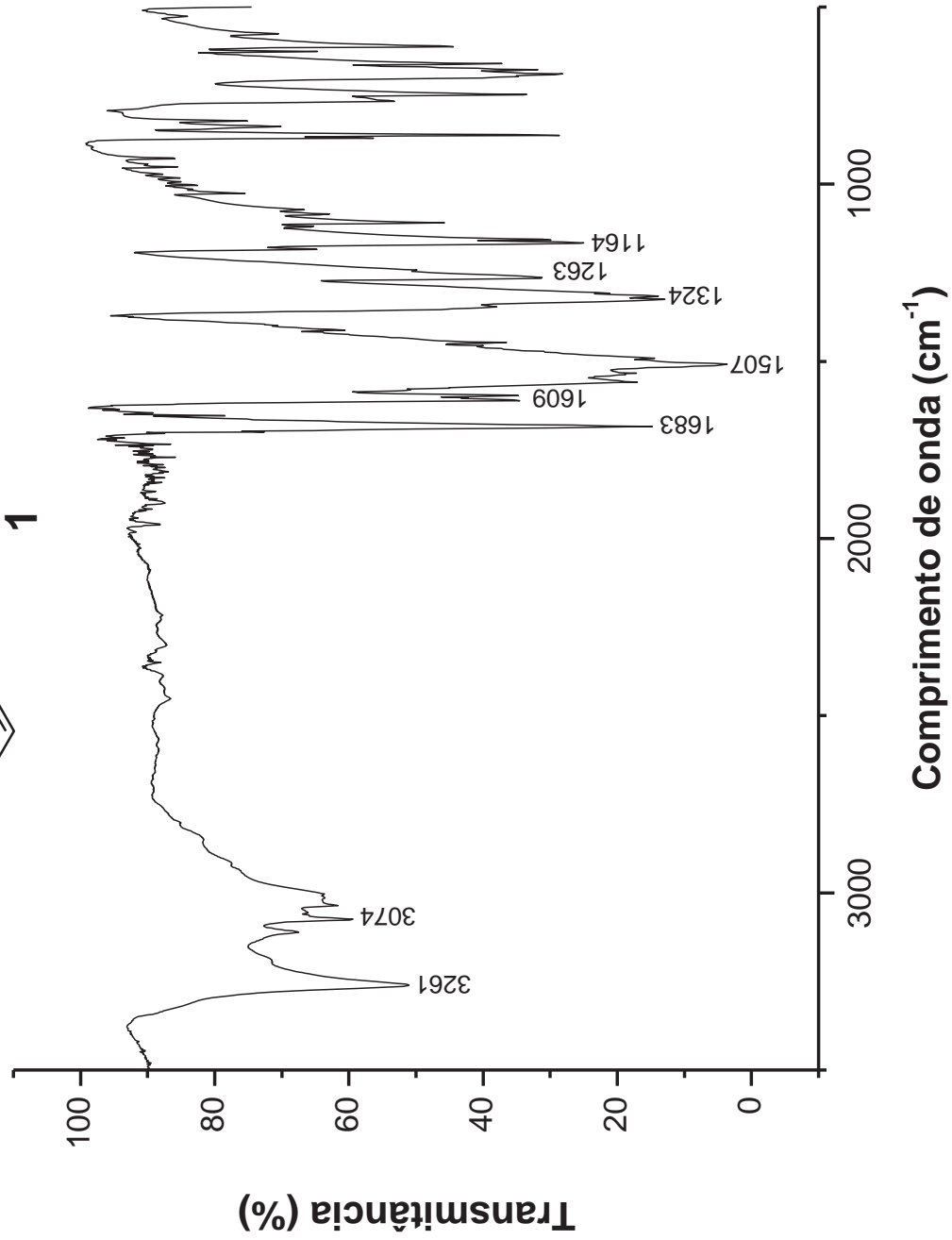
*m/z* found: 427.1926, *m/z* calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 427.1901

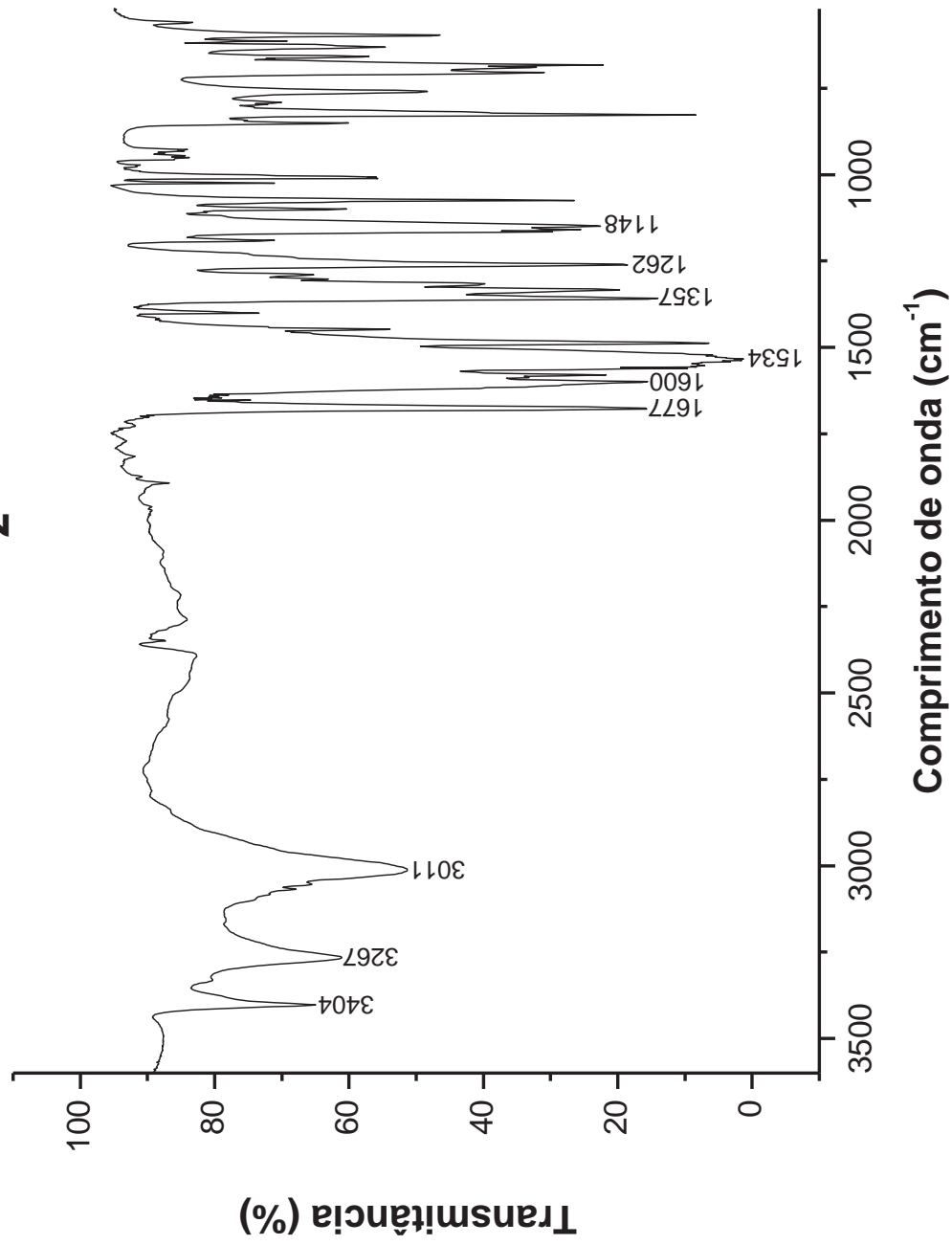
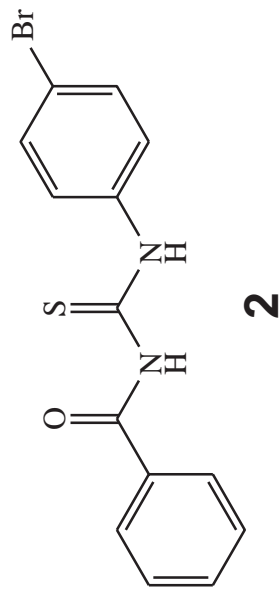


