



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS  
(PPGMQ-MG)

LEONARDO CENSI LEMOS

**PLANEJAMENTO E INVESTIGAÇÃO DE METODOLOGIAS  
SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS  
DIIMIDAZOLÍNICO-PIRAZÓLICOS COM POTENCIAL AÇÃO  
TRIPANOCIDA**

Itajubá

29 de fevereiro de 2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS  
(PPGMQ-MG)

LEONARDO CENSI LEMOS

**PLANEJAMENTO E INVESTIGAÇÃO DE METODOLOGIAS  
SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS  
DIIMIDAZOLÍNICO-PIRAZÓLICOS COM POTENCIAL AÇÃO  
TRIPANOCIDA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

**Orientador: Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos**

Itajubá

29 de fevereiro de 2024

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu pai, Gilmar que sempre lutou para que eu pudesse estudar até o seu último dia.

A minha mãe Jussara que sempre esteve presente me ajudando de todas as formas possíveis, ao meu irmão Guilherme, ajudando sempre, principalmente em etapas difíceis.

A minha família, sempre se mostrando próximos nesse trajeto sinuoso.

Aos meus amigos que me ajudaram muito nas fases difíceis da minha vida, em específico aqueles que considero especiais, o Denillo G. C. de Barros, a Jade C. Ferreira, o Matheus S. Pereira, o Matheus Yuei S. Cruz, o João Vítor C. Sanches, o Marcus Vinícius R. C. de Lima e Lyah.

A República Paiol que me acolheu num momento muito delicado da minha vida e se mostraram muito atenciosos da maneira deles.

Ao meu orientador prof. Dr. Maurício Silva dos Santos que aceitou a trabalhar comigo desde o começo e se mostrou muito atencioso, entendendo que as vezes eu precisava andar mais devagar. Sempre estava disposto para me orientar, dar conselhos e ajudar com imprevistos. A sua presença foi mais que essencial para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH), em especial aqueles que dividiram o cotidiano do laboratório comigo, à Msc. Byanca Ferreira, Msc. Rafaela Corrêa, Msc. Cynthia Pereira que me ajudaram muito em todas as etapas do trabalho.

Aos membros da banca, a Dra. Cristiane França da Costa e ao Dr. Marcos Roberto de Abreu Alves, por terem aceitado o convite para avaliarem esse trabalho e dedicarem um tempo a leitura do mesmo.

Ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ-MG) e a Universidade Federal de Itajubá pela oportunidade que me foi dada. Às agências de fomento FAPEMIG e CNPq, e a Rede Mineira de Química (RQ-MG), por financiarem os equipamentos utilizados e os materiais de consumo e também a CAPES pela bolsa que me foi concedida.

À Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - RJ pelas análises feitas pela Rede de Plataformas Analíticas (PMA), em especial a Dra. Cristiane França da Costa e Msc. Eliane Gonçalves de Carvalho.

## Resumo

A Doença de Chagas (DC), mesmo sendo descoberta há 115 anos é um grande problema de saúde pública. São registrados cerca de 30 mil novos casos por ano e 14 mil mortes no mesmo período. Atualmente só existem 2 fármacos utilizados no tratamento, o benznidazol (BZ) e o nifurtimox (NF), sendo apenas o primeiro comercializado no Brasil. No entanto, a desistência do tratamento é um grande problema, atingindo cerca de 20% devido aos efeitos colaterais, longa duração da administração e ineficácia na fase crônica da DC. Em busca de novos candidatos com ação tripanocida, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado diversos sistemas heterocíclicos para avaliação antiparasitária. Neste trabalho, o objetivo foi sintetizar e avaliar a atividade tripanocida de 9 derivados inéditos 1-aril-3-(metil(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il))-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-i)**. Foram sintetizados 18 intermediários-chave, 5-amino-1-aril-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **2(a-i)**, 1-aril-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **3(a-c,e-i)**, 2-amino-1,1,3-tricianoprop-2-eno **4**, com rendimentos de 31 a 85%. Com relação à síntese dos compostos planejados **1(a-i)**, onze metodologias foram testadas na tentativa de obter **1a** e, em nenhuma delas, o produto foi obtido. Todavia, ao empregar metodologias usando etilenodiamina (EDA) e dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), foi obtido um produto inesperado: 8-fenil-2,3-di-hidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-tiol **6a**, com rendimento de 29%. Utilizando esse procedimento foram também obtidos outros 3 produtos **6(e,f,h)** com rendimentos variando de 11 a 87%. Todos os compostos tiveram as suas estruturas confirmadas por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e ressonância magnética nuclear (RMN).

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Heterociclos; Pirazol; Imidazolina; *Trypanosoma cruzi*.

## Abstract

Chagas Disease (CD), an illness discovered by Carlos Chagas 115 years ago, remains a great public health problem. It has been reported 30 thousand new cases annually and causing 14 thousand deaths during the same period of time. Currently, two drugs only are used in the chemotherapy, benznidazole (BZ) and nifurtimox (NF). The former is the unique commercially available in Brazil, but its major issue is a high treatment dropout rate (around 20%), due to severe side effects and long periods of administration, in addition to its lack of efficacy in the chronic phase of CD. In the search for new candidates with potential trypanocidal effect, our research group has been synthesizing several heterocyclic systems for their antiparasitic evaluation. In this work, the aim is to synthesize and evaluate the trypanocidal activity of 9 new 1-aryl-3-(methyl(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl))-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles derivatives **1(a-i)**. Eighteen key intermediates were synthesized: 5-amine-1-aryl-4-cyane-3-(methylcyane)-1*H*-pyrazoles **2(a-i)**, 1-aryl-4-cyane-3-(methylcyane)-1*H*-pyrazoles **3(a-c,e-i)**, 2-amine-1,1,3-tricyaneprop-2-ene **4**, isolated in 31-85% yields. Regard to synthesis of the desired compounds **1(a-i)**, eleven methodologies were evaluated in attempt to obtain **1a** and none of them generated this compound. However, when it was employed classical methodology, involving ethylenediamine (EDA) and carbon disulfide (CS<sub>2</sub>), an unexpected compound was obtained: 8-phenyl-2,3-dihydro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-5-thiol **6a**, in 29% yield. From similar experimental procedure more three compounds were obtained, **6(e,f,h)**, in 11-87% yields. All compounds had its structure confirmed by Fourier-Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy, High-Resolution Mass Spectrometry (HRMS), and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) analysis.

**Keywords:** Chagas disease; Heterocycles; Pyrazole; Imidazoline; *Trypanosoma cruzi*.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Representações estruturais de cinco fármacos entre os mais vendidos em 2021 que possuem heterociclos.....	1
<b>Figura 2.</b> Representações estruturais de alguns fármacos que possuem heterociclos nitrogenados. ....	2
<b>Figura 3.</b> Representação estrutural do pirazol. ....	2
<b>Figura 4.</b> Representações de alguns fármacos contendo o núcleo pirazólico. ....	4
<b>Figura 5.</b> Representações estruturais do imidazol e dos isômeros da imidazolina. ....	4
<b>Figura 6.</b> Representações de alguns fármacos contendo o núcleo imidazólico.....	7
<b>Figura 7.</b> Distribuição dos casos de DC.....	8
<b>Figura 8.</b> Ciclo de vida do T. cruzi. ....	9
<b>Figura 9.</b> Representações estruturais do BZ e do NF.....	10
<b>Figura 10.</b> Representação estrutural do fosravuconazol E1224.....	10
<b>Figura 11.</b> Representações estruturais dos compostos analisados com os maiores valores de IS. ....	11
<b>Figura 12.</b> Estratégia de planejamento dos produtos <b>1(a-i)</b> . ....	11
<b>Figura 13.</b> Representação estrutural dos derivados <b>1(a-i)</b> . ....	13
<b>Figura 14.</b> Representações estruturais dos intermediários-chave <b>2(a-i)</b> e <b>3(a-i)</b> . ....	13
<b>Figura 15.</b> Exemplificação da CCD da reação de obtenção de <b>4</b> . ....	15
<b>Figura 16.</b> Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário <b>4</b> . ....	16
<b>Figura 17.</b> Representações estruturais dos intermediários <b>2(a-i)</b> . ....	17
<b>Figura 18.</b> Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário <b>2a</b> . ....	19
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2a</b> (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ). ....	21
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do intermediário <b>2a</b> (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ). ....	21
<b>Figura 21.</b> Espectro de HRMS do intermediário <b>2a</b> . ....	23
<b>Figura 22.</b> Representações estruturais dos intermediários <b>3(a-i)</b> . ....	24
<b>Figura 23.</b> Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário <b>3a</b> . ....	26
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ). ....	28
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ). ....	28
<b>Figura 26.</b> Espectro de HRMS do intermediário <b>3a</b> . ....	30
<b>Figura 27.</b> Representações estruturais dos produtos planejados <b>1(a-i)</b> . ....	31
<b>Figura 28.</b> Ilustração da CCD da reação da entrada <b>B</b> . ....	33
<b>Figura 29.</b> Representações das estruturas do produto desejado ( <b>1a</b> ) e do produto obtido ( <b>6a</b> ). .....	34
<b>Figura 30.</b> Espectro de absorção na região do infravermelho do produto <b>6a</b> . ....	36
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do produto <b>6a</b> (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ). ....	37

<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto <b>6a</b> (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ). .....	38
<b>Figura 33.</b> DEPT-135 do produto <b>6a</b> (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ).....	39
<b>Figura 34.</b> Espectro de HRMS do produto <b>6a</b> . .....	40
<b>Figura 35.</b> Representações estruturais dos intermediários-chave obtidos. ....	45
<b>Figura 36.</b> Representação estrutural da série proposta <b>6(a-i)</b> .....	46

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Reações do pirazol atuando como ácido (azul) e como base (vermelho).....	3
<b>Esquema 2.</b> Metodologia de síntese de pirazóis tetrassubstituídos pelo método de Knorr....	3
<b>Esquema 3.</b> Metodologia de síntese de pirazóis utilizando etoximetilenomalononitrila e hidrazinas monossubstituídas. ....	3
<b>Esquema 4.</b> Metodologia de síntese de pirazóis pelo método de Pechmann.....	3
<b>Esquema 5.</b> Metodologia de síntese de 2-imidazolina a partir de uma diamida amina.....	5
<b>Esquema 6.</b> Metodologia de síntese de 2-fosfinato-2-imidazolina a partir de cloreto fosfínico e utilizando enxofre como catalisador.....	5
<b>Esquema 7.</b> Metodologia de síntese de 2-imidazolina tetrassubstituída a partir de amidina. ....	5
<b>Esquema 8.</b> Metodologia de síntese de 2-imidazolina pentassubstituída a partir de imina e haletos de acila. ....	6
<b>Esquema 9.</b> Metodologia de síntese de 1-aryl-2-imidazolinas a partir de derivados de EDA e arilnitrilas. ....	6
<b>Esquema 10.</b> Metodologia de síntese de derivados pirazol-imidazolínicos. ....	7
<b>Esquema 11.</b> Rota sintética para a obtenção dos produtos <b>1(a-i)</b> e dos intermediários <b>2(a-i)</b> e <b>3(a-i)</b> . ....	14
<b>Esquema 12.</b> Representação da síntese do intermediário <b>4</b> . ....	14
<b>Esquema 13.</b> Proposta do mecanismo da reação de dimerização da malononitrila para a obtenção de <b>4</b> . ....	15
<b>Esquema 14.</b> Representação da reação obtenção de <b>2(a-i)</b> a partir de <b>5(a-i)</b> .....	17
<b>Esquema 15.</b> Representação da reação de obtenção de <b>5'(a-i)</b> . ....	17
<b>Esquema 16.</b> Representação do mecanismo de obtenção de <b>2(a-i)</b> .....	18
<b>Esquema 17.</b> Representação da reação de obtenção de <b>3(a-i)</b> a partir de <b>2(a-i)</b> .....	24
<b>Esquema 18.</b> Representação do mecanismo de obtenção de <b>3(a-i)</b> a partir de <b>2(a-i)</b> .....	25
<b>Esquema 19.</b> Reação geral da síntese de <b>1(a-i)</b> a partir de <b>3(a-i)</b> . ....	31
<b>Esquema 20.</b> Proposta mecanística para formação de <b>6a</b> . ....	35
<b>Esquema 21.</b> Rota sintética para a obtenção a dos produtos <b>1(a-i)</b> e dos intermediários <b>2(a-i)</b> e <b>3(a-i)</b> . ....	41
<b>Esquema 22.</b> Síntese do intermediário 2-amino-1,1,3-tricianoprop-1-eno <b>4</b> .....	41
<b>Esquema 23.</b> Síntese dos intermediários 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1H-pirazol <b>2(a-i)</b> .....	42
<b>Esquema 24.</b> Representação da obtenção de <b>3(a-i)</b> a partir de <b>2(a-i)</b> . ....	43
<b>Esquema 25.</b> Representação da obtenção dos produtos inesperados <b>6(a,d-f,h)</b> .....	43



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Dados das análises de atividade biológica dos compostos <b>A-C</b> e do fármaco controle BZ. ....	10
<b>Tabela 2.</b> Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para o intermediário <b>4</b> . ...	16
<b>Tabela 3.</b> Rendimentos e faixas de fusão dos produtos <b>2(a-i)</b> . ....	18
<b>Tabela 4.</b> Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para os intermediários <b>2(a-i)</b> . ....	20
<b>Tabela 5.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ ppm, J Hz) para os derivados <b>2(a-i)</b> . ....	22
<b>Tabela 6.</b> Dados de HRMS para os intermediários <b>2(a,b,d-f,i-l)</b> . ....	23
<b>Tabela 7.</b> Rendimentos e faixas de fusão dos intermediários <b>3(a-i)</b> . ....	25
<b>Tabela 8.</b> Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para os intermediários <b>3(a-i)</b> . ....	26
<b>Tabela 9.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ ppm, J Hz) para os derivados <b>3(a-i)</b> . ....	29
<b>Tabela 10.</b> Resultados da análise de HRMS dos intermediários <b>3(a-i)</b> . ....	30
<b>Tabela 11.</b> Tentativas de otimização da síntese de <b>1a</b> . ....	32
<b>Tabela 12.</b> Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para o produto <b>6a</b> . ....	36
<b>Tabela 13.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , $\delta$ ppm, J Hz) para os derivados <b>6(a,e,h)</b> . ....	38
<b>Tabela 14.</b> Dados de HRMS do composto <b>6a</b> . ....	40

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

ATR	Refletância Total Atenuada, do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i>
BENDITA	Novas Dosagens de Benznidazol, Tratamento Aprimorado e Associações Terapêuticas, do inglês <i>Benznidazole New Doses Improved Treatment &amp; Therapeutic Association</i>
BZ	Benznidazol
CC <sub>50</sub>	Concentração Citotóxica média para 50% das células
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
d	Dupleto
DC	Doença de Chagas
dd	Dupleto de dupletos
ddd	Dupleto de dupletos de dupletos
DEPT	Intensificação sem Distorção por Transferência de Polarização, do inglês <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
DNDi	Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas, do inglês <i>Drug for Neglected Diseases initiative</i>
dt	Dupleto de tripletos
DTN	Doença Tropical Negligenciada
EDA	Etilenodiamina
ESI-MS	Ionização por Eletrospray, do inglês <i>Electrospray Ionization</i>
EtOH	Etanol
FT-IR	Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier, do inglês <i>Fourier-transform Infrared Spectroscopy</i>
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução, do inglês <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
IC <sub>50</sub>	Concentração para Inibição de 50% do alvo
IC <sub>90</sub>	Concentração para Inibição de 90% do alvo
IS	Índice de Seletividade
<i>J</i>	Constante de acoplamento

LAFEPE	Laboratório Farmacêutico de Pernambuco
LaSSH	Laboratório de Síntese de Sistema Heterocíclicos
LUC	Laboratório de Ultraestrutura Celular
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês <i>Low Density Lipoprotein</i>
m	Multipeto
M	Íon molecular
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MeOH	Metanol
MMRR	Mieloma Múltiplo Refratário ou que Reapareceu
MN	Malononitrila
MW	Micro-ondas, do inglês <i>microwave</i>
NF	Nifurtimox
OMS	Organização Mundial da Saúde
Q-TOF	Quadrupolo tempo de voo, do inglês <i>Quadrupole Time-of-flight</i>
Rf	Fator de Retenção
rf	Refluxo
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio 1
s	Simpleto
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
t	Tripleto
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
THF	Tetra-hidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
tt	Tripleto de tripletos
v	Estiramento
<i>v<sub>as</sub></i>	Estiramento assimétrico
<i>v<sub>s</sub></i>	Estiramento simétrico
δ	Deformação angular no plano ou deslocamento químico

# Sumário

1 - INTRODUÇÃO .....	1
1.1 - HETEROCICLOS .....	1
1.1.1 - Pirazol .....	2
1.1.2 - Imidazolinas .....	4
1.2 – DOENÇAS TROPICAS NEGLIGENCIADAS.....	7
1.2.1- Doença de Chagas.....	8
2 - OBJETVOS.....	13
2.1 - OBJETIVOS GERAIS .....	13
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	14
3.1 - ROTA SÍNTECA .....	14
3.2 - SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS <b>4</b> , <b>2(a-i)</b> e <b>3(a-i)</b> .....	14
3.2.1 - Síntese do 2-amino-1,1,3-tricianoprop-1-eno <b>4</b> .....	14
3.2.2 - Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>2(a-i)</b> .	16
3.2.3 - Síntese dos intermediários 1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>3(a-i)</b> .....	23
3.3 - SÍNTESE DOS PRODUTOS FINAIS <b>1(a-i)</b> .....	30
3.3.1 - Tentativas de síntese dos produtos 1-aryl-3-(metil(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il))-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>1(a-i)</b> .....	30
4 – METODOLOGIA.....	41
4.1 – ROTA SÍNTECA.....	41
4.2 - SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS <b>4</b> , <b>2(a-i)</b> e <b>3(a-i)</b> .....	41
4.2.1 - Síntese do 2-amino-1,1,3-tricainoprop-1-eno <b>4</b> .....	41
4.2.2 - Síntese dos intermediários 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>2(a-i)</b> .....	42
4.2.3 - Síntese dos intermediários 1-aryl-4-ciano-3-metilciano-1 <i>H</i> -pirazóis <b>3(a-i)</b> .....	42
4.3 - SÍNTESE DOS PRODUTOS FINAIS <b>6(a,d-f,h)</b> .....	43
4.3.1 - Síntese do produto 8-aryl-2,3-di-hidro-8 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i> ]pirazolo[4,3- <i>c</i> ]piridina-5-tiol <b>6(a,d-f,h)</b> . .....	43
4.4 – CARACTERIZAÇÕES DOS PRODUTOS E ELUCIDAÇÃO DE SUAS ESTRUTURAS .....	44

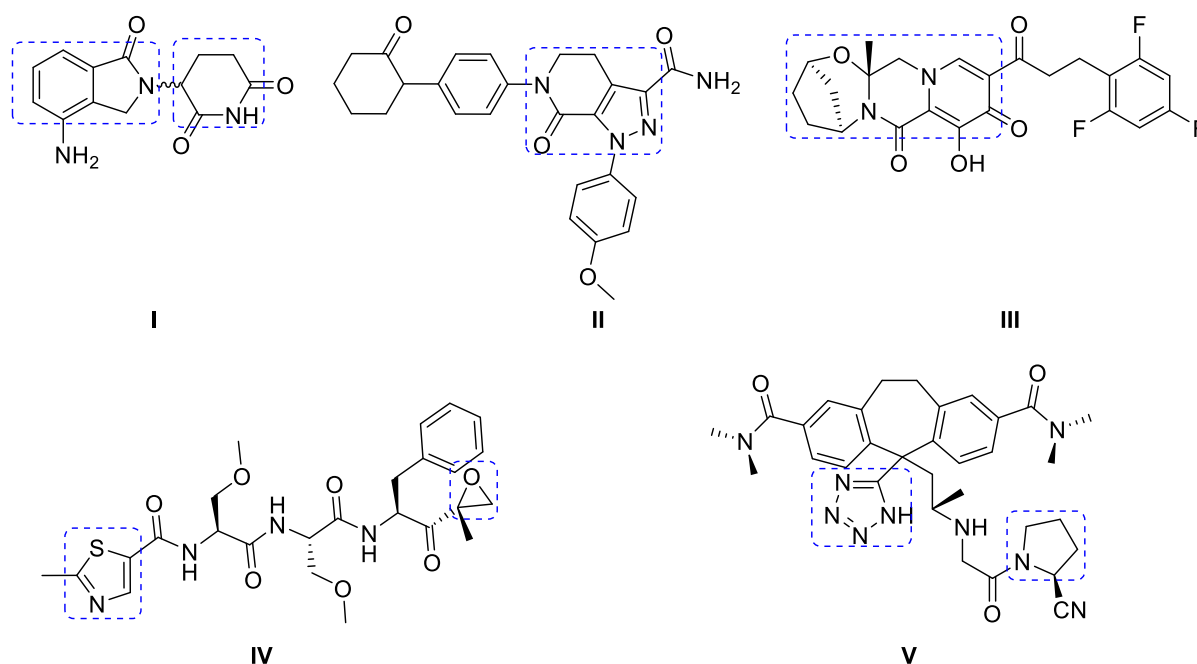
4.4.1 - Espectroscopia da Região do Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	44
4.4.2 - Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)	44
4.4.3 - Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	44
4.4.4 - Determinação do Ponto de Fusão	44
5 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	45
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

# 1 - INTRODUÇÃO

## 1.1 - HETEROCICLOS

Os heterociclos são um grupo de compostos que apresentam em sua estrutura ao menos um anel contendo um heteroátomo, sendo os mais comuns: enxofre (S), nitrogênio (N) e oxigênio (O) (HAIDER, 2017). Os compostos heterocíclicos podem ser encontrados em diversos setores da indústria, com destaque na indústria farmacêutica. Estima-se que cerca de 85% dos compostos biologicamente ativos possuem pelo menos um heterociclo em sua estrutura (JAMPILEK, 2019; QADIR et al., 2022). Como exemplos, são destacados na figura 1 cinco fármacos heterociclos que figuram entre os mais vendidos em 2021: a lenalidomida (I), destinada a pacientes com mieloma múltiplo refratário ou que reapareceu (MMRR); a apixabana (II), para tratamento de trombose; o bictegravir (III), um antiviral utilizado no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA); o nivolumabe (IV), que é um antitumoral; e a dulaglutide (V), destinada ao tratamento da diabetes tipo 2 (URQUHART, 2022).

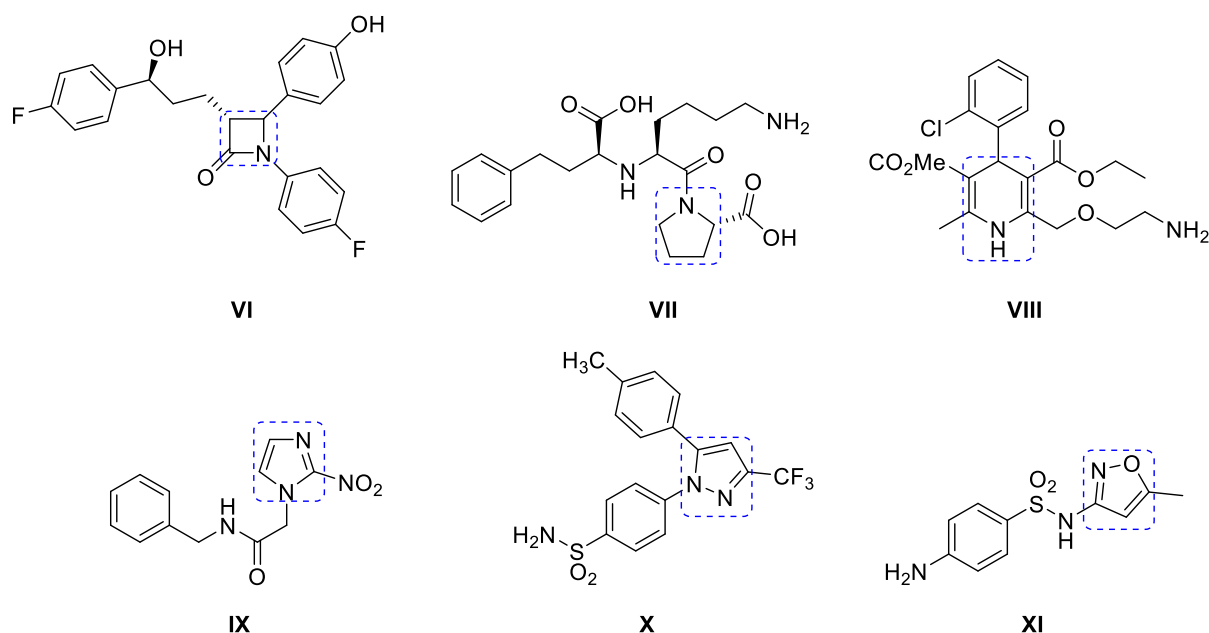
**Figura 1.** Representações estruturais de cinco fármacos entre os mais vendidos em 2021 que possuem heterociclos.



As cinco moléculas representadas na figura 1 possuem heterociclos nitrogenados, mostrando a grande relevância deste tipo de ciclo. Em 2014, segundo Heravi e Zadsirjan, aproximadamente 60% dos fármacos possuíam pelo menos um núcleo heterocíclico nitrogenado (HERAVI; ZADSIRJAN, 2020). Seis exemplos que merecem destaque são: a ezetimiba (VI), utilizada para redução de lipoproteína de baixa densidade (LDL); o lisinopril (VII) usado para diminuir pressão arterial; o vaso dilatador coronário amlodipina (VIII); o

benznidazol (**IX**), empregado no tratamento da Doença de Chagas (DC); o analgésico celecoxibe (**X**); e o sulfametoxazol (**XI**), que age como bactericida (Figura 2).

**Figura 2.** Representações estruturais de alguns fármacos que possuem heterociclos nitrogenados.

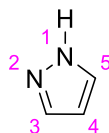


A seguir serão descritas características estruturais e aplicação de dois sistemas heterocíclicos nitrogenados: pirazóis e imidazolinas, ambos considerados grupos farmacofóricos com amplo espectro de atividade biológica.

### 1.1.1 - Pirazol

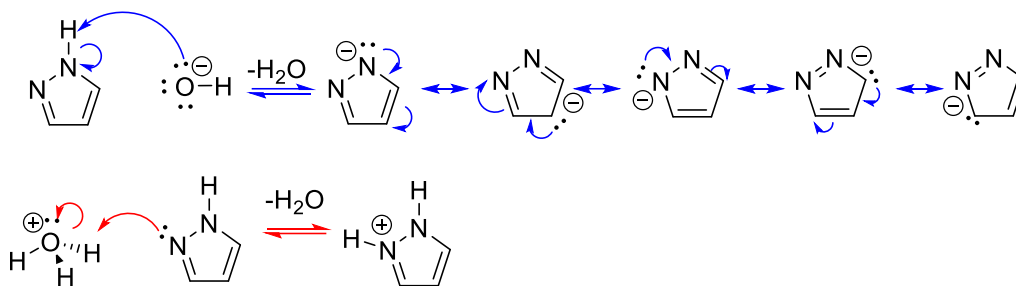
O pirazol é um composto heterociclo de 5 membros, com 2 átomos de nitrogênio vicinais e 3 átomos de carbono. Ele é classificado como aromático, pois apresenta coplanaridade entre os orbitais e segue a regra de Hückel ( $4n+2 = 6e^{-\pi}$ ,  $n=1$ ) (Figura 3).

**Figura 3.** Representação estrutural do pirazol.



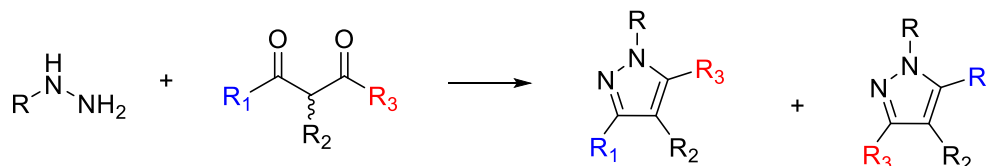
Vale ressaltar que o pirazol é anfótero, o hidrogênio ligado ao nitrogênio 1 (tipo “pirrólico”) pode ser abstraído por uma base, sendo a base conjugada do pirazol estabilizada por ressonância. Ao atuar como base, os elétrons não-ligantes do nitrogênio 2 (tipo “piridínico”), por não participarem da ressonância intrínseca do grupo, podem abstrair um próton (Esquema 1) (FARIA et al., 2017).

**Esquema 1.** Reações do pirazol atuando como ácido (azul) e como base (vermelho).



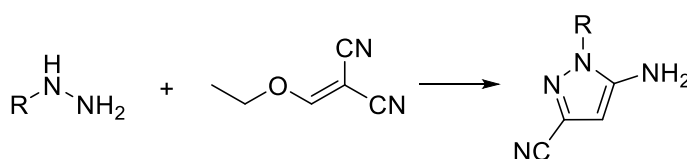
Dentre diversas metodologias sintéticas para obtenção de pirazóis, o método clássico consiste na condensação de reagentes 1,3-dicarbonílicos com hidrazinas, seguido de ciclização, conhecido como método de Knorr, conforme mostrado no esquema 2 (SCHIRMACHER; RÖSCH; THOMAS, 2021). A desvantagem dessa metodologia é que o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos com  $R_1 \neq R_3$  pode gerar mistura de isômeros constitucionais.

**Esquema 2.** Metodologia de síntese de pirazóis tetrassubstituídos pelo método de Knorr.



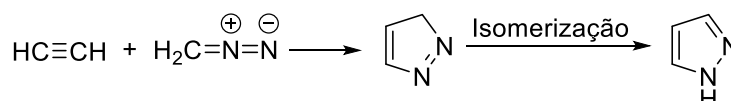
Uma metodologia derivada do método de Knorr que tem sido bastante empregada é baseada na reação entre hidrazinas monossubstituídas e etoximetilenomalononitrila, (Esquema 3) (CHENG; ROBINS, 1956). Nosso grupo de pesquisa tem utilizado constantemente esta metodologia para sintetizar derivados 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas (DOS SANTOS et al., 2011, 2012; LARA et al., 2022; ORLANDO et al., 2021).

**Esquema 3.** Metodologia de síntese de pirazóis utilizando etoximetilenomalononitrila e hidrazinas monossubstituídas.



Outra metodologia bastante utilizada é o método de Pechmann, que consiste na reação entre etino e diazometano (FARIA et al., 2017), conforme mostrado no esquema 4. O produto obtido inicialmente, o 3*H*-pirazol, não é aromático, porém sofre isomerização para 1*H*-pirazol, que é aromático.

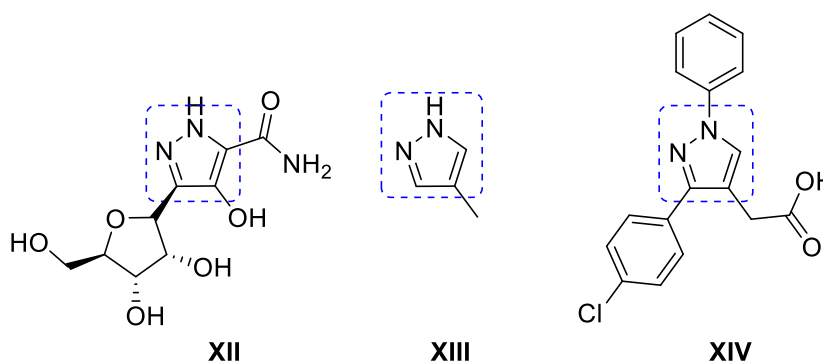
**Esquema 4.** Metodologia de síntese de pirazóis pelo método de Pechmann.





O núcleo pirazólico pode ser encontrado em diversos fármacos comerciais, como por exemplo, na apixabana e no celocoxibe, já mostrados nas figuras 1 e 2, respectivamente, na pirazofurina (**XII**), que possui efeitos antibiótico e antiviral; no fomepizol (**XIII**) que é utilizado no tratamento de envenenamento por metanol/etilenoglicol; e no lonazolac (**XIV**) que atua como anti-inflamatório (Figura 4) (KARROUCHI et al., 2018; EBENEZER, SHAPI, TUSZYNSKI, 2022).

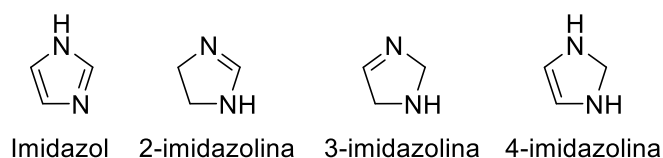
**Figura 4.** Representações de alguns fármacos contendo o núcleo pirazólico.



### 1.1.2 - Imidazolinás

As imidazolinás são compostos derivados do imidazol, que possuem apenas uma ligação dupla no anel. Dependendo da posição da ligação dupla, podem existir 3 isômeros: 2-imidazolina, 3-imidazolina e 4-imidazolina (Figura 5) (LIU; DU, 2009).

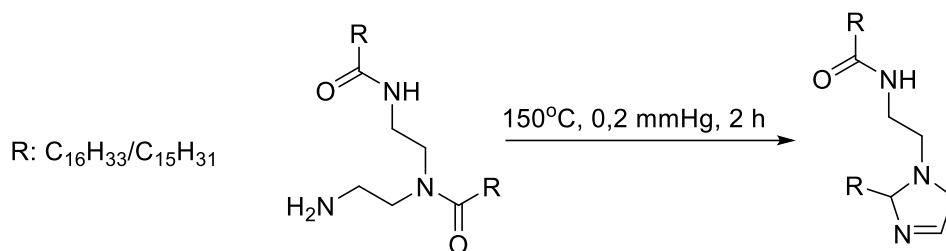
**Figura 5.** Representações estruturais do imidazol e dos isômeros da imidazolina.



Dentre os três isômeros da imidazolina, a 2-imidazolina é o mais encontrado em compostos biologicamente ativos uma vez que é o que apresenta a maior estabilidade. Devido à importância do núcleo 2-imidazolina na química medicinal, diversos trabalhos de metodologias sintéticas têm sido publicados (CHEN et al., 2013; CROUCH, 2009; KOZLOV et al., 2019; MEHEDI; TEPE, 2020; TYAGI; TYAGI; PANDEY, 2007; WORRALL et al., 2011).

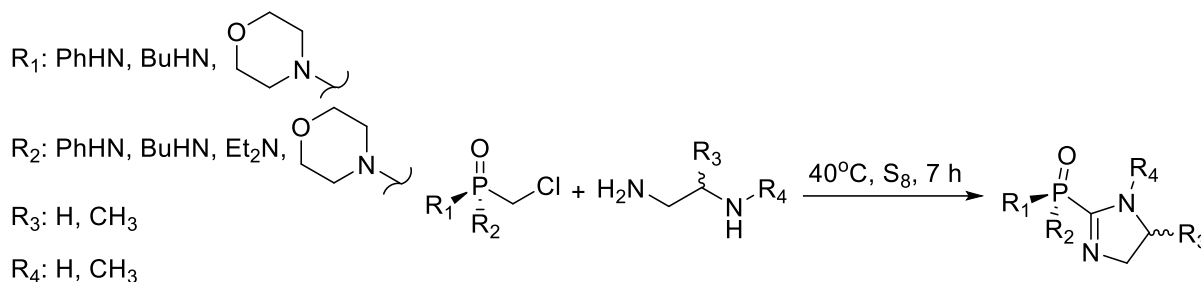
Uma maneira de obtenção de imidazolinás é a partir do aquecimento a 150°C, sob pressão reduzida (cerca de 0,2 mmHg), por 2 horas, do derivado diamida amina, obtendo a imidazolina com um rendimento de 92% (Esquema 5) (TYAGI; TYAGI; PANDEY, 2007).

**Esquema 5.** Metodologia de síntese de 2-imidazolina a partir de uma diamida amina.



Em 2019, Kozlov e colaboradores desenvolveram um método de obtenção de imidazolinas fosforiladas, para isso utilizaram cloretos fosfínicos com derivados de etilenodiamina, sob aquecimento a 40°C, por 7 h, e enxofre elementar (S<sub>8</sub>) como catalisador, obtendo os compostos planejados com rendimentos na faixa de 32-70% (Esquema 6) (KOZLOV et al., 2019).

**Esquema 6.** Metodologia de síntese de 2-fosfinato-2-imidazolina a partir de cloreto fosfínico e utilizando enxofre como catalisador.



Chen e colaboradores publicaram um metodologia para obter 2-aryl-2-imidazolinas utilizando amidinas, na presença de fosfato de potássio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) e iodobenzenodiacetato (PhI(OAc)<sub>2</sub>), acetato de cobre II (Cu(OAc)<sub>2</sub>) como catalisador em meio de N,N-dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. Na otimização da reação, os autores explicitaram a necessidade do catalisador, uma vez que sem ele a reação não ocorre; o mesmo se aplica para o agente oxidante. O rendimento da reação variou de 19-95% (Esquema 7) (CHEN et al., 2013).

**Esquema 7.** Metodologia de síntese de 2-imidazolina tetrassubstituída a partir de amidina.



R<sub>1</sub>: Ph, PhCH<sub>2</sub>,

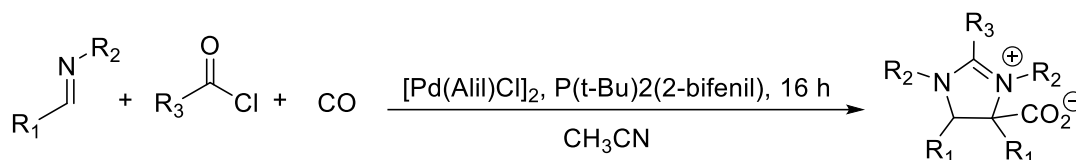
R<sub>2</sub>: Ph, 2-MePh, 1-naftil, 2-naftil, 4-BrPh, tiofen-2-il

R<sub>3</sub>: Ph, metiletil, vinil

R<sub>4</sub>: CH<sub>3</sub>, Ph

Outra metodologia para obter 2-imidazolinas é a partir de iminas. Bontemps e seu grupo utilizaram cloretos de acila, monóxido de carbono (CO), dímero de cloreto de alilpaládio (II) ( $[\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]_2$ ) como catalisador, diterc-butil-2-bifenilfosina como ligante ( $\text{P}(t\text{-Bu})_2(2\text{-bifenil})$ ) e acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) como solvente. O rendimento desse método variou de 42-93% (Esquema 8) (WORRALL et al., 2011).

**Esquema 8.** Metodologia de síntese de 2-imidazolina pentassubstituída a partir de imina e haletos de acila.



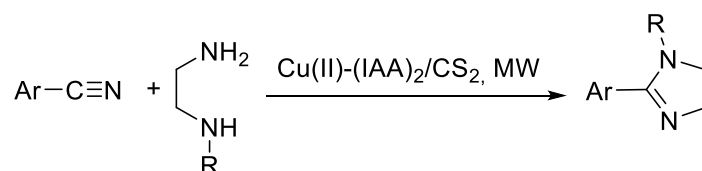
$R_1$ : 4-MePh, 4-ClPh, 4-H<sub>3</sub>CSPH, 4-BrPh

$R_2$ : PhCH<sub>2</sub>, furan-2-il

$R_3$ : Ph, tiofen-2-il, ciclo-hexil, 4-MePh, metiletil, 2-metilpropil

Os métodos de síntese mais comuns do anel 2-imidazolina são a partir de ciano compostos e derivados de etilenodiamina (EDA). No trabalho de Mehedi e Tepe, nitrilas aromáticas reagiram com EDA, usando indol-3-acetato cúprico ( $\text{Cu}(\text{II})\text{-(IAA)}_2$ ) como catalisador, sob irradiação por micro-ondas (MW) em potência de 1 KW. A vantagem deste método é que não é necessário a utilização de solvente. O rendimento variou na faixa de 79 a 96% (Esquema 9) (MEHEDI; TEPE, 2020).

**Esquema 9.** Metodologia de síntese de 1-aryl-2-imidazolinas a partir de derivados de EDA e arilnitrilas.

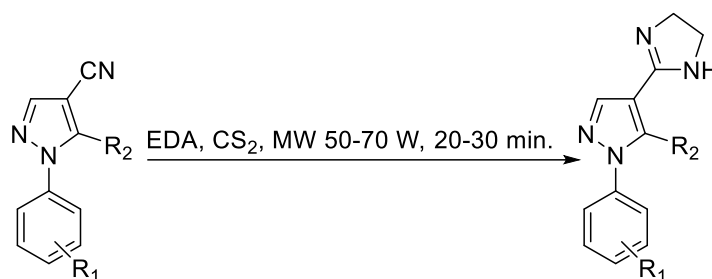


$R = \text{H}, (\text{CH}_2)_2\text{OH}$

$\text{Ar} = \text{Ph}, \text{pirid-2-il}, \text{pirid-3-il}, \text{piridi-4-il}, 4\text{-CNPh}, 3\text{-CNPh}, 4\text{-CH}_3\text{Ph}$

Nosso grupo de pesquisa tem utilizado EDA,  $\text{CS}_2$  e irradiação por MW a 50-70 W, durante 20 e 30 minutos, respectivamente, para sintetizar diversos híbridos pirazol-imidazolina, com rendimentos variando de 34 a 92% (ROSA et al., 2019) (Esquema 10).

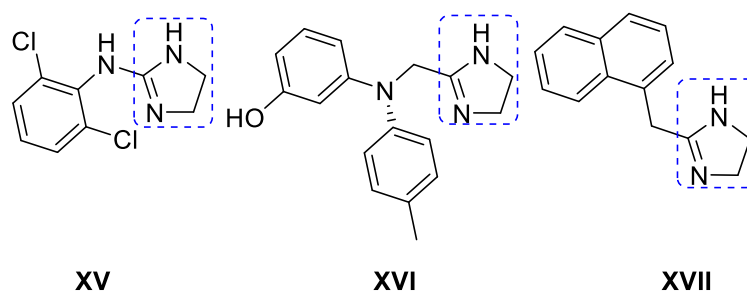
**Esquema 10.** Metodologia de síntese de derivados pirazol-imidazolínicos.



R<sub>1</sub>: 3-Cl-4-CH<sub>3</sub>, 4-Cl-2-CH<sub>3</sub>, 2,4-diCl, 2,6-diCl, 3,4-diCl, 3,5-diCl, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 3-F, 3-Cl, 3-Br, H  
 R<sub>2</sub>: NH<sub>2</sub>, H

Entre os fármacos que contêm um núcleo imidazolínico, se destacam: a clonidina (**XV**), utilizada para o tratamento de hipertensão; a fentolamina (**XVI**) que é vaso dilatador; e o descongestionante nafazolina (**XVII**) (Figura 6) (MEHEDI; TEPE, 2020; SZABO, 2002; GUAN; HU, 2012).

**Figura 6.** Representações de alguns fármacos contendo o núcleo imidazolínico.



## 1.2 – DOENÇAS TROPICIAS NEGLIGENCIADAS

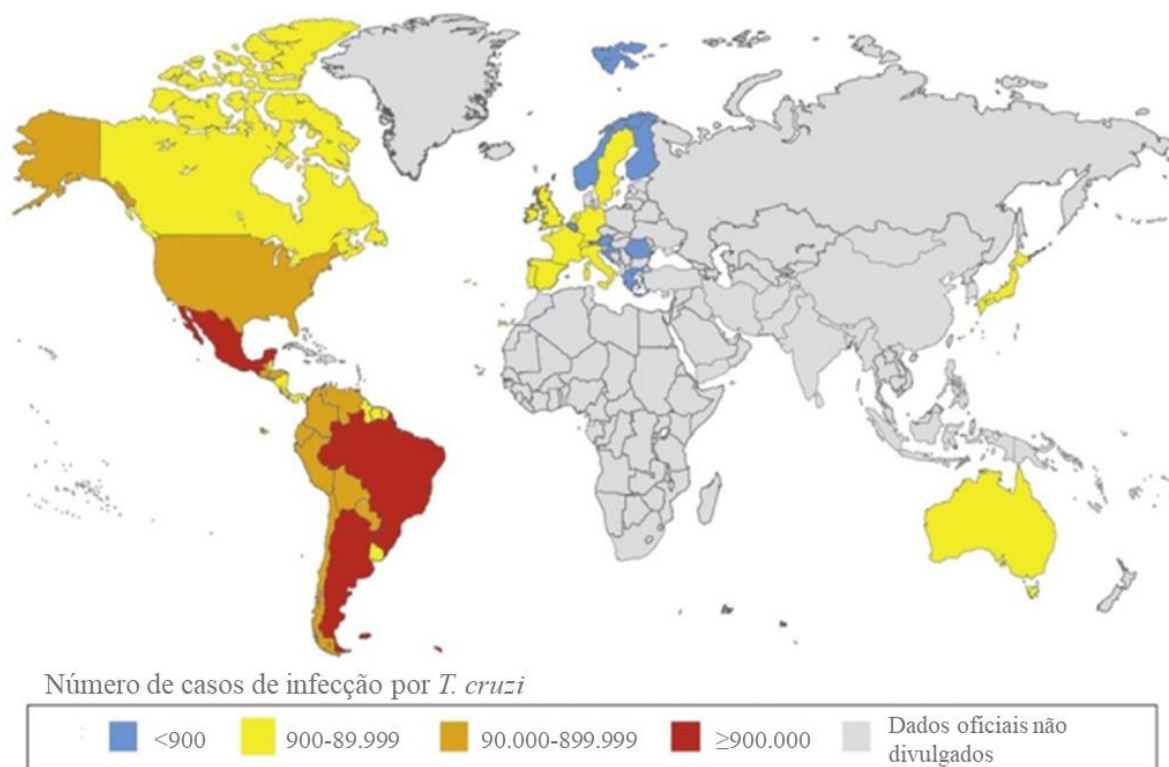
Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) são um grupo de doenças encontradas endemicamente na África, Ásia e América Latina, em regiões tropicais com baixa disponibilidade de água potável e condições de saneamento precárias ou inexistentes. Este grupo engloba as seguintes enfermidades: malária, úlcera de Buruli, Doença de Chagas, neurocisticercose, dengue, dracunculose, equinococose alveolar, fascioliasis, doença do sono, leishmanioses, lepra, elefantíase, micetoma, cegueira dos rios, raiva, barriga d'água, ascaridíase, tricuriase, ancilostomíase, necatoríase e tracoma. (“Neglected Tropical Diseases”, 2022).

Segundo dados da OMS, a estimativa é de que cerca de 1 bilhão de pessoas sofram com pelo menos 1 das 20 DTNs, portanto é um grande problema de saúde pública global (TIDMAN; ABELA-RIDDER; DE CASTAÑEDA, 2021). Conforme mencionada acima, a Doença de Chagas é uma das principais DTNs e será abordada a seguir.

### 1.2.1- Doença de Chagas

A Doença de Chagas (DC), uma das principais DTNs, é uma doença parasitária endêmica em 21 dos 36 países das Américas (Figura 7). De acordo com a OMS são registrados aproximadamente 30.000 novos casos por ano, com uma média de mortalidade anual de 10.000 indivíduos. Acredita-se que cerca de 70 milhões de pessoas moram em regiões de risco de infecção (BRASIL, 2022).

**Figura 7.** Distribuição dos casos de DC.  
Adaptado de Santos et al (2020).



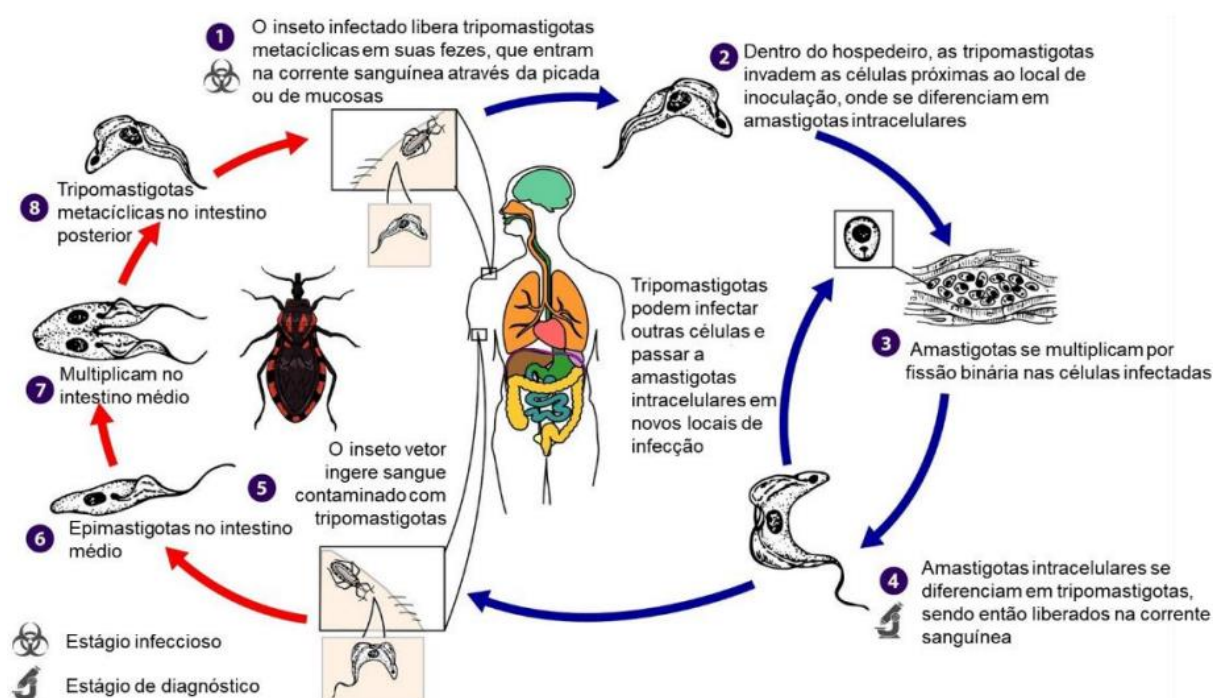
Esta moléstia é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* que é transmitido para os humanos principalmente por meio das fezes de insetos vetores da família triatomíneos, popularmente conhecidos como “barbeiros”. Os sintomas quando infectados são diversos, como miocardia, problemas gástricos, anemia, problemas cardiovasculares e, quando não tratado, pode levar a óbito (BRINDHA; BALAMURALI; CHANDA, 2021).

O ciclo de vida do parasita passa por diversas formas, se iniciando na forma epimastigota que só é encontrada no interior do vetor, e também se diferencia para a forma tripomastigota, que é flagelada e permite a movimentação. Esta segunda é excretada junto com as fezes do inseto e infectando o hospedeiro através de feridas abertas ou mucosas. Uma vez que entra na corrente sanguínea, o *T. cruzi* entra nas células, mudando para a forma amastigota, que é uma forma mais arredondada, e acontece a replicação. Após a replicação, a amastigota passa à forma tripomastigota, rompendo a célula e é liberada no sangue, podendo infectar outras células. Quando o vetor se alimenta do sangue do hospedeiro, ele

ingere tripomastigota, que em seu sistema é diferenciado à epimastigota, continuando o ciclo (Figura 8).

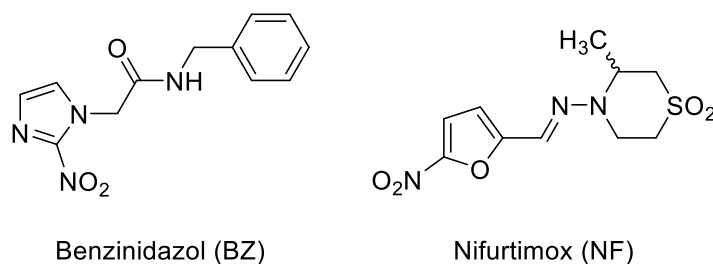
Devido a questão de que o agente infeccioso pode se encontrar em 2 ambientes distintos (extra e intra celular), para os tratamentos dessa doença sejam eficientes é necessário que haja a eliminação das duas formas do parasito.

**Figura 8.** Ciclo de vida do *T. cruzi*.  
Adaptado de Ferreira 2022.

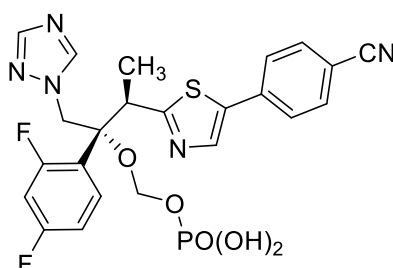


### 1.2.1.1 - Quimioterapia

Atualmente existem apenas 2 fármacos utilizados para o tratamento da doença, o benznidazol (BZ), desenvolvido pela Roche, e o nifurtimox (NF), desenvolvido pela Bayer (Figura 9). No Brasil apenas o BZ é comercializado e produzido pelo laboratório farmacêutico de Pernambuco (LAFEPE) e devido aos efeitos colaterais, como dores musculares, erupções cutâneas, anorexia dentre outros, existe uma descontinuidade no tratamento de cerca de 20%, além de que algumas vezes não há eliminação total do parasita nos pacientes (KRATZ, 2019; KRATZ et al., 2022; LASCANO; BOURNISSEN; ALTCHER, 2022).

**Figura 9.** Representações estruturais do BZ e do NF.

Com a finalidade de melhorar o tratamento, a Iniciativa para o Desenvolvimento de Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) criou o ensaio de Novas Dosagens de Benznidazol, Tratamento Aprimorado e Associações Terapêuticas (BENDITA), que em parte consistiu na utilização de um outro fármaco, o fosravuconazol E1224 (Figura 10), em conjunto com o BZ, a fim de diminuir os efeitos colaterais (DUTRA, 2022).

**Figura 10.** Representação estrutural do fosravuconazol E1224.

Como este ensaio não mostrou resultados satisfatórios, uma vez que o tratamento em conjunto do BZ com o E1224 mostrou uma desistência maior do que a monoterapia com o BZ, ainda se mostra necessário o desenvolvimento de novos quimioterápicos. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado e avaliada a ação tripanocida de diversos derivados pirazólicos.

No ano de 2021, nosso grupo de pesquisa sintetizou e investigou a ação tripanocida de 44 derivados pirazólicos. Todos os compostos apresentaram baixa citotoxicidade ( $CC_{50} > 160 \mu\text{M}$ ) e três derivados (Figura 11) mostraram alta atividade contra a forma amastigota do *T. cruzi*, além de altos índices de seletividade (IS) (Tabela 1). Apesar do composto **C** apresentar menor IS, foi o derivado selecionado para prosseguir para os testes *in vivo*. Tal escolha foi baseada nos melhores resultados no ensaio de reversibilidade de infecção (*washout*), ou seja, não foi observada a reincidência da infecção após a retirada do composto, no período de 72 h, com perfil similar ao BZ (ORLANDO et al., 2021).

