



Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de  
Minas Gerais – Universidade Federal de Itajubá

Síntese de derivados *N*-fenetilcarboxamidas e avaliação da atividade anti-  
*Trypanosoma cruzi*

Aluno: Tomás Kolbe Pachón Bonatti

Orientador: Maurício Silva dos Santos

Área de concentração: Química

Linha de pesquisa: Síntese Orgânica/ Química Medicinal

Itajubá 05/03/2026

Tomás Kolbe Pachón Bonatti

**Síntese de derivados *N*-fenetilcarboxamidas e avaliação da atividade anti-  
*Trypanosoma cruzi***

Dissertação submetida à  
Universidade Federal de Itajubá,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação  
Multicêntrico em Química de  
Minas Gerais para a obtenção do  
título de Mestre em Química.

Orientador: prof. Dr. Maurício  
Silva dos Santos

Itajubá 05/03/2026

## **Agradecimentos**

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo de toda a trajetória do mestrado.

Aos meus pais, Antônio Maurício e Maria Gloria, expresso minha mais profunda gratidão pelo amor incondicional, pelo apoio constante e pelos ensinamentos que moldaram minha formação pessoal e acadêmica.

Ao meu orientador, Maurício Santos, agradeço sinceramente pela orientação, dedicação, paciência e contribuições científicas ao longo do desenvolvimento desta pesquisa. Seu rigor acadêmico, disponibilidade e compromisso foram essenciais para meu crescimento como pesquisador e para a qualidade deste trabalho.

À minha namorada, Raissa Siqueira, deixo um agradecimento especial pelo carinho, compreensão, apoio emocional e incentivo diário.

Aos meus colegas do Laboratório LASSH, agradeço pela convivência, pelas discussões científicas, pelo apoio e pelas trocas de conhecimento que enriqueceram minha formação e contribuíram para a realização deste trabalho.

À Fiocruz, agradeço pela parceria e pelo suporte técnico-científico, especialmente pelo acesso às plataformas analíticas, para as análises de HRMS, RMN e testes biológicos, com destaque à Dra. Mirian Claudia S. Pereira, pela colaboração, atenção e contribuições fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Agradeço aos membros da banca avaliadora, Dr. Daniel Henriques Soares Leal e Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior, pela disponibilidade, pelas valiosas contribuições e sugestões que enriqueceram este trabalho.

À Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) e ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ-MG), agradeço pela infraestrutura, pelo suporte institucional e pela oportunidade de realização deste mestrado.

Ao CNPq e à FAPEMIG, agradeço pelo apoio financeiro por meio dos auxílios de custeio e capital, fundamentais para a execução da pesquisa. À FAPEMIG, agradeço especialmente pela concessão da bolsa, que possibilitou minha dedicação ao mestrado.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação acadêmica e pessoal.

## Resumo

A Doença de Chagas, causada pelo protozoário *T. cruzi*, é endêmica em 21 países da América Latina, sendo classificada como uma das 20 doenças tropicais negligenciadas, segundo a Organização Mundial da Saúde. A quimioterapia consiste no uso do benznidazol e do nifurtimox, fármacos antigos que possuem baixa eficácia na fase crônica, além de possuírem diversos efeitos colaterais e longos períodos de tratamento. Visando obter compostos que possam apresentar atividade anti-*T. cruzi*, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado diversos derivados pirazólicos e os testados contra as formas infectantes do protozoário. Dando continuidade aos projetos do grupo, o objetivo neste trabalho foi sintetizar e avaliar a ação tripanocida de 20 derivados 1-aryl-*N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)** e três derivados *N*-fenetilheteroaril-acetamidas **6(a'-c')**. Os produtos finais **1(a-t)** e **6(a'-c')** foram sintetizados com 15-93% e 32-47% de rendimento, respectivamente. A rota sintética utilizada para a síntese de **1(a-t)** consistiu em 4 etapas, sendo sintetizados 60 intermediários-chave. Os derivados **6(a'-c')** foram obtidos a partir de compostos heteroaril acéticos. Todos os 23 produtos finais **1(a-t)** e **6(a'-c')** foram caracterizados por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier, Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, e Espectrometria de Massas de Alta Resolução. Os produtos finais estão sendo testados contra as formas amastigota (intracelular) e tripomastigota (extracelular) do *T. cruzi*, além da citotoxicidade em células Vero. Até o momento, tem-se resultados de atividade biológica de 17 derivados da série **1(a-t)**. Nenhum mostrou citotoxicidade (CC<sub>50</sub> > 300 μM) e não foram ativos contra a forma tripomastigota (IC<sub>50</sub> > 100 μM). Todavia, o derivado 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida **1d** foi o mais ativo contra a forma amastigota, cujo valor de IC<sub>50</sub> foi 31,68 ± 5,16 μM e o índice de seletividade igual a 15,78.

**Palavras-chave:** Heterociclos; Pirazol; Carboxamida; Doença de Chagas.

## Abstract

Chagas disease, caused by the protozoan *T. cruzi*, is endemic in 21 Latin American countries and it's classified by the World Health Organization as one of the 20 neglected tropical diseases. The chemotherapy is based on the use of benznidazole and nifurtimox, old drugs that show low efficacy in the chronic phase, in addition to presenting several side effects and long treatment periods. Aiming to obtain compounds with potential anti-*T. cruzi* activity, our research group has synthesized several pyrazole derivatives and evaluated them against the infective forms of the protozoan. Continuing the group's research projects, the objective of this work is to synthesize and assay the trypanocidal activity of 20 1-aryl-*N*-phenethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide derivatives **1(a-t)** and three *N*-phenethyl-heteroaryl-acetamide derivatives **6(a'-c')**. The final products **1(a-t)** and **6(a'-c')** were synthesized with yields ranging from 15–93%, and 32–47%, respectively. The synthetic route used for achieving compounds **1(a-t)** consists of four steps, synthesizing a total of 60 key intermediates. The **6(a'-c')** derivatives were obtained from heteroaryl-acetic acid derivatives. All the 23 final compounds, **1(a-t)** and **6(a'-c')**, were characterized by Fourier-Transform Infrared Spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, and High-Resolution Mass Spectrometry. The final compounds are being evaluated against the amastigote (intracellular) and trypomastigote (extracellular) forms of the *T. cruzi*, besides cytotoxicity on Vero cells. Until now, biological activity results of 17 compounds of the **1(a-t)** series were obtained. None of them showed cytotoxicity effect ( $CC_{50} > 300 \mu\text{M}$ ) and were ineffective against the trypomastigote form ( $IC_{50} > 100 \mu\text{M}$ ). However, the derivative 1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-phenethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide **1d** yielded the best result against the amastigote form, whose  $IC_{50}$  value was  $31.68 \pm 5.16 \mu\text{M}$  and the selectivity index of 15.78.

**Keywords:** Heterocycles; Pyrazole; Carboxamide; Chagas Disease.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Exemplos de heterociclos com aplicações variadas.	1
<b>Figura 2</b> – Representações estruturais de compostos heterocíclicos naturais.	2
<b>Figura 3</b> – Representações estruturais de antibióticos penicilínicos.	2
<b>Figura 4</b> – Representações estruturais da cefalosporina C e derivados cefalosporínicos de diversas gerações.	3
<b>Figura 5</b> – Representações estruturais de fármacos com núcleos heterocíclicos.	3
<b>Figura 6</b> – Representações estruturais de fármacos com heterociclos nitrogenados aprovados pela FDA em 2024.	4
<b>Figura 7</b> – Representações estruturais de fármacos com o heterociclo pirazol aprovados pela FDA em 2024.	4
<b>Figura 8</b> – Representações estruturais de fármacos com o núcleo pirazólico.	5
<b>Figura 9</b> - Representação estrutural do pirazol.	5
<b>Figura 10</b> - Representações das formas canônicas do pirazol.	6
<b>Figura 11</b> – Reações mostrando o comportamento anfótero do pirazol.	6
<b>Figura 12</b> – Tautomerismo prototrópico do pirazol 3(5)-substituído.	7
<b>Figura 13</b> – Insetos dos gêneros <i>Triatoma</i> , <i>Panstrongylus</i> e <i>Rhodnius</i> , respectivamente.	9
<b>Figura 14</b> – Formas do protozoário <i>Trypanosoma cruzi</i> .	9
<b>Figura 15</b> – Mapa da ocorrência da DC.	10
<b>Figura 16</b> – Representações estruturais dos fármacos benznidazol e nifurtimox.	11
<b>Figura 17</b> – Gráfico de remoção parasitária dos 7 grupos participantes no estudo BENDITA.	12
<b>Figura 18</b> – Planejamento estrutural dos derivados II.	13
<b>Figura 19</b> – Resultados de <i>Washout</i> em monocamadas de células Vero.	13
<b>Figura 20</b> – Planejamento estrutural dos derivados III.	14
<b>Figura 21</b> – Planejamento estrutural dos derivados IV.	14
<b>Figura 22</b> – Representações estruturais dos produtos finais <b>1(a-t)</b> e <b>6(a'-c')</b> .	15
<b>Figura 23</b> – Representações estruturais dos intermediários-chave <b>2-4(a-t)</b> e <b>7(a'-c')</b> .	15
<b>Figura 24</b> – Planejamento estrutural dos derivados <b>1(a-t)</b> .	16
<b>Figura 25</b> - Planejamento estrutural dos derivados <b>6(a'-c')</b> .	17
<b>Figura 26</b> – Representação da placa de CCD da síntese do intermediário <b>4a</b> .	25
<b>Figura 27</b> – Espectro FT-IR do intermediário <b>4a</b> .	26
<b>Figura 28</b> – Representação da placa de CCD da síntese de <b>3m</b> .	29
<b>Figura 29</b> – Representação do dímero formado em ácidos carboxílicos.	29
<b>Figura 30</b> – Espectro FT-IR do intermediário <b>3a</b> .	30
<b>Figura 31</b> – Representação da placa de CCD da síntese do produto final <b>1a</b> .	33

<b>Figura 32</b> – Espectro FT-IR do produto final <b>1a</b> .	34
<b>Figura 33</b> - Espectro HRMS de <b>1a</b> .	36
<b>Figura 34</b> - Legenda da representação da série <b>1(a-t)</b> para análise de RMN de $^1\text{H}$ .	37
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>1a</b> (500 MHz, $\delta$ em ppm, $J$ em Hz, $\text{DMSO-}d_6$ ).	39
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>1a</b> (125 MHz, $\delta$ em ppm, $\text{DMSO-}d_6$ ).	41
<b>Figura 37</b> - Legenda da representação da série <b>1(a-t)</b> para análise de RMN de $^{13}\text{C}$ .	42
<b>Figura 38</b> - Representação das placas de CCD usadas na síntese de <b>6a'</b> .	45
<b>Figura 39</b> - Espectro de FT-IR para o produto final <b>6a'</b> .	45
<b>Figura 40</b> - Espectro de HRMS de <b>6a'</b> .	46
<b>Figura 41</b> - Legenda da representação da série <b>6(a'-c')</b> para análise de RMN de $^1\text{H}$ .	47
<b>Figura 42</b> - Espectro de COSY de RMN de $^1\text{H}$ de <b>6a'</b> (500 MHz, $\delta$ em ppm, $\text{DMSO-}d_6$ ).	48
<b>Figura 43</b> - Ampliação da região de aromático do espectro de COSY de RMN de $^1\text{H}$ de <b>6a'</b> (500 MHz, $\delta$ em ppm, $\text{DMSO-}d_6$ ).	49
<b>Figura 44</b> - Espectro de COSY de RMN de $^1\text{H}$ de <b>6b'</b> (500 MHz, $\delta$ em ppm, $\text{DMSO-}d_6$ ).	50
<b>Figura 45</b> - Ampliação da região de aromático do espectro de COSY de RMN de $^1\text{H}$ de <b>6b'</b> (500 MHz, $\delta$ em ppm, $\text{DMSO-}d_6$ ).	51

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1</b> – Síntese de Knorr.	7
<b>Esquema 2</b> – Síntese de Pechmann.	7
<b>Esquema 3</b> – Síntese de Pechmann modificada.	7
<b>Esquema 4</b> – Síntese de pirazol via metodologia análoga a de Knorr.	8
<b>Esquema 5</b> – Síntese de 5-amino-1-arilpirazóis-4-substituídos.	8
<b>Esquema 6</b> - Rota sintética dos produtos <b>1(a-t)</b> .	17
<b>Esquema 7</b> - Rota sintética dos produtos <b>6(a'-c')</b> .	18
<b>Esquema 8</b> – Metodologia sintética dos intermediários <b>4(a-t)</b> .	19
<b>Esquema 9</b> – Metodologia sintética dos intermediários <b>3(a-t)</b> .	20
<b>Esquema 10</b> – Rota sintética dos produtos finais <b>1(a-t)</b> .	21
<b>Esquema 11</b> - Rota sintética dos produtos finais <b>6(a'-c')</b> .	22
<b>Esquema 12</b> - Metodologia sintética dos intermediários <b>4(a-t)</b> .	24
<b>Esquema 13</b> - Representações estruturais e rendimentos dos compostos <b>4(a-t)</b> .	24
<b>Esquema 14</b> – Proposta mecanística para as sínteses dos intermediários <b>4(a-t)</b> .	27
<b>Esquema 15</b> -Metodologia sintética dos intermediários <b>3(a-t)</b> .	28
<b>Esquema 16</b> - Representações estruturais e rendimentos dos compostos <b>3(a-t)</b> .	28
<b>Esquema 17</b> – Mecanismo para as sínteses dos intermediários <b>3(a-t)</b> .	31
<b>Esquema 19</b> - Representações estruturais e rendimentos dos produtos finais <b>1(a-t)</b> .	32
<b>Esquema 18</b> - Rota sintética dos produtos finais <b>1(a-t)</b> .	31
<b>Esquema 20</b> - Mecanismo para as sínteses dos intermediários-chave <b>2(a-t)</b> .	43
<b>Esquema 21</b> - Mecanismo proposto para as sínteses dos produtos finais <b>1(a-t)</b> .	43
<b>Esquema 22</b> - Rota sintética dos produtos finais <b>6(a'-c')</b> .	44
<b>Esquema 23</b> - Representações estruturais e rendimentos dos derivados <b>6(a'-c')</b> .	44

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Dados de FT-IR para os intermediários <b>4(a-t)</b> sintetizados.	26
<b>Tabela 2</b> – Dados de FT-IR para os intermediários <b>3(a-t)</b> sintetizados.	30
<b>Tabela 3</b> – Pontos de fusão dos produtos <b>1(a-t)</b> .	32
<b>Tabela 4</b> – Dados de FT-IR para os produtos finais <b>1(a-t)</b> sintetizados.	34
<b>Tabela 5</b> - Valores teóricos e experimentais da razão $m/z$ obtidos dos espectros HRMS das substâncias <b>1(a-t)</b> e os respectivos erros relativos.	35
<b>Tabela 6</b> - Dados de RMN de $^1\text{H}$ dos produtos <b>1(a-t)</b> sintetizados.	37
<b>Tabela 7</b> - Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos contendo flúor.	42
<b>Tabela 8</b> - Pontos de fusão dos produtos finais <b>6(a'-c')</b> .	44
<b>Tabela 9</b> - Dados de FT-IR dos produtos finais <b>6(a'-c')</b> .	46
<b>Tabela 10</b> - Valores teóricos e experimentais das razões $m/z$ obtidos dos espectros HRMS das substâncias <b>6(a'-c')</b> e os respectivos erros relativos.	46
<b>Tabela 11</b> - Dados de RMN de $^1\text{H}$ dos produtos <b>6(a'-c')</b> sintetizados.	47
<b>Tabela 12</b> - Resultados de avaliação biológica dos compostos <b>1(a-t)</b> .	52

## Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

BENDITA – Novas doses de benznidazol, tratamento otimizado e associações terapêuticas, do inglês *Benznidazole new doses, improved treatment and therapeutic associations*

BZ – Benznidazol

CC<sub>50</sub> - Concentração citotóxica do composto que inibe 50% da viabilidade das células

CCD – Cromatografia em camada delgada

COSY – Espectro de correlação, do inglês *Correlation Spectroscopy*

d – Duplete

DC – Doença de Chagas

DCM – Diclorometano

dd – Duplete de dupletos

dqd – Duplete de quadrupletos

ddd – Duplete de dupletos de dupletos

DMSO-*d*<sub>6</sub> – Dimetilsulfóxido hexadeuterado

DNA - Ácido desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic acid*

DNDi – Iniciativa de fármacos para doenças negligenciadas, do inglês *Drugs for neglected diseases initiative*

DTNs – Doenças tropicais negligenciadas

ESI – Ionização por eletrospray, do inglês *Electrospray ionization*

Et – Etil

EtOH – Etanol

FDA – Agência reguladora de fármacos e alimentos, do inglês *Food and drug administration*

FT-IR – Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier, do inglês *Fourier transform infrared spectroscopy*

HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução, do inglês *High-resolution mass spectrometry*

IC<sub>50</sub> – Concentração inibitória média para inibir em 50% a função biológica de um micro-organismo

*J* – Constante de acoplamento

LAFEPE – Laboratório farmacêutico do estado de Pernambuco

m - Multipleteo

NF – Nifurtimox

OMS – Organização mundial da saúde

PDB – Banco de dados de proteínas, do inglês *Protein data bank*

PF – Ponto de fusão

Q-TOF - Tempo de voo quadrupolo, do inglês *Quadrupole time-of-flight*

qd - quadrupleteo

rf – Refluxo

RMN – Ressonância magnética nuclear

RNA - Ácido ribonucleico, do inglês *Ribonucleic acid*

s – Simpleto

SAR - Relação estrutura-atividade, do inglês *Structure-activity relationship*

t – Terc

t – Tripleto

t.a. – temperatura ambiente

*T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*

THF – Tetra-hidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

tt – Tripleto de tripletos

UV – Ultravioleta

$\delta$  – Deslocamento químico

$\nu_{as}$  – Estiramento assimétrico

$\nu_s$  – Estiramento simétrico

## Sumário

1. Introdução	1
1.1 Heterociclos	1
1.2 Pirazol	5
1.3 Doença de Chagas	8
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3. Planejamento das rotas sintéticas	16
4. Materiais e métodos	17
4.1 Rotas sintéticas dos produtos <b>1(a-t)</b> e <b>6(a'-c')</b>	17
4.1.1 Sínteses dos intermediários-chave 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de etila <b>4(a-t)</b>	18
4.1.2 Sínteses dos intermediários-chave ácidos 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílicos <b>3(a-t)</b>	19
4.1.3 Sínteses dos intermediários-chave cloretos de 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonilas <b>2(a-t)</b> e produtos finais 1-aril- <i>N</i> -fenetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamidas <b>1(a-t)</b>	20
4.1.4 Sínteses dos intermediários-chave cloretos acéticos <b>7(a'-c')</b> e produtos finais <i>N</i> -fenetil-acetamidas <b>6(a'-c')</b>	21
4.2 Caracterizações	22
4.2.1 Ponto de Fusão	22
4.2.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)	22
4.2.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)	22
4.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	23
4.2.5 Testes preliminares de atividade anti- <i>T. cruzi</i>	23
5. Resultados e Discussão	24
5.1 Sínteses dos intermediários-chave 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de etila <b>4(a-t)</b>	24
5.2 Sínteses dos intermediários-chave ácidos 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílicos <b>3(a-t)</b>	27
5.3 Sínteses dos produtos finais 1-aril- <i>N</i> -fenetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamidas <b>1(a-t)</b>	31
5.3.1 Análise do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do derivado <b>1a</b>	38
5.3.2 Análises dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos derivados <b>1(a-t)</b> <i>meta</i> -substituídos	39

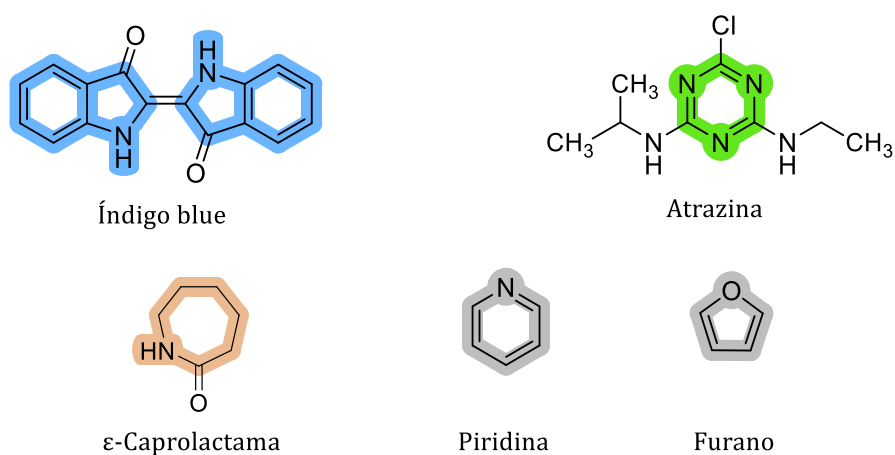
5.3.3 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados <b>1(a-t)</b> <i>para</i> -substituídos	40
5.3.4 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados <b>1(a-t)</b> 3', 5' <i>di</i> -substituídos	40
5.3.5 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados <b>1(a-t)</b> 3', 4' <i>di</i> -substituídos	40
5.3.6 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados <b>1(a-t)</b> 2', 4' e 2', 3' <i>di</i> -substituídos	40
5.3.7 Análises dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos derivados <b>1(a-t)</b>	41
5.4 Sínteses dos produtos finais <i>N</i> -fenetil-acetamidas <b>6(a'-c')</b>	44
5.5 Análise de atividade biológica dos produtos finais 1- <i>aryl-N</i> -fenetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamidas <b>1(a-t)</b>	52
6. Conclusão e perspectivas	53
7. Referências	54
Anexos	57

# 1. Introdução

## 1.1 Heterociclos

Heterociclos são compostos orgânicos cíclicos contendo pelo menos um átomo diferente de carbono em sua estrutura, sendo os mais comuns, oxigênio, nitrogênio e enxofre. Derivados heterocíclicos têm um papel inestimável na química orgânica, pois estão presentes nas estruturas de corantes, como o *índigo blue* com o heterociclo indol, de defensivos agrícolas como a atrazina com o heterociclo 1,3,5-triazina, na produção de polímeros como o nylon que usa  $\epsilon$ -caprolactama (azepan-2-ona), como monômero, e blocos de construção como a piridina e o furano (Figura 1) (KABIR, 2022).

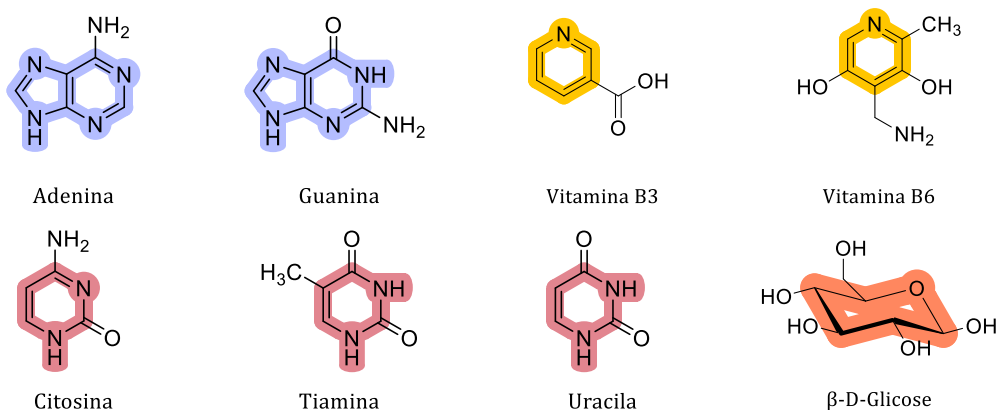
Figura 1 – Exemplos de heterociclos com aplicações variadas.



Fonte: Próprio Autor.

Os compostos heterocíclicos mais recorrentes na natureza possuem 5 ou 6 átomos na composição do anel, podendo ser encontrados em biomoléculas fundamentais, como as bases nitrogenadas do DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico) (KABIR, 2022). A adenina e a guanina possuem um biciclo fundido (imidazol + pirimidina), chamado purina, já a citosina, a tiamina e a uracila possuem a pirimidina, um anel nitrogenado de 6 membros (Figura 2). Outras moléculas naturais fundamentais para a nossa sobrevivência são as vitaminas. As vitaminas do complexo B, como a B3 (niacina) e a B6 (piridoxina) possuem um anel aromático nitrogenado de 6 membros, chamado piridina, enquanto a  $\beta$ -D-glicose, molécula cujo principal papel é o armazenamento de energia nos animais é um exemplo de heterociclo oxigenado e saturado de 6 membros (Figura 2) (KABIR, 2022).

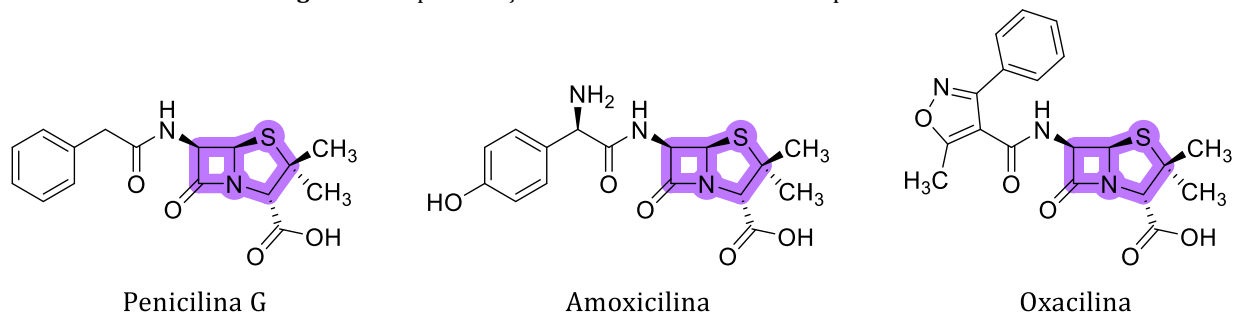
**Figura 2** – Representações estruturais de compostos heterocíclicos naturais.



Fonte: Próprio Autor.

Outra substância encontrada na natureza que contém heterociclo e que é de grande importância mundial é a penicilina G, também conhecida como benzilpenicilina (Figura 3), descoberta em 1928 pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming. A estrutura possui um biciclo resultado da fusão dos anéis azetidina-2-ona ( $\beta$ -lactama) e 1,3-tiazolidina, e foi um marco na química medicinal por ser o primeiro antibacteriano. Atualmente muitos antibacterianos derivados penicilínicos são usados, como a amoxicilina e a oxacilina, que apresentam aplicações diversas contra uma grande gama de infecções bacterianas (QADIR, 2022).

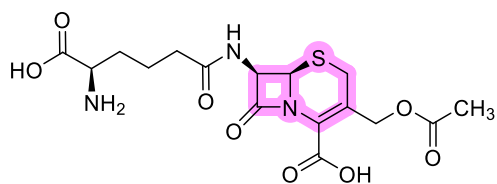
**Figura 3** – Representações estruturais de antibióticos penicilínicos.



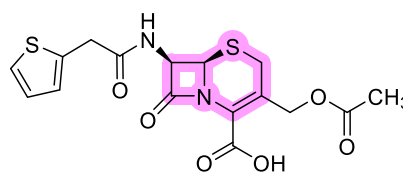
Fonte: Próprio Autor.

Em 1948, o cientista italiano Giuseppe Brotzu encontrou o fungo em um esgoto na ilha de Sardenha que produz a cefalosporina c, outro antibiótico com atividade bactericida contra *Salmonella typhi*. A cefalosporina c possui um biciclo oriundo da fusão dos anéis azetidina-2-ona ( $\beta$ -lactama) e 2,6-dihidro-1,3-tiazina e, ao longo dos anos, vários antibióticos que possuem este esqueleto foram desenvolvidos e separados em gerações devido a diferente atividade antibacteriana, como por exemplo, a cefalotina (1ª geração), a cefuroxima (2ª geração), a ceftriaxona (3ª geração), a cefpima (4ª geração) e o ceftobiprol (5ª geração) (Figura 4) (MUTEEB, 2023).

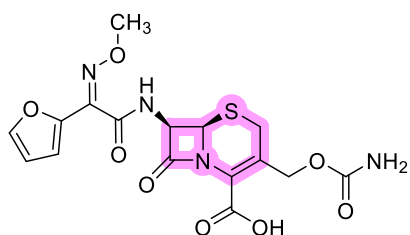
**Figura 4** – Representações estruturais da cefalosporina C e derivados cefalosporínicos de diversas gerações.



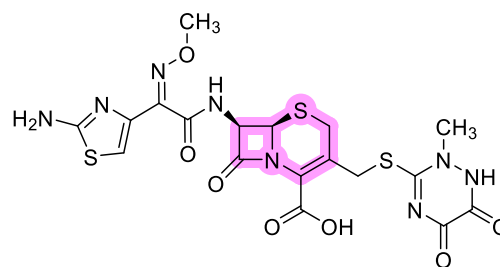
Cefalosporina C



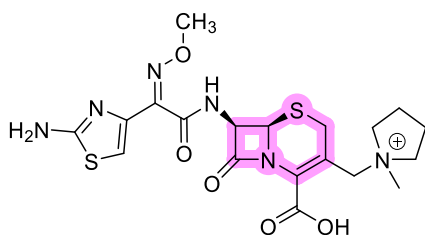
Cefalotina: 1ª geração



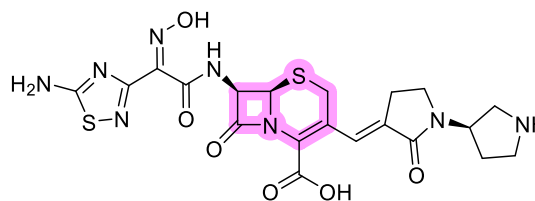
Cefuroxima: 2ª geração



Ceftriaxona: 3ª geração



Cefepima: 4ª geração

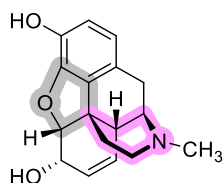


Ceftobiprol: 5ª geração

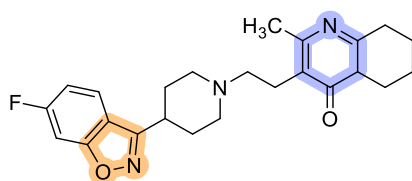
Fonte: Próprio Autor.

Presentes em vários outros fármacos, os anéis heterocíclicos evidenciam sua importância na química medicinal, visto que são capazes de afetar uma grande variedade de organismos, tornando sua aplicação muito ampla. Além dos já citados antibióticos, os heterociclos estão presentes em analgésicos como a morfina com os heterociclos furano e piperidina, em antipsicóticos como a risperidona com os heterociclos isoxazol e piridin-4-ona, em antiprotzoários como o fexinidazol com o heterociclo imidazol e em antivirais como o aciclovir com o heterociclo chamado purina proveniente da fusão entre imidazol e pirimidin-6-ona (Figura 5) (KABIR, 2022).

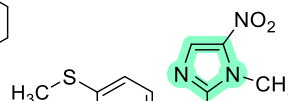
**Figura 5** – Representações estruturais de fármacos com núcleos heterocíclicos.



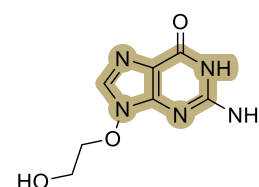
Morfina



Risperidona



Fexinidazol

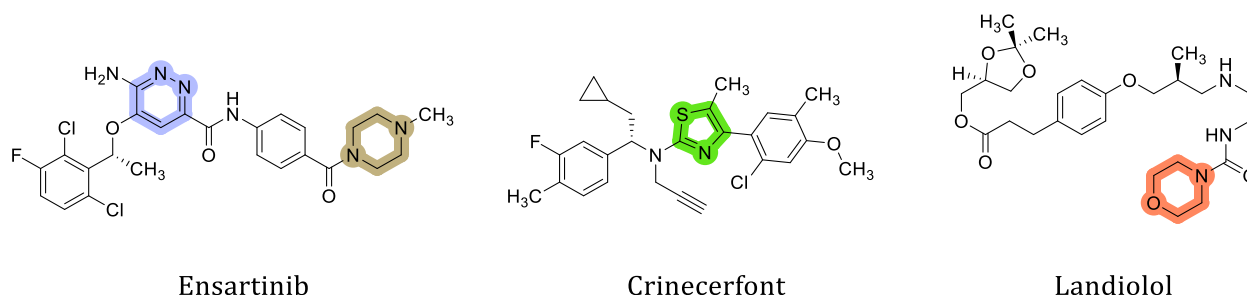


Aciclovir

Fonte: Próprio Autor.

Dentre variadas possibilidades estruturais com diferentes heteroátomos, destacam-se os heterociclos nitrogenados de 5 ou 6 membros. A estimativa é que cerca de 85% dos fármacos possuem pelo menos um núcleo heterocíclico, e desses 79% apresentam ao menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura (HERAVI; ZADSIRJAN, 2020). Em 2024, a agência regulamentadora americana de fármacos e alimentos, *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou 50 fármacos, dos quais 22 possuem anéis nitrogenados. Alguns exemplos são: o ensartinib, com os heterociclos piperazina e piridazina, usado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, definidas assim pois, no microscópio, as células tumorais não apresentam as características do câncer de pequenas células, que é outro tipo distinto e mais agressivo; crinecerfont, com o heterociclo tiazol, usado para o tratamento de hiperplasia adrenal congênita; e landiolol, com os heterociclos morfolina e 1,3-dioxolano, usado para o tratamento de taquicardia supraventricular (Figura 6) (FDA, 2025; DE LA TORRE, 2024; SILVA, 2024).

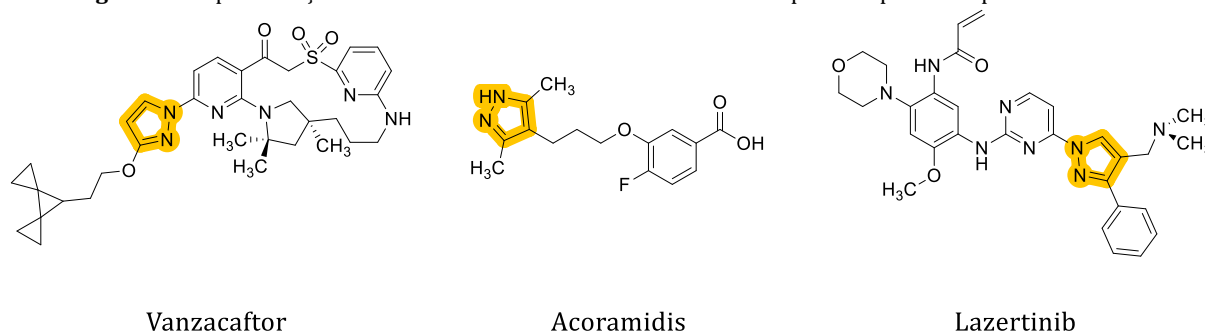
**Figura 6** – Representações estruturais de fármacos com heterociclos nitrogenados aprovados pela FDA em 2024.



Fonte: Próprio Autor.

Dentre os fármacos aprovados pela FDA em 2024 o heterociclo pirazol está presente em 3 deles: no vanzacaftor, para o tratamento de fibrose sistica; no acoramidis, para o tratamento de cardiomiopatia de tipo selvagem, e lazertinib para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (Figura 7) (FDA, 2025).

**Figura 7** – Representações estruturais de fármacos com o heterociclo pirazol aprovados pela FDA em 2024.

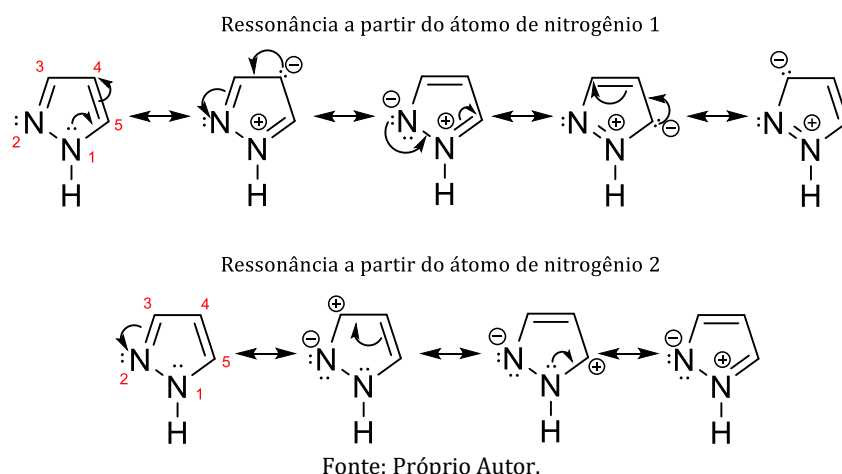


Fonte: Próprio Autor.

O pirazol é um exemplo de heterociclo nitrogenado que vem ganhando muito destaque por sua versatilidade como bloco de construção para várias moléculas e por sua presença em vários fármacos muito usados, como por exemplo, o celecoxibe, um anti-inflamatório não esteroidal; a sildenafil, usada

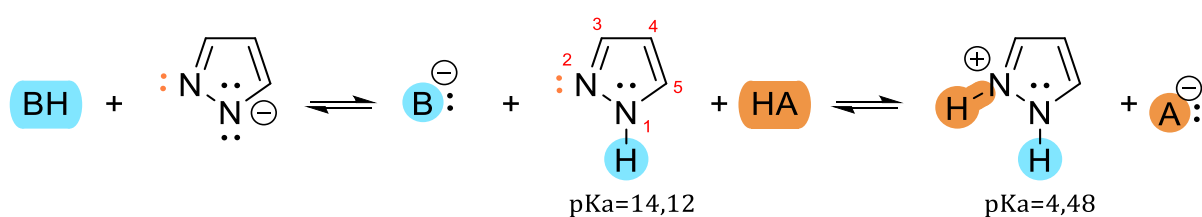


**Figura 10** - Representações das formas canônicas do pirazol.



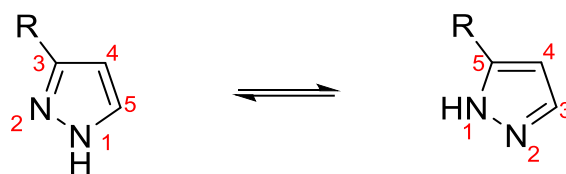
A presença dos átomos de nitrogênio no anel confere ao pirazol características ácidas e básicas, visto que um deles ( $N_1$ ) apresenta um comportamento tipo “pirrólico”, ou seja, semelhante ao átomo de nitrogênio presente no heterociclo pirrol, e o outro ( $N_2$ ) com comportamento tipo “piridínico”, semelhante ao átomo de nitrogênio da piridina. No átomo de nitrogênio “pirrólico”, o par de elétrons não-ligante está comprometido com a ressonância, ou seja, está menos disponível para atuar como base quando comparado com  $N_2$ . Todavia, a abstração do próton ligado ao átomo de nitrogênio pode ocorrer ( $pK_a = 14,12$ ), formando uma base conjugada relativamente estável (MOUNIR CHERFI, 2024). Além disso, o nitrogênio “piridínico”, por apresentar hibridização  $sp^2$ , tem o par de elétrons não-ligante em orbital perpendicular aos orbitais do sistema  $\pi$ , conferindo um caráter básico, cujo ácido conjugado tem  $pK_a = 2,48$  (LÔKOV, 2017) (Figura 11). Devido à ambos os comportamentos, o pirazol apresenta caráter anfótero, ou seja, pode atuar como ácido ou base (HASSINI, 2023).

**Figura 11** - Reações mostrando o comportamento anfótero do pirazol.



Outro fenômeno químico comum presente no pirazol é evidenciado quando há substituintes nas posições 3 e/ou 5, existindo um típico tautomerismo prototrópico do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (Figura 12).

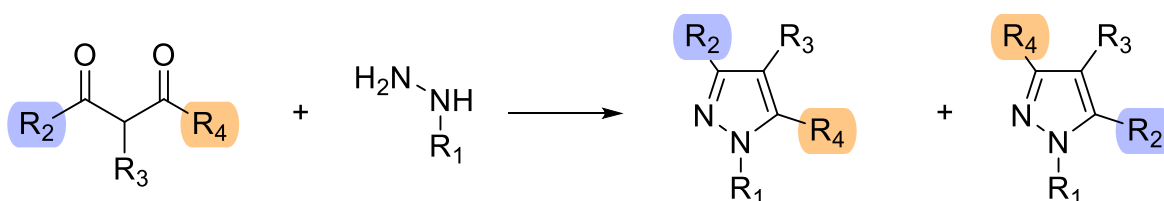
**Figura 12** – Tautomerismo prototrópico do pirazol 3(5)-substituído.



Fonte: Próprio Autor.

Do ponto de vista sintético, a história desse heterociclo começa com o químico alemão Ludwig Knorr ao realizar a primeira síntese do pirazol em 1883. Nesse trabalho, Knorr fez uma ciclocondensação usando hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 1) podendo gerar mistura de produtos se  $R_2$  for diferente de  $R_4$ , mas permitindo uma grande variedade de substituintes (KNORR, 1883).

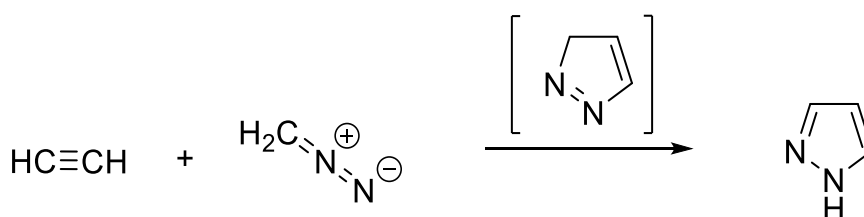
**Esquema 1** – Síntese de Knorr.



Fonte: Próprio Autor.

Outra famosa e tradicional síntese de pirazol é a síntese de Pechmann, publicada em 1898 (PECHMANN, 1898). A reação consistiu no uso de etino e diazometano que, a partir de uma cicloadição [3+2] gera o 3H-pirazol, que isomeriza para a forma aromática 1H-pirazol (Esquema 2).

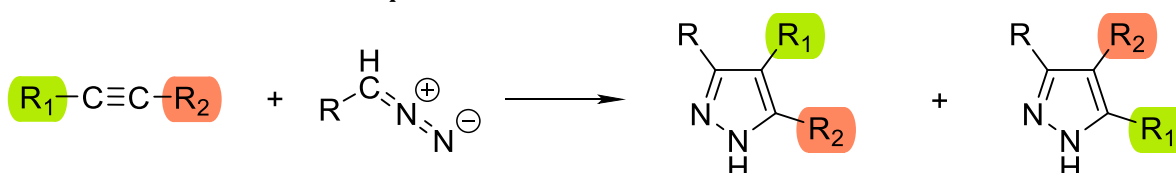
**Esquema 2** – Síntese de Pechmann.



Fonte: Próprio Autor.

Nas reações derivadas de Pechmann é possível que exista mistura de produtos caso o etino seja substituído assimetricamente. Este método não gera o pirazol *N*-substituído, diferente do método de Knorr (Esquema 3). Uma desvantagem dessa reação é o uso de diazometanos, componente termicamente instável (PECHMANN, 1898).

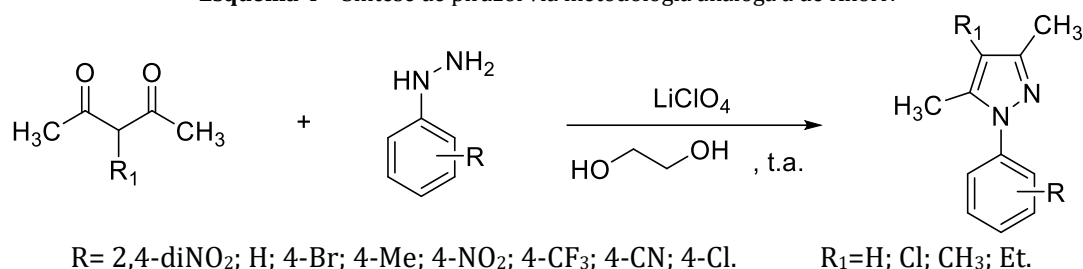
**Esquema 3** – Síntese de Pechmann modificada.



Fonte: Próprio Autor.

No trabalho publicado por Konwar e colaboradores em 2019, arilhidrazinas reagiram com compostos 1,3-dicarbonílicos, usando a síntese de Knorr (Esquema 4). Nesse caso foram usados compostos dicarbonílicos simétricos, o que impede a formação de regioisômeros. A reação foi feita à temperatura ambiente (t.a.) usando perclorato de lítio ( $\text{LiClO}_4$ ) como ácido de Lewis, possibilitando uma abordagem mais ecológica. Foi alcançada uma faixa de rendimento de 70 a 95% em 12 h (KONWAR, 2019).

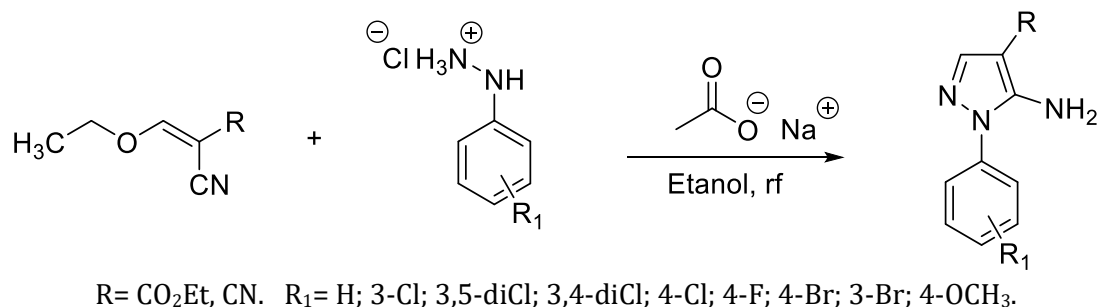
**Esquema 4** – Síntese de pirazol via metodologia análoga a de Knorr.



Fonte: Adaptado de Konwar, 2019.

Em diversos artigos publicados pelo nosso grupo de pesquisa, a síntese do pirazol foi feita a partir de uma reação semelhante à de Knorr, porém com o uso de derivados malônicos em vez de compostos 1,3-dicarbonílicos, que reagem com cloridratos de arilhidrazina, na presença de acetato de sódio e etanol como solvente (Esquema 5). As vantagens dessa síntese são a ausência de regioisômeros e a funcionalização da posição 4 do pirazol com grupo éster ou ciano, que são muito versáteis do ponto de vista sintético. Além disso, na posição 5 do pirazol sempre terá um grupo amino, que pode ser sítio de reações com diversos eletrófilos. Quando  $\text{R} = \text{CN}$  a faixa de rendimento foi 26-84%, enquanto para  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$  o rendimento foi de 77 a 93%, com tempo de reação em torno de uma hora (FERREIRA, 2021).

**Esquema 5** – Síntese de 5-amino-1-arylpirazóis-4-substituídos.



Fonte: Adaptado de Ferreira, 2021.

### 1.3 Doença de Chagas

A doença de Chagas (DC), causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, foi descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas. Ela é classificada como uma das 20 doenças tropicais

negligenciadas (DTNs) pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2025). A transmissão ocorre principalmente pelos insetos conhecidos como barbeiros, que podem pertencer a um dos três gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, que não transmite através da picada em si, mas sim a partir das fezes depositadas próximo a picada (Figura 13). Além disso, a transmissão pode ocorrer pela ingestão do inseto triturado ou de suas fezes, muito presente no açaí na região norte do país, por transmissão congênita e por transfusão de sangue de um infectado (SOUSA, 2024).

**Figura 13** – Insetos dos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, respectivamente.



Fonte: Adaptado de UNESP, 2025

O protozoário possui três formas, no inseto vetor ele está na forma epimastigota, alongada, flagelada e extracelular, no hospedeiro ele apresenta as outras duas, sendo uma a forma tripomastigota, alongada, flagelada e extracelular e a amastigota, arredondada, sem flagelo e intracelular (Figura 14) (ORLANDO, 2021).

**Figura 14** – Formas do protozoário *Trypanosoma cruzi*.



Epimastigota

Tripomastigota

Amastigota

Fonte: Adaptado de CASTRO, 2018.

Inicialmente, a DC se manifesta como a forma aguda, que dura de 4 a 8 semanas, causada pela forma tripomastigota do protozoário, podendo ser sintomática ou assintomática e, posteriormente, evolui para a forma crônica, causada pela forma amastigota, podendo ser assintomática, cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de um terço de pessoas infectadas com a forma crônica desenvolvem problemas cardíacos (Ministério da Saúde, 2025; WHO, 2025).

A DC é endêmica em 21 países da América Latina, todavia, tem se tornado um problema globalizado devido à migração de infectados de regiões endêmicas para regiões pouco preparadas para lidar com a doença, como os EUA e a Europa (Figura 15). Estima-se que atualmente existem de 6 a 7 milhões de infectados por todo o mundo (SOUSA, 2024; DNDi, 2025).

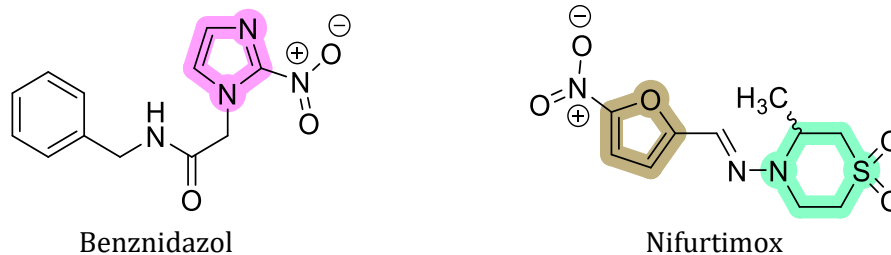
**Figura 15** – Mapa da ocorrência da DC.



Fonte: Adaptado de DNDi, 2025.

O tratamento da DC conta com dois fármacos, o benznidazol (BZ) e o nifurtimox (NF) (Figura 16). O BZ, produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), é o único disponível no Brasil. Tanto o BZ quanto o NF são eficientes na fase aguda da doença, porém na fase crônica eles apresentam baixa eficácia e o tratamento pode causar fortes efeitos colaterais como intolerância gástrica, erupções cutâneas e problemas neuromusculares por todo o longo tratamento, o que leva muitas pessoas a desistirem (PORTA; KALESH; STEEL, 2023). Em 2023 a FIOCRUZ assinou um acordo com a BAYER, detentora do NF para início de produção de um medicamento genérico, possibilitando a futura disponibilidade desse fármaco em território brasileiro ([agenciagov.ebc.com.br](http://agenciagov.ebc.com.br)). Ambos os fármacos apresentam heterociclos, sendo no BZ identificado o imidazol e no NF há a presença do furano e da tiomorfolina.

**Figura 16** – Representações estruturais dos fármacos benznidazol e nifurtimox.

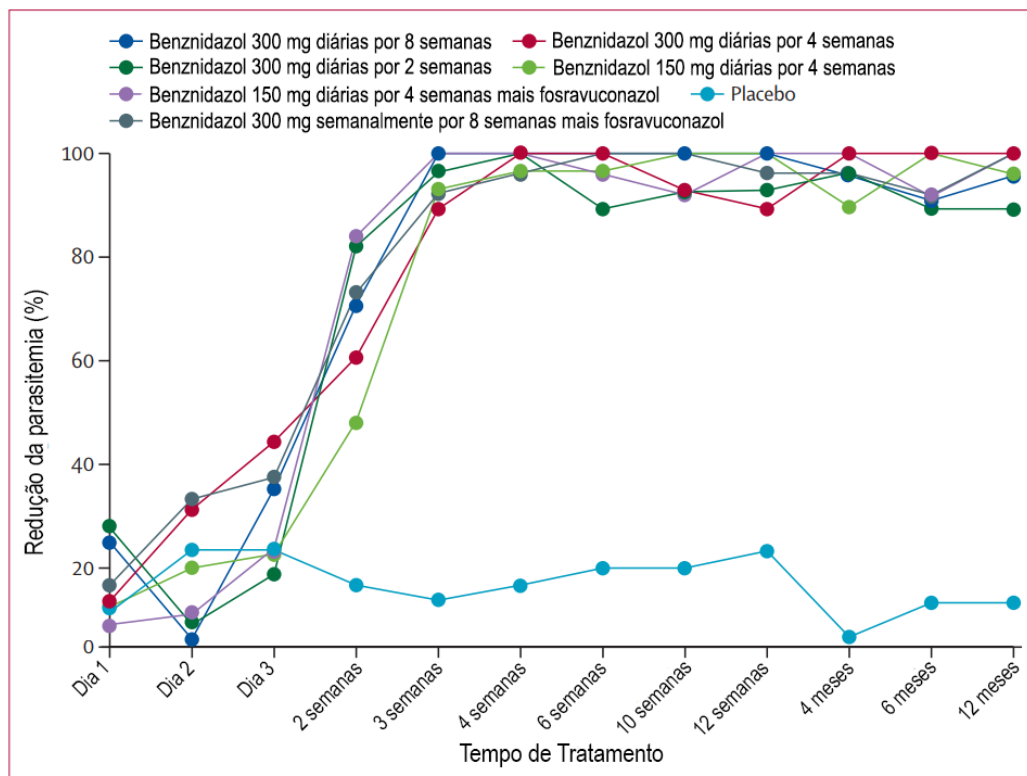


Fonte: Próprio autor.

Na busca por novas alternativas para a quimioterapia da DC, muitos grupos têm buscado estratégias envolvendo reposicionamento de fármacos. Pinazo e colaboradores usaram o fexinidazol, que teve seu desenvolvimento iniciado nos anos 1970 e 1980, mas não foi finalizado naquela época. Anos depois, a Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas, do inglês, *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) investigou o uso desse fármaco no tratamento da doença do sono, uma doença também causada por um protozoário, *Trypanosoma brucei*. Essa substância já tinha se mostrado eficiente contra o protozoário causador da DC, porém era muito tóxica aos pacientes. A fase de testes, iniciada em 2017, consistiu de um exame duplo-cego, randomizado com pacientes adultos (18-60 anos) infectados por *T. cruzi* onde foram avaliados a eficácia do tratamento e os efeitos adversos causados com doses menores. As dosagens medidas foram de 600 mg diários por 10 dias, 1.200 mg diários por 3 dias e 600 mg diários por 3 dias seguido por 1.200 mg diários por 4 dias. Ao fim do estudo concluiu-se que a monoterapia com fexinidazol, nessas novas dosagens, apesar de não gerar efeitos colaterais, é ineficiente no tratamento da DC (PINAZO, 2024).

Outro estudo que avaliou uma nova alternativa para o tratamento da DC foi o BENDITA, feito entre 2016 e 2018, que testou a eficácia da monoterapia de BZ em relação à combinação de BZ com fosravuconazol, um fármaco antifúngico. Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, randomizado em três unidades ambulatoriais na Bolívia com adultos de 18 a 50 anos com DC na fase crônica. Separados em 7 grupos, incluindo placebo, foram examinados a resposta dos pacientes variando a frequência, dose, e tempo de tratamento com a monoterapia de BZ e o mesmo com o BZ combinado com fosravuconazol (Figura 17). Apesar do fosravuconazol não ter mostrado eficácia combinado com o BZ, o estudo mostrou que a dosagem de 300 mg de BZ diariamente, por 2 semanas, foi semelhante ao tratamento tradicional, que consiste na mesma dose por 8 semanas, ou seja, um período maior (TORRICO, 2021). Esse resultado ainda não pode ser comprovado, visto que não foi o foco do estudo, mesmo assim mostra uma possibilidade para um tratamento mais curto, levando a uma possível diminuição nos efeitos colaterais.

Figura 17 – Gráfico de remoção parasitária dos 7 grupos participantes no estudo BENDITA.

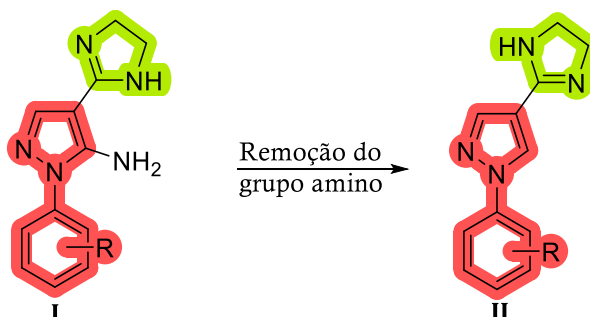


Fonte: Adaptado de Torrico, 2021.

Nosso grupo de pesquisa, na busca por substâncias com possível atividade tripanocida, já sintetizou e avaliou vários derivados pirazólicos. No trabalho precursor, publicado em 2019 na revista *European Journal of Medicinal Chemistry*, 9 variações do sistema 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-imidazolina (**I**) foram analisados quanto à ação tripanocida (Figura 18). Essa análise foi feita a partir da métrica  $IC_{50}$ , que mede a concentração da substância em análise necessária para diminuir a população do protozoário em 50%. Os compostos **I** com R= 3,5-diCl e R= 3,4-diCl foram destaques, sendo o primeiro com  $IC_{50} = 9,5 \pm 1,2 \mu M$  contra a forma tripomastigota e  $IC_{50} = 16,5 \pm 1,6 \mu M$  contra a forma amastigota, enquanto o segundo com  $IC_{50} = 10,5 \pm 1,1 \mu M$  e  $IC_{50} = 13,6 \pm 1,5 \mu M$  contra as formas tripomastigota e amastigota, respectivamente. Os valores obtidos para o BZ, fármaco de referência, foram  $19,1 \pm 3,3 \mu M$  e  $1,9 \pm 0,2 \mu M$  contra as formas tripomastigota e amastigota, nesta ordem (MONTEIRO, 2019). Posteriormente, em um trabalho publicado na revista *Molecules* em 2021, analisou-se a influência da retirada do grupo amino em 14 variações do composto 1-aryl-1H-pirazol-4-imidazolina (**II**) (Figura 18), onde três derivados mostraram resultados promissores contra a forma amastigota, R= 3-Cl,4-CH<sub>3</sub> com  $IC_{50} = 3,58 \pm 0,25 \mu M$ , R= 4-Cl apresentando  $IC_{50} = 2,75 \pm 0,62 \mu M$  e R= 4-Br com  $IC_{50} = 6,09 \pm 0,52 \mu M$ . Entre os três, o composto com R= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub> se mostrou muito eficiente no teste de *washout*, que mede a reincidência do protozoário depois da retirada da substância que está sendo analisada. No teste, esse composto alcançou um resultado até duas vezes melhor do que o fármaco de referência, BZ, mostrando a alta inibição reprodutória que a exposição a essa substância causa. Foram usados 100  $\mu M$  do BZ e as outras

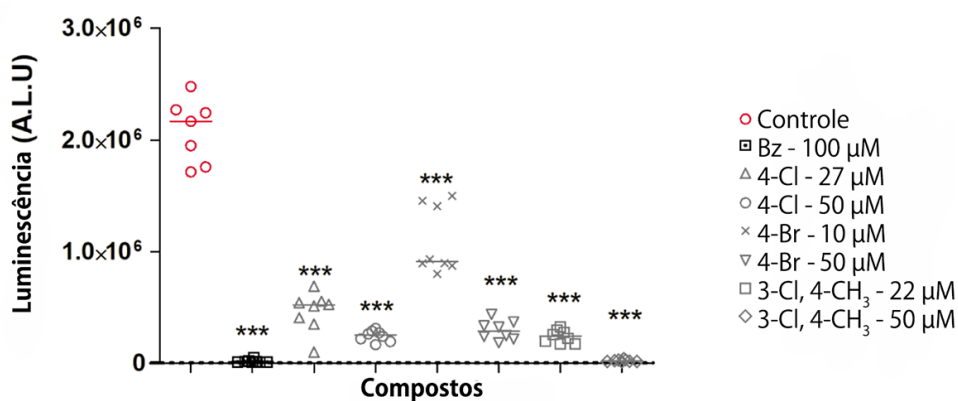
substâncias foram analisadas na concentração do IC<sub>90</sub> e em 50 μM (Figura 19) (ORLANDO, 2021). Devido aos resultados promissores, o composto com R= 3-Cl,4-CH<sub>3</sub> está em testes *in vivo* com resultados preliminares de redução de 50% da parasitemia.

Figura 18 - Planejamento estrutural dos derivados II.



Fonte: Próprio autor.

Figura 19 - Resultados de *Washout* em monocamadas de células Vero.

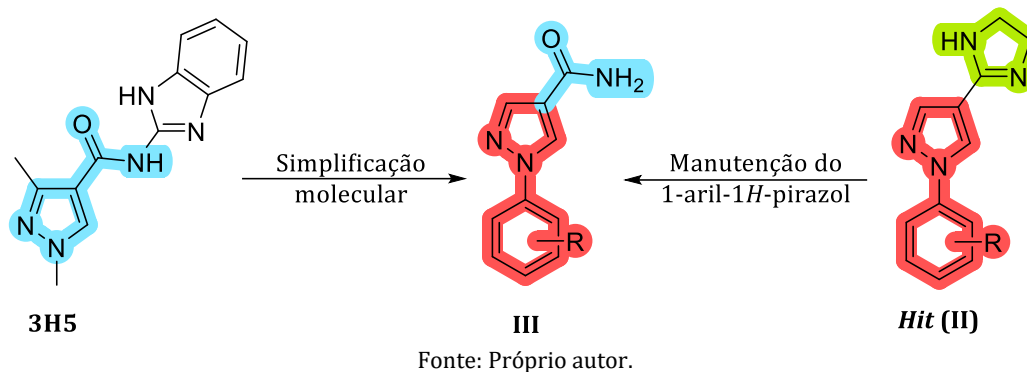


Fonte: Adaptado de Monteiro, 2021.

No intuito de planejar um inibidor da cruzipaina, proteína estrutural do protozoário alvo, foram propostas as estruturas dos compostos 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxamidas **III** (Figura 20). O composto 3H5, segundo o Banco de Dados de Proteínas, do inglês *Protein Data Bank* (PDB), é um inibidor de cruzipaina, sendo usado no planejamento dos derivados **III** (TOCHOWICZ; MCKERROW; CRAIK, 2015). Para isso, foi mantido o núcleo 1-aryl-1H-pirazol do composto *hit* (derivado **II**) (Figura 18) e foi combinado com o núcleo pirazol-carboxamida do 3H5 usando uma simplificação molecular, gerando os

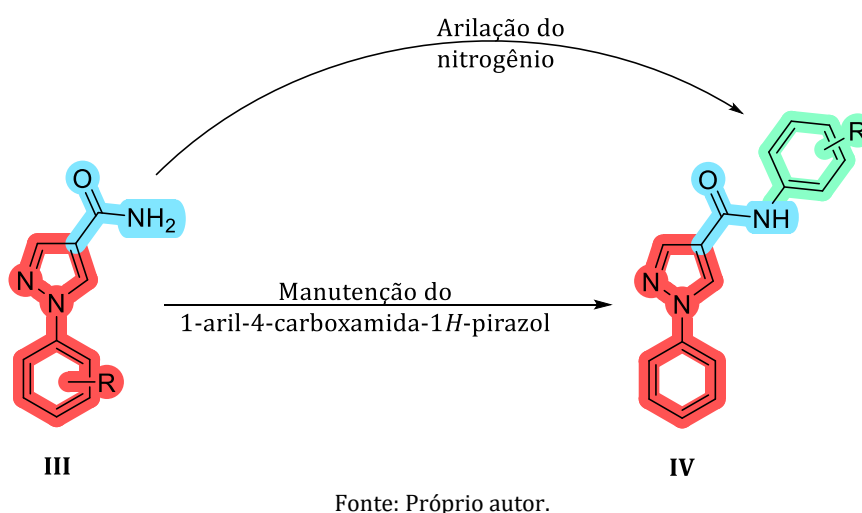
derivados III. Todavia, os 12 derivados testados não apresentaram atividade contra as formas tripomastigota e amastigota do protozoário (ORLANDO, 2021).

Figura 20 – Planejamento estrutural dos derivados III.



No trabalho seguinte foram planejados os derivados IV. O delineamento foi feito com base na arilação do átomo de nitrogênio da carboxamida. O núcleo 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxamida, presente nos compostos sintetizados anteriormente pelo grupo, foi combinado com o grupo aril com substituintes no anel benzênico (Figura 21). Dos 20 derivados sintetizados, quando R= 3,5-diCl apresentou  $IC_{50} = 9,54 \pm 0,25 \mu\text{M}$  contra a forma tripomastigota e  $IC_{50} = 7,74 \pm 2,21 \mu\text{M}$  contra a forma amastigota, comparando com o fármaco de referência, BZ, que apresentou valores de  $9,44 \pm 0,06 \mu\text{M}$  e  $4,67 \pm 0,22 \mu\text{M}$  para as formas tripomastigota e amastigota, respectivamente (GUARIZO, 2024).

Figura 21 – Planejamento estrutural dos derivados IV.

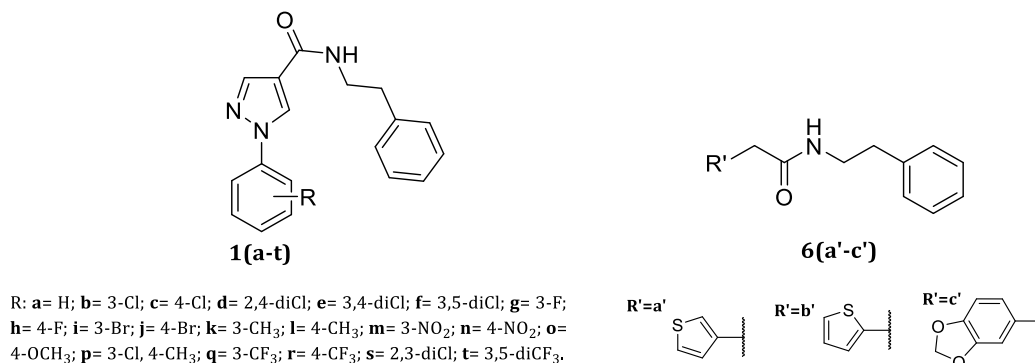


## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo geral

Sintetizar 20 compostos 1-*aryl-N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)** e 3 derivados *N*-fenetil-heteroaril-acetamidas **6(a'-c')** (Figura 22), para avaliação da atividade tripanocida.

Figura 22- Representações estruturais dos produtos finais **1(a-t)** e **6(a'-c')**.

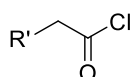
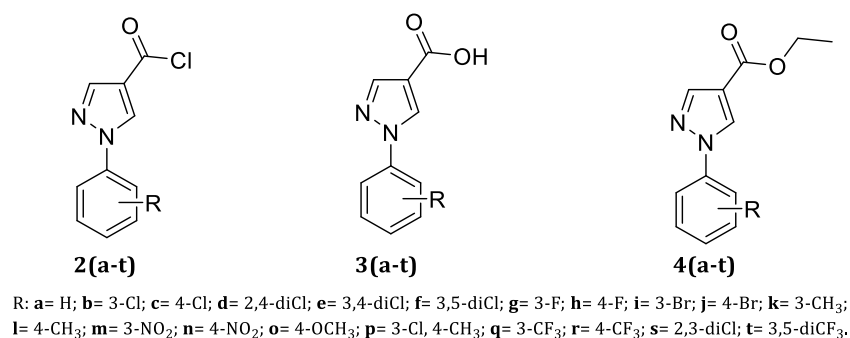


Fonte: Próprio autor.

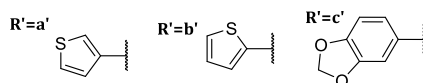
### 2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os intermediários-chave cloretos de 1-*aryl-1H*-pirazol-4-carbonilas **2(a-t)**, ácidos 1-*aryl-1H*-pirazol-4-carboxílicos **3(a-t)**, 1-*aryl-1H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **4(a-t)** e cloretos de *N*-fenetil-heteroaril-acetamidas (**7a'-c'**) (Figura 23);

Figura 23 – Representações estruturais dos intermediários-chave **2-4(a-t)** e **7(a'-c')**.



**7(a'-c')**



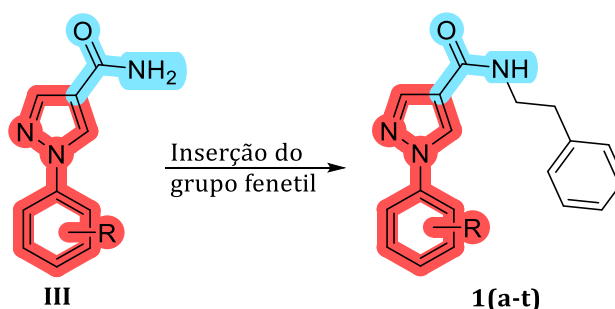
Fonte: Próprio autor.

- Caracterizar os compostos planejados com as técnicas de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS), Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , e ponto de fusão (PF);
- Realizar ensaios de atividade anti-*T. cruzi* contra as formas tripomastigota e amastigota do protozoário e ensaios de citotoxicidade contra células Vero.

### 3. Planejamento das rotas sintéticas

Visando a obtenção de compostos mais ativos, neste trabalho foram planejados 20 derivados 1-aryl-*N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)** (Figura 24). O planejamento foi feito com a inserção do grupo fenetil no átomo de nitrogênio da amida. O grupo fenil pode favorecer interações do tipo  $\pi$  stacking com anéis aromáticos presentes nas enzimas do protozoário, enquanto os espaçadores metilênicos podem contribuir com a flexibilidade da molécula, o que pode favorecer interações com sítios ativos de enzimas, como por exemplo, da cruzipaina. Para realizar uma avaliação da relação estrutura-atividade (SAR), um grande número de substituintes foi proposto em diferentes posições do anel benzênico ligado ao átomo de nitrogênio  $\text{N}_1$  do pirazol. Entre eles, diversos grupos retiradores de elétrons, como F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$  e  $\text{NO}_2$ , assim como grupos doadores de elétrons,  $\text{OCH}_3$  e  $\text{CH}_3$ , foram propostos. Além dos compostos monossustituídos, também foram planejados compostos dissustituídos como o 2,4-diCl, 3,4-diCl, 3,5-diCl, 2,3-diCl, que em trabalhos anteriores mostraram uma promissora capacidade tripanocida, como nos compostos **I** e **IV**, apresentados nas figuras 17 e 20.

Figura 24 – Planejamento estrutural dos derivados **1(a-t)**.

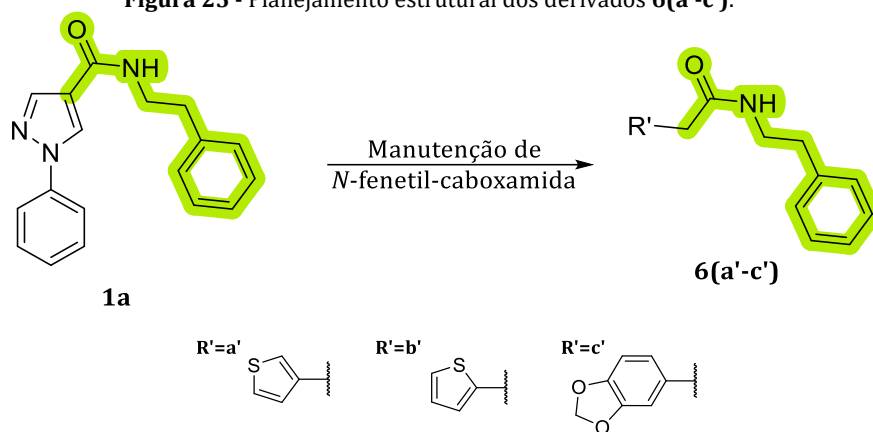


R: **a**= H; **b**= 3-Cl; **c**= 4-Cl; **d**= 2,4-diCl; **e**= 3,4-diCl; **f**= 3,5-diCl; **g**= 3-F; **h**= 4-F; **i**= 3-Br; **j**= 4-Br; **k**= 3- $\text{CH}_3$ ; **l**= 4- $\text{CH}_3$ ; **m**= 3- $\text{NO}_2$ ; **n**= 4- $\text{NO}_2$ ; **o**= 4- $\text{OCH}_3$ ; **p**= 3-Cl, 4- $\text{CH}_3$ ; **q**= 3- $\text{CF}_3$ ; **r**= 4- $\text{CF}_3$ ; **s**= 2,3-diCl; **t**= 3,5-di $\text{CF}_3$ .

