

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO  
EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE HÍBRIDOS PIRAZOL-  
IMIDAZOLINAS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
ANTIPROTOZOÁRIA

Getúlio de Souza Rosa

Itajubá, Julho de 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO  
EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

Getúlio de Souza Rosa

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE HÍBRIDOS PIRAZOL-  
IMIDAZOLINAS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
ANTIPROTOZOÁRIA

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

Área de concentração: Química

Orientador: Maurício Silva dos Santos

Julho de 2017  
Itajubá

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por todas as bênçãos recebidas.

Ao meu orientador, professor Maurício Silva dos Santos, pela confiança e por acreditar na minha capacidade. Sua orientação, paciência e ensinamentos foram essenciais nesta caminhada.

À professora Dr<sup>a</sup>. Juliana Fedoce Lopes, pelo incentivo e apoio quando pensei em desistir.

Aos professores membros da banca avaliadora, Dr<sup>a</sup>. Marisi Gomes Soares e Dr. Éder do Couto Tavares, por aceitarem o convite, dispondo de tempo e conhecimento.

Aos colegas do laboratório LABSINTO, de maneira especial à Cynthia Pereira e ao Lucas Raposo, que sempre estiveram prontos para me ajudar.

À Rede Mineira de Química pelos recursos financeiros e ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais pela minha formação.

À Rede de Plataformas Analíticas (PMA) da FIOCRUZ/RJ pelas análises de RMN e Espectrometrias de Massas, à professora Mirian Cláudia Pereira e a discente Maria Eduarda Monteiro, do Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) da FIOCRUZ/RJ pelas análises preliminares de citotoxicidade e antitripanossoma. Ao laboratório de RMN da UNIFAL, coordenado pela Dr<sup>a</sup>. Marisi Gomes Soares.

À minha mãe Regina, amor incondicional, um porto seguro sempre presente, que nunca mediu esforços por seus filhos.

Ao meu pai Paulo (*in memoriam*) pelos valores e conhecimentos. Onde quer que esteja, obrigado por tudo!

À Graziela, a irmã que me aguentou, motivou e deu forças.

Ao Guilherme, Denise, Helena e João Gabriel, pela convivência e incentivo.

Aos familiares, por toda a ajuda e presença em todos os momentos.

À Daniely que sempre esteve pronta a colaborar no atendimento da farmácia.

À Carla Beschizza, pela amizade e por permitir minhas ausências na farmácia.

Com vocês divido a alegria desta experiência!

## RESUMO

As doenças causadas por protozoários afetam, segundo a OMS, 1 bilhão de pessoas em 149 países, com uma taxa de mortalidade superior a 500 mil casos anuais. Muitas dessas doenças são consideradas negligenciadas devido ao baixo investimento na criação de estratégias efetivas de controle e erradicação. Dentre as doenças negligenciadas destacam-se as leishmanioses que, segundo a OMS, apresentam uma incidência de 1,3 milhão de novos casos por ano e são endêmicas em 98 países. O tratamento é complicado, prolongado, alguns medicamentos têm alto custo e apresentam um grande número de efeitos colaterais. A doença de Chagas é outra doença negligenciada, sendo endêmica em 21 países latino-americanos. Estima-se que entre 8 e 10 milhões de pessoas estejam infectadas e 28 milhões com risco de infecção crônica. Os únicos medicamentos disponíveis para tratamento são o benzonidazol e o nifurtimox que apresentam muitos efeitos colaterais em aproximadamente 40% dos pacientes. Nosso grupo de pesquisa tem planejado, sintetizado e avaliado diversos derivados heterocíclicos quanto à atividade antileishmania, principalmente sistemas híbridos pirazóis/imidazolinas, dois sistemas de grande importância na química medicinal e na quimioterapia de doenças protozoárias. Dessa forma, a partir dos bons resultados já obtidos pelo grupo e com as evidências de que o mecanismo de ação seja semelhante tanto para inibição de crescimento de *Leishmania sp* quanto *T. cruzi*, o objetivo principal desse trabalho é sintetizar os derivados inéditos do sistema 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **1(a-h)** e 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2(a-h)**, para avaliá-los quanto às atividades antileishmania e antitripanossoma, respectivamente. Os intermediários-chave 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)** foram obtidos com rendimentos na faixa de 78 a 96% e os derivados 1-aryl-5-bromo-1H-pirazol-carbonitrilas **3(a-e)** foram obtidos, assim como os subprodutos 1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas **6(a-e)**. Na última etapa, os produtos planejados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **1(a,d)** não foram obtidos a partir dos intermediários **3(a,d)**, mas, sim, os derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **7(a,d)**, além dos produtos substituídos na posição 5 do pirazol **8(a,d)**, cujas estruturas não foram elucidadas. Utilizando uma metodologia alternativa, o derivado **1a** foi obtido com rendimento bruto de 15%, abrindo uma nova técnica para obter os demais produtos **1(b-h)**. Os derivados **2(a-h)** foram sintetizados com rendimentos entre 16 e 84%, sendo que, **2(a,c,e,g)** foram avaliados quanto à citotoxicidade em células VERO e mostraram altos valores de CC<sub>50</sub>, todos acima de 500 µM, exceto o derivado **2c**, cujo valor foi de 338,86 µM.

**Palavras-chave:** leishmanioses, doença de Chagas, heterociclos, pirazol, imidazolina

## ABSTRACT

According to the WHO, diseases caused by protozoa affect 1 billion people in 149 countries, with a mortality rate of over 500,000 cases a year. Many of these diseases are considered neglected due to the low investment in the creation of effective control and eradication strategies. Among the neglected diseases are leishmaniasis, which, according to the WHO, present an incidence of 1.3 million new cases per year and are endemic in 98 countries. The chemotherapy is complicated, exhaustive, some drugs are expensive and have a large number of side effects. Chagas disease is another neglected disease, which is endemic in 21 Latin American countries. It is estimated that between 8 and 10 million people are infected and 28 million are at risk of chronic infection. The only drugs available for treatment are benznidazole and nifurtimox, which have many side effects in approximately 40% of patients. Our research group has planned, synthesized and evaluated several heterocyclic derivatives for antileishmania activity, mainly pyrazole/imidazoline hybrid systems, two systems of great importance in medicinal chemistry and in the chemotherapy of protozoal diseases. Thus, based on the good results already obtained by the group and with the evidence that the mechanism of action is similar both to growth inhibition of *Leishmania sp* and *T. cruzi*, the main objective of this work is to synthesize the novel derivatives of systems 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles **1(a-h)** and 5-amino-1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles **2(a-h)**, to evaluate them against leishmaniasis and tripanosomiasis, respectively. The key intermediates 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles **4(a-h)** were obtained with yields from 78 to 96% and 1-aryl-5-bromo-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles **3(a-e)** derivatives were synthesized, as well as byproducts 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles **6(a-e)**. In the last step, derivatives 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles **7(a,d)** and the 5-substituted pyrazole byproducts **8(a,d)**, which structures were not elucidated, were obtained from the intermediates **3(a,d)**, instead of the target compounds 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles **1(a,d)**. Employing an alternative methodology, the compound **1a** was obtained in 15% yield, offering a new path to achieve the compounds **1(b-h)**. The target compounds **2(a-h)** were synthesized with yields from 16 to 84%. Derivatives **2(a,c,e,g)** were evaluated with regard to cytotoxicity in VERO cells and showed high CC<sub>50</sub> values, all above 500 μM, except **2c**, which presented 338.86 μM.

**Keywords:** leishmaniasis, Chagas disease, heterocycles, pyrazole, imidazoline

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição geográfica da LV no mundo.....	3
Figura 2: Distribuição geográfica da LC no mundo.....	3
Figura 3: Formas flageladas ou promastigotas e aflageladas ou amastigotas. ....	4
Figura 4: Ciclo de vida da Leishmania. Adaptado de Esch, Petersen (2013).....	5
Figura 5: Estruturas dos derivados antimoniais pentavalentes.....	6
Figura 6: Estrutura da pentamidina. ....	6
Figura 7: Estrutura da anfotericina B. ....	7
Figura 8: Estrutura da miltefosina. ....	8
Figura 9: Estruturas de derivados azólicos com atividades fungicida e leishmanicida.....	8
Figura 10: Distribuição geográfica da doença de Chagas (Fonte: WHO, 2015). ....	10
Figura 11: Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> . Adaptado de Clayton, 2010. ....	11
Figura 12: Estruturas dos fármacos benzonidazol e nifurtimox.....	12
Figura 13: Estruturas de alguns heterociclos.....	13
Figura 14: Bases nitrogenadas do DNA. ....	13
Figura 15: Estruturas das principais estatinas. ....	14
Figura 16: Estrutura do losartan. ....	14
Figura 17: Estrutura do fluconazol. ....	15
Figura 18: Estrutura do metronidazol.....	15
Figura 19: Estrutura geral das penicilinas. ....	16
Figura 20: Estruturas dos benzodiazepínicos bromazepam e diazepam.....	16
Figura 21: Estrutura do pirazol.....	17
Figura 22: Tautomerismo prototrópico de um derivado pirazólico.....	17
Figura 23: Comportamento do pirazol em meio ácido e meio básico. ....	17
Figura 24: Contribuintes de ressonância do pirazol. ....	18
Figura 25: Estruturas dos anti-inflamatórios celecoxib e fenilbutazona. ....	21

Figura 26: Estrutura da dipirona.....	22
Figura 27: Estrutura do sildenafil.....	22
Figura 28: Estrutura do rimonabant.....	22
Figura 29: Estruturas do imidazol, imidazolina e imidazolidina.....	23
Figura 30: Estruturas dos isômeros de posição da imidazolina.....	23
Figura 31: Tautomerismo prototrópico da 2-imidazolina.....	24
Figura 32: Contribuintes de ressonância da 2-imidazolina.....	24
Figura 33: Estrutura da clonidina.....	27
Figura 34: Estrutura da nafazolina.....	27
Figura 35: Estrutura da fentolamina.....	28
Figura 36: Estruturas dos derivados 1,4-diarilpiperazinas.....	28
Figura 37: Estrutura dos derivados inéditos propostos <b>1(a-h)</b> .....	29
Figura 38: Estrutura dos derivados propostos <b>2(a-h)</b> .....	29
Figura 39: Estrutura dos derivados 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboximidamidas <b>I(a-e)</b> .....	32
Figura 40: Estruturas dos derivados 1-aril-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>II(a-g)</b> e 5-amino-1-aril-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>III(a-g)</b> .....	32
Figura 41: Estrutura dos derivados 5-amino-1-aril-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>2(a-h)</b> .....	34
Figura 42: Estruturas dos derivados 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>4(a-h)</b> .....	44
Figura 43: Estruturas dos derivados 1-aril-5-bromo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>3(a-e)</b> e subprodutos 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>6(a-e)</b> : metodologia A.....	48
Figura 44: Estruturas dos derivados <b>3(c,e)</b> e <b>6(c,e)</b> .....	53
Figura 45: Estruturas do produto planejado <b>3e</b> e subproduto <b>6e</b> .....	55
Figura 46: Estruturas dos derivados <b>7(a,d)</b> e <b>8(a,d)</b> .....	59
Figura 47: Estruturas dos derivados <b>2(a-h)</b> sintetizados.....	61
Figura 48: Estruturas dos derivados <b>2(a-h)</b> .....	65
Figura 49: Estrutura do produto final <b>1a</b> .....	68

# LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Método de Knorr.....	19
Esquema 2: Metodologia derivada do método de Knorr utilizando hidrazinas e etoximetilenomalononitrila.....	19
Esquema 3: Método de Knorr com utilização de micro-ondas. ....	20
Esquema 4: Método de Pechmann.....	20
Esquema 5: Metodologia derivada de Pechmann utilizando Cu <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> , piridina e DCM. ....	21
Esquema 6: Síntese de imidazolinias a partir de nitrilas. ....	25
Esquema 7: Síntese de 2-fenil-2-imidazolina utilizando H <sub>2</sub> S como catalisador. ....	25
Esquema 8: Síntese em reator de micro-ondas de imidazolina na presença de CS <sub>2</sub> . ....	26
Esquema 9: Síntese de imidazolinias a partir de éster. ....	26
Esquema 10: Planejamento dos derivados inéditos propostos 1-aril-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>1(a-h)</b> . ....	33
Esquema 11: Análise retrossintética para as sínteses dos derivados <b>1(a-h)</b> e <b>2(a-h)</b> .....	35
Esquema 12: Síntese dos derivados 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>4(a-h)</b> .....	36
Esquema 13: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>3(a-h)</b> : metodologia A. ....	37
Esquema 14: Síntese do derivado 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrila <b>3e</b> : metodologia B. ....	39
Esquema 15: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>1(a,d)</b> .....	40
Esquema 16: Síntese dos derivados 5-amino-1-aril-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>2(a-h)</b> . ....	41
Esquema 17: Síntese do derivado 5-bromo-1-(4-bromofenil)-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol <b>1a</b> . ....	42
Esquema 18: Mecanismo da reação de obtenção dos derivados 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>4(a-h)</b> . ....	45
Esquema 19: Mecanismo de formação do sal de diazônio, via nitrito orgânico, na síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>3(a-h)</b> . ....	49

Esquema 20: Proposta de mecanismo da reação de obtenção dos derivados 1-aryl-5-bromo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>3(a-h)</b> . .....	50
Esquema 21: Síntese dos derivados planejados <b>1(a,d)</b> , porém obtidos <b>7(a,d)</b> e <b>8(a,d)</b> . .....	57
Esquema 22: Mecanismo de síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>2(a-h)</b> – 1 <sup>a</sup> etapa. ....	62
Esquema 23: Mecanismo de síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>2(a-h)</b> – etapas posteriores. ....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Catalisadores utilizados na síntese de 2-imidazolininas a partir de nitrilas e suas desvantagens.....	25
Tabela 2: Atividade antileishmania de derivados híbridos pirazóis/amidinas cíclicas <b>II(a-g)</b> e <b>III(a-g)</b> . .....	33
Tabela 3: Principais absorções no espectro de Infravermelho (FT/IR) dos derivados <b>4(a-h)</b> ..	46
Tabela 4: Rendimentos e pontos de fusão dos derivados <b>4(a-h)</b> .....	46
Tabela 5: Principais absorções na região do Infravermelho (FT/IR) dos derivados <b>3(a-e)</b> , sintetizados pela metodologia A.....	51
Tabela 6: Resultados de análise CG/EM dos derivados <b>3(a-e)</b> e <b>6(a-e)</b> , empregando a metodologia A. ....	52
Tabela 7: Dados de RMN <sup>1</sup> H (400MHz), em MeOD, relativos ao TMS, δ (ppm), <i>J</i> (Hz), dos derivados <b>3c/6c</b> e <b>3e/6e</b> , obtidos pela metodologia A. ....	54
Tabela 8: Resultados de análise CG/EM <b>3e/6e</b> , com as respectivas áreas, empregando a metodologia B. ....	56
Tabela 9: Principais absorções na região do Infravermelho (FT/IR) dos derivados <b>1(a,d)</b> . ....	58
Tabela 10: Resultados de espectrometria de massas dos derivados <b>1(a,d)</b> , <b>7(a,d)</b> e <b>8(a,d)</b> .....	58
Tabela 11: Dados de RMN- <sup>1</sup> H (500MHz), em CDCl <sub>3</sub> , relativos ao TMS, δ (ppm), <i>J</i> (Hz), dos derivados <b>7(a,d)</b> e <b>8(a,d)</b> . ....	60
Tabela 12: Principais absorções no espectro de Infravermelho (FT/IR) dos derivados <b>2(a-h)</b> . .....	63
Tabela 13: Rendimentos e pontos de fusão dos derivados <b>2(a-h)</b> .....	63
Tabela 14: Resultados de análise CG/EM dos derivados <b>2(a-h)</b> .....	64
Tabela 15: Dados de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz e 500 MHz), em MeOD, relativos ao TMS, δ (ppm), <i>J</i> (Hz), dos derivados <b>2(a,c-h)</b> . ....	66
Tabela 16: Dados de RMN- <sup>13</sup> C (100 MHz e 125 MHz), em MeOD, relativos ao TMS, δ (ppm), dos derivados <b>2(a,c-h)</b> . ....	67
Tabela 17: Resultados de espectrometria de massas do derivado <b>1a</b> . ....	68
Tabela 18: Valores de CC <sub>50</sub> para os derivados <b>2(a,c,e,g)</b> . ....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ar – Aril

ATP – Adenosine Triphosphate (Trifosfato de Adenosina)

CB1 – Receptor canabinóide tipo 1

CCF – Cromatografia em Camada Fina

CDCl<sub>3</sub> – Clorofórmio deuterado

CG/EM – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

COX – Ciclo Oxigenase

COX-1 – Ciclo Oxigenase tipo 1

COX-2 – Ciclo Oxigenase tipo 2

D<sub>3</sub>COD – Metanol deuterado

DCM – Diclorometano

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DTN's – Doenças Tropicais Negligenciadas

EDA – Etilenodiamina

Et – Etil

EtOH – Etanol

FDA – Food and Drug Administration (Administração de comidas e remédios)

FT/IR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Infravermelho com Transformada de Fourier)

GABA – Gama Amino Butyric Acid (Ácido Gama Aminobutírico)

GSK – Glaxo Smith Kline

HIV – Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HMG Coa redutase – 3-hidroxi-3-metil-glutaril Coenzima A redutase

IC<sub>50</sub> – Concentração inibitória máxima de 50%

IGF – Inversão de grupo funcional

$J$  – Constante de acoplamento

$L.$  – *Leishmania*

LC – Leishmaniose Cutânea

LV – Leishmaniose Visceral

MeOD – Metanol deuterado

MeOH – Metanol

NSAID's – Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (Anti-Inflamatórios Não Esteroidais)

$n$ -BBS –  $n$ -butilbenzenossulfonamida

Ns – Nosilato

Otf – Trifluorometanossulfonato

OMS – Organização Mundial da Saúde

Rf – Retardation Factor (Fator de retenção)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN  $^1\text{H}$  – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

RMN  $^{13}\text{C}$  – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

$sp$  – Specie (espécie)

*T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*

Ts – Tosilato

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

$\nu_{\text{as}}$  – Estiramento assimétrico

$\nu_{\text{s}}$  – Estiramento simétrico

$\delta$  – Deformação angular no plano

$\delta$  – Deslocamento químico

$\gamma$  – Deformação angular fora do plano

# SUMÁRIO

1 – Introdução.....	1
1.1 – Leishmanioses.....	1
1.1.1 – Definição e manifestações clínicas.....	1
1.1.2 – Distribuição geográfica.....	2
1.1.3 – Transmissão e ciclo de vida do protozoário.....	4
1.1.4 – Quimioterapia.....	5
1.2 – Doença de Chagas.....	9
1.2.1 – Definição e manifestações clínicas.....	9
1.2.2 – Distribuição geográfica.....	9
1.2.3 – Transmissão e ciclo de vida do protozoário.....	10
1.2.4 – Quimioterapia.....	11
1.3 – Heterociclos.....	12
1.3.1 – Pirazóis.....	16
1.3.1.1 – Características do sistema.....	16
1.3.1.2 – Métodos de obtenção.....	18
1.3.1.2.1 – Método de Knorr (ciclocondensação de hidrazinas).....	18
1.3.1.2.2 – Método de Pechmann.....	20
1.3.1.3 – Aplicações.....	21
1.3.2 – Imidazolininas.....	23
1.3.2.1 – Características do sistema.....	23
1.3.2.2 – Métodos de obtenção de 2-imidazolininas.....	24
1.3.2.2.1 – Síntese a partir de nitrilas.....	24
1.3.2.2.2 – Síntese a partir de ésteres.....	26
1.3.2.3 – Aplicações.....	26
2 – Objetivos.....	29
2.1 – Gerais.....	29

2.2 – Específicos .....	30
3 – Justificativas .....	31
3.1 – Planejamento sintético para avaliação da atividade antileishmania .....	31
3.2 – Planejamento sintético para avaliação da atividade antitripanossoma .....	34
4 – Metodologias .....	35
4.1 – Metodologias de síntese .....	35
4.1.1 – Análise retrossintética .....	35
4.1.2 – Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>1(a-h)</b> .....	36
4.1.2.1 – Primeira etapa: Síntese dos derivados 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>4(a-h)</b> .....	36
4.1.2.2 – Segunda etapa: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>3(a-h)</b> .....	37
4.1.2.3 – Terceira etapa: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>1(a-h)</b> .....	39
4.2 – Elucidação estrutural .....	42
5 – Resultados e discussão .....	44
5.1 – Primeira etapa: Síntese dos derivados 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>4(a-h)</b> .....	44
5.2 – Segunda etapa: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrilas <b>3(a-h)</b> .....	47
5.2.1 – Metodologia A (Nitrito de isobutila, bromofórmio e aquecimento) .....	47
5.2.2 – Metodologia B (Brometo cuproso, Acetonitrila, Nitrito de isobutila) .....	54
5.3 – Terceira etapa: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis <b>1(a-h)</b> .....	56
5.4 – Testes de atividade antiprotozoária .....	69
5.4.1 – Atividade antitripanossoma .....	69
6 – Conclusões e perspectivas .....	70
7 – Referências .....	71

## ANEXOS

**ANEXO A:** Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **4(a-h)**.

**ANEXO B:** Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **3(a-e)**:

Metodologia A.

**ANEXO C:** Cromatogramas e espectros de massas dos derivados **3(a-e)** e **6(a-e)**:

Metodologia A.

**ANEXO D:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados **3(c,e)** e **6(c,e)**: Metodologia A.

**ANEXO E:** Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3e**: Metodologia B.

**ANEXO F:** Cromatograma e espectros de massas dos derivados **3e** e **6e**: Metodologia B.

**ANEXO G:** Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados obtidos **7(a,d)** e **8(a,d)**, durante a tentativa de síntese dos derivados propostos **1(a,d)**.

**ANEXOS H:** Cromatograma do derivado **7a** e espectros de massas dos derivados obtidos **7(a,d)**, durante a tentativa de síntese dos derivados propostos **1(a,d)**.

**ANEXO I:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados **7(a,d)**/**8(a,d)**, obtidos durante a tentativa de síntese dos derivados propostos **1(a,d)**.

**ANEXO J:** Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **2(a-h)**.

**ANEXO K:** Cromatogramas e espectros de massas dos derivados **2(a-h)**.

**ANEXO L:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados **2(a,c-h)**.

**ANEXO M:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 dos derivados **2(a,c-h)**.

**ANEXO N:** Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) e espectro de massas do produto **1a**, obtido a partir do intermediário **2a**.

# 1 – Introdução

As doenças causadas por protozoários têm distribuição global e atingem, sobretudo, as populações pobres de países em desenvolvimento. São consideradas doenças negligenciadas devido ao baixo interesse dos governos em criar estratégias efetivas de controle e erradicação. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 1 bilhão de pessoas são afetadas em 149 países e mais de 500 mil mortes são registradas anualmente (ANDREWS; FISHER; SKINNER-ADAMS, 2014; LOZANO, 2012; WHO, 2015).

Muitas dessas doenças protozoárias fazem parte do grupo denominado doenças tropicais negligenciadas (DTN's). Segundo a OMS, tal grupo é formado por 17 doenças: raiva, tracoma (conjuntivite granulomatosa), treponematose endêmica, hanseníase (lepra), dracunculose (doença do verme da Guiné), filariose linfática (elefantíase), oncocercose, dengue, úlcera de Buruli, teníase (cisticercose, equinococose e hidatidose), infecções por trematódeos alimentares, helmintíases, esquistossomose, tripanossomíase africana (doença do sono), doença de Chagas, leishmanioses cutânea (LC) e visceral (LV), sendo as cinco últimas causadas por protozoários (WHO, 2015).

Dentre essas 17 doenças, pode-se destacar a Doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, que afeta 10 milhões de pessoas, com mais de 10.000 mortes anualmente e com maior incidência na América Latina e as Leishmanioses, causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, com uma incidência anual aproximada de 1.300.000 casos com distribuição global, sendo, no caso da LV, letal em mais de 90% dos casos quando não tratada. Vale ressaltar que o Brasil é considerado endêmico tanto para doença de Chagas quanto para leishmanioses (WHO, 2015).

## 1.1 – Leishmanioses

### 1.1.1 – Definição e manifestações clínicas

As leishmanioses são doenças tropicais parasitárias, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas ao homem e outros mamíferos por insetos fêmeas de flebotomíneos. Estas doenças estão entre as mais negligenciadas do mundo e afetam sobretudo, a população pobre de países em desenvolvimento. O gênero *Leishmania*, que são

protozoários tripanossomatídeos, abrange mais de 20 espécies e subespécies, dentre as quais destacam-se: *L. amazonensis*, *L. arabica*, *L. braziliensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. mexicana* e *L. tropica* (PACE, 2014; WHO, 2015; WHO, 2010).

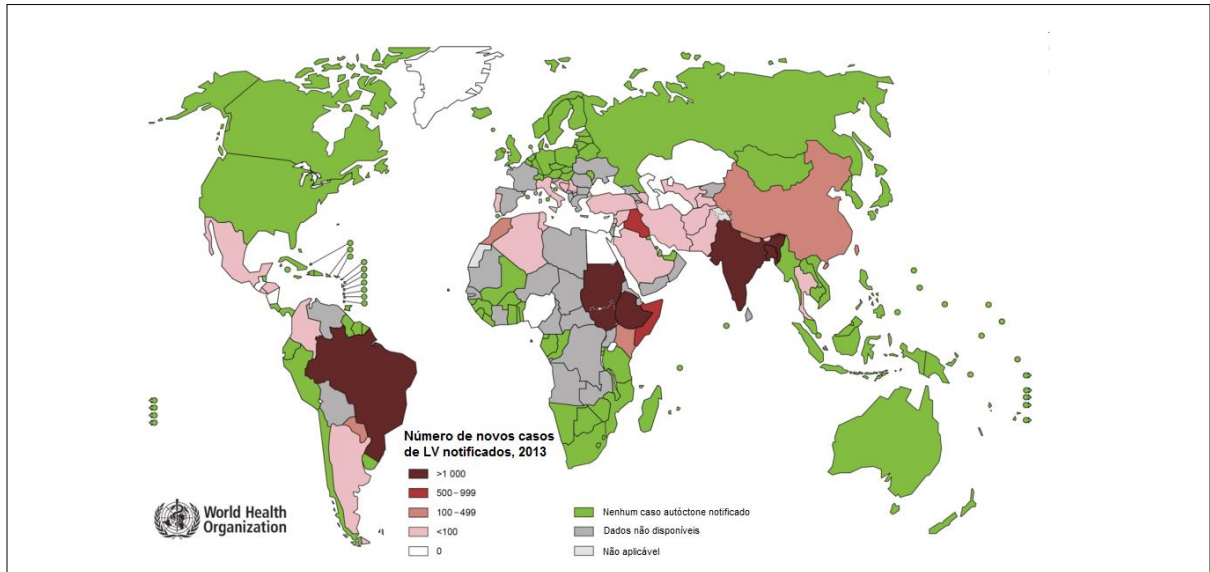
De acordo com as manifestações clínicas, as leishmanioses são divididas em:

- LEISHMANIOSE VISCERAL OU KALA AZAR: caracterizada por surtos de febre irregular, perda de peso, esplenomegalia, hepatomegalia e febre. É fatal quando não tratada.
- LEISHMANIOSE CUTÂNEA: é a forma mais comum e provoca úlceras por todo o corpo, deixando cicatrizes ao longo da vida.
- LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA: as lesões podem destruir parcial ou totalmente as membranas mucosas do nariz, boca, garganta e tecidos circundantes.
- LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA: doença de evolução crônica progressiva, devido à dificuldade de gerar uma resposta imunológica adequada. Aspecto muito semelhante à lepra (NAGLE *et al.*, 2014; WHO, 2015).

### **1.1.2 – Distribuição geográfica**

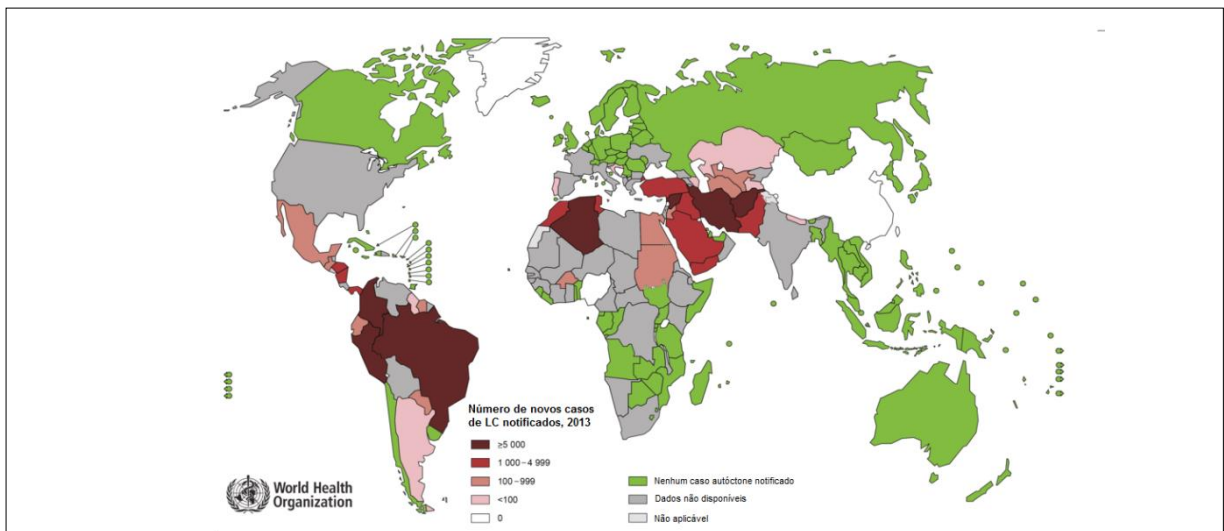
Segundo a OMS, 98 países em 5 continentes são endêmicos para leishmanioses, com uma incidência de aproximadamente 1,3 milhão de novos casos por ano, dos quais 300.000 de LV e 1 milhão de LC (WHO, 2015).

Os dados mais recentes disponibilizados pela OMS são de 2013, mostrando que 90% dos novos casos de LV ocorrem em 7 países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal, Sudão e Sudão do Sul (Figura 1). Nesses países, no ano de 2013, o número de novos casos notificados foi superior a 1.000 (WHO, 2015). Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, sobretudo na região Nordeste (BRASIL, 2010b). A LC tem distribuição mais ampla no mundo, ocorrendo principalmente no Afeganistão, Arábia Saudita, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Paquistão, Peru, Síria e Tunísia (Figura 2). Nesses países, o número de novos casos notificados em 2013 foi superior a 5.000. Já a mucocutânea ocorre principalmente na Bolívia, Brasil e Peru (WHO, 2015).



**Figura 1:** Distribuição geográfica da LV no mundo.

(Fonte: [http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis\\_2013\\_VL.png](http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_2013_VL.png). Acesso em 10/06/2017).



**Figura 2:** Distribuição geográfica da LC no mundo.

(Fonte: [http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis\\_2013\\_CL.png](http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_2013_CL.png). Acesso em 10/06/2017).

A distribuição das leishmanioses expandiu nas duas últimas décadas e o número de casos reportados tem aumentado exponencialmente. Como a notificação dessas doenças é obrigatória em apenas 34% dos países endêmicos, a real ocorrência permanece desconhecida. Os fatores que facilitam a disseminação são: condições socioeconômicas precárias, desnutrição, alterações climáticas e ambientais, aumento da movimentação da população, conflitos, coinfeção pelo HIV e, em algumas áreas, a rápida urbanização (WHO, 2010).

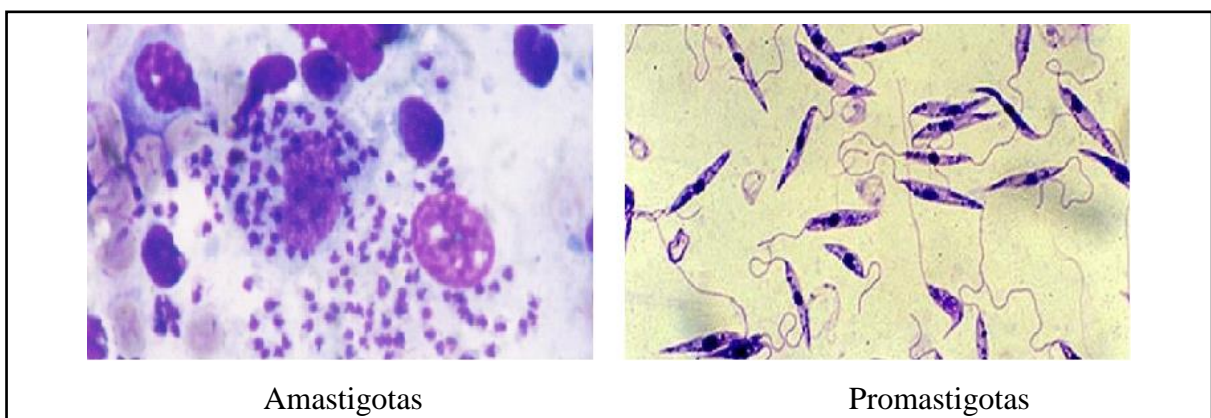
### 1.1.3 – Transmissão e ciclo de vida do protozoário

Os insetos fêmeas hematófagos dos gêneros *Phlebotomus* (Velho Mundo) e *Lutzomyia* (Novo Mundo) são os vetores responsáveis pela transmissão das leishmanioses aos seres humanos (PACE, 2014). Das quase 1000 espécies conhecidas de flebotomíneos, 70 são identificadas como vetores para as leishmanioses (BATES, 2008). Esses insetos são pequenos, medindo de 1 a 3 mm de comprimento, possuem o corpo revestido por pelos e são de coloração clara. Tem o hábito de voar em pequenos saltos e pousar com as asas entreabertas, sendo conhecidos como asa dura, birigui, cangalhinha, mosquito palha e tatuquira (BRASIL, 2010b; SILVA, 2015).

O ciclo biológico desses insetos compreende quatro fases: ovo, larva (com quatro estágios), pupa e adulto. O desenvolvimento do ovo ao inseto adulto é de aproximadamente 30 a 40 dias (BRASIL, 2014; SILVA, 2015).

A atividade hematofágica dos flebotomíneos é crepuscular e noturna e a longevidade da fêmea é estimada em 20 dias (BRASIL, 2014; SILVA, 2015). As formas aladas tendem a permanecer próximas aos criadouros ou locais de abrigo, porém podem se afastar até 1 km desses locais (BRASIL, 2010b).

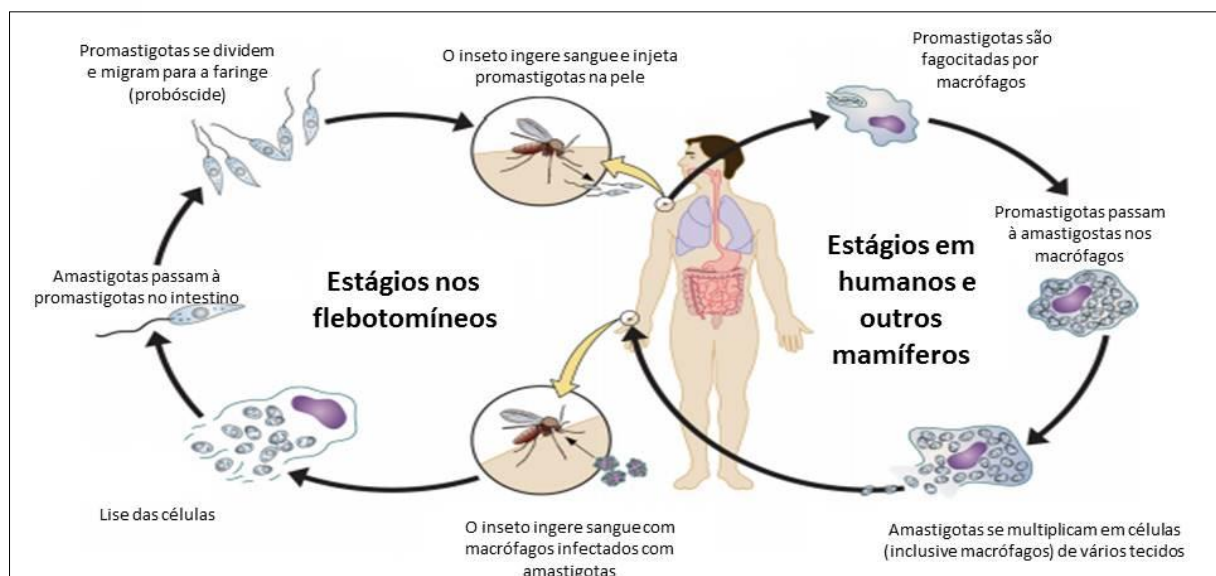
Os agentes etiológicos das leishmanioses são protozoários do gênero *Leishmania*, parasitas intracelulares obrigatórios, que apresentam em seu ciclo de vida uma forma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota, encontrada nos tecidos dos vertebrados (hospedeiros definitivos) (Figura 3) (BRASIL, 2014; SILVA, 2015).



**Figura 3:** Formas flageladas ou promastigotas e aflageladas ou amastigotas.

Fonte: Ministério da Saúde, Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, Brasília: 2014

O ciclo de vida da *Leishmania* é mostrado na Figura 4. A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de animais contaminados, aspiram macrófagos com formas amastigotas da *Leishmania*. No trato digestivo do inseto as formas amastigotas são liberadas e se tornam promastigotas, que se multiplicam, colonizam o esôfago e a faringe do vetor e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas). Esse ciclo leva em torno de 72 horas e após esse período, as fêmeas infectantes, ao picarem um hospedeiro, transmitem as formas promastigotas metacíclicas, que são fagocitadas por macrófagos, onde se diferenciam em formas amastigotas e se multiplicam por divisão binária até rompimento dos macrófagos, sendo então fagocitadas novamente e disseminadas para outros tecidos (BRASIL, 2014).



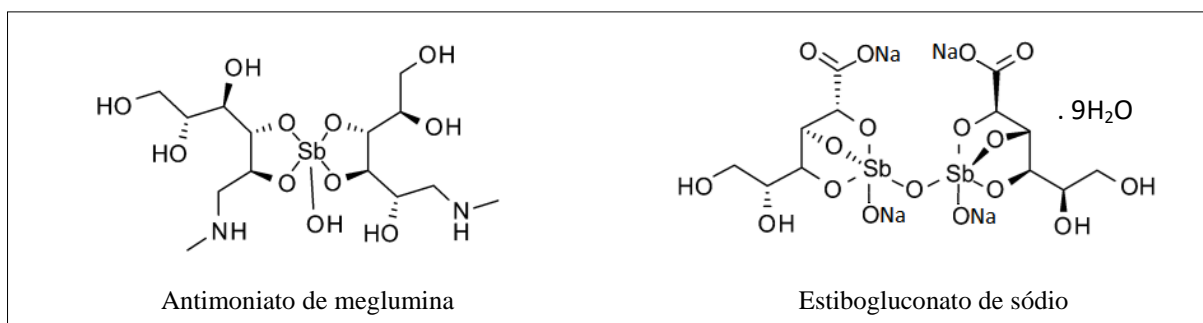
**Figura 4:** Ciclo de vida da *Leishmania*. Adaptado de Esch, Petersen (2013).

### 1.1.4 – Quimioterapia

A quimioterapia de pacientes com leishmanioses é complicada, devido às diferentes espécies causadoras e várias manifestações clínicas (BOECHAT; PINHEIRO, 2014; WHO, 2015). O acesso aos medicamentos nos países pobres é um desafio. As principais dificuldades na terapia são: período prolongado de tratamento, resistência da *Leishmania* a alguns medicamentos, grande número de efeitos colaterais e alto custo de determinados tratamentos (SANTOS *et al.*, 2011a).

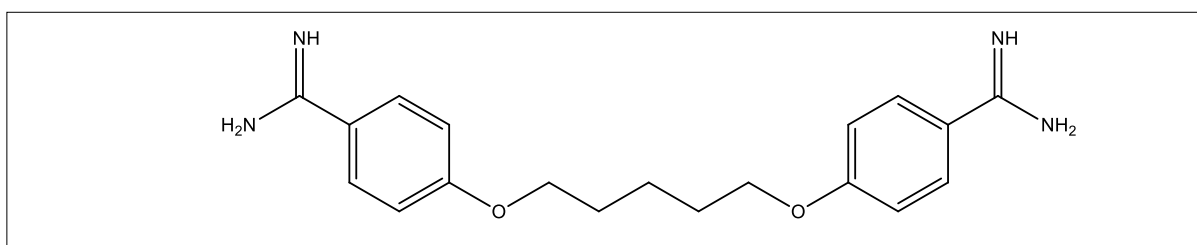
Os fármacos de primeira linha são derivados antimoniais pentavalentes, estibogluconato de sódio (Pentostam® - GSK) e antimoniato de meglumina (Glucantime® - Sanofi-Aventis) (Figura 5), apesar de terem sido introduzidos no mercado na década de 1940

e provocarem diversos efeitos colaterais como mialgia, arritmia cardíaca e hepatite (BOECHAT; PINHEIRO, 2014; NAGLE *et al.*, 2014). O mecanismo de ação ainda não é bem definido e a resistência de diversas espécies de *Leishmania* aos derivados antimoniais tem aumentado significativamente nos últimos anos (LIMA; PORTO, 2007; SANTOS *et al.*, 2011b).



**Figura 5:** Estruturas dos derivados antimoniais pentavalentes.

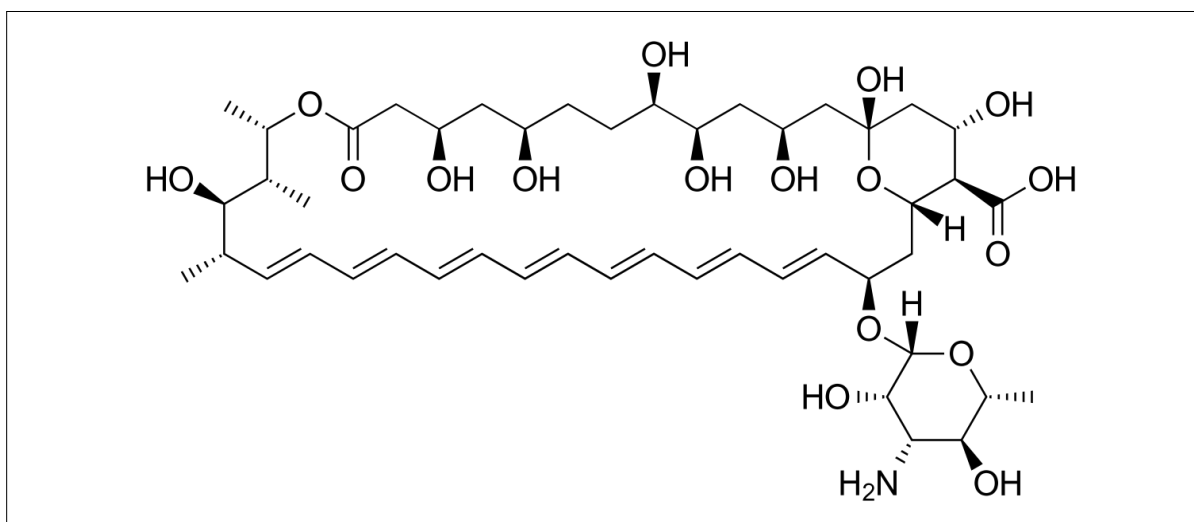
A pentamidina (Pentacarinat® - Aventis e Nebupent® - APP Pharmaceuticals) (Figura 6), desde 1952 tem sido eficaz no tratamento das leishmanioses visceral, cutânea e cutânea difusa, porém sua eficácia tem diminuído gradualmente ao longo dos anos e efeitos adversos graves como diabetes, nefrotoxicidade e taquicardia estão associados à sua administração. O mecanismo de ação continua indefinido, mas estudos têm demonstrado que ocorre acúmulo no protozoário (CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006). Há evidências de que a pentamidina atue no DNA de cinetoplastos (mitocôndrias especializadas), dificultando a replicação e transcrição do DNA e inibindo as topoisomerasas, enzimas envolvidas na replicação e empacotamento do DNA (COELHO *et al.*, 2008; MISHRA; SAXENA; SINGH, 2007).



**Figura 6:** Estrutura da pentamidina.

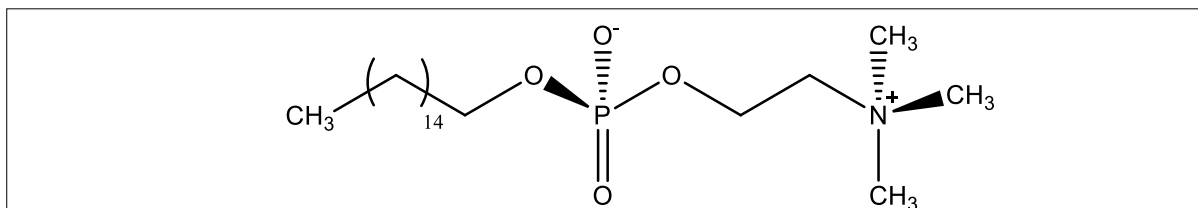
A anfotericina B (Figura 7), um antibiótico poliênico aminoglicosídico, tem apresentado alta eficiência no tratamento de leishmanioses visceral e mucocutânea (BOECHAT; PINHEIRO, 2014; CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006; FILIPPIN;

SOUZA, 2006). Seu mecanismo de ação é através da interação com os esteróis presentes na membrana celular (CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006; LIMA; PORTO., 2007). Apesar de a cura ocorrer em aproximadamente 97% dos casos e ainda não haver relato de resistência, seu uso tem sido restrito devido à considerável cardiotoxicidade e nefrotoxicidade. Mais eficazes e menos tóxicas são as formulações associadas a lipídios: Ambisome® - Gilead Sciences, Amphocil® - Zodiac e Abelcet® - Sigma Tau Pharmaceuticals (BOECHAT; PINHEIRO, 2014; LIMA *et al.*, 2007). Apesar do melhor perfil de segurança e aprovação pelo FDA, seu uso tem sido limitado a pacientes intolerantes à terapia convencional ou mesmo resistentes, devido ao alto custo em relação à terapia convencional (FILIPPIN; SOUZA, 2006; LIMA; PORTO, 2007). O preço médio da ampola de Abelcet® varia de R\$ 2019,01 a R\$ 2193,44 enquanto a ampola de Glucantime® tem preço entre R\$ 5,44 e R\$ 5,91 (Referência: [brasil.kairosweb.com](http://brasil.kairosweb.com)).



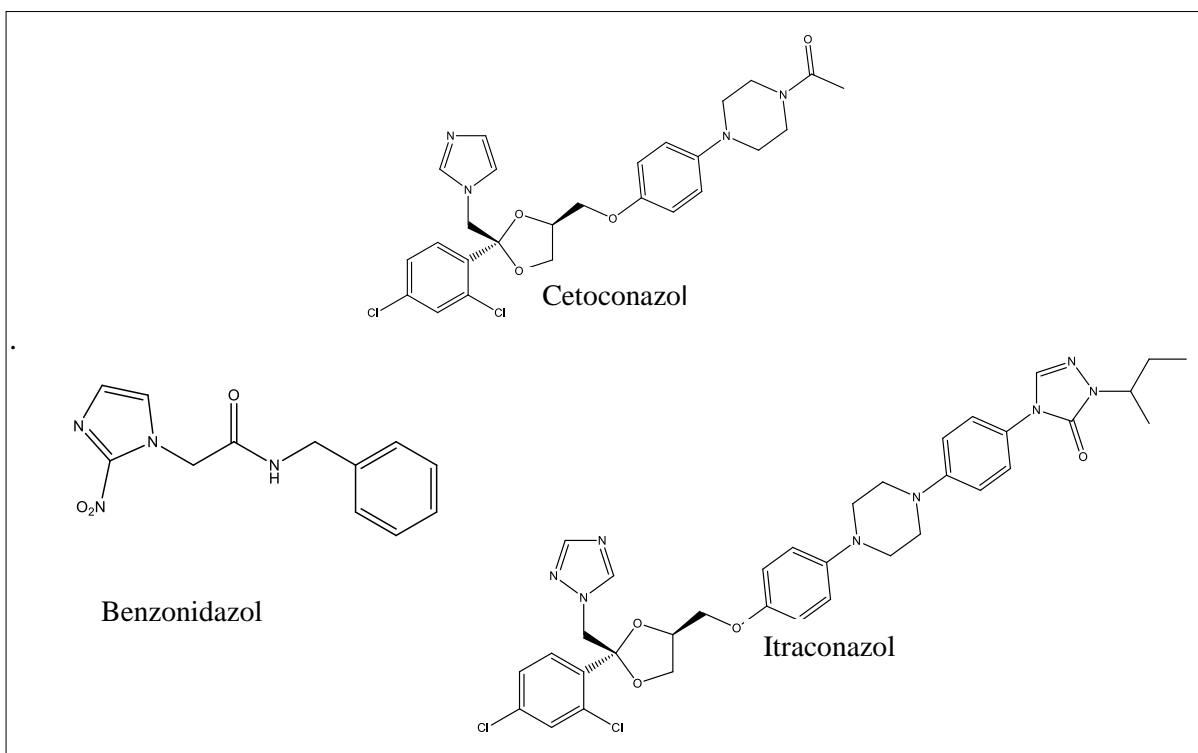
**Figura 7:** Estrutura da anfotericina B.

A miltefosina (Figura 8) é administrada por via oral e foi inicialmente desenvolvida como agente antineoplásico, mas mostrou alta atividade leishmanicida e foi registrada na Índia para o tratamento da leishmaniose visceral. Os primeiros estudos clínicos demonstraram uma taxa de cura de 94%, mas a eficácia é variável dependendo da espécie de *Leishmania*. Ela apresenta diversos efeitos colaterais como vômitos e diarreia, além de ser teratogênica (BOECHAT; PINHEIRO, 2014). O mecanismo de ação ainda não foi elucidado, mas sabe-se que ocorre inibição da proteína quinase e da enzima  $\text{Na}^+$ -ATPase, presentes na membrana do protozoário (CROFT; COOMBS, 2003).



**Figura 8:** Estrutura da miltefosina.

Os derivados azólicos representam uma das mais importantes classes presentes em fármacos antiparasitários (SANTOS *et al.*, 2011a). O cetoconazol, o itraconazol e o benzonidazol (Figura 9) têm sido utilizados para tratar a leishmaniose cutânea com taxas de sucesso variáveis (BOECHAT; PINHEIRO, 2014). A inibição da via de biossíntese do ergosterol, o principal esteroide da membrana celular em fungos, bem como em *Leishmania sp.*, é um alvo para alguns dos antifúngicos mais importantes (LIMA; PORTO, 2007). A similaridade entre as vias biossintéticas de fungos e *Leishmania sp.* explica o fato de azóis apresentarem atividades fungicida e leishmanicida (BOECHAT; PINHEIRO, 2014).



**Figura 9:** Estruturas de derivados azólicos com atividades fungicida e leishmanicida.

## 1.2 – Doença de Chagas

### 1.2.1 – Definição e manifestações clínicas

A Doença de Chagas, também conhecida como Tripanossomíase americana, descrita pela primeira vez pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909, é uma doença tropical parasitária causada pelo *Trypanosoma cruzi* e transmitida pela urina e fezes de insetos hematófagos da subfamília *Triatominae*, sendo o *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e o *Triatoma dimidiata* os mais importantes (FERREIRA; OLIVEIRA; ANDRICOPULO, 2016; WHO, 2015).

O curso clínico da doença de Chagas é caracterizado por duas fases clínicas. A fase aguda inicial dura de um a dois meses e pode ser assintomática ou com sintomas leves, como febre, dor de cabeça, dor muscular, inflamação no local de inoculação e edema palpebral unilateral (sinal de Romana). O risco de mortalidade na fase aguda grave é de 0,2 a 0,5% dos pacientes, enquanto que o desenvolvimento de miocardite grave ou meningoencefalite pode ocorrer em até 1%. A fase crônica, que persiste por toda a vida, é assintomática em cerca de 70% dos pacientes, mas pode estar associada a distúrbios digestivos e cardíacos. Entre 60 e 70% dos pacientes infectados se recuperam mesmo quando não tratados e nunca desenvolverão a doença (FERREIRA; OLIVEIRA; ANDRICOPULO, 2016; PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2015; SBARAGLINI *et al.*, 2016).

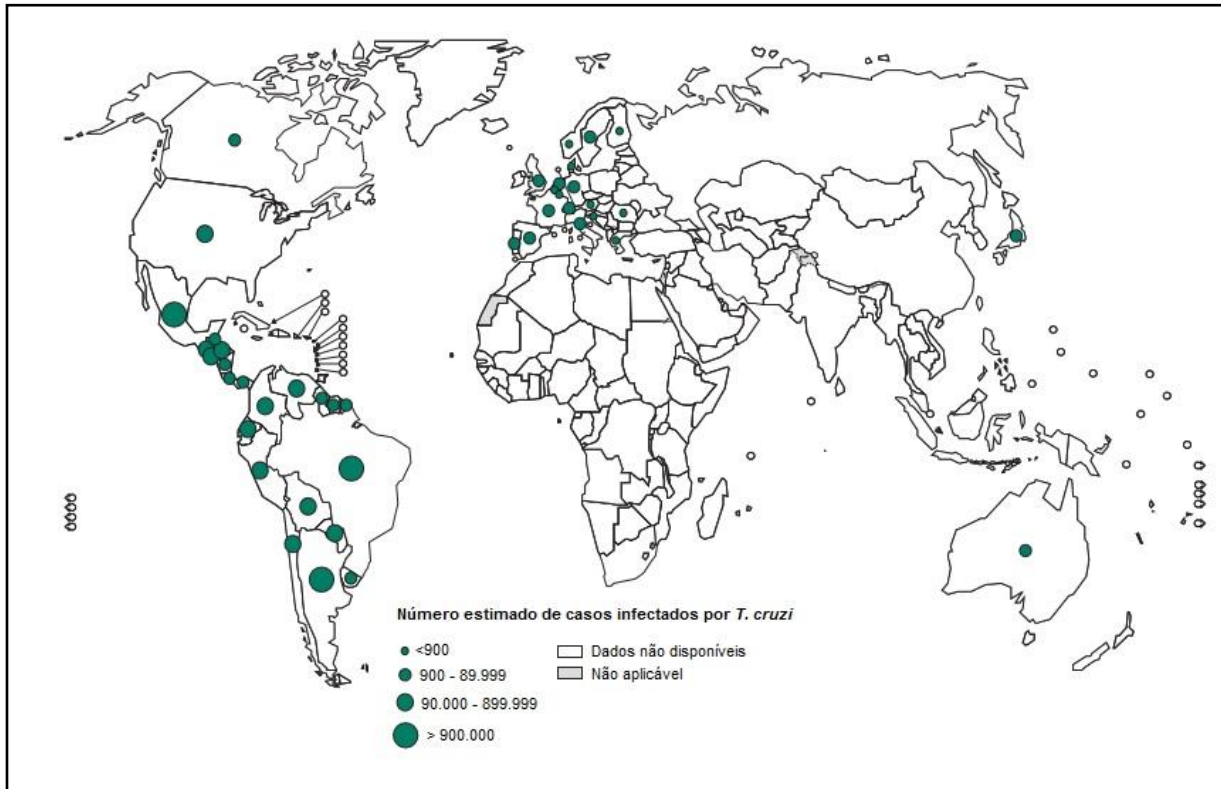
### 1.2.2 – Distribuição geográfica

A distribuição da doença de Chagas está concentrada principalmente no continente americano, devido à presença de mais de 140 espécies de insetos vetores (DIAS, 2016). É endêmica em 21 países latino-americanos: Argentina, Belize, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, El Salvador, Equador, Guatemala, Guiana, Guiana Francesa, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai e Venezuela (WHO, 2015).

Constitui um importante problema de saúde pública na América Latina, onde se estima que entre 8 e 10 milhões de pessoas estejam infectadas e 28 milhões em risco de infecção crônica e já desperta preocupação em áreas não endêmicas, como Estados Unidos e Europa, devido à migração internacional de pessoas que podem disseminar a doença (FERREIRA;

OLIVEIRA; ANDRICOPULO, 2016; PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2015; PAUCAR; MORENO-VIGURI, PÉREZ-SILANES, 2016).

A Figura 10 mostra a distribuição dos casos da doença de Chagas reportados pela Organização Mundial da Saúde.



**Figura 10:** Distribuição geográfica da doença de Chagas (Fonte: WHO, 2015).

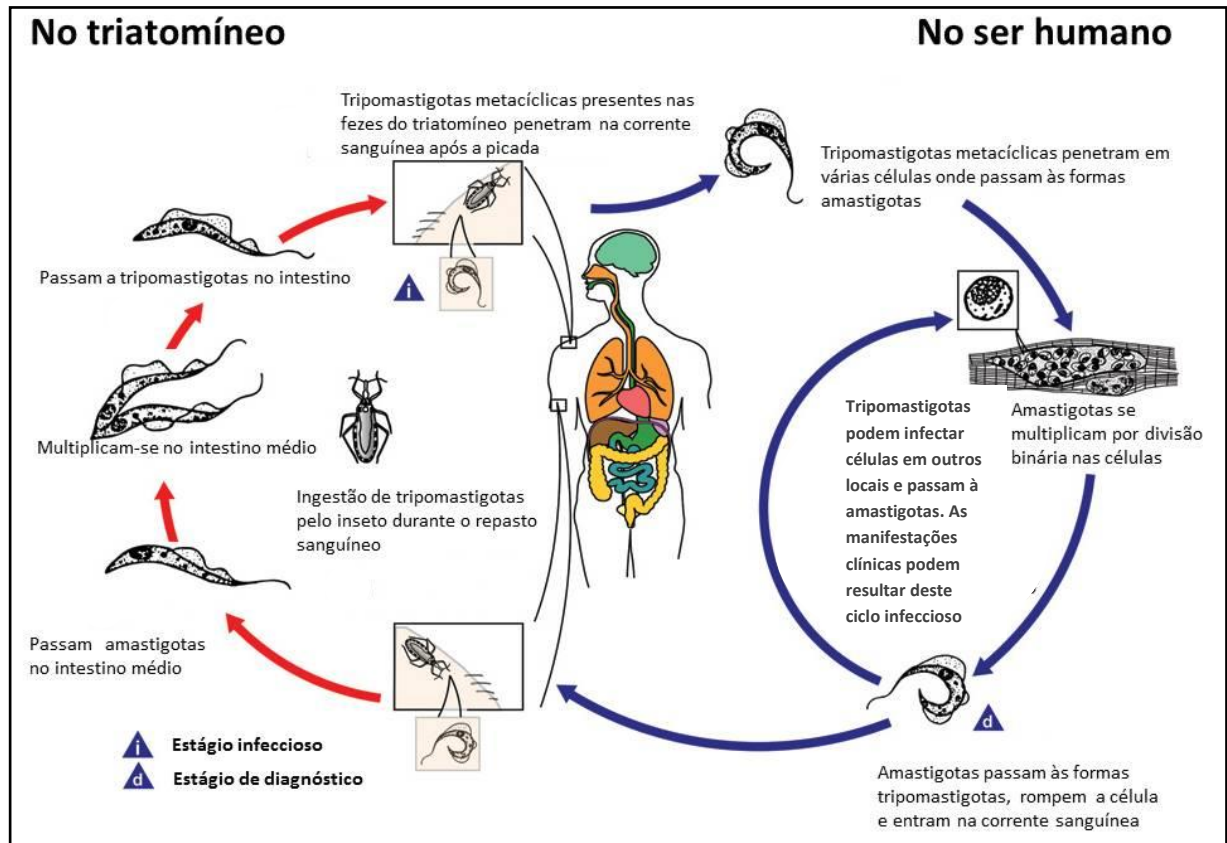
### 1.2.3 – Transmissão e ciclo de vida do protozoário

A transmissão da doença de Chagas pode ocorrer por diferentes formas: vetorial (durante ou após o repasto sanguíneo), oral (ingestão de alimentos contaminados com *T. cruzi*), transfusional (hemoderivados ou transplantes de órgãos), vertical (passagem da mãe grávida para o bebê) e acidental (contato de material contaminado com a pele lesada ou mucosas) (BRASIL, 2010a).

Os insetos vetores são triatomíneos hematófagos de hábitos noturnos, conhecidos popularmente como barbeiros que vivem em fendas nas paredes e telhados de casas, geralmente em áreas rurais ou suburbanas (WHO, 2015).

O ciclo de vida compreende uma fase no inseto e outra no indivíduo infectado. O inseto pica e defeca ao mesmo tempo as formas tripomastigotas, que entram nas células e passam à formas amastigotas. Estas multiplicam-se assexuadamente e passam às formas

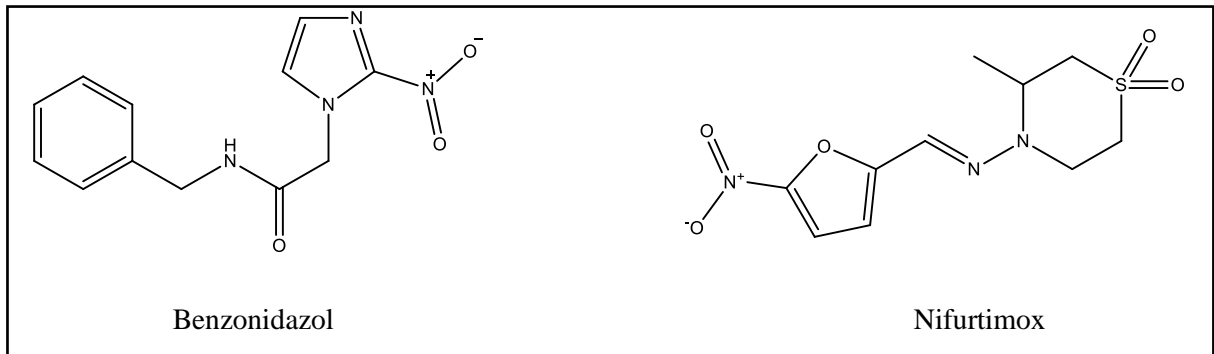
tripomastigotas, que destroem a célula, vão para o sangue e invadem novas células. O inseto ao picar um indivíduo infectado ingere as tripomastigotas, que passam para amastigotas no intestino do inseto, multiplicam-se, chegando à forma tripomastigota (Figura 11) (CLAYTON, 2010).



**Figura 11:** Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*. Adaptado de Clayton, 2010.

### 1.2.4 – Quimioterapia

Assim como acontece para as demais doenças negligenciadas, a diversidade de medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Chagas é um grave problema. Os únicos fármacos aprovados são o Benzonidazol (Rochagan® - Roche), um derivado nitroimidazólico descoberto em 1971, considerado primeira linha em vários países e o Nifurtimox (Lampit® - Bayer), um nitrofurano sintetizado em 1965 (Figura 12) (BERMUDEZ *et al.*, 2016; FERREIRA; OLIVEIRA; ANDRICOPULO, 2016; WHO, 2015).



**Figura12:** Estruturas dos fármacos benzonidazol e nifurtimox.

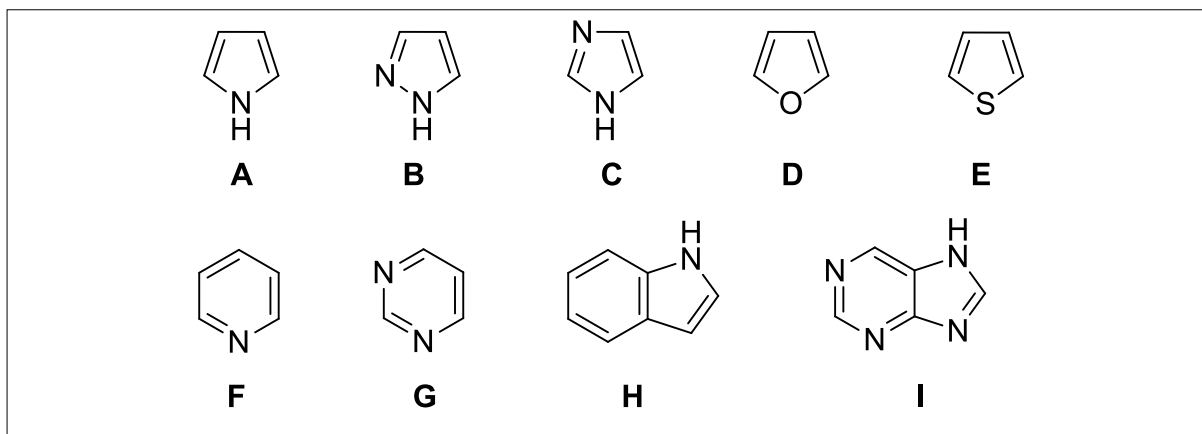
O tratamento com benzonidazol consiste em duas ou três doses orais de 5 a 8 mg/kg/dia durante 60 dias e para o nifurtimox a dose é de 8 a 10 mg/kg (até 15 mg/kg/dia para crianças) por um período de 60 a 90 dias (DIAS *et al.*, 2016; PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2015).

Ambos os tratamentos são efetivos na fase aguda e na transmissão congênita, com taxas de cura de 65 a 80%, mais tolerados por crianças e apresentam alta toxicidade para adultos, o que motiva a interrupção do tratamento. O efeito parece diminuir em relação ao tempo decorrido da infecção primária, por isso a importância de um diagnóstico precoce (BERMUDEZ *et al.*, 2016; PÉREZ-MOLINA *et al.*, 2015; ; PAUCAR; MORENO-VIGURI, PÉREZ-SILANES, 2016).

O mecanismo de ação do nifurtimox ocorre através da redução do grupo nitro para radicais aniônicos instáveis, com formação de espécies reativas de oxigênio, que leva à intoxicação do parasito. Já para o benzonidazol, ocorre a formação de radicais livres e metabólitos eletrofílicos gerados pela redução do grupo nitro em grupo amino pela ação de nitroredutases (RAJAO, *et al.*, 2014). Acredita-se também que a ação do fármaco envolva a modificação covalente de biomoléculas (SBARAGLINI, 2016).

### 1.3 – Heterociclos

Heterociclos são substâncias que possuem pelo menos um átomo diferente de carbono na composição de um sistema cíclico (STEFANI, 2009). Os mais comuns são aqueles com anéis de 5 ou 6 membros que contêm Oxigênio (O), Enxofre (S) ou Nitrogênio (N) (ARORA *et al.*, 2012). Exemplos de heterociclos são pirrol (A), pirazol (B), imidazol (C), furano (D), tiofeno (E), piridina (F), pirimidina (G), indol (H), purina (I), entre outros (Figura 13).

