

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA

DE MINAS GERAIS

**Síntese e Avaliação da Atividade Antileishmania de Novos
Híbridos Tiofeno-Imidazolínicos e Pirazol-Imidazolínicos**

Cynthia Nathalia Pereira

Itajubá, 25 de Agosto de 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA

DE MINAS GERAIS

Cynthia Nathalia Pereira

Síntese e Avaliação da Atividade Antileishmania de Novos
Híbridos Tiofeno-Imidazolínicos e Pirazol-Imidazolínicos

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: Prof. Dr. Maurício Silva dos Santos

25 de Agosto de 2017
Itajubá

Resumo

Dentre as 17 doenças consideradas negligenciadas pela OMS, as leishmanioses merecem destaque devido à grande ocorrência em 4 continentes: América, África, Ásia e Europa. Segundo a OMS, cerca de 1,3 milhão de casos ocorrem anualmente em 98 países. As leishmanioses são causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidas ao homem e a outros mamíferos através da picada de insetos fêmeas de flebotomíneos. As manifestações clínicas podem ser divididas em duas grandes classes: leishmaniose tegumentar americana (LTA) e leishmaniose visceral (LV). Os fármacos de primeira linha no tratamento são os derivados antimoniais pentavalentes antimoniato de meglumina e estibogliconato de sódio. Como fármacos de segunda linha, tem-se a pentamidina e a anfotericina B. Todavia, em todos os casos, os fármacos supracitados apresentam grande número de efeitos adversos, demandam um longo período de tratamento e apresentam um alto custo, além de apresentarem crescentes taxas de resistência por parte dos protozoários, observadas em diversos países, estimulando a pesquisa por novos fármacos. Pesquisas têm mostrado, uma potencial atividade antileishmania em outras substâncias, como é o caso da miltefosina e de diversos derivados azólicos, como o cetoconazol e o itraconazol, utilizados em casos de leishmaniose cutânea. Nossa grupo de pesquisa tem planejado, sintetizado e avaliado a atividade antileishmania de substâncias heterocíclicas incluindo os sistemas pirazol, 2-imidazolina, tetrazol e tienopiridinas, sistemas azólicos de grande importância na química medicinal, incluindo no tratamento de doenças protozoárias. A partir de resultados promissores de atividade antileishmania de derivados imidazolínicos e pirazólicos, o objetivo principal deste trabalho é sintetizar compostos inéditos derivados dos sistemas 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)** e **2(a-d)**, e (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)**. Os intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** gerados na primeira etapa, por meio da metodologia A, foram obtidos com rendimentos insatisfatórios (3 a 20%). A metodologia B, via irradiação de micro-ondas, se mostrou viável devido ao menor tempo de reação e os derivados foram isolados com rendimentos maiores, na faixa de 24 a 70%. Na segunda etapa, que consiste na reação para obtenção dos intermediários tiofeno-3-carbonitrilas **5(a-d)**, apenas o intermediário **5d** foi obtido, com rendimento de 47%. Na terceira etapa, os produtos finais desejados 2-(2-aminotiofeno-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)** não foram formados, sendo obtidos os derivados inéditos do sistema 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tiona **7a** e **7d**, com rendimentos de 30 e 8%, respectivamente. Na quarta etapa, o produto inédito 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol **2d** foi obtido com rendimento de 20%. Os quatro derivados inéditos propostos (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)** foram obtidos com rendimentos na faixa de 58 a 70%. Pretende-se testar os derivados inéditos **7(a,d)**, **2d** e **3(e-h)** quanto à atividade antileishmania e sintetizar os derivados **1(a-d)** e **2(a-c)**, inicialmente propostos.

Palavras-chave: leishmanioses, heterociclos, tiofeno, pirazol, imidazolina.

Abstract

Among the 17 diseases considered neglected by the WHO, leishmaniasis have been highlighted due to their great occurrence in 4 continents: America, Africa, Asia and Europe. According to WHO, about 1.3 million cases occur annually in 98 countries. Leishmaniasis are caused by *Leishmania* protozoa and transmitted to the human beings and other mammals by the bite of phlebotomine female insect. Clinical manifestations can be divided into two major types: american tegumentary leishmaniasis (ATL) and visceral leishmaniasis (VL). The first line drugs in the treatment are pentavalent antimonial derivatives, such as meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. Second-line drugs include pentamidine and amphotericin B. However, the mentioned drugs have presented a large number of adverse effects, require a long period of treatment, and are expensive. There are reports about increasing rates of resistance by protozoa, observed in several countries, which stimulate researches for alternative drugs. Several works have shown a potential antileishmanial activity of other compounds, such as miltefosine and several azole derivatives, i. e., ketoconazole and itraconazole, employed in cases of cutaneous leishmaniasis. Our research group has been planning, synthesizing and evaluating the antileishmanial activity of heterocyclic compounds including pyrazole, 2-imidazoline, tetrazole and thienopyridines systems, which are azole systems of great importance in medicinal chemistry, comprising protozoan diseases. As of the promising results of antileishmanial activity of imidazoline derivatives, the main objective of this work is synthesize novel compounds derived from the 2-(thiophen-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazoles **1(a-d)** and **2(a-d)**, as well as (\pm)1-aryl-4-(4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles **3(e-h)**. The key intermediates 2-aminothiophene-3-carbonitriles **4(a-d)** in the first step, using methodology A, were obtained in 3 to 20% yield. Method B, by microwave irradiation, was better than method A, since the reaction time was shorter and the derivatives were isolated in higher yields: 24 to 70%. In the second step, which consists on synthesizing thiophene-3-carbonitriles **5(a-d)**, only **5d** was obtained in 47% yield. In the third step, the 2,6-dihydroimidazo[1,2-*c*]thieno[3,2-*e*]pyrimidine-5(3*H*)-thione **7(a,d)**, were isolated in 8 to 30% yield, instead of the targets **1(a-d)**. In the fourth step, the new product **2d** was obtained in 20% yield. The four proposed new derivatives **3(e-h)** were obtained in good yields: 58 to 70%. The derivatives **7(a,d)**, **2d** and **3(e-h)** will be evaluated against *Leishmania* sp.. The compounds initially planned **1(a-d)** and **2(a-c)** will be synthesized from optimization of the synthetic methodology.

Keywords: leishmaniasis, heterocycles, thiophene, pyrazole, imidazoline.

Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida e por todas as bênçãos recebidas.

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

Aos professores membros da banca avaliativa, Dr. Maurício Frota Saraiva e Dr. Marcelo Siqueira Valle, por aceitarem o convite, dispondo de tempo e conhecimento.

Aos colegas dos laboratórios LABSINTO e LASIMBIO, por todas as vezes que se fizeram prestativos e por todos os momentos de alegria vividos.

Ao professor Dr. Frederico Bastos de Souza pelo incentivo e apoio durante este período.

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. E ao Dr. Caio Eduardo Torres do Laboratório de Tripanossomatídeos da FIOCRUZ/RJ, pelo início da parceria para avaliações de atividade antileishmania.

Aos meus pais, Lúcia e Elcio, e à minha irmã Kátia, pelo amor incondicional, um porto seguro sempre presente, que me ensinaram com sabedoria e simplicidade a amar a vida e ao próximo.

Agradeço a minha avó, Isaura, pelo amor incondicional, pela compreensão nos momentos de ausência e pela força incomparável nos momentos difíceis. E a toda a minha família, pelo amparo constante. Sinto-me privilegiada e agradecida por ter tido ao meu lado durante esses anos pessoas que me asseguraram confiança e apoio.

Ao meu afilhado, Thobias, pelo amor pleno, pelos momentos de carinho e aconchego, que me traz alegria e me dá forças para continuar.

Agradeço ao meu namorado, Pedro Firmo, pelo companheirismo inigualável em todos os momentos, sempre comprehensível e amável.

Obrigado, ainda, aos amigos que me acompanharam nessa jornada.

Com vocês divido a alegria desta experiência!