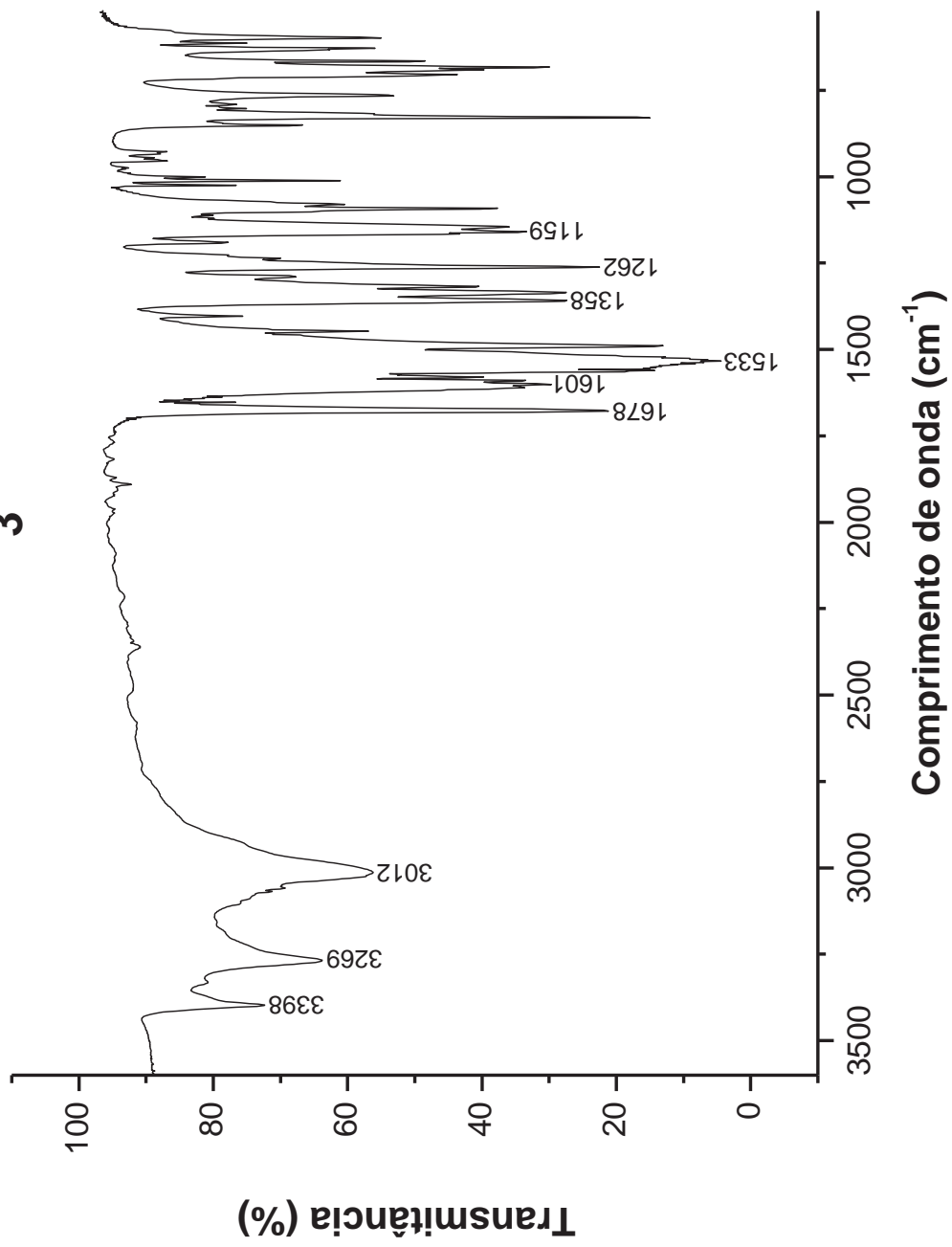
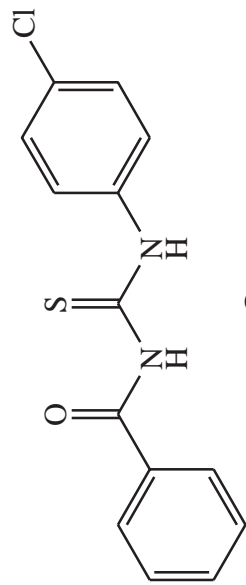


$m/z$  found: 346.1243,  $m/z$  calculated for  $[C_{18}H_{20}ClN_3O_2 + H]^+$ : 346.1322.



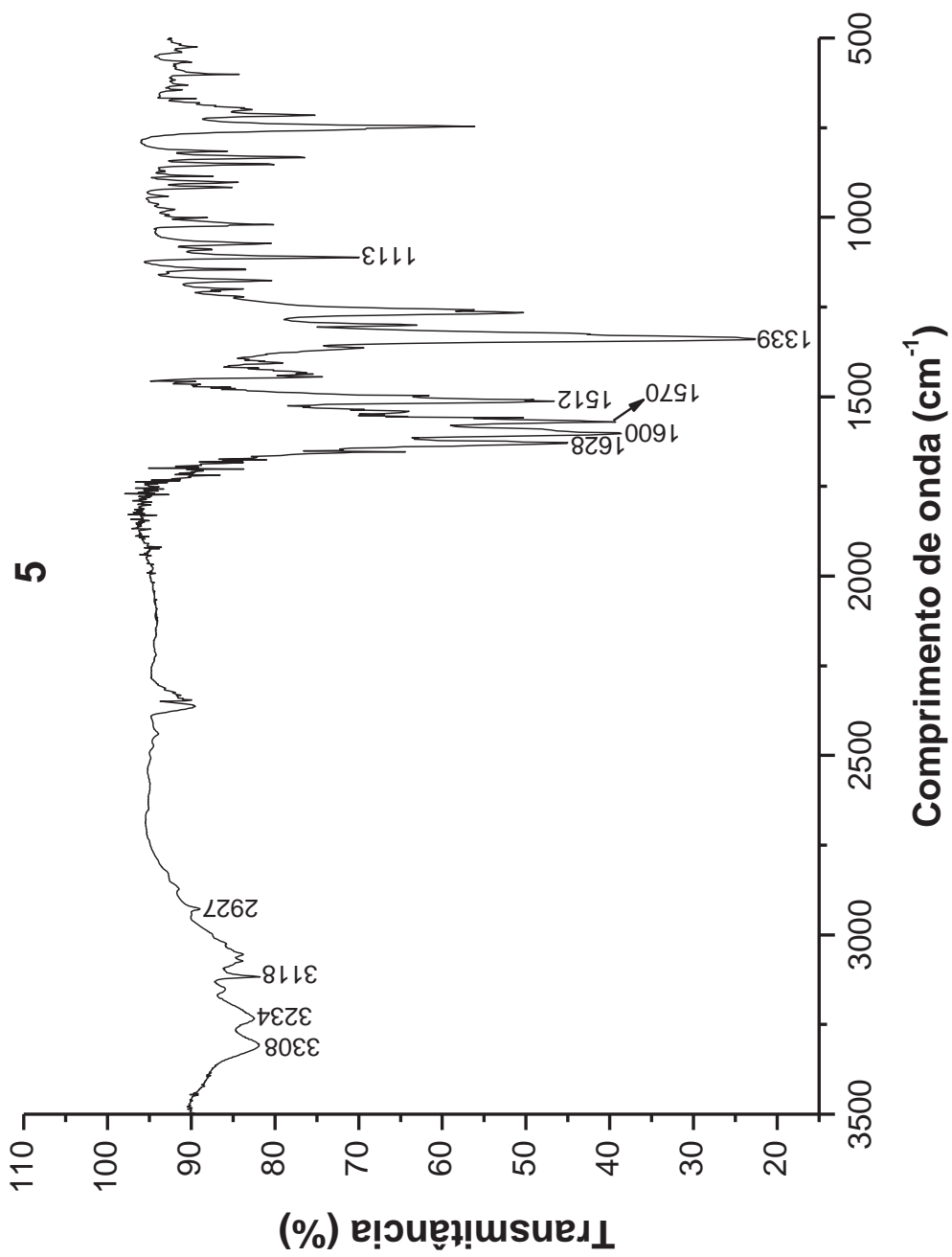
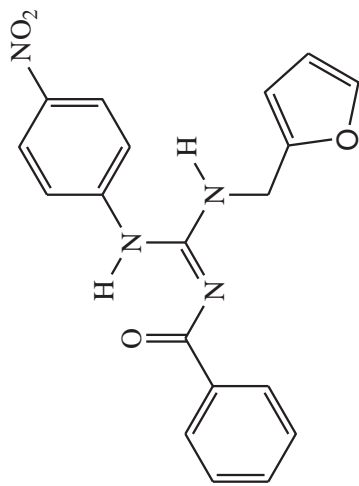
**1**

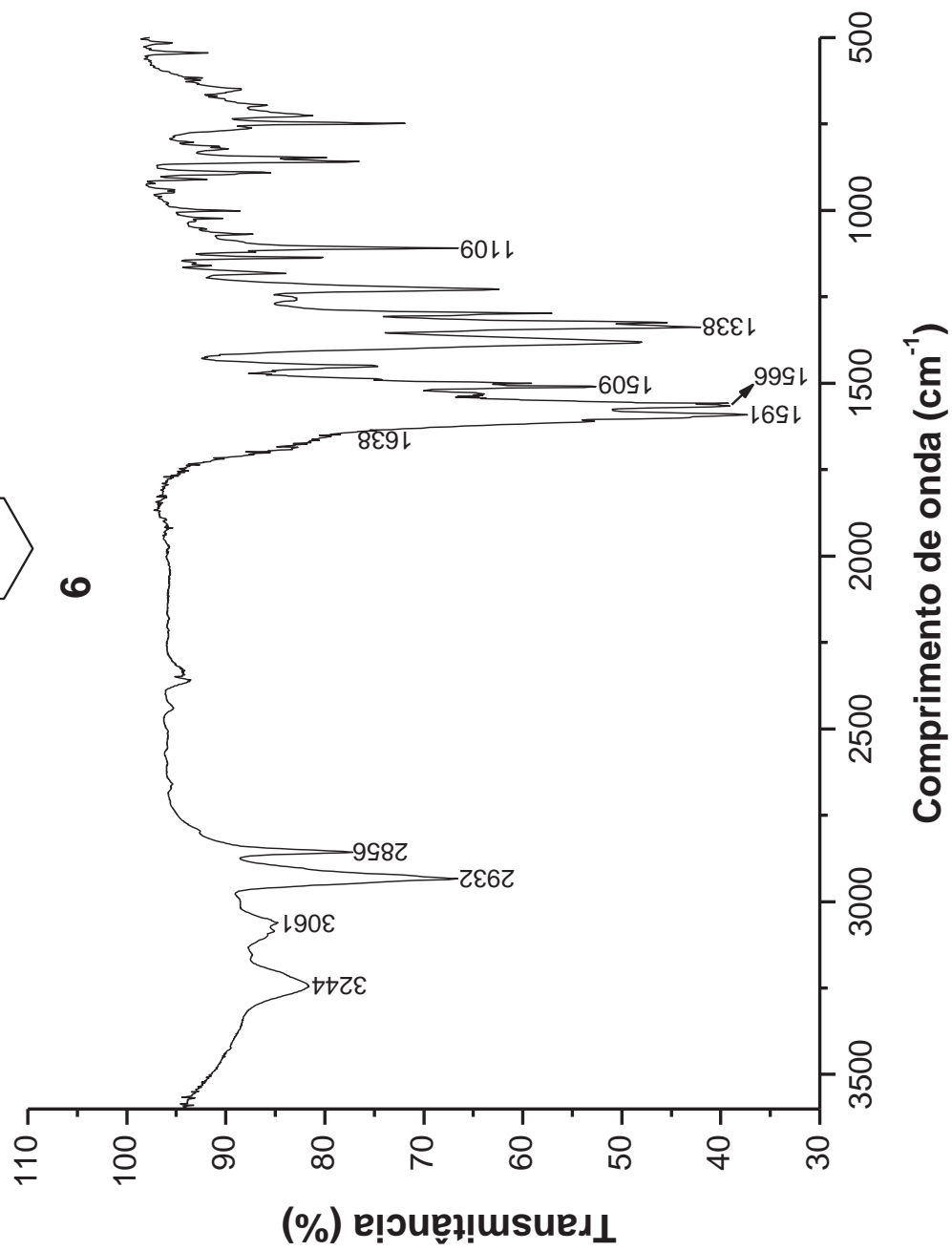
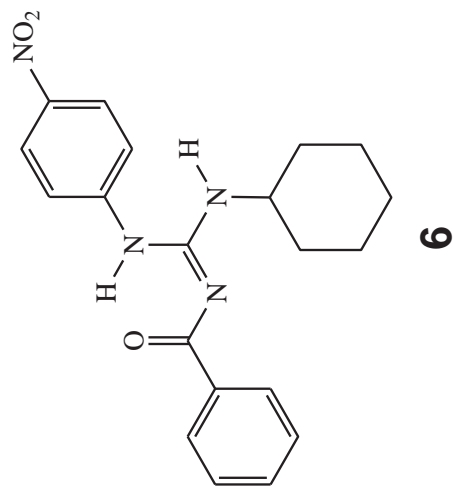