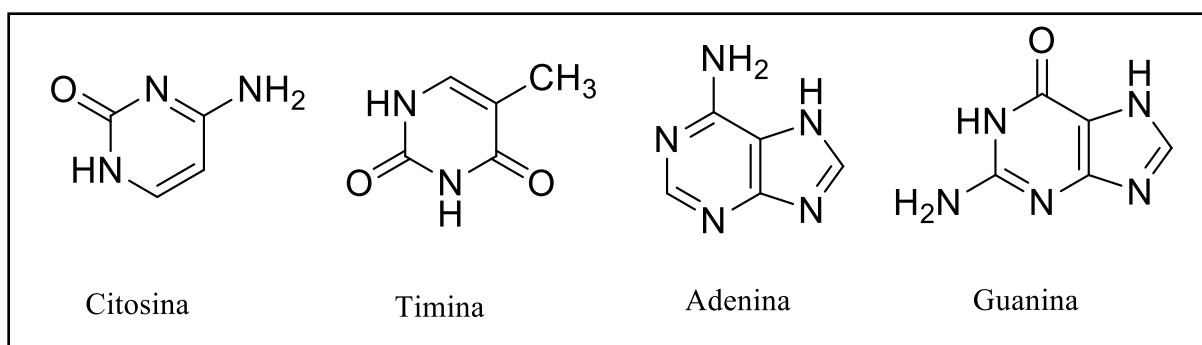


**Figura 13:** Estruturas de alguns heterociclos.

A química de heterociclos tem imensa importância na descoberta de novas substâncias com atividade biológica, constituindo o principal grupo de compostos utilizado como produtos farmacêuticos. Mais de 90% dos fármacos contêm heterociclos em suas estruturas (ARORA *et al.*, 2012; SAINI *et al.*, 2013; SINGH, 2014). Os compostos classificados como heterociclos constituem, provavelmente, a maior e mais variada família de compostos orgânicos, sendo responsáveis por aproximadamente 55% da literatura de química orgânica (ARORA *et al.*, 2012; HOTE; BHOYAR, 2014).

Uma das razões para o amplo uso dos heterociclos é a possibilidade de manipulação e modificação de sua estrutura bem como a incorporação de grupos funcionais. Essas variações podem incluir diferenças de acidez e basicidade, polaridade, substituição ou mudança de posição de heteroátomos no ciclo (ARORA *et al.*, 2012).

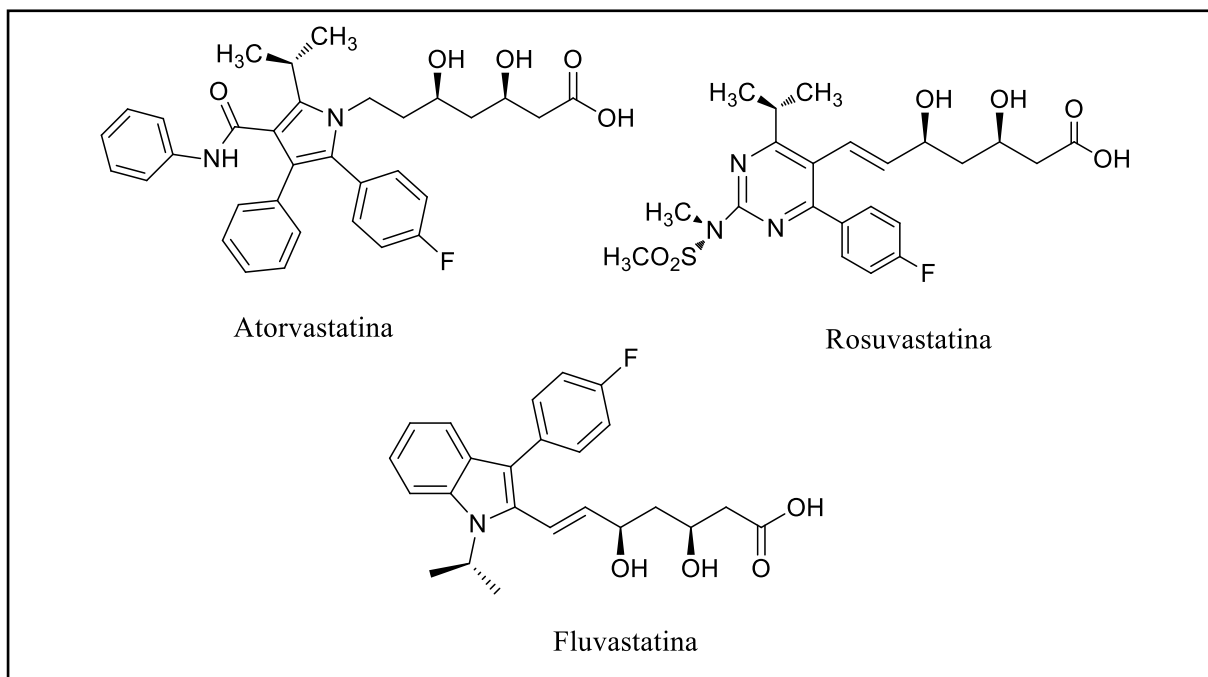
Os heterociclos estão presentes na natureza e podem ser obtidos sinteticamente. Muitos deles desempenham papel essencial no organismo, como as bases nitrogenadas pirimidínicas (citosina e timina) e purínicas (adenina e guanina), componentes do DNA (Figura 14) (ARORA *et al.*, 2012; HOTE; BHOYAR, 2014; SAINI *et al.*, 2013).



**Figura 14:** Bases nitrogenadas do DNA.

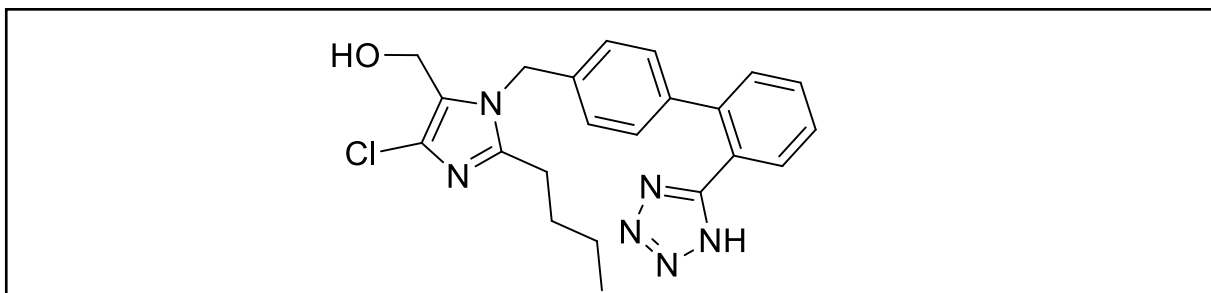
Devido à ampla gama de fármacos com heterociclos, suas aplicações são bem variadas:

- Hipocolesterolemiantes: compostos utilizados no controle da aterosclerose e prevenção de ataques cardíacos. As estatinas são as principais substâncias empregadas e possuem mecanismos de ação semelhantes, inibindo a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG Coa) redutase. A atorvastatina provém do pirrol, a rosuvastatina é derivada da pirimidina e a fluvastatina do indol (Figura 15) (ČASAR, 2010; JORGE *et al.*, 2005; XIONG *et al.*, 2015).



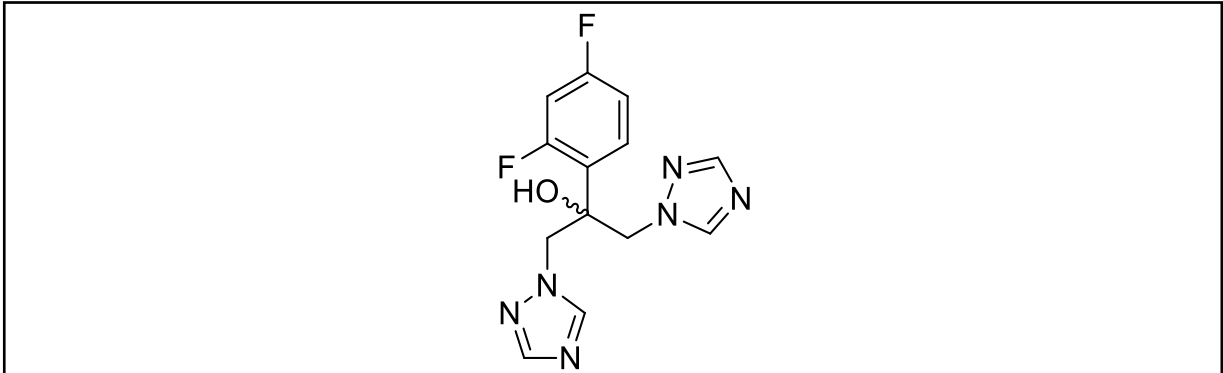
**Figura 15:** Estruturas das principais estatinas.

- Anti-hipertensivos: substâncias utilizadas no controle da pressão arterial e prevenção de complicações cardíacas e cerebrais. Losartan (Aradois® - Biolab) – antagonista da ação do receptor da angiotensina II, apresenta em sua estrutura dois heterociclos aromáticos nitrogenados (azóis): imidazol e tetrazol (Figura 16) (YAGUPOLSKII *et al.*, 2001).



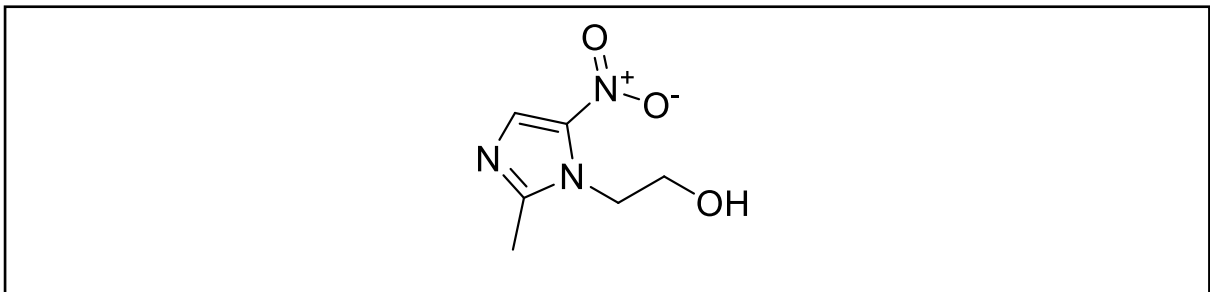
**Figura 16:** Estrutura do losartan.

- Antifúngicos: compostos empregados no tratamento e/ou prevenção de micoses. Fluconazol (Zoltec® - Pfizer), potente inibidor do citocromo P450, é um derivado bistriazólico (Figura 17) (MELO *et al.*, 2006; PORE *et al.*, 2015).



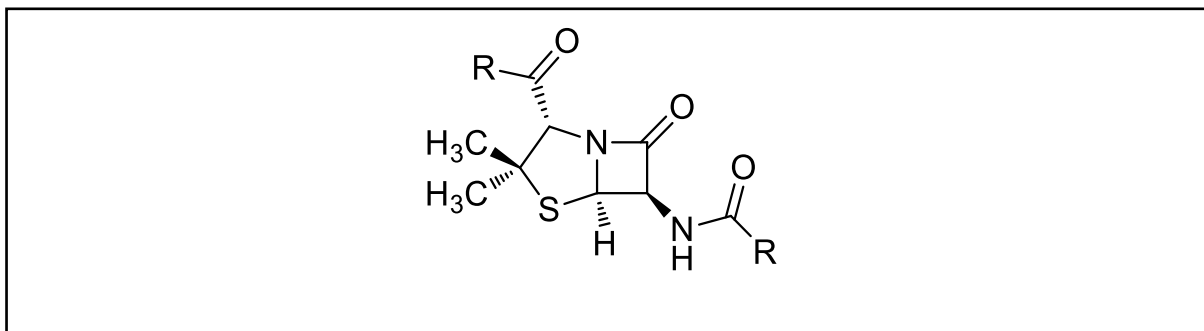
**Figura 17:** Estrutura do fluconazol.

- Antiprotozoários: substâncias que apresentam eficácia no tratamento de protozooses. Metronidazol – (Flagyl® - Sanofi Aventis) é indicado para tratamento de tricomoníase, amebíase, giardíase e doença de Chagas. Apresenta o núcleo imidazólico (Figura 18) (LEVI; NETO, 1970; MELO *et al.*, 2006).



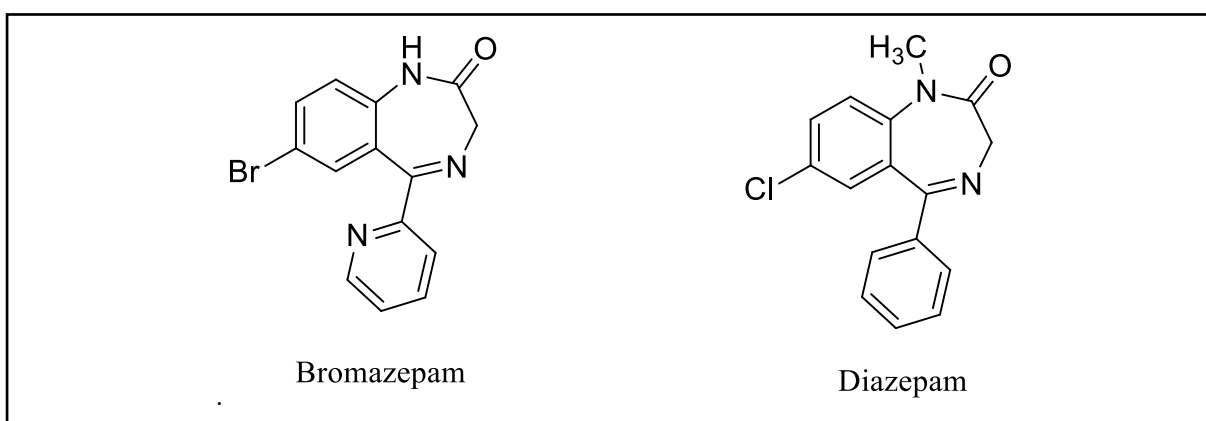
**Figura 18:** Estrutura do metronidazol.

- Antibacterianos: compostos que interferem na célula bacteriana, causando morte ou inibição de crescimento. Penicilinas em geral inibem a formação da parede celular bacteriana. Essas substâncias são derivadas da azetidinona, uma lactama cíclica, que contém 2 heterociclos formando um anel  $\beta$ -lactâmico (Figura 19) (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; MELO *et al.*, 2006).



**Figura 19:** Estrutura geral das penicilinas.

- Ansiolíticos: compostos usados no controle da ansiedade e tensão. Bromazepam (Lexotan® - Roche) e Diazepam (Valium® - Roche) são compostos da classe dos benzodiazepínicos. Atuam como moduladores dos receptores GABA (Figura 20) (CALCATERRA; BARROW, 2014; STEFANI, 2009).

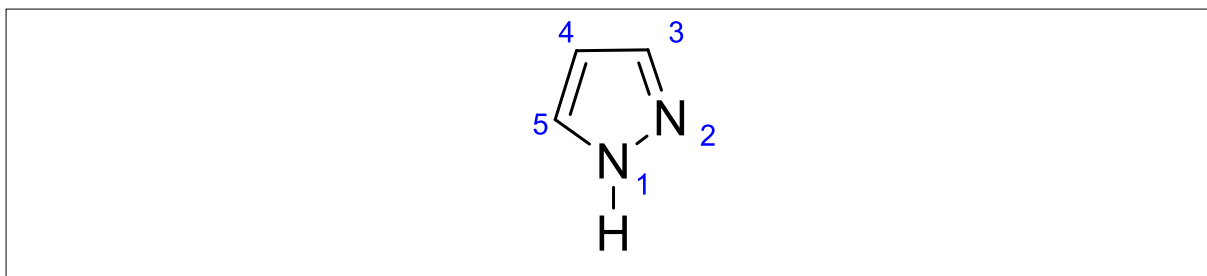


**Figura 20:** Estruturas dos benzodiazepínicos bromazepam e diazepam.

### 1.3.1 – Pirazóis

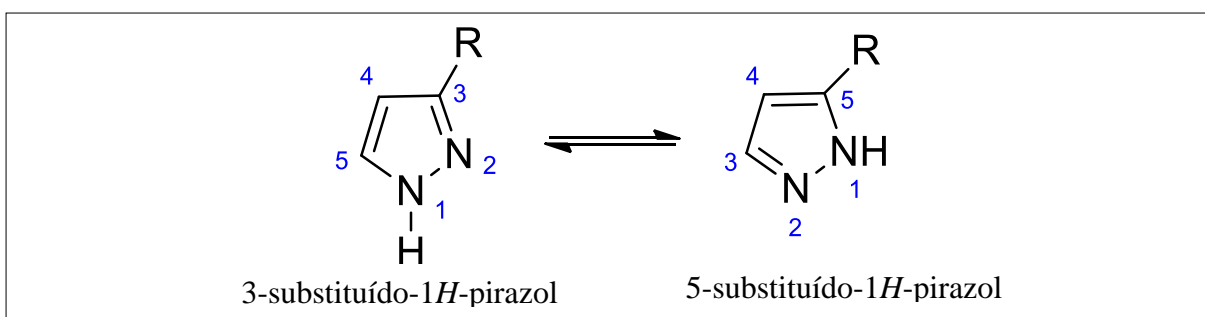
#### 1.3.1.1 – Características do sistema

Os pirazóis são compostos aromáticos, pertencentes à família dos azóis e caracterizados por um anel com três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes (posições 1 e 2), duplamente insaturado, com excesso de elétrons  $\pi$  e ligações polarizadas, o que resulta em elevada reatividade química (Figura 21).



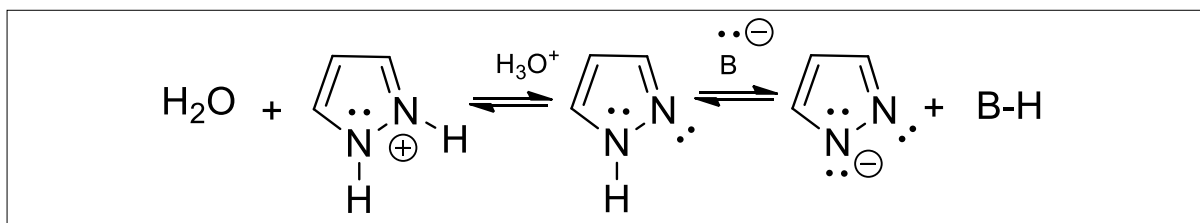
**Figura 21:** Estrutura do pirazol.

Os pirazóis não substituídos nos átomos de nitrogênio sofrem tautomerismo prototrópico, que é a rápida transferência de átomos de hidrogênio entre os átomos de nitrogênio do anel, conforme Figura 22. Quando existem substituintes nos átomos de carbono, as duas formas tautoméricas não são equivalentes e podem ser detectadas por espectroscopia de RMN  $^{13}\text{C}$  e RMN  $^1\text{H}$  (SCHMIDT; DREGER, 2011; STEFANI, 2009; SZAB, 2001).



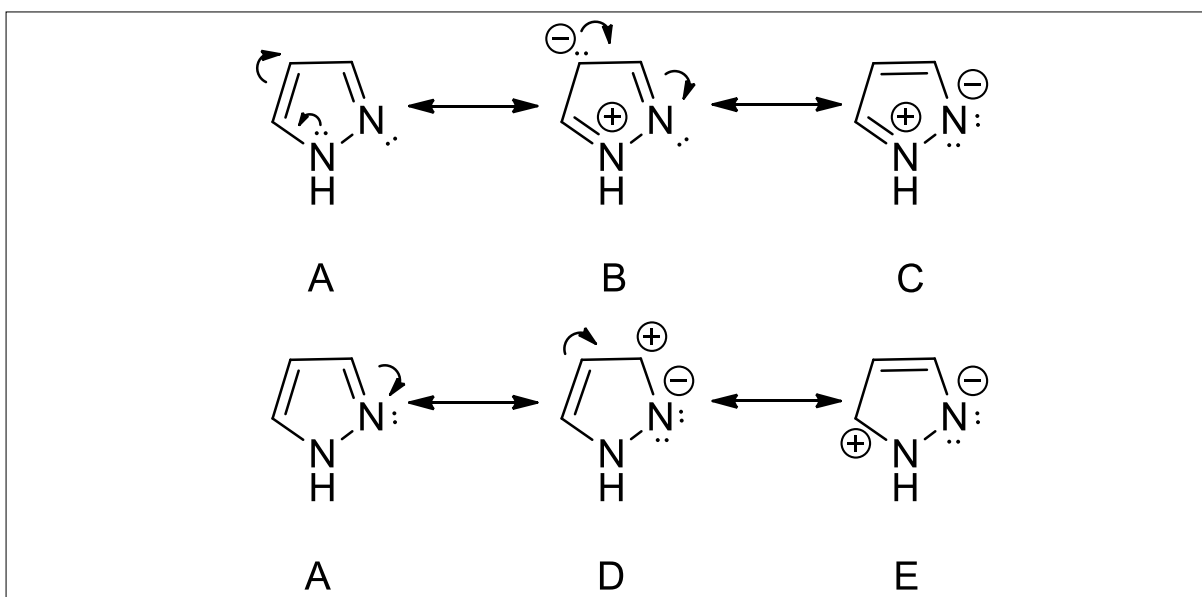
**Figura 22:** Tautomerismo prototrópico de um derivado pirazólico.

O átomo de nitrogênio 1 é denominado de “pirrólico” e possui 1 par de elétrons não ligante que participa da ressonância do anel. Já o átomo de nitrogênio 2 é chamado de “piridínico” e seu par de elétrons, por estar em orbital não ligante, perpendicular ao plano do sistema  $\pi$ , não participa da ressonância do anel. A diferença entre os átomos de nitrogênio permite que os pirazóis tenham comportamento anfótero, podendo atuar como ácido ou base dependendo do meio (Figura 23).



**Figura 23:** Comportamento do pirazol em meio ácido e meio básico.

A molécula do pirazol é plana e apresenta 5 possíveis contribuintes de ressonância (formas canônicas) (Figura 24).



**Figura 24:** Contribuintes de ressonância do pirazol.

É importante destacar que a estrutura **A** é a que mais contribui por ser aromática e não gerar separação de cargas. As estruturas **C**, **D** e **E** mostram que o átomo de nitrogênio pode interagir com ácidos e eletrófilos, ao mesmo tempo em que a estrutura **B** mostra que a posição 4 é a mais reativa via substituição eletrofílica aromática.

### 1.3.1.2 – Métodos de obtenção

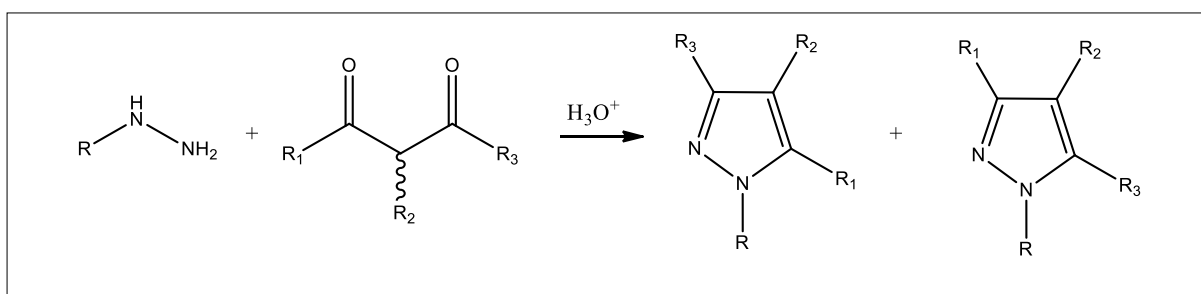
A pesquisa sobre a síntese de pirazóis tem recebido especial atenção nos últimos anos devido à grande importância desse sistema heterocíclico, sobretudo na área farmacêutica. Eles podem ser sintetizados através de diferentes metodologias, a maioria derivada dos métodos de Knorr e Pechmann (STEFANI, 2009). Muitos métodos vem sendo desenvolvidos, com ênfase na regioselectividade (LI; ZHAO, 2014; YOON; LEE; SHIN, 2011).

#### 1.3.1.2.1 – Método de Knorr (ciclocondensação de hidrazinas)

Nesse método, a formação do pirazol ocorre através da reação entre hidrazina e compostos 1,3-dicarbonílicos, na presença de um catalisador. Uma limitação desse método é

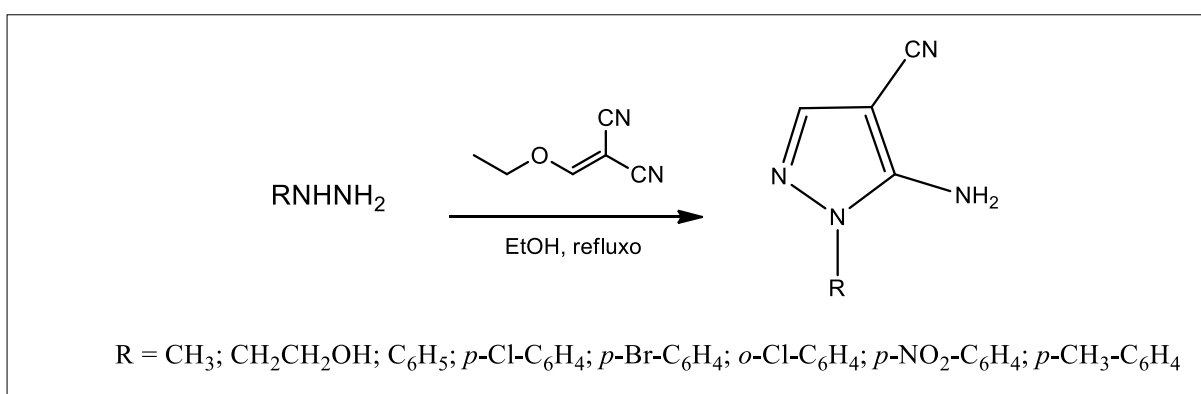
que compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos geram mistura de produtos, muitas vezes difíceis de serem separados (KNORR, 1883; YOON; LEE; SHIN, 2011).

A reação se inicia com a protonação do oxigênio carbonílico, seguido por ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da hidrazina ao átomo de carbono de uma das carbonilas, ciclização e finalmente a formação de pirazóis distintos, se  $R_1 \neq R_3$ , conforme Esquema 1.



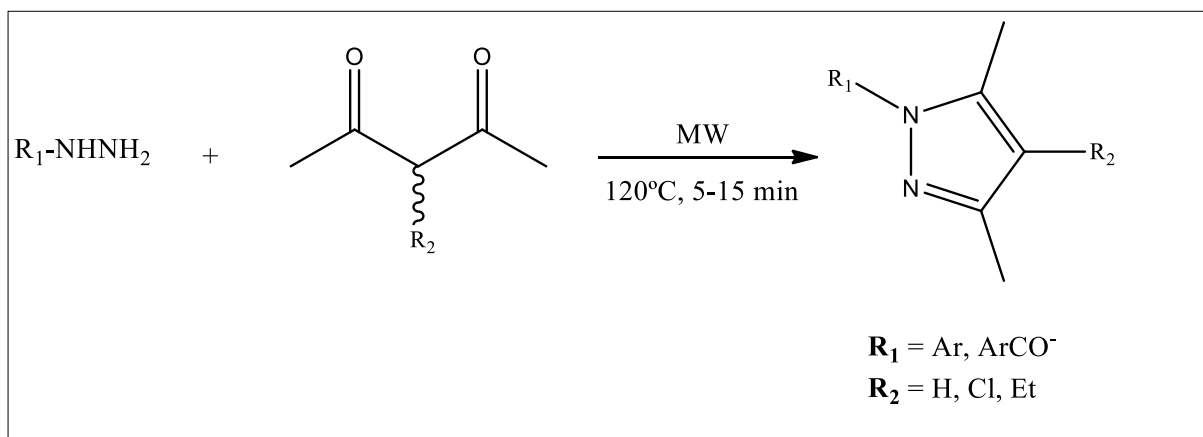
**Esquema 1:** Método de Knorr.

No trabalho publicado por Cheng e Robins em 1956, diversos aminopirazóis foram sintetizados com rendimentos entre 40 e 86%, utilizando metodologia derivada do método de Knorr. Nesse método, hidrazinas monossubstituídas aromáticas ou alifáticas reagem com etoximetilenomalononitrila em etanol, sob refluxo, através de reação de condensação, seguida de ciclização, conforme Esquema 2 (CHENG; ROBINS, 1956).



**Esquema 2:** Metodologia derivada do método de Knorr utilizando hidrazinas e etoximetilenomalononitrila.

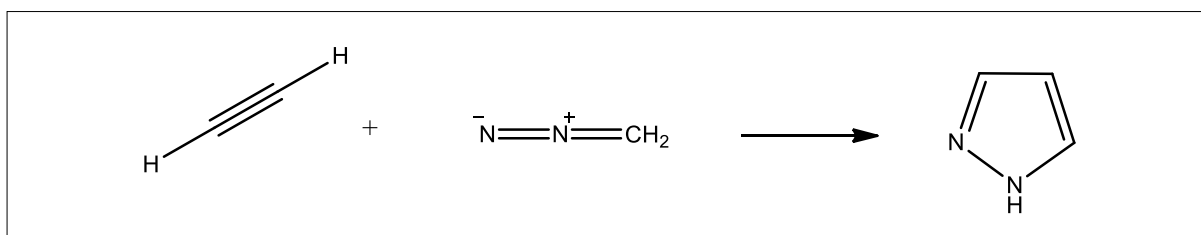
A utilização de micro-ondas vem sendo muito empregada na síntese orgânica, com bons resultados e menor tempo reacional. Pirazóis foram sintetizados a partir de hidrazinas e pentano-2,4-dionas. Utilizando a metodologia convencional, o rendimento ficou na faixa de 40% a 70%. Quando a reação foi submetida à radiação de micro-ondas, o rendimento oscilou entre 94 e 99% (Esquema 3) (VADDULA; VARMA; LEAZER, 2013).



**Esquema 3:** Método de Knorr com utilização de micro-ondas.

### 1.3.1.2.2 – Método de Pechmann

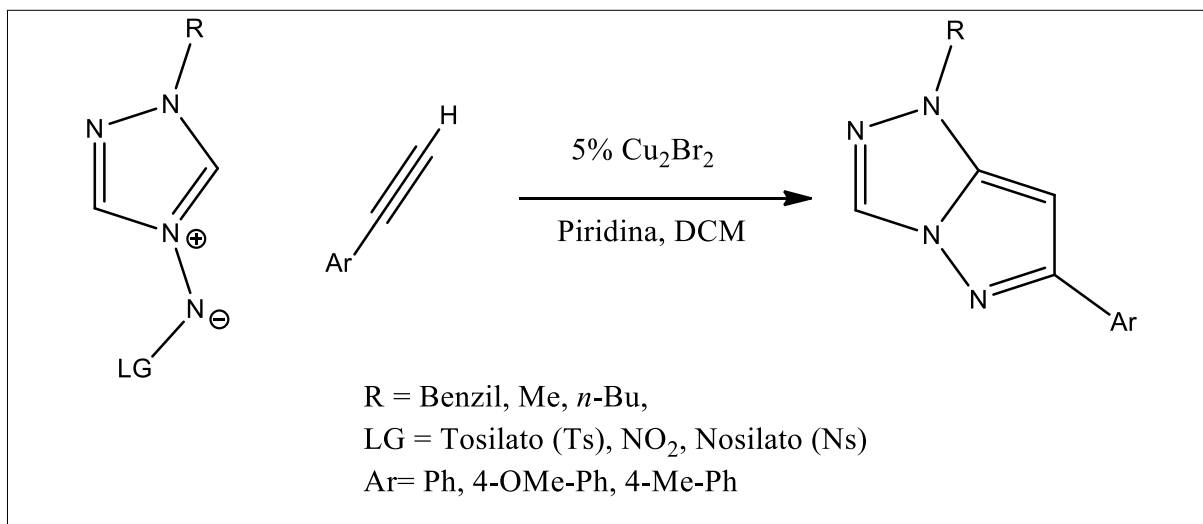
A formação do pirazol ocorre através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, tipo [3+2], entre acetileno (dipolarófilo) e diazometano, um composto 1,3-dipolar (Esquema 4) (PECHMANN,1898).



**Esquema 4:** Método de Pechmann.

Metodologias alternativas derivadas do método de Pechmann envolvem outras reações entre diazoalcanos e alcinos. Assim como no método de Knorr, há possibilidade de mistura de produtos se o alcino utilizado possuir grupos distintos ligados aos átomos de carbono sp (STEFANI, 2009; YOON; LEE; SHIN, 2011).

Jishkariani e colaboradores estabeleceram uma síntese regioseletiva de pirazóis, mediada por  $Cu_2Br_2$  através de cicloadição envolvendo alcinos e 1,2,4-triazóis. Os rendimentos com utilização de alcinos terminais ficaram entre 62 e 78% e com alcinos não terminais a reação não ocorreu (Esquema 5) (JISHKARIANI *et al.*, 2012).

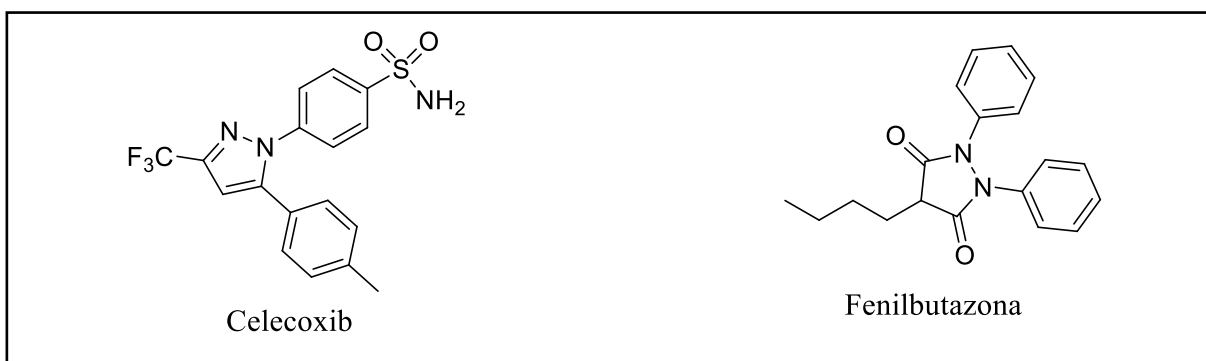


**Esquema 5:** Metodologia derivada de Pechmann utilizando  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$ , piridina e DCM.

### 1.3.1.3 – Aplicações

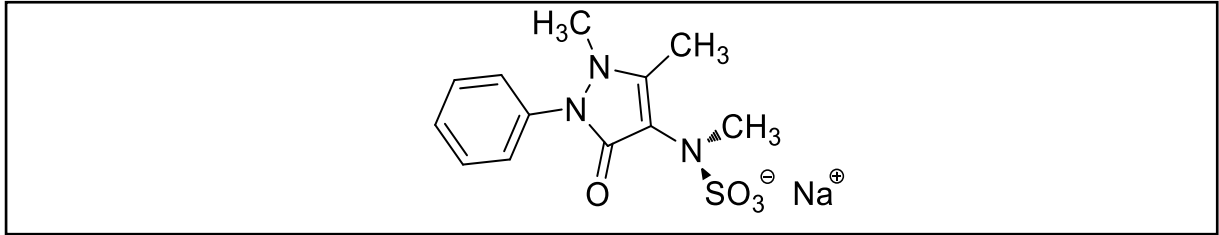
Os pirazóis apresentam aplicações nas mais variadas áreas das indústrias químicas e farmacêuticas. Na medicina, são encontrados em diversos fármacos, podendo-se destacar (KETER; DARKWA, 2012; WOJCICKA; BECAN, 2015; YOON; LEE; SHIN, 2011):

- Anti-inflamatórios: Celecoxib (Celebra® - Pfizer) é um inibidor seletivo da COX-2 com menos efeitos colaterais que outros anti-inflamatórios não esteroidais (NSAID's) (Figura 25) (ALAM, *et al.*, 2015). Fenilbutazona (Butazona® - Boehringer-Ingelheim) é um outro derivado pirazólico com atividade anti-inflamatória não esteroideal, atuando na inibição das COX-1 e COX-2 (FERREIRA; VANE, 1974).



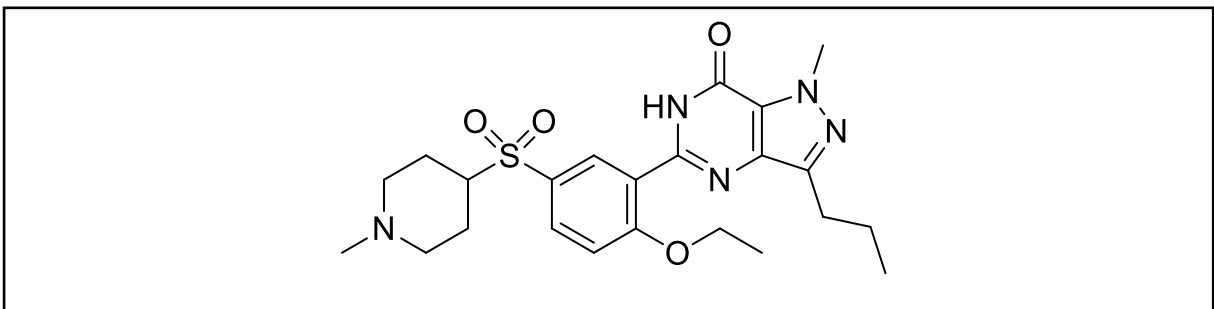
**Figura 25:** Estruturas dos anti-inflamatórios celecoxib e fenilbutazona.

- Analgésico: Dipirona (Novalgina® - Sanofi Aventis) tem efeito redutor e supressor da dor. Acredita-se que ocorra inibição da ativação da adenilciclase e bloqueio da entrada de cálcio nos nociceptores e/ou ação de metabólitos sobre prostaglandinas no sistema nervoso central (Figura 26) (SAKATA; NUNES, 2014; SHIMADA; OTTERNESS; STITT, 1994).



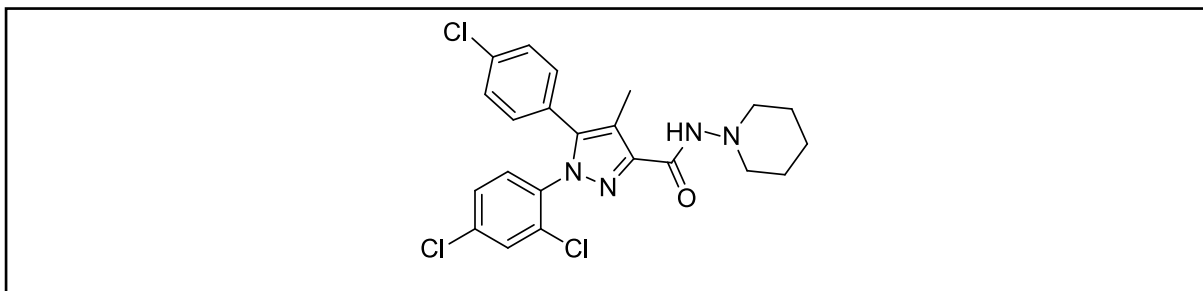
**Figura 26:** Estrutura da dipirona.

- Estimulante sexual: Sildenafil (Viagra® - Pfizer) é um inibidor das fosfodiesterases e sua ação erétil, após estímulo sexual, deve-se ao relaxamento da musculatura lisa seguida de aumento do volume sanguíneo (Figura 27) (MOURA; CERESER, 2002).



**Figura 27:** Estrutura do sildenafil.

- Auxiliar na redução de peso: Rimonabant (Acomplia® - Sanofi-Aventis) atua em nível cerebral, no sistema endocanabinóide, inibindo o receptor CB1 (Figura 28). Promove a diminuição da fome e aumento da saciedade, além de estimular a quebra de gorduras (PADWAL; MAJUMDAR, 2007).

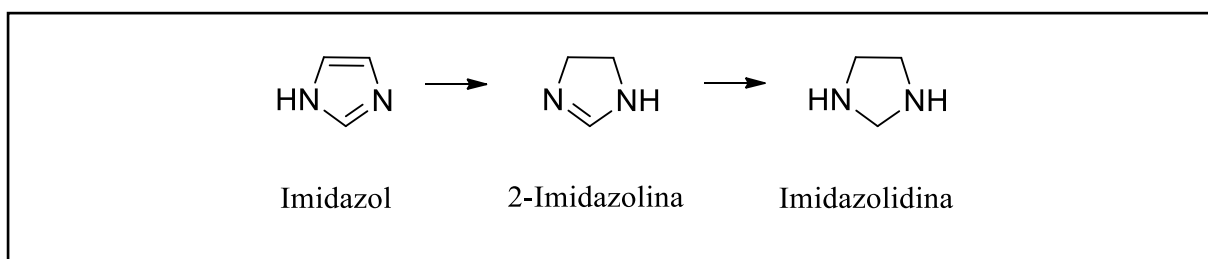


**Figura 28:** Estrutura do rimonabant.

## 1.3.2 – Imidazolinias

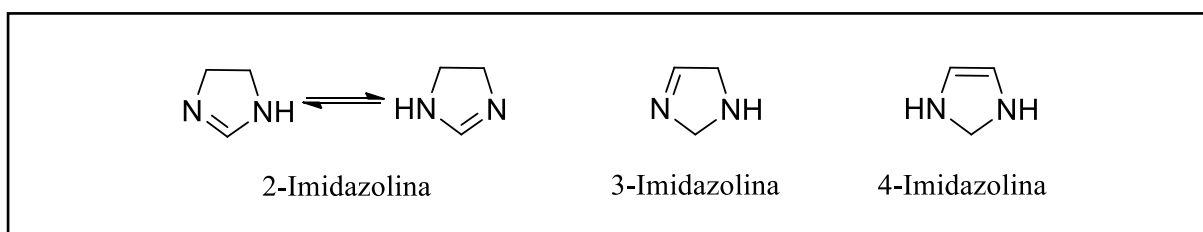
### 1.3.2.1 – Características do sistema

As imidazolinias (di-hidroimidazóis) são compostos heterocíclicos de 5 membros, com átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3. São obtidas através da hidrogenação parcial do imidazol, enquanto a hidrogenação total gera as imidazolidinas (Figura 29). O pirazol e o imidazol são aromáticos, pois obedecem à regra de Hückel ( $4n+2 = 6e^-$ ;  $n=1$ ), enquanto a imidazolinina não apresenta aromaticidade (JUNEJO *et al.*, 2011; LIU; DU, 2009).



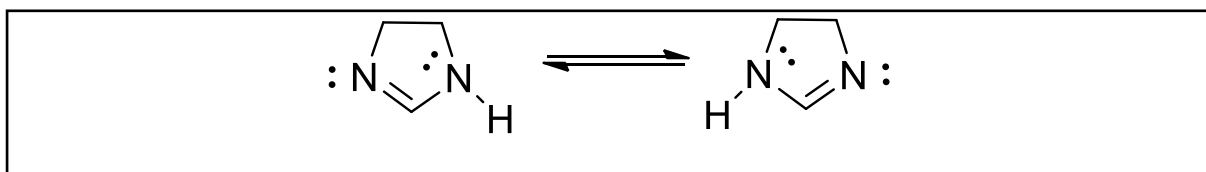
**Figura 29:** Estruturas do imidazol, imidazolinina e imidazolidina.

De acordo com a posição da dupla ligação, as imidazolinias podem ser representadas como 3 isômeros: 2-imidazolinina, 3-imidazolinina ou 4-imidazolinina (Figura 30) (LIU; DU, 2009).



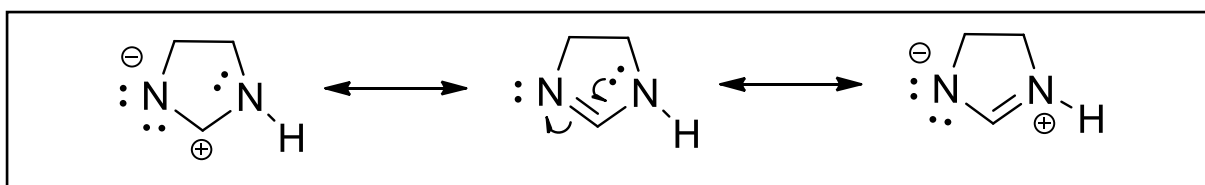
**Figura 30:** Estruturas dos isômeros de posição da imidazolinina.

No caso da 2-imidazolinina ocorre o tautomerismo prototrópico (Figura 31), que é a rápida transferência do átomo de hidrogênio entre os átomos de nitrogênio (REMKO; VAN DUIJNEN; SWART, 2003).



**Figura 31:** Tautomerismo prototrópico da 2-imidazolina.

A 2-imidazolina apresenta um par de elétrons do tipo “piridínico” que não participa da ressonância, o que confere um caráter básico ao sistema (Figura 32).



**Figura 32:** Contribuintes de ressonância da 2-imidazolina.

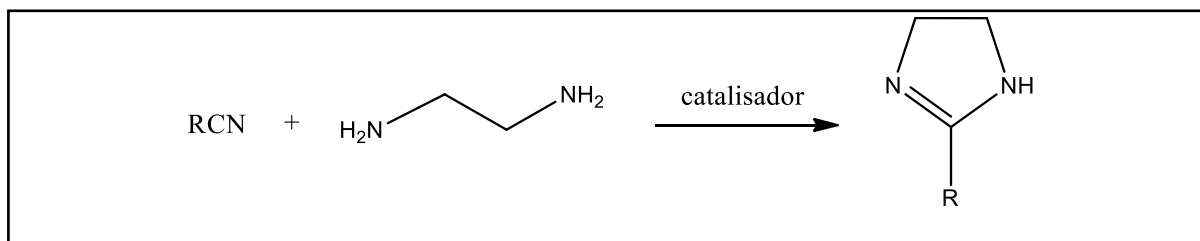
### 1.3.2.2 – Métodos de obtenção de 2-imidazolininas

Os métodos mais utilizados para síntese de 2-imidazolininas envolvem ciclização de nitrilas e derivados com 1,2-diaminas (LIU; DU, 2009).

Desde 1888, quando foi publicado o primeiro trabalho de obtenção de 2-imidazolininas, vários métodos de síntese têm sido desenvolvidos. No entanto, muitos apresentam desvantagens, como a necessidade de condição anidra, tempo prolongado de reação e reagentes caros (FERM; RIEBSOMER, 1954; GOGOI; KONWAR, 2006). Os métodos tradicionais têm sido modificados para melhorar sua eficiência (LIU; DU, 2009).

#### 1.3.2.2.1 – Síntese a partir de nitrilas

As nitrilas são as principais matérias-primas para obtenção de 2-imidazolininas. O método consiste em utilizar nitrilas com diferentes substituintes, 1,2-diaminas e catalisadores, geralmente ácido de Lewis. Foi o primeiro método desenvolvido (Esquema 6) (LIU; DU, 2009).



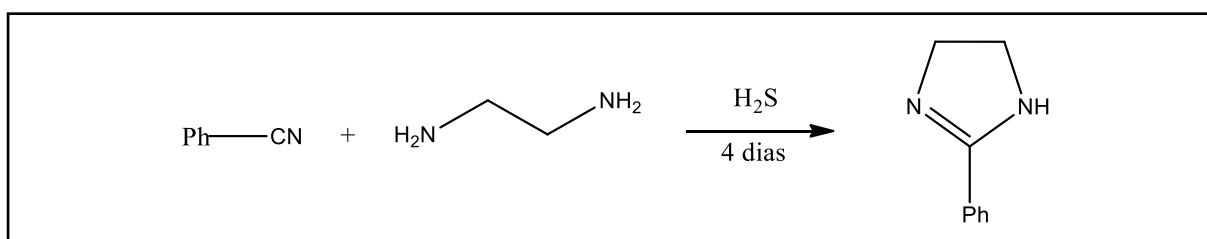
**Esquema 6:** Síntese de imidazolininas a partir de nitrilas.

Mirkhani e colaboradores citam alguns catalisadores utilizados na síntese de 2-imidazolininas e apontam suas desvantagens, o que justifica a busca por métodos mais eficientes (Tabela 1) (MIRKHANI *et al.*, 2006).

**Tabela 1:** Catalisadores utilizados na síntese de 2-imidazolininas a partir de nitrilas e suas desvantagens.

Catalisadores	Desvantagens
Sem catalisador	Altas temperaturas (>150°C)
H <sub>2</sub> S	Muito tempo de reação (4 dias)
HCl/EtOH	Baixo rendimento, tempo razoável de reação (12-24h), várias etapas de síntese
CuCl/MeOH	Baixo rendimento, muito tempo de reação, precisa de grande quantidade de catalisador
La(Otf) <sub>3</sub>	Altas temperaturas, tempo de reação relativamente alto (aprox.24h)
CS <sub>2</sub>	Baixo rendimento, altas temperaturas

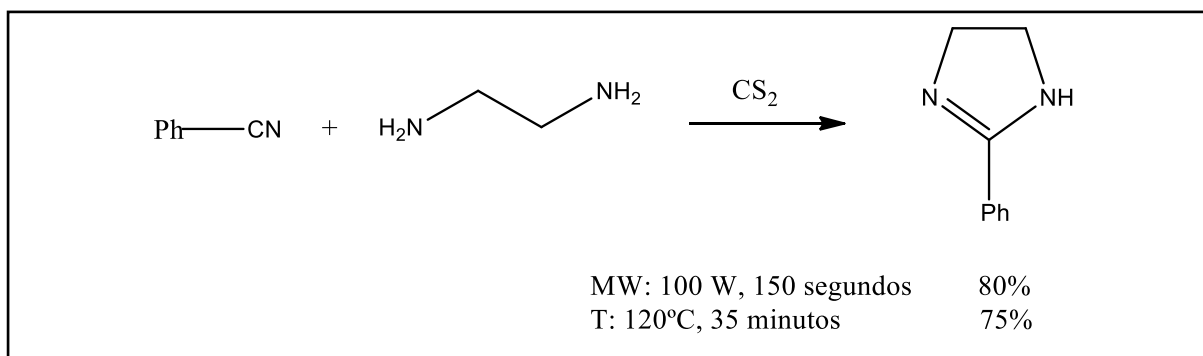
A adição de sulfeto de hidrogênio tem proporcionado bons rendimentos, apesar do tempo da reação. No trabalho de Crouch, benzonitrila foi misturada com excesso de 3 vezes de 1,2 etanodiamina e a mistura foi saturada com H<sub>2</sub>S a 0°C. Após 4 dias à temperatura ambiente, a 2-fenil-2-imidazolinina foi obtida com rendimento de 82% (Esquema 7) (CROUCH, 2009).



**Esquema 7:** Síntese de 2-fenil-2-imidazolinina utilizando H<sub>2</sub>S como catalisador.

Uma metodologia que tem sido bastante utilizada consiste na substituição do H<sub>2</sub>S pelo dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>). No trabalho de Crouch, benzonitrila foi misturada com 4 equivalentes de 1,2 etanodiamina e CS<sub>2</sub> (10% mol), sob radiação de 100 W por 150 segundos

para produzir 2-fenil-2-imidazolina com 80% de rendimento. A mesma reação com aquecimento (120°C) por 35 minutos e sem radiação proporcionou um rendimento de 75% do produto desejado (Esquema 8) (CROUCH, 2009).

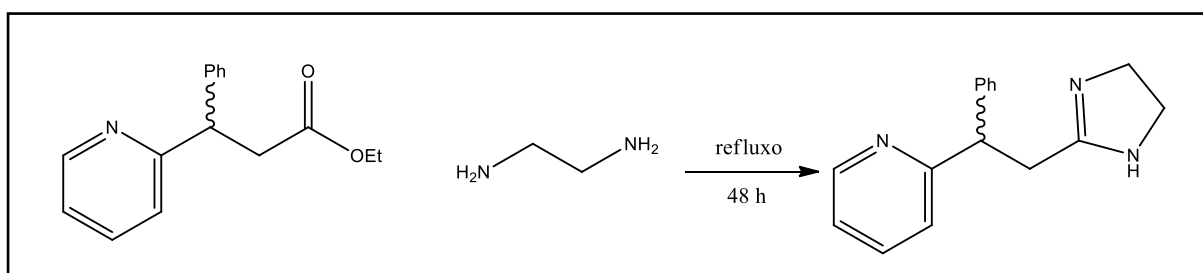


**Esquema 8:** Síntese em reator de micro-ondas de imidazolina na presença de CS<sub>2</sub>.

### 1.3.2.2.2 – Síntese a partir de ésteres

Os derivados dos ácidos carboxílicos, como os ésteres, também são utilizados para obtenção de 2-imidazolinas, com rendimentos bem melhores do que o ácido carboxílico como substrato. Crouch em 2009 reportou que a mistura de 3-fenil-3-(piridin-2-il) propanoato de etila com 1,2-etanodiamina após aquecimento por 48 horas forneceu um rendimento de 73% (Esquema 9) (CROUCH, 2009).

Essa reação provavelmente ocorre através da formação inicial da amida, seguida de perda de água e ciclização para imidazolina.



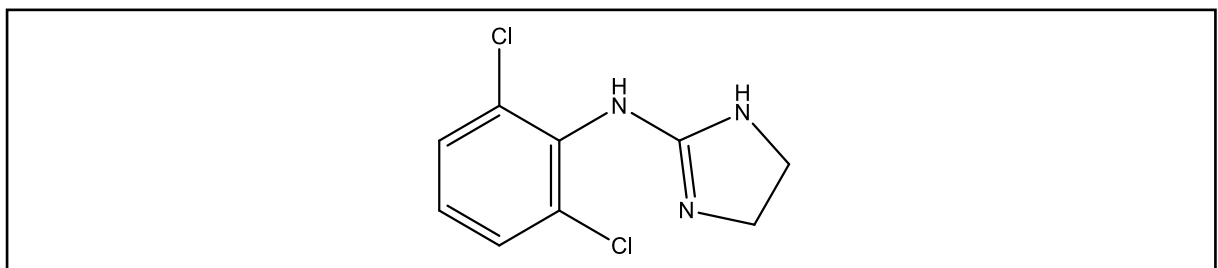
**Esquema 9:** Síntese de imidazolinas a partir de éster.

### 1.3.2.3 – Aplicações

As imidazolinas têm grande importância devido à versatilidade biológica e propriedades farmacológicas. A 2-imidazolina é a que atrai mais atenção, devido à sua ampla

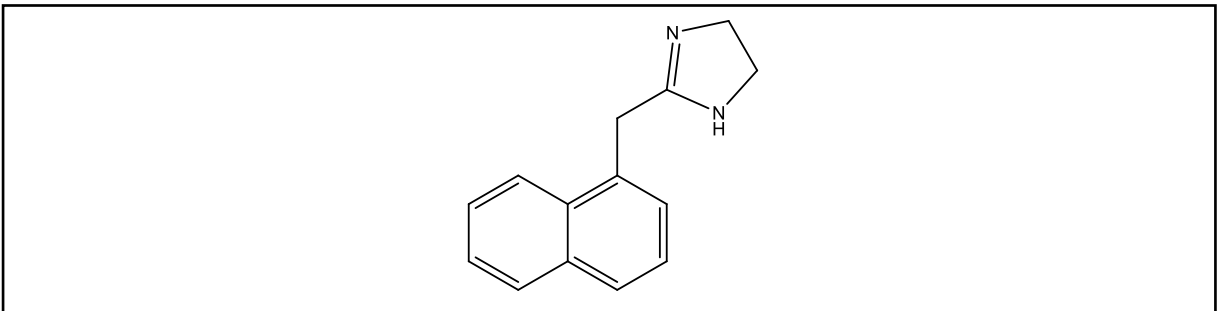
aplicação. É encontrada em alguns produtos farmacêuticos, intermediários na síntese orgânica, catalisadores homogêneos, entre outros. Dentro da indústria farmacêutica, o núcleo 2-imidazolina pode ser encontrado em anti-inflamatórios, antihipertensivos, antidepressivos, hipoglicemiantes e hipocolesterolêmicos (GIORGIONI *et al.*, 2010; LIU; DU, 2009). Como exemplos de fármacos com o grupo imidazolina tem-se:

- Anti-hipertensivo: Clonidina (Atensina® - Boehringer-Ingelheim) (Figura 33) é um agonista adrenérgico, que estimula alguns receptores cerebrais, responsáveis pela vasodilatação (FRISHMAN; YU, 1996).



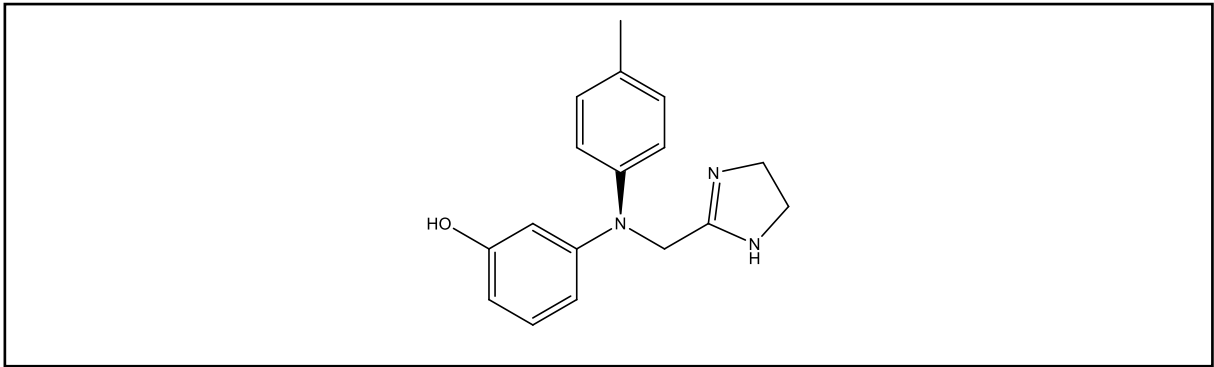
**Figura 33:** Estrutura da clonidina.

- Descongestionante nasal: Nafazolina (Sorine® - Aché) (Figura 34) é um fármaco simpaticomimético que possui ação vasoconstritora e descongestionante (HIGGINS *et al.*, 1991).



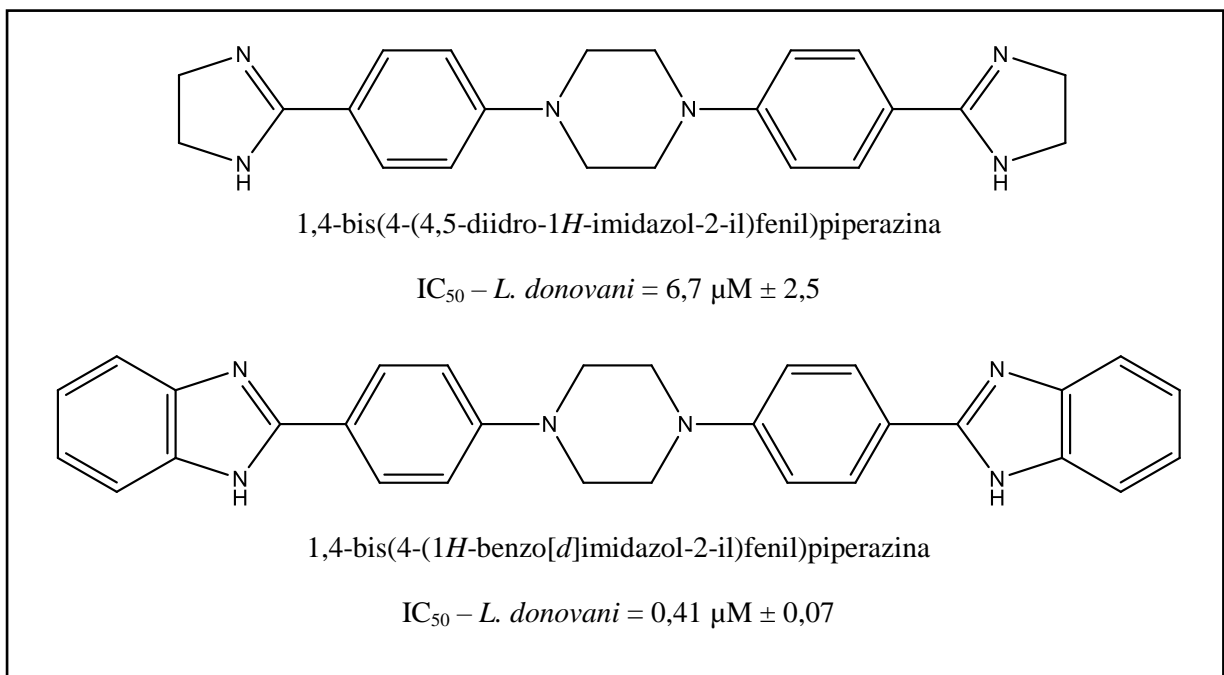
**Figura 34:** Estrutura da nafazolina.

- Medicamento para disfunção erétil: Fentolamina (Vigamed® - Cimed) (Figura 35) é um bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico que promove o relaxamento da musculatura lisa, dilatação das artérias penianas e, por conseguinte, o aumento de fluxo sanguíneo para o pênis (BAVADEKAR *et al.*, 2008).



**Figura 35:** Estrutura da fentolamina.

- Compostos com atividade antiprotozoária: Mayence e colaboradores (2004) sintetizaram e avaliaram a atividade antileishmania de 1,4-diarilpiperazinas (Figura 36). Os derivados apresentaram alta atividade *in vitro* contra o parasito, sendo o segundo derivado mais potente do que a pentamidina ( $IC_{50} - L. donovani = 2,9 \mu M \pm 0,4$ ) e com ação semelhante à anfotericina B ( $IC_{50} - L. donovani = 0,14 \mu M \pm 0,03$ ).

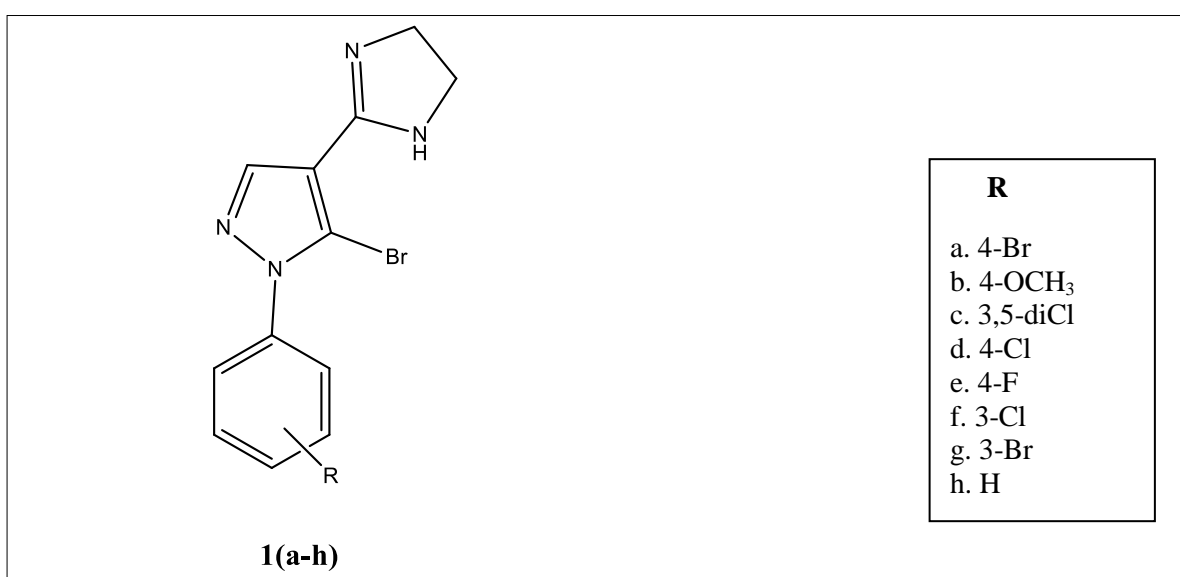


**Figura 36:** Estruturas dos derivados 1,4-diarilpiperazinas.

## 2 – Objetivos

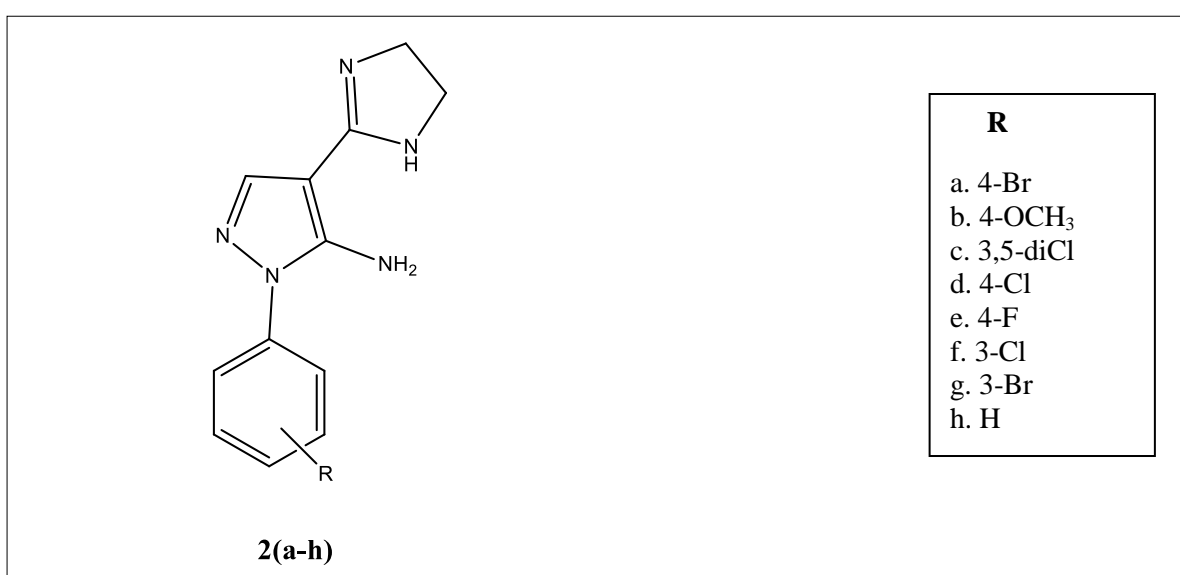
### 2.1 – Gerais

- Sintetizar os derivados inéditos do sistema 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-h)** (Figura 37);



**Figura 37:** Estrutura dos derivados inéditos propostos **1(a-h)**.

- Sintetizar os derivados do sistema 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** (Figura 38);



**Figura 38:** Estrutura dos derivados propostos **2(a-h)**.

- Realizar testes preliminares de atividade antileishmania e antitripanossoma.

## 2.2 – Específicos

- Sintetizar os intermediários 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)** e caracterizá-los, através de análise de Pontos de Fusão, Espectroscopia da Região do Infravermelho (FT-IR), espectroscopias de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM);
- Sintetizar os intermediários 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)** e caracterizá-los através de análise de Pontos de Fusão e Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR);
- Utilizar todas as técnicas supracitadas para caracterizar os produtos finais **1(a-h)** e **2(a-h)**.