Fonte: Próprio autor.

Após a realização de praticamente todas as sínteses dos compostos **1(a-t)**, decidiu-se expandir o planejamento da referida série **1(a-t)**. Isso porque os resultados preliminares de atividade anti-*T. cruzi*, naquele momento, mostraram que apenas um derivado apresentou  $\text{IC}_{50} < 40 \mu\text{M}$ . O novo planejamento consiste na manutenção do núcleo *N*-fenetil-carboxamida e a substituição do sistema arilpirazol por um heterociclo, tiofeno ou benzo[*d*]-1,3-dioxol, ligado a um metileno ( $\text{CH}_2$ ). Esses compostos deram origem à série *N*-fenetil-heteroaril-acetamidas **6(a'-c')** (Figura 25).

Figura 25 - Planejamento estrutural dos derivados 6(a'-c').



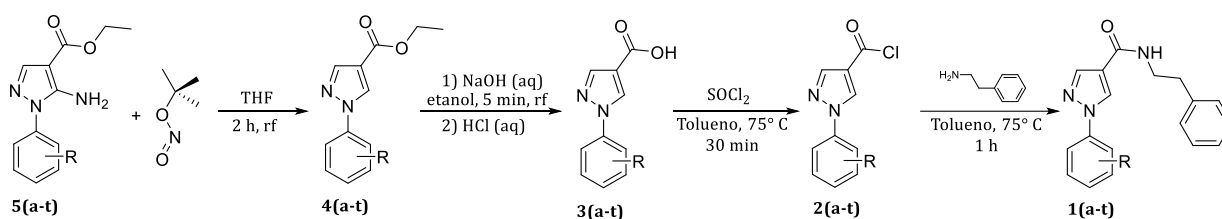
Fonte: Próprio autor.

## 4. Materiais e métodos

### 4.1 Rotas sintéticas dos produtos 1(a-t) e 6(a'-c')

Para a síntese dos compostos 1-aryl-*N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)** foi utilizada a rota sintética mostrada no esquema 6. Inicialmente, os compostos **5(a-t)** sintetizados previamente pelo grupo de pesquisa, são submetidos a uma desaminação aprótica gerando os ésteres **4(a-t)**. Subsequentemente, os intermediários **4(a-t)** passaram por uma hidrólise básica seguida de uma neutralização, onde foram obtidos os ácidos carboxílicos **3(a-t)**. Por fim, foram produzidos os cloretos de ácido **2(a-t)** a partir de **3(a-t)**, que foram imediatamente submetidos a uma substituição nucleofílica acílica, dando origem aos produtos finais **1(a-t)**. As metodologias detalhadas de cada etapa serão mostradas a seguir (**4.1.1**, **4.1.2** e **4.1.3**).

Esquema 6 - Rota sintética dos produtos 1(a-t).

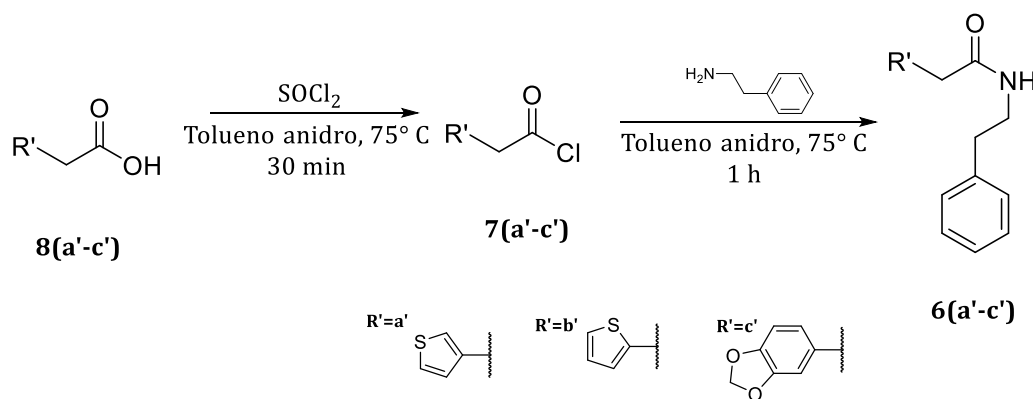


R: a= H; b= 3-Cl; c= 4-Cl; d= 2,4-diCl; e= 3,4-diCl; f= 3,5-diCl; g= 3-F; h= 4-F; i= 3-Br; j= 4-Br; k= 3-CH<sub>3</sub>; l= 4-CH<sub>3</sub>; m= 3-NO<sub>2</sub>; n= 4-NO<sub>2</sub>; o= 4-OCH<sub>3</sub>; p= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>; q= 3-CF<sub>3</sub>; r= 4-CF<sub>3</sub>; s= 2,3-diCl; t= 3,5-diCF<sub>3</sub>.

Fonte: Próprio autor.

Para a síntese das *N*-fenetilheteroaril-acetamidas **6(a'-c')** a rota sintética consiste em duas etapas (Esquema 7). Inicialmente, os derivados heteroaril-acéticos **8(a'-c')** foram convertidos em cloretos de ácido, originando os intermediários **7(a'-c')** que, foram imediatamente submetidos a uma substituição nucleofílica acílica, para obter os produtos finais **6(a'-c')**. Os detalhes envolvendo a metodologia são relatados no tópico **4.1.4**.

Esquema 7 - Rota sintética dos produtos 6(a'-c').



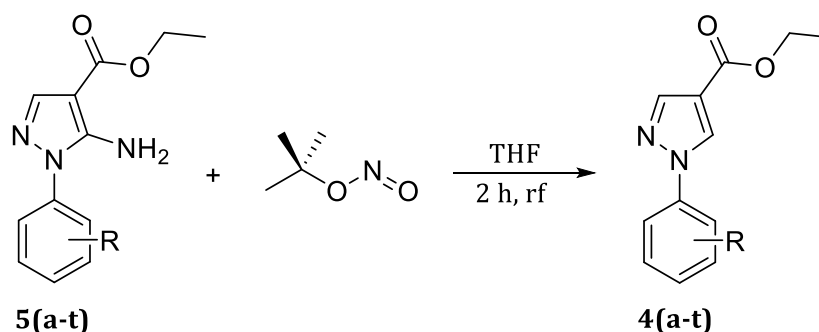
Fonte: Próprio autor.

#### 4.1.1 Sínteses dos intermediários-chave 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila 4(a-t)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 25 mL de tetra-hidrofurano (THF), 2,5 mL (0,01 mol) de nitrito de *t*-butila e uma barra de agitação magnética. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo tipo Allihn e foi levado ao aquecimento, até atingir a temperatura de refluxo. Após o meio reacional alcançar a temperatura desejada, foi adicionado 0,008 mol da matéria-prima 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila 5(a-t)\*. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando sílica gel como fase estacionária e diclorometano (DCM) como fase móvel. As placas de CCD foram reveladas na câmara UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Após 2 h de reação a CCD evidenciou o consumo da matéria-prima 5(a-t). Em seguida, o balão foi levado ao rotaevaporador para a retirada de excesso de THF e nitrito de *t*-butila. Logo após, foram adicionados 10 mL de etanol ao balão e, então, a mistura foi vertida em aproximadamente 400 mL de água e gelo sob agitação vigorosa com bastão de vidro, observando a precipitação. A mistura foi filtrada a vácuo e o sólido foi lavado com água destilada gelada. Por fim, o sólido foi colocado em um dessecador com sílica (Esquema 8) (FERREIRA, 2021).

\*Massas utilizadas de 5(a-t): a= 1,8500 g; b= 2,1256 g; c= 2,1256 g; d= 2,4011 g; e= 2,4011 g; f= 2,4011 g; g= 1,9939 g; h= 1,9939 g; i= 2,4812 g; j= 2,4812 g; k= 1,9622 g; l= 1,9622 g; m= 2,2100 g; n= 2,2100 g; o= 2,0902 g; p= 2,2378g; q= 2,3940 g; r= 2,3940 g; s= 2,4011 g; t= 2,9380 g.

**Esquema 8** – Metodologia sintética dos intermediários **4(a-t)**.



R: **a**= H; **b**= 3-Cl; **c**= 4-Cl; **d**= 2,4-diCl; **e**= 3,4-diCl; **f**= 3,5-diCl; **g**= 3-F; **h**= 4-F; **i**= 3-Br; **j**= 4-Br; **k**= 3-CH<sub>3</sub>; **l**= 4-CH<sub>3</sub>; **m**= 3-NO<sub>2</sub>; **n**= 4-NO<sub>2</sub>; **o**= 4-OCH<sub>3</sub>; **p**= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>; **q**= 3-CF<sub>3</sub>; **r**= 4-CF<sub>3</sub>; **s**= 2,3-diCl; **t**= 3,5-diCF<sub>3</sub>.

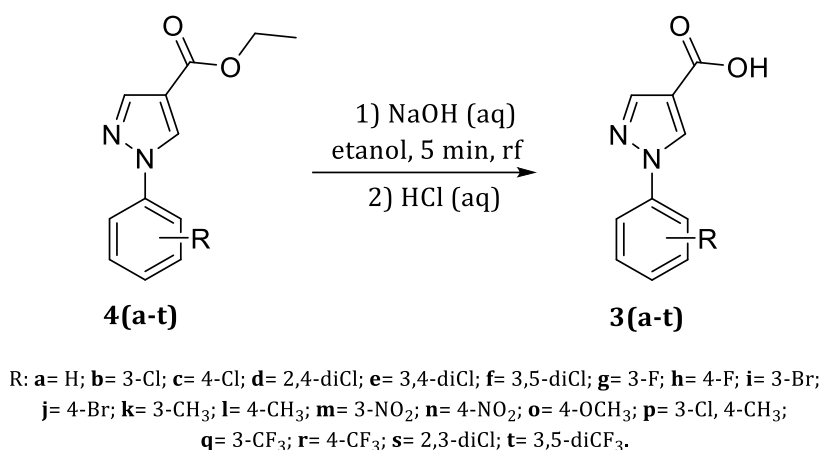
Fonte: Próprio autor.

#### 4.1.2 Sínteses dos intermediários-chave ácidos 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxílicos **3(a-t)**

Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 25 mL de etanol, 0,008 mol de 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilato de etila **4(a-t)**\* e uma barra de agitação magnética. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo tipo Allihn e foi levado ao aquecimento, até atingir a temperatura de refluxo. Em seguida, foram adicionados 8 mL de solução de NaOH 3,5 mol.L<sup>-1</sup>. Na síntese de todos os derivados, exceto do **3m**, em até 5 minutos notava-se precipitação no meio reacional, indicando a formação de um produto. Exclusivamente para o derivado **3m**, por não ter sido notada a precipitação foi feito acompanhamento por CCD, utilizando sílica gel como fase estacionária e DCM como fase móvel. As placas de CCD foram reveladas na câmara UV ( $\lambda = 254$  nm). Posteriormente, após 5 min, a análise por CCD manifestou o consumo total da matéria-prima **4(a-t)**. Na síntese de todos os derivados, o meio reacional foi acidificado com solução 6 mol.L<sup>-1</sup> de HCl até pH aproximadamente 3, cuja medida foi feita com o auxílio de papel universal de pH. A mistura foi vertida em aproximadamente 300 mL de água e gelo sob agitação vigorosa com bastão de vidro, sendo notada a precipitação imediata. O produto foi filtrado a vácuo e o sólido foi lavado com água destilada gelada. Por fim, o sólido foi colocado em um dessecador com sílica (Esquema 9) (FERREIRA, 2021).

\*Massas utilizadas de **4(a-t)**: **a**= 1,7299 g; **b**= 2,0054 g; **c**= 2,0054 g; **d**= 2,2810 g; **e**= 2,2810 g; **f**= 2,2810 g; **g**= 1,8738 g; **h**= 1,8738 g; **i**= 2,3611 g; **j**= 2,3611 g; **k**= 1,8422 g; **l**= 1,8422 g; **m**= 2,0899 g; **n**= 2,0899 g; **o**= 1,9702 g; **p**= 2,1177 g; **q**= 2,2739g; **r**= 2,2739g; **s**= 2,2810 g; **t**= 2,8179g.

Esquema 9 – Metodologia sintética dos intermediários 3(a-t).

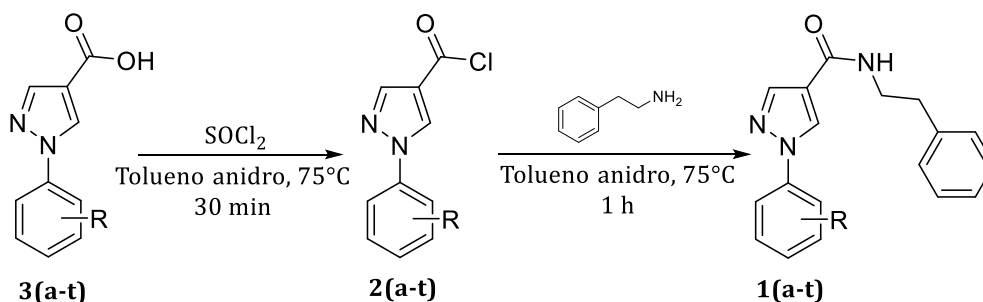


Fonte: Próprio autor.

#### 4.1.3 Sínteses dos intermediários-chave cloretos de 1-aryl-1H-pirazol-4-carbonilas 2(a-t) e produtos finais 1-aryl-N-fenetil-1H-pirazol-4-carboxamidas 1(a-t)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 6 mL de tolueno anidro, 0,0010 mol de ácido 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxílico 3(a-t)\* e uma barra de agitação magnética. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo tipo Allihn. No topo do condensador foi colocado um adaptador 24/40 com cloreto de cálcio anidro entre duas camadas de algodão. O sistema foi levado ao aquecimento até atingir a temperatura de 75°C. Em seguida, foi adicionado 0,2 mL ( $\rho = 1,631 \text{ g.mL}^{-1}$ ; 0,0027 mol) de cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>). Essa etapa foi acompanhada por análise de CCD, utilizando sílica gel como fase estacionária e mistura de heptano e acetado de etila 1:1 como fase móvel. As placas de CCD foram reveladas na câmara UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Após 30 min, a CCD evidenciou o consumo de 3(a-t), então o balão foi retirado do sistema, tampado e levado ao rotaevaporador para a retirada do solvente e excesso de SOCl<sub>2</sub>. Logo após, foram adicionados mais 6 mL de tolueno anidro ao balão e foi recolocado no sistema, que mais uma vez foi levado ao aquecimento mantendo a temperatura 75°C. Subsequentemente, foi adicionado 0,15 mL ( $\rho = 0,962 \text{ g.mL}^{-1}$ ; 0,0012 mol) de fenetilamina ao balão e a reação foi acompanhada por CCD, utilizando sílica gel como fase estacionária e mistura de heptano e acetado de etila 1:1 como fase móvel. Após 1 h o consumo de 2(a-t) foi evidenciado pela CCD, o balão foi mais uma vez levado ao rotaevaporador para a remoção do solvente. Logo após, foram adicionados 4 mL de etanol ao balão e a mistura foi vertida em 150 mL de água e gelo sob agitação vigorosa com bastão de vidro, observando a precipitação instantânea. A mistura foi filtrada a vácuo e o sólido foi lavado com água destilada gelada. Finalmente, o sólido foi colocado em um dessecador com sílica. Para os derivados 1c, 1d, 1i, 1j, 1k, 1l, 1m, 1o, 1p e 1t, foi realizada uma recristalização com uma mistura apropriada de água e etanol, contendo 5 mL de solução de NaHCO<sub>3</sub> 5% m/v (Esquema 10) (SILVA, 2024). \*Massas utilizadas de 3(a-t): a= 1,5055 g; b= 1,7810 g; c= 1,7810 g; d= 2,0566 g; e= 2,0566 g; f= 2,0566 g; g= 1,6494 g; h= 1,6494 g; i= 2,1366 g; j= 2,1366 g; k= 1,6177 g; l= 1,6177 g; m= 1,8654 g; n= 1,8654 g; o= 1,7457 g; p= 1,8932 g; q= 2,0494 g; r= 2,0494 g; s= 2,0566 g; t= 2,5934 g.

Esquema 10 – Rota sintética dos produtos finais **1(a-t)**.



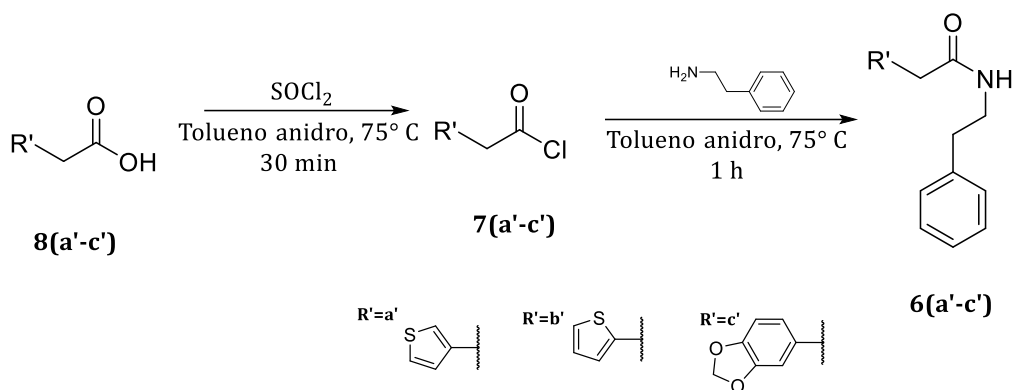
R: **a**= H; **b**= 3-Cl; **c**= 4-Cl; **d**= 2,4-diCl; **e**= 3,4-diCl; **f**= 3,5-diCl; **g**= 3-F; **h**= 4-F; **i**= 3-Br; **j**= 4-Br; **k**= 3-CH<sub>3</sub>;  
**l**= 4-CH<sub>3</sub>; **m**= 3-NO<sub>2</sub>; **n**= 4-NO<sub>2</sub>; **o**= 4-OCH<sub>3</sub>; **p**= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>; **q**= 3-CF<sub>3</sub>; **r**= 4-CF<sub>3</sub>; **s**= 2,3-diCl; **t**= 3,5-diCF<sub>3</sub>.

Fonte: Próprio autor.

#### 4.1.4 Sínteses dos intermediários-chave cloretos acéticos **7(a'-c')** e produtos finais *N*-fenetil-acetamidas **6(a'-c')**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 4 mL de tolueno anidro, 0,001 mol de ácido heteroaril-acético **8(a'-c')**\* e uma barra de agitação magnética. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo tipo Allihn. No topo do condensador foi colocado um adaptador 24/40 com cloreto de cálcio anidro entre duas camadas de algodão. O sistema foi levado ao aquecimento até atingir a temperatura de 75°C. Em seguida, foi adicionado 0,2 mL ( $\rho = 1,631 \text{ g.mL}^{-1}$ ; 0,0027 mol) de cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>). Essa etapa foi acompanhada por análise de CCD, utilizando sílica gel como fase estacionária e mistura de heptano e acetado de etila 1:1 como fase móvel. As placas de CCD foram reveladas na câmara UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Após 30 min, a CCD evidenciou o consumo de **8(a'-c')**, então o balão foi retirado do sistema, tampado e levado ao rotaevaporador para a retirada do solvente e excesso de SOCl<sub>2</sub>. Logo após, foram adicionados mais 4 mL de tolueno anidro ao balão e foi recolocado no sistema, sob temperatura de 75°C. Subsequentemente, foi adicionado 0,15 mL ( $\rho = 0,962 \text{ g.mL}^{-1}$ ; 0,0012 mol) de fenetilamina ao balão e a reação foi acompanhada por CCD, utilizando sílica gel como fase estacionária e mistura de heptano e acetado de etila 1:1 como fase móvel. Após 1 h e consumo de **7(a'-c')** evidenciado pela CCD, o balão foi mais uma vez levado ao rotaevaporador para a remoção do solvente. Logo após, foram adicionados 4 mL de etanol ao balão e a mistura foi vertida em 150 mL de água e gelo sob agitação vigorosa com bastão de vidro, observando a precipitação instantânea. A mistura foi filtrada a vácuo e o sólido foi lavado com água destilada gelada. Finalmente, o sólido foi colocado em um dessecador com sílica (Esquema 11) (SILVA, 2024). \*Massas utilizadas de **8(a'-c')**: **a'**= 0,1422 g; **b'**= 0,1422 g; **c'**= 0,1806 g.

**Esquema 11** - Rota sintética dos produtos finais **6(a'-c')**.



Fonte: próprio Autor.

## 4.2 Caracterizações

Todas as substâncias sintetizadas, desde os intermediários-chave **4(a-t)** e **3(a-t)** até os produtos finais **1(a-t)** e **6(a'-c')**, foram caracterizadas por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR). Os intermediários **2(a-t)** e **7(a'-c')** não foram caracterizados por não serem isolados. Os produtos finais **1(a-t)** e **6(a'-c')** foram caracterizados também por HRMS, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e ponto de fusão.

### 4.2.1 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos produtos finais **1(a-t)** e **6(a'-c')** foram determinados em duplicata, sem correção, no aparelho Allerbest no Laboratório de Síntese de Sistemas Heterociclos (LaSSH) no prédio J2 localizado no Instituto de Física e Química (IFQ) da UNIFEI.

### 4.2.2 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FT-IR)

As análises de FT-IR foram feitas utilizando o equipamento modelo Spectrum 100 PerkinElmer, com sistema ATR (diamante-ZnSe), 16 varreduras, resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, no Laboratório de Síntese e Análises Químicas (LaSAQ) no prédio J2 do Instituto de Física e Química (IFQ) da UNIFEI.

### 4.2.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)

As análises foram realizadas em um espectrômetro de massas Q-TOF Compact Bruker de alta resolução, com ionização por eletrospray (ESI), capilar 4,0 kV, temperatura da fonte 150°C, temperatura de dessolvatação 200°C, em metanol como solvente, na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

#### **4.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

As espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas usando um instrumento BRUKER Avance 400 MHz ou 500 MHz, utilizando dimetilsulfóxido hexadeuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) como solvente e tetrametilsilano ( $\text{TMS} - \text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ) como padrão interno, na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

#### **4.2.5 Testes preliminares de atividade anti-*T. cruzi***

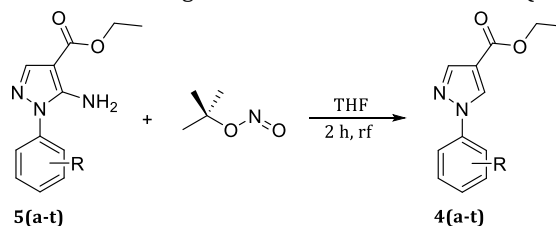
Os testes preliminares de atividade anti-*T. cruzi* estão sendo realizados no Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC), na FIOCRUZ/RJ, sob coordenação da Dra. Mirian Claudia de Souza Pereira, a fim de determinar os valores de  $\text{IC}_{50}$  contra as formas tripomastigota e amastigota do protozoário e os valores de  $\text{CC}_{50}$  contra células Vero.

## 5. Resultados e Discussão

### 5.1 Sínteses dos intermediários-chave 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila 4(a-t)

Todos os 20 intermediários **4(a-t)** foram sintetizados, apresentando uma faixa de rendimento de 74 a 100%. A metodologia de síntese dos compostos é mostrada no esquema 12 e detalhada no tópico 3.1.1. Todos os derivados **4(a-t)** estão representados no esquema 13.

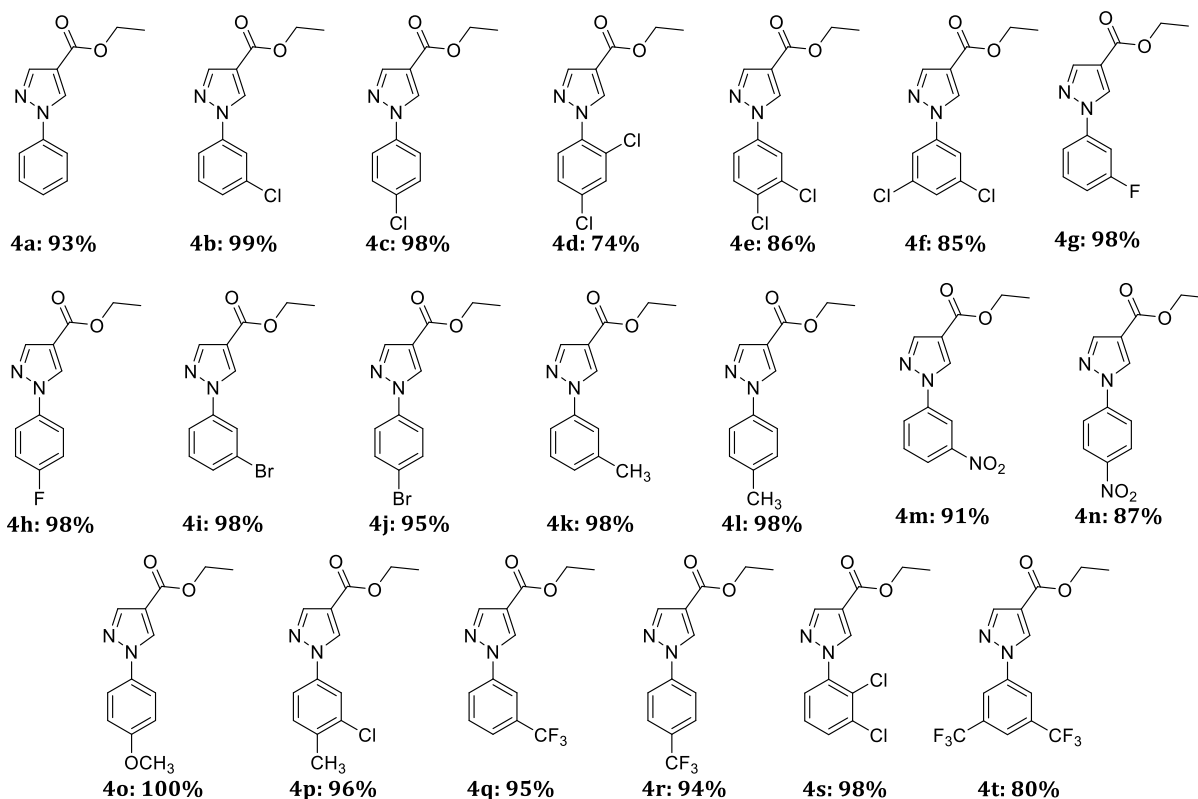
Esquema 12 - Metodologia sintética dos intermediários **4(a-t)**.



R: a= H; b= 3-Cl; c= 4-Cl; d= 2,4-diCl; e= 3,4-diCl; f= 3,5-diCl; g= 3-F; h= 4-F; i= 3-Br; j= 4-Br; k= 3-CH<sub>3</sub>; l= 4-CH<sub>3</sub>; m= 3-NO<sub>2</sub>; n= 4-NO<sub>2</sub>; o= 4-OCH<sub>3</sub>; p= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>; q= 3-CF<sub>3</sub>; r= 4-CF<sub>3</sub>; s= 2,3-diCl; t= 3,5-diCF<sub>3</sub>.

Fonte: Próprio autor

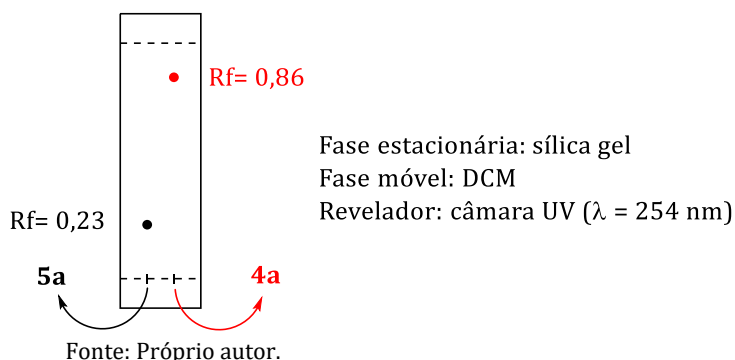
Esquema 13 - Representações estruturais e rendimentos dos compostos **4(a-t)**.



Fonte: Próprio autor.

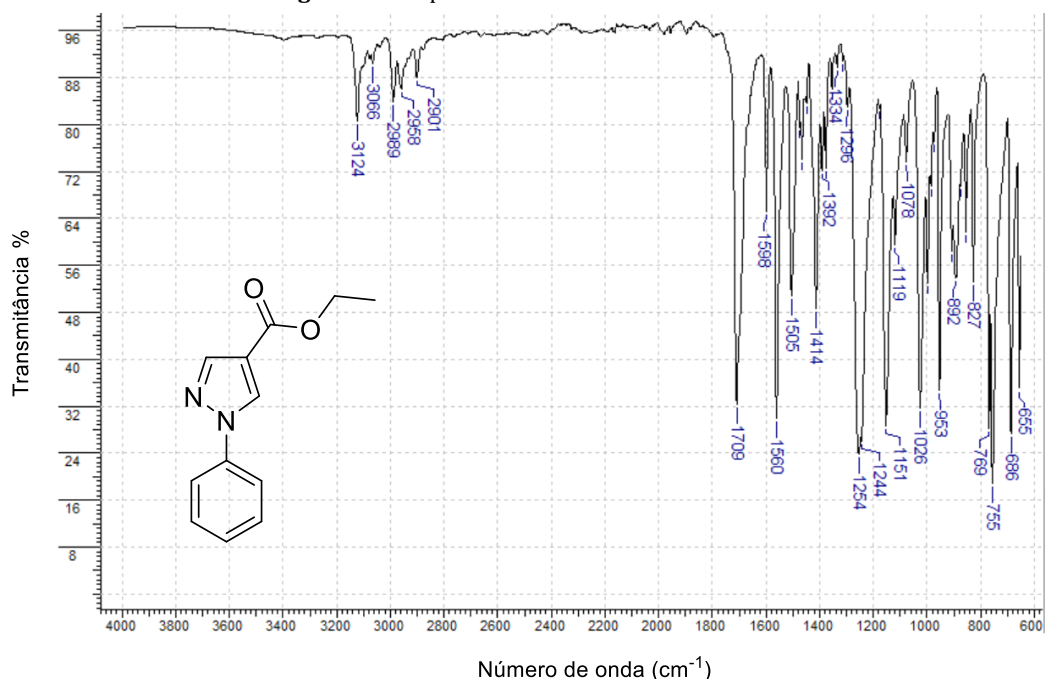
As reações foram acompanhadas por CCD e o perfil observado das placas, após 2 h de reação, foi bastante similar. Como exemplo, na figura 26 é ilustrada a placa obtida na síntese do intermediário **4a**.

**Figura 26** – Representação da placa de CCD da síntese do intermediário **4a**.



Os compostos foram caracterizados por FT-IR e os espectros podem ser visualizados no anexo A (Espectros 1-20). A título de exemplificação, o espectro do intermediário **4a** é mostrado na figura 27. A principal evidência de ocorrência da reação foi o fato de não serem identificadas bandas relacionadas ao grupo amino ( $\text{NH}_2$ ), indicando que a reação de desaminação ocorreu conforme o planejado. No espectro são observadas bandas em  $3124\text{-}3066\text{ cm}^{-1}$  relativas aos estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  dos anéis aromáticos. As bandas localizadas em  $2989\text{-}2901\text{ cm}^{-1}$  são referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  do grupo etil. A banda relativa ao estiramento da carbonila do éster foi identificada em  $1709\text{ cm}^{-1}$ . Adicionalmente, bandas na região de  $1598\text{-}1505\text{ cm}^{-1}$  são referentes aos estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N}$  de aromáticos, e outras duas bandas, em  $1254$  e  $1151\text{ cm}^{-1}$ , são relativas aos estiramentos das ligações  $\text{C-CO-O}$  e  $\text{O-C-C}$ , respectivamente. Os principais dados obtidos para todos os derivados sintetizados estão organizados na tabela 1. Nos derivados **4m** e **4n** foram identificadas bandas referentes aos estiramentos do grupo nítro ( $\text{NO}_2$ ). Para **4m**  $\nu_{\text{as}}$  em  $1527\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{s}}$  em  $1349\text{ cm}^{-1}$ , e para **4n**  $\nu_{\text{as}}$  em  $1522\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{s}}$  em  $1343\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 27 – Espectro FT-IR do intermediário 4a.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 1 – Dados de FT-IR para os intermediários 4(a-t) sintetizados.

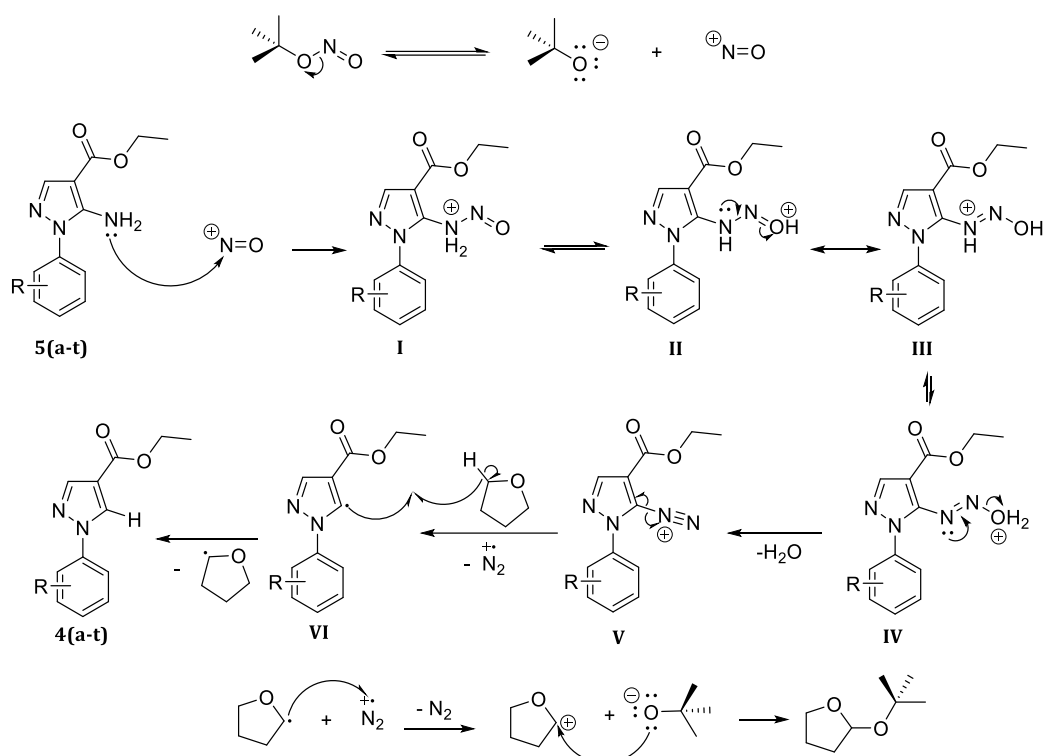
Derivado	Ligações Químicas / valores em nº de onda (cm <sup>-1</sup> )					
	C <sub>sp2</sub> -H	C <sub>sp3</sub> -H	C=O (éster)	C=C/C=N (aromático)	C-CO-O (éster)	O-C-C
4a (H)	3124-3066	2989-2901	1709	1598-1505	1254	1151
4b (3-Cl)	3115-3066	2991-2908	1707	1597-1496	1263	1155
4c (4-Cl)	3116-3073	2982-2869	1707	1561-1501	1261	1153
4d (2,4-diCl)	3090	2982-2882	1715	1556-1496	1234	1136
4e (3,4-diCl)	3122-3098	2987-2904	1699	1558-1489	1250	1142
4f (3,5-diCl)	3146-3076	2989-2873	1716	1587-1476	1257	1154
4g (3-F)	3117-3076	2985-2873	1705	1562-1461	1274	1155
4h (4-F)	3115-3061	2987-2909	1710	1561-1481	1243	1149
4i (3-Br)	3129-3097	2980-2904	1700	1592-1487	1257	1142
4j (4-Br)	3122-3095	2976-2871	1706	1556-1499	1255	1139
4k (3-CH <sub>3</sub> )	3136-3112	2979-2904	1705	1596-1496	1268	1142
4l (4-CH <sub>3</sub> )	3110-3048	2987-2870	1709	1556-1519	1245	1156
4m (3-NO <sub>2</sub> )	3138-3108	2993-2911	1710	1562-1494	1263	1155
4n (4-NO <sub>2</sub> )	3124-3072	2995-2910	1693	1599-1510	1267	1156
4o (4-OCH <sub>3</sub> )	3119-3084	2966-2842	1708	1553-1459	1242	1137
4p (3-Cl, 4-CH <sub>3</sub> )	3192-3101	2980-2928	1700	1557-1509	1258	1138
4q (3-CF <sub>3</sub> )	3140-3125	2988-2912	1690	1561-1487	1261	1109
4r (4-CF <sub>3</sub> )	3136-3101	2996-2910	1701	1563-1531	1239	1109
4s (2,3-diCl)	3127-3085	2983-2904	1714	1582-1476	1245	1143
4t (3,5-diCF <sub>3</sub> )	3122-3100	2992	1713	1565-1492	1261	1121

Fonte: Próprio autor.

O mecanismo de reação para a síntese de 4(a-t) foi proposto em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa (GUARIZO, 2025) (Esquema 14), baseado no trabalho publicado por Cadogan e Molina (CADOGAN; MOLINA, 1973). Na primeira etapa, o nitrito de *t*-butila em alta temperatura passa por uma

clivagem heterolítica liberando o íon nitrosônio e o ânion *t*-butóxido. No início da desaminação aprótica, o grupo amino dos reagentes **5(a-t)** realiza uma adição nucleofílica ao íon nitrosônio, gerando o intermediário **I**. Em seguida, ocorre um tautomerismo prototrópico gerando **II** que, por ressonância, gera **III**. Subsequentemente, um novo tautomerismo ocorre e forma **IV** e, após a eliminação de água, gera o sal de diazônio **V**. O mecanismo continua com a saída de uma molécula de gás N<sub>2</sub> e é formado um cátion na molécula de THF, ao doar um átomo de hidrogênio para a o sal de diazônio **V** por via radicalar, gerando o produto desaminado **4(a-t)**. Por fim, ocorre uma adição nucleofílica do *t*-butóxido ao cátion THF, outro produto da heterólise do nitrito de *t*-butila, ao cátion do THF, originando 2-(*t*-butoxi)tetra-hidrofurano.

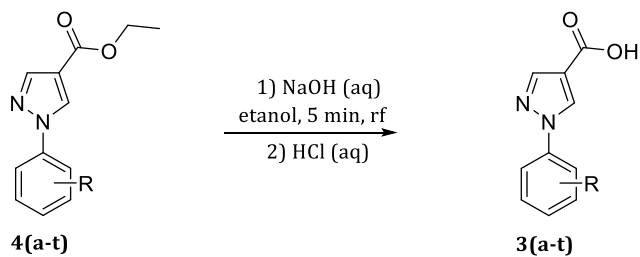
**Esquema 14** – Proposta mecanística para as sínteses dos intermediários **4(a-t)**.



## 5.2 Sínteses dos intermediários-chave ácidos 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxílicos **3(a-t)**

Todos os 20 intermediários **3(a-t)** planejados foram sintetizados com uma faixa de rendimento de 62 a 100%. Os ácidos carboxílicos foram obtidos conforme a metodologia de síntese mostrada no esquema 15 e detalhada no tópico **3.1.2**. Todos os derivados **3(a-t)** estão representados no esquema 16.

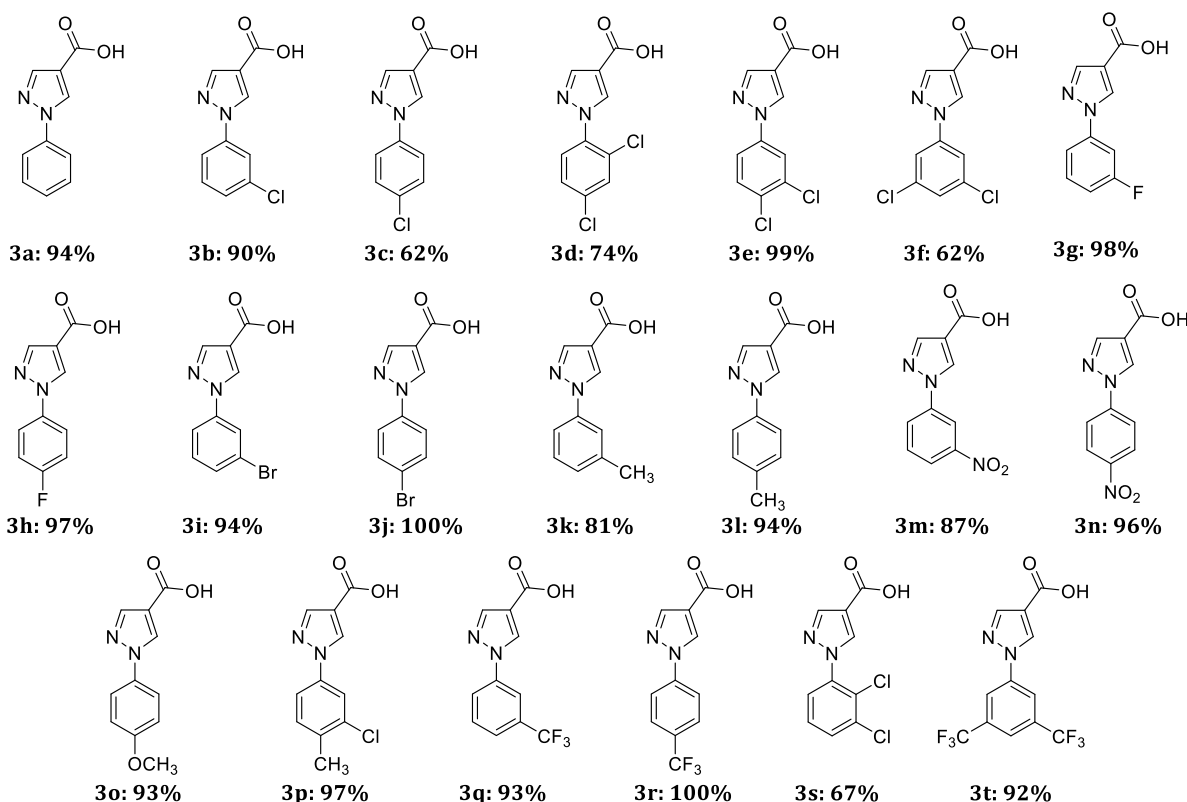
**Esquema 15** - Metodologia sintética dos intermediários **3(a-t)**.



R: a= H; b= 3-Cl; c= 4-Cl; d= 2,4-diCl; e= 3,4-diCl; f= 3,5-diCl; g= 3-F; h= 4-F; i= 3-Br; j= 4-Br; k= 3-CH<sub>3</sub>; l= 4-CH<sub>3</sub>; m= 3-NO<sub>2</sub>; n= 4-NO<sub>2</sub>; o= 4-OCH<sub>3</sub>; p= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>; q= 3-CF<sub>3</sub>; r= 4-CF<sub>3</sub>; s= 2,3-diCl; t= 3,5-diCF<sub>3</sub>.

Fonte: Próprio autor.

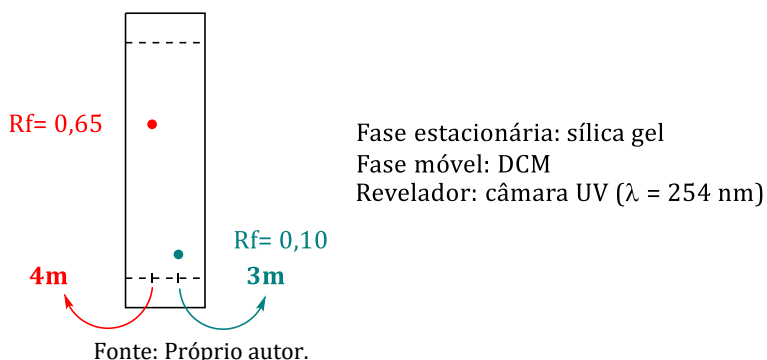
**Esquema 16** - Representações estruturais e rendimentos dos compostos **3(a-t)**.



Fonte: Próprio autor.

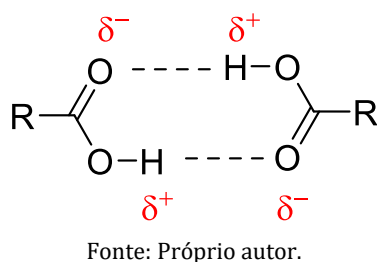
Conforme mostrado na metodologia (4.1.2), em todas as reações houve precipitação em até 5 min após a adição da base (NaOH), exceto na síntese de **3m**. Neste caso, após 5 min, a CCD mostrou consumo completo de **4m** (Figura 28).

Figura 28 – Representação da placa de CCD da síntese de **3m**.



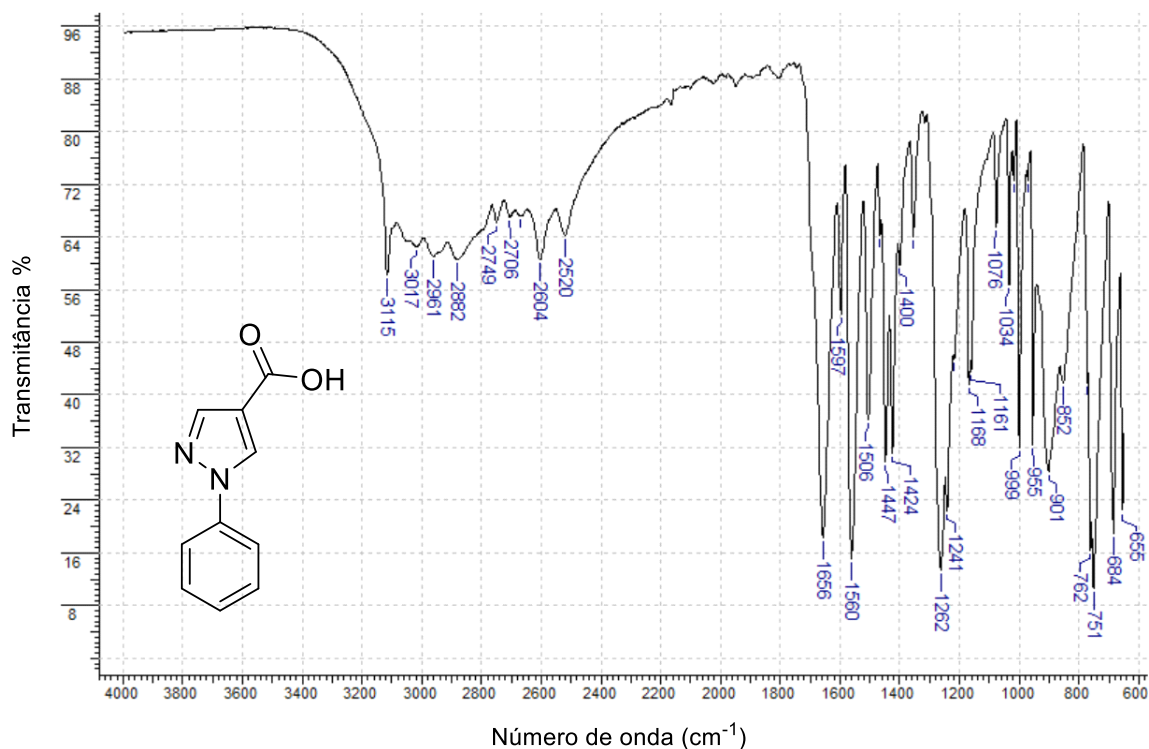
Os compostos foram caracterizados por FT-IR e os espectros podem ser visualizados no anexo B (Espectros 21-40). A principal evidência de ocorrência da reação nos compostos sintetizados é a presença da banda serrilhada característica de ácido carboxílico, referente à formação de dímero (Figura 29). A título de exemplificação, o espectro do intermediário **3a** é mostrado na figura 30. No espectro é observada a banda serrilhada supracitada entre 3115 e 2520  $\text{cm}^{-1}$ . A banda em 1656  $\text{cm}^{-1}$  é relativa ao estiramento da carbonila do ácido carboxílico. As bandas na região 1560-1506  $\text{cm}^{-1}$  são referentes aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos. Os principais dados obtidos para todos os derivados sintetizados estão organizados na tabela 2. Nos derivados **3m** e **3n** foram identificadas bandas referentes aos estiramentos do grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ). Para **3m**  $\nu_{\text{as}}$  em 1527  $\text{cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{s}}$  em 1348  $\text{cm}^{-1}$ , e para **3n**  $\nu_{\text{as}}$  em 1518  $\text{cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{s}}$  em 1337  $\text{cm}^{-1}$ .

Figura 29 – Representação do dímero formado em ácidos carboxílicos.



Fonte: Próprio autor.

Figura 30 – Espectro FT-IR do intermediário 3a.



Fonte: Próprio autor.

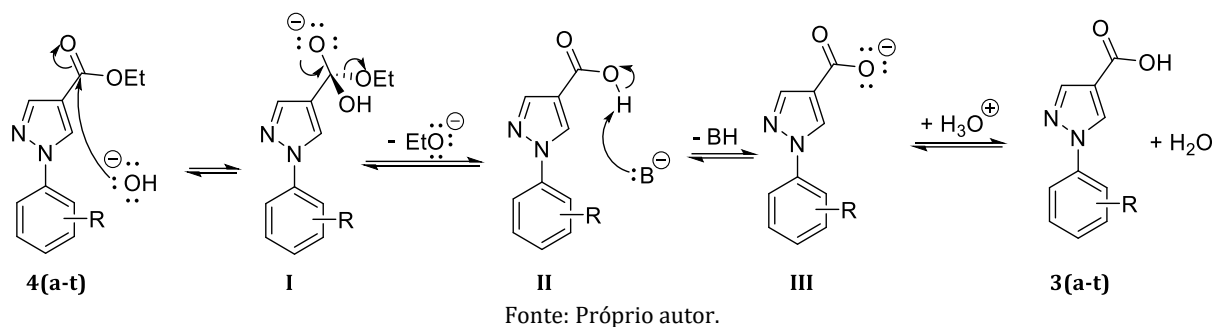
Tabela 2 – Dados de FT-IR para os intermediários 3(a-t) sintetizados.

Derivado	Ligações Químicas /valores em n° de onda (cm <sup>-1</sup> )		
	O-H (ácido)	C=O (ácido)	C=C/C=N (aromático)
3a (H)	3115-2520	1656	1560-1506
3b (3-Cl)	3114-2522	1672	1593-1491
3c (4-Cl)	3118-2522	1662	1562-1502
3d (2,4-diCl)	3077-2514	1678	1556-1497
3e (3,4-diCl)	3128-2508	1669	1556-1486
3f (3,5-diCl)	3127-2598	1686	1582-1559
3g (3-F)	3120-2496	1667	1568-1479
3h (4-F)	3117-2513	1663	1562-1513
3i (3-Br)	3114-2519	1671	1563-1488
3j (4-Br)	3116-2523	1659	1568-1500
3k (3-CH <sub>3</sub> )	3142-2494	1710	1559-1502
3l (4-CH <sub>3</sub> )	3117-2516	1660	1560-1521
3m (3-NO <sub>2</sub> )	3150-2512	1680	1561-1451
3n (4-NO <sub>2</sub> )	3116-2521	1663	1561-1506
3o (4-OCH <sub>3</sub> )	3115-2520	1658	1561-1519
3p (3-Cl, 4-CH <sub>3</sub> )	3117-2525	1663	1563-1508
3q (3-CF <sub>3</sub> )	3122-2526	1662	1571-1488
3r (4-CF <sub>3</sub> )	3120-2524	1662	1567-1528
3s (2,3-diCl)	3089-2605	1687	1560-1479
3t (3,5-diCF <sub>3</sub> )	3131-2524	1687	1565-1494

Fonte: Próprio autor.

O mecanismo da reação para a obtenção dos intermediários **3(a-t)** consiste em uma hidrólise básica (Esquema 17). Inicialmente, ocorre a adição nucleofílica da hidroxila ao carbono carbonílico dos reagentes **4(a-t)**, formando um intermediário tetraédrico **I**. Em seguida, ocorre a saída de etóxido formando **II**. Subsequentemente, o etóxido abstrai o hidrogênio, produzindo os carboxilatos **III** e uma molécula de etanol. Por fim, o meio é acidificado, protonando os carboxilatos e gerando os produtos desejados **3(a-t)** (SOLOMONS, 2024).

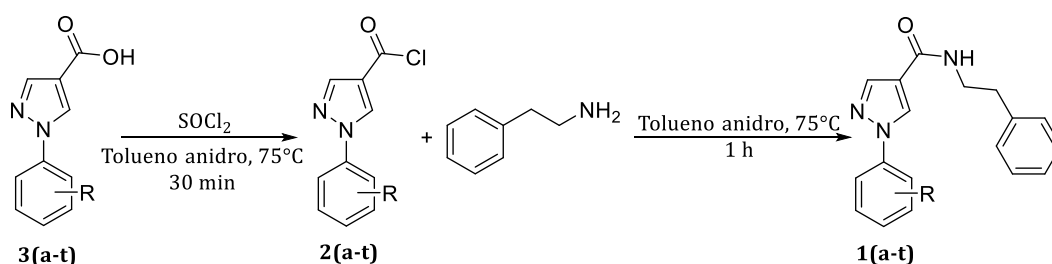
Esquema 17 – Mecanismo para as sínteses dos intermediários **3(a-t)**.



### 5.3 Sínteses dos produtos finais 1-*aryl-N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)**

Todos os 20 produtos finais propostos foram sintetizados, com uma faixa de rendimentos de 15 a 93% e caracterizados quanto ao ponto de fusão (PF) (Tabela 3). Dos 20 compostos planejados todos são inéditos, exceto o produto **1e** que, apesar de não ser inédito, não foi encontrado seu valor de PF. Para o derivado **1q** notou-se que o ponto de fusão é maior que a capacidade do aparelho utilizado, devido a isso foi considerado que seu ponto de fusão é > 360°C. A metodologia de síntese dos compostos é mostrada no esquema 18 e detalhada no tópico 3.1.3. Todos os derivados **1(a-t)** estão representados no esquema 19.

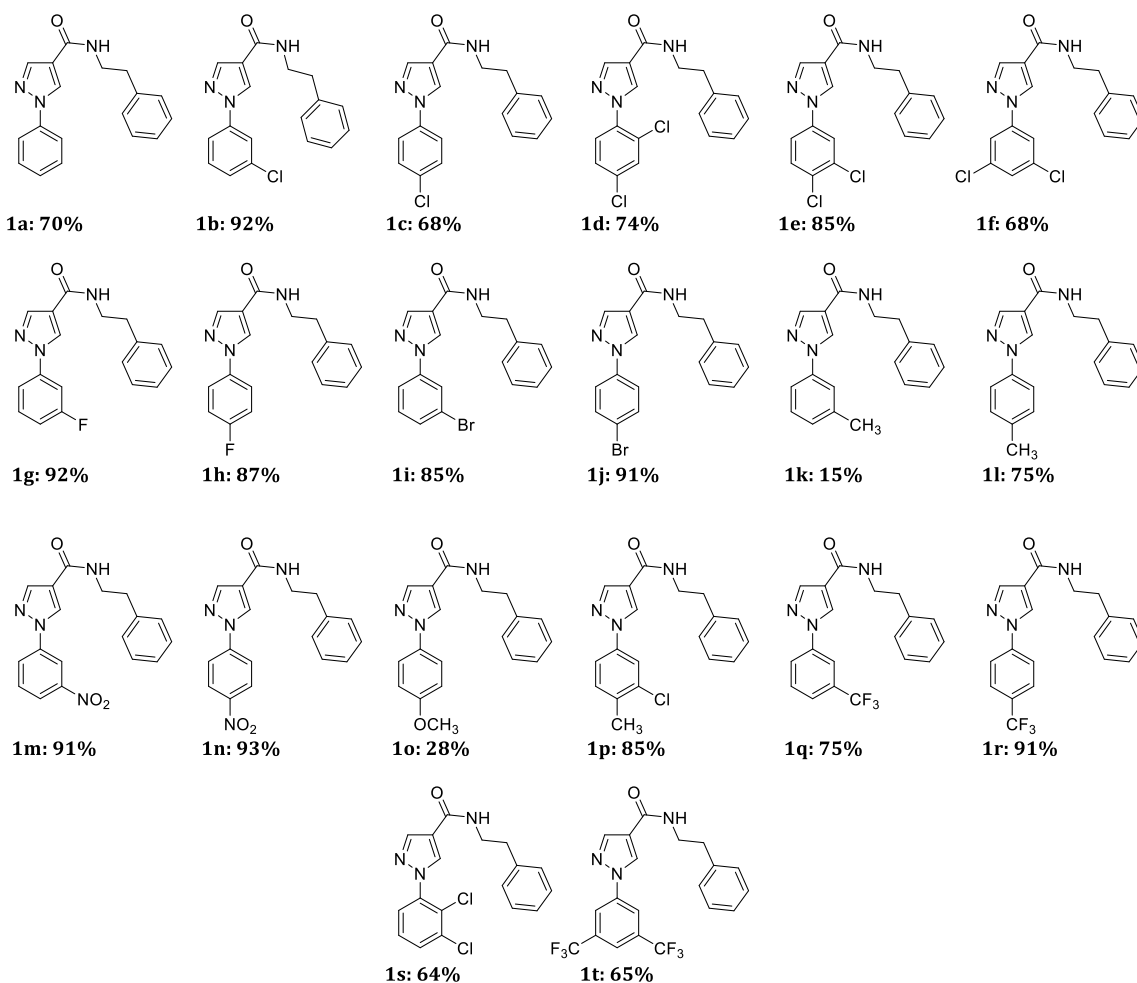
Esquema 18 - Rota sintética dos produtos finais **1(a-t)**.



R: a= H; b= 3-Cl; c= 4-Cl; d= 2,4-diCl; e= 3,4-diCl; f= 3,5-diCl; g= 3-F; h= 4-F; i= 3-Br; j= 4-Br; k= 3-CH<sub>3</sub>; l= 4-CH<sub>3</sub>; m= 3-NO<sub>2</sub>; n= 4-NO<sub>2</sub>; o= 4-OCH<sub>3</sub>; p= 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>; q= 3-CF<sub>3</sub>; r= 4-CF<sub>3</sub>; s= 2,3-diCl; t= 3,5-diCF<sub>3</sub>.

Fonte: Próprio Autor,

**Esquema 19 - Representações estruturais e rendimentos dos produtos finais 1(a-t).**



Fonte: Próprio autor.

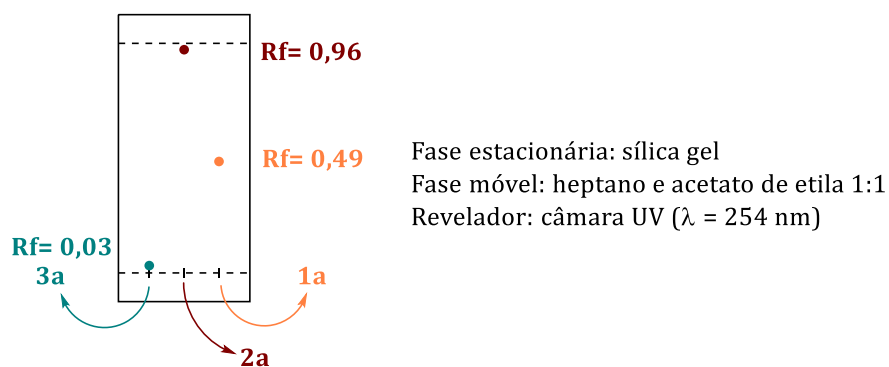
**Tabela 3 – Pontos de fusão dos produtos 1(a-t).**

Derivados	PF experimental (°C)	Derivados	PF experimental (°C)
<b>1a (H)</b>	176-177	<b>1k (3-CH<sub>3</sub>)</b>	134-135
<b>1b (3-Cl)</b>	178-179	<b>1l (4-CH<sub>3</sub>)</b>	236-237
<b>1c (4-Cl)</b>	225-227	<b>1m (3-NO<sub>2</sub>)</b>	205-206
<b>1d (2,4-diCl)</b>	169-170	<b>1n (4-NO<sub>2</sub>)</b>	266-267
<b>1e (3,4-diCl)</b>	229-231	<b>1o (4-OCH<sub>3</sub>)</b>	192-194
<b>1f (3,5-diCl)</b>	170-171	<b>1p (3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>)</b>	198-199
<b>1g (3-F)</b>	195-196	<b>1q (3-CF<sub>3</sub>)</b>	> 360
<b>1h (4-F)</b>	199-200	<b>1r (4-CF<sub>3</sub>)</b>	269-270
<b>1i (3-Br)</b>	181-182	<b>1s (2,3-diCl)</b>	122-124
<b>1j (4-Br)</b>	244-245	<b>1t (3,5-diCF<sub>3</sub>)</b>	183-184

Fonte: Próprio autor.

As reações para síntese do produto **1(a-t)** foram acompanhadas por CCD. Como exemplo, na figura 31 é ilustrada a placa obtida na síntese do produto **1a**.

**Figura 31** – Representação da placa de CCD da síntese do produto final **1a**.



Fonte: Próprio autor.

Todos os produtos finais sintetizados foram caracterizados por FT-IR e seus espectros estão no anexo C (Espectros 41-60). Como exemplo para a discussão, o espectro do produto **1a** está mostrado na figura 32. No espectro é observada uma banda em  $3308 \text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação N-H da amida, enquanto as bandas entre  $3155$  e  $3032 \text{ cm}^{-1}$  são relativas aos estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  nos sistemas aromáticos. Na região de  $2925$  e  $2867 \text{ cm}^{-1}$  foram identificadas as bandas provenientes de estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ). A banda associada ao estiramento da carbonila da amida está em  $1631 \text{ cm}^{-1}$  e na faixa de  $1569$  a  $1501 \text{ cm}^{-1}$  estão as bandas de estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos. É importante destacar que não foram observadas bandas características de ácido carboxílico **3a**, assim como do intermediário cloreto de ácido **2a**, evidenciando a ocorrência da reação. Os principais dados obtidos para todos os derivados sintetizados estão organizados na tabela 4. Nos derivados **1m** e **1n** foram identificadas bandas referentes aos estiramentos do grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ). Para **1m**  $\nu_{\text{as}}$  em  $1529 \text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{s}}$  em  $1348 \text{ cm}^{-1}$ , e para **1n**  $\nu_{\text{as}}$  em  $1513 \text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{\text{s}}$  em  $1342 \text{ cm}^{-1}$ .

Figura 32 – Espectro FT-IR do produto final **1a**.

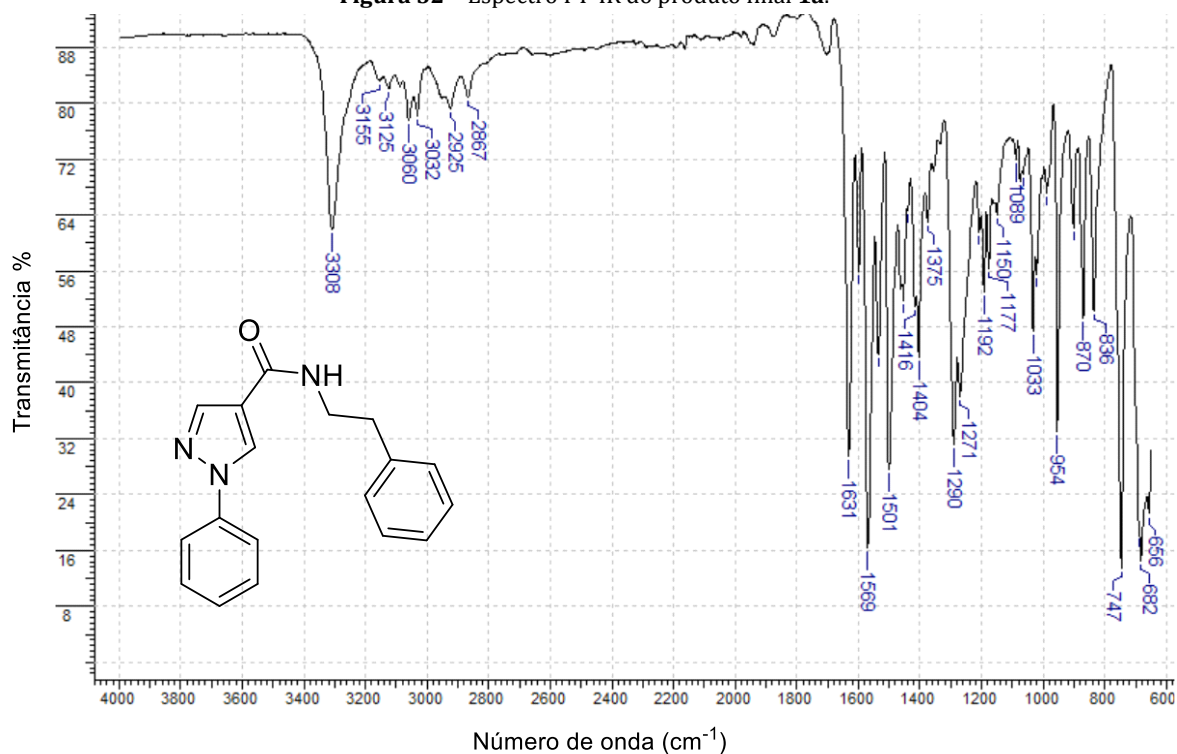


Tabela 4 – Dados de FT-IR para os produtos finais **1(a-t)** sintetizados.

Derivado	Ligações Químicas/valores em n° de onda (cm <sup>-1</sup> )				
	N-H	C <sub>sp2</sub> -H	CH <sub>2</sub>	C=O (amida)	C=C/C=N (aromático)
<b>1a (H)</b>	3308	3155-3032	2925-2867	1631	1569-1501
<b>1b (3-Cl)</b>	3312	3086-3029	2926-2866	1632	1593-1484
<b>1c (4-Cl)</b>	3315	3154-3030	2924-2856	1634	1569-1497
<b>1d (2,4-diCl)</b>	3287	3091-3053	2928-2878	1627	1567-1493
<b>1e (3,4-diCl)</b>	3320	3089-3029	2924-2865	1634	1567-1483
<b>1f (3,5-diCl)</b>	3315	3090-3031	2924-2865	1632	1583-1473
<b>1g (3-F)</b>	3317	3124-3031	2922-2865	1633	1571-1496
<b>1h (4-F)</b>	3315	3124-3032	2924-2867	1634	1571-1511
<b>1i (3-Br)</b>	3310	3154-3030	2924-2866	1631	1568-1483
<b>1j (4-Br)</b>	3341	3154-3030	2931-2879	1621	1568-1496
<b>1k (3-CH<sub>3</sub>)</b>	3328	3129-3027	2922-2865	1631	1568-1498
<b>1l (4-CH<sub>3</sub>)</b>	3303	3114-3005	2916-2866	1644	1567-1516
<b>1m (3-NO<sub>2</sub>)</b>	3320	3114-3031	2929-2876	1631	1570-1494
<b>1n (4-NO<sub>2</sub>)</b>	3333	3126-3031	2923-2865	1637	1571-1504
<b>1o (4-OCH<sub>3</sub>)</b>	3268	3145-3028	2998-2837	1624	1566-1497
<b>1p (3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>)</b>	3316	3150-3029	2925-2865	1633	1567-1504
<b>1q (3-CF<sub>3</sub>)</b>	3315	3129-3029	2926-2866	1632	1571-1457
<b>1r (4-CF<sub>3</sub>)</b>	3316	3124-3032	2925-2866	1634	1571-1524
<b>1s (2,3-diCl)</b>	3300	3077-3027	2931-2870	1631	1567-1474
<b>1t (3,5-diCF<sub>3</sub>)</b>	3315	3115-3073	2942	1632	1573-1491

Fonte: Próprio autor.

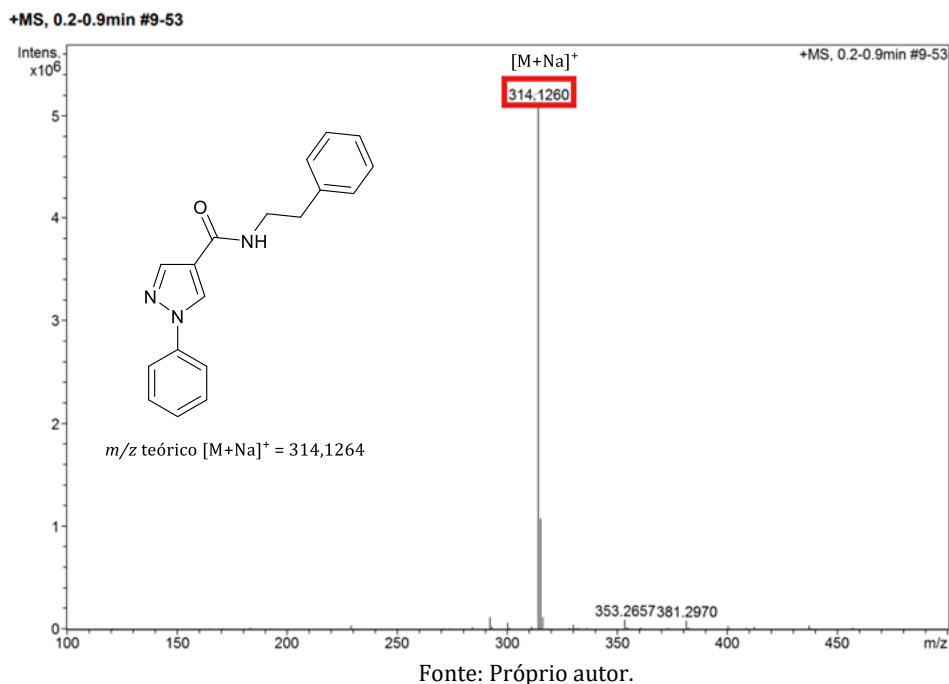
Os produtos sintetizados foram analisados por HRMS, exceto **1r** e **1s**, cujas análises estão em andamento. Todos os espectros se encontram no anexo D (Espectros 61-78) e na tabela 5 estão os valores teóricos e experimentais das razões  $m/z$ . A título de exemplificação, o espectro de **1a** está mostrado na figura 33.

**Tabela 5** - Valores teóricos e experimentais da razão  $m/z$  obtidos dos espectros HRMS das substâncias **1(a-t)** e os respectivos erros relativos.