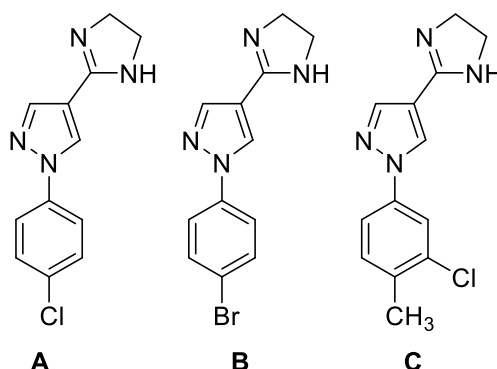
**Tabela 1.** Dados das análises de atividade biológica dos compostos **A-C** e do fármaco controle BZ.

Adaptado de Orlando et al. (2021)

Composto	$CC_{50}$	Amastigota
----------	-----------	------------

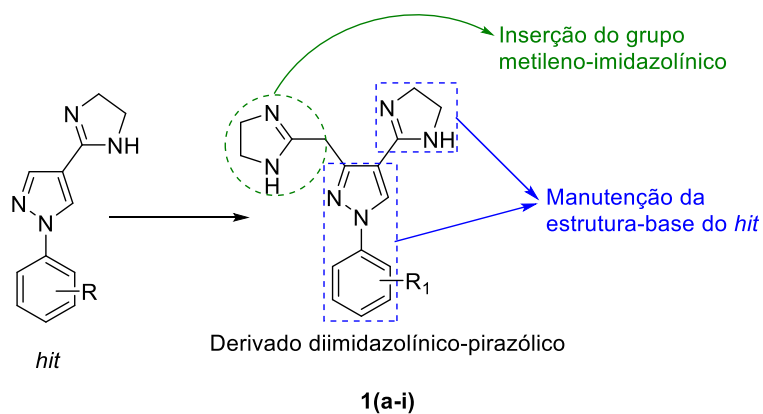
		IC <sub>50</sub>	IS
<b>A</b>	277,2 ± 15,8	6,1 ± 0,5	45,5
<b>B</b>	309,3 ± 34,3	2,8 ± 0,6	112,5
<b>C</b>	160,5 ± 16,1	3,6 ± 0,2	44,8
<b>BZ</b>	> 500	4,7 ± 0,2	> 107

**Figura 11.** Representações estruturais dos compostos analisados com os maiores valores de IS.



Como o *hit* do nosso grupo consiste em 3 anéis ligados, benzênico, pirazólico e imidazolinico, este trabalho tem como intuito a inserção de um outro anel imidazolinico, um importante grupo farmacofórico (GUAN; HU, 2012), conforme já discutido anteriormente, com um espaçador metilênico no carbono 3 do anel pirazólico para averiguar a influência na atividade tripanocida (Figura 12).

**Figura 12.** Estratégia de planejamento dos produtos **1(a-i)**.



R<sub>1</sub> = a: H; b: 3-Cl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 4-Cl; f: 4-Br g: 3-Br; h: 4-OCH<sub>3</sub>; i: 3-Cl-4-CH<sub>3</sub>

Com relação à escolha dos substituintes no anel benzênico, existem inúmeras possibilidades. Neste trabalho decidiu-se utilizar os halogênios cloro (Cl) e bromo (Br), além de metóxi (OCH<sub>3</sub>) e metil (CH<sub>3</sub>). A escolha do átomo de cloro presente nos derivados **1b** e **1e** foi baseada no estudo de Chiodi e Ishihara que mostra que a inserção deste elemento pode aumentar em 100.000 vezes a atividade biológica de um composto (CHIODI; ISHIHARA, 2023). Ademais, planejou-se 2 produtos diclorados **1c** e **1d**, cuja seleção foi feita a partir de



resultados preliminares de análogos pirazol-imidazólinicos do nosso grupo (MONTEIRO et al., 2019). Além disso, a inserção do átomo de bromo nos derivados **1f** e **1g**, que apresenta maior polarizabilidade do que o átomo de cloro, foi planejada no intuito de verificar a influência deste halogênio na atividade tripanocida. A presença de metóxi e metil, 2 grupos doadores de densidade eletrônica, nos produtos **1h** e **1i**, foi planejada com o intuito de estudar este parâmetro eletrônico quanto à atividade antiparasitária, além de que análogos pirazol-imidazólinico a **1i** têm mostrado alta atividade tripanocida (ORLANDO et al., 2021). O derivado **1a** não possui substituinte no anel benzênico, além do pirazol, a fim de avaliar se os substituintes exercem influência na atividade biológica.

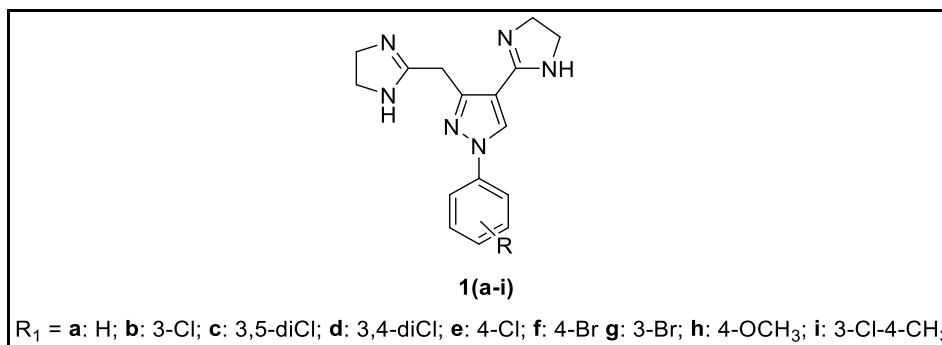
Em termos de mecanismo de ação, os azóis são comumente utilizados em fungicidas, principalmente atuando como inibidores de ergosterol, via metabólica presente em diversos protozoários, incluindo *T. cruzi* (SERRANO et al., 2023). Além da possibilidade de atuar na inibição de ergosterol, o sistema pirazol-imidazolina, conforme já publicado por nosso grupo de pesquisa, apresenta ação contra as enzimas cruzipaina e cisteína protease presentes no *T. cruzi* (ORLANDO et al., 2021, MONTEIRO et al., 2019).

## 2 - OBJETIVOS

### 2.1 - OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar nove derivados inéditos 1-*aryl*-3-(metil(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il))-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-i)** (Figura 13);

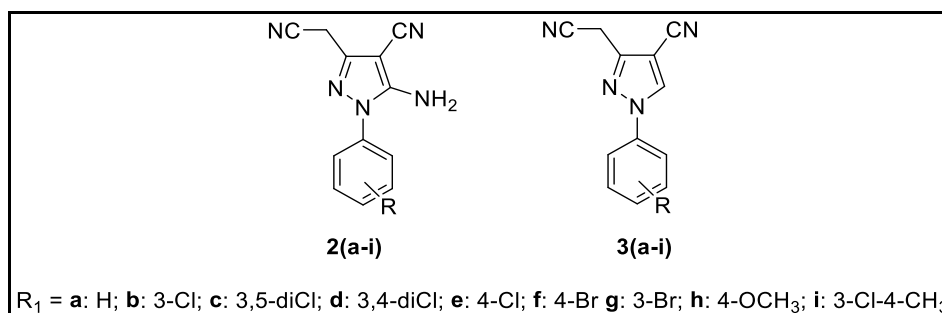
**Figura 13.** Representação estrutural dos derivados **1(a-i)**.



### 2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar os intermediários-chave 5-amino-1-*aryl*-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **2(a-i)** e 1-*aryl*-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **3(a-i)** (Figura 14);

**Figura 14.** Representações estruturais dos intermediários-chave **2(a-i)** e **3(a-i)**.



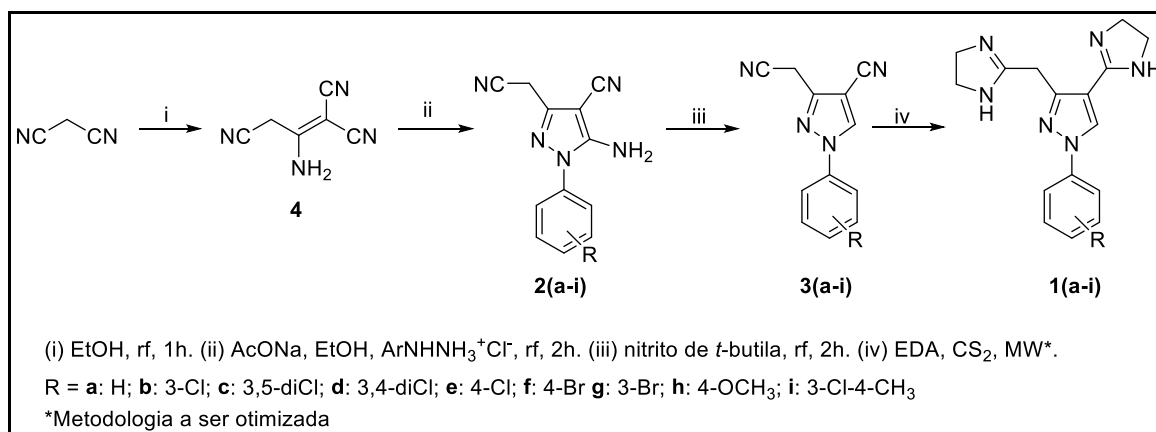
- Caracterizar os produtos finais **1(a-i)** e os intermediários-chave **2(a-i)** e **3(a-i)** utilizando as seguintes técnicas: Ponto de Fusão das substâncias inéditas, Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS), Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de Carbono (RMN de <sup>13</sup>C).

### 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 - ROTA SÍNTETICA

A rota sintética está sumarizada no esquema 11. Com o intuito de obter os produtos finais **1(a-i)**, foram planejadas 4 etapas reacionais. Os detalhes de cada metodologia de síntese serão mostrados nos itens 4.2 e 4.3.

**Esquema 11.** Rota sintética para a obtenção dos produtos **1(a-i)** e dos intermediários **2(a-i)** e **3(a-i)**.

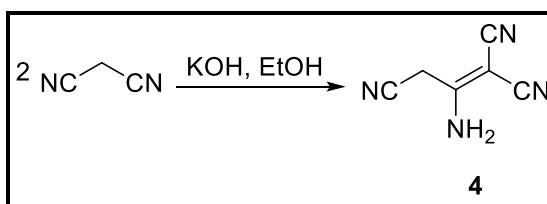


#### 3.2 - SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS **4**, **2(a-i)** e **3(a-i)**

##### 3.2.1 - Síntese do 2-amino-1,1,3-tricianoprop-1-eno **4**

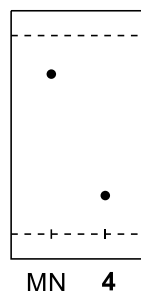
A síntese do intermediário **4** ocorreu via dimerização da malononitrila (MN) (Esquema 12) em que 2 equivalentes molares foram reagidos com hidróxido de potássio em etanol. Os detalhes da metodologia se encontram no item 4.2.1.

**Esquema 12.** Representação da síntese do intermediário **4**.



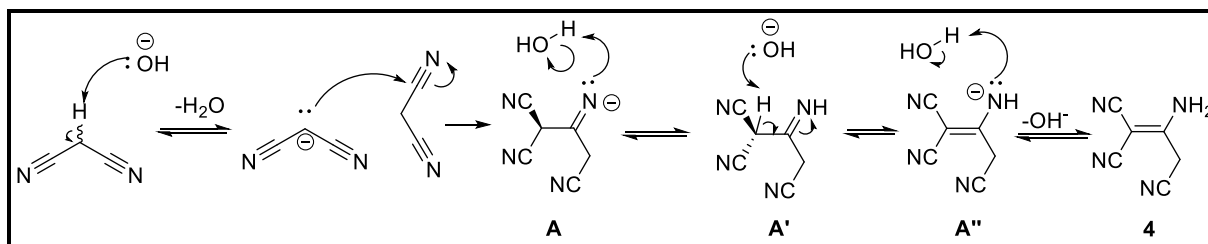
A reação foi acompanhada utilizando cromatografia de camada delgada (CCD) que, após 15 minutos da adição da base, mostrou um perfil exemplificado na figura 15, em que MN mostrou um fator de retenção (R<sub>f</sub>) de 0,81, enquanto **4** mostrou um R<sub>f</sub> = 0,19. Foi utilizado como eluente e solvente uma mistura de heptano com acetato de etila 1:1 e solução reveladora de permanganato de potássio. O rendimento da reação foi de 79%.

Figura 15. Exemplificação da CCD da reação de obtenção de **4**.

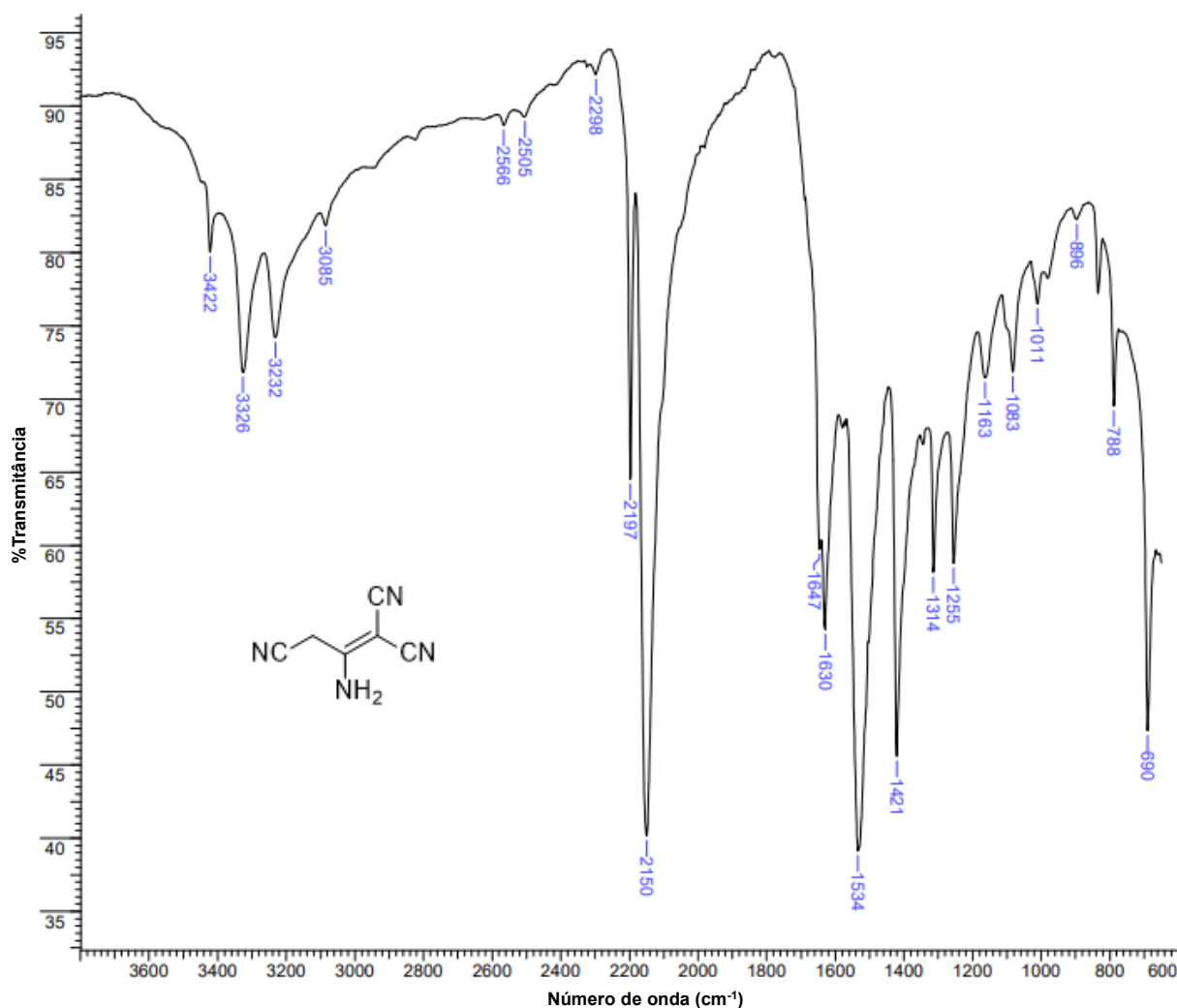


O mecanismo proposto para a obtenção do produto necessita de um meio básico (Esquema 13), iniciando com a base abstraindo um dos prótons da malononitrila, formando assim um carbânion secundário que realizará uma adição nucleofílica em um dos carbonos nitrílicos de outra molécula de malononitrila, gerando **A**, que se encontra em equilíbrio ácido-base com **A'**. Na etapa seguinte, o íon hidróxido abstrai um átomo de hidrogênio do carbono ligado às 2 nitrilas, produzindo **A''**, regenerando a base e formado **4**.

Esquema 13. Proposta do mecanismo da reação de dimerização da malononitrila para a obtenção de **4**.



A análise do espectro de FT-IR (Figura 16), mostra em  $3422$  e  $3326\text{ cm}^{-1}$  duas bandas que podem ser atribuídas aos estiramentos ( $\nu$ ) do grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), assim como a banda referente a deformação angular no plano ( $\delta$ ) em  $1630\text{ cm}^{-1}$ . As bandas em  $2197$  e  $2150\text{ cm}^{-1}$  são referentes aos estiramentos dos 3 grupos ciano ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Em  $1534\text{ cm}^{-1}$  tem-se uma banda que pode ser atribuída ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{C}$  (Tabela 2).

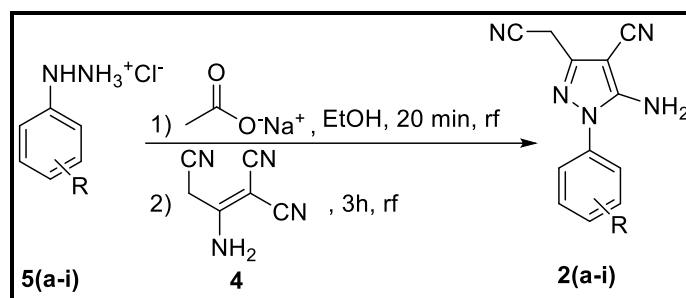
**Figura 16.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **4**.**Tabela 2.** Principais absorções (cm<sup>-1</sup>) na região do infravermelho para o intermediário **4**.

Tipo de ligação/grupo funcional	NH <sub>2</sub>		C≡N	NH <sub>2</sub>	C=C
	v <sub>as</sub>	v <sub>s</sub>	v	δ	v
v (cm <sup>-1</sup> )	3422	3326	2197 e 2150	1630	1534

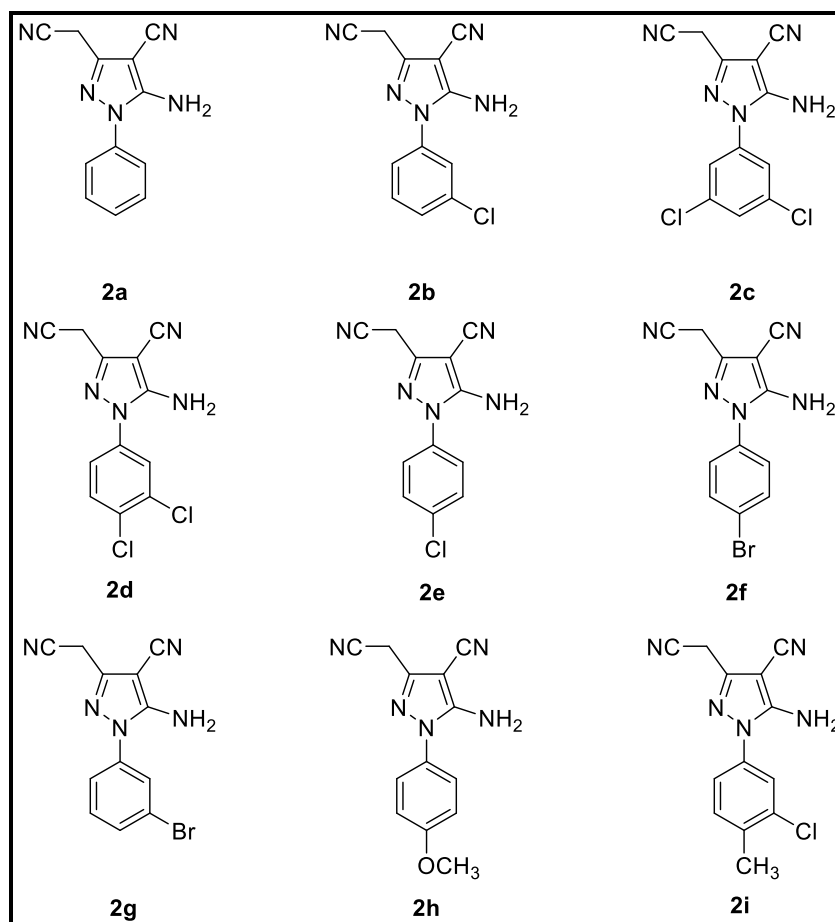
### 3.2.2 - Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **2(a-i)**

Os intermediários **2(a-i)** (Figura 17) foram obtidos a partir da reação entre os cloridratos de arilhidrazina **5'(a-i)** com acetato de sódio, seguido da adição de **4** (Esquema 14), conforme a metodologia descrita no item 4.2.2. Dentre todos os compostos sintetizados, apenas o **2a** não é inédito (SATO, 1958).

**Esquema 14.** Representação da reação obtenção de **2(a-i)** a partir de **5(a-i)**.

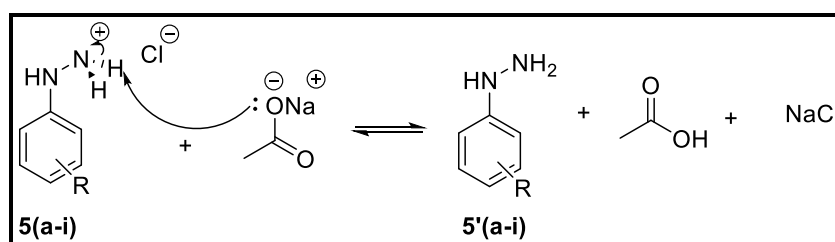


**Figura 17.** Representações estruturais dos intermediários **2(a-i)**.



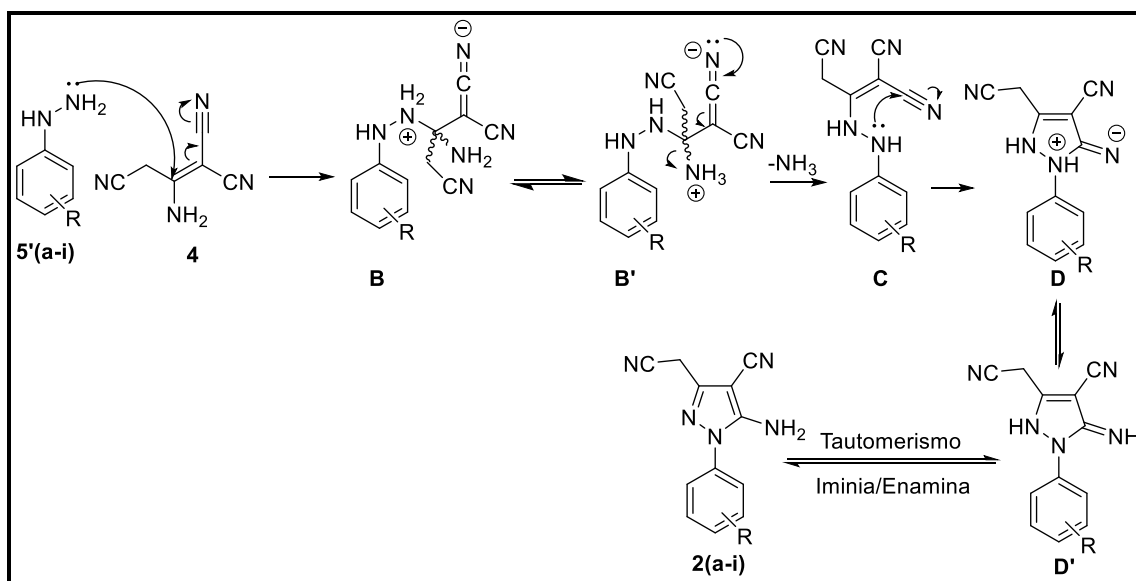
O primeiro passo desse procedimento é uma reação de desprotonação dos cloridratos de arilhidrazina, utilizando acetato de sódio em etanol, obtendo as arilhidrazinas correspondentes **5'(a-i)** (Esquema 15).

**Esquema 15.** Representação da reação de obtenção de **5'(a-i)**.



O mecanismo proposto para a reação é baseado em mecanismo análogo já publicado por nosso grupo de pesquisa (FERREIRA, 2020). Após a desprotonação de **5(a-i)** o dímero **4** é adicionado ao sistema, com isso a arilhidrazina realiza uma adição nucleofílica (tipo Michael) no substrato **4**, formando **B**, que se encontra em equilíbrio ácido-base intramolecular com **B'**, que após liberação de amônia (NH<sub>3</sub>) gera **C**, chamado produto de condensação. Em seguida, **C** sofre um ataque nucleofílico intramolecular, obtendo o intermediário **D**, que se encontra em equilíbrio ácido-base intramolecular com **D'**. Na última etapa ocorre um tautomerismo imina/enamina, sendo favorecido **2(a-i)** devido a formação de um sistema aromático (Esquema 16).

**Esquema 16.** Representação do mecanismo de obtenção de **2(a-i)**.



Os rendimentos dos 9 produtos obtidos **2(a-i)** variaram de 33 a 74% e suas faixas de fusão variaram de 154 a 227°C (Tabela 3).

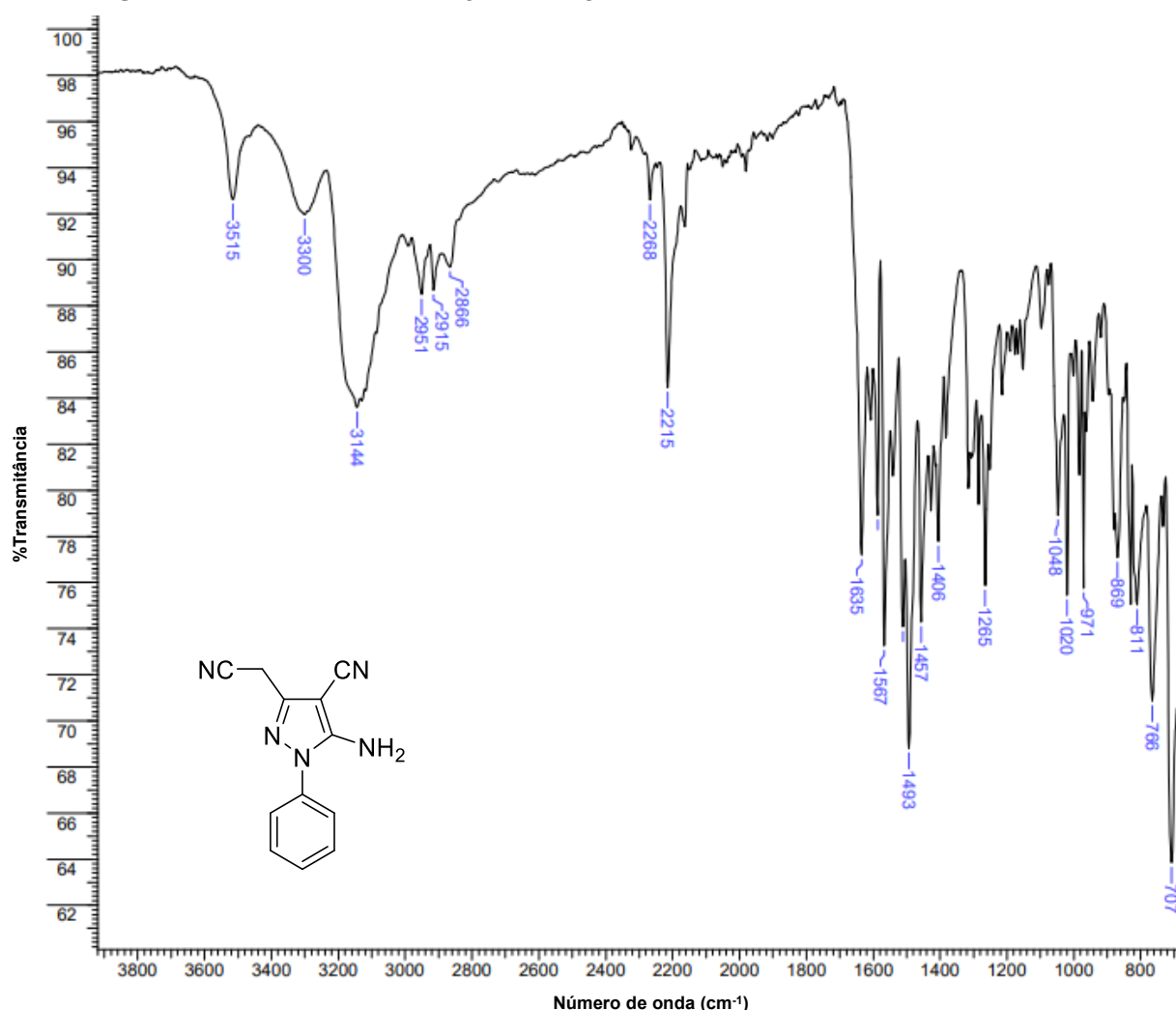
**Tabela 3.** Rendimentos e faixas de fusão dos produtos **2(a-i)**.

Derivado	R	Rendimento (%)	Faixas de Fusão (°C)
<b>2a*</b>	H	60	187-189
<b>2b</b>	3-Cl	38	189-191
<b>2c</b>	3,5-diCl	33	162-164
<b>2d</b>	3,4-diCl	74	154-160
<b>2e</b>	4-Cl	64	212-215
<b>2f</b>	4-Br	64	209-213
<b>2g</b>	3-Br	48	205-207
<b>2h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	64	220-227
<b>2i</b>	3-Cl, 4-CH <sub>3</sub>	58	167-169

\*Valor do ponto de fusão da literatura, 168°C (SATO, 1958).

Os espectros de FT-IR dos intermediários **2(a-i)** se encontram no Anexo A (Espectros 1 a 9). Como exemplo, na figura 18 está mostrado o espectro do intermediário **2a**. As bandas relativas aos estiramentos assimétrico ( $\nu_{as}$ ) e simétrico ( $\nu_s$ ) do grupo amino ( $NH_2$ ) são identificadas em  $3515$  e  $3300\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. A presença da amina primária pode ser confirmada pela deformação angular no plano ( $\delta$ ) que gera uma banda em  $1635\text{ cm}^{-1}$ . A banda em  $3144\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída aos estiramentos da ligação C-H de carbonos  $sp^2$  e as ligações C=C/N de sistemas aromáticos produziram bandas na faixa de  $1567$ - $1457\text{ cm}^{-1}$ . As bandas em  $2268$  e  $2215\text{ cm}^{-1}$  são referentes aos estiramentos dos 2 grupos ciano (CN). Os estiramentos das ligações C-H de carbono  $sp^3$  apresentam bandas na faixa de  $2951$ - $2866\text{ cm}^{-1}$ . Para os demais compostos da série, **2(b-i)**, foram observados espectros similares e as principais atribuições das bandas estão mostradas na tabela 4.

**Figura 18.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2a**.





**Tabela 4.** Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para os intermediários **2(a-i)**.

Tipo de ligação/grupo funcional		NH <sub>2</sub>		C-H (C sp <sup>2</sup> )	C-H (C sp <sup>3</sup> )	C≡N	NH <sub>2</sub>	C=C/C=N
Movimento vibracional		V <sub>as</sub>	V <sub>s</sub>	v	v	v	δ	v
<b>2a</b>	H	3515	3300	3144	2951-2866	2268 e 2215	1635	1567-1457
<b>2b</b>	3-Cl	3522	3315	3146 e 3079	2959 e 2909	2271 e 2216	1647	1596-1448
<b>2c</b>	3,5-diCl	3433	3345	3084	2935 e 2910	2267 e 2210	1640	1582-1456
<b>2d</b>	3,4-diCl	3440	3376	3194-3077	2969 e 2936	2264 e 2214	1667	1594-1473
<b>2e</b>	4-Cl	3366	3303	3180	2932	2262 e 2212	1636	1562-1493
<b>2f</b>	4-Br	3362	3320	3198-3075	2970 e 2929	2261 e 2215	1638	1586-1490
<b>2g</b>	3-Br	3532	3323	3152-3076	2958 e 2907	2269 e 2215	1644	1592-1445
<b>2h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	3447	3357	3188-3079	2972-2842	2264 e 2215	1636	1561-1465
<b>2i</b>	3-Cl-4-CH <sub>3</sub>	3437	3344	3188 e 3073	2976-2924	2266 e 2210	1637	1558-1482

Para os intermediários **2(a-i)** foram realizadas análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Como exemplo, para o composto **2a**, os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C se encontram nas figuras 19 e 20, respectivamente. Os resultados de RMN de <sup>1</sup>H todos os compostos estão mostrados na tabela 5 e os espectros, tanto de <sup>1</sup>H quanto de <sup>13</sup>C, dos demais derivados se encontram nos Anexos B (Espectros 10 a 18) e C (Espectros 19 a 27), respectivamente.

Ao analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H, os sinais simpletos em δ 4,08 e 6,86 ppm são referentes aos átomos de hidrogênio metilênicos (H<sub>a</sub>), e do grupo amino (NH<sub>2</sub>), respectivamente. Aos átomos do anel aromático (H<sub>2'</sub>-H<sub>6'</sub>) foi atribuído o sinal multipeto em δ 7,43-7,56 ppm. O sinal obtido em δ 3,33 ppm é referente aos prótons da água residual, enquanto o sinal em δ 2,49 ppm é relativo ao hidrogênio residual do DMSO que não está completamente deuteroado (HD<sub>2</sub>CS(O)CD<sub>3</sub>).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C identificou-se a presença de 10 sinais, conforme esperado. Na região de C sp<sup>3</sup> foi identificado um sinal em δ 16,3 ppm referente ao carbono metilênico C<sub>a</sub>. Em δ 116,6 e 113,7 ppm são sinais que podem ser atribuídos aos carbonos nitrílicos, e em δ 72,8 ppm o sinal é correspondente ao carbono C<sub>4</sub>. Os sinais referentes ao demais átomos de carbono, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> e C<sub>1'</sub>-C<sub>6'</sub> foram assinalados na faixa de δ 124,4-152,2 ppm. O sinal septeto em δ 39,5 ppm é relativo aos carbonos equivalentes do solvente.

Figura 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

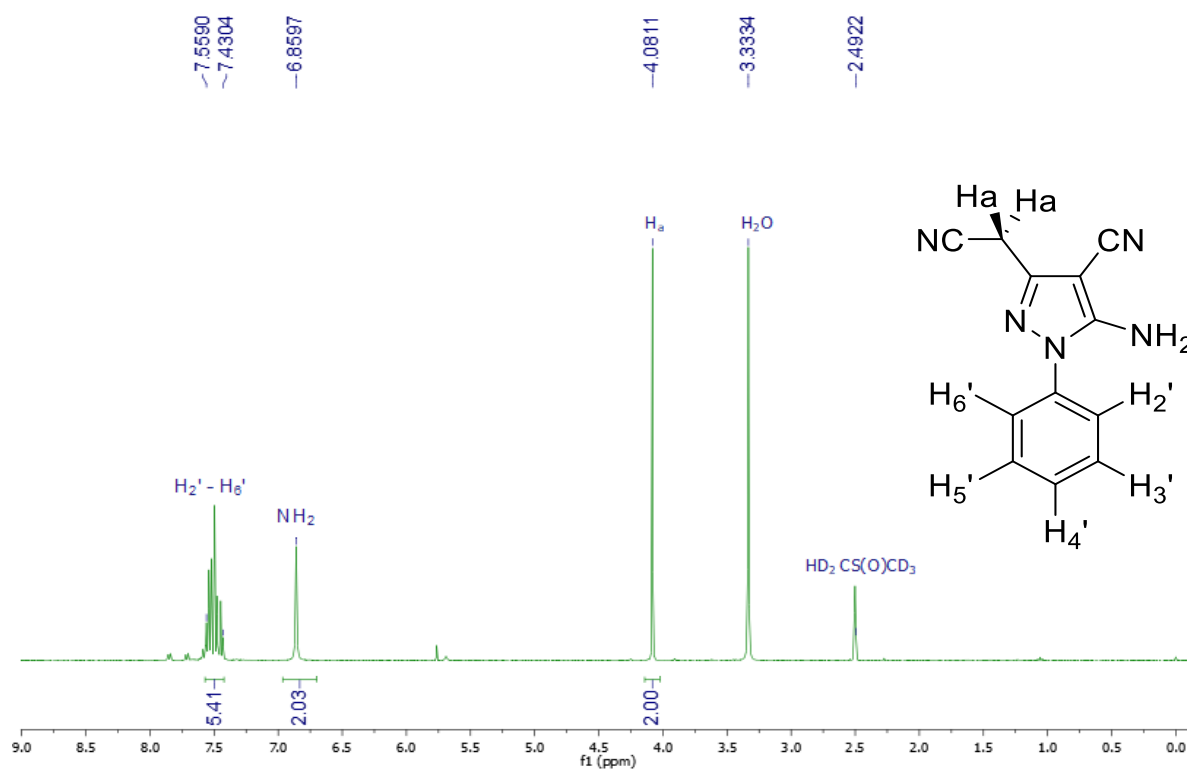
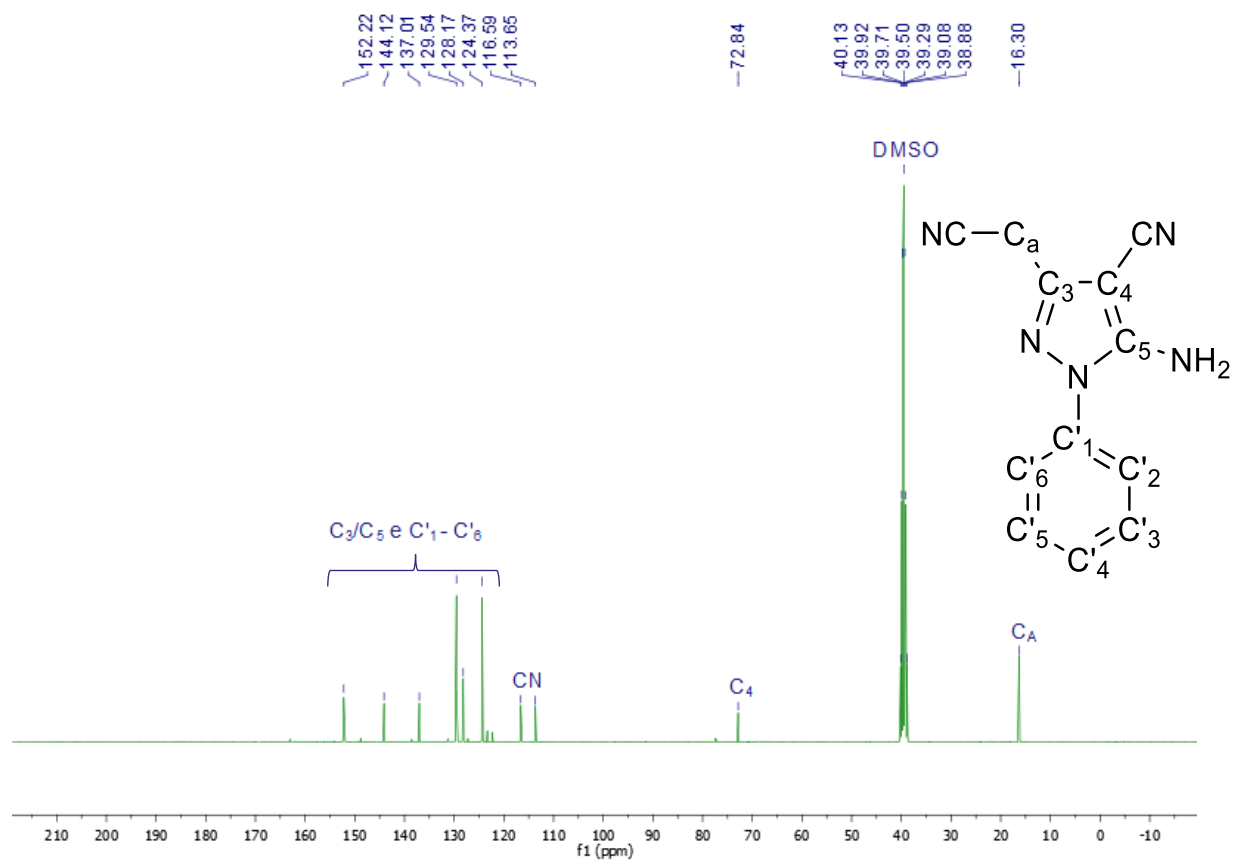


Figura 20. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2a** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (400 ou 500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz) para os derivados **2(a-i)**.

Estrutura geral de 2(a-i)								
Composto	R	$\text{H}_a$	$\text{NH}_2$	$\text{H}_2'$	$\text{H}_3'$	$\text{H}_4'$	$\text{H}_5'$	$\text{H}_6'$
<b>2a</b>	H	4,08 (s)	6,86 (s)	7,43 – 7,56 (m)	7,43 – 7,56 (m)	7,43 – 7,56 (m)	7,43 – 7,56 (m)	7,43 – 7,56 (m)
<b>2b</b>	3-Cl	4,09 (s)	7,02 (s)	7,47 – 7,58 (m)	-	7,47 – 7,58 (m)	7,47 – 7,58 (m)	7,47 – 7,58 (m)
<b>2c</b>	3,5-diCl	4,10 (s)	7,15 (s)	7,59 (d, 1,8)	-	7,71 (t, 1,8)	-	7,59 (d, 1,8)
<b>2d</b>	3,4-diCl	4,10 (s)	7,08 (s)	7,79 (d, 2,0)	-	-	7,80 (d, 4,1)	7,52 (dd, 8,7; 2,5)
<b>2e</b>	4-Cl	4,08 (s)	6,94 (s)	7,52 (d, 8,8)	7,59 (d, 8,7)	-	7,59 (d, 8,7)	7,52 (d, 8,8)
<b>2f</b>	4-Br	4,08 (s)	6,95 (s)	7,46 (d, 8,8)	7,72 (d, 8,8)	-	7,72 (d, 8,8)	7,46 (d, 8,8)
<b>2g</b>	3-Br	4,09 (s)	7,02 (s)	7,69 (t, 1,7)	-	7,65 (dt, 7,5; 1,7)	7,47 – 7,52 (m)	7,47 – 7,52 (m)
<b>2h*</b>	4- $\text{OCH}_3$	4,05 (s)	6,72 (s)	7,07 (d, 9,0)	7,38 (d, 8,9)	-	7,38 (d, 8,9)	7,07 (d, 9,0)
<b>2i**</b>	3-Cl-4- $\text{CH}_3$	4,08 (s)	6,94 (s)	7,54 (d, 2,1)	-	-	7,51 (d, 8,2)	7,37 (dd, 8,2; 2,1)

\* também identificado sinal simpleto em  $\delta$  3,81 ppm, referente ao grupo  $\text{OCH}_3$ ;

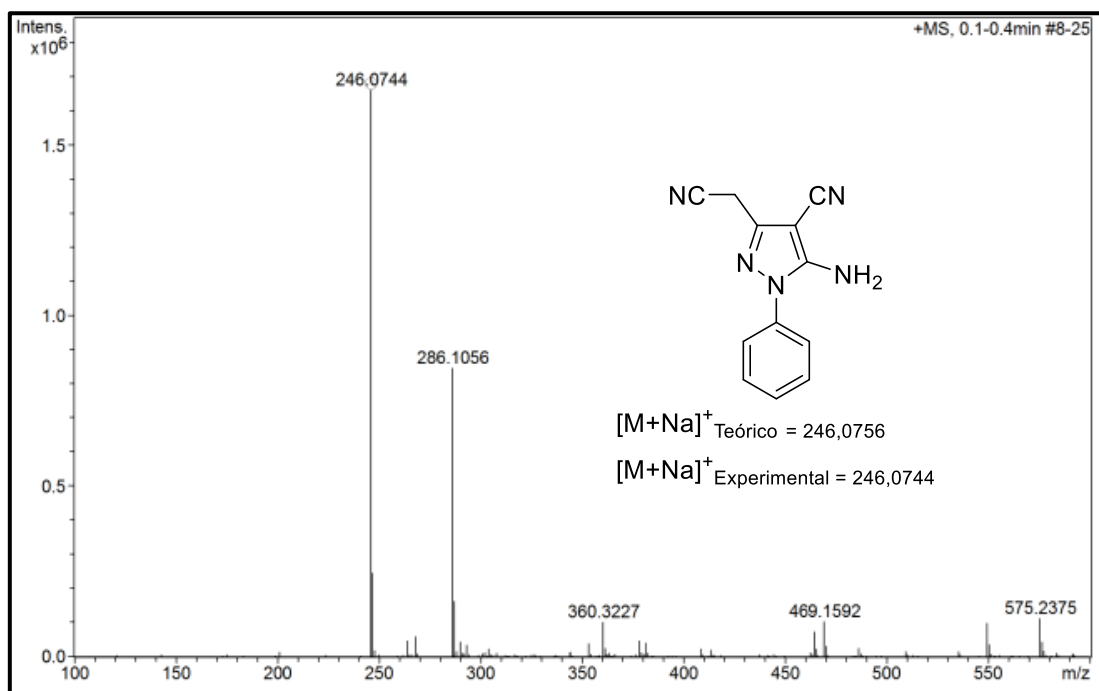
\*\* também identificado sinal simpleto em  $\delta$  2,38 ppm, referente ao grupo  $\text{CH}_3$ .

A figura 21 mostra o espectro de massas do composto **2a**, sendo identificada a razão  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  de valor 246,0744, enquanto o valor teórico é igual a 246,0756. O erro foi de 4,9 ppm. Para todos os produtos da série **2(a-i)**, o erro variou de 1,1 ppm a 4,9 ppm. A tabela 6 mostra a relação  $m/z$  obtida, a relação teórica e o erro em ppm. Os espectros de todos os compostos estão no Anexo D (Espectros 28 a 36).

Vale ressaltar que os espectros dos intermediários **2b**, **2e** e **2i** apresentaram um pico de razão  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$  com uma intensidade 1/3 de  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , característico de compostos monoclorados. Nos espectros dos compostos diclorados **2c** e **2d** apresentaram picos com intensidade 2/3 de  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  na razão  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ . Nos

monobromados **2f** e **2g** foram observados picos  $[M+Na+2]^+$ , com praticamente a mesma intensidade do valor de  $[M+Na]^+$ , conforme esperado

**Figura 21.** Espectro de HRMS do intermediário **2a**.



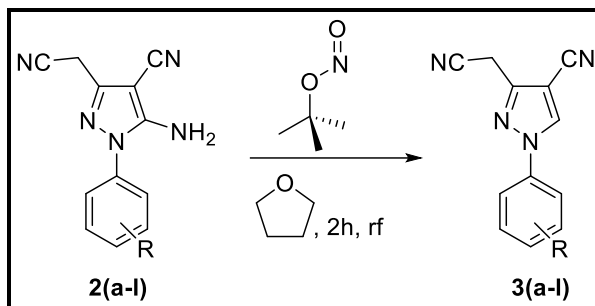
**Tabela 6.** Dados de HRMS para os intermediários **2(a-i)**.

Derivado	R	$m/z$ $[M+Na]^+$ teórico	$m/z$ $[M+Na]^+$ experimental	Erro (ppm)
<b>2a</b>	H	246,0756	246,0744	4,9
<b>2b</b>	3-Cl	280,0366	280,0374	2,9
<b>2c</b>	3,5-diCl	313,9976	313,9981	1,6
<b>2d</b>	3,4-diCl	313,9976	313,9985	2,9
<b>2e</b>	4-Cl	280,0366	280,0375	3,2
<b>2f</b>	4-Br	323,9861	323,9856	1,5
<b>2g</b>	3-Br	323,9861	323,9855	1,8
<b>2h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	276,0861	276,0864	1,1
<b>2i</b>	3-Cl,4-CH <sub>3</sub>	294,0522	294,0526	1,4

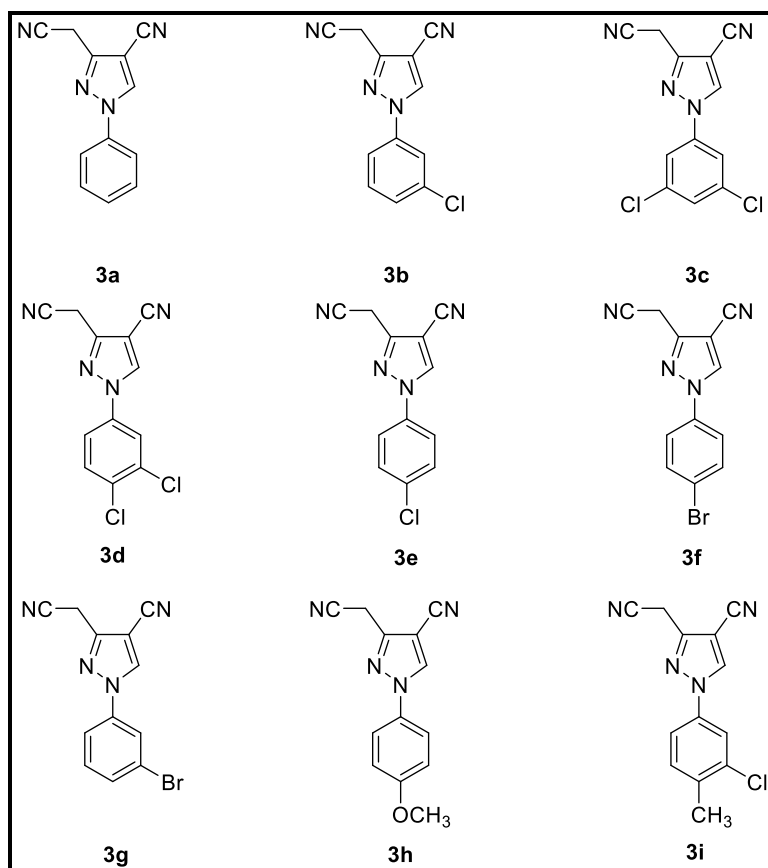
### 3.2.3 - Síntese dos intermediários 1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **3(a-i)**

Para a obtenção dos intermediários **3(a-i)** foi realizada uma reação de desaminação aprótica dos compostos **2(a-i)** correspondentes, utilizando nitrito de *t*-butila em tetra-hidrofurano (THF), conforme metodologia descrita no item 4.2.3 (Esquema 17). Os 9 intermediários propostos são mostrados na figura 22. Vale ressaltar que todos eles são inéditos.

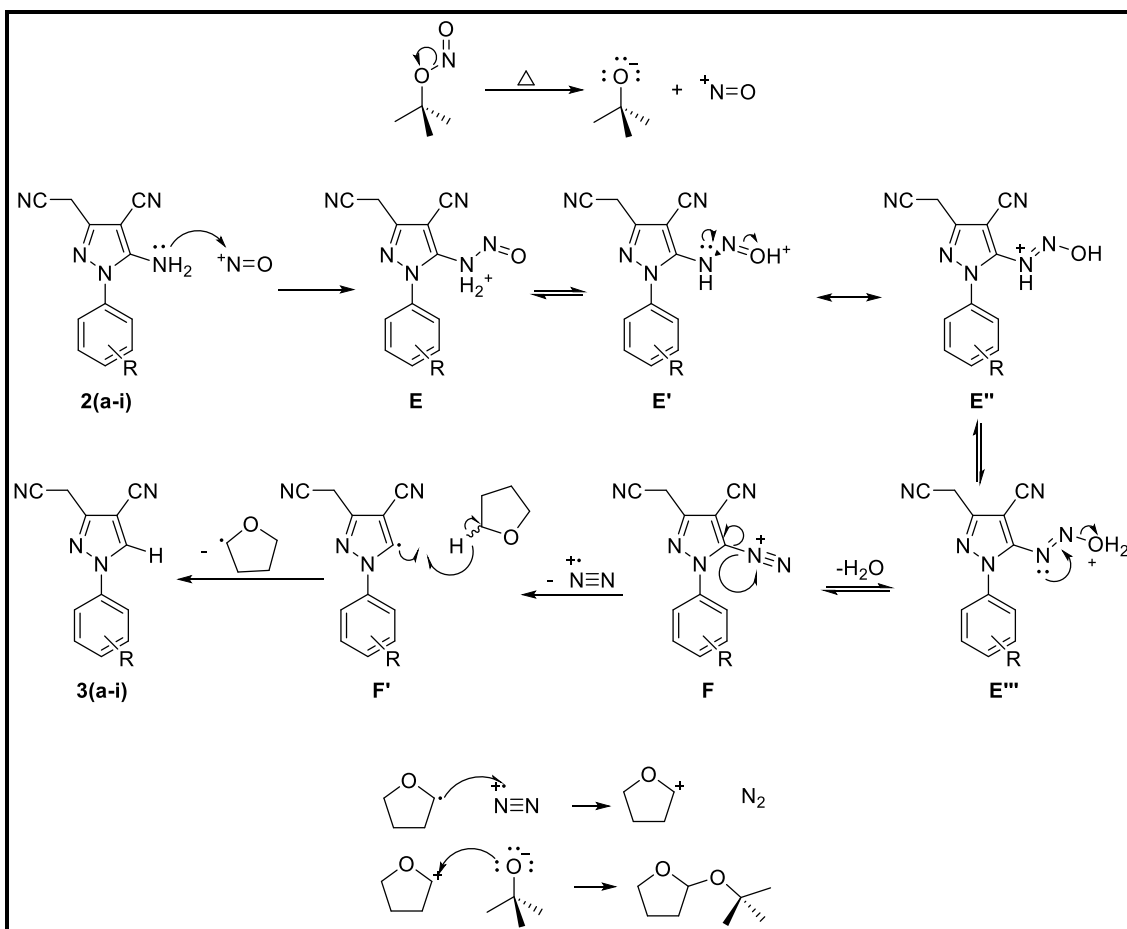
**Esquema 17.** Representação da reação de obtenção de **3(a-i)** a partir de **2(a-i)**.