## 3 – Justificativas

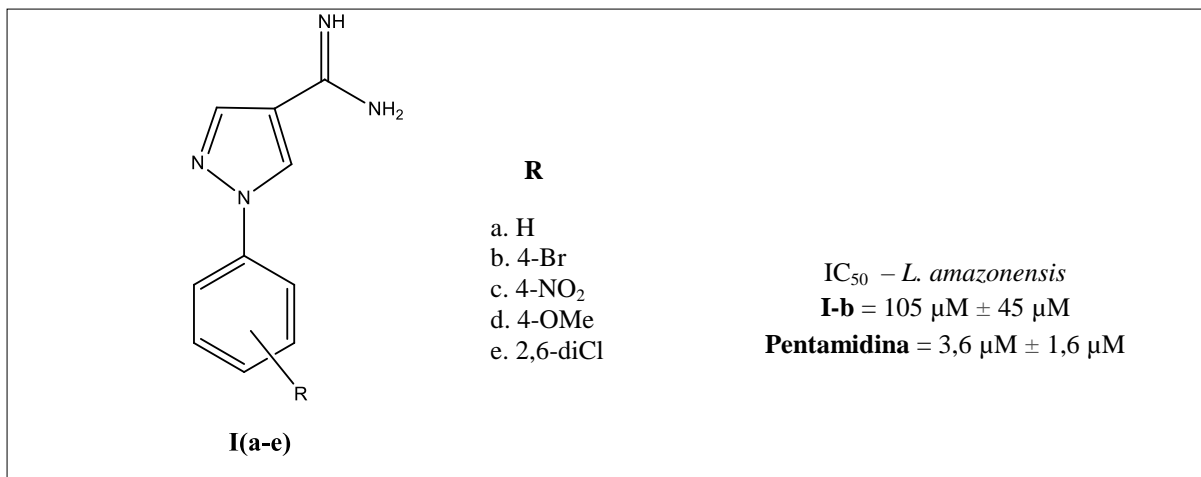
### 3.1 – Planejamento sintético para avaliação da atividade antileishmania

As leishmanioses estão entre as doenças mais negligenciadas do mundo, um entrave ao desenvolvimento socioeconômico e um grande problema de saúde pública, devido à ampla distribuição e elevada prevalência (FARIA *et al.*, 2013). Estima-se que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco e que 1,3 milhão de novos casos surjam a cada ano. Apesar dos avanços científicos na última década, as taxas de mortalidade e morbidade vêm crescendo, o que indica a ineficiência de programas de controle criados pelos governos (WHO, 2010).

Os derivados antimoniais pentavalentes, compostos desenvolvidos na década de 1940 continuam como fármacos de primeira linha no tratamento das leishmanioses, apesar dos graves efeitos colaterais como mialgia, arritmia cardíaca e hepatite. Além disso, tem-se observado um aumento nas taxas de resistência a esses medicamentos em vários lugares do mundo durante os últimos 50 anos (CROFT, 2001; PACE, 2014; TIUMAN *et al.*, 2011). Dessa maneira, com a ineficiência no tratamento das leishmanioses, a pesquisa e o desenvolvimento de novas substâncias, menos tóxicas, mais baratas e mais eficientes têm sido explorados por muitos pesquisadores.

Os derivados azólicos, desenvolvidos como antifúngicos, como por exemplo o cetoconazol, o benzonidazol e o itraconazol têm sido muito utilizados no tratamento das leishmanioses devido à similaridade entre as vias biossintéticas de ergosterol, o principal esterol presente nas membranas celulares de fungos e *Leishmania sp* (BOECHAT; PINHEIRO, 2014; CROFT; BARRETT; URBINA, 2005).

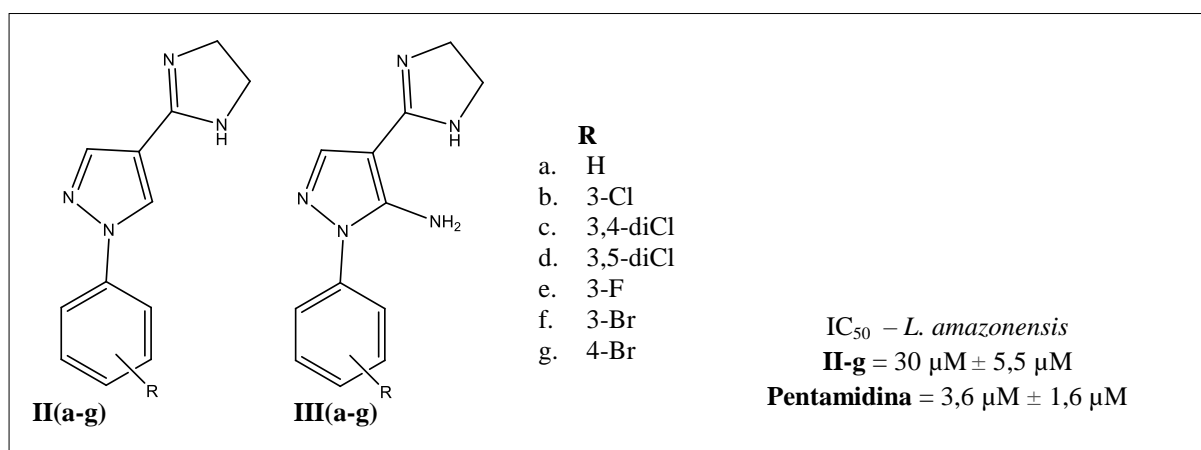
Nesse sentido, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado e avaliado a atividade antileishmania de diversos sistemas azólicos contendo os núcleos pirazólico e imidazolínico (amidina cíclica). No primeiro trabalho, os derivados **I(a-e)**, que são híbridos pirazóis-amidinas acíclicas, não apresentaram bons resultados contra *L. amazonensis*. Os melhores resultados foram com o substituinte bromo na posição 4 do anel benzênico ( $IC_{50} = 105 \mu M \pm 45 \mu M$ ); contudo muito maior do que para o composto de referência, a pentamidina ( $IC_{50} = 3,6 \mu M \pm 1,6 \mu M$ ) (Figura 39) (SANTOS *et al.*, 2011a).



**Figura 39:** Estrutura dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboximidamidas **I(a-e)**.

No trabalho posterior, o planejamento foi feito modificando o grupo amidina aberta, presente nos derivados **I(a-e)** pelo grupo 2-imidazolina (amidina cíclica), gerando os derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **II(a-g)** e 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **III(a-g)** (Figura 40) (SANTOS *et al.*, 2011b). Os resultados de atividade contra *L. amazonensis* são mostrados na Tabela 2.

Comparando o produto **I-b** com o análogo **II-g**, houve uma redução de aproximadamente 3 vezes no valor do IC<sub>50</sub> (Tabela 2). Portanto, o sistema **II** com a imidazolina aumentou significativamente a atividade antileishmania quando comparado ao sistema **I**.



**Figura 40:** Estruturas dos derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **II(a-g)** e 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **III(a-g)**.

Os derivados **II(a-g)** e **III(a-g)** apresentaram menor toxicidade do que a pentamidina. O melhor resultado obtido foi para o derivado **IIIId**, com IC<sub>50</sub> de 15,5 μM ± 6,8 μM (Tabela 2). A eficácia terapêutica do derivado **IIIId** foi avaliada *in vivo*. Camundongos infectados com

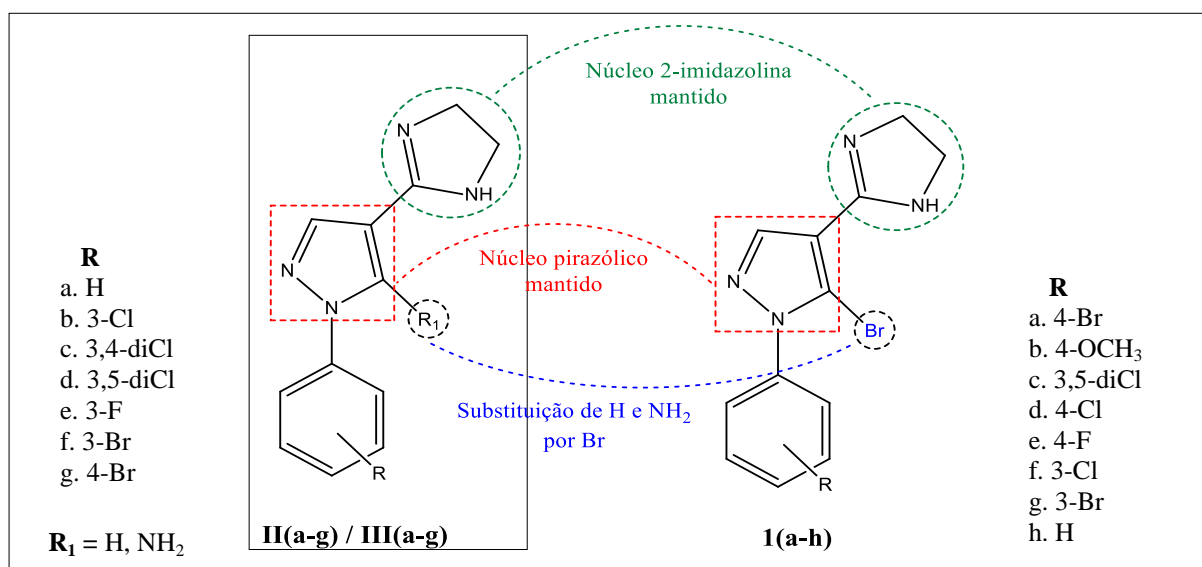
*L. amazonensis* receberam doses orais do derivado (29 mg/kg/dia) e outros receberam a droga de referência, cetoconazol (50 mg/kg/dia). Observou-se que o diâmetro da lesão cutânea foi muito menor do que nos animais não tratados e muito próximo dos animais tratados com cetoconazol.

**Tabela 2:** Atividade antileishmania de derivados híbridos pirazóis/amidinas cíclicas **II(a-g)** e **III(a-g)**.

Substância	<i>L. amazonensis</i> IC <sub>50</sub> (µM)	Substância	<i>L. amazonensis</i> IC <sub>50</sub> (µM)
<b>II a</b>	43±4,2	<b>III a</b>	365±3,5
<b>II b</b>	60±3,2	<b>III b</b>	>500
<b>II c</b>	297±6,0	<b>III c</b>	381±29
<b>II d</b>	>500	<b>III d</b>	15,5±6,8
<b>II e</b>	54	<b>III e</b>	>500
<b>II f</b>	>500	<b>III f</b>	31,3±5,4
<b>II g</b>	30±5,5	<b>III g</b>	>500
<b>Pentamidina</b>	10±4,44	<b>Pentamidina</b>	10±4,44

Além dos bons resultados já obtidos pelo nosso grupo de pesquisa a partir de híbridos pirazol/imidazolina, diversos estudos têm demonstrado que a presença do átomo de bromo, em muitos compostos, aumenta a atividade antiprotozoária (ANDRZEJEWSKA *et al.*, 2002; BRETNER *et al.*, 2005).

Nesse sentido, o planejamento foi feito mantendo os núcleos pirazol e 2-imidazolina, inserindo o átomo de bromo na posição 5 do pirazol e utilizando os mesmos R's empregados para **II(a-g)** e **III(a-g)**, exceto 3-F e 3,4-diCl, além de adição de grupo ativante do anel (4-OCH<sub>3</sub>) e adição de 4-Cl e 4-F, para avaliar a atividade antileishmania (Esquema 10).



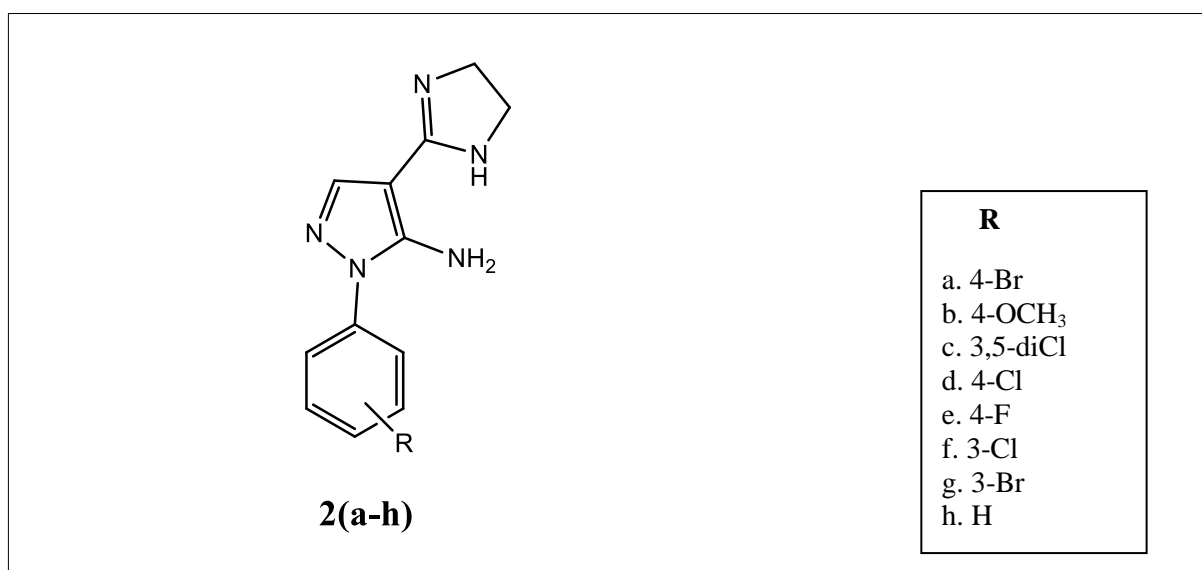
**Esquema 10:** Planejamento dos derivados inéditos propostos 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-h)**.

## 3.2 – Planejamento sintético para avaliação da atividade antitripanossoma

A Doença de Chagas continua a ser um grave problema de saúde pública principalmente na América Latina. De acordo com a OMS, o número de pessoas infectadas vem caindo nos últimos anos, mesmo assim, 108 anos depois da descoberta pelo médico brasileiro Carlos Chagas, a falta de acesso ao diagnóstico e ao tratamento são fatores que dificultam o controle da doença (PAUCAR; MORENO-VIGALI; PÉREZ-SILANES, 2016; DIAS *et al*, 2016).

Os únicos fármacos disponíveis para o tratamento, o nifurtimox e o benzonidazol são eficazes apenas na fase aguda da doença, apresentando taxas de cura entre 10 e 20 % na fase crônica. Os efeitos colaterais, frequentes em aproximadamente 40% dos pacientes, constituem outra limitação do tratamento (PAUCAR; MORENO-VIGALI; PÉREZ-SILANES, 2016; SBARAGLINI *et al.*, 2016).

A partir dos resultados promissores de atividade antileishmania dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **III(a-g)** no trabalho de Santos, *et al.*, 2011b, conforme discutido no item 3.1 e de evidências de que o mecanismo de ação seja semelhante, tanto para inibição de crescimento de *Leishmania sp* quanto *T. cruzi*, decidiu-se sintetizar esses derivados (Figura 41) , com os substituintes 4-OCH<sub>3</sub>, 4-Cl, 4-F, além dos substituintes utilizados no trabalho: 4-Br, 3-Cl, 3-Br, H e 3,5-diCl.



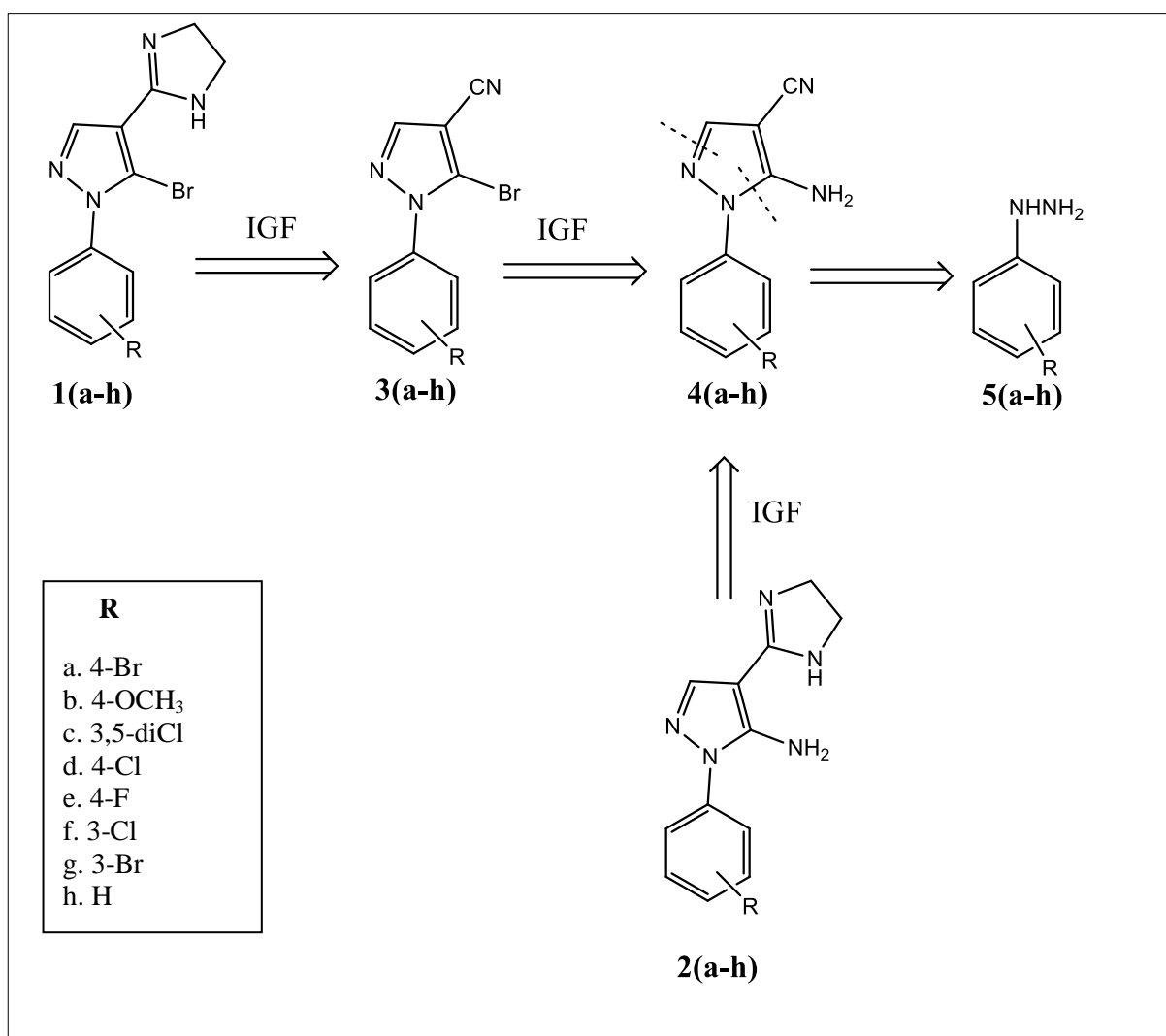
**Figura 41:** Estrutura dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)**.

## 4 – Metodologias

### 4.1 – Metodologias de síntese

#### 4.1.1 – Análise retrossintética

Os derivados inéditos 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-h)** foram planejados a partir da interconversão de grupo funcional (IGF) dos derivados 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**. Uma nova IGF remete aos intermediários 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)**, que por desconexões de ligações N<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> e N<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> originam as arilhidrazinas **5(a-h)**, utilizadas como matérias-primas. Os derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** foram planejados a partir da IGF dos intermediários 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)** (Esquema 11).

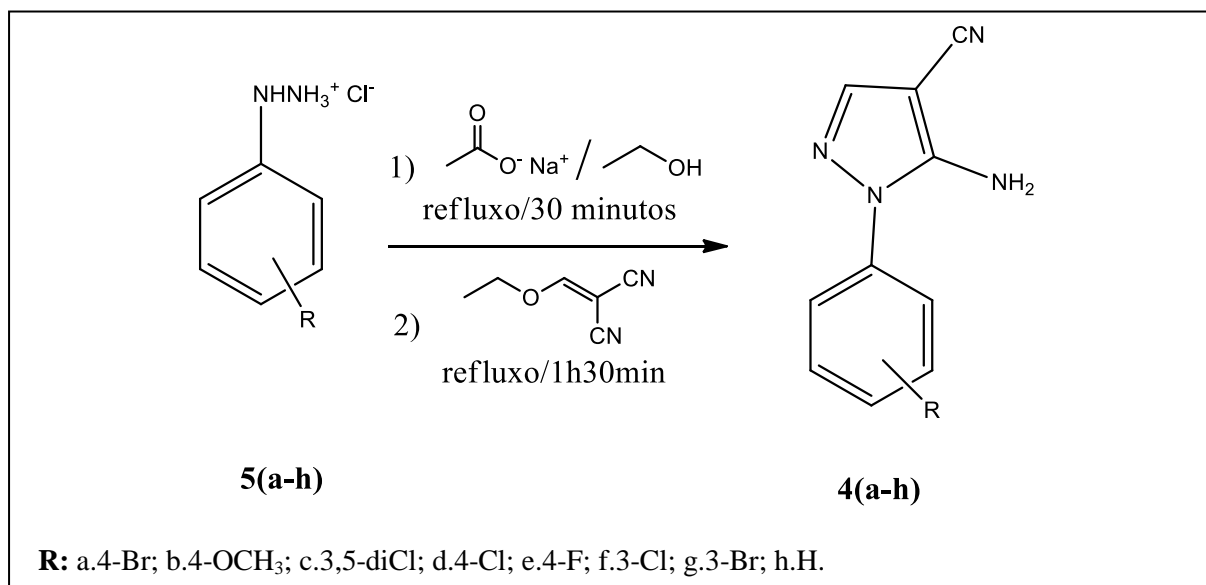


**Esquema 11:** Análise retrossintética para as sínteses dos derivados **1(a-h)** e **2(a-h)**.

#### 4.1.2 – Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis 1(a-h)

##### 4.1.2.1 – Primeira etapa: Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas 4(a-h)

Em um balão de 100 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,01 mol de cloridrato de arilhidrazina **5(a-f)**, 0,02 mol de acetato de sódio e 20 mL de etanol 95% (Esquema 12). A mistura foi submetida à agitação magnética e aquecimento até entrar em refluxo. Após 30 minutos do início do refluxo adicionou-se 0,01 mol de etoximetilenomalononitrila. A mistura foi mantida em refluxo por aproximadamente 1 hora e 30 minutos. Após o término da reação, evidenciado por CCF, verteu-se o conteúdo para um béquer com aproximadamente 150 mL de água gelada que foi filtrado a vácuo e lavado com aproximadamente 250 mL de água gelada (SANTOS *et al.*, 2011a). Os derivados **4g** e **4h** foram sintetizados por outros integrantes do grupo de pesquisa.

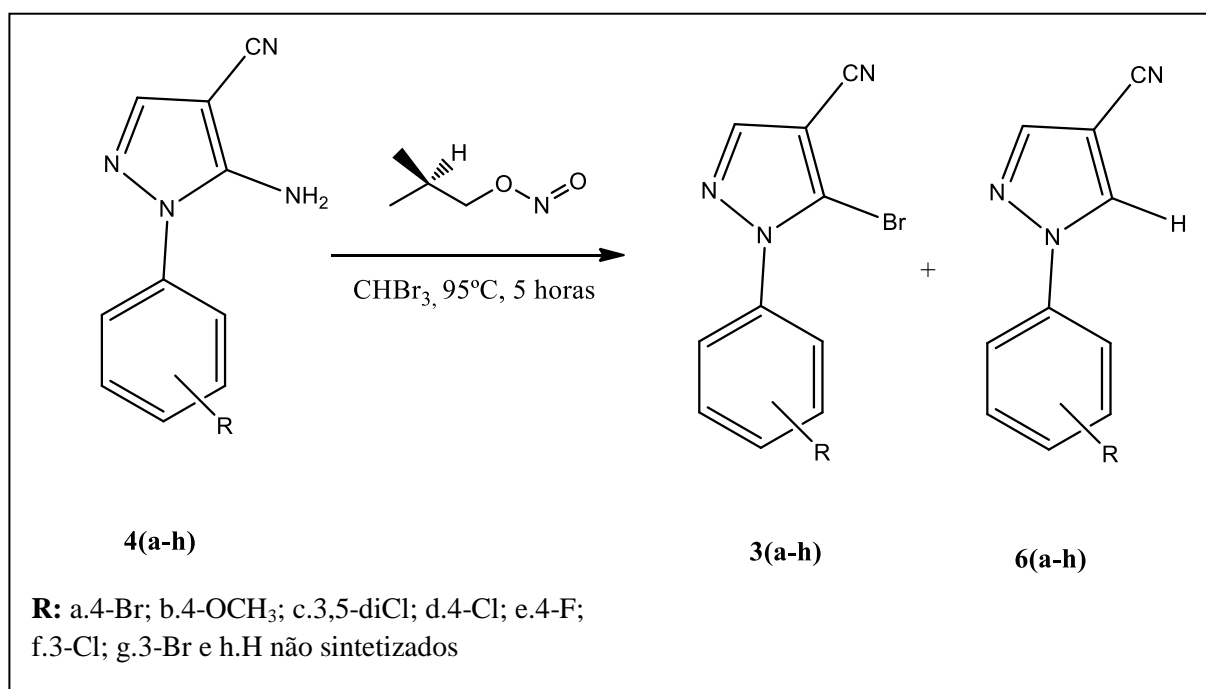


**Esquema 12:** Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)**.

#### 4.1.2.2 – Segunda etapa: Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**

##### Metodologia A: Nitrito de isobutila, bromofórmio e aquecimento

Em um balão de 100 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 1,7 mL de nitrito de isobutila, 7 mL de bromofórmio e 0,0023 mol do derivado 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrila **4(a-e)** (Esquema 13). A mistura foi submetida à agitação magnética e aquecimento (95°C) e mantida por aproximadamente 5 horas. Após o término da reação, evidenciado por CCF, o balão foi levado ao rotaevaporador para retirar o excesso de bromofórmio e nitrito de isobutila. Em seguida, solubilizou-se o conteúdo do balão com etanol 95% e verteu-se o mesmo para um béquer com aproximadamente 100 mL de água gelada. O precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com aproximadamente 300 mL de água gelada. A recristalização foi feita com uma mistura apropriada de água/etanol (KHAN; FREITAS, 1982).



**Esquema 13:** Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**: metodologia A.

Como discutido adiante, no item 5.2.1, as análises de CG/EM mostraram que obtiveram-se os produtos **3(a-e)**, além dos subprodutos 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6(a-e)**.

Na tentativa de purificação, a recristalização não teve êxito e, por coluna cromatográfica, a proximidade dos Rf's com duas manchas na forma de "8" inviabilizou a separação. Como as quantidades dos subprodutos **6(a-e)** foram inferiores as dos produtos desejados **3(a-e)**, decidiu-se tentar a 3ª etapa, descrita no item 4.1.2.3.

Simultaneamente à síntese dos derivados **3(a-e)**, realizou-se a tentativa de obtenção dos derivados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-e)**. No entanto, as análises de CG/EM de tais derivados mostraram que o átomo de bromo não estava presente na molécula, conforme discutido no item 5.2.1, por isso os derivados **3(f-h)** não foram sintetizados.

## **Metodologia B: Brometo cuproso, Acetonitrila, Nitrito de isobutila**

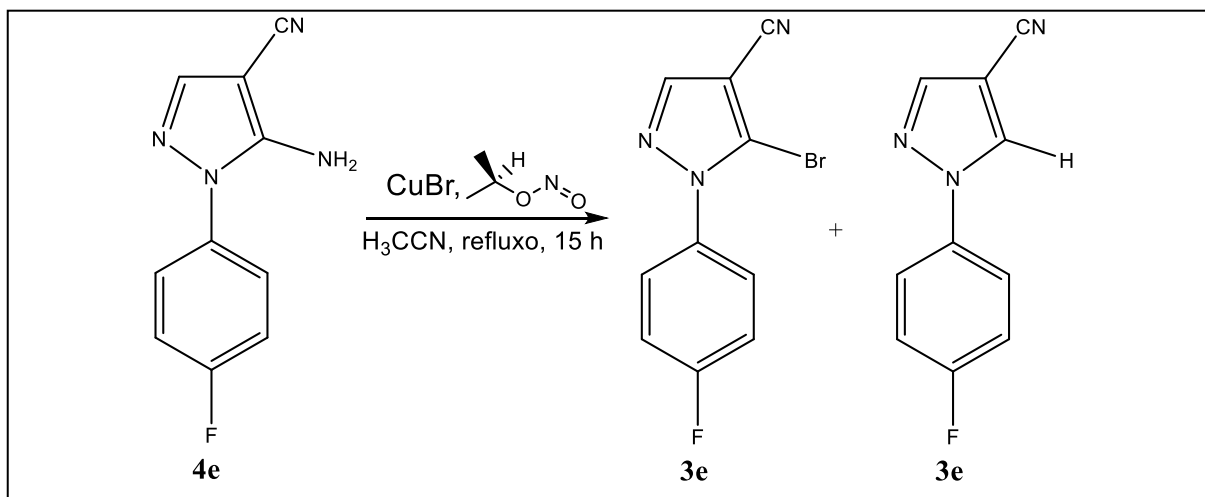
Na tentativa de obter os derivados **3(a-h)** sem a presença dos produtos laterais **6(a-h)**, decidiu-se tentar uma metodologia alternativa.

Em um balão de 100 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,002 mol do derivado 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrila **4e**, 0,0024 mol de brometo cuproso, 4 mL de acetonitrila como solvente e 1,5 mL de nitrito de isobutila (Esquema 14).

A mistura foi submetida à agitação magnética e refluxo por 15 horas. O término da reação foi evidenciado por CCF e o balão foi colocado no rotaevaporador para retirar o solvente e o excesso de nitrito de isobutila.

Adicionou-se etanol ao balão para retirar o produto que estava aderido e o conteúdo foi vertido em um béquer com água gelada, sendo então filtrado a vácuo. O produto foi recristalizado com uma mistura de água/etanol (50/50).

Conforme discutido no item 5.2.2 o produto desejado **3e** foi obtido; todavia, os demais derivados não foram sintetizados por essa metodologia.



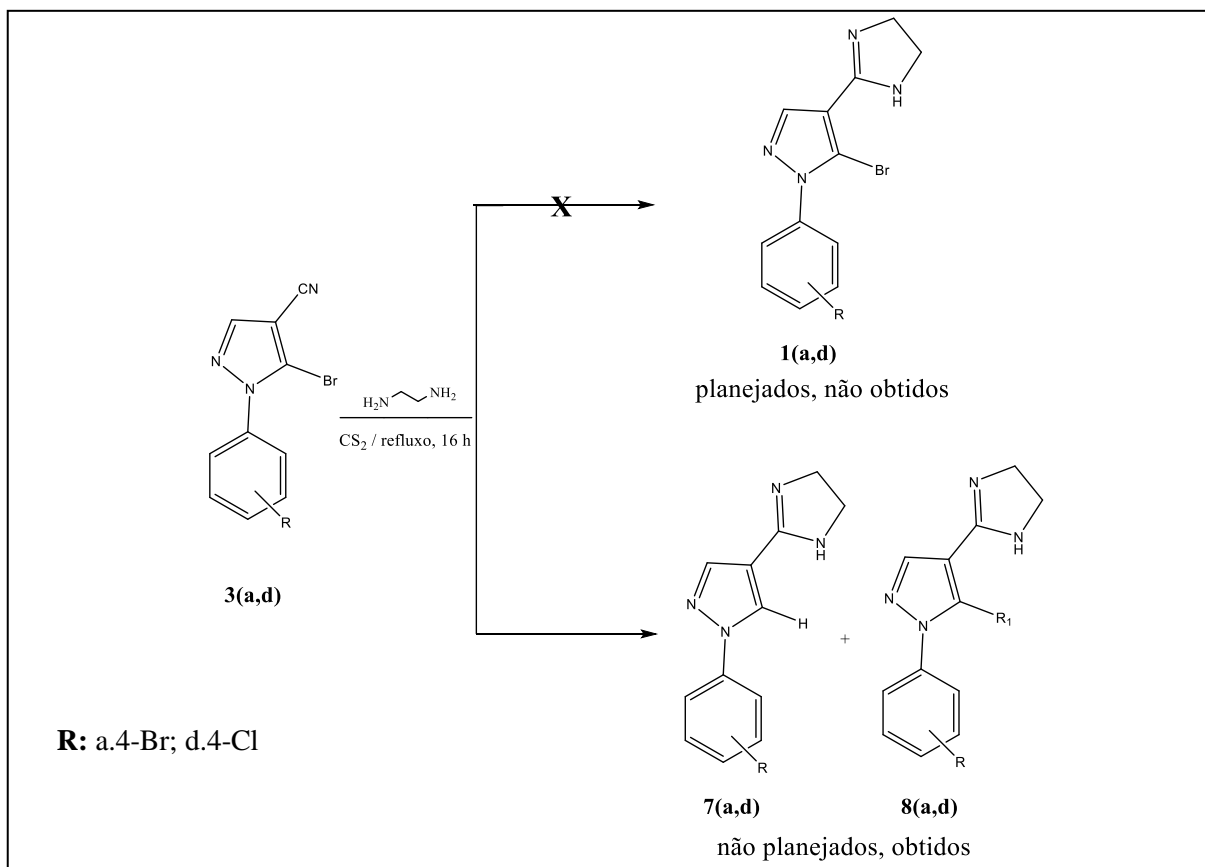
**Esquema 14:** Síntese do derivado 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrila **3e**: metodologia B.

#### 4.1.2.3 – Terceira etapa: Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-h)**

##### a) A partir dos derivados 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a,d)**

Em um balão de 50 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,0016 mol dos derivados 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a,d)**, obtidos através da metodologia A, descrita no item 4.1.2.2 (nitrito de isobutila e bromofórmio a 95°C), 3 mL de etilenodiamina e 8 gotas de dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>). Após aproximadamente 16 horas, o término da reação foi evidenciado através de CCF (Esquema 15). O conteúdo do balão foi vertido em água gelada e realizou-se a filtração a vácuo. Foram feitas, em alguns casos, tentativas de recristalização com mistura adequada etanol/água.

As análises mostraram que os derivados propostos **1(a,d)** não foram obtidos e, sim, os compostos **7(a,d)** e **8(a,d)**, onde o substituinte R<sub>1</sub> nos derivados **8(a,d)**, não foi identificado. Sendo assim, não se deu continuidade nas tentativas de síntese dos produtos finais **1(b,c,e-h)**.



Esquema 15: Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **1(a,d)**.

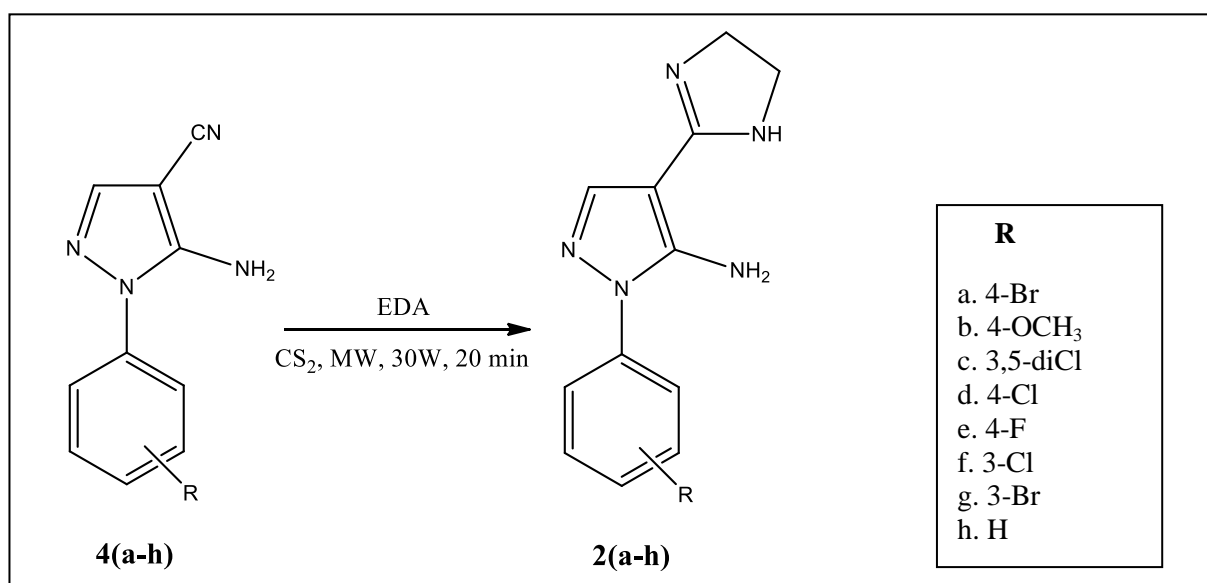
## b) A partir dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2(a-h)**

Na tentativa de sintetizar os produtos finais 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **1(a-h)**, outra metodologia foi empregada. Esta consiste na síntese dos intermediários 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2(a-h)** a partir dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)**.

### b.1) Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2(a-h)**

Em um balão de 50 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,002 mol dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)**, 3 mL de etilenodiamina e 10 gotas de dissulfeto de carbono (Esquema 16).

O sistema foi submetido à agitação magnética e aquecimento sob refluxo em banho de glicerina por 14 horas. Devido ao tempo reacional, apenas o derivado **2c** foi sintetizado por essa metodologia. Para os demais derivados, o sistema foi colocado no reator de micro-ondas marca CEM, modelo Discover, a potência utilizada foi de 30 watts, método potência fixa, 1 pulso de 20 minutos, agitação e temperatura de segurança de 150°C. O término da reação foi evidenciado por CCF e o conteúdo do balão foi vertido em aproximadamente 40 mL de água gelada e depois filtrado a vácuo. A recristalização, quando necessária, foi feita com mistura de etanol/água.

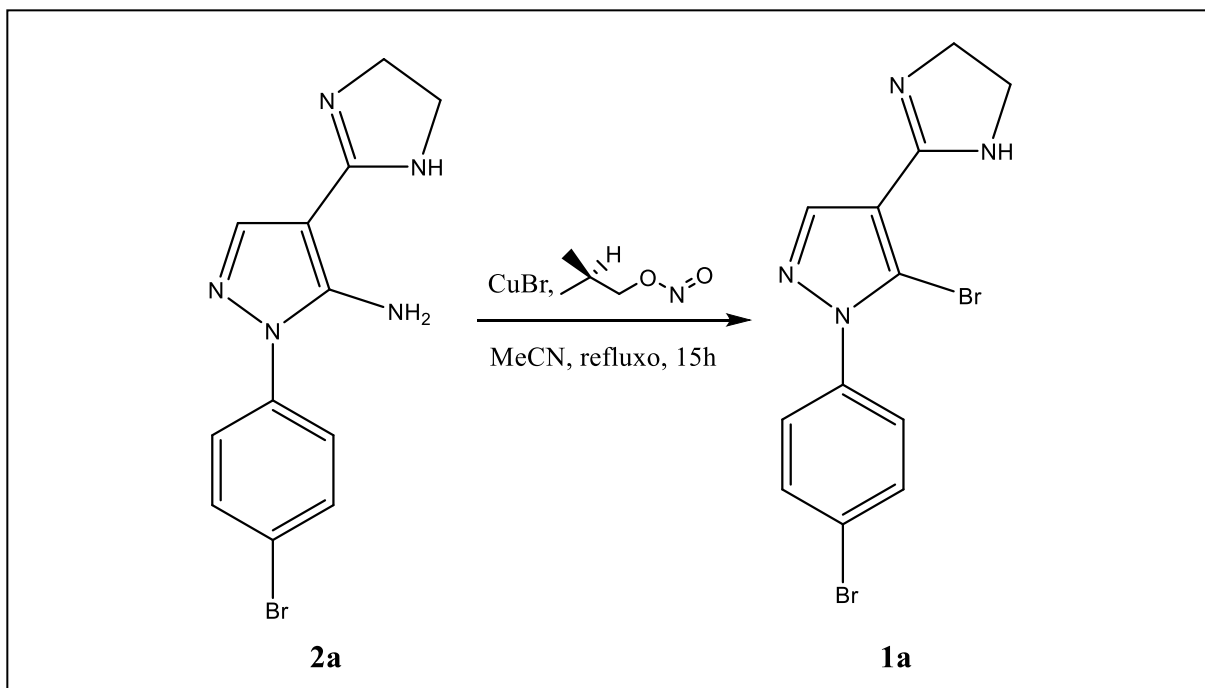


**Esquema 16:** Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2(a-h)**.

## b.2) Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **1(a-h)**

Em um balão de 50 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,001 mol dos derivados 5-amino-1-(4-bromofenil)-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2a**, 0,002 mol de nitrito de isobutila, 0,002 mol de brometo cuproso (CuBr) e 5 mL de acetonitrila. A mistura foi submetida a aquecimento, agitação magnética e refluxo por um período de 15 horas (Esquema 17).

Após o fim da reação, evidenciado por CCF, o conteúdo do balão foi vertido em aproximadamente 50 mL de água gelada e filtrado a vácuo. Quando necessária, a recristalização foi feita com mistura adequada de água/etanol. Conforme discutido no item 5.3.b.2, as reações com os demais produtos de partida **2(b-h)** não foram realizadas.



**Esquema 17:** Síntese do derivado 5-bromo-1-(4-bromofenil)-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazol **1a**.

## 4.2 – Elucidação estrutural

As caracterizações das substâncias sintetizadas foram realizadas através das seguintes análises:

- **Determinação do Ponto de Fusão:** realizada em duplicata no aparelho da marca Fisatom, modelo 431, no Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas (LASIMBIO) e Laboratório de Síntese Orgânica (LABSINTO) instalados no CEIIMB / UNIFEI – Itajubá.

- **Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT/IR):** utilizando o aparelho Spectrum 100 da PerkinElmer, com sistema ATR (diamante-ZnSe) no Laboratório de Espectroscopia do CEIIMB e na Central Analítica, ambos na / UNIFEI – Itajubá.

- **Espectrometria de Massas:** análises realizadas no equipamento Micromass/Waters, através de infusão direta, com ionização por eletrospray (ESI), na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

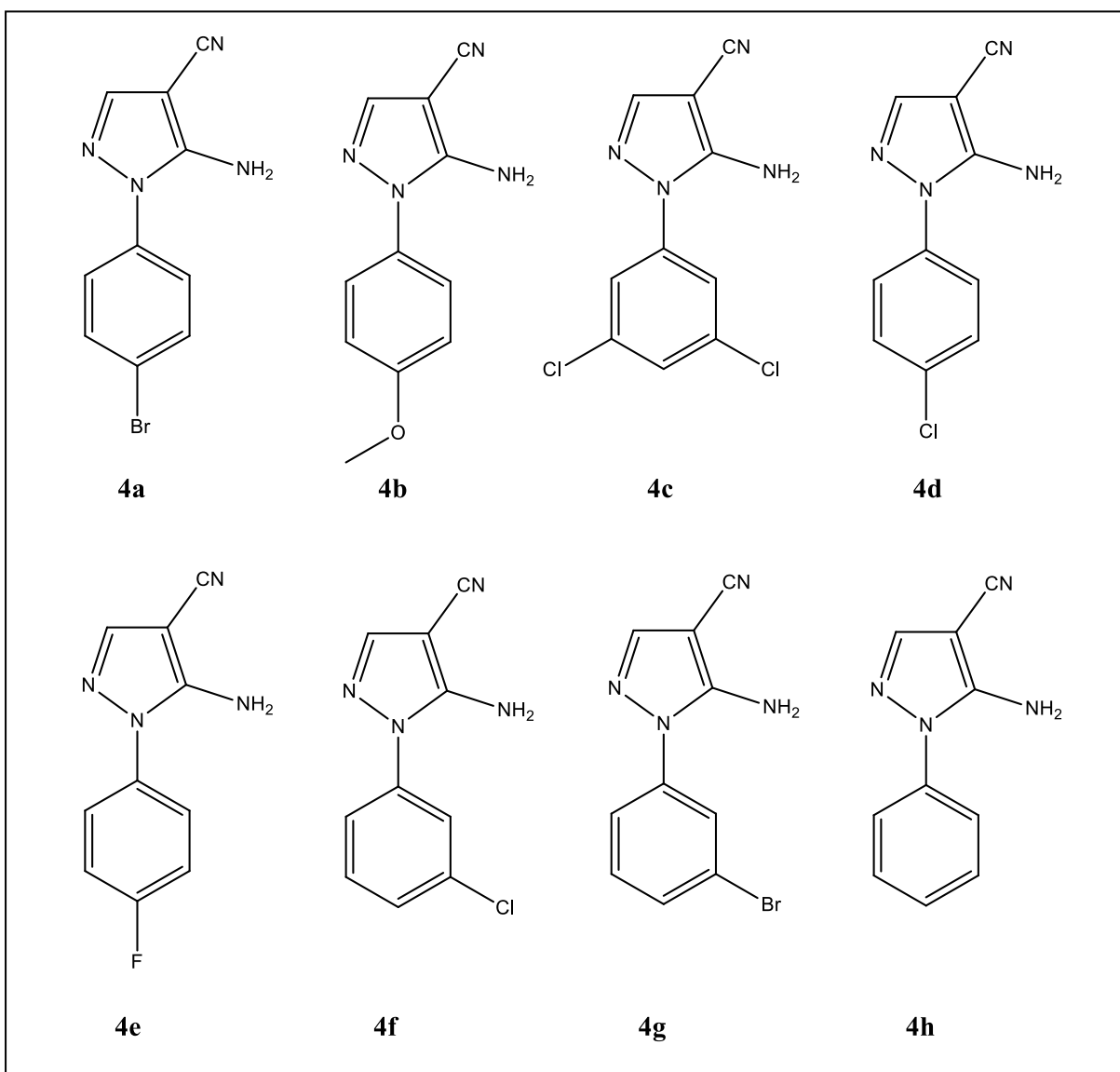
- **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):** as espectroscopias de  $^1\text{H}$ -RMN (400 e 500 MHz) e  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 e 125 MHz) e DEPT-135 foram realizadas utilizando instrumento BRUKER Advance, na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ e na UNIFAL – Alfenas.

- **Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas:** através de um instrumento marca Agilent, modelo 7890A. A coluna utilizada foi HP-5 com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25  $\mu\text{m}$ . A injeção da amostra foi de 1 $\mu\text{L}$ , à temperatura de 20°C e split na razão de 20:1. A temperatura inicial do forno no primeiro minuto foi de 60°C, com rampa de 13°C/minuto até atingir 300°C. As análises foram realizadas na Central Analítica/UNIFEI – Itajubá e na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

## 5 – Resultados e discussão

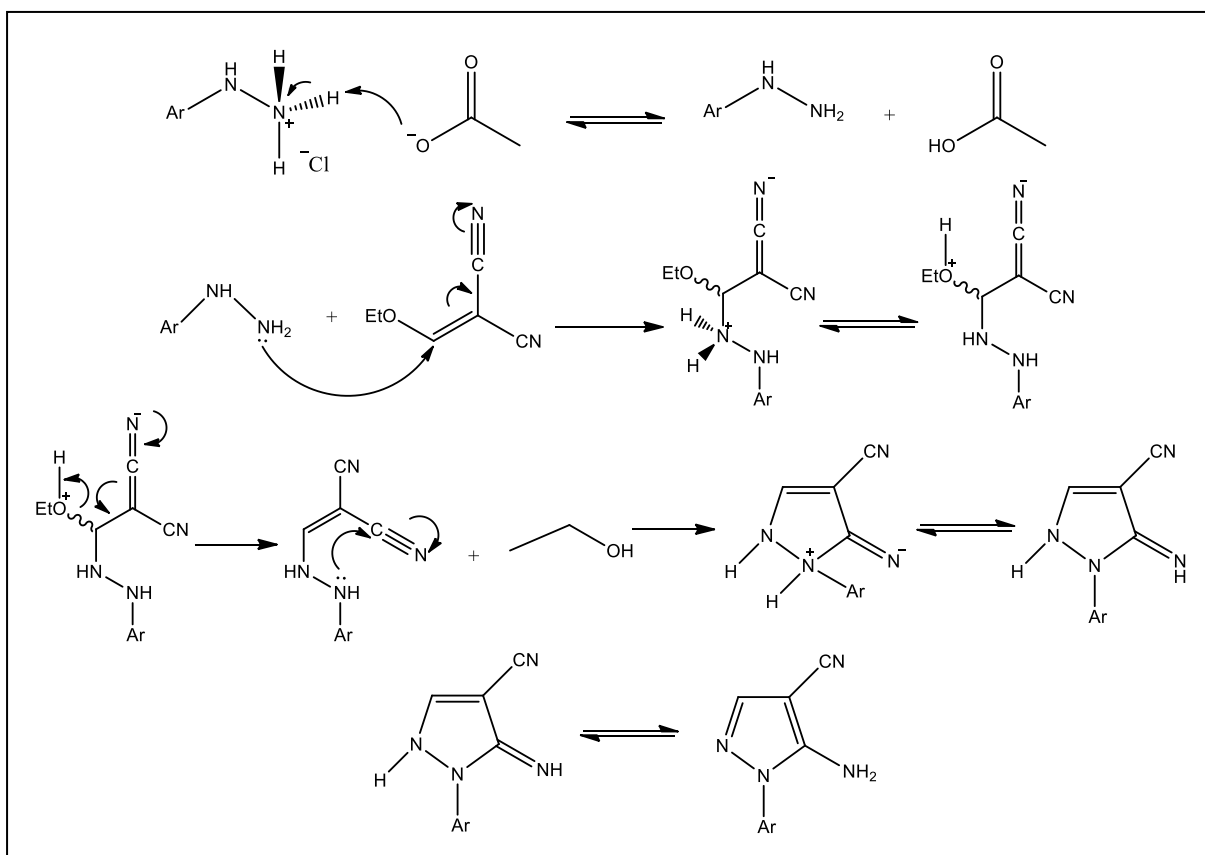
### 5.1 – Primeira etapa: Síntese dos derivados 5-amino-1-*H*-pirazol-4-carbonitrilas 4(a-h)

A primeira etapa consiste na reação entre cloridratos de arilhidrazinas **5(a-h)** com acetato de sódio em etanol, seguida por adição de etoximetilnomalononitrila, conforme detalhado no item 4.1.2.1. As estruturas dos derivados sintetizados são mostradas na figura 42.



**Figura 42:** Estruturas dos derivados 5-amino-1-*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)**.

O mecanismo proposto para a reação ocorre em várias etapas. Inicia-se com a desprotonação do cloridrato de arilhidrazina pelo acetato de sódio. A arilhidrazina realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono  $\beta$  do etoximetilnomalononitrila, numa reação do tipo Michael, e o produto de condensação é formado após a saída de etanol. A ciclização ocorre pela adição nucleofílica do átomo de nitrogênio da arilhidrazina, ligado diretamente ao anel aromático, ao átomo de carbono do grupo ciano. Na última etapa ocorre um tautomerismo imina/enamina gerando o pirazol aromático (Esquema 18).



**Esquema 18:** Mecanismo da reação de obtenção dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)**.

Os espectros na região do Infravermelho (FT/IR) (Anexo A – Espectros 1 a 8) foram obtidos para os derivados **4(a-h)** e as principais absorções são apresentadas na tabela 3.

O estiramento assimétrico ( $\nu_{as}$ ) associado ao grupo amina (NH<sub>2</sub>) gerou uma banda na faixa de 3454 a 3296 cm<sup>-1</sup>; já o estiramento simétrico ( $\nu_s$ ) associado ao mesmo grupo foi identificado como uma banda entre 3327 e 3170 cm<sup>-1</sup>. Os valores entre 2240 e 2213 cm<sup>-1</sup> são relativos ao estiramento ( $\nu$ ) do grupo ciano (C≡N). A deformação angular no plano ( $\delta$ ) relativa ao grupo NH<sub>2</sub> foi identificada como uma banda entre 1664 e 1637 cm<sup>-1</sup>. Para os

estiramentos ( $\nu$ ) referentes às ligações C=C e C=N, os valores obtidos ficaram entre 1621 e 1478  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas entre 857 a 761  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas à deformação angular fora do plano ( $\gamma$ ) de C-H do anel benzênico, dependendo do grau de substituição do anel benzênico.

**Tabela 3:** Principais absorções no espectro de Infravermelho (FT/IR) dos derivados **4(a-h)**.

Grupo/ Ligação química	Movimento vibracional	4a (4-Br)	4b (4-OCH <sub>3</sub> )	4c (3,5-diCl)	4d (4-Cl)	4e (4-F)	4f (3-Cl)	4g (3-Br)	4h (H)
NH <sub>2</sub>	Estiramento assimétrico ( $\nu_{as}$ )	3336	3352	3392	3296	3296	3453	3454	3322
NH <sub>2</sub>	Estiramento simétrico ( $\nu_s$ )	3299	3170	3327	3185	3185	3310	3298	3223
C≡N	Estiramento ( $\nu$ )	2230	2213	2213	2228	2223	2238	2240	2223
NH <sub>2</sub>	Def. angular no plano ( $\delta$ )	1661	1661	1649	1664	1661	1638	1637	1638
C=C/ C=N	Estiramento ( $\nu$ )	1584 a 1488	1613 a 1510	1621 a 1532	1585 a 1492	1568 a 1504	1595 a 1482	1590 a 1478	1600 a 1492
C-H (benzeno)	Def. angular fora do plano ( $\gamma$ )	821	829	857	827	832	785	795	761

Os rendimentos dos produtos sintetizados ficaram na faixa de 78 a 96% (Tabela 4). Os pontos de fusão desses derivados também estão na tabela 4. As faixas de fusão dos derivados **4(a,c,e-h)** variaram até 2°C mostrando alta pureza para esses compostos. Alguns derivados tiveram os pontos de fusão bem próximos aos reportados na literatura enquanto outros não, o que pode ser justificado pela metodologia empregada na purificação do produto.

**Tabela 4:** Rendimentos e pontos de fusão dos derivados **4(a-h)**.

Substância	R	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	
			Experimental	Relatado na literatura
4a	4-Br	94	163-165	168-170 <sup>b</sup> / 178-180 <sup>d</sup> / 168-170 <sup>e</sup>
4b	4-OCH <sub>3</sub>	89	136-139	128-131 <sup>c</sup> / 135-136 <sup>e</sup>
4c	3,5-diCl	96	145-147	210-211 <sup>a</sup> / 166-168 <sup>d</sup>
4d	4-Cl	87	159-162	139-140 <sup>a</sup> / 167-167,5 <sup>b</sup> / 168-170 <sup>d</sup>
4e	4-F	88	172-174	172-173 <sup>a</sup> / 183-185 <sup>d</sup>
4f	3-Cl	95	166-168	164-165 <sup>a</sup>
4g	3-Br	78	174-176	175-176 <sup>a</sup>
4h	H	90	135-136	140 <sup>b</sup> / 135-136 <sup>e</sup>

a. Faioes, V.S. *et al. Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, 83, 272. b. Cheng, C.C.; *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1240.

c. Gupta, S.; *et al., Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 771. d. Harden, F.A.; *et al., J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2892.

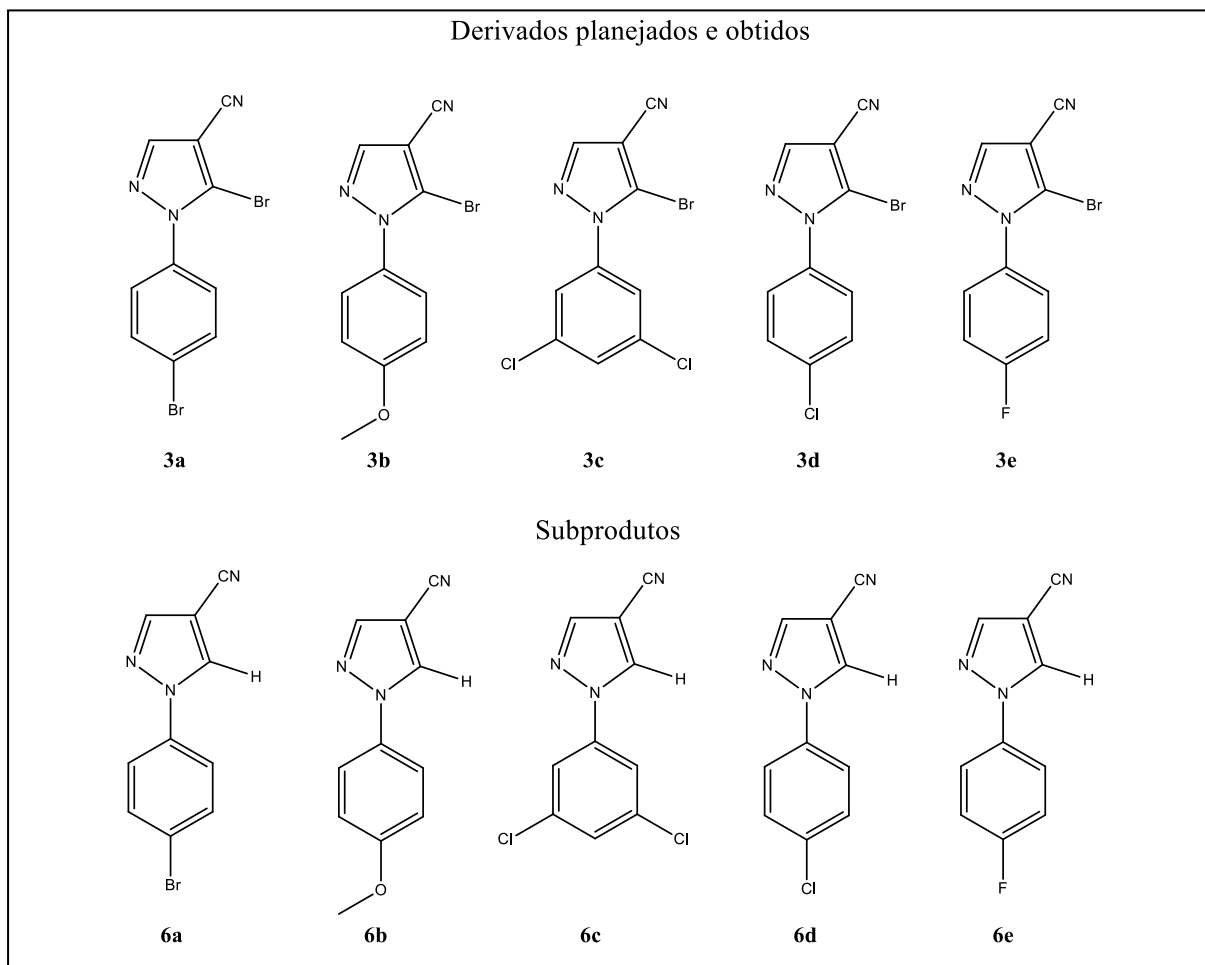
e. Santos, M.S. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 352.

## 5.2 – Segunda etapa: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**

### 5.2.1 – Metodologia A (Nitrito de isobutila, bromofórmio e aquecimento)

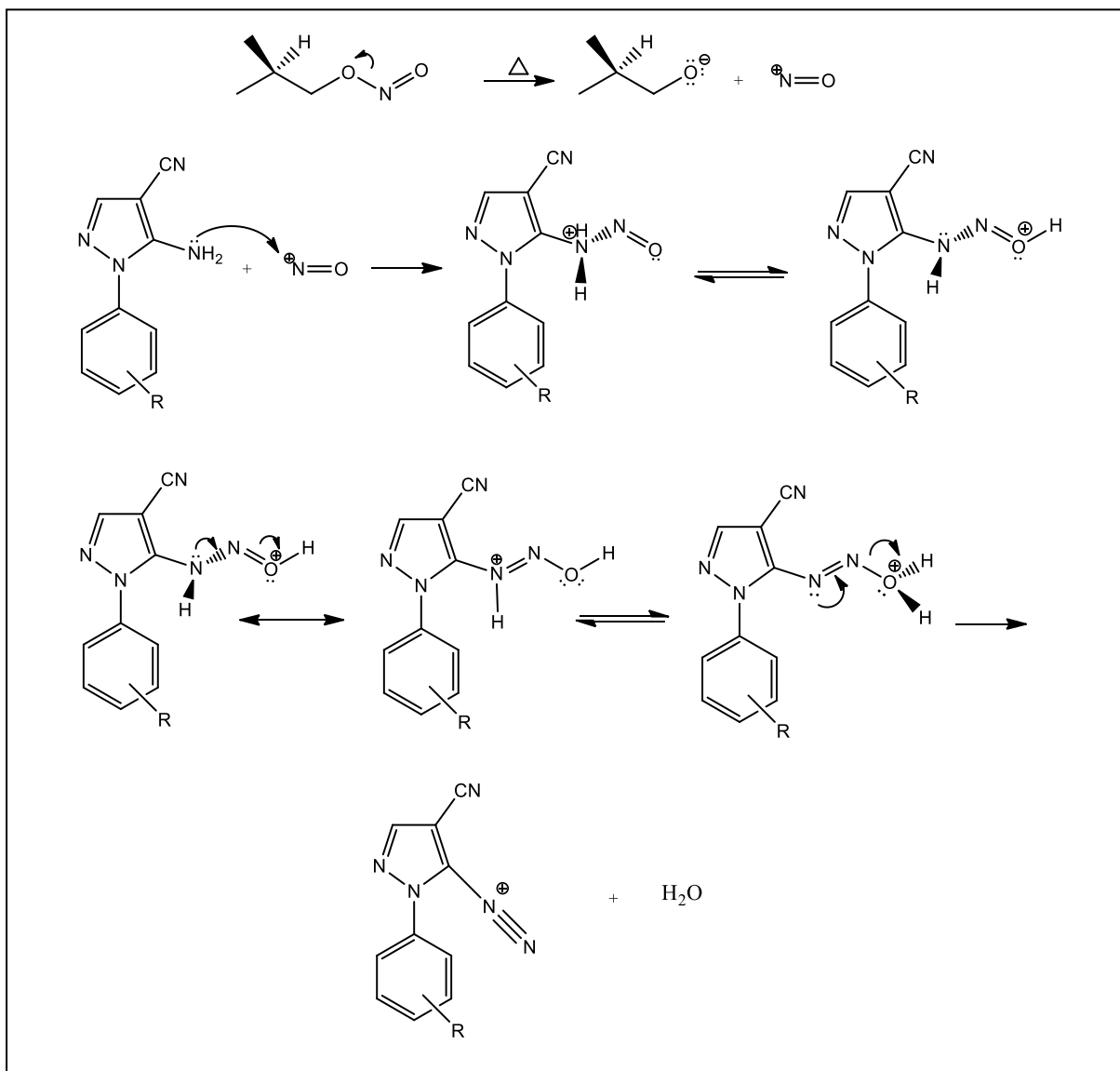
Na segunda etapa de síntese, a primeira metodologia utilizada para obtenção dos derivados 1-aril-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-e)** foi feita a partir dos intermediários **4(a-e)**, nitrito de isobutila e bromofórmio. Os intermediários **3(f-h)** não foram sintetizados através desta metodologia, conforme já citado no item 4.1.2.2. Na terceira etapa, discutida no item 5.3a, que consistiu na tentativa de obtenção dos produtos finais **1(a,d)** a partir dos derivados **3(a,d)**, o átomo de bromo não foi identificado nos produtos desejados. Como os produtos desejados **1(a,d)** não foram obtidos, não realizou-se a terceira etapa a partir dos intermediários **3(b,c,e)**.

As análises de espectroscopia na região do Infravermelho mostraram que a reação de desaminação aprótica ocorreu. De acordo com as análises de CG/EM, os derivados gerados foram **3(a-e)** e os subprodutos **6(a-e)** (Figura 43), cujas áreas relativas foram de 77,2 a 98,5% para **3(a-e)**, e 1,5 a 22,8% para **6(a-e)**, como mostra a tabela 6.



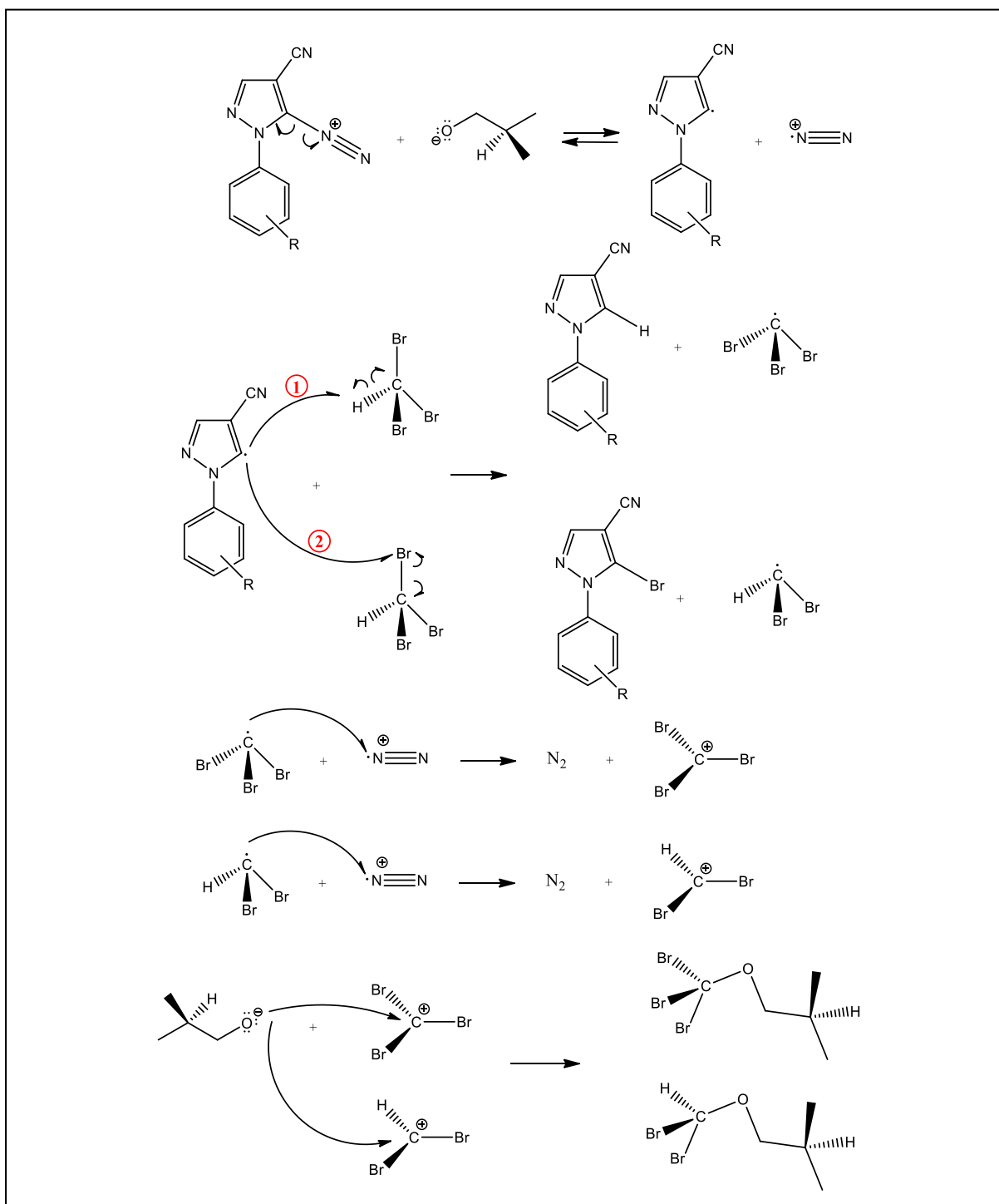
**Figura 43:** Estruturas dos derivados 1-aryl-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-e)** e subprodutos 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6(a-e)**: metodologia A.

A primeira etapa da reação é a formação do sal de diazônio. Com o aquecimento, ocorre a cisão heterolítica da ligação entre os átomos de nitrogênio e oxigênio do nitrito de isobutila, com formação do ânion isobutóxido e do cátion nitrosônio ( $^+N=O$ ). O par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio do grupo amino faz um ataque nucleofílico ao nitrosônio e, após sucessivos equilíbrios ácido-base e saída de  $H_2O$ , forma-se o sal de diazônio (Esquema 19).



**Esquema 19:** Mecanismo de formação do sal de diazônio, via nitrito orgânico, na síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-1H-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**.

O mecanismo da segunda etapa não é bem descrito na literatura. A proposta mecanística é a seguinte: ocorre uma cisão homolítica da ligação entre o átomo de nitrogênio do diazônio e o átomo de carbono do anel pirazólico, com formação de radicais livres. O radical formado no anel pirazólico abstrai o átomo de hidrogênio (caminho 1) ou o átomo de bromo (caminho 2) do bromofórmio. Em seguida, os radicais livres formados transferem o elétron para o cátion-radical ( $^+\cdot\text{N}\equiv\text{N}$ ) gerando cátions e liberação de  $\text{N}_2$ . O isobutóxido realiza um ataque nucleofílico aos cátions gerados a partir do bromofórmio com formação dos éteres correspondentes (Esquema 20).