Lista de figuras

Figura 1: Distribuição geográfica da leishmaniose visceral no mundo	3
Figura 2: Distribuição geográfica da leishmaniose cutânea no mundo	3
Figura 3: Formas amastigotas (aflageladas) e promastigotas (flageladas).	5
Figura 4: Ciclo de vida da Leishmania.	6
Figura 5: Estruturas dos compostos tartarato de sódio e antimônio e ureia estibamina.	7
Figura 6: Estruturas dos derivados antimoniais pentavalentes.	7
Figura 7: Estrutura da pentamidina.....	8
Figura 8: Estrutura da anfotericina B.....	9
Figura 9: Estrutura da miltefosina.....	10
Figura 10: Estruturas dos compostos edelfosina e perifosina.	10
Figura 11: Estruturas do cetoconazol e itraconazol.	11
Figura 12: Exemplos de alguns heterociclos.	12
Figura 13: Estruturas de alguns derivados azólicos.....	12
Figura 14: Estrutura do tiofeno.	12
Figura 15: Estruturas de ressonância do tiofeno.	13
Figura 16: Posições de substituição eletrofílica no tiofeno.	13
Figura 17: Reagente de Lawesson.	19
Figura 18: Estrutura do xanthopappin D.....	21
Figura 19: Estruturas do clopidogrel, ticlopidina e prasugrel.....	21
Figura 20: Estrutura da duloxetina.....	22
Figura 21: Estrutura da olanzapina.	22
Figura 22: Estrutura do eprosartan.....	23
Figura 23: Estrutura do derivado tiofênico com atividade antitumoral.	23
Figura 24: Estrutura do derivado tiofênico com atividade antileishmania.	24
Figura 25: Estrutura do pirazol.	24

Figura 26: Estrutura do pirazol demostrando os átomos de nitrogênio “piridínico” e “pirrólico”.	25
Figura 27: Estruturas de ressonância do pirazol.	25
Figura 28: Tautomerismo prototrópico do pirazol.	26
Figura 29: Estrutura do TSA.	27
Figura 30: Estrutura do ácido β -(<i>N</i> -pirazolinil)-alanina (ácido L- α -amino- β -(<i>N</i> -pirazolinil)-propanoico).	29
Figura 31: Estrutura do celecoxibe.	30
Figura 32: Estrutura da dipirona.	30
Figura 33: Estrutura do sildenafil.	31
Figura 34: Estruturas das imidazolinas.	31
Figura 35: Tautomerismo prototrópico da 2-imidazolina.	31
Figura 36: Representação da 2-imidazolina demostrando os átomos de nitrogênio “piridínico” e “pirrólico”.	32
Figura 37: Estruturas de ressonância da 2-imidazolina.	32
Figura 38: Estruturas do imidazol, 2-imidazolina e imidazolidina.	32
Figura 39: Estruturas da clonidina e da moxonidina.	35
Figura 40: Estruturas da nafazolina e da oximetazolina.	35
Figura 41: Estrutura da fentolamina.	36
Figura 42: Estruturas dos produtos finais 1(a-d) , 2(a-d) e 3(e-h) .	37
Figura 43: Estrutura do derivado 2-aminotifeno-3-carbonitrila 4a .	54
Figura 44: Estrutura do derivado 2-aminotifeno-3-carbonitrila 4b .	55
Figura 45: Estrutura do derivado 2-aminotifeno-3-carbonitrila 4c .	56
Figura 46: Estrutura do derivado 2-aminotifeno-3-carbonitrila 4d .	56
Figura 47: Estrutura do derivado tifeno-3-carbonitrila 5d .	61
Figura 48: Estrutura do produto final 7a .	66
Figura 49: Estrutura do produto final 7d .	67
Figura 50: Estrutura do produto final 2d .	69
Figura 51: Estrutura dos derivados 3(e-h) , com todos os átomos de hidrogênio representados.	72

Figura 52: Estrutura dos derivados **3(e-h)**, com os átomos de carbono numerados. 74

Lista de esquemas

Esquema 1: Reação de nitração do tiofeno.....	14
Esquema 2: Reação de sulfonação do tiofeno.....	14
Esquema 3: Reações de halogenação do tiofeno.	15
Esquema 4: Reação de acilação do tiofeno utilizando micro-ondas.....	15
Esquema 5: Reação de oxidação do tiofeno.	16
Esquema 6: Reações de Diels-Alder usando tiofeno como matéria-prima.....	16
Esquema 7: Primeiro método de obtenção de um derivado tiofênico.	17
Esquema 8: Reação geral de Gewald.....	17
Esquema 9: Reação de Gewald a partir de irradiação por micro-ondas.	18
Esquema 10: Esquema geral da síntese de Paal-Knorr.....	18
Esquema 11: Síntese de Paal-Knorr com reagente de Lawesson.	19
Esquema 12: Síntese de Hinsberg.....	20
Esquema 13: Esquema geral da síntese de Fiesselmann.....	20
Esquema 14: Esquema geral da síntese de Knorr.	26
Esquema 15: Síntese de 3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóis utilizando como catalisador o composto TSA.	27
Esquema 16: Método de Pechmann.....	27
Esquema 17: Síntese de 1,3,5-trifenil-4-trifluoromethylsulfonilpirazol.....	28
Esquema 18: Síntese regiosseletiva dos pirazóis 3,5-disubstituídos.	28
Esquema 19: Síntese da 2-fenil-2-imidazolina.	33
Esquema 20: Síntese do produto 1-(4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol.	33
Esquema 21: Síntese de derivados da 2-imidazolina a partir de <i>N</i> -(2-haloetil)amidas.	34
Esquema 22: Estruturas dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxiimidamidas e 1-aryl-4-(di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	39
Esquema 23: Estruturas dos derivados 1-aryl-4-(di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis e 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 1(a-d) e 2(a-d)	39

Esquema 24: Estruturas dos derivados 1-aryl-4-(di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis e (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis 3(e-h)	40
Esquema 25: Retroanálise para a síntese dos produtos finais 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 1(a-d) e 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 2(a-d)	41
Esquema 26: Retroanálise para a síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis 3(e-h)	42
Esquema 27: Síntese dos intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas 4(a-d) , através da metodologia A.....	43
Esquema 28: Síntese dos intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas 4(a-d) , através da metodologia B.....	44
Esquema 29: Síntese dos intermediários tiofeno-3-carbonitrilas 5(a-d)	45
Esquema 30: Síntese dos produtos finais planejados 1(a-d) e dos produtos obtidos 7(a-d)	47
Esquema 31: Síntese dos produtos finais 2(a-d)	48
Esquema 32: Síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis 3(e-h)	49
Esquema 33: Síntese dos derivados 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas 4(a-d) utilizando as metodologias A e B.....	51
Esquema 34: Mecanismo proposto para a síntese dos derivados 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas 4(a-d)	52
Esquema 35: Síntese do derivado tiofeno-3-carbonitrila 5d	58
Esquema 36: Mecanismo de formação do sal de diazônio, via nitrito orgânico, na síntese do derivado tiofeno-3-carbonitrila 5d	59
Esquema 37: Proposta de mecanismo da reação de obtenção do derivado tiofeno-3-carbonitrila 5d	60
Esquema 38: Síntese dos produtos finais 7(a,d)	62
Esquema 39: Primeira etapa do mecanismo de reação para síntese dos derivados 7(a,d)	63
Esquema 40: Mecanismo proposto para a síntese dos derivados 7(a,d)	64
Esquema 41: Equilíbrio tautomérico entre as estruturas dos produtos finais 7(a,d)	68
Esquema 42: Síntese do produto final 2d	68
Esquema 43: Síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis 3(e-h)	70

Lista de tabelas

Tabela 1: Rendimentos dos produtos pirazol 3,5-disubstituídos de acordo com substrato utilizado.	29
Tabela 2: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados 4(a-d) , metodologias A e B.	53
Tabela 3: Principais absorções na região do infravermelho (cm^{-1}) dos derivados 4(a-d) .	54
Tabela 4: Análises de Espectrometria de Massas (ESI), dos derivados 4a , 4b e 4d e Espectrometria de Massas de Alta Resolução do derivado 4c .	57
Tabela 5: Principais absorções no espectro de infravermelho (cm^{-1}) dos derivados 5(a-d) .	61
Tabela 6: Rendimentos e faixas de fusão dos produtos 7(a,d) .	65
Tabela 7: Principais absorções na região do infravermelho (cm^{-1}) dos derivados 7(a,d) .	65
Tabela 8: Análises de Espectrometria de Massas (ESI), dos derivados 7(a,d) .	68
Tabela 9: Rendimentos e faixas de fusão dos produtos finais 3(e-h) .	71
Tabela 10: Principais absorções no espectro de Infravermelho (FT/IR) dos derivados 3(e-h) .	71
Tabela 11: Dados de RMN- ¹ H (400 MHz e 500 MHz), relativos ao TMS, δ (ppm), J (Hz) dos derivados 3(e-h) .	73
Tabela 12: Dados de RMN- ¹³ C (100 MHz e 125 MHz), em $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ e CD_3OD , relativos ao TMS, δ (ppm) dos derivados 3(e-h) .	74

Lista de abreviaturas e siglas

4-HCCA – Ácido α -ciano-4-hidroxicinâmico.