**Figura 22.** Representações estruturais dos intermediários **3(a-i)**.



O mecanismo detalhado da reação não é encontrado na literatura. Todavia, nosso grupo de pesquisa tem proposto o mecanismo em questão (PEREIRA, 2017). Na 1ª etapa, o aquecimento do nitrito de *t*-butila, gera nitrosônio ( $\text{NO}^+$ ) e o ânion *t*-butóxido. O cátion  $\text{NO}^+$  sofre um ataque nucleofílico do intermediário **2(a-i)**, gerando **E** que, por meio de um equilíbrio ácido-base, produz **E'** e a forma canônica **E''**. O sal de diazônio se encontra em equilíbrio ácido-base com **E'''** e, em seguida, ocorre liberação de  $\text{H}_2\text{O}$ , formando **F**. No intermediário **F** ocorre uma clivagem homolítica da ligação entre o nitrogênio e o anel pirazólico, formando o cátion-radical  $\text{N}_2^{+\cdot}$  e o radical **F'**, que interage com o hidrogênio do THF, formando o intermediário **3(a-i)** e THF radical como subproduto. A terminação da reação envolve o radical THF reagindo com o cátion-radical  $\text{N}_2^{+\cdot}$ , obtendo nitrogênio elementar e um cátion THF. Este íon positivo sofre uma adição nucleofílica do *t*-butóxido (Esquema 18).

**Esquema 18.** Representação do mecanismo de obtenção de **3(a-i)** a partir de **2(a-i)**.

Os rendimentos e as faixas de fusão dos 9 produtos obtidos, **3(a-i)**, estão mostrados na tabela 7. Os valores dos rendimentos variaram entre 31-85%.

**Tabela 7.** Rendimentos e faixas de fusão dos intermediários **3(a-i)**.

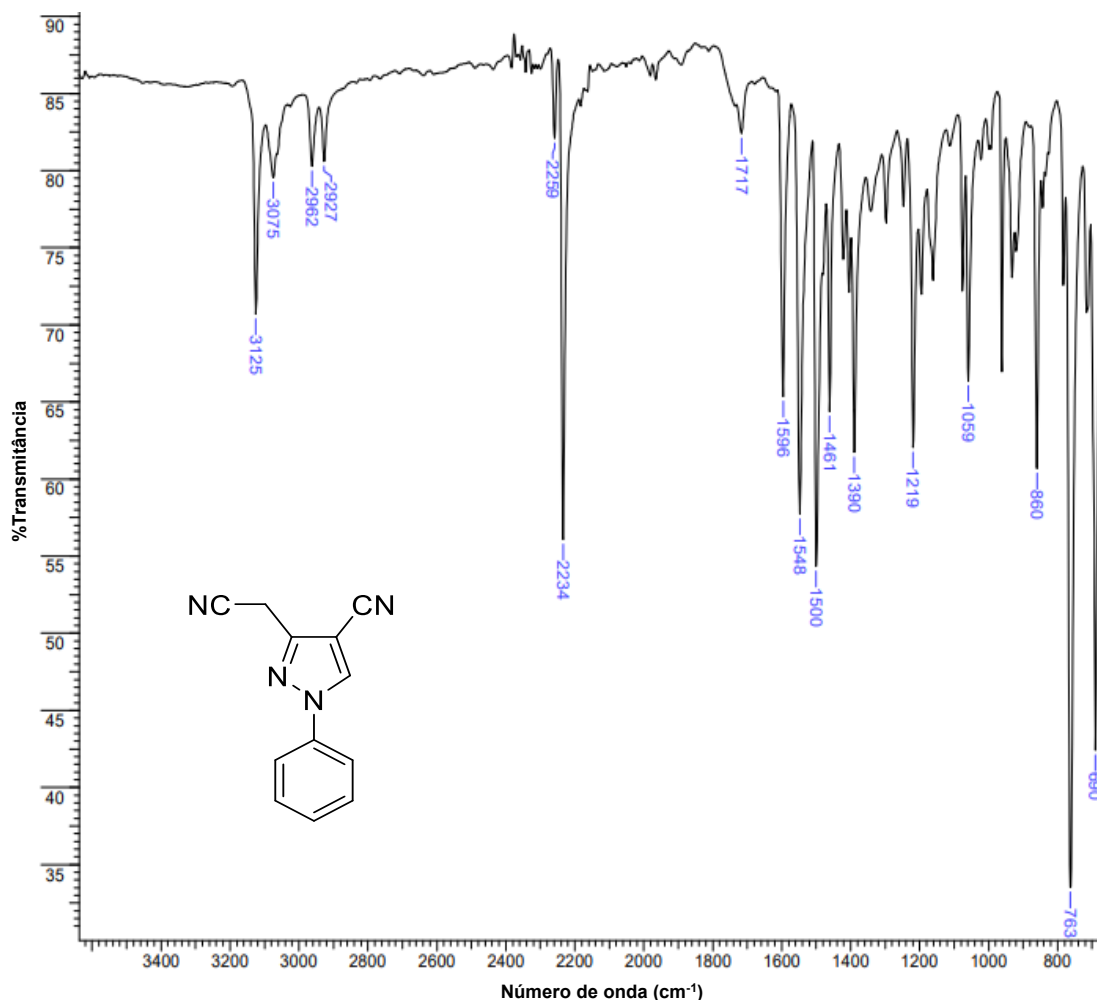
Derivado	R	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
<b>3a</b>	H	74	167-169
<b>3b</b>	3-Cl	35	93-95
<b>3c</b>	3,5-diCl	62	210-215
<b>3d*</b>	3,4-diCl	46	143-145
<b>3e</b>	4-Cl	82	141-142
<b>3f</b>	4-Br	83	138-140
<b>3g</b>	3-Br	65	95-98
<b>3h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	31	120-121
<b>3i</b>	3-Cl-4-CH <sub>3</sub>	85	150-153

\* Aguardando análises de RMN e HRMS.

Os espectros de FT-IR dos intermediários **3(a-c,e-i)** se encontram no Anexo E (Espectros 37 a 44). Como exemplo, na figura 23 está mostrado o espectro do intermediário **3a**. Não foram observadas as bandas relativas ao grupo amino, ou seja, é uma evidência de

que a desaminação ocorreu. Em 3125 e 3075  $\text{cm}^{-1}$  são bandas características de estiramentos das ligações C-H de carbono  $\text{sp}^2$ . Os estiramentos das ligações C-H do carbono metilênico podem ser atribuídos às bandas em 2962 e 2927  $\text{cm}^{-1}$ . Os estiramentos dos grupos ciano (CN) geraram bandas em 2259 e 2234  $\text{cm}^{-1}$  e os estiramentos das ligações C=C/C=N dos dois sistemas aromáticos na região de 1596–1461  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros dos demais derivados foram similares e as principais atribuições para **3(a-c,e-i)** se encontram na tabela 8.

**Figura 23.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3a**.



**Tabela 8.** Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para os intermediários **3(a-c,e-i)**.

Tipo de ligação		C-H (C $\text{sp}^2$ )	C-H (C $\text{sp}^3$ )	C≡N	C=C/C=N
Movimento vibracional		v	v	v	v
<b>3a</b>	H	3125 e 3075	2962 e 2927	2259 e 2234	1596-1461
<b>3b</b>	3-Cl	3137-3070	2938 e 2919	2270 e 2235	1591-1491
<b>3c</b>	3,5-diCl	3147-3088	2958 e 2917	2262 e 2237	1596-1484
<b>3e</b>	4-Cl	3131-3068	2966 e 2923	2267 e 2235	1540 e 1498
<b>3f</b>	4-Br	3129-3065	2966 e 2921	2265 e 2235	1539 e 1494
<b>3g</b>	3-Br	3148-3080	2953 e 2911	2264 e 2235	1588-1462
<b>3h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	3125-3023	2965-2841	2268 e 2232	1599-1467
<b>3i</b>	3-Cl-4-CH <sub>3</sub>	3127 e 3082	2967-2927	2264 e 2236	1608-1502

Os intermediários **3(a-c,e-i)** foram analisados utilizando as técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se encontram no Anexo F (Espectros 45 a 52) e os dados na tabela 9; os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  estão no Anexo G (Espectros 53 a 60). Para exemplificação, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 24) e de  $^{13}\text{C}$  (Figura 25) serão discutidos.

Na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é observado um simpleto em  $\delta$  4,39 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos  $\text{H}_a$ . O sinal tripleto de tripletos distorcido em  $\delta$  7,45 ppm, com  $J$  7,4 Hz, típico de acoplamento *orto*, e  $J$  1,1 e 1,6 Hz, indicando os acoplamentos *meta*, é referente a  $\text{H}_4'$ . Aos hidrogênios equivalentes  $\text{H}_3'$  e  $\text{H}_5'$  foi associado um sinal tripleto em  $\delta$  7,58 ppm com  $J$  7,5 Hz, característico de acoplamento *orto*. Em  $\delta$  7,84 ppm é observado um sinal duplete de dupletos distorcido que é relativo aos hidrogênios  $\text{H}_2'$  e  $\text{H}_6'$ , com  $J$  8,6 e 1,1 Hz. O simpleto em  $\delta$  9,35 ppm é referente ao hidrogênio  $\text{H}_5$  presente no anel pirazólico, mais uma evidência que a desaminação aprótica aconteceu. O sinal obtido em  $\delta$  3,33 ppm é relativo aos prótons da água residual, enquanto o sinal em  $\delta$  2,50 ppm é característico do hidrogênio residual do DMSO que não está completamente deuterado ( $\text{HD}_2\text{CS}(\text{O})\text{CD}_3$ ).

Na análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  são observados os 10 sinais distintos esperados, junto com o sinal hepteto referente aos carbonos equivalentes do solvente, DMSO- $d_6$ , que se encontra em  $\delta$  39,5. O sinal em  $\delta$  16,0 ppm é referente ao carbono  $\text{sp}^3$   $\text{C}_a$ . Já em  $\delta$  112,3 e 116,3 ppm aparecem os sinais que podem ser atribuídos aos carbonos nitrílicos e em  $\delta$  92,7 ppm se encontra o sinal referente ao carbono  $\text{C}_4$ . Os demais átomos de carbono,  $\text{C}_3, \text{C}_5$  e  $\text{C}'_1\text{-C}'_6$ , geraram sinais entre  $\delta$  119,2 e 146,5 ppm.



Figura 24. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

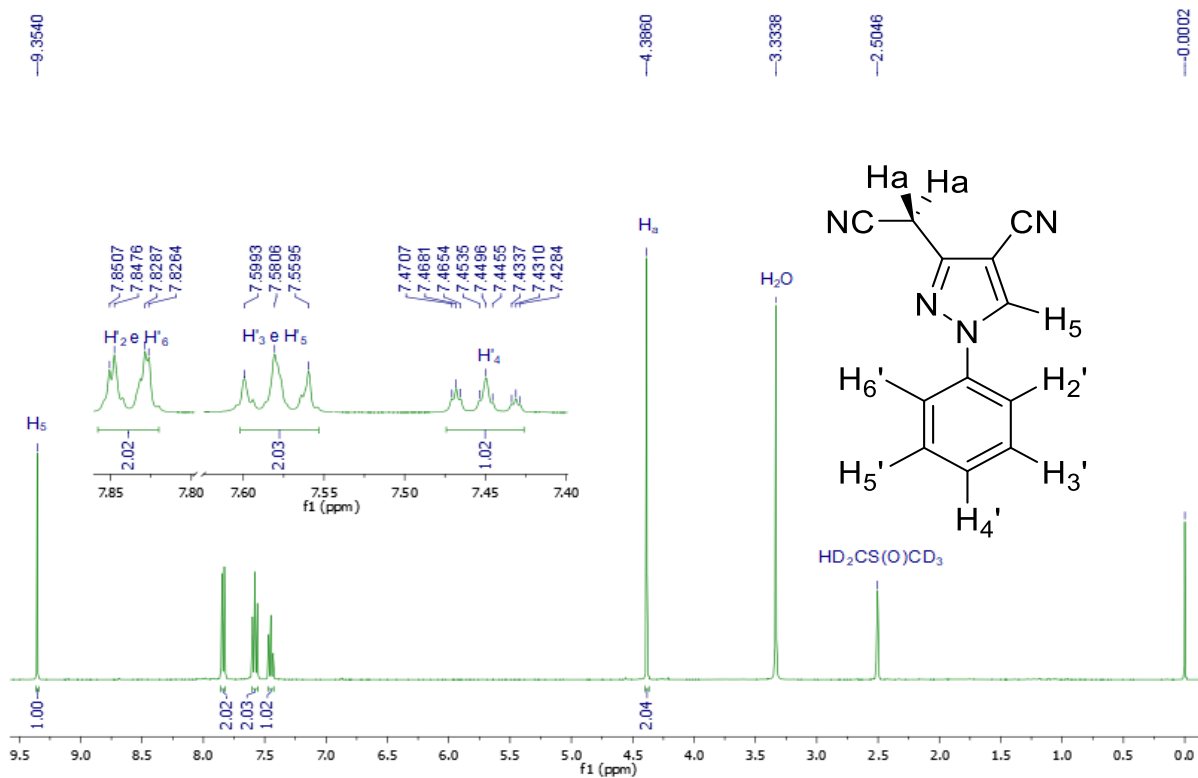
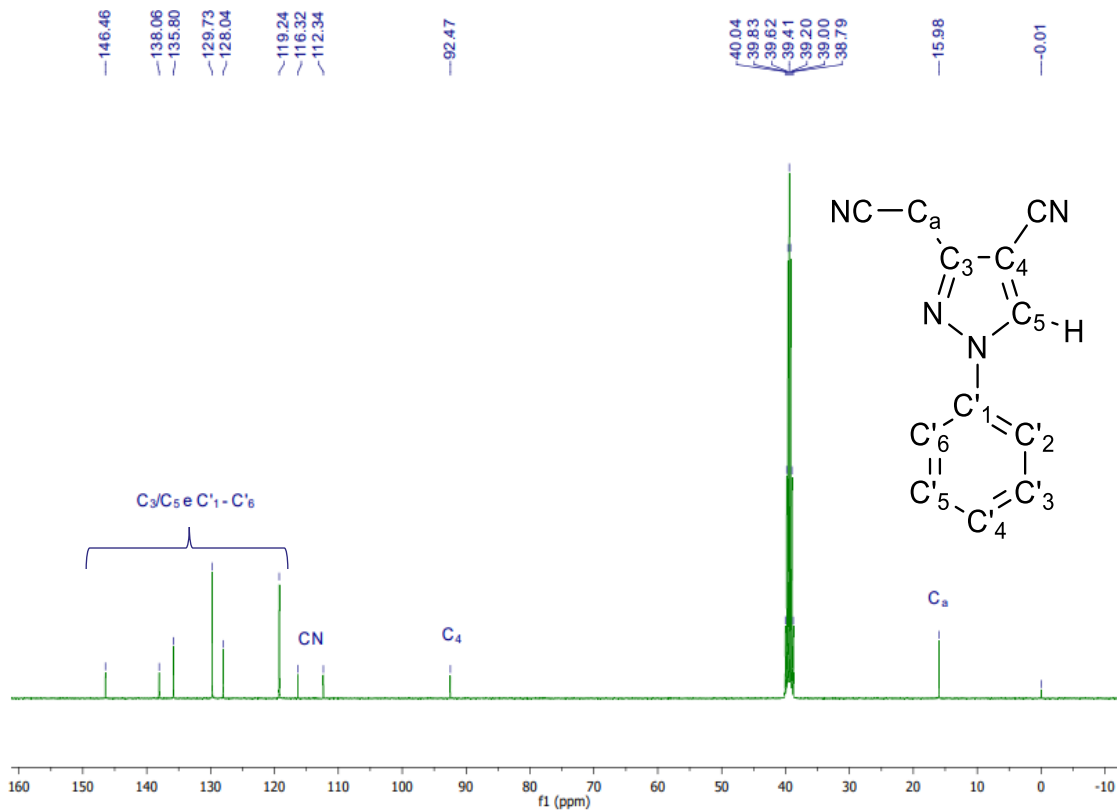


Figura 25. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



**Tabela 9.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (400 ou 500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz) para os derivados **3(a-i)**.

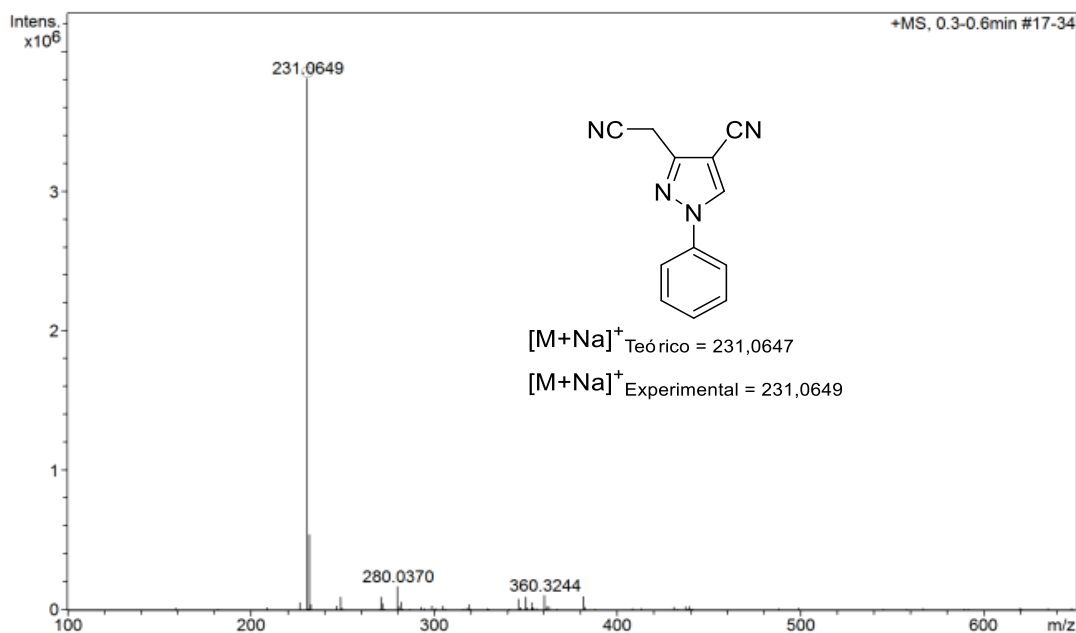
Estrutura geral de <b>3(a-i)</b>								
Composto	R	H <sub>a</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> '	H <sub>3</sub> '	H <sub>4</sub> '	H <sub>6</sub> '	H <sub>6</sub> '
<b>3a</b>	H	4,39 (s)	9,35 (s)	7,84 (dd, 8,6; 1,1)	7,58 (t, 7,5)	7,45 (tt, 7,4; 1,1; 1,6)	7,58 (t, 7,5)	7,84 (dd, 8,6; 1,1)
<b>3b</b>	3-Cl	4,40 (s)	9,41 (s)	7,96 (t, 2,0)	-	7,84 (ddd, 8,2; 2,2; 0,9)	7,61 (t, 8,1)	7,52 (ddd, 8,1; 2,0; 0,9)
<b>3c</b>	3,5-diCl	4,40 (s)	9,42 (s)	7,86 (d, 1,2)	-	8,16 (s)	-	7,86 (d, 1,2)
<b>3d</b>	3,4-diCl	Enviado para análise						
<b>3e</b>	4-Cl	4,39 (s)	9,37 (s)	7,66 (d, 8,8)	7,87 (d, 8,8)	-	7,87 (d, 8,8)	7,66 (d, 8,8)
<b>3f</b>	4-Br	4,39 (s)	9,38 (s)	7,77 – 7,82 (m)	7,77 – 7,82 (m)	-	7,77 – 7,82 (m)	7,77 – 7,82 (m)
<b>3g</b>	3-Br	4,39 (s)	9,40 (s)	8,08 (t, 2,0)	-	7,87 (ddd, 8,2; 2,1; 0,7)	7,53 (t, 8,1)	7,64 (ddd, 7,6; 1,7; 0,8)
<b>3h*</b>	4-OCH <sub>3</sub>	4,35 (s)	9,22 (s)	7,11 (d, 9,1)	7,74 (d, 9,0)	-	7,74 (d, 9,1)	7,11 (d, 9,0)
<b>3i**</b>	3-Cl-4-CH <sub>3</sub>	4,38 (s)	9,36 (s)	7,93 (d, 2,2)	-	-	7,56 (d, 8,4)	7,73 (dd, 8,3; 2,3)

\* também identificado sinal simpleto com  $\delta$  3,81 ppm, referente ao grupo OCH<sub>3</sub>;

\*\* também identificado sinal simpleto com  $\delta$  2,38 ppm, referente ao grupo CH<sub>3</sub>.

Os espectros de massas de alta resolução dos compostos **3(a-c,e-i)** se encontram no Anexo H (Espectros 61 a 68). Na figura 26 consta o espectro do composto **3a**. Foi obtida uma razão  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  é 231,0649 enquanto a razão  $m/z$  teórica  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  igual a 231,0647, obtendo assim um erro de 0,9 ppm. Na tabela 10 estão os valores de  $m/z$  experimentais e teóricos dos compostos **3(a-i)**, além dos respectivos os erros, que variaram de 0,0 a 6,0 ppm.

Em relação aos intermediários monoclorados, **3(b,e,i)**, foi possível observar os picos referente a razão  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$  com uma intensidade 1/3 de  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Para os produtos **3f** e **3g** foi possível observar o pico  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$  com intensidade parecida do íon molecular, característico de produtos monobromados. Já para o produto diclorado **3c** e **3d** foi observado um pico referente a  $[\text{M}+\text{Na}]^++2$  com intensidade 2/3 do pico referente ao íon molecular, conforme esperado.

**Figura 26.** Espectro de HRMS do intermediário **3a**.**Tabela 10.** Resultados da análise de HRMS dos intermediários **3(a-i)**.

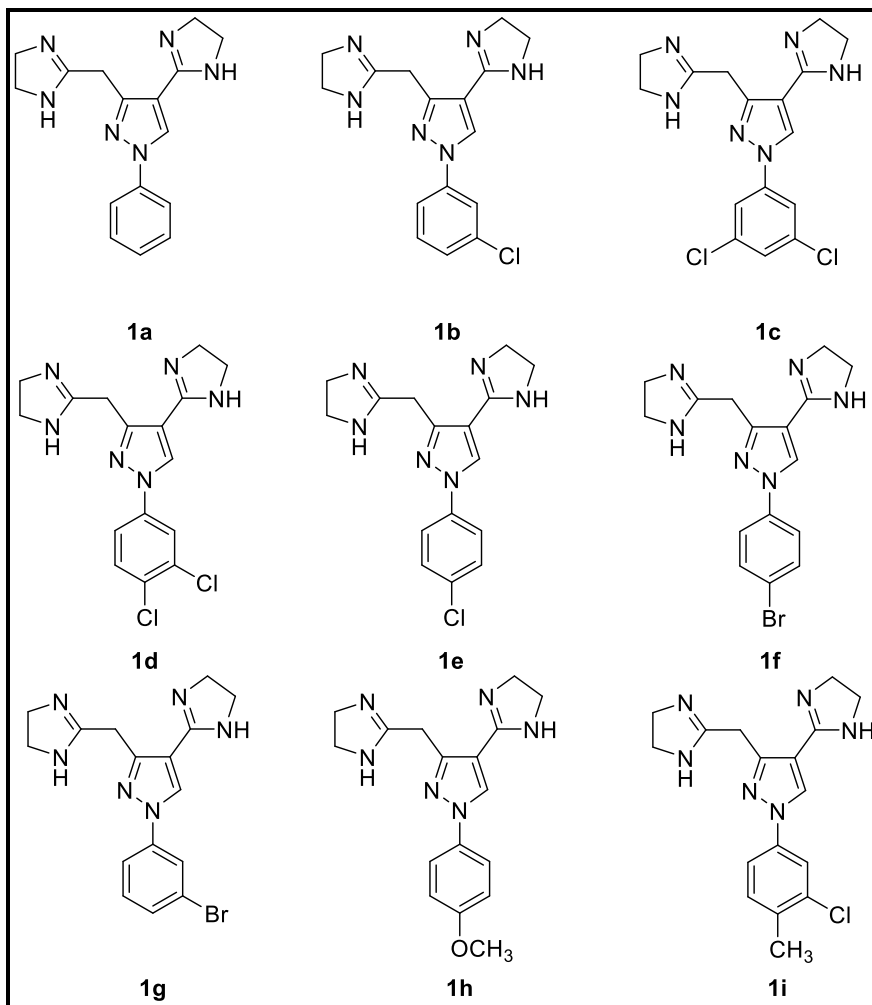
Derivado	R	<i>m/z</i> [M+Na] <sup>+</sup> teórico	<i>m/z</i> [M+Na] <sup>+</sup> experimental	Erro (ppm)
<b>3a</b>	H	231,0647	231,0649	0,9
<b>3b</b>	3-Cl	265,0257	265,0259	0,8
<b>3c</b>	3,5-diCl	298,9867	298,9869	0,7
<b>3d</b>	3,4-diCl	298,9867	Enviado para análise	
<b>3e</b>	4-Cl	265,0257	265,0257	0,0
<b>3f</b>	4-Br	308,9752	308,9755	1,0
<b>3g</b>	3-Br	308,9752	308,9749	1,0
<b>3h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	261,0752	261,0747	1,9
<b>3i</b>	3-Cl,4-CH <sub>3</sub>	279,0413	279,0397	5,7

### 3.3 - SÍNTESE DOS PRODUTOS FINAIS **1(a-i)**

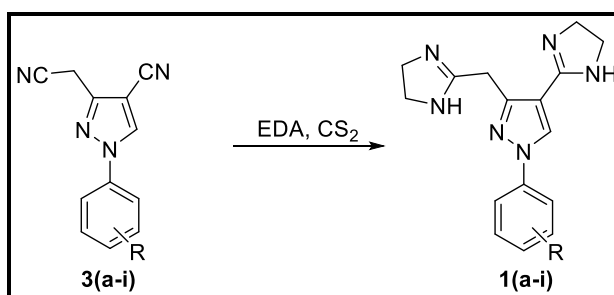
#### 3.3.1 - Tentativas de síntese dos produtos 1-aryl-3-(metil(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il))-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-i)**

Foram propostos 9 produtos inéditos partindo dos intermediários **3(a-i)** (Figura 27) correspondentes, utilizando dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>) e etilenodiamina (EDA) como reagentes (Esquema 19). A metodologia inicial utilizada é baseada no trabalho publicado pelo nosso grupo de pesquisa (ROSA et al., 2019). Todavia, tal metodologia não gerou o produto desejado, conforme será discutido adiante.

**Figura 27.** Representações estruturais dos produtos planejados **1(a-i)**.



**Esquema 19.** Reação geral da síntese de **1(a-i)** a partir de **3(a-i)**.



Durante todo o trabalho, foram avaliadas onze metodologias visando a obtenção do primeiro derivado: o composto **1a** (Tabela 11). Em todas as tentativas foi utilizada a mesma quantidade de EDA, 1,5 mL, e o equivalente de **3a** foi de 1,0 mmol.

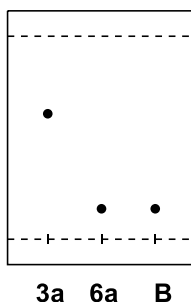
**Tabela 11.** Tentativas de otimização da síntese de **1a**.

<b>Entrada</b>	<b>Reagente/ Catalisador (mmol)</b>	<b>Aquecimento convencional (°C)</b>	<b>Irradiação por micro-ondas (W)</b>	<b>Tempo</b>
<b>A</b>	CS <sub>2</sub> (6,60)	-	50	20 min
<b>B</b>	CS <sub>2</sub> (4,25)	-	50	10 min
<b>C</b>	-	-	150	20 min
<b>D</b>	S <sub>8</sub> (1,0)	-	50	15 min
<b>E</b>	S <sub>8</sub> (0,1)	95	-	22 h
<b>F</b>	CuBr <sub>2</sub> (0,01)	90	-	16 h
<b>G</b>	CuBr <sub>2</sub> (0,01)	-	-	16 h
<b>H</b>	CuBr <sub>2</sub> (0,1)	95	-	24 h
<b>I</b>	Na <sub>2</sub> S (2,0)	100	-	18 h
<b>J</b>	-	95	-	72 h
<b>K</b>	CS <sub>2</sub> (0,25)	80	-	20 h

Na entrada **A**, utilizou-se a metodologia similar à utilizada pelo nosso grupo de pesquisa para obter o anel imidazólico, via irradiação por micro-ondas: 6 equivalentes de CS<sub>2</sub>, 1,5 mL de EDA e potência de 50 W (ROSA et al., 2019). Após 20 minutos, a análise de CCD mostrou o consumo total do reagente. Conforme será discutido no item 3.3.1.1, o produto isolado foi 8-fenil-2,3-di-hidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-tiol, denominado **6a**.

Na entrada **B** foi utilizada menor quantidade de CS<sub>2</sub>, visando verificar a influência deste reagente, no entanto, a análise de CCD mostrou o mesmo perfil observado na entrada **A** em que o intermediário **3a** mostrou um R<sub>f</sub> de 0,62 e o produto **6a**, assim como o produto da entrada **B**, mostraram R<sub>f</sub> = 0,15 (Figura 28).

**Figura 28.** Ilustração da CCD da reação da entrada **B**.



**6a:** Produto isolado na entrada **A**.  
**B:** Produto isolado na entrada **B**.

Na entrada **C** não foi utilizado  $\text{CS}_2$ , a fim de avaliar a possibilidade de obtenção do produto sem o enxofre **1a**, e a potência usada foi de 150 W. Após 20 minutos a análise de CCD mostrou que não houve evolução da reação.

Na entrada **D**, ao utilizar enxofre elementar ( $\text{S}_8$ ), com base no trabalho de De La Hoz e colaboradores (DE LA HOZ et al., 2006), em vez de  $\text{CS}_2$  e potência de 50 W, não foi possível isolar o composto obtido. Já na entrada **E**, utilizou-se também  $\text{S}_8$ , porém em vez de irradiação por micro-ondas foi realizado aquecimento convencional. Após 22 h de reação, a CCD mostrou consumo da matéria-prima, porém, assim como na entrada **D**, o produto não foi isolado.

Nas entradas **F** e **G** foi avaliada a catálise com brometo cúprico ( $\text{CuBr}_2$ ), baseado na metodologia descrita por Zhang e colaboradores (ZHANG et al., 2011), para verificar a possibilidade de obter um produto sem a presença de enxofre no meio. Após 16 h de reação, a CCD mostrou o mesmo perfil, tanto à temperatura ambiente quanto a  $90^\circ\text{C}$ , e indicou que a matéria-prima reagiu completamente. Todavia, não se obteve o produto.

Na entrada **H** foi verificada a influência da quantidade de catalisador de  $\text{CuBr}_2$  (10 vezes em relação a entrada **F**) e, após 24 h de reação, identificou-se o consumo de matéria-prima ao realizar análise por CCD. Foi realizada a purificação por cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de heptano e acetato de etila (4:6) como eluente, seguido de acetato de etila e por fim metanol. Entretanto, não foi possível obter o produto.

Na entrada **I**, ao se utilizar uma outra fonte de enxofre, no caso o sulfeto de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}$ ) que possui uma menor reatividade do que o  $\text{CS}_2$ , esperava-se não obter o produto **6a**. Todavia, após 18 h de reação, a análise de CCD indicou o consumo da matéria-prima e o produto obtido também mostrou o mesmo  $R_f$  de **6a**.

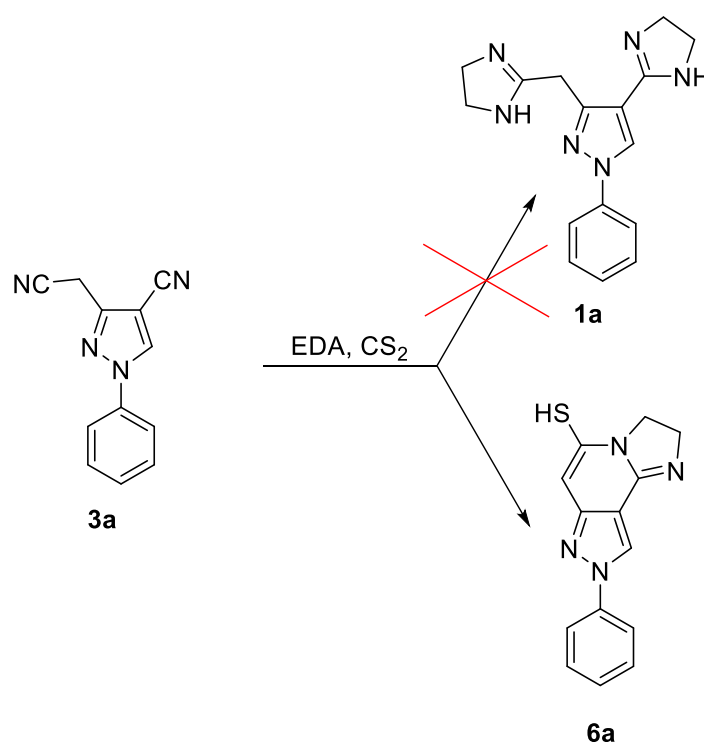
A não utilização de um catalisador na entrada **J** mostrou que mesmo após 72 h, ou seja, longo tempo de reação, não houve consumo da matéria-prima. Na entrada **K**, após 20 h de reação com  $\text{CS}_2$  foi verificado o consumo de matéria-prima pela análise de CCD. Após o

isolamento do produto, foram realizadas análises de RMN e HRMS, enquanto a primeira mostrou grande quantidade de contaminação, na segunda técnica foi possível identificar o pico relativo a  $[M+H]^+$ . Posteriormente foi feita uma recristalização. A análise do infravermelho indicou que não houve mudanças quanto comparado com a substância antes da purificação, indicando que o processo não foi efetivo.

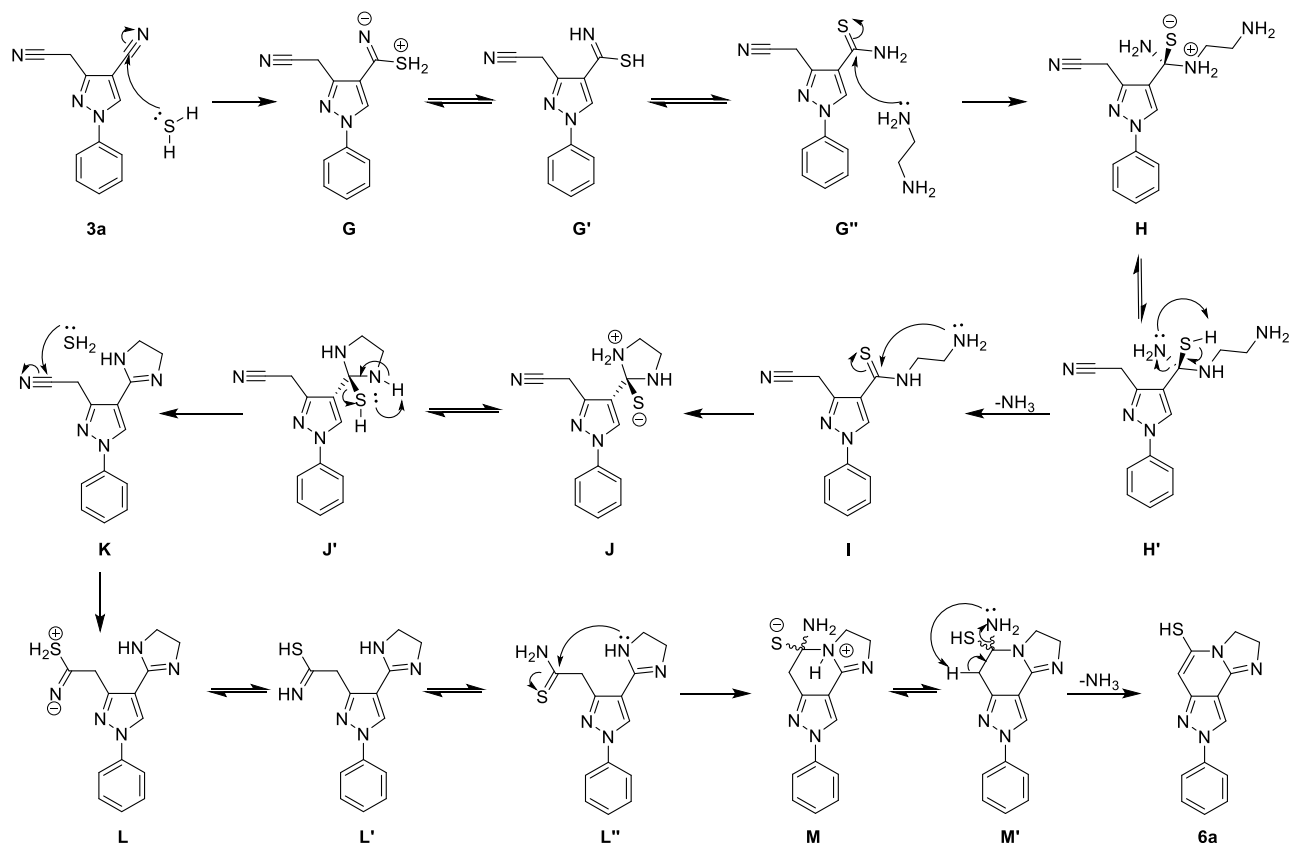
### 3.3.1.1 - Caracterização do 8-aryl-2,3-di-hidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-c]piridina-5-tiol (**6(a,d-f,h)**).

Conforme mencionado no item 3.3.1, as caracterizações realizadas indicaram a formação do produto **6a**, em vez do composto desejado **1a** (Figura 29).

**Figura 29.** Representações das estruturas do produto desejado (**1a**) e do produto obtido (**6a**).



O mecanismo proposto para a formação do produto **6a** se inicia de modo similar ao proposto pelo nosso grupo de pesquisa (ROSA, 2017). A primeira etapa é uma adição nucleofílica de SH<sub>2</sub> no carbono nitrílico pirazólico, formando **G**, que se encontram em equilíbrio ácido-base intramolecular e tautomerismo com **G'** e a tioamida **G''**. Este intermediário sofre uma adição nucleofílica da etilenodiamina, obtendo **H**, que se encontra em equilíbrio com **H'**, liberando amônia, gerando **I**. Em seguida, ocorre uma adição nucleofílica intramolecular, formando **J**, que coexiste com **J'**, que libera SH<sub>2</sub>, formando **K**. O SH<sub>2</sub> liberado realiza uma adição nucleofílica na nitrila, gerando **L**, que está em equilíbrio ácido-base com **L'** que por sua vez está em equilíbrio tautomérico com **L''**. Na última etapa ocorre uma adição nucleofílica intramolecular, formando **M** que se encontram em equilíbrio com **M'** e, a liberação de amônia (NH<sub>3</sub>), leva a formação de **6a** (Esquema 20).

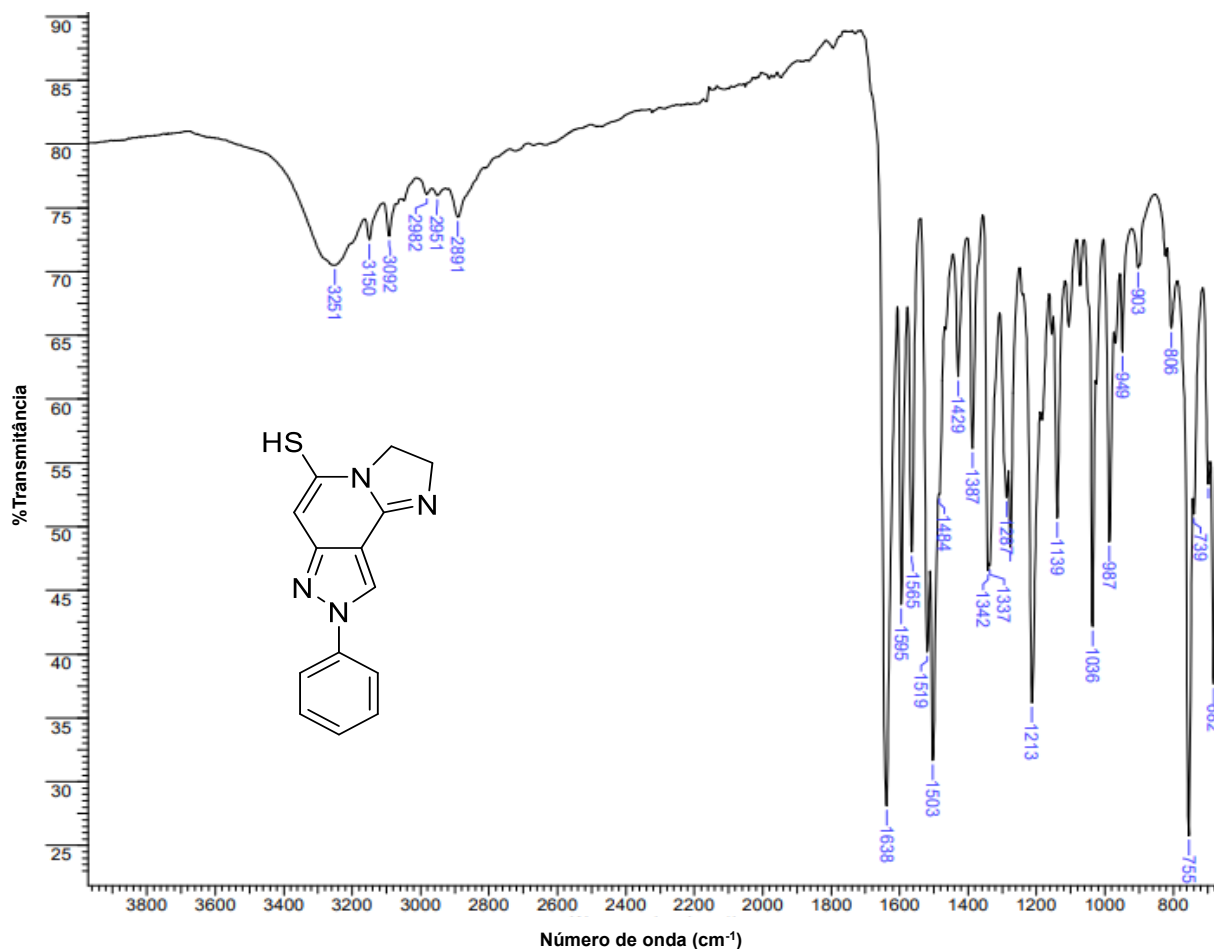
**Esquema 20.** Proposta mecanística para formação de **6a**.

Visando avaliar o escopo da reação de obtenção de **6a**, testou-se a metodologia para a síntese dos mais 4 derivados: **6(d-f,h)**.

Os espectros de FT-IR dos 5 produtos obtidos **6(a,d-f,h)** estão no Anexo I (Espectros 69 a 73) e as principais atribuições das bandas na tabela 12. Como por exemplo, na figura 30, é mostrado o espectro de **6a**, onde não são observadas bandas referentes aos grupos ciano ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), indicando que houve consumo de **3a**. A região de  $3251\text{-}3092\text{ cm}^{-1}$  é referente aos estiramentos das ligações C-H de carbono  $\text{sp}^2$ . As bandas geradas pelos estiramentos de C-H de carbono  $\text{sp}^3$  aparecem em  $2982\text{-}2891\text{ cm}^{-1}$ . A banda em  $1638\text{ cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento da ligação C=N do anel imidazolínico, enquanto na região entre  $1595\text{-}1502\text{ cm}^{-1}$  constam as bandas que podem ser atribuídas às ligações C=N do anel pirazólico e C=C dos anéis pirazólico e piridínico. É importante ressaltar que a banda relativa ao estiramento da ligação S-H, que é prevista na faixa de  $2600\text{-}2535\text{ cm}^{-1}$  é muito fraca e, geralmente, não é identificada na técnica de reflectância total atenuada (ATR).



**Figura 30.** Espectro de absorção na região do infravermelho do produto **6a**.



**Tabela 12.** Principais absorções ( $\text{cm}^{-1}$ ) na região do infravermelho para o produto **6a**.

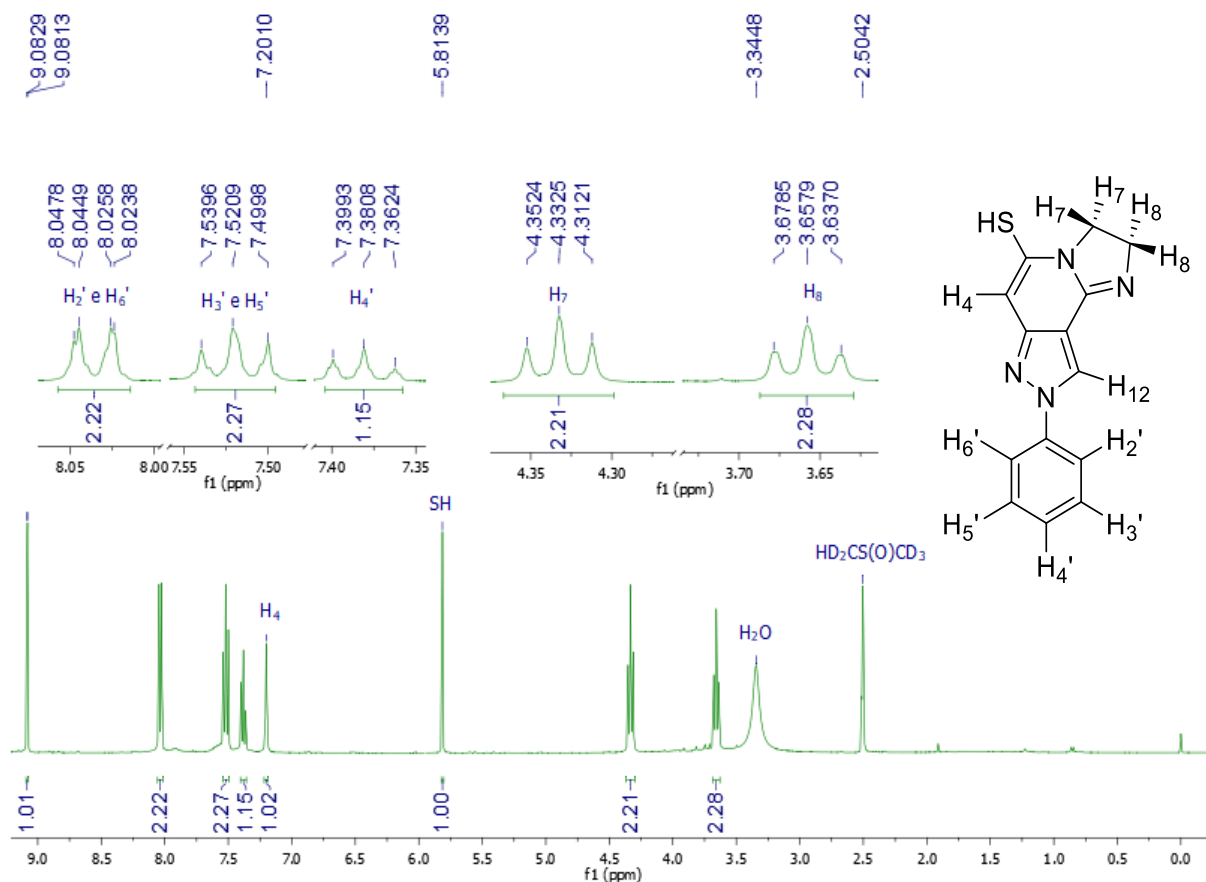
Tipo de ligação		C-H (C sp <sup>2</sup> )	C-H (C sp <sup>3</sup> )	C=N (Imidazolina)	C=C/C=N (Aromático)
Movimento vibracional		v	v	v	v
<b>6a</b>	H	3251-3092	2982-2891	1638	1595-1503
<b>6d</b>	3,4-diCl	3306-3104	2926	1615	1560-1479
<b>6e</b>	4-Cl	3242-3069	2901	1631	1588-1496
<b>6f</b>	4-Br	3237-3093	2936-2871	1630	1586-1492
<b>6h</b>	4-OCH <sub>3</sub>	3323-3130	2935-2838	1607	1545-1514

Todos os 5 derivados **6(a,d-f,h)** foram analisados por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Os espectros referentes aos produtos **6(a,e,h)** estão no Anexo J (Espectros 74 a 77) e os respectivos dados de RMN de <sup>1</sup>H na tabela 13. As análises mostraram que os 3 compostos estão puros com rendimentos de 29% (**6a**), 87% (**6e**) e 11% (**6h**). Todavia, o produto **6d** apresentou baixa solubilidade no solvente (DMSO-*d*<sub>6</sub>) utilizado para análise, enquanto o espectro do composto **6f** mostrou muitos sinais de contaminantes. Portanto os dois últimos compostos serão reanalisados após purificação.

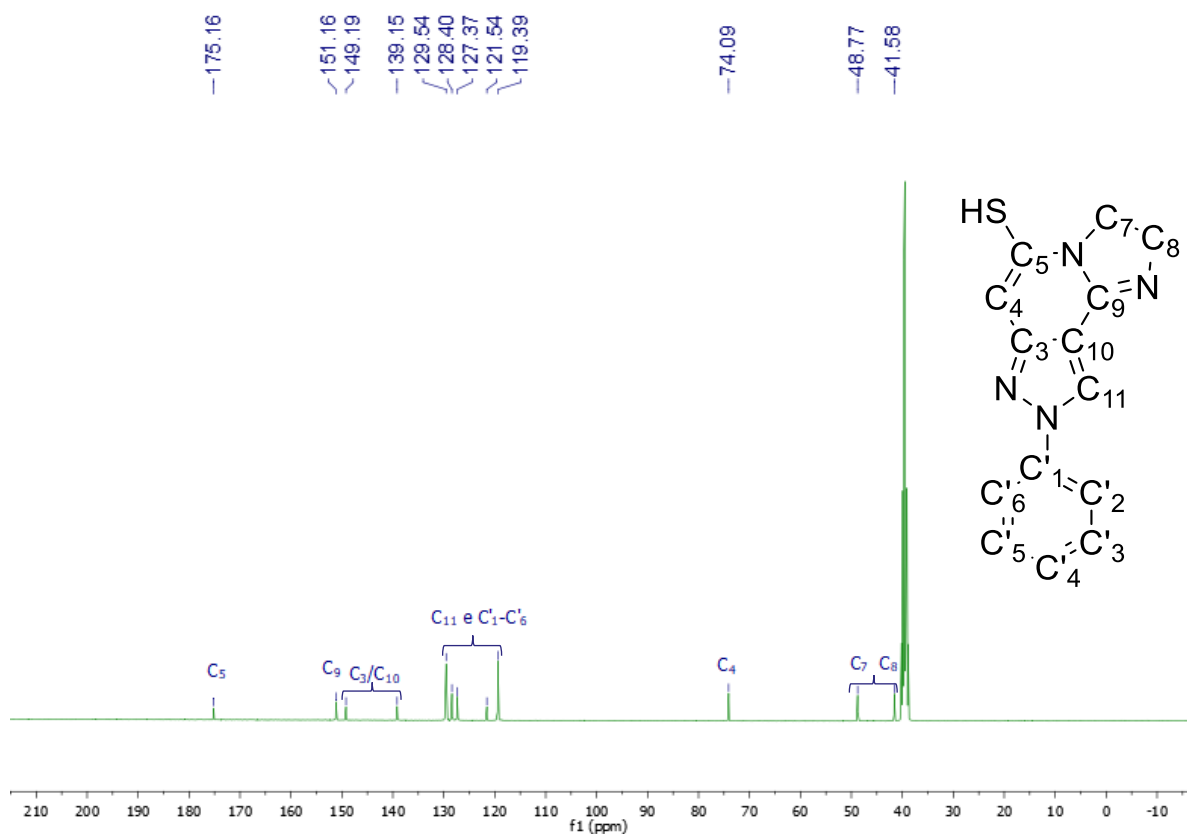
Na figura 31 é mostrado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **6a** para exemplificação da análise. O sinal duplete em  $\delta$  9,08 ppm com  $J$  0,64 Hz pode ser atribuído ao hidrogênio pirazólico ( $\text{H}_{12}$ ), já o duplete de dupletos em  $\delta$  8,04 ppm é referente aos hidrogênios do anel benzênico  $\text{H}'_2$  e  $\text{H}'_6$ , apresentando  $J$  8,0 e 1,0 Hz. Em  $\delta$  7,52 ppm tem-se um triplete referente aos hidrogênios  $\text{H}'_3$  e  $\text{H}'_5$  com  $J$  8,0 Hz. O sinal do hidrogênio benzênico  $\text{H}'_4$  pode ser atribuído ao triplete em  $\delta$  7,38 ppm e  $J$  8,0 Hz. O hidrogênio do grupo tiol (SH) gerou um sinal simpleto em  $\delta$  5,81 ppm e, aos hidrogênios imidazolínicos,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$ , foram atribuídos os 2 tripletos, um em  $\delta$  4,33 ppm e outro em  $\delta$  3,66 ppm, com  $J$  8,2 Hz. A água residual gerou um sinal em  $\delta$  3,34 ppm e o próton do DMSO que não está completamente deuterado em  $\delta$  2,50 ppm.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6a**, **6e** e **6h** se encontram no Anexo K (Espectros 78 a 81). Na análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **6a** (Figura 32) são identificados 12 sinais conforme o esperado. Os carbonos  $\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  geraram sinais em  $\delta$  41,6 e 48,8 ppm, na região típica de carbono  $\text{sp}^3$ . O sinal em  $\delta$  74,1 ppm é atribuído ao carbono  $\text{C}_4$  e o sinal em  $\delta$  175,2 ppm é referente ao carbono ligado ao tiol,  $\text{C}_5$ . Os demais carbonos geraram sinais na faixa de  $\delta$  119,4–151,2 ppm.