**Esquema 20:** Proposta de mecanismo da reação de obtenção dos derivados 1-*aryl*-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**.

Nos espectros de absorção na região do Infravermelho (FT/IR) (Anexo B – Espectros 9 a 13) (Tabela 5) não se observaram as absorções relativas aos movimentos vibracionais associados ao grupo NH<sub>2</sub>: estiramentos assimétrico ( $\nu_{as}$ ) e simétrico ( $\nu_s$ ) e deformação angular no plano ( $\delta$ ), confirmando que a reação ocorreu. As bandas atribuídas aos estiramentos ( $\nu$ ) da ligação C-H (Csp<sup>2</sup>) ficaram entre 3154 e 3073 cm<sup>-1</sup>; bandas associadas ao estiramento ( $\nu$ ) do grupo ciano (C≡N) foram observadas entre 2240 e 2233 cm<sup>-1</sup> e associadas ao estiramento ( $\nu$ )

das ligações C=C e C=N oscilaram entre 1593 e 1469  $\text{cm}^{-1}$ . Os valores encontrados referentes às deformações angulares fora do plano ( $\gamma$ ) das ligações C-H ( $\text{Csp}^2$ ) do anel benzênico foram identificados entre 852 e 791  $\text{cm}^{-1}$ , confirmando o grau de substituição correspondente.

**Tabela 5:** Principais absorções na região do Infravermelho (FT/IR) dos derivados **3(a-e)**, sintetizados pela metodologia A.

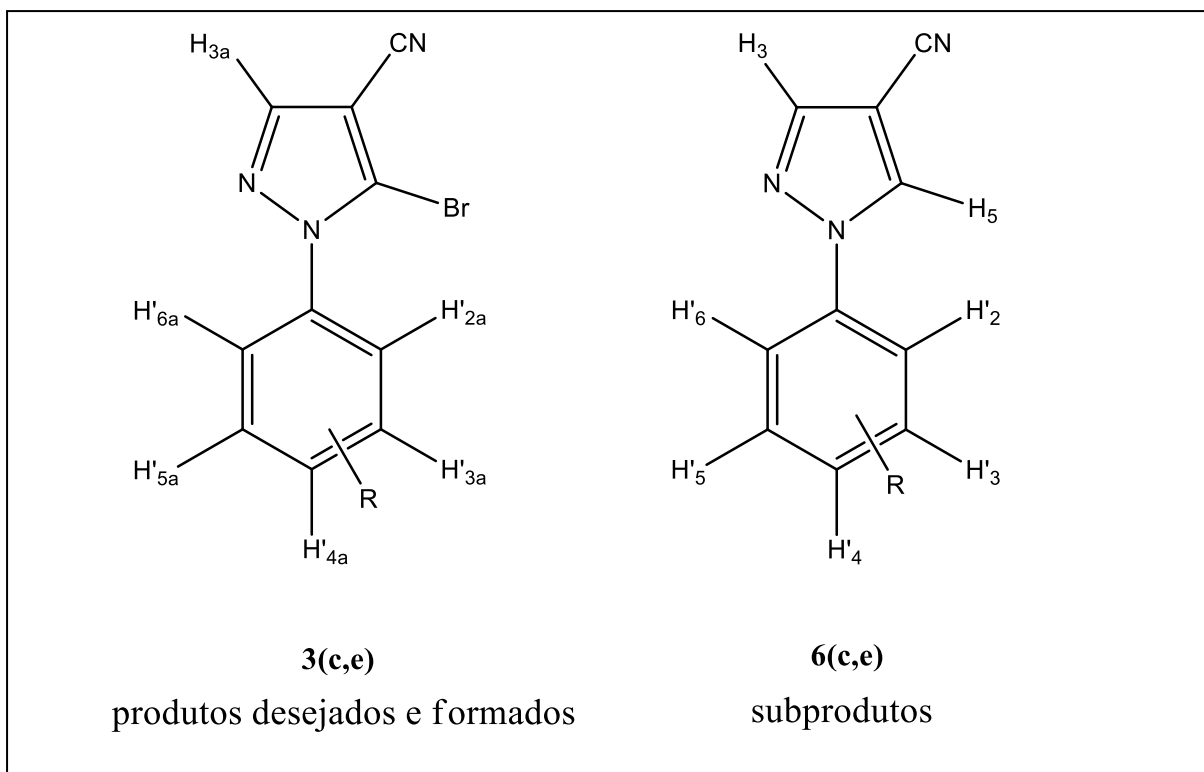
Grupo / Ligação química	Movimento vibracional	<b>3a</b> (4-Br)	<b>3b</b> (4-OCH <sub>3</sub> )	<b>3c</b> (3,5-diCl)	<b>3d</b> (4-Cl)	<b>3e</b> (4-F)
C-H ( $\text{Csp}^2$ )	Estiramento (v)	3126 e 3097	3144, 3114, 3073	3124, 3089, 3078	3154, 3128, 3101	3154, 3129, 3078
C≡N	Estiramento (v)	2240	2233	2238	2240	2233
C=C/C=N	Estiramento (v)	1588 a 1491	1545 a 1515	1593 a 1530	1548 a 1496	1547 a 1469
C-H (benzeno)	Def. angular fora do plano ( $\gamma$ )	791	827	852	825	834

A Cromatografia em Camada Fina (CCF) dos produtos, após isolamento, mostrou que havia uma mancha em formato de “8” para os derivados **3b** e **3e** e apenas uma mancha para os demais, mesmo com eluentes de polaridades distintas:  $\text{CHCl}_3$ , acetato de etila e metanol. Portanto, a separação por cromatografia em coluna não foi viável. As análises de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM) mostraram que tanto os produtos desejados **3(a-e)** quanto os subprodutos **6(a-e)** foram formados (Anexo C – Cromatogramas 1 a 5 / Espectros 14 a 18) e que as polaridades são muito semelhantes, uma vez que os tempos de retenção foram muito próximos. Por exemplo, o derivado **6c** foi identificado como um pico com área pequena, com tempo de retenção de 14,596 minutos, enquanto que o **3c** foi identificado como um pico com área maior e tempo de retenção de 15,260 minutos. Os valores encontrados para a relação massa-carga ( $m/z$ ) de todos os derivados e subprodutos obtidos por esta metodologia são próximos aos valores teóricos (Tabela 6). Optou-se por purificar os produtos obtidos através da recristalização antes de realizar a última etapa, porém não se conseguiu uma metodologia adequada para tal.

**Tabela 6:** Resultados de análise CG/EM dos derivados **3(a-e)** e **6(a-e)**, empregando a metodologia A.

Substância	R	<i>m/z</i> teórico (%)	<i>m/z</i> experimental (%)	área	% área
3a	4-Br	326,9 (100) 324,9 (51,4) 329,0 (48,8)	326,9 (100) 324,9 (51) 329,0 (49)	142223829	92,1
6a		247,0 (100) 249,0 (97,4)	247,0 (100) 249,0 (97)	12196565	7,9
3b	4-OCH <sub>3</sub>	277,0 (100) 279,0 (97,3)	277,0 (100) 279,0 (97)	14089653	77,2
6b		199,1 (100)	199,1 (100)	4155307	22,8
3c	3,5-diCl	316,9 (100) 314,9 (62) 318,9 (45)	317,0 (100) 315,0 (62) 319,0 (45)	8635005	98,5
6c		237,0 (100) 239,0 (63,9)	237,0 (100) 239,0 (64)	135466	1,5
3d	4-Cl	282,9 (100) 280,9 (77,4)	283,0 (100) 281,0 (77)	17231760	92,8
6d		203,0 (100) 205,0 (32)	203,1 (100) 205,1 (32)	1338334	7,2
3e	4-F	264,9 (100) 266,9 (97,3)	265,0 (100) 267,0 (97)	7004068	95,5
6e		187,0 (100)	187,1 (100)	327574	4,5
3f	3-Cl	não sintetizados			
6f					
3g	3-F				
6g					
3h	H				
6h					

As análises de RMN <sup>1</sup>H foram feitas para os produtos obtidos a partir dos intermediários **4c** e **4e**, confirmando a formação dos derivados propostos **3c** e **3e**, assim como os subprodutos **6c** e **6e** (Figura 45) (Anexo D – Espectros 19 e 20) (Tabela 7).



**Figura 44:** Estruturas dos derivados **3(c,e)** e **6(c,e)**.

### Derivados **3(c,e)**

O átomo de hidrogênio **H<sub>3a</sub>** foi identificado como simpleto com deslocamento químico ( $\delta$ ) em 8,18 ppm para **3c** e 8,15 ppm para **3e**. Não foi identificado átomo de hidrogênio **H<sub>5a</sub>** que seria ligado ao carbono 5 do anel pirazólico, corroborando com os resultados de CG/EM, que indicaram a entrada do átomo de bromo na posição 5 do anel pirazólico. Os átomos de hidrogênio do núcleo benzênico, **H'<sub>2a</sub>/H'<sub>6a</sub>** e **H'<sub>4a</sub>**, do derivado **3c** foram assinalados como simpleto com  $\delta = 7,69$  ppm. No derivado **3e**, **H'<sub>2a</sub>/H'<sub>6a</sub>** (equivalentes) gerou um sinal duplete de dupletos com  $\delta = 7,61$  ppm,  $J = 8,8$  e  $4,5$  Hz, proveniente do acoplamento *orto* com **H'<sub>3a</sub>/H'<sub>5a</sub>** e *meta* com o átomo de flúor. Os átomos **H'<sub>3a</sub>/H'<sub>5a</sub>** (equivalentes) foram assinalados como tripleto com  $\delta = 7,33$  ppm e  $J = 8,6$  Hz, devido ao acoplamento com **H'<sub>2a</sub>/H'<sub>6a</sub>** e flúor.

### Derivados **6(c,e)**

Os derivados **6(c,e)** também foram confirmados através de RMN  $^1\text{H}$ . O átomo de hidrogênio **H<sub>5</sub>** foi identificado como simpleto com  $\delta = 9,03$  ppm para **6c** e 8,88 ppm para **6e**. O átomo de hidrogênio **H<sub>3</sub>** também foi assinalado como simpleto com  $\delta = 8,14$  ppm e 8,10 ppm para **6c** e **6e**, respectivamente. Com relação aos átomos de hidrogênio do anel benzênico, no derivado **6c**, **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>** (equivalentes) foram atribuídos ao sinal duplete com  $\delta = 7,90$  ppm,  $J = 1,7$  Hz, e **H'<sub>4</sub>** como tripleto com  $\delta = 7,50$  ppm e  $J = 1,7$  Hz. As mesmas multiplicidades dos

átomos de hidrogênio benzênicos observadas para o derivado **3c** foram observadas para o subproduto **6c**.  $H'_2/H'_6$  (equivalentes) foram assinalados como duplete de dupletos com  $\delta=7,83$  ppm,  $J=8,9$  e  $4,5$  Hz, e  $H'_3/H'_5$  (equivalentes) como triplete com  $\delta=7,27$  ppm e  $J=8,7$  Hz.

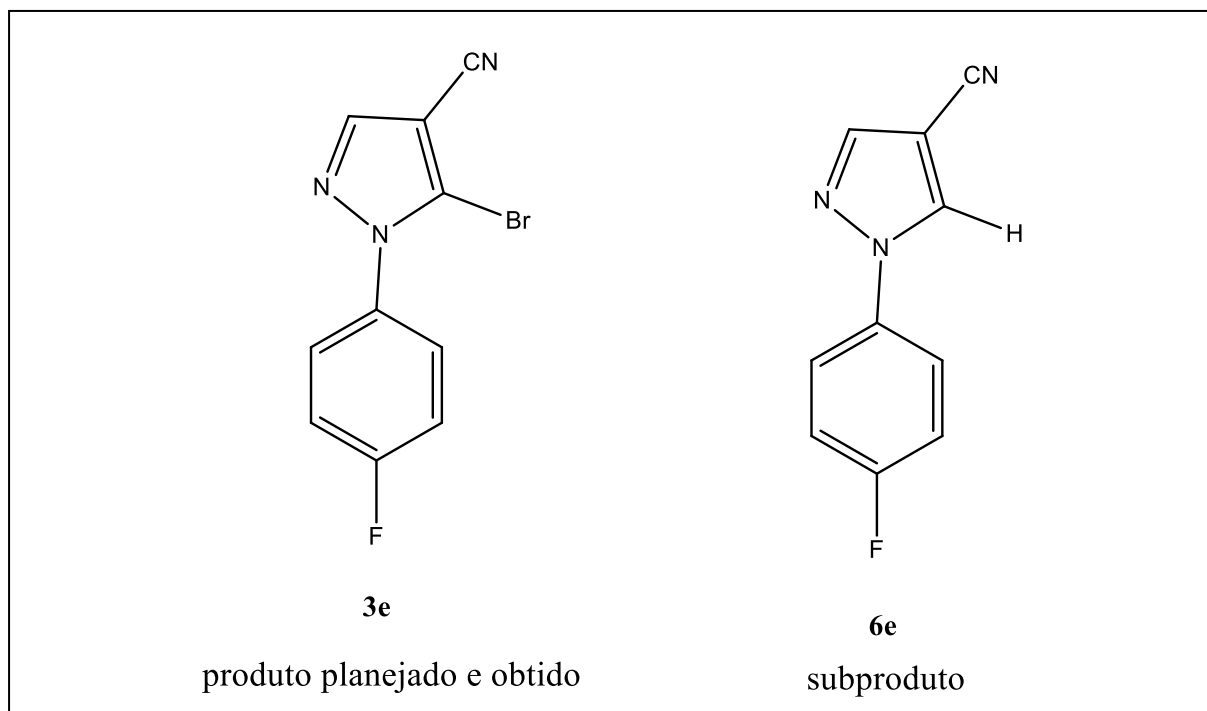
**Tabela 7:** Dados de RMN  $^1H$  (400MHz), em MeOD, relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz), dos derivados **3c/6c** e **3e/6e**, obtidos pela metodologia A.

Subst	R	$H_{3a}/H_3$	$H_5$	$H'_{2a}/H'_2$	$H'_{3a}/H'_3$	$H'_{4a}/H'_4$	$H'_{5a}/H'_5$	$H'_{6a}/H'_6$
<b>3c/6c</b>	<b>3,5-diCl</b>	8,18(s)/ 8,14(s)	9,03(s)	7,69(s)/ 7,90(d) (1,7 Hz)	---	7,69(s)/ 7,50(t) (1,7 Hz)	---	7,69(s)/ 7,90(d) (1,7 Hz)
<b>3e/6e</b>	<b>4-F</b>	8,15(s)/ 8,10(s)	8,88(s)	7,61(dd) (8,8;4,5Hz)/ 7,83(dd) (8,9;4,5Hz)	7,33(t) (8,6 Hz)/ 7,27(t) (8,7 Hz)	---	7,33(t) (8,6 Hz)/ 7,27(t) (8,7 Hz)	7,61(dd) (8,8;4,5Hz)/ 7,83(dd) (8,9;4,5Hz)

### 5.2.2 – Metodologia B (Brometo cuproso, Acetonitrila, Nitrito de isobutila)

Nesta metodologia, o objetivo foi tentar obter exclusivamente os derivados propostos **3(a-e)**, uma vez que, na metodologia A descrita anteriormente, houve a formação de subprodutos **6(a-e)** de difícil separação. A tentativa foi feita utilizando como matérias-primas o intermediário 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrila **4e**, nitrito de isobutila, brometo cuproso e acetonitrila como solvente, conforme metodologia descrita no item 4.1.2.2.

As análises que serão mostradas e discutidas adiante mostraram que, além do derivado planejado **3e**, houve também a formação do subproduto **6e** (Figura 45), assim como ocorreu na metodologia A.



**Figura 45:** Estruturas do produto planejado **3e** e subproduto **6e**.

Como nos derivados **3(a-e)** obtidos pela metodologia A, no espectro de absorção na região do Infravermelho (FT/IR) do derivado **3e** obtido via metodologia B (Anexo E – Espectro 21), não foram observadas absorções relativas aos movimentos vibracionais associados ao grupo  $\text{NH}_2$ : estiramentos assimétrico ( $\nu_{\text{as}}$ ) e simétrico ( $\nu_{\text{s}}$ ) e deformação angular no plano ( $\delta$ ), o que é um indicativo da ocorrência da desaminação.

Os estiramentos ( $\nu$ ) associados às ligações C-H ( $\text{Csp}^2$ ) foram atribuídos como bandas entre  $3134$  e  $3068\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que o estiramento ( $\nu$ ) relativo ao grupo ciano ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) foi identificado como uma banda em  $2233\text{ cm}^{-1}$ ; os estiramentos relacionados às ligações C=C e C=N variaram entre  $1547$  e  $1512\text{ cm}^{-1}$ . O valor encontrado para a deformação angular fora do plano ( $\gamma$ ) associado à ligação C-H ( $\text{Csp}^2$ ) do anel benzênico foi observado em  $837\text{ cm}^{-1}$ , confirmando o padrão *para* substituído.

Na tabela 8 são mostrados os resultados da Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM) (Anexo F – Cromatograma 6 / Espectro 22).

**Tabela 8:** Resultados de análise CG/EM **3e/6e**, com as respectivas áreas, empregando a metodologia B.

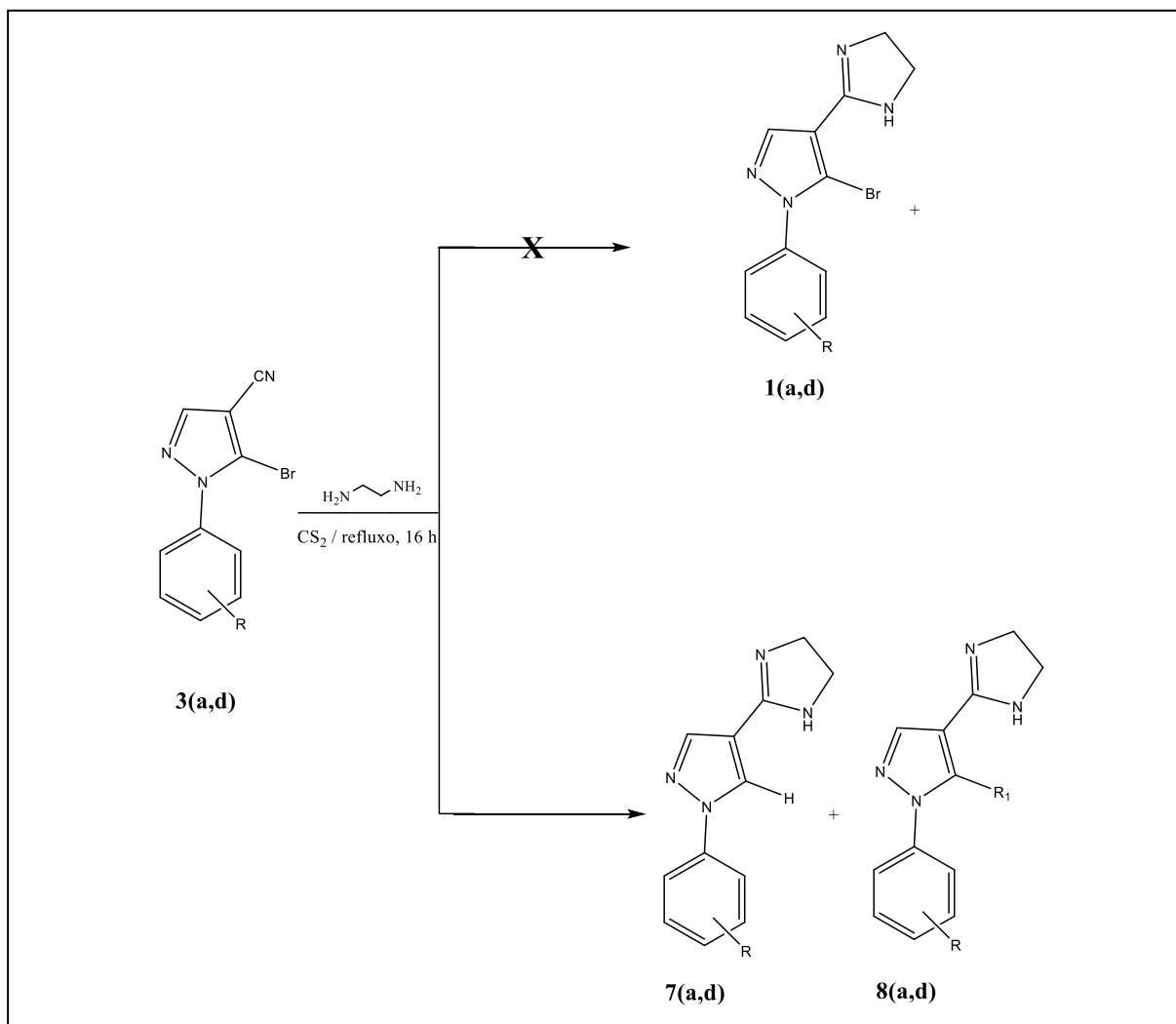
Substância	<i>m/z</i> teórico (%)	<i>m/z</i> experimental (%)	Área	Área (%)
<b>3e</b>	264,9 (100)	265,0 (100)	12541171	43,9
	266,9 (97,3)	267,0 (97)		
<b>6e</b>	187,0 (100)	187,1 (100)	16051657	56,1

O subproduto **6e** foi majoritário, de acordo com as áreas obtidas na CG/EM. Por esse motivo, os demais derivados não foram sintetizados, já que a metodologia se mostrou menos eficiente na síntese do derivado planejado **3e**.

### 5.3 – Terceira etapa: Síntese dos derivados 1-aril-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a-h)**

#### a) A partir dos derivados 1-aril-5-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **3(a-h)**

Na terceira etapa da síntese, os derivados **3(a-h)** reagem com etilenodiamina e dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>) em refluxo, conforme metodologia descrita no item 4.1.2.3.a. Foram realizadas tentativas de síntese a partir dos derivados **3(a,d)** obtidos através da metodologia A. As análises de CG/EM e espectrometria de massas de infusão mostraram que o átomo de bromo não está na posição 5 do pirazol. Dados de RMN <sup>1</sup>H sugerem a formação dos derivados 1-aril-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **7(a,d)** e um produto cuja estrutura precisa ser elucidada **8(a,d)** (Esquema 21). As tentativas de síntese dos derivados **1(b,c,e,f,g,h)** não foram realizadas, uma vez que os resultados obtidos para os derivados **1(a,d)** não mostraram a formação dos produtos desejados.



**Esquema 21:** Síntese dos derivados planejados **1(a,d)**, porém obtidos **7(a,d)** e **8(a,d)**.

Nos espectros de absorção na região do Infravermelho (FT/IR) (Anexo G – Espectros 23 e 24) dos derivados obtidos a partir dos derivados **3(a,d)** sintetizados via metodologia A, não foram observadas as bandas relativas ao estiramento ( $\nu$ ) do grupo  $\text{C}\equiv\text{N}$ . Em ambos os espectros, observou-se uma banda larga na região de aproximadamente  $3100\text{ cm}^{-1}$  atribuída aos estiramentos ( $\nu$ ) da ligação N-H. Os estiramentos assimétrico ( $\nu_{\text{as}}$ ) e simétrico ( $\nu_{\text{s}}$ ) relacionados à ligação CH ( $\text{Csp}^3$ ) foram identificados entre  $2996$  e  $2861\text{ cm}^{-1}$ . Para o estiramento ( $\nu$ ) da ligação  $\text{C}=\text{N}$  do anel imidazólico atribuiu-se as bandas na faixa de  $1615$  e  $1609\text{ cm}^{-1}$ . Os estiramentos relacionados às ligações  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{N}$  dos anéis aromáticos foram identificados como bandas entre  $1591$  a  $1489\text{ cm}^{-1}$  (Tabela 9).

**Tabela 9:** Principais absorções na região do Infravermelho (FT/IR) dos derivados **1(a,d)**.

Grupo / Ligação química	Movimento vibracional	1a (4-Br)	1d (4-Cl)
N-H	Estiramento ( $\nu$ )	3100	3100
CH ( $C_{sp^3}$ )	Estiramentos assimétrico e simétrico ( $\nu_{as}$ e $\nu_{s}$ )	2996 e 2892	2932 e 2861
C=N	Estiramento ( $\nu$ )	1615	1609
C=C/C=N (aromático)	Estiramento ( $\nu$ )	1571	1591 a 1489

As análises dos espectros de massas por infusão (Anexo H – Espectros 25 e 26, cromatograma 7) dos derivados obtidos mostram que as massas encontradas correspondem aos derivados **7a** e **7d**, ou seja, não foram identificados os derivados propostos **1a** e **1d**, assim como os subprodutos **8a** e **8d**, sendo estes detectados por RMN  $^1H$  (Tabela 10). No espectro do derivado **7a**, obtido pela técnica CG/EM, a relação  $m/z$  foi idêntica ao valor teórico. A presença do átomo de bromo foi confirmada pelo pico  $[M+2]$  com intensidade próxima ao pico relativo ao íon molecular. Para o derivado **7d**, a técnica utilizada foi infusão/ESI, obtendo-se a relação  $m/z$  igual a 247,4, para a espécie  $[M+H]$ , valor próximo ao teórico (erro = 0,12%). O pico  $[M+H+2]$  apresentou intensidade de aproximadamente 1/3 do pico do íon molecular, confirmando a presença de um átomo de cloro.

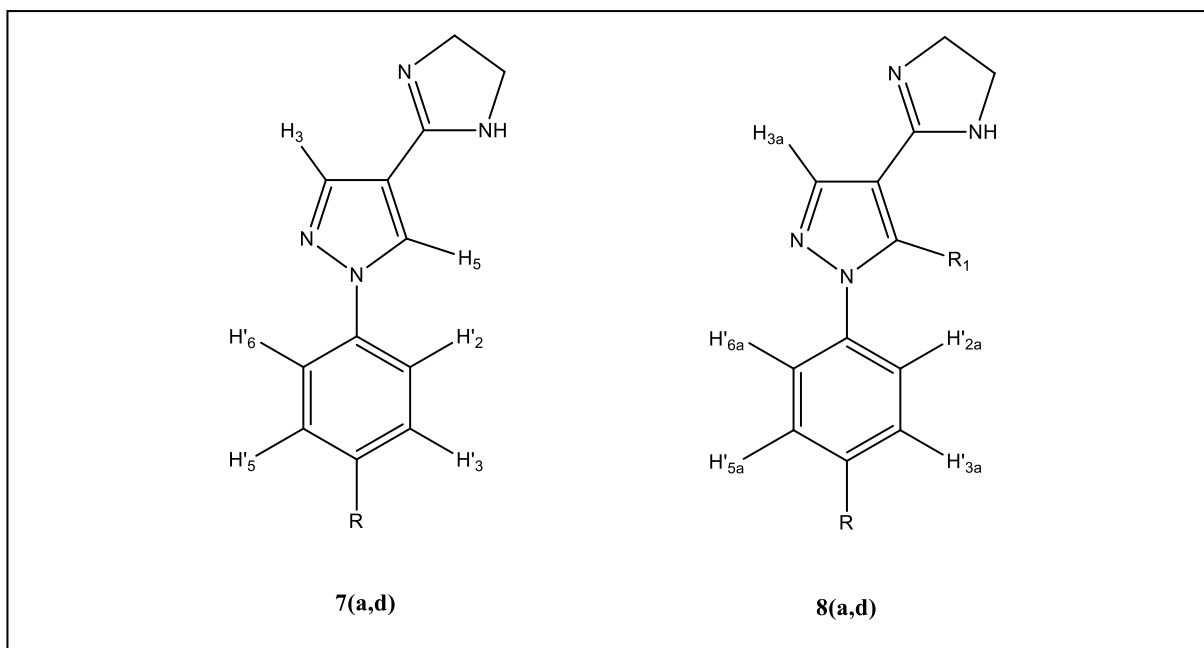
**Tabela 10:** Resultados de espectrometria de massas dos derivados **1(a,d)**, **7(a,d)** e **8(a,d)**.

Substância	R	$m/z$ teórico (%) [M + H]	$m/z$ experimental	Alguns contaminantes
<b>1a</b>	4-Br	369,9 (100%)* 367,9 (51,1%) 371,9 (48,4%)	não detectado	-
<b>7a</b>		290,0 (100%) 292,0 (97,3%)	290,0 (100%) 292,0 (97,3%)	
<b>8a</b>		-	não detectado	
<b>1d</b>	4-Cl	325,0 (100%) 327,0 (98,2%)	não detectado	119,4; 137,4 (DMSO) 214,5 ( <i>n</i> -BBS) 279,4; 339,4 (Triton)
<b>7d</b>		247,1 (100%) 249,1 (32%)	247,4 (100%) 249,4 (32%)	
<b>8d</b>		-	não detectado	

\* O  $m/z$  teórico corresponde ao pico  $[M]$ , pois foi analisado por CG/EM.

Keller, B.O., et al., *Anal. Chim. Acta.* **2008**, 627, 71.

Os resultados das análises de RMN  $^1H$  dos derivados **7a/8a** e **7d/8d** (Figura 46) (ANEXO I – Espectros 27 e 28) são mostrados na tabela 11.



**Figura 46:** Estruturas dos derivados **7(a,d)** e **8(a,d)**.

As análises de RMN  $^1\text{H}$  mostraram que existem 2 produtos, de acordo com os valores de integração. Para os derivados **7a** e **7d**, o átomo de hidrogênio **H<sub>5</sub>** foi identificado como simpleto, com  $\delta$  em 8,34 e 8,33 ppm, respectivamente. O átomo de hidrogênio **H<sub>3</sub>** foi atribuído como simpleto com  $\delta$  em 7,96 ppm para ambos os derivados. Foram observados sinais típicos de compostos benzênicos *para* substituídos, com os átomos **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>** (equivalentes) e **H'<sub>3</sub>/H'<sub>5</sub>** (equivalentes) apresentando padrões de acoplamento *orto*, com  $J = 8,5$  Hz. Observou-se também um simpleto com  $\delta$  em 3,77 ppm, tanto para o **7a** quanto para o **7d**, relativo aos quatro átomos de hidrogênio do grupo imidazólico.

Com relação aos derivados **8a** e **8d**, observou-se um sinal simpleto referente ao átomo de hidrogênio pirazólico (**H<sub>3a</sub>**), com  $\delta$  em 7,78 ppm (**8a**) e 7,80 ppm (**8d**). Não foi identificado o sinal referente ao **H<sub>5a</sub>**, indicando que tais compostos apresentam um substituinte não identificado na posição 5. Os padrões de acoplamento *orto* foram observados para **H'<sub>2a</sub>/H'<sub>6a</sub>** (equivalentes) e **H'<sub>3a</sub>/H'<sub>5a</sub>** (equivalentes), assim como foram identificados nos produtos **7a** e **7d**. Observou-se ainda um simpleto com 4 átomos de hidrogênio em 3,82 ppm e 3,91 ppm, para **8a** e **8d**, respectivamente, indicando a presença do grupo imidazólico.

**Tabela 11:** Dados de RMN-<sup>1</sup>H (500MHz), em CDCl<sub>3</sub>, relativos ao TMS, δ (ppm), *J* (Hz), dos derivados **7(a,d)** e **8(a,d)**.

Subst	R	H <sub>3</sub> /H <sub>3a</sub>	H <sub>5</sub>	H' <sub>2</sub> /H' <sub>2a</sub>	H' <sub>3</sub> /H' <sub>3a</sub>	H' <sub>5</sub> /H' <sub>5a</sub>	H' <sub>6</sub> /H' <sub>6a</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>7a</b>	4-Br	7,96(s)	8,34(s)	7,63(d) (8,5)	7,44(d) (8,5)	7,44(d) (8,5)	7,63(d) (8,5)	3,77 (s)
<b>8a</b>		7,78(s)	---	7,89(d) (8,5)	7,41(d) (8,5)	7,41(d) (8,5)	7,89(d) (8,5)	3,82 (s)
<b>7d</b>	4-Cl	7,96(s)	8,33(s)	7,63(d) (8,5)	7,44(d) (8,5)	7,44(d) (8,5)	7,63(d) (8,5)	3,77 (s)
<b>8d</b>		7,80(s)	---	7,89(d) (8,5)	7,41(d) (8,5)	7,41(d) (8,5)	7,89(d) (8,5)	3,91 (s)

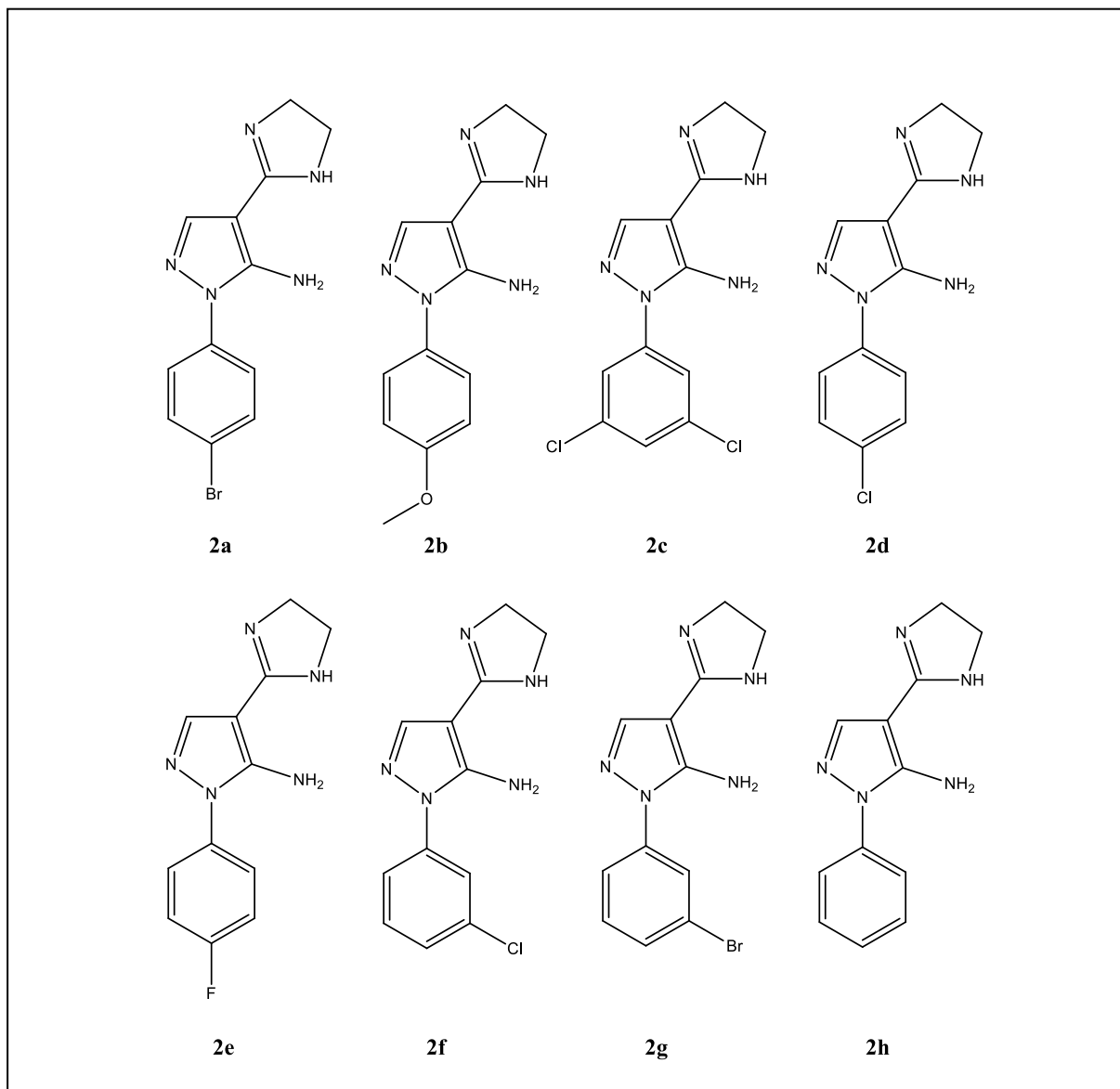
Como foi constatado que o átomo de bromo não estava presente nos produtos sintetizados, ou seja, os derivados planejados **1a** e **1d** não foram obtidos, optou-se pela tentativa de uma metodologia inédita para síntese dos produtos **1(a-h)** a partir dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)**, como descrito no item b abaixo.

### **b) A partir dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)****

Uma metodologia inédita foi utilizada na intenção de se obter os produtos propostos **1(a-h)**. A partir dos derivados **4(a-h)**, sintetizou-se os intermediários **2(a-h)**, que serviram de matérias-primas para síntese dos derivados **1(a-h)**.

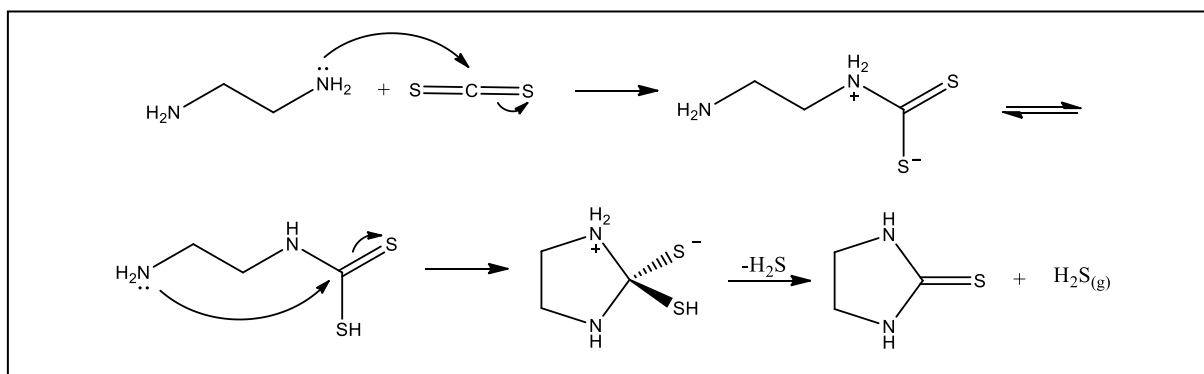
#### **b.1) Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)****

Os derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** (Figura 47) foram sintetizados a partir dos derivados 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)** com etilenodiamina e dissulfeto de carbono em reator de micro-ondas, conforme descrito no item 4.1.2.3.b.



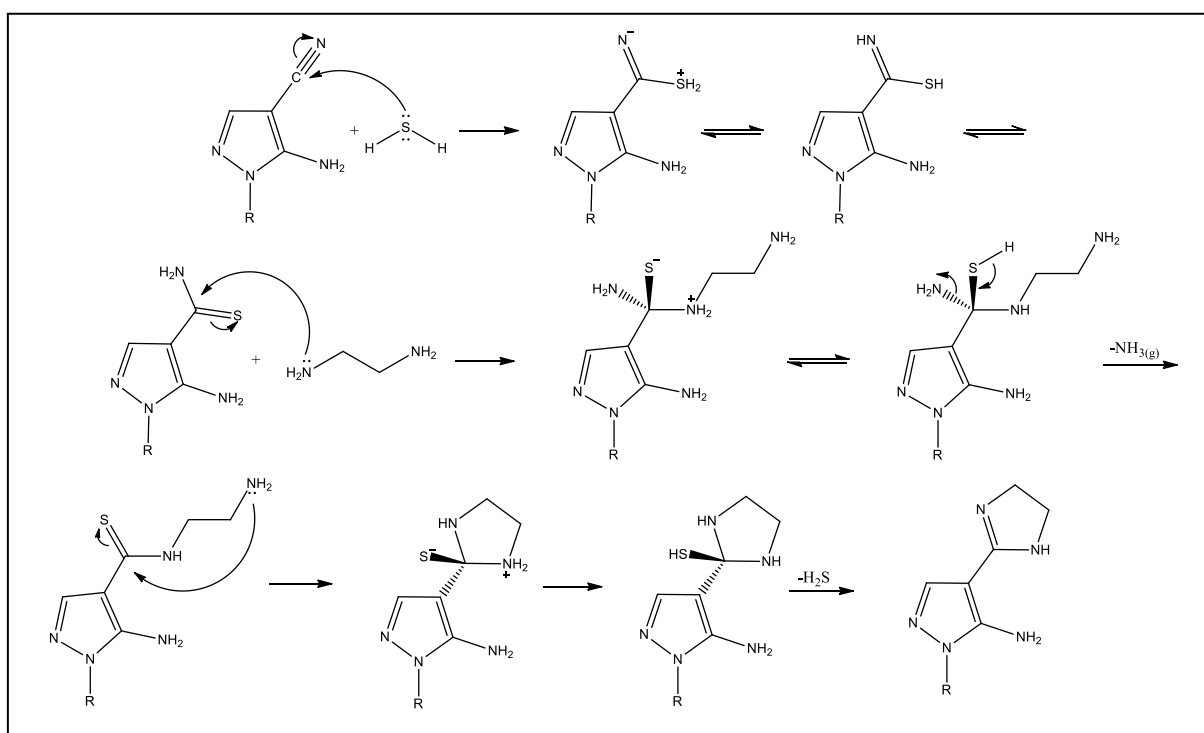
**Figura 47:** Estruturas dos derivados **2(a-h)** sintetizados.

Na primeira etapa da reação, a etilenodiamina realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do dissulfeto de carbono. Após, ocorre a ciclização seguida pela eliminação de sulfeto de hidrogênio gasoso e formação da tioureia cíclica (Esquema 22).



**Esquema 22:** Mecanismo de síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** – 1ª etapa.

O sulfeto de hidrogênio gerado na 1ª etapa faz uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do grupo ciano e após equilíbrio ácido-base gera o intermediário tioamida. Em seguida a EDA faz uma reação de adição nucleofílica ao átomo de carbono da tioamida e, após eliminação da amônia gera *N*-2-(aminoetil) tioamida. Na última etapa a eliminação de  $\text{H}_2\text{S}$  produz os derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** (Esquema 23).



**Esquema 23:** Mecanismo de síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** – etapas posteriores.

Nos espectros de absorção na região do Infravermelho (FT/IR) (Anexo J – Espectros 29 a 36) dos derivados obtidos não foram observadas as bandas relativas ao estiramento ( $\nu$ )

do grupo  $C\equiv N$ , o que é um indicativo que a reação se processou. Para o grupo amina ( $NH_2$ ) foram associadas as bandas correspondentes ao estiramento assimétrico ( $\nu_{as}$ ) entre 3425 e 3321  $cm^{-1}$ ; o estiramento simétrico ( $\nu_s$ ) entre 3283 e 3249  $cm^{-1}$ . A formação do anel imidazolínico é evidenciada pela presença das bandas referentes ao  $\nu$  da ligação  $C=N$ , na faixa de 1620 a 1595  $cm^{-1}$ . Os estiramentos relacionados às ligações  $C=C$  e  $C=N$  dos anéis aromáticos foram identificados como bandas entre 1594 e 1475  $cm^{-1}$ . As bandas entre 855 e 756  $cm^{-1}$  foram atribuídas à deformação angular fora do plano ( $\gamma$ ) da ligação  $C-H$  do anel benzênico, dependendo do grau de substituição (Tabela 12).

**Tabela 12:** Principais absorções no espectro de Infravermelho (FT/IR) dos derivados **2(a-h)**.

Grupo/ Ligação química	Movimento vibracional	2a (4-Br)	2b (4-OCH <sub>3</sub> )	2c (3,5-diCl)	2d (4-Cl)	2e (4-F)	2f (3-Cl)	2g (3-Br)	2h (H)
NH <sub>2</sub>	Estiramento assimétrico ( $\nu_{as}$ )	3387	3376	3424	3391	3362	3376	3321	3351
NH <sub>2</sub>	Estiramento simétrico ( $\nu_s$ )	3260	3274	3283	3264	3279	3280	3249	3264
C=N (imidazolina)	Estiramento ( $\nu$ )	1605	1601	1620	1605	1611	1609	1614	1595
C=C/ C=N	Estiramento ( $\nu$ )	1566 a 1490	1526 e 1512	1582 e 1568	1567 a 1492	1567 a 1483	1594 a 1484	1592 a 1474	1567 a 1489
C-H (benzeno)	Def. angular fora do plano ( $\gamma$ )	815	833	855	830	828	784	772	756

Os rendimentos e os pontos de fusão para os produtos **2(a-h)**, são mostrados na Tabela 13.

**Tabela 13:** Rendimentos e pontos de fusão dos derivados **2(a-h)**.

Substância	R	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	
			Experimental	Relatado na literatura
2a	4-Br	84	184-186	189-191
2b	4-OCH <sub>3</sub>	38	192-194	inédito
2c	3,5-diCl	72	104-106	109-111
2d	4-Cl	70	180-182	inédito
2e	4-F	66	164-166	inédito
2f	3-Cl	16	92-94	127-128
2g	3-Br	47	88-90	143-145
2h	H	35	134-136	135-136

Santos, M.S. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 7451.

Os rendimentos dos derivados obtidos ficaram na faixa de 16 a 84%. Os pontos de fusão aferidos para os derivados **2(a,c,h)** foram muito semelhantes aos reportados na literatura, enquanto que para os derivados **2(f,g)** os valores encontrados foram consideravelmente inferiores à literatura, o que pode ser justificado por diferenças nas metodologias para purificação. Os derivados **2(b,d,e)** são inéditos.

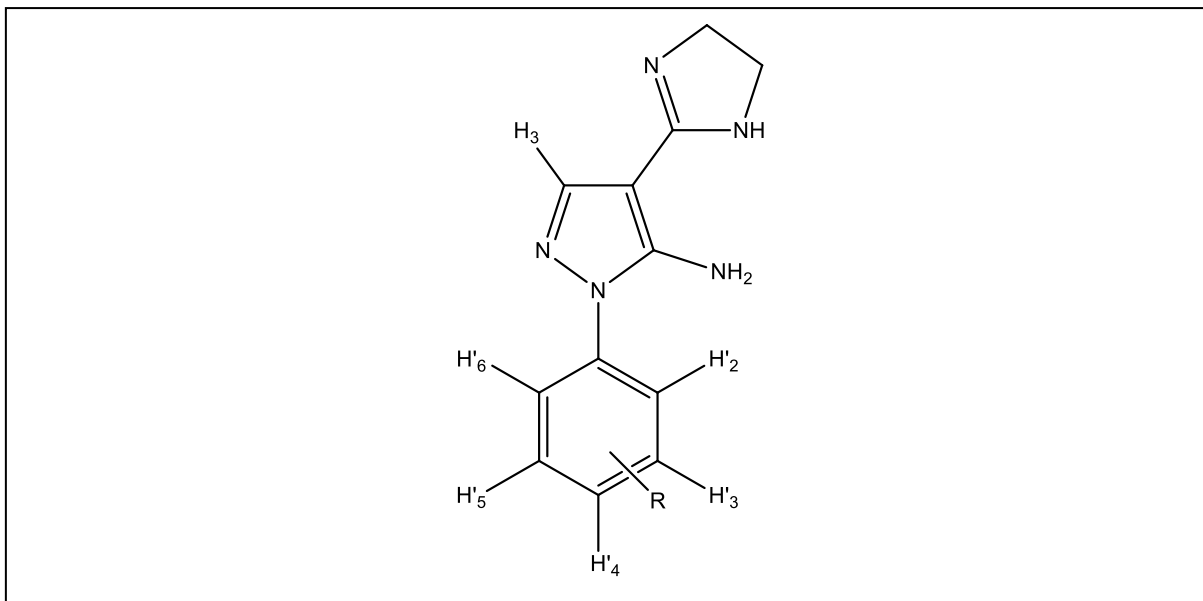
As análises dos dados obtidos através da Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM) (Anexo K – Cromatogramas 8 a 15/Espectros 37 a 44) mostram que todos os derivados **2(a-h)** foram obtidos. O produto **2b** estava contaminado, pois 3 picos foram identificados: o primeiro pico corresponde ao produto esperado, com área 429520 (24%), o segundo corresponde à matéria-prima **4b**, com área 653337 (37%) e o último, com área 704192 (39%) não foi identificado.

Para todos os produtos, o  $m/z$  experimental foi muito semelhante ao teórico, o que confirma a formação de tais derivados (Tabela 14).

**Tabela 14:** Resultados de análise CG/EM dos derivados **2(a-h)**.

Substância	R	$m/z$ teórico (%)	$m/z$ experimental (%)
<b>2a</b>	4-Br	305,03 (100%)	305,0 (100%)
		307,03 (98,3%)	307,0 (98%)
		306,03 (13,1%)	306,0 (13%)
<b>2b</b>	4-OCH <sub>3</sub>	257,13 (100%)	257,1 (100%)
		258,13 (14,3%)	258,1 (14%)
<b>2c</b>	3,5-diCl	295,04 (100%)	295,04 (100%)
		297,04 (64,2%)	297,04 (64,2%)
		296,04 (14,8%)	296,04 (14,8%)
<b>2d</b>	4-Cl	261,08 (100%)	261,1 (100%)
		263,08 (33%)	263,1 (33%)
		262,08 (15%)	262,1 (15%)
<b>2e</b>	4-F	245,11 (100%)	245,1 (100%)
		246,11 (13,1%)	246,1 (13%)
<b>2f</b>	3-Cl	261,08 (100%)	261,1 (100%)
		263,08 (33%)	263,1 (33%)
		262,08 (15%)	262,1 (15%)
<b>2g</b>	3-Br	305,03 (100%)	305,0 (100%)
		307,03 (98,3%)	307,0 (98%)
		306,03 (13,1%)	306,0 (13%)
<b>2h</b>	H	227,12 (100%)	227,1 (100%)
		228,12 (13,1%)	228,1 (13%)

Os resultados das análises de RMN <sup>1</sup>H dos 7 derivados **2(a,c-h)** (Figura 48) (ANEXO L – Espectros 45 a 51) são mostrados na tabela 15.



**Figura 48:** Estruturas dos derivados **2(a-h)**.

Em todos os derivados analisados, o átomo de hidrogênio pirazólico **H<sub>3</sub>** foi identificado como um sinal simpleto, com  $\delta$  na faixa de 7,68 e 7,72 ppm. Foi observado também um sinal simpleto relativo aos quatro átomos de hidrogênio metilênicos **CH<sub>2</sub>** do anel imidazolínico, na região de  $\delta$  entre 3,64 e 3,69 ppm. No espectro do produto *para*-substituído **2a**, foi possível identificar os dois dupletos relativos aos acoplamentos orto entre **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>** (equivalentes) e **H'<sub>3</sub>/H'<sub>5</sub>** (equivalentes), com  $\delta= 7,48$  e 7,68 ppm, respectivamente, com  $J= 8,7$  Hz. No entanto, o mesmo padrão não foi observado para o derivado *para*-substituído **2d**, onde os quatro átomos de hidrogênio **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>** e **H'<sub>3</sub>/H'<sub>5</sub>** foram assinalados como simpleto, com  $\delta= 7,55$  ppm, cuja integração é quatro vezes maior do que do sinal relativo ao **H<sub>3</sub>**. O terceiro derivado *para*-substituído, **2e**, possui um átomo de flúor, o que gera acoplamentos com os átomos de hidrogênio. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>** e **H'<sub>3</sub>/H'<sub>5</sub>** foram duplete de dupletos ( $J= 9,0; 4,5$  Hz), com  $\delta= 7,55$  ppm, e tripleto ( $J= 9,0$  Hz), com  $\delta= 7,28$  ppm, respectivamente. As multiplicidades esperadas para os átomos de hidrogênio **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>** e **H'<sub>4</sub>** do derivado **2c** foram observadas no espectro: duplete com  $\delta= 7,61$  ppm, para **H'<sub>2</sub>/H'<sub>6</sub>**, e tripleto,  $\delta= 7,72$  ppm, para **H'<sub>4</sub>**, ambos com  $J= 1,8$  Hz, típico de acoplamento *meta*. Nos espectros dos derivados *meta*-substituídos **2f** e **2g**, foi possível identificar o sinal tripleto referente a **H'<sub>2</sub>**, com  $\delta= 7,61$  ppm ( $J= 1,5$  Hz) e 7,76 ppm ( $J= 1,8$  Hz), respectivamente. Os demais átomos de hidrogênio do anel benzênico no derivado **2f** foram assinalados como multiplete na faixa de  $\delta= 7,42$  a 7,53 ppm. No caso do derivado **2g**, **H'<sub>5</sub>** foi identificado como tripleto com  $\delta= 7,45$  ppm e  $J= 8,0$  Hz, enquanto **H'<sub>4</sub>** e **H'<sub>6</sub>** como multiplete na região de  $\delta=7,55$  a 7,60 ppm. Por fim, no espectro do derivado **2h**, todos os os cinco átomos de hidrogênio do núcleo benzênico foram identificados como multipletos em 2 regiões: 7,42 a 7,45 ppm e 7,53 a 7,54 ppm.

**Tabela 15:** Dados de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz e 500 MHz), em MeOD, relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz), dos derivados **2(a,c-h)**.

#	R	H <sub>3</sub>	H' <sub>2</sub>	H' <sub>3</sub>	H' <sub>4</sub>	H' <sub>5</sub>	H' <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>2a</b>	<b>4-Br</b>	7,69 (s)	7,48 (d) (8,7)	7,68 (d) (8,7)	-	7,68 (d) (8,7)	7,48 (d) (8,7)	3,65 (s) (4H)
<b>2c</b>	<b>3,5-diCl</b>	7,72 (s)	7,61 (d) (1,8)	-	7,50 (t) (1,8)	-	7,61 (d) (1,8)	3,69 (s) (4H)
<b>2d</b>	<b>4-Cl</b>	7,69 (s)	7,55 (s)	7,55 (s)	-	7,55 (s)	7,55 (s)	3,65 (s) (4H)
<b>2e</b>	<b>4-F</b>	7,68 (s)	7,55 (dd) (9,0;4,5)	7,28 (t) (9,0)	-	7,28 (t) (9,0)	7,55 (dd) (9,0;4,5)	3,64 (s) (4H)
<b>2f</b>	<b>3-Cl</b>	7,70 (s)	7,61 (t) (1,5)	-	7,42-7,45 (m) e 7,51-7,53 (m)			3,65 (s) (4H)
<b>2g</b>	<b>3-Br</b>	7,69 (s)	7,76 (t) (1,8)	-	7,55-7,60 (m)	7,45 (t) (8,0)	7,55-7,60 (m)	3,65 (s) (4H)
<b>2h</b>	<b>H</b>	7,69 (s)	7,42 – 7,45 (m) e 7,53 – 7,54 (m)					3,65 (s) (4H)

Nas análises de RMN <sup>13</sup>C dos 7 derivados **2(a,c-h)** (Tabela 16) (Anexo M – Espectros 52 a 58) os átomos de carbono da ligação C=N do núcleo imidazolínico foram assinalados com  $\delta$  entre 162,4 e 162,8 ppm. Os átomos de carbono metilênicos não foram identificados, pois os sinais foram sobrepostos pelo sinal relativo ao solvente empregado, no caso metanol deuterado. Todavia, nas análises de DEPT-135 foi possível identificar tais carbonos na região de  $\delta$  49,0 a 49,7 ppm. Os átomos de carbono do anel pirazólico, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub>, foram identificados através dos sinais com  $\delta$ =140,0 a 141,5 ppm (C<sub>3</sub>), 95,6 a 96,0 ppm (C<sub>4</sub>) e 148,9 a 149,5 ppm (C<sub>5</sub>). Os sinais relativos aos átomos de carbono do anel benzênico foram observados na região típica de carbono aromático: 133,2 a 139,3 ppm (C'<sub>1</sub>), 123,7 a 127,9 ppm (C'<sub>2</sub>), 117,5 a 141,2 ppm (C'<sub>3</sub>), 122,5 a 134,9 ppm (C'<sub>4</sub>), 117,5 a 141,2 ppm (C'<sub>5</sub>) e 123,7 a 127,2 ppm (C'<sub>6</sub>). No espectro do derivado fluorado **2e**, foram observados os acoplamentos entre os átomos de carbono e flúor: <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 244 Hz (C'<sub>4</sub>), <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 24 Hz (C'<sub>3</sub>/ C'<sub>5</sub>) e <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 8 Hz (C'<sub>2</sub>/ C'<sub>6</sub>). Todos os átomos de carbono sp<sup>2</sup> ligados a um átomo de hidrogênio foram confirmados nos espectros de DEPT-135.

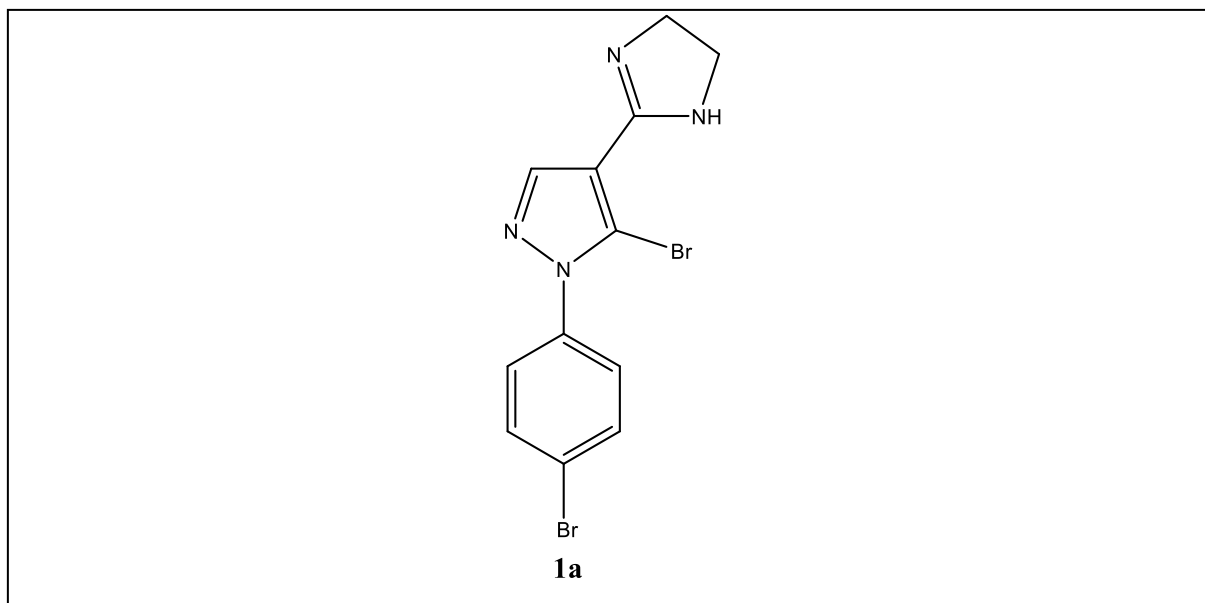
**Tabela 16:** Dados de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz e 125 MHz), em MeOD, relativos ao TMS,  $\delta$  (ppm), dos derivados **2(a,c-h)**.

Subst	R	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C' <sub>1</sub>	C' <sub>2</sub>	C' <sub>3</sub>	C' <sub>4</sub>	C' <sub>5</sub>	C' <sub>6</sub>	C=N	CH <sub>2</sub> *
2a	4-Br	140,4	95,7	148,9	138,5	127,5	133,9	122,5	133,9	127,5	162,5	49,7
2c	3,5-diCl	141,5	95,5	149,5	137,0	123,7	141,2	128,8	141,2	123,7	162,4	49,1
2d	4-Cl	140,5	95,8	149,1	138,2	126,9	130,9	134,9	130,9	126,9	162,7	49,0
2e	4-F	140,0	95,6	149,0	137,9	127,9	117,5	163,6	117,5	127,9	162,6	49,0
2f	3-Cl	140,7	96,0	149,1	136,2	125,3	132,1	125,3	129,1	123,4	162,7	49,0
2g	3-Br	140,6	95,8	149,0	138,4	123,8	132,2	132,0	128,2	123,8	162,5	49,0
2h	H	140,1	95,6	148,9	139,3	125,7	130,9	129,4	130,9	125,7	162,8	49,1

\* valores conforme espectro DEPT-135.

## b.2) Síntese dos derivados 1-aryl-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis 1(a-h)

No intuito de obter os produtos propostos **1(a-h)**, outra metodologia foi utilizada. Esta consiste na reação dos derivados 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis **2(a-h)** com brometo cuproso e nitrito de isobutila na presença de acetonitrila em reator de micro-ondas, conforme metodologia descrita no item 4.1.2.3.b.2. A tentativa de síntese foi feita a partir do intermediário **2a** e o produto desejado foi obtido de acordo com a análise de espectrometria de massas de infusão/ESI (Figura 49). O rendimento bruto da reação foi de 15%.



**Figura 49:** Estrutura do produto final **1a**.

O espectro de absorção na região do Infravermelho (FT/IR) (Anexo N – Espectro 59) do produto obtido mostra o estiramento ( $\nu$ ) atribuído à ligação N-H na região de  $3407\text{ cm}^{-1}$ . Os estiramentos assimétricos ( $\nu_{\text{as}}$ ) e simétricos ( $\nu_{\text{s}}$ ) relacionados à ligação CH ( $\text{Csp}^3$ ) foram identificados entre  $2964$  e  $2888\text{ cm}^{-1}$ . Os estiramentos ( $\nu$ ) do grupo C=N foram atribuídos às bandas em  $1671$  e  $1613\text{ cm}^{-1}$ . Os estiramentos relacionados às ligações C=C foram identificados como bandas entre  $1585$  a  $1492\text{ cm}^{-1}$ .

A análise do Espectro de Massas (Anexo N – Espectro 60) do derivado **1a** mostrou a relação  $m/z$  experimental idêntica à teórica para a espécie  $[\text{M}+\text{H}]$ , incluindo as intensidades relativas a cada pico (Tabela 17). Os demais derivados não foram sintetizados, pois a nova metodologia utilizada foi testada no final do trabalho experimental. As análises de RMN estão em andamento.

**Tabela 17:** Resultados de espectrometria de massas do derivado **1a**.

Substância	R	$m/z$ teórico (%) [M + H]	$m/z$ experimental	Outros
<b>1a</b>	4-Br	370,9 (100%)	370,9 (100%)	239,0 (PEG) 292,9; 317,0 (Triton)
		368,9 (51,1%)	368,9 (51%)	
		372,9 (48,4%)	372,9 (48%)	

## 5.4 – Testes de atividade antiprotozoária

### 5.4.1 – Atividade antitripanossoma

A citotoxicidade foi avaliada em células VERO, provenientes do rim de macaco verde (ATCC<sup>®</sup>CCL81<sup>TM</sup>), em triplicata, Laboratório de Ultraestrutura Celular. Os valores de CC<sub>50</sub> para os derivados **2(a,e,g)** foram maiores que 500 µM, ao passo que, para o produto **2c**, o CC<sub>50</sub> foi igual a 338,86 µM. O fármaco de referência utilizado foi o benzonidazol, cujo valor de CC<sub>50</sub> foi maior do que 500 µM (Tabela 18). Os resultados para todos os derivados analisados mostraram uma baixa citotoxicidade, o que é desejável para um fármaco. No entanto, experimentos de IC<sub>50</sub> estão em andamento para avaliar a atividade antitripanossoma e, conseqüentemente, o índice de seletividade (SI).

**Tabela 18:** Valores de CC<sub>50</sub> para os derivados **2(a,c,e,g)**.

Substância	R	CC <sub>50</sub> (µM) - Células VERO			
		1ª análise	2ª análise	3ª análise	Média
<b>2a</b>	4-Br	>500	>500	>500	>500
<b>2c</b>	3,5-diCl	319,83	338,58	358,17	338,86
<b>2e</b>	4-F	>500	>500	>500	>500
<b>2g</b>	3-Br	>500	>500	>500	>500
<b>Benzonidazol</b>		>500	>500	>500	>500

## 6 – Conclusões e perspectivas

Os intermediários gerados na primeira etapa, 5-amino-1-*aryl*-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-h)** foram obtidos com rendimentos na faixa de 78 a 96%. Os derivados 1-*aryl*-5-bromo-1*H*-pirazol-carbonitrilas **3(a-e)** foram obtidos pela metodologia A, assim como os subprodutos 1-*aryl*-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6(a-e)**. Na tentativa de obter apenas os derivados planejados, a metodologia B foi utilizada a partir do derivado **4e**, porém a quantidade dos subprodutos **6e** foi superior ao **3e**, o que inviabilizou o uso da mesma. Na última etapa, as análises mostraram que os produtos 1-*aryl*-5-bromo-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **1(a,d)** não foram obtidos a partir dos intermediários **3(a,d)**, mas, sim, os derivados 1-*aryl*-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **7(a,d)**, além dos produtos substituídos na posição 5 do pirazol **8(a,d)**, cujas estruturas não foram elucidadas.

Visando obter os derivados inéditos **1(a-h)**, utilizando uma outra rota sintética, os derivados 5-amino-1-*aryl*-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **2(a-h)** foram sintetizados com rendimentos entre 16 e 84%, sendo os produtos **2b**, **2d** e **2e** inéditos. O derivado **2a** foi utilizado como matéria-prima para síntese do produto final **1a**, com 15% de rendimento, de modo que as análises de CG/EM mostraram a obtenção de tal produto, contudo, experimentos de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C devem ser feitos de modo a confirmar a estrutura proposta.

Os derivados **2(a,c,e,g)** foram avaliados quanto à citotoxicidade em células VERO e mostraram altos valores de CC<sub>50</sub>, todos acima de 500 μM, exceto o derivado **2c**, cujo valor foi de 338,86 μM. Embora experimentos de IC<sub>50</sub> estejam em andamento, os valores de CC<sub>50</sub> obtidos se encaixam no perfil desejável de um fármaco. Os demais derivados da série **2** ainda estão sendo avaliados.

Como perspectivas, pretende-se obter os derivados **1(b-h)** e testar todos da série em questão quanto à atividade antileishmania. Espera-se que os compostos das séries **1(a-h)** e **2(a-h)** gerem resultados promissores quanto as atividades antileishmania e antitripanossoma, respectivamente, e sirvam como protótipos para novas modificações moleculares.

## 7 – Referências

- ALAM, O. *et al.* Synthesis and anti-inflammatory activity of some new thiadiazole linked pyrazole benzene sulphonamides as cyclooxygenase inhibitors. **Orient. J. Chem.**, v. 31, n. 4, p. 1873–1885, 2015.
- ALLOUCHE, F. *et al.* Synthesis of new pyrazolopyrimidinedithiones and pyrazolopyrimidinephosphines from aminocyanopyrazoles. **Synth. Commun.**, n. 41, p. 1500–1507, 2011.
- ANDREWS, K. T.; FISHER, G.; SKINNER-ADAMS, T. S. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. **Int. J. Parasitol. Drugs Resist.**, v. 4, n. 2, p. 95–111, 2014.
- ANDRZEJEWSKA, M. *et al.* Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 37, n. 12, p. 973–978, 2002.
- ARCH, B.; KREUTZBERGER, A.; BERLIN, F. U. 1-(Halogenphenyl) substituierte 4,6-Diaminopyrazolo[3,4-d] pyrimidine. **Arch. Pharm.**, v. 614, p. 610–614, 1979.
- ARORA, P. *et al.* Importance of heterocyclic chemistry: A review. **IJPSR**. v. 3, n. 09, p. 12–15, 2012.
- BATES, P. A. E. Leishmania sand fly interaction: progress and challenges. **Curr. Opin Microbiol.**, v. 11, n. 4, p. 340–344, 2008.
- BAVADEKAR, S. A. *et al.* Bioisosteric phentolamine analogs as selective human alpha(2)-versus alpha(1)-adrenoceptor ligands. **Eur. J. Pharm.**, v. 590, n. 1-3, p. 53–60, 2008.
- BERMUDEZ, J. *et al.* Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. **Acta Trop.**, v. 156, p. 1–16, 2016.
- BOECHAT, N.; PINHEIRO, L.C.S. Leishmaniasis: an overview of new synthetic antileishmanial candidates. In: BEATRIZ, A.; LIMA, D.P. Recent advances in the synthesis of organic compounds to combat neglected tropical diseases. Sharjah: Bentham, p. 63-121, 2014.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, p. 2498–2498, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana**, 2ª ed. Brasília, DF, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**, 1ª ed. 5ª reimp. Brasília, DF, 2014.