ADP – Adenosina difosfato.

AGF – Adição de grupo funcional.

AT – Adenina e Timina.

ATR – *Attenuated Total Reflectance* (Reflectância total atenuada).

Br – *Broad*

Boc₂O – Dicarbonato de di-*tert*-butila.

CCF – Cromatografia em Camada Fina.

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado.

CEIIMB – Centro de Estudos, Investigação e Inovação em Materiais Biofuncionais e Biotecnologia.

CG/EM – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2.

DBU – Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

DCE – Dicloroetano.

DCM – Diclorometano.

DEPT – *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer* (Potencialização sem distorção por transferência de polarização).

DMF – *N,N*-Dimetilformamida.

ESI – Electrospray Ionization (Ionização por eletrospray).

Et – Etil (a).

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz.

FT/IR – Fourier transform infrared (Infravermelho com Transformada de Fourier).

GSK – GlaxoSmithKline.

IGF – Interconversão de grupo funcional.

iPr – Isopropril(a).

L. – *Leishmania*.

LTA – Leishmaniose tegumentar americana.

m – multiploto.

m/z – Relação massa/carga.

MeCN – Acetonitrila.

MeOD – Metanol deuterado.

MeOH – Metanol.

MW – Microwave (micro-ondas).

n-BBS – *N*-butilbenzenossulfonamida.

NBS – *N*-bromossuccinimida.

NCS – *N*-clorossuccinimida.

NI – Não identificado.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

Ph – Fenil(a).

PMo-MOF – $[\text{Cu}_3(4,4'\text{-bpy})_3][\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}].(\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2).0.5\text{H}_2\text{O}$.

PVSA – Polyvinyl sulfonic acid (Ácido polivinil sulfônico).

PW-MOF – $[\text{Cu}(\text{Phen})(4,4'\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}].(4,4'\text{-bpy})$.

RMN – Ressonância Magnética Nuclear.

RMN-¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13.

RMN-¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.

s – simpleto.

t – triplete.

ta – Temperatura ambiente.

TF₂O – Anidrido trifluorometanossulfônico.

THF – Tetra-hidrofurano.

TMS – Tetrametilsilano ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$).

TSA – Tungstate sulfuric acid (Tungstato de ácido sulfúrico).

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde).

δ – Deformação angular no plano.

δ – Deslocamento químico.

ν – Estiramento.

ν_{as} – Estiramento assimétrico.

ν_{s} – Estiramento simétrico.

Lista de espectros

Espectro 1: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4a	84
Espectro 2: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4b	85
Espectro 3: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4c	86
Espectro 4: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4d	87
Espectro 5: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 4a (Solvante CD ₃ OD, 400 MHz, TMS como padrão interno).....	88
Espectro 6: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 4a (Solvante CDCl ₃ , 100 MHz, TMS como padrão interno).....	89
Espectro 7: Espectro DEPT-135 do derivado 4a (Solvante CD ₃ OD, 100 MHz, TMS como padrão interno).....	90
Espectro 8: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 4b (Solvante CDCl ₃ , 400 MHz, TMS como padrão interno).....	91
Espectro 9: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 4b (Solvante CDCl ₃ , 100 MHz, TMS como padrão interno).....	93
Espectro 10: Espectro DEPT-135 do derivado 4b (Solvante CDCl ₃ , 100 MHz, TMS como padrão interno).....	94
Espectro 11: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 4c (Solvante CDCl ₃ , 400 MHz, TMS como padrão interno).....	95
Espectro 12: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 4c (Solvante CDCl ₃ , 100 MHz, TMS como padrão interno).....	96
Espectro 13: Espectro DEPT-135 do derivado 4c (Solvante CDCl ₃ , 100 MHz, TMS como padrão interno).....	97
Espectro 14: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 4d (Solvante CDCl ₃ , 500 MHz, TMS como padrão interno).....	98
Espectro 15: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 4d (Solvante CDCl ₃ , 125 MHz, TMS como padrão interno).....	99
Espectro 16: Espectro DEPT-135 do derivado 4d (Solvante CDCl ₃ , 125 MHz, TMS como padrão interno).....	100
Espectro 17: Espectro de massas (ESI) do derivado 4a	101
Espectro 18: Espectro de massas (ESI) do derivado 4b	101

Espectro 19: Espectro de massas de alta resolução (ESI) do derivado 4c	102
Espectro 20: Espectro de massas (ESI) do derivado 4d	102
Espectro 21: Cromatograma com espectro de massas do derivado 4a	103
Espectro 22: Cromatograma com espectro de massas do derivado 4b	103
Espectro 23: Cromatograma com espectro de massas do derivado 4c	104
Espectro 24: Cromatograma com espectro de massas do derivado 4d	104
Espectro 25: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 5a	105
Espectro 26: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 5b	106
Espectro 27: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 5c	107
Espectro 28: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 5d	108
Espectro 29: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 5d (Solvente CDCl ₃ , 500 MHz, TMS como padrão interno).....	109
Espectro 30: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 5d (Solvente CDCl ₃ , 125 MHz, TMS como padrão interno).....	110
Espectro 31: Espectro DEPT-135 do derivado 5d (Solvente CDCl ₃ , 125 MHz, TMS como padrão interno).....	111
Espectro 32: Espectro de massas (ESI) do derivado 5d	112
Espectro 33: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 7a	113
Espectro 34: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 7d	114
Espectro 35: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 7a (Solvente CD ₃ OD, 500 MHz, TMS como padrão interno).....	115
Espectro 36: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 7d (Solvente CDCl ₃ , 500 MHz, TMS como padrão interno).....	117
Espectro 37: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 7d (Solvente CDCl ₃ , 125 MHz, TMS como padrão interno).....	119
Espectro 38: Espectro DEPT-135 do derivado 7d (Solvente CDCl ₃ , 125MHz, TMS como padrão interno).....	120
Espectro 39: Espectro de massas (ESI) do produto final 7a	121
Espectro 40: Espectro de massas (ESI) do produto final 7d	121
Espectro 41: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 2d	122

Espectro 42: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 2d (Solvante CD ₃ OD, 500 MHz, TMS como padrão interno).....	123
Espectro 43: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 2d (Solvante CD ₃ OD, 125 MHz, TMS como padrão interno).....	125
Espectro 44: Espectro DEPT-135 do derivado 2d (Solvante CD ₃ OD, 125 MHz, TMS como padrão interno).....	126
Espectro 45: Espectro de massas (ESI) do produto final 2d	127
Espectro 46: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 3e	128
Espectro 47: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 3f	129
Espectro 48: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 3g	130
Espectro 49: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final 3h	131
Espectro 50: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 3e (Solvante (CD ₃) ₂ SO, 500 MHz, TMS como padrão interno).....	132
Espectro 51: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 3f (Solvante CD ₃ HO, 500 MHz, TMS como padrão interno).....	135
Espectro 52: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 3g (Solvante CD ₃ OD, 400 MHz, TMS como padrão interno).....	137
Espectro 53: Espectro de RMN- ¹ H do derivado 3h (Solvante CD ₃ OD, 400 MHz, TMS como padrão interno).....	139
Espectro 54: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 3e (Solvante (CD ₃) ₂ SO, 125 MHz, TMS como padrão interno).....	141
Espectro 55: Espectro DEPT-135 do derivado 3e (Solvante (CD ₃) ₂ SO, 125 MHz, TMS como padrão interno).....	143
Espectro 56: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 3f (Solvante CD ₃ OH, 125 MHz, TMS como padrão interno).....	144
Espectro 57: Espectro DEPT-135 do derivado 3f (Solvante CD ₃ OH, 125 MHz, TMS como padrão interno).....	145
Espectro 58: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 3g (Solvante CD ₃ OD, 100 MHz, TMS como padrão interno).....	146
Espectro 59: Espectro DEPT-135 do derivado 3g (Solvante CD ₃ OD, 100 MHz, TMS como padrão interno).....	147

Espectro 60: Espectro de RMN- ¹³ C do derivado 3h (Solvante CD ₃ OD, 100 MHz, TMS como padrão interno).....	148
Espectro 61: Espectro DEPT-135 do derivado 3h (Solvante CD ₃ OD, 100 MHz, TMS como padrão interno).....	149
Espectro 62: Cromatograma com espectro de massas do derivado 3e	150
Espectro 63: Cromatograma com espectro de massas do derivado 3f	150
Espectro 64: Cromatograma com espectro de massas do derivado 3g	151
Espectro 65: Cromatograma com espectro de massas do derivado 3h	151