**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **6a** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **6a** (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

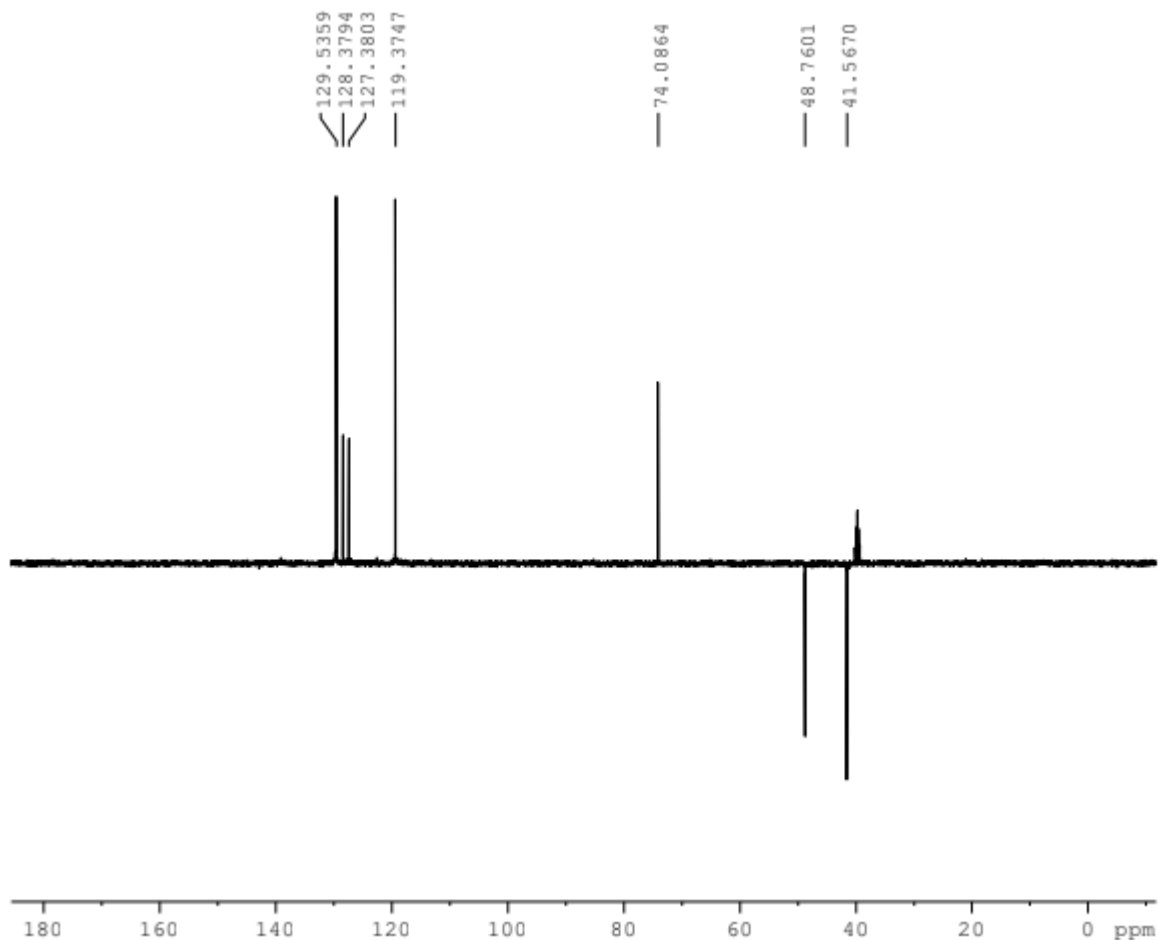


**Tabela 13.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz) para os derivados **6(a,e,h)**.

Estrutura geral de 6(a,e,h)										
Composto	H <sub>2</sub> '	H <sub>3</sub> '	H <sub>4</sub> '	H <sub>5</sub> '	H <sub>6</sub> '	H <sub>4</sub>	SH	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>12</sub>
<b>6a</b> (H)	8,04 (dd, 8,0; 1,0)	7,52 (t, 8,0)	7,38 (t, 8,0)	7,52 (t, 8,0)	8,04 (dd, 8,0; 1,0)	7,20	5,81	4,33 (t, 8,1)	3,66 (t, 8,1)	9,08 (d, 0,6)
<b>6e</b> (4-Cl)	7,56 (d, 8,9)	8,06 (d 8,9)	-	8,06 (d 8,9)	7,56 (d, 8,9)	7,22	5,79	4,34 (t, 8,1)	3,65 (t, 8,1)	9,11
<b>6h</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	7,06 (d, 9,1)	7,94 (d, 9,1)	-	7,94 (d, 9,1)	7,06 (d, 9,1)	7,15	5,80	4,32 (t, 8,1)	3,64 (t, 8,1)	8,96

A análise do espectro Dept-135 (Figura 33) do composto **6a** confirmou que C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub> são átomos de carbonos metilênicos (CH<sub>2</sub>). Além disso, existem 5 sinais referentes a átomos de carbono metínicos (C-H), conforme esperado para a estrutura proposta.

**Figura 33.** DEPT-135 do produto **6a** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).



Ao analisar o espectro de massas de **6a** (Figura 34) foi identificada a razão  $m/z$   $[M+Na]^+$  291,0668, sendo que o valor teórico é 291,0680, com erro de 4,1 ppm. A razão  $m/z$  559,1440 pode ser atribuída à  $[2M+Na]^+$ , que possui valor teórico 559,1463, e o erro também foi de 4,1 ppm (Tabela 14). Entretanto, ao analisar os demais espectros de massas de **6(d-f,h)**, não foi possível identificar as razões  $m/z$  mais comuns,  $[M+Na]^+$ ,  $[M+H]^+$  ou  $[M+K]^+$ . Portanto, tais compostos precisam ser submetidos a reanálises para confirmar a razão  $m/z$  das estruturas correspondentes.

Figura 34. Espectro de HRMS do produto 6a.

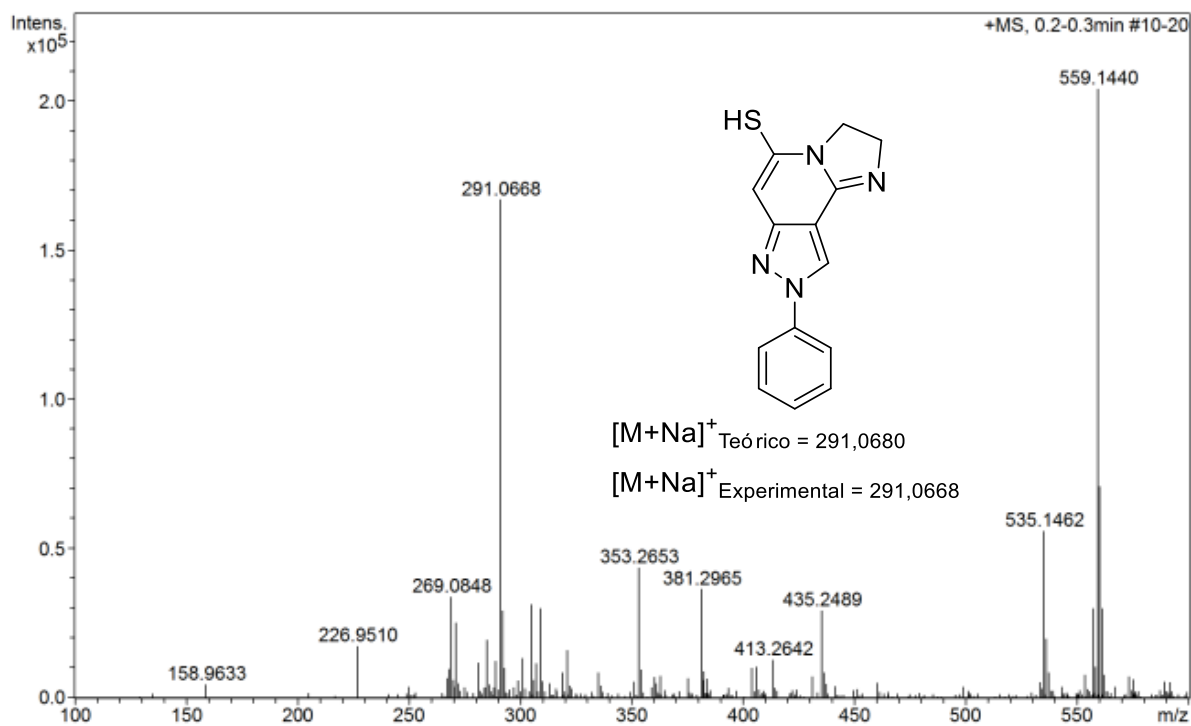


Tabela 14. Dados de HRMS do composto 6a.

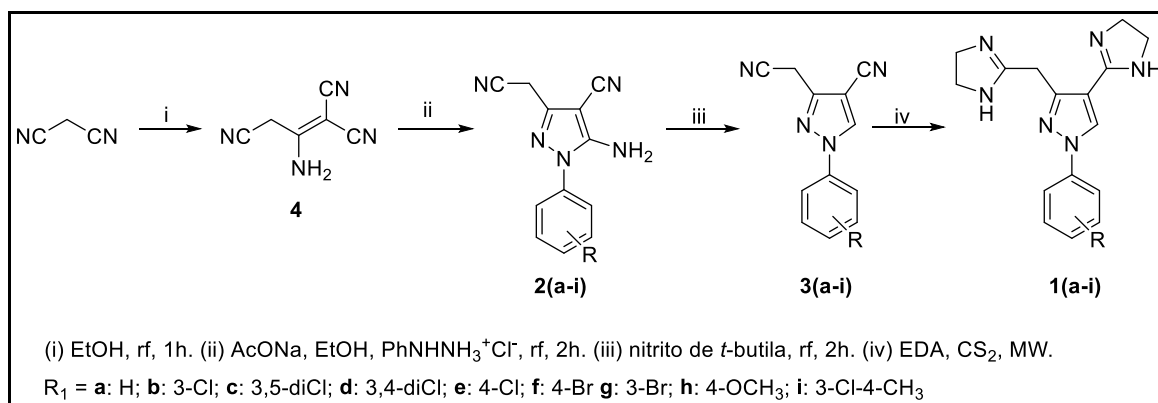
Razão $m/z$	Valor teórico	Valor experimental	Erro (ppm)
$[M+Na]^+$	291,0680	291,0668	4,1
$[2M+Na]^+$	559,1463	559,1440	4,1

## 4 – METODOLOGIA

### 4.1 – ROTA SÍNTETICA

A rota sintética esta sumarizada no esquema 21. Com o intuito de obter os produtos finais **1(a-i)**, foram planejadas 4 etapas reacionais. Os detalhes de cada metodologia de síntese serão mostrados nos itens 4.2 e 4.3.

**Esquema 21.** Rota sintética para a obtenção a dos produtos **1(a-i)** e dos intermediários **2(a-i)** e **3(a-i)**.

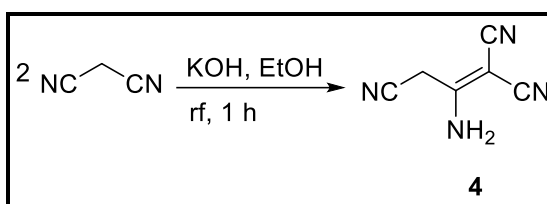


### 4.2 - SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS 4, 2(a-i) e 3(a-i)

#### 4.2.1 - Síntese do 2-amino-1,1,3-tricianoprop-1-eno 4

Em um balão de 100 mL, acoplado a um condensador tipo Allihn, foi medido 5,0090 g (75,82 mmol) de malononitrila (MN), solubilizado em 20 mL de EtOH, utilizando agitação com barra magnética. O aquecimento foi ligado até atingir a temperatura de refluxo. Após 20 min ao sistema ter alcançado o refluxo, foi adicionada uma solução contendo 2,0511 g (36,55 mmol) de hidróxido de potássio em 20 mL de EtOH. Depois de 30 min da adição da base, foi realizada análise por CCD, utilizando como solvente metanol (MeOH), como eluente uma solução de heptano/acetato de etila 3:2, fase estacionária sílica e como revelador uma solução de permanganato de potássio (1 g de KMnO<sub>4</sub>, 2 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100 mL de água), foi verificado total consumo de MN. O aquecimento do sistema foi desligado e o produto foi filtrado a vácuo e colocado no dessecador. O rendimento da reação foi de 79% (Esquema 22) (MA et al., 2019; MITTELBACH, 1985; SMYTH et al., 2007).

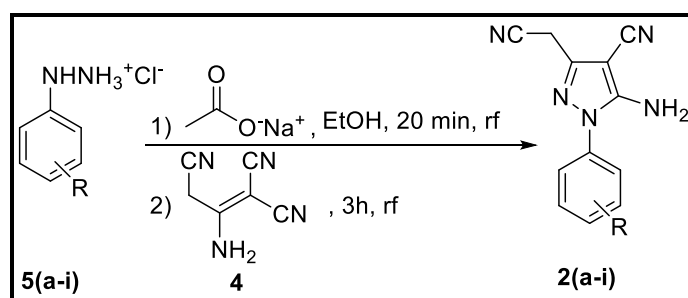
**Esquema 22.** Síntese do intermediário 2-amino-1,1,3-tricianoprop-1-eno 4.



#### 4.2.2 - Síntese dos intermediários 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1H-pirazóis **2(a-i)**

O esquema 23 mostra o processo de obtenção do produto **2a**, onde foi utilizado 1,0900 g (7,54 mmol) de cloridrato de fenilhidrazina **5a** em um balão reacional de 50 mL, acoplado ao um condensador tipo Allihn, solubilizado em 10 mL de EtOH sob a agitação com barra magnética. Em seguida, foi adicionado 1,5500 g (11,33 mmol) de acetato de sódio tri-hidratado e o aquecimento foi ligado para atingir a temperatura de refluxo. Após 20 min de refluxo foi adicionado 1,00 g (7,57 mmol) do dímero **4**, obtendo uma solução alaranjada que, depois de 30 min de reação, foi observada coloração amarelo opaco. Após 3 h da adição do dímero, foi realizado uma CCD, utilizando como solvente MeOH, eluente uma mistura de heptano/acetato de etila (2:3) e fase estacionária sílica, indicando total consumo do reagente **5a**. Logo em seguida, a reação foi vertida em água gelada com pedaços de gelo sob agitação vigorosa com auxílio de um bastão de vidro e foi observado imediatamente a formação de precipitado. A mistura foi guardada em geladeira por 19 h. Foi feita a filtração a vácuo, o sólido foi lavado com aproximadamente 200 mL de água gelada e deixado em dessecador por 29 h. Foi calculado um rendimento de 46%. O procedimento para a obtenção dos intermediários **2(b-i)** ocorreu de maneira análoga.

**Esquema 23.** Síntese dos intermediários 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1H-pirazol **2(a-i)**.

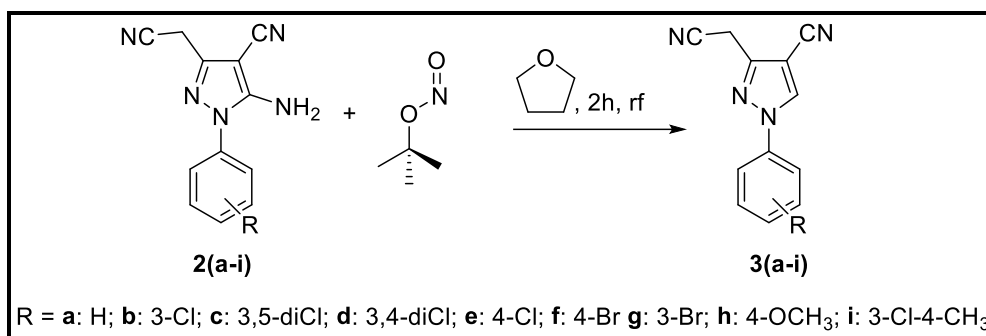


#### 4.2.3 - Síntese dos intermediários 1-aryl-4-ciano-3-metilciano-1H-pirazóis **3(a-i)**

Para a obtenção de **3a** foram misturados 5 mL de nitrito de *t*-butila, em 40 mL de tetra-hidrofurano (THF), ligado o aquecimento e a agitação com auxílio de uma barra magnética. Após 20 min de refluxo foi adicionado 1,5016 g (6,73 mmol) de **2a**, obtendo uma solução de coloração castanho avermelhado. Após 2 h de reação foi realizada CCD utilizando como eluente e solvente uma mistura de heptano e acetato de etila (4:6) e revelado em uma lâmpada ultravioleta (254 nm), indicando total consumo de **2a**. Seguidamente, o aquecimento foi desligado, o THF e o excesso de nitrito foi retirado no rotaevaporador e ao balão foi adicionada pequena quantidade de EtOH. O conteúdo do balão foi vertido em água gelada com gelo triturado sob agitação vigorosa e reservado na geladeira por 18 h. Subsequentemente, foi filtrado a vácuo e deixado no dessecador por 16 h, obtendo 1,0340g

de **3a** (rendimento = 74%). Para a obtenção dos produtos **3(b-i)** foi utilizada uma metodologia análoga (Esquema 24) (ORLANDO, 2021).

**Esquema 24.** Representação da obtenção de **3(a-i)** a partir de **2(a-i)**.

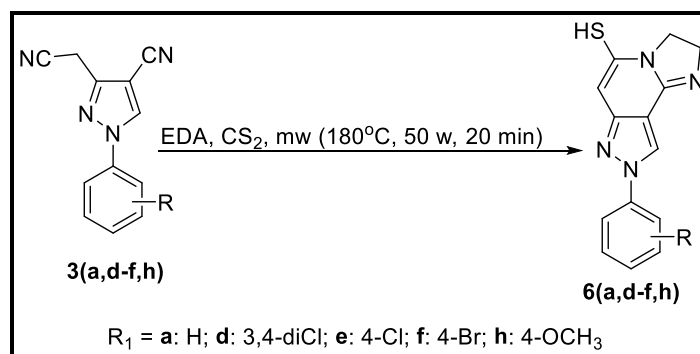


#### 4.3 - SÍNTESE DOS PRODUTOS FINAIS **6(a,d-f,h)**

##### 4.3.1 - Síntese do produto 8-aryl-2,3-di-hidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*c*]piridina-5-tiol **6(a,d-f,h)**.

Para a obtenção de **6a**, utilizou-se um balão de 10 mL, acoplado a um condensador tipo Allihn, foi adicionado 1,5 mL. de EDA para solubilizar 0,84 mmol de **3a**, então foram adicionadas 4 gotas de CS<sub>2</sub>, vagorosamente, sob agitação com o auxílio de uma barra magnética. Posteriormente, foi realizado 1 pulso no micro-ondas (aparelho CEM-Discover), no método potência fixa, com potência de 50 W por 20 minutos. Verificou-se o consumo total da matéria-prima utilizando a análise de CCD. A solução foi vertida paulatinamente em água gelada com gelo triturado sob agitação vigorosa com o auxílio de um bastão de vidro. A mistura ficou reservada em geladeira por 22 h, e, em seguida, filtrou-se a vácuo o sólido foi lavado com aproximadamente 200 mL de água gelada, e colocado no dessecador por 24 h. O rendimento da reação foi de 29% (Esquema 25). O procedimento para a obtenção dos outros produtos **6(d-f,h)** ocorreu de maneira análoga.

**Esquema 25.** Representação da obtenção dos produtos inesperados **6(a,d-f,h)**.





## 4.4 – CARACTERIZAÇÕES DOS PRODUTOS E ELUCIDAÇÃO DE SUAS ESTRUTURAS

### 4.4.1 - Espectroscopia da Região do Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos no Laboratório de Espectroscopia da Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI), sendo utilizado o equipamento modelo Spectrum 100 PerkinElmer, usando a técnica ATR com diamante-ZnSe, 16 varreduras e resolução 4 cm<sup>-1</sup>.

### 4.4.2 - Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas na Central Analítica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-RJ), utilizando um modelo Q-TOF (*time-of-flight*) Micromass/Waters, com ionização por eletrospray (ESI-MS).

### 4.4.3 - Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As análises de RMN, tanto de <sup>1</sup>H quanto <sup>13</sup>C, foram realizadas na Central Analítica da FIOCRUZ-RJ, sendo utilizado um instrumento BRUKER Avance III HD 400 MHz e BRUKER Avance Neo 500 MHz, ambos com criosonda de N<sub>2</sub> líquido, o solvente dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) e como padrão interno tetrametilsilano (TMS – Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

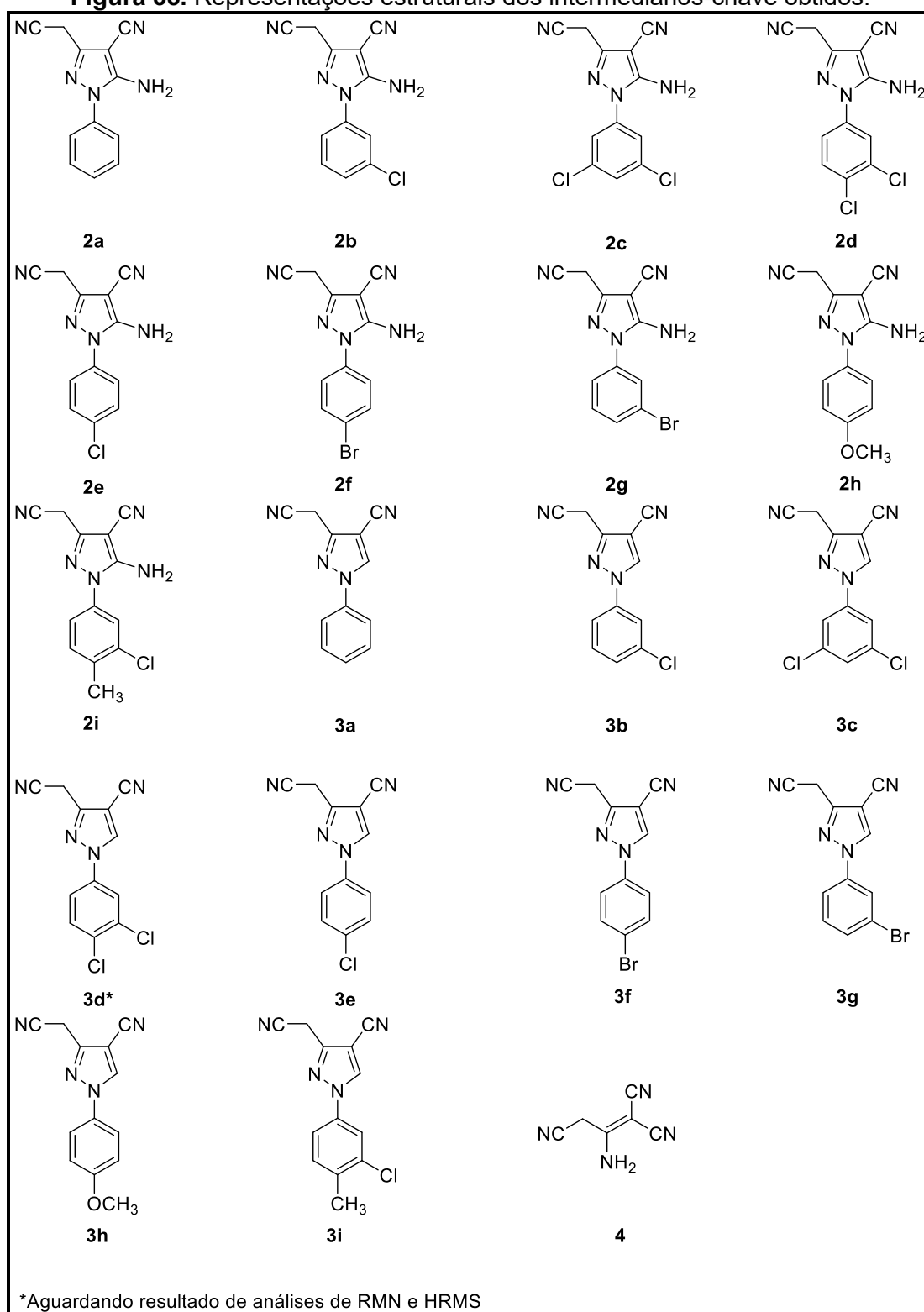
### 4.4.4 - Determinação do Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos, sem correção e em duplicata, em um aparelho Allerbast, com termômetro analógico, no Laboratório de Síntese de Sistema Heterocíclicos (LaSSH).

## 5 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foram obtidos 18 intermediários-chave (Figura 35), sendo: 2-amino-1,1,3-trocianoprop-1-eno **4** com rendimento de 79%, nove 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **2(a-i)** com rendimentos de 33 a 74% e oito 1-aryl-4-ciano-3-(metilciano)-1*H*-pirazóis **3(a-c,e-i)** com rendimentos variando de 31 a 85%. O intermediário **3d** foi enviado recentemente para análises de RMN e HRMS.

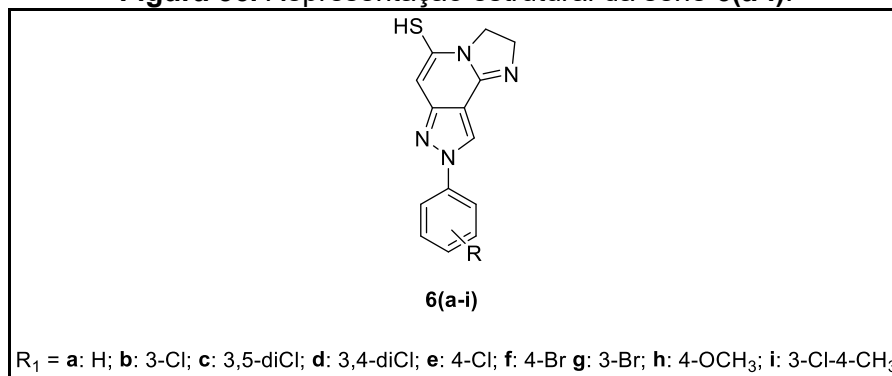
**Figura 35.** Representações estruturais dos intermediários-chave obtidos.



Para a síntese do produto final 1-aryl-3-(metil(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il))-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazol **1a** foram testadas onze metodologias distintas, entretanto o produto não foi obtido. Dessa forma, como perspectivas deste trabalho, serão avaliadas outras metodologias e rotas sintéticas para a obtenção do produto em questão.

O produto inesperado 8-fenil-2,3-di-hidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-c]piridina-5-tiol **6a** foi isolado com 29% de rendimento, o produto **6e** com rendimento de 87% e o produto **6h** teve um rendimento de 11%. Todos os 3 foram completamente caracterizados por RMN e HRMS. Como perspectivas, os intermediários **2(a-i)** e **3(a-i)** serão testados quanto à ação inseticida uma vez que, durante a execução do projeto, identificou que tais estruturas possuem semelhanças com o fipronil, um inseticida disponível no mercado. Ademais, será avaliada uma potencial aplicação biológica para os derivados **6(a-i)** (Figura 36).

**Figura 36.** Representação estrutural da série **6(a-i)**.



## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica. **Boletim epidemiológico**, 2022.

BRINDHA, J.; BALAMURALI, M. M.; CHANDA, K. An overview on the therapeutics of neglected infectious diseases-leishmaniasis and chagas diseases. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 1, 2021.

CHEN, H. et al. Copper-catalyzed aliphatic C-H amination with an amidine moiety. **Organic Letters**, v. 15, n. 1, p. 212, 2013.

CHENG, C. C.; ROBINS, R. K. Potential purine antagonists. vi. synthesis of 1-alkyl- and 1-aryl-4-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 21, p. 1240, 1956.

CHIODI, D.; ISHIHARA, Y. "Magic chloro": profound effects of the chlorine atom in drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 8, p. 5305, 2023.

CROUCH, D. R. Synthetic routes toward 2-substituted 2-imidazolines. **Tetrahedron**, v. 65, p. 2387, 2009.

DE LA HOZ, A. et al. Microwave assisted synthesis and crystal structures of 2-imidazolines and imidazoles. **Tetrahedron**, v. 62, n. 25, p. 5868, 2006.

DOS SANTOS, M. S. et al. Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazole derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7451, 2011.

DOS SANTOS, M. S. et al. An efficient synthesis of new 5-(1-aryl-1H-pyrazole-4-yl)-1H-tetrazoles from 1-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles via [3 + 2] cycloaddition reaction. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 49, n. 6, p. 1425, 2012.

DUTRA, L. P. **Síntese e caracterização de sistema híbrido pirazol-tiadiazol com potencial atividade tripanocida**. Dissertação de Mestrado - Itajubá: Universidade Federal de Itajubá, 2022.

EBENEZER, O.; SHAPI, M.; TUSZYNSKI, J. A. A review of the recent development in the synthesis and biological evaluations of pyrazole derivatives. **Biomedicines**. v. 10, n. 11, p. 1124, 2022.

FARIA, J. V. et al. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 21, p. 5891, 2017.

FERREIRA, B. S. **Síntese de sistemas híbridos pirazol-tetrazólicos, pirazol-tiazólinicos e pirazol-carboxaímídicos com potencial atividade biológica**. Dissertação de Mestrado - Itajubá: Universidade Federal de Itajubá, 2020.

GUAN, X.; HU, Y. Imidazoline derivatives: a patent review (2006 – present). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 22, n. 11, p. 1351, 2012.

HAIDER S. Heterocycles, back bone of drug design. **Journal of Phytochemistry & Biochemistry**, v. 1, n. 1, p. 1, 2017.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 10, n. 72, p. 44247, 2020.

JAMPILEK, J. Heterocycles in medicinal chemistry. **Molecules**, v. 24, n. 21, p. 3839, 2019.

KARROUCHI, K. et al. Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: a review. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 134, 2018.

KOZLOV, M. et al. Flexible synthesis of phosphoryl-substituted imidazolines, tetrahydropyrimidines, and thioamides by sulfur-mediated processes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 18, p. 11533, 2019.

KRATZ, J. M. Drug discovery for chagas disease: a viewpoint. **Acta Tropica**, v. 198, p.105107, 2019.

KRATZ, J. M. et al. The translational challenge in chagas disease drug development. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, p. e200501, 2022.

LARA, L. S. et al. Bioactivity of novel pyrazole-thiazolines scaffolds against trypanosoma cruzi: computational approaches and 3D spheroid model on drug discovery for chagas disease. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 995, 2022.

LASCANO, F.; BOURNISSEN, F. G.; ALTICHEH, J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 2, p. 383, 2022.

LIU, H.; DU, D.-M. Recent advances in the synthesis of 2-imidazolines and their applications in homogeneous catalysis. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 351, n. 4, p. 489, 2009.

MA, Y. Z. et al. Synthesis and biological evaluation of nitroxide labeled pyrimidines as Aurora kinase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 5, p. 694, 2019.

MEHEDI, M. S. AL; TEPE, J. J. Recent advances in the synthesis of imidazolines (2009–2020). **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 362, n. 20, p. 4189, 2020.

MITTELBACH, M. An improved and facile synthesis of 2-amino-1,1,3-tricyanopropene. **Monatshefte für Chemie**, v. 116, p. 689, 1985.

MONTEIRO, M. E. et al. Synthesis, structure-activity relationship and trypanocidal activity of pyrazole-imidazole and new pyrazole-tetrahydropyrimidine hybrids as promising chemotherapeutic agents for Chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 182, n. 111610, p. 1, 2019.

**Neglected Tropical Diseases**. Disponível em: < [https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1)>. Acesso em: 02 fev. 2023.

ORLANDO, L. M. R. et al. Structural optimization and biological activity of pyrazole derivatives: Virtual computational analysis, recovery assay and 3d culture model as potential predictive tools of effectiveness against trypanosoma cruzi. **Molecules**, v. 26, n. 21, p.6742, 2021.

PEREIRA, C. N. **Síntese e avaliação da atividade antileishmania de novos híbridos tiofeno-imidazolínicos e pirazol-imidazolínicos**. Dissertação de Mestrado - Itajubá: Universidade Federal de Itajubá, 2017.

QADIR, T. et al. A review on medicinally important heterocyclic compounds. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 16, n. 1, p. e187410452202280, 2022.

ROSA, G. S. **Planejamento e síntese de híbridos pirazolimidazolinas com potencial atividade antiprotozoária**. Dissertação de Mestrado - Itajubá: Universidade Federal de Itajubá, 2017.

ROSA, G. S. et al. A convenient synthesis of pyrazole-imidazoline derivatives by microwave irradiation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 1825, 2019.

SATO, T. Reaction of hydrazine hydrate and phenylhydrazine with malononitrile. **Journal of Organic Chemistry**, v. 24, p. 963, 1958.

SCHIRMACHER, R. H. E.; RÖSCH, D.; THOMAS, F. Hexafluoroisopropanol as solvent and promotor in the Paal-Knorr synthesis of N-substituted diaryl pyrroles. **Tetrahedron**, v. 83, p. 131985, 2021.

SERRANO, A. et al. A live-cell ergosterol reporter for visualization of the effects of fluconazole on the human fungal pathogen *Candida albicans*. **American Society Microbiology**. v. 14, n. 6, p.e.021493, 2023.

SMYTH, L. A. et al. Divergent cyclisations of 2-(5-amino-4-carbamoyl-1H-pyrazol-3-yl)acetic acids with formyl and acetyl electrophiles. **Tetrahedron**, v. 63, n. 39, p. 9627, 2007.

SZABO, B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. **Pharmacology and Therapeutics**. v. 93, n. 1, p. 1, 2002.

TIDMAN, R.; ABELA-RIDDER, B.; DE CASTAÑEDA, R. R. The impact of climate change on neglected tropical diseases: a systematic review. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 2, p. 147, 2021.

TYAGI, R.; TYAGI, V. K.; PANDEY, S. K. Imidazoline and its derivatives: an overview. **Journal of Oleo Science**, v. 56, n. 5, p. 211, 2007.

URQUHART, L. Top companies and drugs by sales in 2021. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 21, n. 4, p. 251, 2022.

WORRALL, K. et al. A palladium-catalyzed multicomponent synthesis of imidazolinium salts and imidazolines from imines, acid chlorides, and carbon monoxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 170, 2011.

ZHANG, J. et al. Copper-catalyzed synthesis of 2-imidazolines and their N-hydroxyethyl derivatives under various conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 14, p. 1578, 2011.

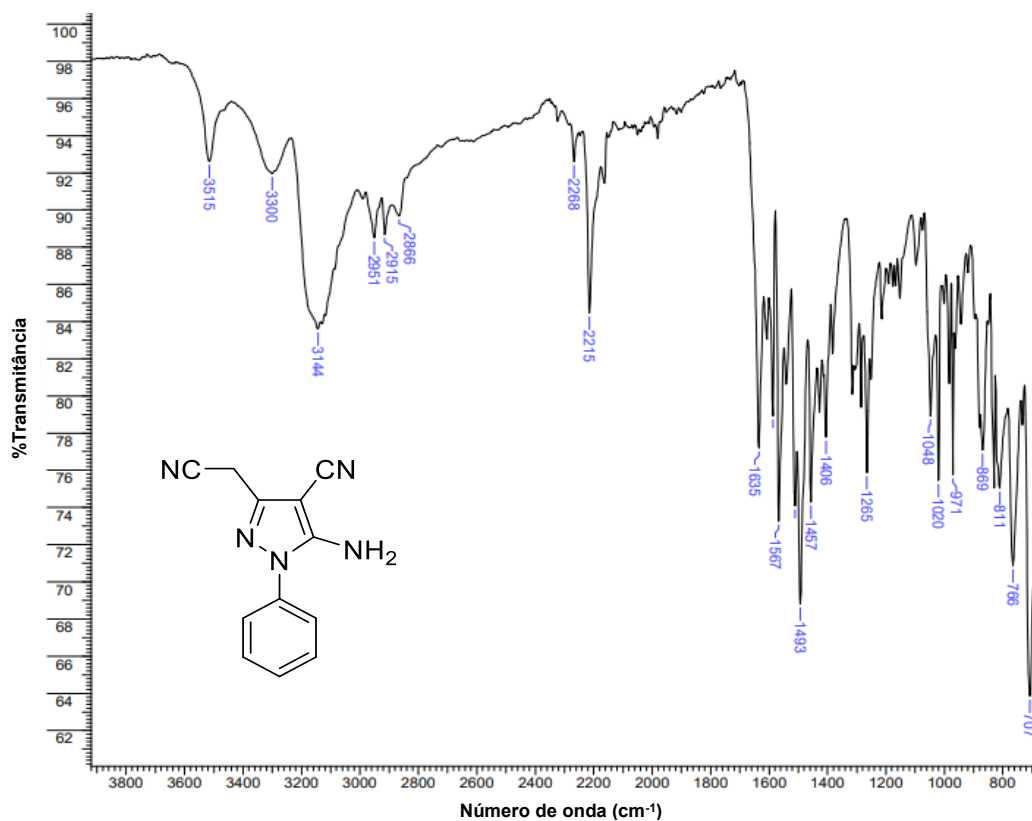
# **ANEXOS**

Caderno de espectros  
(FT-IR, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e HRMS)

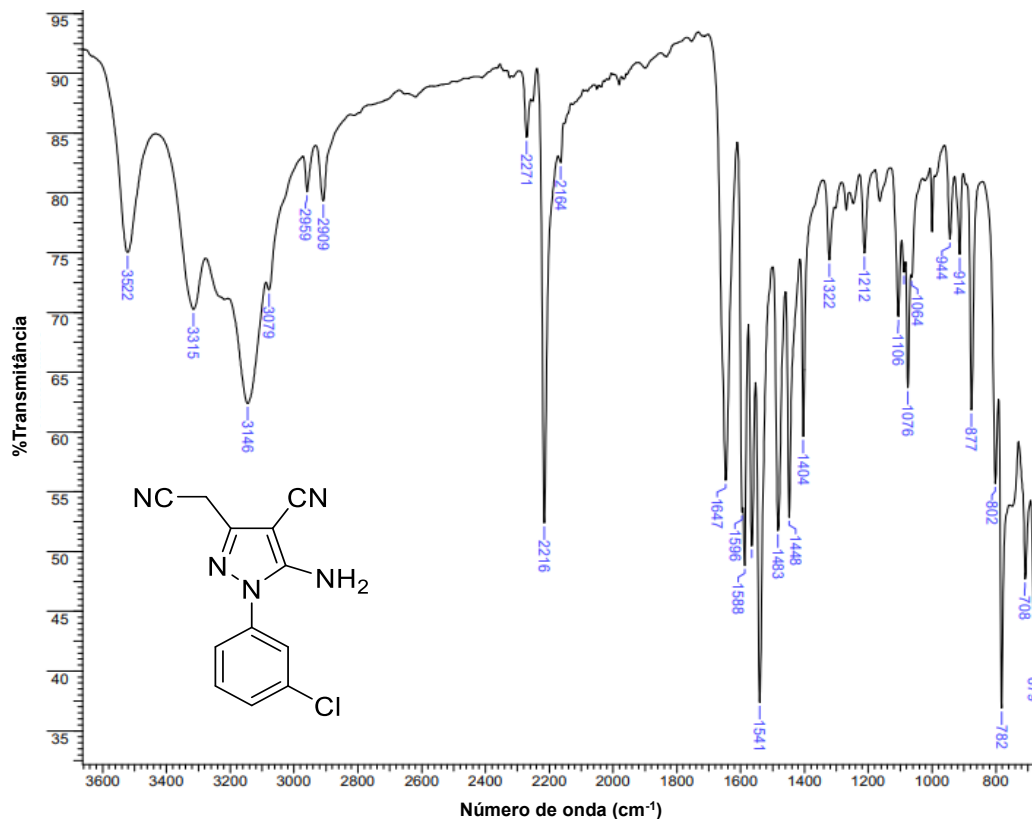


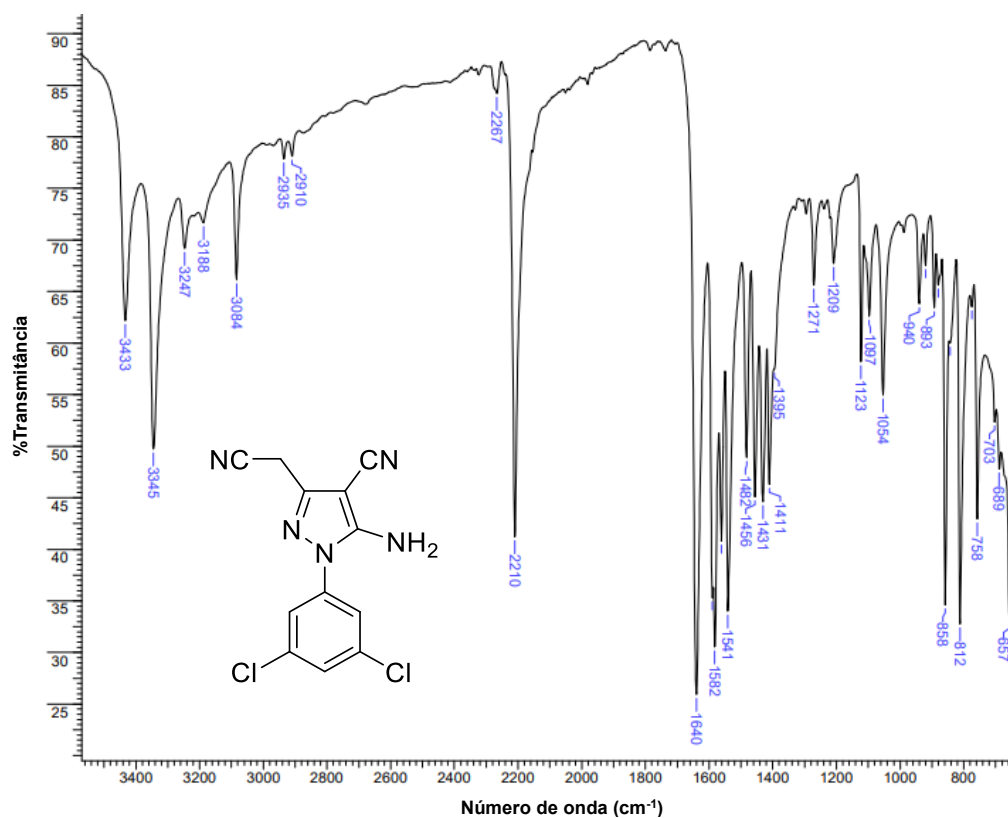
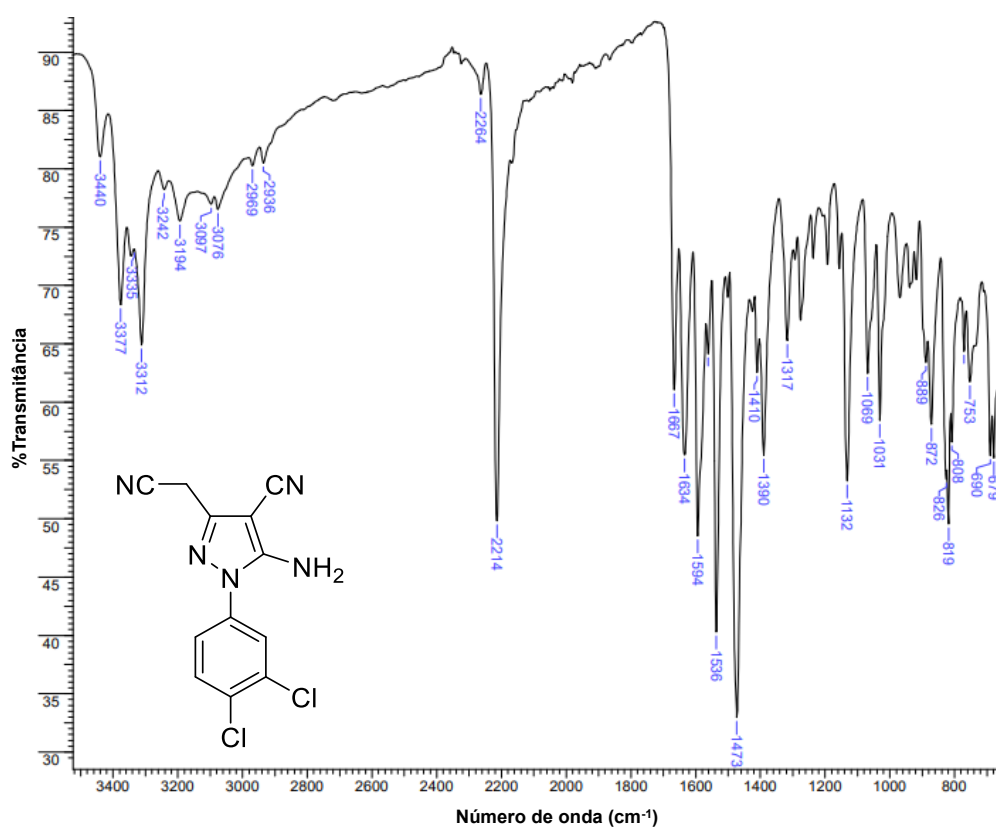
**ANEXO A – Espectros de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) dos derivados 2(a-i).**

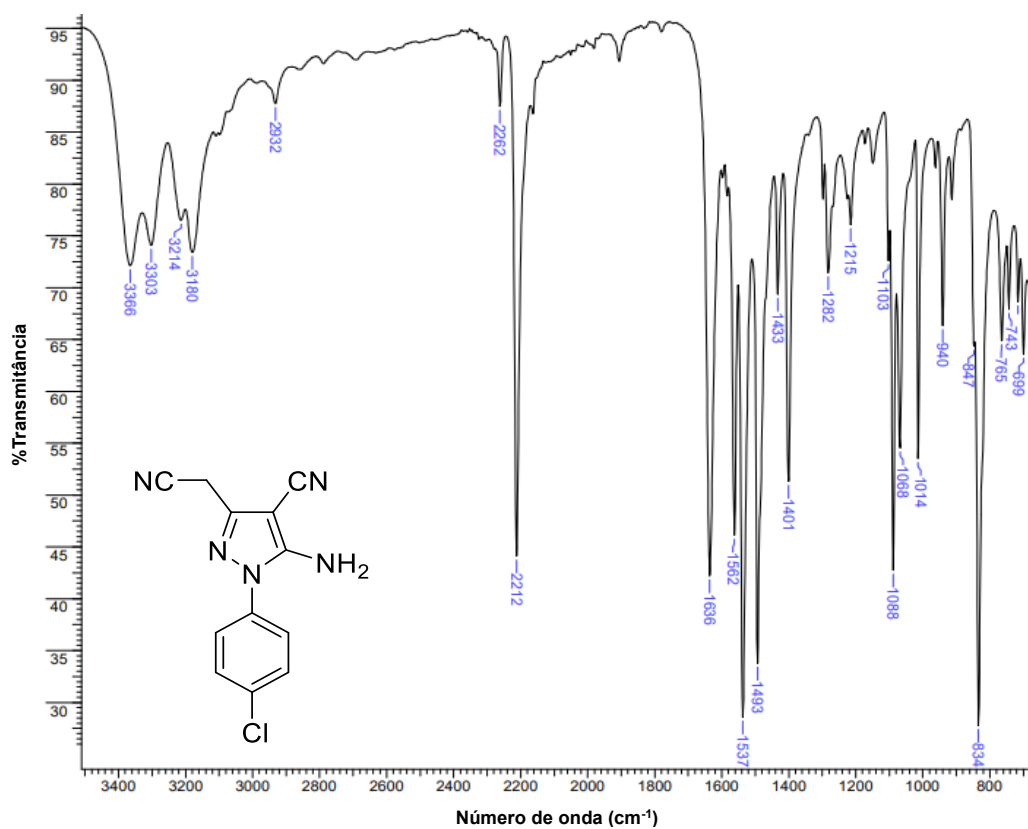
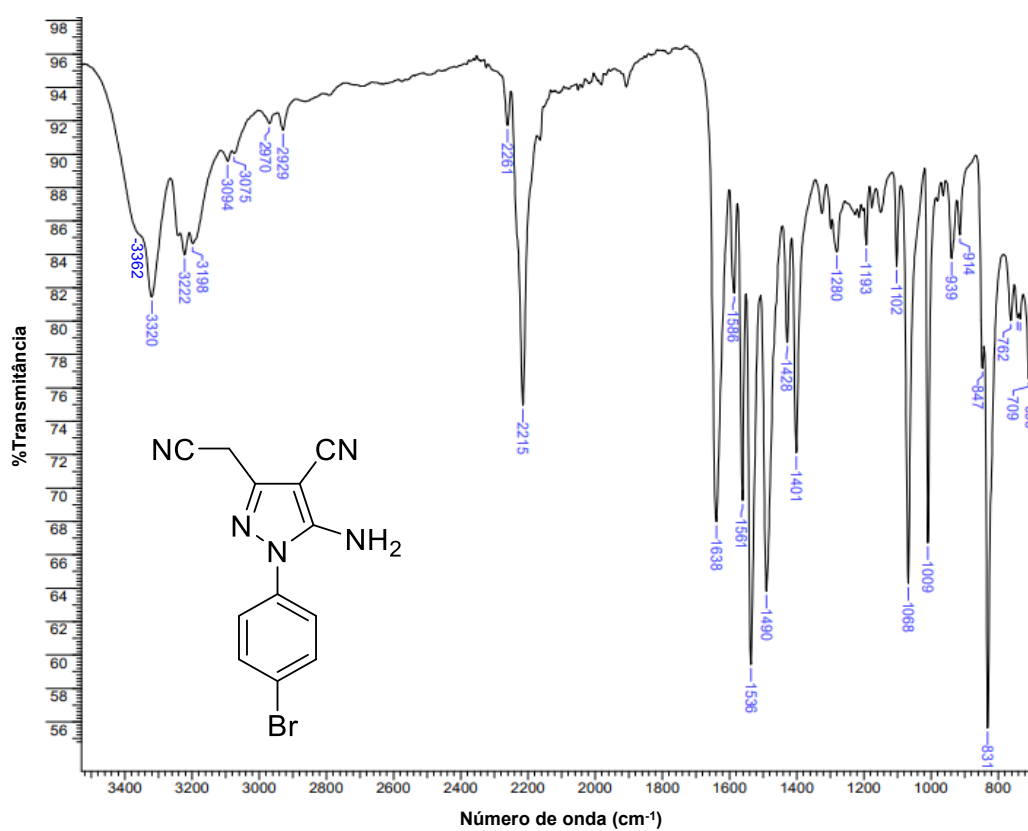
**Espectro 1.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2a**.

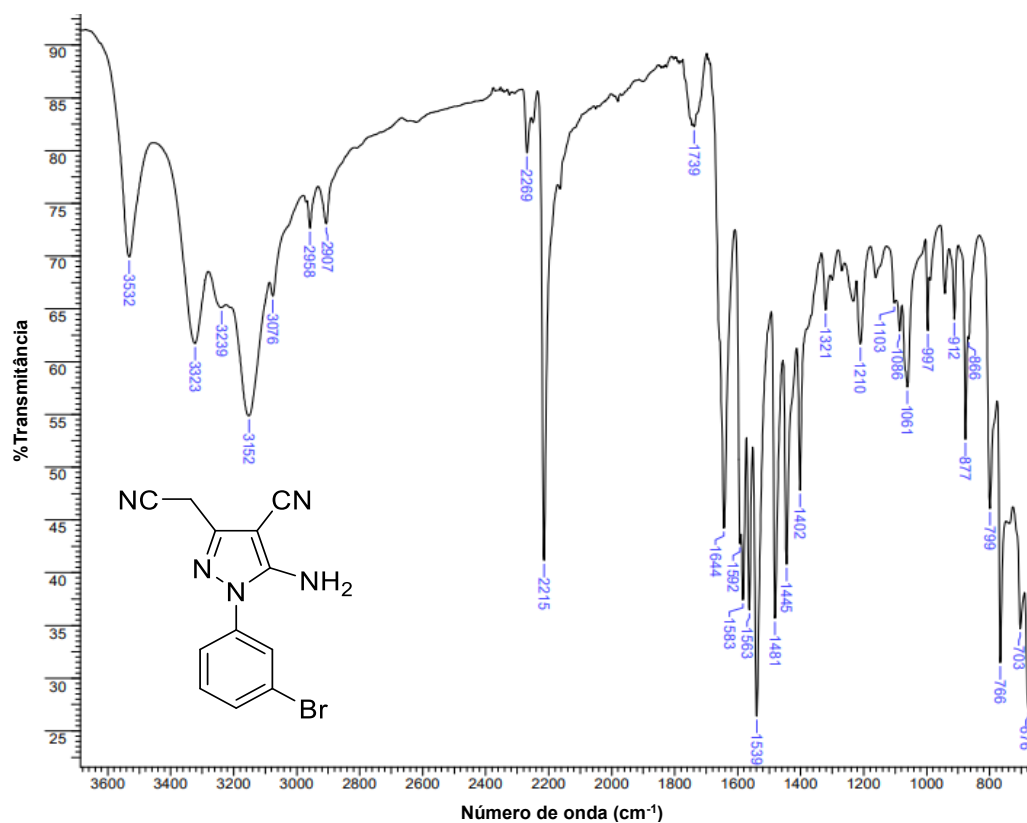
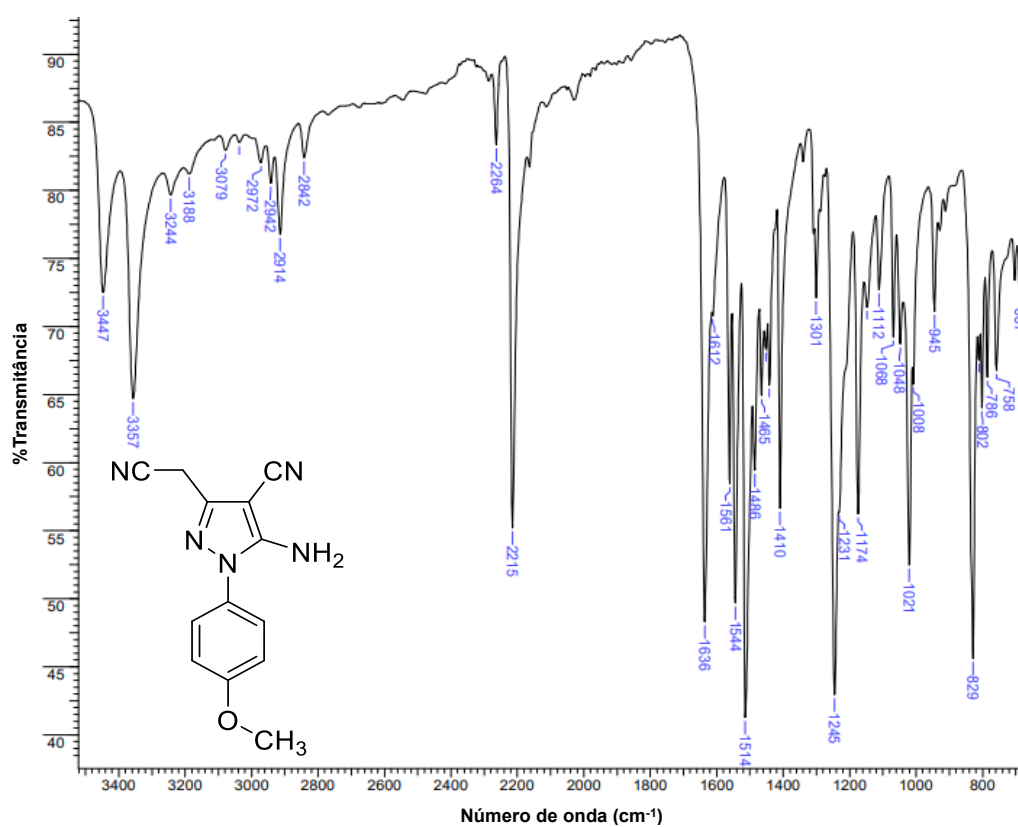


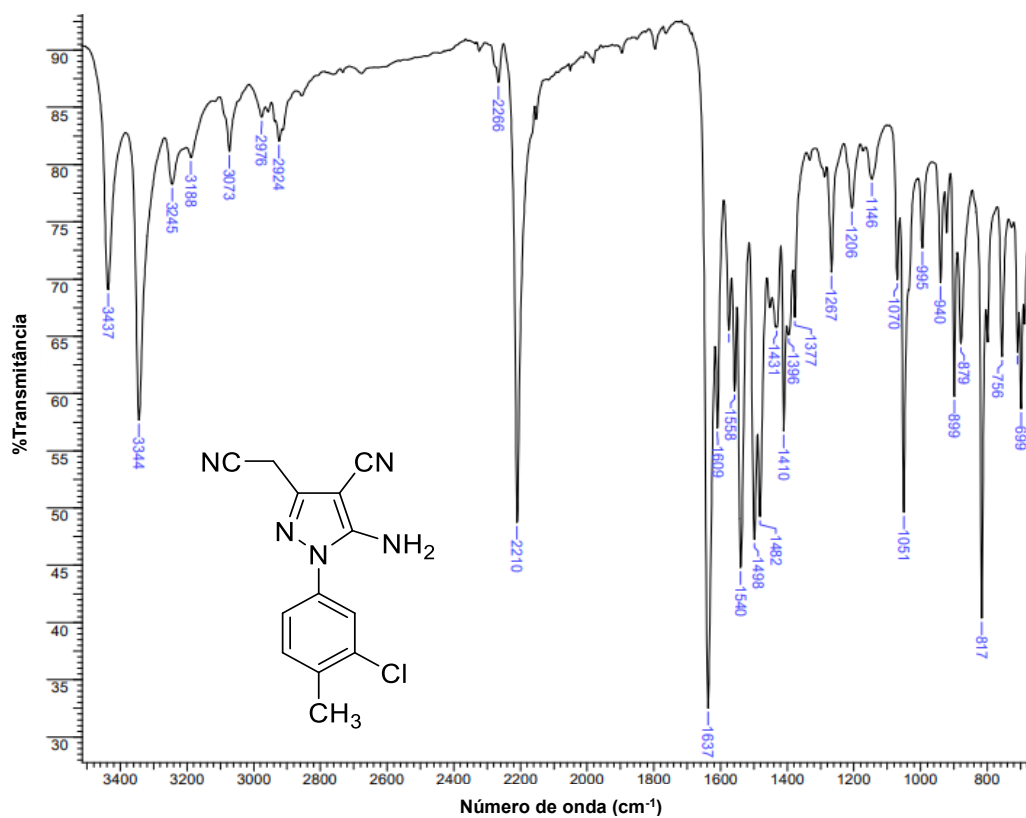
**Espectro 2.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2b**.