Derivados	$m/z$ teórico [M+Na] <sup>+</sup>	$m/z$ experimental [M+Na] <sup>+</sup>	Erro relativo (ppm)	$m/z$ teórico [M+H] <sup>+</sup>	$m/z$ experimental [M+H] <sup>+</sup>	Erro relativo (ppm)
<b>1a (H)</b>	314,1264	314,1260	1,3	292,1445	-	-
<b>1b (3-Cl)</b>	348,0875	348,0875	0,0	326,1055	326,1056	0,3
<b>1c (4-Cl)</b>	348,0875	348,0870	1,4	326,1055	-	-
<b>1d (2,4-diCl)</b>	382,0485	382,0459	6,8	360,0665	-	-
<b>1e (3,4-diCl)</b>	382,0485	382,0473	3,1	360,0665	-	-
<b>1f (3,5-diCl)</b>	382,0485	382,0478	1,8	360,0665	360,0652	3,6
<b>1g (3-F)</b>	332,1170	332,1165	1,5	310,1351	-	-
<b>1h (4-F)</b>	332,1170	332,1169	0,3	310,1351	-	-
<b>1i (3-Br)</b>	392,0369	392,0374	1,3	370,0550	370,0553	0,8
<b>1j (4-Br)</b>	392,0369	392,0388	4,8	370,0550	-	-
<b>1k (3-CH<sub>3</sub>)</b>	328,1421	328,1432	3,4	306,1601	-	-
<b>1l (4-CH<sub>3</sub>)</b>	328,1421	328,1415	1,8	306,1601	-	-
<b>1m (3-NO<sub>2</sub>)</b>	359,1115	359,1107	2,2	337,1296	-	-
<b>1n (4-NO<sub>2</sub>)</b>	359,1115	359,1110	1,4	337,1296	-	-
<b>1o (4-OCH<sub>3</sub>)</b>	344,1370	344,1373	0,9	322,1551	-	-
<b>1p (3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>)</b>	362,1031	362,1024	1,9	340,1212	-	-
<b>1q (3-CF<sub>3</sub>)</b>	382,1138	382,1134	1,0	360,1319	-	-
<b>1r (4-CF<sub>3</sub>)</b>	382,1138	Em análise	-	360,1319	Em análise	-
<b>1s (2,3-diCl)</b>	382,0485	Em análise	-	360,0665	Em análise	-
<b>1t (3,5-diCF<sub>3</sub>)</b>	450,1012	450,1018	1,3	428,1193	-	-

Fonte: Próprio Autor,

Figura 33 - Espectro HRMS de **1a**.



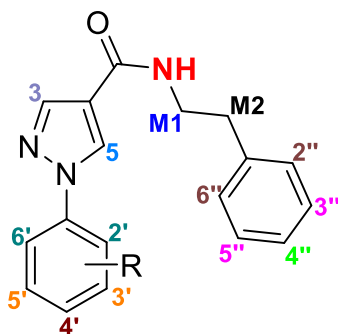
O pico com  $m/z$  314,1260 é referente à massa da molécula cationizada com sódio  $[M+Na]^+$ , cujo erro foi de 1,3 ppm. Os erros relativos, em ppm, foram calculados de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Erro relativo} = \frac{|\text{Valor teórico} - \text{Valor experimental}|}{\text{Valor teórico}} \cdot 10^6$$

Para todos os compostos sintetizados as massas experimentais  $[M+Na]^+$  foram muito próximas aos valores teóricos, com erro de 0 a 6,8 ppm. No caso dos derivados **1b**, **1f** e **1i** foram identificados o íon molecular protonado  $[M+H]^+$  com erro variando de 0,3 a 3,6 ppm. Para os derivados **1b**, **1c** e **1p** nota-se o pico  $[M+2+Na]^+$  com 1/3 da intensidade do pico  $[M+Na]^+$ , característico de produtos monoclorados. Nos espectros dos derivados **1d**, **1e**, **1f** e **1s** é observado o pico  $[M+2+Na]^+$ , com 2/3 da intensidade do pico  $[M+Na]^+$ , conforme esperados para produtos diclorados. Nos espectros dos derivados **1i** e **1j** foi observado o pico  $[M+2+Na]^+$  ligeiramente menos intenso do que o pico  $[M+Na]^+$  (cerca de 97%) típico de produtos monobromados.

Todos os produtos sintetizados foram analisados por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , cujos espectros constam nos anexos E (Espectros 79-98) e F (Espectros 98-118), respectivamente. Para melhor discussão dos resultados, na figura 34 está representada a estrutura geral da série **1(a-t)**, destacando os átomos de hidrogênio. Na tabela 6 são mostrados os resultados das análises de RMN de  $^1\text{H}$  da série **1(a-t)**. As análises comprovam que as estruturas propostas foram obtidas.

Figura 34 - Legenda da representação da série **1(a-t)** para análise de RMN de  $^1\text{H}$ .



Fonte: Próprio autor.

Tabela 6 - Dados de RMN de  $^1\text{H}$  dos produtos **1(a-t)** sintetizados.

Derivados	$\delta$ em ppm; multiplicidade; J em Hz													
	5	NH	3	2'	6'	3'	5'	4'	2'', 3'', 5'' e 6''	4''	M1	M2	CH <sub>3</sub>	
<b>1a (H)</b>	8,89; s	8,33; t; 5,6	8,13; s	7,85; dd; 8,6; 2,2		7,53; dd; 8,6; 7,3		7,36; tt; 7,3; 2,2	7,33 - 7,23 ; m	7,21; tt; 7,2; 3,1	3,49 - 3,45; m	2,84; t; 7,6	-	
<b>1b (3-Cl)</b>	8,98; s	8,33; t; 5,6	8,16; s	7,96; t; 2,1	7,85; ddd; 8,1; 2,1; 0,9		-	7,55; t; 8,1	7,43; ddd; 8,1; 2,1; 0,9	7,34 - 7,23; m	7,21; tt; 7,1; 1,6	3,50 - 3,44; m	2,84; t; 7,7	-
<b>1c (4-Cl)</b>	8,92; s	8,36; t; 5,6	8,15; s	7,89; d 8,9		7,59; d 8,9		-	7,33 - 7,29; m	7,21; tt; 7,0; 1,4	3,50 - 3,44; m	2,83; t; 7,4	-	
<b>1d (2,4-diCl)</b>	8,55; s	8,38; t; 5,6	8,14; s	-	7,67; d; 8,5	7,92; d; 2,2	7,62; dd; 8,5; 2,2	-	7,32 - 7,24; m	7,21; tt; 7,2; 1,4	3,48 - 3,45; m	2,83; t; 7,9	-	
<b>1e (3,4-diCl)</b>	9,00; s	8,36; t; 5,6	8,17; s	8,16; d; 2,6	7,88; dd; 8,9; 2,6		-	7,79; d; 8,9	-	7,33 - 7,23; m	7,20; tt; 7,2; 1,6	3,49 - 3,43; m	2,83; t; 7,7	-
<b>1f (3,5-diCl)*</b>	9,04; s	8,36; t; 5,6	8,18; s	7,97; d; 1,8		-	-	7,60; t; 1,8	7,33 - 7,23; m	7,20; tt; 7,1; 1,6	3,49 - 3,44; m	2,83; t; 7,7	-	
<b>1g (3-F)</b>	8,97; s	8,34; t; 5,6	8,16; s	7,59 - 7,55 m		7,76 - 7,73; m	-	7,76 - 7,73; m	7,23 - 7,19; m	7,34 - 7,23; m	7,23 - 7,19; m	3,49 - 3,45; m	2,84; t; 7,5	-
<b>1h (4-F)</b>	8,87; s	8,34; t; 5,6	8,13; s	7,89; dd; 8,7; 4,9		7,38; t; 8,7		-	7,33 - 7,23; m	7,21; tt; 7,0; 1,6	3,49 - 3,44; m	2,84; t; 7,8	-	
<b>1i (3-Br)</b>	8,98; s	8,34; t; 5,6	8,16; s	8,09; t; 2,0	7,89; ddd; 8,1; 2,0; 1,0		-	7,49; t; 8,1	7,56; ddd; 8,1; 2,0; 1,0	7,34 - 7,23; m	7,21; tt; 7,0; 1,5	3,49 - 3,44; m	2,83; t; 7,4	-
<b>1j (4-Br)</b>	8,93; s	8,35; t; 5,6	8,15; s	7,72; d 8,9		7,82; d 8,9		-	7,35 - 7,23; m	7,21; tt; 7,1; 1,5	3,49 - 3,44; m	2,83; t; 7,7	-	
<b>1k (3-CH<sub>3</sub>)</b>	8,86; s	8,30; t; 5,6	8,11; s	7,69; t; 2,0	7,63; dd; 8,0; 2,0		-	7,40; t; 7,8	7,18; dt; 7,8; 2,0	7,33 - 7,23; m	7,21; tt; 7,2; 1,5	3,49 - 3,45; m	2,84; t; 7,6	2,39; s
<b>1l (4-CH<sub>3</sub>)</b>	8,82; s	8,31; t; 5,6	8,09; s	7,71; d; 8,5		7,33 - 7,25; m		-	7,33 - 7,25; m	7,21; tt; 7,2; 1,5	3,48 - 3,44; m	2,84; t; 7,5	2,35; s	
<b>1m (3-NO<sub>2</sub>)</b>	9,13; s	8,38; t; 5,7	8,22; s	8,64; t; 2,2	8,20; ddd; 8,2; 2,2; 0,9		-	7,83; t; 8,2	8,34; ddd; 8,2; 2,2; 0,9	7,35 - 7,24; m	7,21; tt; 7,2; 1,5	3,50 - 3,46; m	2,85; t; 7,7	-
<b>1n (4-NO<sub>2</sub>)</b>	9,12; s	8,42; t; 5,0	8,25; s	8,14; d 9,2		8,39; d 9,2		-	7,35 - 7,24; m	7,21; tt; 7,0; 1,5	3,50 - 3,46; m	2,85; t; 7,4	-	
<b>1o (4-OCH<sub>3</sub>)</b>	8,77; s	8,30; t; 5,6	8,08; s	7,75; d 9,0		7,07; d 9,0		-	7,34 - 7,23; m	7,21; tt; 7,0; 1,5	3,49 - 3,43; m	2,83; t; 7,6	3,80; s	
<b>1p (3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>)</b>	8,93; s	8,31; t; 5,6	8,13; s	7,93; d; 2,3	7,75; dd; 8,3; 2,3		-	7,50; d; 8,3	-	7,34 - 7,23; m	7,21; tt; 7,2; 1,5	3,49 - 3,45; m	2,83; t; 7,8	2,36; s
<b>1q (3-CF<sub>3</sub>)</b>	9,08; s	8,35; t; 5,7	8,18; s	8,20; s	7,36 - 7,24; m		-	7,77; t; 7,8	7,72; d; 7,9	7,36 - 7,24; m	7,21; tt; 7,1; 1,5	3,49 - 3,45; m	2,84; t; 7,7	-
<b>1r (4-CF<sub>3</sub>)</b>	9,05; s	8,38; t; 5,6	8,20; s	8,09; d 8,5		7,91; d 8,5		-	7,32 - 7,25; m	7,21; tt; 7,1; 1,5	3,50 - 3,46; m	2,83; t; 7,4	-	
<b>1s (2,3-diCl)</b>	8,56; s	8,37; t; 5,7	8,14; s	-	7,82; dd; 8,0; 1,5		-	7,55; t; 8,0	7,62; dd; 8,0; 1,5	7,32 - 7,24; m	7,21; tt; 7,3; 1,3	3,48 - 3,45; m	2,83; t; 7,5	-
<b>1t (3,5-diCF<sub>3</sub>)</b>	9,28; s	8,39; t; 5,6	8,26; s	8,56; s		-	-	8,10; s	7,33 - 7,25; m	7,21; tt; 7,2; 1,4	3,51 - 3,46; m	2,85; t; 7,7	-	

\* Espectro revelou impurezas.

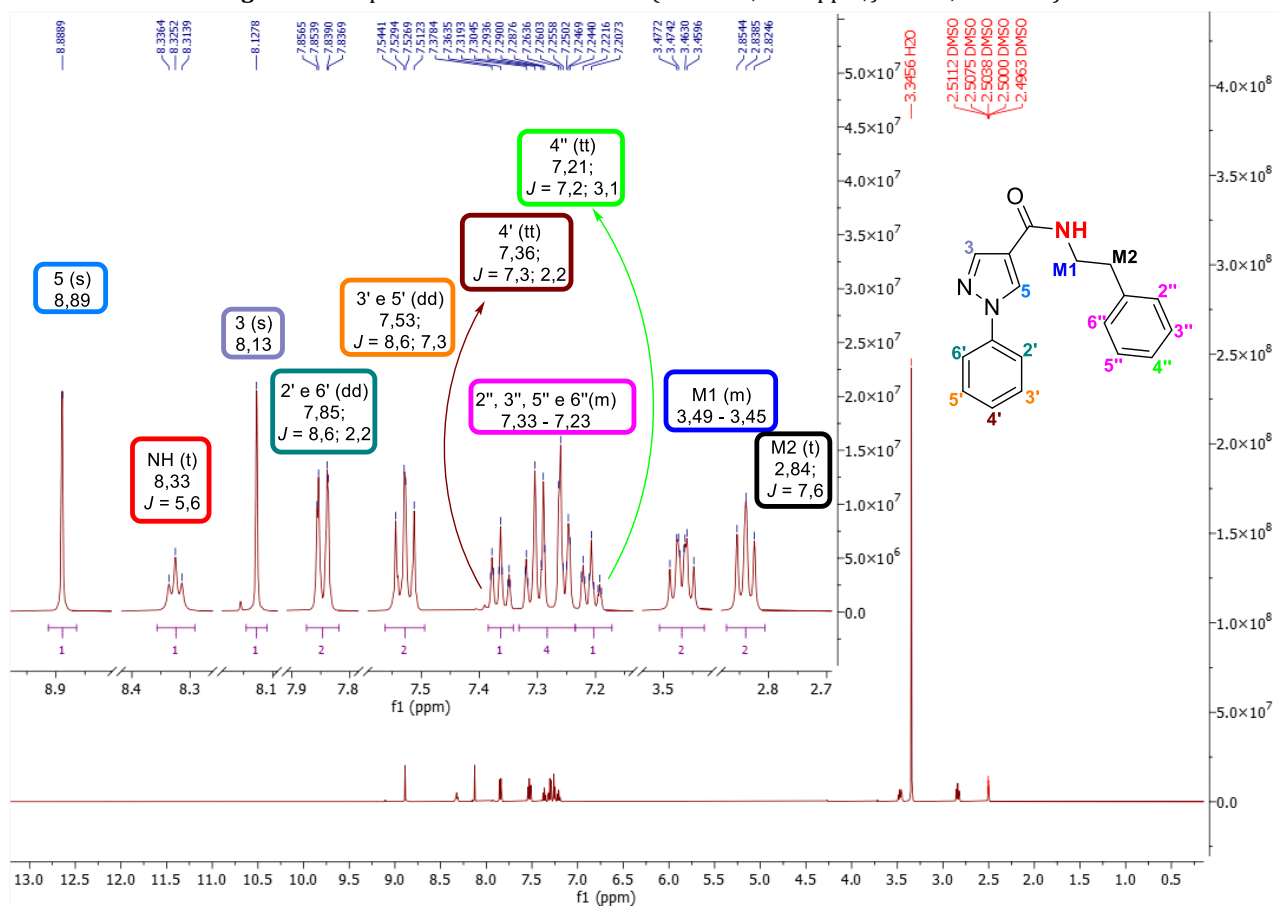
Fonte: Próprio autor.

Para todos os derivados, os 2 sinais simpletos (s) relativos aos átomos de hidrogênio das posições 5 e 3 do pirazol foram identificados em  $\delta$  9,28 - 8,55 e 8,26 - 8,08 ppm, respectivamente. O sinal tripleto (t) em  $\delta$  8,42 - 8,30 ppm é referente ao átomo de hidrogênio da amida (N-H), que acopla com os átomos de hidrogênios metilênicos (CH<sub>2</sub>) com  $^3J= 5,7 - 5,0$  Hz. Há também um conjunto de sinais que se refere aos hidrogênios do anel benzênico ligado aos espaçadores metilênicos. O primeiro sinal é um multipletto (m) em  $\delta$  7,36 - 7,24 ppm referente aos átomos 2'', 3'', 5'' e 6'' e o segundo sinal é um tripleto de tripletos (tt) em  $\delta$  7,21 - 7,20 ppm ( $^3J= 7,2 - 7,0$ ;  $^4J= 3,1 - 1,4$  Hz) relativo ao átomo de hidrogênio 4'', exceto para o derivado **1g**, cujo sinal foi um multipletto em  $\delta$  7,22 - 7,19 ppm. Por último, tem-se os sinais dos espaçadores metilênicos, sendo um multipletto (m) em  $\delta$  3,51 - 3,43 ppm referente aos dois átomos de hidrogênio chamados de M1 e um tripleto (t) em  $\delta$  2,85 - 2,83 ppm ( $^3J= 7,9 - 7,4$  Hz) associado aos átomos de hidrogênio M2. Os demais sinais relativos aos átomos de hidrogênio do anel benzênico ligado ao pirazol variaram bastante, devido aos diferentes substituintes e respectivas posições. Portanto, nos itens a seguir será feita uma análise detalhada de acordo com as posições e os tipos de substituintes. A título de exemplificação, o espectro do derivado **1a** é mostrado na figura 35. Os demais espectros, como já mencionado, estão nos anexos.

### 5.3.1 Análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do derivado 1a

Foram identificados 2 sinais simpletos (s) relativos aos átomos de hidrogênio das posições 5 e 3 do pirazol em  $\delta$  8,89 e 8,13 ppm, respectivamente. O sinal tripleto (t) em  $\delta$  8,33 ppm é referente ao átomo de hidrogênio da amida (N-H), que acopla com os átomos de hidrogênios metilênicos (CH<sub>2</sub>) com  $^3J= 5,6$  Hz. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico ligado ao pirazol foram: um dupletto de dupletos (dd) em  $\delta$  7,85 ppm ( $^3J= 8,6$ ;  $^4J= 2,2$  Hz) associado aos átomos de hidrogênio equivalentes 2' e 6', um dupletto de dupletos (dd) localizado em  $\delta$  7,53 ppm ( $^3J= 8,6$ ;  $7,3$  Hz) que se refere aos átomos de hidrogênio equivalentes 3' e 5' e o tripleto de tripletos (tt) em  $\delta$  7,36 ppm ( $^3J= 7,3$   $^4J= 2,2$  Hz) relativo ao átomo de hidrogênio 4'. Há também um conjunto de sinais que se refere aos hidrogênios do anel benzênico ligado aos espaçadores metilênicos. O primeiro sinal é um multipletto (m) em  $\delta$  7,33 - 7,23 ppm referente aos átomos 2'', 3'', 5'' e 6'' e o segundo sinal é um tripleto de tripletos (tt) em  $\delta$  7,21 ppm ( $^3J= 7,2$   $^4J= 3,1$  Hz) relativo ao átomo de hidrogênio 4''. Por último, tem-se os sinais dos espaçadores metilênicos, sendo um multipletto (m) em  $\delta$  3,49 - 3,45 ppm referente aos dois átomos de hidrogênio chamados de M1 e um tripleto (t) em  $\delta$  2,84 ppm ( $^3J= 7,6$  Hz) associado aos átomos de hidrogênio M2.

Figura 35 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1a** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz, DMSO- $d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

### 5.3.2 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados **1(a-t)** *meta*-substituídos

Os derivados *meta*-substituídos são: **1b**, **1g**, **1i**, **1k**, **1m** e **1q**. Os espectros correspondentes estão nos anexos 80, 85, 87, 89, 91 e 95, respectivamente. Para os derivados **1b**, **1i**, **1k** e **1m** foi identificado um tripleto (t) em  $\delta$  8,64 – 7,69 ppm ( $^4J$  = 2,2 – 2,0 Hz) associado ao átomo de hidrogênio 2'. Para o derivado **1g** o sinal foi um multipletto (m) em  $\delta$  7,59 - 7,55 ppm e para **1q** foi um simpleto (s) em  $\delta$  8,20 ppm. Ao hidrogênio 4' foi atribuído um sinal dupletto de dupletto de dupletos (ddd) para os derivados **1b**, **1i** e **1m** em  $\delta$  8,34 - 7,43 ppm ( $^3J$  = 8,2 – 8,1;  $^4J$  = 2,2 – 0,9 Hz) enquanto para os derivados **1g**, **1k** e **1q** foram identificados sinais multipletto (m) em  $\delta$  7,23 - 7,19 ppm, dupletto de tripletos (dt) em  $\delta$  7,18 ppm ( $^3J$  = 7,8 ;  $^4J$  = 2,0 Hz) e dupletto (d) em  $\delta$  7,72 ppm ( $^3J$  = 7,9 Hz), respectivamente. O sinal referente ao átomo de hidrogênio 5' foi um tripleto (t) em  $\delta$  7,83 – 7,40 ppm ( $^3J$  = 8,2 – 7,8 Hz), para todos os derivados *meta*-substituídos, exceto para **1g** que teve um sinal multipletto (m) em  $\delta$  7,76 - 7,73 ppm. Por fim, o átomo de hidrogênio 6' apresentou sinal ddd em  $\delta$  8,20 - 7,85 ppm ( $^3J$  = 8,2 – 8,1;  $^4J$  = 2,2 – 0,9 Hz) para os derivados **1b**, **1i** e **1m**, já os derivados **1g** e **1q** tiveram sinais multipletos (m) em  $\delta$  7,76 - 7,24 ppm e o derivado **1k** teve um sinal dupletto de dupletos (dd) em  $\delta$  7,63 ppm ( $^3J$  = 8,0;  $^4J$  = 2,0 Hz). O derivado **1k** apresentou um sinal simpleto (s) em  $\delta$  2,39 ppm referente ao grupo metil ( $\text{CH}_3$ ).

### 5.3.3 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados **1(a-t)** *para*-substituídos

Os derivados *para*-substituídos são: **1c**, **1h**, **1j**, **1l**, **1n**, **1o** e **1r**. Os espectros estão nos anexos 81, 86, 88, 90, 92, 93,96 respectivamente. Para os derivados **1c**, **1j**, **1l**, **1n**, **1o** e **1r** foi identificado um duplete (d) em  $\delta$  8,14 – 7,71 ppm ( $^3J= 9,2 - 8,5$  Hz) associado aos átomos de hidrogênio equivalentes 2' e 6'. Para o derivado **1h** o sinal foi um duplete de dupletos (dd) em  $\delta$  7,89 ppm ( $^3J= 8,7$  e 4,9 Hz). Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio equivalentes 3' e 5', para os derivados **1c**, **1j**, **1n**, **1o** e **1r** foi um duplete (d) em  $\delta$  8,39 – 7,59 ppm ( $^3J= 9,2 - 8,5$  Hz). Para o composto **1h** o sinal foi um tripleto em  $\delta$  7,38 ppm ( $^3J= 8,7$  Hz), e para o derivado **1l** o sinal foi um multiplete em  $\delta$  7,33- 7,25 ppm. O derivado **1l** apresentou também um sinal simpleto (s) em  $\delta$  2,35 ppm referente ao grupo metil ( $\text{CH}_3$ ).

### 5.3.4 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados **1(a-t)** 3', 5' *di*-substituídos

Os derivados 3', 5' *di*-substituídos são: **1f** e **1t**. Os espectros estão nos anexos 84 e 98, respectivamente. Para o derivado **1f** foi identificado um duplete (d) em  $\delta$  7,97 ppm ( $^4J= 1,8$  Hz) associado aos átomos de hidrogênio equivalentes 2' e 6'. Para o derivado **1t** o sinal foi um simpleto (s) em  $\delta$  8,56 ppm. Os sinais referentes ao átomo de hidrogênio 4' foram um tripleto (t) em  $\delta$  7,60 ppm ( $^4J= 1,8$  Hz) para o derivado **1f** e um simpleto em  $\delta$  8,10 ppm para **1t**.

### 5.3.5 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados **1(a-t)** 3', 4' *di*-substituídos

Os derivados 3', 4' *di*-substituídos são: **1e** e **1p**. Os espectros estão no anexo, 83 e 94, respectivamente. Foram identificados um duplete (d) em  $\delta$  8,16 - 7,93 ppm ( $^4J= 2,6 - 2,3$  Hz) associado ao átomo de hidrogênio 2', além de um sinal duplete (d) em  $\delta$  7,79 – 7,50 ppm ( $^3J= 8,9 - 8,3$  Hz) para o átomo de hidrogênio 5'. Os sinais referentes ao átomo de hidrogênio 6' foram um duplete de dupletos (dd) em  $\delta$  7,88 – 7,75 ppm ( $^3J=8,9 - 8,3$   $^4J= 2,6 - 2,3$  Hz).

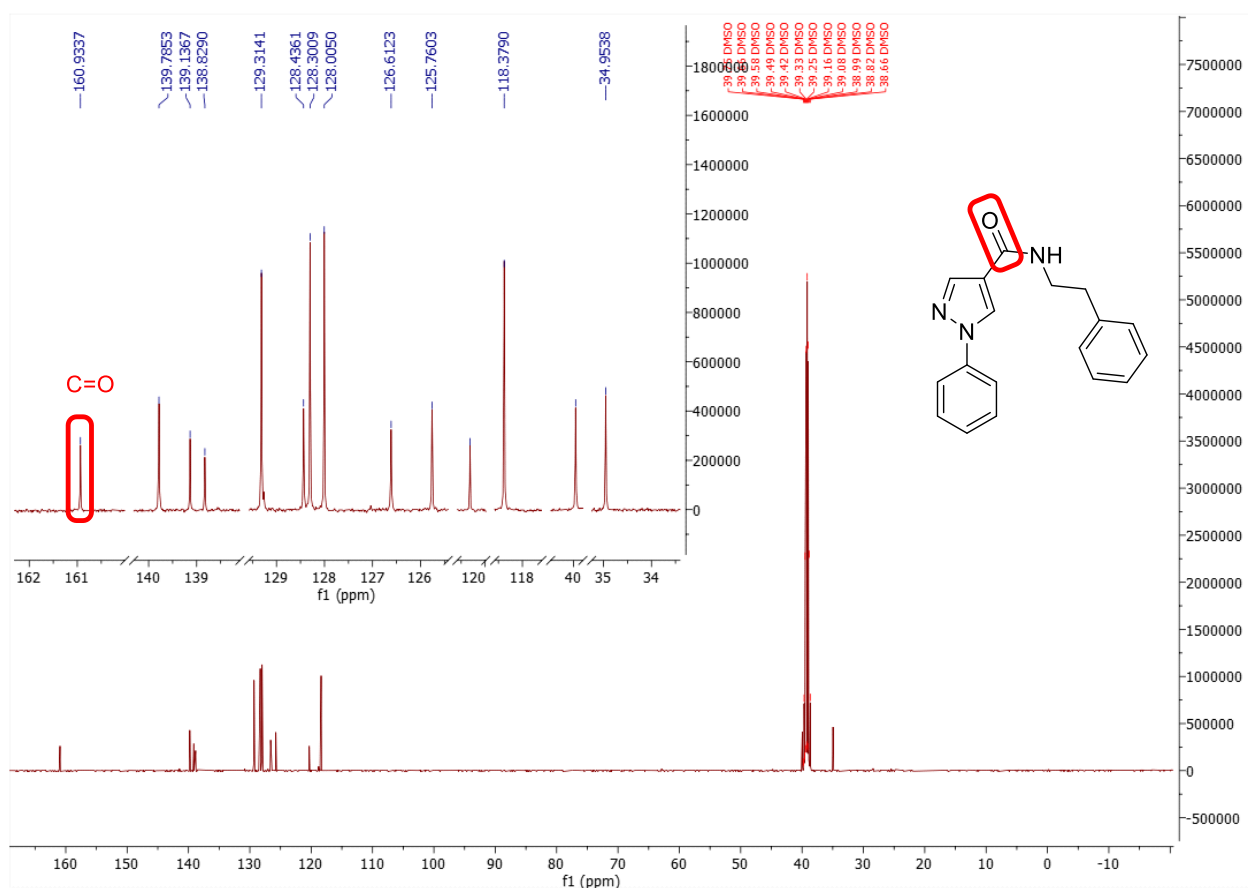
### 5.3.6 Análises dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos derivados **1(a-t)** 2', 4' e 2', 3' *di*-substituídos

Os derivados **1d** e **1s** são 2', 4' e 2', 3' *di*-substituídos, respectivamente. Os espectros estão no anexo, 82 e 97, respectivamente. Para o derivado **1d** foi identificado um duplete (d) em  $\delta$  7,67 ppm ( $^3J= 8,5$  Hz) associado ao átomo de hidrogênio 6'. Também foi identificado um sinal duplete (d) em  $\delta$  7,92 ppm ( $^4J= 2,2$  Hz) ppm para o átomo de hidrogênio 3'. O sinal referente ao átomo de hidrogênio 5' foi um duplete de dupletos (dd) em  $\delta$  7,62 ( $^3J=8,5$   $^4J= 2,2$  Hz). Para o derivado **1s** foram identificados dois dupletos de dupletos (dd) em  $\delta$  7,82 ppm ( $^3J= 8,0$   $^4J= 1,5$  Hz) e em  $\delta$  7,62 ppm ( $^3J= 8,0$   $^4J= 1,5$  Hz) referente aos hidrogênios 6' e 4'. Também foi identificado um tripleto (t) em  $\delta$  7,55 ppm ( $^3J= 8,0$  Hz).

### 5.3.7 Análises dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos derivados **1(a-t)**

Todos os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1(a-t)** apresentaram um sinal na região típica de carbonila de amida, em  $\delta$  164,0 a 160,5 ppm, e diversos sinais em  $\delta$  163,0 a 106,6 ppm, faixa característica de carbonos de anéis aromáticos. Nos espectros dos derivados sintetizados que contêm o grupo metil ( $\text{CH}_3$ ), **1k**, **1l**, **1o** e **1p**, há um sinal referente ao átomo de carbono em  $\delta$  21,5; 20,9; 34,7 e 19,5 ppm, respectivamente. Todos os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1(a-t)** analisados estão no anexo F (espectros 99 a 118). Na figura 36 consta o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1a** no qual foram identificados 14 sinais, conforme esperado.

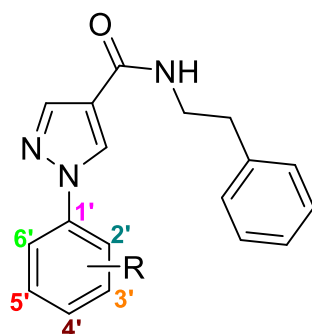
Figura 36 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1a** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

Nos espectros dos produtos fluorados **1g** e **1h** foram identificados sinais dupletos (d), enquanto nos espectros dos derivados **1q** e **1t** foram observados quadrupletos (qd). Tal fato se deve ao acoplamento heteronuclear entre o átomo de flúor e os átomos de carbono em sua vizinhança. A representação estrutural dos derivados **1(a-t)** na figura 37 é usada no intuito de auxiliar a análise dos acoplamentos heteronucleares entre carbono e flúor. Os dados referentes a tais acoplamentos são mostrados na tabela 7.

**Figura 37** - Legenda da representação da série **1(a-t)** para análise de RMN de  $^{13}\text{C}$ .



Fonte: Próprio autor.

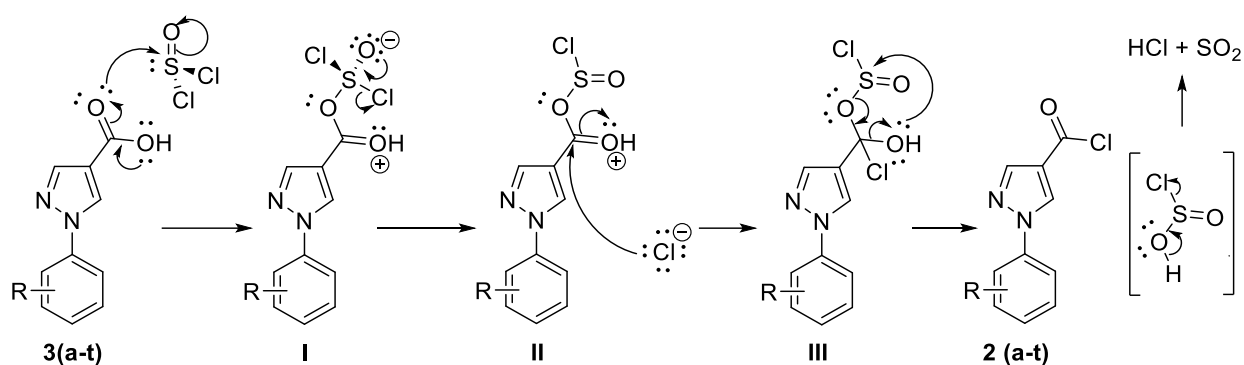
**Tabela 7** - Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos contendo flúor.

Derivados	$\delta$ em ppm; multiplicidade; J em Hz						
	1'	2'	6'	3'	5'	4'	CF <sub>3</sub>
<b>1g (3-F)</b>	141,06; d; 10,5	114,04; d; 21,1	115,03; d; 2,8	163,03; d; 244,0	132,03; d; 9,5	106,59; d; 26,8	-
<b>1h (4-F)</b>	136,25; d; 2,8	121,34; d; 8,6		116,89; d; 23,1		161,31; d; 244,1	-
<b>1q (3-CF<sub>3</sub>)</b>	-	123,84; qd; 3,8	-	130,86; qd; 32,3	-	115,69; qd; 3,9	124,02; qd; 273,4
<b>1r (4-CF<sub>3</sub>)</b>	-	-		126,89; d; 3,7		126,92; qd; 32,3	124,02; qd; 273,4
<b>1t (3,5-diCF<sub>3</sub>)</b>	-	119,62; qd; 4,1		132,18; qd; 33,5		119,62; qd; 4,1	123,51; qd; 273,2

Fonte: Próprio autor.

Os mecanismos de obtenção de **1(a-t)** são mecanismos clássicos da química orgânica. A primeira parte (Esquema 20) consiste na formação dos cloretos de ácido **2(a-t)**. Inicialmente, ocorre uma adição nucleofílica do par de elétrons não-ligante da hidroxila do reagente **3(a-t)** ao átomo de enxofre do  $\text{SOCl}_2$ , dando origem ao intermediário **I** que, em seguida, sofre uma reação de eliminação com a saída de cloreto e a formação do intermediário **II**. Posteriormente, a carbonila sofre uma adição nucleofílica do ânion cloreto, formando o intermediário **III** que, ao eliminar o ácido sulfuroclorídico, que se decompõe em  $\text{HCl}$  e  $\text{SO}_2$ , produz os intermediários-chave **2(a-t)** (SOLOMONS, 2024).

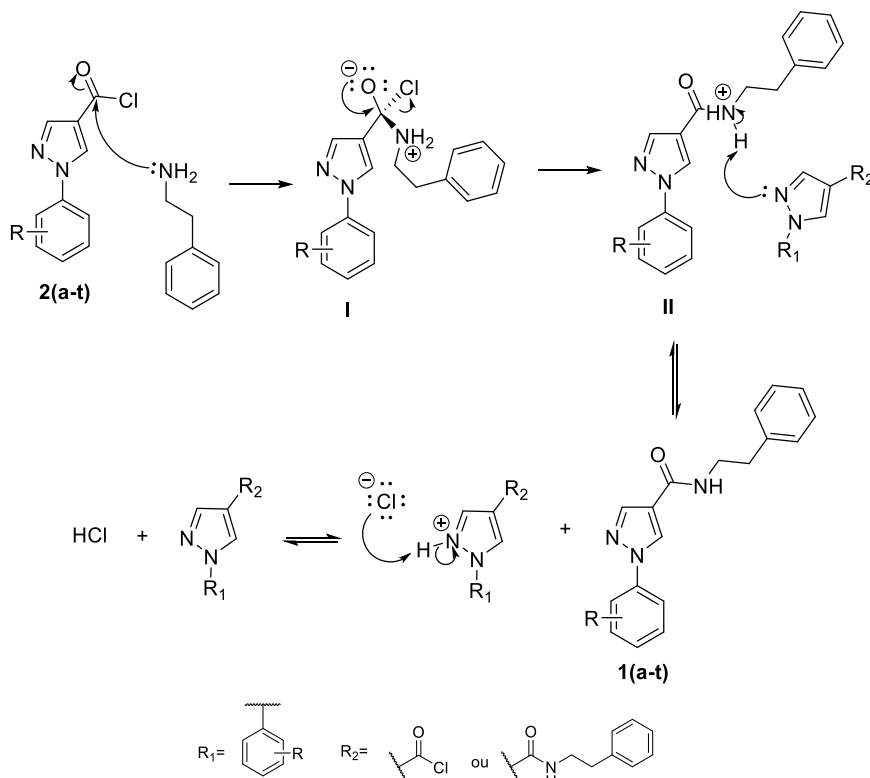
**Esquema 20** - Mecanismo para as sínteses dos intermediários-chave **2(a-t)**.



Fonte: Próprio autor.

A segunda parte do mecanismo é mostrada no esquema 21 e diz respeito à obtenção dos produtos finais **1(a-t)** a partir dos cloretos de ácido **2(a-t)**. Anteriormente, era usado uma quantidade catalítica de piridina na reação, porém ao testar a mesma reação, em uma temperatura mais elevada e sem a piridina, notou-se a formação do produto esperado. Isso levou à proposição de um mecanismo cujo par de elétrons não-ligantes do átomo N2 do pirazol exerce esse papel catalítico. Devido a isso, inicialmente, tem-se uma reação de adição nucleofílica do par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio da fenetilamina à carbonila dos intermediários **2(a-t)**, gerando o intermediário **I**. Subsequentemente, ocorre uma reação de eliminação com a saída de cloreto da molécula e formação de **II**. Então, o par de elétrons do pirazol abstrai um dos prótons de **II**, formando os produtos finais **1(a-t)** e o próton abstraído gera HCl e o pirazol correspondente.

**Esquema 21** - Mecanismo proposto para as sínteses dos produtos finais **1(a-t)**.



Fonte: Próprio autor.

## 5.4 Sínteses dos produtos finais *N*-fenetil-acetamidas **6(a'-c')**

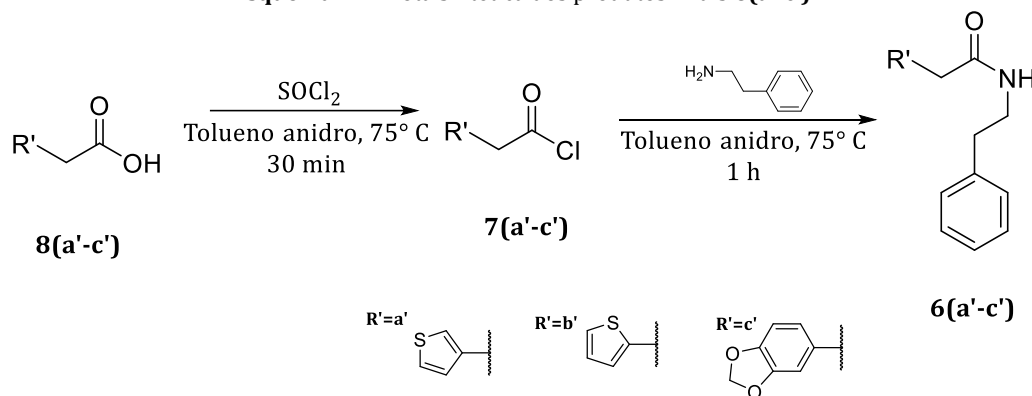
Todos os 3 produtos finais propostos foram sintetizados, com uma faixa de rendimento de 32 a 47% e caracterizados quanto ao ponto de fusão (PF) (Tabela 8). Nenhum dos três compostos sintetizados são inéditos, apesar disso, não foi encontrado o valor de PF do derivado **6a'** e o valor do composto **6b'** não foi fornecido por ser um óleo a temperatura ambiente, segundo os autores (KATRITZKY et al., 2024). O PF do composto **6c'** foi muito próximo da literatura (GRÜN et al., 2013). A metodologia de síntese dos compostos é mostrada no esquema 22 e detalhada no tópico 3.1.3. Todos os derivados **6(a'-c')** estão representados no esquema 23.

Tabela 8 - Pontos de fusão dos produtos finais **6(a'-c')**.

Derivados	PF experimental (°C)	PF literatura (°C)
<b>6a'</b>	99-100	-
<b>6b'</b>	94-95	Óleo
<b>6c'</b>	112-113	107-108

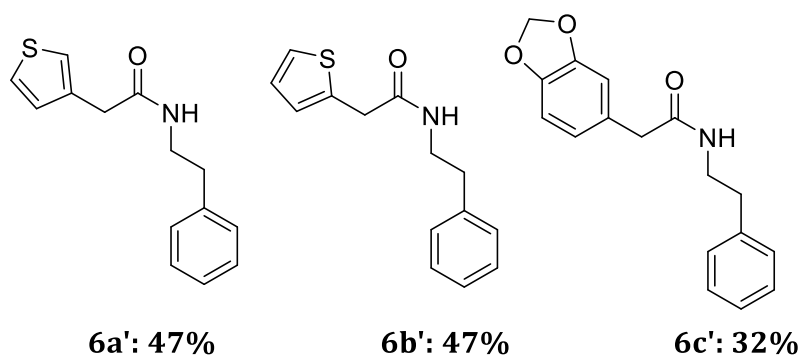
Fonte: Próprio autor.

Esquema 22 - Rota sintética dos produtos finais **6(a'-c')**.



Fonte: Próprio autor.

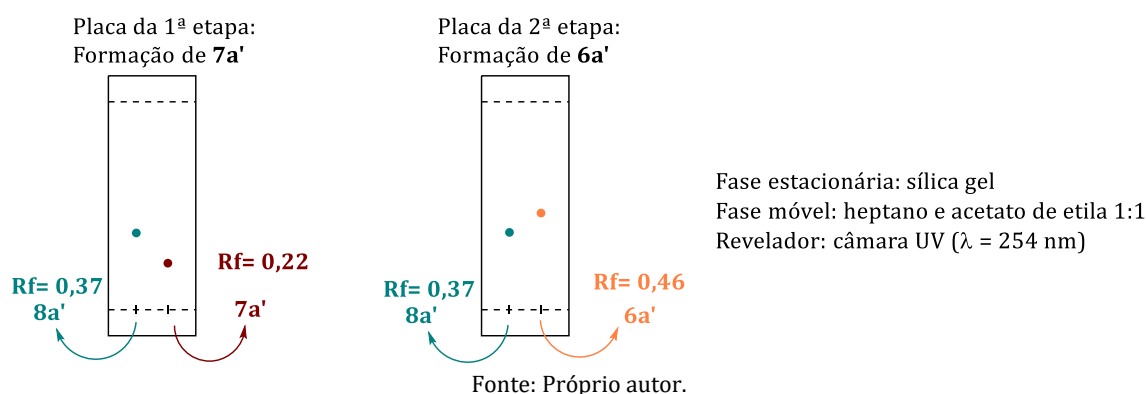
Esquema 23 - Representações estruturais e rendimentos dos derivados **6(a'-c')**.



Fonte: Próprio autor

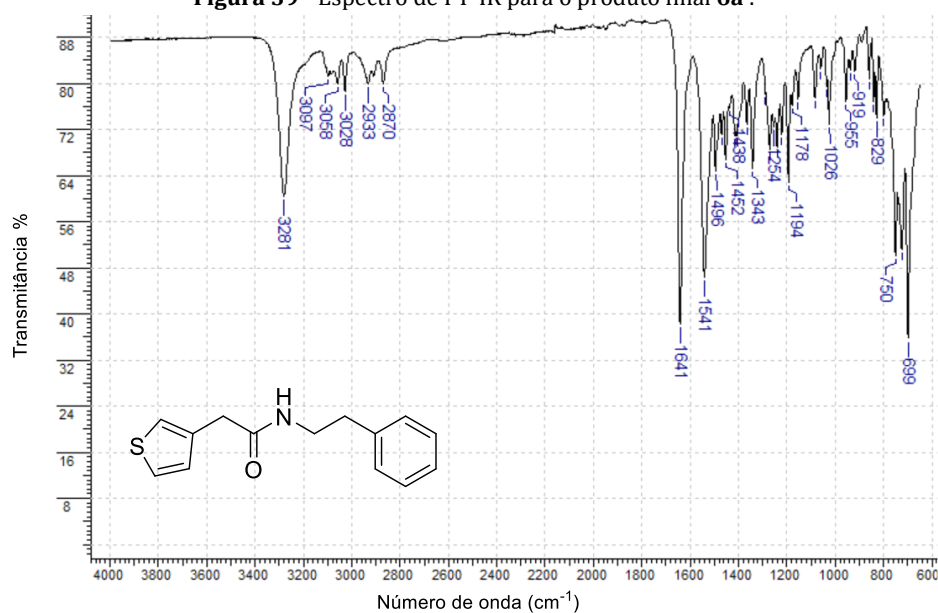
As reações para síntese dos produtos **6(a'-c')** foram acompanhadas por CCD. Como exemplo, na figura 38 são ilustradas as placas obtidas na síntese do produto **6a'**.

**Figura 38** - Representação das placas de CCD usadas na síntese de **6a'**.



Todos os 3 produtos finais foram caracterizados por FT-IR e os espectros estão no anexo G (Espectros 119-121). Como exemplo para a discussão, o espectro do produto **6a'** está mostrado na figura 39. No espectro é observada uma banda em  $3281 \text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação N-H da amida, enquanto as bandas entre  $3097$  e  $3028 \text{ cm}^{-1}$  são relativas aos estiramentos das ligações  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  nos sistemas aromáticos. Na região de  $2933$  a  $2870 \text{ cm}^{-1}$  foram identificadas as bandas provenientes de estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ). A banda associada ao estiramento da carbonila da amida está em  $1641 \text{ cm}^{-1}$  e na faixa de  $1541$  a  $1496 \text{ cm}^{-1}$  estão as bandas de estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{C}$  dos anéis aromáticos. É importante destacar que não foram observadas bandas características de ácido carboxílico **8a'** assim como do intermediário cloreto de ácido **7a'**, evidenciando a ocorrência da reação. Os principais dados obtidos para todos os derivados sintetizados estão organizados na tabela 9.

**Figura 39** - Espectro de FT-IR para o produto final **6a'**.



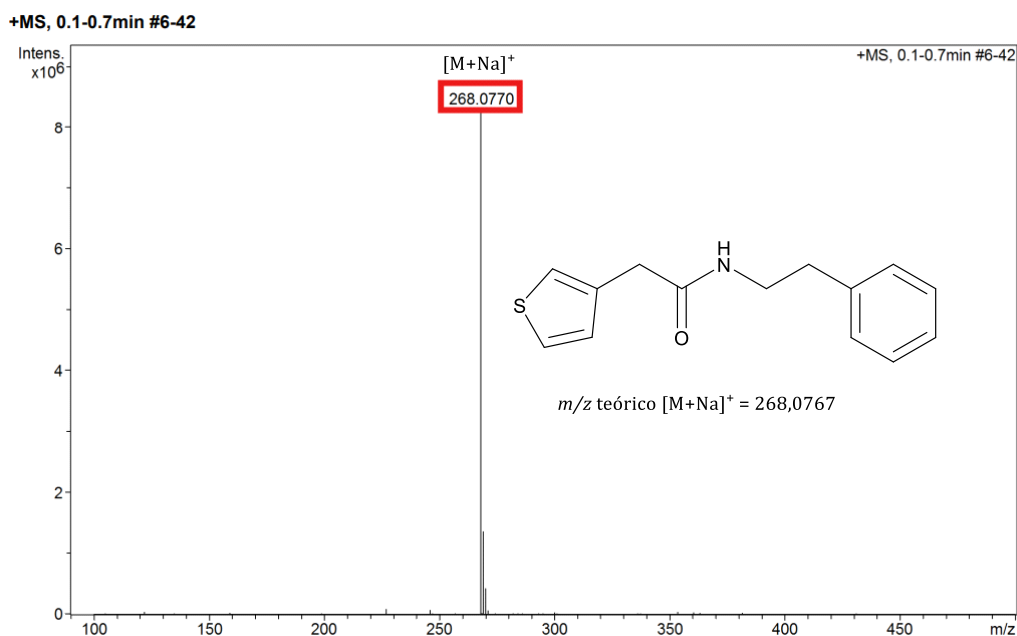
**Tabela 9** - Dados de FT-IR dos produtos finais **6(a'-c')**.

Derivado	Ligações Químicas/valores em nº de onda (cm <sup>-1</sup> )				
	N-H	C <sub>sp2</sub> -H	CH <sub>2</sub>	C=O (amida)	C=C/C=N (aromático)
<b>6a'</b>	3281	3097-3028	2933-2870	1641	1541-1452
<b>6b'</b>	3279	3059-3027	2934-2870	1644	1541-1496
<b>6c'</b>	3292	3057-3032	2909-2790	1638	1535-1498

Fonte: Próprio autor.

Os produtos sintetizados foram analisados por HRMS. Todos os espectros se encontram no anexo H (Espectros 122-124) e, a título de exemplificação, o espectro de **6a'** está mostrado na figura 40. O pico com  $m/z$  268,0770 é referente a massa da molécula cationizada com sódio  $[M+Na]^+$ , cujo erro foi de 1,1 ppm.

**Figura 40** - Espectro de HRMS de **6a'**.



Fonte: Próprio autor.

Para todos os compostos sintetizados as massas experimentais  $[M+Na]^+$  foram muito próximas aos valores teóricos, com erro de 0,4 a 1,3 ppm (Tabela 10).

**Tabela 10** - Valores teóricos e experimentais das razões  $m/z$  obtidos dos espectros HRMS das substâncias **6(a'-c')** e os respectivos erros relativos.

Derivados	$m/z$ teórico $[M+Na]^+$	$m/z$ experimental $[M+Na]^+$	Erro relativo (ppm)
<b>6a'</b>	268,0767	268,0770	1,1
<b>6b'</b>	268,0767	268,0768	0,4
<b>6c'</b>	306,1101	306,1097	1,3

Fonte: Próprio autor.

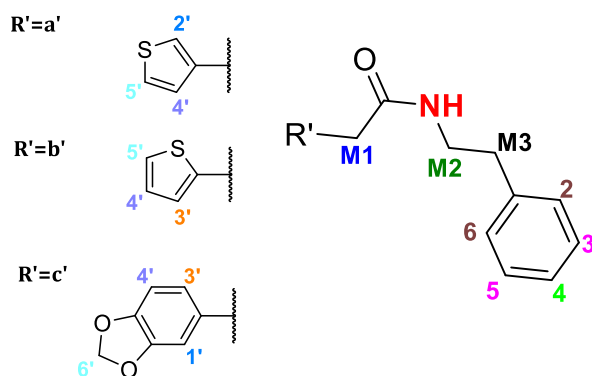
Todos os produtos sintetizados foram analisados por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , cujos espectros constam nos anexos I (Espectros 125-127) e J (Espectros 130-132), respectivamente. Na tabela 11 são mostrados os resultados das análises da série **6(a'-c')** de  $^1\text{H}$  e na figura 41 está representada a estrutura geral das moléculas analisadas. As análises comprovam que as estruturas propostas foram obtidas.

**Tabela 11** - Dados de RMN de  $^1\text{H}$  dos produtos **6(a'-c')** sintetizados.

Derivados	$\delta$ em ppm; multiplicidade; <i>J</i> em Hz														
	NH	2	6	3	5	4	M1	M2	M3	1'	2'	3'	4'	5'	6'
<b>6a'</b>	8,04; t; 5,6	7,29 - 7,26; m		7,18 - 7,16; m		7,21 - 7,19; m	3,39; s	3,30 - 3,26; m	2,70; t; 7,3	-	7,21 - 7,16; m	-	6,97; dd; 4,9; 1,3	7,44; dd; 4,9; 3,0	-
<b>6b'</b>	8,16; t; 5,5	7,30 - 7,26; m		7,22 - 7,16; m			3,61; s	3,33 - 3,25; m	2,71; t; 7,4	-	-	6,87 - 6,86; m	6,94; dd; 5,1; 3,4	7,35; dd; 5,1; 1,3	-
<b>6c'</b>	7,99; t; 5,6	7,28 - 7,25; m		7,17 - 7,15; m		7,19; tt; 7,4; 1,4	3,28; s	3,26 - 3,24; m	2,69; t; 7,3	6,78; d; 1,7	-	6,66; dd; 7,9; 1,7	6,81; d; 7,9	-	5,97; s

Fonte: Próprio autor.

**Figura 41** - Legenda da representação da série **6(a'-c')** para análise de RMN de  $^1\text{H}$ .



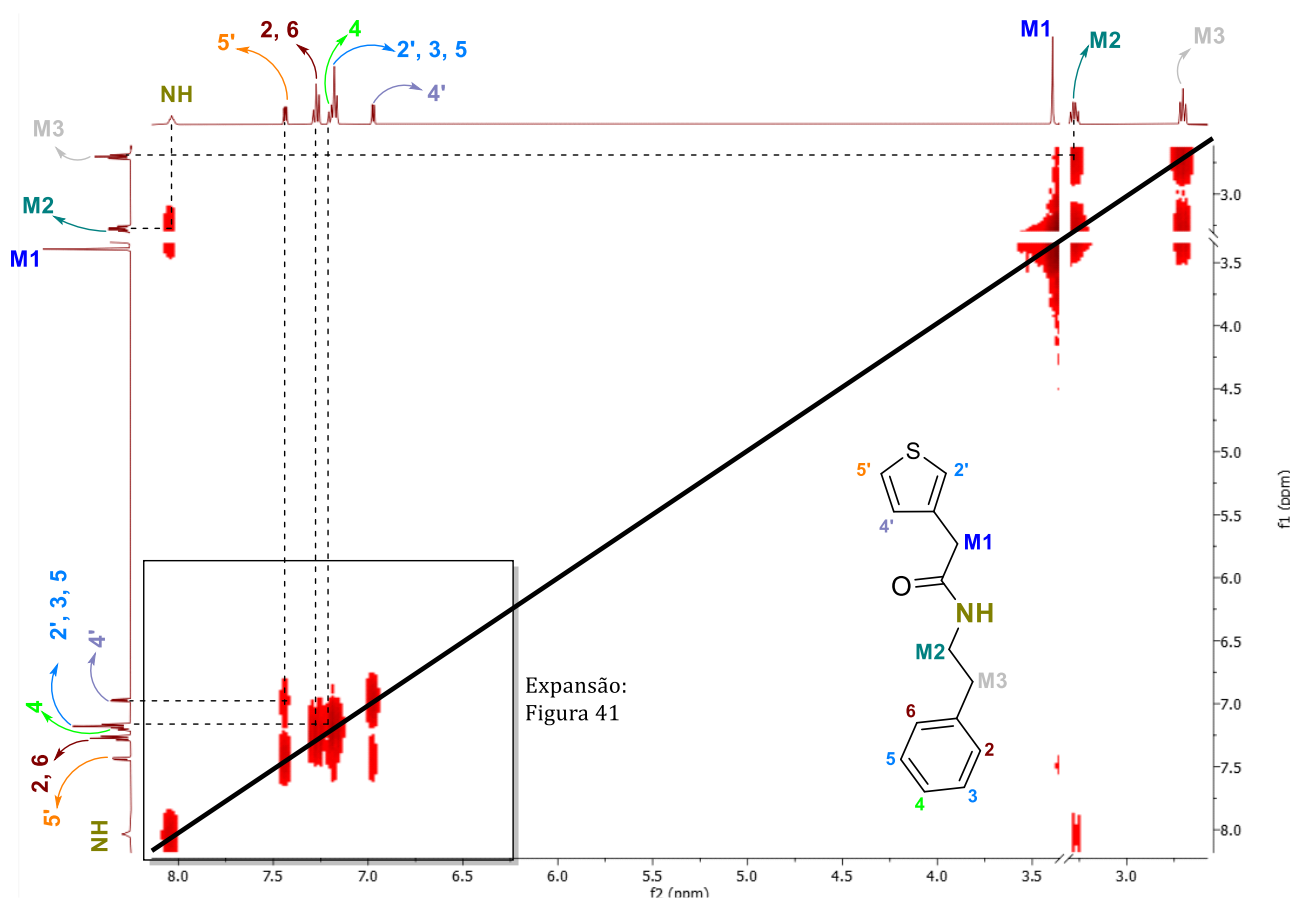
Fonte: Próprio autor.

Para todos os derivados, o sinal tripleto (t) em  $\delta$  8,16 - 7,99 ppm é referente ao átomo de hidrogênio da amida (N-H), que acopla com os átomos de hidrogênios metilênicos ( $\text{CH}_2$ ) com  $^3J = 5,6 - 5,5$  Hz. Há também um conjunto de sinais que se refere aos hidrogênios do anel benzênico ligado aos espaçadores metilênicos. O primeiro sinal é um multipletto (m) de  $\delta$  7,30 - 7,25 ppm relativo aos átomos equivalentes 2 e 6 e o multipletto (m) em  $\delta$  7,22 - 7,15 ppm é referente aos átomos de hidrogênios 3, 4 e 5. Para o derivado **6c'** o sinal relativo ao átomo de hidrogênio 4 é um tripleto de tripletos em  $\delta$  7,19 ppm ( $^3J = 7,4 - 1,4$  Hz). Por último, tem-se os sinais dos espaçadores metilênicos, sendo um simpleto (s) em  $\delta$  3,61 - 3,28 ppm para os átomos de hidrogênio M1, um multipletto (m) em  $\delta$  3,33 - 3,24 ppm referente aos dois átomos de hidrogênio chamados de M2 e um tripleto (t) em  $\delta$  2,71 - 2,69 ppm ( $^3J = 7,4 - 7,3$  Hz) relativo aos átomos de hidrogênio M3. Para o derivado **6c'** o sinal referente ao átomo de hidrogênio 1' é um dupletto (d) em  $\delta$  6,78 ppm ( $^4J = 1,7$  Hz). Para o derivado **6a'** o sinal relativo ao átomo de hidrogênio 2' é um multipletto (m) em  $\delta$  7,21 - 7,16 ppm. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio 3' foram um multipletto (m) em  $\delta$  6,87 - 6,86 ppm para **6b'**, e um sinal dupletto de dupletos (dd) em  $\delta$  6,66 ppm ( $^3J = 7,9$   $^4J = 1,7$  Hz) para **6c'**. Os sinais relativos ao átomo de nitrogênio 4' foram dupletto de dupletos (dd)  $\delta$

6,97 – 6,94 ppm ( $^3J= 5,1 - 4,9$   $^4J= 3,4 - 1,3$  Hz) para os derivados **6a'** e **6b'** e um dupletto (d) em  $\delta$  6,81 ppm ( $^3J= 7,9$  Hz) para o composto **6c'**. Para os derivados **6a'** e **6b'** os sinais referentes ao átomo 5' foram dupletos de dupletos (dd) em  $\delta$  7,44 – 7,35 ppm ( $^3J= 5,1- 4,9$ ;  $^4J=3,0 - 1,3$  Hz). Por fim, o sinal relativo aos átomos de hidrogênio 6' é um simpleto (s) em  $\delta$  5,97 ppm.

Os derivados **6a'** e **6b'** foram analisados também pelo espectro de correlação (COSY) permitindo a confirmação da vizinhança para cada átomo de hidrogênio e, portanto, evidenciando a isomeria entre ambos compostos sulfurados. Seus respectivos espectros encontram-se no anexo I (espectro 128 e 129), A discussão dos espectros de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **6a'** e **6b'** será feita a seguir iniciando na figura 42.

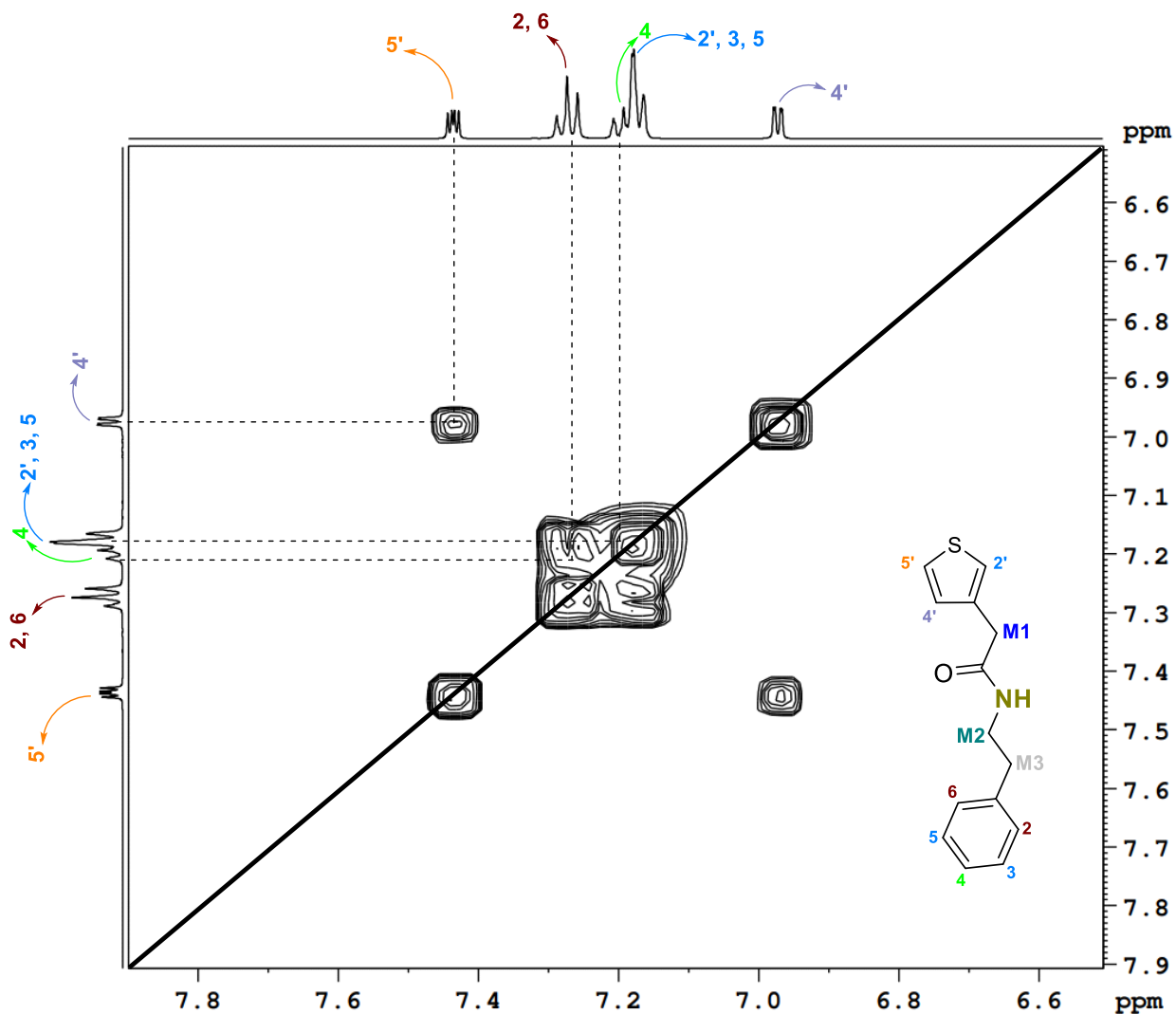
Figura 42 - Espectro de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  de **6a'** (500 MHz,  $\delta$  em ppm, DMSO- $d_6$ ).



No espectro de **6a'** foi identificada uma correlação forte entre o sinal de 2 e 6, e os sinais 4, 3 e 5 do anel aromático fenil. Também se nota a correlação do sinal do espaçador metilênico M2 com M3, além com o átomo de hidrogênio do grupo NH. Além disso, os hidrogênios do metileno M1 não geraram nenhum sinal de correlação. Por fim, no heterociclo tiofeno, o átomo 4' gera um sinal ao correlacionar com 5', mas nenhum sinal de correlação é identificado com o átomo 2' evidenciando que a posição

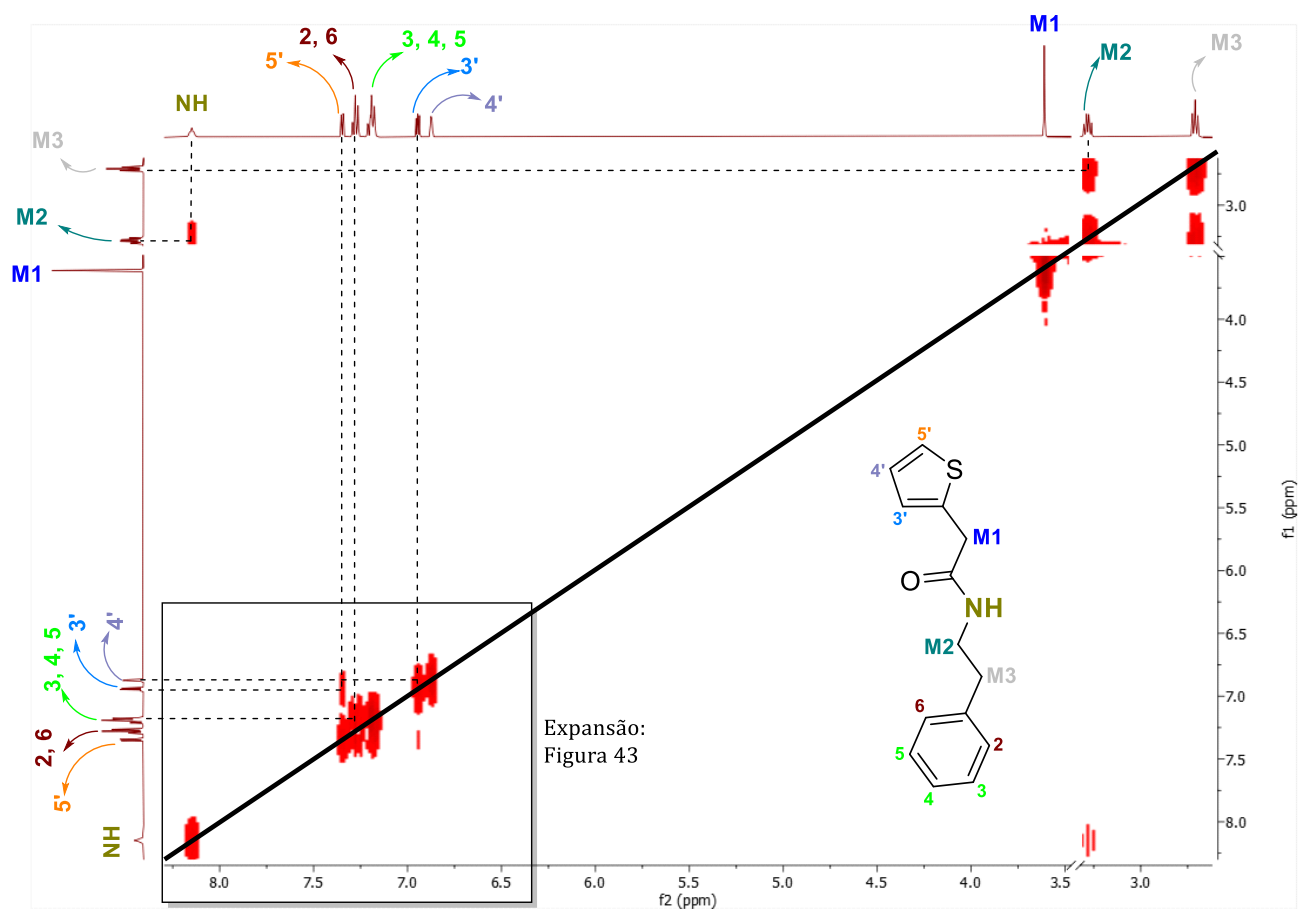
substituída no anel sulfurado é 3'. Uma ampliação do espectro na região de sinais aromáticos está representada na figura 43.

**Figura 43** - Ampliação da região de aromático do espectro de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  de **6a'** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ).



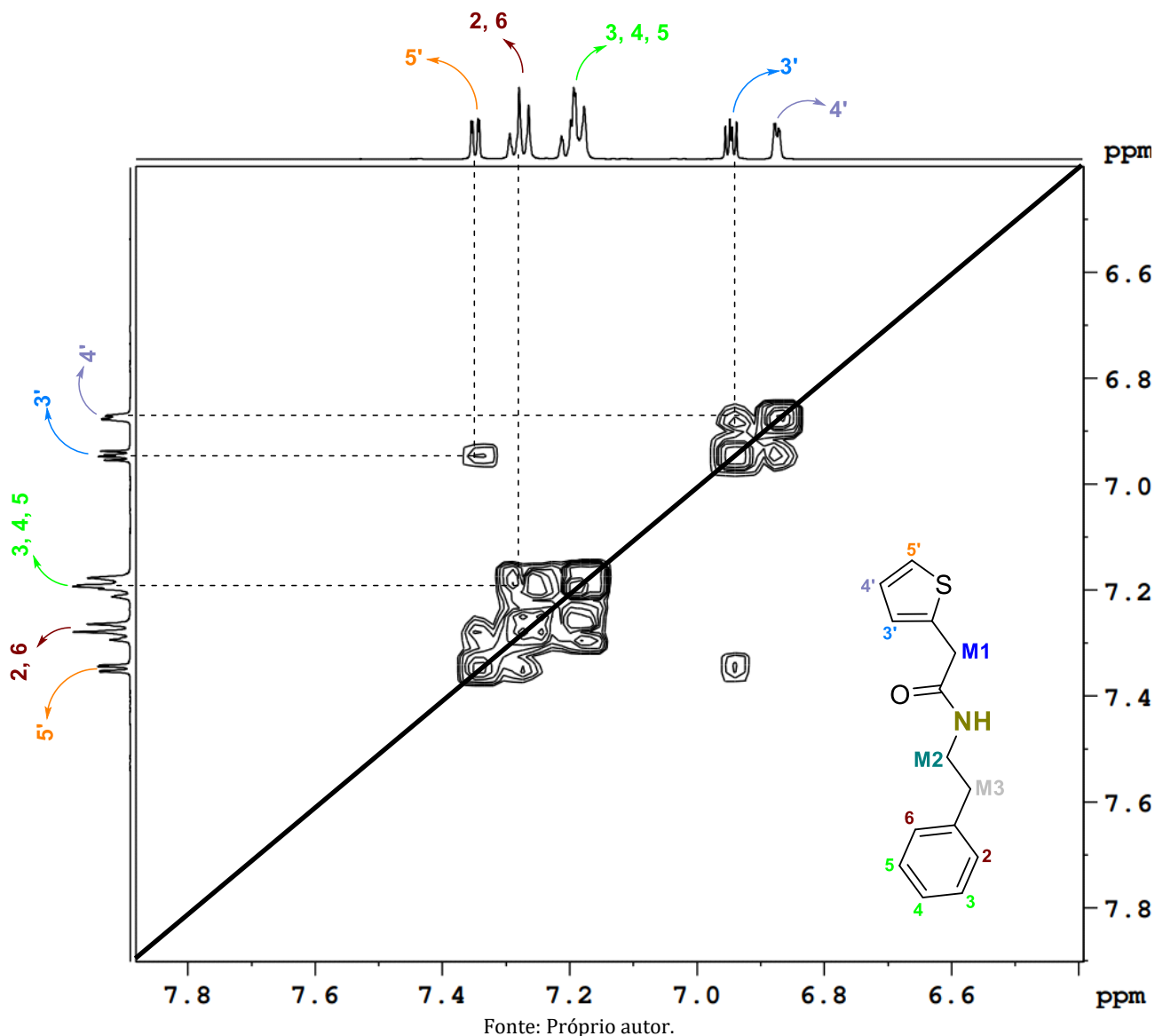
Semelhante ao espectro anterior, para o derivado **6b'** (Figura 42) foi identificada uma correlação forte entre os sinais de 2 e 6, e de 3, 4 e 5 do anel aromático fenil. Também se nota a correlação do sinal do espaçador metilênico M2 com M3, além com o átomo de hidrogênio do grupo NH. Por fim, os hidrogênios do metileno M1 não geraram nenhum sinal de correlação e, no anel tiofeno, o átomo 4' gera um sinal ao interagir com 3' e 5' evidenciando que a posição substituída no anel sulfurado é 2'.