Sumário

1. Introdução	1
1.1. Leishmanioses	1
1.1.1. Manifestações clínicas	1
1.1.2. Distribuição geográfica	2
1.1.3. Transmissão	4
1.1.4. Quimioterapia	6
1.2. Heterociclos.....	11
1.2.1. Tiofeno.....	12
1.2.1.1. Métodos de obtenção	16
1.2.1.1.1. Síntese de Gewald.....	17
1.2.1.1.2. Síntese de Paal-Knorr	18
1.2.1.1.3. Síntese de Hinsberg	19
1.2.1.1.4. Síntese de Fiesselmann	20
1.2.1.2. Aplicações	21
1.2.2. Pirazóis.....	24
1.2.2.1. Métodos de obtenção	26
1.2.2.1.1. Método de Knorr.....	26
1.2.2.1.2. Método de Pechmann.....	27
1.2.2.2. Aplicações	29
1.2.3. Imidazolininas.....	31
1.2.3.1. Métodos de obtenção	32
1.2.3.1.1. Síntese de 2-imidazolina a partir de 1,2-diaminas	32
1.2.3.1.2. Síntese de imidazolininas a partir de haloetilamidas	34
1.2.3.2. Aplicações	34
2. Objetivos.....	37

3.	Justificativas	38
4.	Metodologias	41
4.1.	Metodologias de Síntese.....	41
4.1.1.	Análise Retrossintética 1:	41
4.1.2.	Análise Retrossintética 2:	42
4.1.3.	Rota sintética 1:.....	43
4.1.3.1.	Primeira etapa: síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas 4(a-d)	43
4.1.3.1.1.	Metodologia A: Método Convencional.	43
4.1.3.1.2.	Metodologia B: Irradiação por micro-ondas.	44
4.1.3.2.	Segunda etapa: síntese dos derivados tiofeno-3-carbonitrilas 5(a-d)	44
4.1.3.3.	Terceira etapa: tentativa de síntese dos produtos finais planejados 2-(2-aminotifeno-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 1(a-d) , e obtenção dos produtos finais inéditos 2,6-di-hidroimidazo[1,2-c]tieno[3,2-e]pirimidina-5(3 <i>H</i>)-tionas 7(a,d)	45
4.1.3.4.	Quarta etapa: síntese dos produtos finais 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 2(a-d)	47
4.1.4.	Rota sintética 2: Síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis 3(e-h)	48
4.2.	Elucidação Estrutural	49
4.2.1.	Determinação do Ponto de Fusão	49
4.2.2.	Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT/IR).....	49
4.2.3.	Espectrometria de Massas (ESI)	49
4.2.4.	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	50
4.2.5.	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM)	50
4.2.6.	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	50
5.	Resultados e discussão.....	51
5.1.	Rota Sintética 1:	51
5.1.1.	Primeira etapa: síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas 4(a-d)	51
5.1.2.	Segunda etapa: síntese dos derivados tiofeno-3-carbonitrilas 5(a-d)	58

5.1.3. Terceira etapa: tentativa de síntese dos produtos finais planejados 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 1(a-d) , e obtenção dos produtos finais inéditos 2,6-di-hidroimidazo[1,2-c]tieno[3,2-e]pirimidina-5(3 <i>H</i>)-tionas 7(a,d)	62
5.1.4. Quarta etapa: síntese dos produtos finais 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazóis 2(a-d)	68
5.2. Rota sintética 2: síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazóis 3(e-h)	70
6. Conclusões e Perspectivas	76
ANEXOS	83

1. Introdução

1.1. Leishmanioses

As leishmanioses são doenças parasitárias causadas por aproximadamente 20 espécies e subespécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Estão entre as doenças mais negligenciadas do mundo e são transmitidas aos humanos e a outros mamíferos a partir da picada da fêmea de flebotomíneos pertencentes aos gêneros *Phlebotomus* ou *Lutzomyia*. São consideradas doenças endêmicas que atingem principalmente populações de baixa renda em países subdesenvolvidos, particularmente nas regiões tropicais e subtropicais (ORYAN; AKBARI, 2016; WHO, 2015).

1.1.1. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das leishmanioses podem ser divididas em duas grandes classes: leishmaniose tegumentar americana (LTA), subdivida em cutânea, cutânea difusa e mucocutânea, e leishmaniose visceral.

Leishmaniose cutânea (LC): causada geralmente pelos gêneros *L. mexicana*, *L. tropica*, *L. major* e *L. braziliensis*, é a forma mais comum da doença, conhecida popularmente como úlcera de Bauru ou ferida brava. Este tipo de leishmaniose causa lesões ulcerativas em áreas expostas do corpo, tais como, face, braços e pernas, sendo tratável dentro de alguns meses, porém causa dor por um longo período de tempo e deixa cicatrizes na maioria dos casos. A maior parte da população afetada reside em áreas remotas e não procuram orientações médicas, retardando assim o tratamento (SOARES-BEZERRA; LEON; GENESTRA, 2004; WHO, 2015).

Leishmaniose mucocutânea: causada geralmente pelo gênero *L. braziliensis*, provoca lesões que podem destruir parcial ou totalmente as membranas mucosas como nariz, boca e garganta; o período de tratamento é extenso podendo levar de 1 a 2 anos. As primeiras manifestações são congestão nasal persistente, hemorragias e sintomas faríngeos, tais como rouquidão, que posteriormente progride para ulceração. Os pacientes que acometem este tipo de manifestação sofrem por serem estigmatizados pela sociedade devido à formação de cicatrizes desfigurantes (KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; WHO, 2015).

Leishmaniose cutânea difusa: este tipo de manifestação é uma forma rara da doença. Nas Américas os casos registrados são de 3,1% entre todos os tipos de manifestações das leishmanioses

(REVEIZ et al., 2013). É causada geralmente pelos gêneros *L. amazonensis*, *L. venezuelensis* e *L. pifanoi*, e também é conhecida como leishmaniose anérgica ou lepromatosa. Esta é caracterizada por pápulas ou nódulos cutâneos, sendo uma forma mais grave da leishmaniose cutânea, causando lesões queloidianas. Embora as lesões causadas por *L. mexicana* possam cicatrizar espontaneamente, em até 4 meses, outras espécies como *L. amazonensis*, *L. venezuelensis* e *L. pifanoi* podem causar lesões consideradas graves, das quais a primeira resposta ao tratamento é frequentemente insatisfatória, devido às alterações nas características fisiológicas ou nutricionais dos pacientes ou fatores farmacocinéticos específicos dos fármacos utilizados (REVEIZ et al., 2013; WHO, 2015).

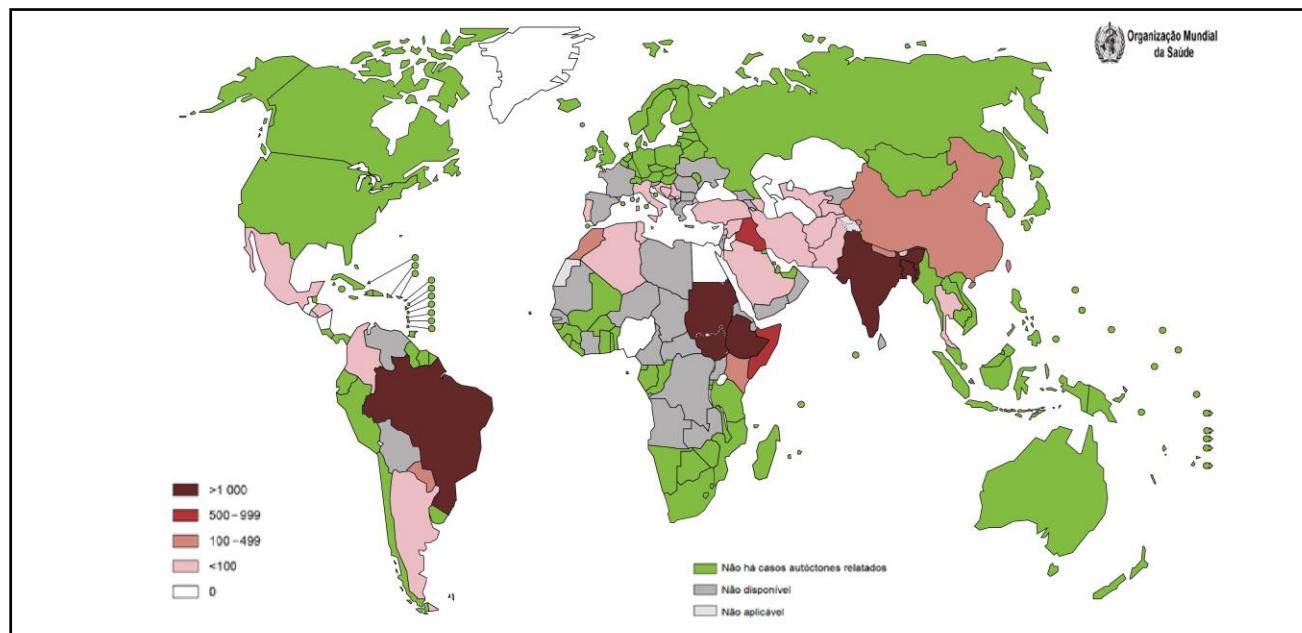
Leishmaniose visceral (LV): também conhecida como Kala Azar é transmitida principalmente pelos gêneros *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*. Trata-se da forma mais grave das leishmanioses, podendo ser fatal quando não tratada ou não identificada precocemente. Esta forma de manifestação é caracterizada por surtos de febre irregular, perda de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e anemia (ORYAN; AKBARI, 2016; SOARES-BEZERRA; LEON; GENESTRA, 2004; WHO, 2015).