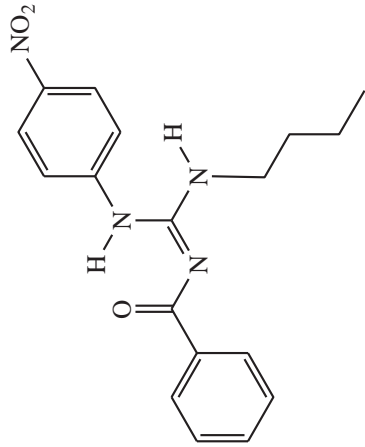




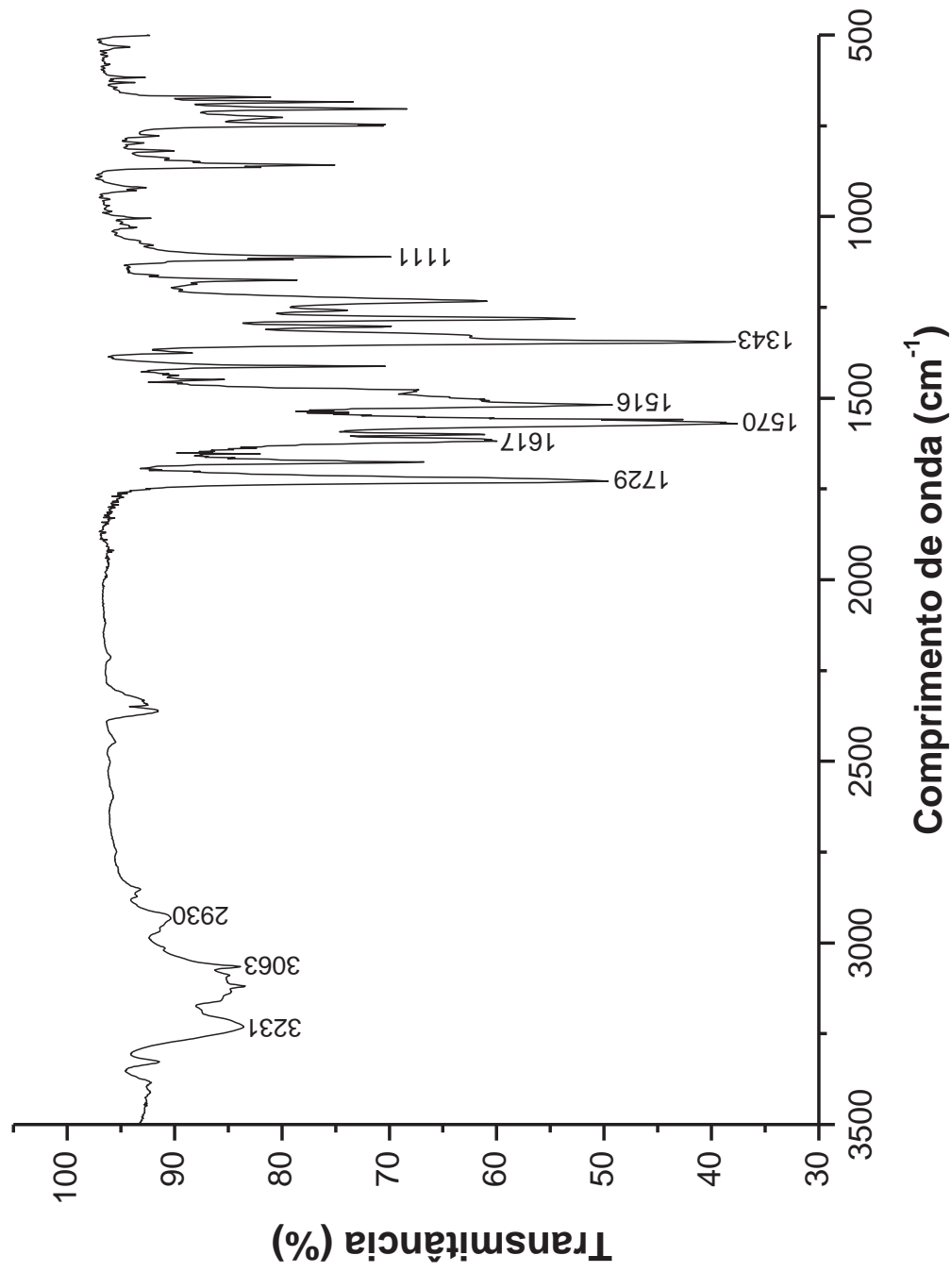


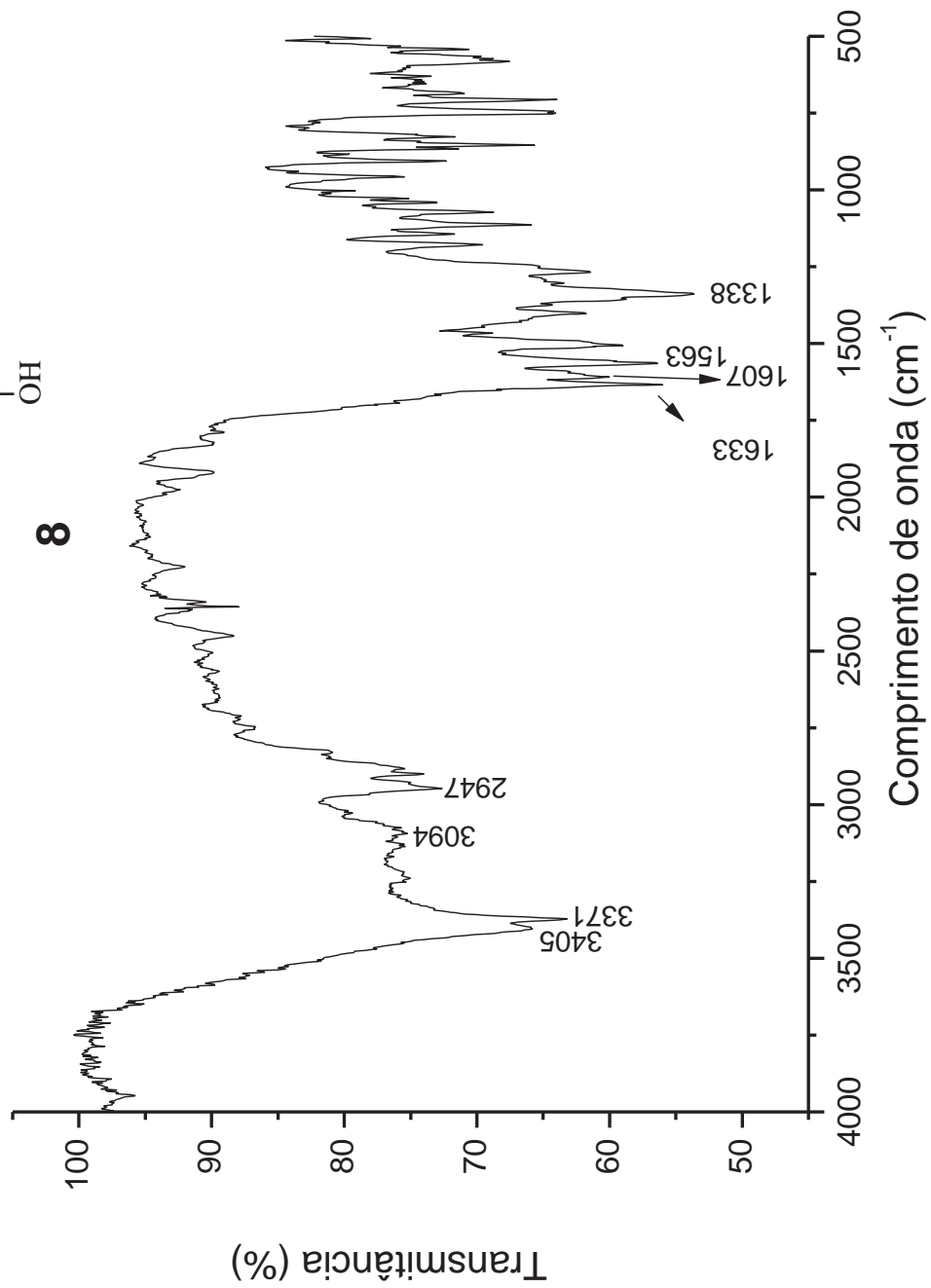
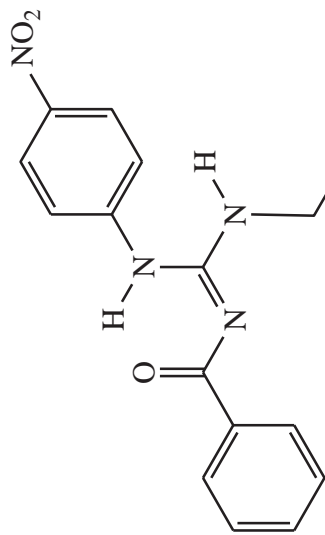