**Figura 44** - Espectro de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  de **6b'** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

Figura 45 - Ampliação da região de aromático do espectro de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  de **6b'** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ).



Para todos os 3 derivados **6(a'-c')** foram feitas análises de RMN de  $^{13}\text{C}$ , gerando os espectros que podem ser encontrados no anexo K (espectros 126 a 128). Em todos os espectros foi possível identificar 12 sinais para os derivados **6a'** e **6b'** e 15 sinais para o composto **6c'**. O sinal de carbono atribuído ao carbono da carbonila da amida teve como valor de deslocamento químico  $\delta$  170,08, 169,46 e 170,56 ppm para os derivados **6a'**, **6b'** e **6c'** respectivamente.

## 5.5 Análise de atividade biológica dos produtos finais 1-aril-*N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)**

Até o momento, dos 20 produtos finais **1(a-t)** obtidos, foram submetidos a testes de atividade biológica 17, sendo eles os derivados **1(a-k,m-q,t)**. Os testes foram executados em culturas das formas tripomastigota e amastigota do protozoário *T. cruzi*, com o propósito de avaliar a atividade tripanocida, e em cultura de células Vero, células originárias do rim do macaco verde, com a finalidade de investigar a citotoxicidade em células análogas às humanas. As unidades usadas para medir a eficácia da atividade tripanocida são o valor de IC<sub>50</sub>, em µM, representando a concentração mínima da substância analisada para inibir ou matar 50% da atividade do protozoário. Analogamente o IC<sub>90</sub> é o valor necessário para a morte ou inibição de 90%, portanto, quanto menores os valores de IC<sub>50</sub> e IC<sub>90</sub> melhores os resultados. A citotoxicidade em células Vero é mensurada pelo valor de CC<sub>50</sub>, na unidade µM, onde quanto maior o valor, melhor o resultado. O índice de seletividade (IS) é o resultado da divisão do CC<sub>50</sub> pelo IC<sub>50</sub>, indicando o quão eficiente é a ação contra o protozoário frente a célula hospedeira, sendo valores maiores indicativos de bom resultado. As substâncias cujos valores de IC<sub>50</sub> são menores do que 10 µM e os valores de CC<sub>50</sub> maiores do que 500 µM apresentam bom potencial tripanocida com baixa toxicidade. Nos resultados obtidos nenhum derivado apresentou atividade significativa contra a forma tripomastigota. No entanto, nos testes contra a forma amastigota o derivado **1d** (R=2,4-diCl) apresentou o melhor resultado cujo IC<sub>50</sub> foi de 31,68 ± 5,16 µM, enquanto o valor de IC<sub>90</sub> foi >100 µM, valor acima do fármaco de referência BZ (IC<sub>50</sub> = 3,0 ± 1,5 µM e IC<sub>90</sub> = 5,6 ± 1,0 µM). Por fim, os testes em células Vero mostraram que os compostos não são citotóxicos, pois todos os valores de CC<sub>50</sub> foram maiores do que 500 µM, exceto o derivado **1t**, que apresentou valor 342,33 ± 76,30 µM (Tabela 12).

**Tabela 12** - Resultados de avaliação biológica dos compostos **1(a-t)**.

Compostos	Tripomastigota			Amastigota intracelular			Células Vero
	IC <sub>50</sub>	IC <sub>90</sub>	IS	IC <sub>50</sub>	IC <sub>90</sub>	IS	CC <sub>50</sub>
<b>1a (H)</b>	>100	>100	>5	99,34 ± 0,50	>100	5,03	>500
<b>1b (3-Cl)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1c (4-Cl)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1d (2,4-diCl)</b>	>100	>100	>5	31,68 ± 5,16	>100	15,78	>500
<b>1e (3,4-diCl)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1f (3,5-diCl)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1g (3-F)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1h (4-F)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1i (3-Br)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1j (4-Br)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1k (3-CH<sub>3</sub>)</b>	>100	>100	>5	91,73 ± 0,59	>100	5,45	>500
<b>1m (3-NO<sub>2</sub>)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1n (4-NO<sub>2</sub>)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1o (4-OCH<sub>3</sub>)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1p (3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	>500
<b>1q (3-CF<sub>3</sub>)</b>	>100	>100	>5	87,90 ± 2,98	>100	>5	>500
<b>1t (3,5 diCF<sub>3</sub>)</b>	>100	>100	>5	>100	>100	>5	342,33 ± 76,30
<b>Bz</b>	19,3 ± 2,8	>100	>25,9	3,0 ± 1,5	5,6 ± 1,0	>165,0	>500

Fonte: Próprio autor.

## 6. Conclusão e perspectivas

Neste trabalho foram sintetizados 86 compostos, dos quais 20 são produtos finais 1-aryl-*N*-fenetil-1*H*-pirazol-4-carboxamidas **1(a-t)**, sendo todos inéditos, exceto **1e**, e 3 *N*-fenetil-heteroaril-acetamidas **6(a'-c')**, além de 63 intermediários-chave: 20 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonilas **2(a-t)**, 20 ácidos 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxílicos **3(a-t)**, 20 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **4(a-t)** e 3 cloretos de *N*-fenetil-heteroaril-acetamidas (**7a'-c'**). Os derivados **4(a-t)** sintetizados foram obtidos com rendimentos entre 74 e 100%, e os intermediários **3(a-t)** sintetizados apresentaram uma faixa de rendimento de 62 a 100%. Os intermediários **2(a-t)** e **7(a'-c')** sintetizados não foram caracterizados por não terem sido isolados. Os produtos finais **1(a-t)** foram isolados com rendimentos, em relação aos intermediários-chave **3(a-t)**, na faixa de 15 a 93%. O mesmo foi feito para os produtos **6(a'-c')** que tiveram rendimentos de 32 a 47% em relação aos compostos **8(a'-c')**. Os compostos foram caracterizados por FT-IR, cujos espectros indicaram a obtenção dos compostos desejados. Até o momento, 18 produtos finais da série **1(a-t)** e todos os 3 produtos da série **6(a'-c')** foram caracterizados por ponto de fusão, HRMS e RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. Além disso, as avaliações da atividade tripanocida e de citotoxicidade estão em andamento, sendo que, 17 produtos finais **1(a-k,m-q,t)** já foram analisados evidenciando-se ineficazes contra ambas as formas do protozoário sendo o derivado **1d** (R = 2,4-diCl) com o melhor resultado (IC<sub>50</sub> = 31,68 ± 5,16 μM; IC<sub>90</sub> = >100 μM). Além disso, nenhum dos derivados testados apresentaram citotoxicidade (CC<sub>50</sub> > 300 μM). Como perspectivas, os outros derivados **1(l,r,s)** e **6(a'-c')** serão submetidos aos testes biológicos. Ademais, novas propostas de modificações estruturais serão realizadas visando a síntese de novos compostos que possam apresentar melhor atividade tripanocida e baixa citotoxicidade.

## 7. Referências

AGENCIAGOV.EBC.COM.BR **Novo acordo da Fiocruz com a Bayer vai reforçar tratamento da doença de Chagas**. Disponível em: <<https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202312/novo-acordo-da-fiocruz-com-a-bayer-visa-oferecer-reforco-ao-tratamento-da-doenca-de-chagas>>. Acesso em: 6 jul. 2025.

CADOGAN, G.; MOLINA, G. A. A simple and convenient deamination of aromatic amines. **Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1**, p. 541–541, 1973.

DE LA TORRE, B. et al. The Pharmaceutical Industry in 2023: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. **Molecules**, v. 29, n. 3, p. 585, 2024.

**DNDi América Latina**. Disponível em: <<https://dndial.org>>. Acesso em: 03 jul. 2025.

FDA. **U S Food and Drug Administration**. Disponível em: <<https://www.fda.gov>>. Acesso em: 03 jul. 2025.

FERREIRA, B. et al. Synthesis of Pyrazole-Carboxamides and Pyrazole-Carboxylic Acids Derivatives: Simple Methods to Access Powerful Building Blocks. **Letters in Organic Chemistry**, v. 18, n. 5, p. 335–343, 2021.

GRÜN, A. et al. Microwave-Assisted Amidation of Arylacetic Acids by Reaction with 2-Aryl-ethylamines. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 11, p. 1491–1498, 2013.

GUARIZO, V. Síntese de derivados n-aryl-1-fenil-1*H*-pirazol-carboxamidas e híbridos 4-(metiltio)fenoxi-pirazol-imidazolina com potencial ação tripanocida. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Itajubá, 2024.

HASSINI, A. el. et al. Recent Advances in the Synthesis of Pyrazole Derivatives: A Review. **Reactions**, v. 4, n. 3, p. 478–504, 2023.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v. 10, n. 72, p. 44247–44311, 2020.

KABIR, E. et al. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. **Results in Chemistry**, v. 4, p. 100606, 2022.

KATRITZKY, A. R. et al. One-carbon homologation of aryl and alkyl aldehydes to amides using BtCH<sub>2</sub>P+Ph<sub>3</sub>C<sup>-</sup>. **Arkivoc**, v. 2004, n. 9, p. 44–51, 2004.

KNORR, L. Einwirkung substituierter Acetessigester auf Phenylhydrazin. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 16, n. 2, p. 2597–2599, 1883.

KONWAR, M. et al. An Unexplored Lewis Acidic Catalytic System for Synthesis of Pyrazole and its Biaryls Derivatives with Antimicrobial Activities through Cycloaddition-Iodination-Suzuki Reaction. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 35, p. 10236–10245, 2019.

LŔOKOV, M. et al. On the Basicity of Conjugated Nitrogen Heterocycles in Different Media. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 30, p. 4475–4489, 2017.

Ministério da Saúde. **Doença de Chagas**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas>. Acesso em: 03 jul. 2025.

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

MOUNIR CHERFI et al. An Overview of Pyrazole-Tetrazole-Based Hybrid Compounds: Synthesis Methods, Biological Activities and Energetic Properties. **Organics**, v. 5, n. 4, p. 575–597, 2024.

MUTEEB, G. et al. “Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review.” **Pharmaceuticals**, vol. 16, no. 11, p. 1615, 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.

**Panstrongylus lignarius**. UNESP. Disponível em: <<https://www2.fcfar.unesp.br/#>>.

PECHMANN, H. VON. Pyrazol aus acetylen und diazomethan. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 31, p. 2950–2951, 1898.

PINAZO, M. J. et al. Efficacy and safety of fexinidazole for treatment of chronic indeterminate Chagas disease (FEXI-12): a multicentre, randomised, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 395-403, 2024.

PORTA, J.; KALESH, K. A.; STEEL, P. G. Navigating drug repurposing for Chagas disease: advances, challenges, and opportunities. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1233253, 2023.

QADIR, T. et al. “A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds”. **The Open Medicinal Chemistry Journal**. v.16, n.22, p.1-34, 2022.

**Rhodnius colombiensis**. UNESP. Disponível em: <<https://www2.fcfar.unesp.br/#>>.

SILVA, R. C. et al. Exploring novel pyrazole-nitroimidazole hybrids: Synthesis and antiprotozoal activity Against the human pathogen trichomonas vaginalis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 117679, 2024.

SOLOMONS, T. W. G. et al. **Química Orgânica**. v. 1 e 2, 13ª ed. Rio de Janeiro, RJ: LTC - Livros Técnicos e Científicos, 2024.

SOUZA, T. P. DE et al. Synthesis and Anti-Trypanosoma cruzi Activity of New Pyrazole-Thiadiazole Scaffolds. **Molecules**, v. 29, n. 15, p. 3544, 27 2024.

TOCHOWICZ, A.; MCKERROW, J. H.; CRAIK, C. S. Crystal structure analysis of cruzain with Fragment 1 (N-(1Hbenzimidazol-2-yl)-1,3-dimethyl-pyrazole-4-carboxamide). **Protein Data Bank**, 2015.

TORRICO, F. et al. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults With Chronic Indeterminate Chagas Disease. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 76, n. 3, p. e1186–e1194, 2023.

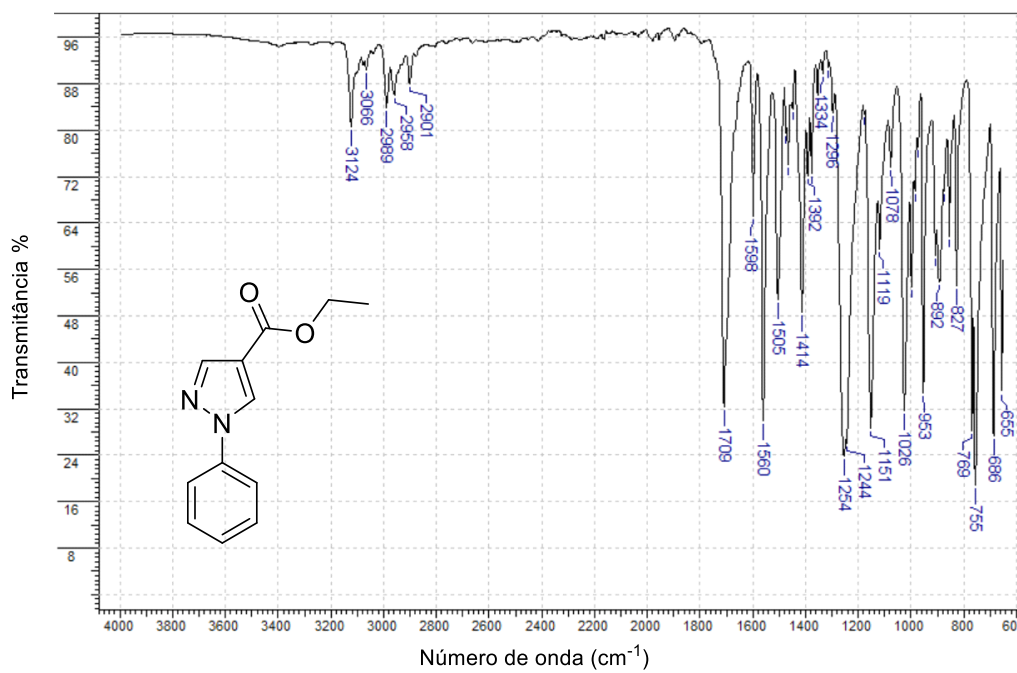
**Triatoma infestans**. UNESP. Disponível em: <<https://www2.fcfar.unesp.br/#>>.

WHO - World Health Organization. **Chagas disease (American trypanosomiasis)**. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/chagas-disease>>. Acesso em: 03 jul. 2025.

# Anexos

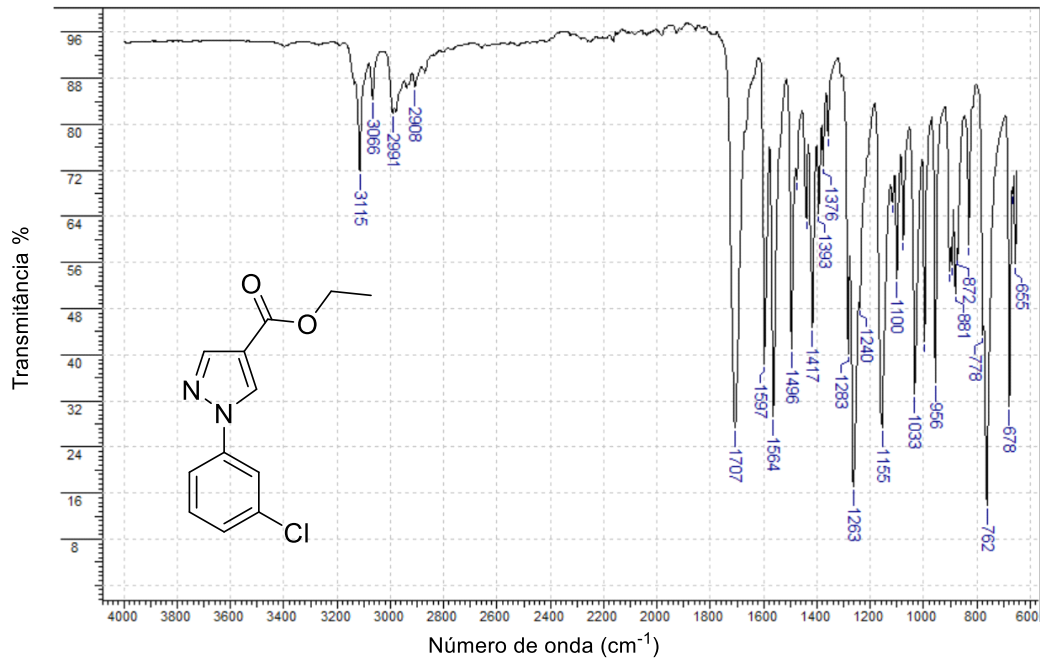
## Anexo A: Espectros de FT-IR de 4(a-t)

### Espectro 1 – Espectro de FT-IR para o intermediário 4a.



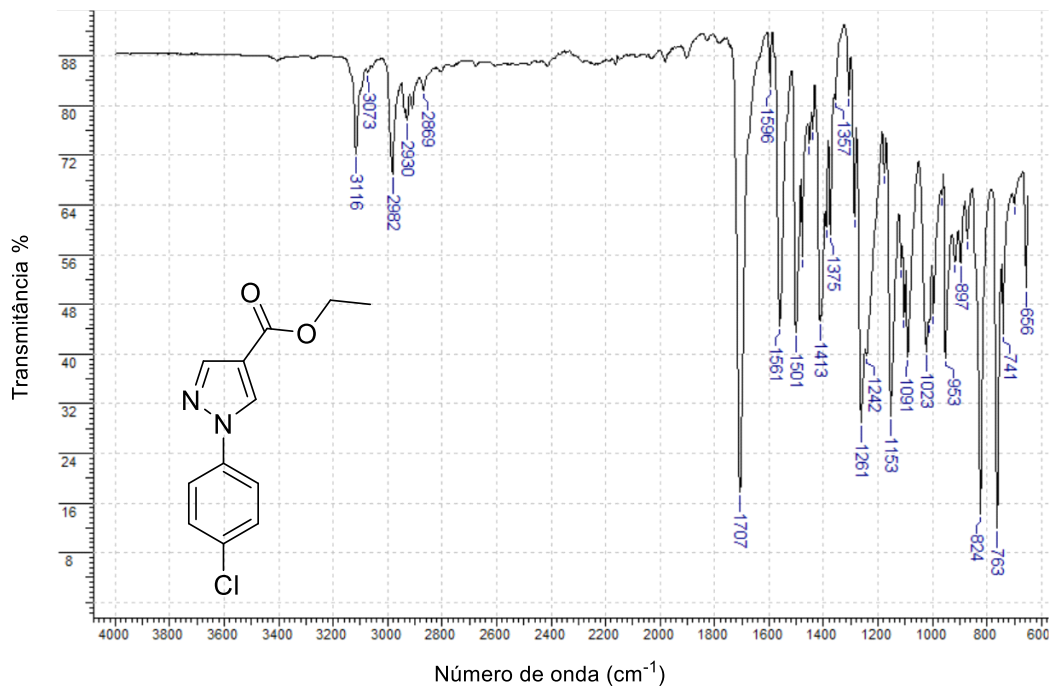
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 2** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4b**.



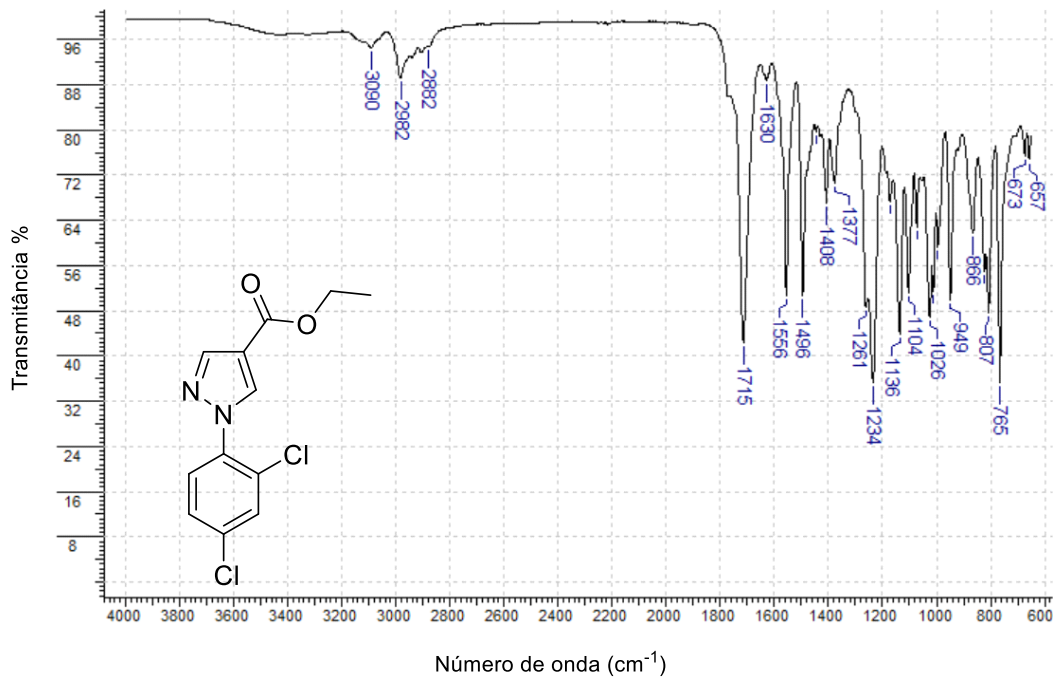
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 3** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4c**.



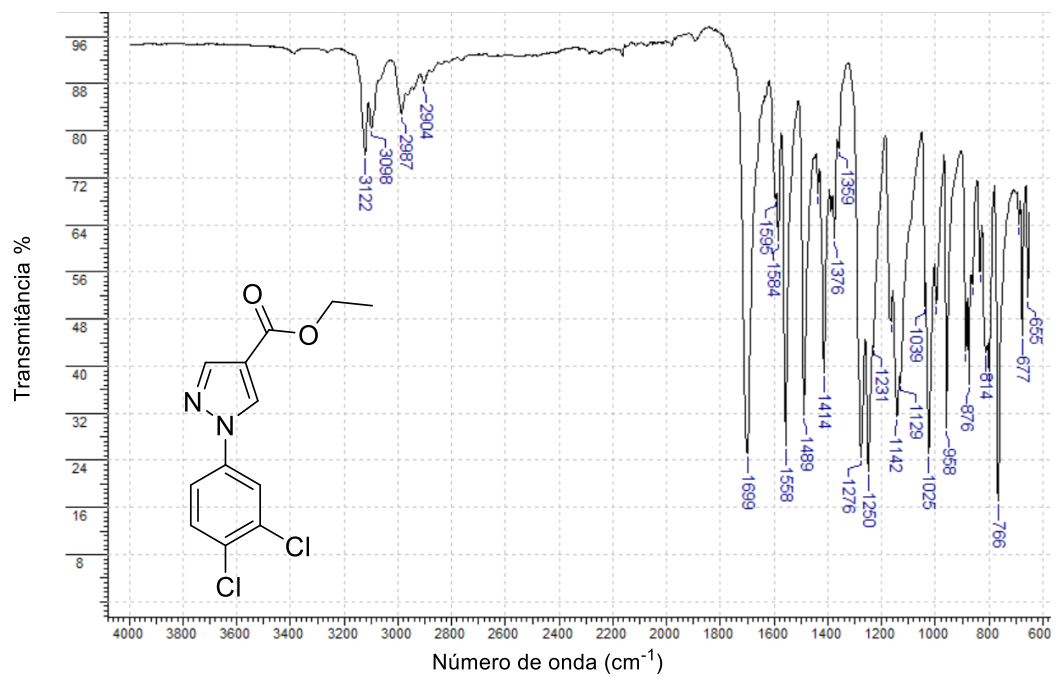
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 4** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4d**.



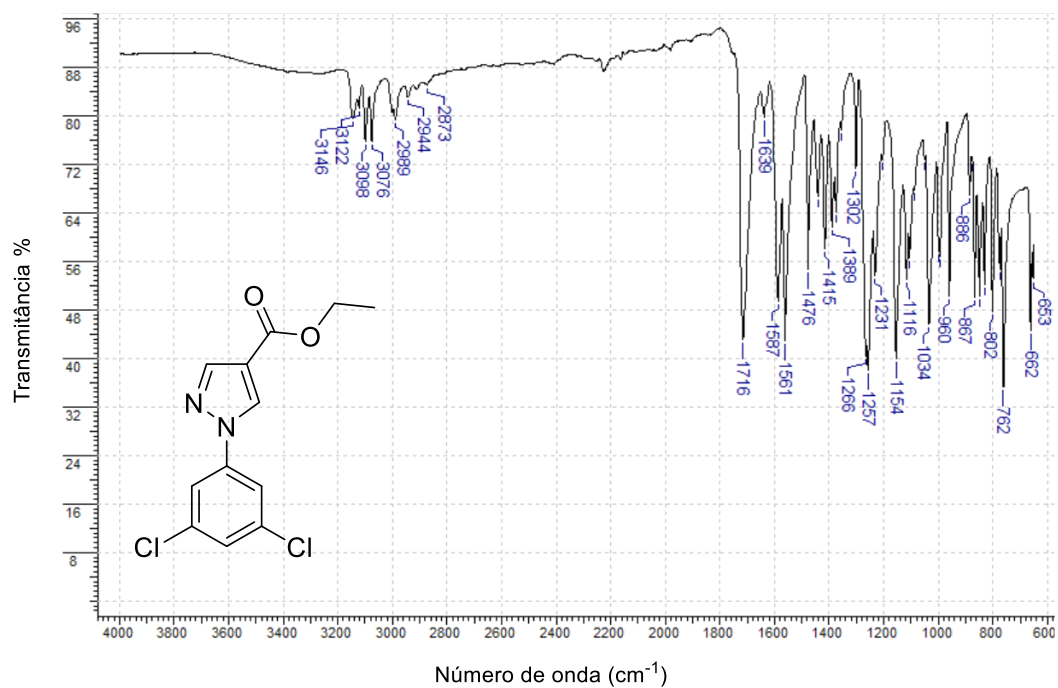
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 5** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4e**.



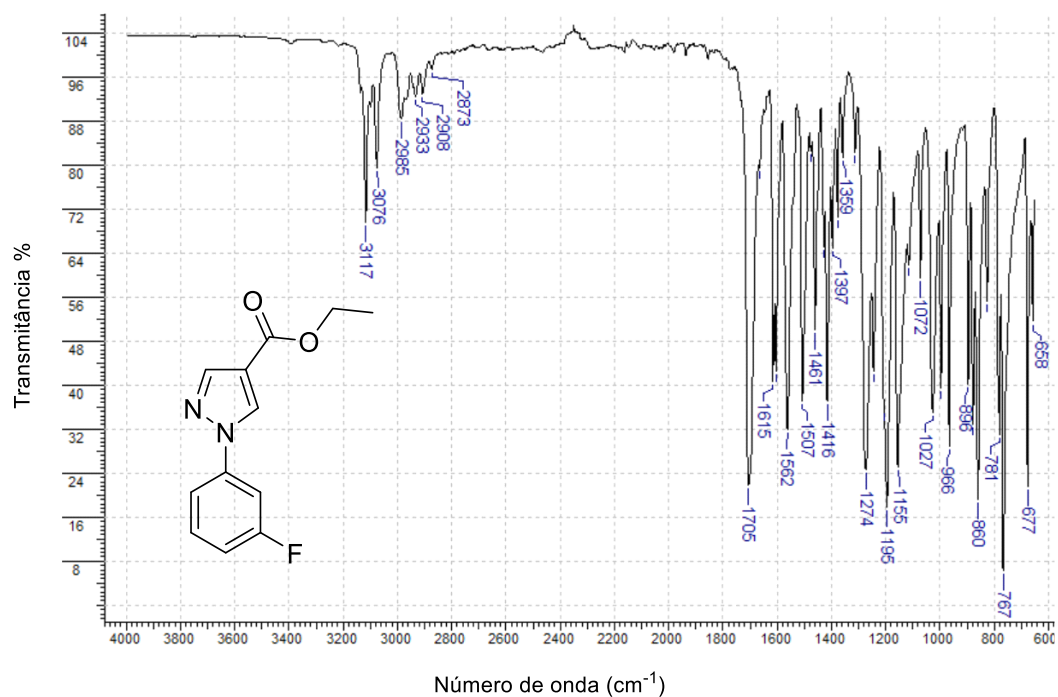
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 6 – Espectro de FT-IR para o intermediário 4f.



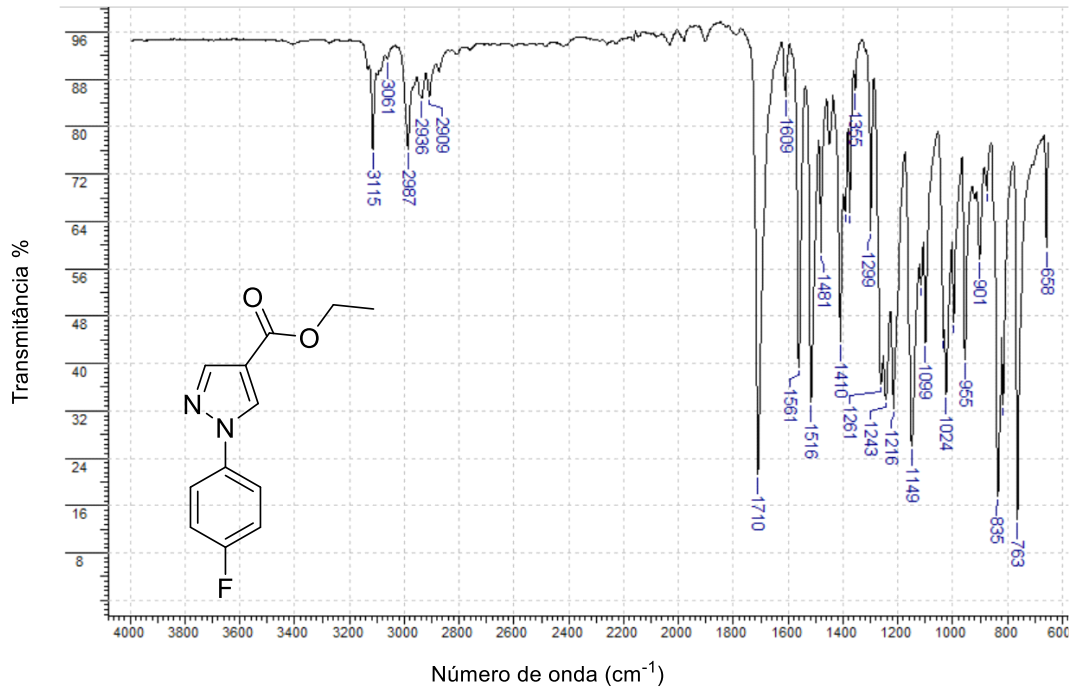
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 7 – Espectro de FT-IR para o intermediário 4g.

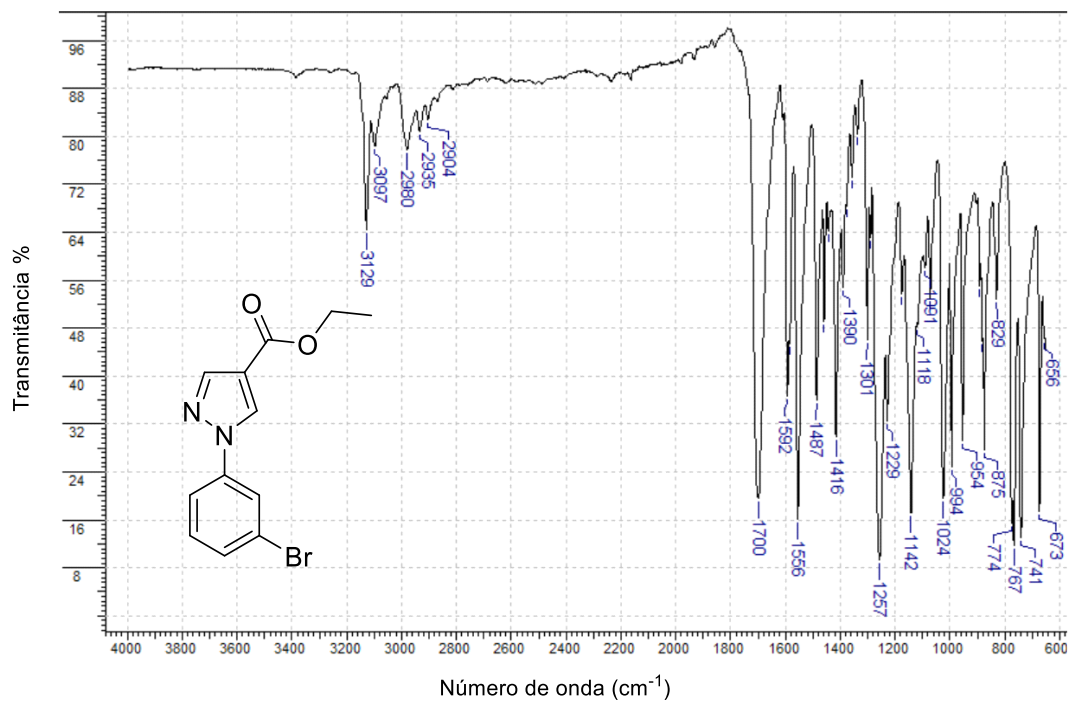


Fonte: Próprio autor.

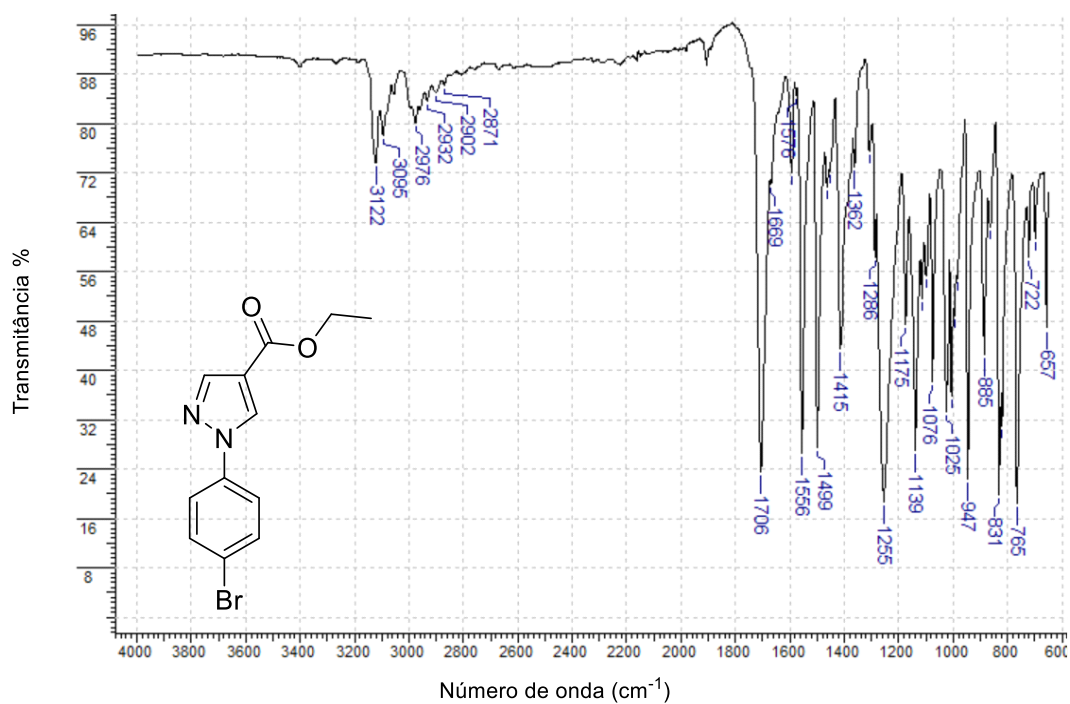
**Espectro 8** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4h**.



**Espectro 9** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4i**.

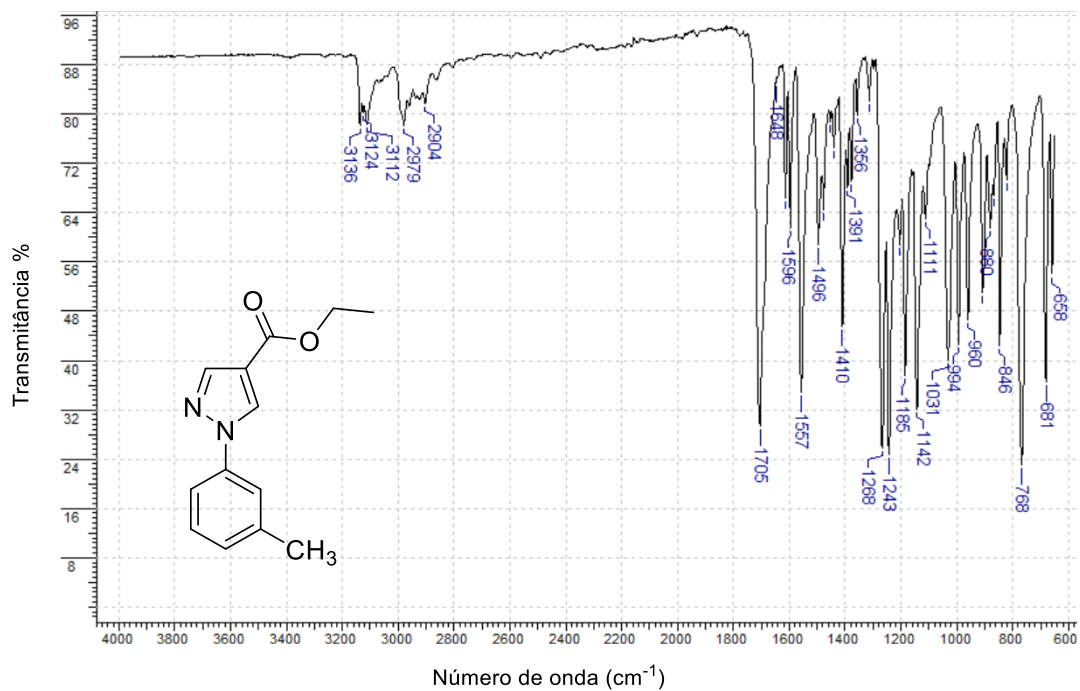


**Espectro 10** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4j**.



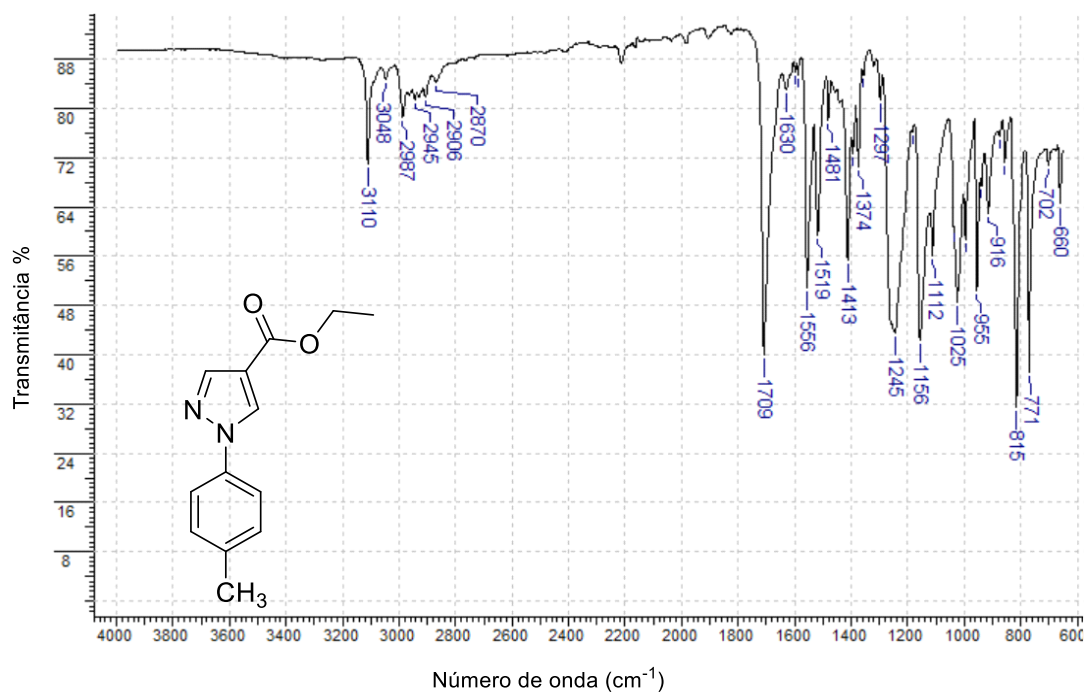
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 11** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4k**.



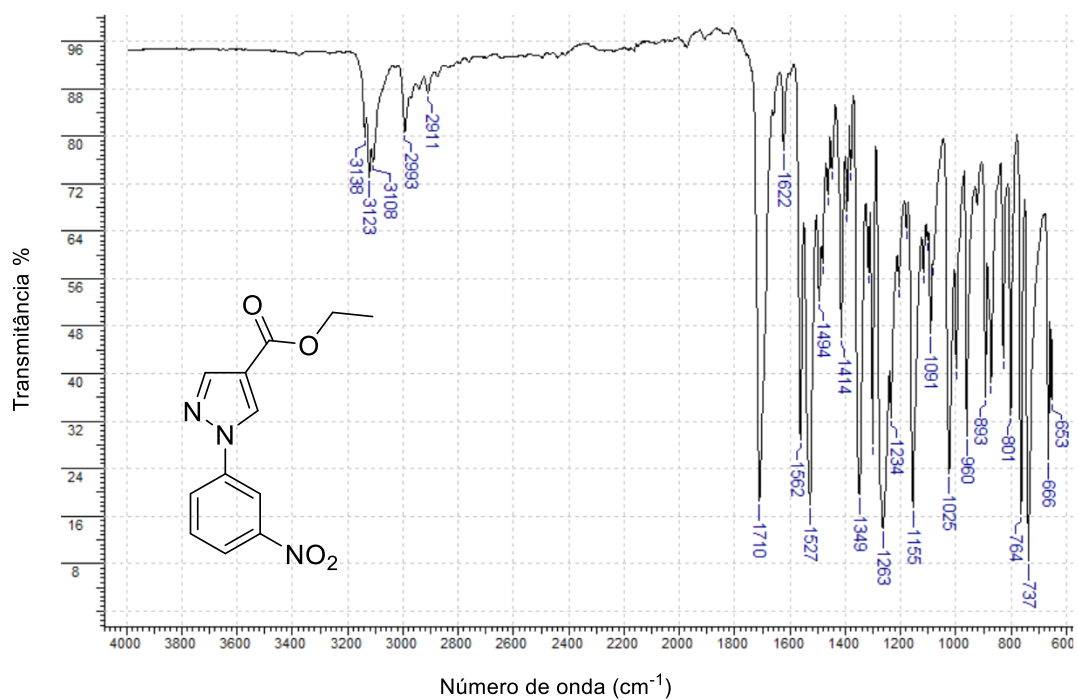
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 12** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4l**.



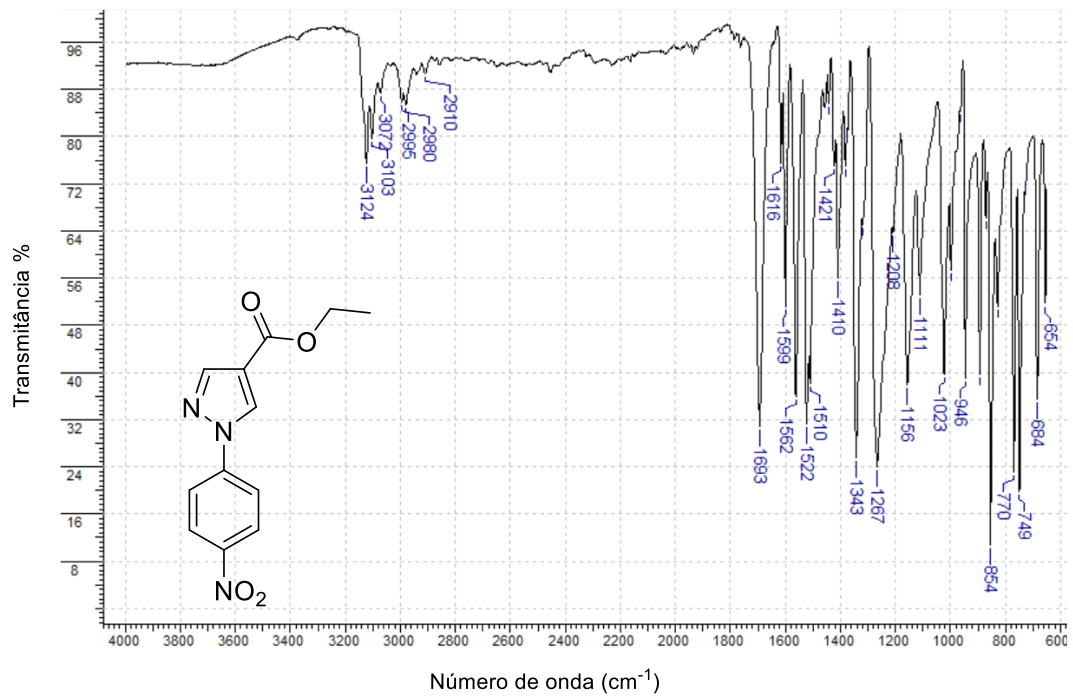
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 13** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4m**.



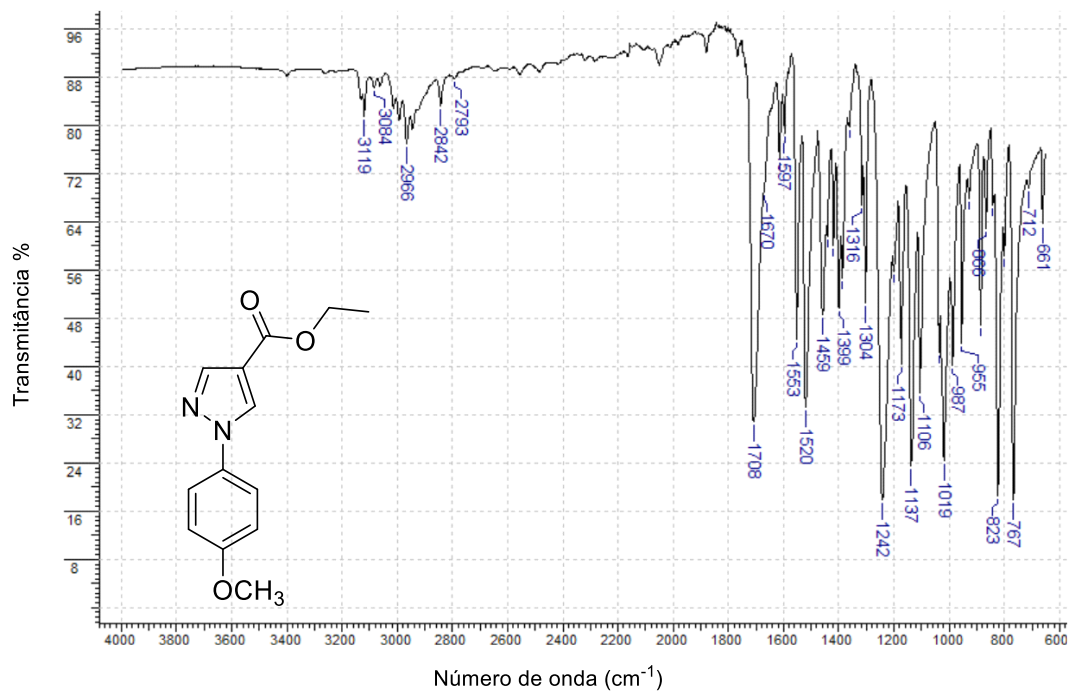
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 14** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4n**.



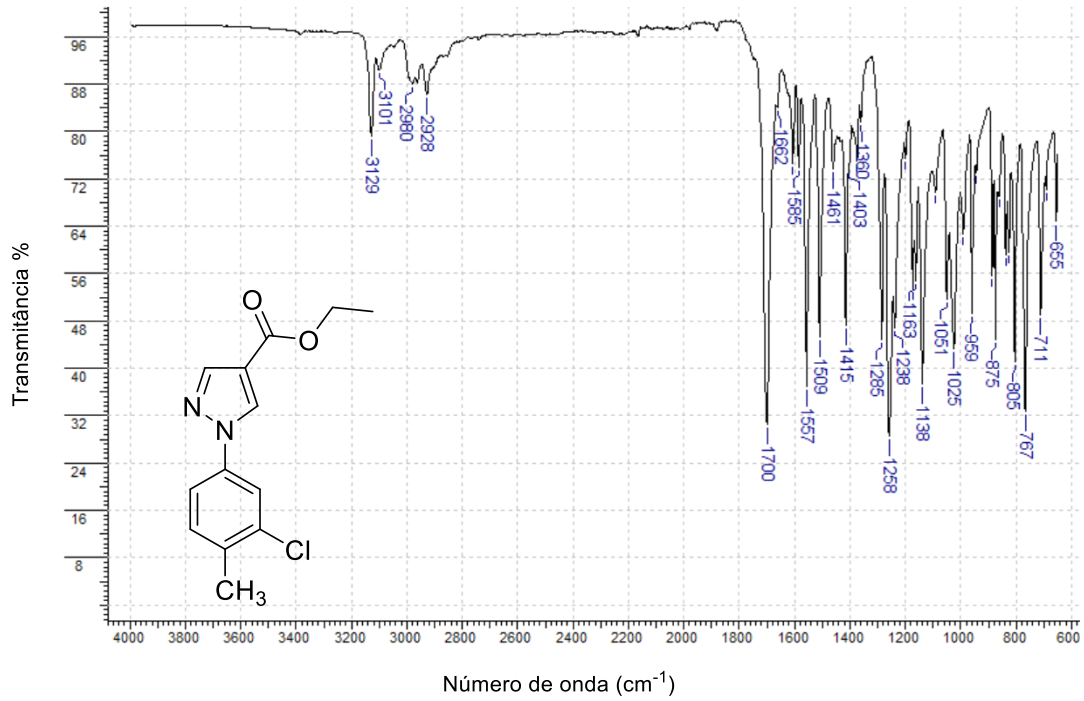
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 15** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4o**.



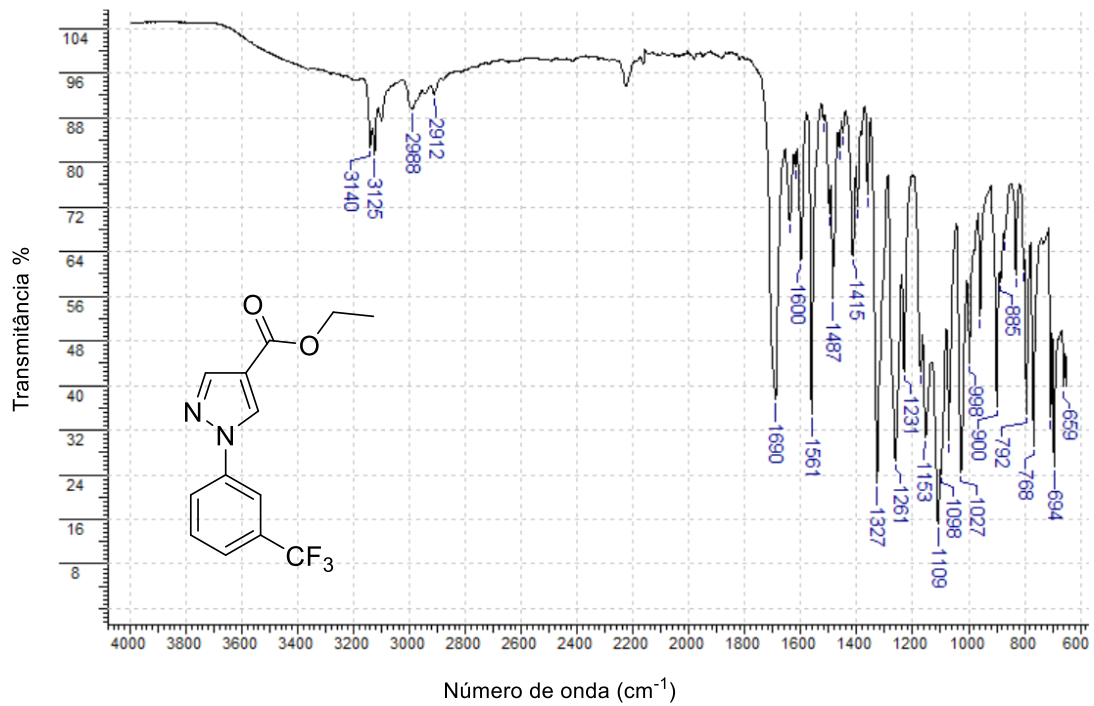
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 16** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4p**.



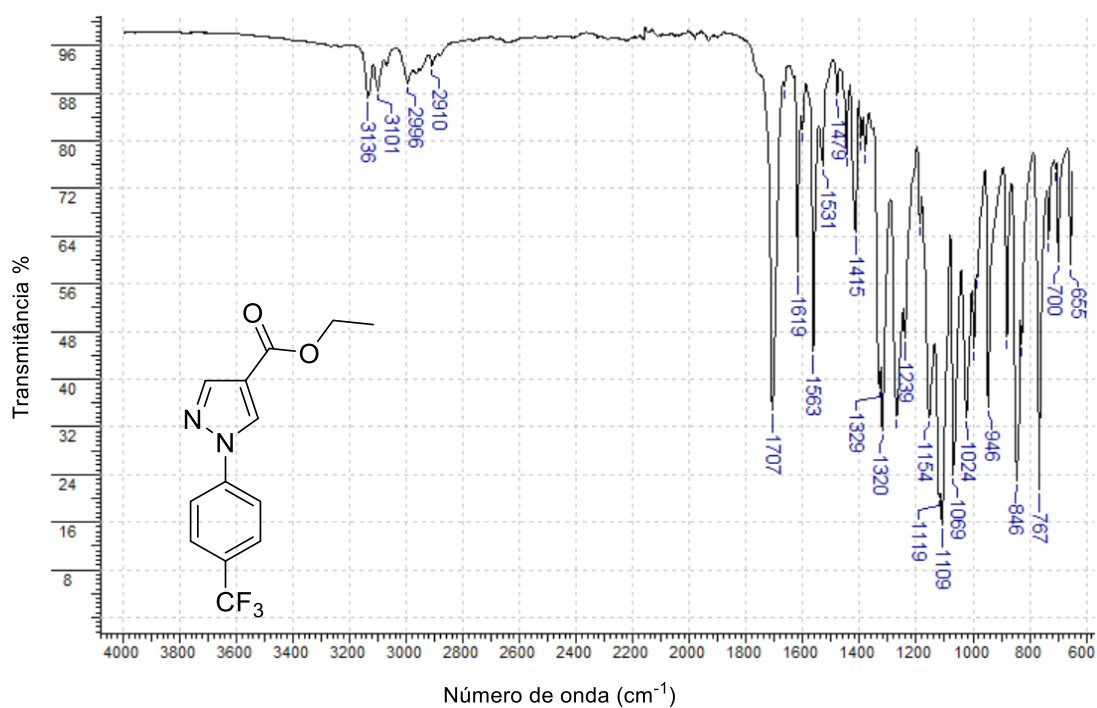
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 17** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4q**.



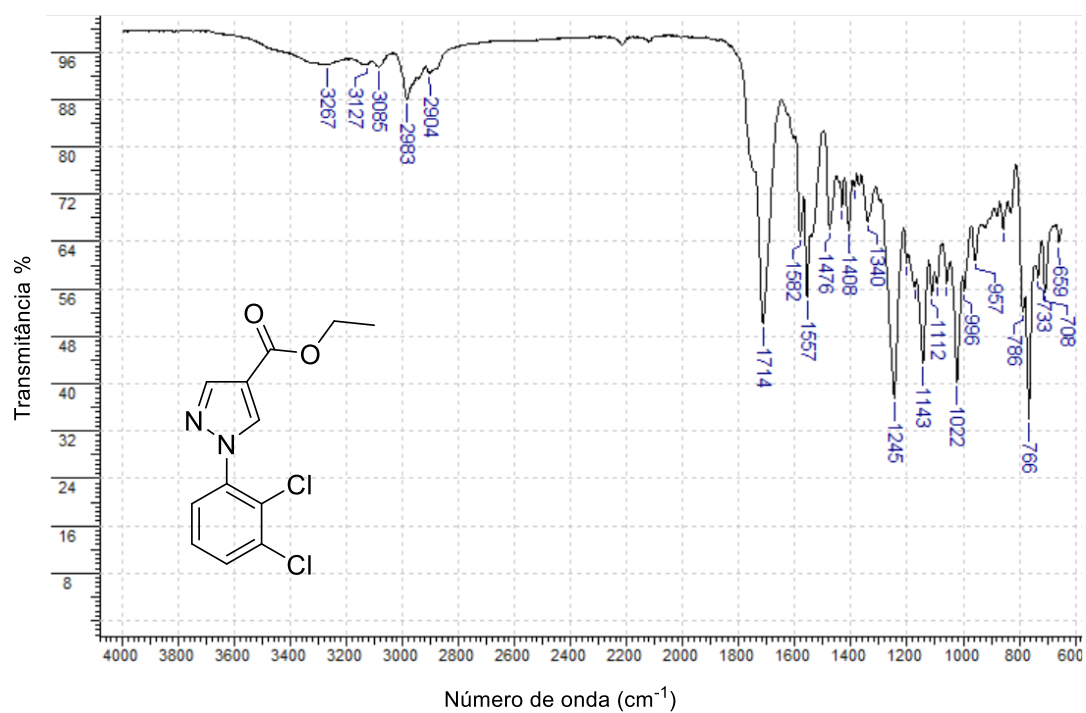
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 18** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4r**.



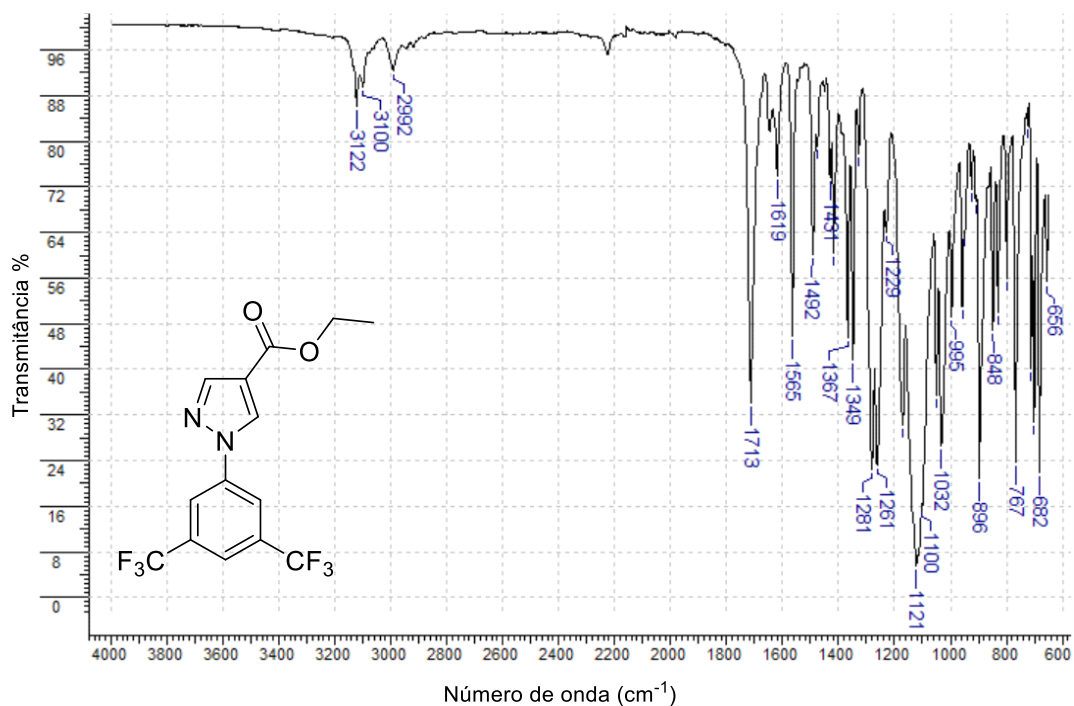
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 19** – Espectro de FT-IR para o intermediário **4s**.



Fonte: Próprio autor.

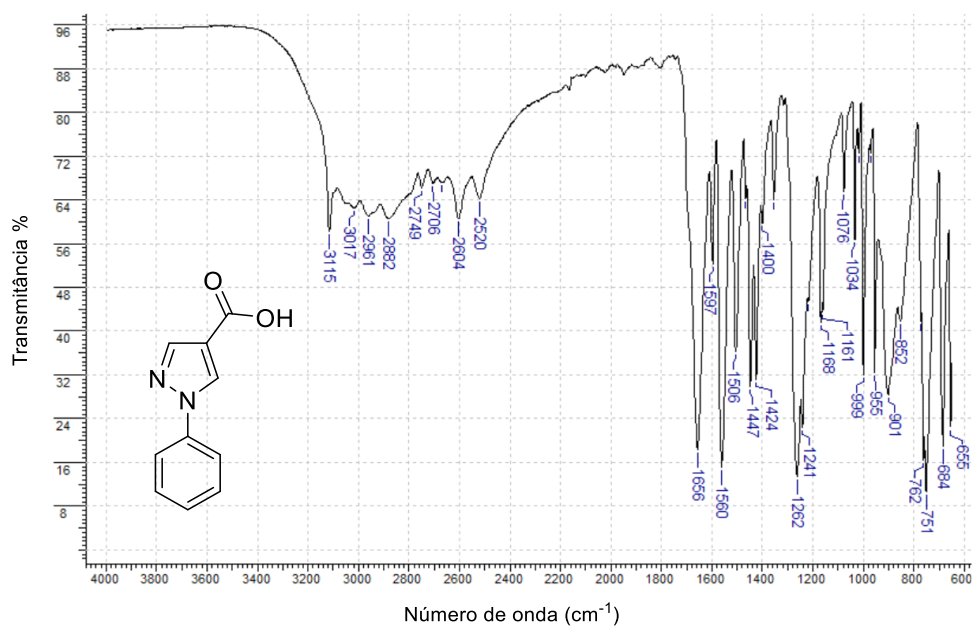
### Espectro 20 – Espectro de FT-IR para o intermediário 4t.



Fonte: Próprio autor.

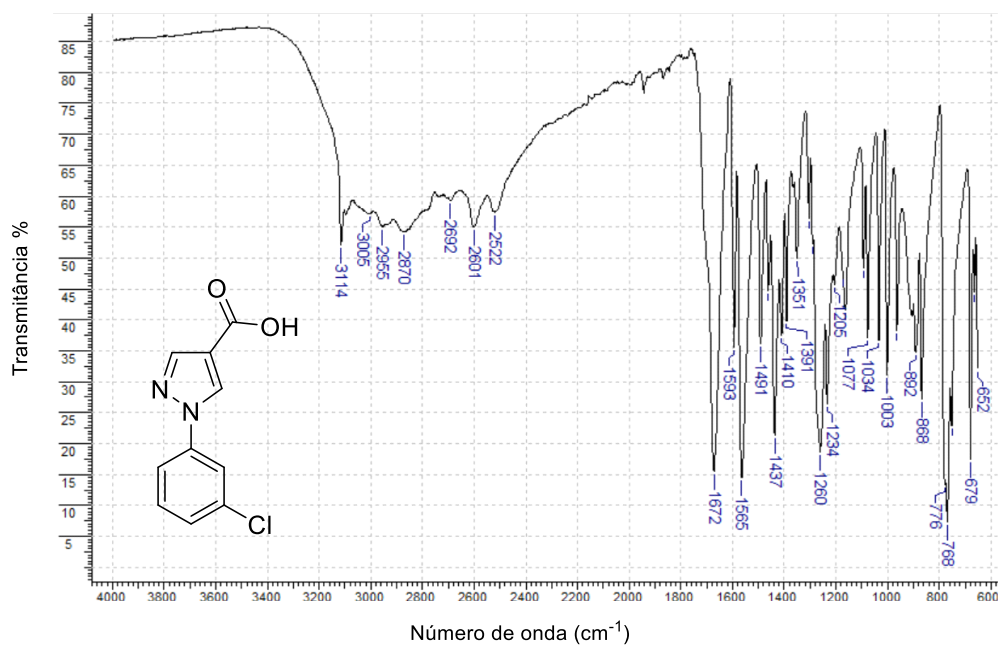
### Anexo B: Espectros de FT-IR de 3(a-t)

#### Espectro 21 – Espectro de FT-IR para o intermediário 3a.



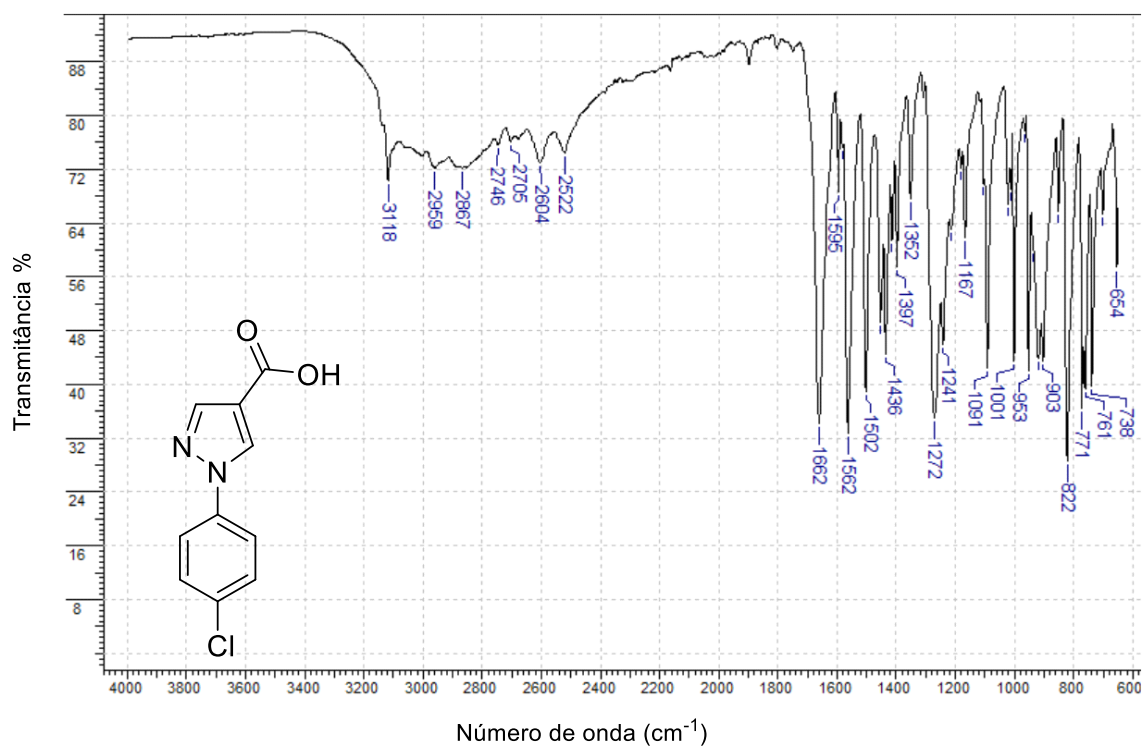
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 22 – Espectro de FT-IR para o intermediário 3b.



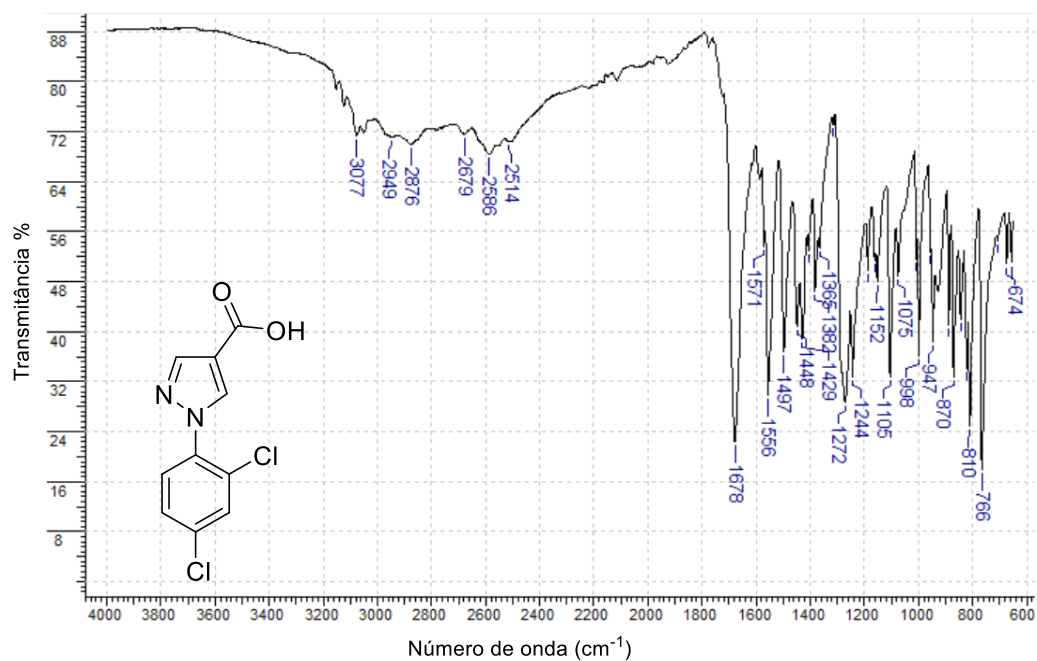
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 23 – Espectro de FT-IR para o intermediário 3c.



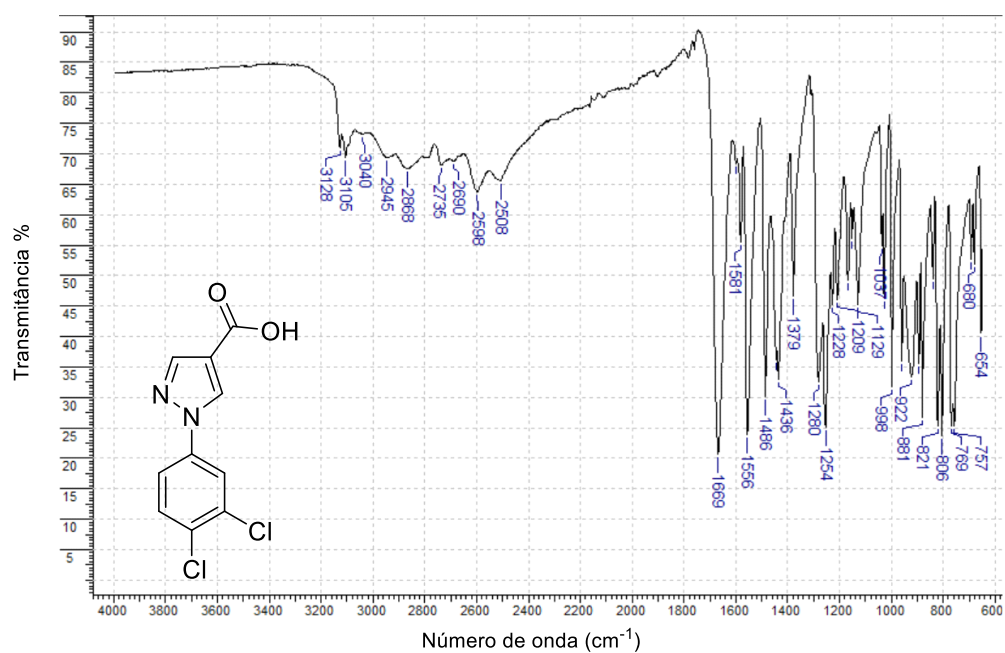
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 24** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3d**.