1.1.2. Distribuição geográfica

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as leishmanioses são predominantes em 98 países, em quatro continentes: América, África, Ásia e Europa. Ocorrem por ano aproximadamente 1,3 milhão de novos casos, sendo cerca de 300.000 casos de leishmaniose visceral e cerca de 1.000.000 de casos de leishmaniose cutânea, e o número estimado de mortes causadas pela leishmaniose visceral varia de 20.000 a 50.000 por ano. No Brasil, os casos de leishmaniose visceral aumentaram de 2.971 em 2003 para 3.118 em 2012 (WHO, 2015).

Os países com maior incidência de leishmaniose visceral, segundo dados mais recentes disponibilizados pela OMS, que são do ano de 2013, com mais de 1.000 casos são: Brasil, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia, Índia e Bangladesh (Figura 1).

Na América Latina 90% dos casos de leishmaniose visceral ocorrem no Brasil, principalmente na Região Nordeste, sendo aproximadamente 66% dos casos registrados nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Na última década a média anual foi de 3.156 casos, com a incidência de dois casos a cada 100.000 habitantes. As principais características dos estados mais afetados são os aspectos geográficos, climáticos e sociais (Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 2014).



Disponível em: <http://gamapserver.OMS.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>, acessado 17/01/2017.

Os países com maior incidência com relação à LTA, com mais de 1.000 casos, segundo dados mais recentes disponibilizados pela OMS, referentes ao ano de 2013, são: Brasil, Colômbia, Peru, Argélia, Síria, Irã e Afeganistão (Figura 2).

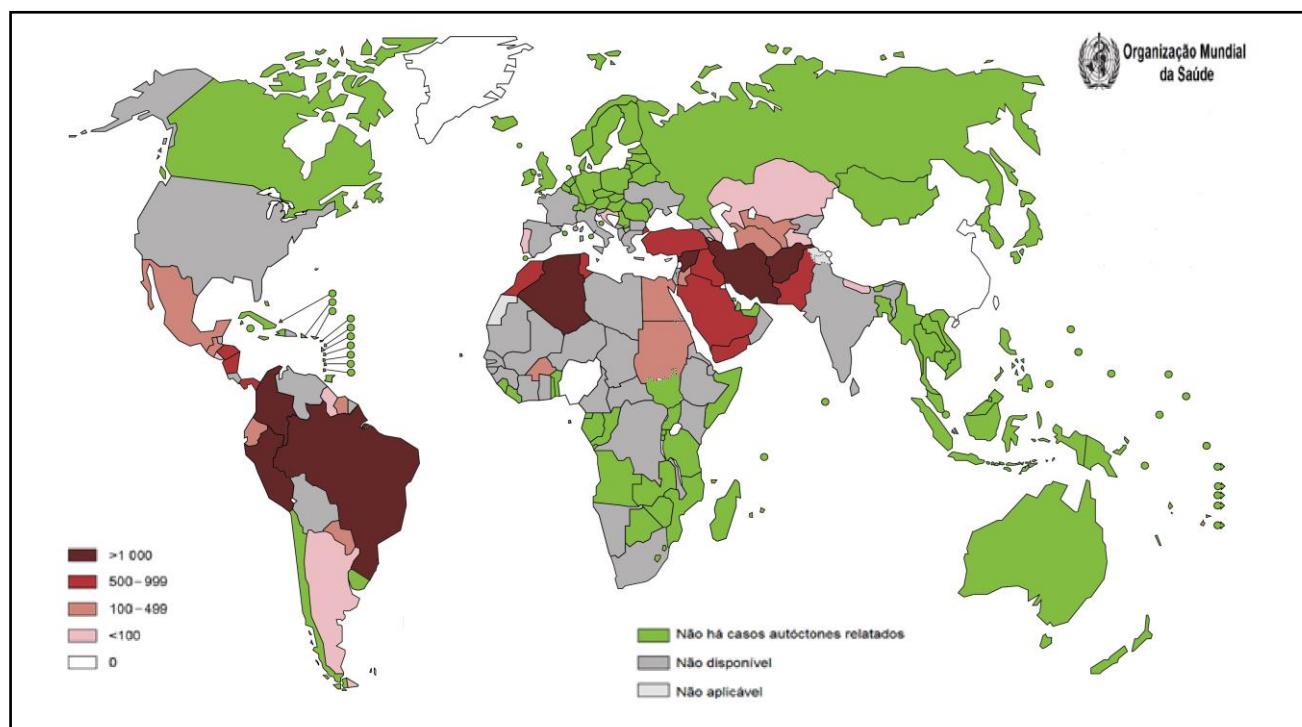


Figura 2: Distribuição geográfica da leishmaniose cutânea no mundo.

Disponível em: <http://gamapserver.OMS.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>, acessado 17/01/2017.

No Brasil, a LTA apresenta uma ampla distribuição com registros de casos em todas as regiões. Em 2004, por exemplo, o Estado do Acre apresentou a maior incidência da doença, com 257,41 casos a cada 100.000 habitantes (Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana, 2013). Em 2009, o estado de Minas Gerais registrou 1.021 casos, ocorrendo 5,1 casos a cada 100.000 habitantes. O município de Januária foi o mais atingido, registrando 12,1% desses casos (Relatório de Situação do Sistema de Vigilância em Saúde de Minas Gerais, 2011).

Com relação à leishmaniose visceral, em 2009, ocorreram 464 casos no estado de Minas Gerais, sendo a cidade de Belo Horizonte responsável por 31,5% desses casos (Relatório de Situação do Sistema de Vigilância em Saúde de Minas Gerais, 2011).

Nos países da África Oriental, particularmente no Sudão do Sul e no Sudão, as epidemias de leishmaniose visceral são mais frequentes; foram relatados no Sudão do Sul, no período de 2009 a 2012, mais de 28.000 novos casos e 850 mortes. Além disso, ocorrem também grandes epidemias de leishmanioses cutânea e mucocutânea no Afeganistão e na República Árabe Síria, das quais não se tem registro numérico dos casos e onde o tratamento é dificultado devido às guerras civis existentes (WHO, 2015).

Os principais fatores da disseminação das leishmanioses incluem: condições socioeconômicas pobres, desnutrição, aumento do movimento populacional, novos assentamentos, conflitos civis, imunossupressão e pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; WHO, 2015).

Apesar dos dados da OMS apresentarem números elevados das leishmanioses, torna-se difícil a obtenção de números precisos sobre a incidência da mesma, pois os registros dos casos são obrigatórios em apenas 34% dos países endêmicos (WHO, 2015).

1.1.3. Transmissão

As leishmanioses são transmitidas através da picada dos insetos fêmeas hematófagos dos gêneros *Phlebotomus*, predominante na África e na Ásia, e *Lutzomyia*, predominante nas Américas Central e do Sul (KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; ORYAN; AKBARI, 2016; PACE, 2014). Das 800 espécies conhecidas de flebotomíneos, 93 são transmissores das doenças (PACE, 2014). No entanto, as diferentes formas de leishmanioses também podem ser transmitidas por transplante de órgãos, transfusões de sangue e partilha de agulhas entre usuários de drogas intravenosas (ORYAN; AKBARI, 2016).