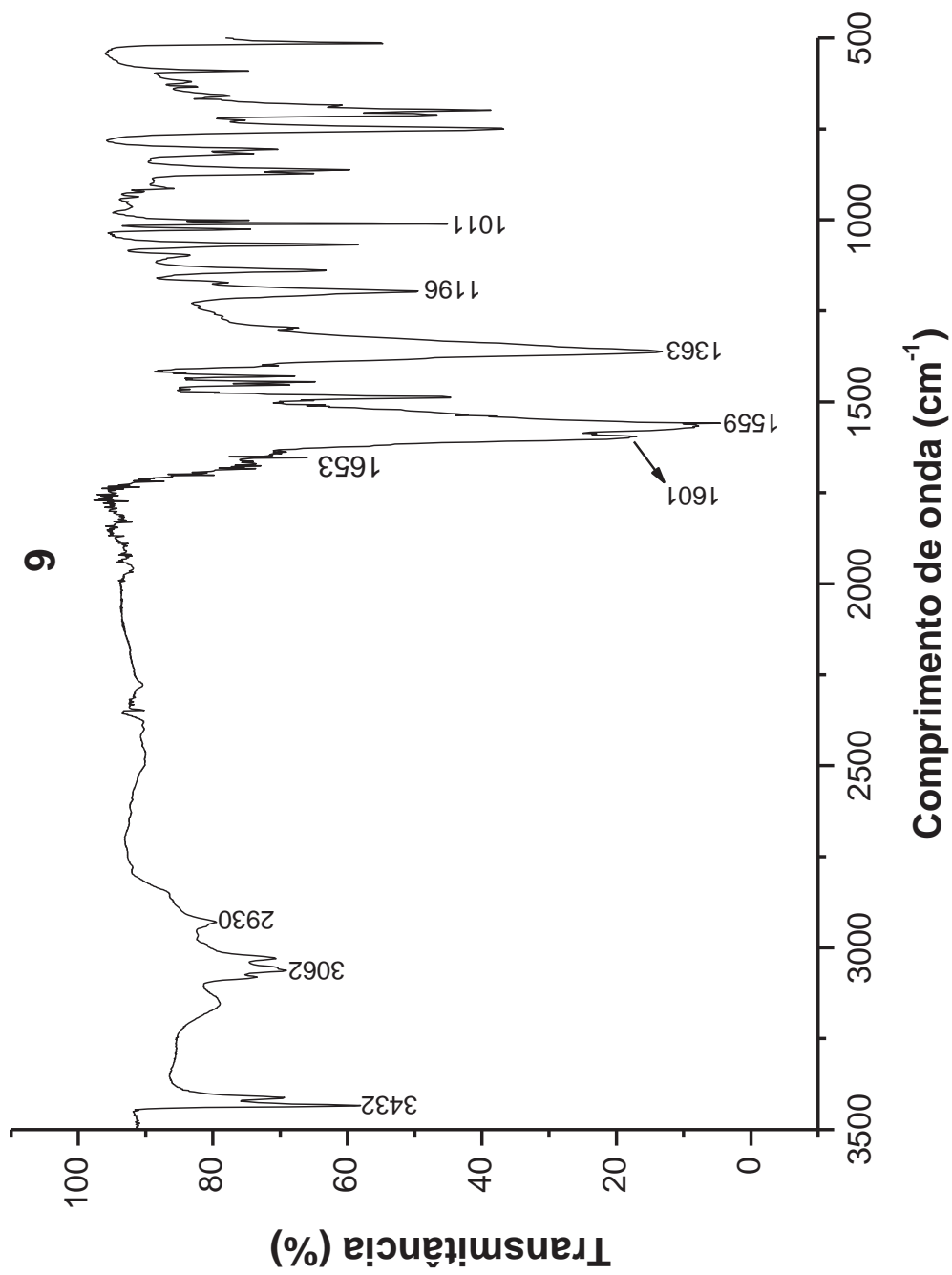
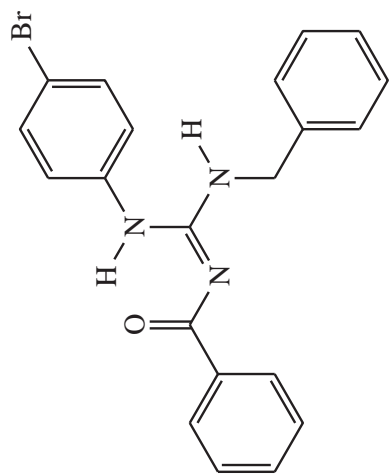


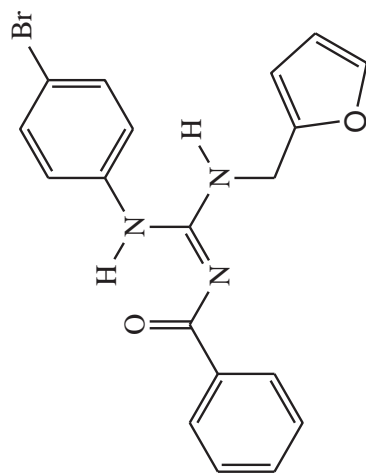
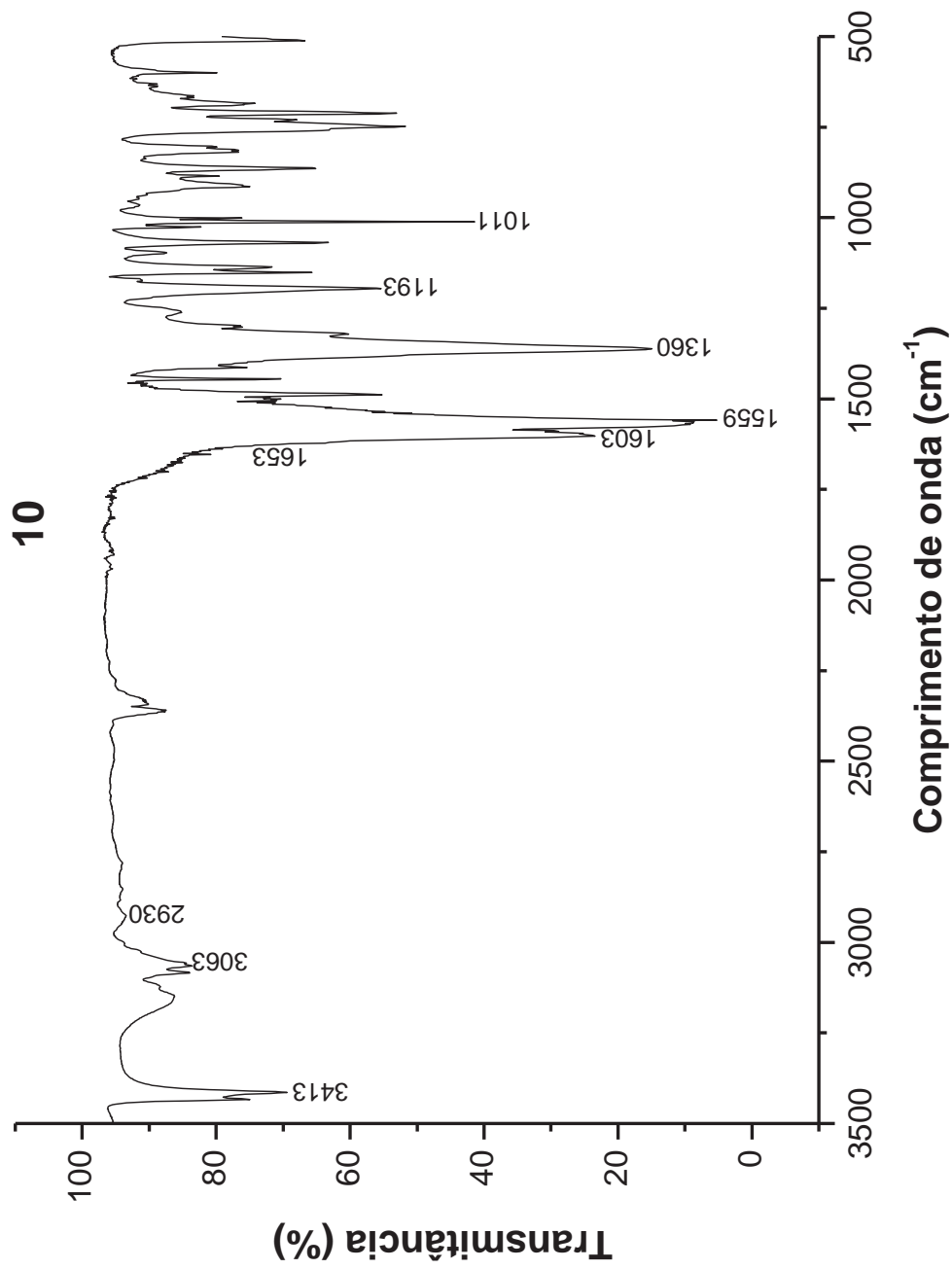