BRETNER, M. *et al.* Synthesis and biological activity of 1*H*-benzotriazole and 1*H*-benzimidazole analogues – inhibitors of the NTPase / helicase of HCV and of some related Flaviviridae. **Antivir. Chemother.**, p. 315–326, 2005.

CALCATERRA, N. E.; BARROW, J. C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). **ACS Chem. Neur.**, v. 5, n. 4, p. 253–260, 2014.

ČASAR, Z. Historic Overview and Recent Advances in the Synthesis of Super-statins. **Curr. Org. Chem.**, v. 14, n. 8, p. 816–845, 2010.

CHENG, C. C.; ROBINS, R. K. Potential purine antagonists. VI. Synthesis of 1-Alkyl- and 1-Aryl-4-substituted pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidines. **J. Org. Chem.**, v. 21, p. 1240–1256, 1956.

CLAYTON, J. Chagas disease 101. **Nature**, v. 465, n. 7301, p. S4–S5, 2010.

COELHO, A. C. *et al.* Characterization of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* promastigotes resistant to pentamidine. **Exp. Parasitol.**, v. 120, n. 1, p. 98–102, 2008.

CROFT, S. L. Monitoring drug resistance in leishmaniasis. **Trop. Med. Int. Health**, v. 6, n. 11, p. 899–905, 2001.

CROFT, S. L.; BARRETT, M. P.; URBINA, J. A. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. **Trends Parasitol.**, v. 21, n. 11, p. 508–512, 2005.

CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis - Current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends Parasitol.**, v. 19, n. 11, p. 502–508, 2003.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug resistance in leishmaniasis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 19, n. 1, p. 111–126, 2006.

CROUCH, R. D. Synthetic routes toward 2-substituted 2-imidazolines. **Tetrahedron**, v. 65, n. 12, p. 2387–2397, 2009.

DIAS, J. C. P. *et al.* 2nd Brazilian consensus on Chagas disease, 2015. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, p. 3–60, 2016.

ESCH, K.J.; PETERSEN, C.A. Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion Animals. **Clin. Microb. Rev.**, v. 26, n. 1, p.58–85, 2013.

FAIOES, V. S *et al.* Effectiveness of novel 5-(5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-tetrazole derivatives against promastigotes and amastigotes of *Leishmania Amazonensis*. **Chem. Biol. Drug. Des.**, v. 83, n. 3, p. 272–277, 2014.

FARIA, J. V. *et al.* Synthesis and activity of novel tetrazole compounds and their pyrazole-4-carbonitrile precursors against *Leishmania sp.* **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 23, n. 23, p. 6310–6312, 2013.

FERM, R. J.; RIEBSOMER, J. L. The chemistry of the 2-imidazolines and imidazolidines. **Chem. Rev.**, v. 54, n. 1, p. 593–613, 1954.

FERREIRA, L. G.; OLIVEIRA, M. T.; ANDRICOPULO, A. D. Advances and progress in Chagas disease drug discovery. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 16, n. 20, p. 2290–2302, 2016.

FERREIRA, S.H.; VANE, J.R. New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. **Annu. Ver. Pharmacol. Toxicol.**, v. 14, p. 57-73, 1974.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 42, n. 2, p. 167–194, 2006.

FRISHMAN, W.H.; YU, A. Imidazoline receptor agonist drugs: A new approach to the treatment of systemic hypertension. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 36, p. 98–111, 1996.

GIORGIONI, G. *et al.* Novel imidazoline compounds as partial or full agonists of D<sub>2</sub>-like dopamine receptors inspired by I<sub>2</sub>-imidazoline binding sites ligand 2-BFI. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 18, n. 19, p. 7085–7091, 2010.

GOGOI, P.; KONWAR, D. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon-nitrogen bonds in water. **Tetrahedron Lett.**, v. 47, n. 1, p. 79–82, 2006.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

GUPTA, S. *et al.*, Synthesis of *N*-aryl-5-amino-4-cyanopyrazole derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 43, p. 771–780, 2008.

HARDEN, F.A; QUINN, R.J.; SCAMMELLS, P.J. Synthesis and adenosine receptor affinity of a series of pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidine analogues of 1-methylisoguanosine. **J. Med. Chem.**, v.34, p. 2892–2898, 1991.

HIGGINS, G. L. *et al.* Pediatric poisoning from over-the-counter imidazoline-containing products. **Annals Emerg. Med.**, v. 20, n. 6, p. 655–658, 1991.

HOTE, S. V; BHOYAR, S. P. Heterocyclic Compound – A Review. **IOSR**, p. 43–46, 2014.

JISHKARIANI, D. *et al.* Cu(I)-catalyzed regioselective synthesis of pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazoles. **J. Org. Chem.**, v.77, 5813–5818, 2012.

JORGE, P. A. R. *et al.* Efeitos da atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 4, p. 314–319, 2005.

JUNEJO, J. *et al.* Facile Synthesis, antibacterial activity and molecular properties prediction of some new 1,3-dihydroimidazol-2-thione derivatives. **Lett. Drug Des. Disc.**, n. 8, p. 763–768, 2011.

Kairos: Revista de Ciência e Tecnologia para sua Farmácia. Referência. Disponível em:<[brasil.kairosweb.com](http://brasil.kairosweb.com)>. Acesso em: 31 mar. 2016.

KELLER, B.O. *et al.* Interferences and contaminants encountered in moder mass spectrometry. **Anal. Chim. Acta**, v. 627, 71-81, 2008.

KETER, F. K.; DARKWA, J. Perspective: The potential of pyrazole-based compounds in medicine. **BioMetals**, v. 25, n. 1, p. 9–21, 2012.

KHAN, M.A.; FREITAS, A.C.C. Pyrazole derivatives I. Synthesis of some cyanopyrazole. **Rev. Latinoamer. Quim.**, v.13, p. 100–102,1982.

KNORR, L. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, 16, 2597–2599, 1883.

LEVI, G.C.; NETO, V.A. Tratamento, pelo metronidazol, de pacientes com a forma crônica da doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, vol. IV, n. 3, p. 173-175, 1970.

LI, M.; ZHAO, B. X. Progress of the synthesis of condensed pyrazole derivatives (from 2010 to mid-2013). **Eur. J. Med. Chem.**, v. 85, p. 311–340, 2014.

LIMA, E.B.; PORTO, C.; *et al.* Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. **An. Bras. Dermatol.**, v. 82, p.111-124, 2007.

LIU, H.; DU, D. M. Recent advances in the synthesis of 2-imidazolines and their applications in homogeneous catalysis. **Adv. Synth. Catal.**, v. 351, n. 4, p. 489–519, 2009.

LOZANO, R. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, 2012.

MAYENCE, A. *et al.* Piperazine-linked bisbenzamidines: A novel class of antileishmanial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 39, n. 6, p. 547–553, 2004.

MELO, J. O. F. *et al.* Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006.

MIRKHANI, V. *et al.* Rapid and efficient synthesis of 2-imidazolines and bis-imidazolines under ultrasonic irradiation. **Tetrahedron Lett.**, v. 47, n. 13, p. 2129–2132, 2006.

MISHRA, J.; SAXENA, A.; SINGH, S. Chemotherapy of Leishmaniasis: Past , Present and Future. **Curr. Med. Chem.**, p. 1153–1169, 2007.

MOURA, R.M.; CERESER, K.M.M. Aspectos farmacológicos do citrato de sildenafil no tratamento da disfunção erétil. **Rev. Bras. Med.**, v. 59, n. 4, p. 265–275, 2002.

NAGLE, A. S. *et al.* Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. **Chem. Rev.**, v. 114, n. 22, p. 11305–47, 2014.

PACE, D. Leishmaniasis. **J. Infect.**, v. 69, n. S1, p. S10–S18, 2014.

PADWAL, R. S.; MAJUMDAR, S. R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. **Lancet**, v. 369, n. 9555, p. 71–77, 2007.

PAUCAR, R.; MORENO-VIGURI, E.; PÉREZ-SILANES, S. Challenges in Chagas Disease Drug Discovery: A Review. **Curr. Med. Chem.**, v. 23, n. 28, p. 3154–3170, 2016.

PECHMANN, H.V. Pyrazol aus Acetylen and Diazomethan. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 31, n. 3, p. 2950–51, 1898.

PÉREZ-MOLINA, J. A. *et al.* Old and new challenges in Chagas disease. **Lancet Infect. Dis.**, v. 15, n. 11, p. 1347–1356, 2015.

PORE, V. S. *et al.* Design and synthesis of new fluconazole analogues. **Org. Biomol. Chem.**, v. 13, n. 23, p. 6551–6561, 2015.

RAJAO, M.A., *et al.* Unveiling benznidazole's mechanism of action through overexpression of DNA repair proteins in *Trypanosoma cruzi*. **Environm. Mol. Mutagen.**, v.55, n.5, p. 309–321, 2014.

REMKO, M.; VAN DUIJNEN, P. T.; SWART, M. Theoretical study of molecular structure, tautomerism, and geometrical isomerism of *N*-Methyl- and *N*-Phenyl-substituted cyclic imidazolines, oxazolines, and thiazolines. **Struct. Chem.**, v. 14, n. 3, p. 271–278, 2003.

SAINI, M. S. *et al.* a Review: Biological significances of heterocyclic compounds. **Internat J. Pharma. Sci. Res.**, v. 4, n. 3, p. 66–77, 2013.

SAKATA, R. K.; NUNES, M. H. G. Analgesics use for kidney failure. **Rev. Dor. SP**, v. 15, n. 3, p. 224–229, 2014.

SANTOS, M.S. *et al.* Synthesis and Antileishmanial Activity of New 1-aryl-1*H*-Pyrazole-4-carboximidamides Derivatives. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 22, n. 2, p. 352–358, 2011.

SANTOS, M. S. *et al.* Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazole derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 21, n. 24, p. 7451–7454, 2011.

SANTOS, M.S. Planejamento e síntese de derivados azólicos para avaliação das atividades leishmanicida e antibacteriana. 2009. 368f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, 2009.

SARAIVA, V. B. *et al.* Na<sup>+</sup>-ATPase and protein kinase C are targets to 1-O-hexadecylphosphocoline (miltefosine) in *Trypanosoma cruzi*. **Arch. Biochem. Biophysics**, v. 481, n. 1, p. 65–71, 2009.

SBARAGLINI, M. L. *et al.* Neglected tropical protozoan diseases: Drug repositioning as a rational option. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 16, n. 19, p. 2201–2222, 2016.

SCHMIDT, A.; DREGER, A. Recent Advances in the Chemistry of pyrazoles. Properties, Bbiological activities, and syntheses. **Curr. Org Chem.**, v. 15, n. 9, p. 1423–1463, 2011.

SHIMADA, S. G.; OTTERNESS, I. G.; STITT, J. T. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. **Agents Actions**, v. 41, n. 3–4, p. 188–192, 1994.

SILVA, A.F. Vigilância da leishmaniose visceral americana no município de São Paulo. 2015. 127 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SINGH, R. An overview of biological importance of pyrimidines. **World J. Pharm. Pharmaceut. Sci.**, v. 3, n. 12, p. 574–597, 2014.

SOUTHWICK, P. L.; DHAWAN, B. *Preparation of 4,6-diaminopyrazolo[3,4-d] pyrimidines with variations in substitution at the 1- and 3-positions.* **J. Heterocyclic Chem.**, v.12, n. 6, p. 1199-1205, 1975

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, worldwide, 2013. Disponível em:<[http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis\\_2013\\_CL.png](http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_2013_CL.png)>. Acesso em 12 mar. 2016.

Status of endemicity of visceral leishmaniasis, worldwide, 2013. Disponível em:<[http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis\\_2013\\_VL.png](http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_2013_VL.png)>. Acesso em 12 mar. 2016.

STEFANI, H.A. Ciências Farmacêuticas: Introdução à química dos compostos heterocíclicos. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 286 p. 2009.

SZAB, A. Tautomerism, hydrogen bonding and vibrational properties of 4-acetyl-3(5)amino-5(3)-methylpyrazole. **Chem. Phys.**, v. 270, p. 67–78 2001.

TIUMAN, T. S. *et al.* Recent advances in leishmaniasis treatment. **Internat. J. Infect. Dis.**, v. 15, n. 8, p. 525–532, 2011.

VADDULA, B. R.; VARMA, R. S.; LEAZER, J. Mixing with microwaves: Solvent-free and catalyst-free synthesis of pyrazoles and diazepines. **Tetrahedron Lett.**, v. 54, n. 12, p. 1538–1541, 2013.

WOJCICKA, A.; BECAN, L. Synthesis and biological activity of pyrazolo [4,3-*c*] heterocyclic derivatives: A mini review. p. 298–309, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniasis. **WHO technical report series**, n. 949, p. 22–26, Geneva, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases. **WHO report on neglected diseases**, Geneva, 2015.

XIONG, F. *et al.* Stereocontrolled synthesis of rosuvastatin calcium via iodine chloride-induced intramolecular cyclization. **Org. Biomol. Chem.**, p. 1363–1369, 2015.

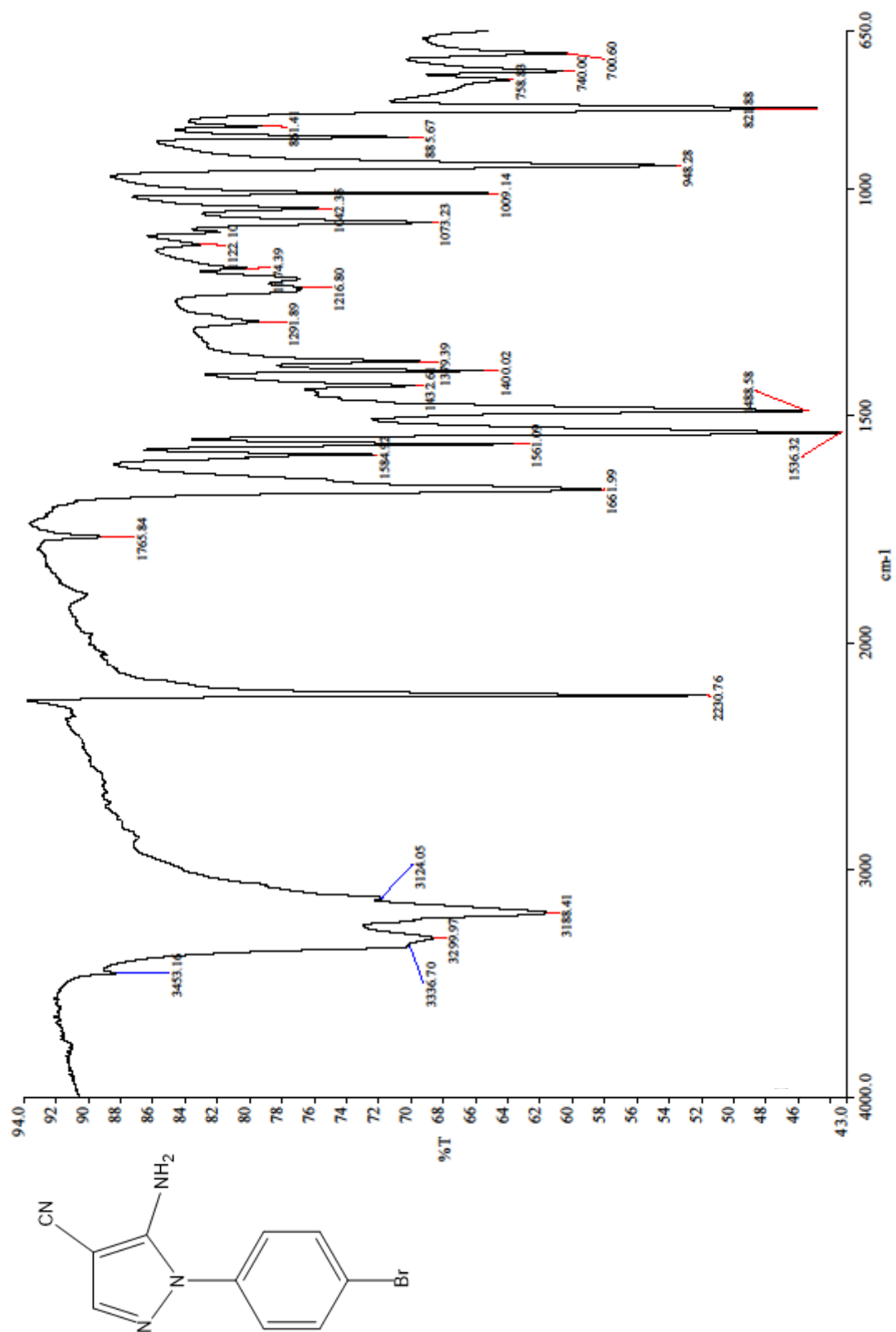
YAGUPOLSKII, L. M. *et al.* New fluorine-containing hypotensive preparations. **J. Fluorine Chem.**, v. 109, p. 87–94, 2001.

YOON, J.-Y.; LEE, S.; SHIN, H. Recent advances in the regioselective synthesis of pyrazoles. **Curr. Org. Chem.**, v. 15, n. 5, p. 657–674, 2011.

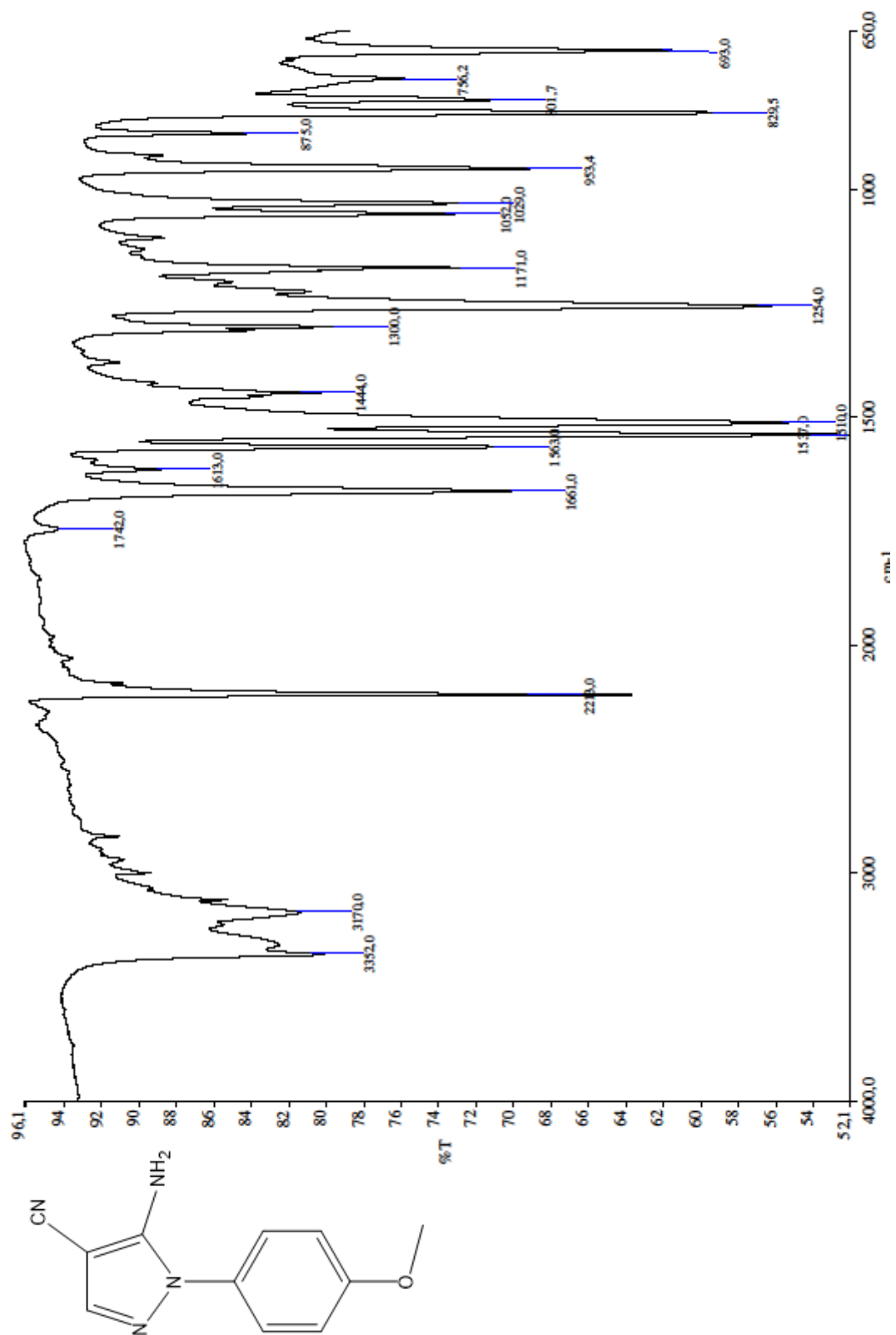
## **ANEXO A**

Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **4(a-h)**.

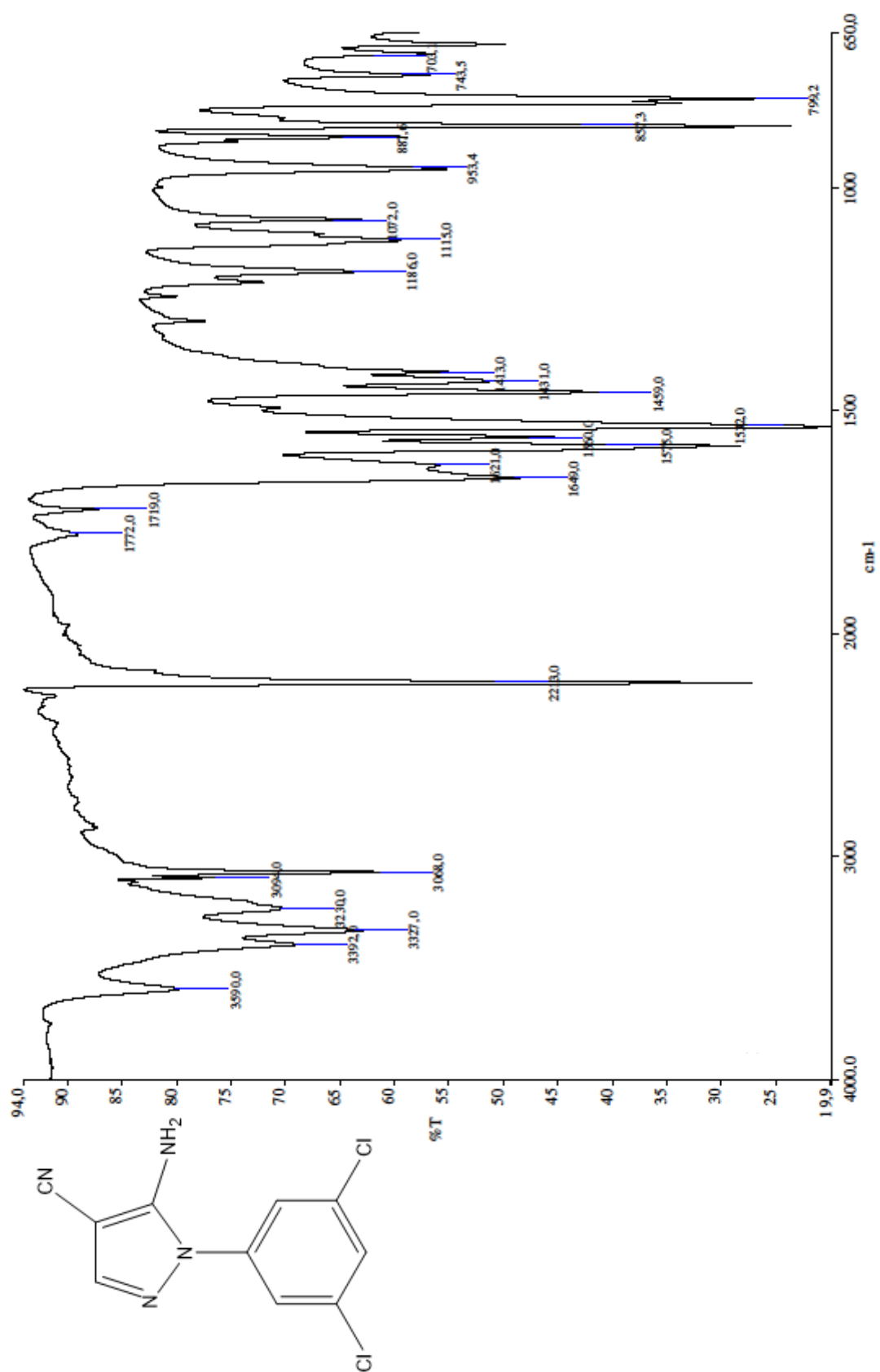
Espectro 1 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **4a**.



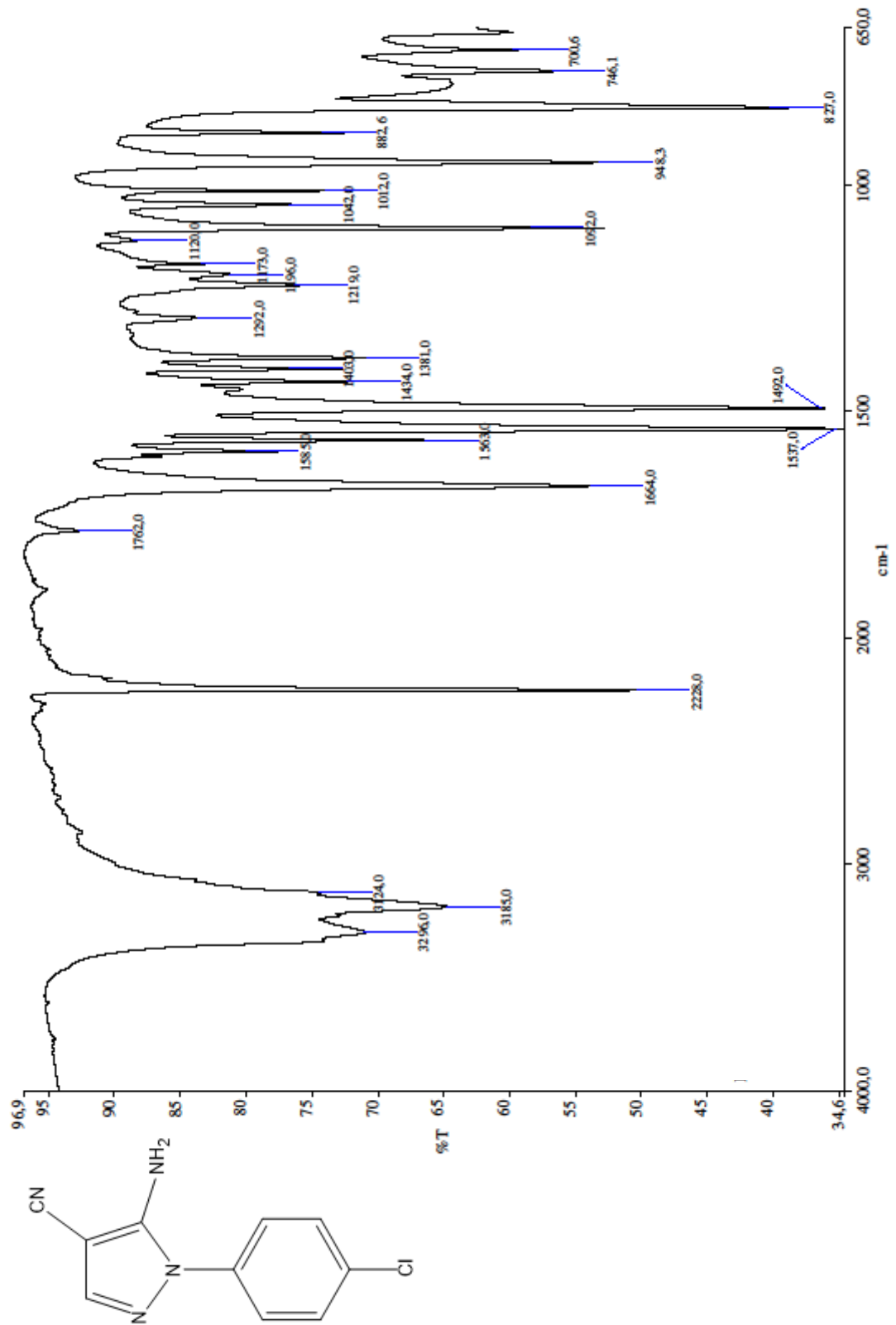
Espectro 2 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **4b**.



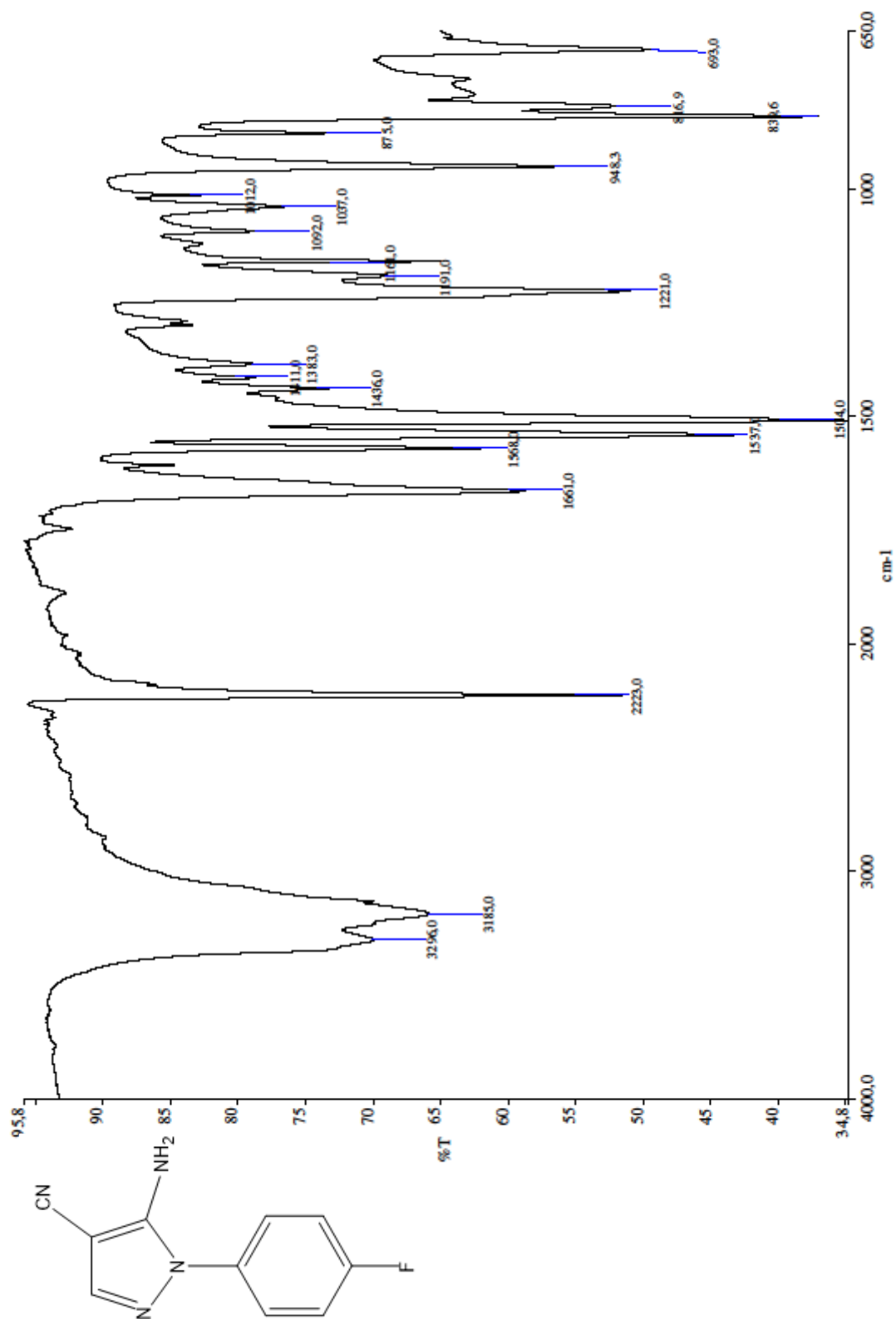
Espectro 3 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado 4c.



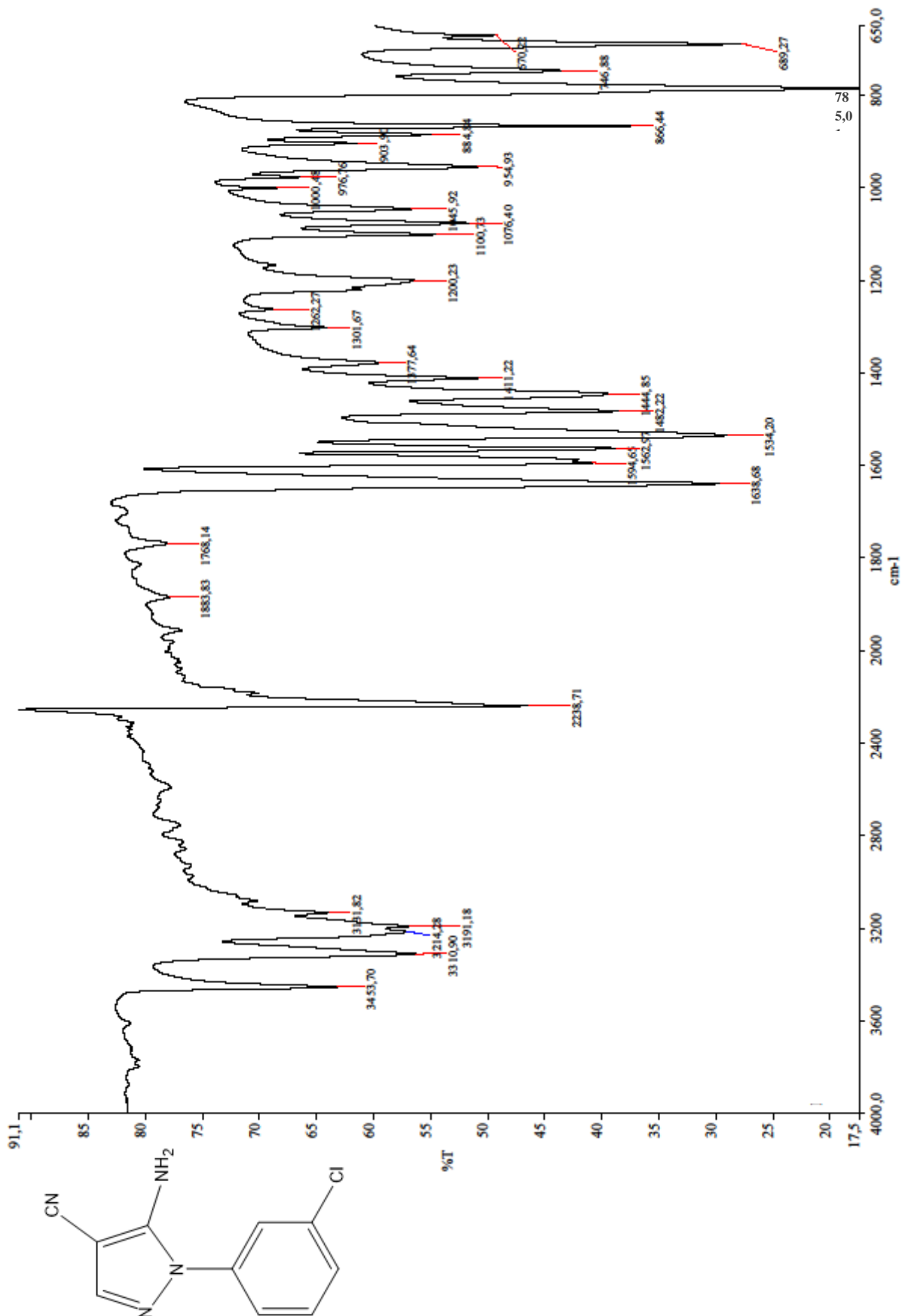
Espectro 4 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **4d**.



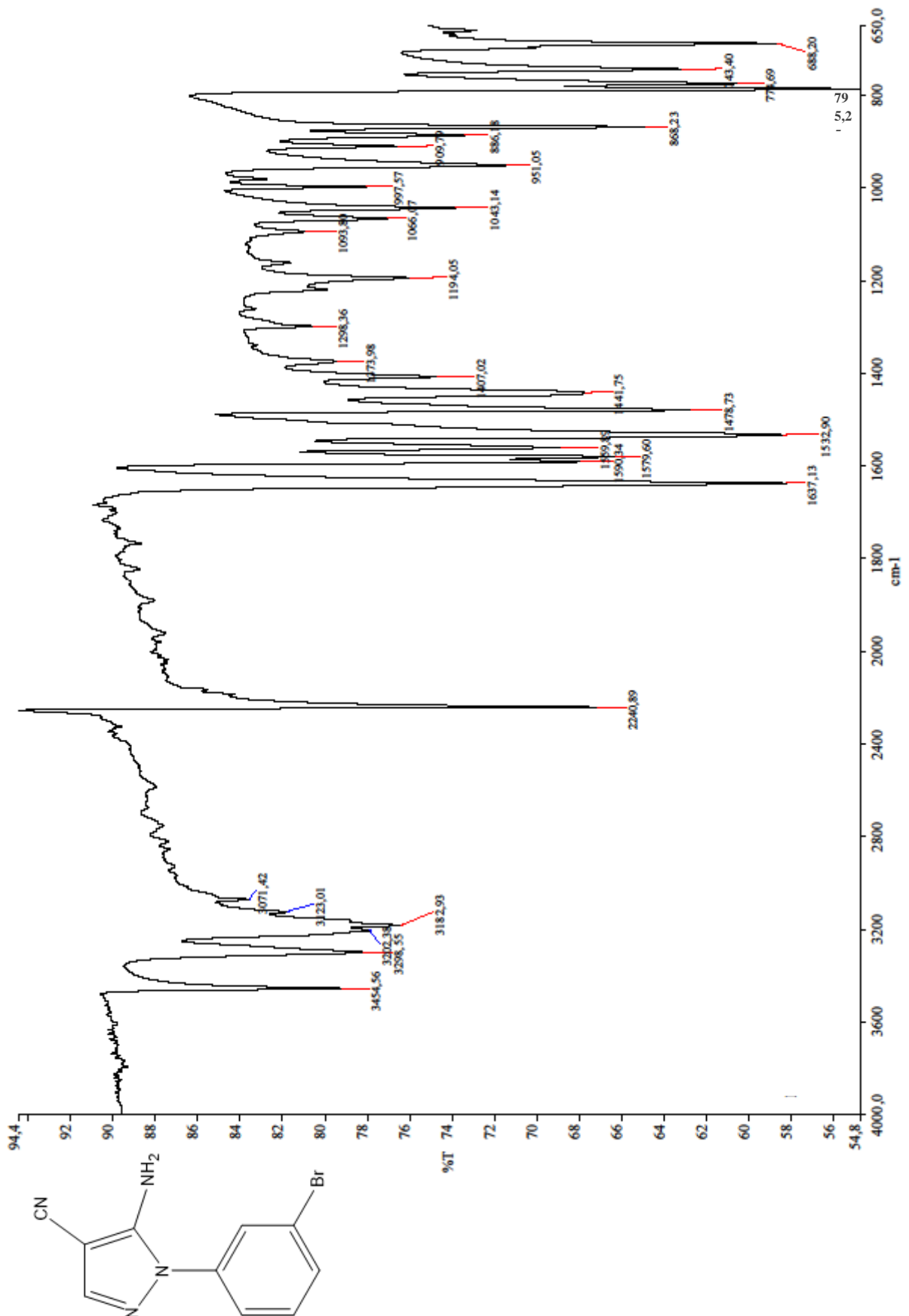
Espectro 5 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado 4e.



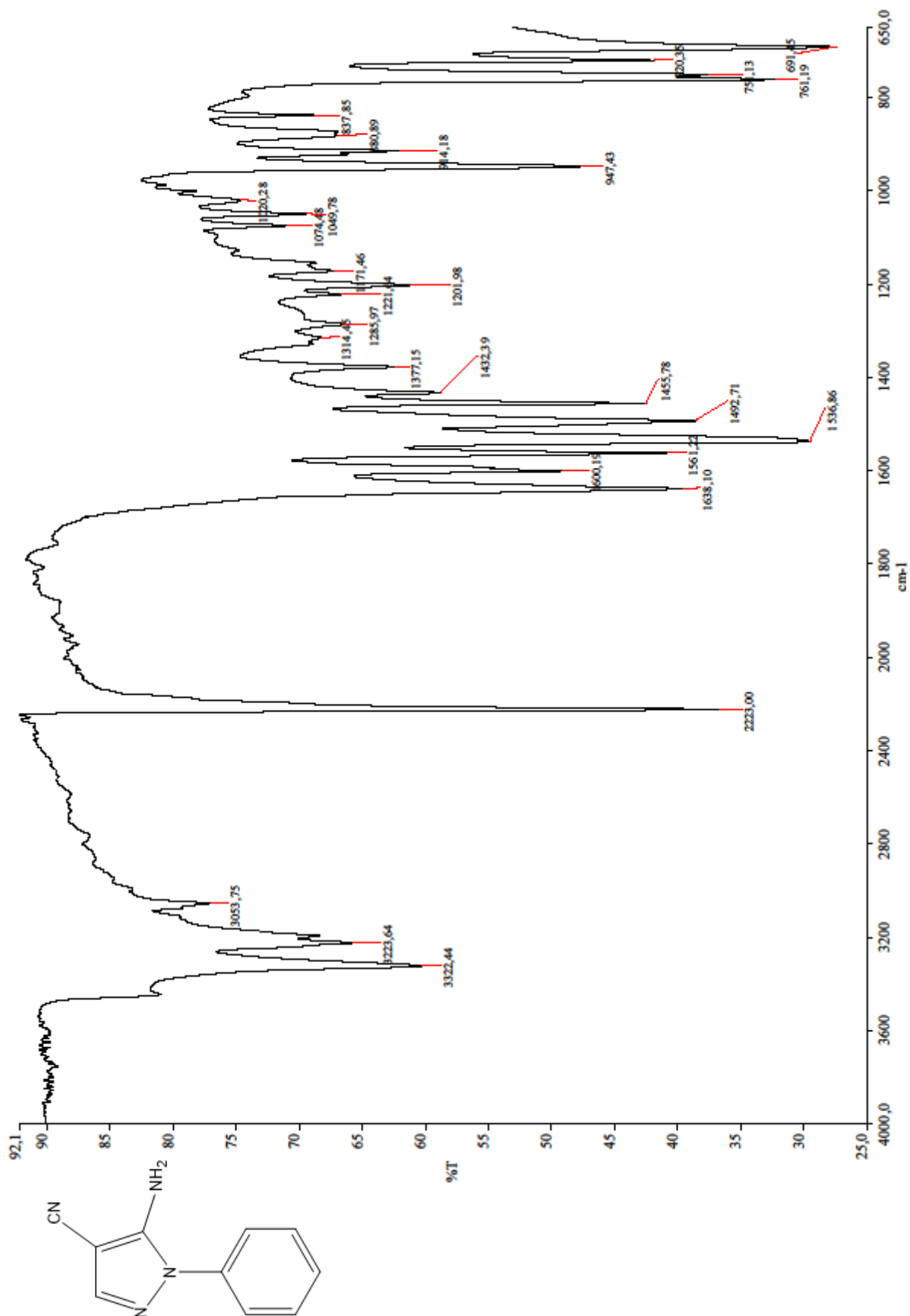
Espectro 6 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **4f**.



Espectro 7 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **4g**.



Espectro 8 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **4h**.

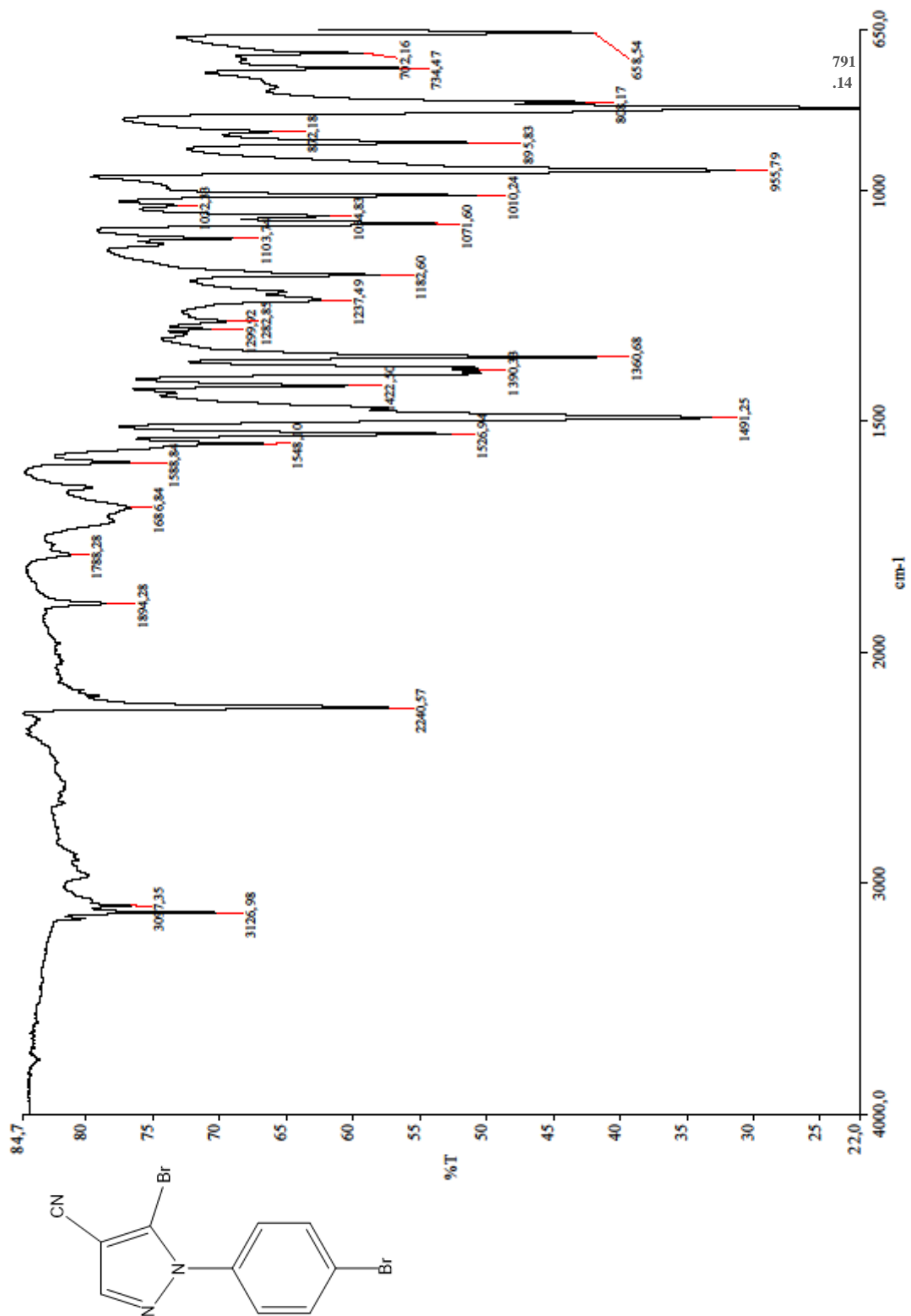


## **ANEXO B**

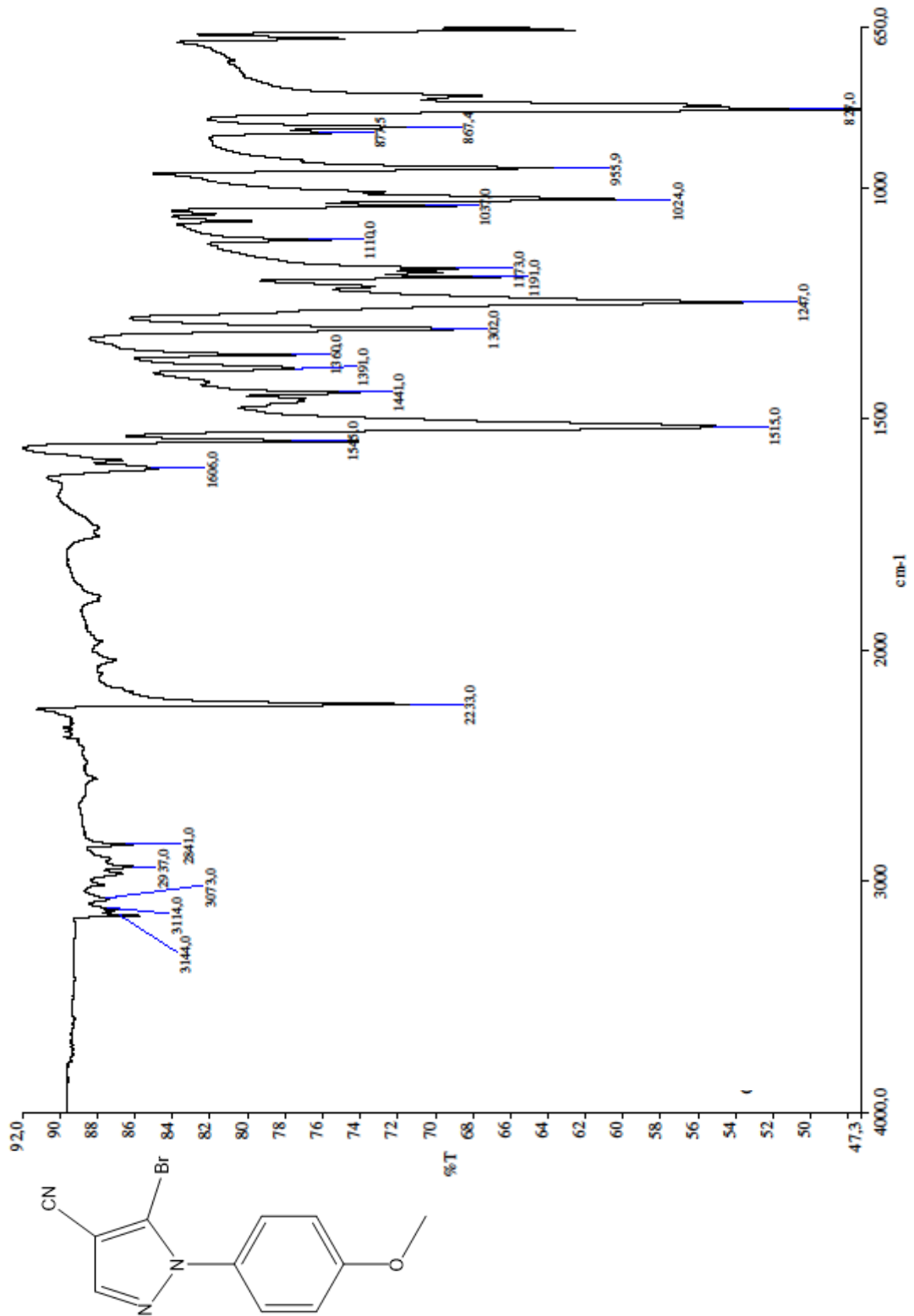
Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **3(a-e)**:

Metodologia A.

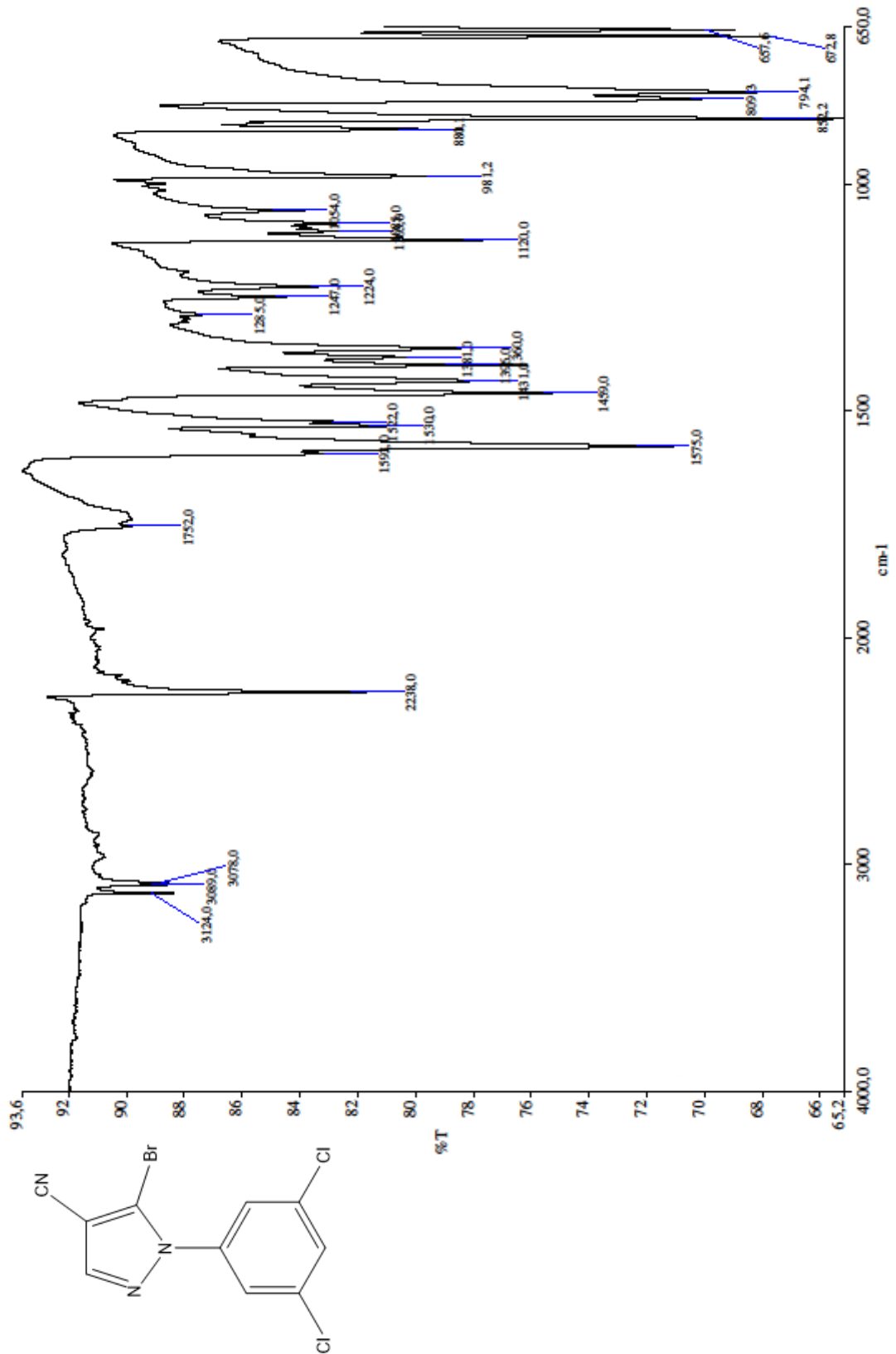
Espectro 9 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3a**:  
Metodologia A.



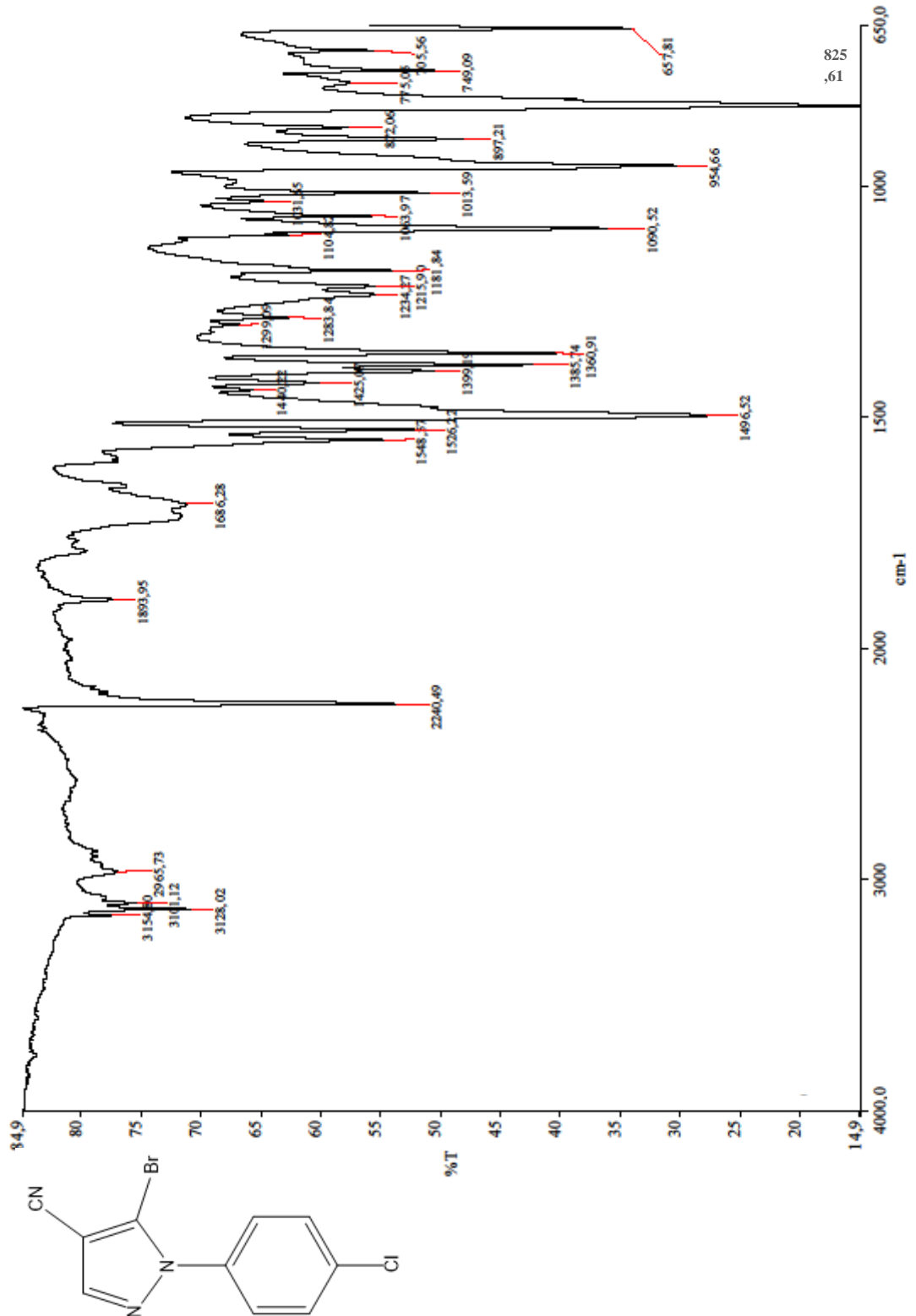
Espectro 10 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3b**:  
Metodologia A.



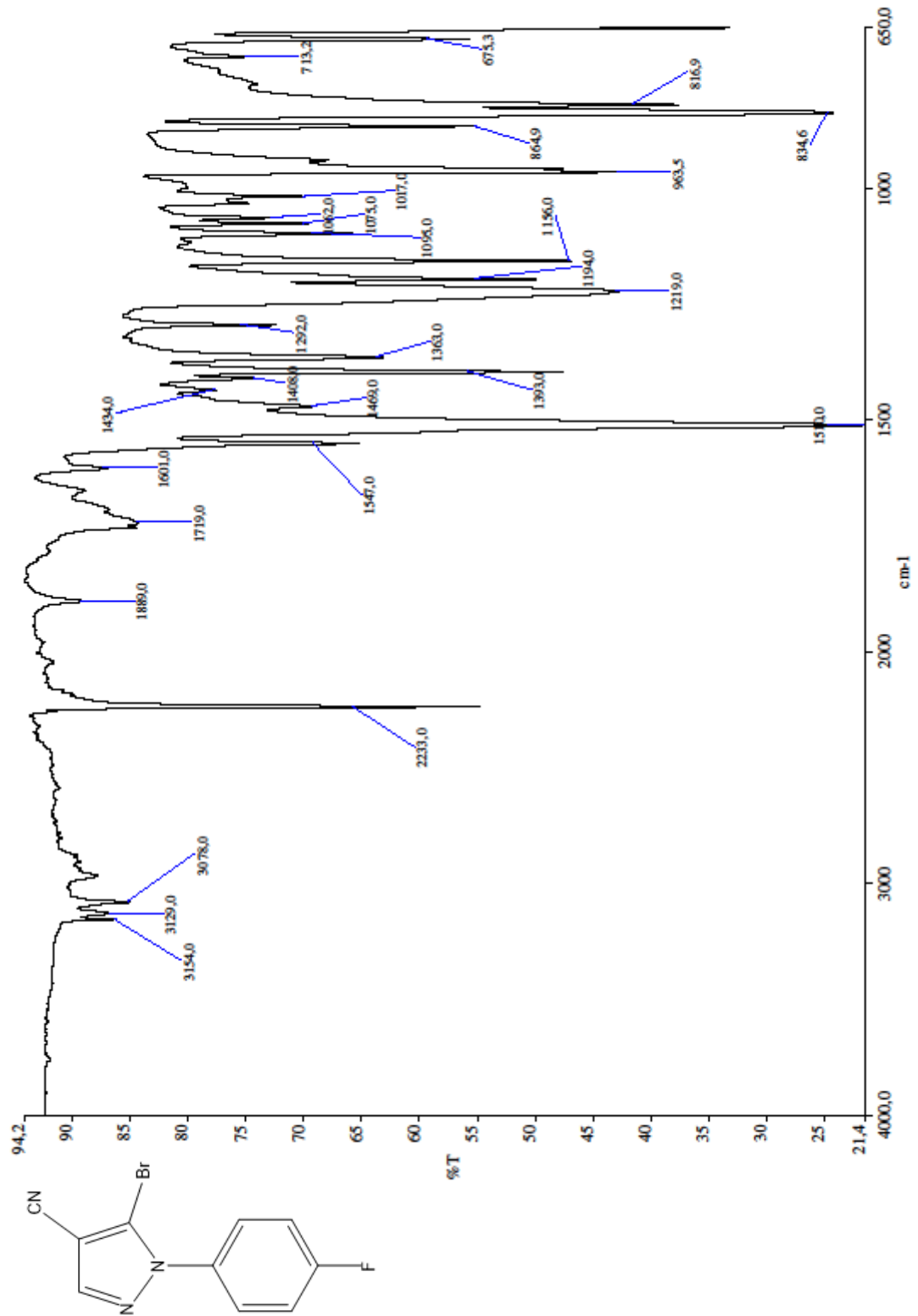
Espectro 11 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3c**:  
Metodologia A.



Espectro 12 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3d**:  
Metodologia A.



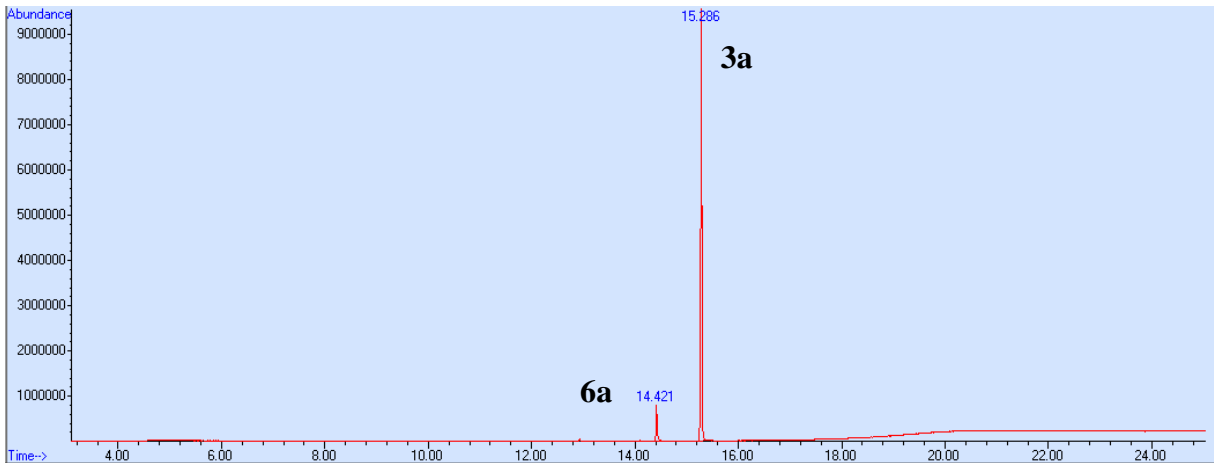
Espectro 13 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3e**:  
Metodologia A.



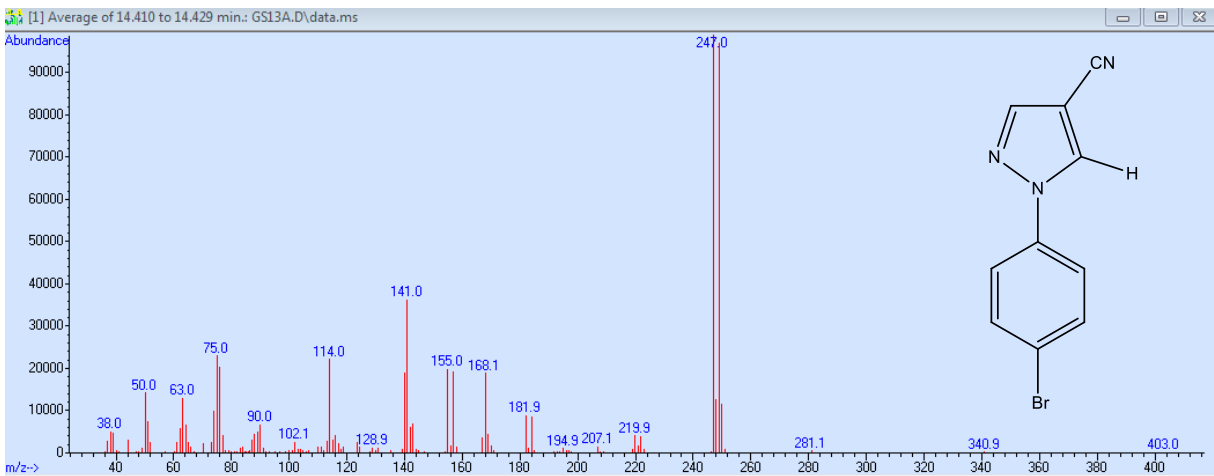
## ANEXO C

Cromatogramas e espectros de massas dos derivados **3(a-e)** e **6(a-e)**: Metodologia A.