Os insetos flebotomíneos são pequenos, medindo de 2 a 3 mm de comprimento, a maioria tem hábitos noturnos, mesmo alguns podendo picar durante a luz do dia e são mais ativos no verão. Uma limitação dos vetores é que estes sobrevoam no máximo um metro de altura (PACE, 2014).

Os protozoários do gênero *Leishmania* transmitidos por estes vetores são parasitos que se apresentam nas formas morfológicas promastigotas ou amastigotas (Figura 3). As formas amastigotas são intracelulares, sem flagelo aparente, medem de 3 a 5 µm e são encontradas nos tecidos dos vertebrados, onde se replicam principalmente nos macrófagos, células brancas do sangue, causando a infecção. As formas promastigotas, medindo de 15 a 20 µm de comprimento, são extracelulares, encontradas no tubo digestivo do inseto vetor quando o protozoário apresenta uma forma móvel flagelada (MOAL; LOISEAU, 2016; NO, 2016; PACE, 2014).

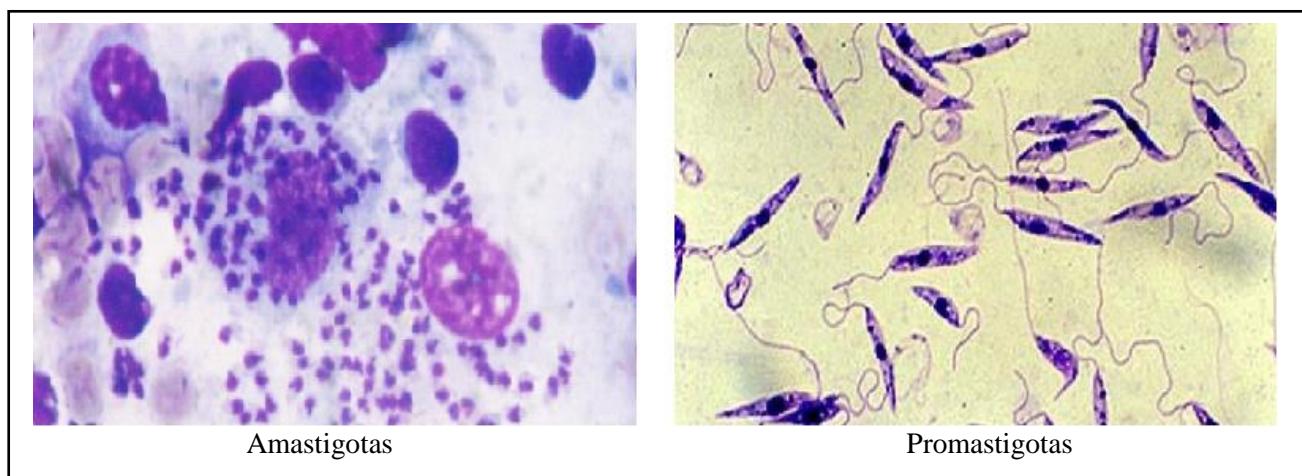


Figura 3: Formas amastigotas (aflageladas) e promastigotas (flageladas).

Disponível em: Ministério da Saúde, Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília: 2007; acesso 24/12/2016.

O ciclo de vida dos protozoários (Figura 4) ocorre quando as fêmeas infectantes de flebotomíneos picam um hospedeiro e transmitem os protozoários na forma de promastigotas metacíclicas (etapa 1). Ao entrarem na corrente sanguínea, rapidamente adentram células como dendríticas, fibroblastos, neutrófilos e macrófagos e as formas promastigotas são então fagocitadas (etapa 2), passando para as formas amastigotas (etapa 3), que multiplicam-se dentro de vacúolos parasitóforos por fissão binária (etapa 4), resistindo ao estresse oxidativo do lisossoma. Devido à fissão binária, as formas amastigotas provocam o rompimento dos vacúolos e infectam outras células na corrente sanguínea (KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015; NO, 2016). O ciclo continua quando o vetor se alimenta do sangue humano infectado (etapa 5), aspirando macrófagos contendo as formas amastigotas (etapa 6), estes são liberados dentro das matrizes peritróficas e passam para as formas promastigotas procíclicas (etapa 7). Em seguida, as formas promastigotas procíclicas migram para o

epitélio do trato digestivo onde se multiplicam por divisão binária. Após a divisão, os parasitos migram para o intestino do inseto, onde passam para as formas promastigotas metacíclicas, que são extremamente móveis, e depositam-se no esôfago e na faringe (etapa 8). Finalmente, quando o inseto pica o hospedeiro, ele regurgita parte do sangue recém ingerido, injetando no local da picada as promastigotas que penetram na pele do mesmo (KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015).

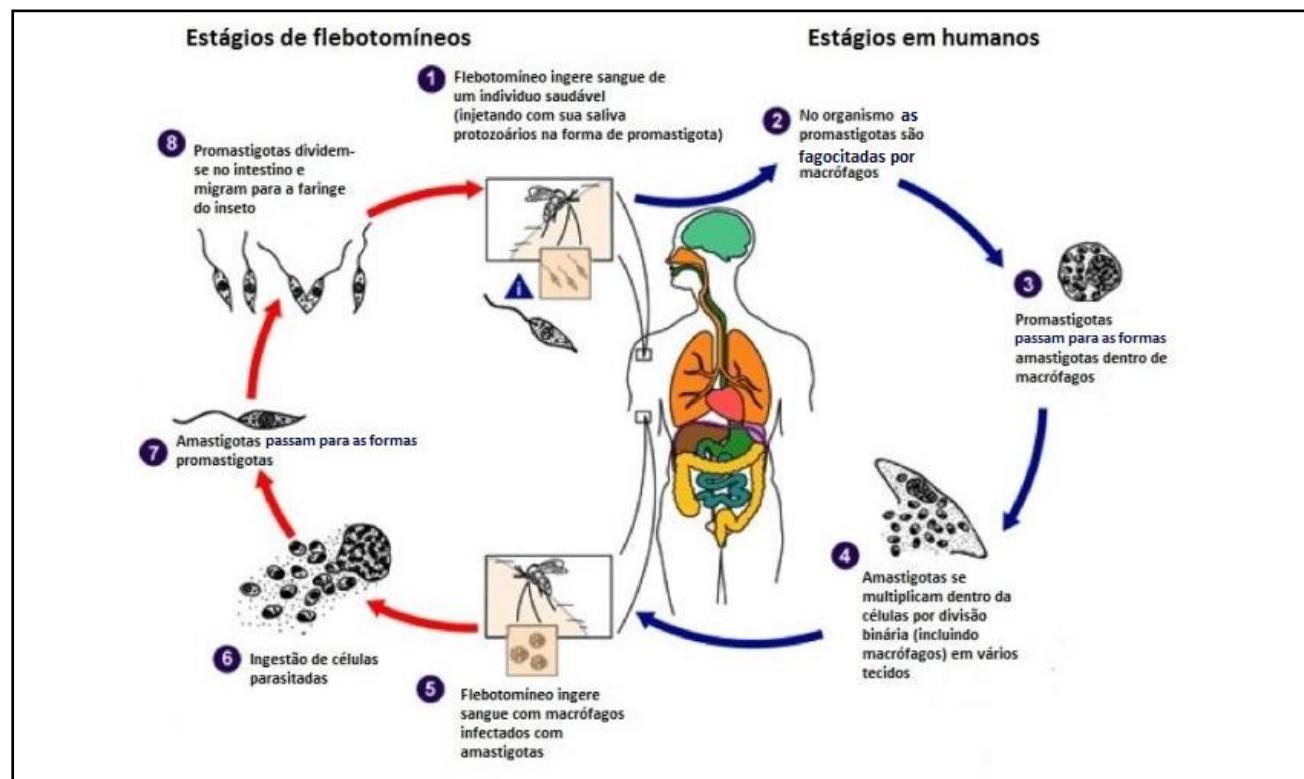


Figura 4: Ciclo de vida da *Leishmania*.

Adaptado de NAGLE. et al., 2014.

1.1.4. Quimioterapia

O controle das leishmanioses está baseado em medidas preventivas de combate ao vetor, melhoria nas condições de moradia e saneamento das áreas endêmicas, assim como no tratamento dos indivíduos infectados. Além das diferentes espécies de *Leishmania* contribuirem para o surgimento de cepas resistentes aos agentes terapêuticos utilizados. Os medicamentos leishmanicidas exigem um período prolongado de tratamento, apresentam diversos efeitos colaterais, alta toxicidade e, em alguns casos, alto custo (NAGLE et al., 2014; NO, 2016).