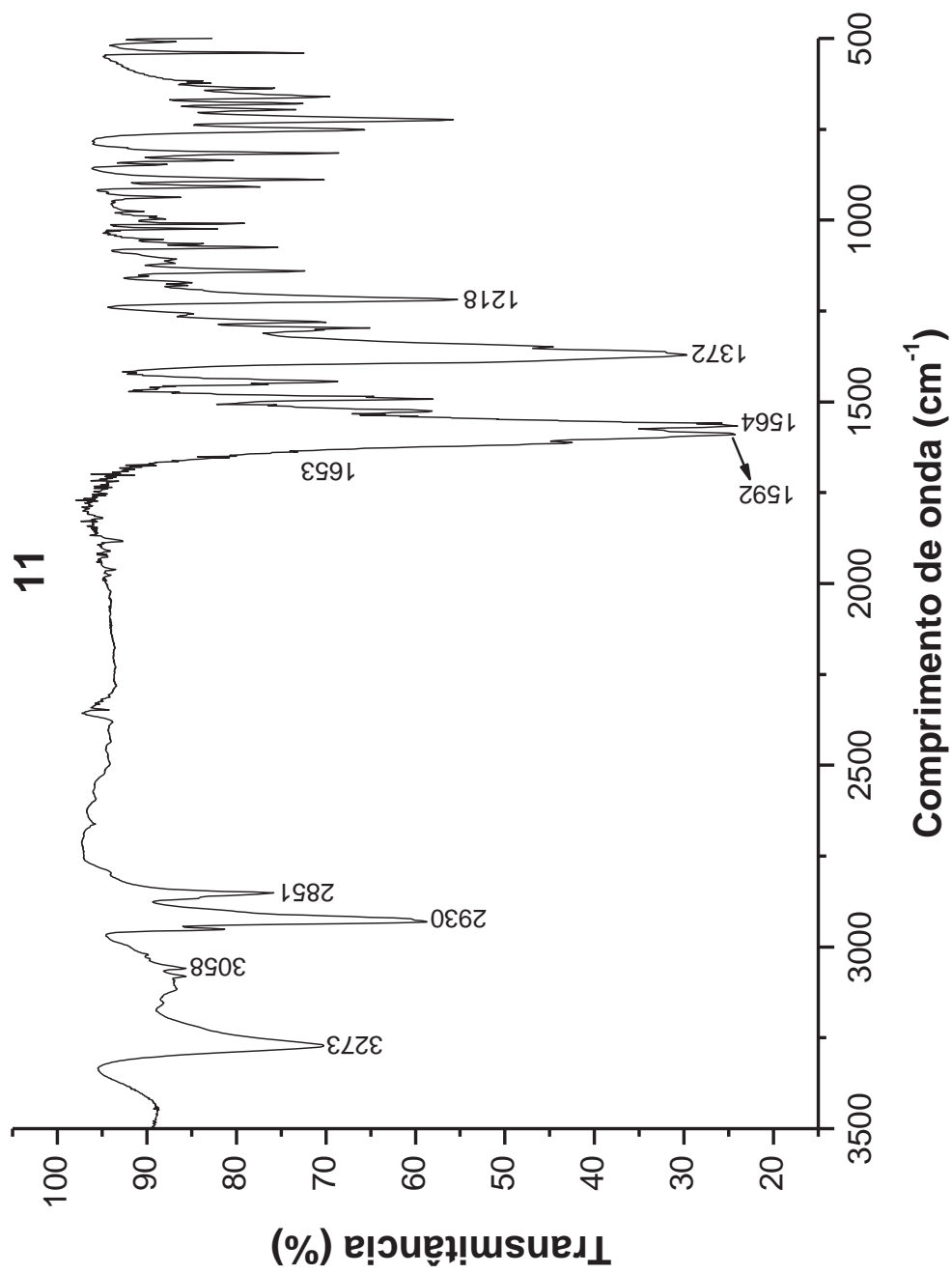
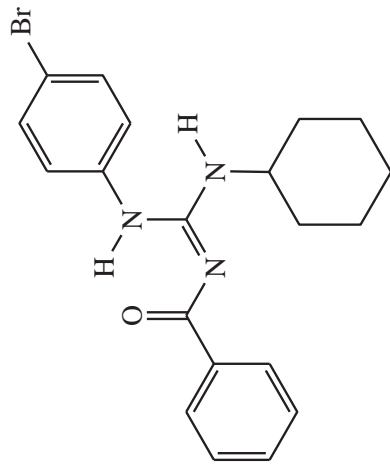
7