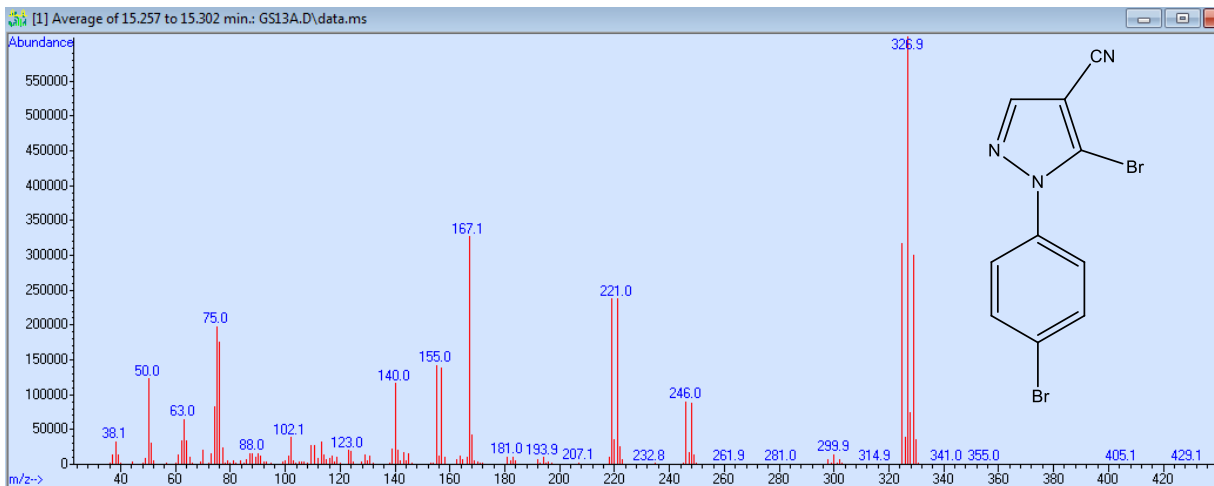
Cromatograma 1 – Cromatograma dos derivados **3a/6a**: Metodologia A.



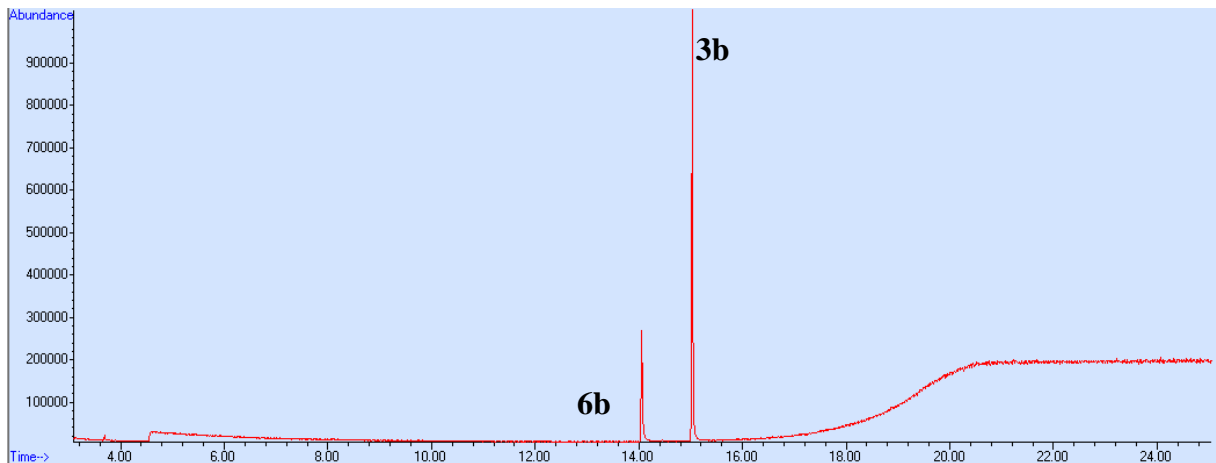
Espectro 14 – Espectro de massas do derivado **6a**: Metodologia A.



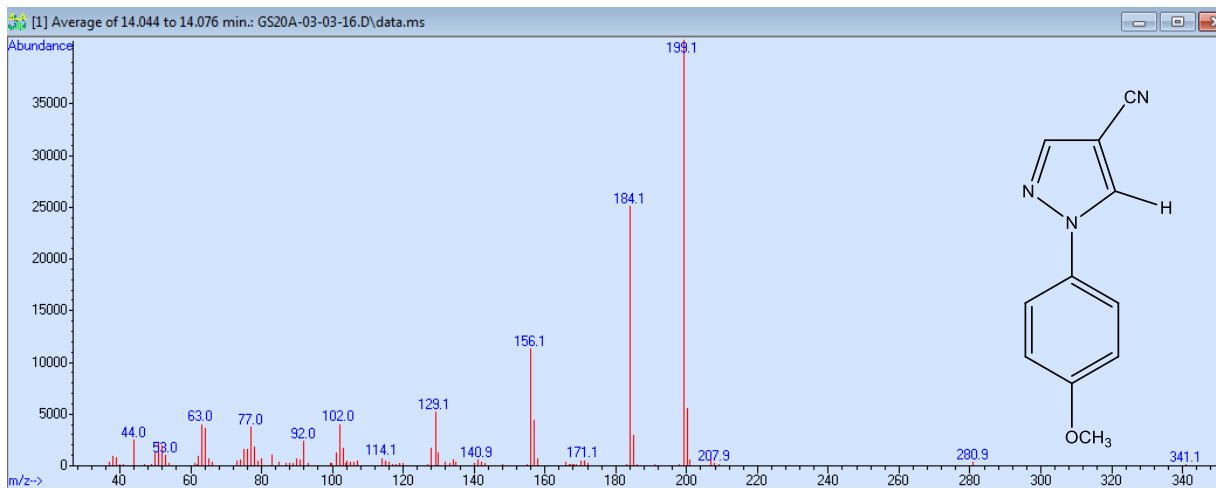
Espectro 14a – Espectro de massas do derivado **3a**: Metodologia A.



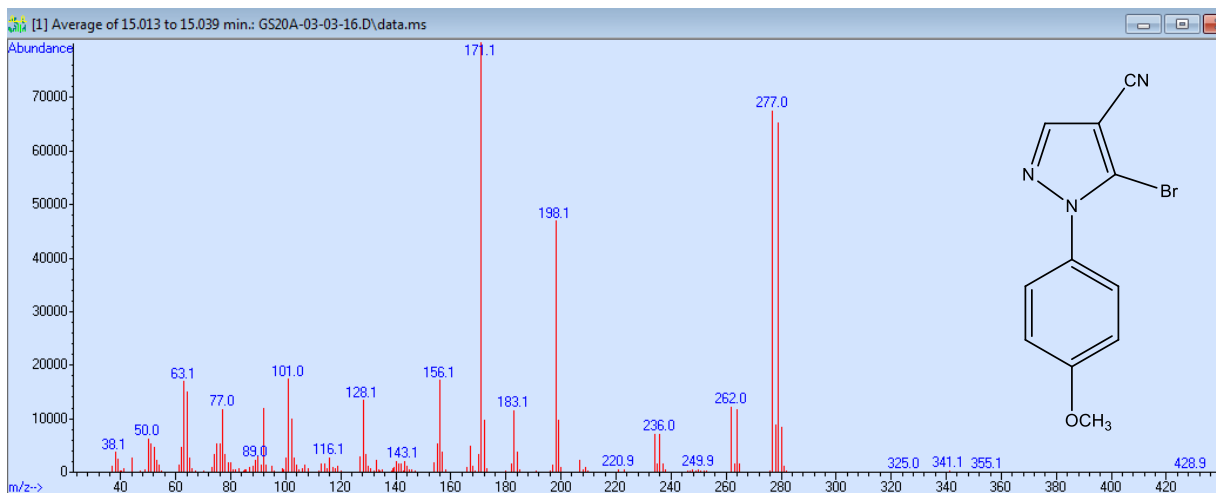
Cromatograma 2 – Cromatograma dos derivados **3b/6b**: Metodologia A.



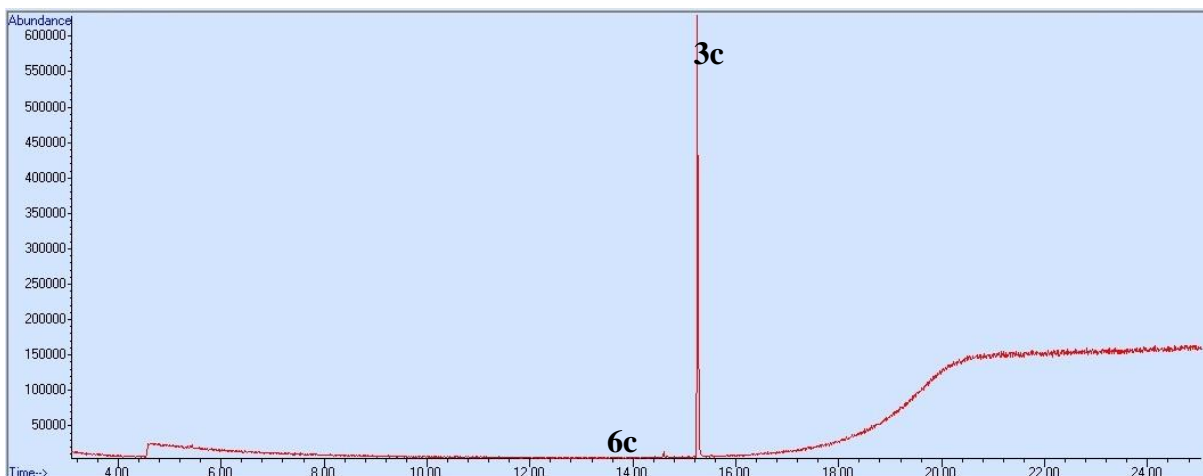
Espectro 15 – Espectro de massas do derivado **6b**: Metodologia A.



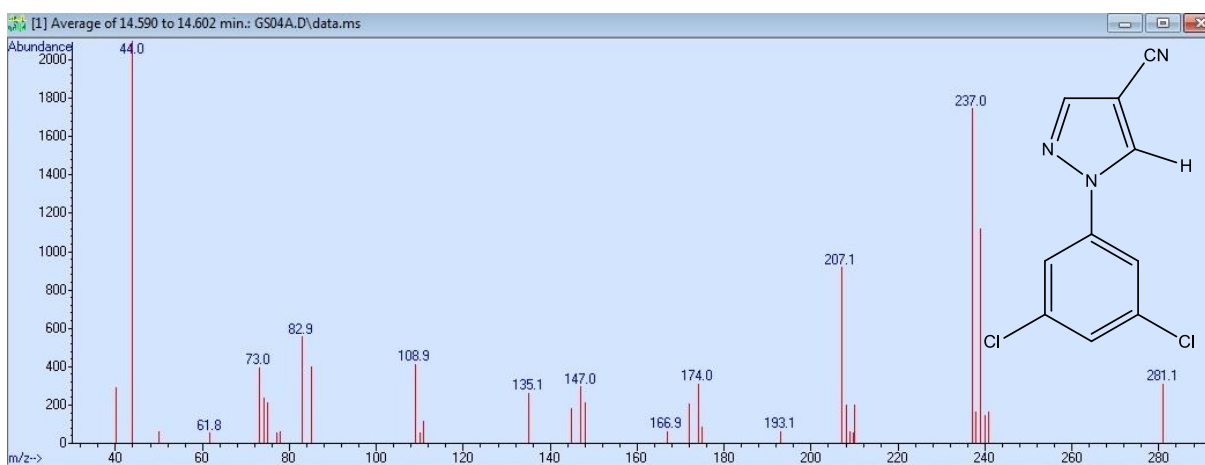
Espectro 15a – Espectro de massas do derivado **3b**: Metodologia A.



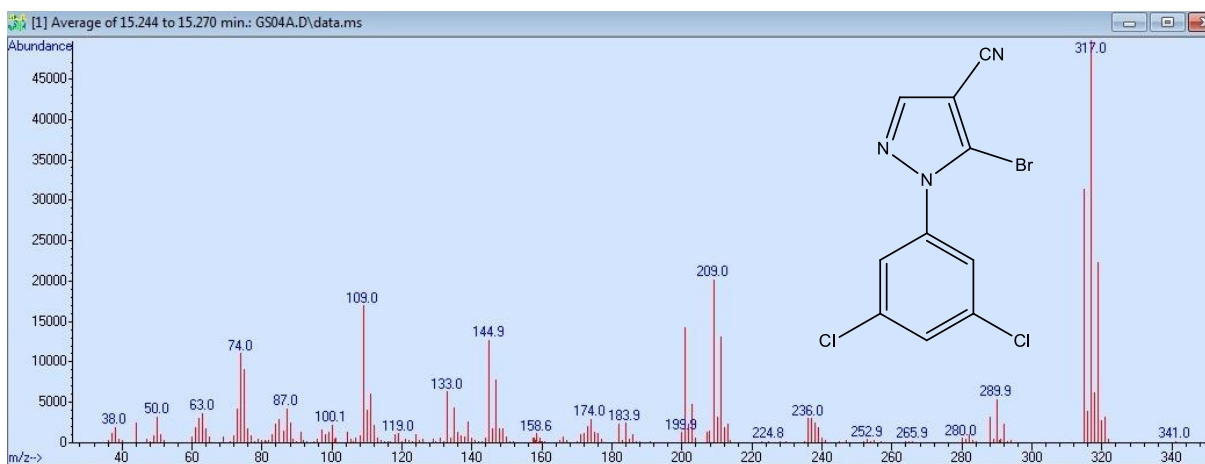
Cromatograma 3 – Cromatograma dos derivados **3c/6c**: Metodologia A.



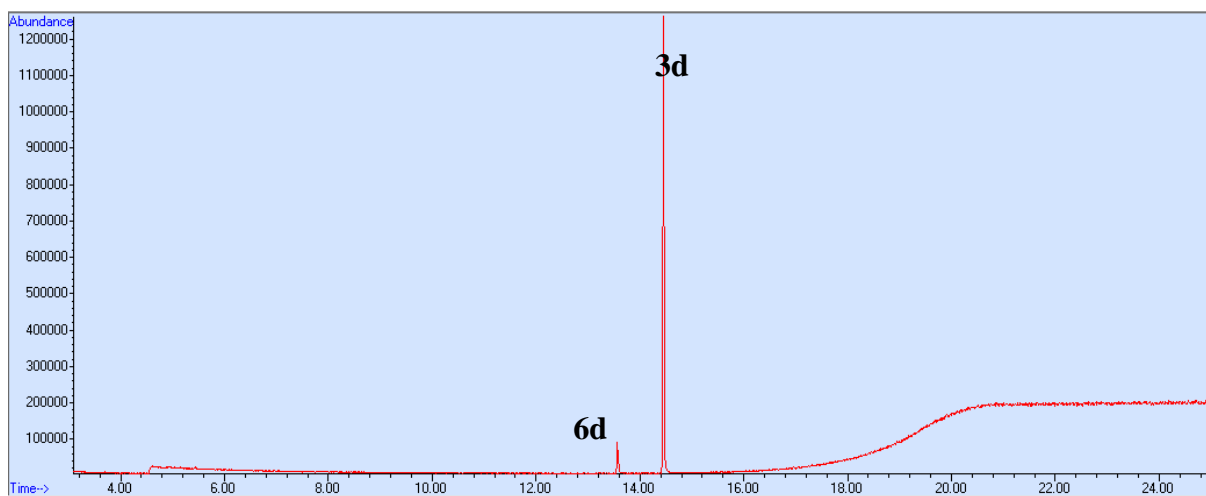
Espectro 16 – Espectro de massas do derivado **6c**: Metodologia A.



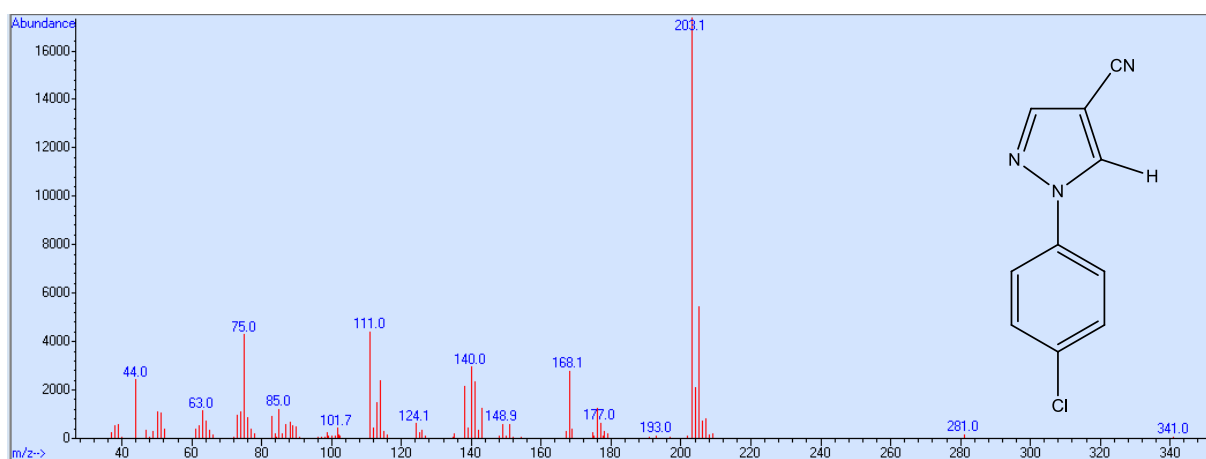
Espectro 16a – Espectro de massas do derivado **3c**: Metodologia A.



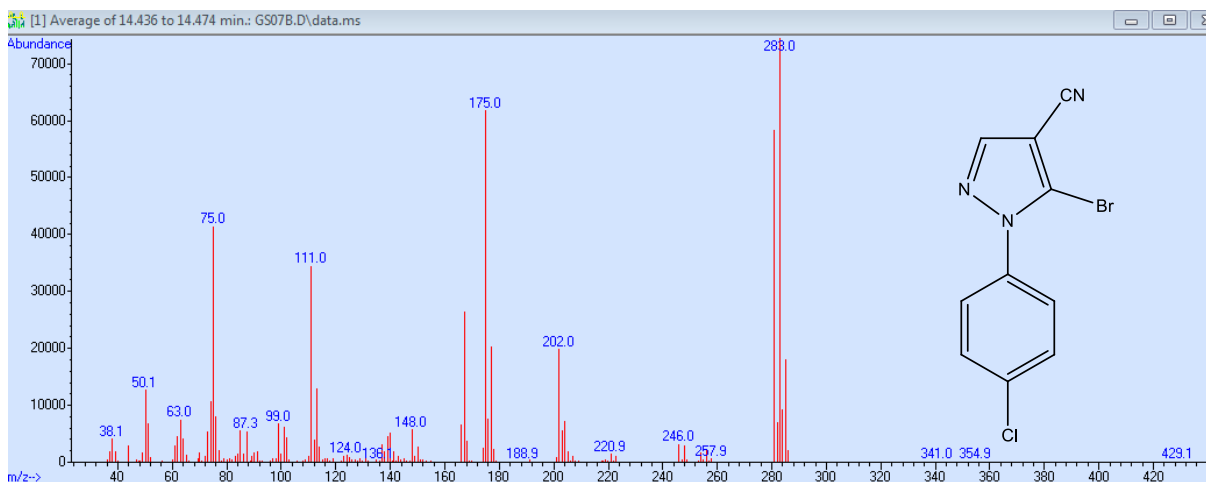
Cromatograma 4 – Cromatograma dos derivados **3d/6d**: Metodologia A.



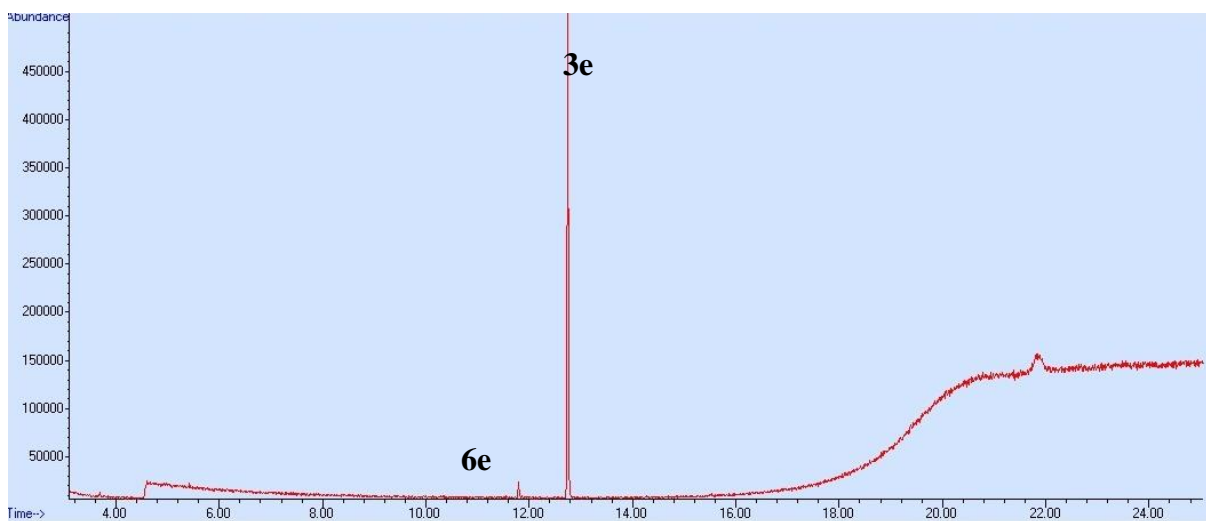
Espectro 17 – Espectro de massas do derivado **6d**: Metodologia A.



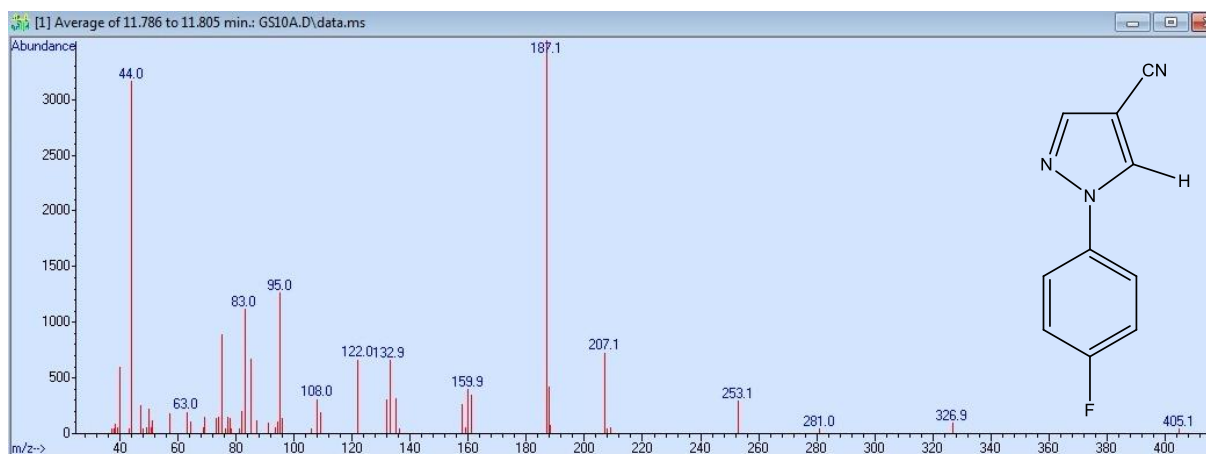
Espectro 17a – Espectro de massas do derivado **3d**: Metodologia A.



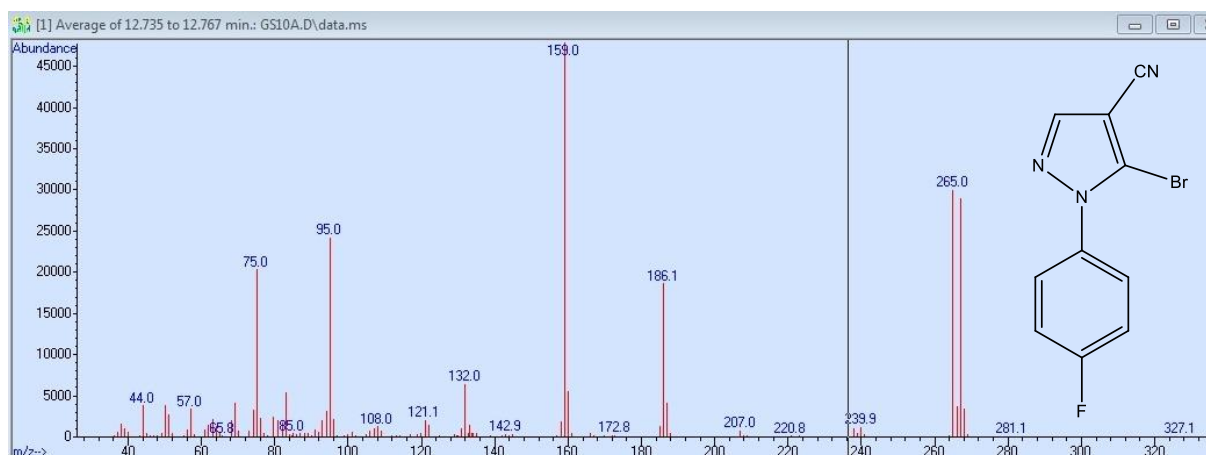
Cromatograma 5 – Cromatograma dos derivados **3e/6e**: Metodologia A.



Espectro 18 – Espectro de massas do derivado **6e**: Metodologia A.



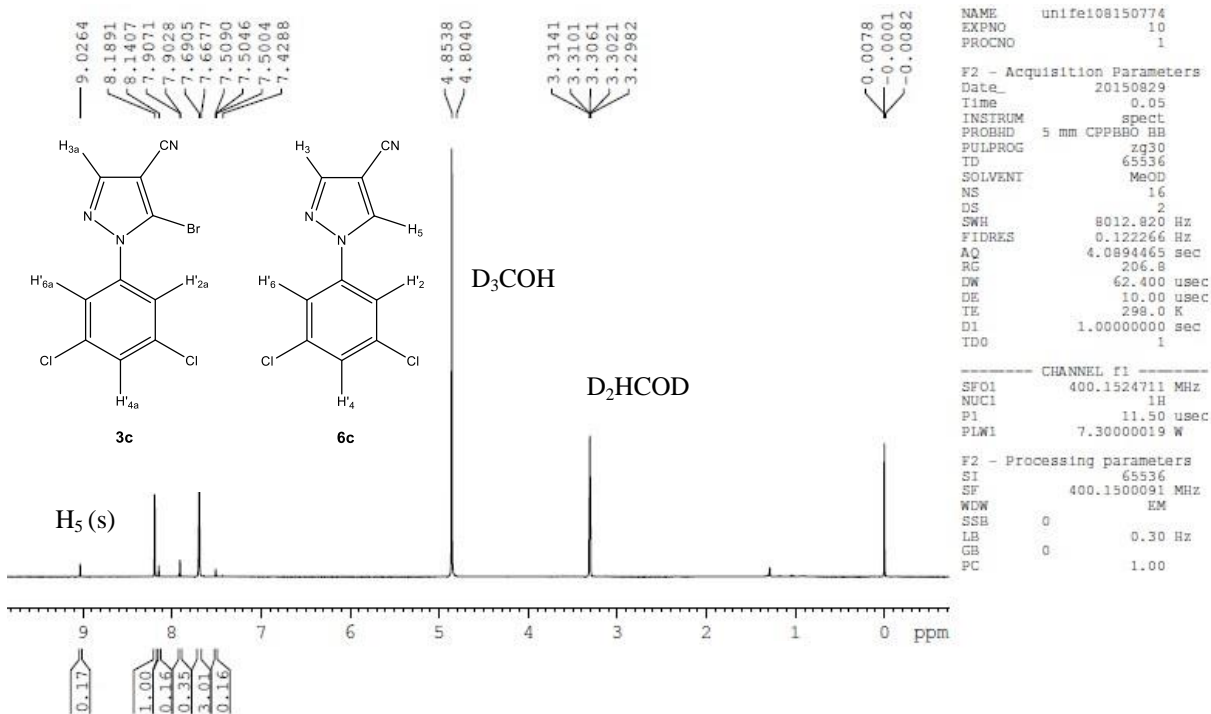
Espectro 18a – Espectro de massas do derivado **3e**: Metodologia A.



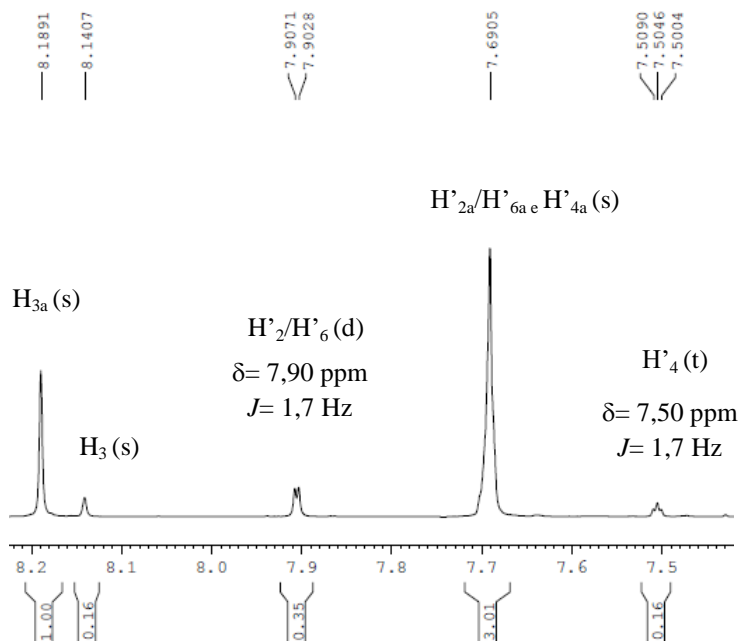
## ANEXO D

Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados **3(c,e)** e **6(c,e)**: Metodologia A.

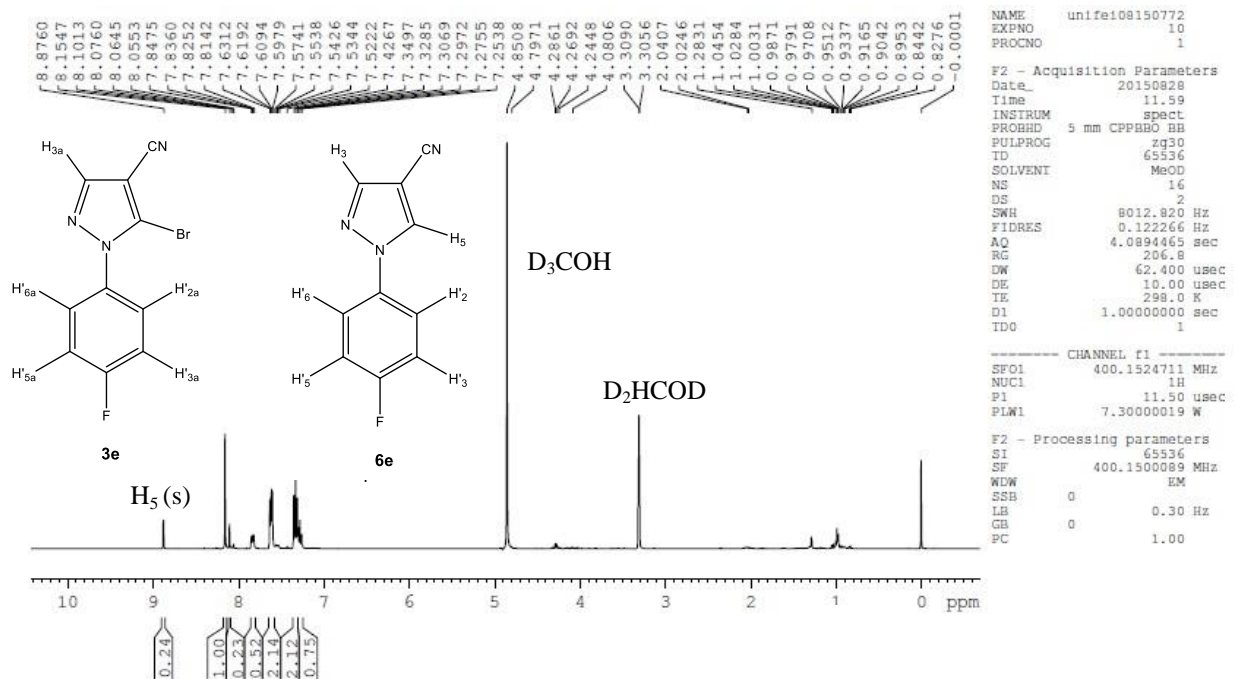
Espectro 19 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400MHz, MeOD) dos derivados **3c/6c**.



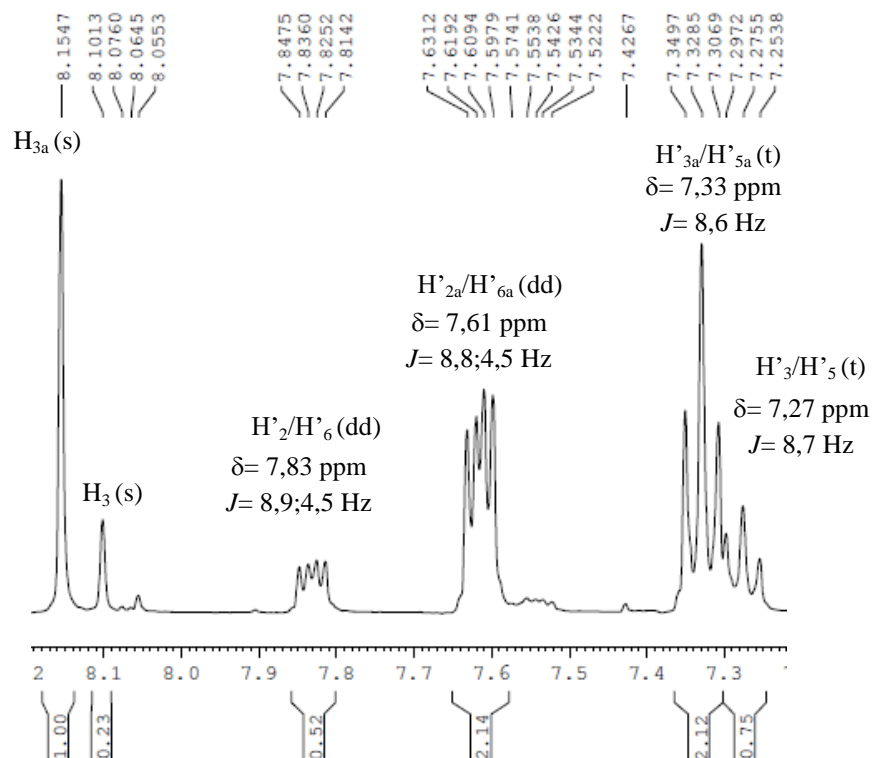
Expansão da região de 7,5 a 8,2 ppm.



Espectro 20 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400MHz, MeOD) dos derivados **3e/6e**.



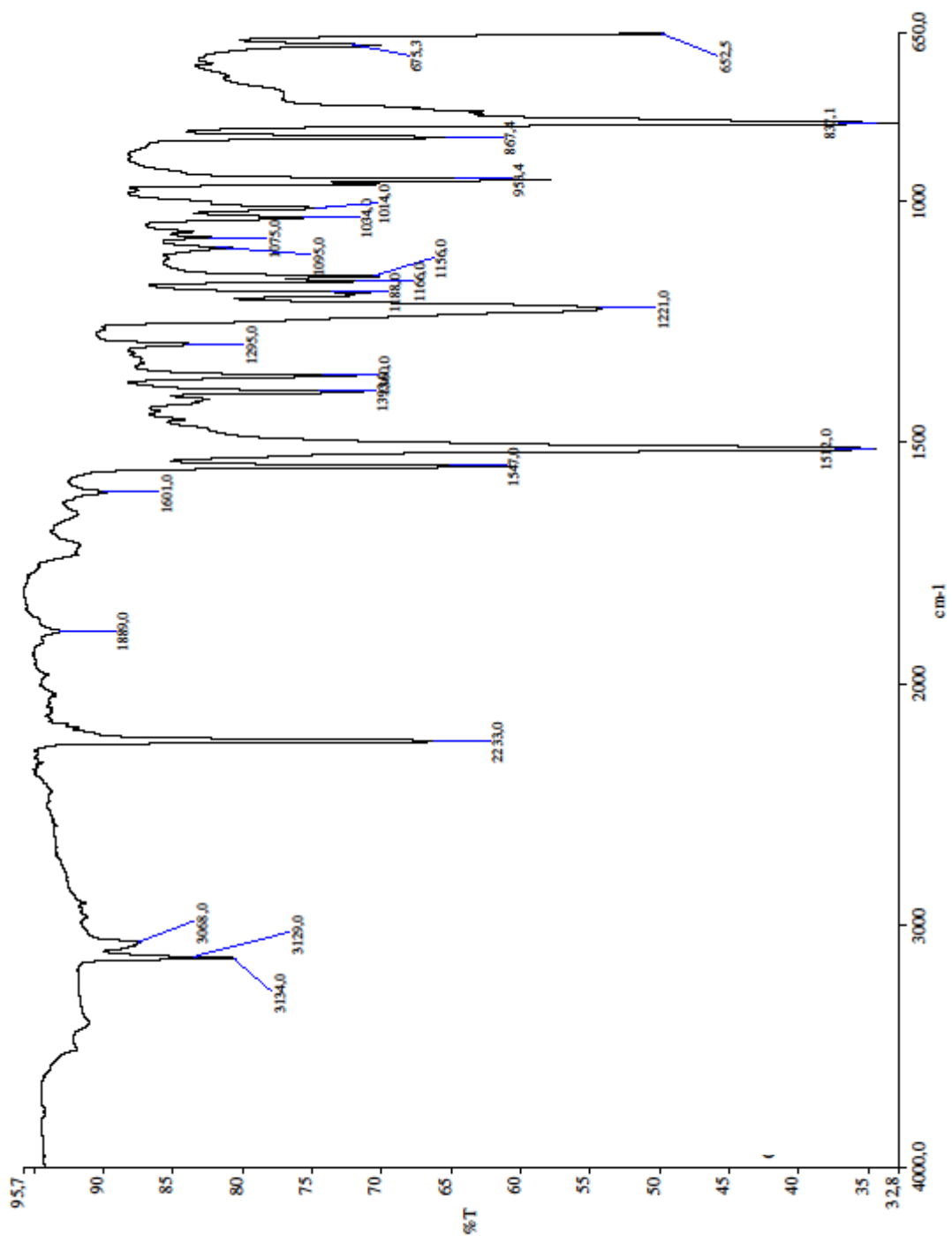
Expansão da região de 7,2 a 8,2 ppm.



## ANEXO E

Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3e/6e**: Metodologia B.

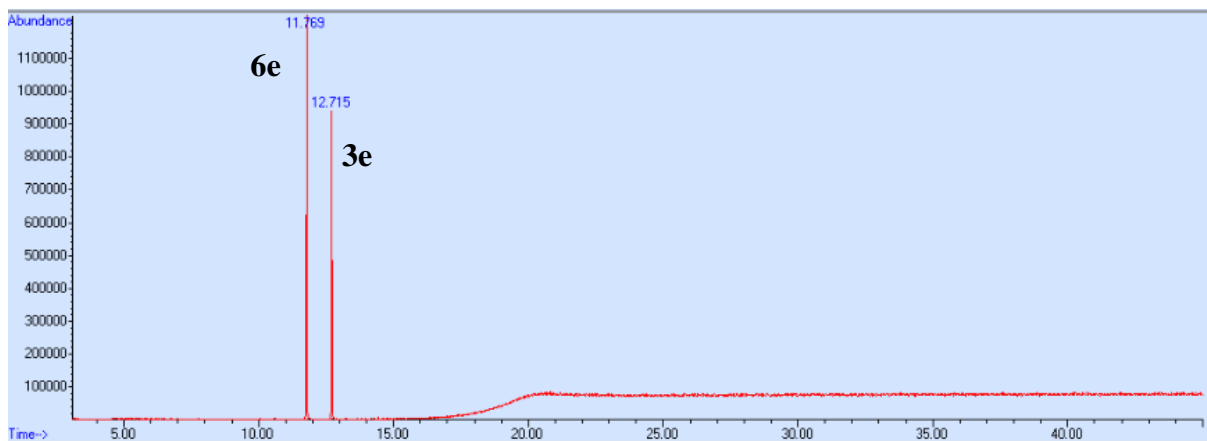
Espectro 21 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **3e/6e**:  
Metodologia B.



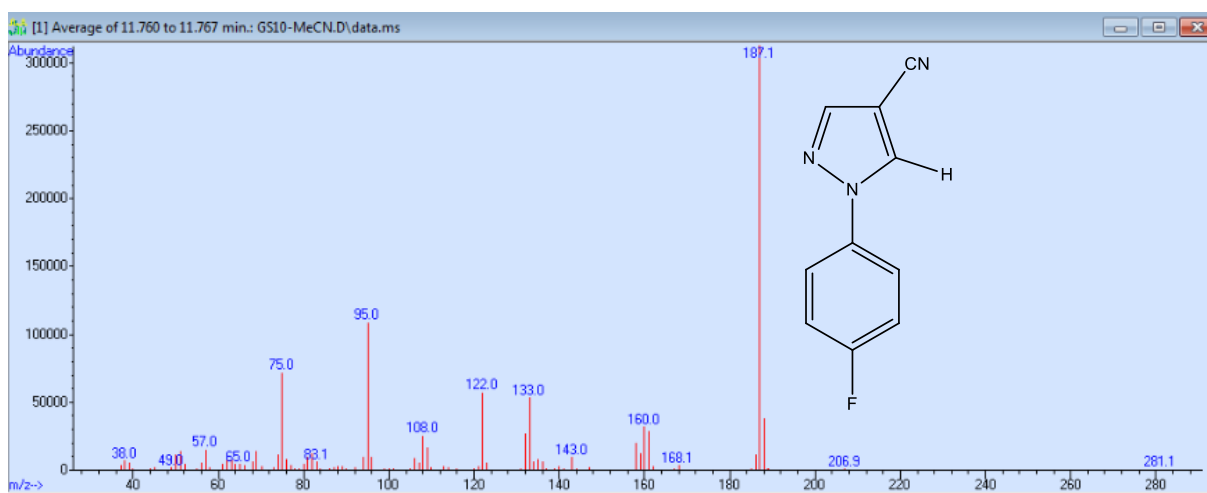
## ANEXO F

Cromatograma e espectros de massas dos derivados **3e** e **6e**: Metodologia B.

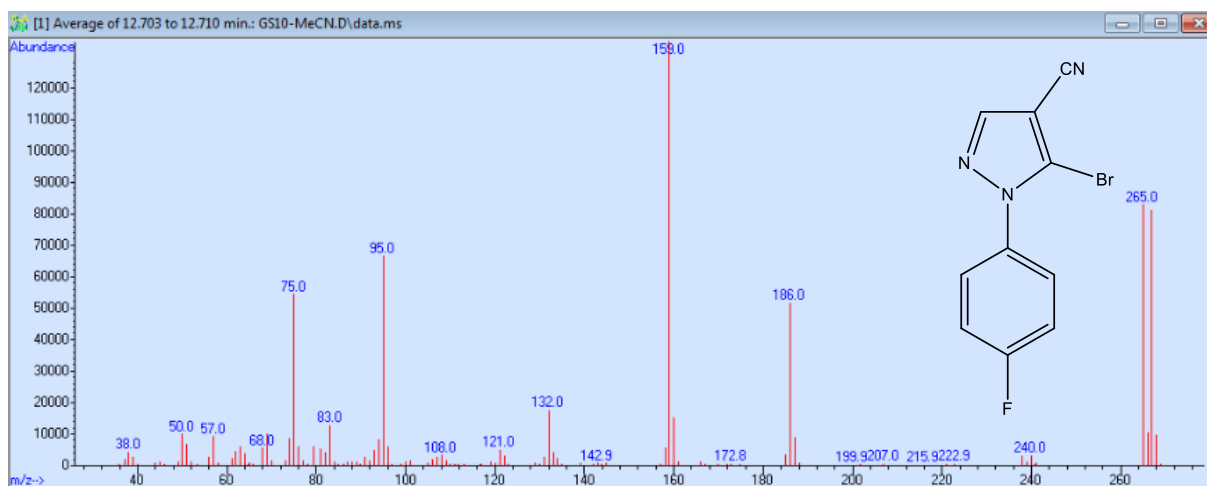
Cromatograma 6 – Cromatograma dos derivados **3e/6e**: Metodologia B.



Espectro 22 – Espectro de massas do derivado **6e**: Metodologia B.



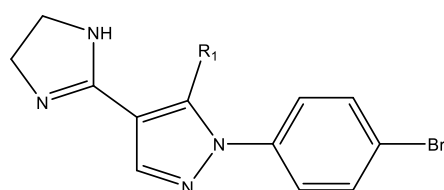
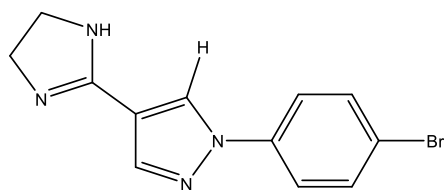
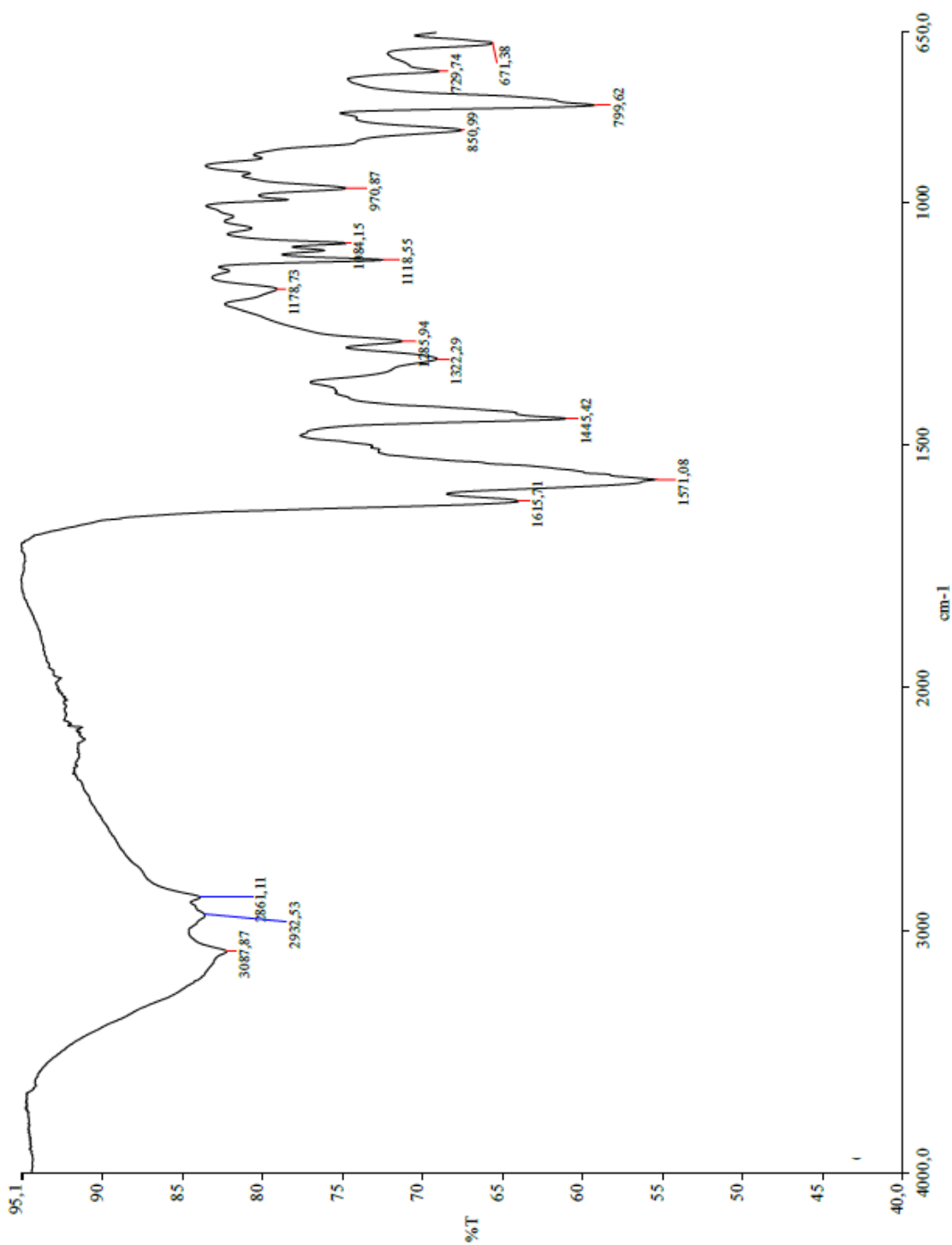
Espectro 22a – Espectro de massas do derivado **3e**: Metodologia B.



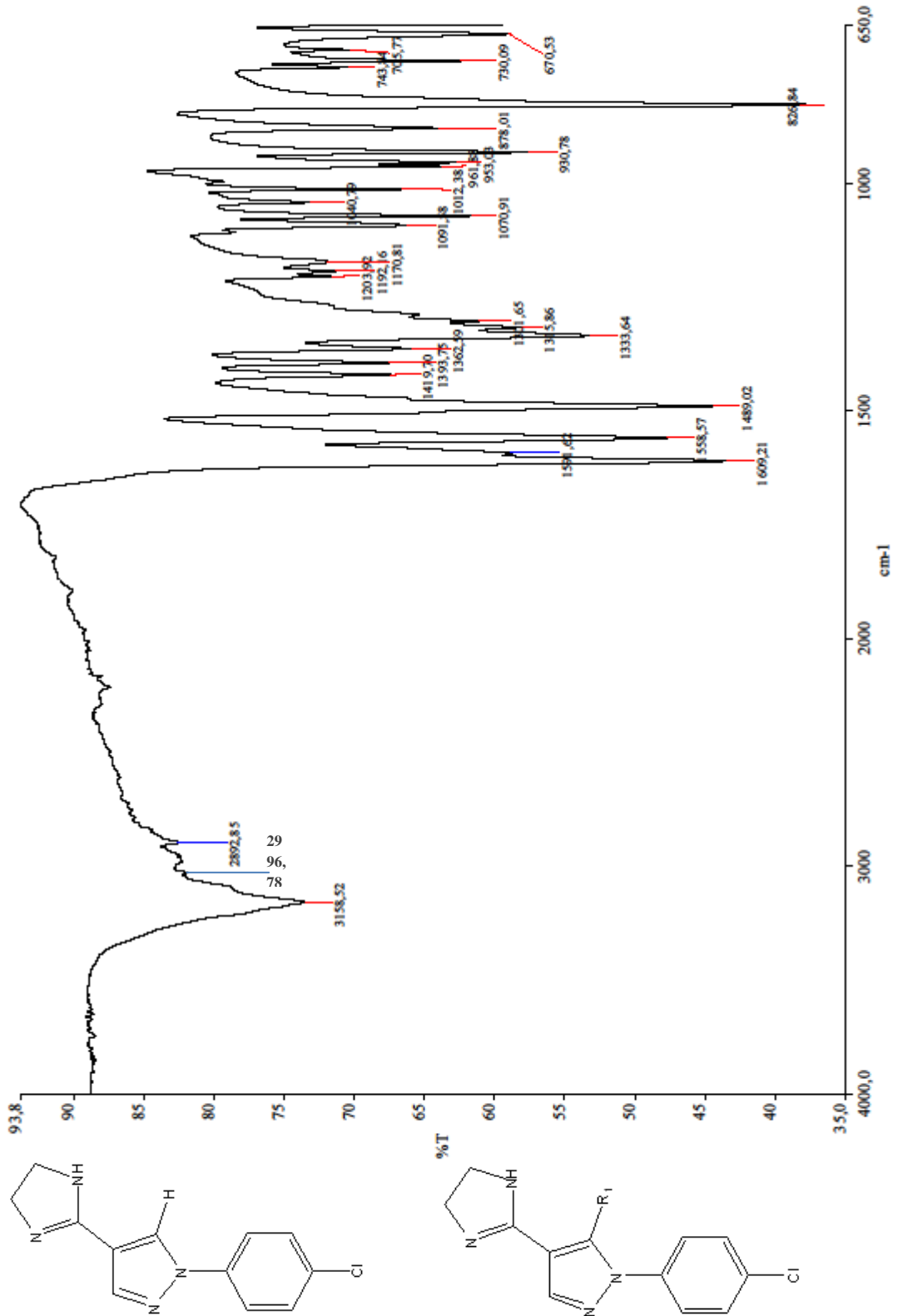
## ANEXO G

Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados obtidos **7(a,d)** e **8(a,d)**, durante a tentativa de síntese dos derivados propostos **1(a,d)**.

Espectro 23 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **7a/8a**.



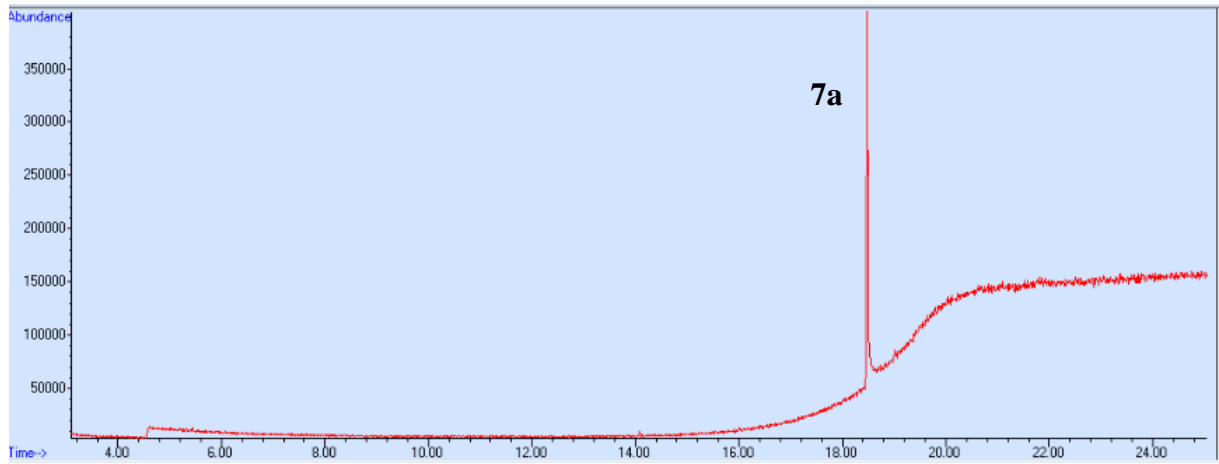
Espectro 24 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **7d/8d**.



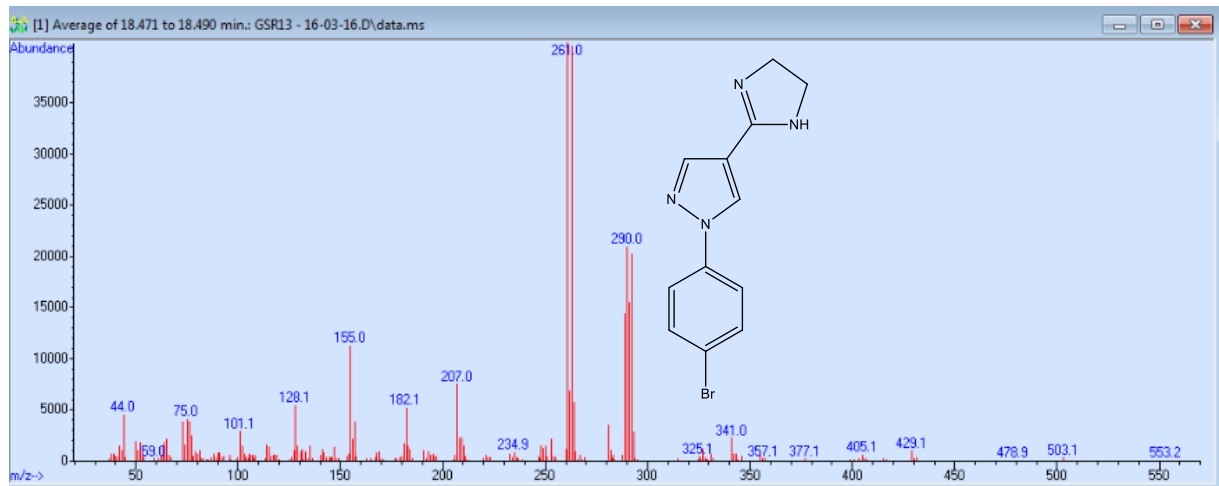
## ANEXO H

Cromatograma do derivado **7a** e espectros de massas dos derivados obtidos **7(a,d)**, durante a tentativa de síntese dos derivados propostos **1(a,d)**.

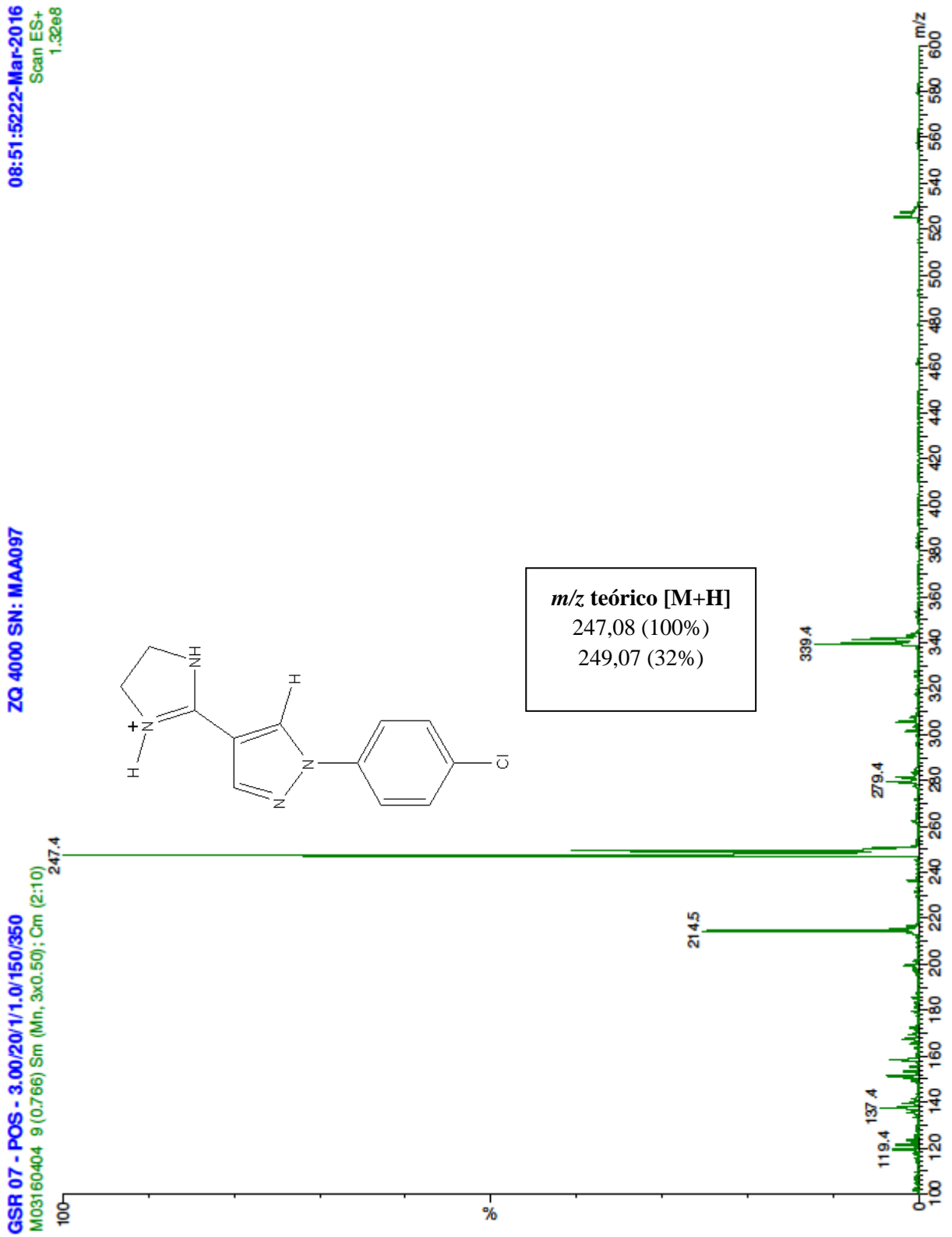
Cromatograma 7 - Cromatograma do derivado **7a**.



Espectro 25 – Espectro de massas do derivado **7a**.



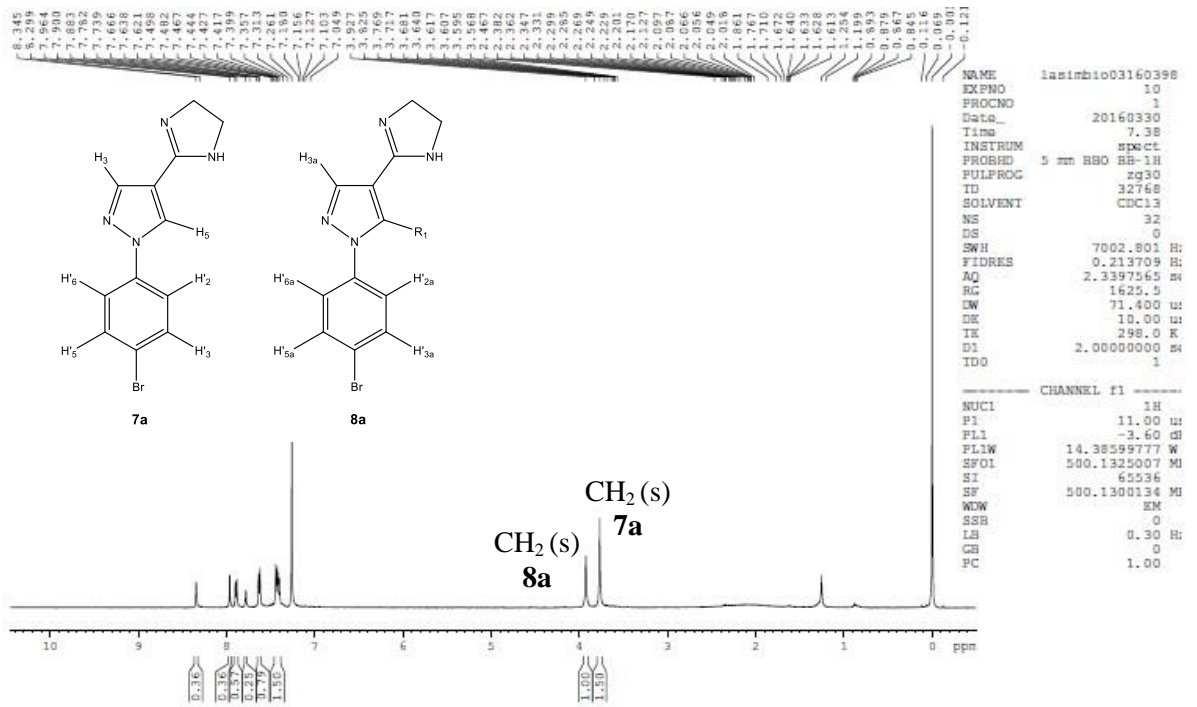
Espectro 26 – Espectro de massas de infusão/ESI do derivado **7d**.



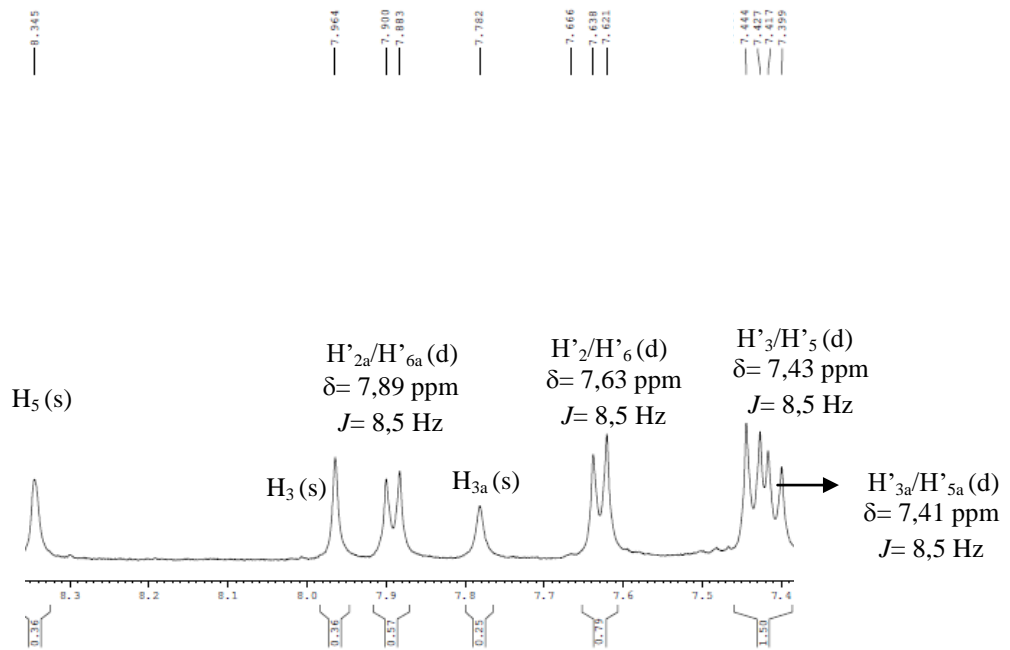
## ANEXO I

Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados **7(a,d)**/**8(a,d)**, obtidos durante a tentativa de síntese dos derivados propostos **1(a,d)**.

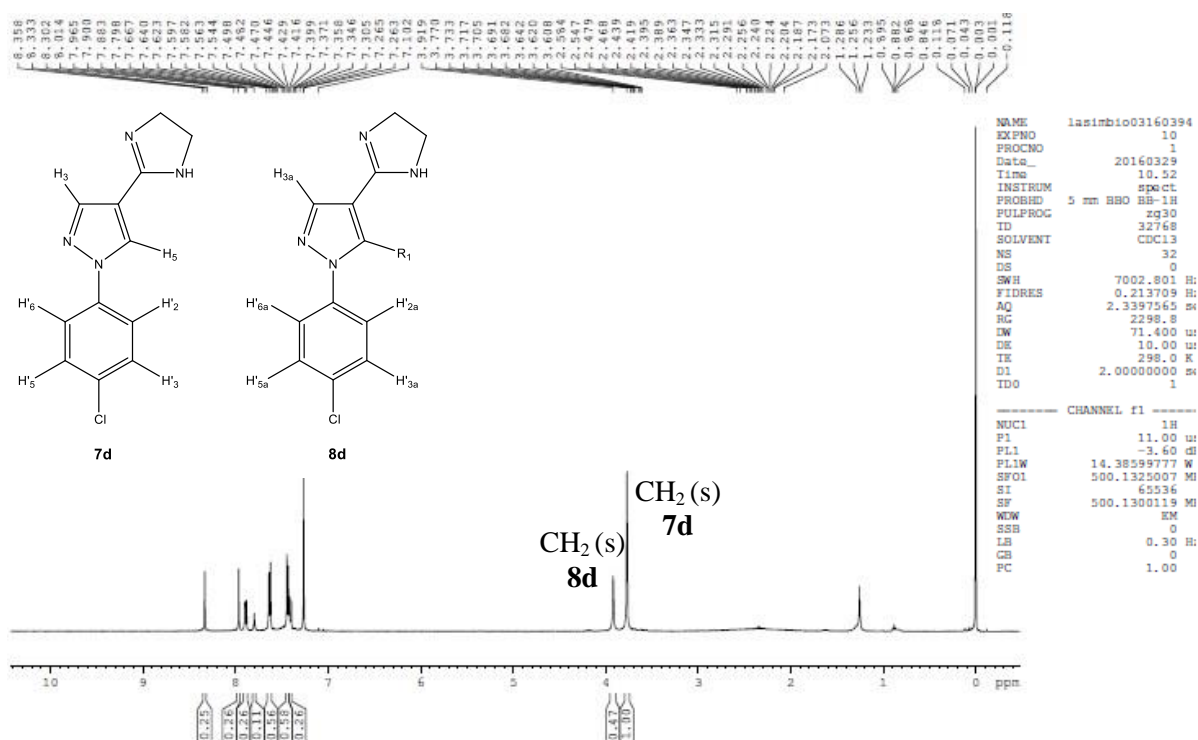
Espectro 27 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos derivados **7a/8a**.