As características clínicas das leishmanioses manifestam-se geralmente de 2 a 6 meses após a infecção, apresentando sintomas que incluem febre prolongada, esplenomegalia, hepatomegalia, pancitopenia, anemia progressiva e perda de peso. Casos latentes podem permanecer não

diagnosticados, por incubação no organismo do indivíduo infectado e os sintomas aparecem vários anos após a infecção. A detecção precoce e o tratamento são determinantes na cura das diversas formas de manifestações (NAGLE et al., 2014).

Os principais medicamentos para tratar doenças protozoárias são os derivados antimoniais pentavalentes, considerados medicamentos de primeira linha (NO, 2016). O primeiro uso de compostos antimoniais foi em 1905, quando o tartarato de sódio e antimônio (Figura 5), foi utilizado para tratar tripanossomíase, doença causada por protozoários *Trypanosoma sp.*. No caso das leishmanioses, o primeiro uso dos derivados antimoniais ocorreu em 1925, quando o médico e cientista Upendranath Brahmachari sintetizou o composto ureia estibamina (Figura 5), derivado ureico do ácido *p*-aminofenil estibínico. Esta descoberta salvou milhões de vidas na Índia, especialmente no estado de Assam, onde muitas aldeias foram afetadas por epidemias de leishmaniose visceral. Brahmachari foi indicado ao Prêmio Nobel, na categoria de medicina e fisiologia, em 1929 (RATH et al., 2003).

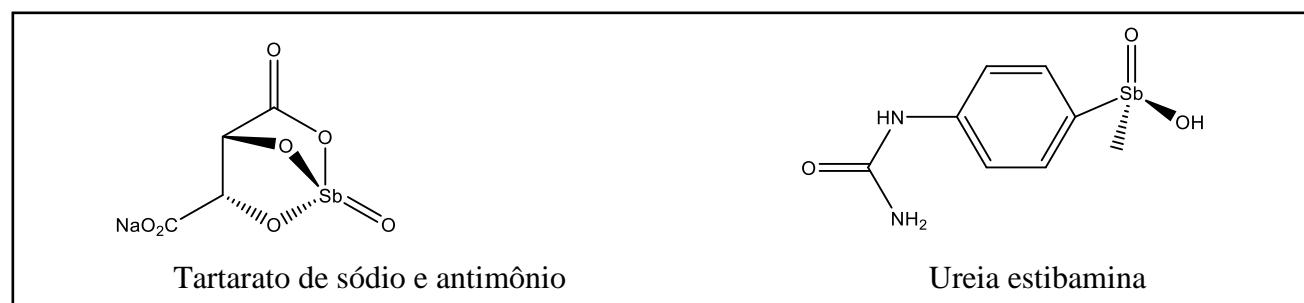


Figura 5: Estruturas dos compostos tartarato de sódio e antimônio e ureia estibamina.

Mais adiante, a partir de 1940, a terapia de derivados antimoniais constituíram o tratamento padrão para as leishmanioses, com o uso dos fármacos antimoniato de meglumina (Glucantime® - Sanofi Aventis) e o estibogliconato de sódio (Pentostam® - GSK) (Figura 6) (PACE, 2014).

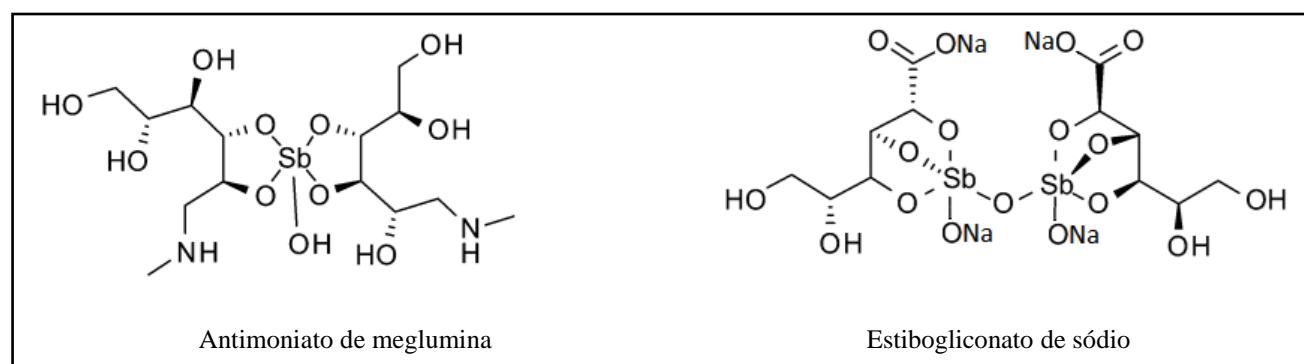


Figura 6: Estruturas dos derivados antimoniais pentavalentes.

O medicamento Glucantime® comercializado no Brasil, apresenta um alto custo. O preço médio da caixa com 25 ampolas de 5mL (300mg/mL) é de R\$266,99 e a caixa com 50 ampolas custa em média R\$453,98. Dependendo do tratamento se utiliza até 3 ampolas por dia. O Pentostam® não está disponível para venda e uso no Brasil, sendo encontrado no centro de controle de prevenção a doenças nos EUA (RATH et al., 2003; www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/2792/glucantime.htm/www.oncologydrugs.co.in/sodium-stibogluconate-2170375.html).

Vale a pena ressaltar que ambos provocam efeitos adversos como: mialgia, miocardite, febre, pancreatite e hepatite (NAGLE et al., 2014; PINHEIRO et al., 2012), além de apresentarem crescentes taxas de resistência por parte dos protozoários, observadas em diversos países, estimulando a pesquisa por medicamentos alternativos (DOS SANTOS et al., 2011a).

Como fármacos de segunda linha empregados no tratamento das leishmanioses têm-se a pentamidina (Pentacarinat® - Aventis e Nebupent® - APP Pharmaceuticals) e a anfotericina B (Abelcet® - Bagó). A pentamidina (Figura 7) foi utilizada pela primeira vez em 1949 na Índia e em 1950 na Espanha, apresentando eficácia nos tratamentos de alguns casos de leishmanioses visceral, cutânea e cutânea difusa, sendo particularmente útil em tratamentos que não apresentam boas respostas aos derivados antimoniais. É aplicado de forma injetável, intramuscular ou intravenoso. Todavia, seu uso tem diminuído por apresentar efeitos adversos como: alta nefrotoxicidade, náuseas, vômitos, hipoglicemia, febre e taquicardia, e por ter sido identificada resistência por parte dos protozoários (NAGLE et al., 2014), além de apresentar um alto custo, no qual, a caixa com 6 ampolas de 300 mg de Pentamidina, custa em média R\$1.000,00, variando a quantidade de aplicações de acordo com a manifestação clínica (www.medicinanet.com.br/bula/4052/pentacarinat.htm/www.precosdemedicamentos.com.br/site/medicamentos/212922/SANOFI-AVENTIS/medicamentos_nome/pentacarinat-300mg-po-inj-cx-6-fadil-sanofi-Aventis.html).

O mecanismo de ação deste fármaco ocorre através da inibição das topoisomerases e alterações na sequência do kDNA (DNA de cinetoplastos), dificultando sua replicação e empacotamento, especialmente em regiões ricas em bases AT (adenina e timina). Todavia, os parasitos resistentes continuam livres no citosol (COELHO et al., 2008; FAUCHER et al., 2016).

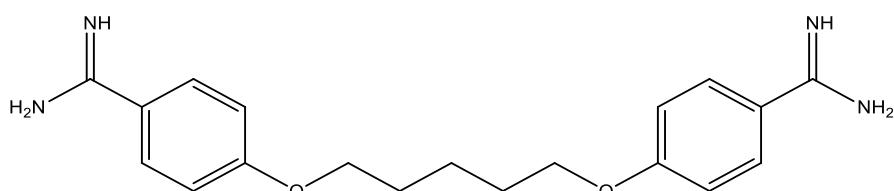


Figura 7: Estrutura da pentamidina.

A anfotericina B (Abelcet® - Bagó) (Figura 8) também é um fármaco de segunda linha, um antibiótico poliênico aminoglicosídico que foi isolado a partir de *Streptomyces nodosus*, em 1955 na Venezuela, identificado devido às suas atividades antifúngica e antiparasitária. Foi usada no tratamento das leishmanioses pela primeira vez em 1960, com resultados bem sucedidos para leishmanioses visceral e cutânea. São mais eficazes e menos tóxicas as formulações associadas a lipídeos, como o Ambisome® (Gilead Sciences), Amphocil® (Zodiac) e Abelcet® (Sigma Tau Pharmaceuticals), com uma taxa de cura de 95% (NO, 2016). Estudos indicam que este fármaco se liga preferencialmente ao ergosterol do fungo ou do parasito em vez de ergosteróis humanos, através de uma interação hidrofóbica, formando poros na membrana que permitem que os íons, a água e as moléculas de glicose passem através da bicamada lipídica, levando-o a morte (NO, 2016).