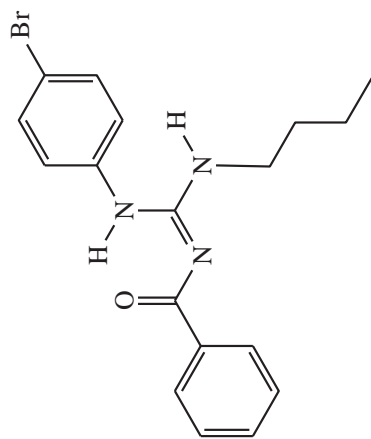




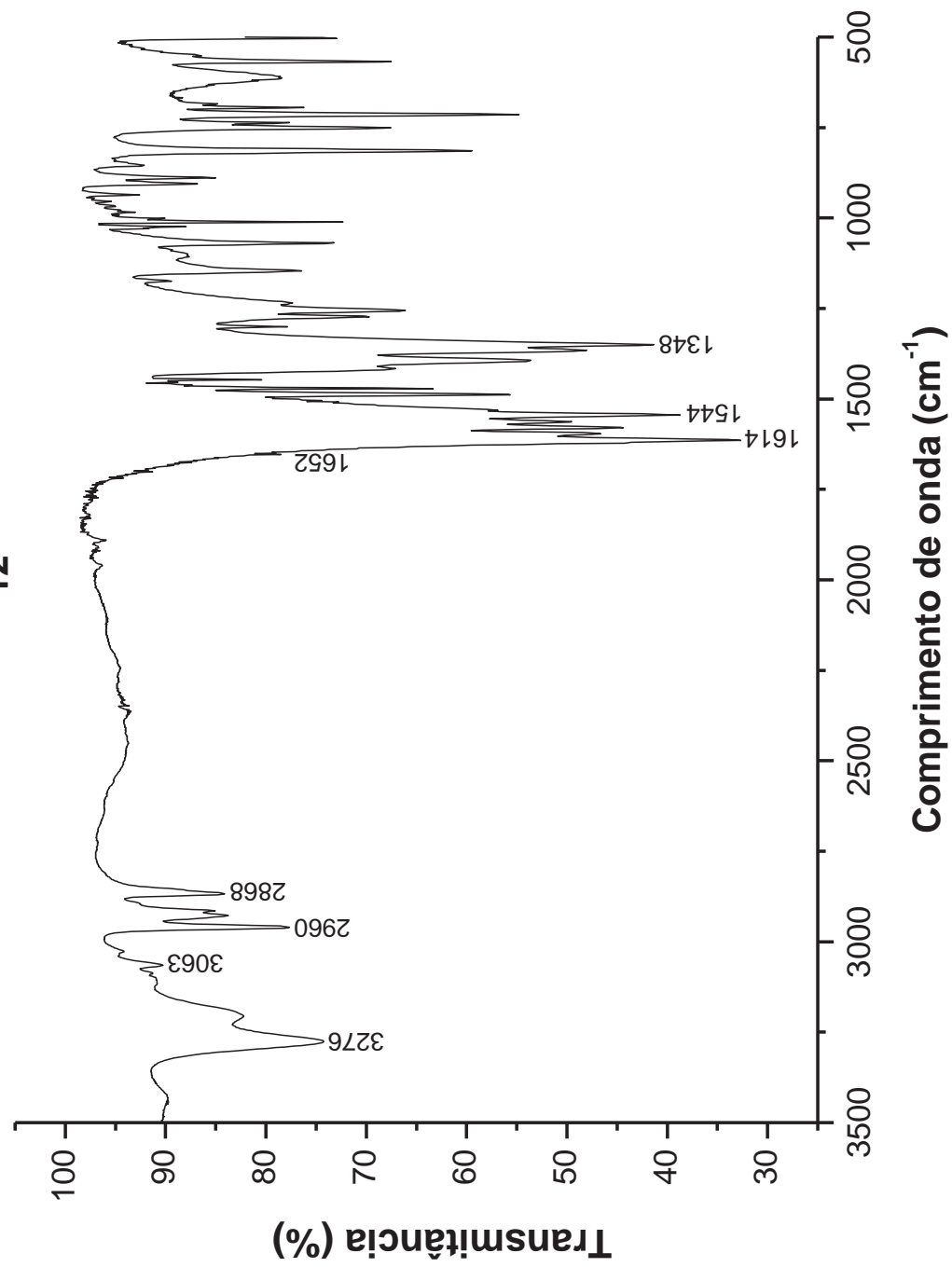


**10**

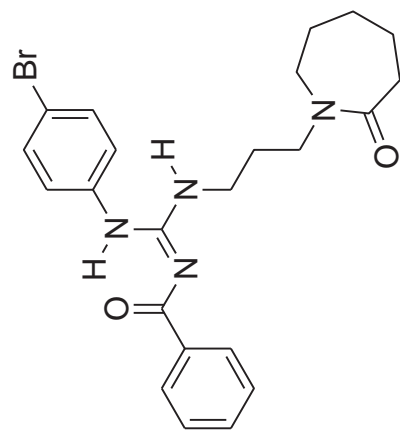
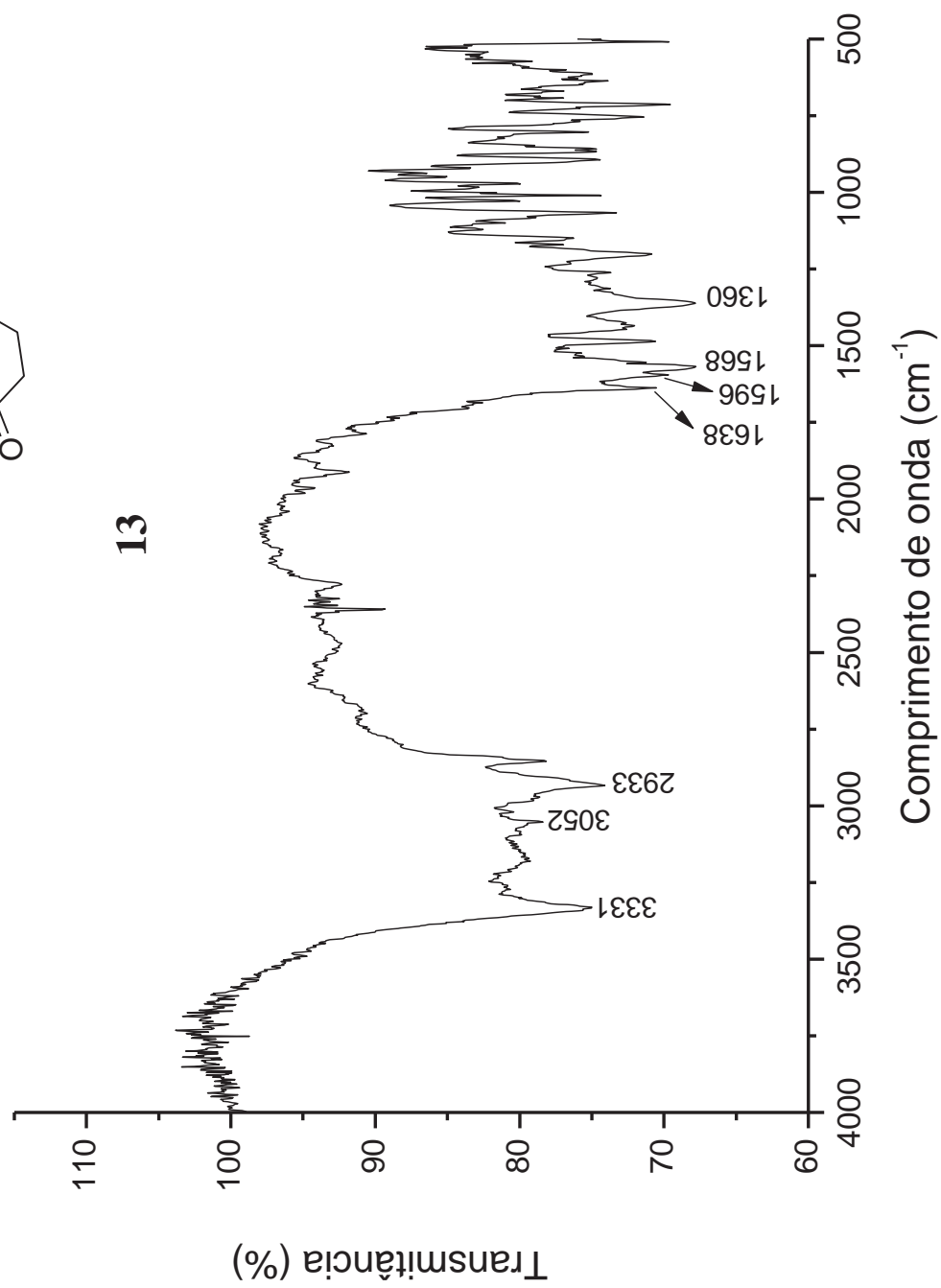


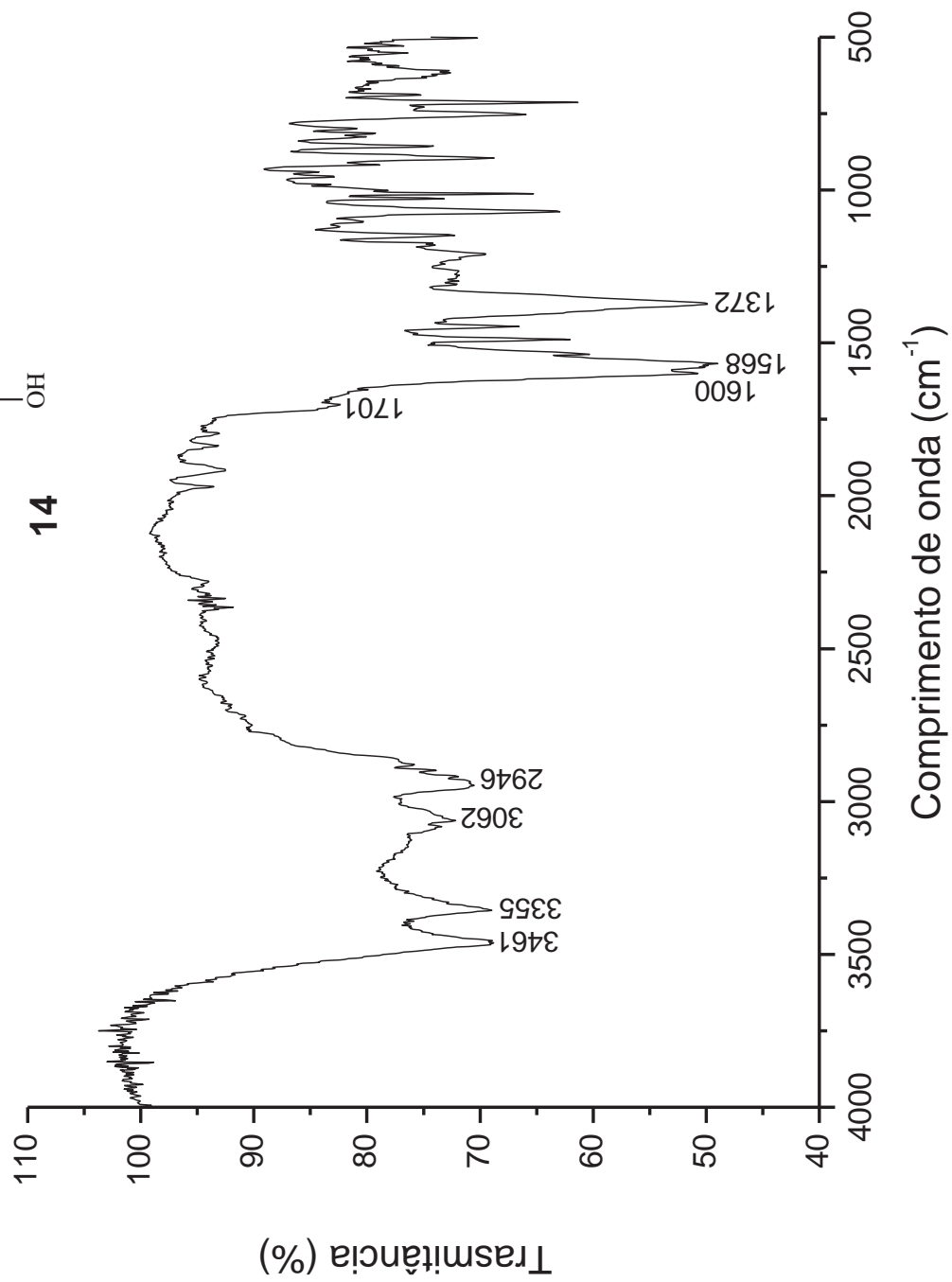
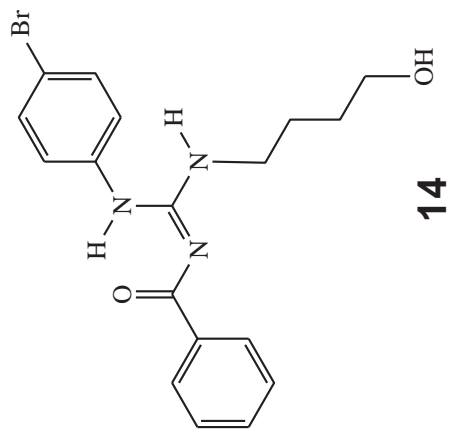


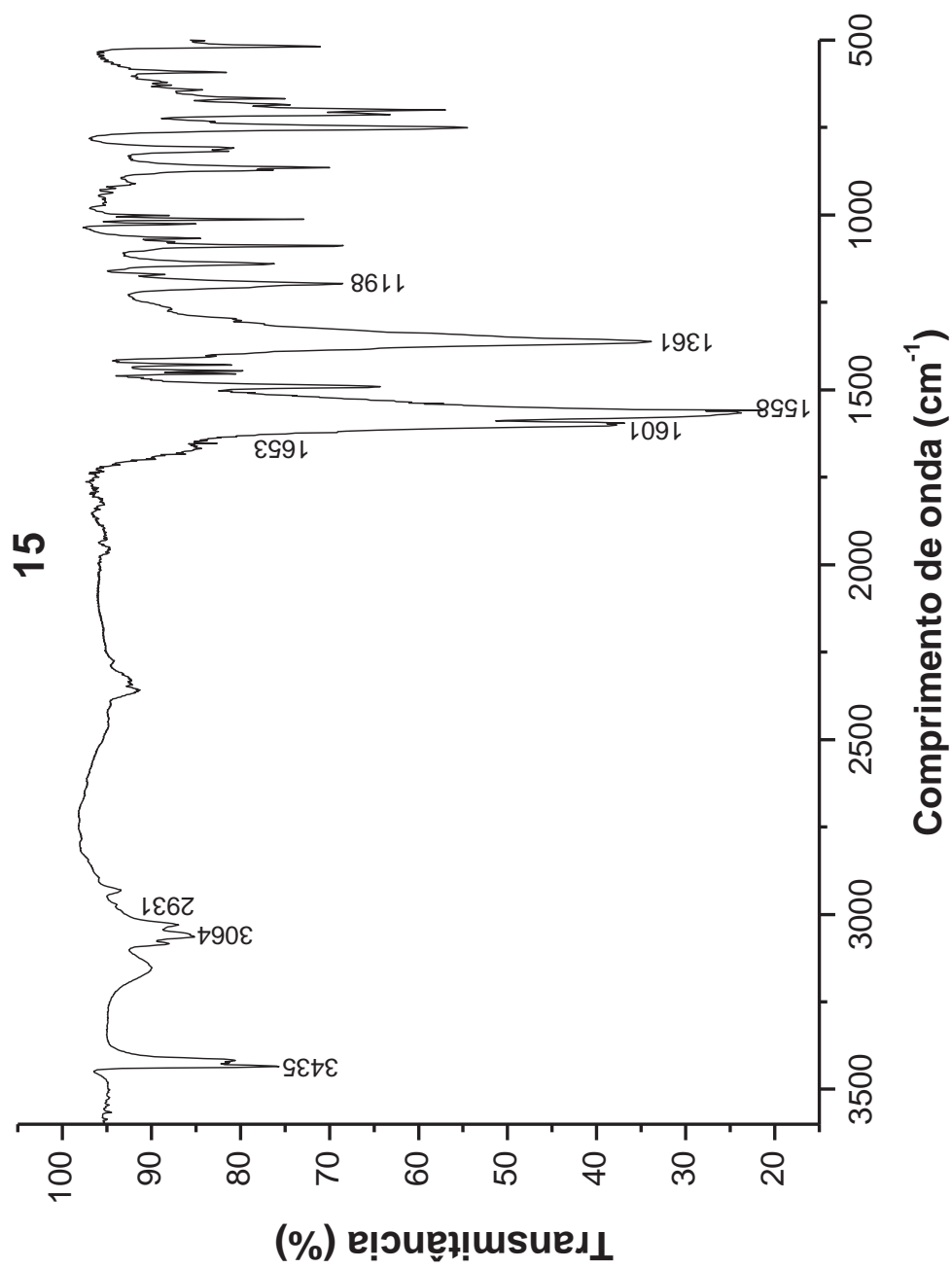
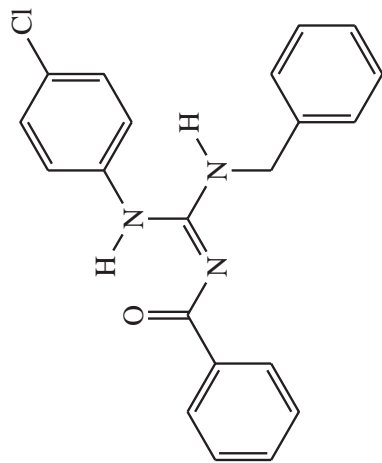
12