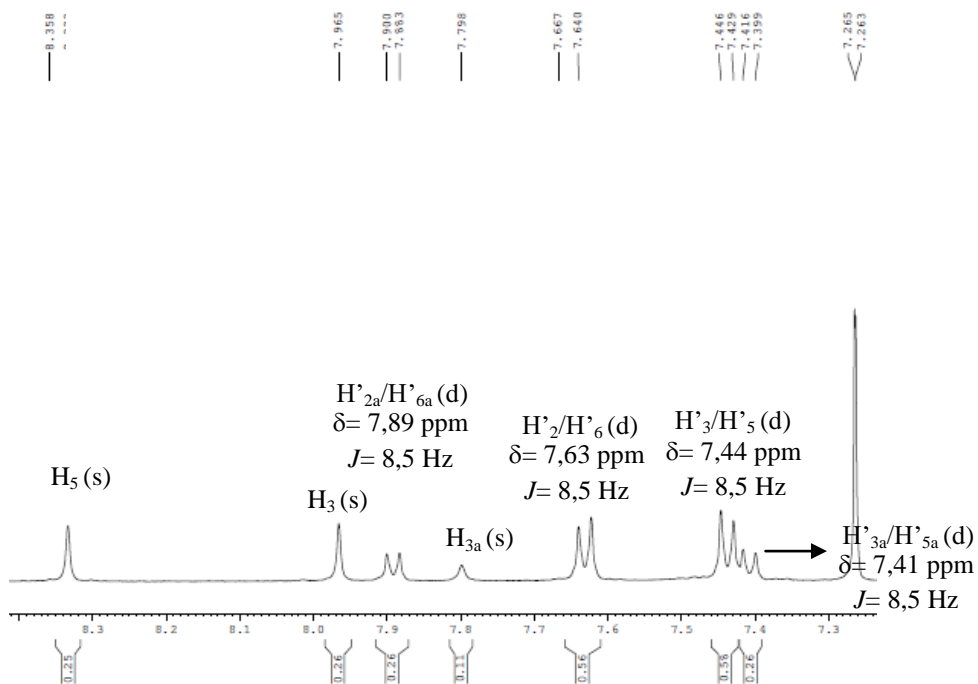
Expansão da região de 7,4 a 8,4 ppm.



Espectro 28 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) dos derivados **7d/8d**: metodologia A.



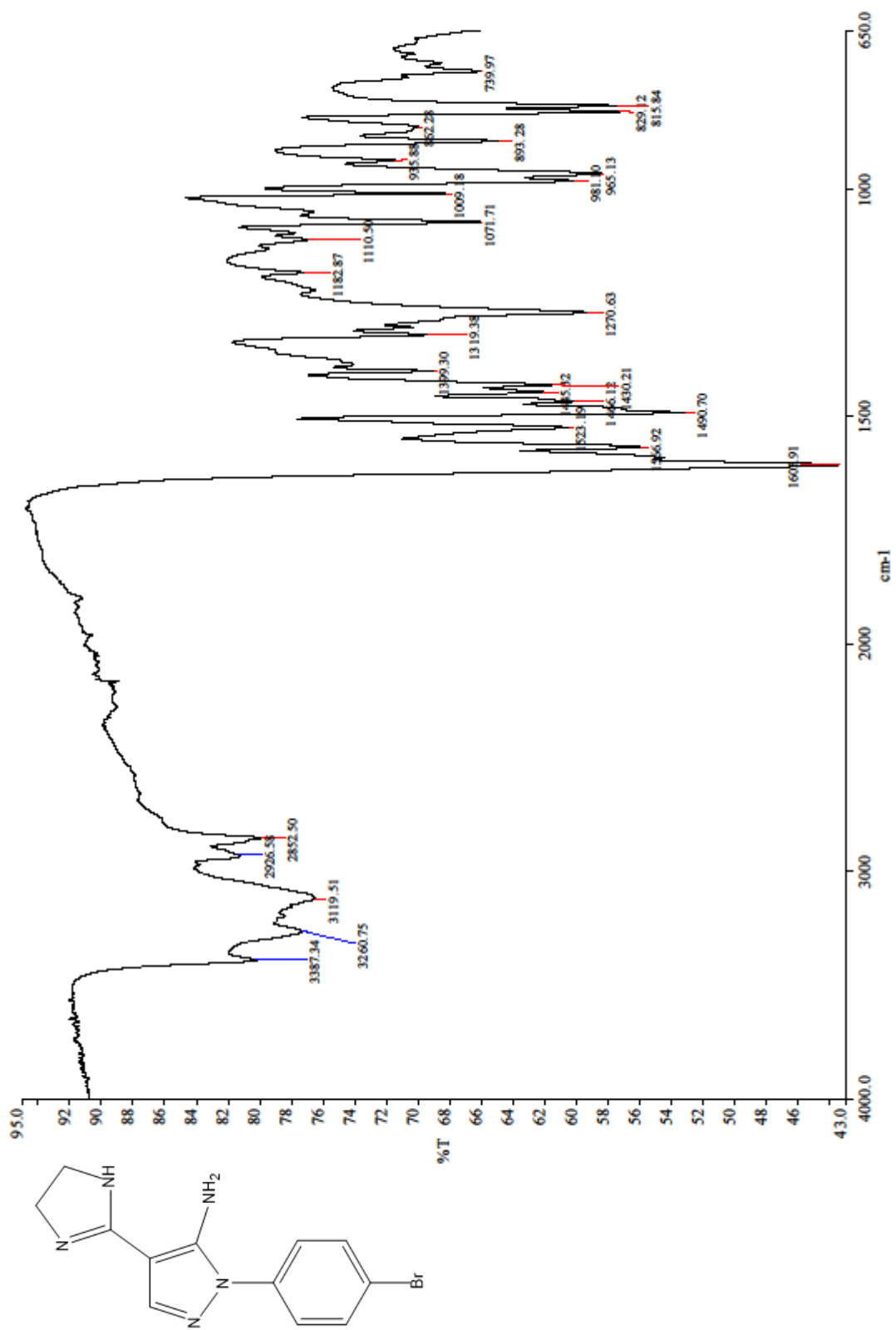
Expansão da região 7,2 a 8,4 ppm.



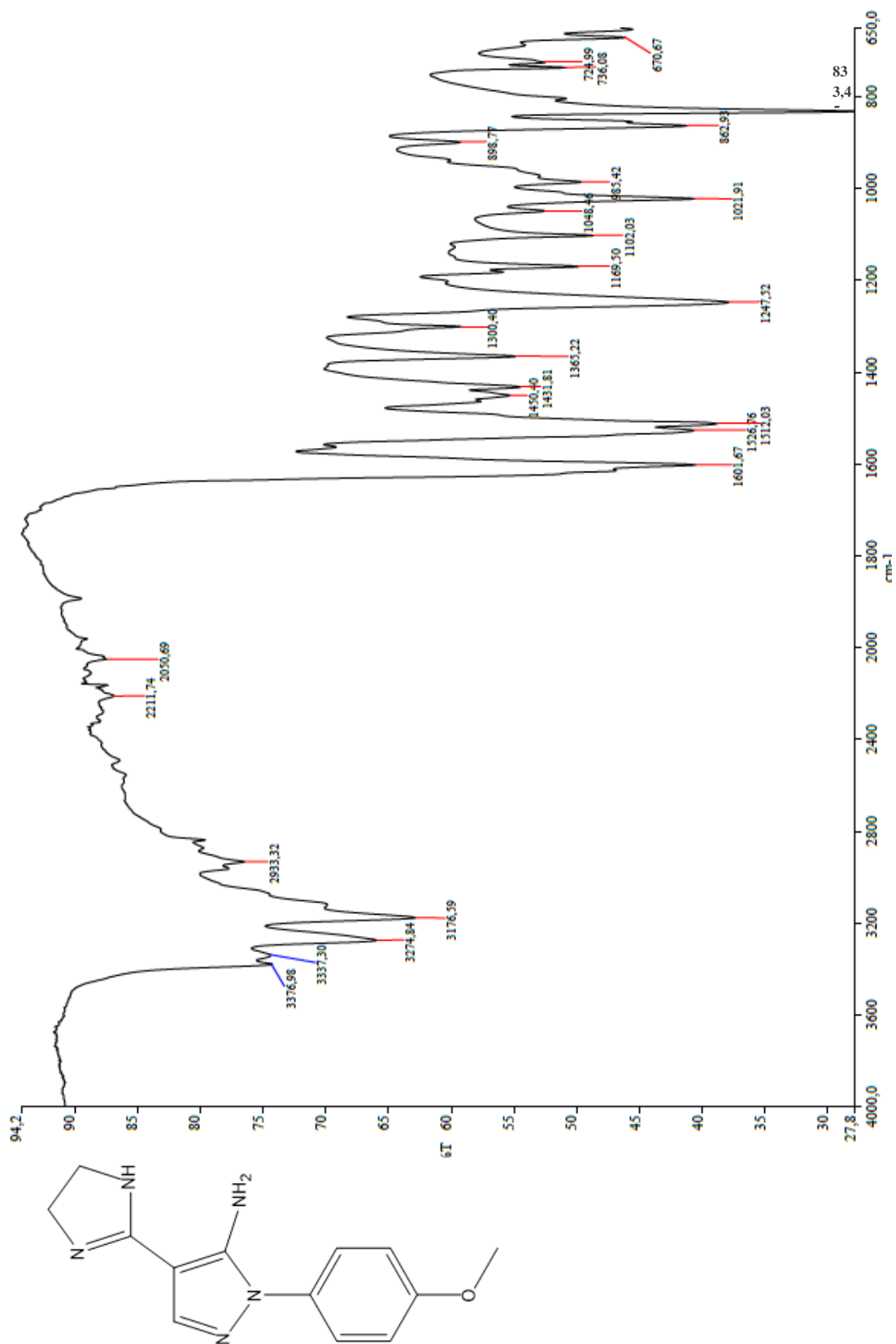
## ANEXO J

Espectros de absorção na região do infravermelho (FT/IR) dos derivados **2(a-h)**.

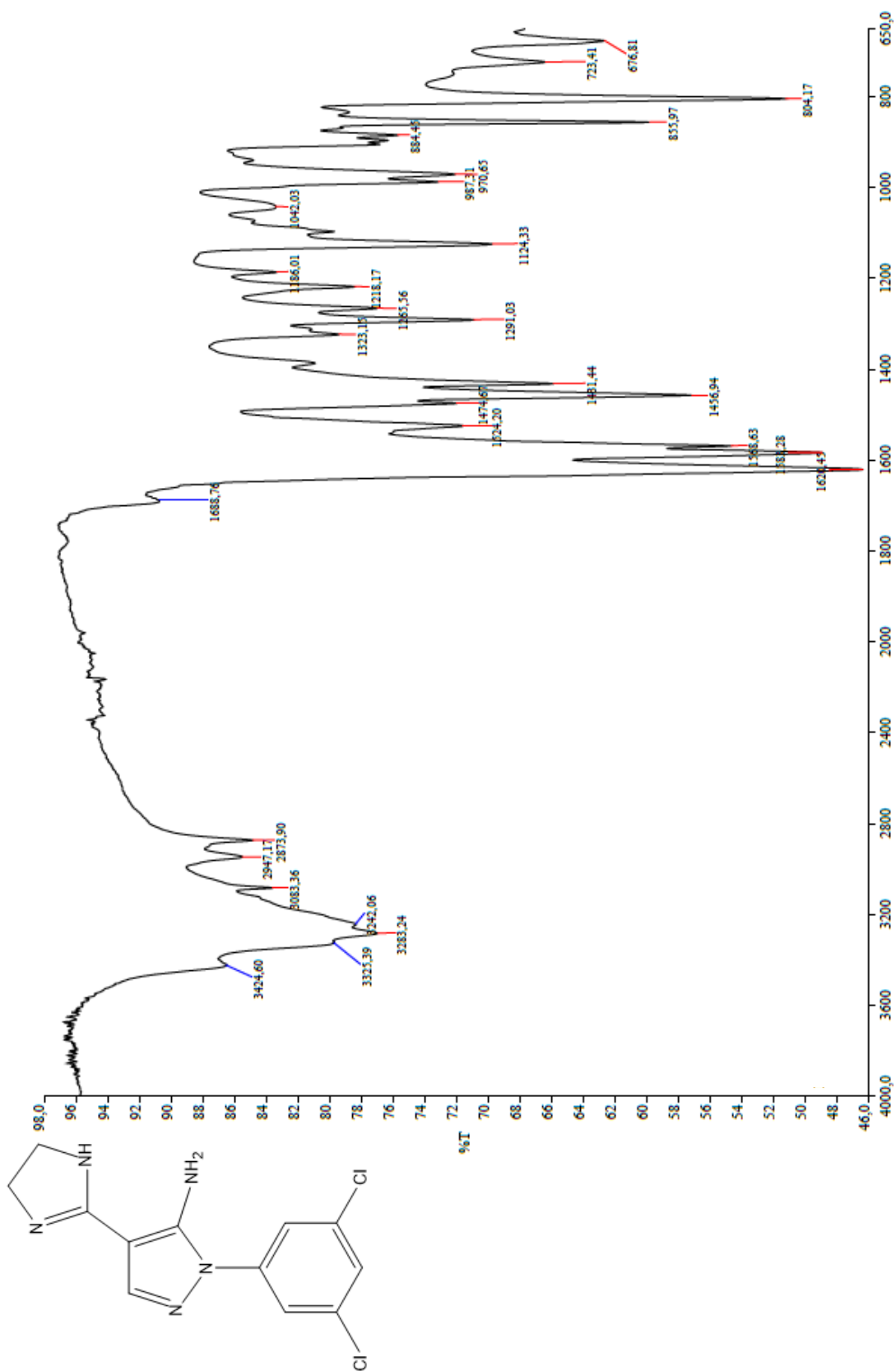
Espectro 29 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2a**.



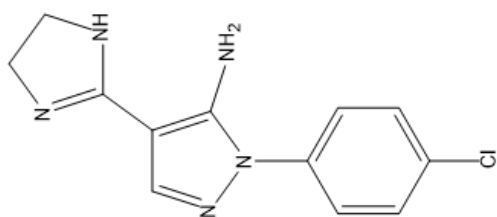
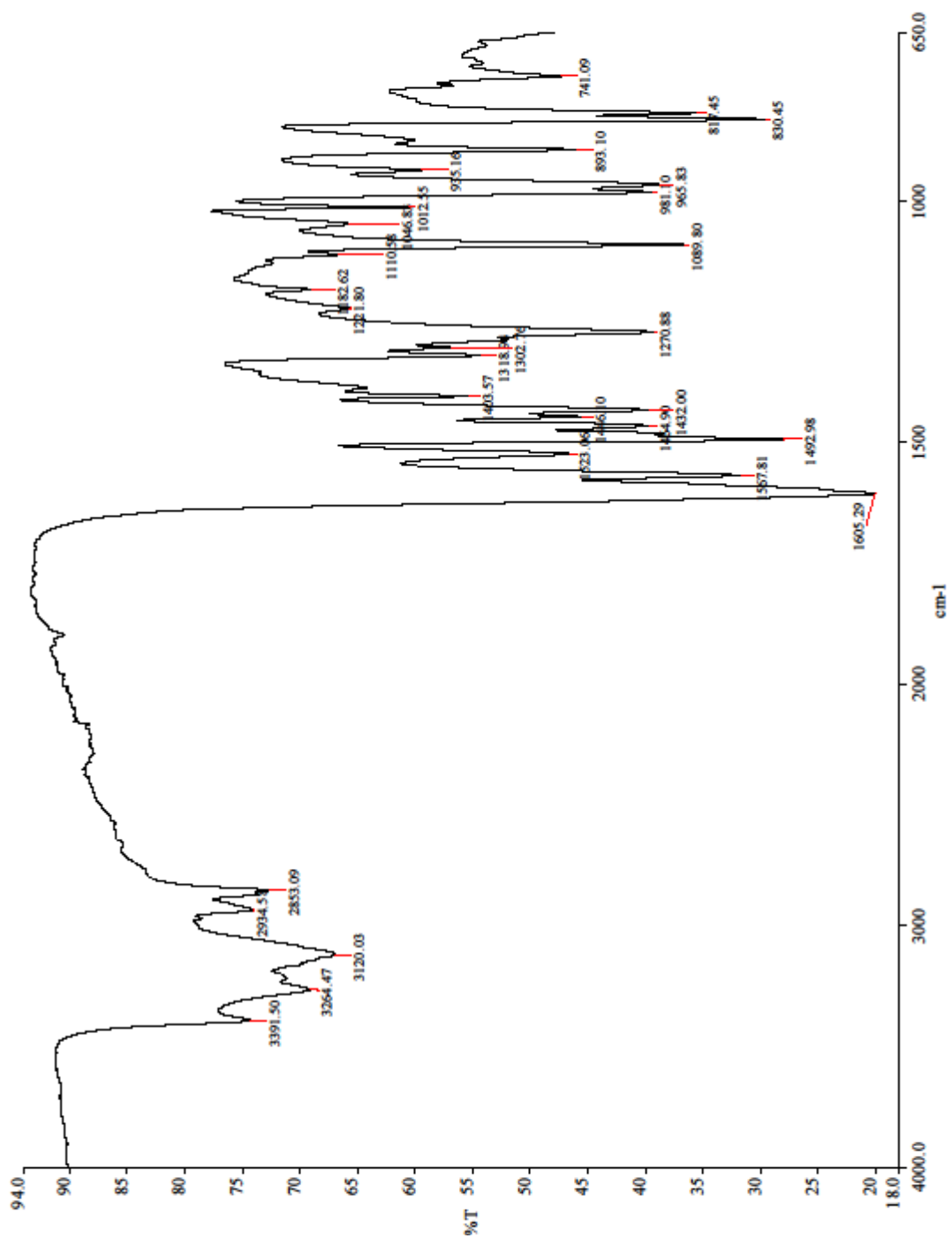
Espectro 30 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2b**.



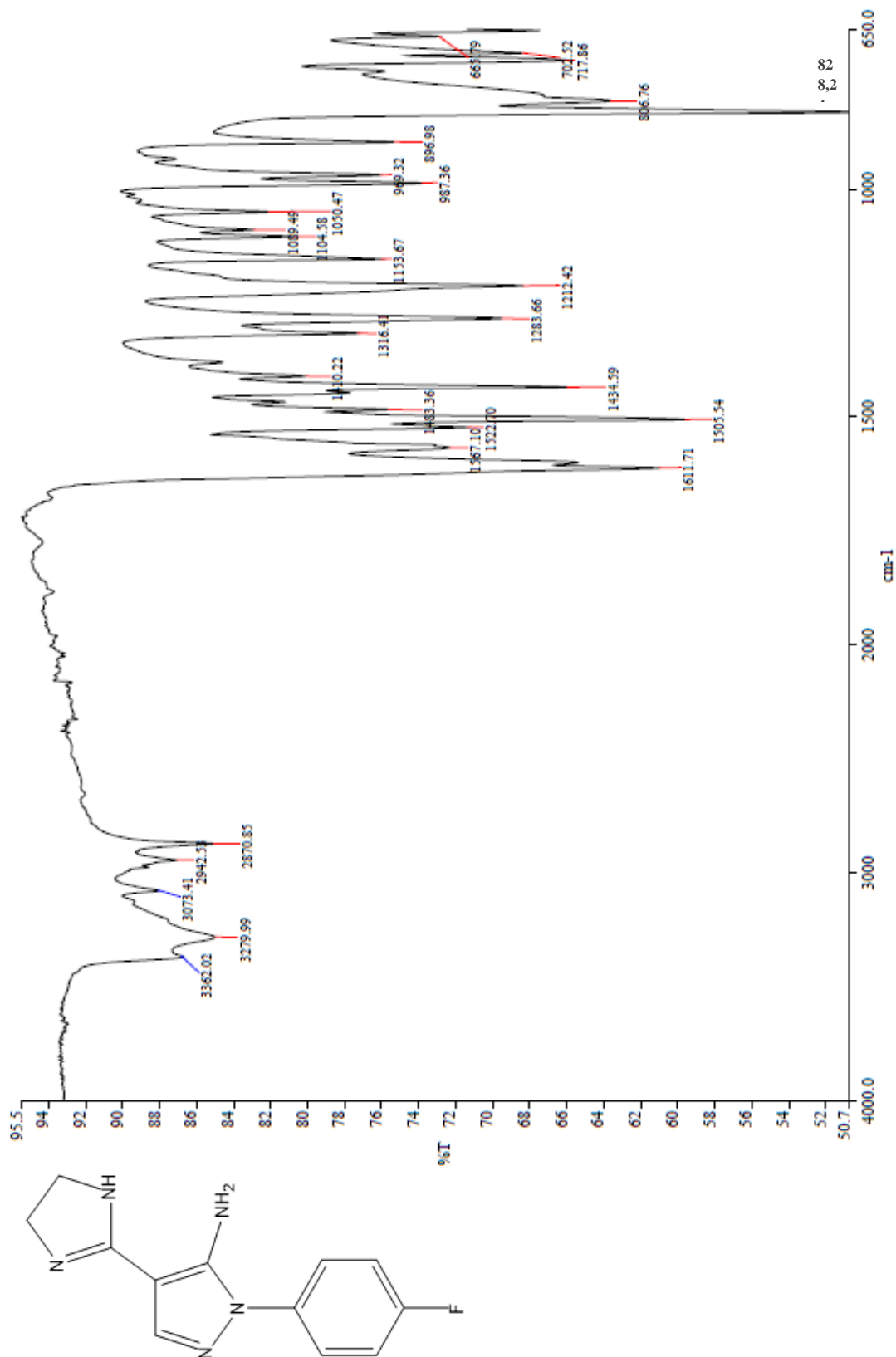
Espectro 31 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2c**.



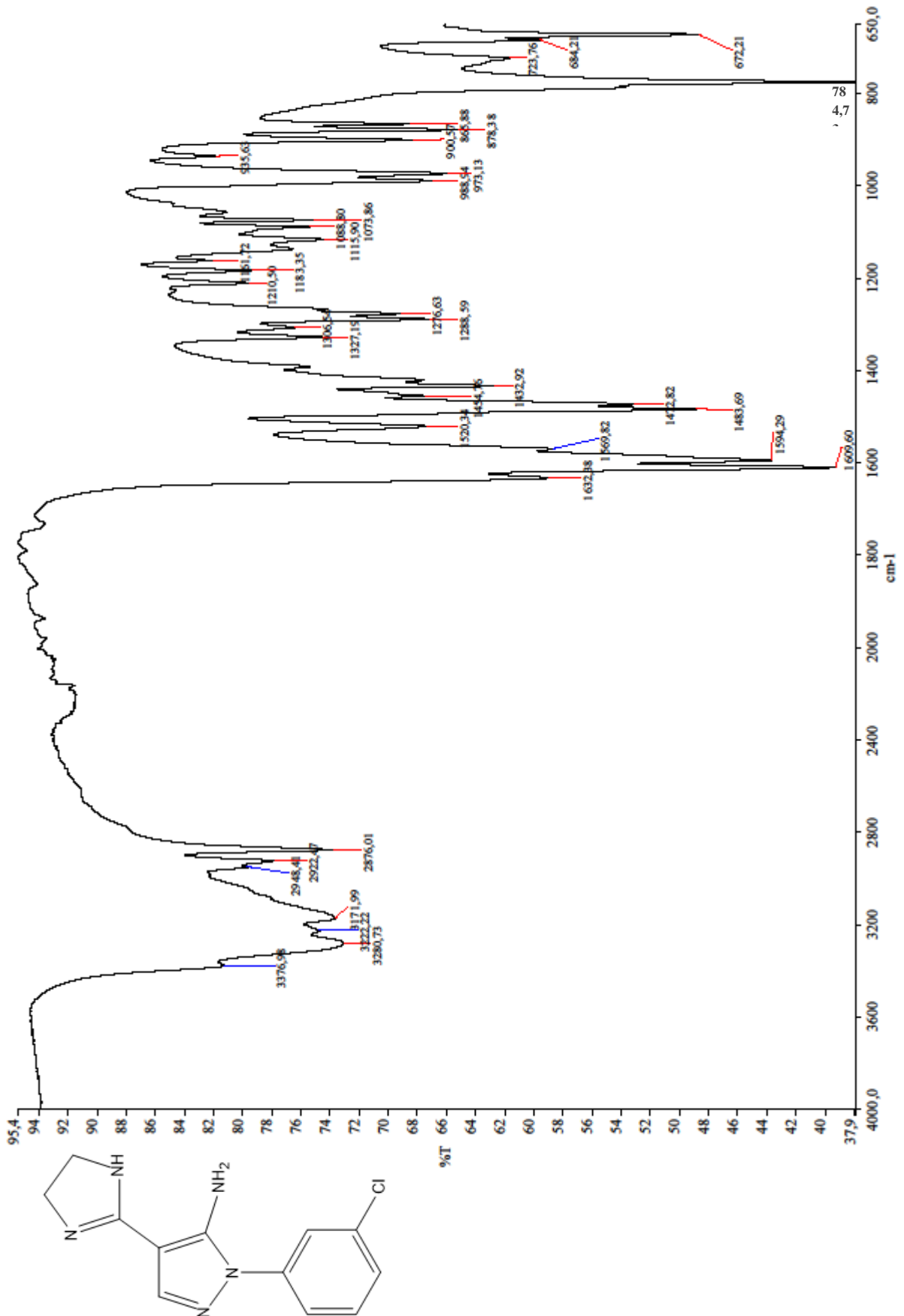
Espectro 32 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2d**.



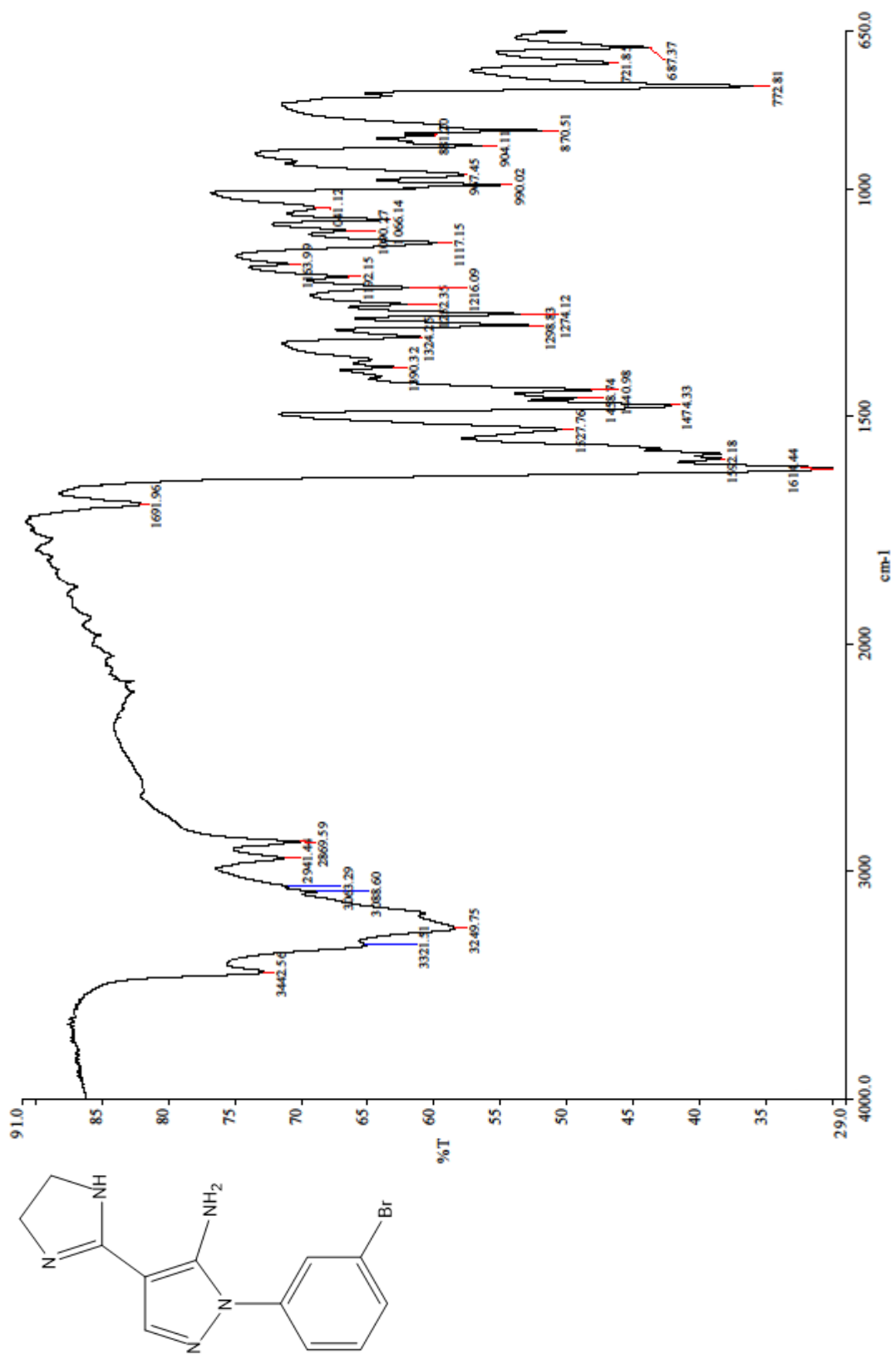
Espectro 33– Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2e**.



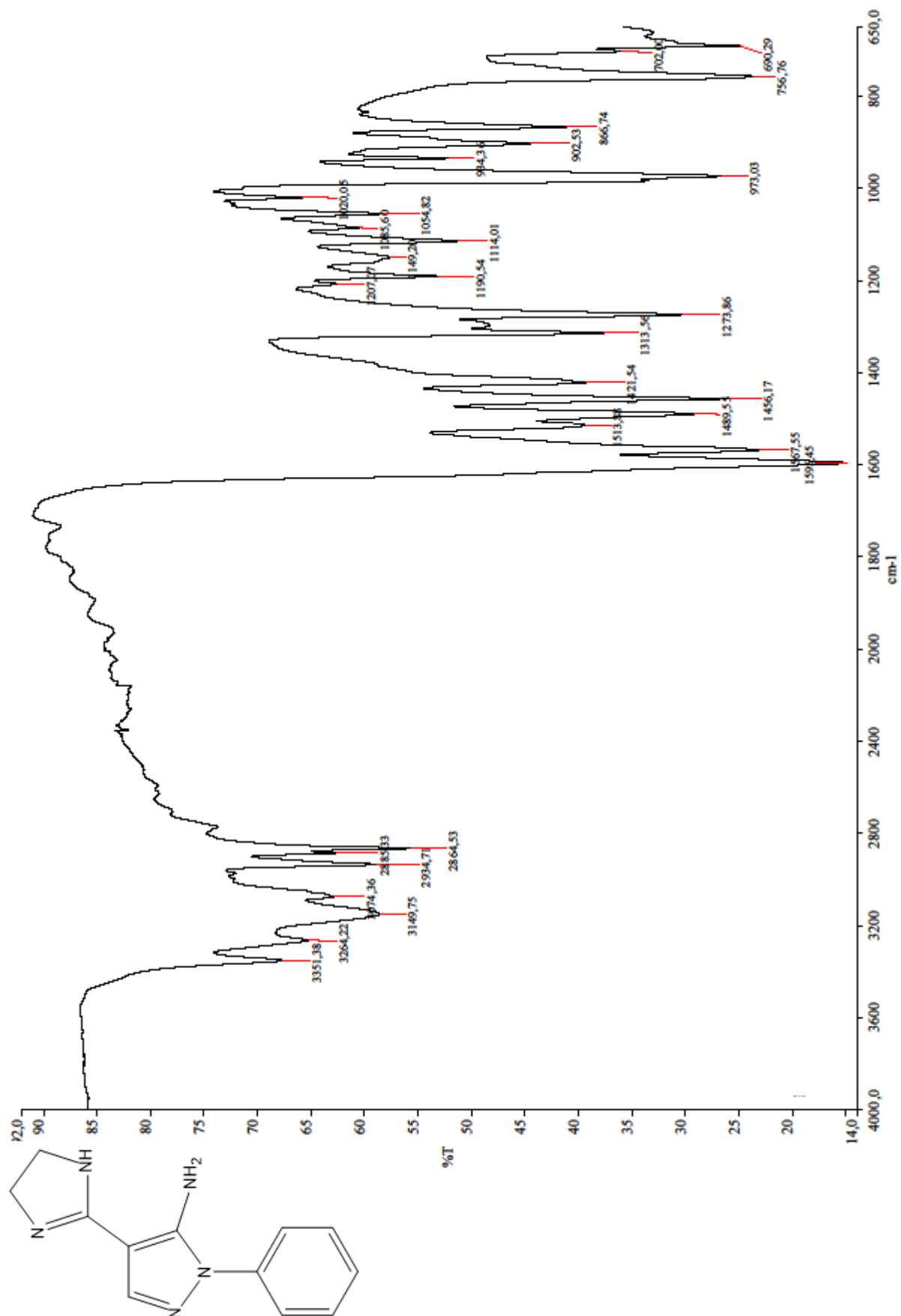
Espectro 34 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2f**.



Espectro 35 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2g**.



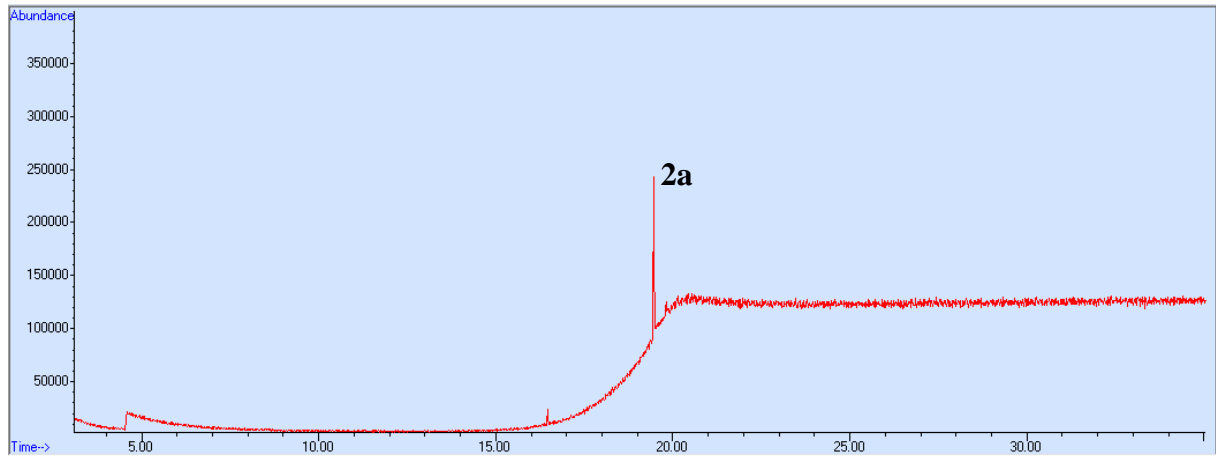
Espectro 36 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do derivado **2h**.



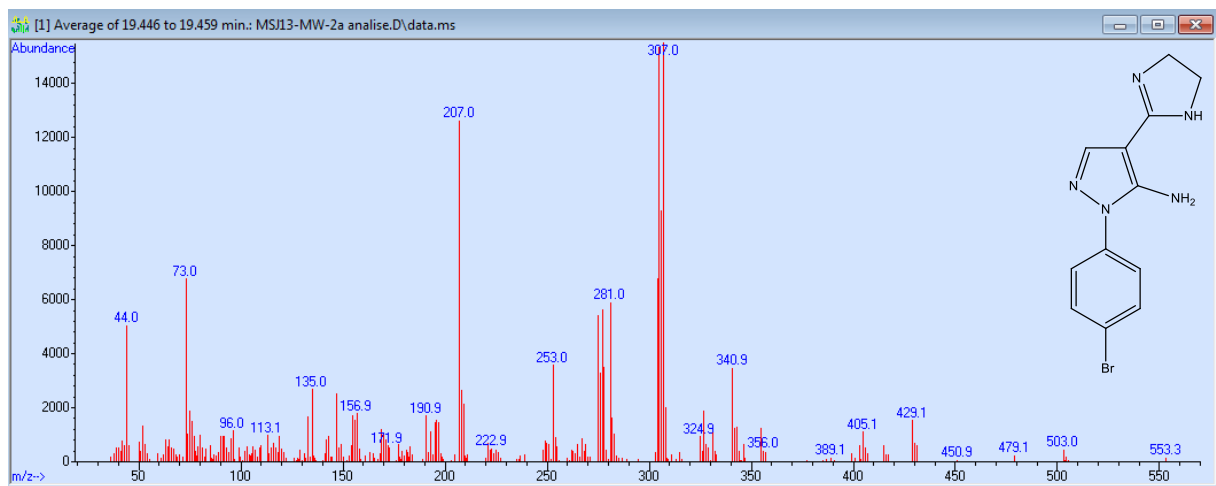
## ANEXO K

Cromatogramas e espectros de massas dos derivados **2(a-h)**.

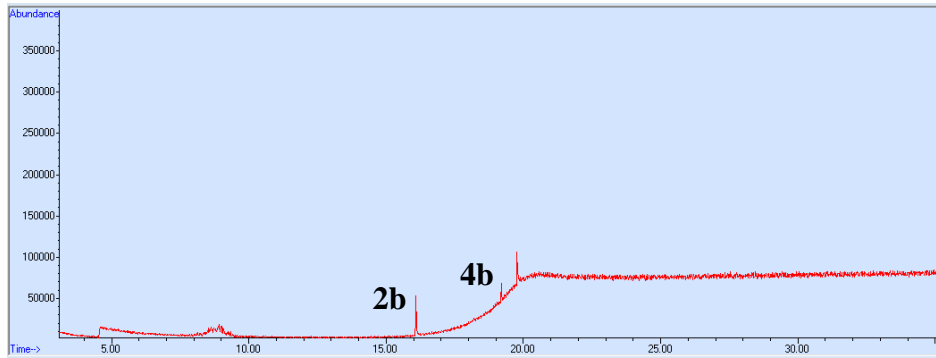
Cromatograma 8 – Cromatograma do derivado **2a**.



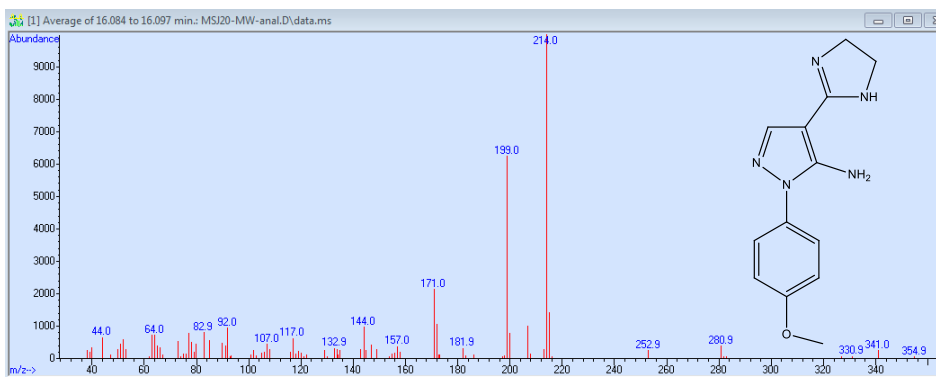
Espectro 37 – Espectro de massas do derivado **2a**.



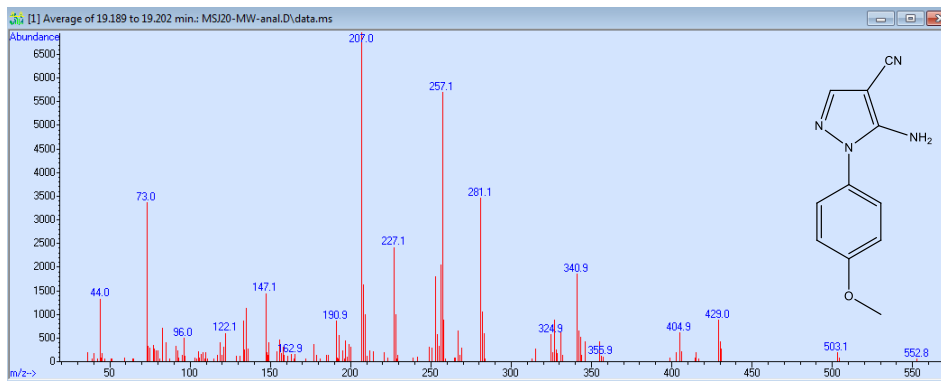
## Cromatograma 9 – Cromatograma dos derivados **2b/4b**.



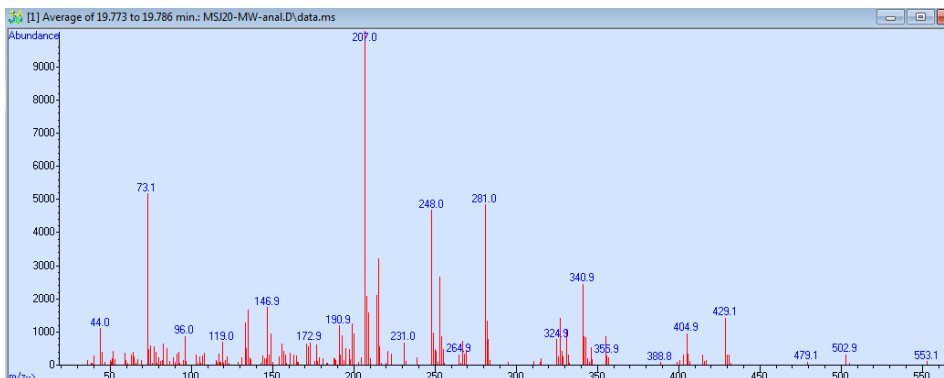
## Espectro 38 – Espectro de massas do derivado **2b**.



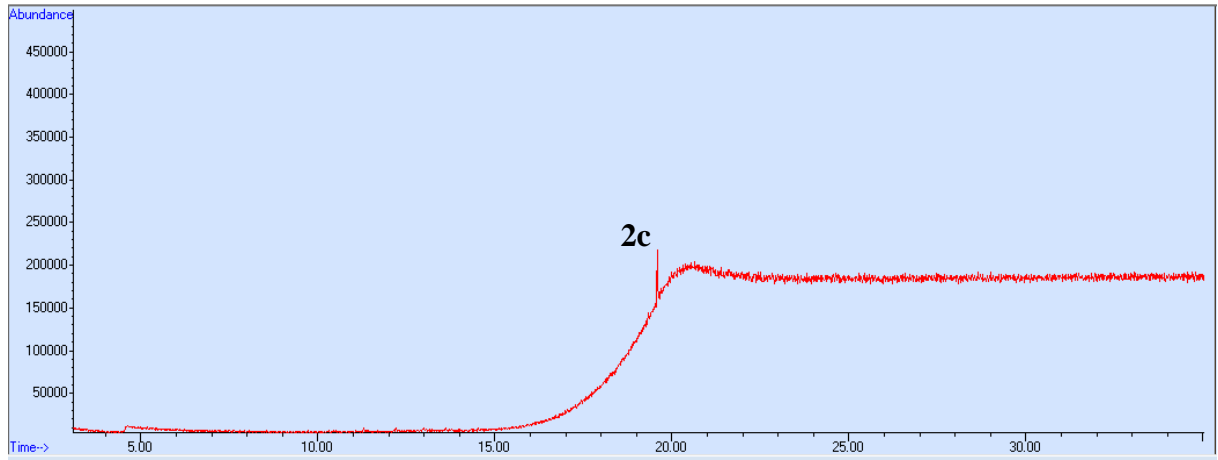
## Espectro 38a – Espectro de massas do derivado **4b**.



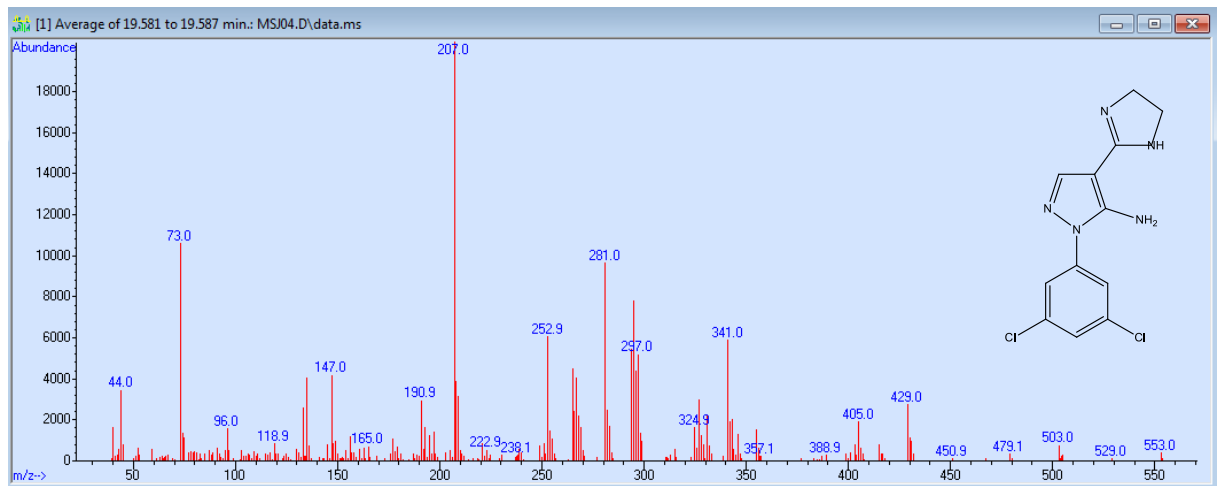
## Espectro 38b – Espectro de massas do derivado **não identificado**



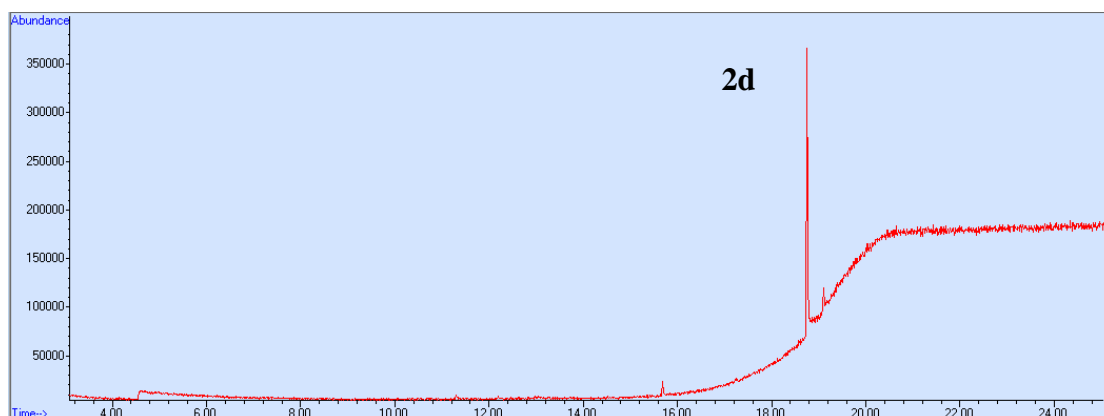
Cromatograma 10 – Cromatograma do derivado **2c**.



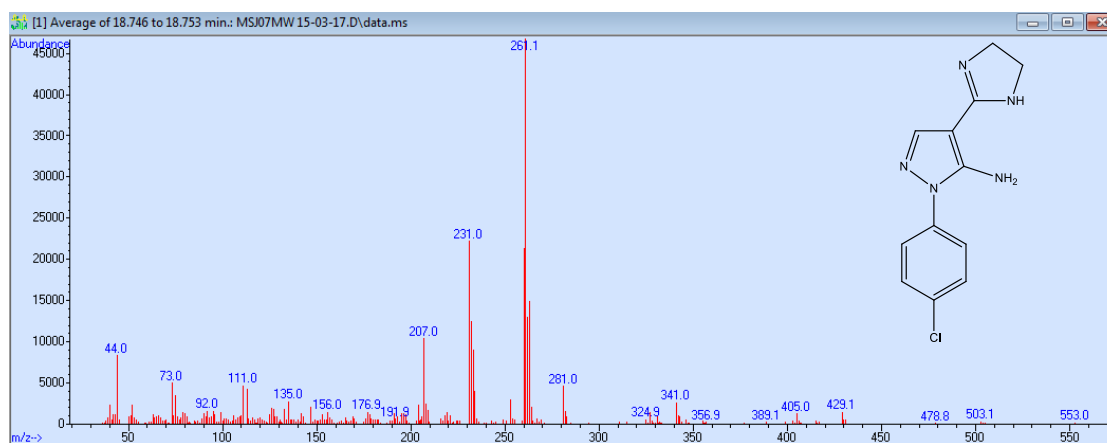
Espectro 39 – Espectro de massas do derivado **2c**.



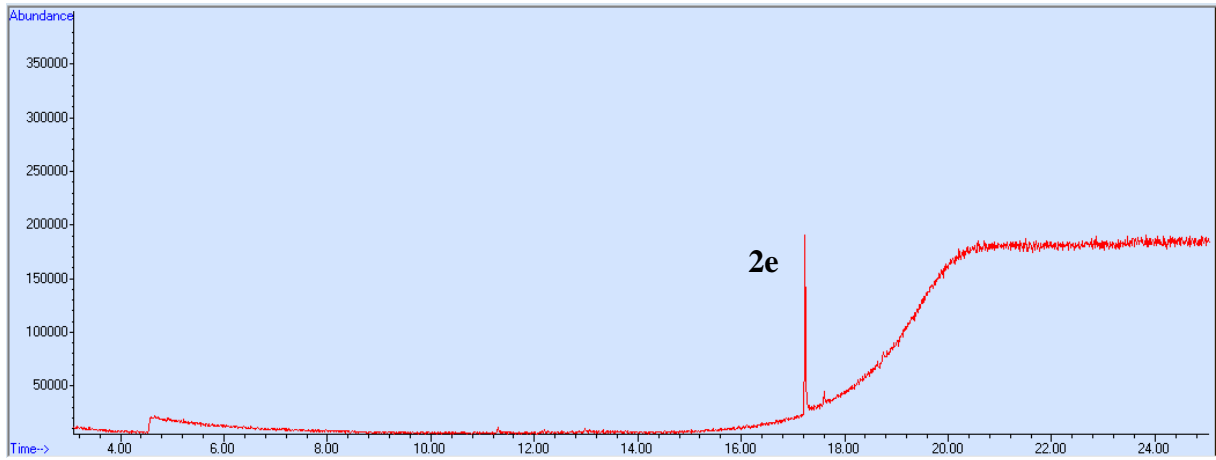
Cromatograma 11 – Cromatograma do derivado **2d**.



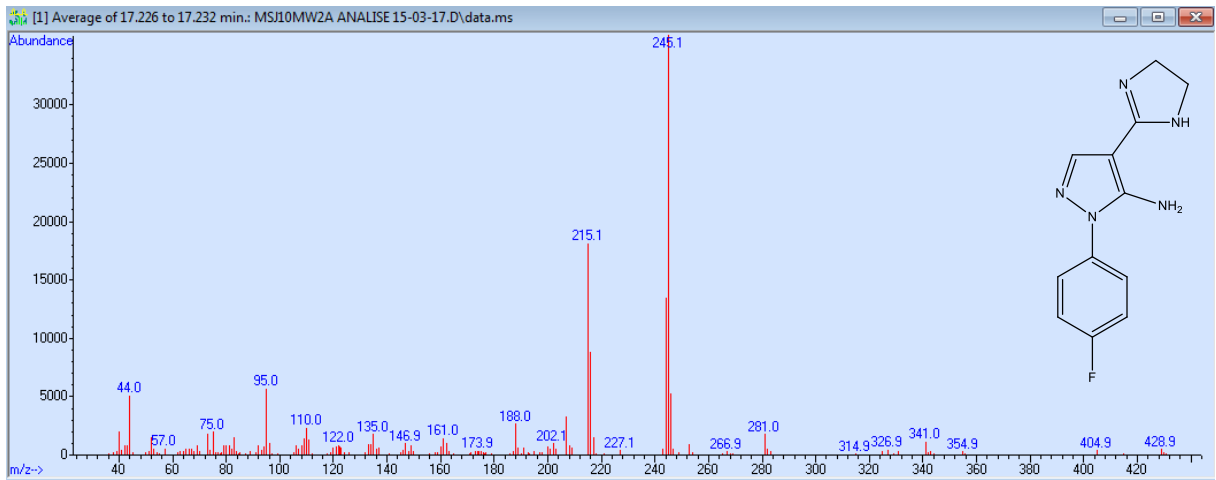
Espectro 40 – Espectro de massas do derivado **2d**.



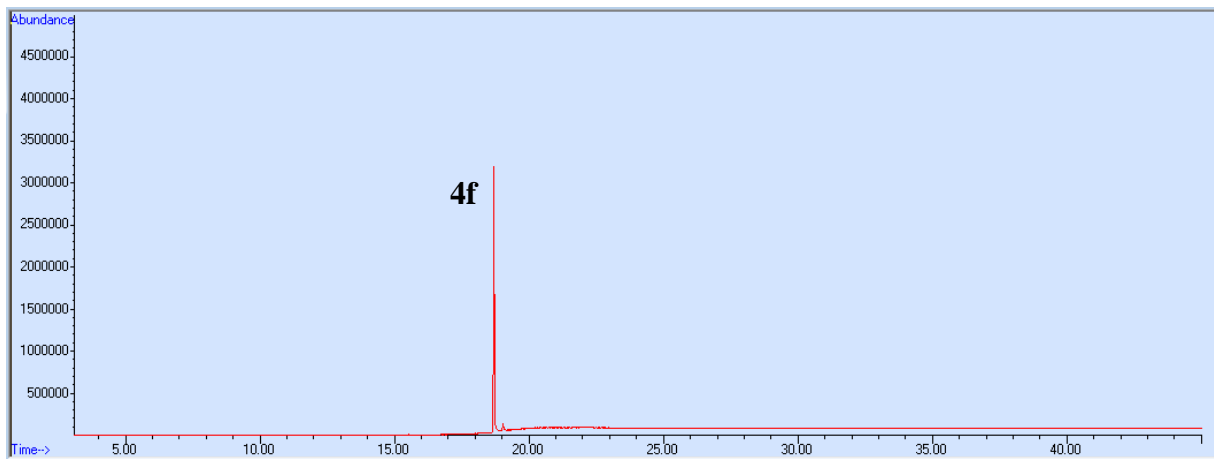
Cromatograma 12 – Cromatogramas do derivado **2e**.



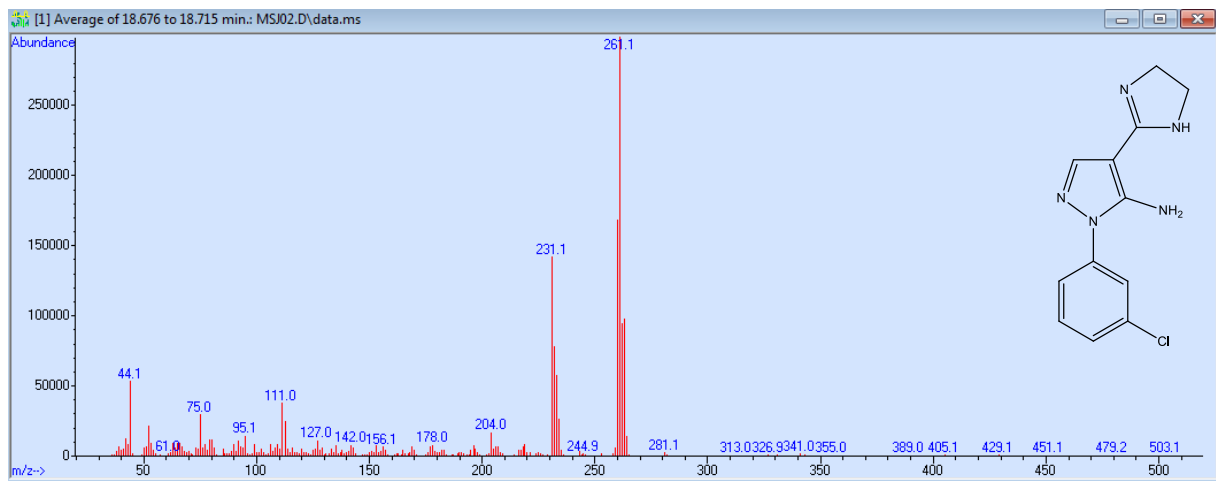
Espectro 41 – Espectro de massas do derivado **2e**.



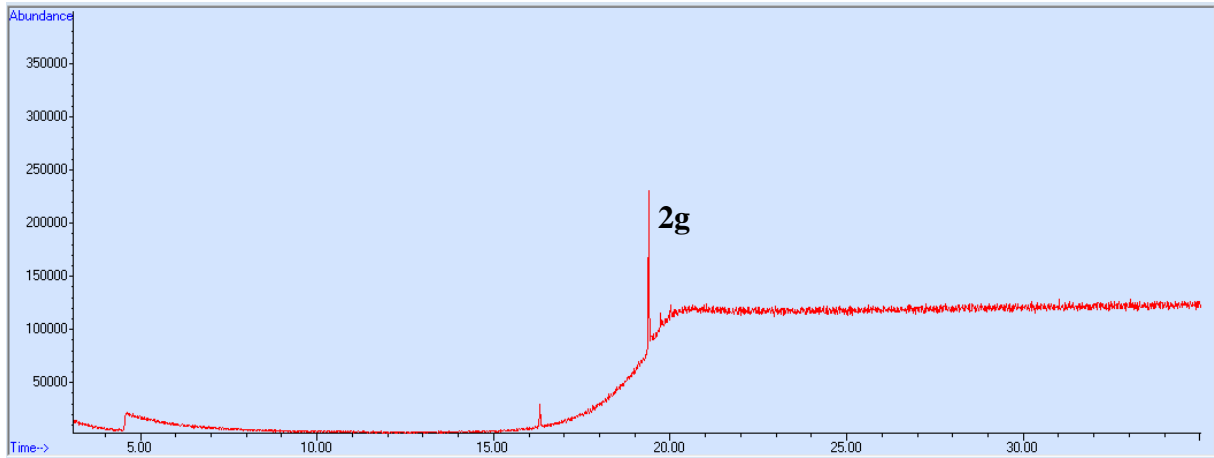
Cromatograma 13 – Cromatograma do derivado **2f**.



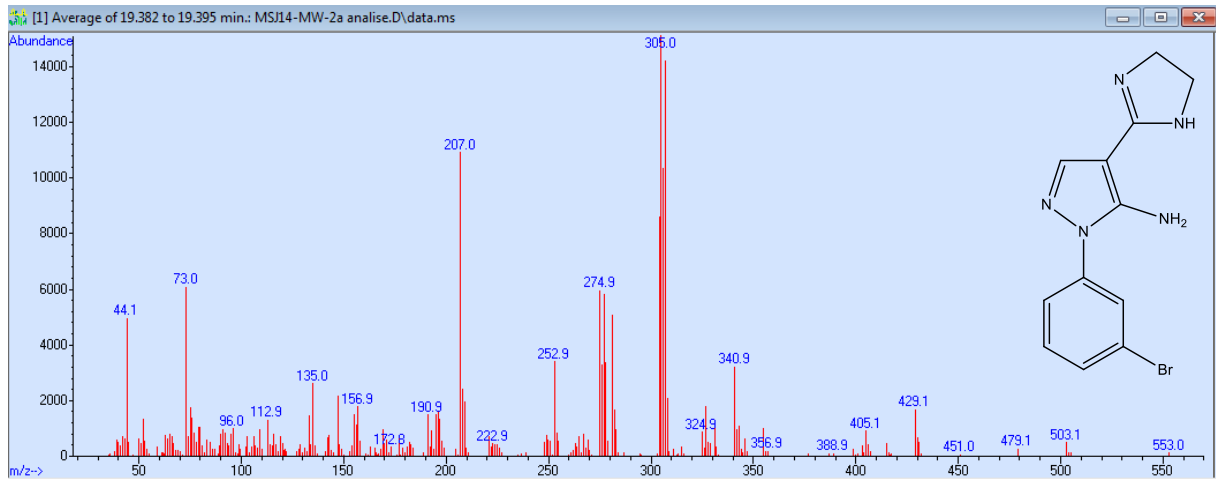
Espectro 42 – Espectro de massas do derivado **2f**.



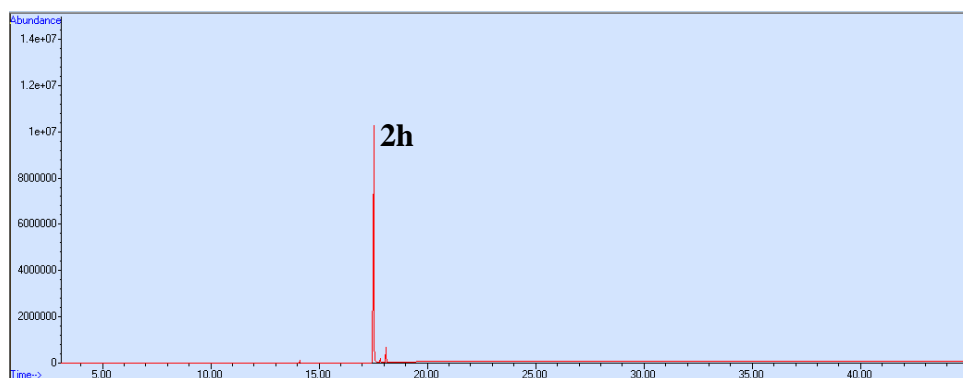
Cromatograma 14 – Cromatograma dos derivados **2g**.



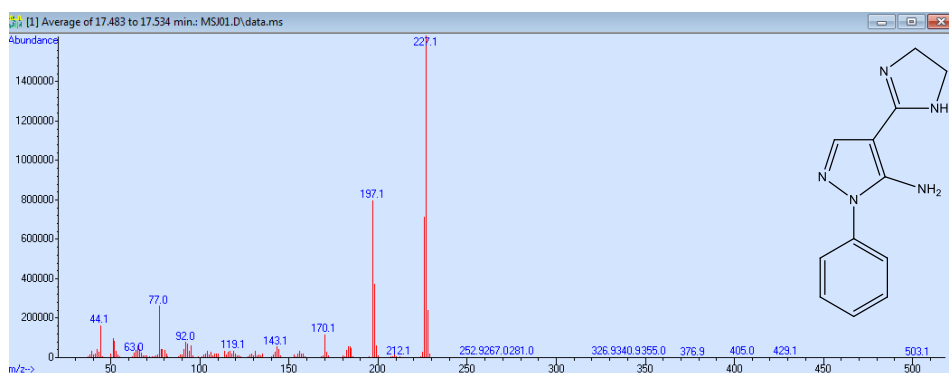
Espectro 43 – Espectro de massas do derivado **2g**.



Cromatograma 15 – Cromatograma do derivado **2h**.



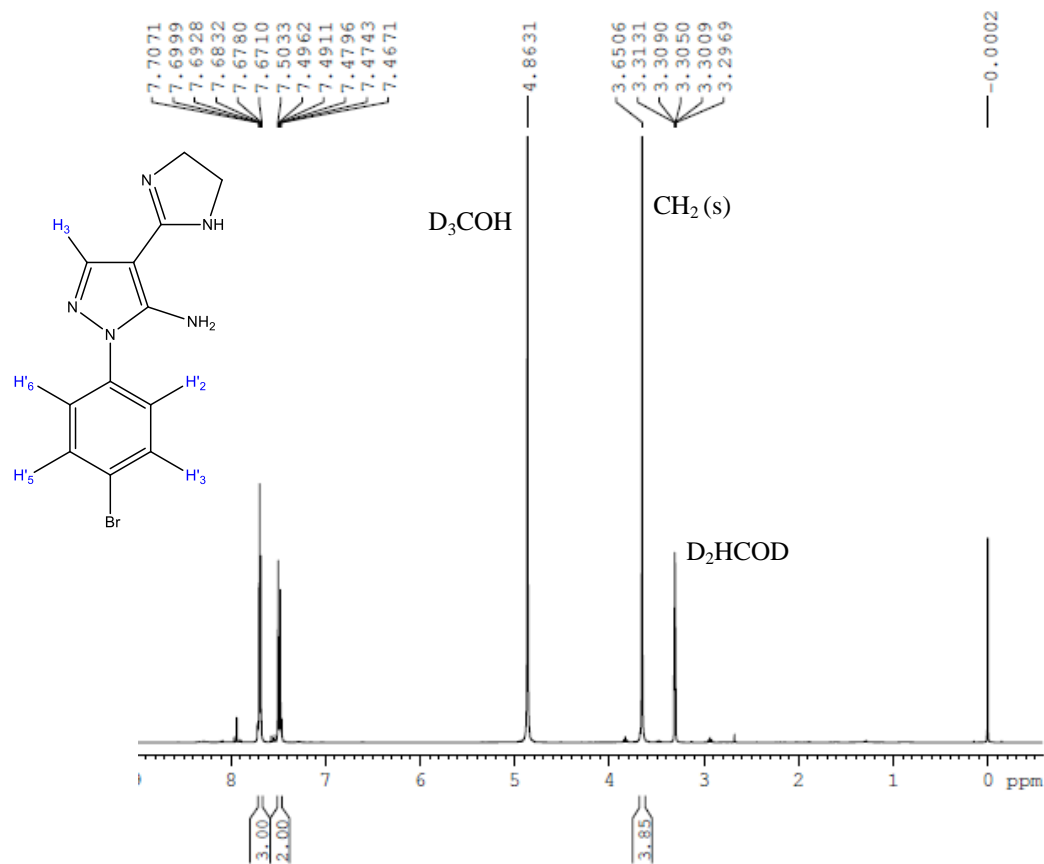
Espectro 44 – Espectro de massas do derivado **2h**.