**Espectro 3.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2c**.**Espectro 4.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2d**.

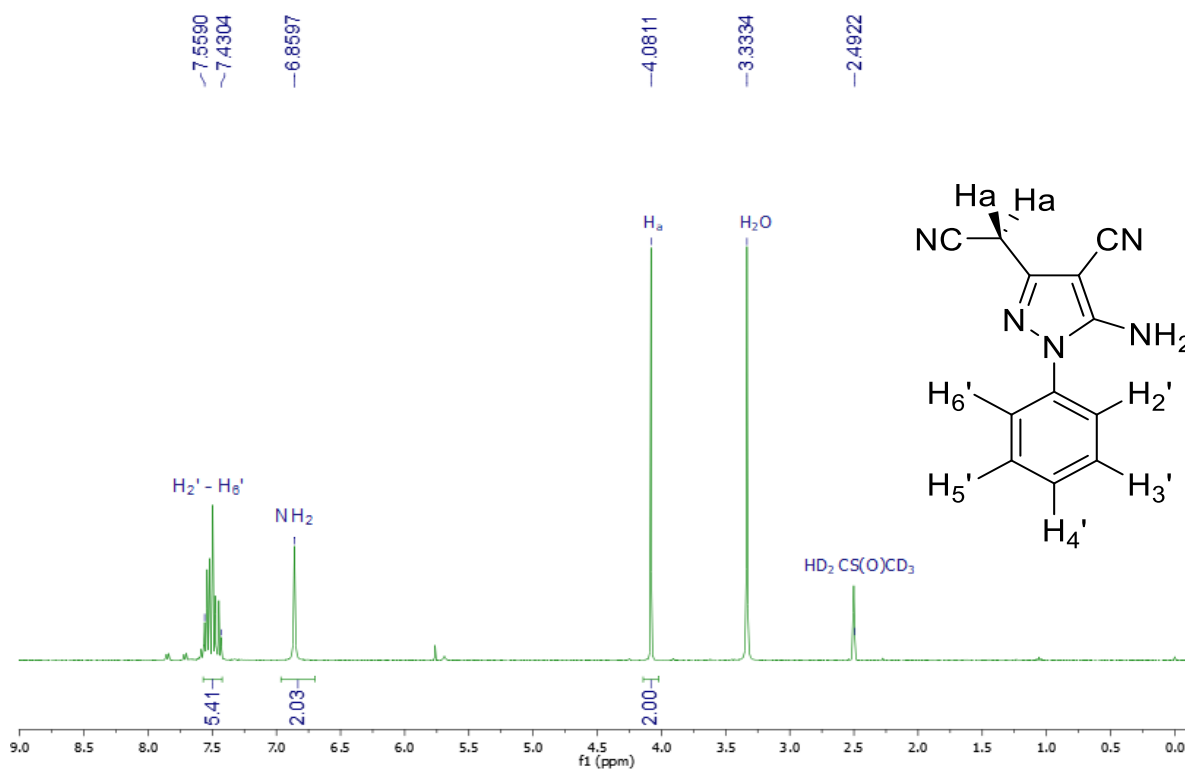
**Espectro 5.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2e**.**Espectro 6.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2f**.

**Espectro 7.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2g**.**Espectro 8.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2h**.

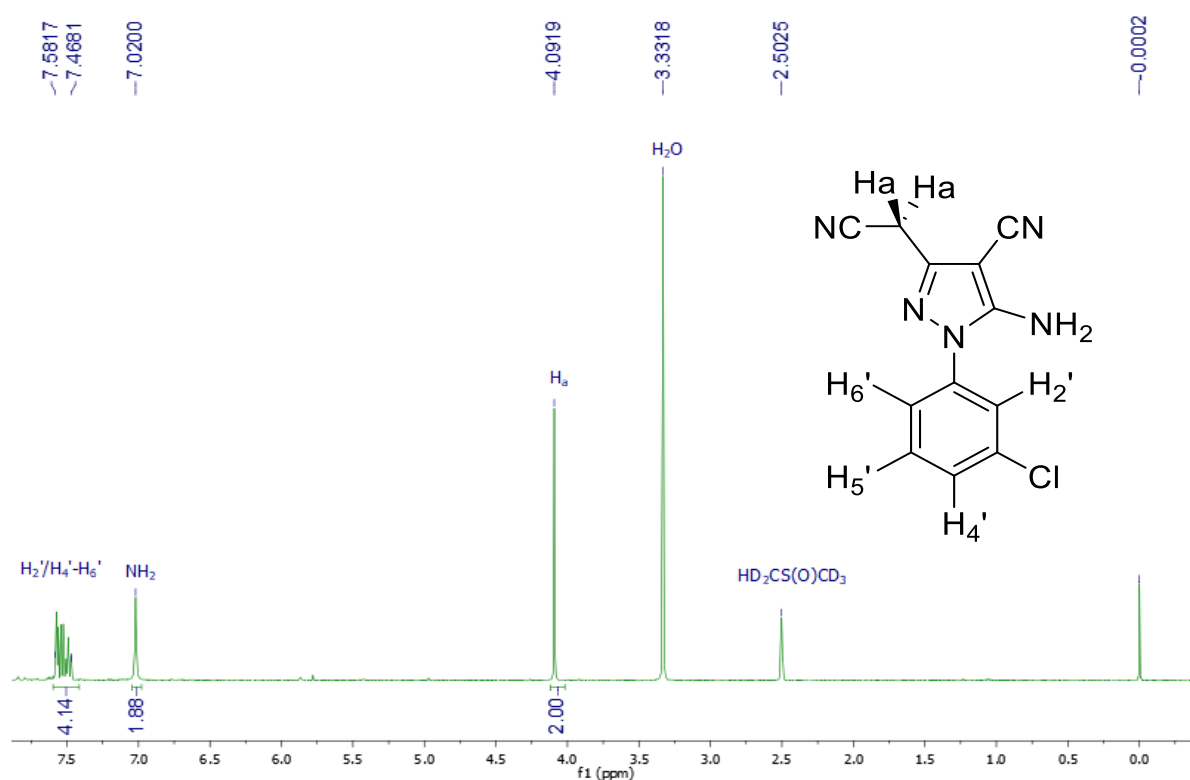
**Espectro 9.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **2i**.

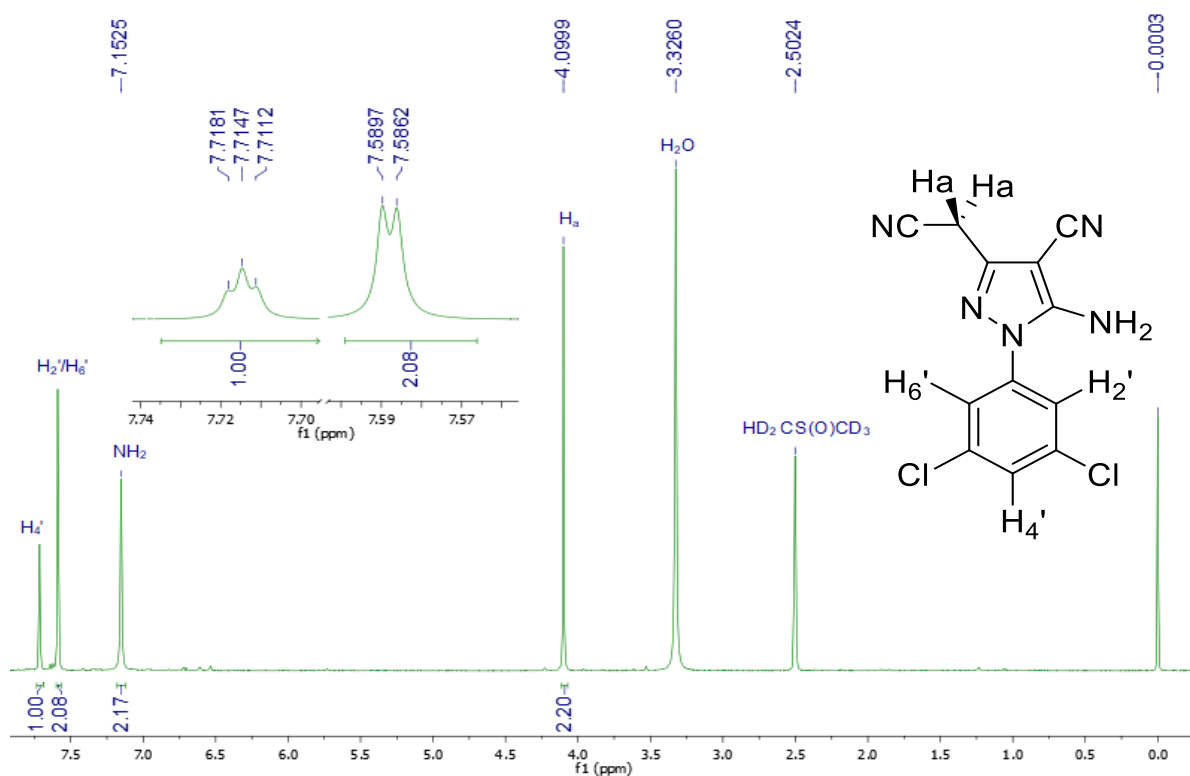
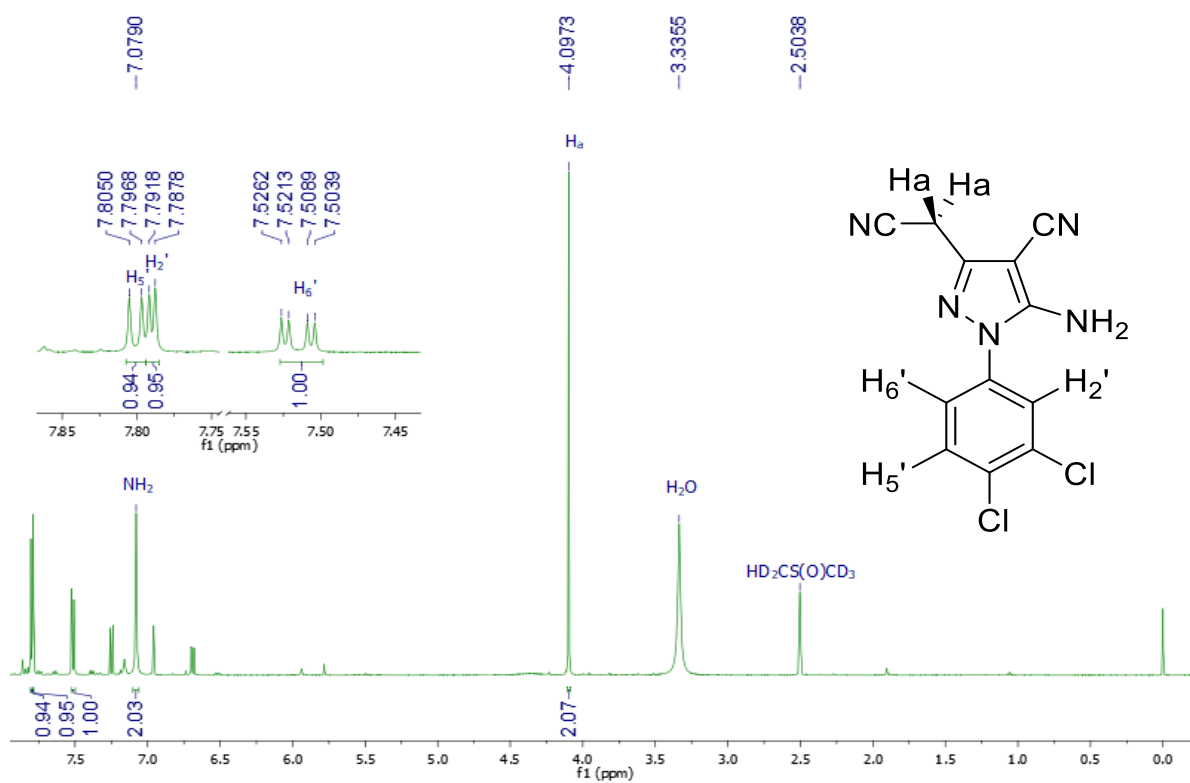
**ANEXO B – Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN de  $^1\text{H}$ ) dos derivados 2(a-i).**

**Espectro 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

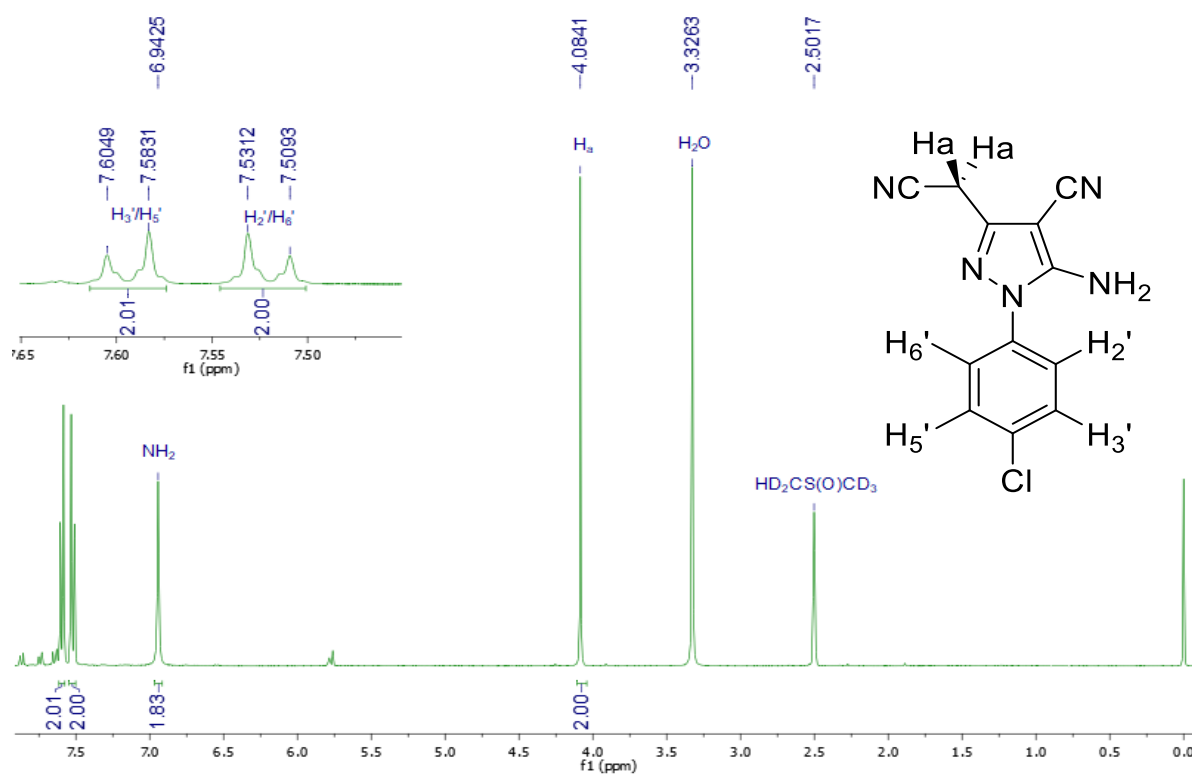


**Espectro 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2b** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

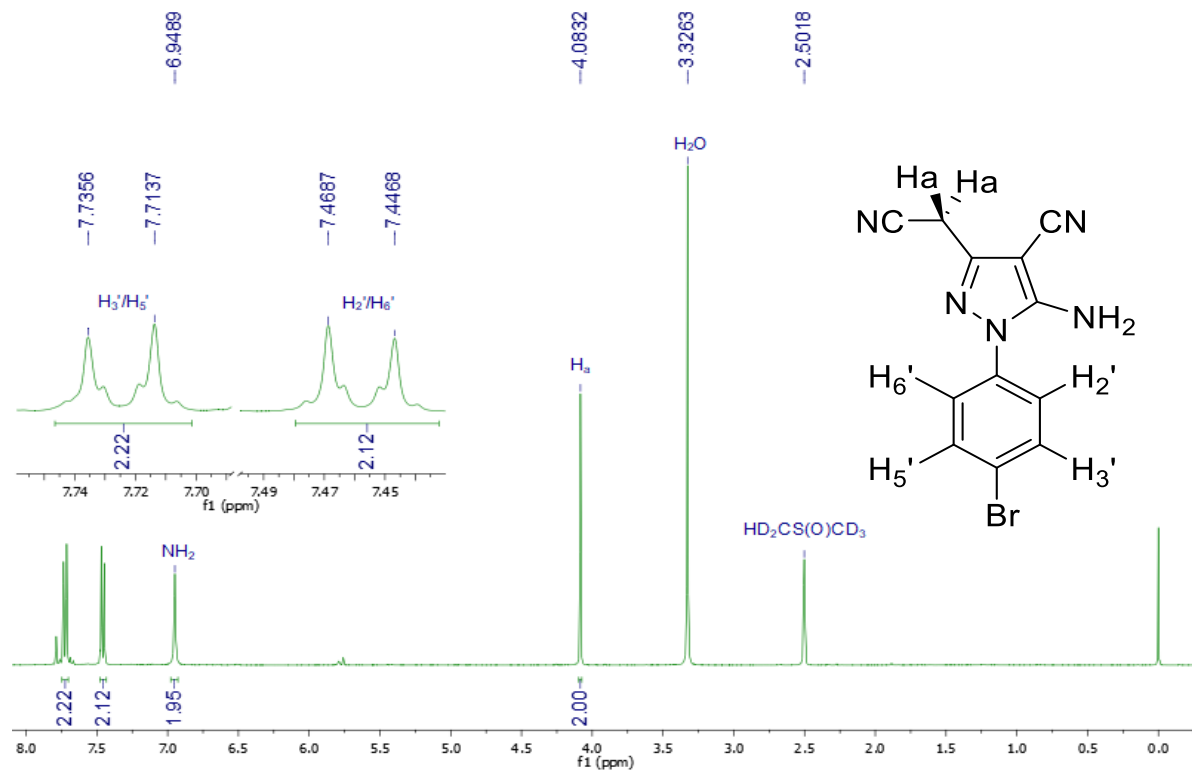


**Espectro 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2c** (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).**Espectro 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).

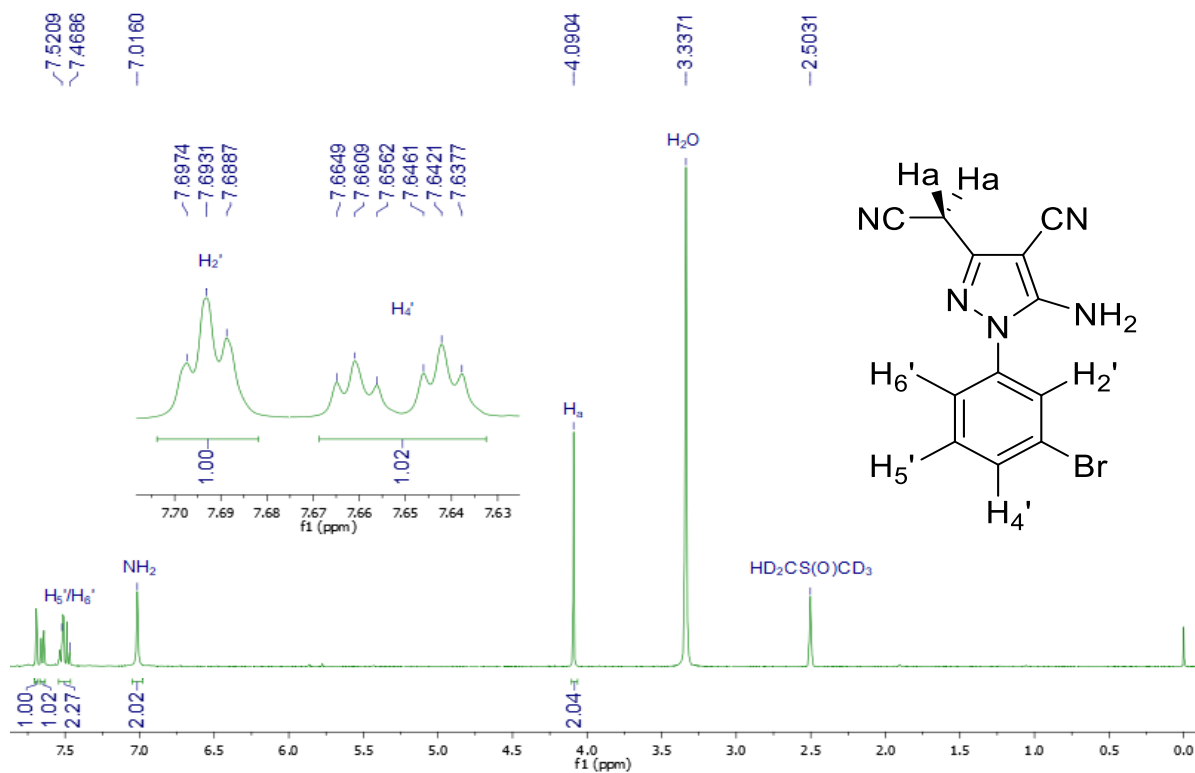
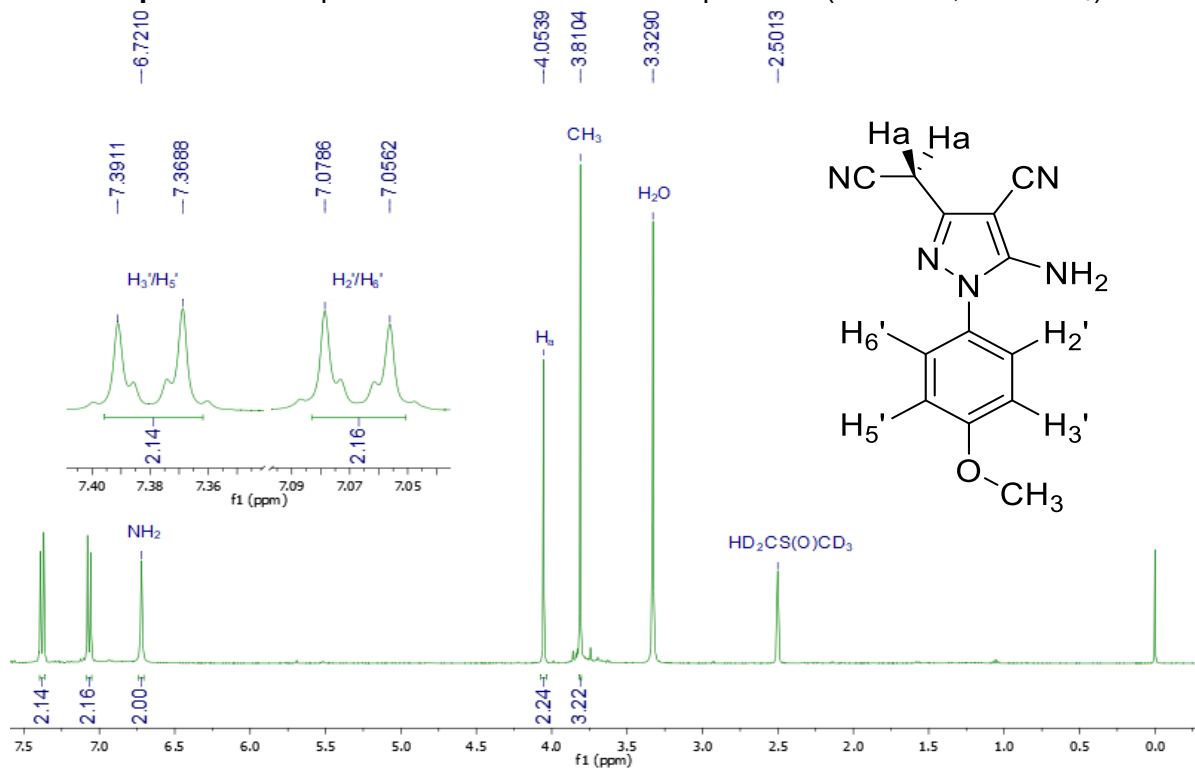
**Espectro 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2e** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

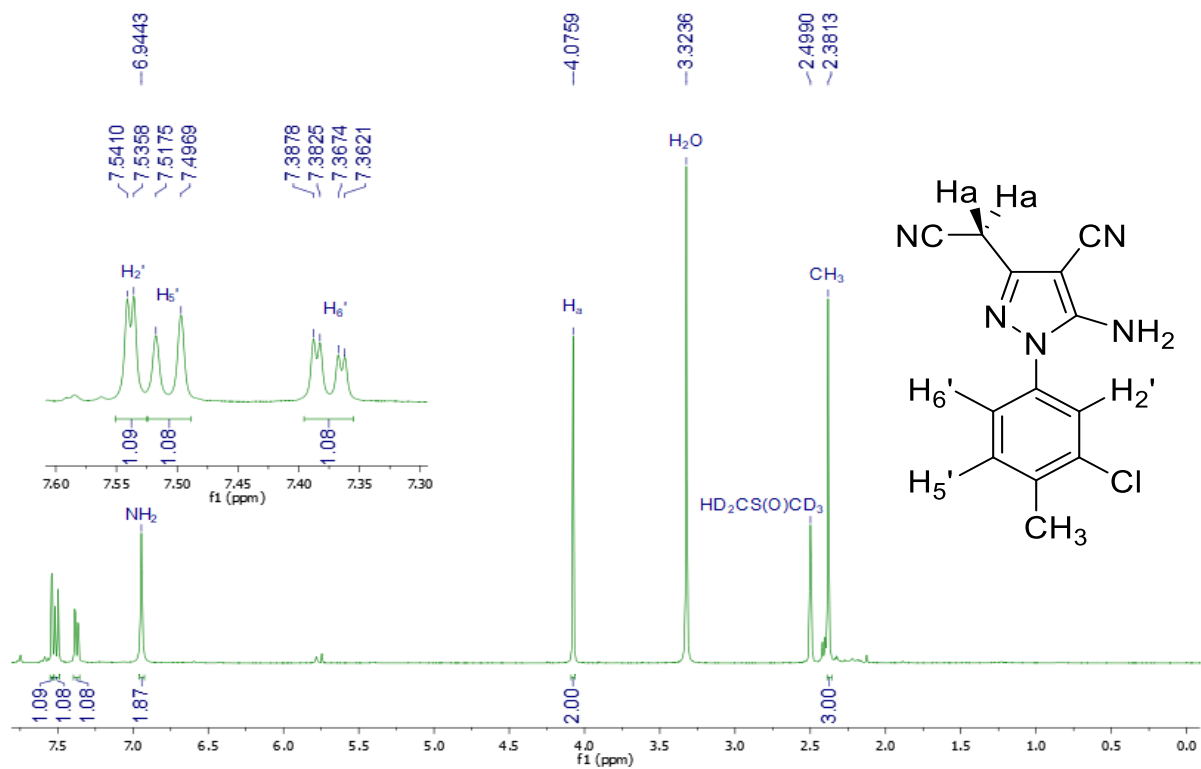


**Espectro 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2f** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



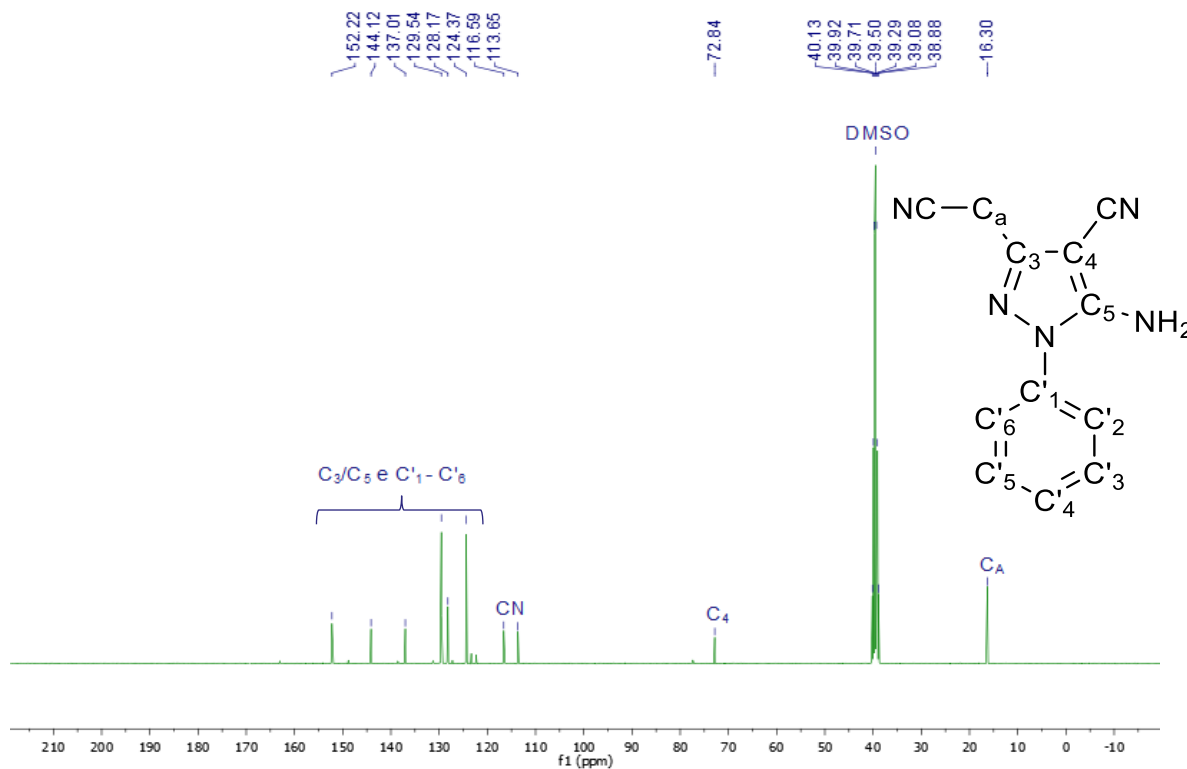


**Espectro 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2g** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2h** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

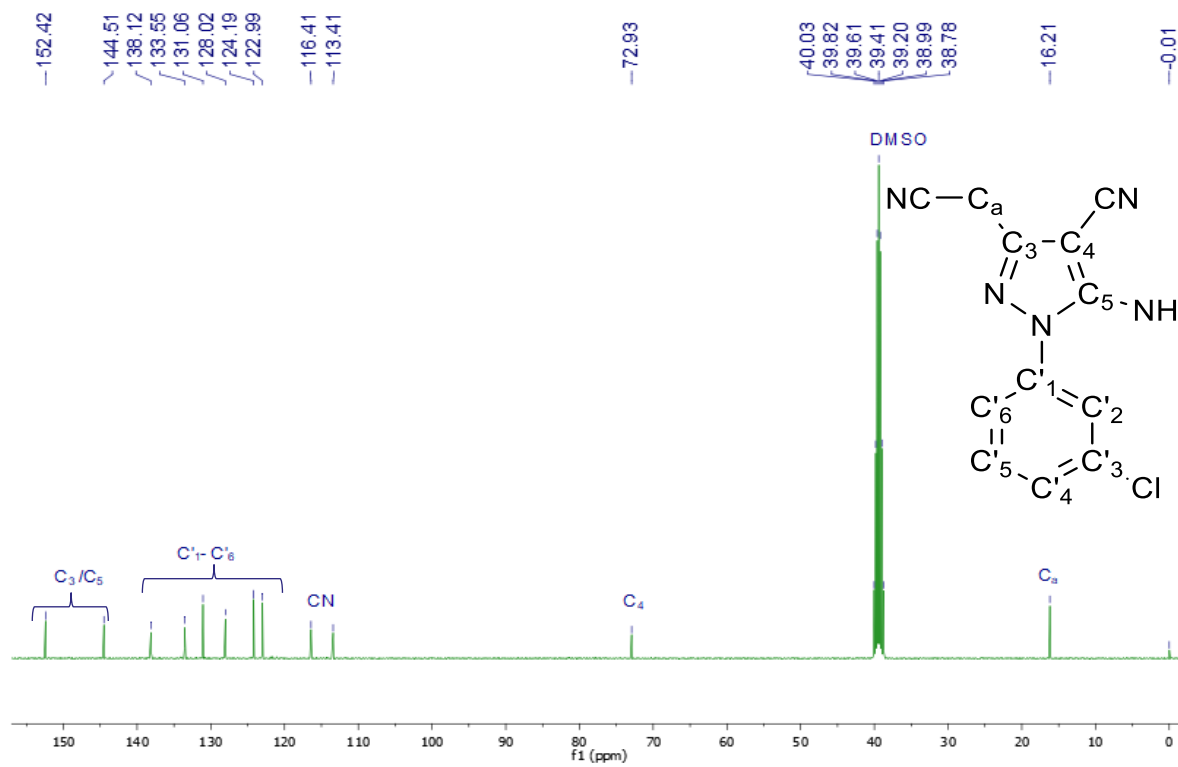
**Espectro 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2i** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

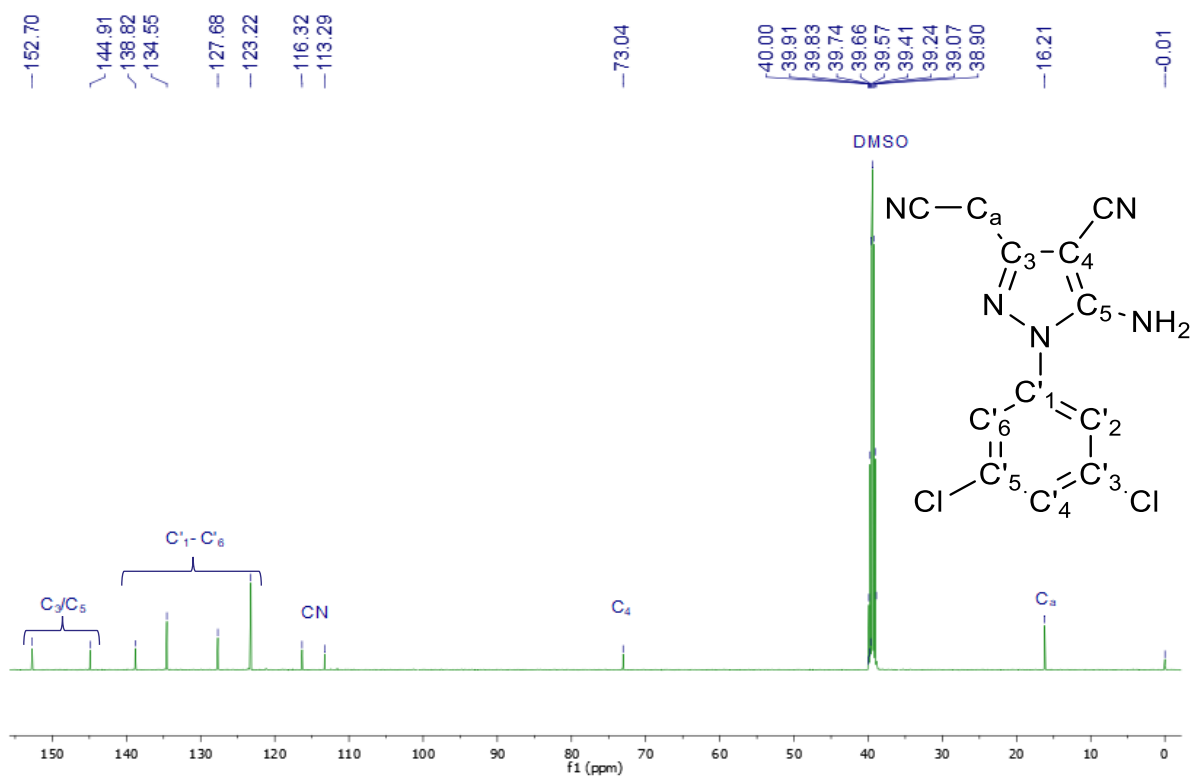
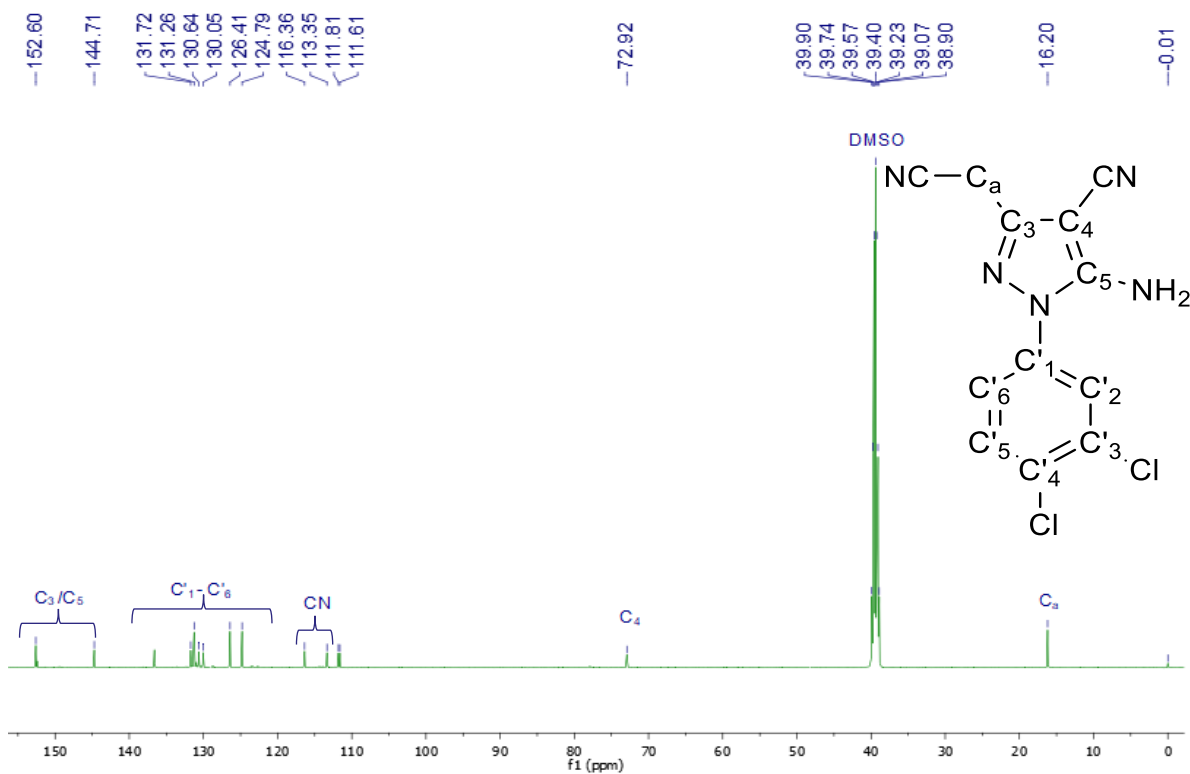
**ANEXO C – Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  dos derivados 2(a-i).**

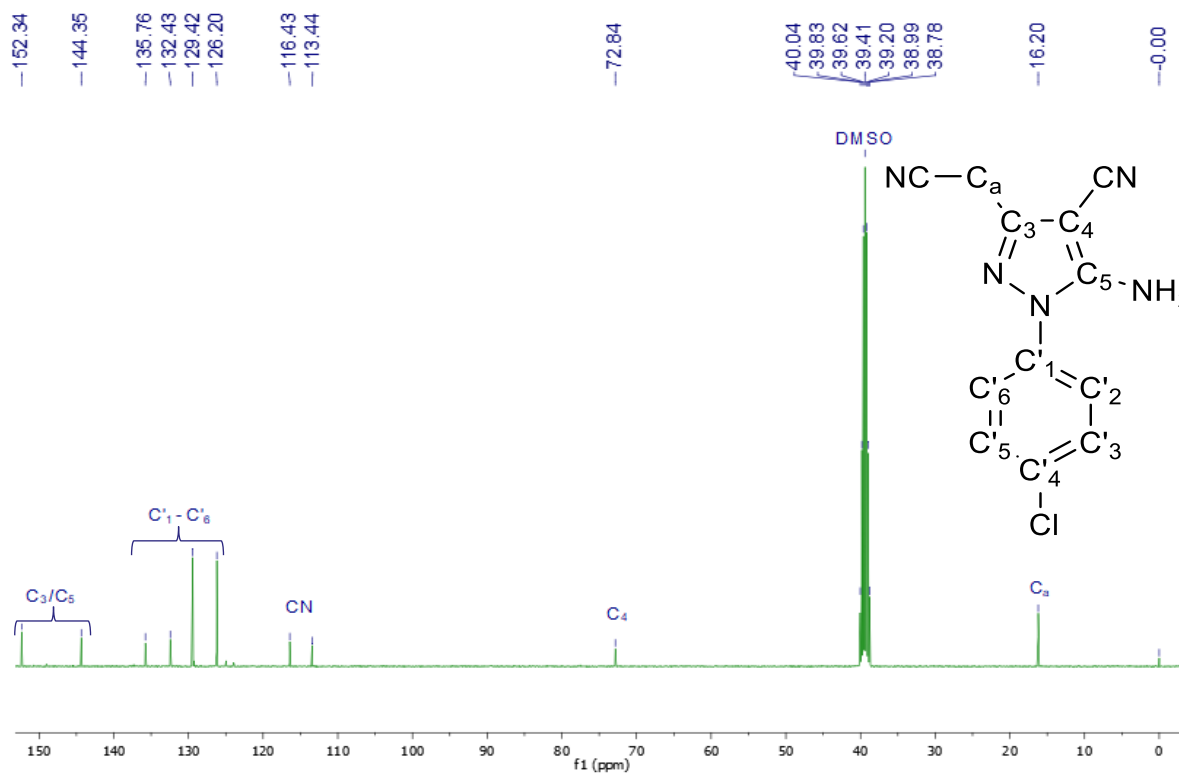
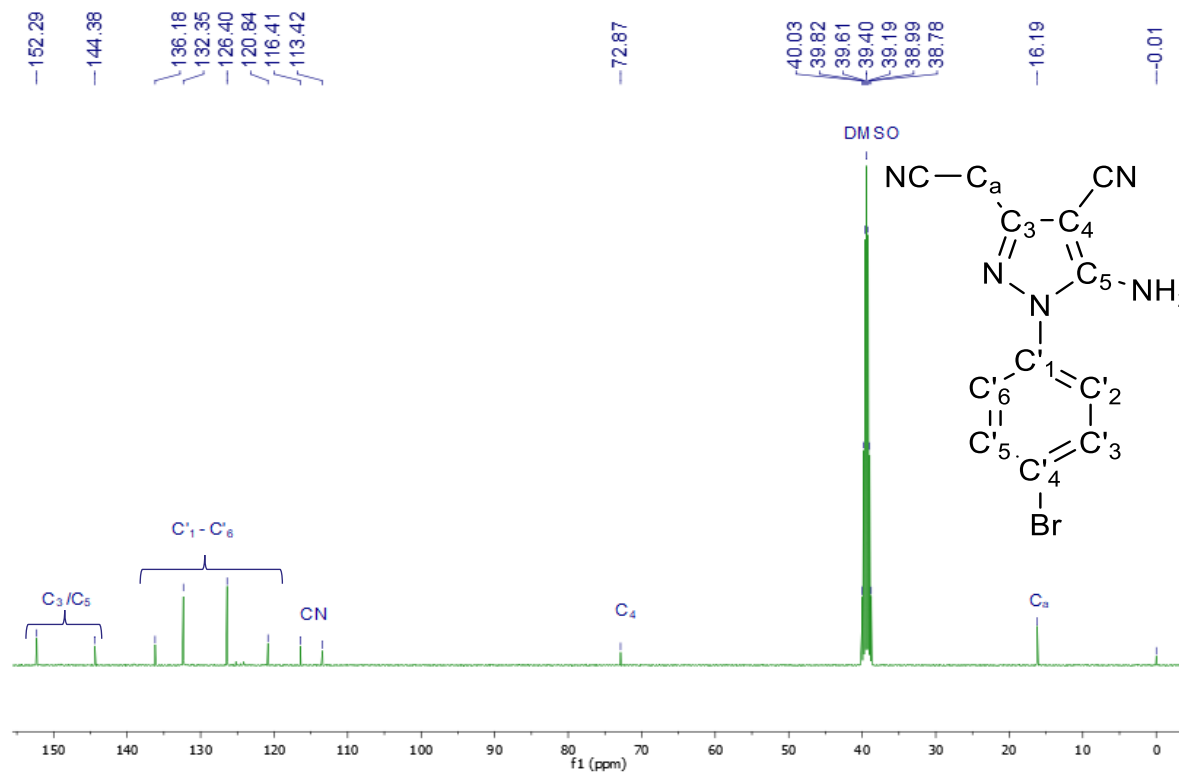
**Espectro 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2a** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).

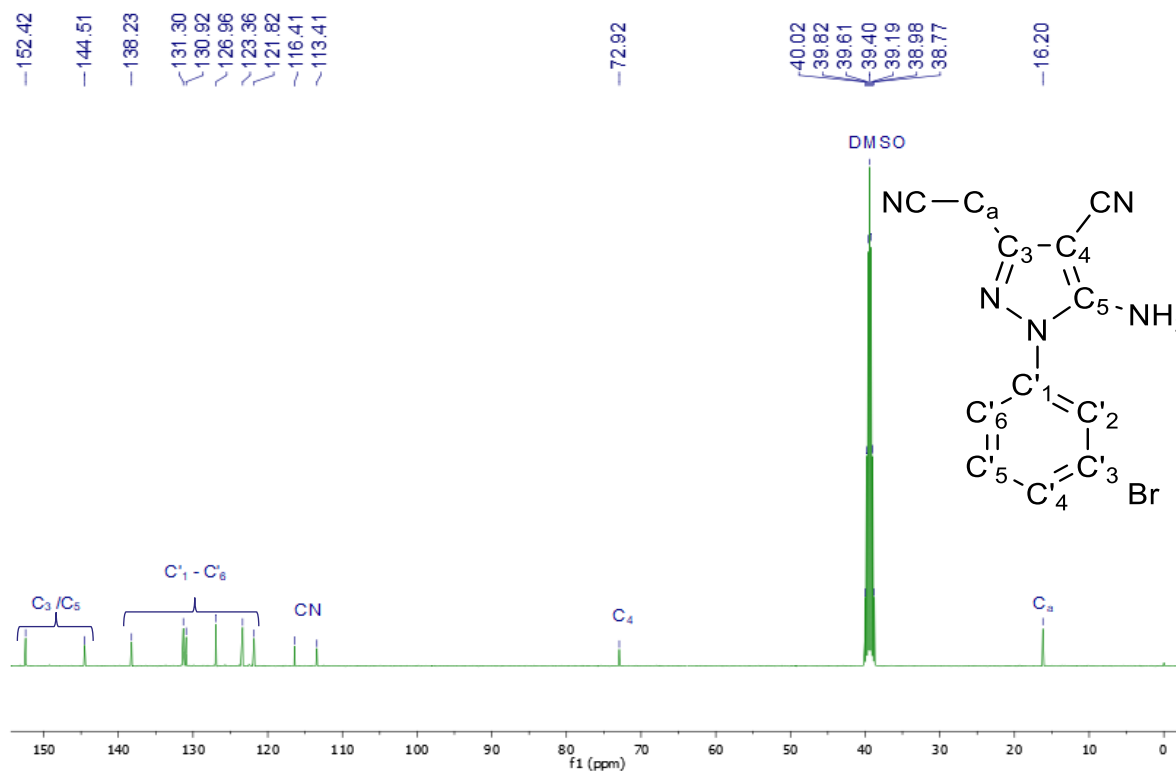
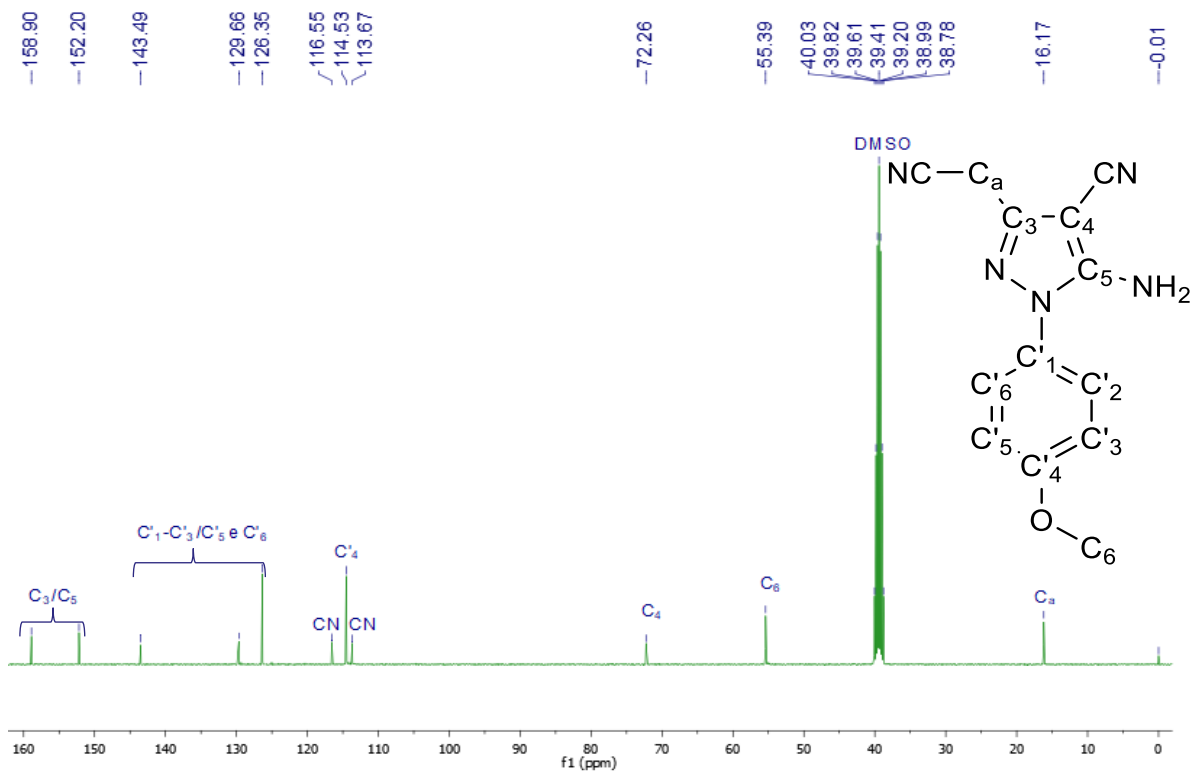


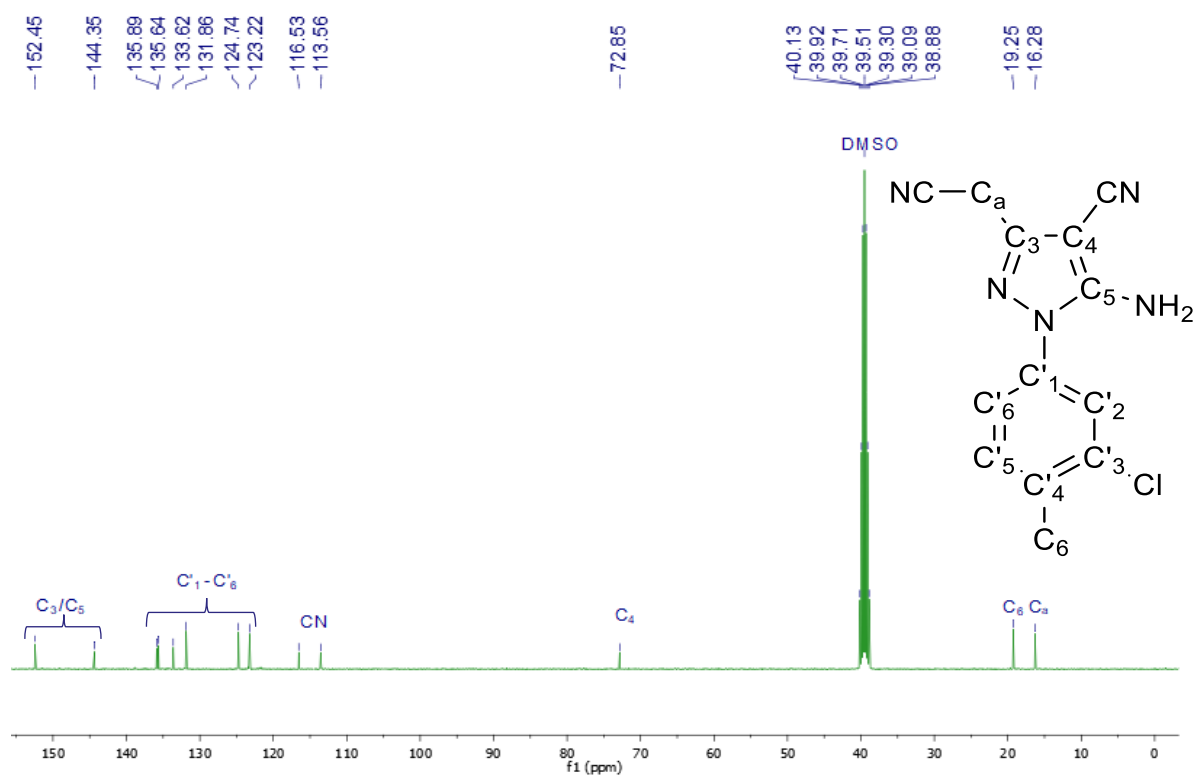
**Espectro 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2b** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).