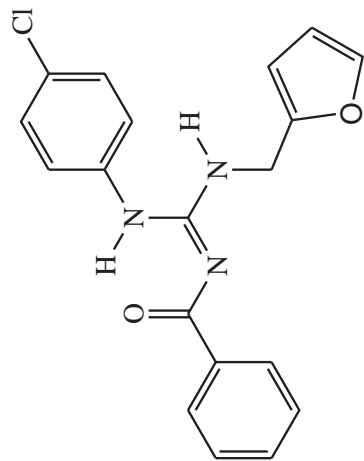
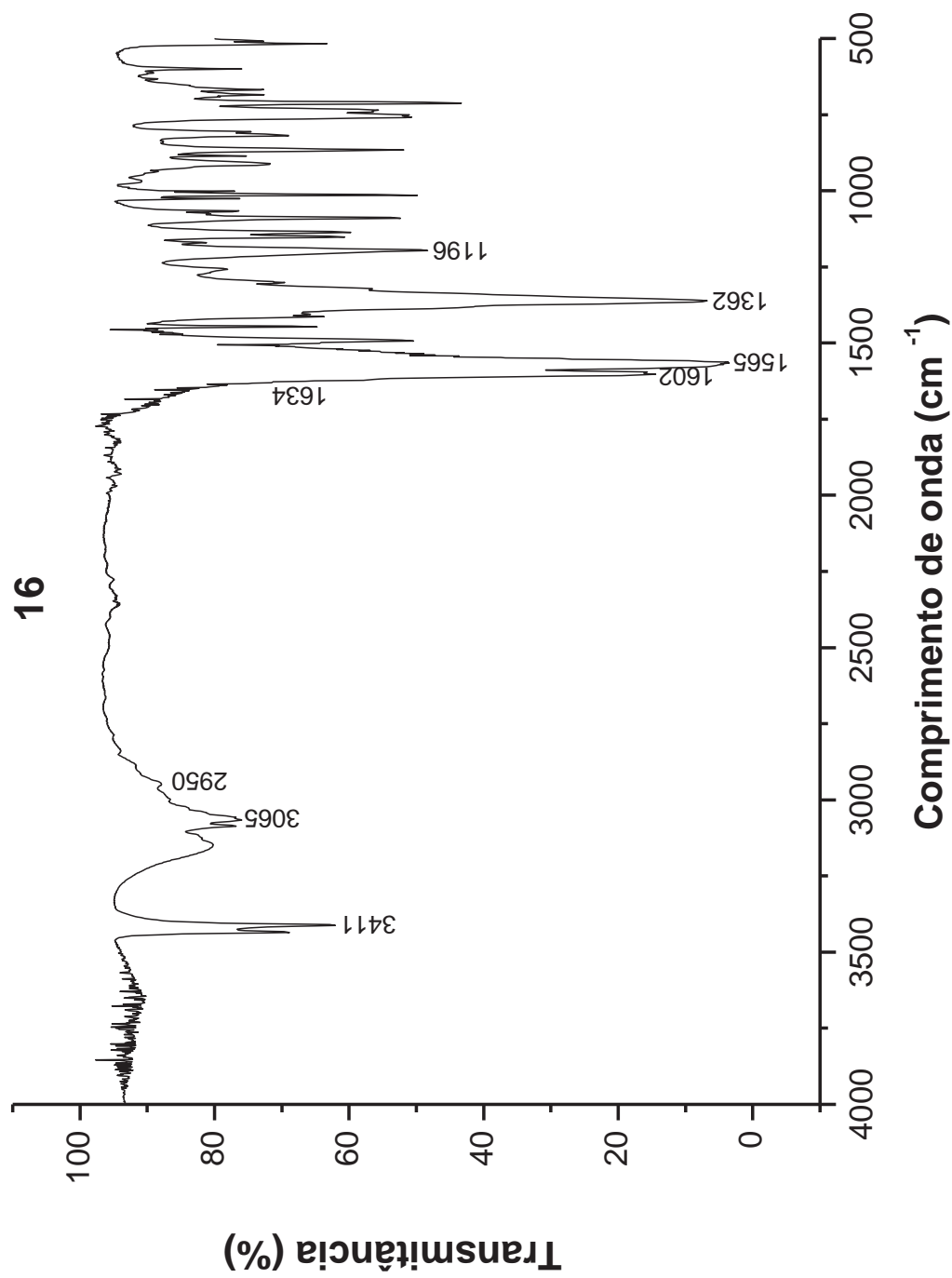


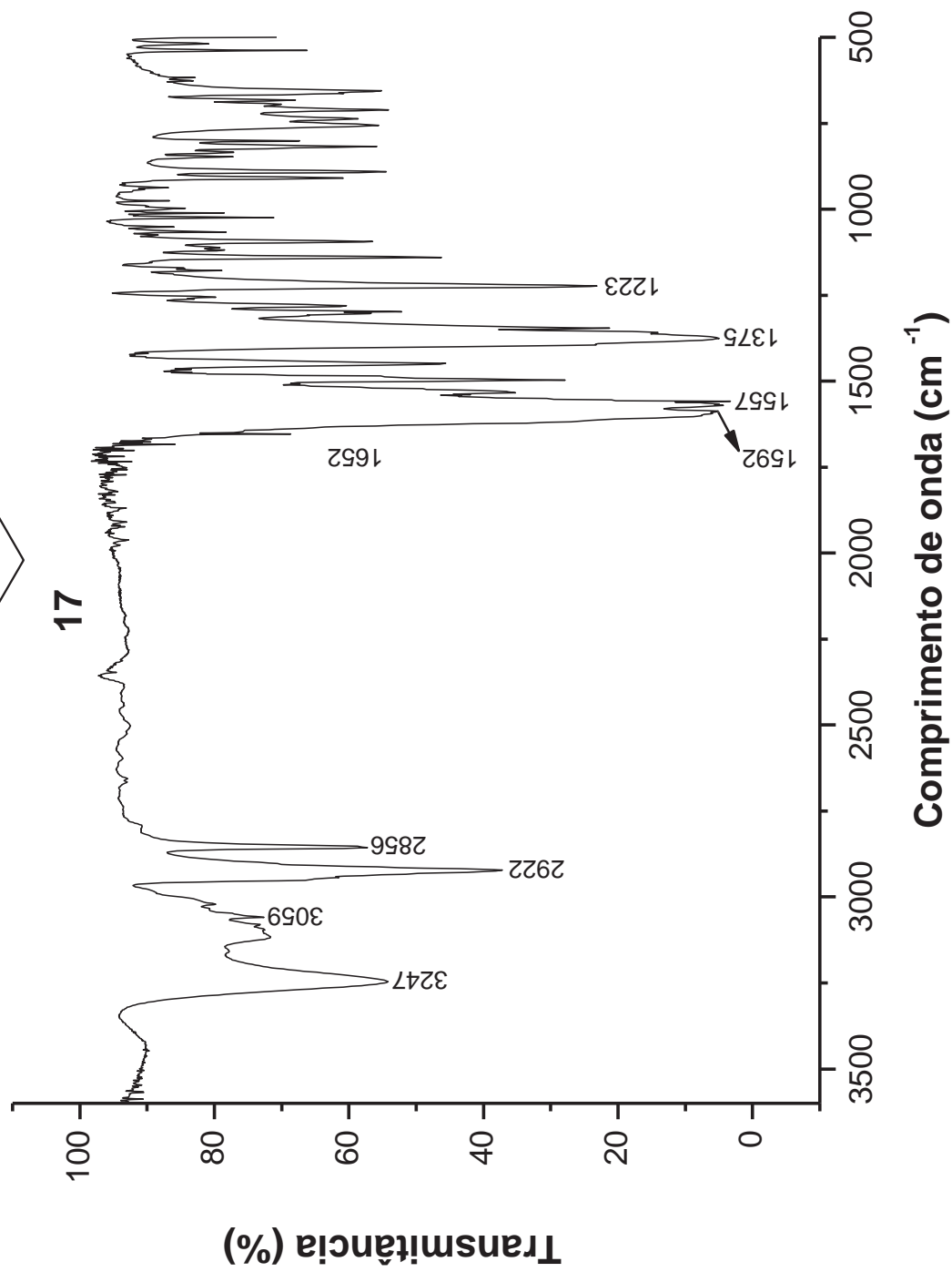
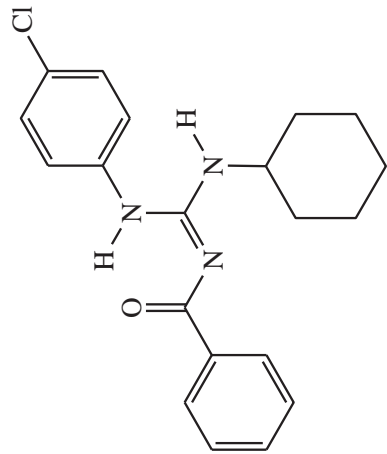