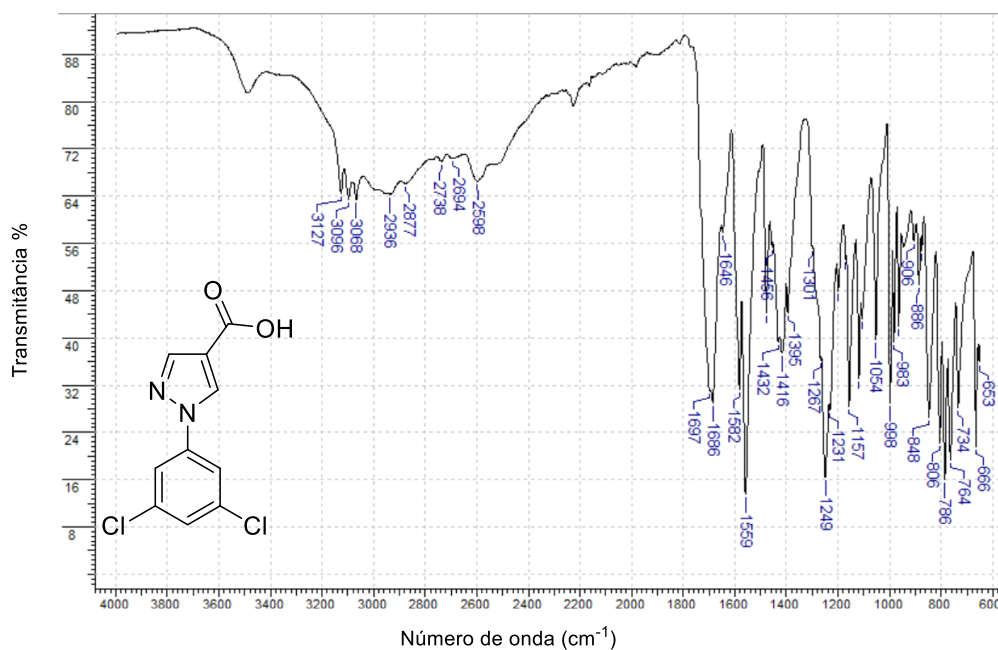
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 25** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3e**.



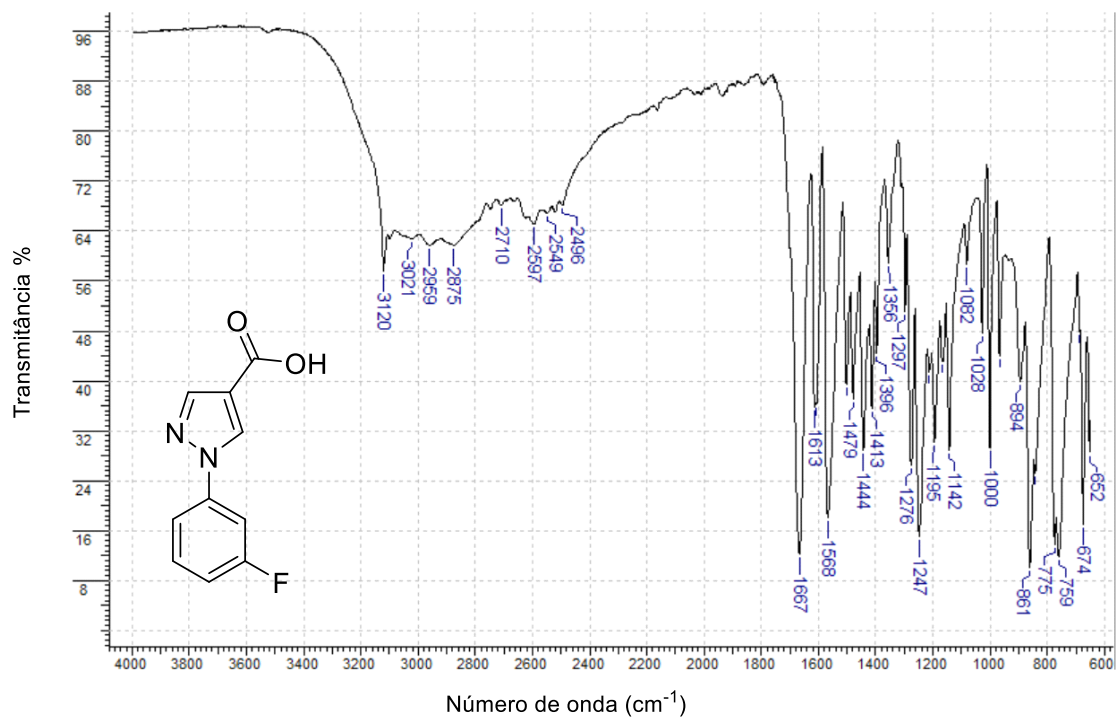
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 26** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3f**.



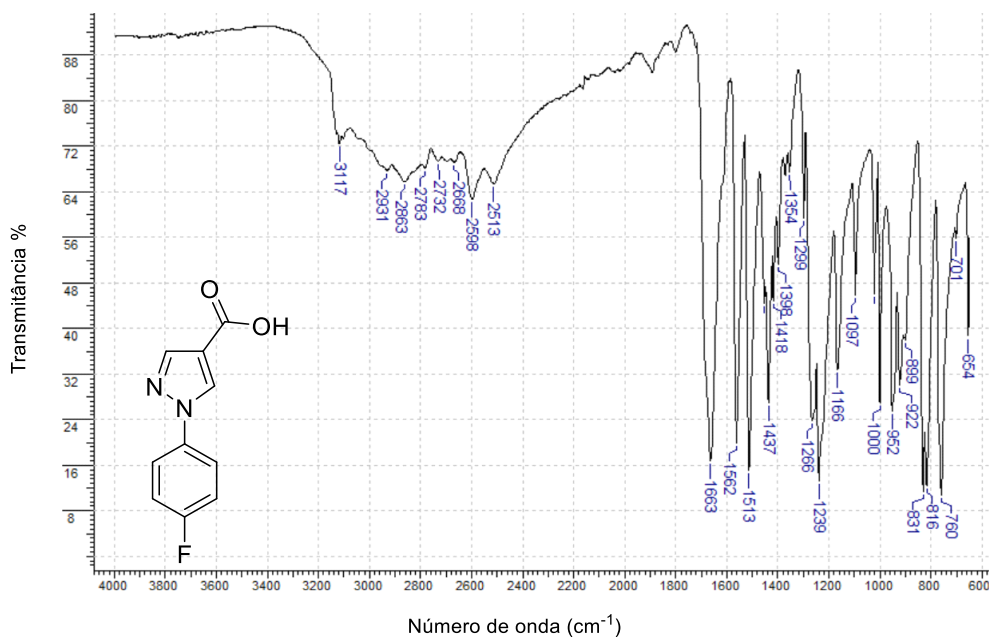
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 27** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3g**.



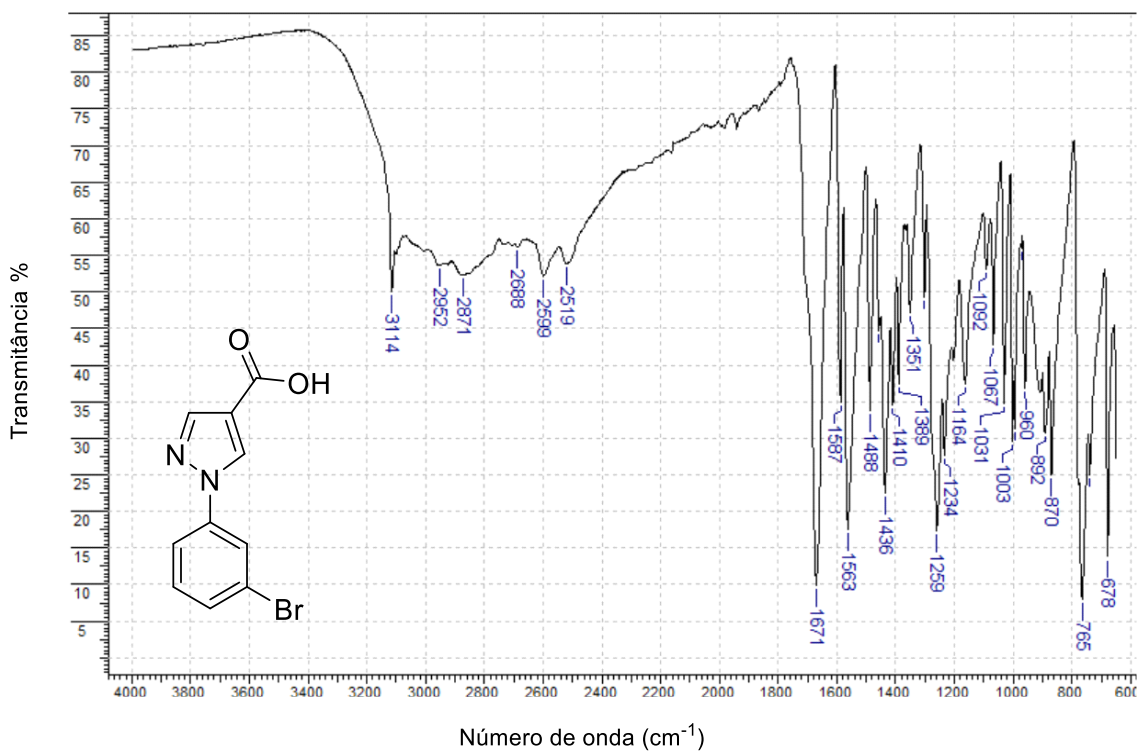
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 28 – Espectro de FT-IR para o intermediário 3h.



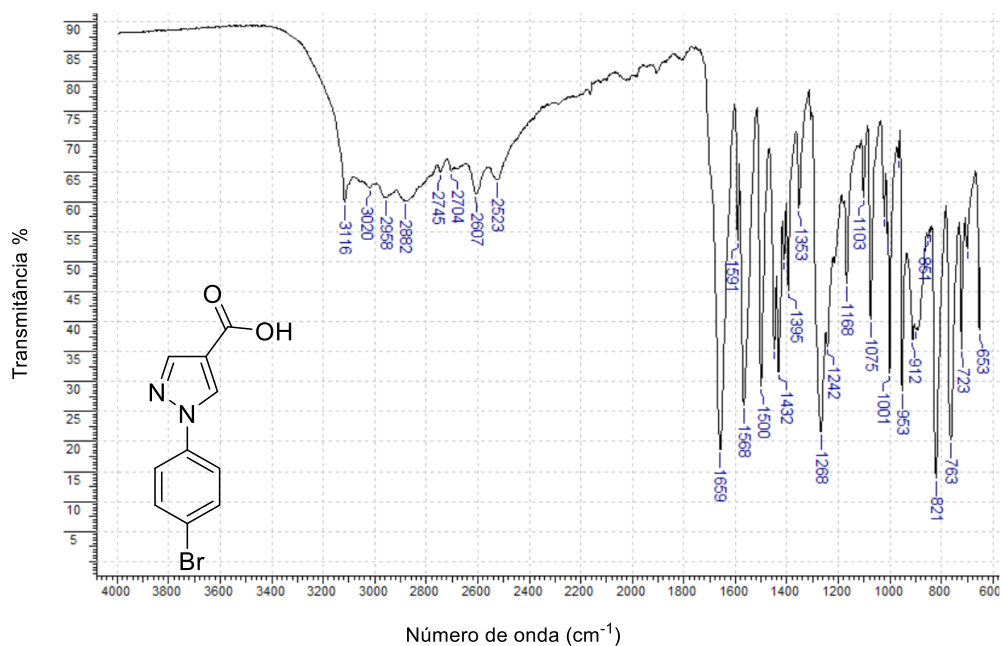
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 29 – Espectro de FT-IR para o intermediário 3i.

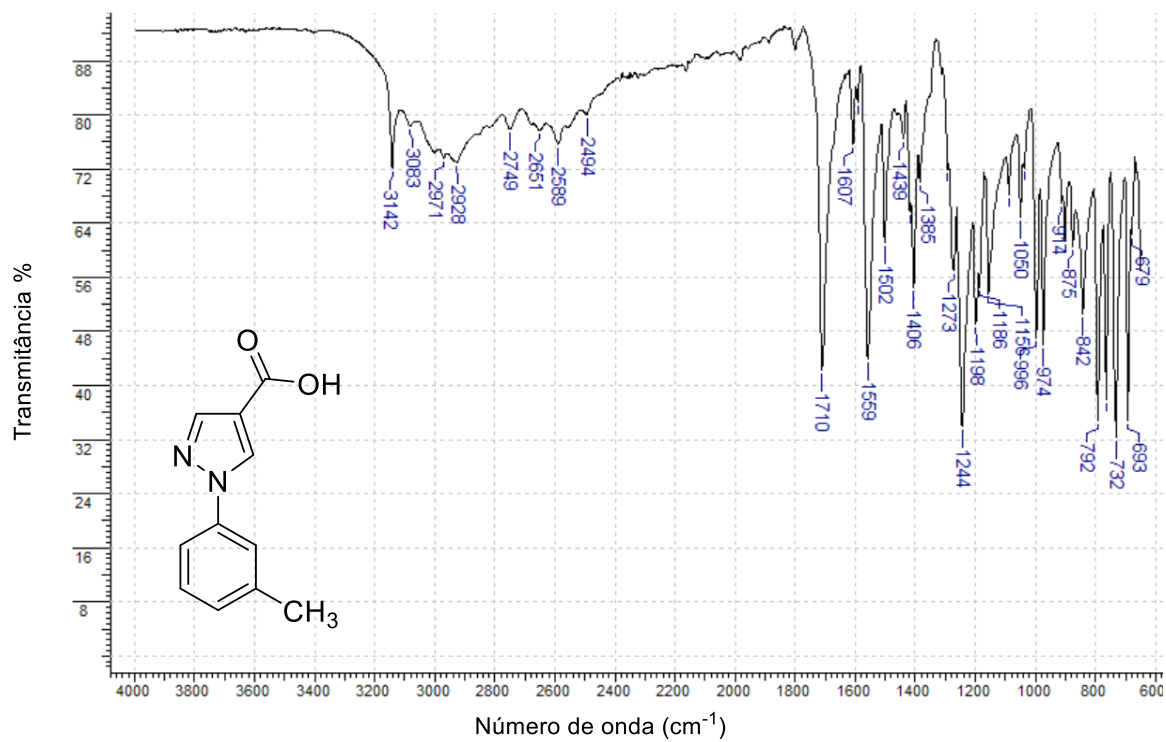


Fonte: Próprio autor.

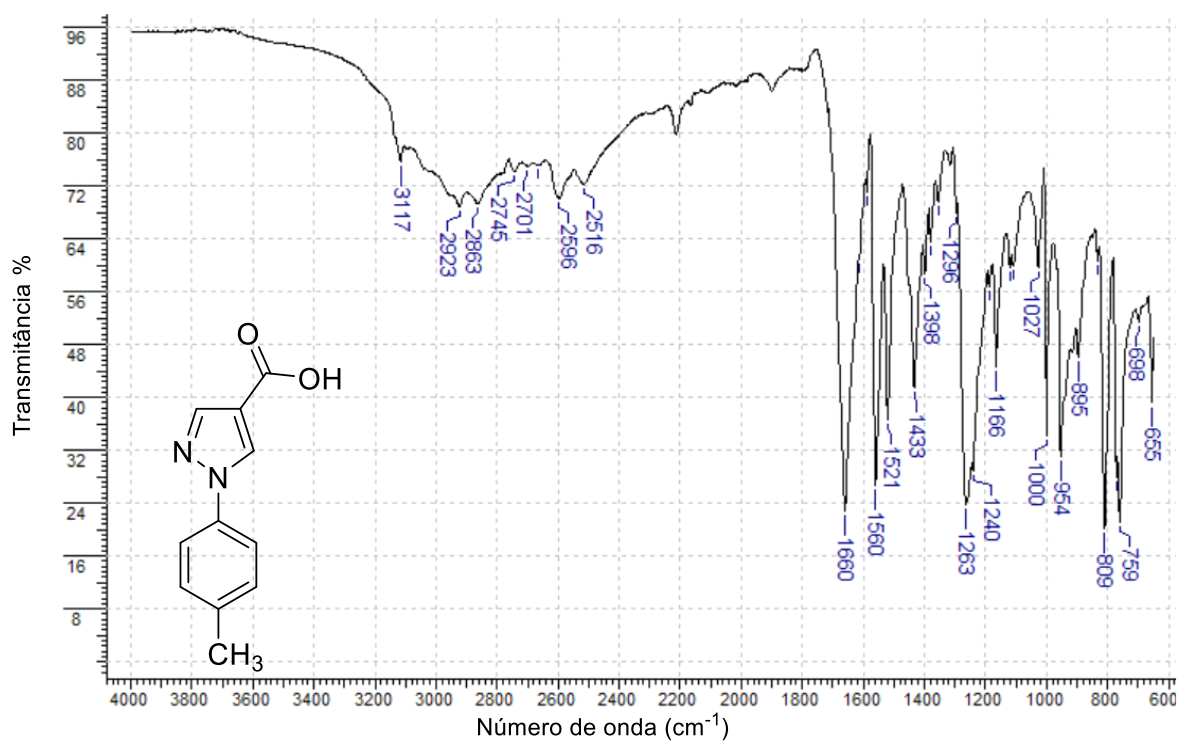
**Espectro 30** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3j**.



**Espectro 31**– Espectro de FT-IR para o intermediário **3k**.

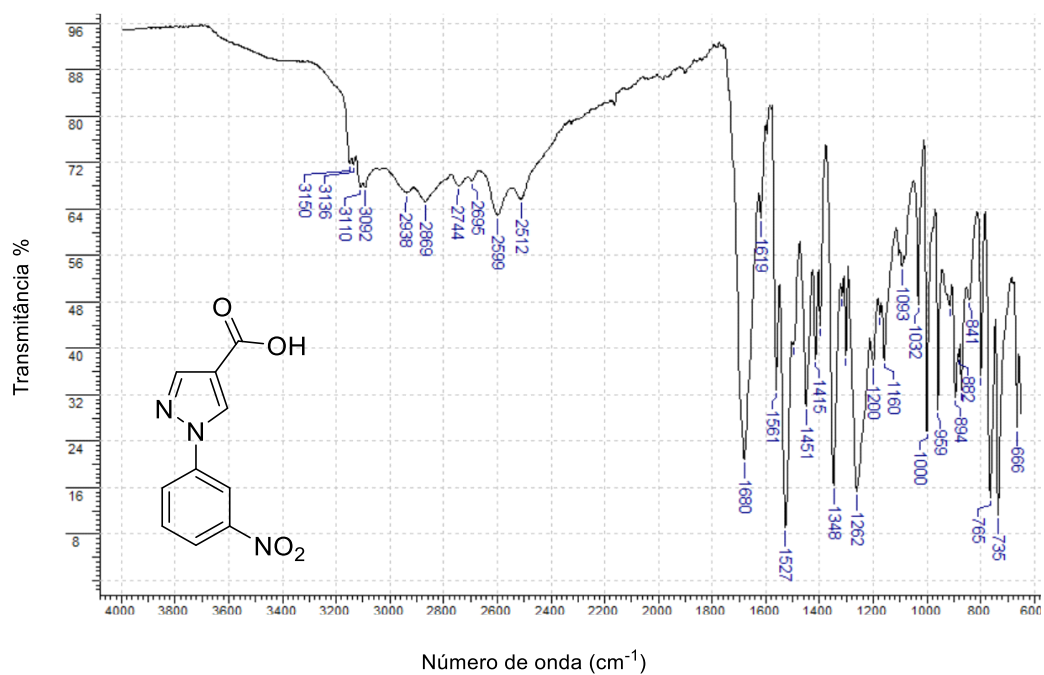


**Espectro 32** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3l**.



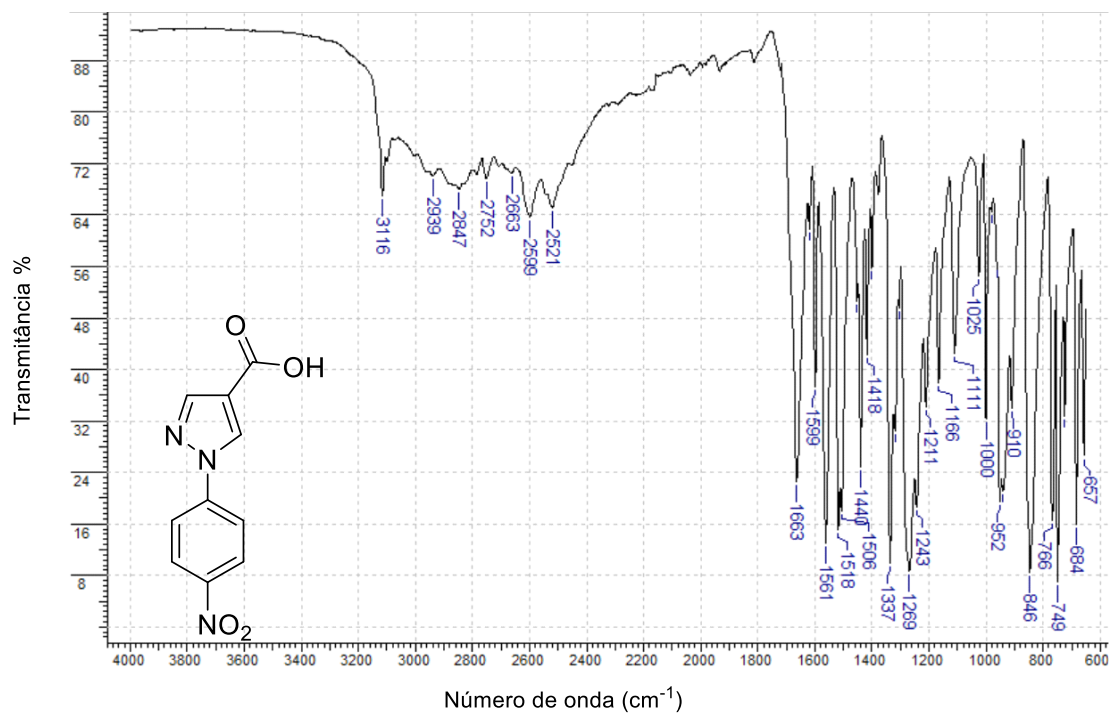
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 33** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3m**.



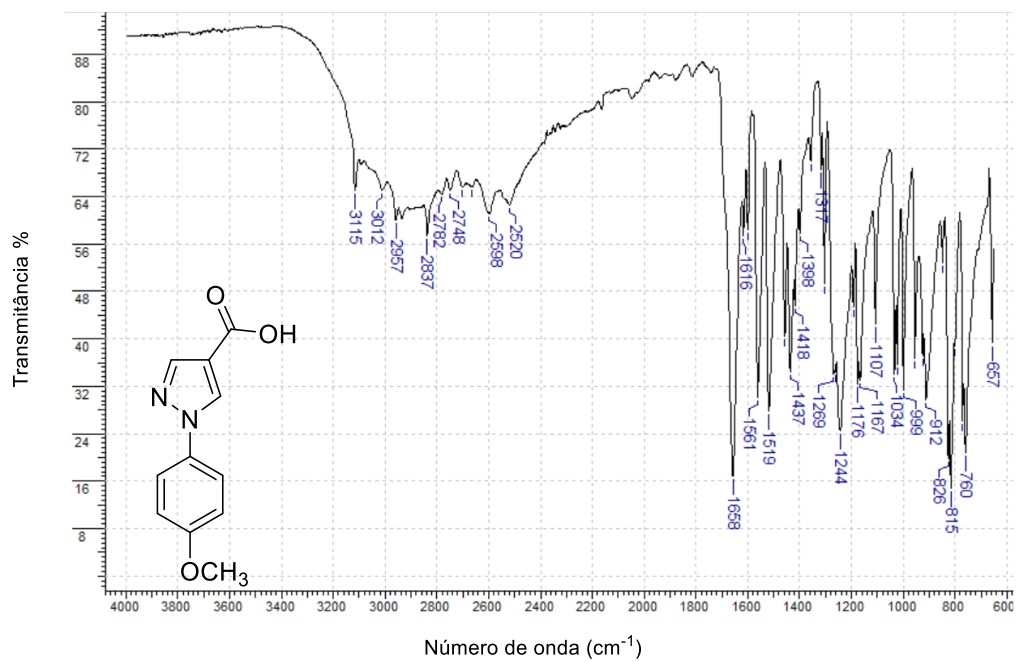
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 34** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3n**.



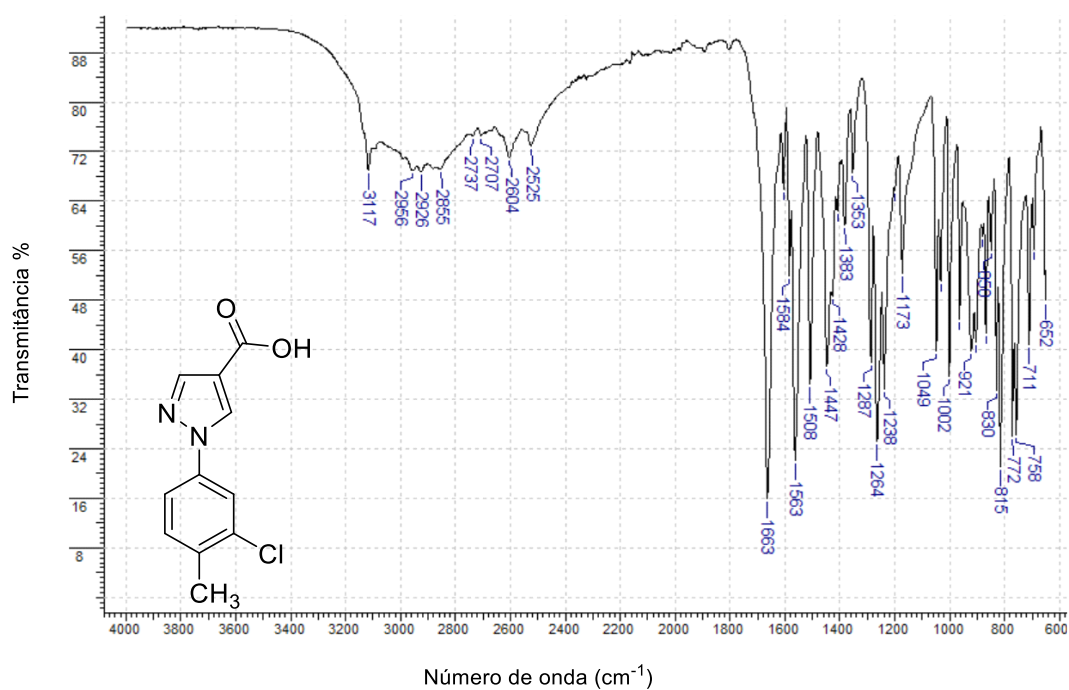
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 35** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3o**.

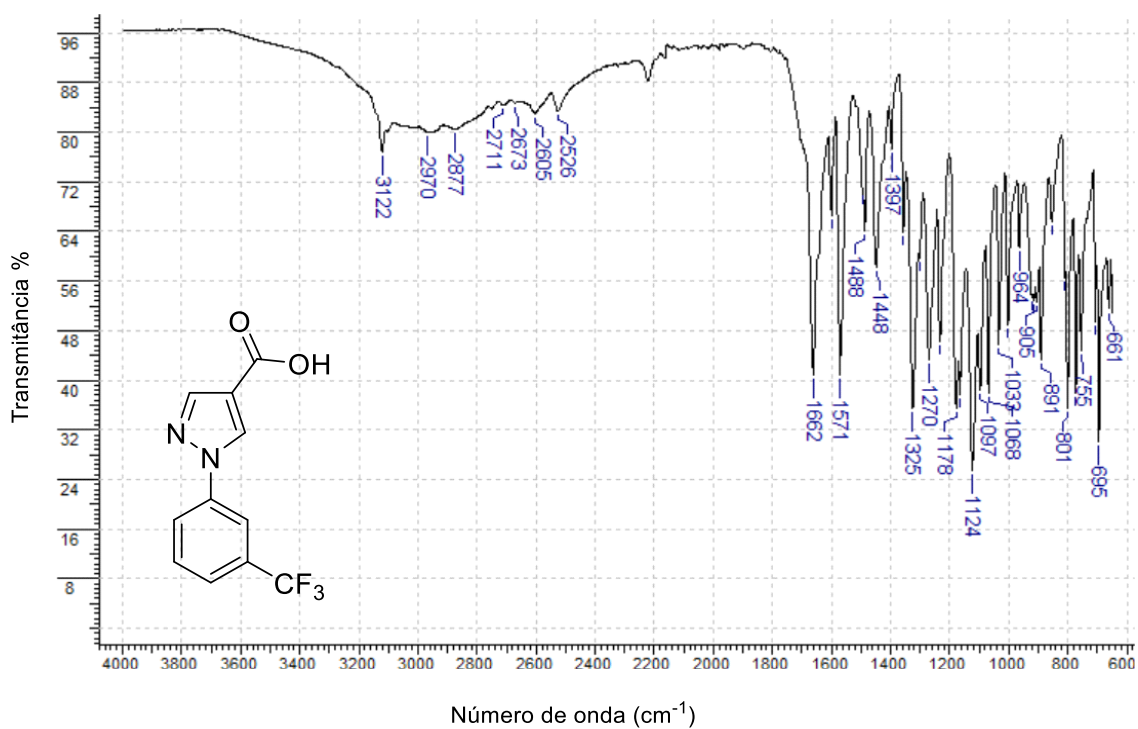


Fonte: Próprio autor.

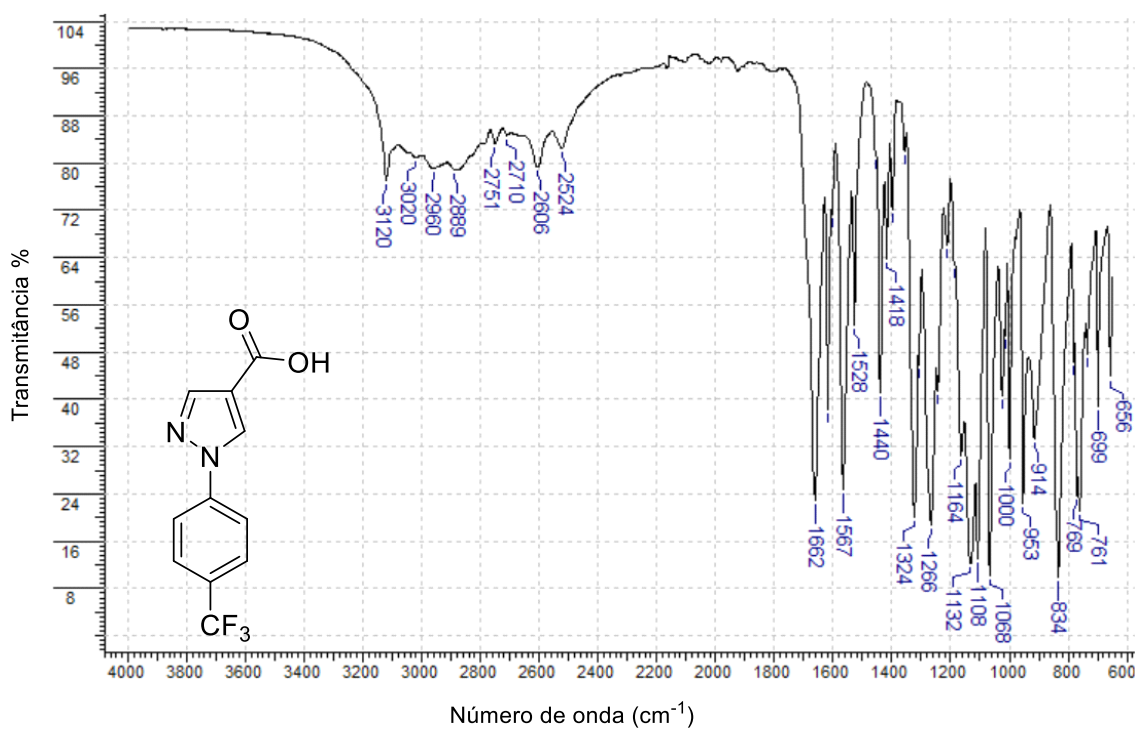
**Espectro 36** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3p**.



**Espectro 37** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3q**.

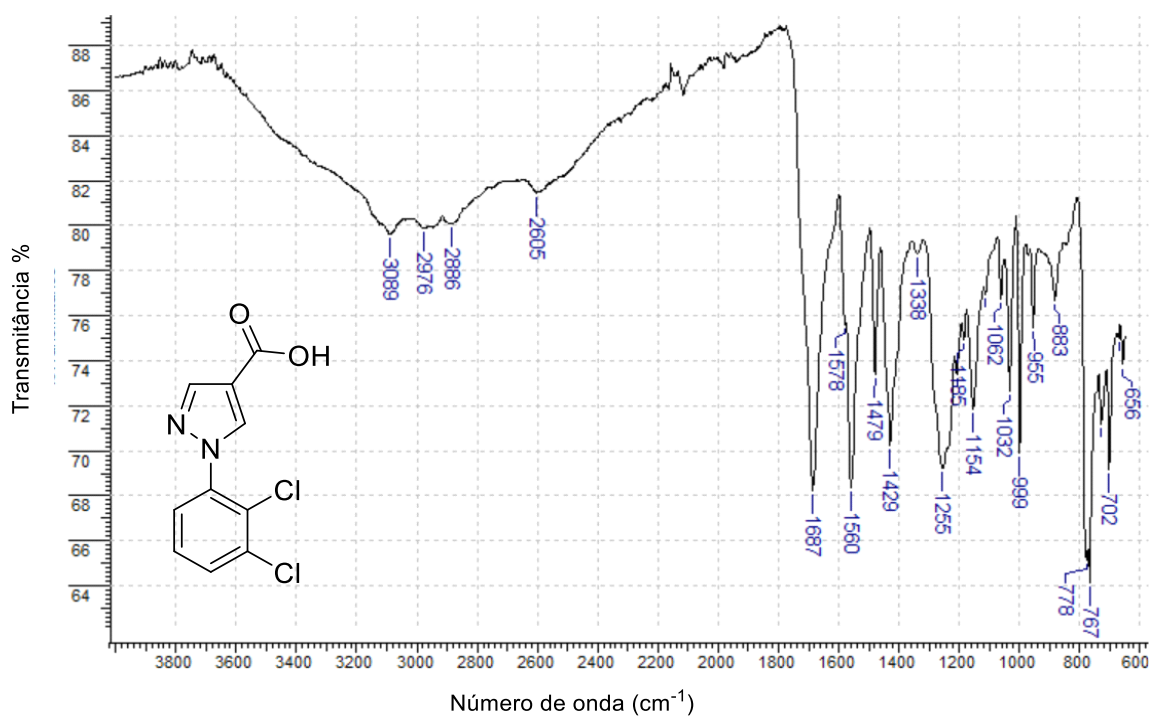


**Espectro 38** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3r**.



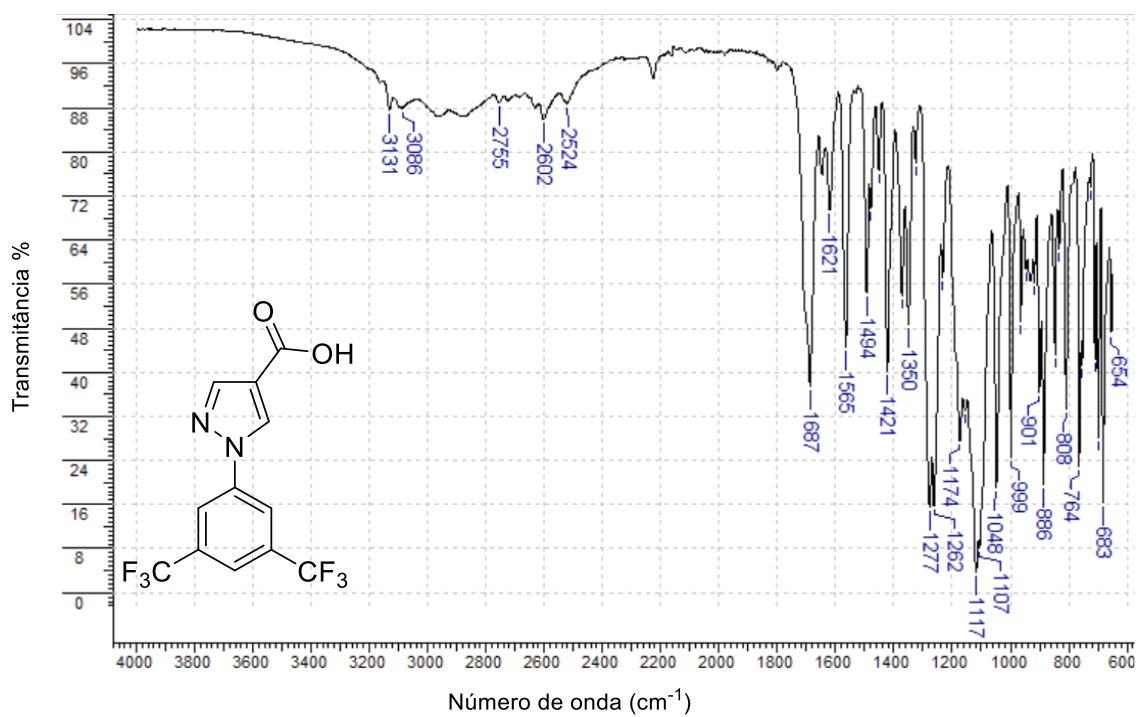
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 39** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3s**.



Fonte: Próprio autor.

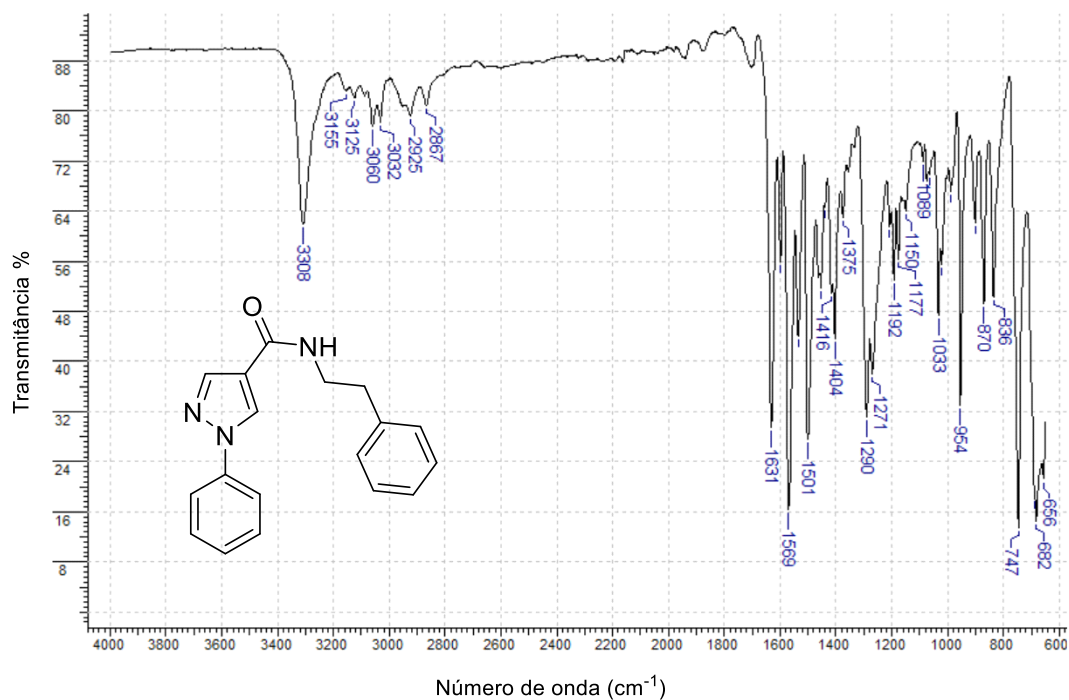
**Espectro 40** – Espectro de FT-IR para o intermediário **3t**.



Fonte: Próprio autor.

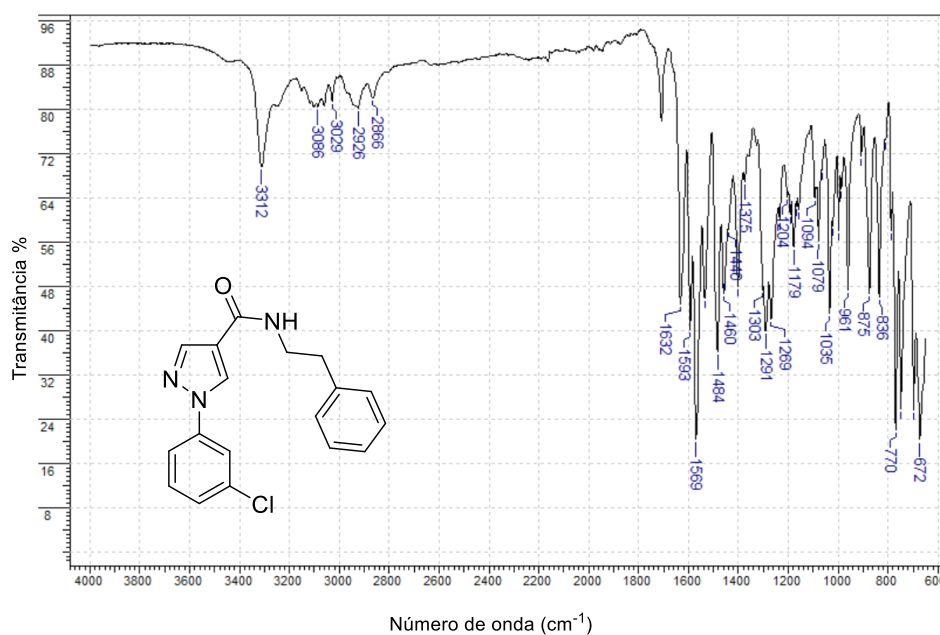
## Anexo C: Espectros de FT-IR de 1(a-t)

**Espectro 41** – Espectro de FT-IR para o produto final **1a**.



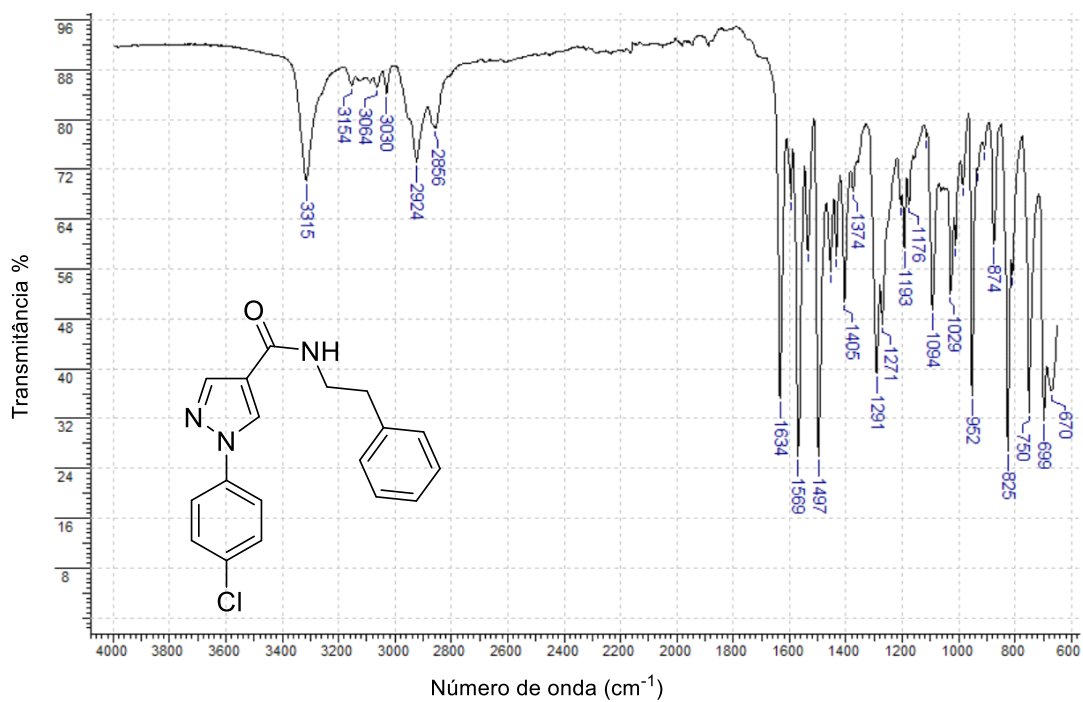
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 42** – Espectro de FT-IR para o produto final **1b**.



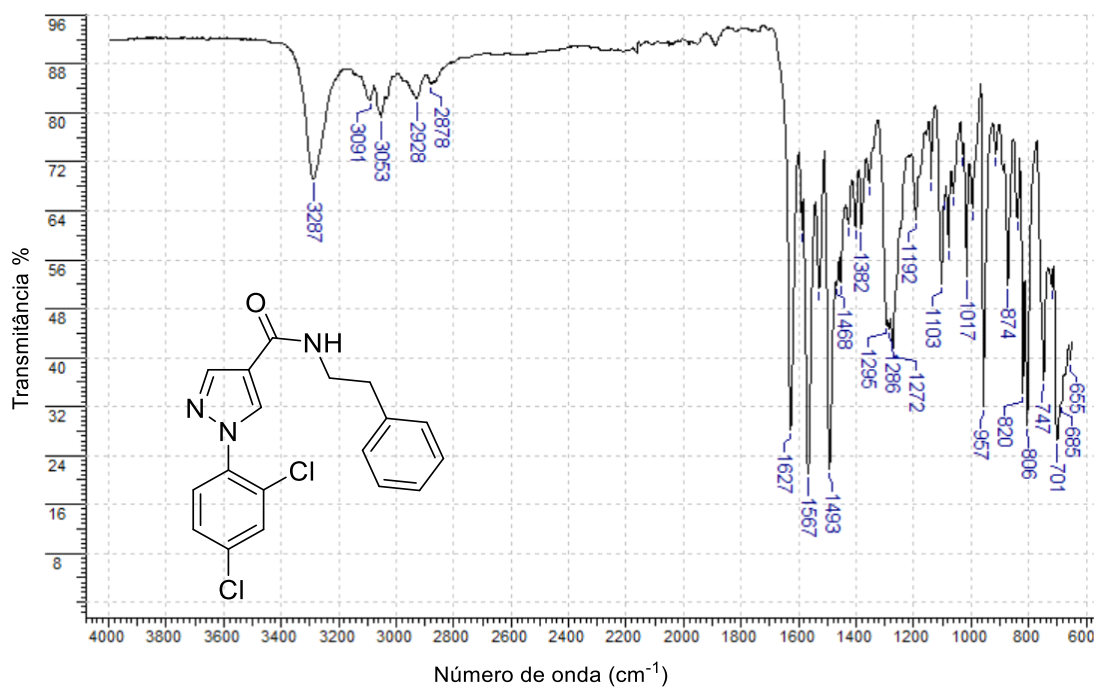
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 43** – Espectro de FT-IR para o produto final **1c**.



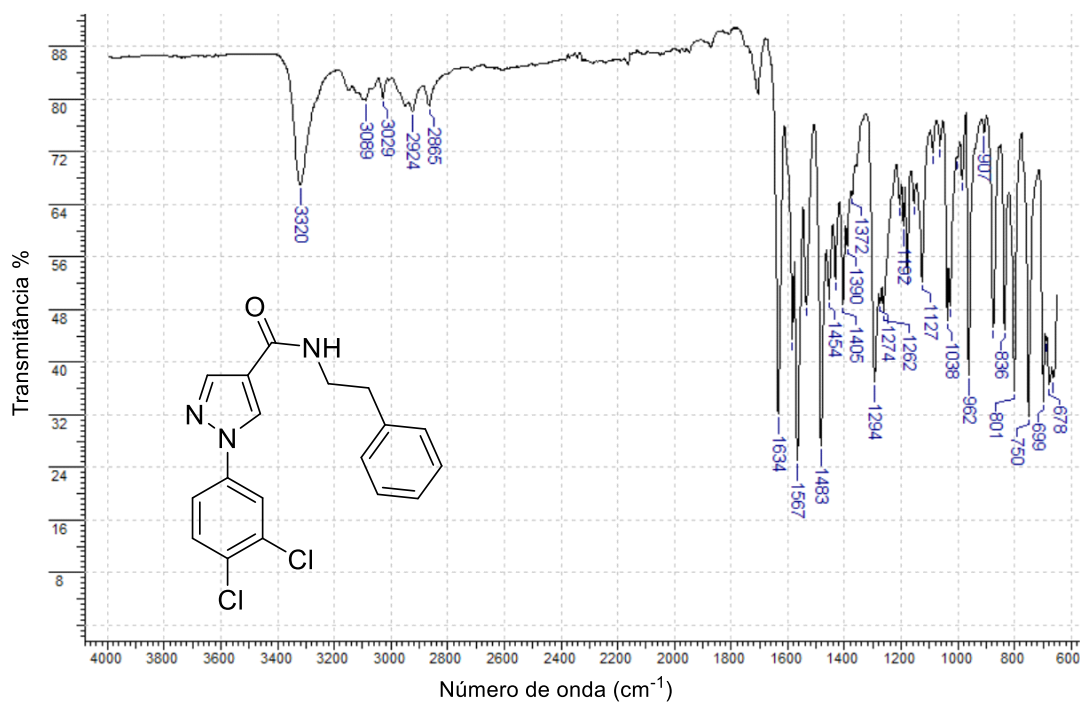
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 44** – Espectro de FT-IR para o produto final **1d**.



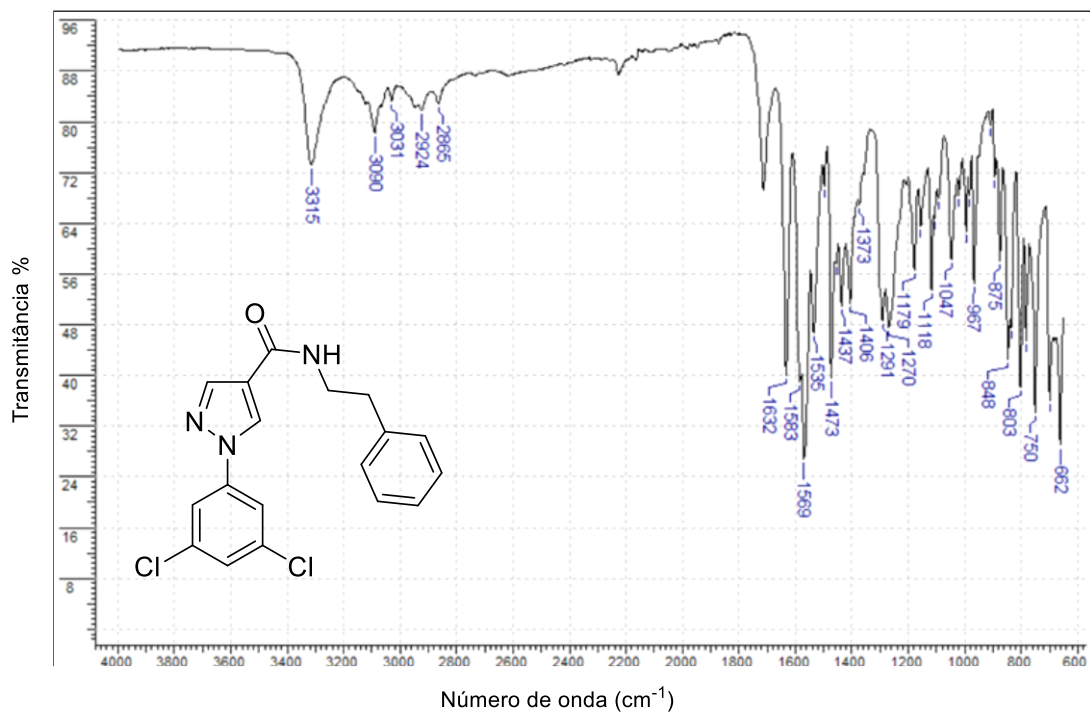
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 45** – Espectro de FT-IR para o produto final **1e**.



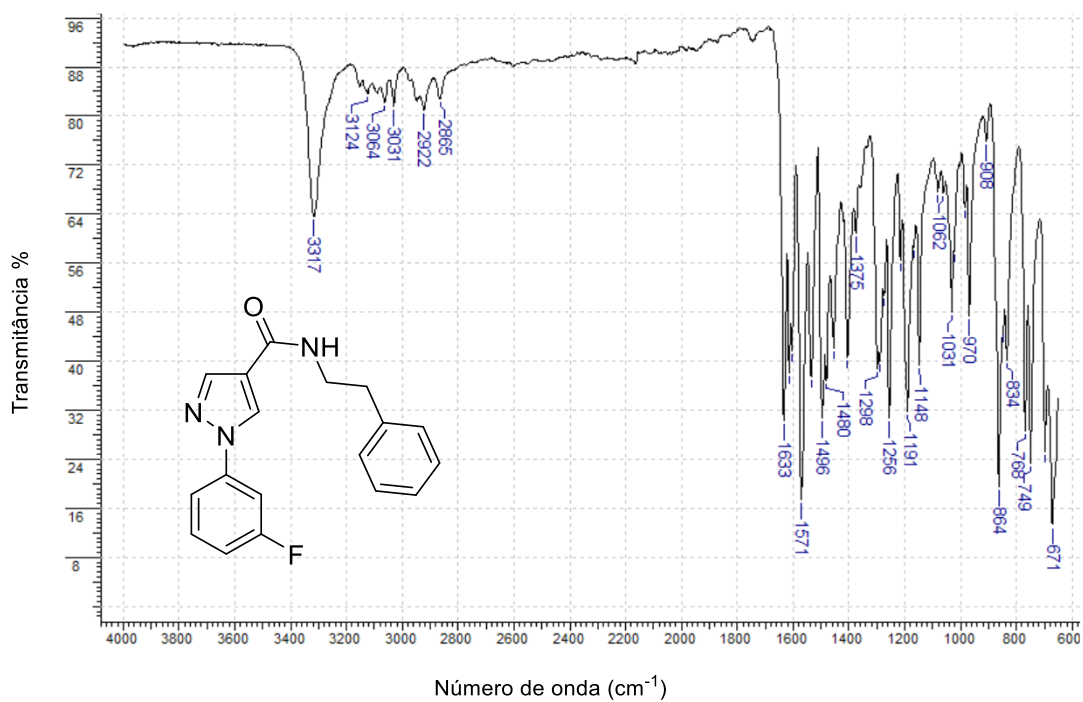
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 46** – Espectro de FT-IR para o produto final **1f**.



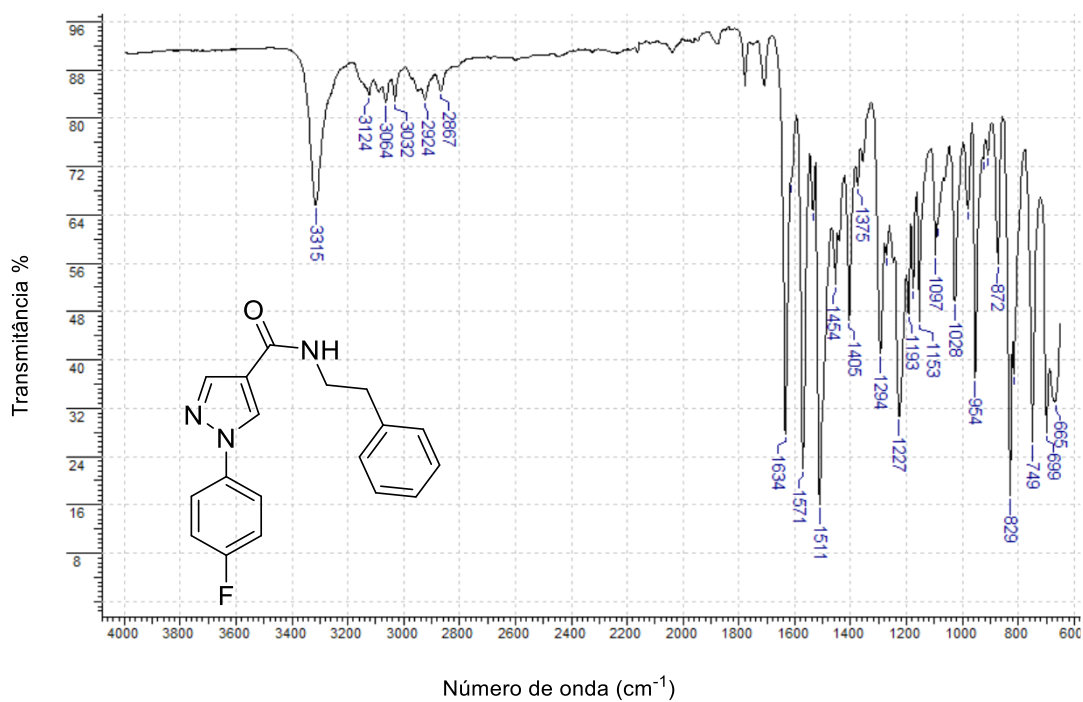
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 47 – Espectro de FT-IR para o produto final **1g**.



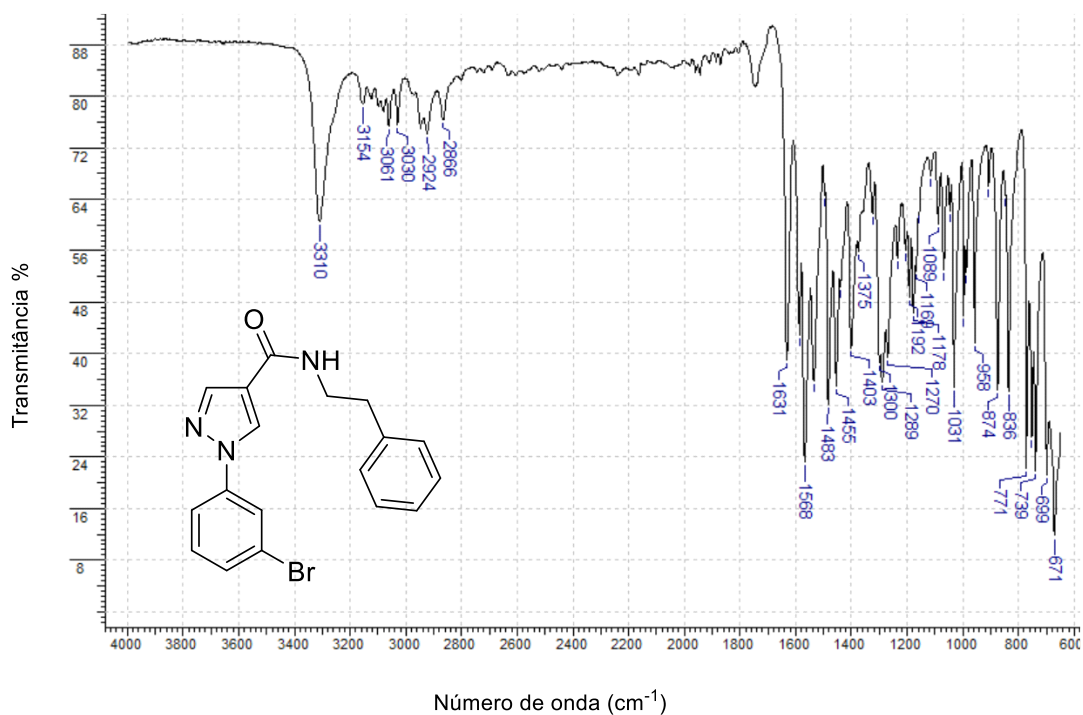
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 48 – Espectro de FT-IR para o produto final **1h**.



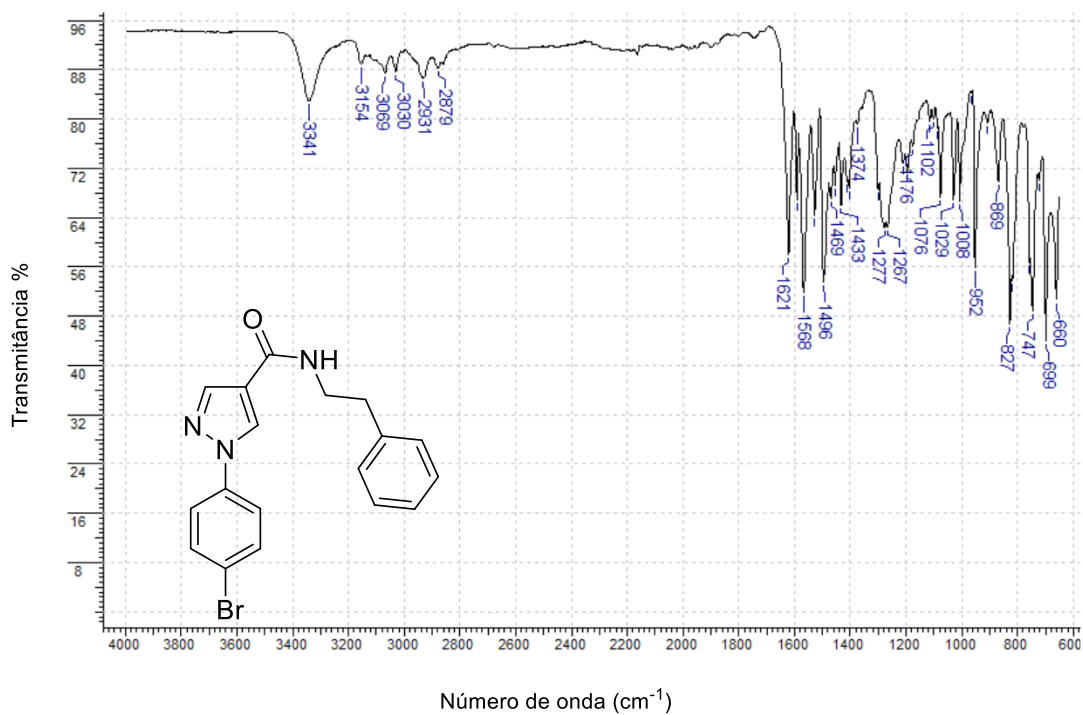
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 49** – Espectro de FT-IR para o produto final **1i**.



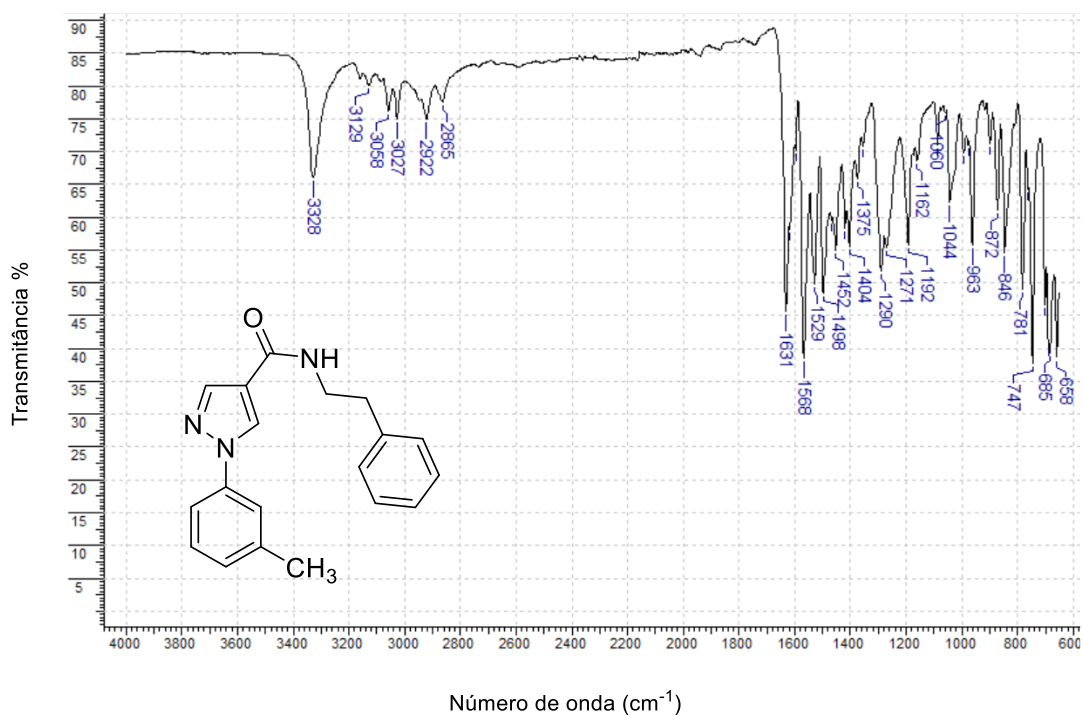
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 50** – Espectro de FT-IR para o produto final **1j**.



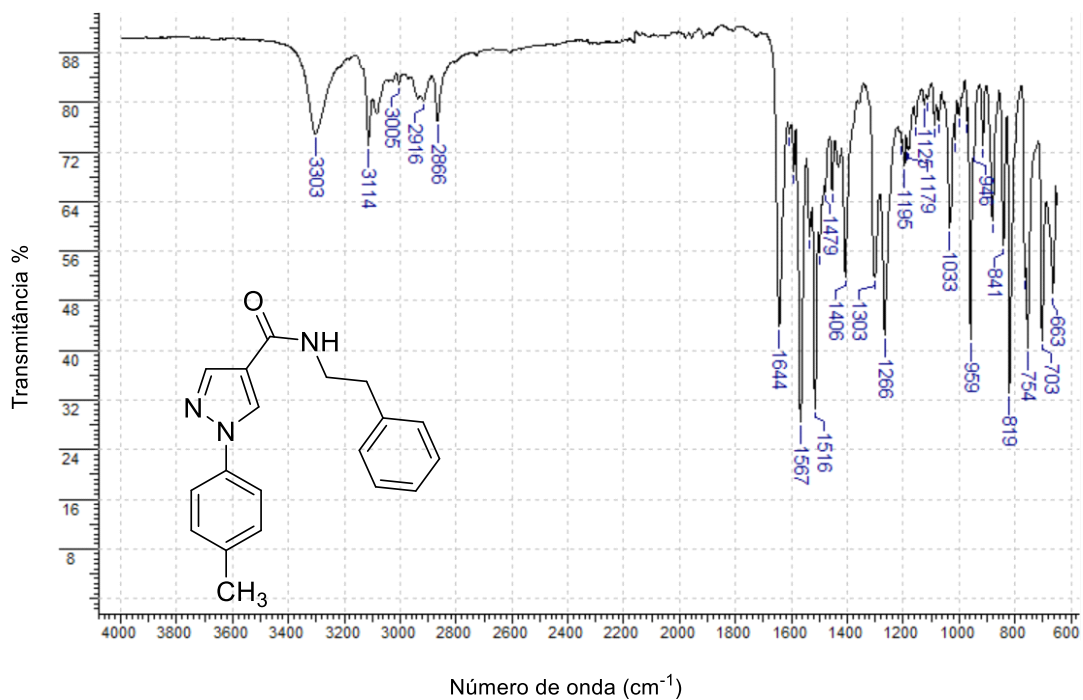
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 51 – Espectro de FT-IR para o produto final 1k.



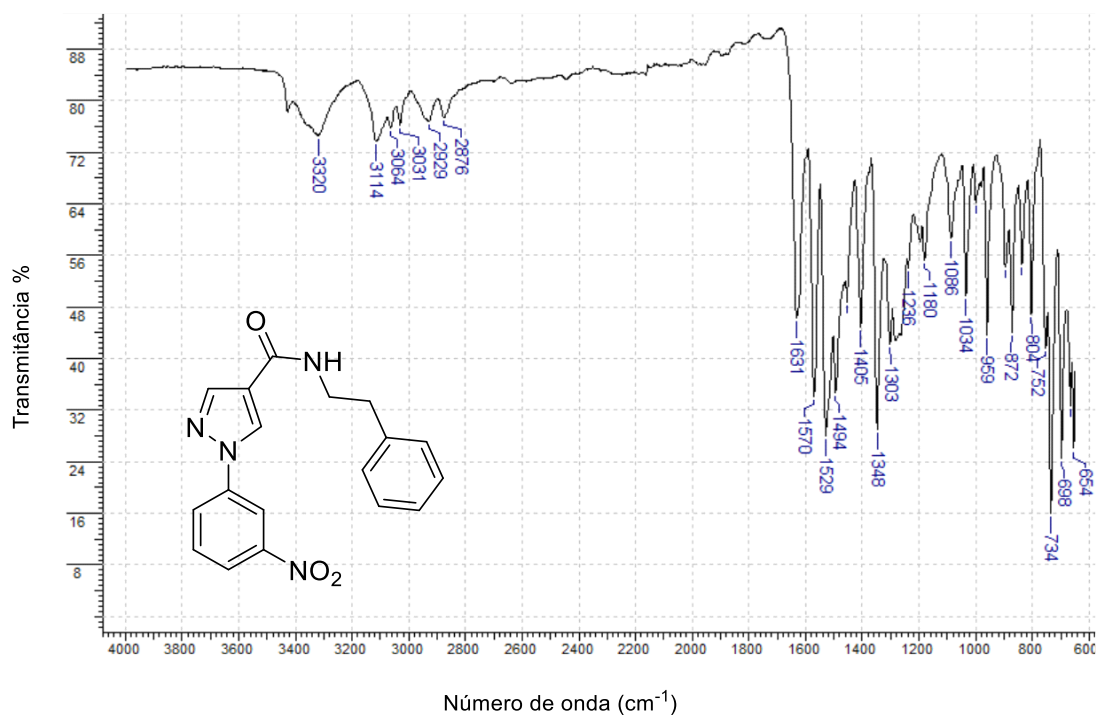
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 52 – Espectro de FT-IR para o produto final 1l.