**Espectro 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2c** (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 22.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2d** (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

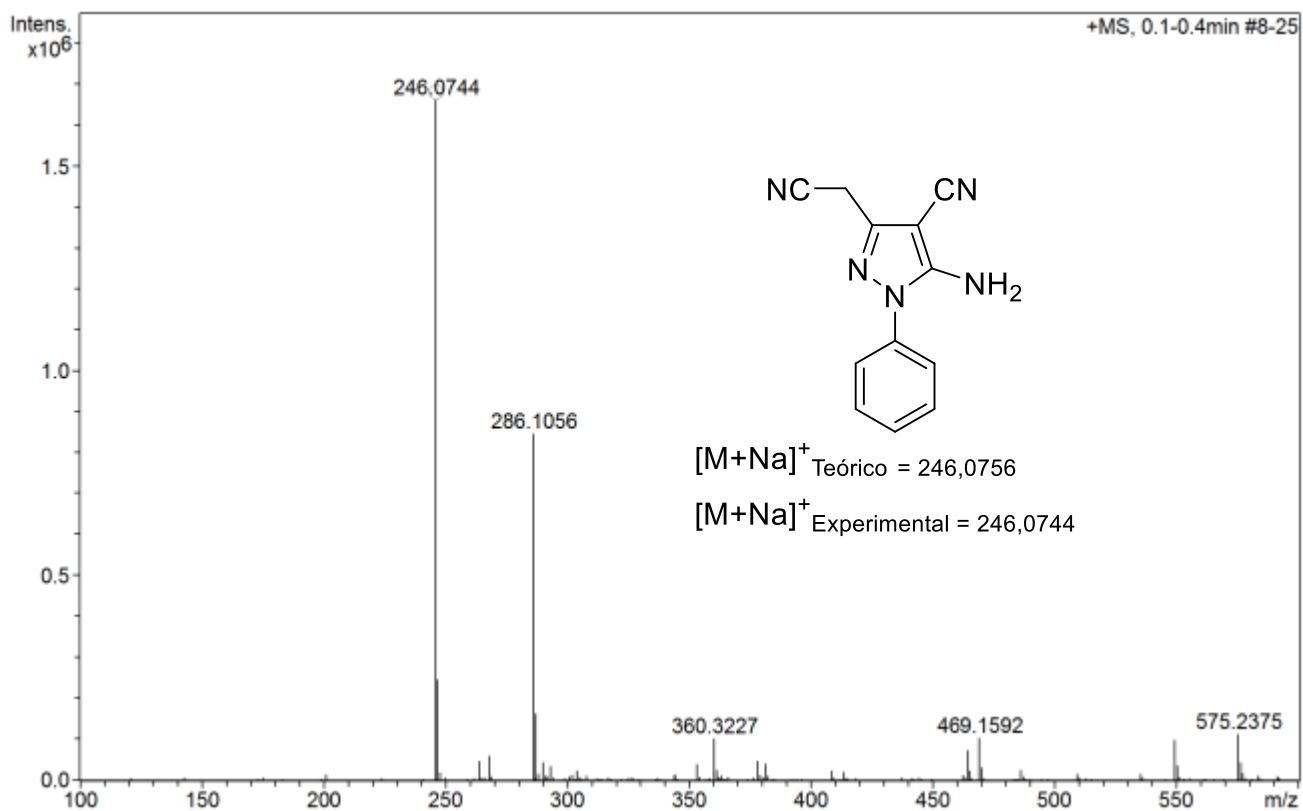
**Espectro 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2e** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).**Espectro 24.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2f** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).

**Espectro 25.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2g** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2h** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

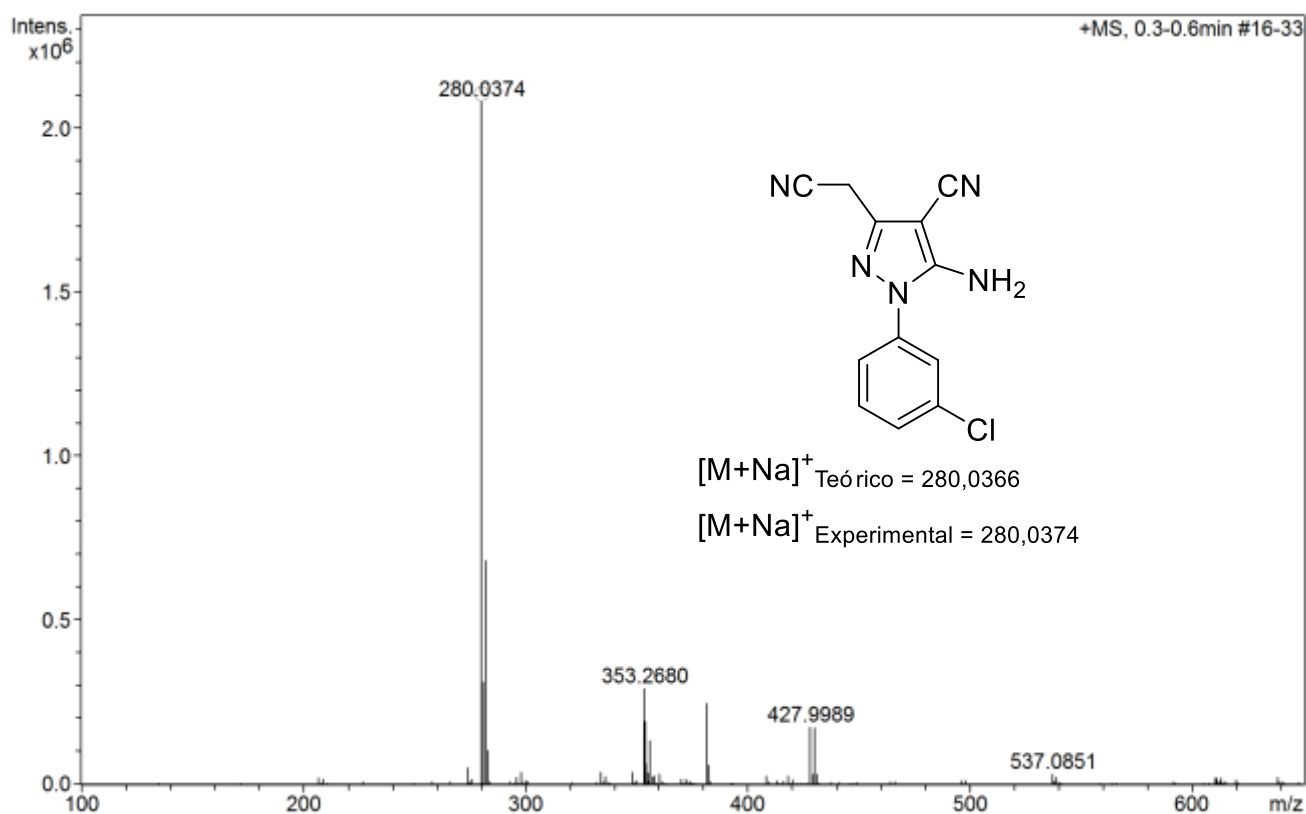
**Espectro 27.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2i** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

## ANEXO D – Espectros de massas de alta resolução (HRMS) dos derivados 2(a-i).

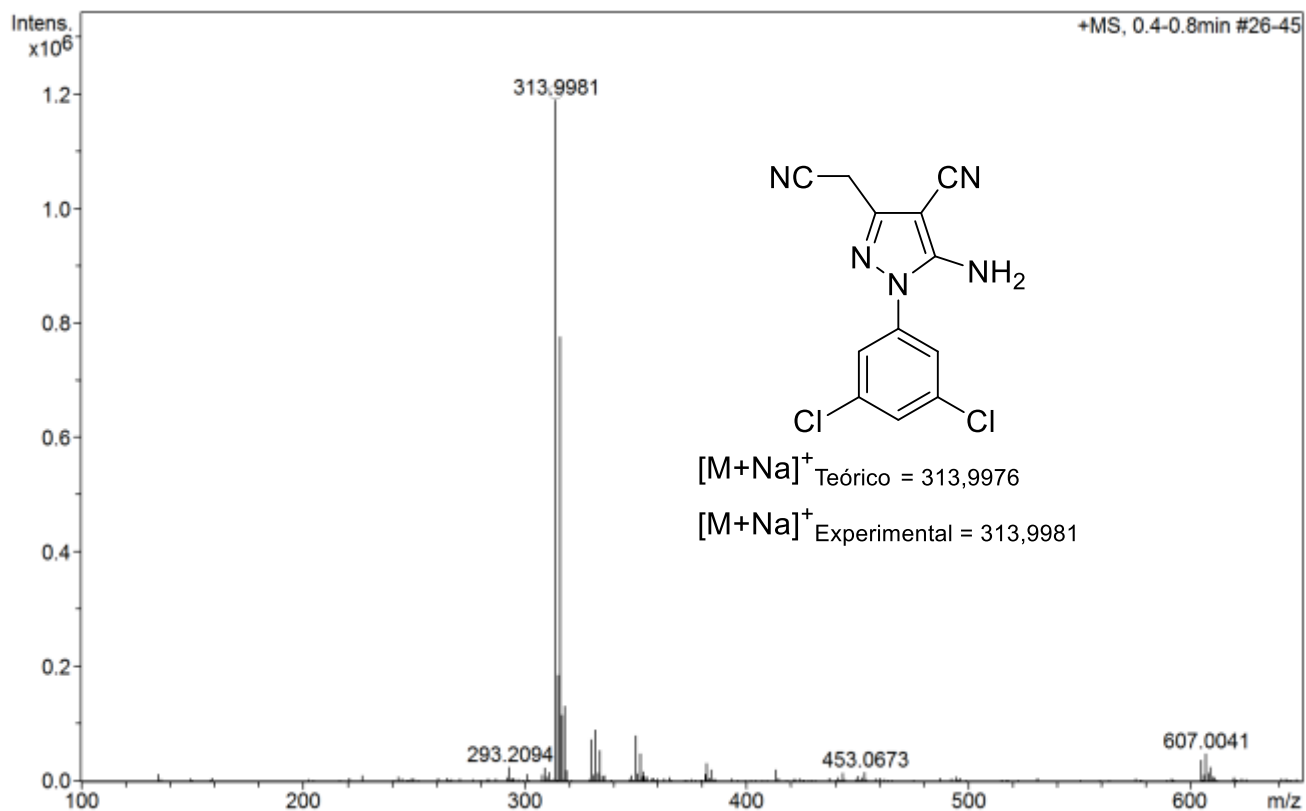
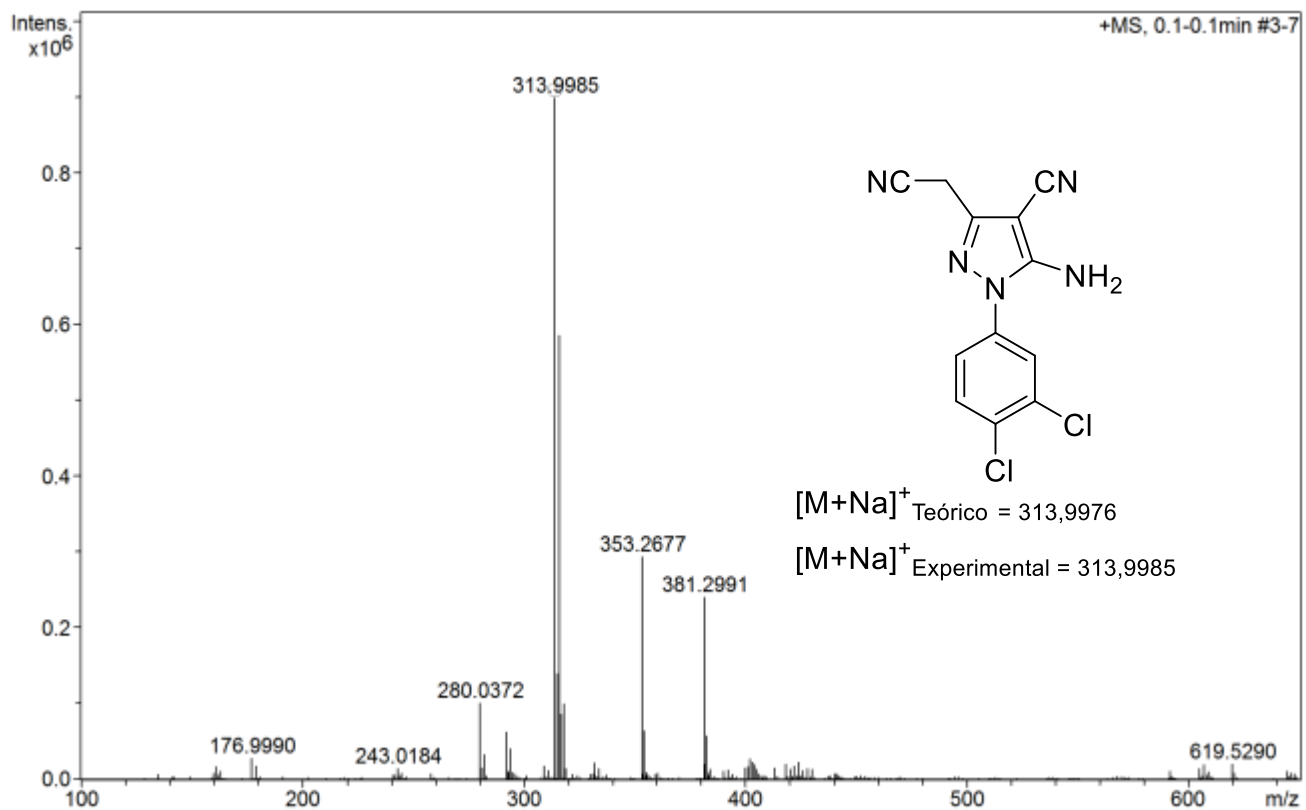
Espectro 28. Espectro de HRMS do intermediário 2a.

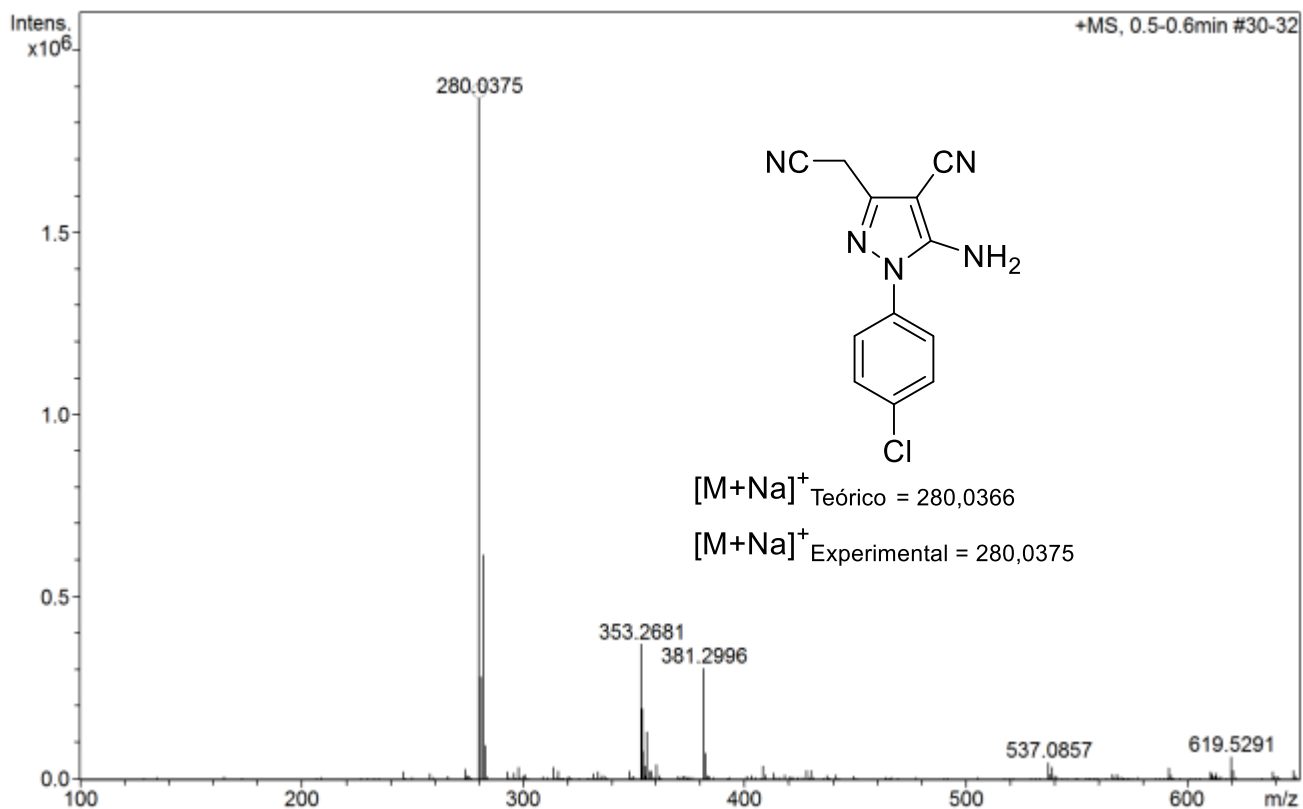
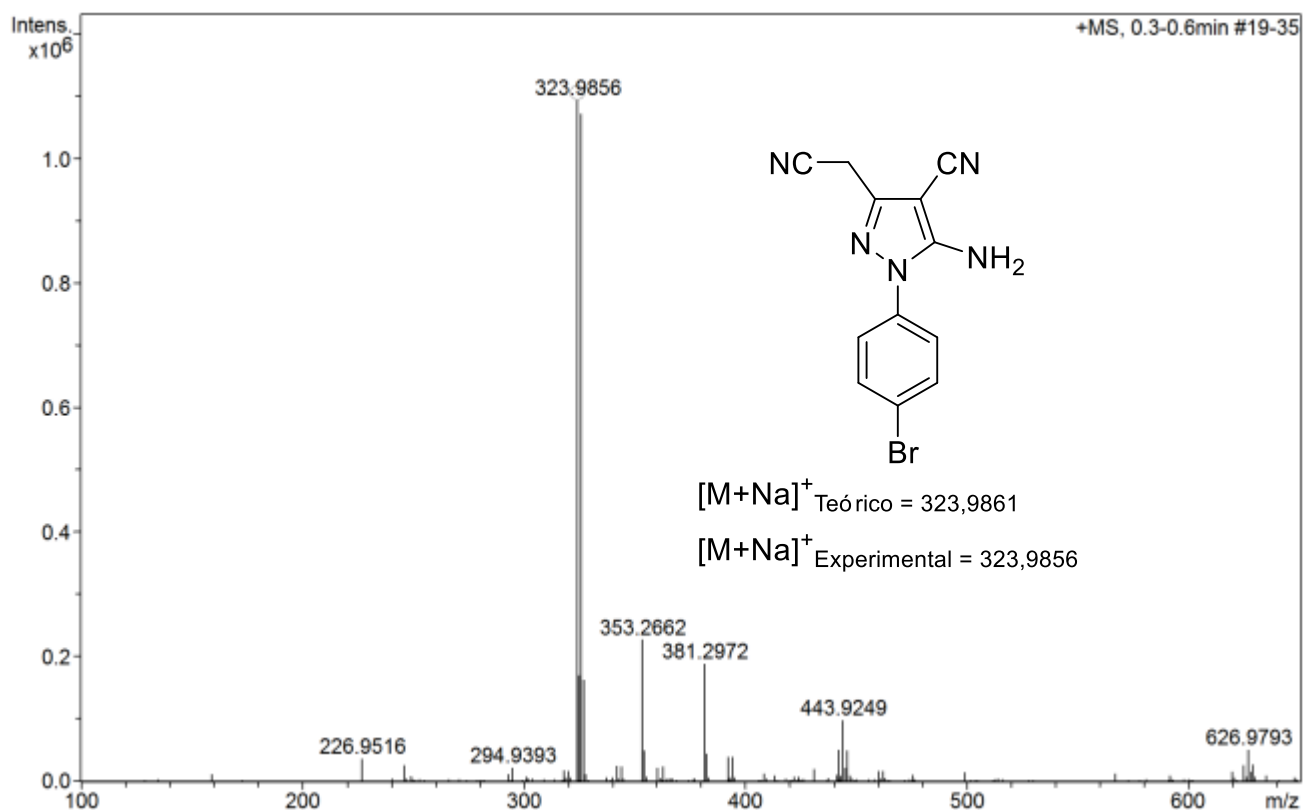


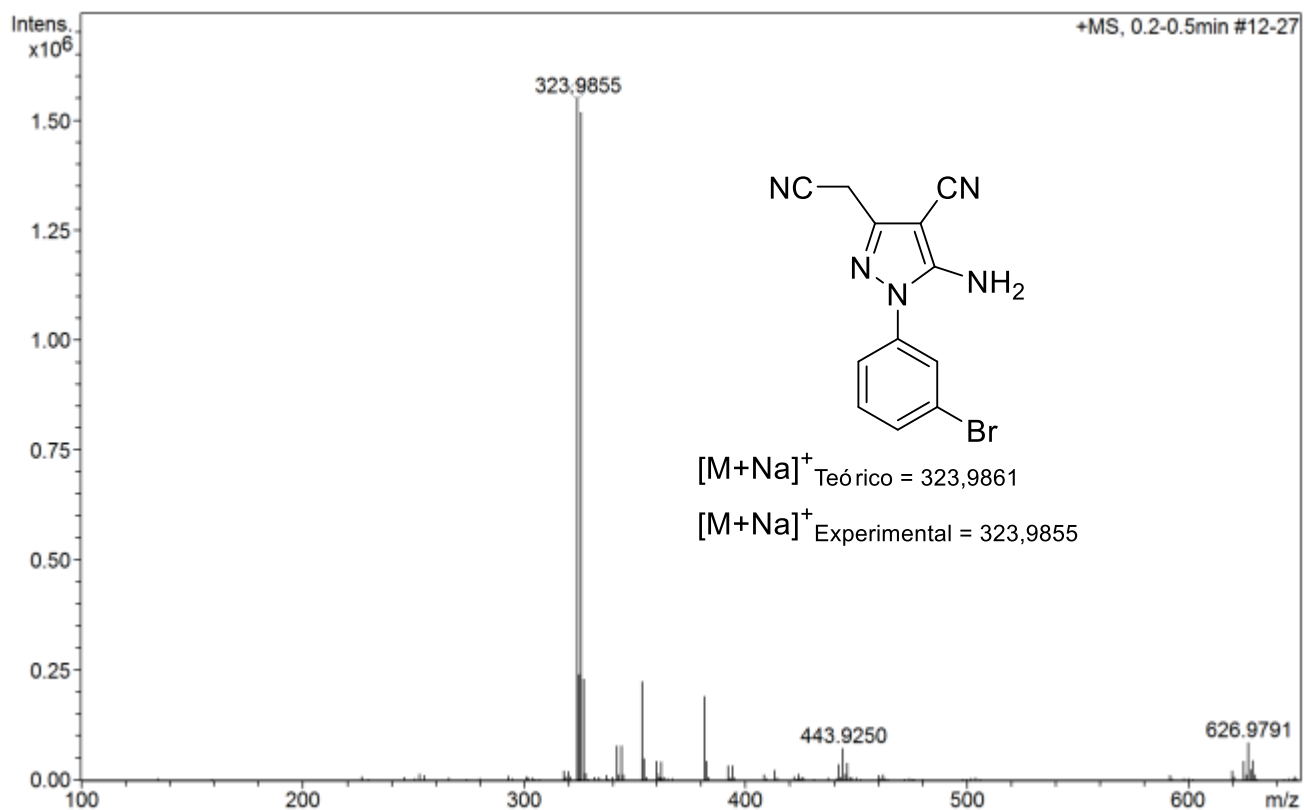
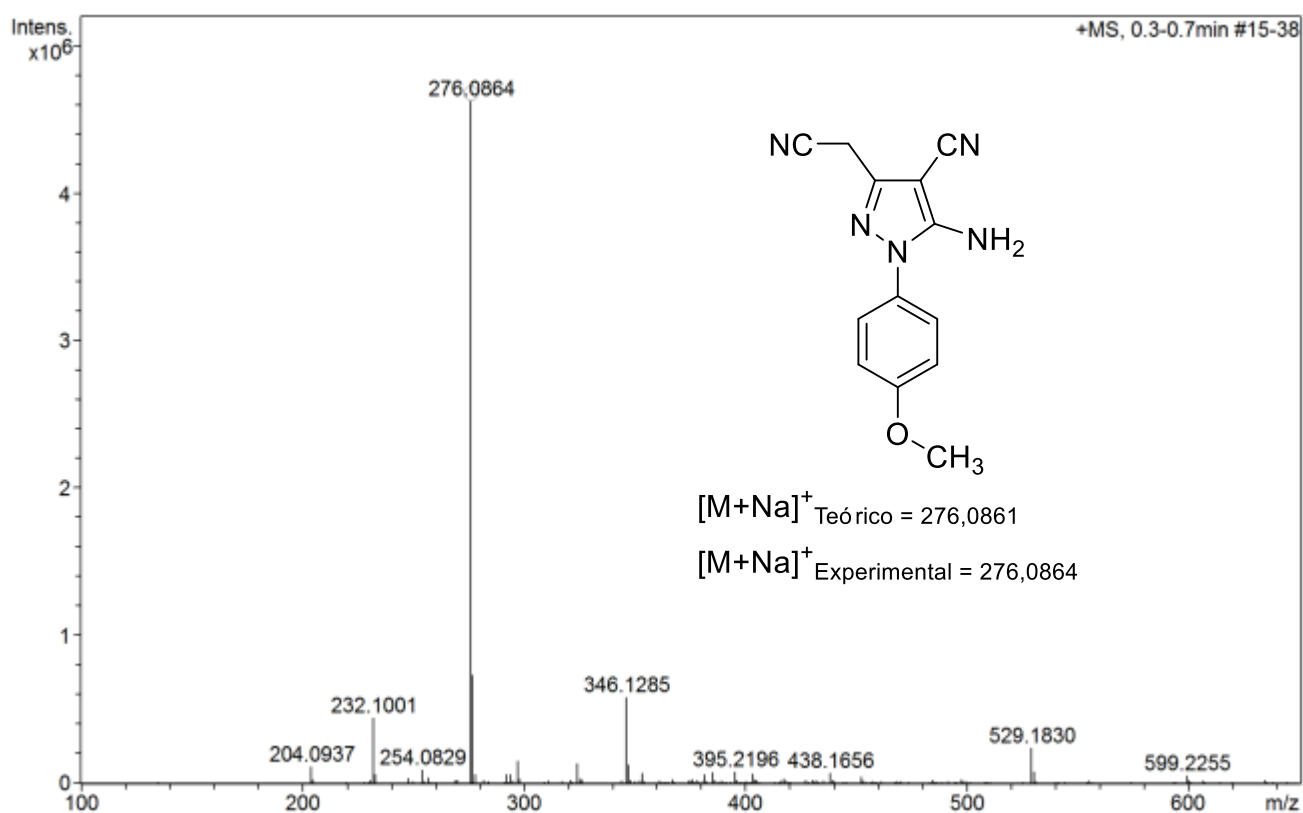
Espectro 29. Espectro de HRMS do intermediário 2b.

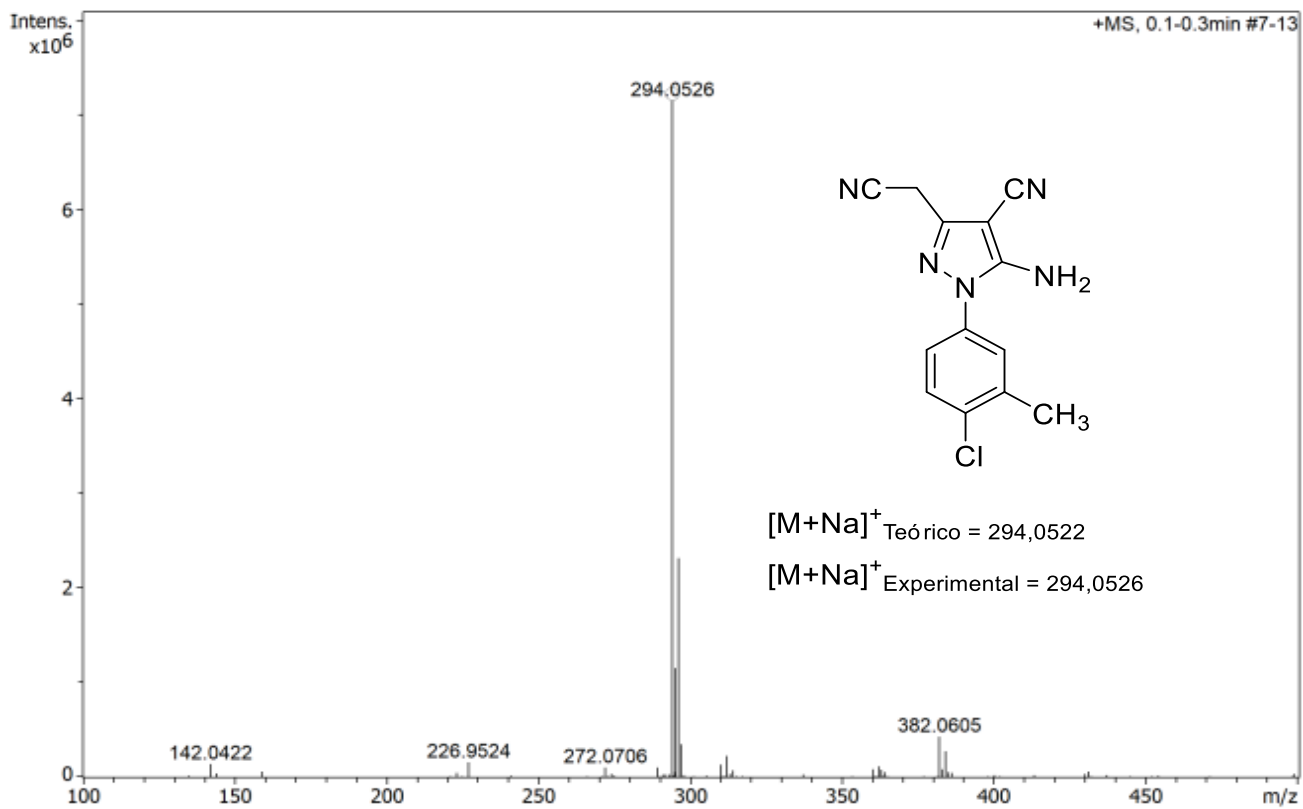




**Espectro 30.** Espectro de HRMS do intermediário **2c**.**Espectro 31.** Espectro de HRMS do intermediário **2d**.

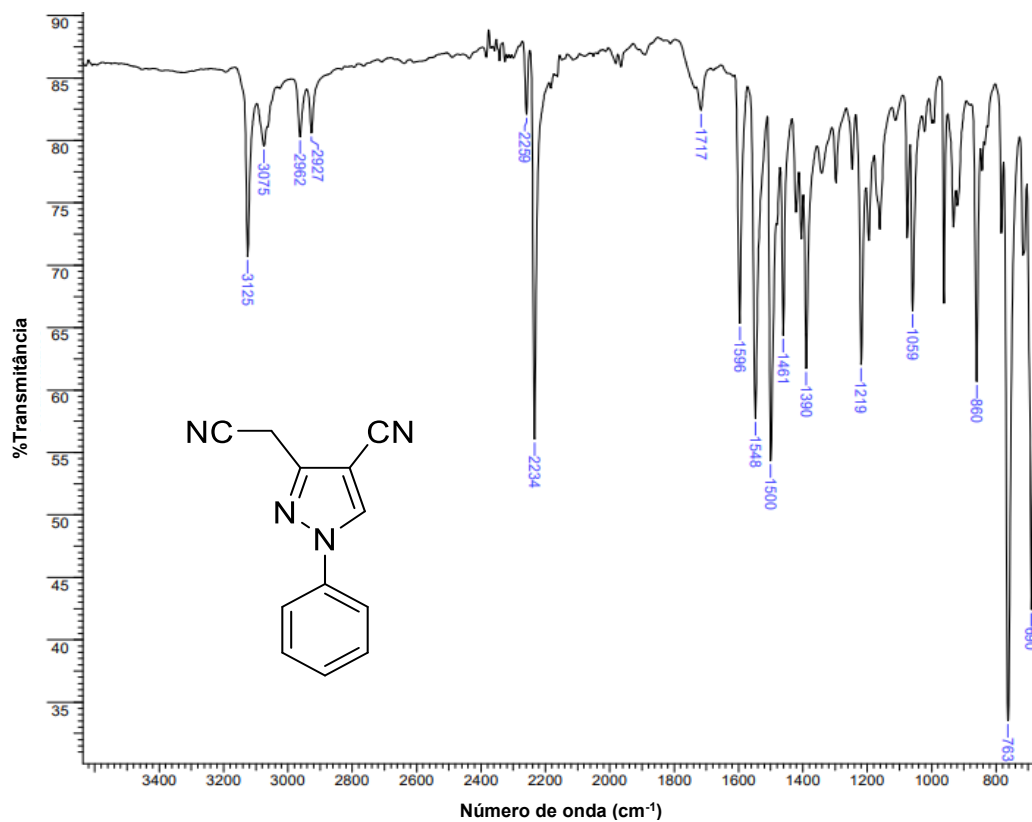
**Espectro 32.** Espectro de HRMS do intermediário **2e**.**Espectro 33.** Espectro de HRMS do intermediário **2f**.

**Espectro 34.** Espectro de HRMS do intermediário **2g**.**Espectro 35.** Espectro de HRMS do intermediário **2h**.

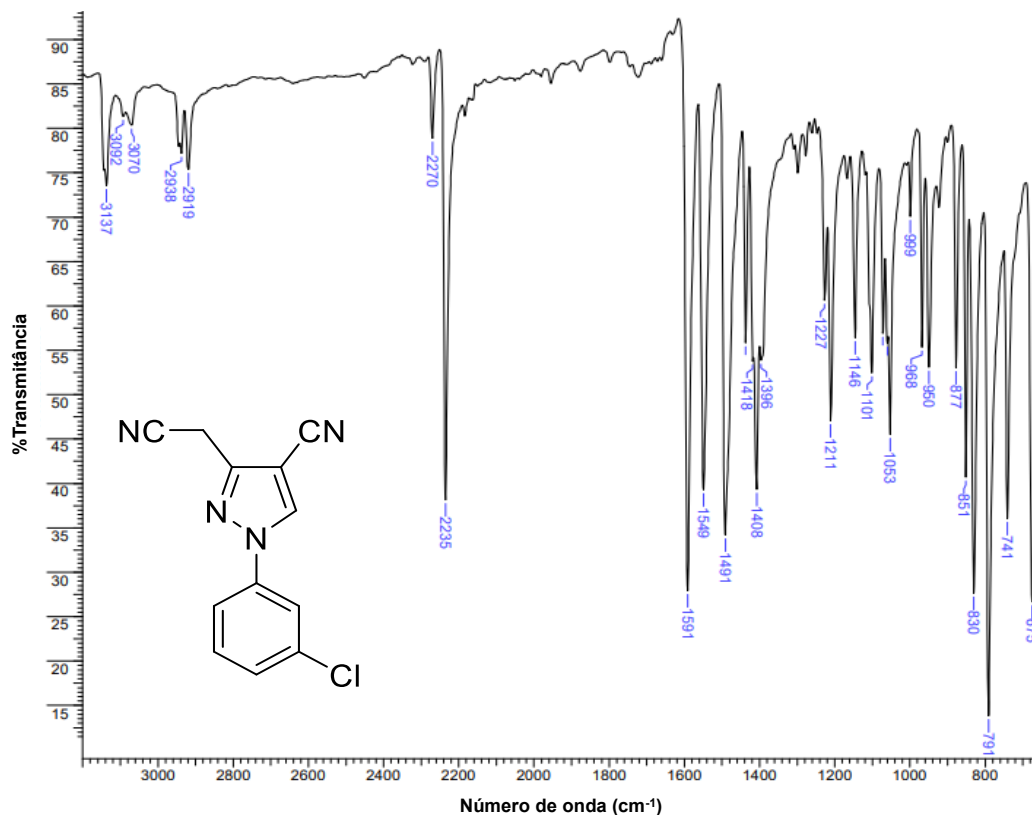
**Espectro 36.** Espectro de HRMS do intermediário 2i.

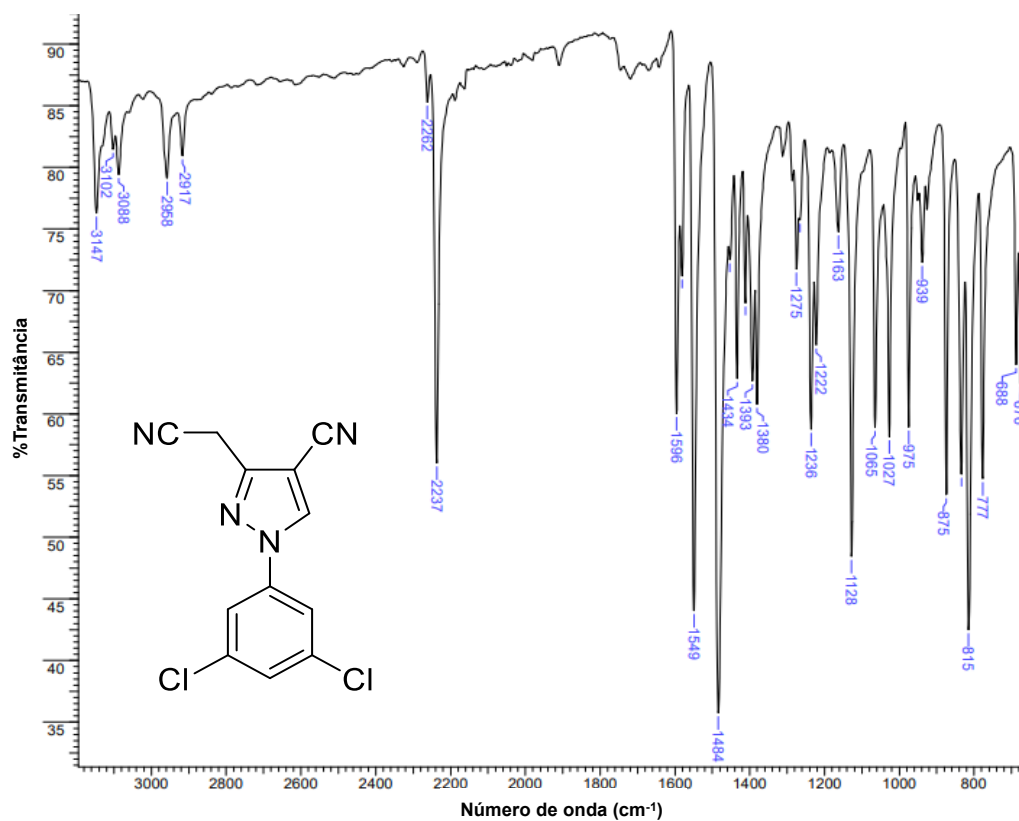
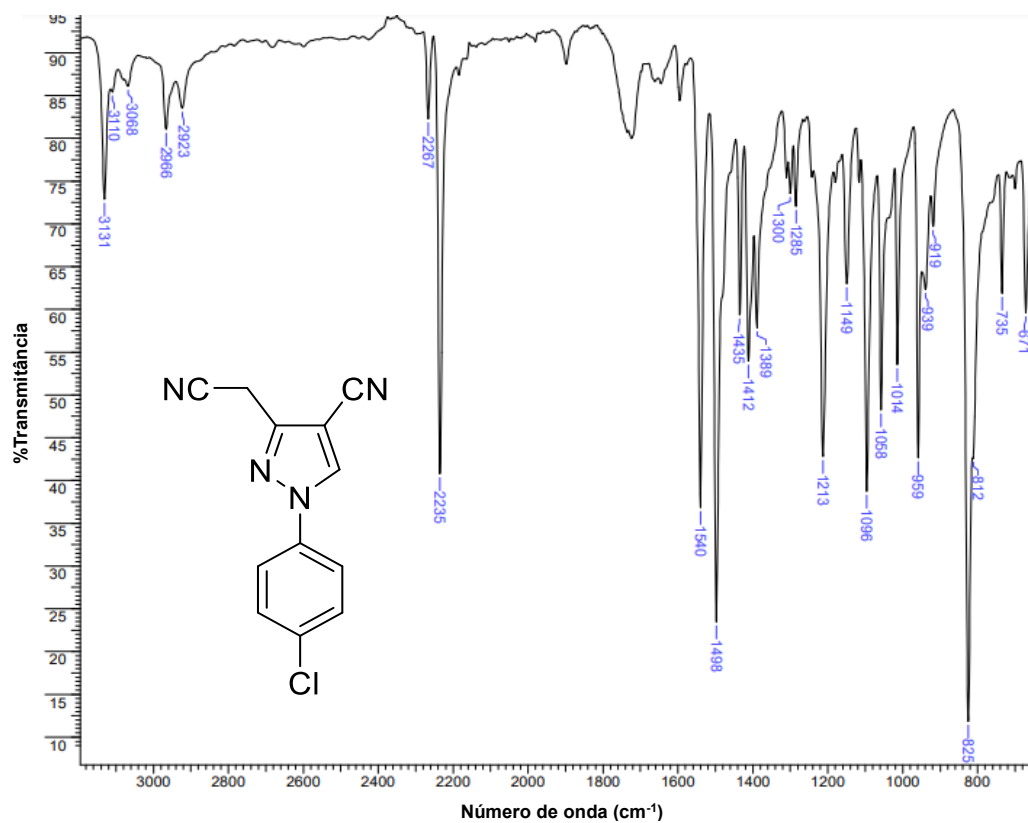
**ANEXO E – Espectros de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) dos derivados 3(a-c,e-i).**

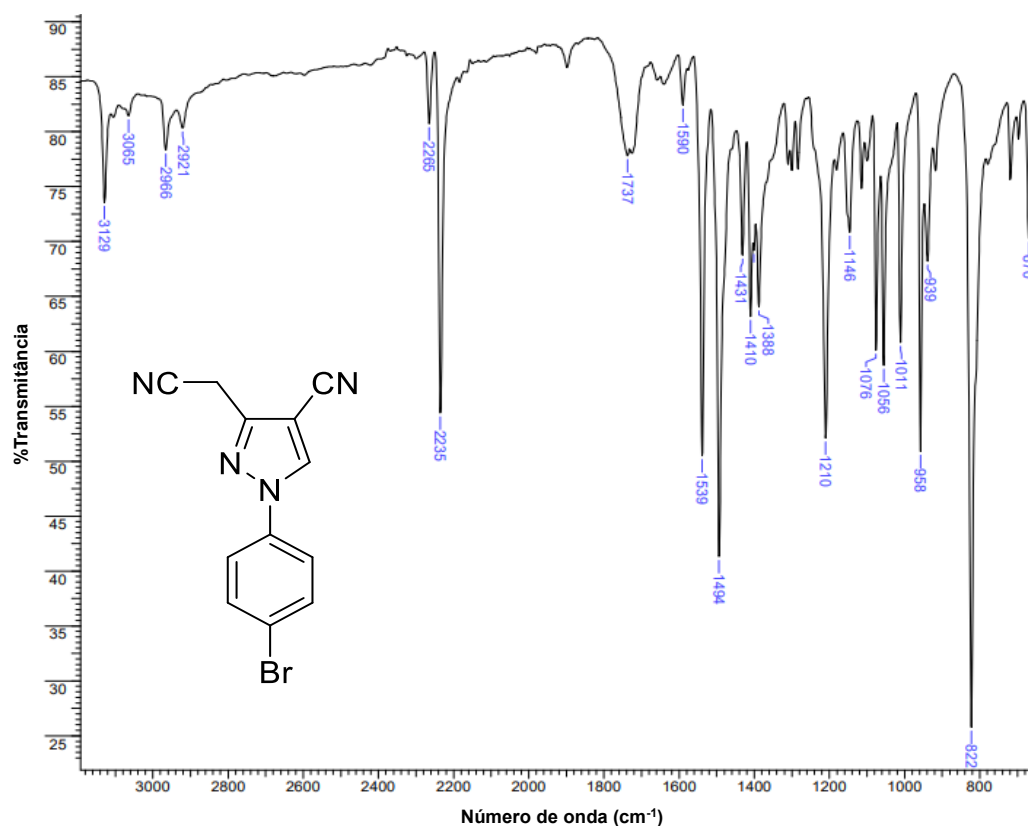
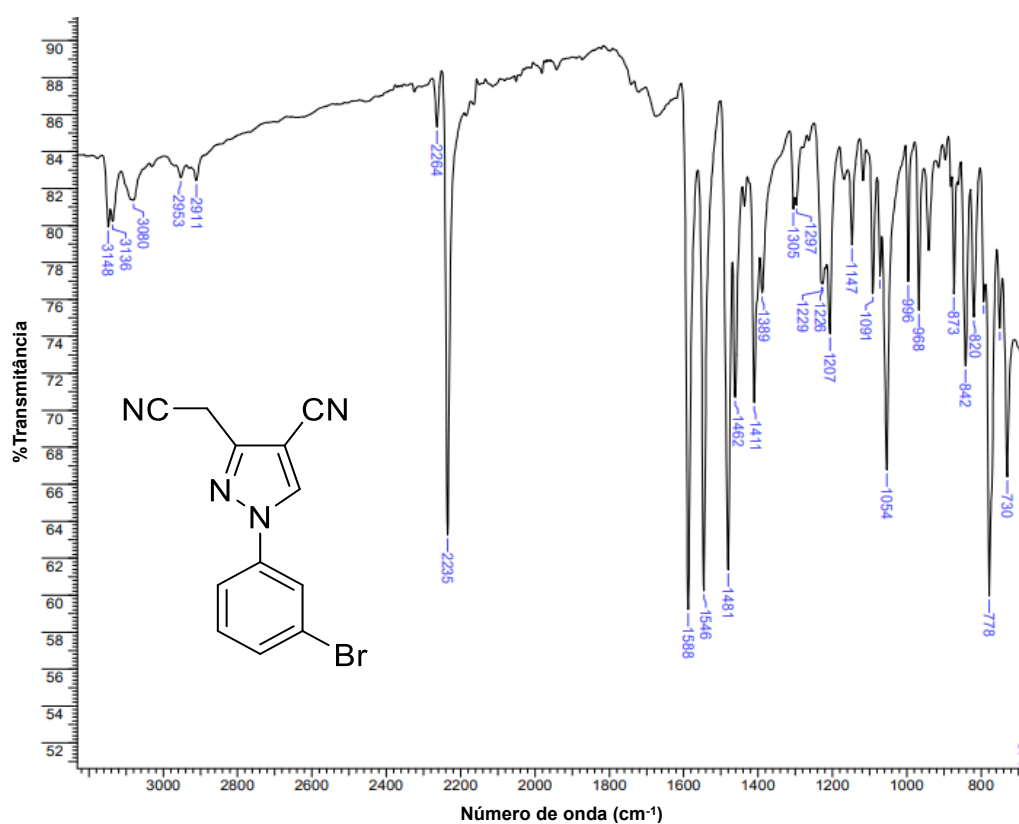
**Espectro 37.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3a**.

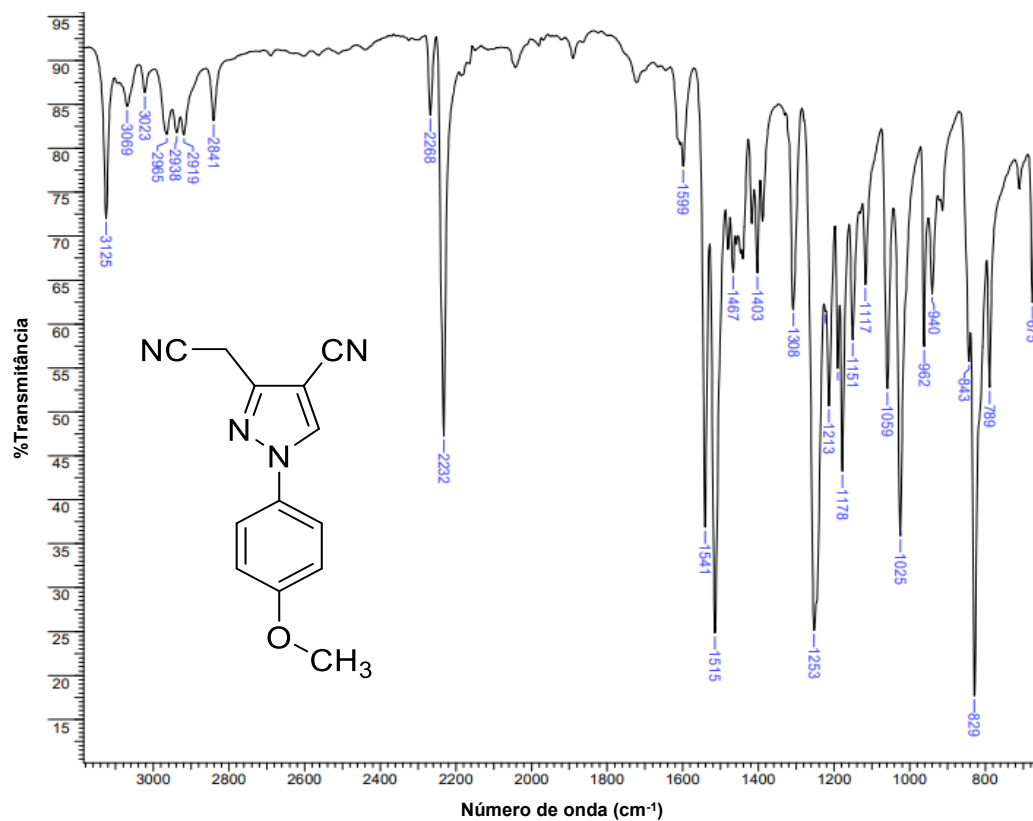
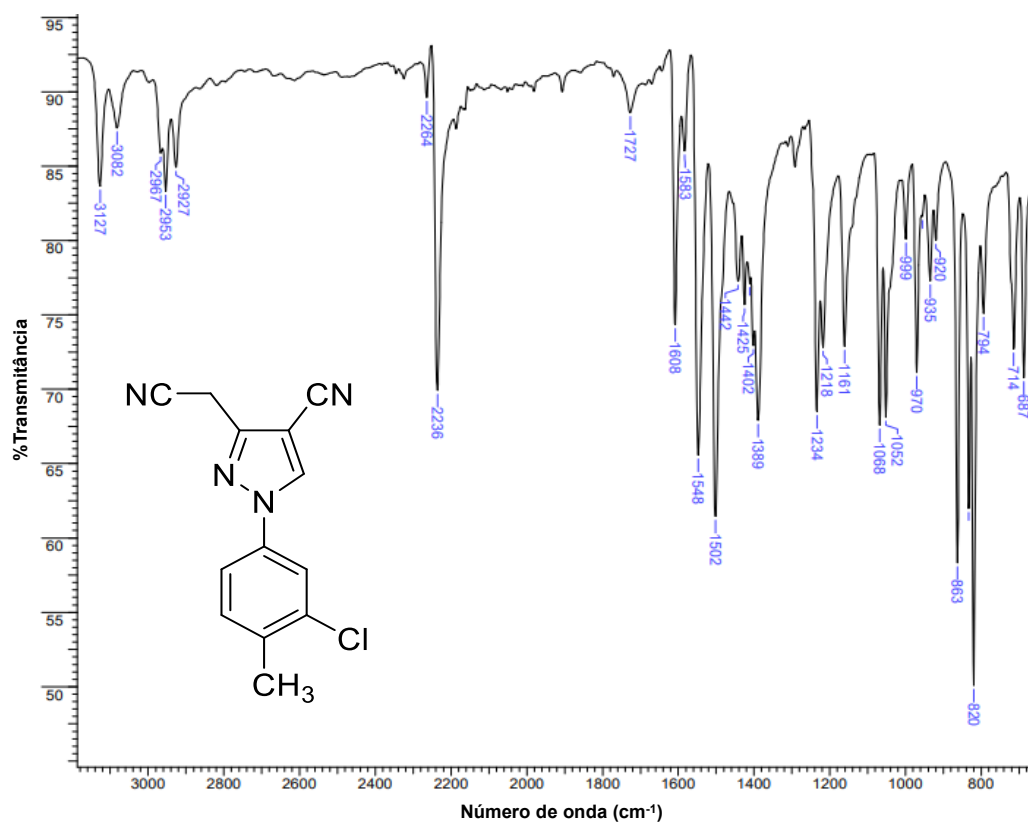


**Espectro 38.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3b**.



**Espectro 39.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3c**.**Espectro 40.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3e**.