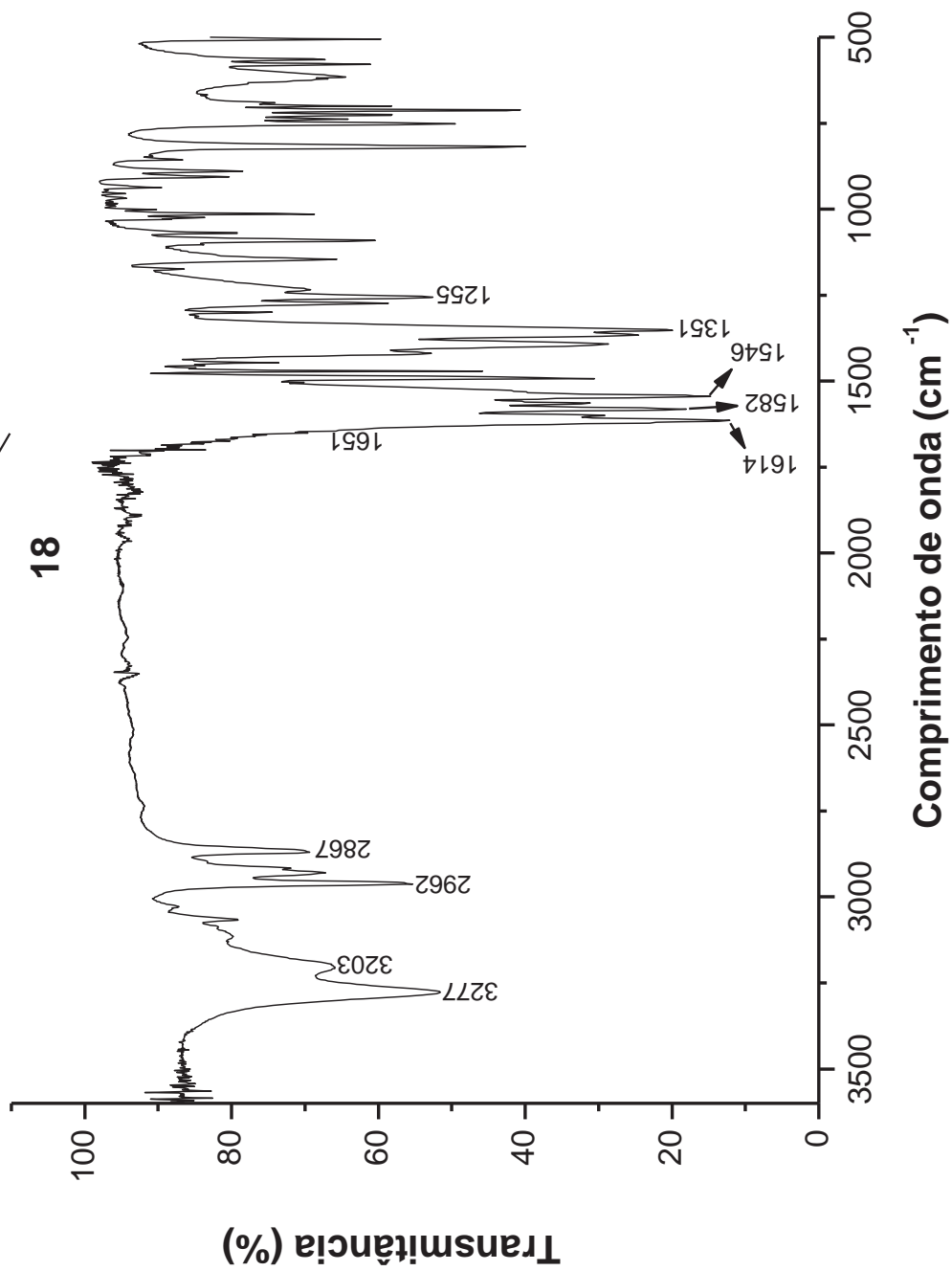
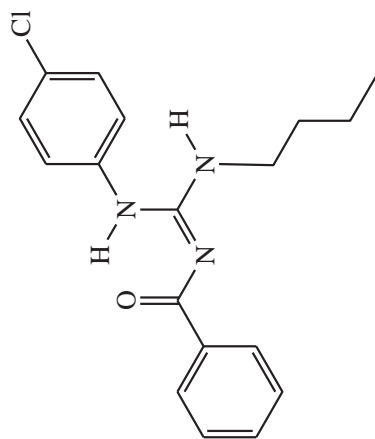
**13**

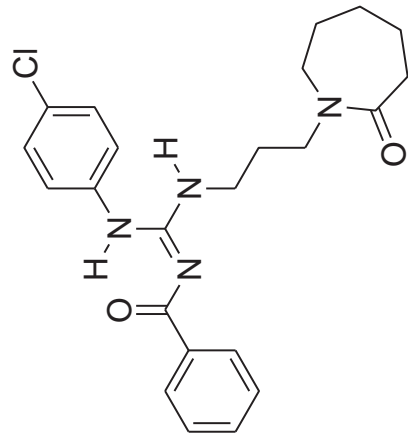
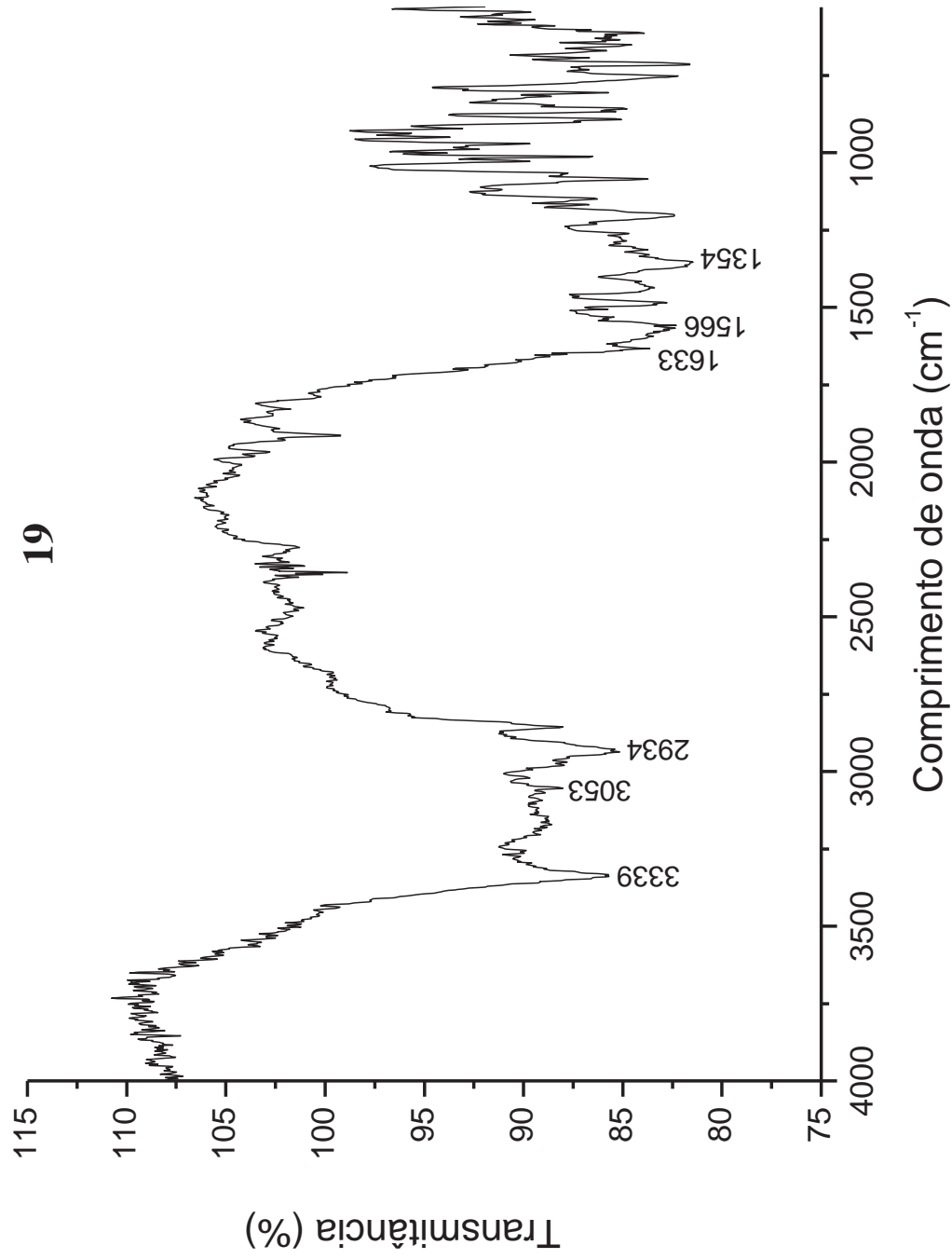


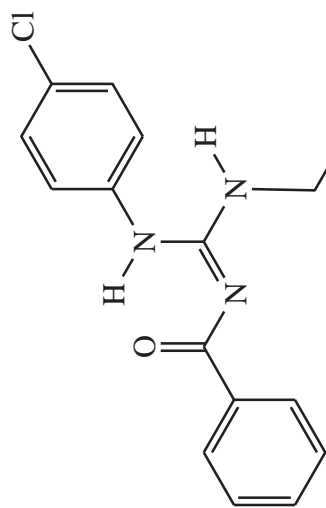


**16**





**19**

**20**