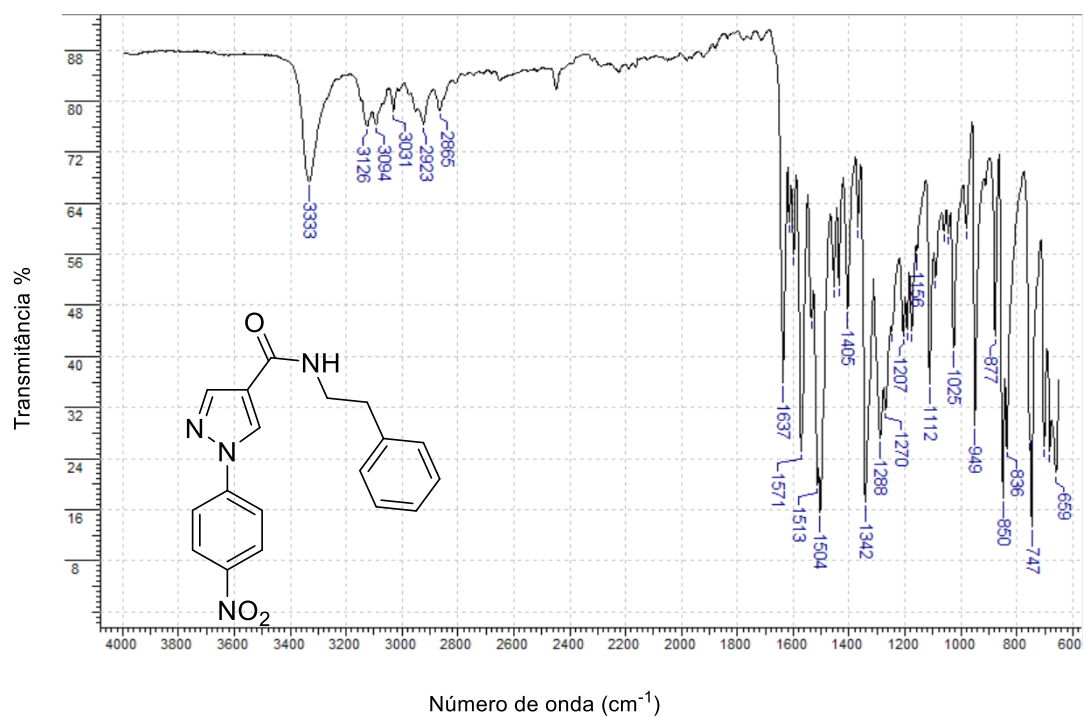
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 53 – Espectro de FT-IR para o produto final **1m**.



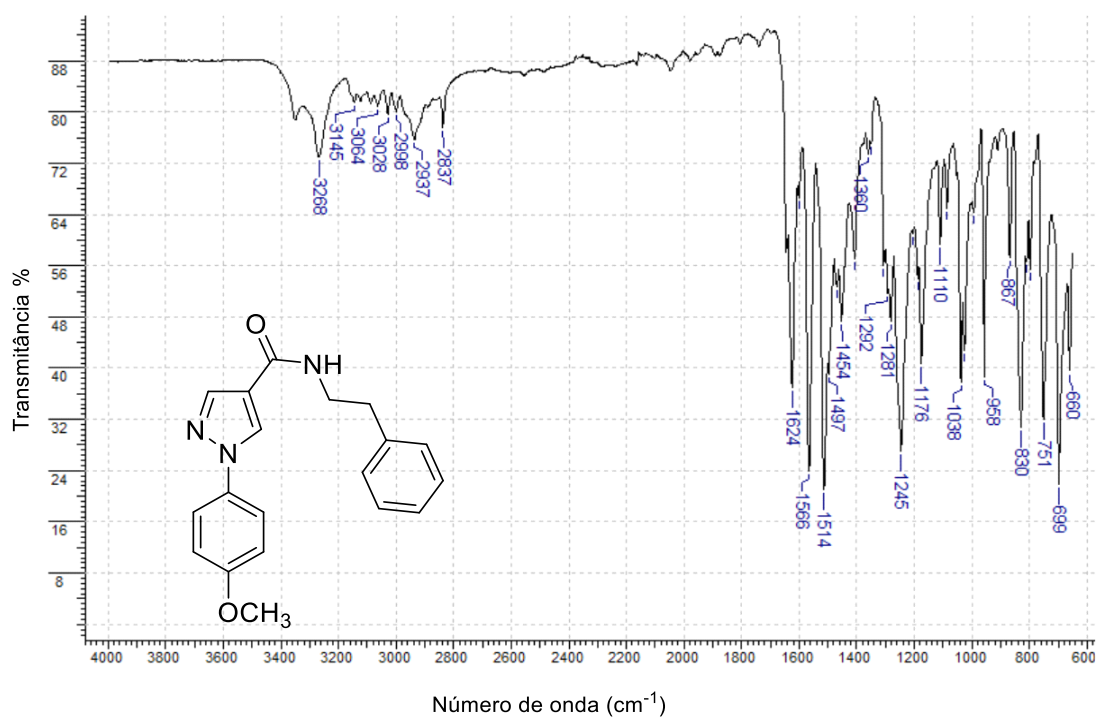
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 54 – Espectro de FT-IR para o produto final **1n**.



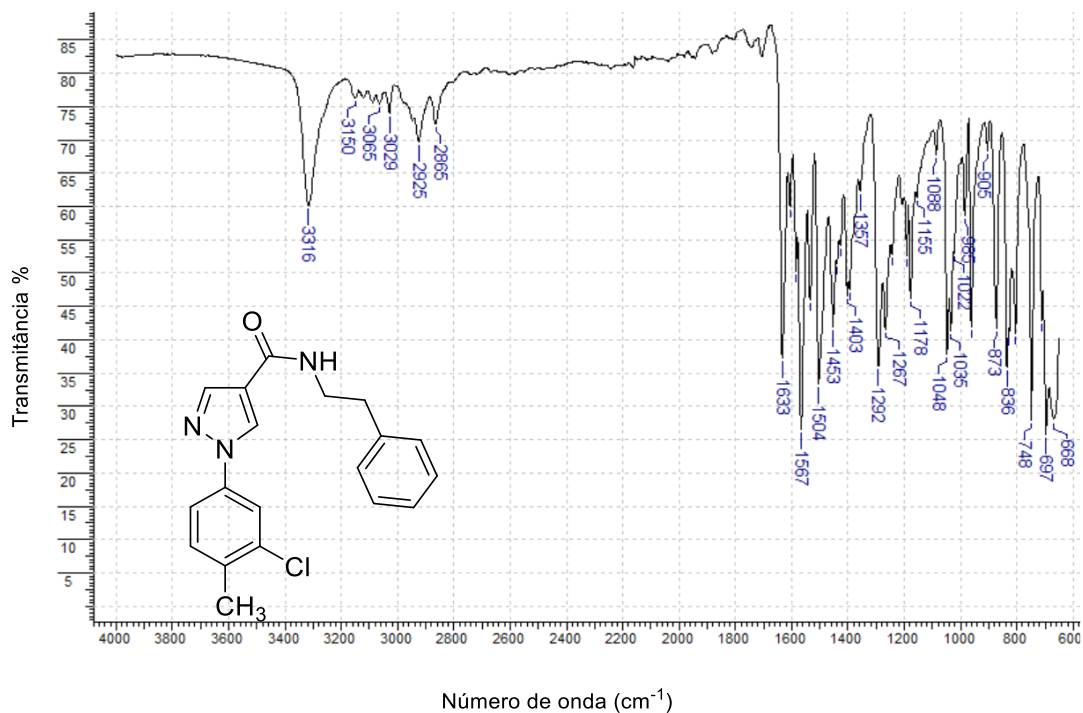
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 55 – Espectro de FT-IR para o produto final 1o.



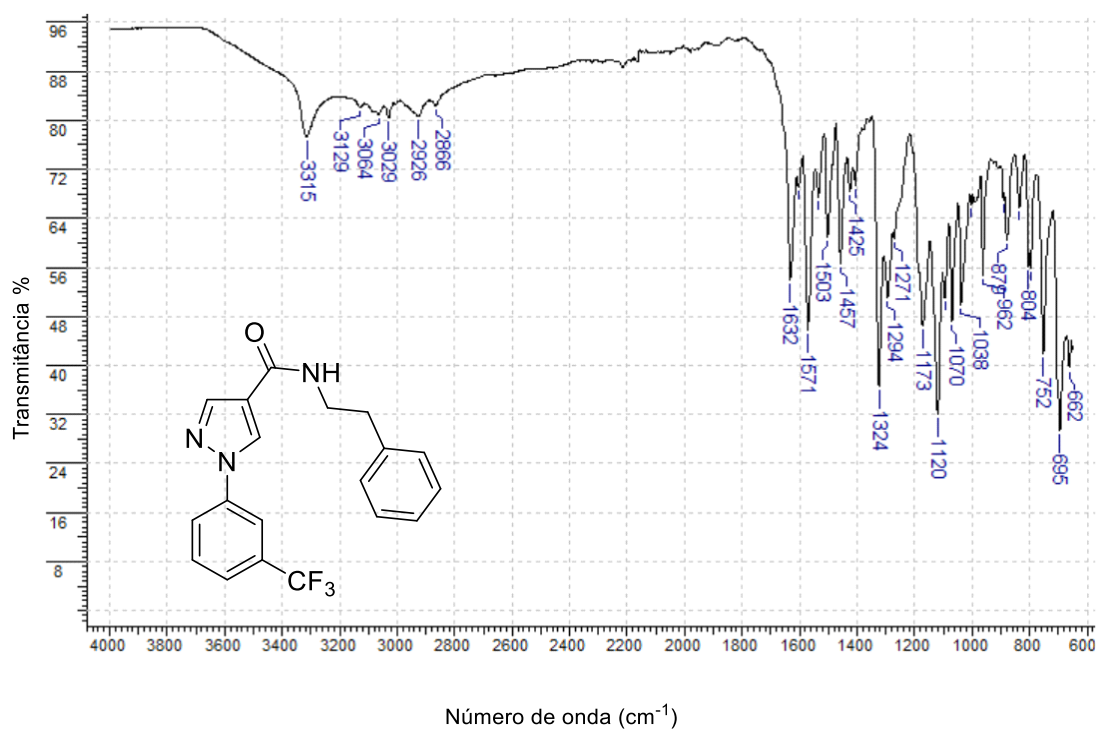
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 56 – Espectro de FT-IR para o produto final 1p.



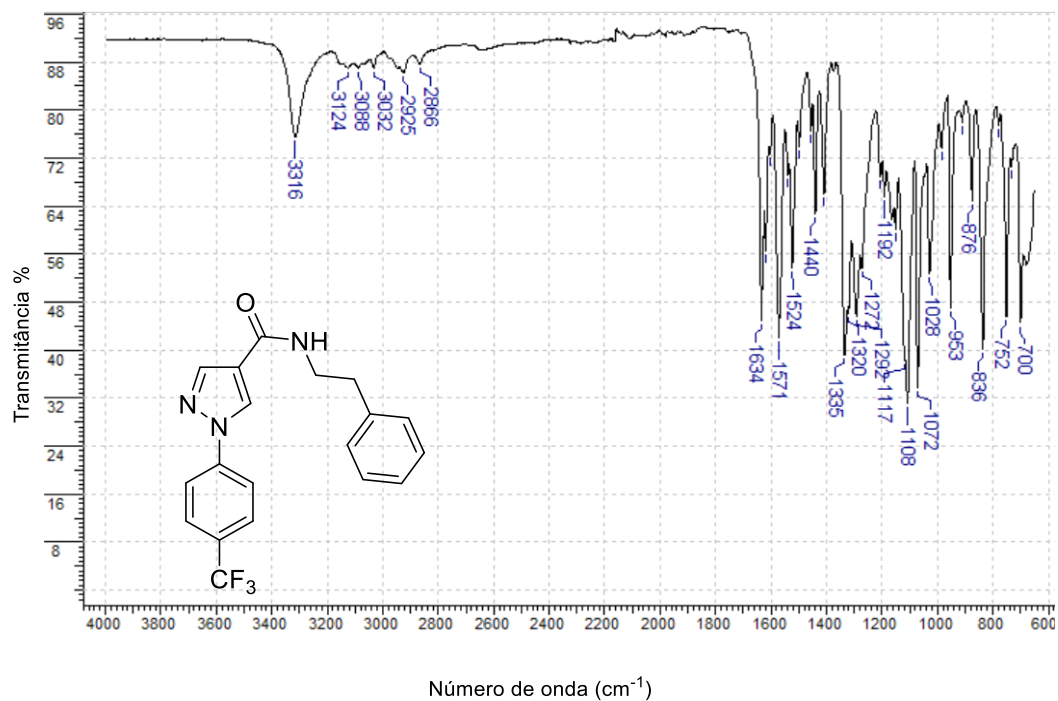
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 57** – Espectro de FT-IR para o produto final **1q**.



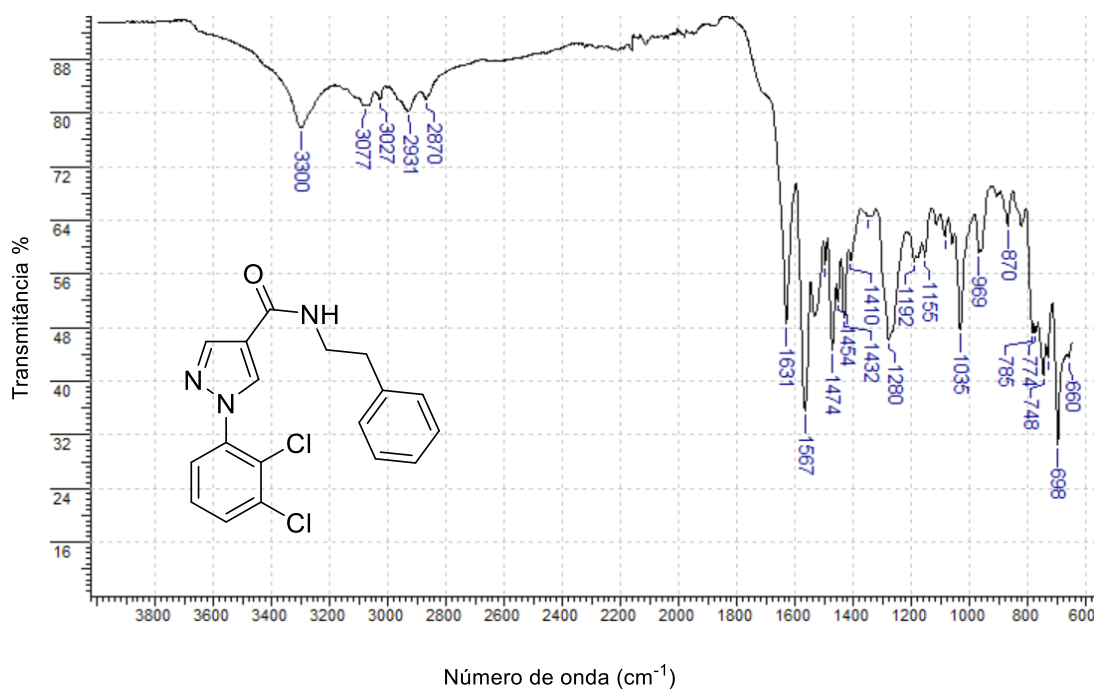
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 58** – Espectro de FT-IR para o produto final **1r**.



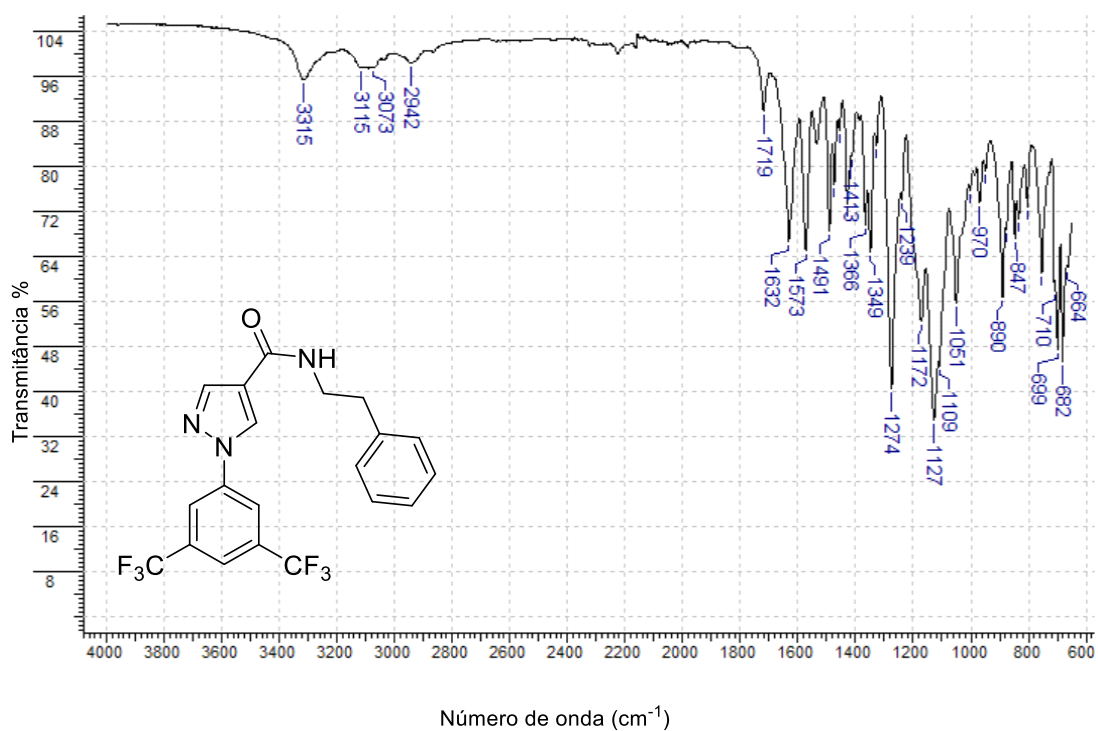
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 59** – Espectro de FT-IR para o produto final **1s**.



Fonte: Próprio autor.

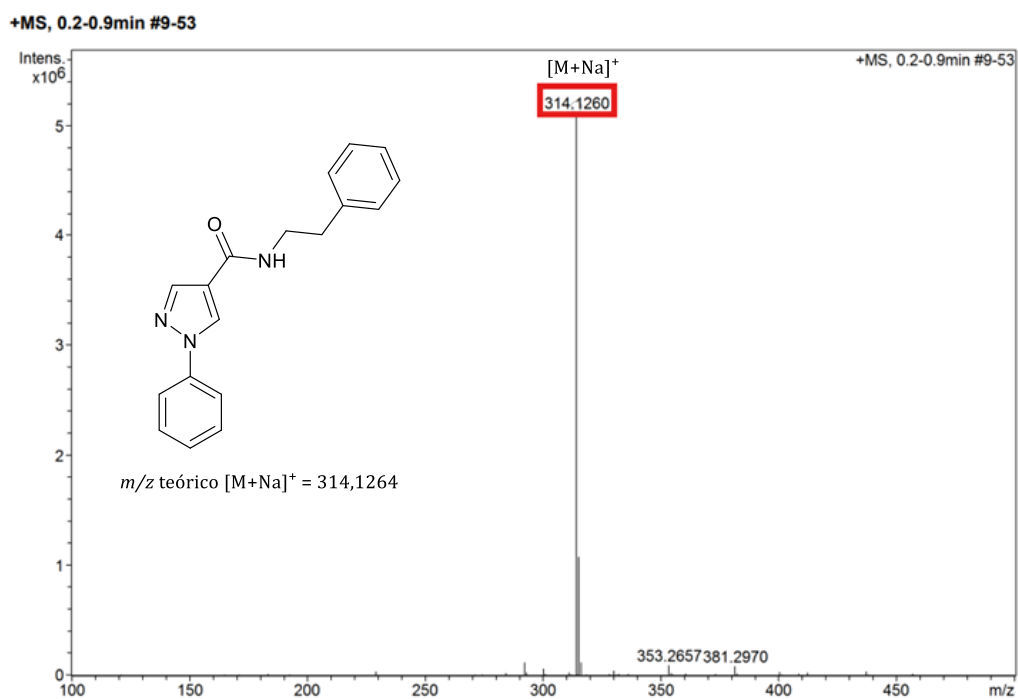
**Espectro 60** – Espectro de FT-IR para o produto final **1t**.



Fonte: Próprio autor.

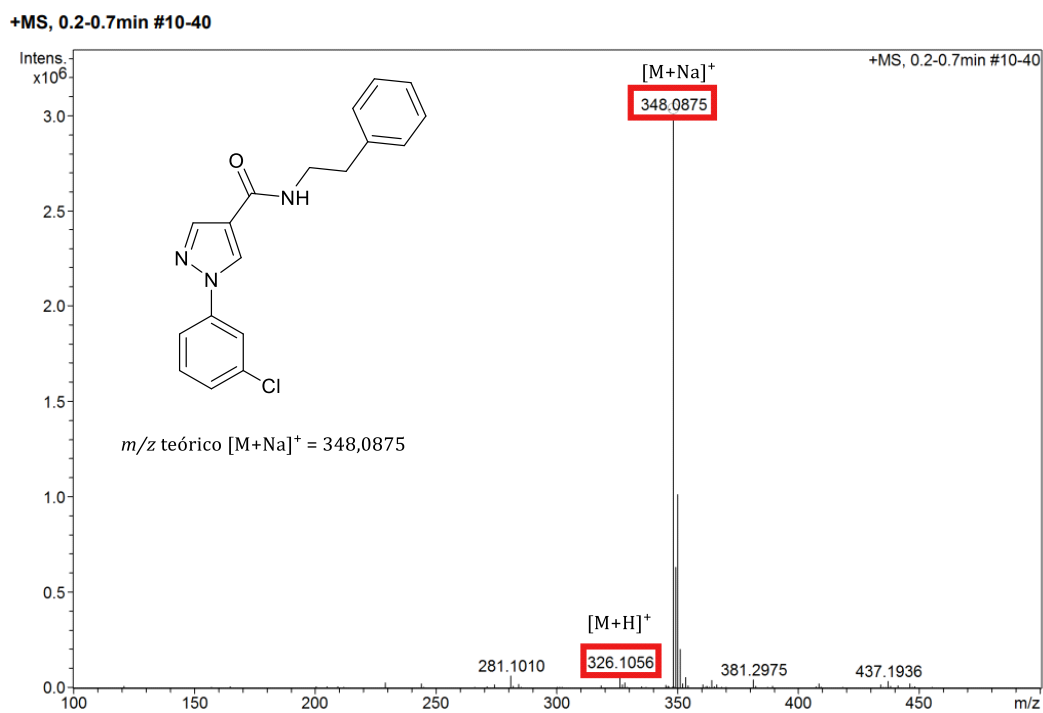
## Anexo D: Espectros de HRMS 1(a-t)

### Espectro 61 - Espectro de HRMS do produto final **1a**.



Fonte: Próprio autor.

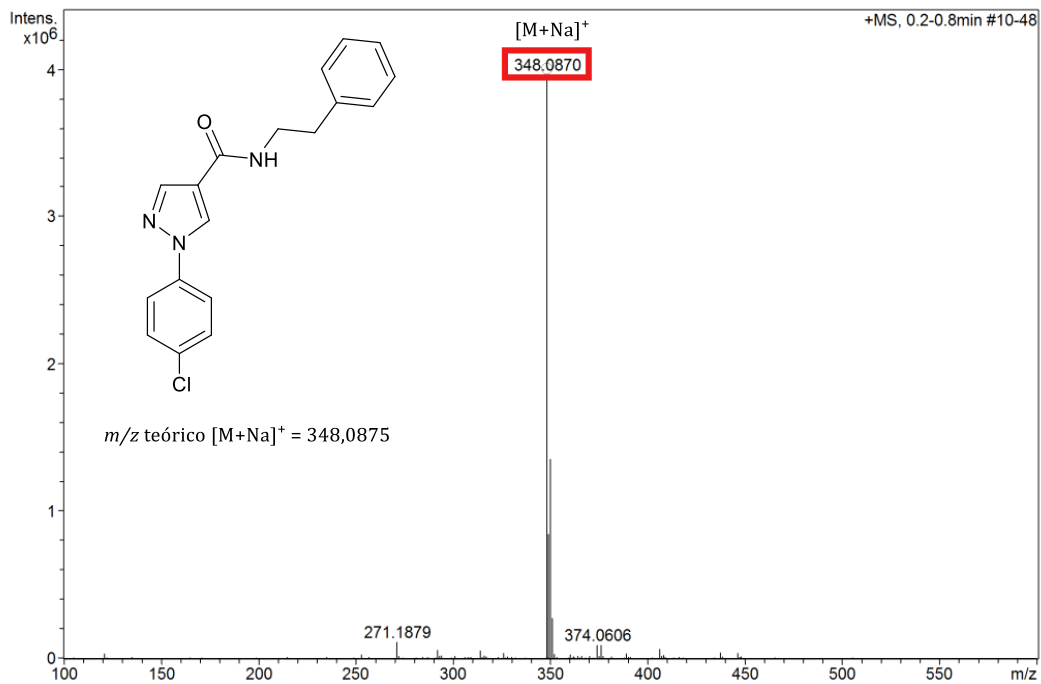
### Espectro 62 - Espectro de HRMS do produto final **1b**.



Fonte: Próprio autor.

### Espectro 63 - Espectro de HRMS do produto final 1c.

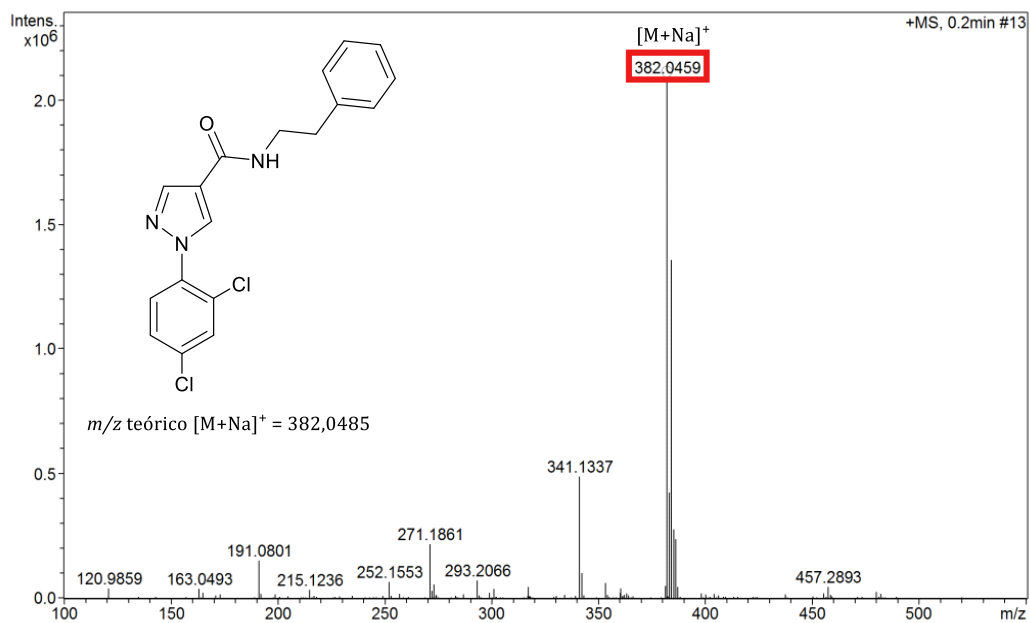
+MS, 0.2-0.8min #10-48



Fonte: Próprio autor.

### Espectro 64 - Espectro de HRMS do produto final 1d.

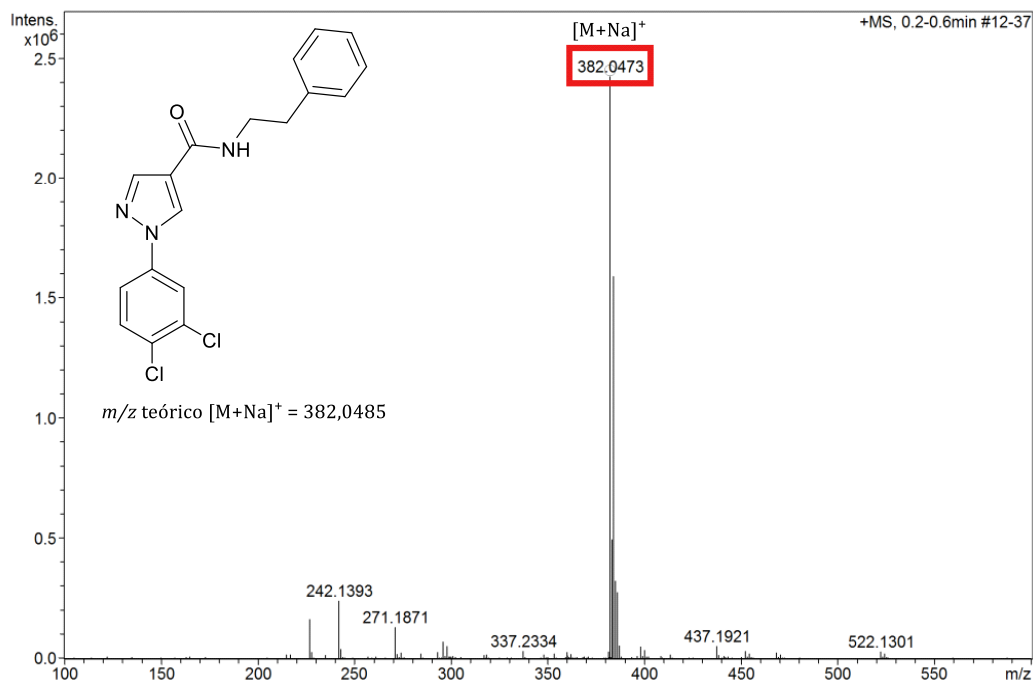
+MS, 0.2min #13



Fonte: Próprio autor.

### Espectro 65 - Espectro de HRMS do produto final 1e.

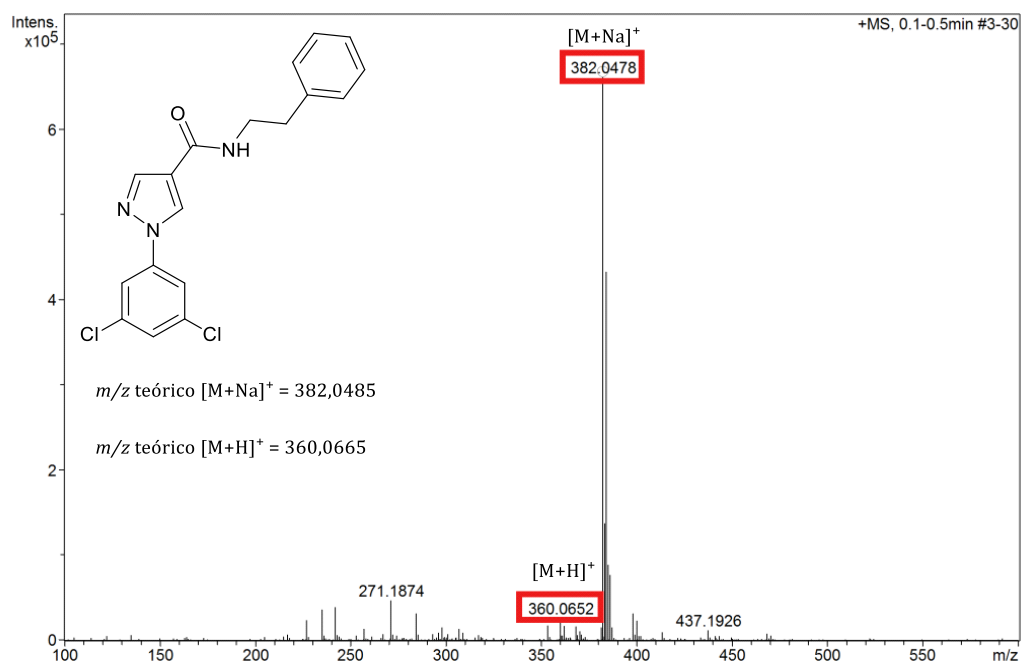
+MS, 0.2-0.6min #12-37



Fonte: Próprio autor.

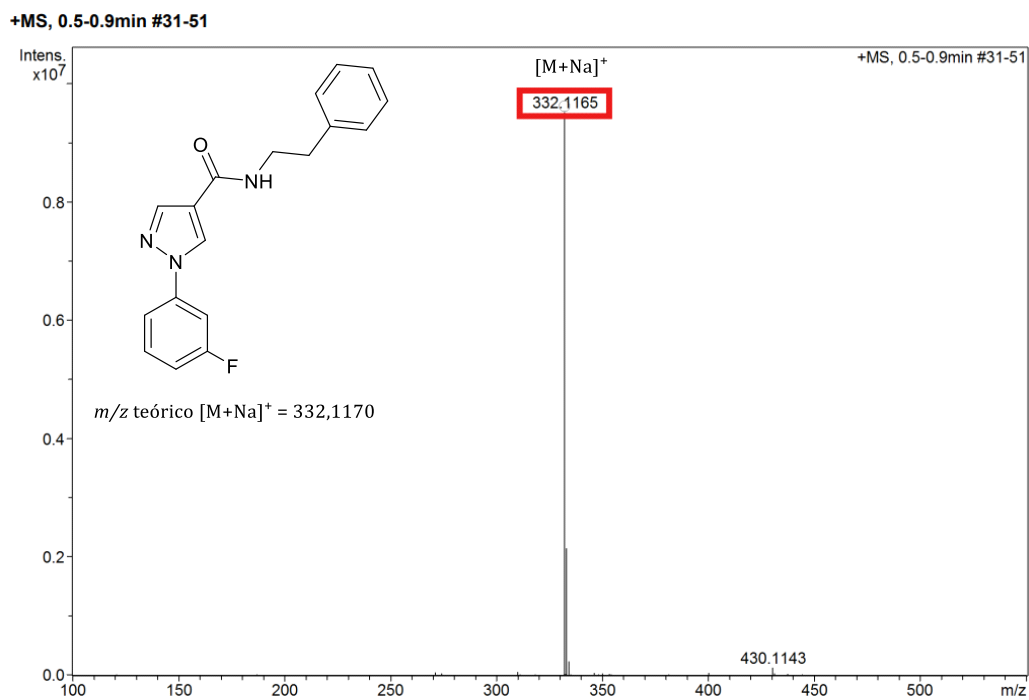
### Espectro 66 - Espectro de HRMS do produto final 1f.

+MS, 0.1-0.5min #3-30



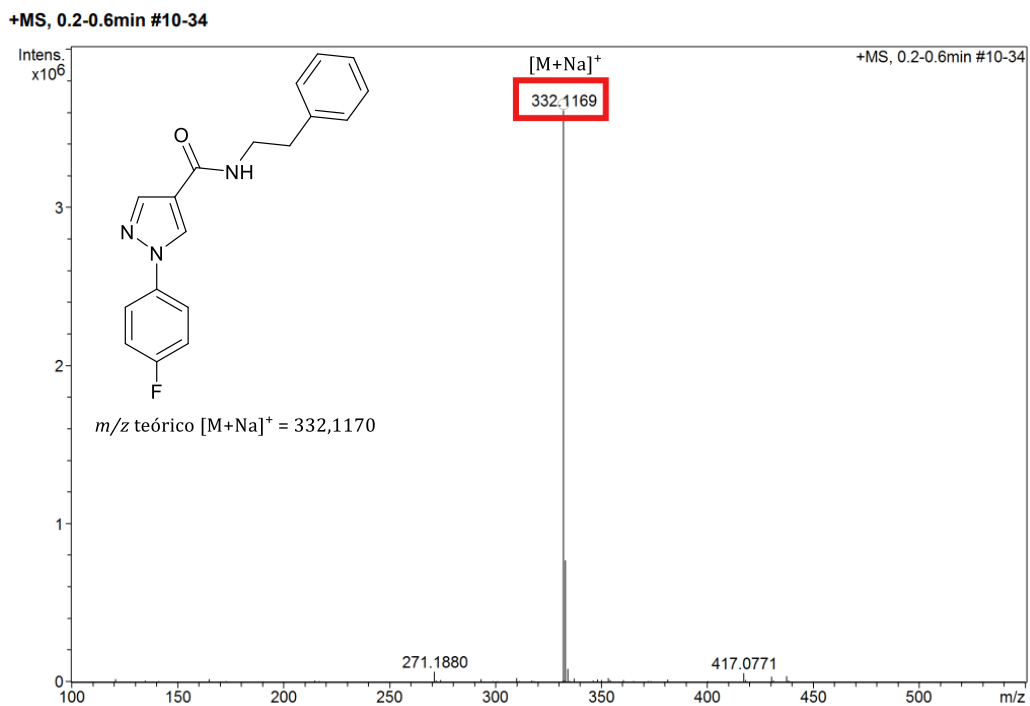
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 67 - Espectro de HRMS do produto final **1g**.



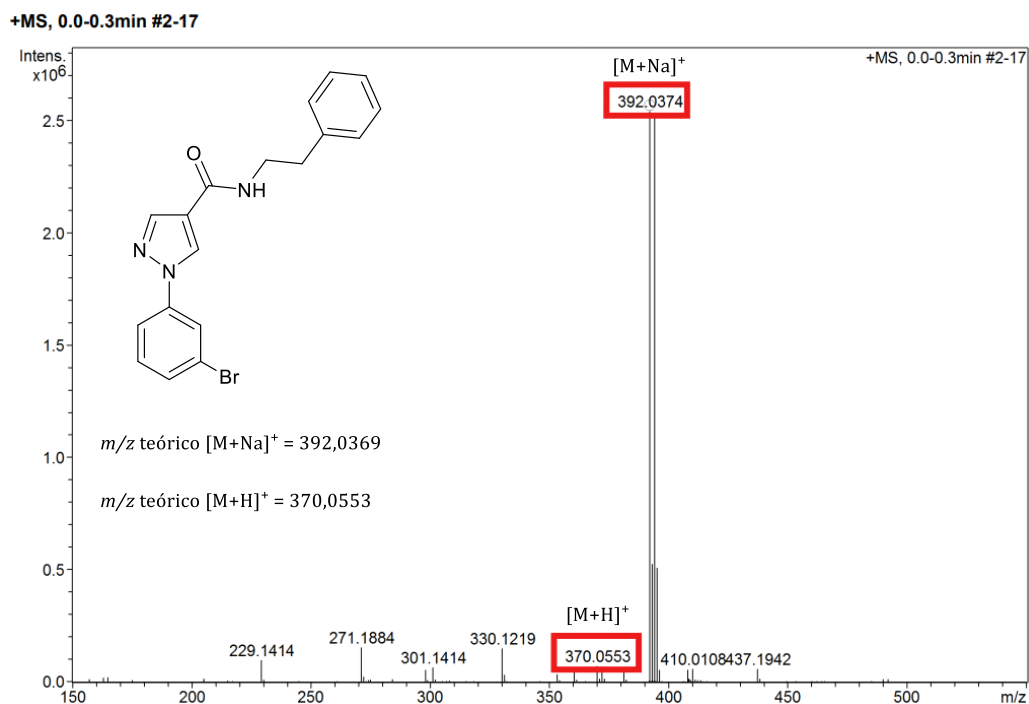
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 68 - Espectro de HRMS do produto final **1h**.



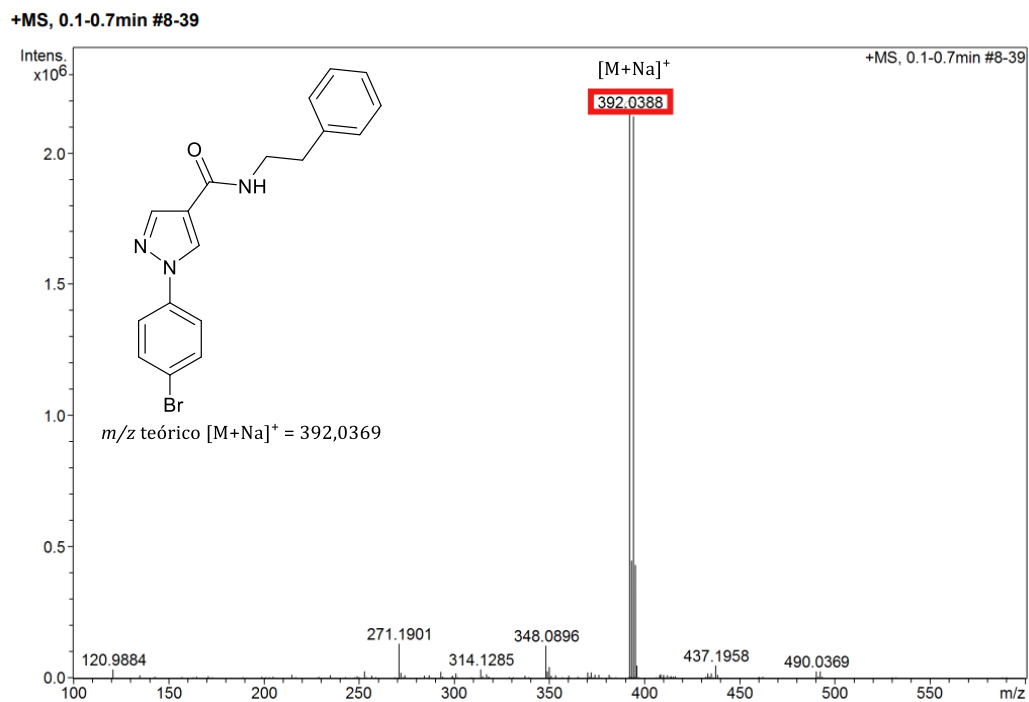
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 69 - Espectro de HRMS do produto final 1i.



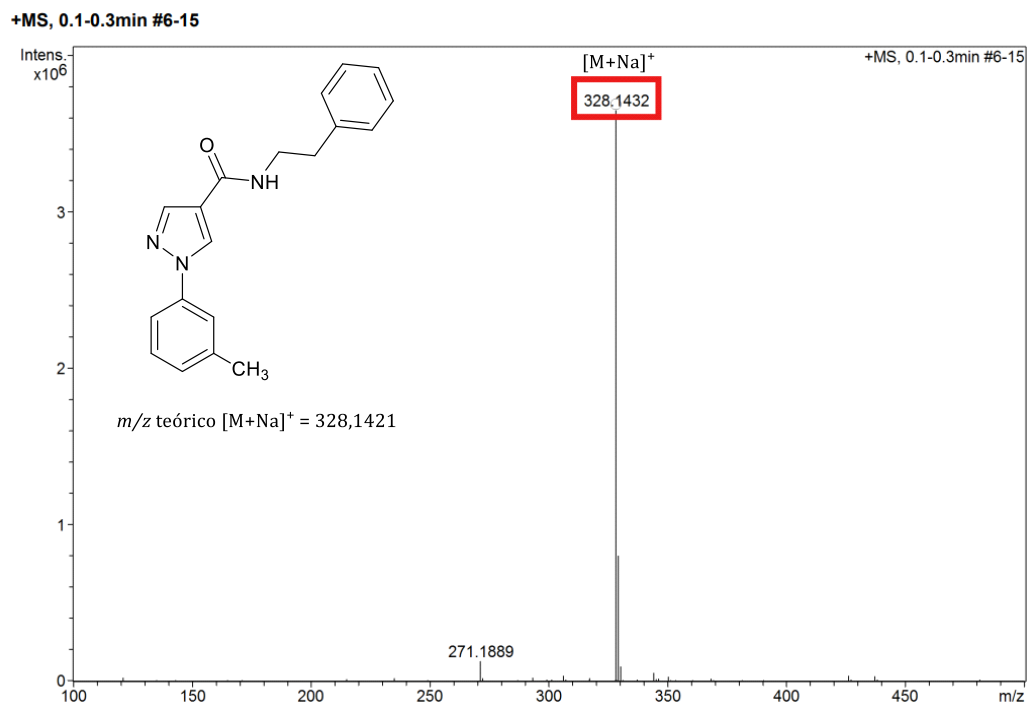
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 70 - Espectro de HRMS do produto final 1j.



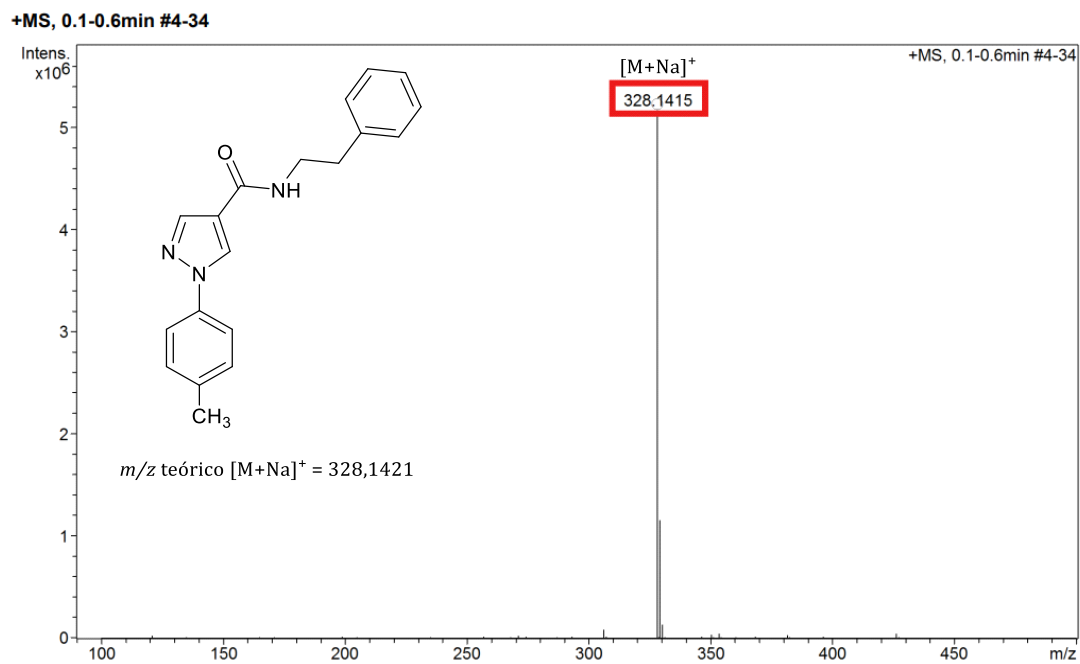
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 71 - Espectro de HRMS do produto final **1k**.



Fonte: Próprio autor.

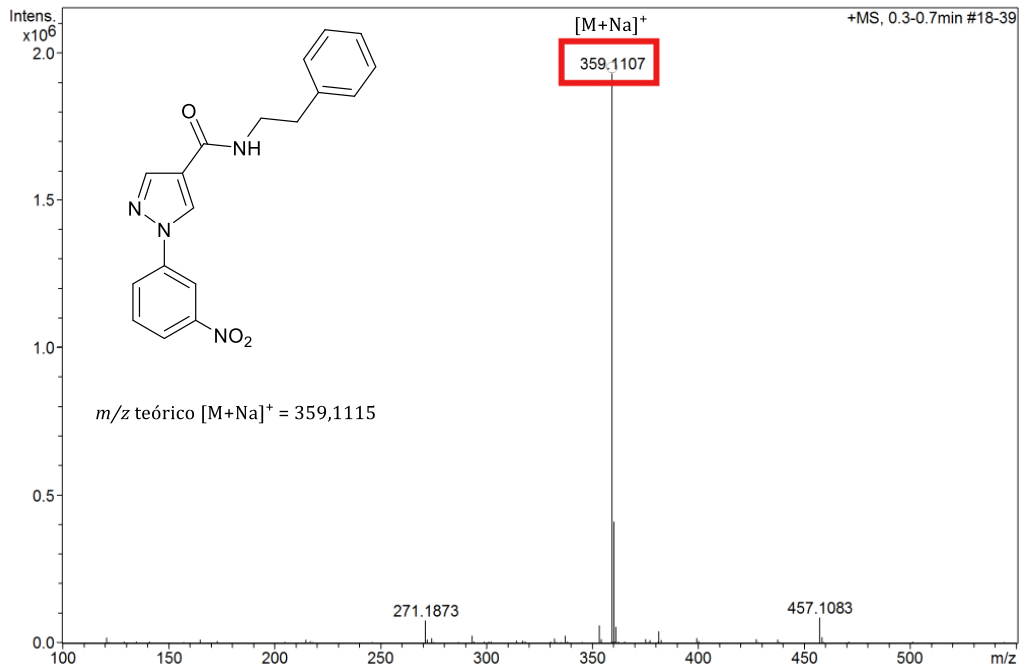
### Espectro 72 - Espectro de HRMS do produto final **1l**.



Fonte: Próprio autor.

### Espectro 73 - Espectro de HRMS do produto final **1m**.

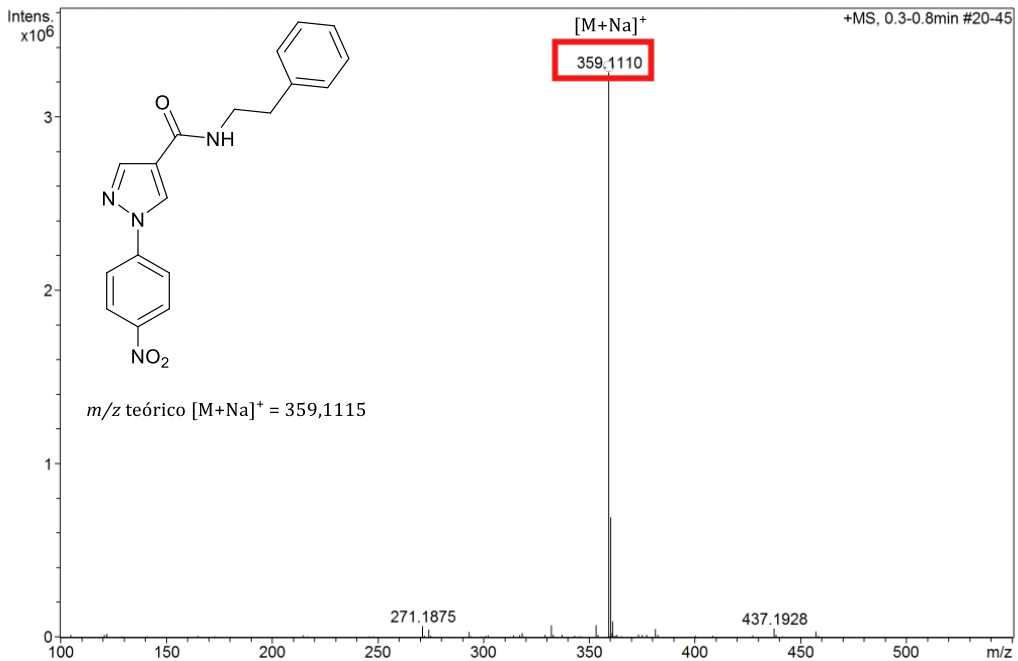
+MS, 0.3-0.7min #18-39



Fonte: Próprio autor.

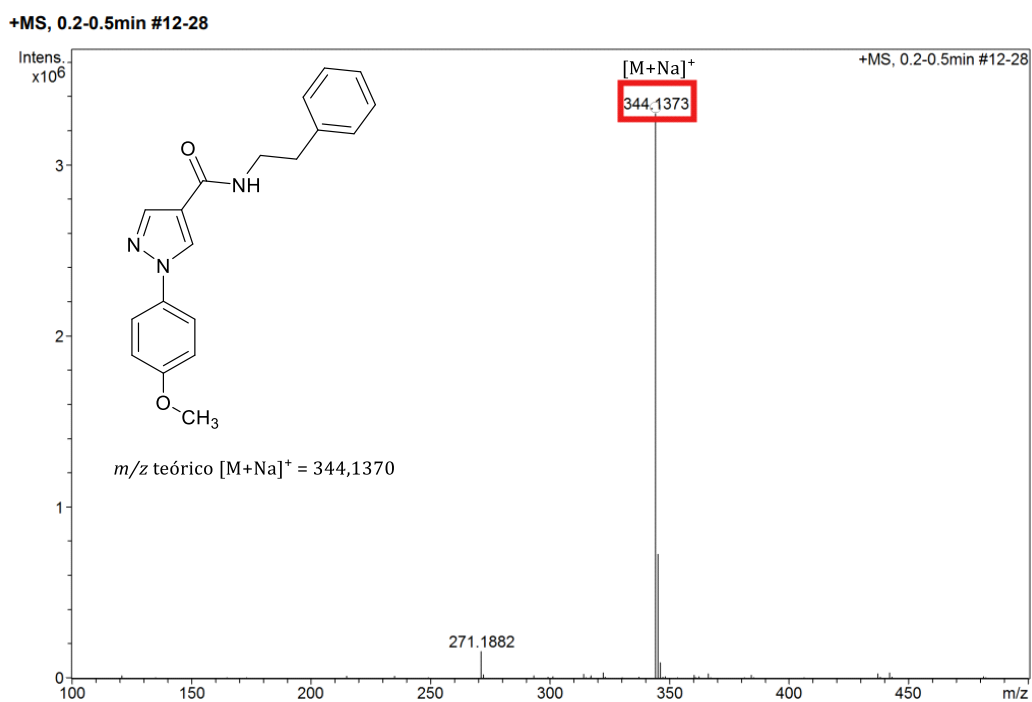
### Espectro 74 - Espectro de HRMS do produto final **1n**.

+MS, 0.3-0.8min #20-45



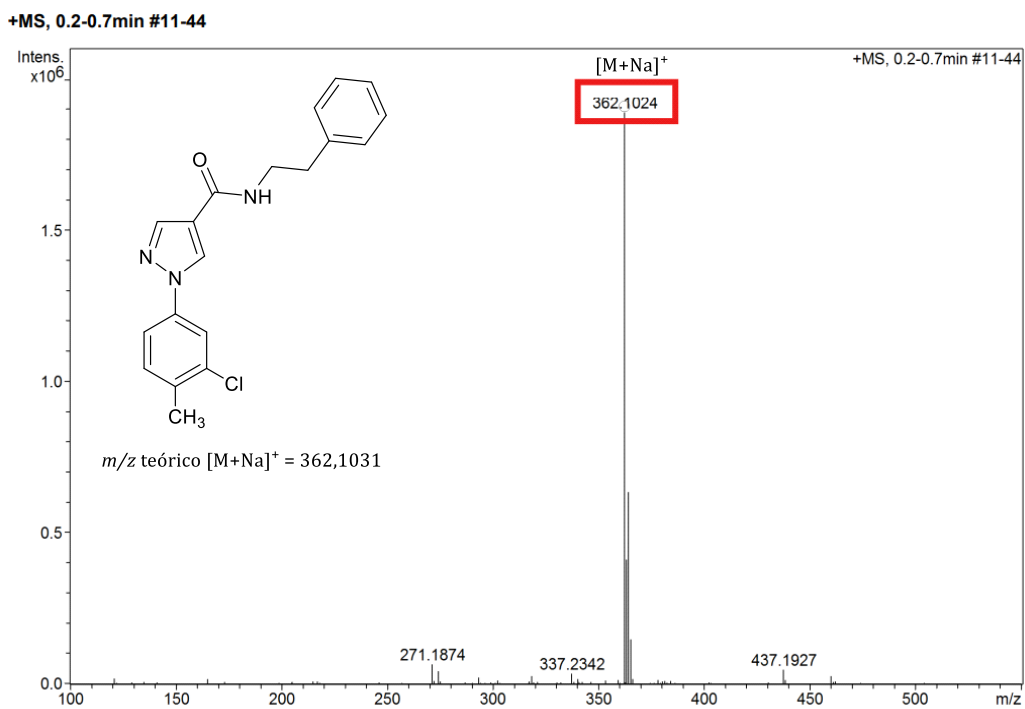
Fonte: Próprio autor.

### Espectro 75 - Espectro de HRMS do produto final 1o.



Fonte: Próprio autor.

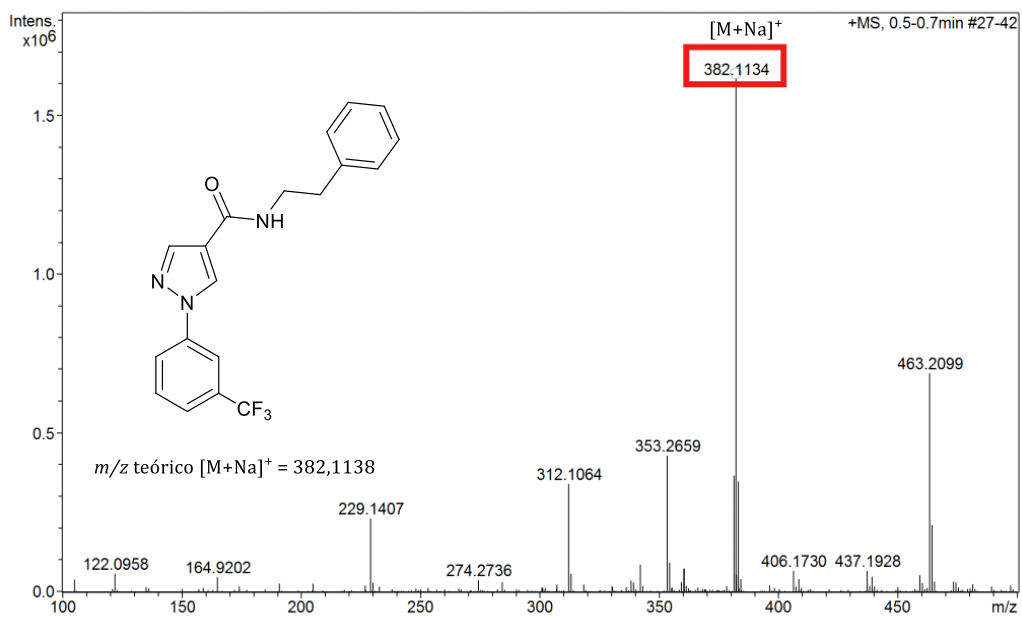
### Espectro 76 - Espectro de HRMS do produto final 1p.



Fonte: Próprio autor.

### Espectro 77 - Espectro de HRMS do produto final 1q.

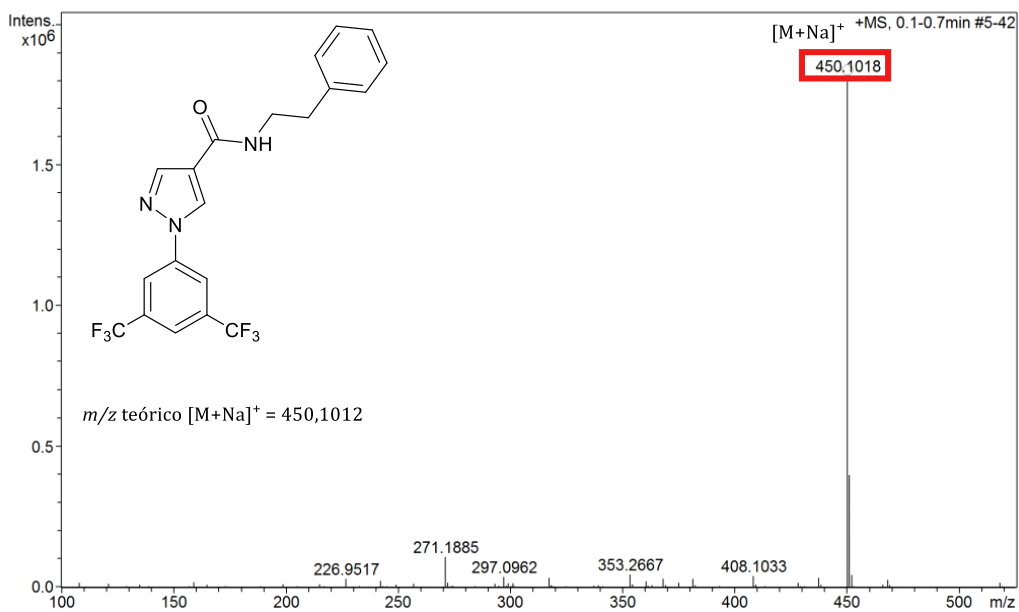
+MS, 0.5-0.7min #27-42



Fonte: Próprio autor.

### Espectro 78 - Espectro de HRMS do produto final 1t.

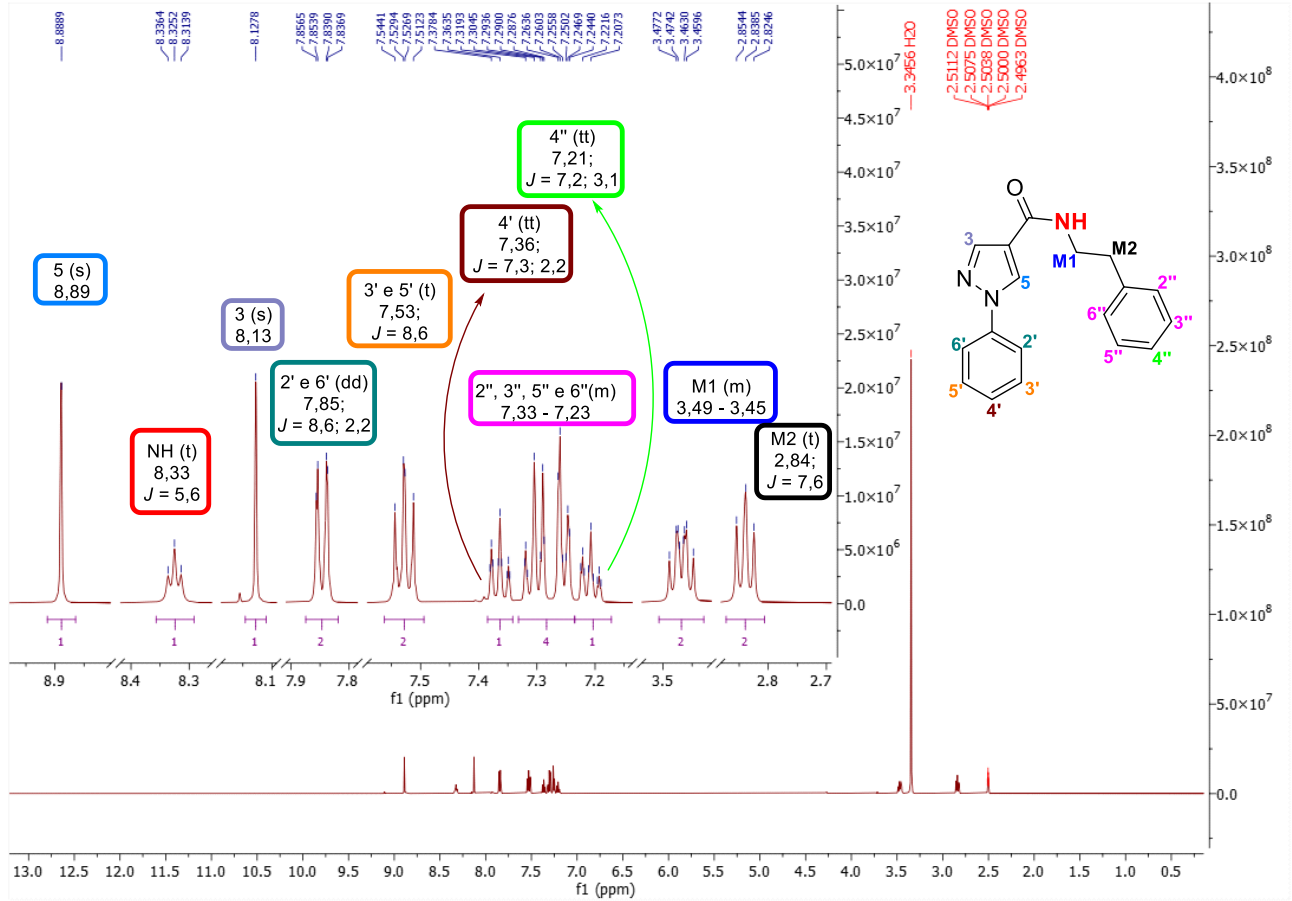
+MS, 0.1-0.7min #5-42



Fonte: Próprio autor.