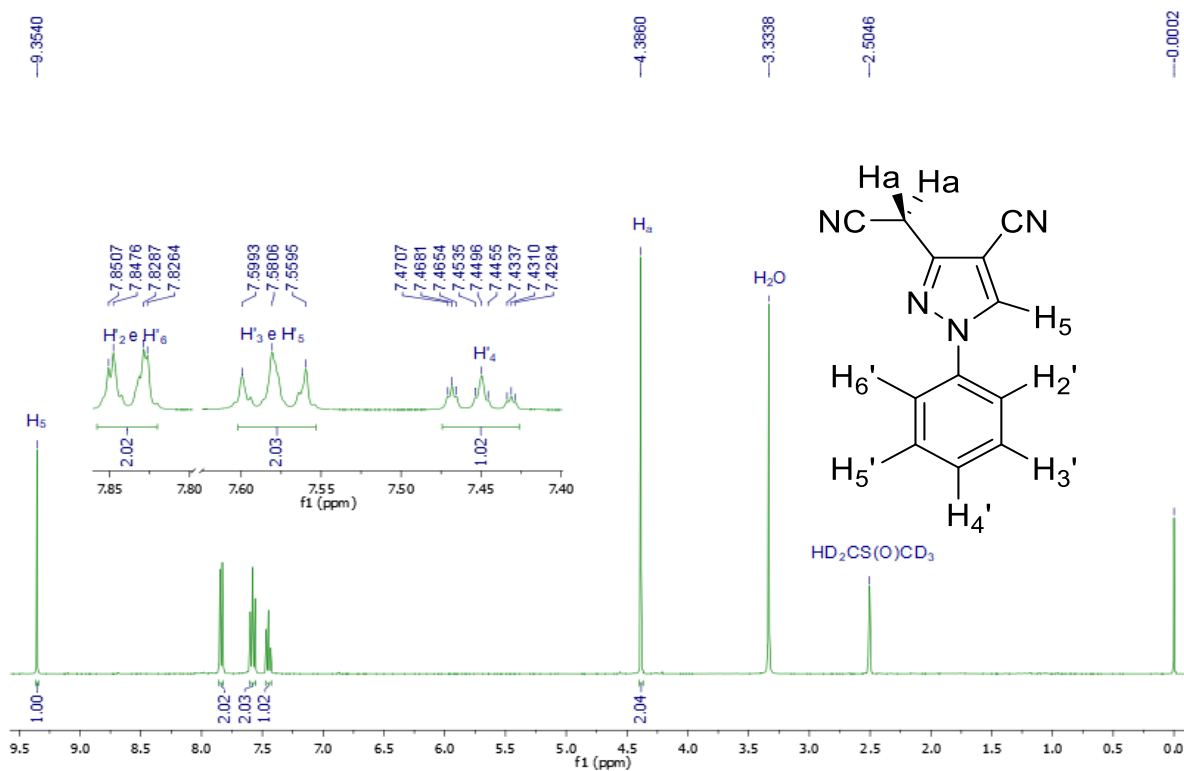
**Espectro 41.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3f**.**Espectro 42.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3g**.

**Espectro 43.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3h**.**Espectro 44.** Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **3i**.

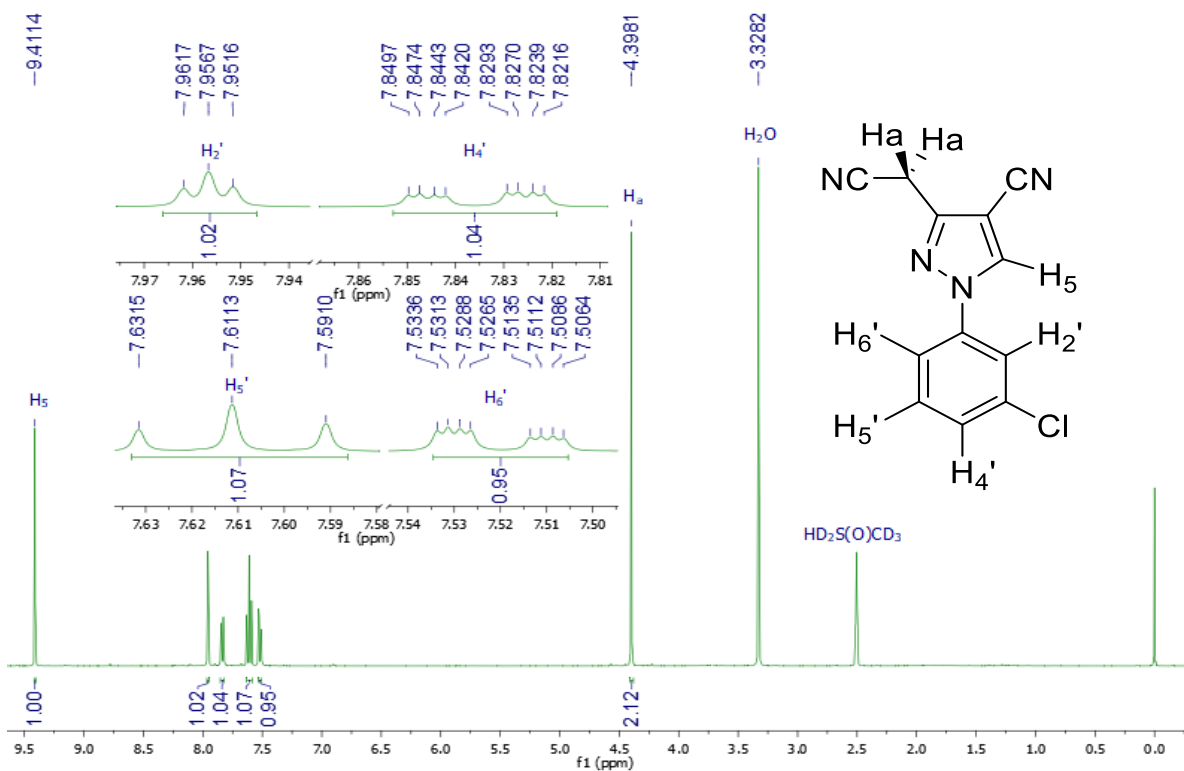


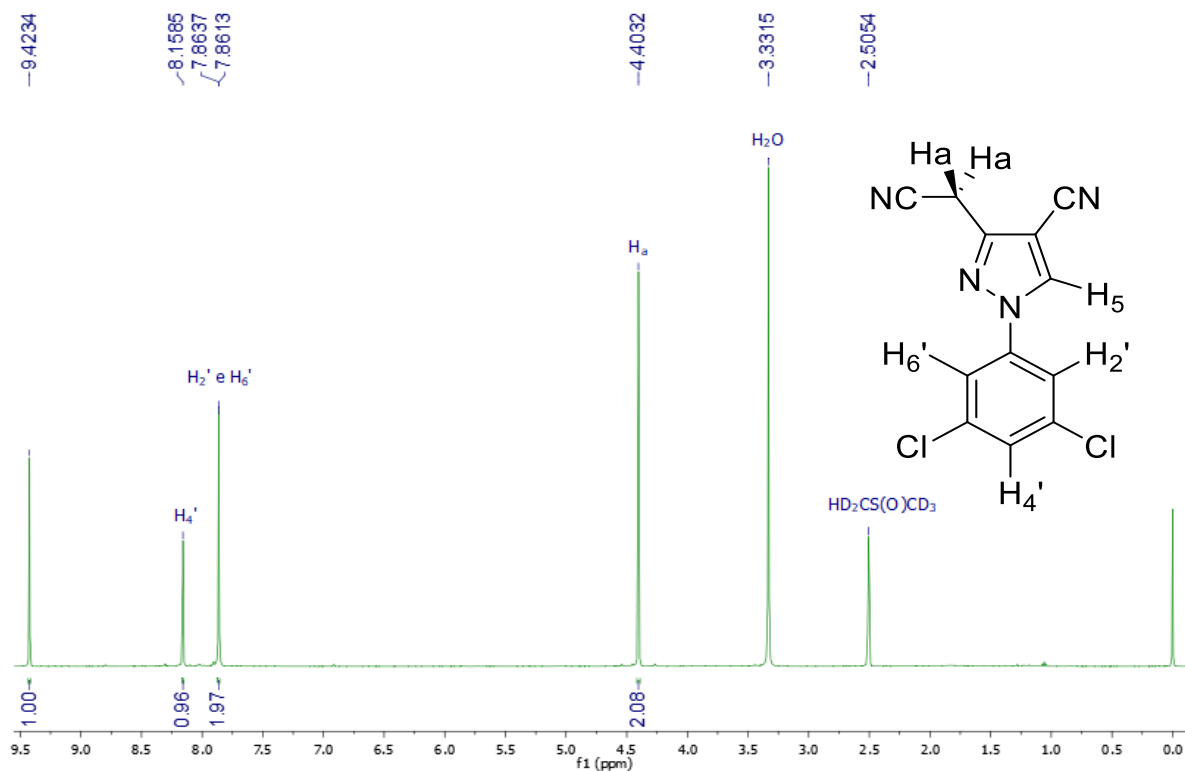
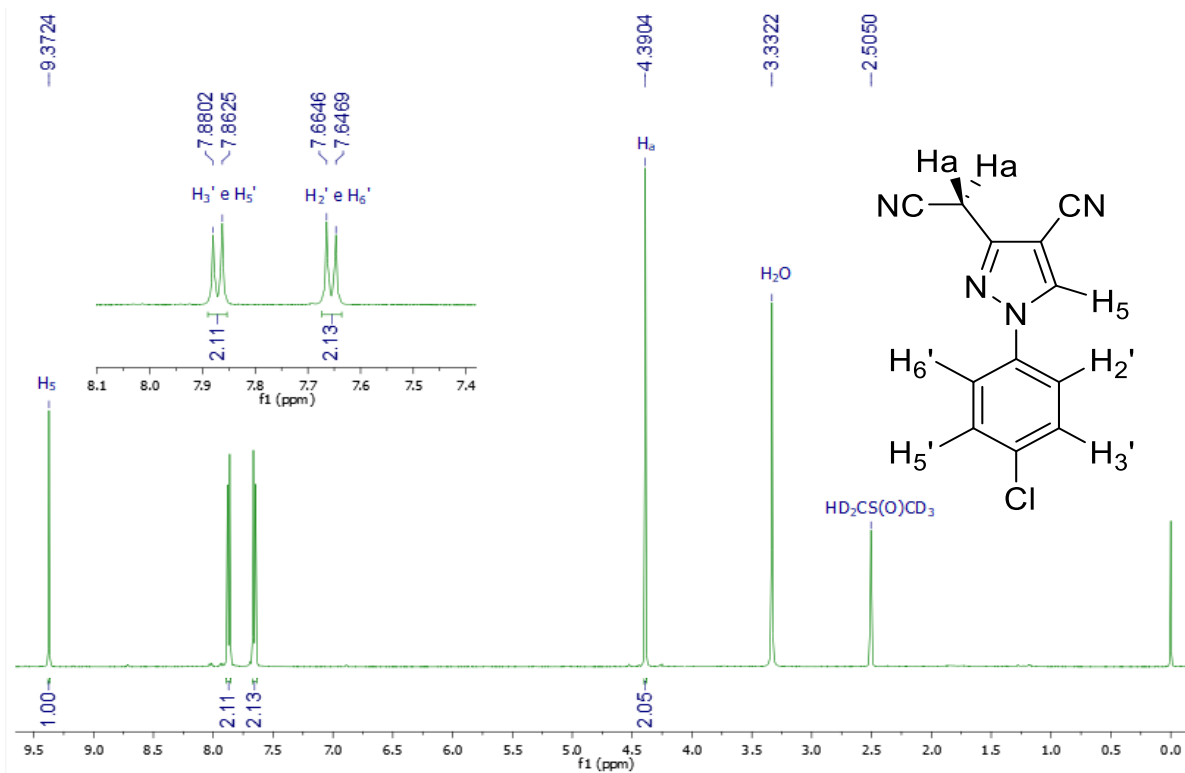
ANEXO F – Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN de  $^1\text{H}$ ) dos derivados **3(a-i)**.

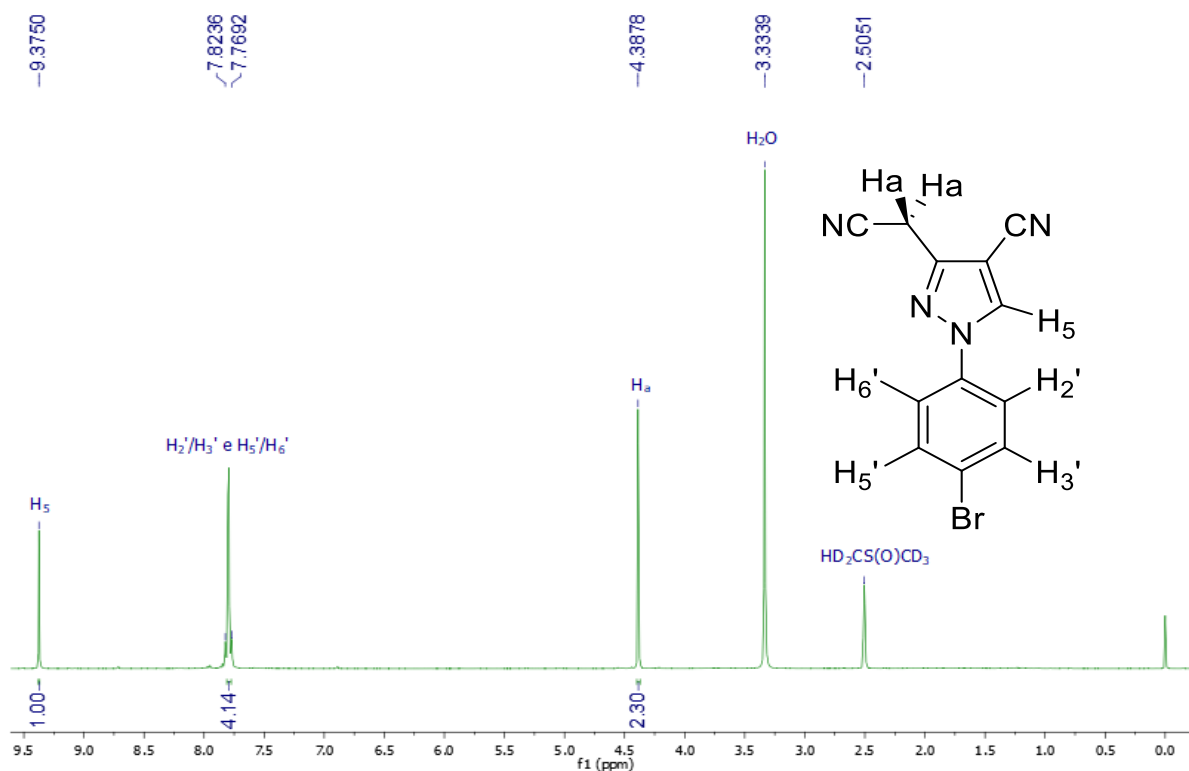
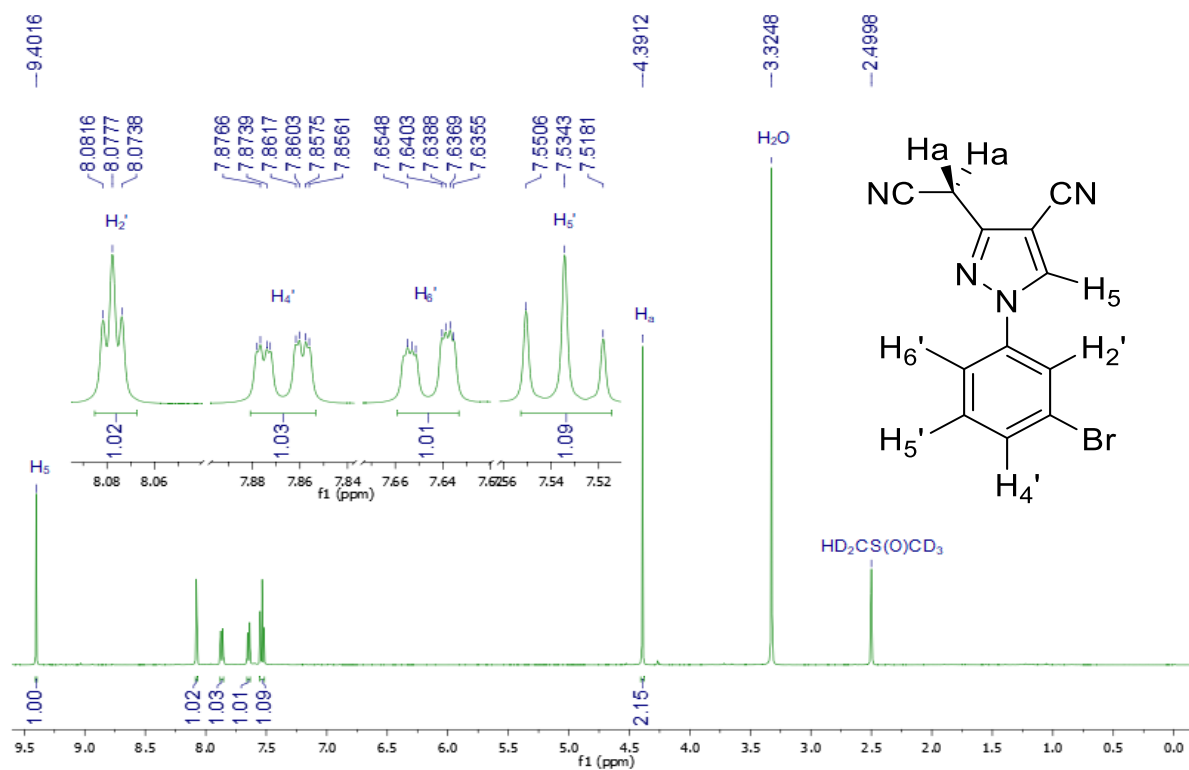
Espectro 45. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

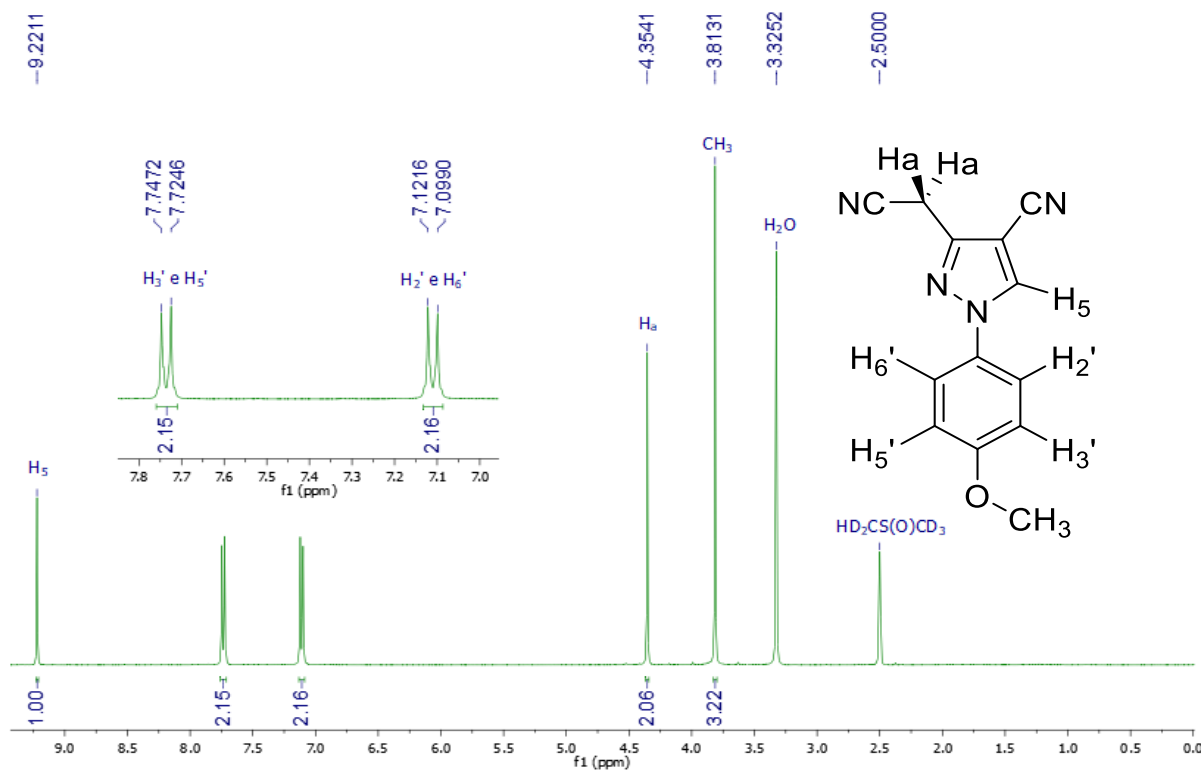
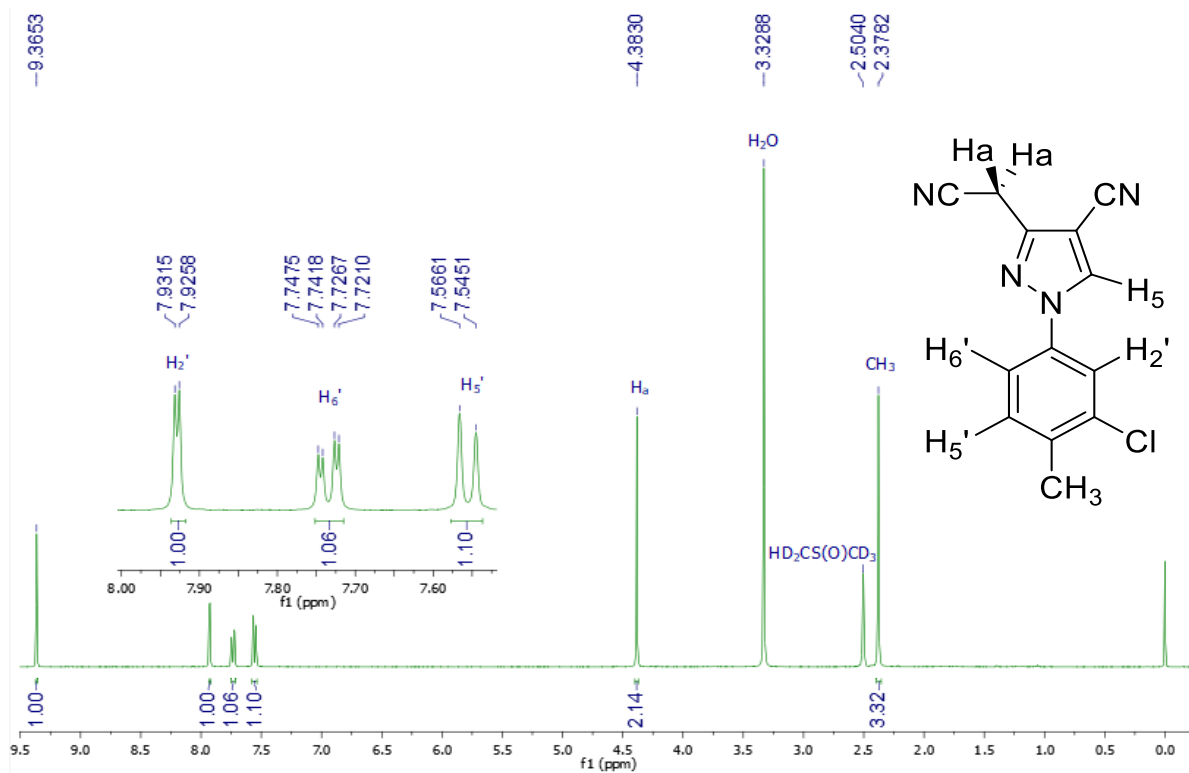


Espectro 46. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3b** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



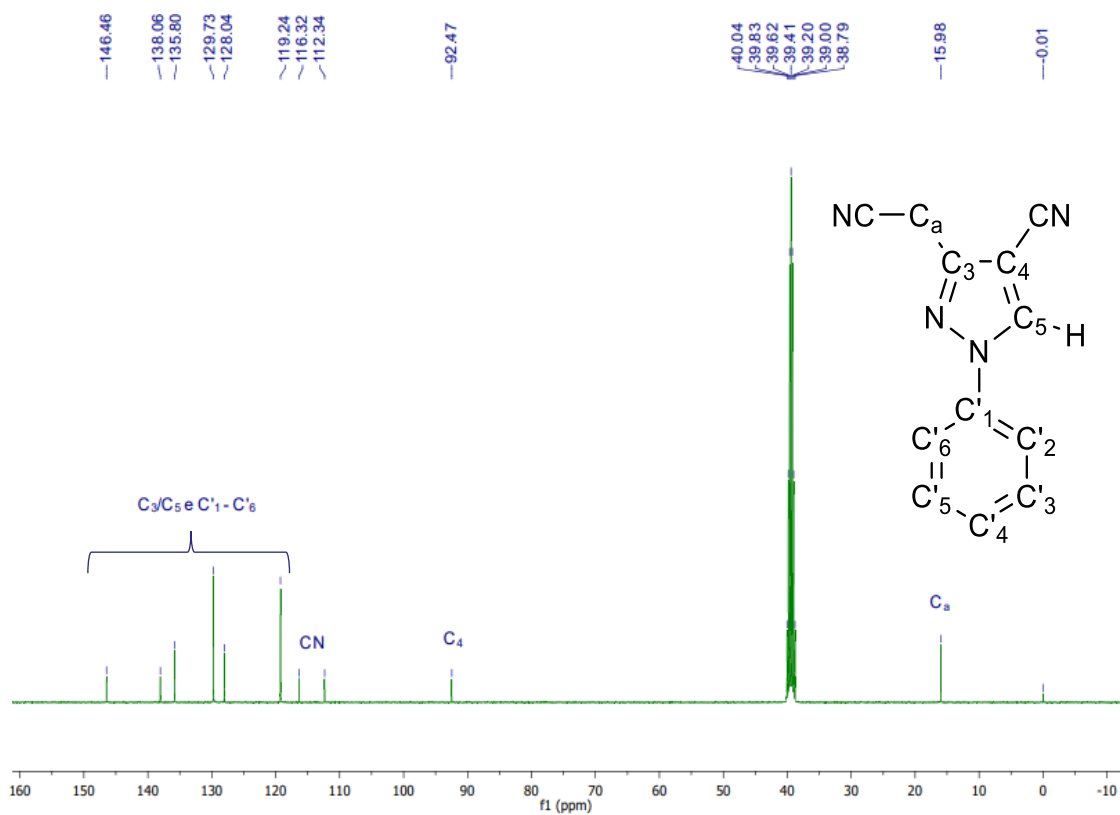
**Espectro 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3c** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3e** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

**Espectro 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3f** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).**Espectro 50.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3g** (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).

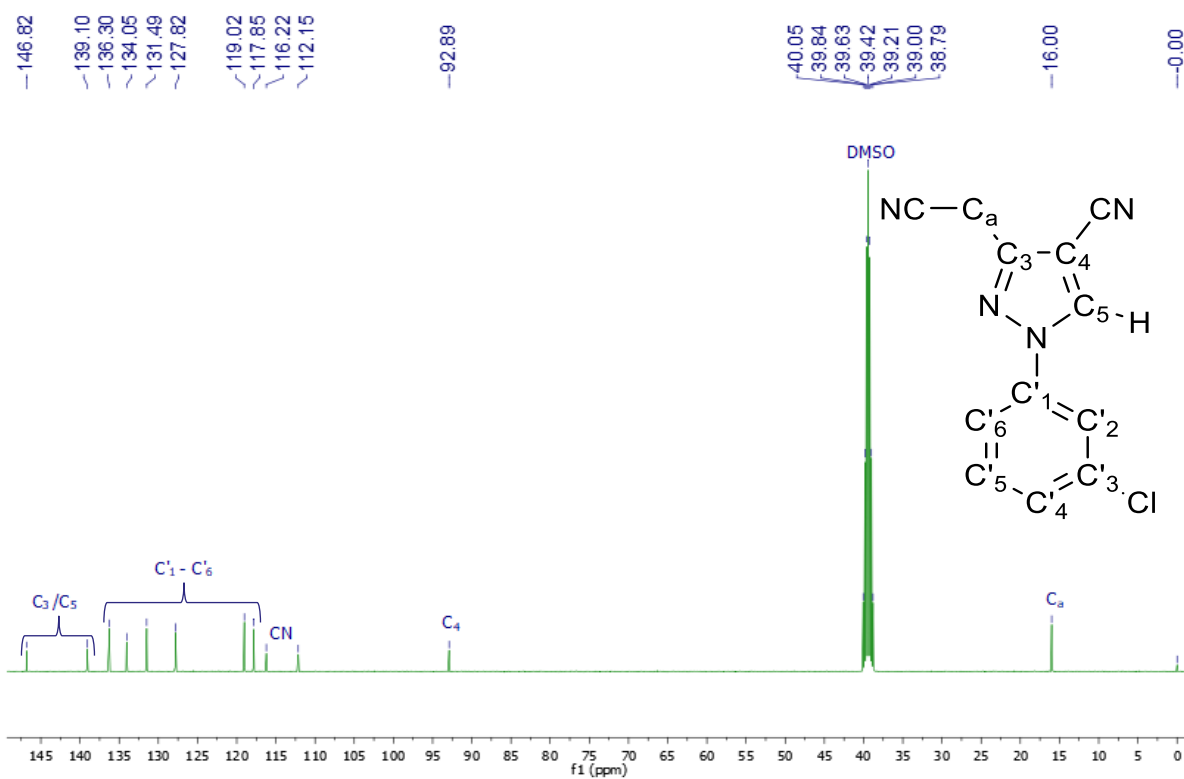
**Espectro 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3h** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 52.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3i** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

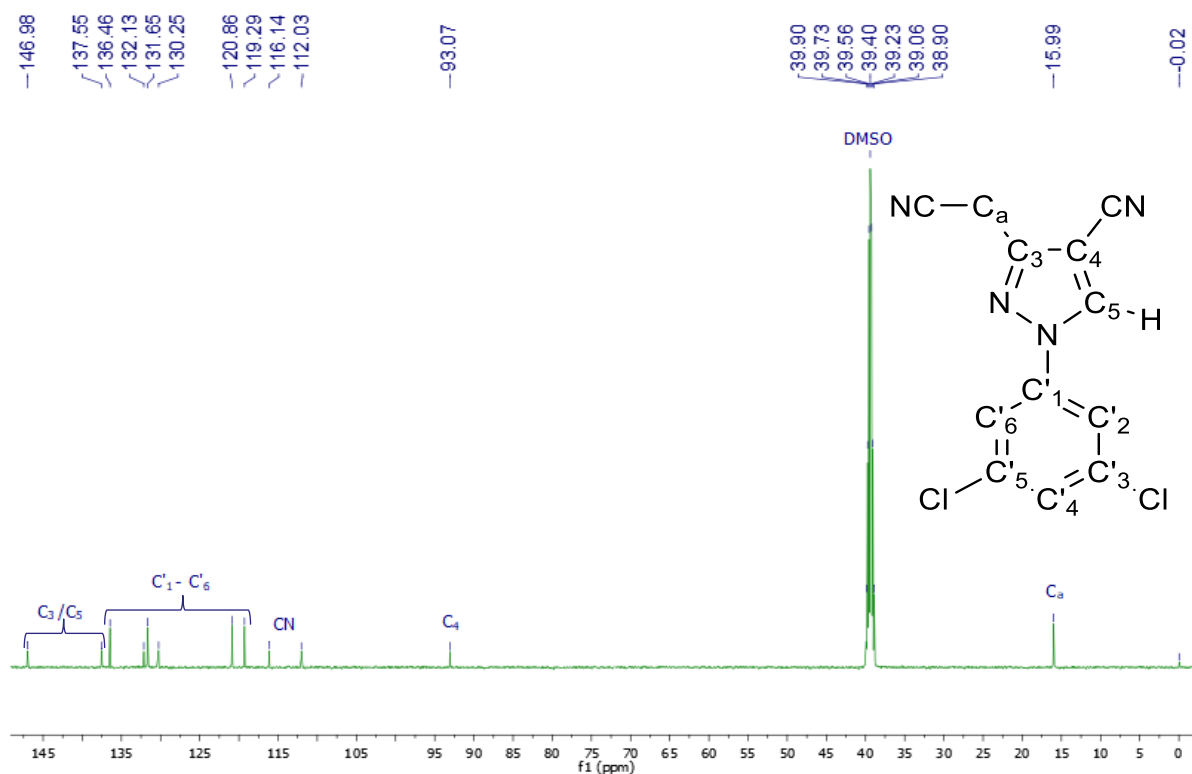
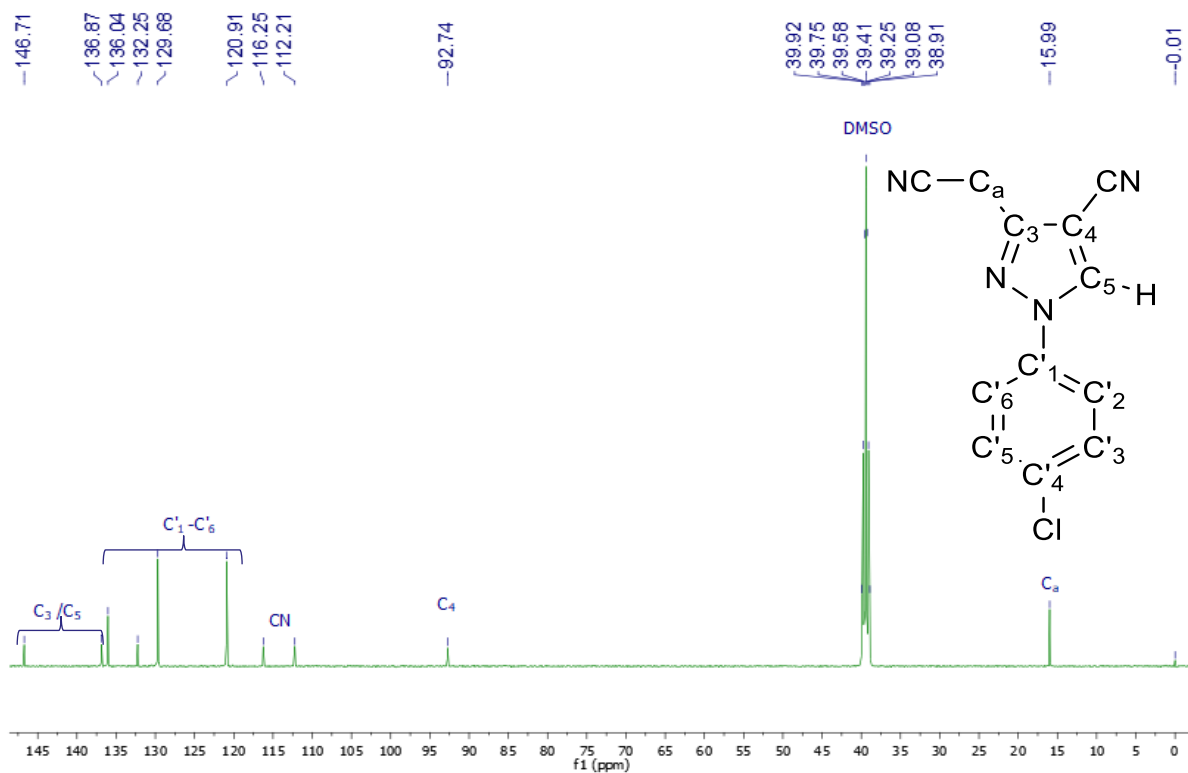
ANEXO G - Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) dos derivados 3(a-i).

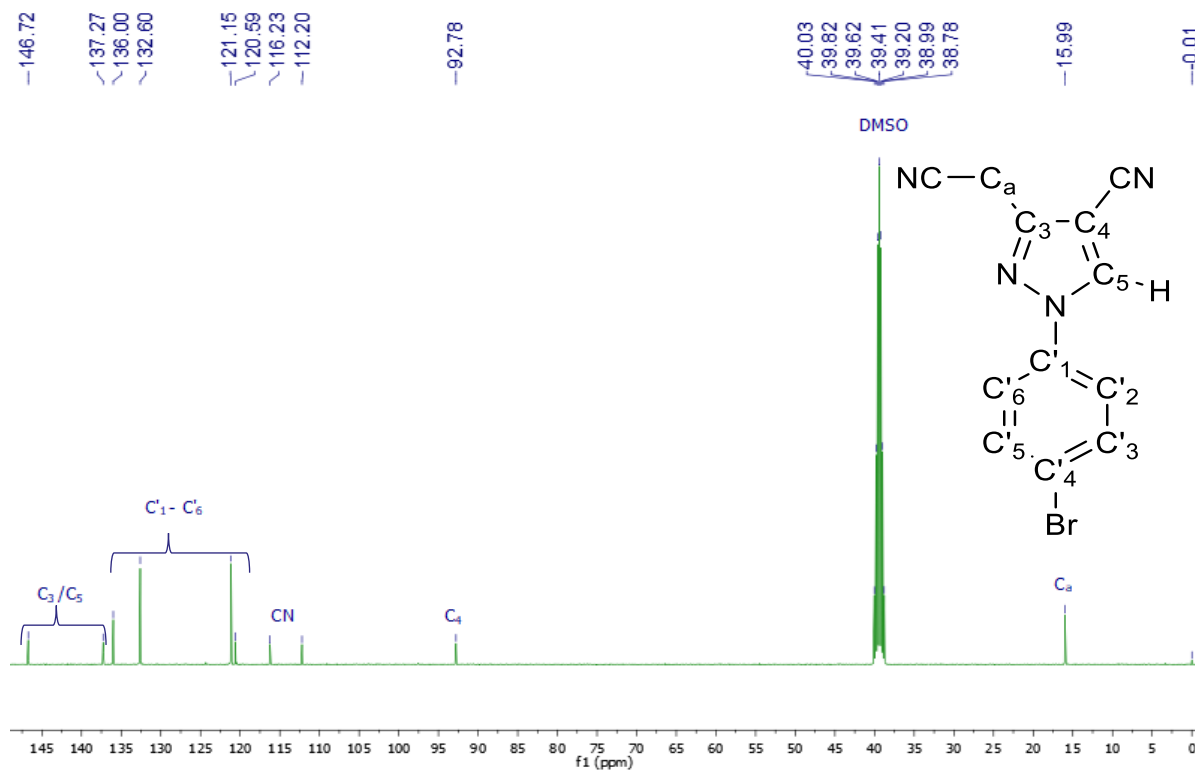
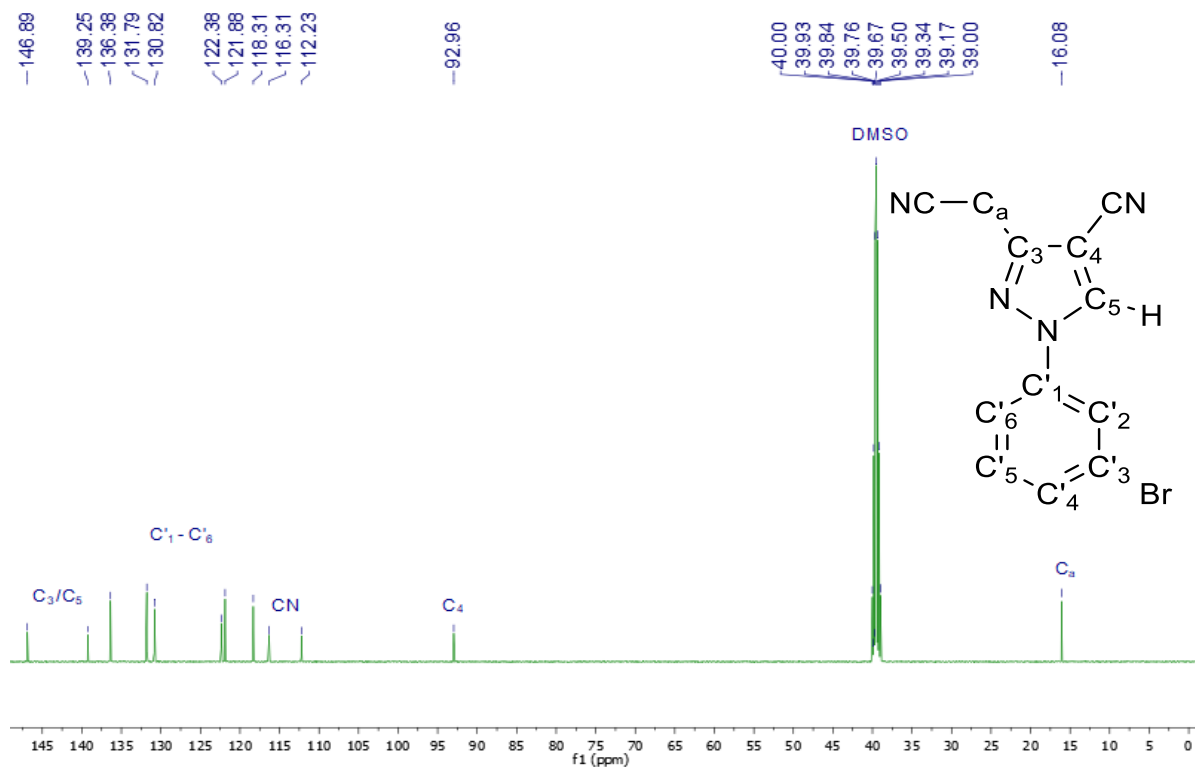
**Espectro 53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).

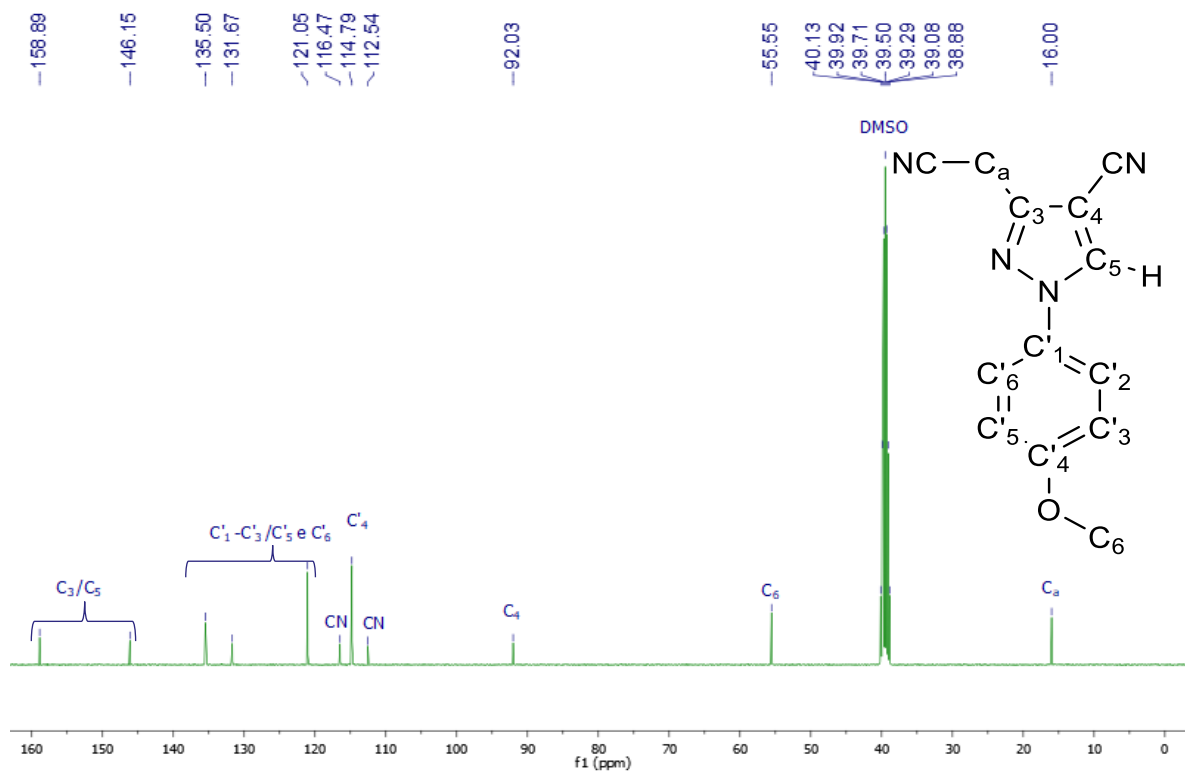
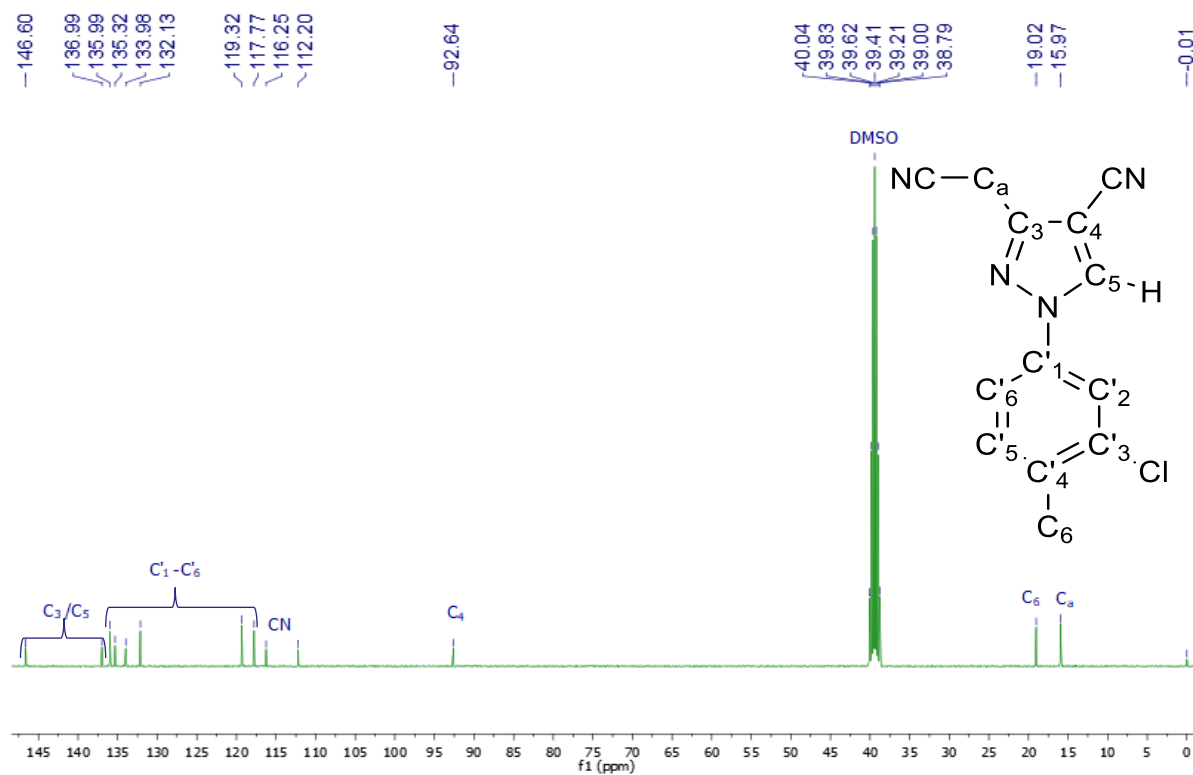


**Espectro 54.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).



**Espectro 55.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).**Espectro 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).

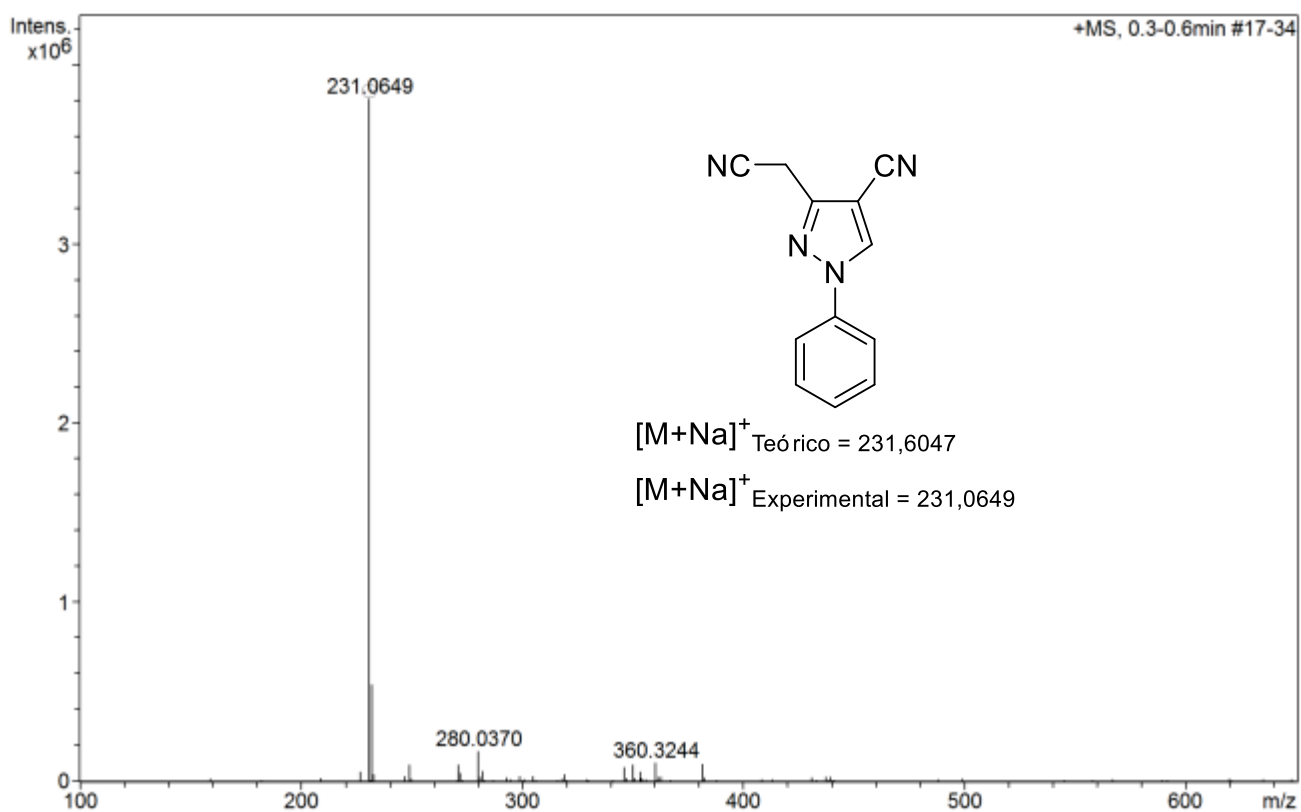
**Espectro 57.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 58.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

**Espectro 59.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 60.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3i** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

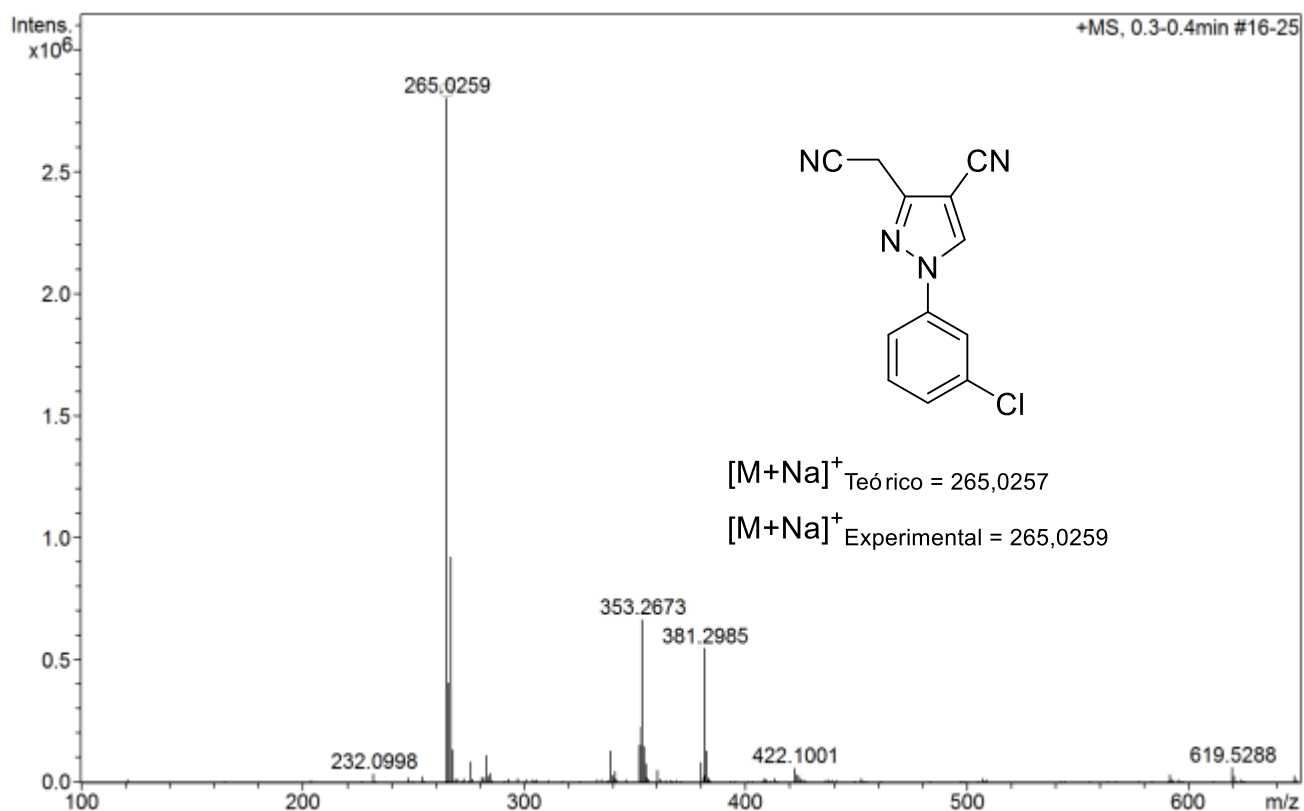


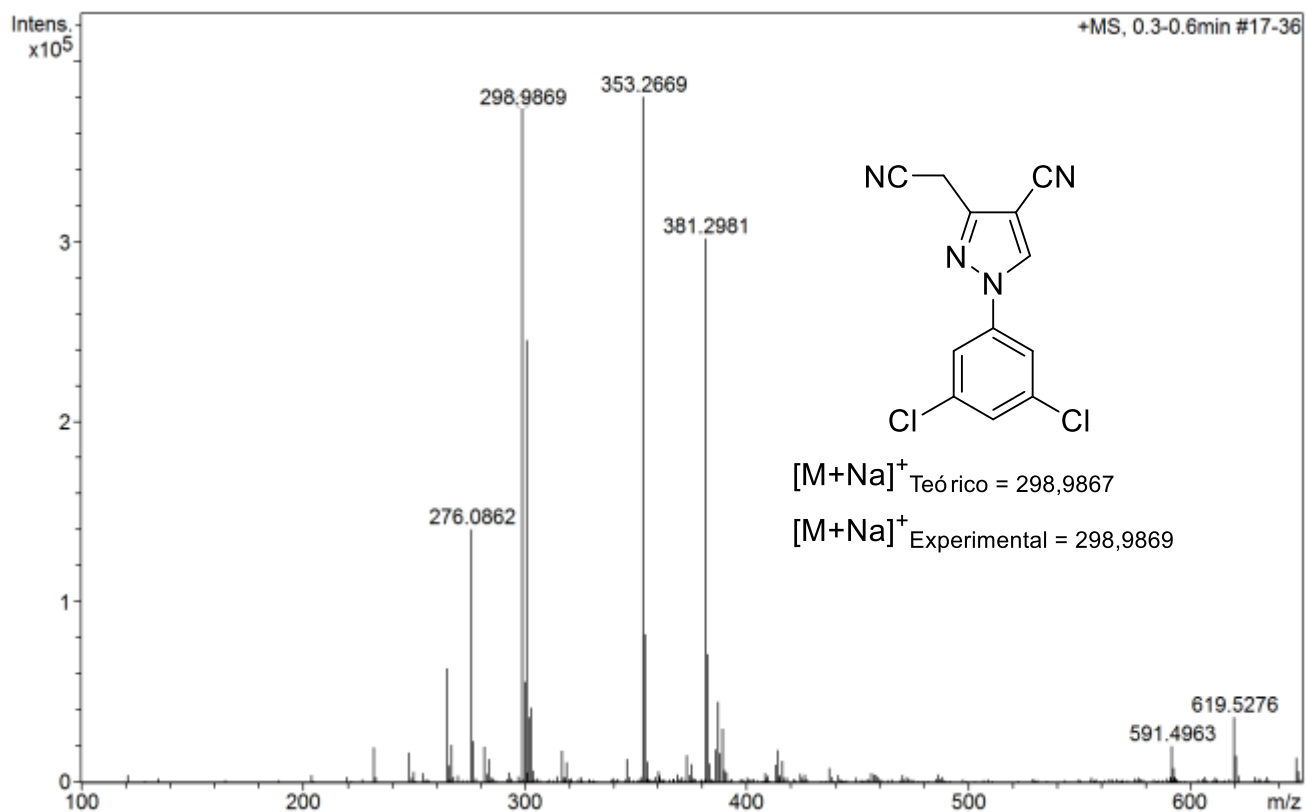
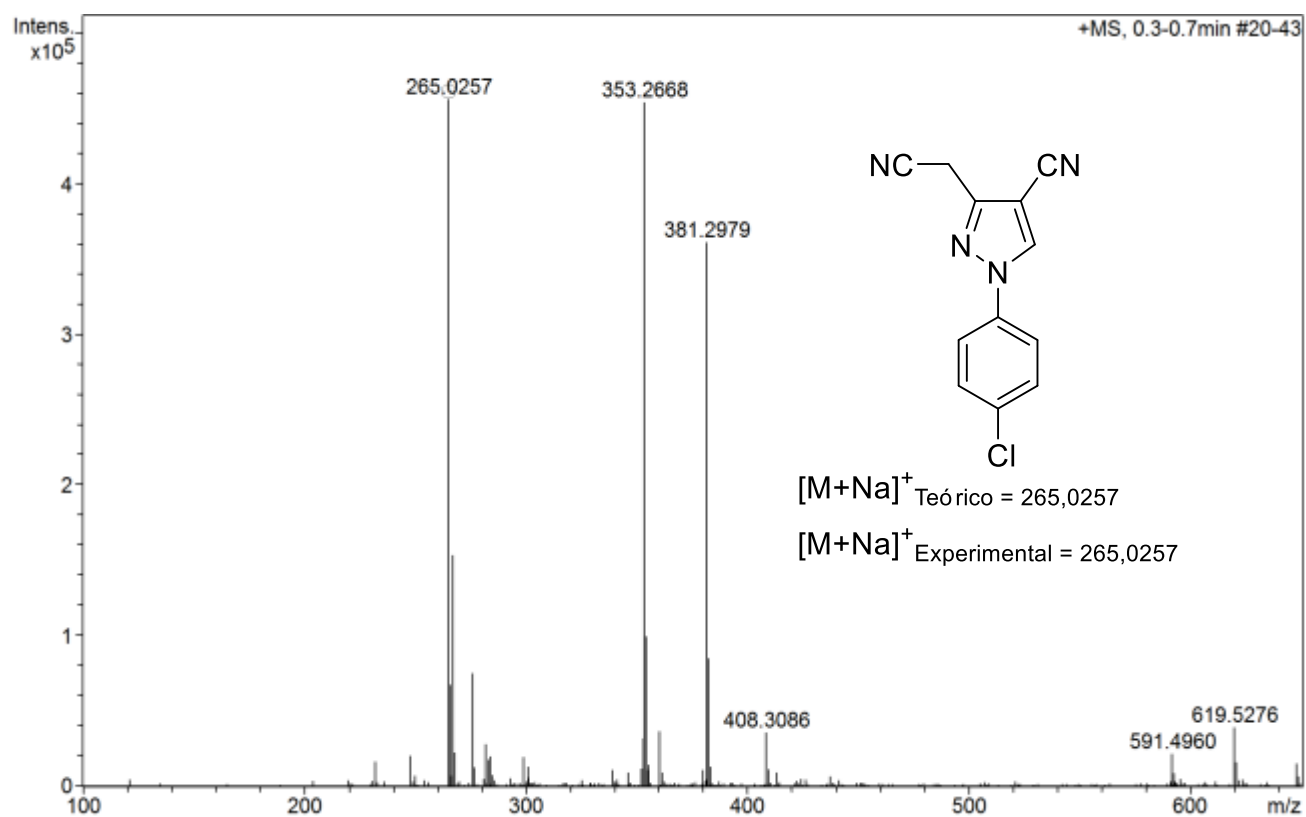
## ANEXO H – Espectros de massa de alta resolução (HRMS) dos derivados 3(a-i).