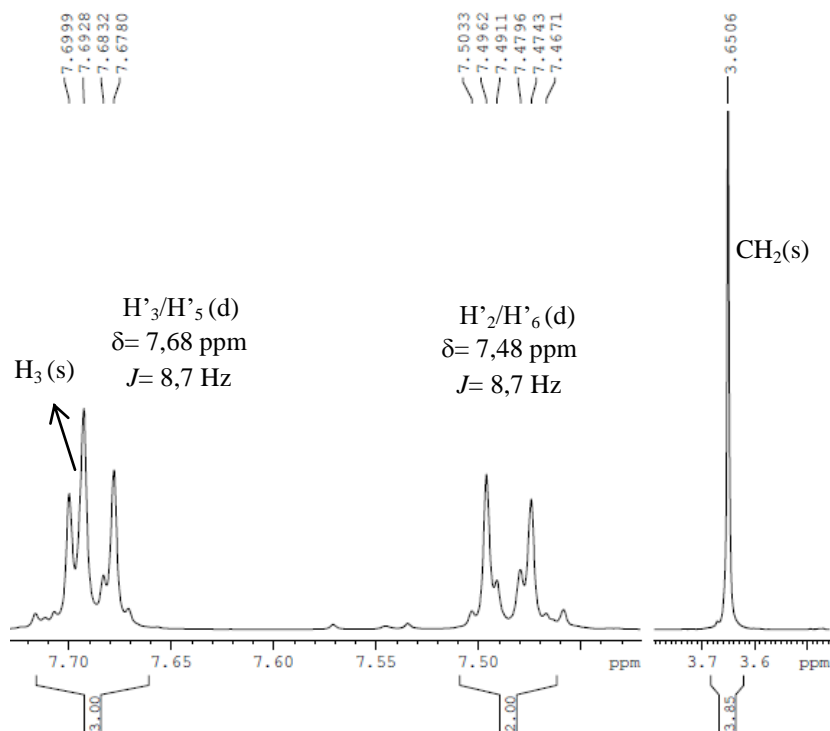
## ANEXO L

Espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos derivados **2(a,c-h)**.

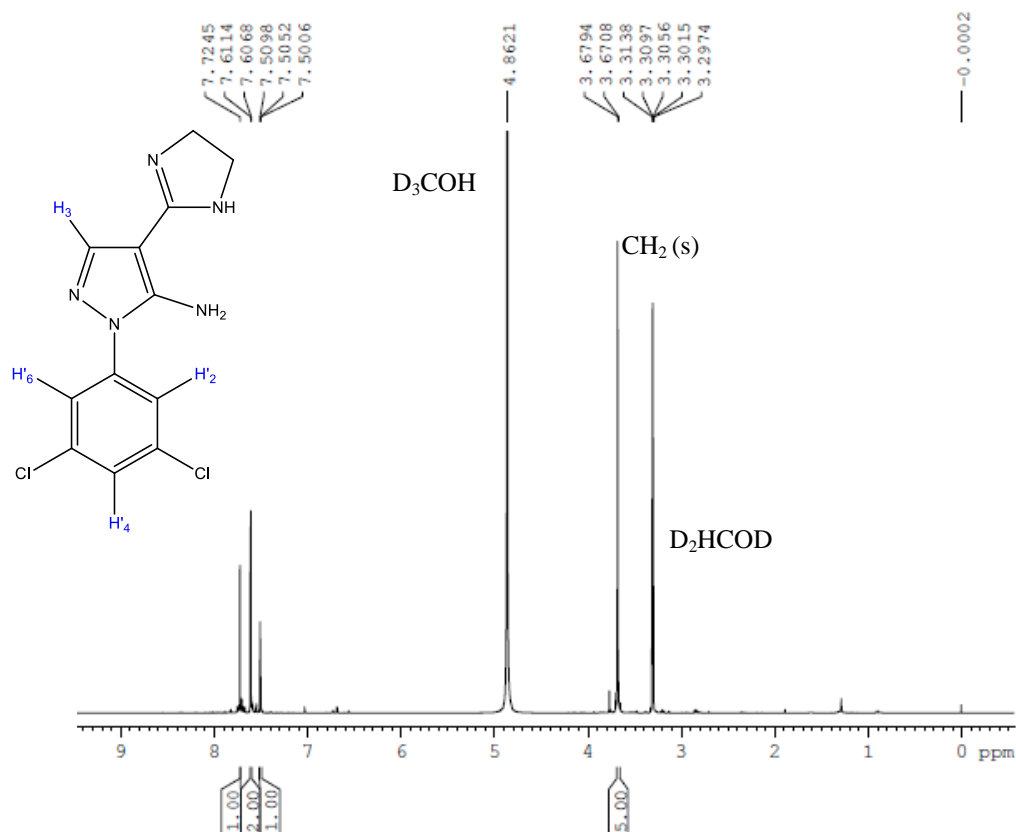
Espectro 45 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD) do derivado **2a**.



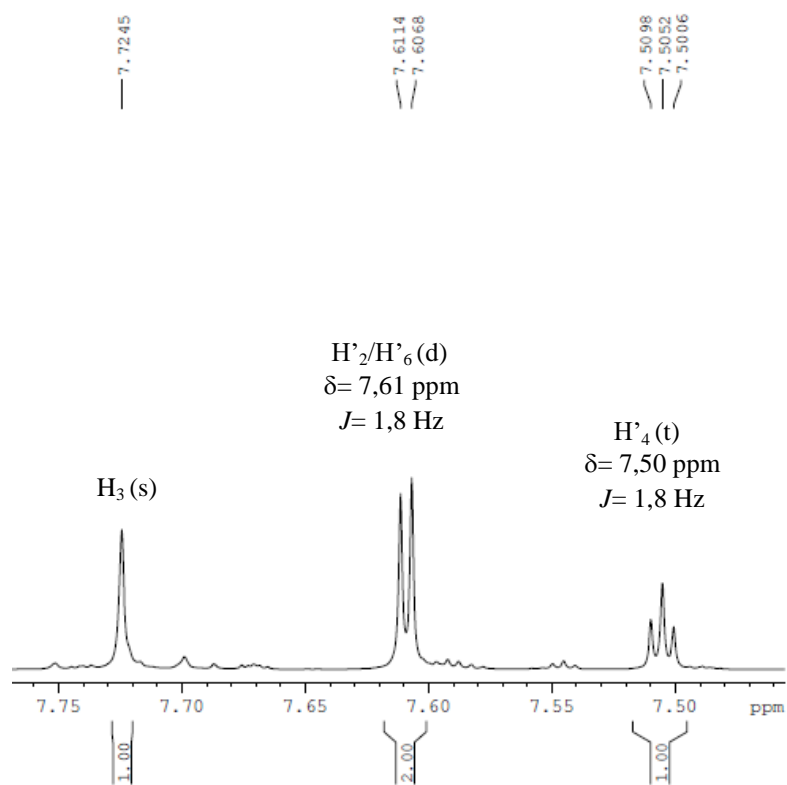
Expansão das regiões 3,5 a 3,8 ppm e 7,4 a 7,7 ppm.



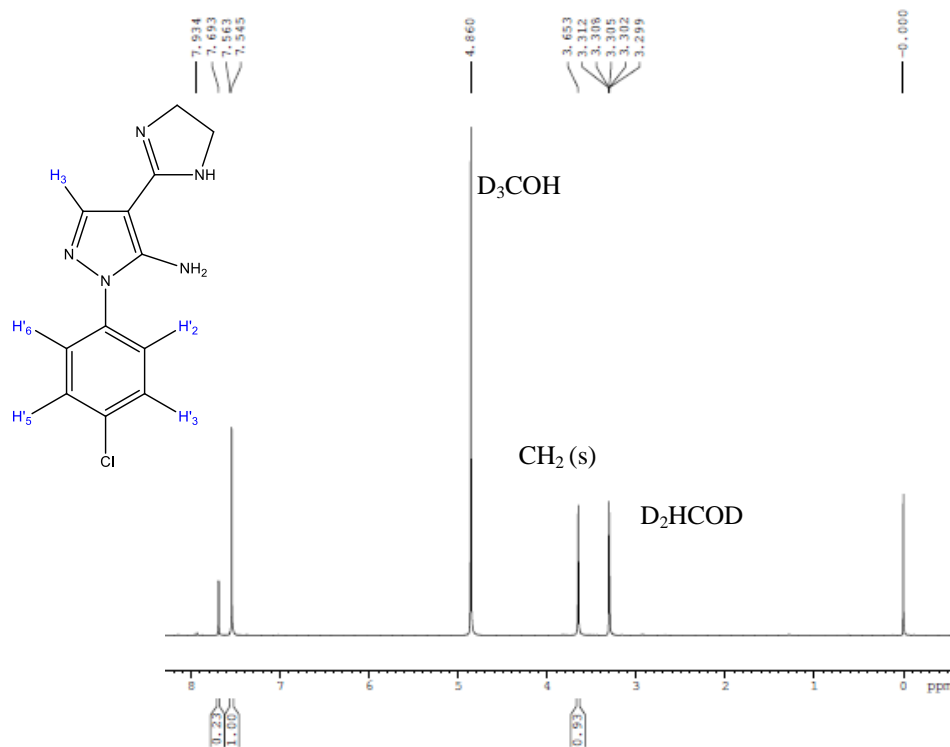
Espectro 46 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD) do derivado **2c**.



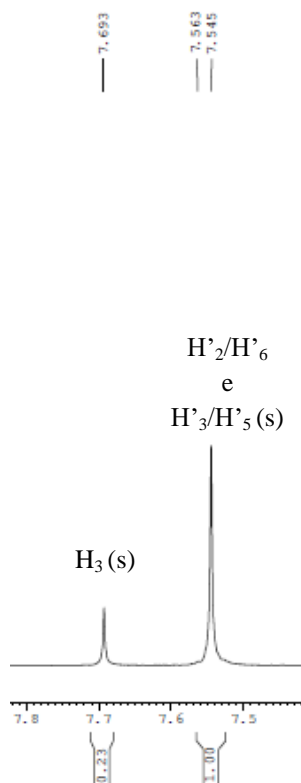
Expansão da região de 7,5 a 7,8 ppm.



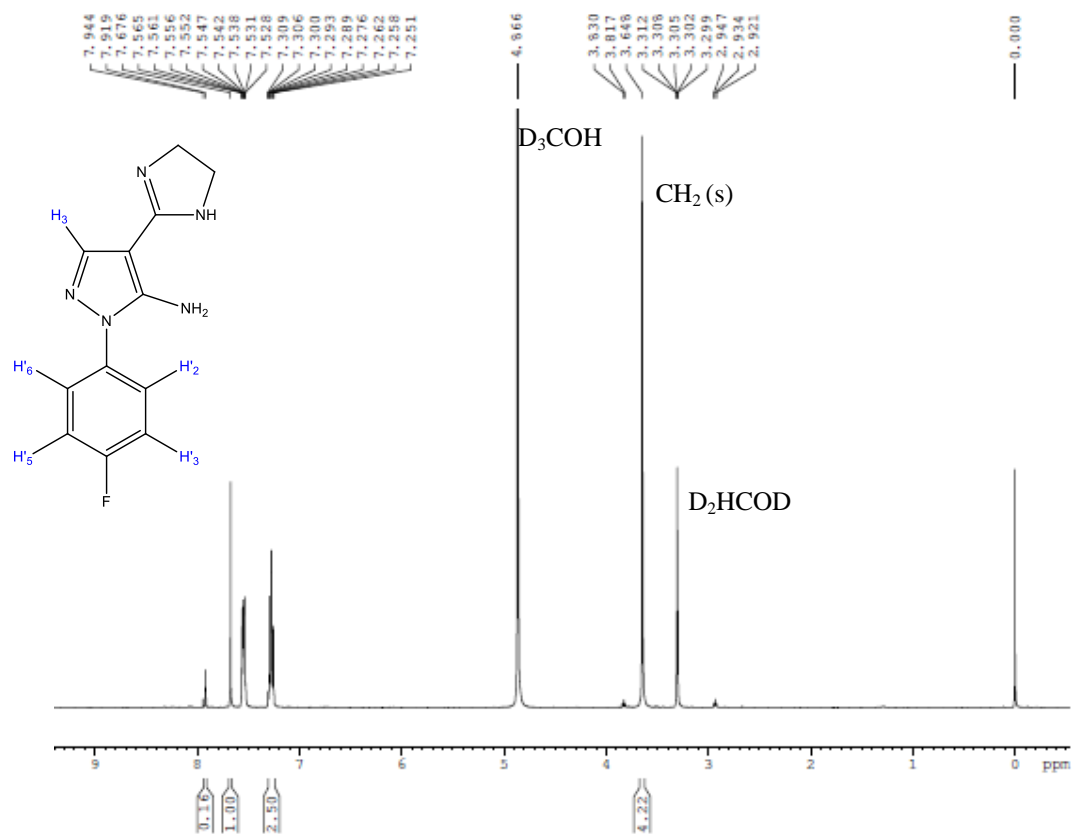
Espectro 47 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD )do derivado **2d**.



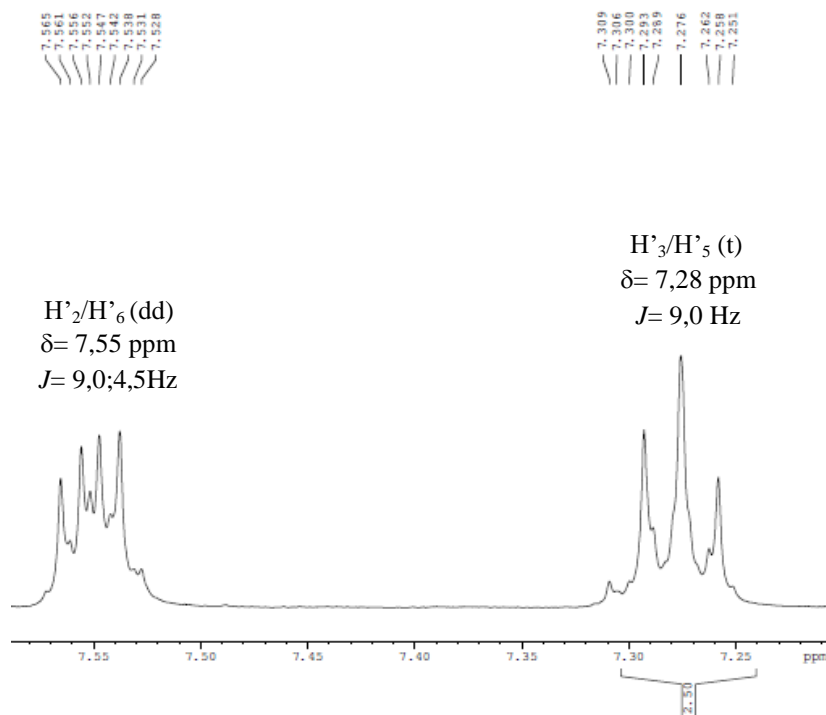
Expansão da região de 7,4 a 7,8 ppm.



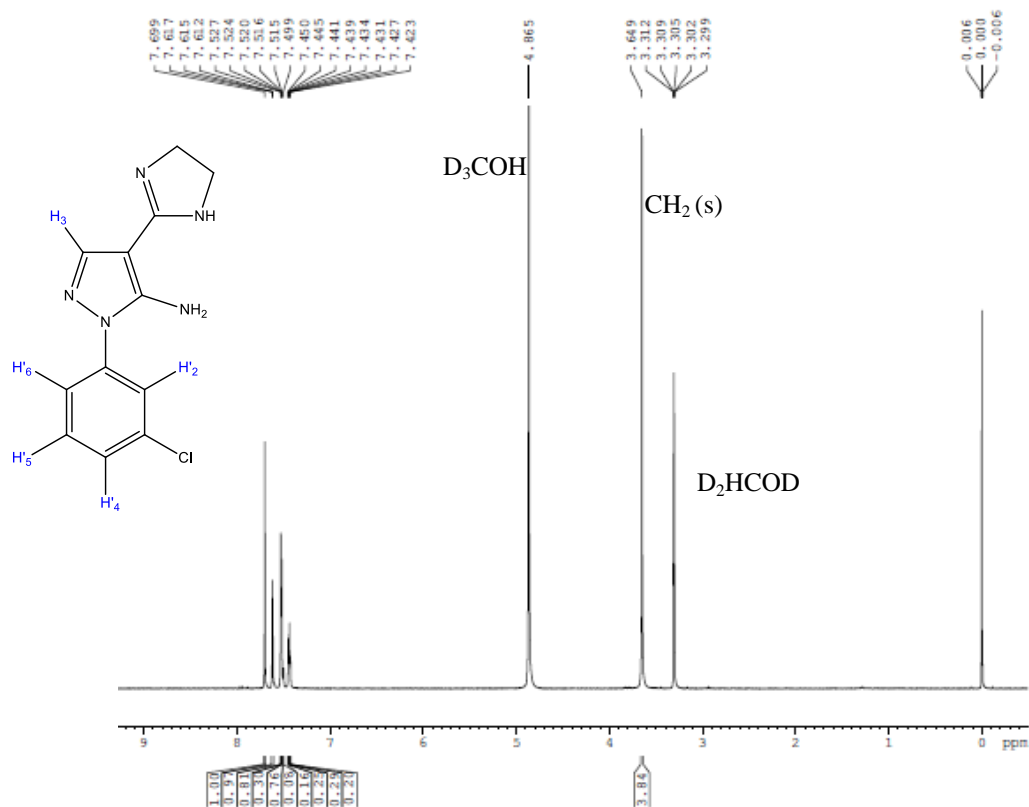
Espectro 48 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD) do derivado **2e**.



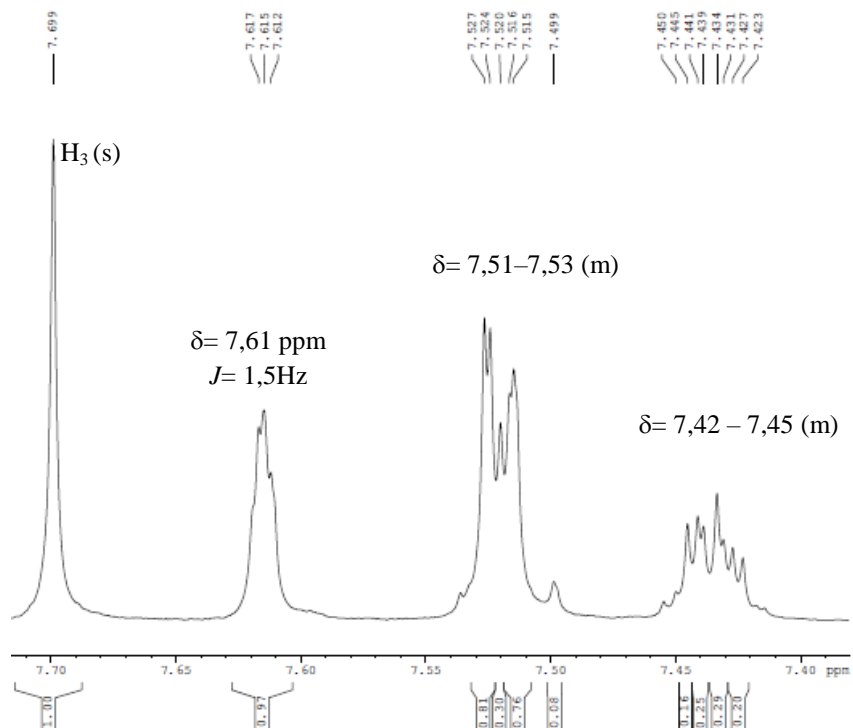
Expansão da região de 7,2 a 7,6 ppm.



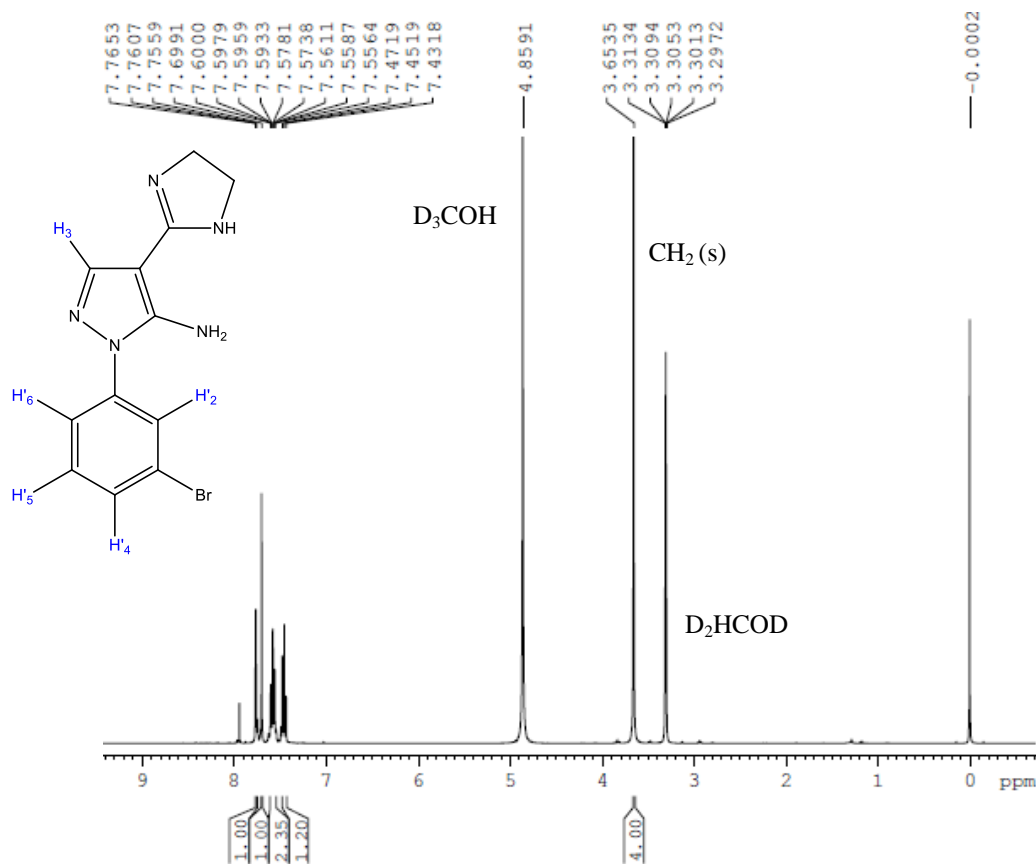
Espectro 49 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) do derivado **2f**.



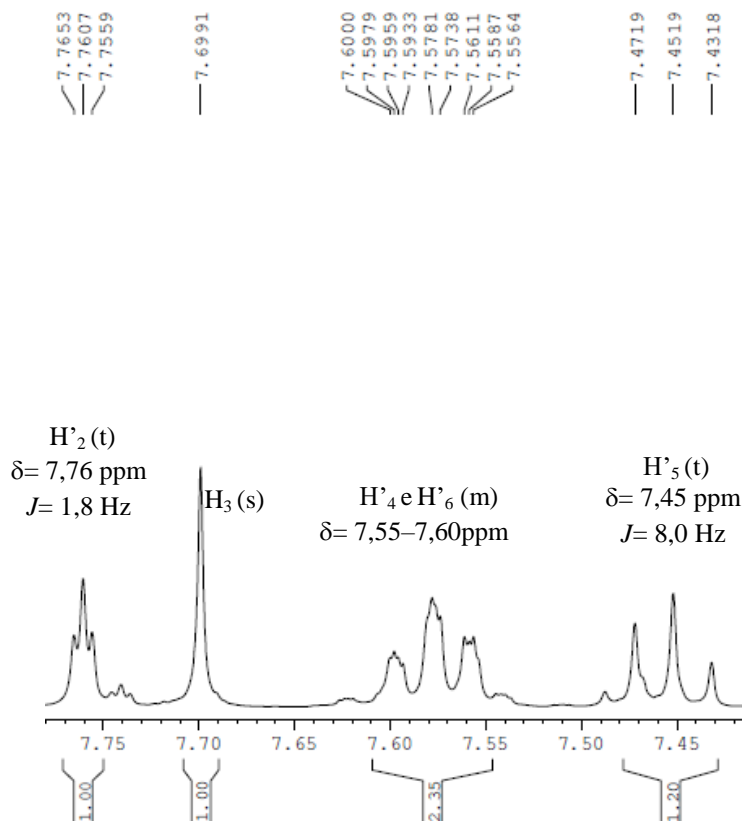
Expansão da região de 7,4 a 7,7 ppm.



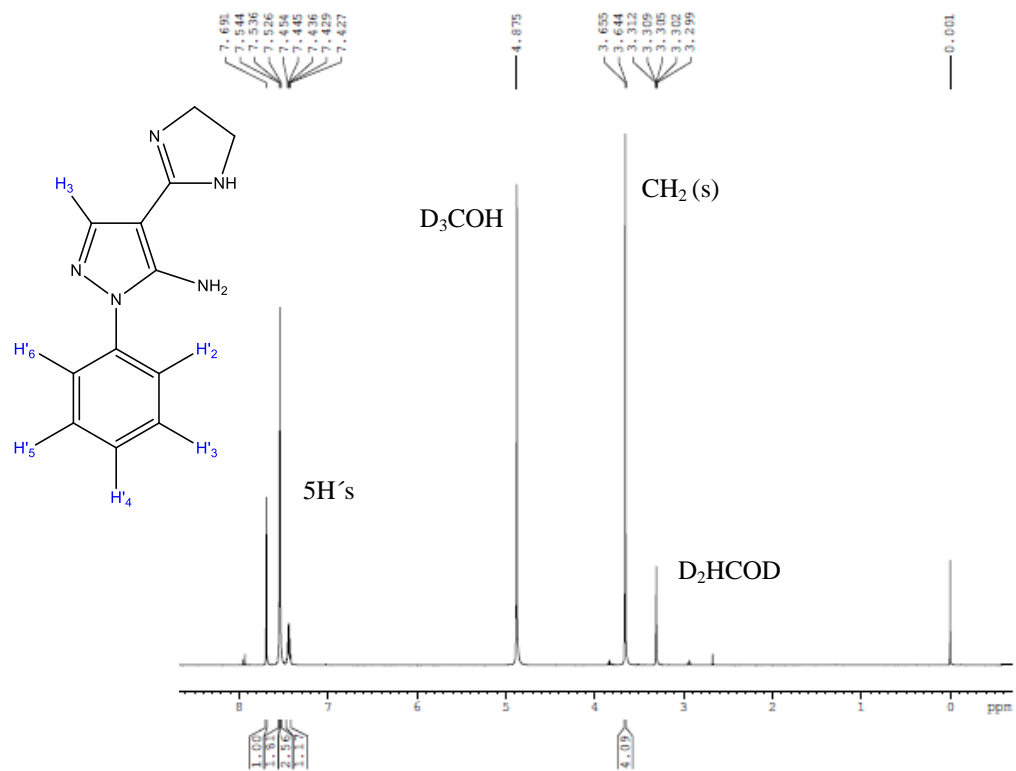
Espectro 50 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD) do derivado **2g**.



Expansão da região de 7,4 a 7,8 ppm.



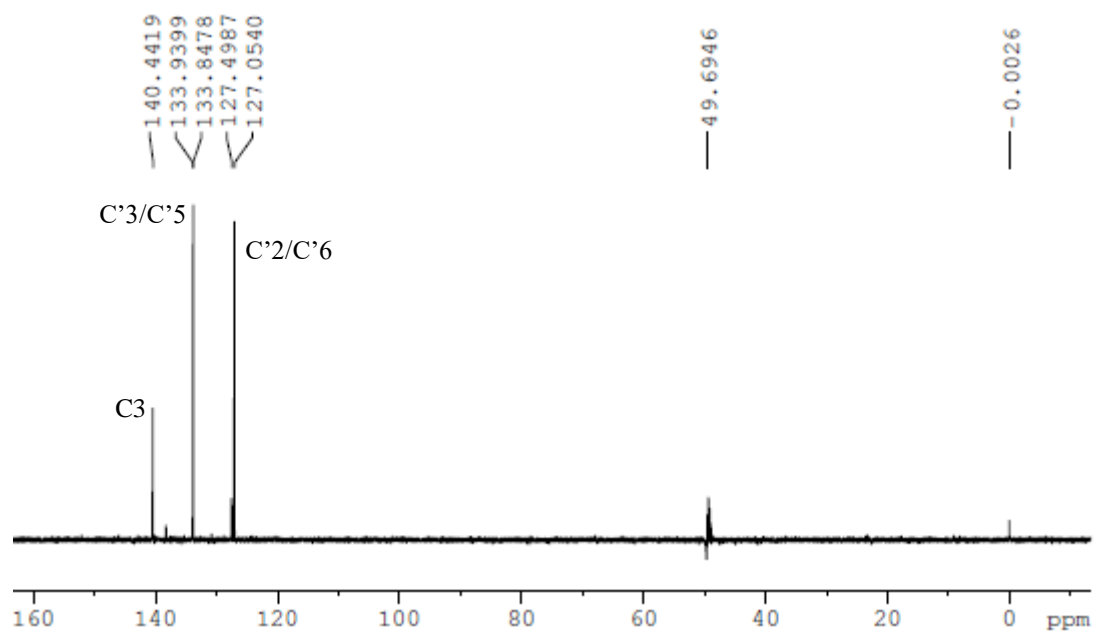
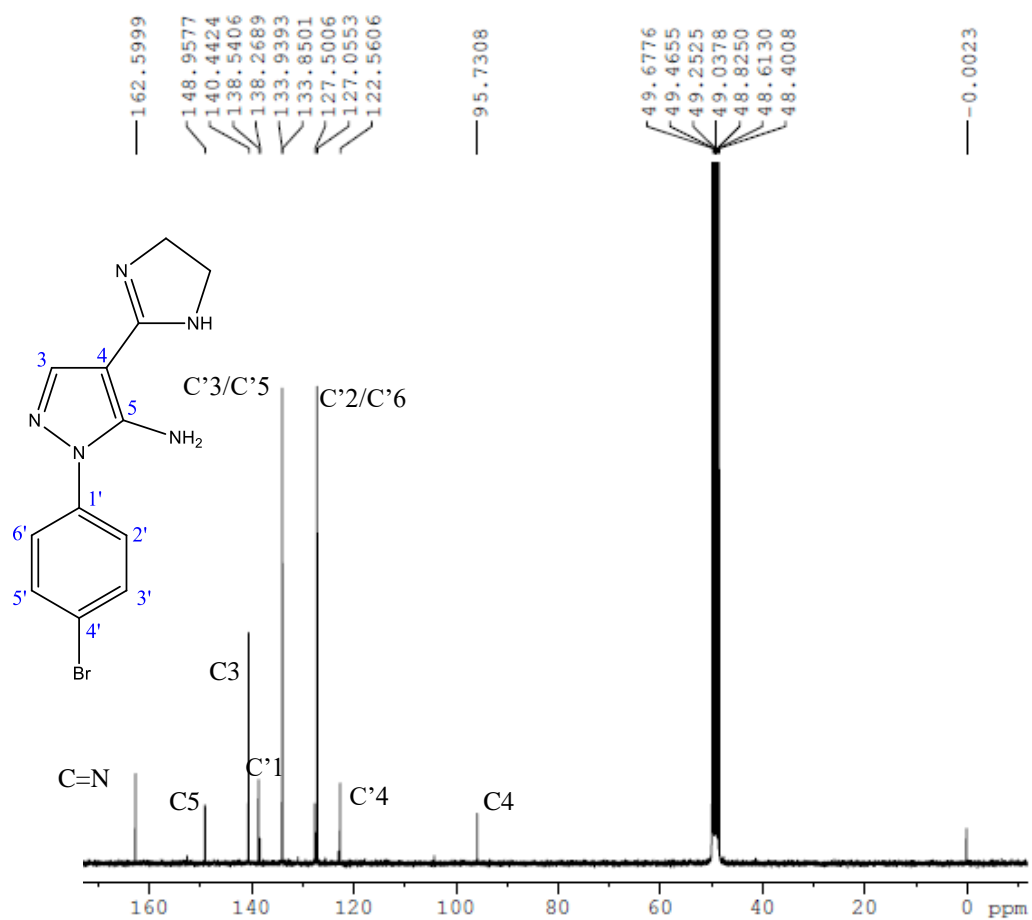
Espectro 51 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) do derivado **2h**.



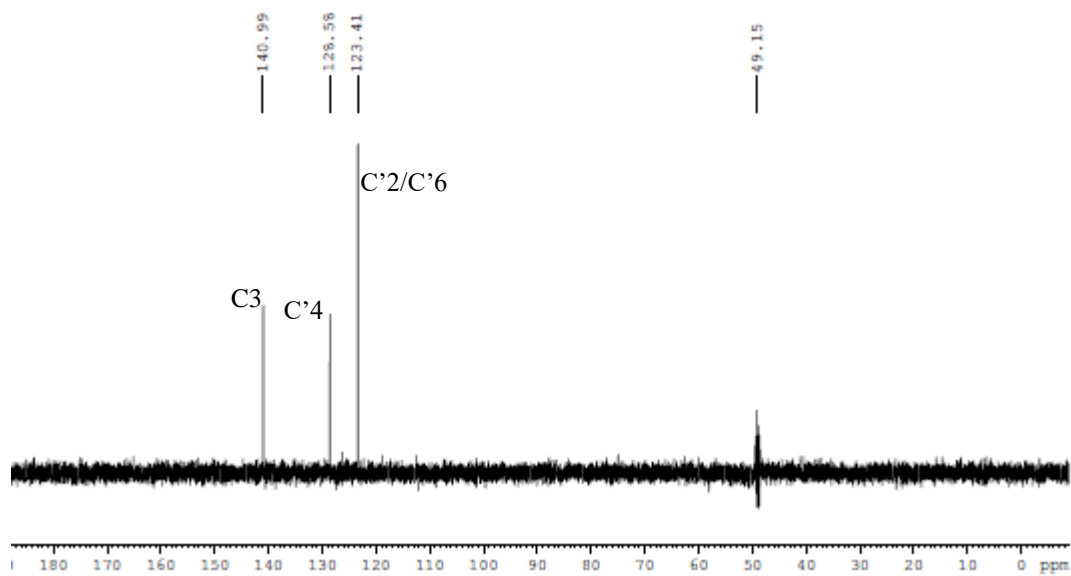
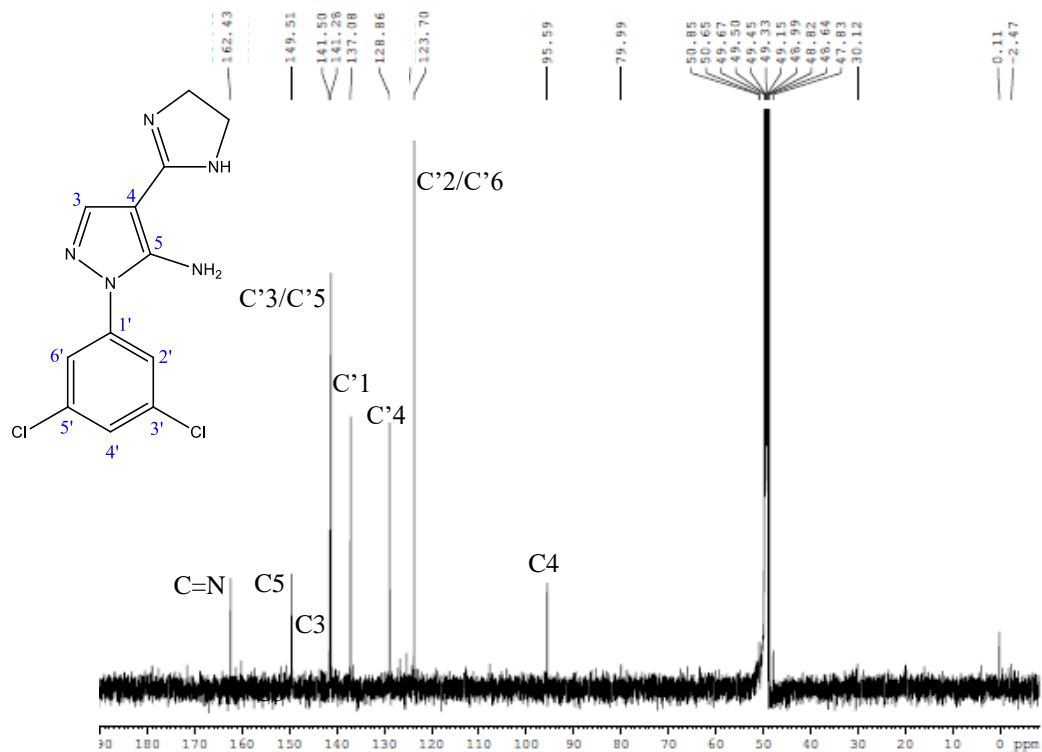
## ANEXO M

Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 dos derivados **2(a,c-h)**.

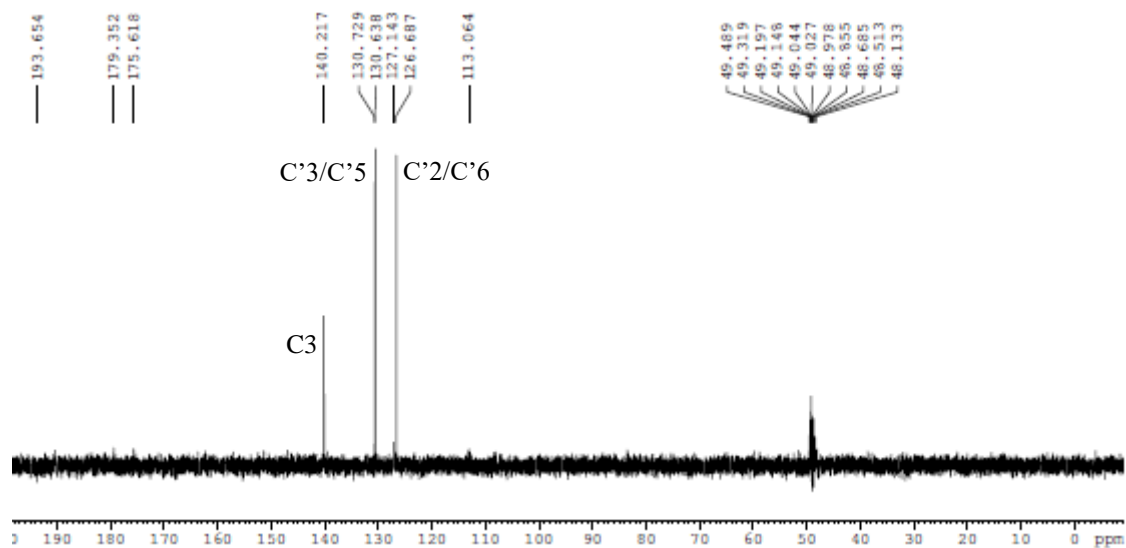
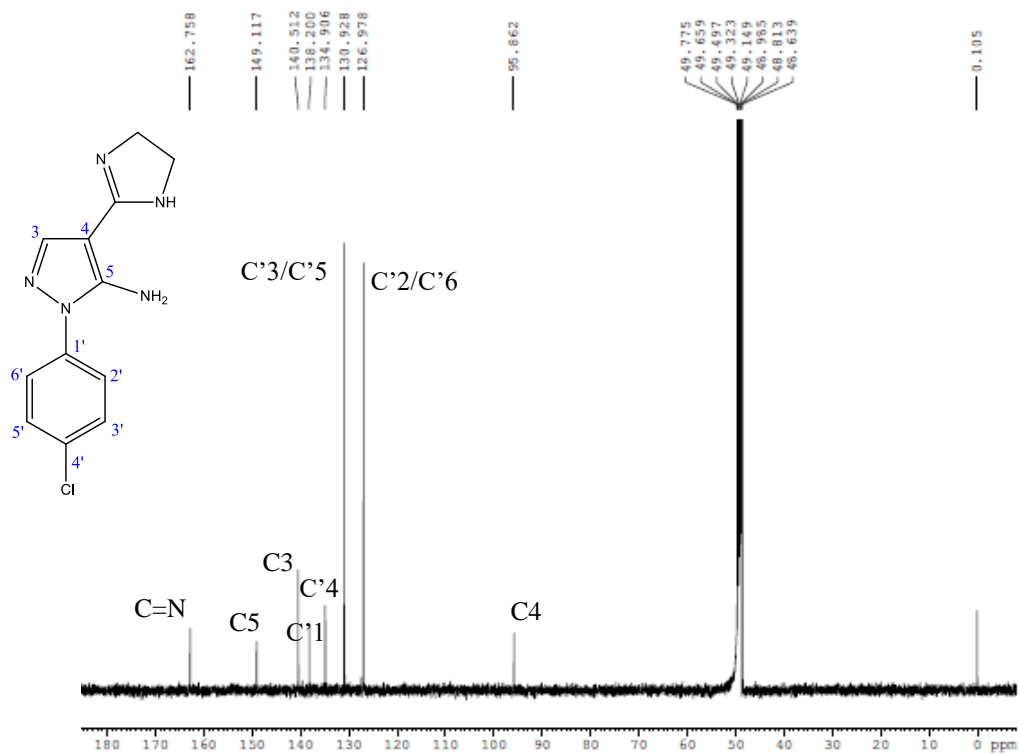
Espectro 52 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD) e DEPT-135 do derivado **2a**.



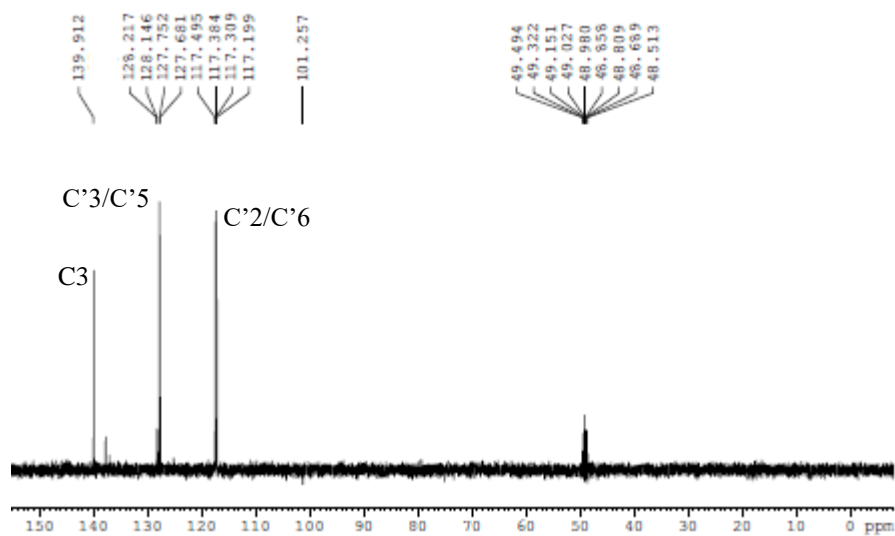
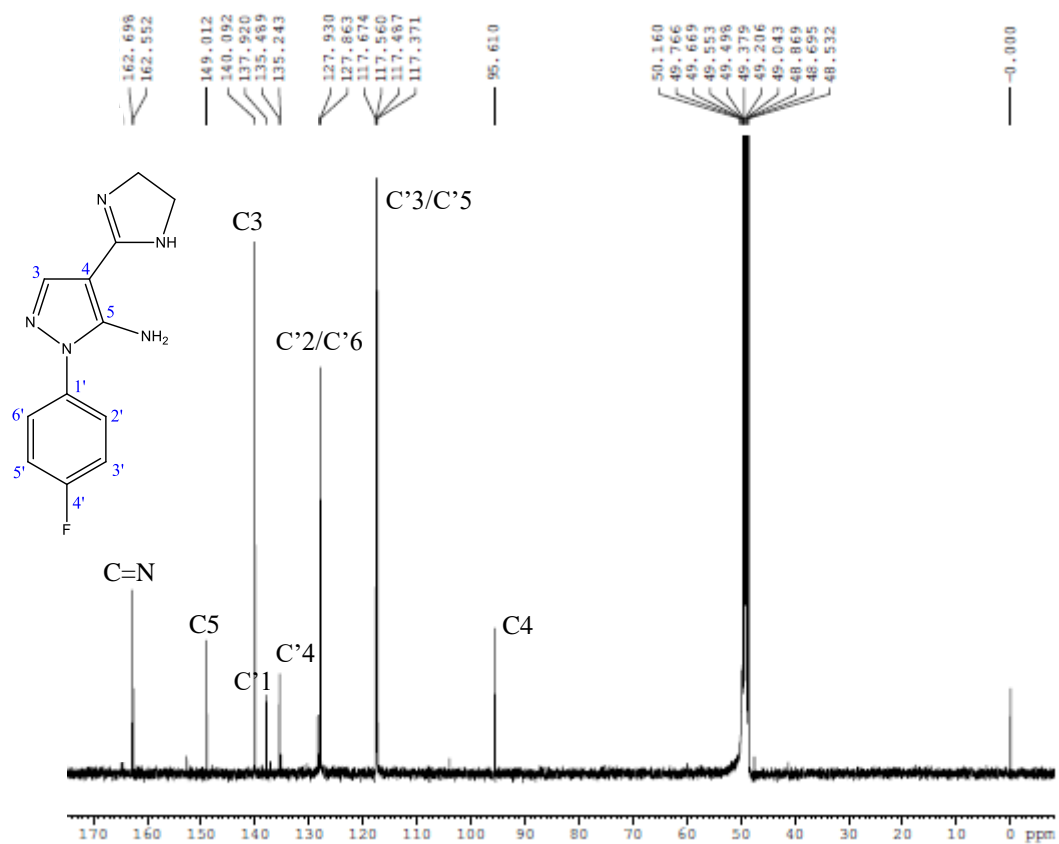
Espectro 53 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD) e DEPT-135 do derivado **2c**.



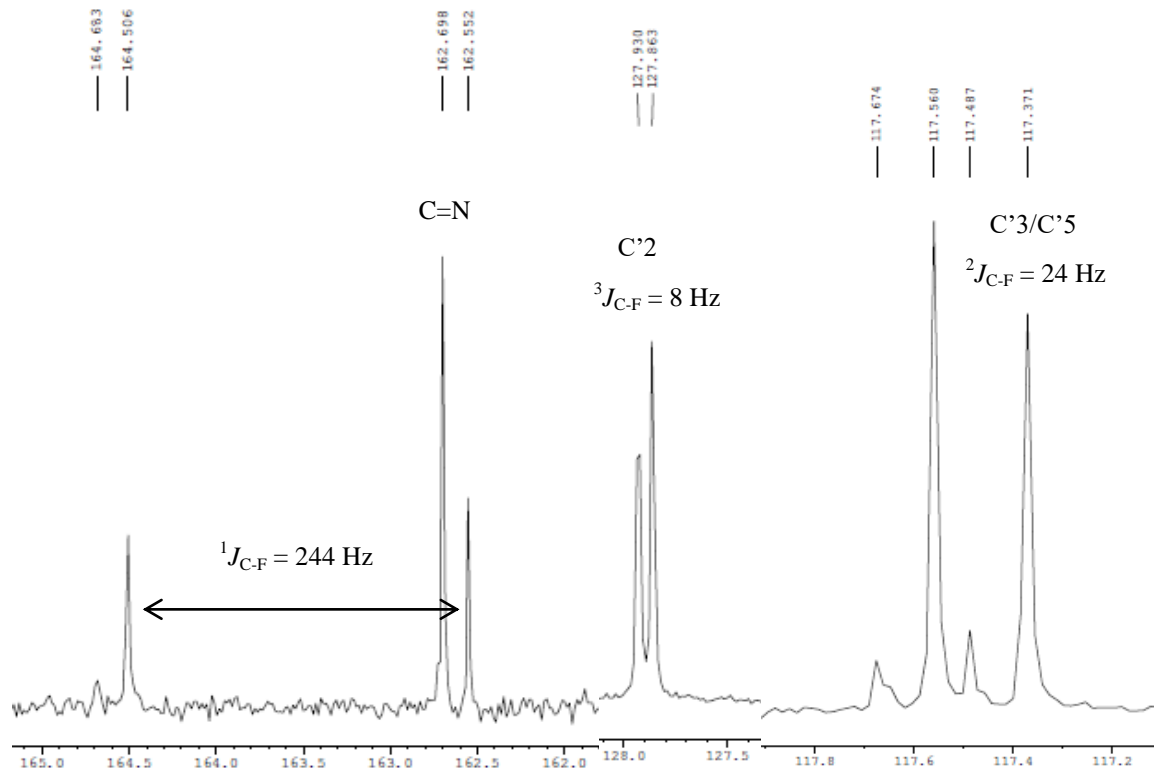
Espectro 54 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeOD) e DEPT-135 do derivado **2d**.



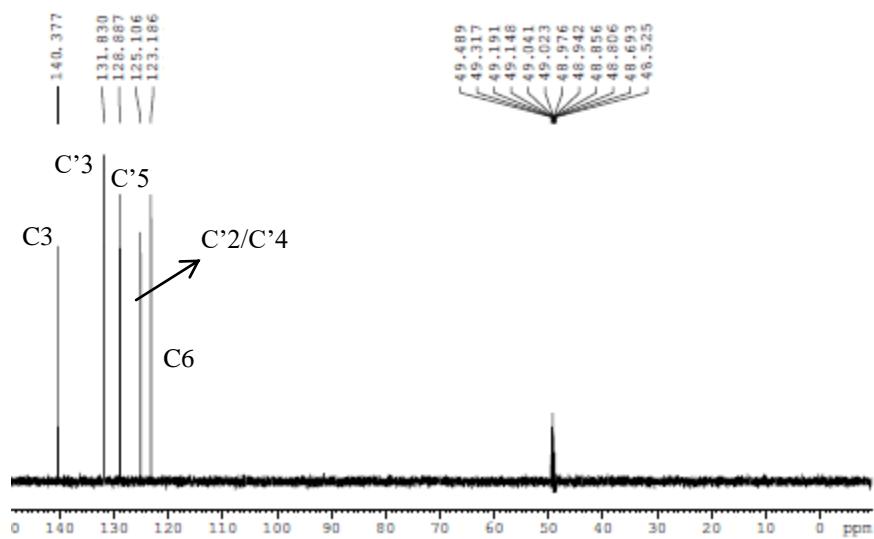
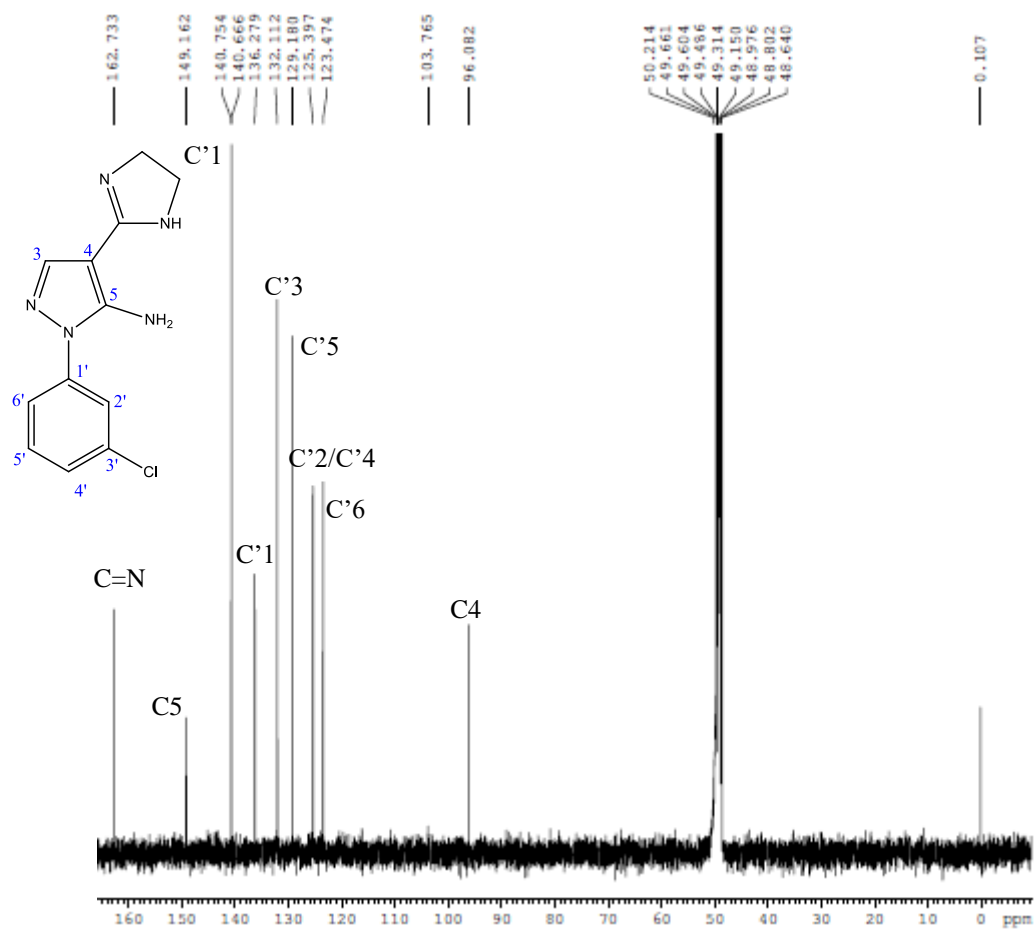
Espectro 55 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeOD) e DEPT-135 do derivado **2e**.



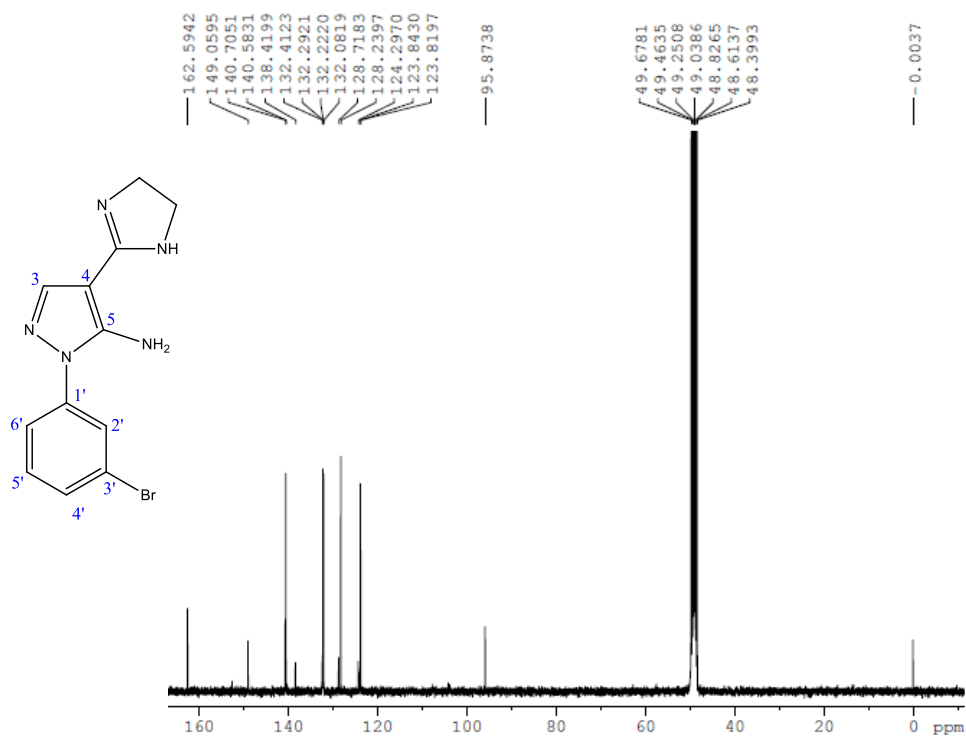
Expansão das regiões de 117 a 118, 127 a 128 e 162 a 165 ppm.



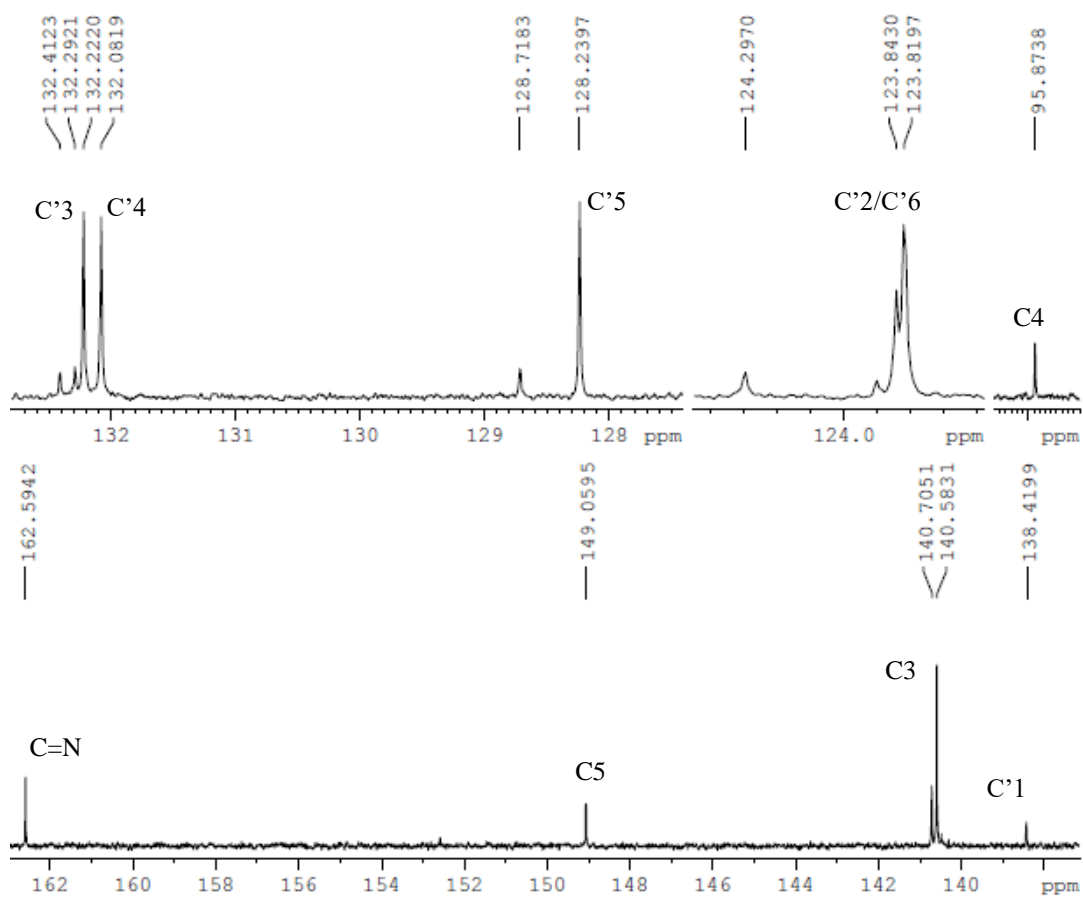
Espectro 56 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeOD) e DEPT-135 do derivado **2f**.



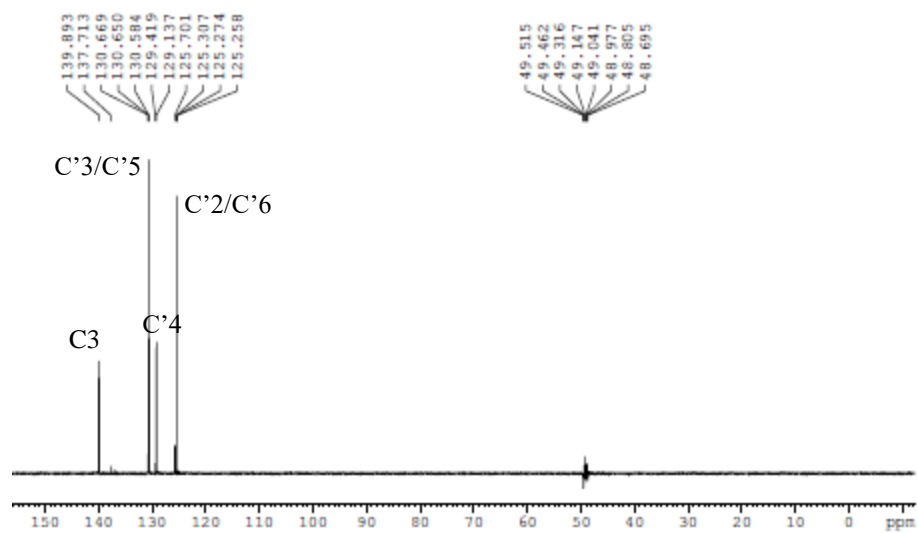
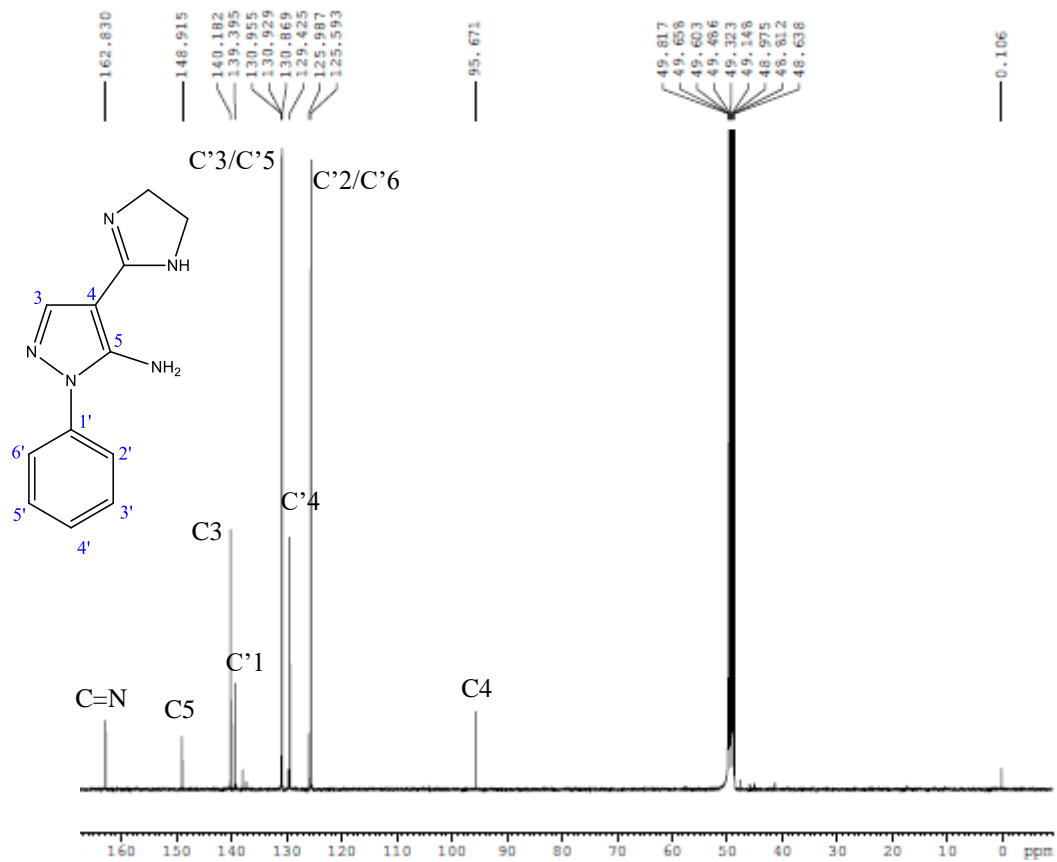
Espectro 57 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD) do derivado **2g**.



Expansão da região de 96 a 162 ppm.



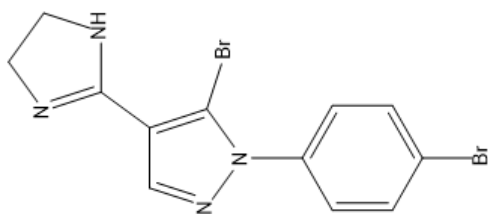
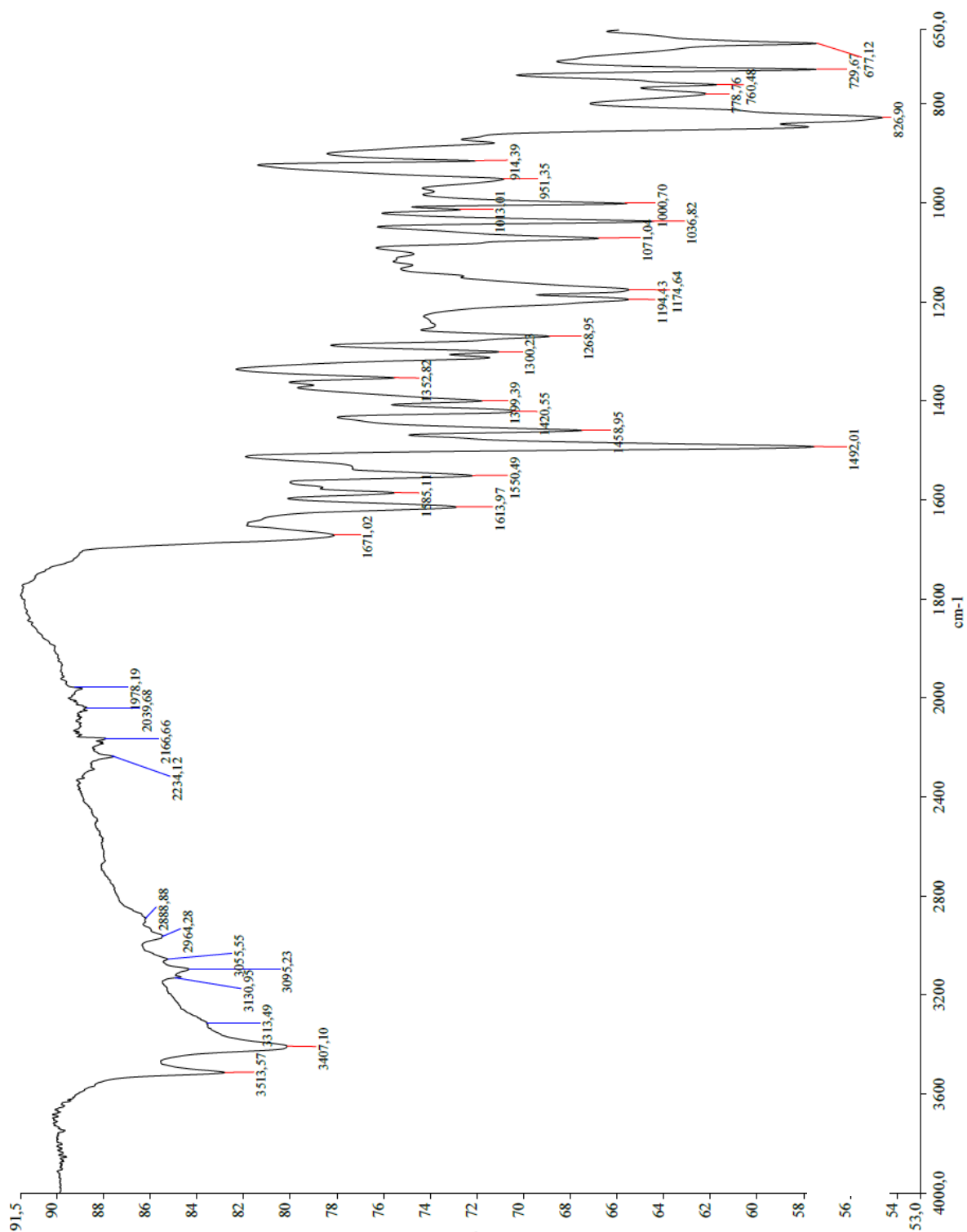
Espectro 58 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeOD) e DEPT-135 do derivado **2h**.



## ANEXO N

Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) e espectro de massas do produto **1a**, obtido a partir dos intermediário **2a**.

Espectro 59 – Espectro de absorção na região do infravermelho (FT/IR) do produto **1a**, obtido a partir do derivado **2a**.



Espectro 60 – Espectro de massas do produto **1a**, obtido a partir do derivado **2a**.