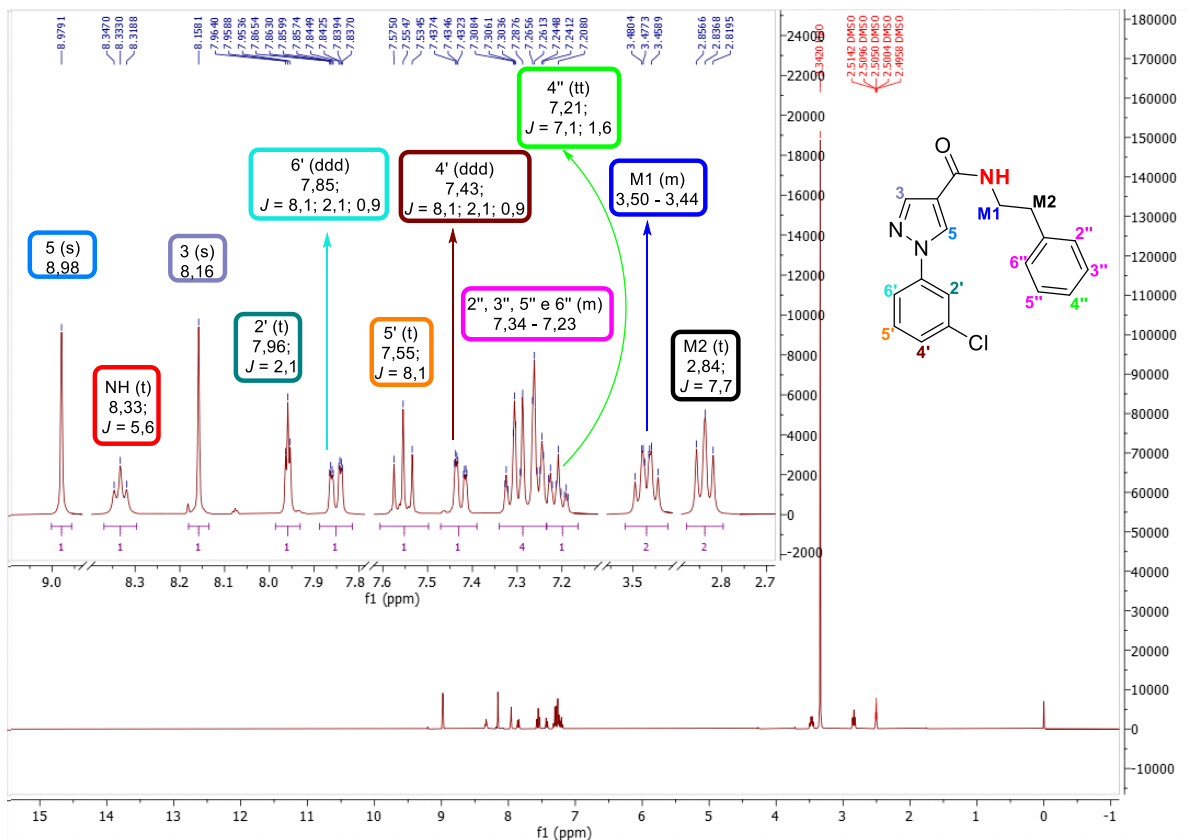
## Anexo E: Espectros de RMN $^1\text{H}$ de 1(a-t)

Espectro 79 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 1a (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



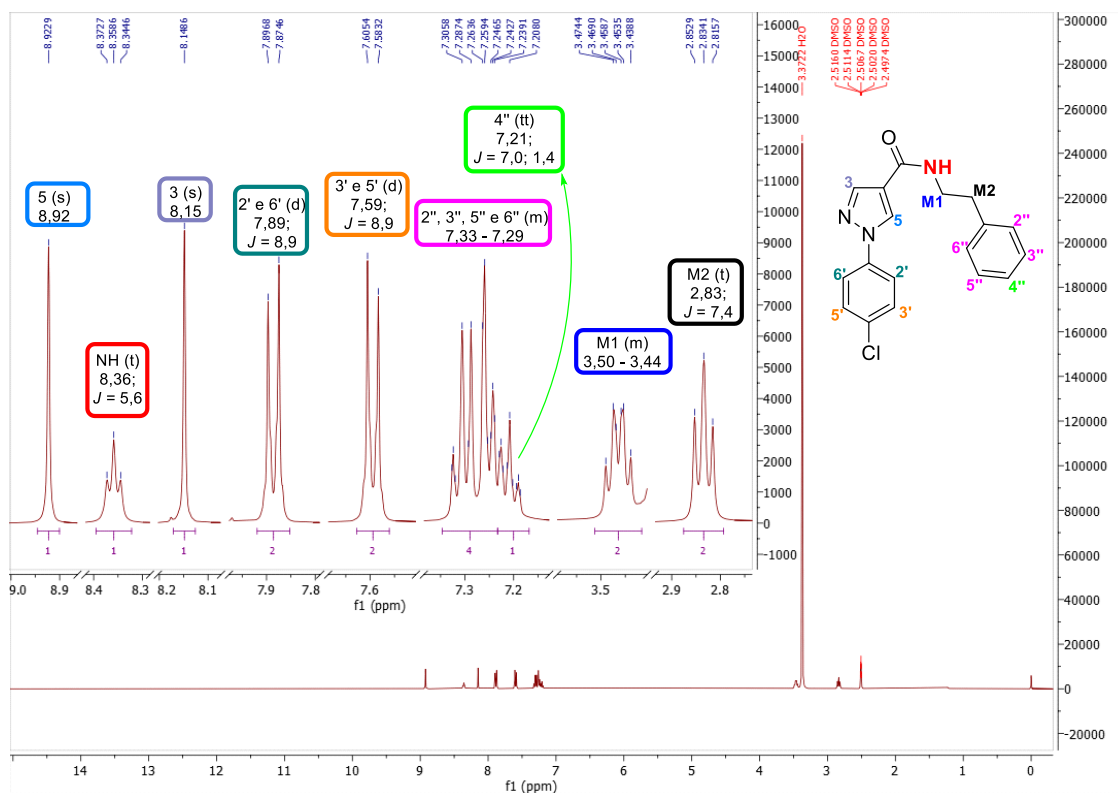
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 80** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1b** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



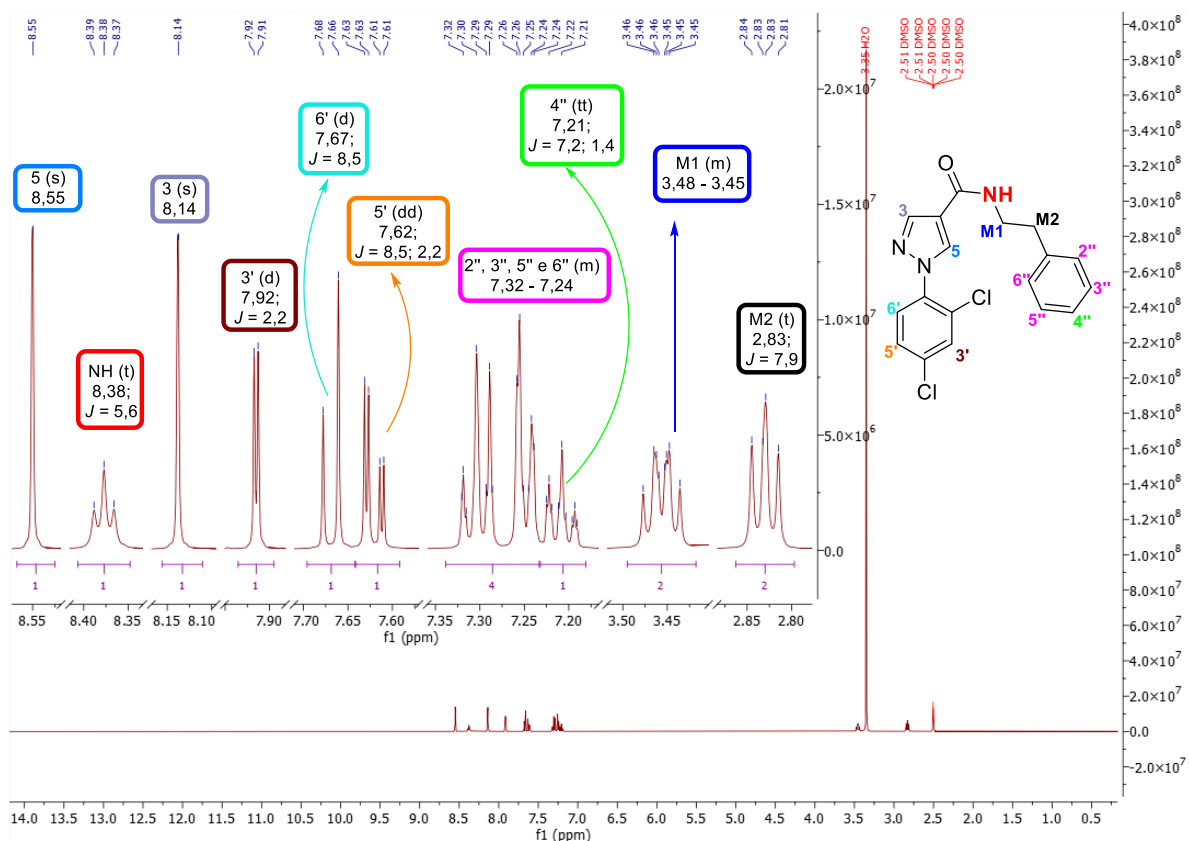
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 81** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1c** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



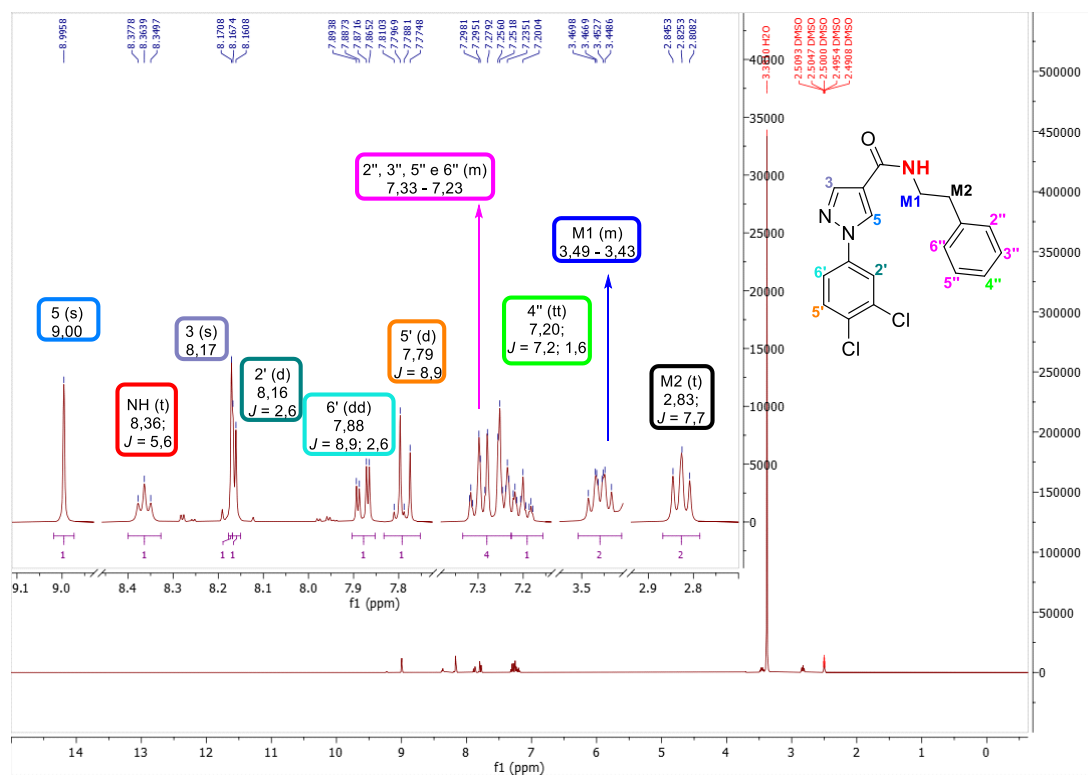
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 82** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1d** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



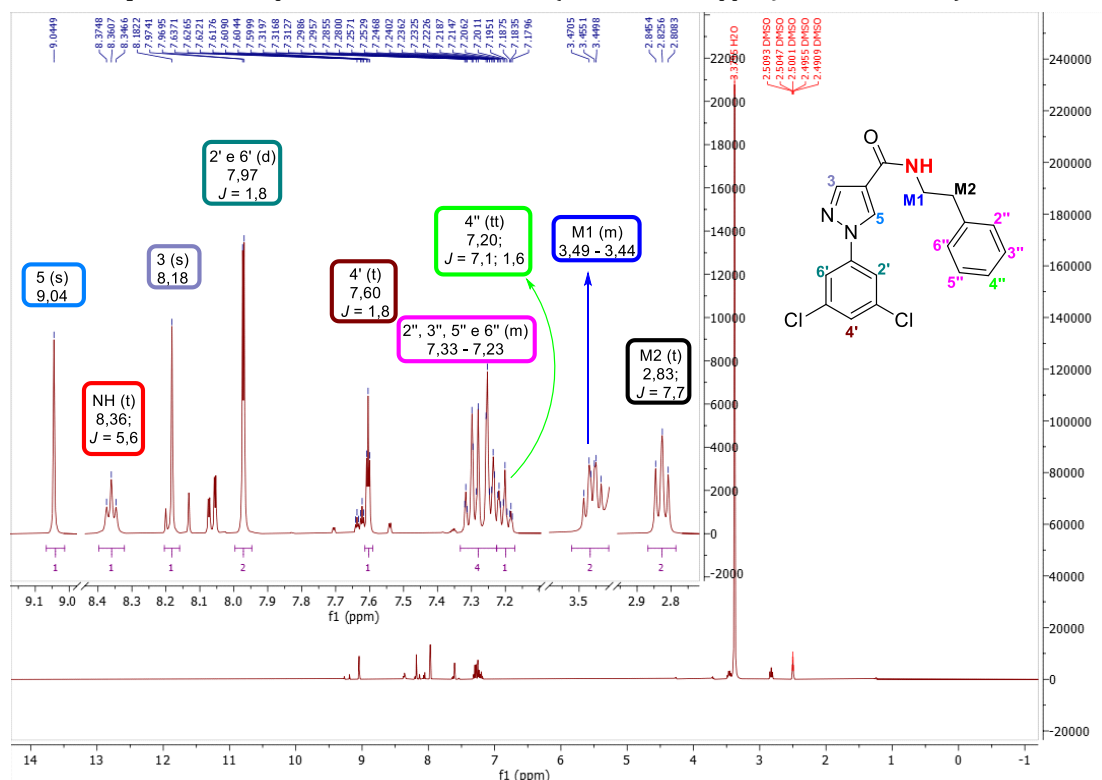
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 83** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1e** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



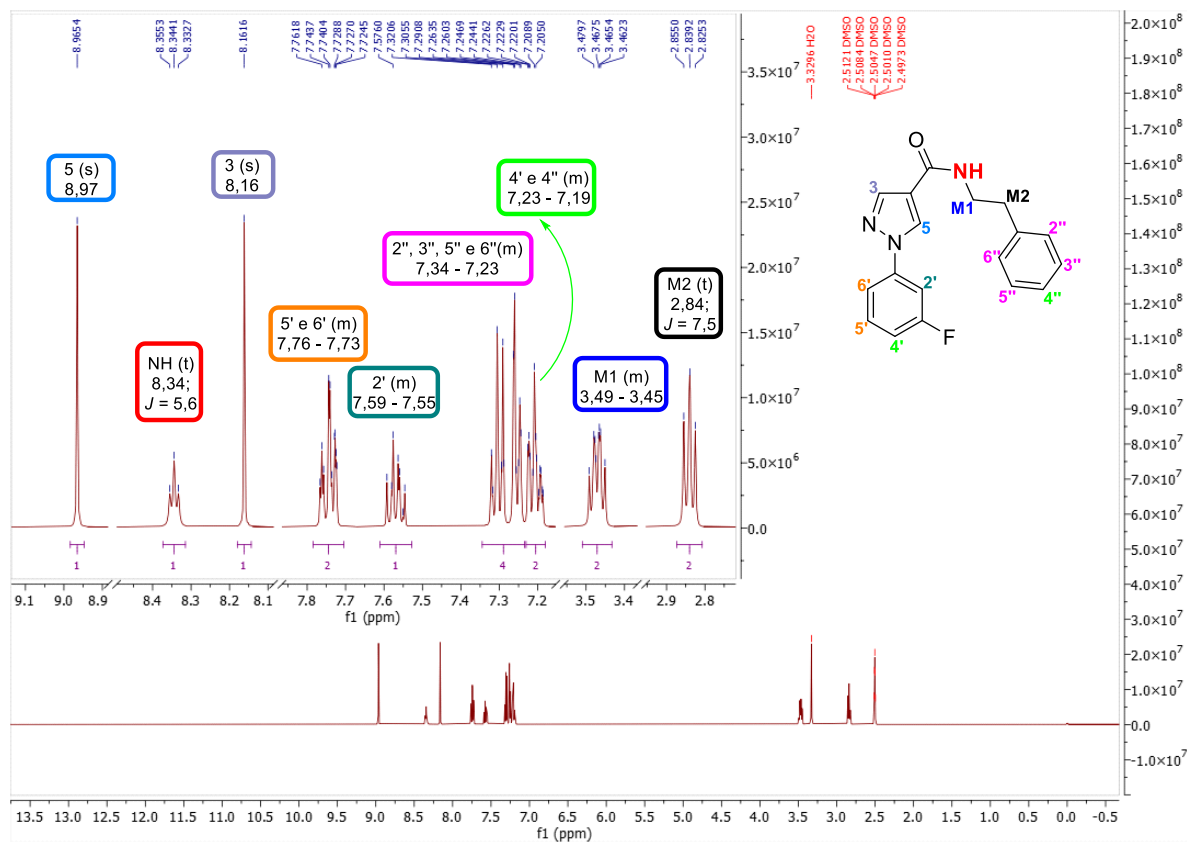
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 84** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1f** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



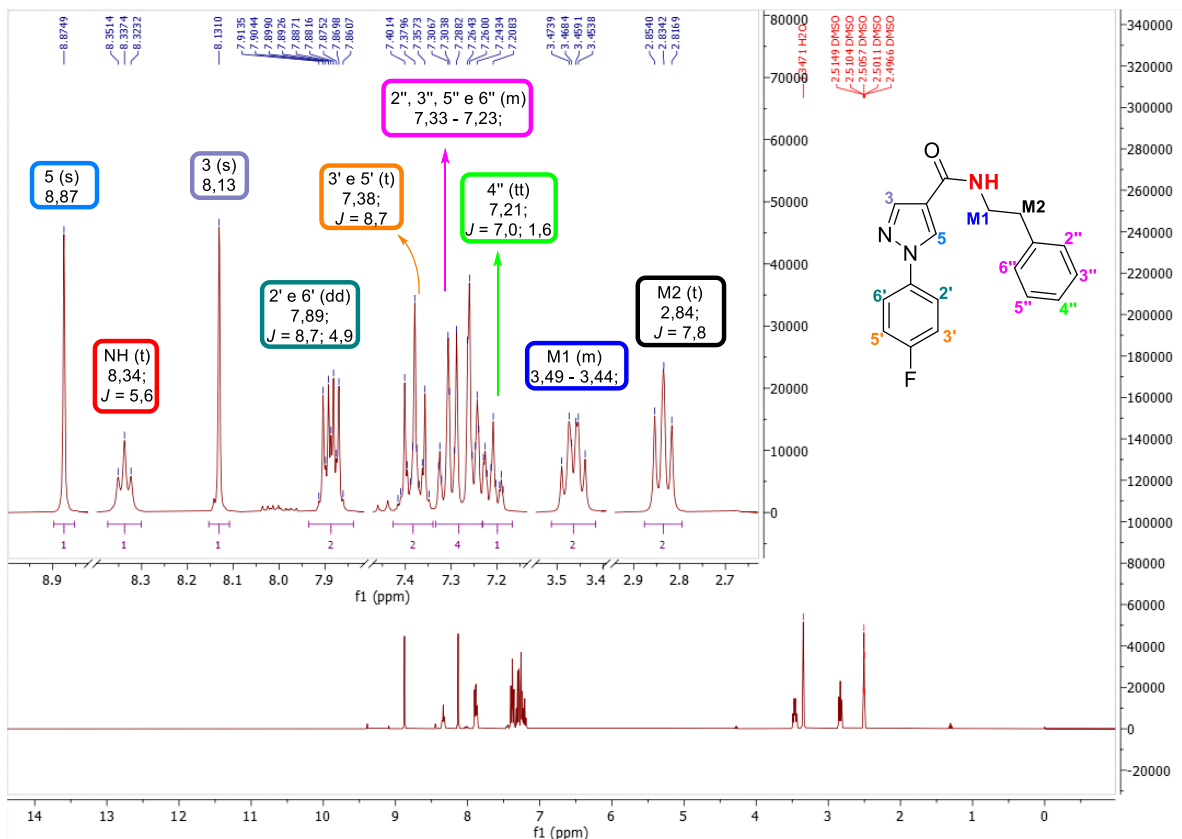
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 85** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1g** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



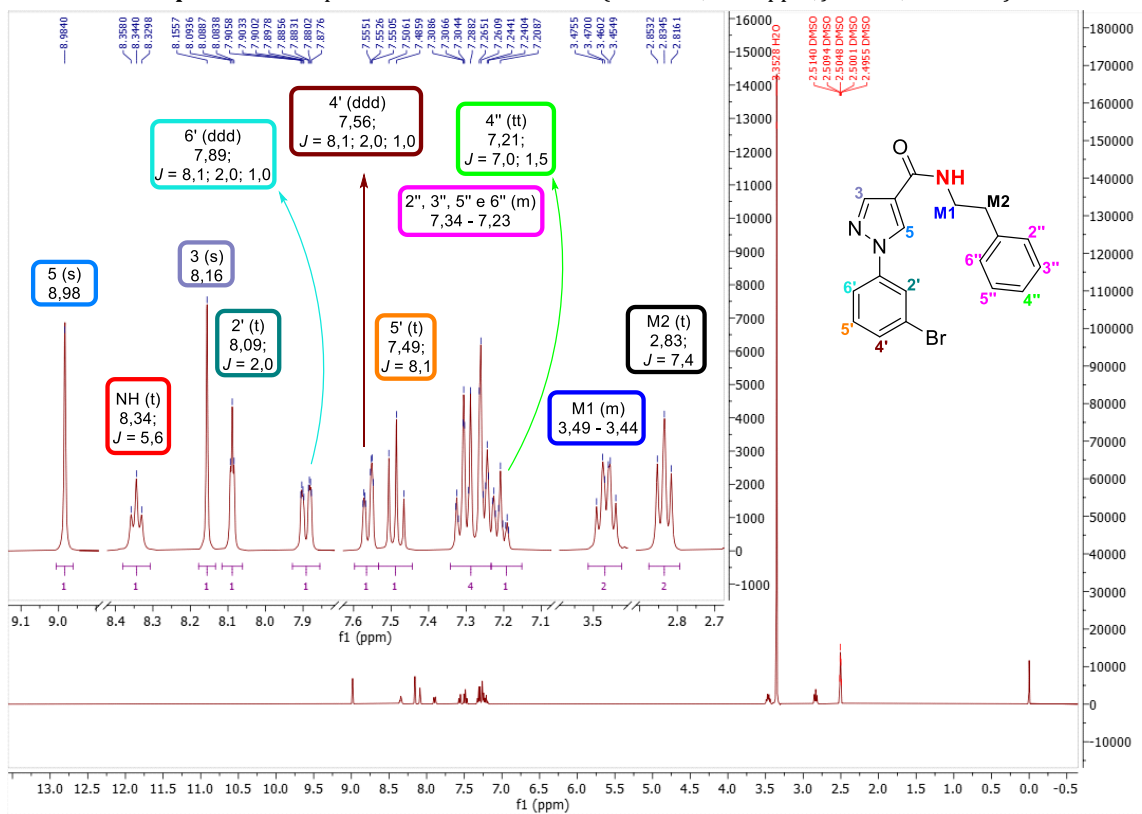
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 86** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1h** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



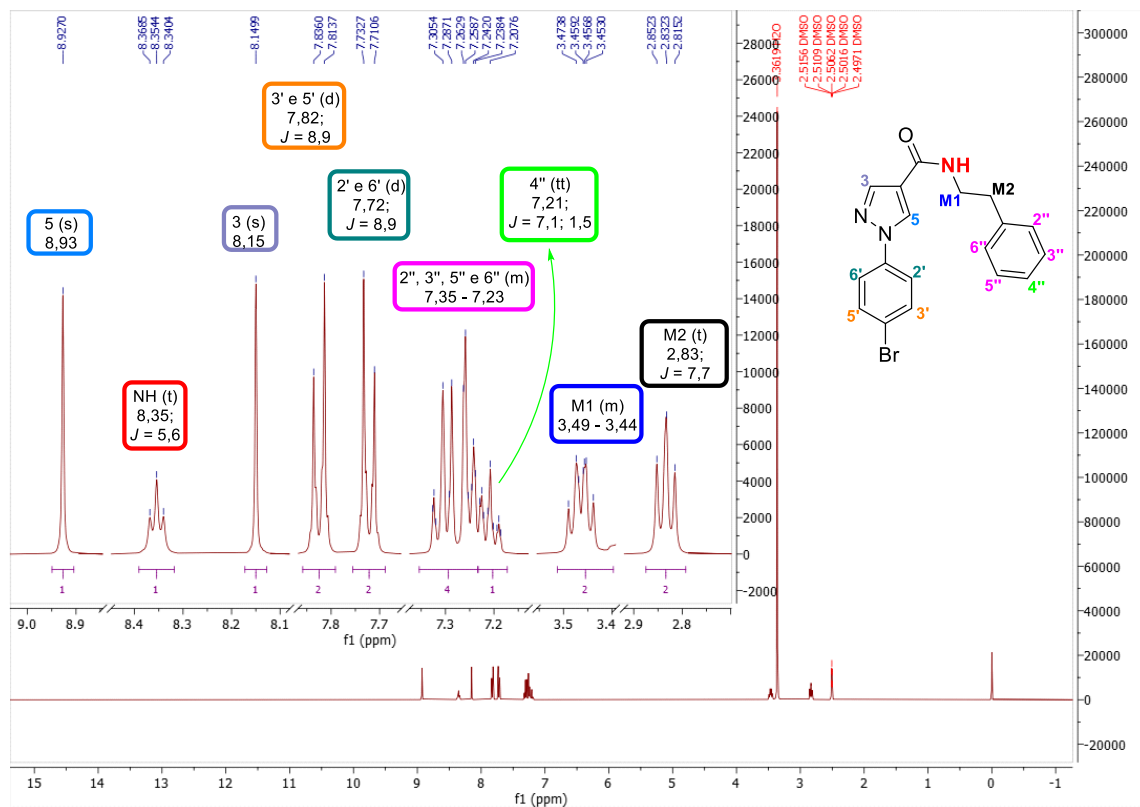
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 87** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1i** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



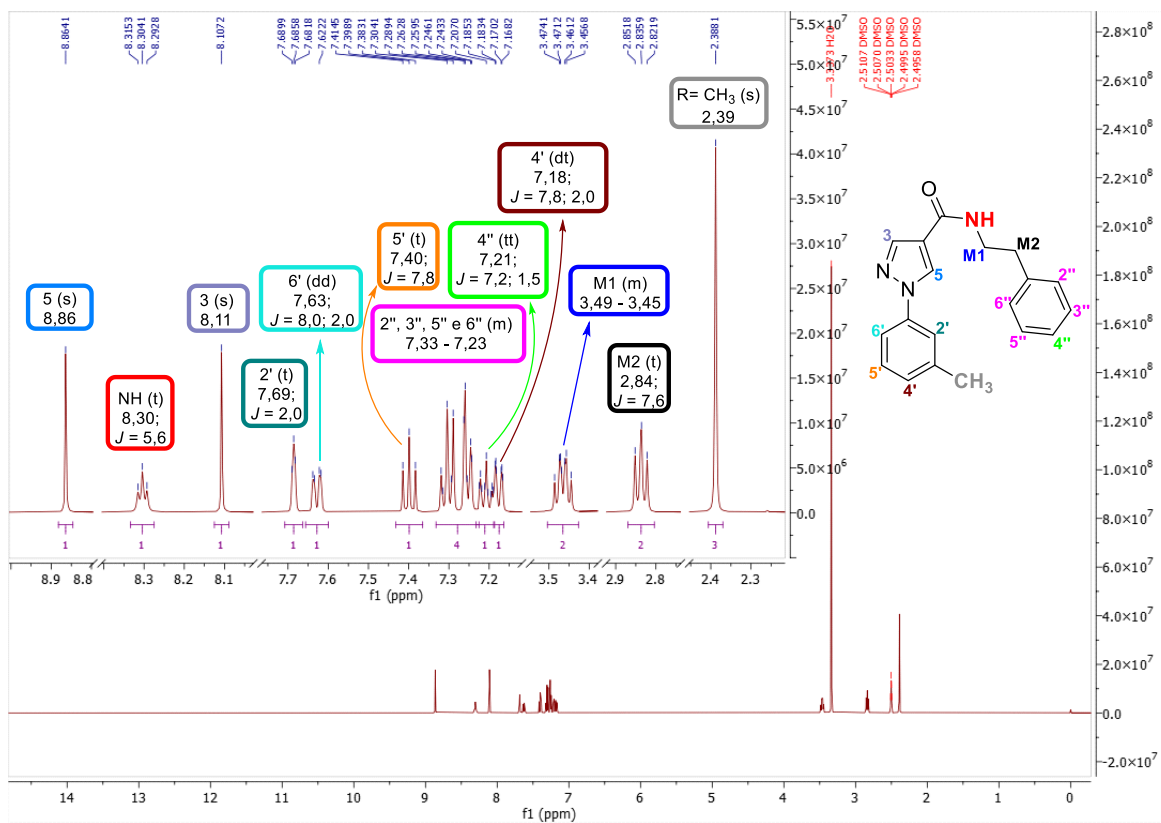
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 88** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1j** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



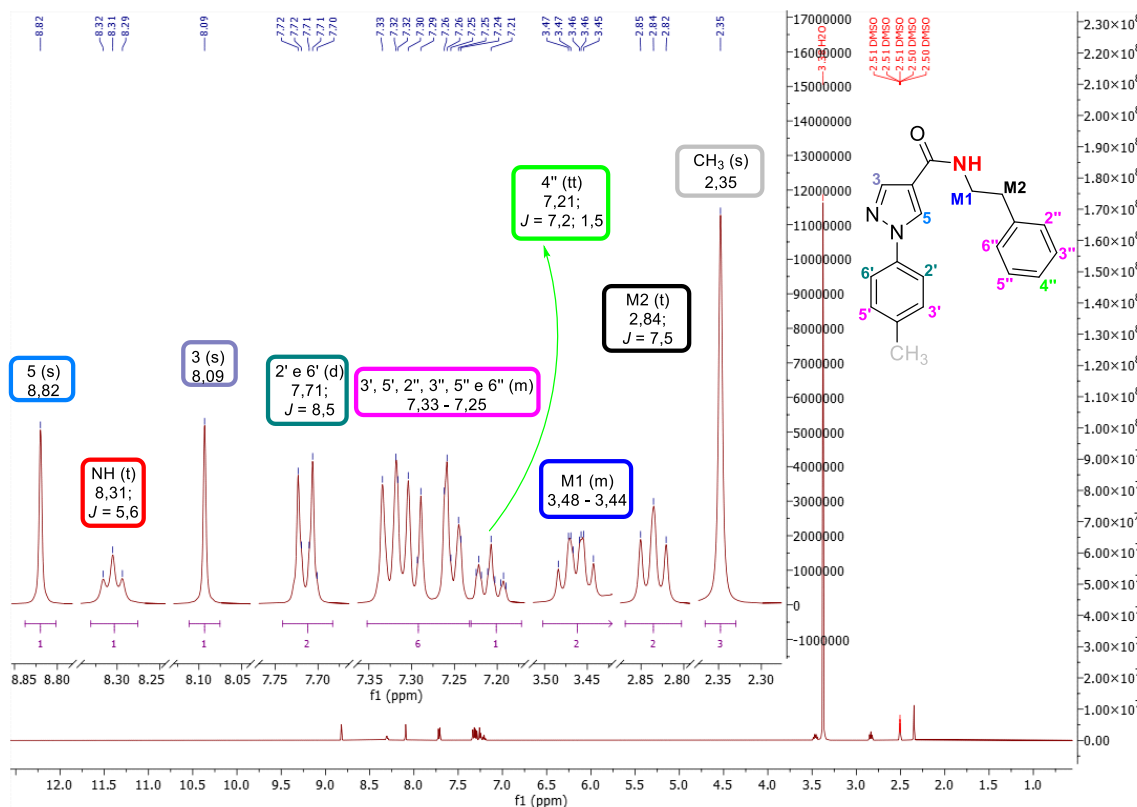
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 89** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1k** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



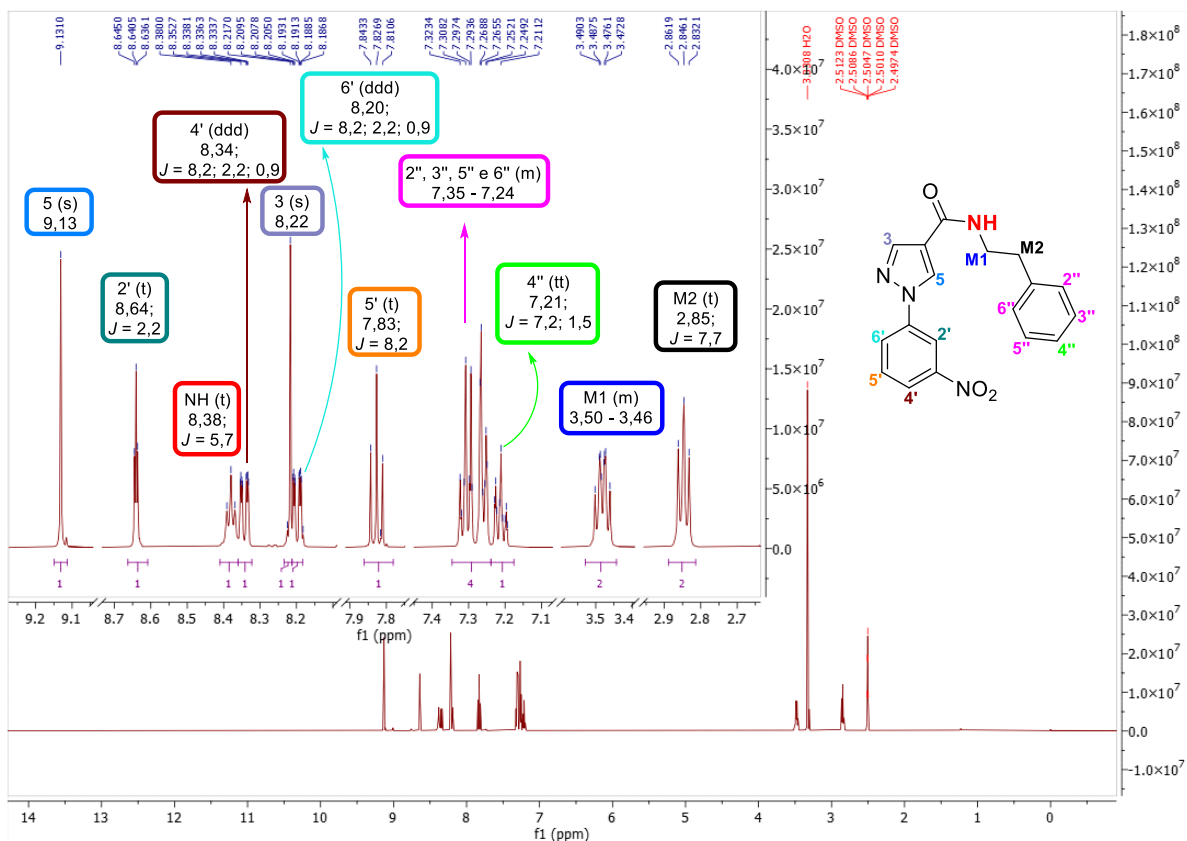
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 90** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1l** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



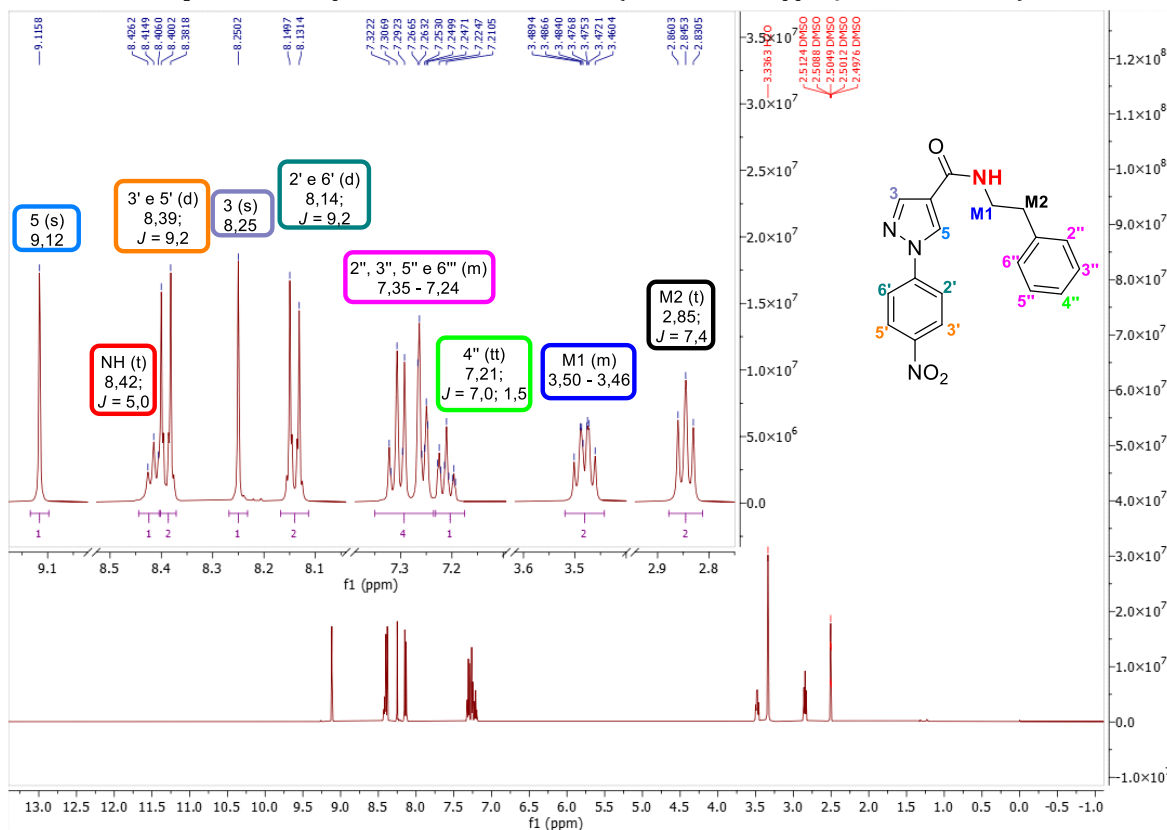
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 91** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1m** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



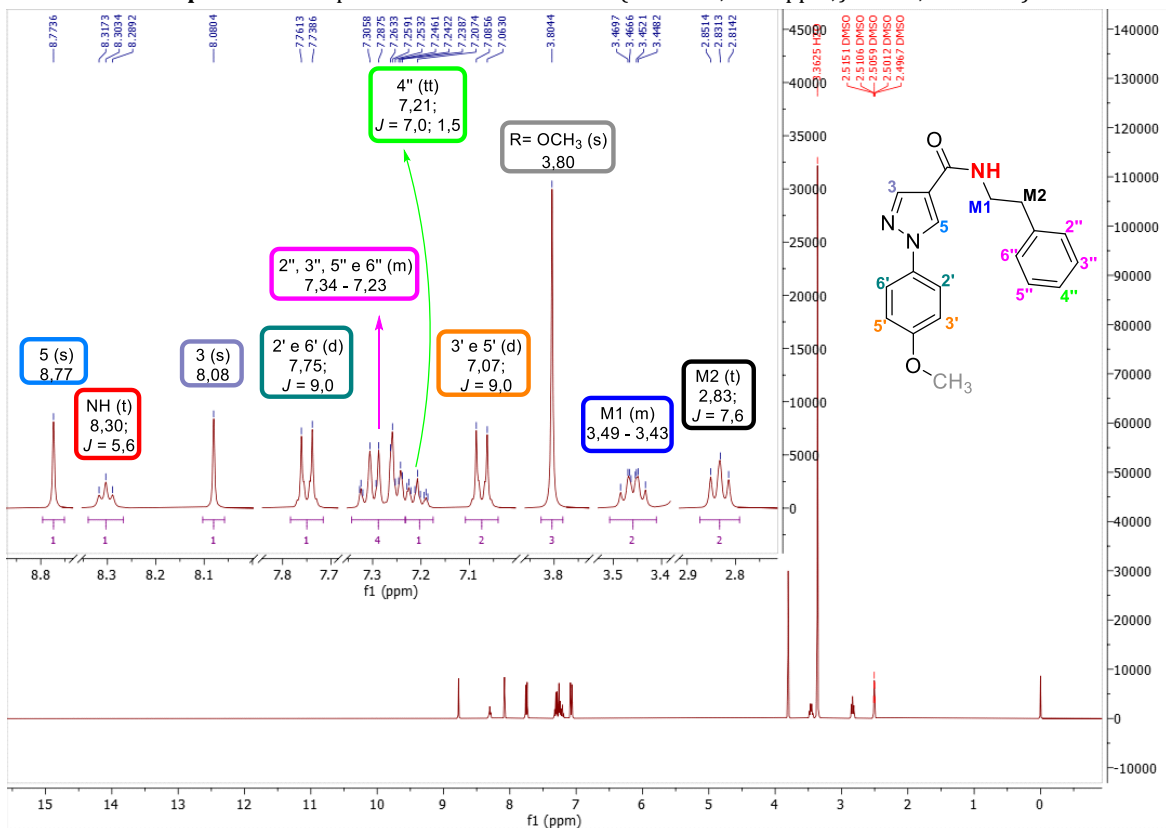
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 92** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1n** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



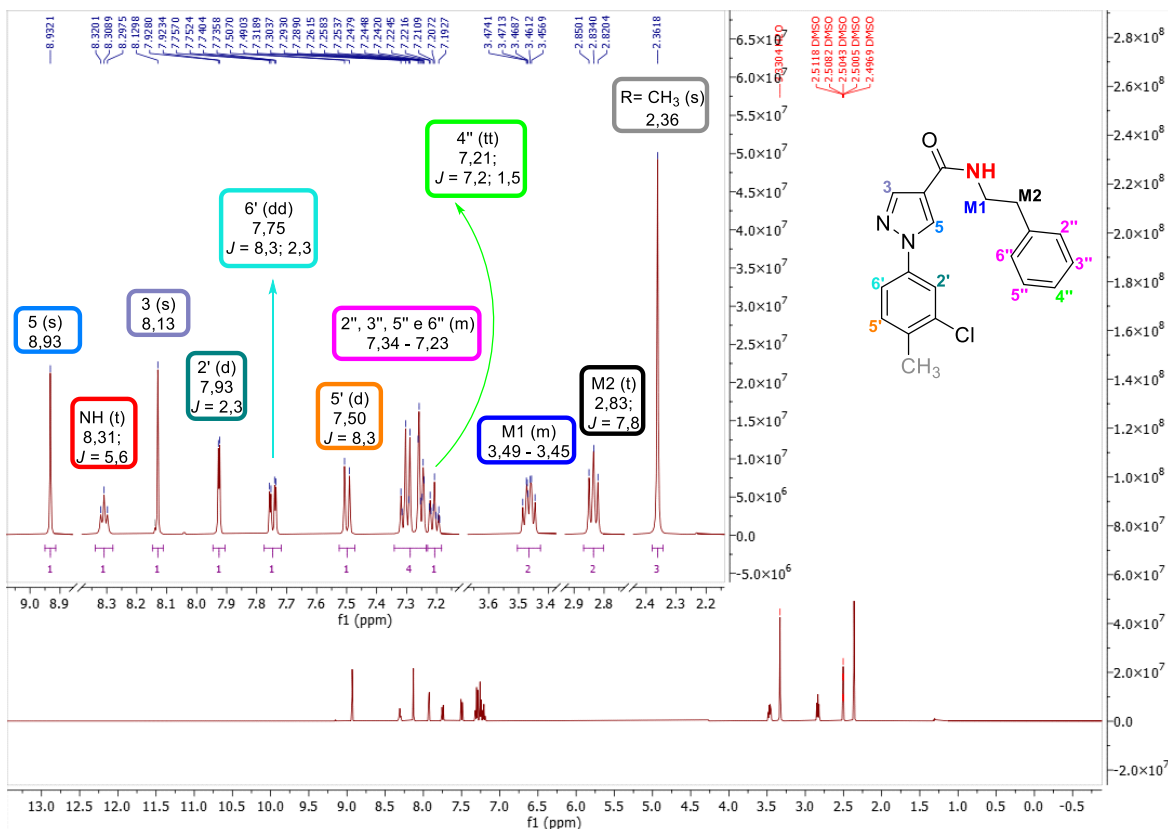
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 93** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1o** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).

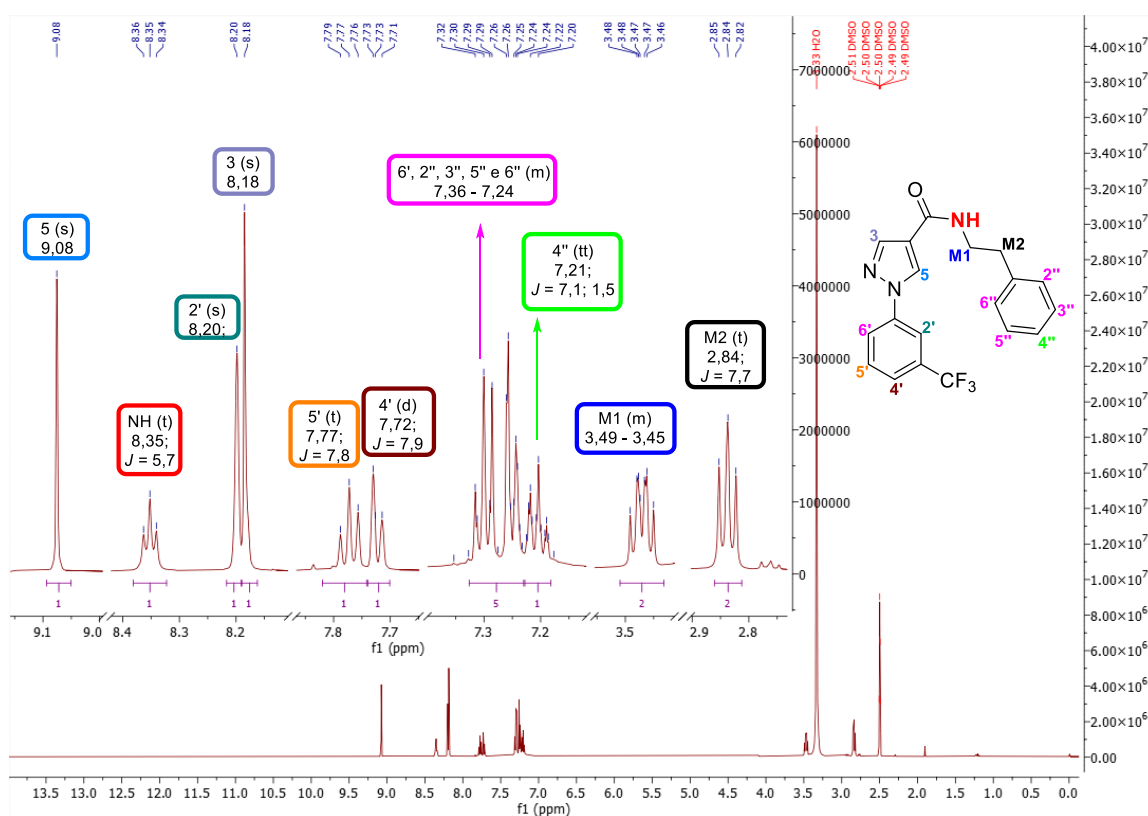


Fonte: Próprio autor.

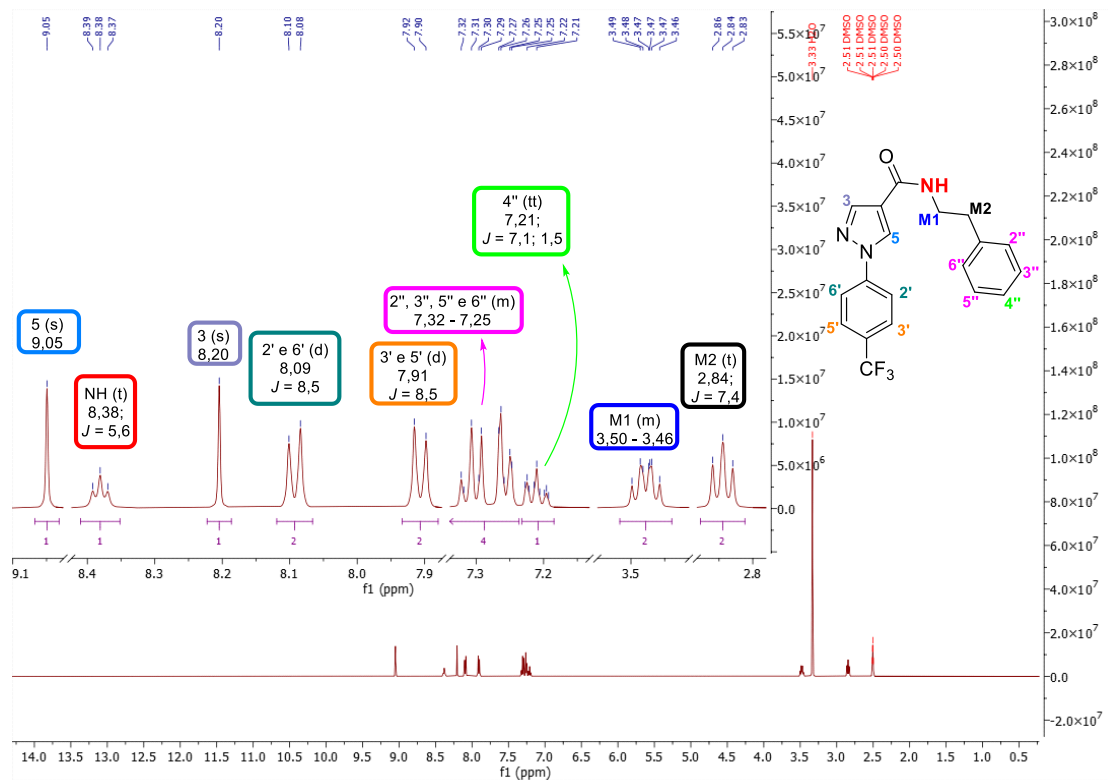
**Espectro 94 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1p** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**



**Espectro 95 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1q** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**

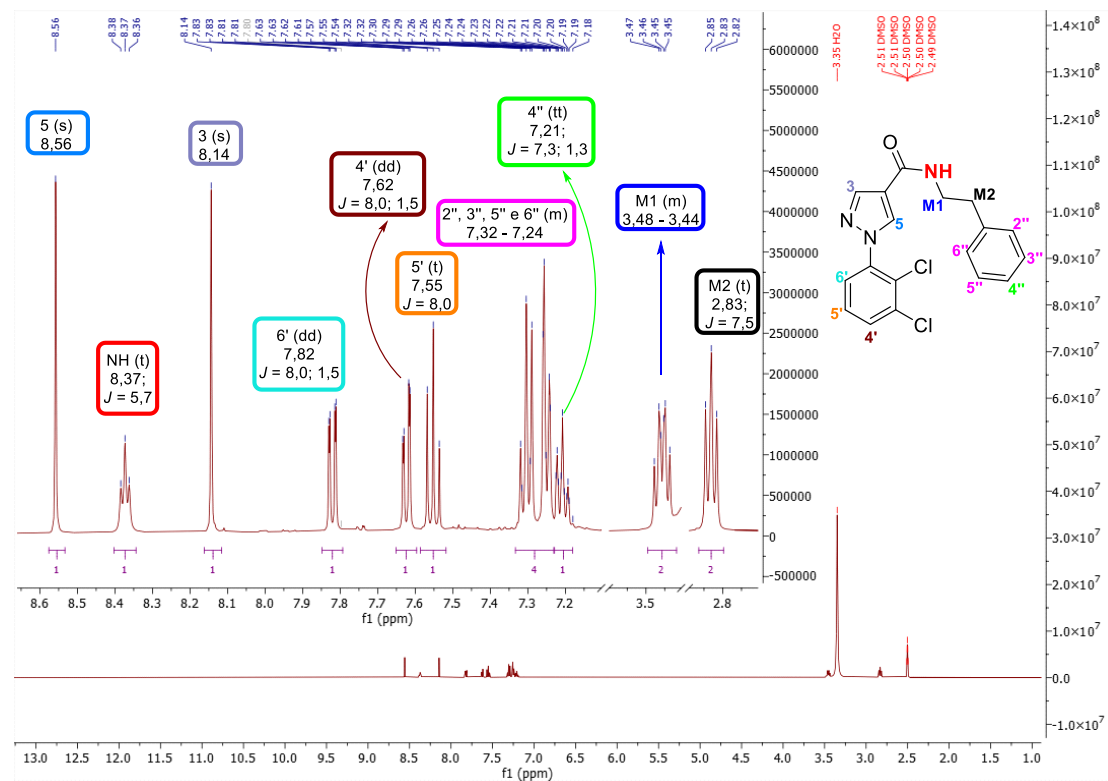


**Espectro 96** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1r** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



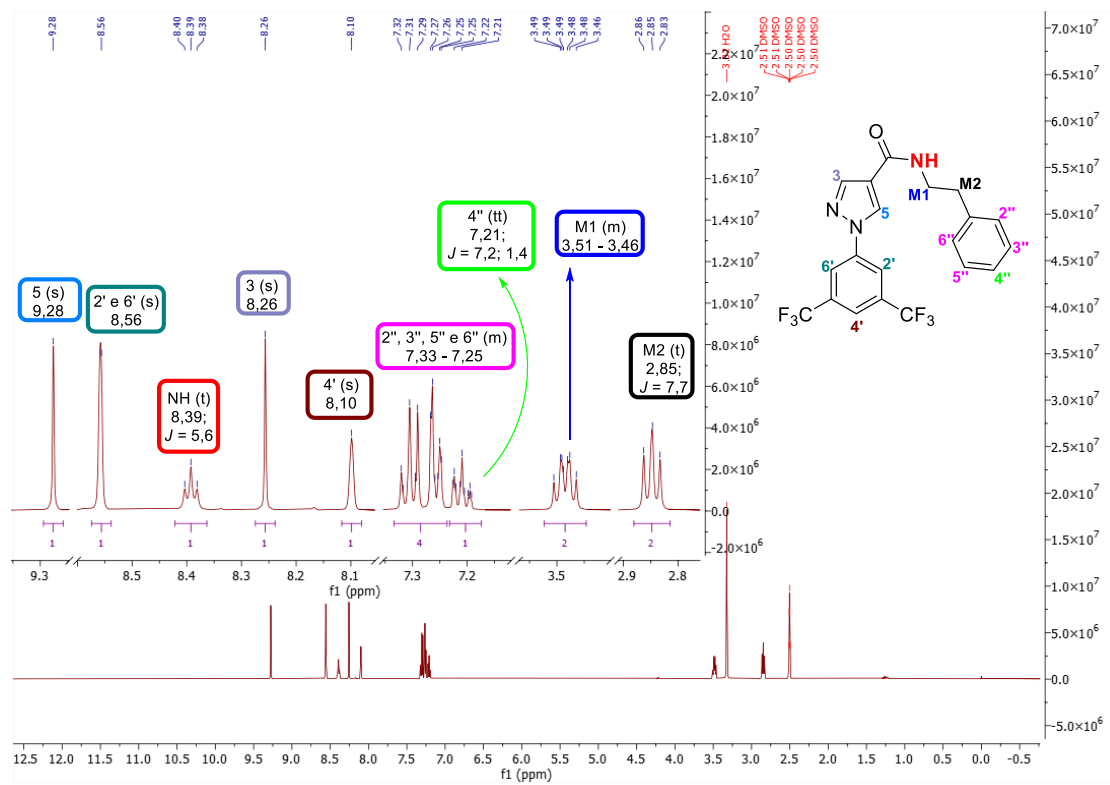
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 97** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1s** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

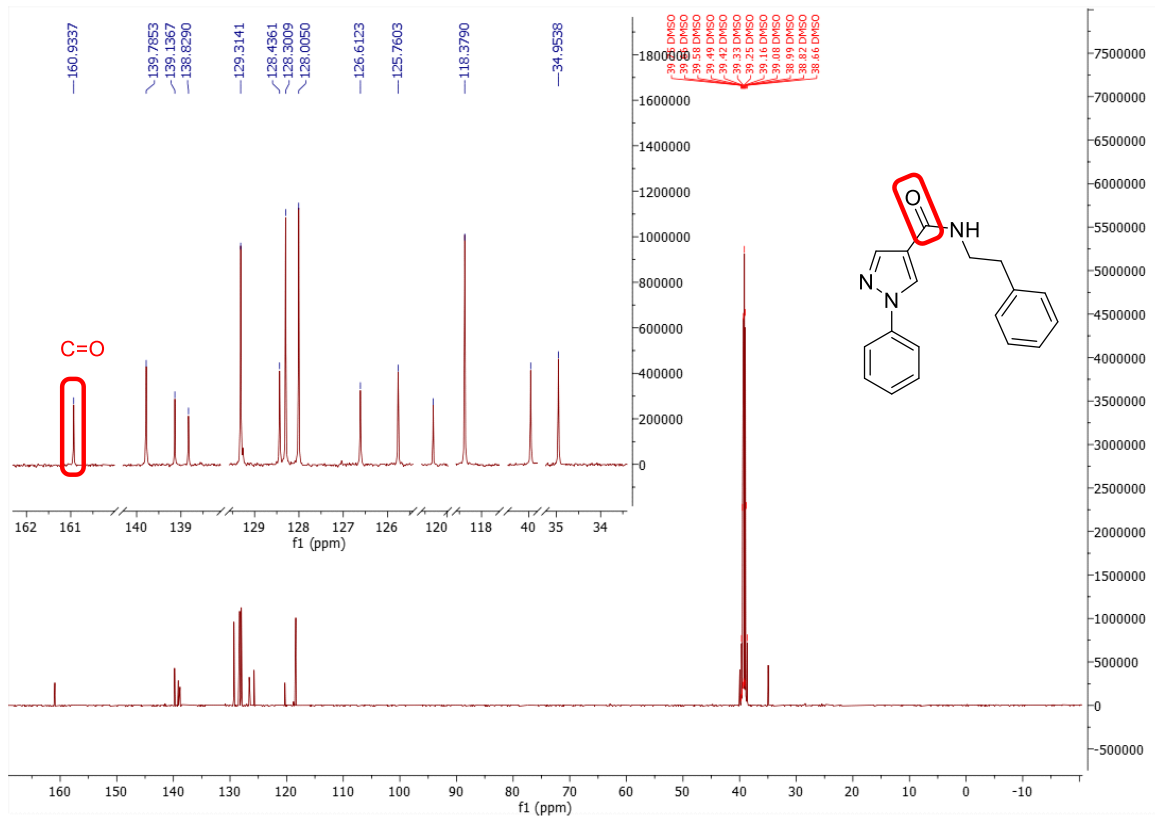
**Espectro 98** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1t** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

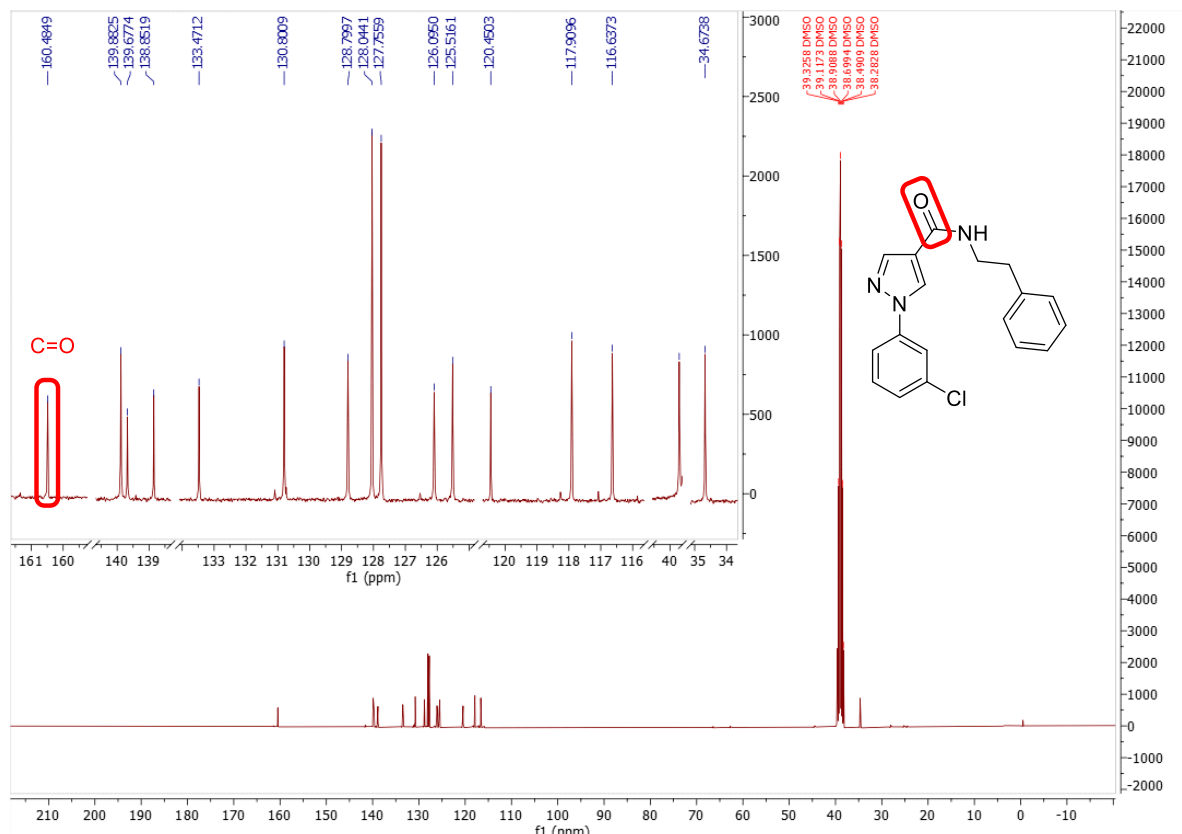
## Anexo F: Espectros de RMN <sup>13</sup>C de 1(a-t)

Espectro 99 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 1a (125 MHz, δ em ppm, DMSO-d<sub>6</sub>).



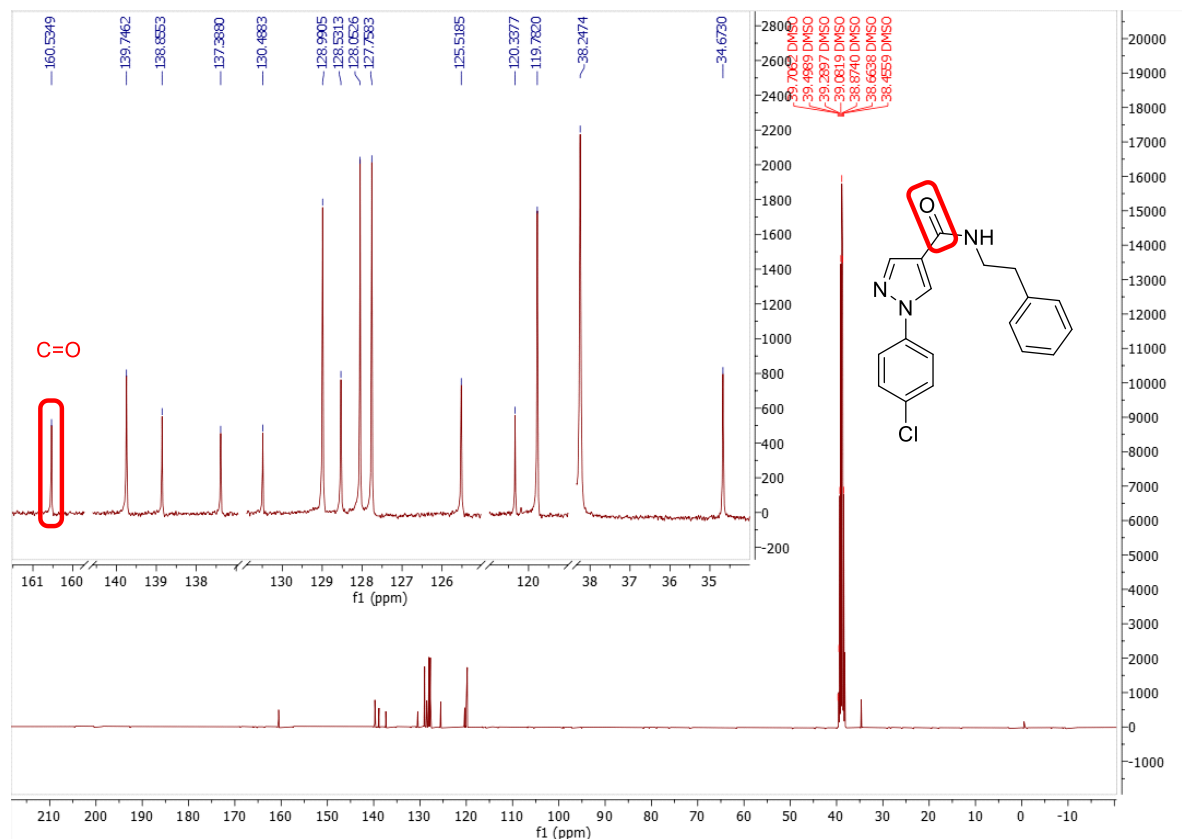
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 100** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1b** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



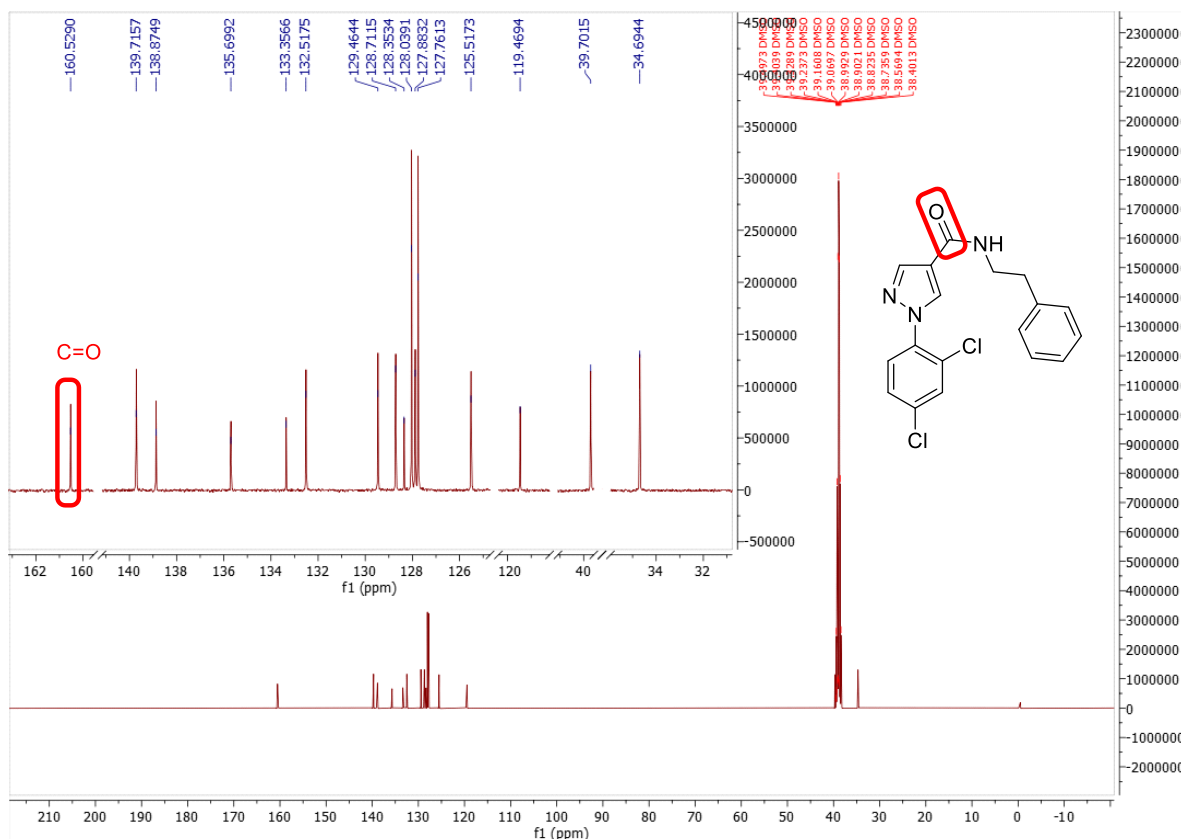
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 101** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1c** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



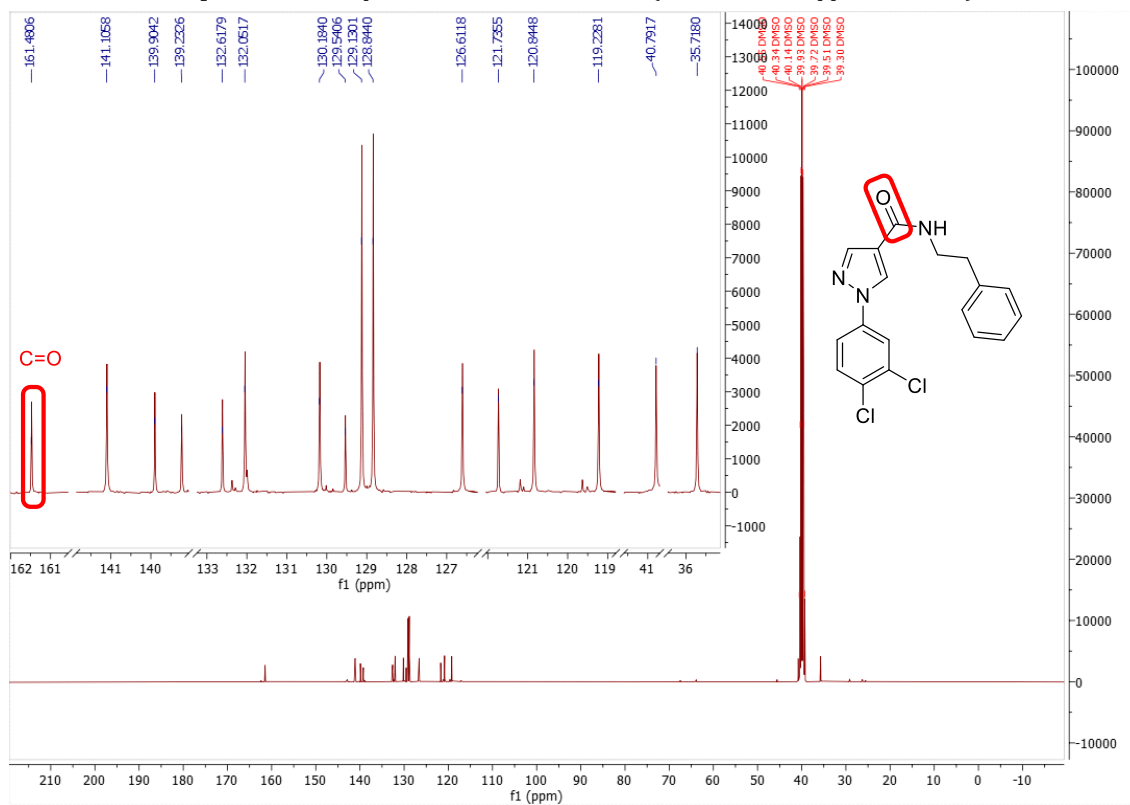
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 102** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1d** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



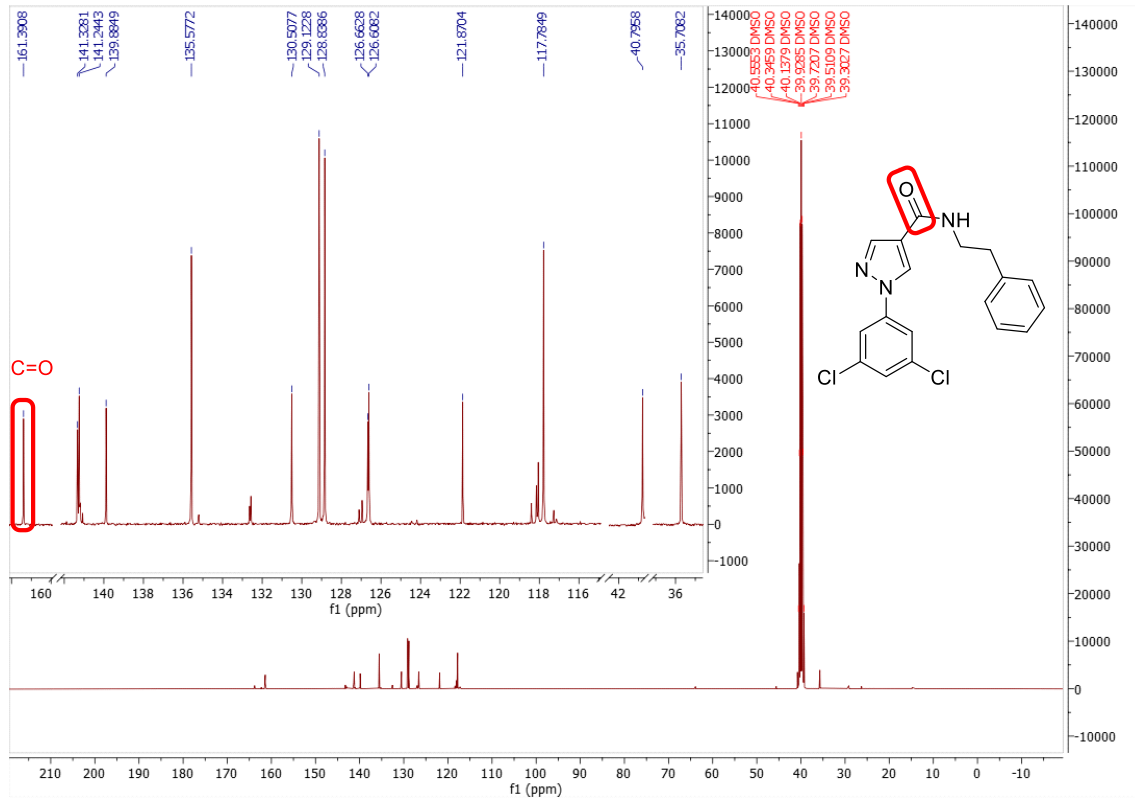
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 103** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1e** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



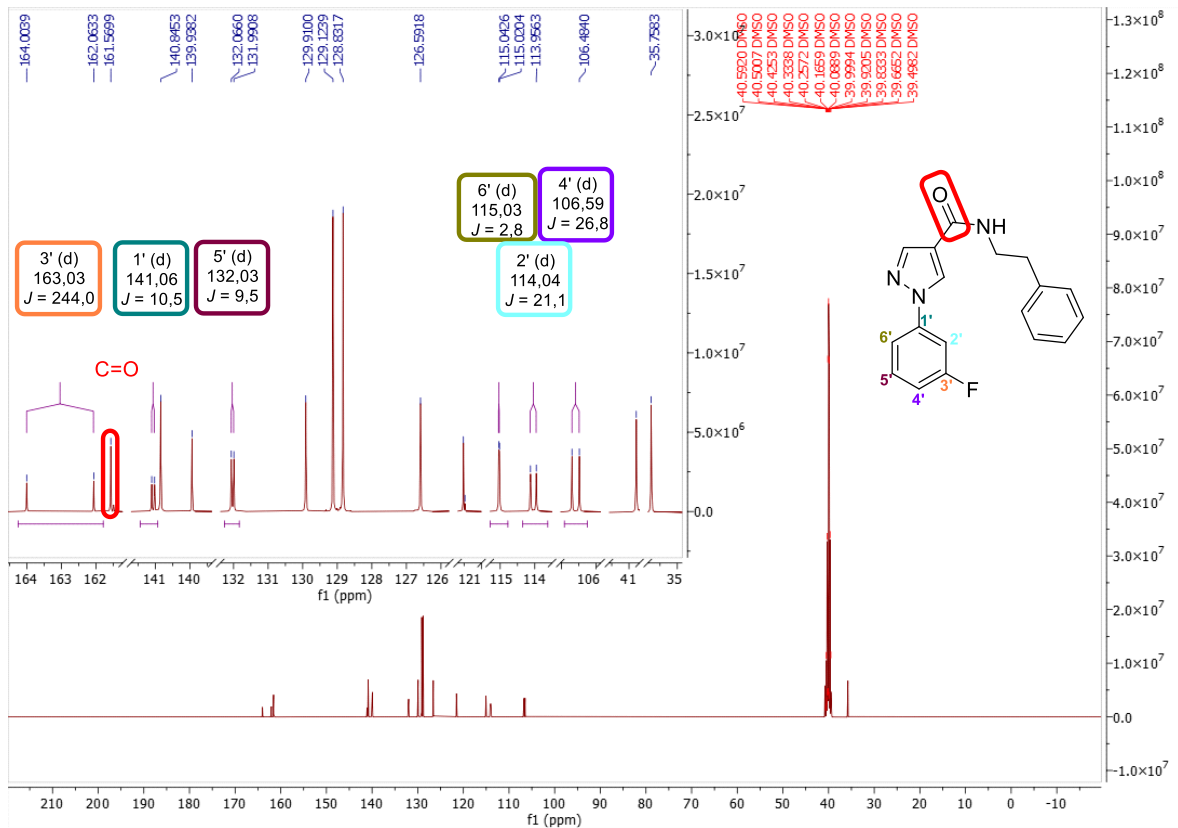
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 104** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1f** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

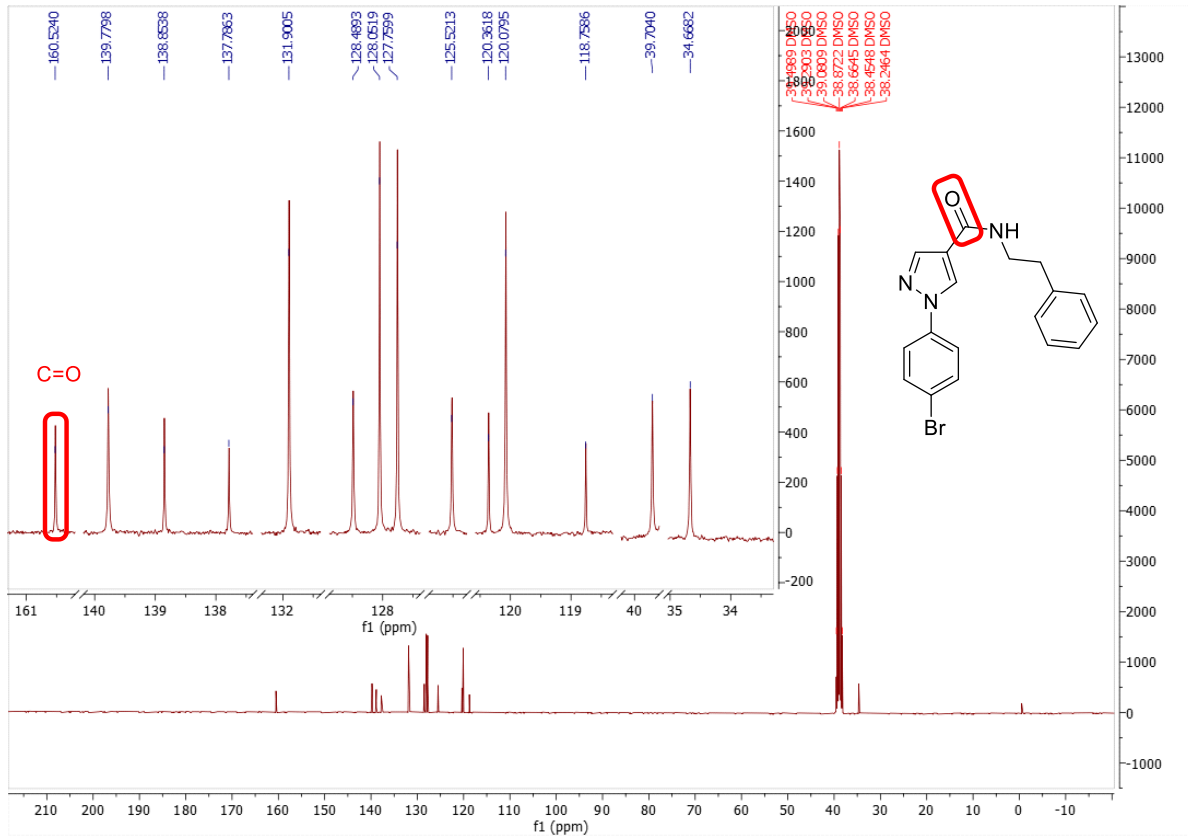
**Espectro 105** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1g** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