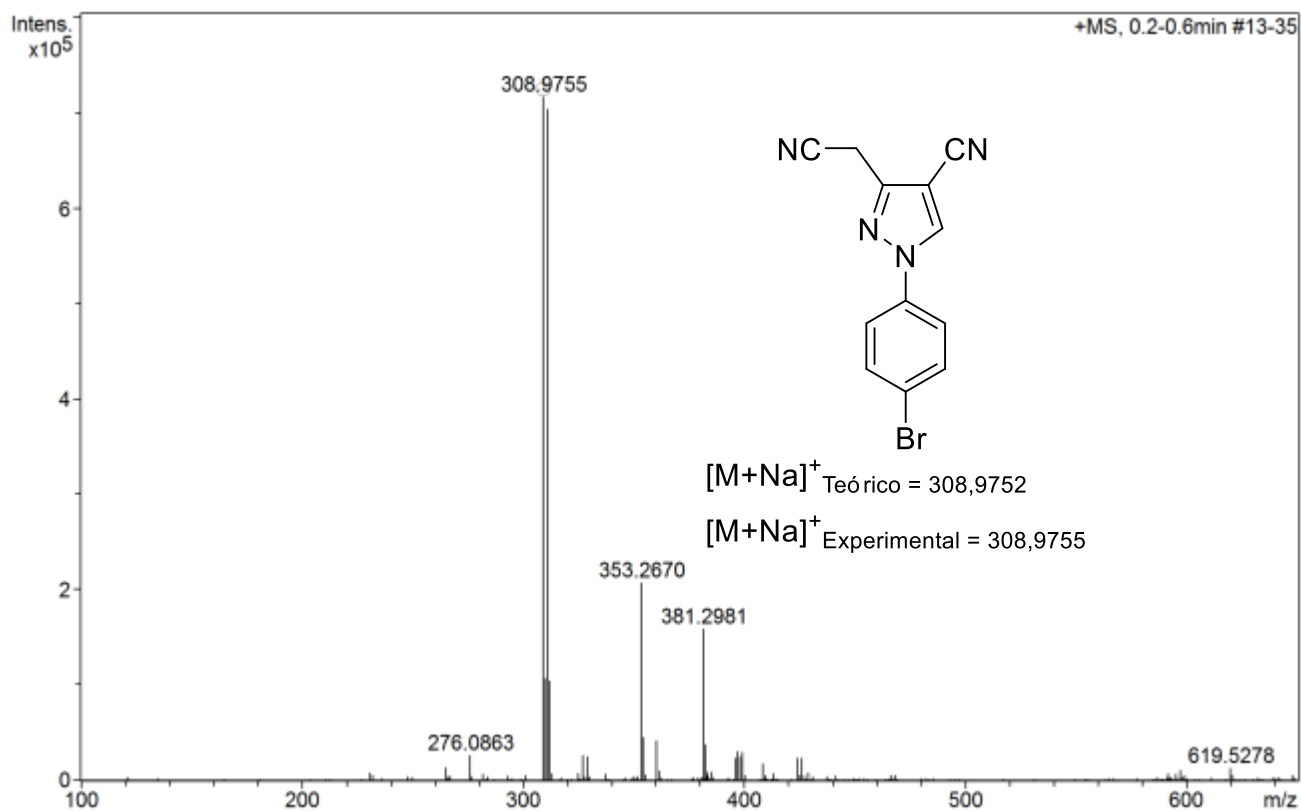
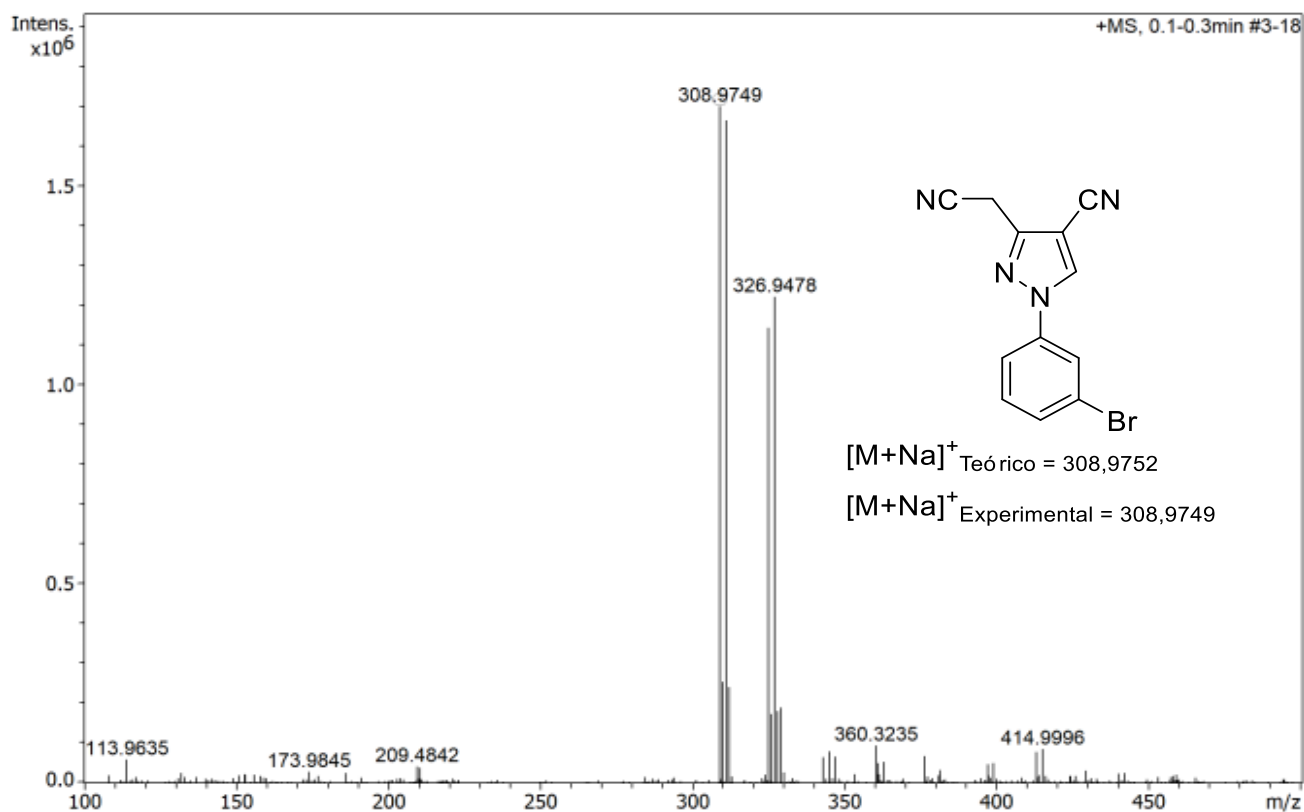
Espectro 61. Espectro de HRMS do intermediário 3a.

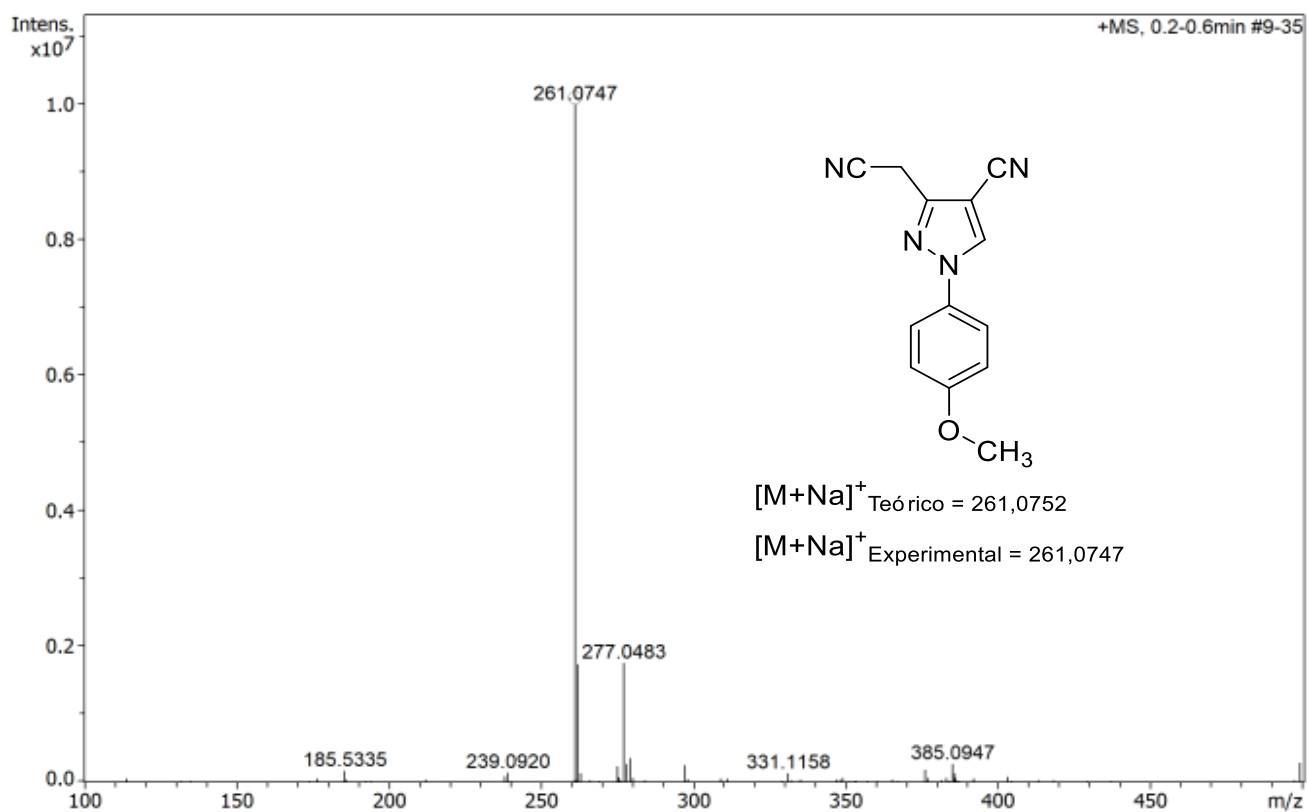
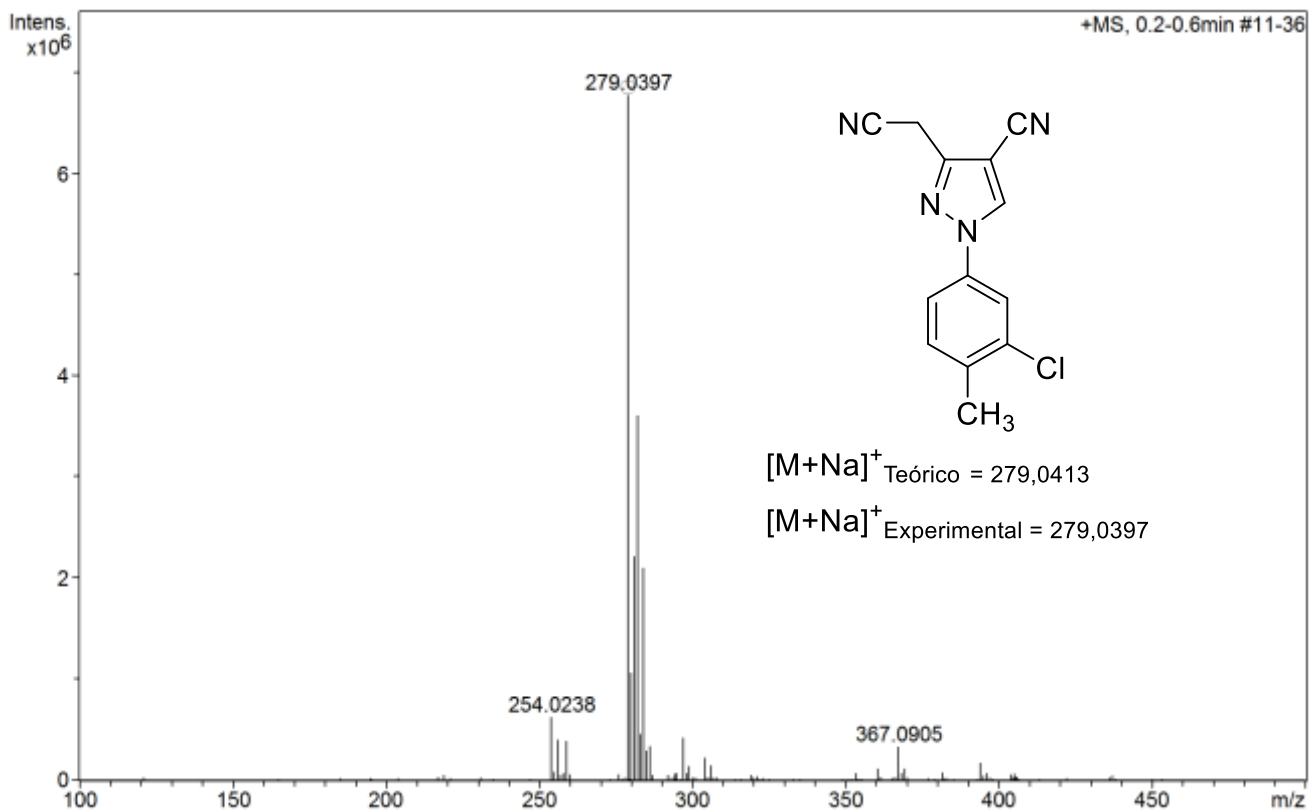


Espectro 62. Espectro de HRMS do intermediário 3b.



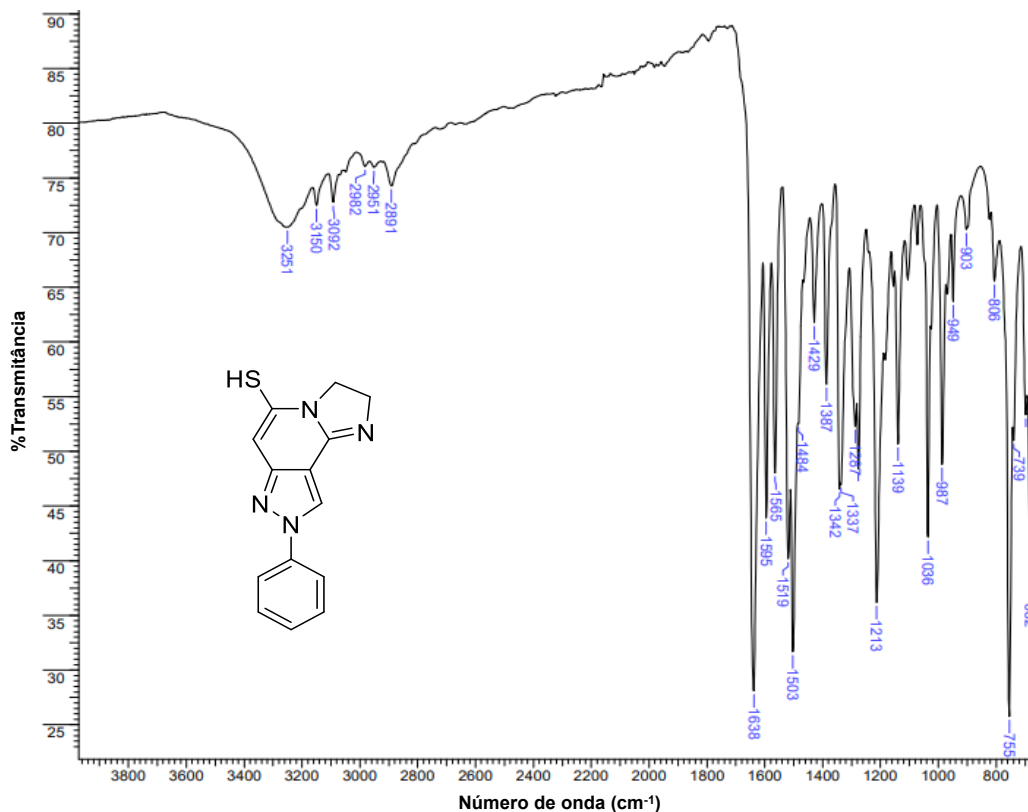
**Espectro 63.** Espectro de HRMS do intermediário **3c**.**Espectro 64.** Espectro de HRMS do intermediário **3e**.

**Espectro 65.** Espectro de HRMS do intermediário **3f**.**Espectro 66.** Espectro de HRMS do intermediário **3g**.

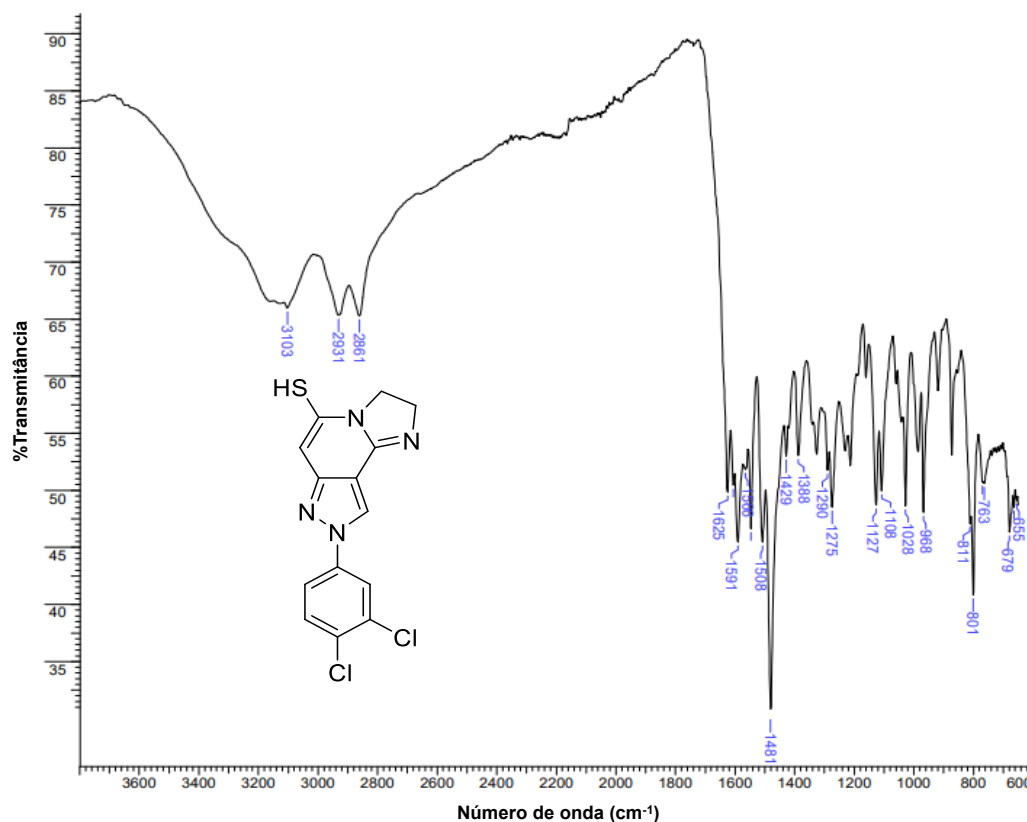
**Espectro 67.** Espectro de HRMS do intermediário **3h**.**Espectro 68.** Espectro de HRMS do intermediário **3i**.

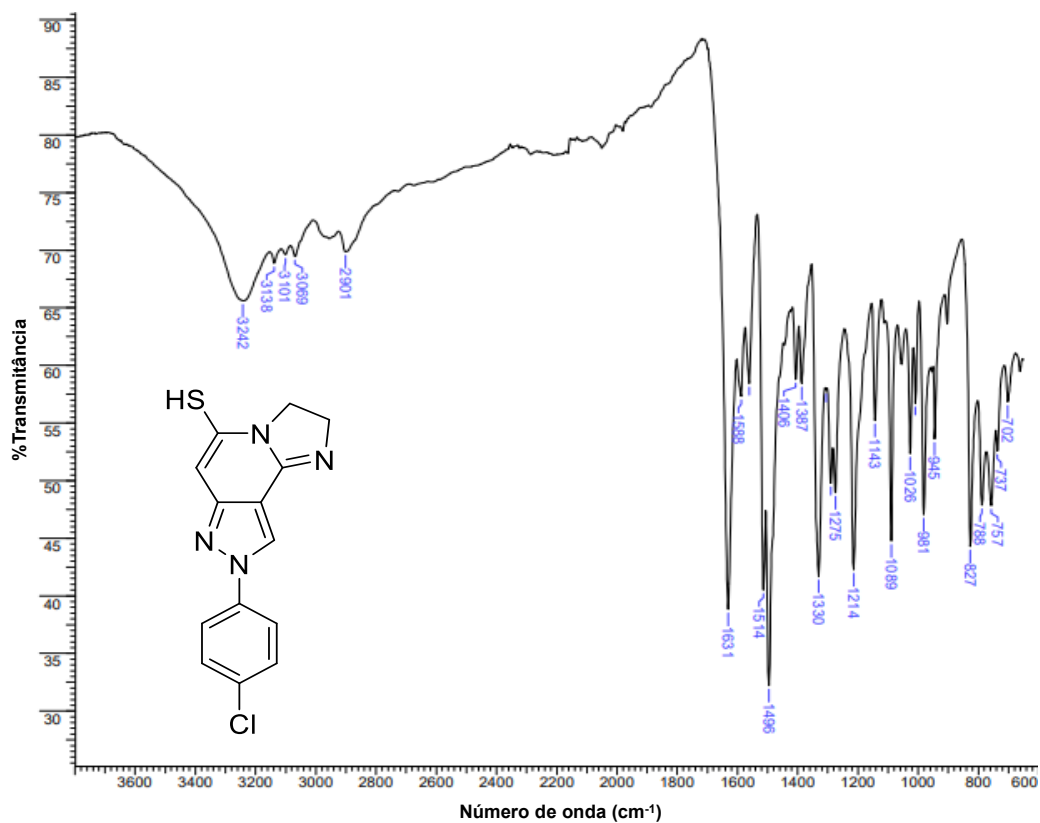
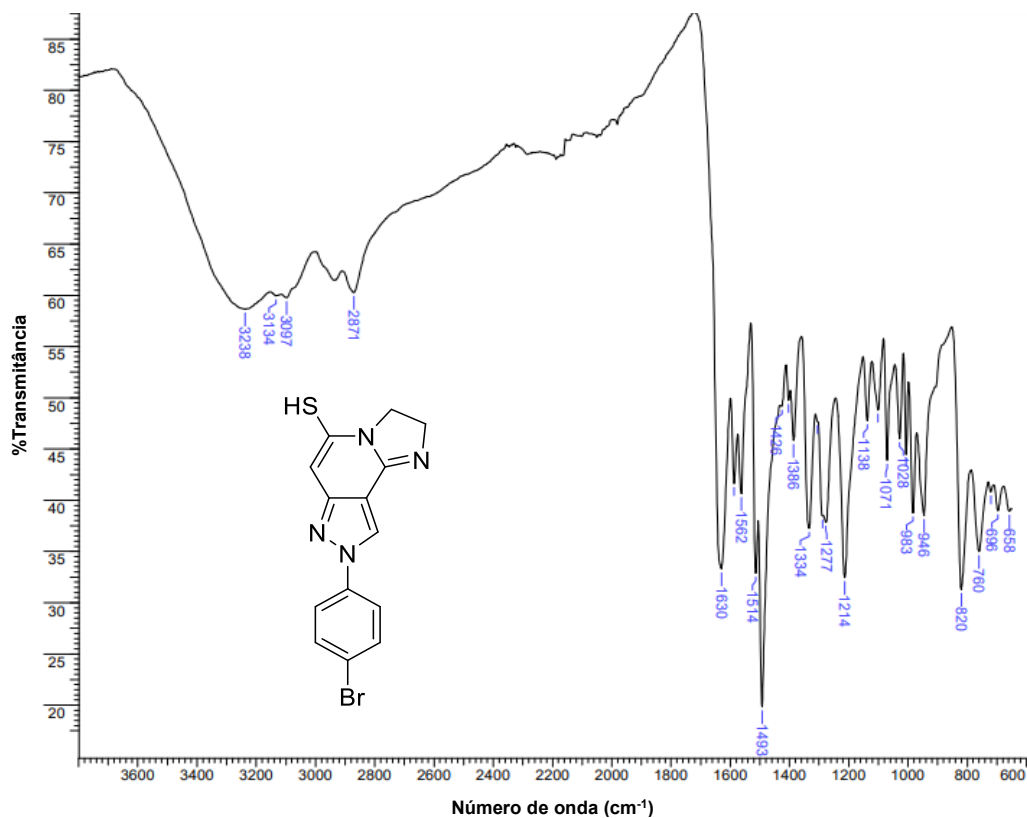
**ANEXO I – Espectros de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) dos derivados 6(a,d-f).**

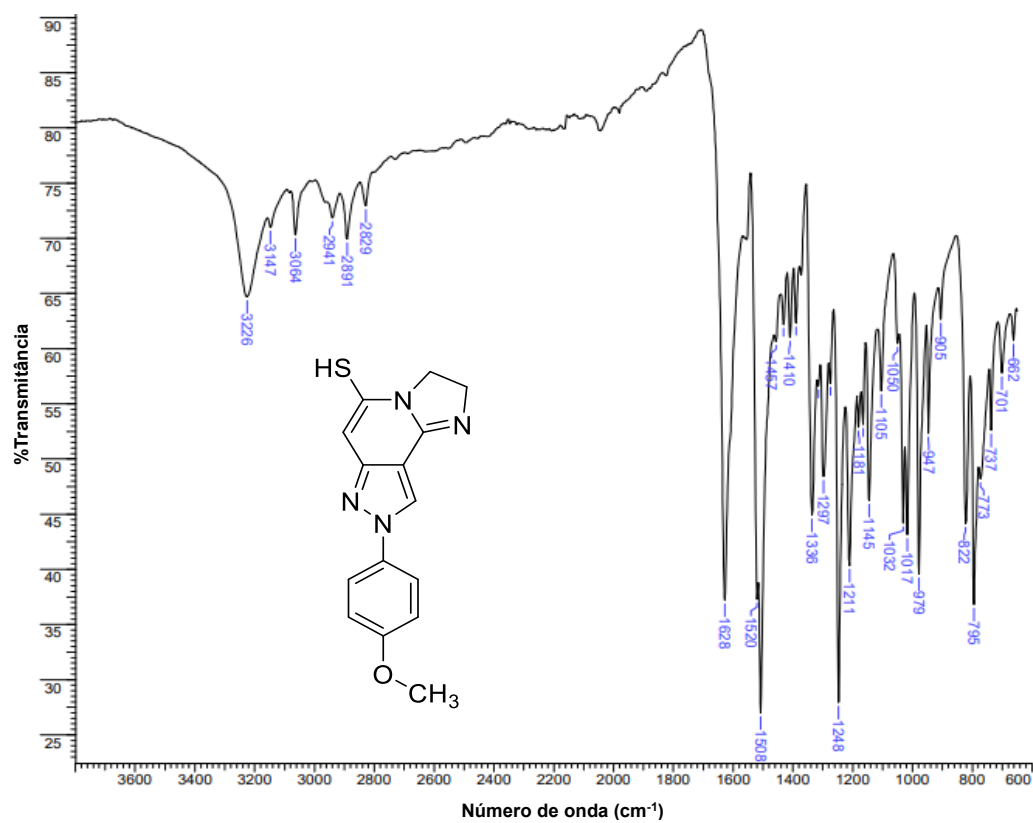
**Espectro 69.** Espectro de absorção na região do infravermelho do produto **6a**.



**Espectro 70.** Espectro de absorção na região do infravermelho do produto **6d**.

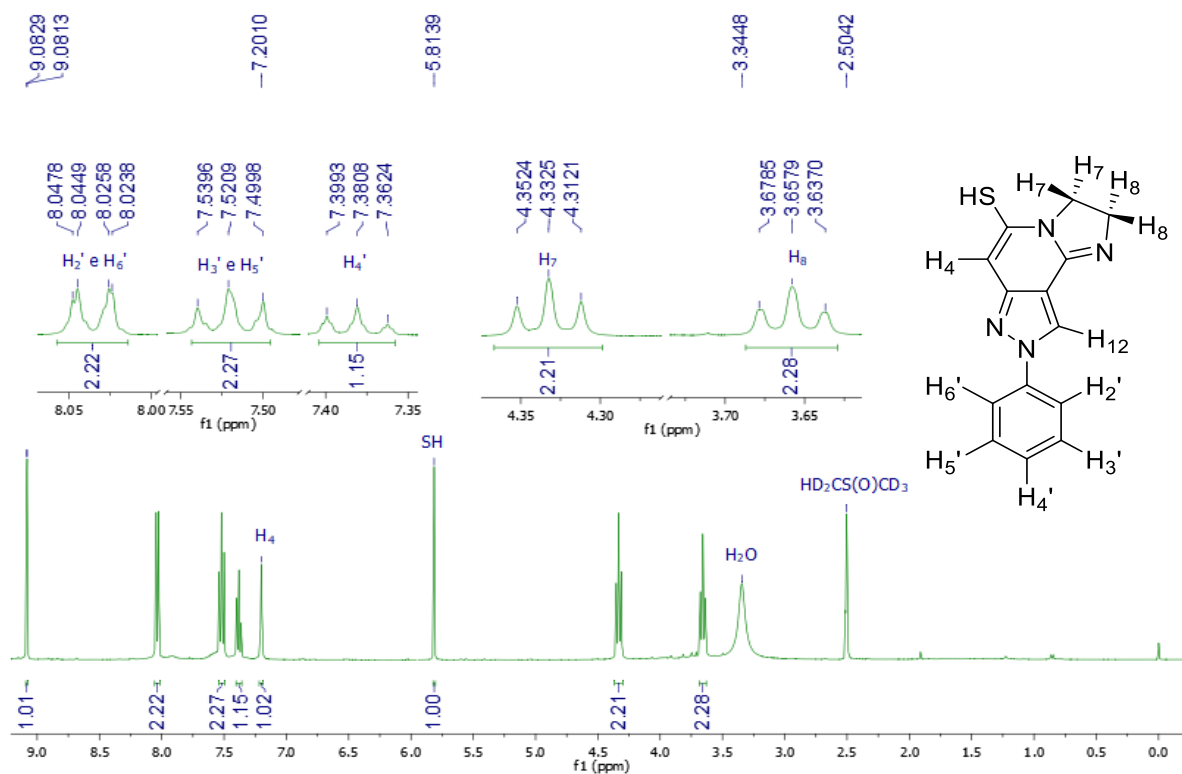


**Espectro 71.** Espectro de absorção na região do infravermelho do produto **6e**.**Espectro 72.** Espectro de absorção na região do infravermelho do produto **6f**.

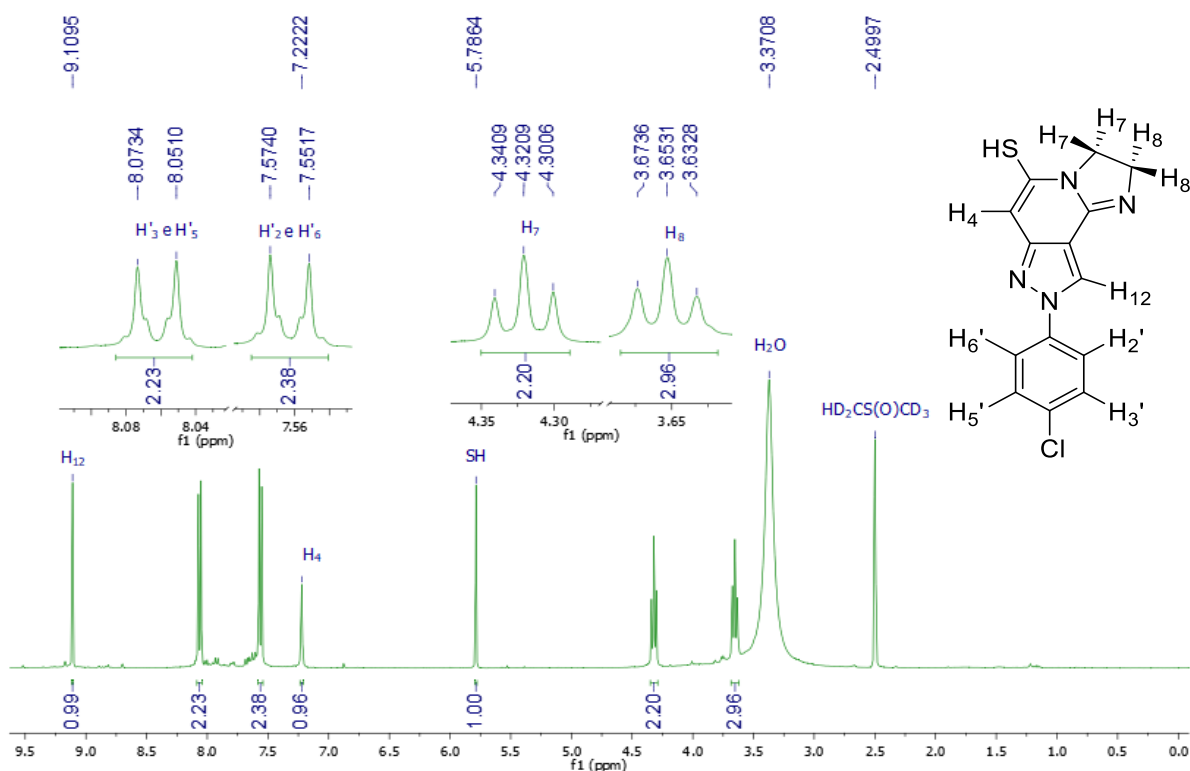
**Espectro 73.** Espectro de absorção na região do infravermelho do produto **6h**.

**ANEXO J – Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN de  $^1\text{H}$ ) dos derivados 6(a,e,h).**

**Espectro 74.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6a** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

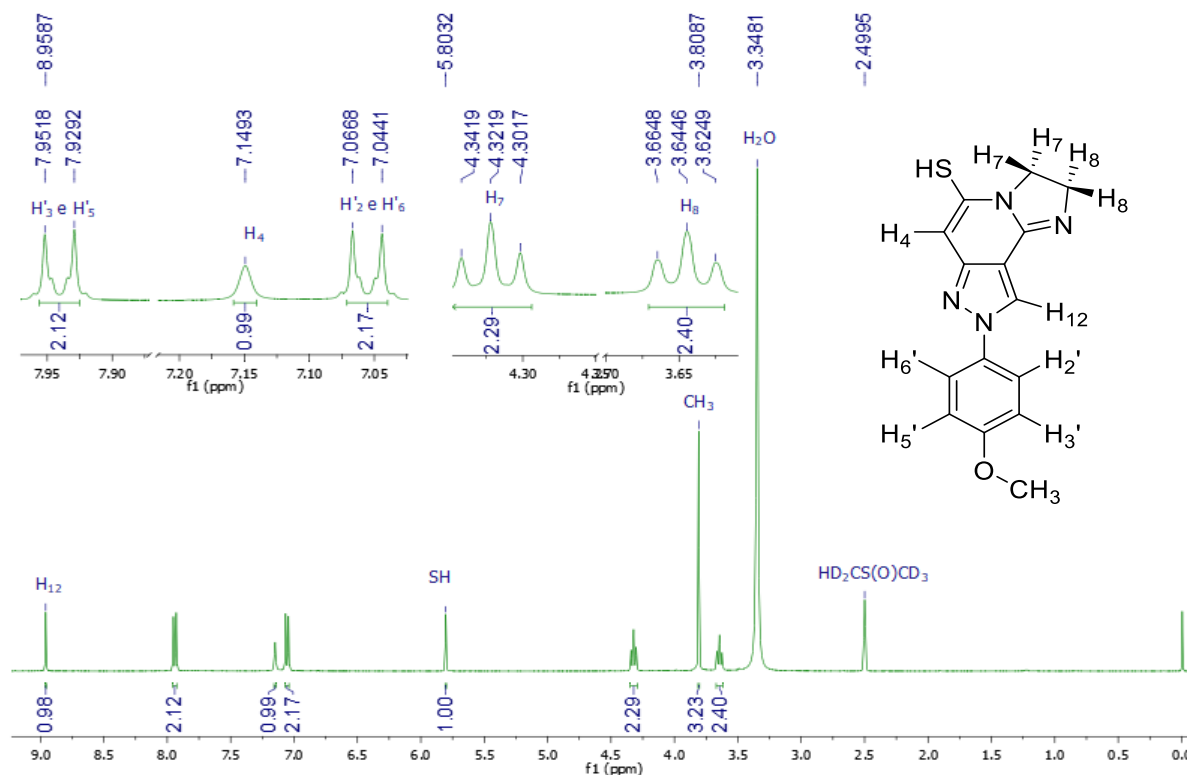


**Espectro 75.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6e** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

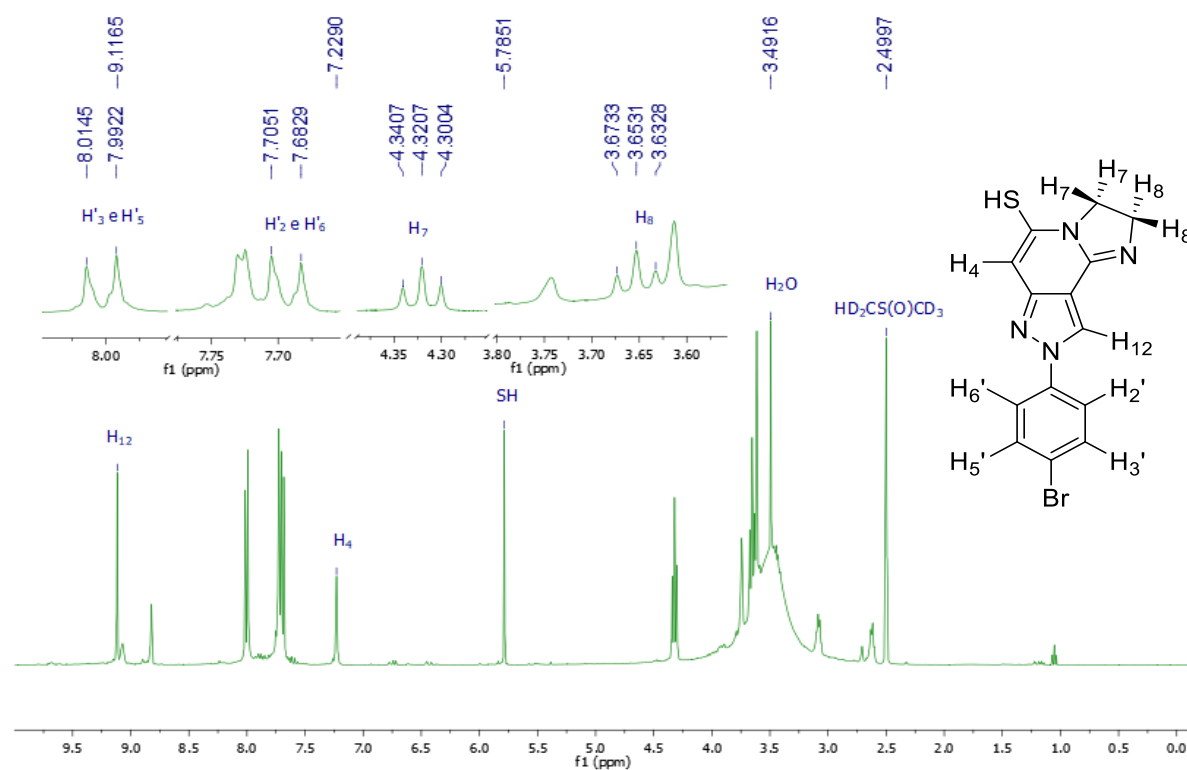




**Espectro 76.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6h** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

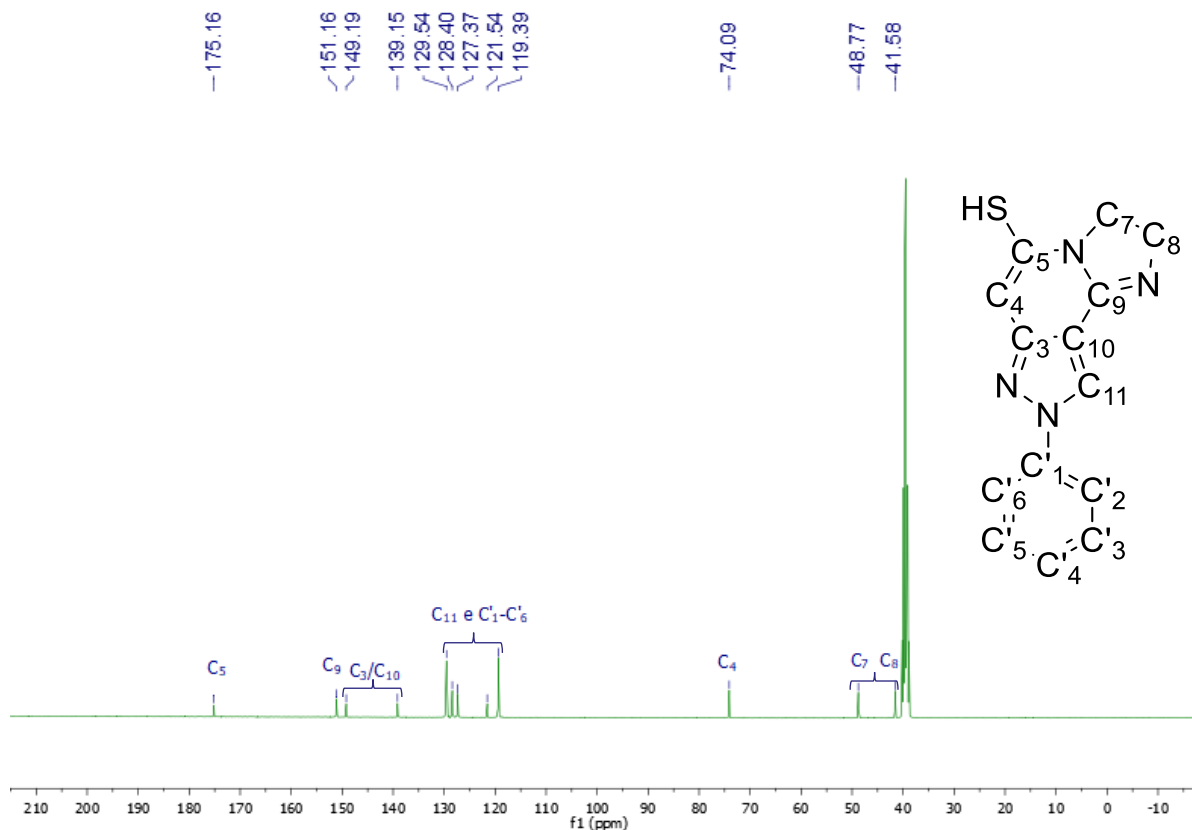


**Espectro 77.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6f** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

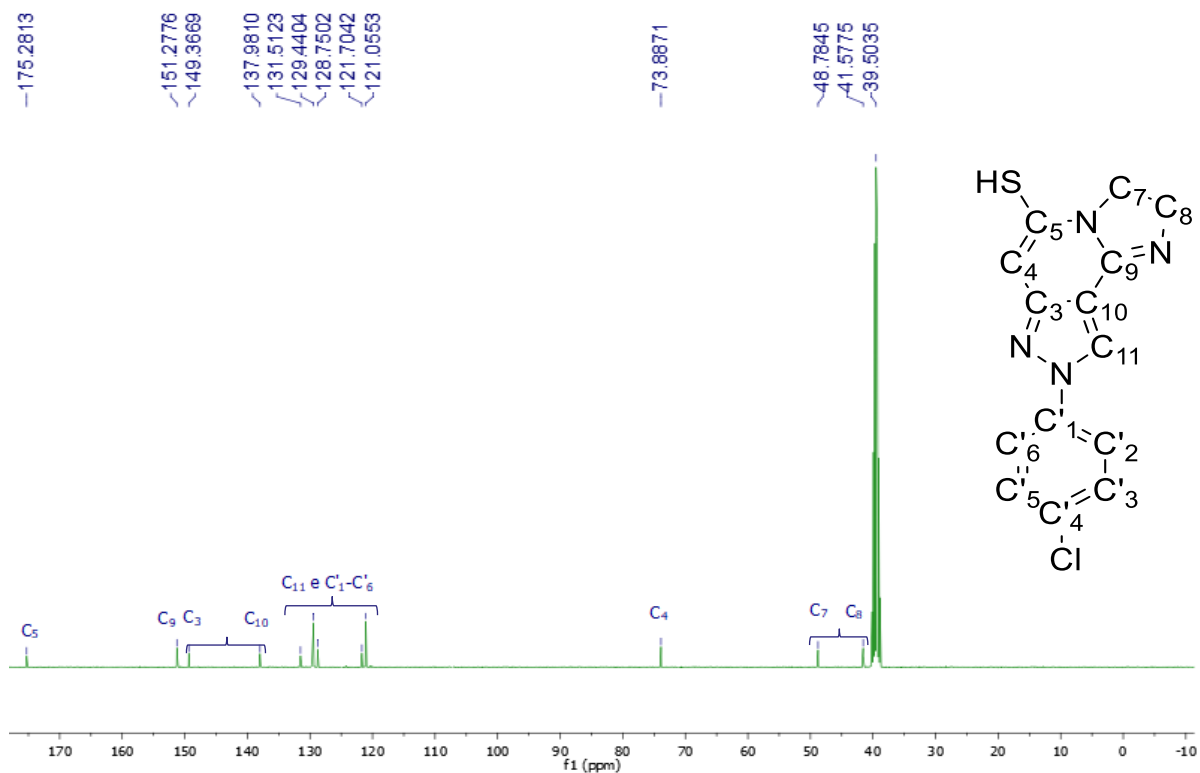


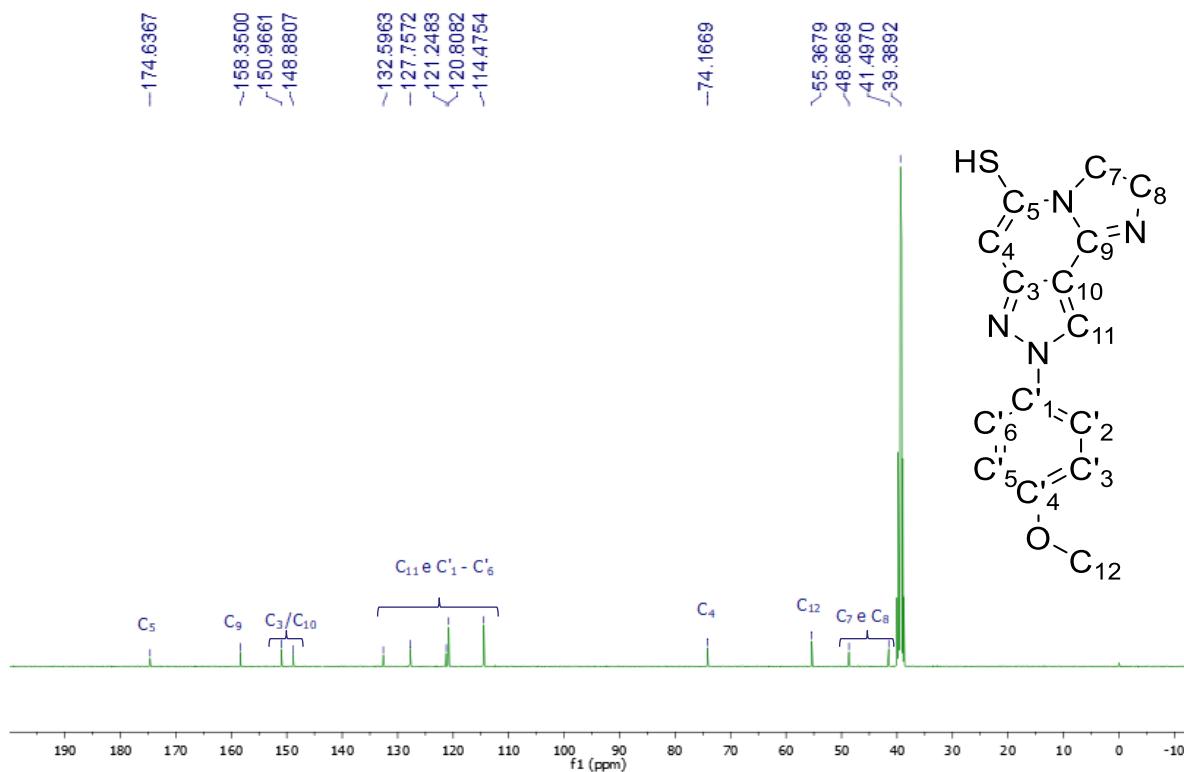
**ANEXO K – Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) dos derivados 6(a,e,h).**

**Espectro 78.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **6a** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).



**Espectro 79.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **6e** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ).



**Espectro 80.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **6h** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**Espectro 81.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto **6f** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).