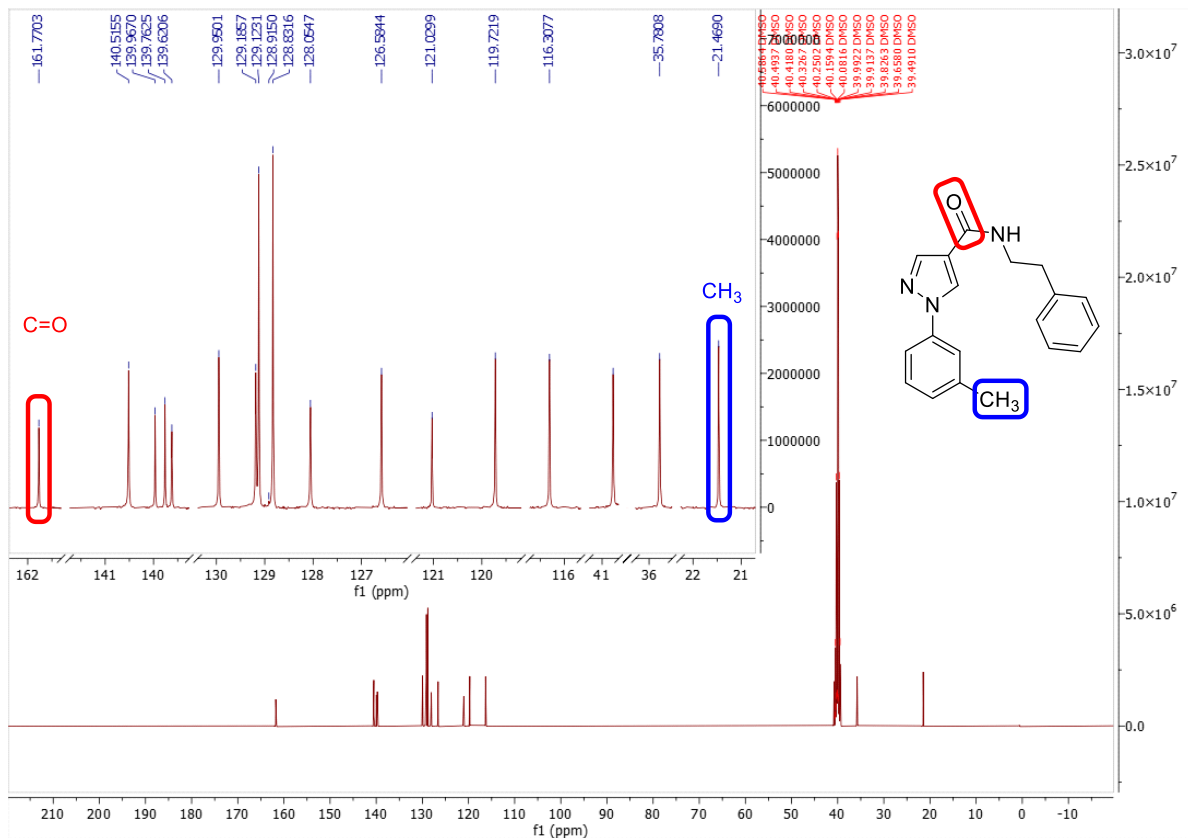


**Espectro 108** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1j** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



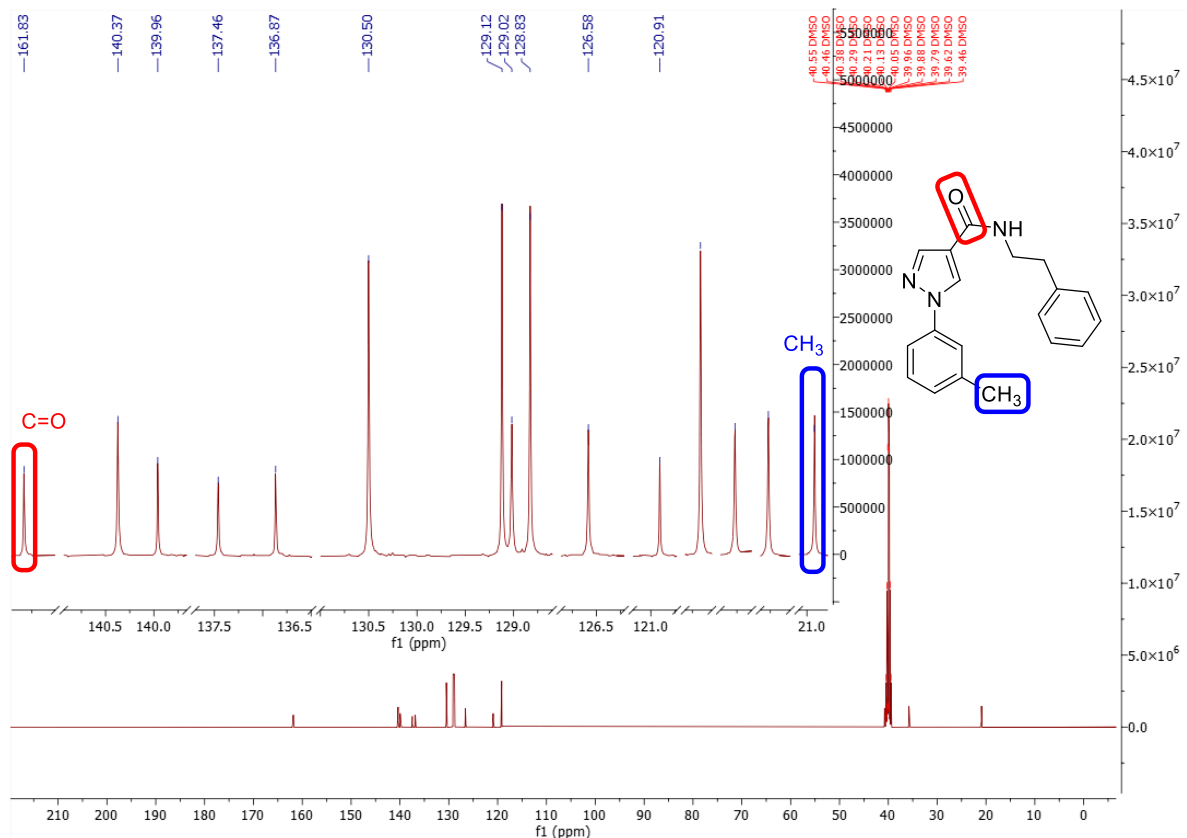
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 109** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1k** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



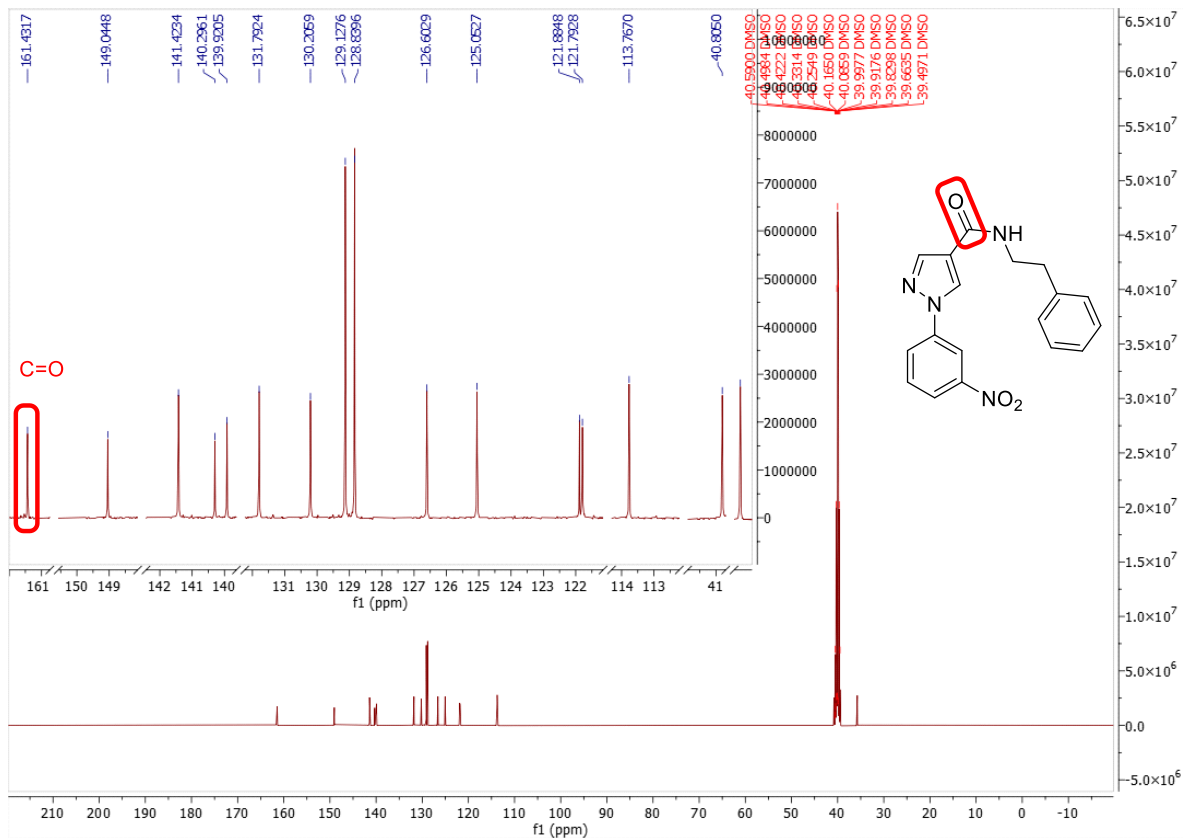
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 110** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1k** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



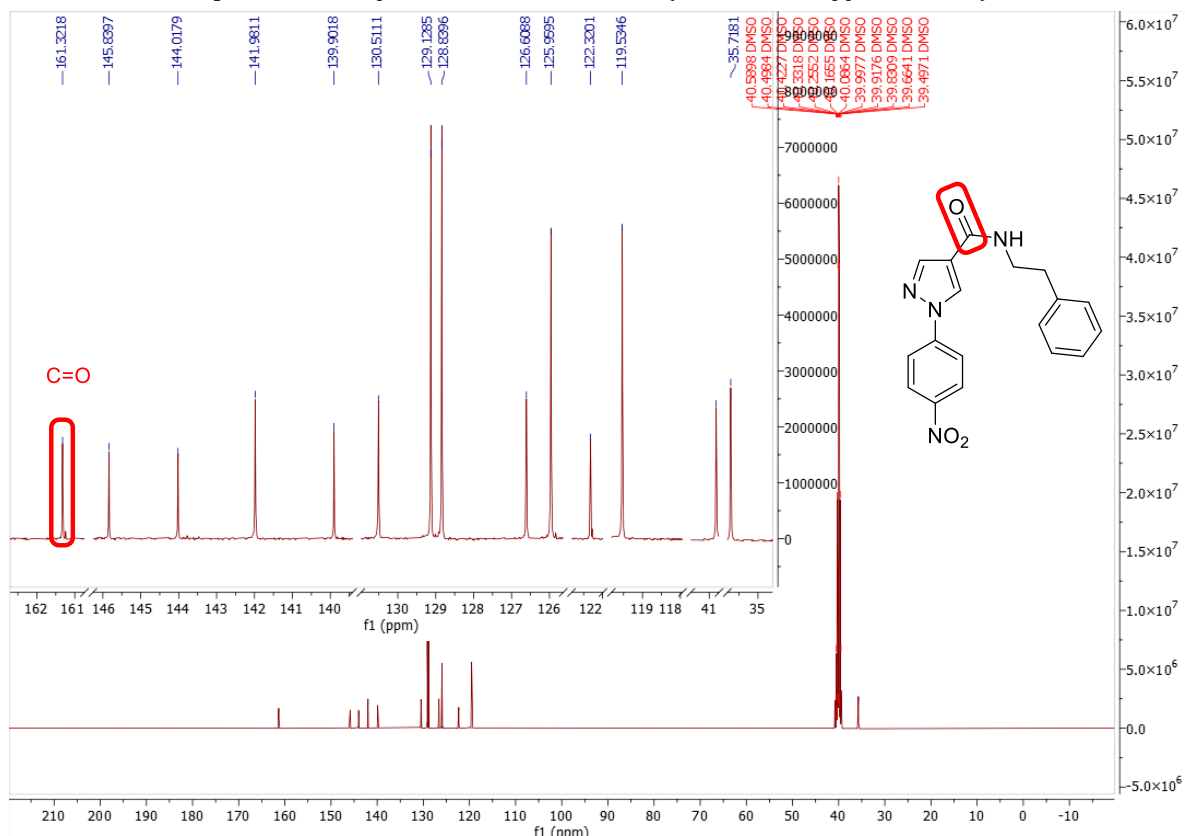
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 111** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1m** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



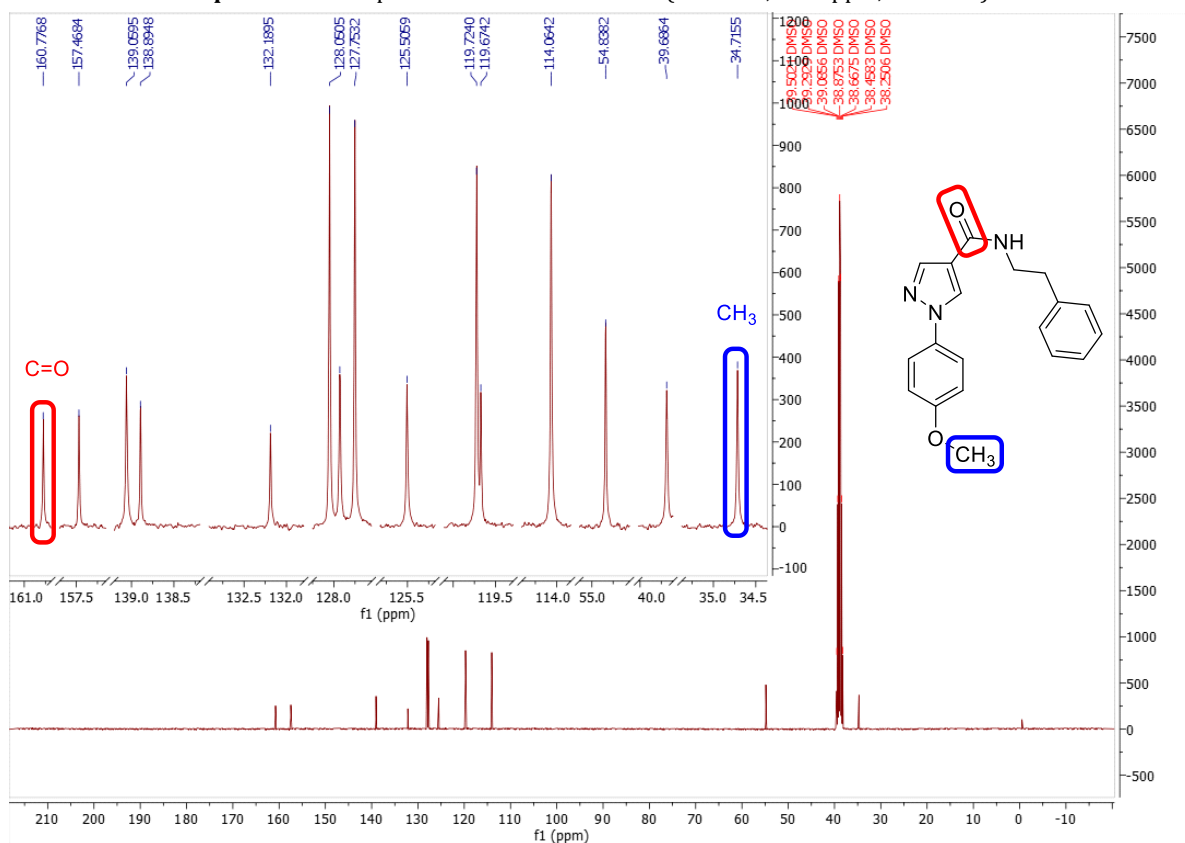
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 112 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1n** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).**



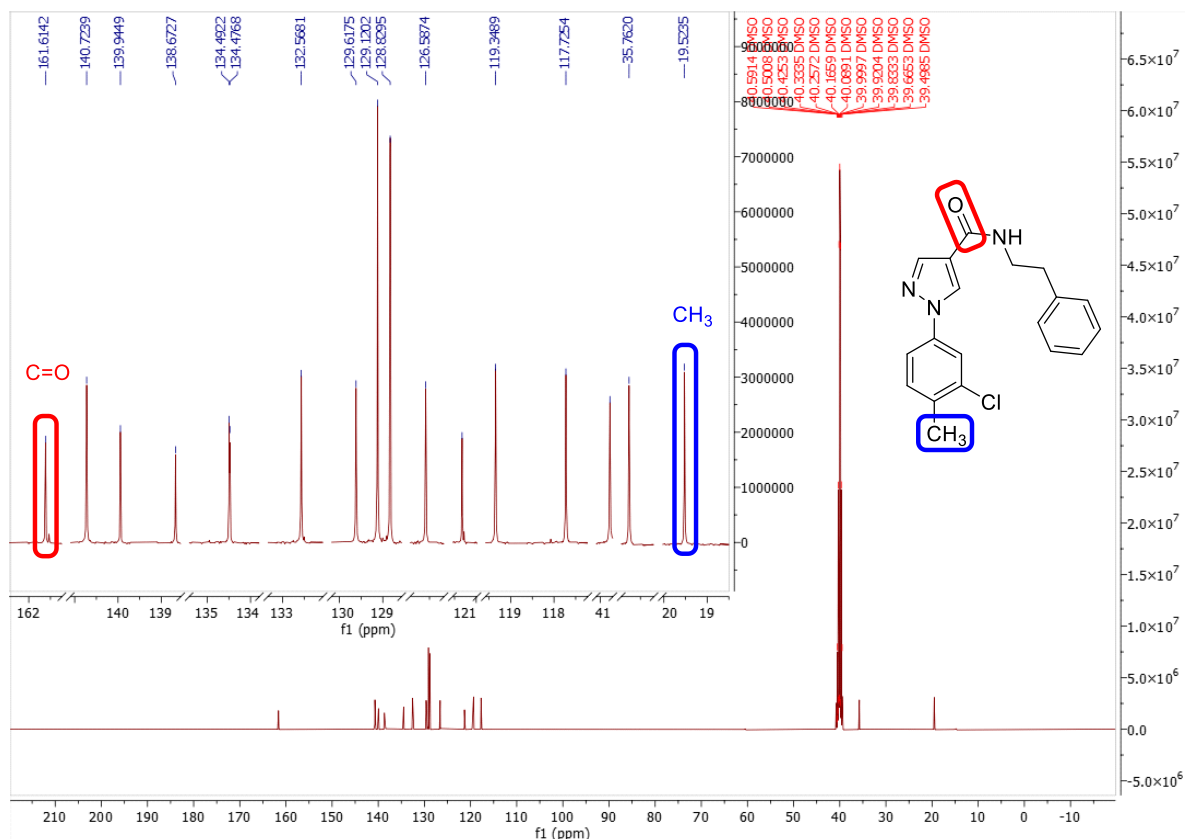
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 113 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1o** (100 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).**



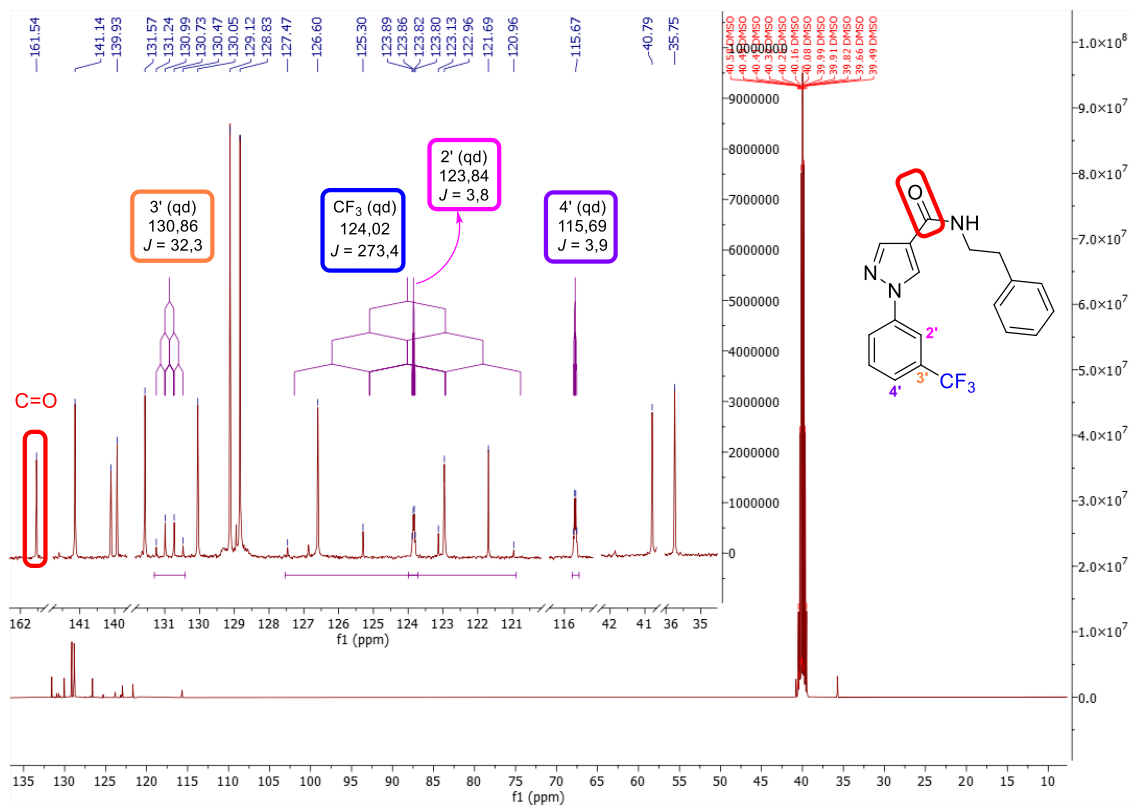
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 114** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1p** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



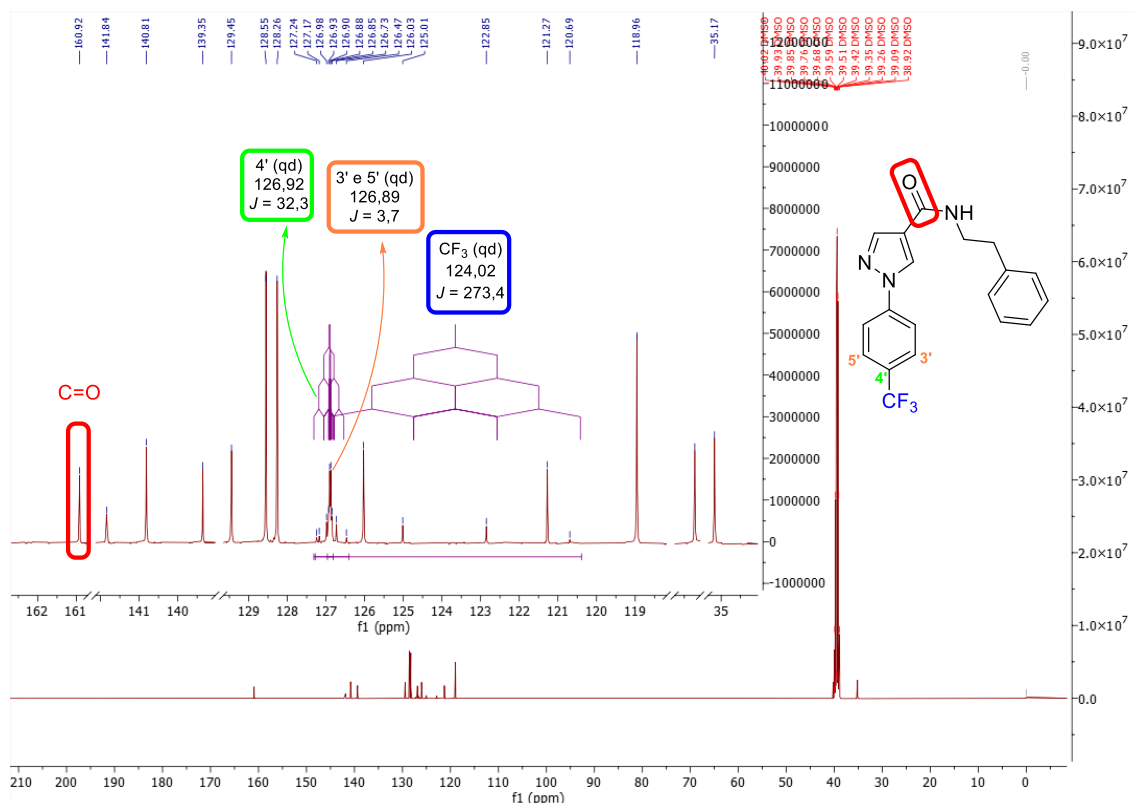
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 115** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1q** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



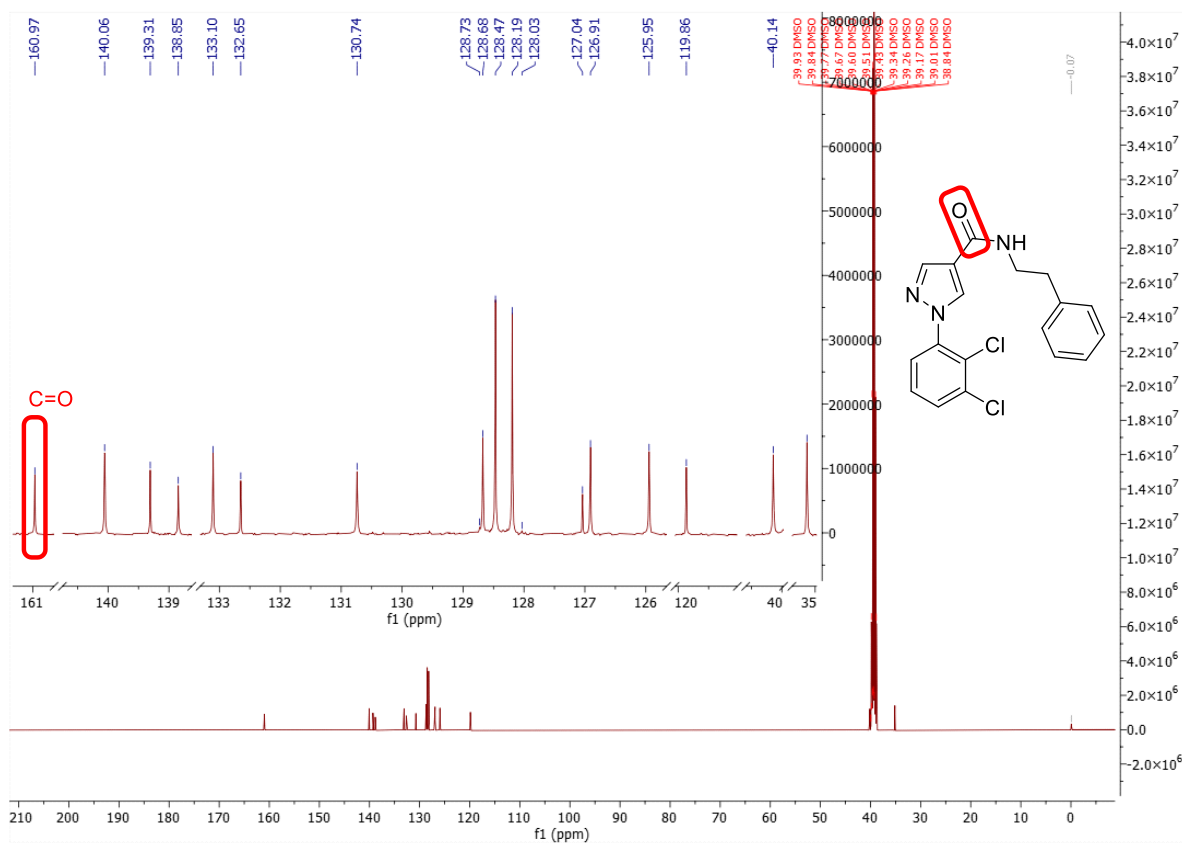
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 116** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1r** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



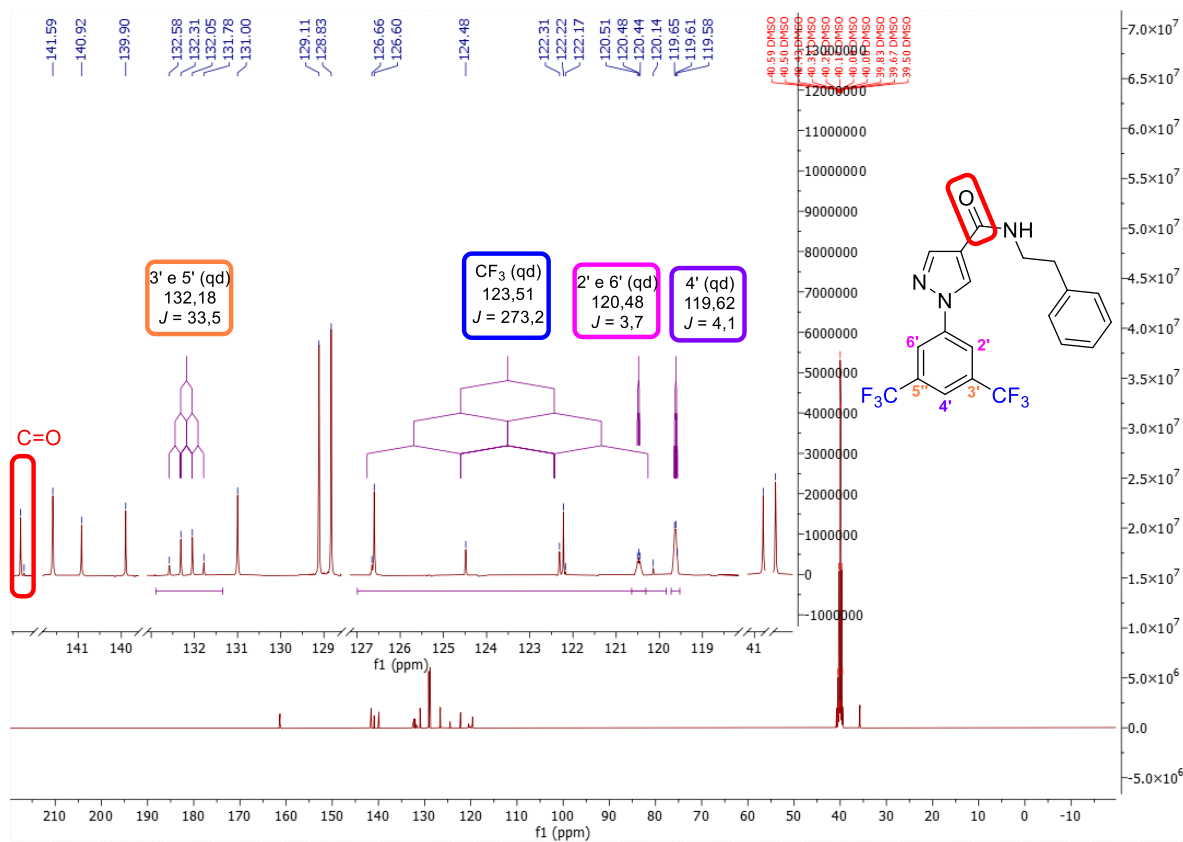
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 117** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1s** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

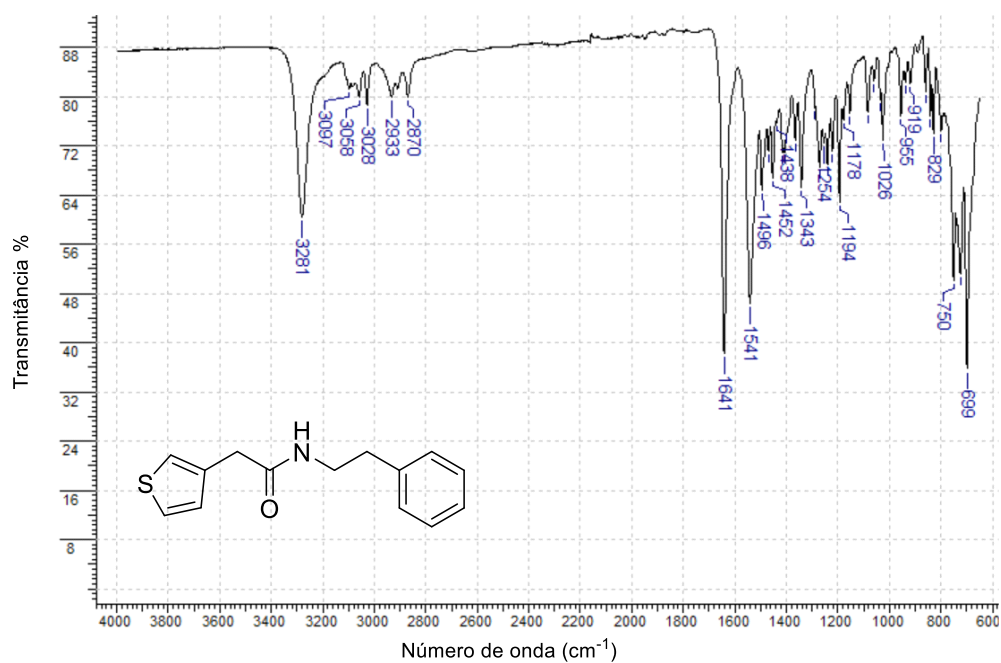
**Espectro 118 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1t (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**



Fonte: Próprio autor.

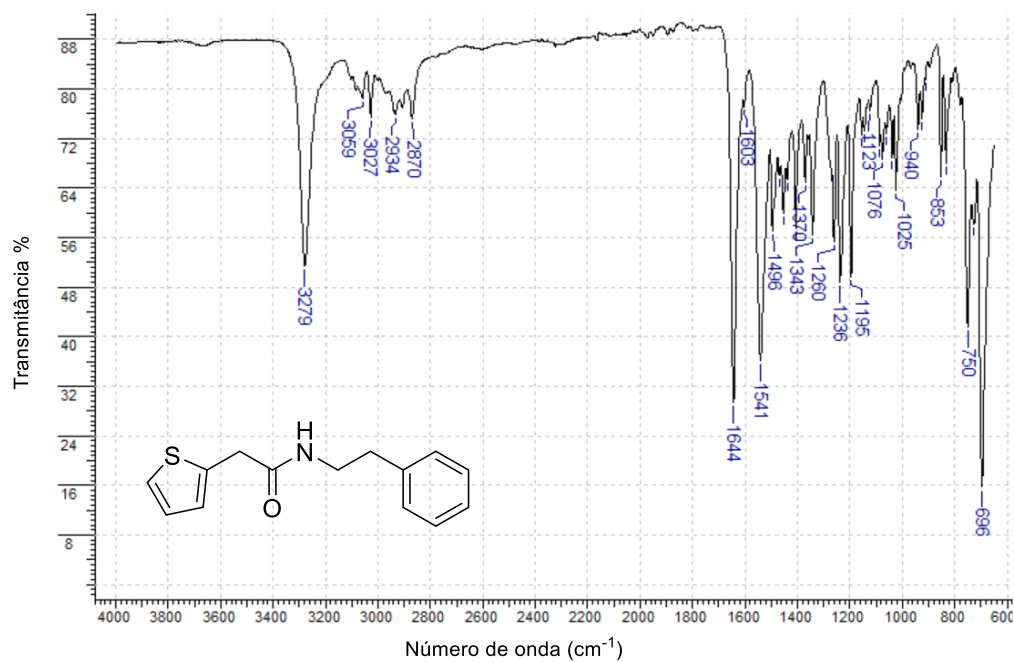
## Anexo G: Espectros de FT-IR 6(a'-c')

**Espectro 119** – Espectro de FT-IR para o produto final **6a'**.



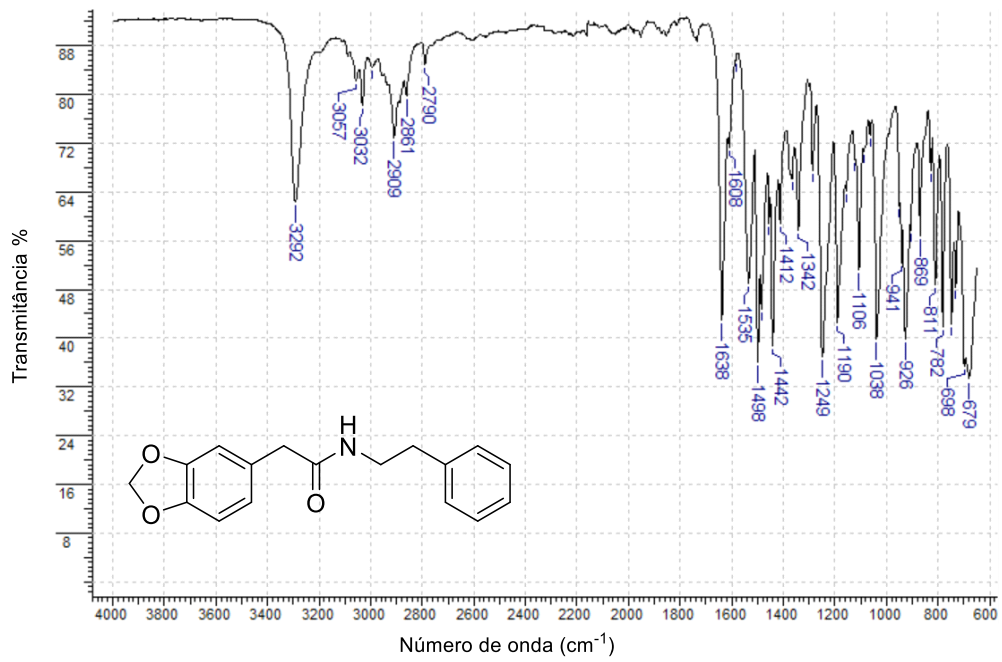
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 120** – Espectro de FT-IR para o produto final **6b'**.



Fonte: Próprio autor.

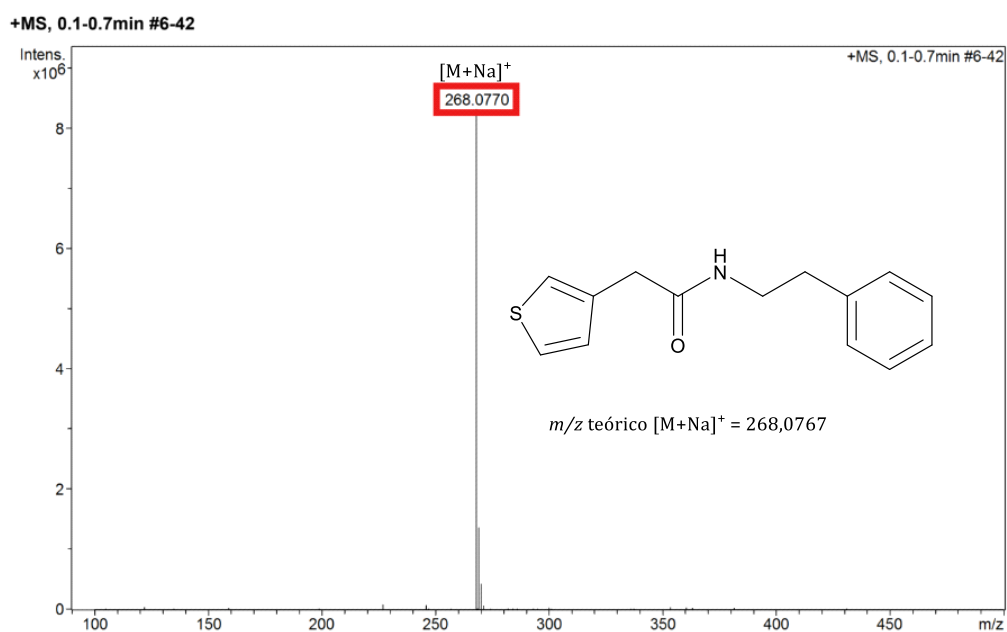
**Espectro 121** – Espectro de FT-IR para o produto final **6c'**.



Fonte: Próprio autor.

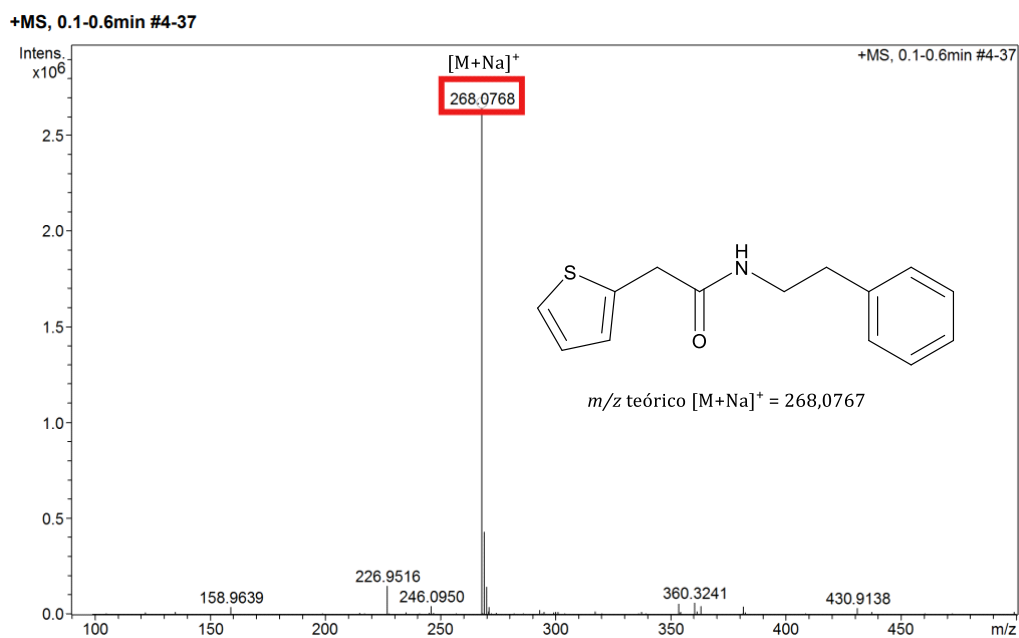
## Anexo H: Espectros de HRMS 6(a'-c')

### Espectro 122 - Espectro de HRMS do produto final 6a'.



Fonte: Próprio autor.

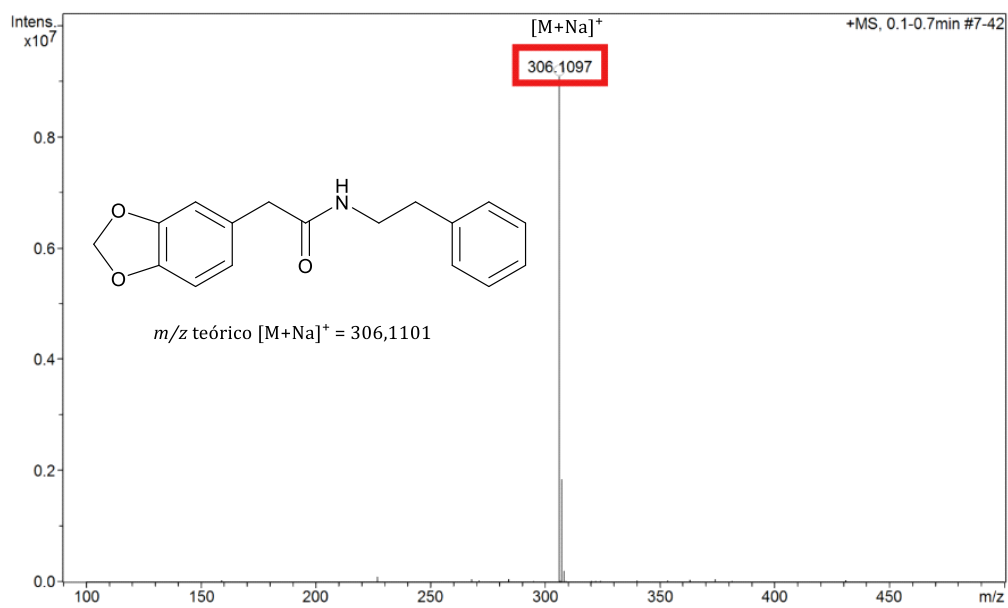
### Espectro 123 - Espectro de HRMS do produto final 6b'.



Fonte: Próprio autor.

## Espectro 124 - Espectro de HRMS do produto final 6c'.

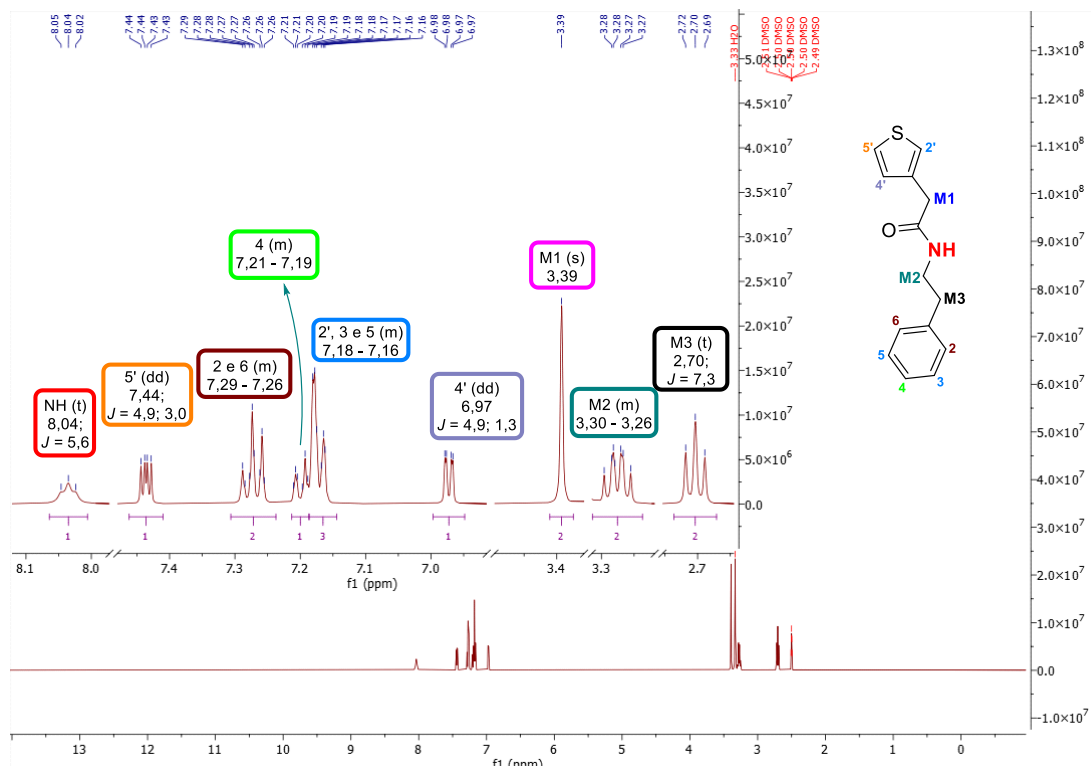
+MS, 0.1-0.7min #7-42



Fonte: Próprio autor.

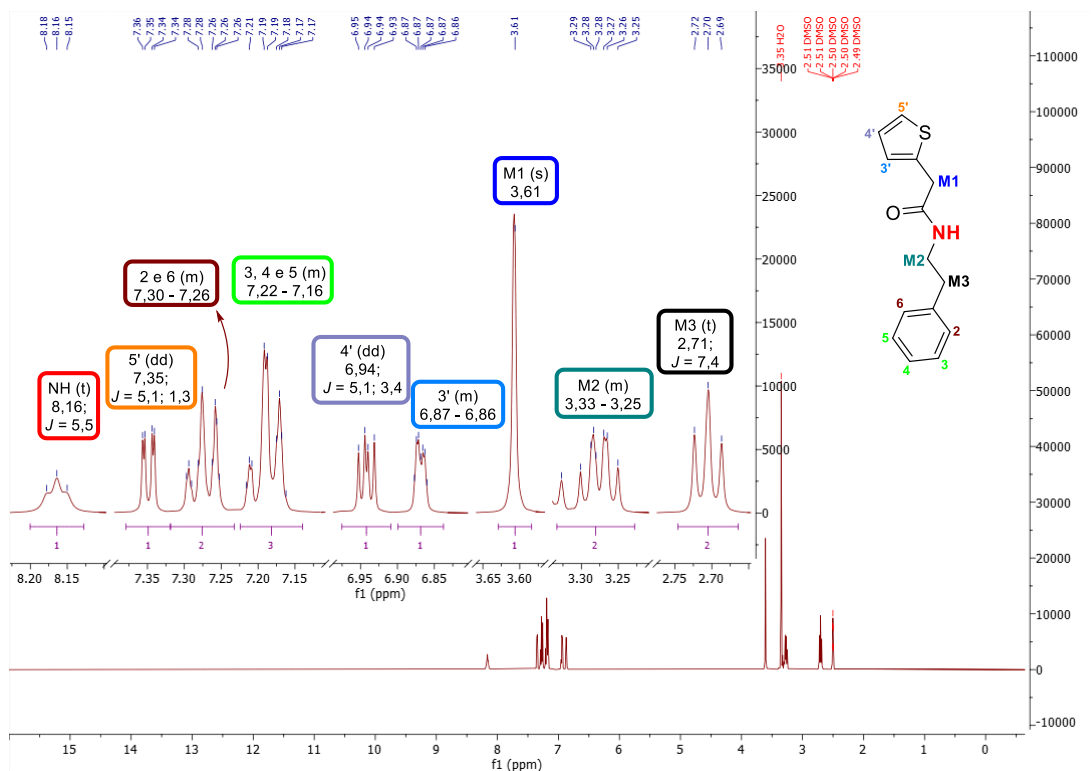
## Anexo I: Espectros de RMN $^1\text{H}$ 6(a'-c')

**Espectro 125** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **6a'** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



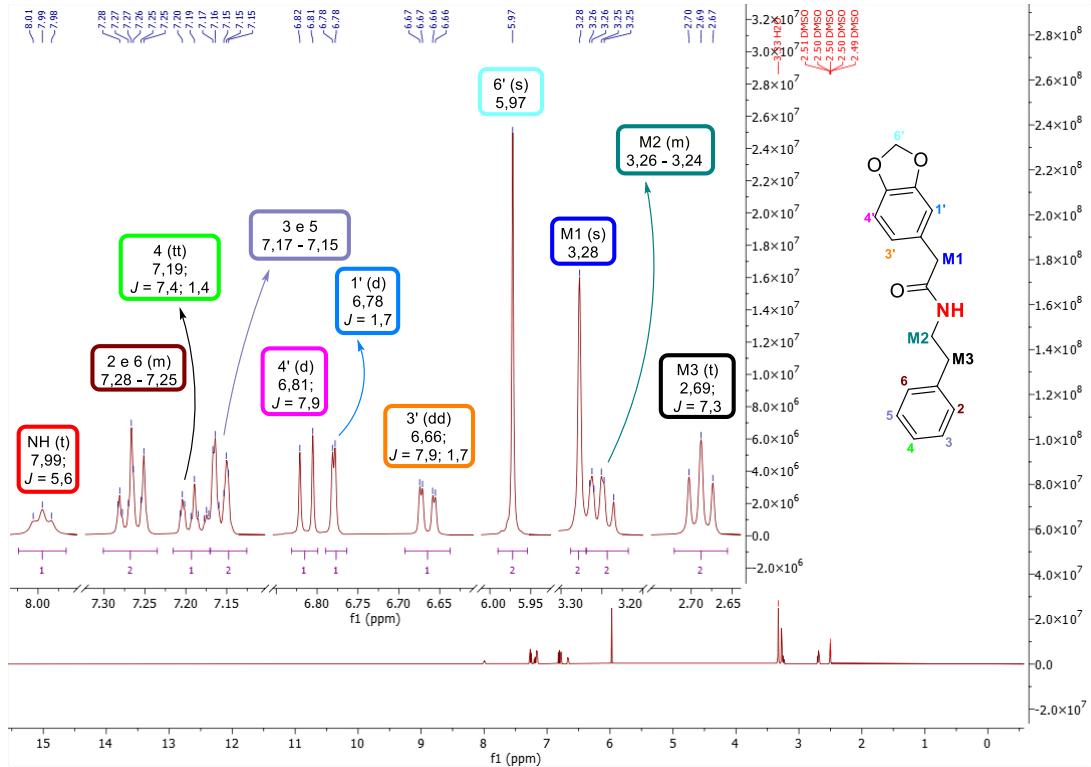
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 126** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **6b'** (400 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

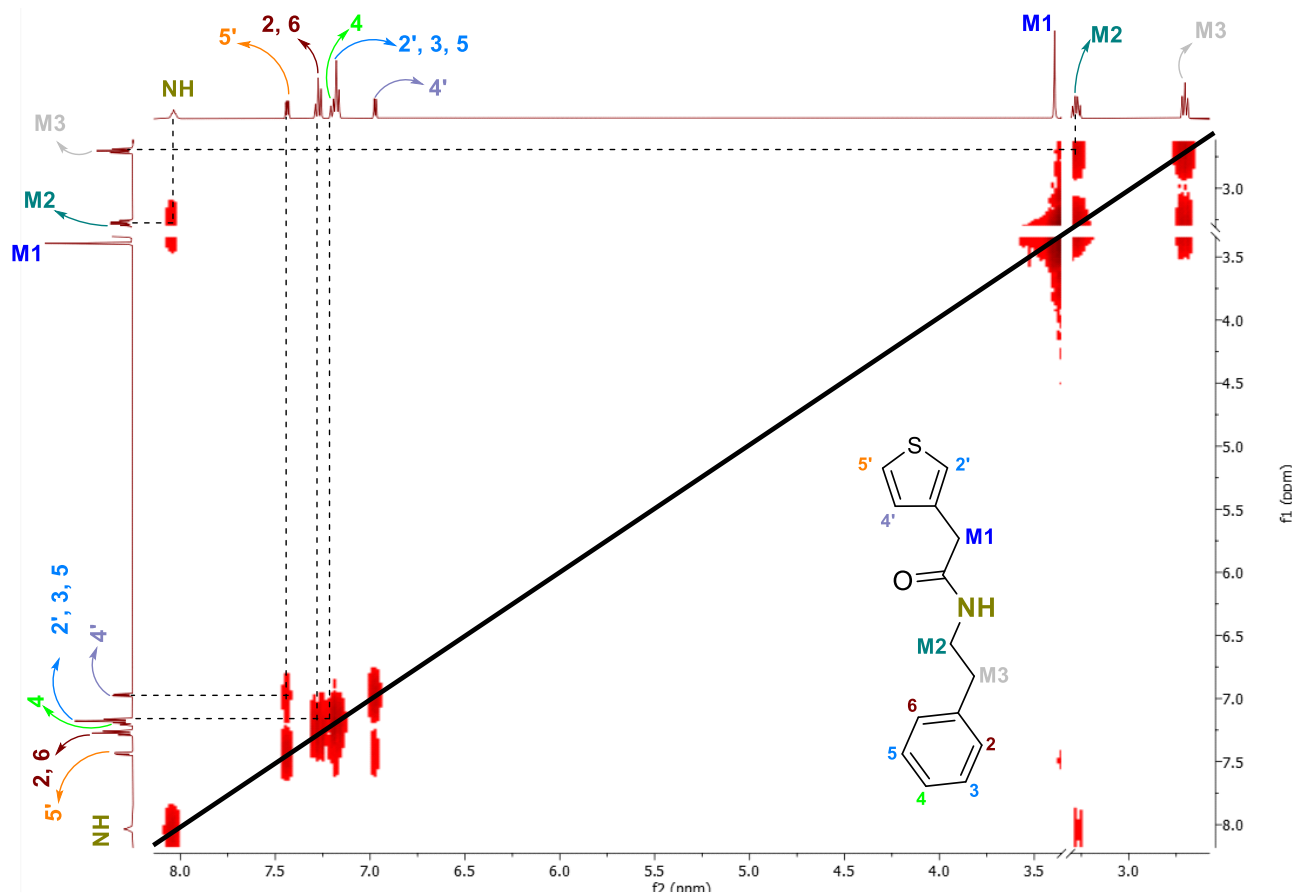
**Espectro 127 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $6\text{c}'$  (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).**



Fonte: Próprio autor.

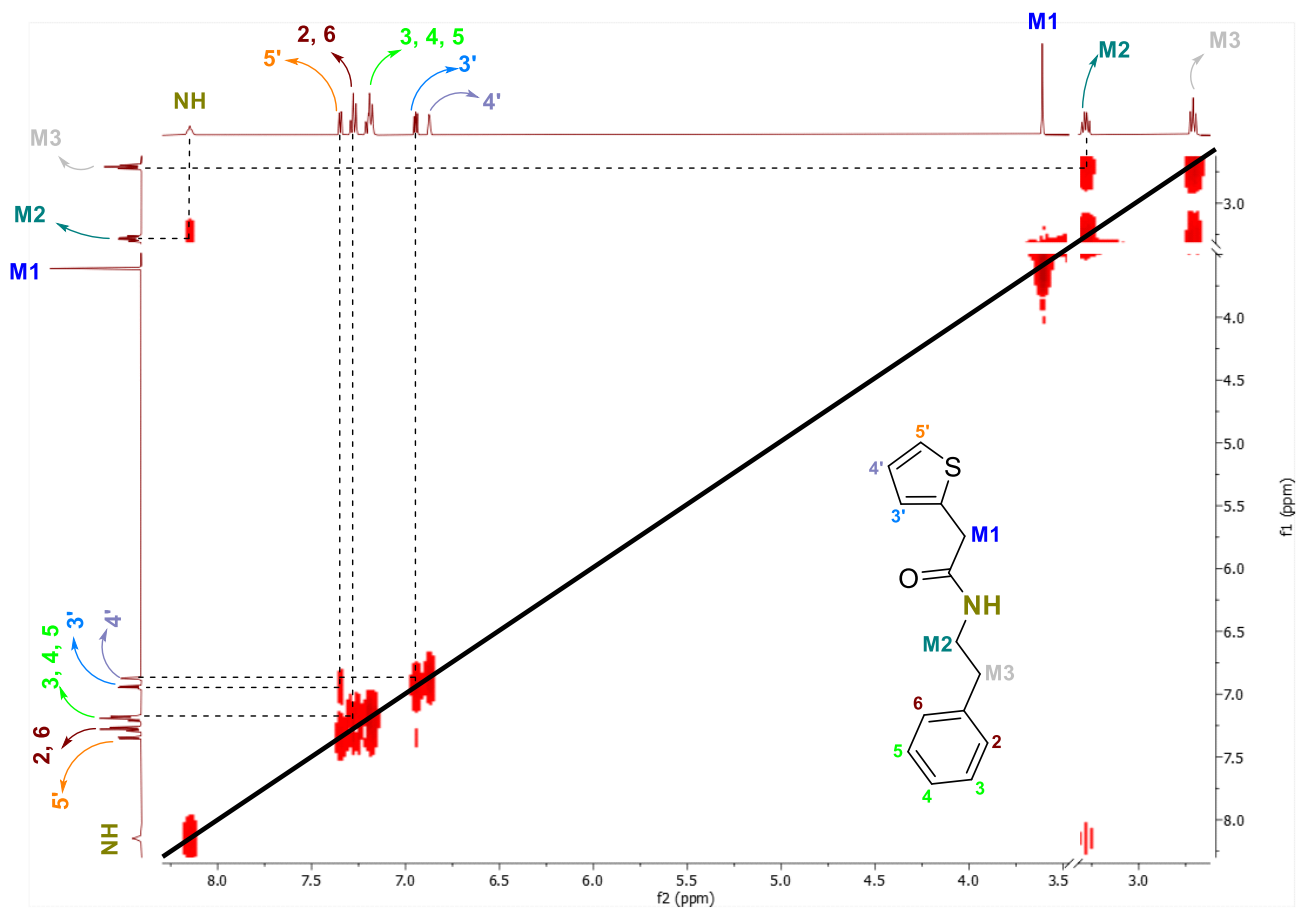
## Anexo J: Espectros de COSY de RMN $^1\text{H}$ de 6(a', b')

Espectro 128 - Espectro de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  de 6a' (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

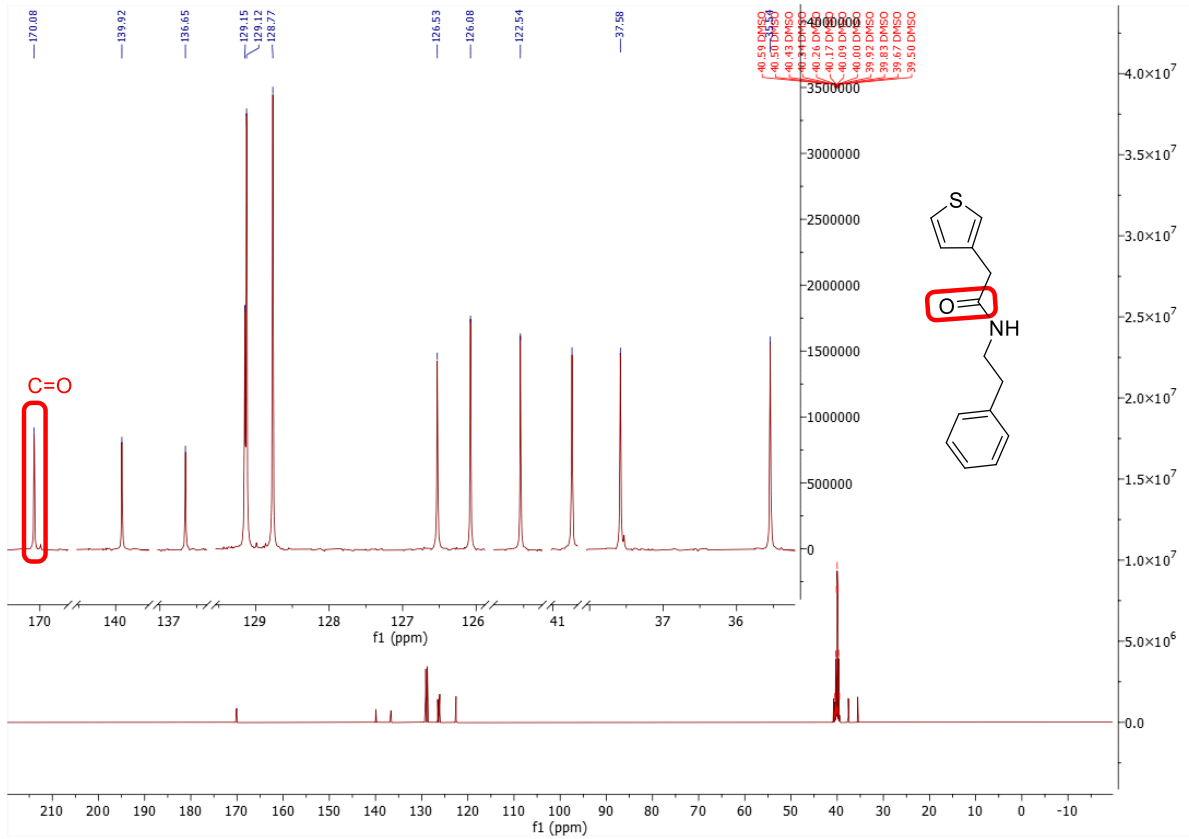
**Espectro 129** - Espectro de COSY de RMN de  $^1\text{H}$  de **6b'** (500 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

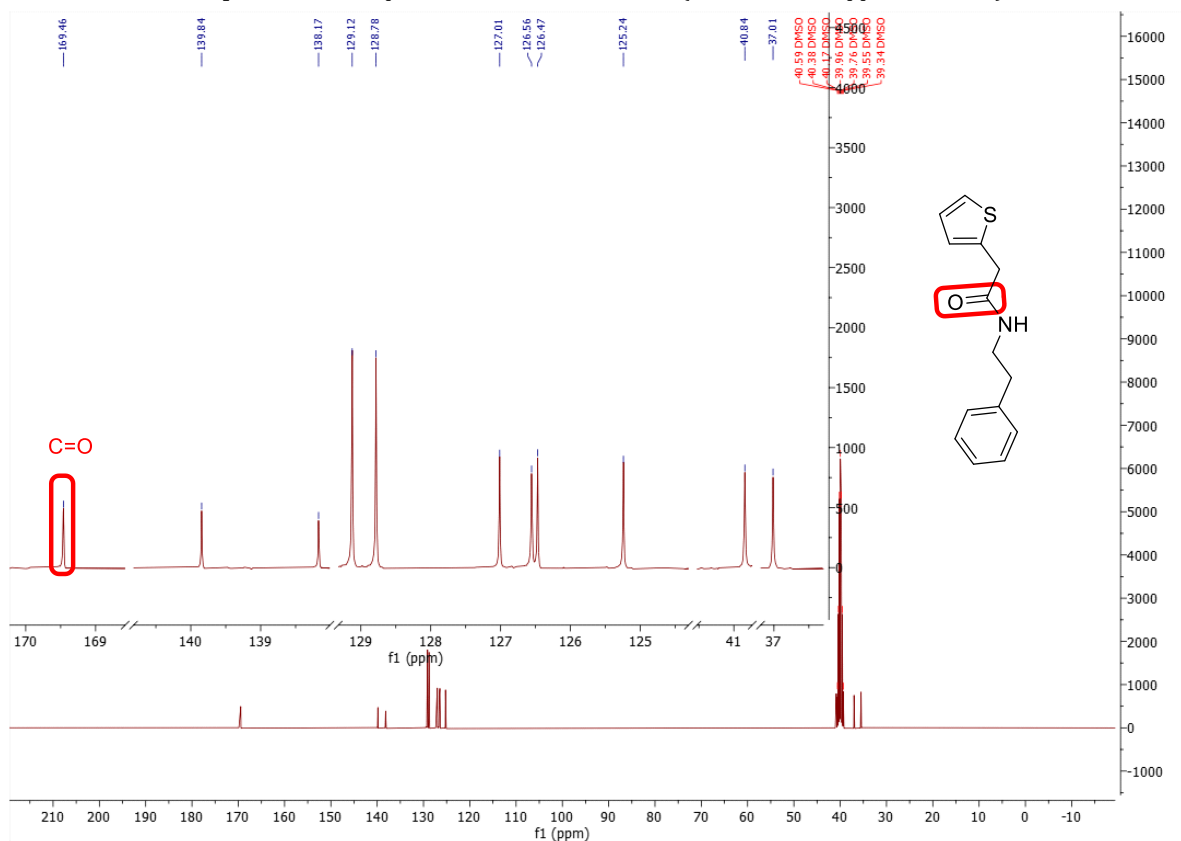
## Anexo K: Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de 6(a'-c')

Espectro 130 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 6a' (125 MHz,  $\delta$  em ppm, DMSO- $d_6$ ).



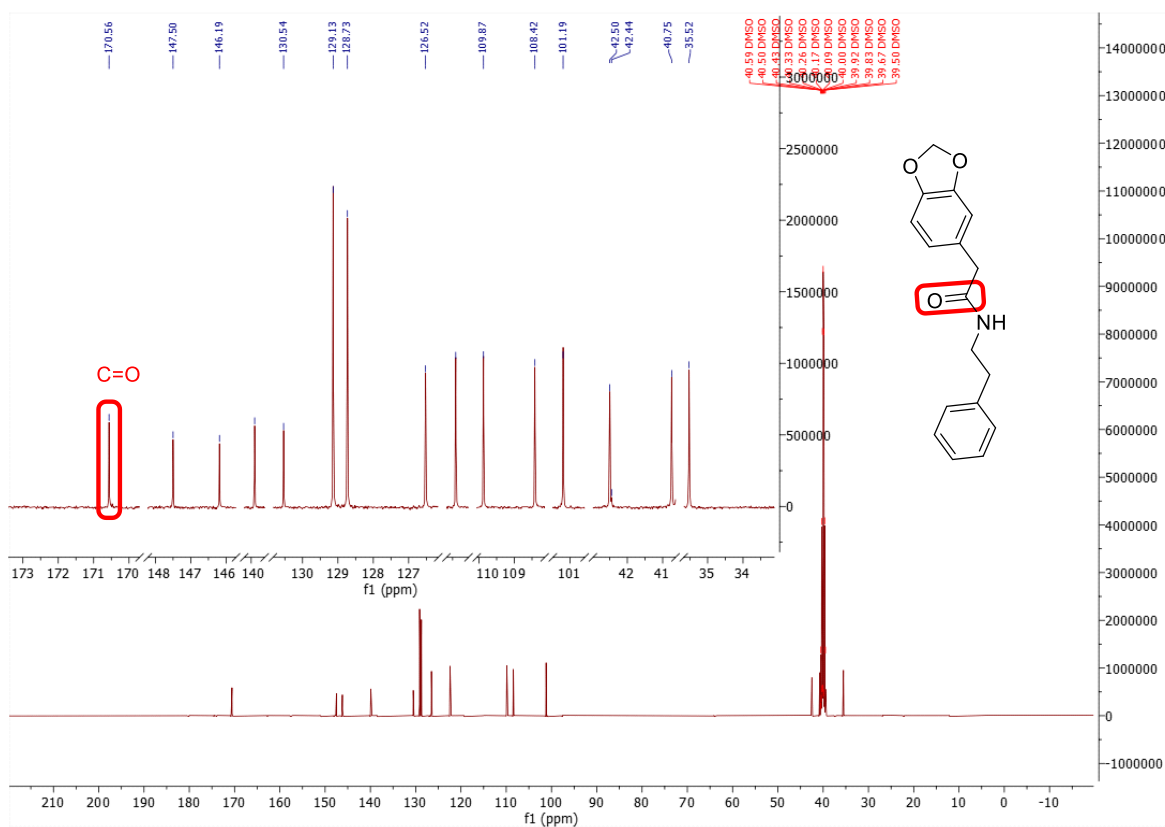
Fonte: Próprio autor.

**Espectro 131** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **6b'** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.

**Espectro 132** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **6c'** (125 MHz,  $\delta$  em ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: Próprio autor.