A utilização da anfotericina B é limitada por causar diversos efeitos colaterais, como por exemplo, alta nefotoxicidade, miocardite, febre, calafrios, cefaleia e anemia, além de apresentar um alto custo (SILVA-JARDIM; THIEMANN; ANIBAL, 2014), na média de R\$2.000,00 a dose única de 20mL, de suspensão injetável (www.pesquisemedicamentos.com.br/site/medicamentos/212895/BAGO/medicamentos_nome/ABELCET-5MG-SUS-INJ-CX-1FA-20MLAGULHA-BAGO).

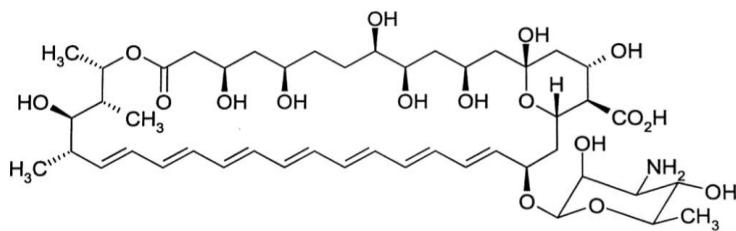


Figura 8: Estrutura da anfotericina B.

No entanto, pesquisas têm mostrado uma potencial atividade antileishmania em outros fármacos além dos já apresentados. Como é o caso da miltefosina (Figura 9), pertencente a classe das alquilfosfocolinas, inicialmente utilizada como agente antineoplásico para o tratamento de metástases cutâneas e da mama. Este foi utilizado na Índia em 2002, como primeiro fármaco via oral no tratamento da leishmaniose visceral (NO, 2016).

Sua ação inibe as enzimas envolvidas no metabolismo de fosfolipídeos, afetando assim a função mitocondrial e inibindo a citocromo C oxidase (complexo IV), que provavelmente é responsável pela morte do parasito (NO, 2016; ZUO et al., 2011). Este também desencadeia vias de sinalização que conduzem à apoptose e, em altas concentrações, formam estruturas porosas nas membranas celulares, resultando no comprometimento da homeostase celular (ZUO et al., 2011). A

principal limitação é o risco de teratogenicidade, o que exclui a sua utilização por mulheres na idade fértil (NAGLE et al., 2014; NO, 2016).

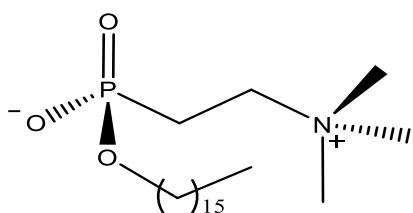


Figura 9: Estrutura da miltefosina.

Estudos mostraram também que compostos derivados alquil-lisofosfolipídeos estruturalmente semelhantes a miltefosina, tais como edelfosina e perifosina (Figura 10) também apresentam propriedades antileishmania. Os três derivados apresentaram uma elevada atividade *in vitro* contra as formas promastigotas e amastigotas de *L. donovani* (AZZOUZ et al., 2005).

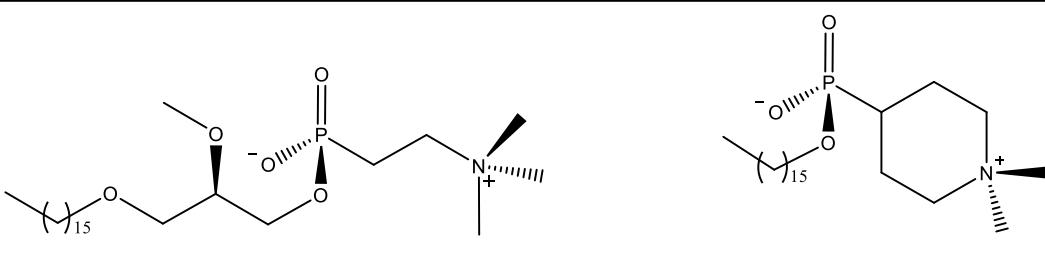


Figura 10: Estruturas dos compostos edelfosina e perifosina.

Uma outra classe que tem demonstrado resultados de atividade antileishmania são os derivados azólicos, compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomo(s) de nitrogênio (FROMTLING, 1988). O cetoconazol e o itraconazol (Figura 11), que apresentam os núcleos imidazol e triazol, respectivamente, são inibidores da biossíntese de esterol de fungos e tripanossomatídeos (FAIOES et al., 2014).

Os dois derivados azólicos supracitados têm sido utilizados para tratar alguns casos de leishmanioses, demonstrando eficácia. Propõe-se que a similaridade entre as vias biossintéticas de fungos e da *Leishmania sp.* justifica o fato de azóis apresentarem atividades fungicida e leishmanicida (SINGH; SIVAKUMAR, 2004).

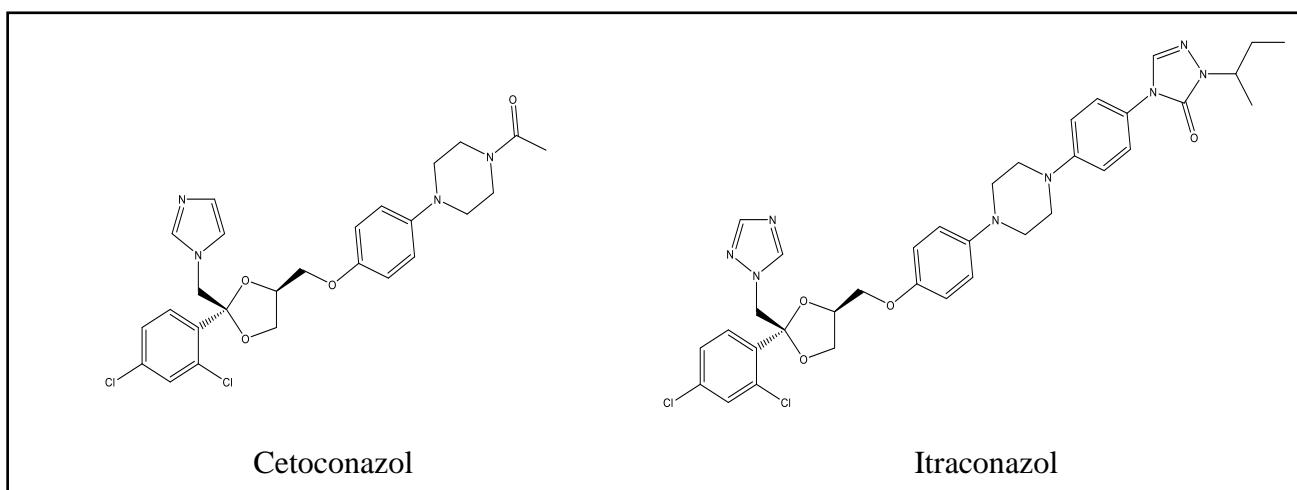


Figura 11: Estruturas do cetoconazol e do itraconazol.

1.2. Heterociclos

Visto a presença de diversos heterociclos na estrutura de fármacos com diferentes atividades biológicas, incluindo compostos dos quais já se tem relatado atividade antileishmania, os heterociclos têm sido de extrema importância na descoberta e no desenvolvimento de novas substâncias com atividades biológicas diversificadas. Mais de 90% dos fármacos contêm pelo menos um heterociclo em sua estrutura, sendo estes responsáveis por aproximadamente 55% da literatura de química orgânica (KATRITZKY; RACHWAL, 2011; SAINI et al., 2013). São substâncias que apresentam pelo menos um átomo diferente de carbono na composição de um sistema cíclico, podendo ser aromático, não aromático ou anti-aromático, segundo a regra de Hückel (JOULE; MILLS, 2010). São amplamente utilizados por permitirem diversas modificações na suas estruturas, como a incorporação de novos grupos funcionais, que podem alterar suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Dessa forma, as indústrias química e farmacêutica, utilizam processos produtivos baseados na obtenção de derivados heterocíclicos, podendo ser encontrados em corantes, agroquímicos, polímeros e fármacos (KATRITZKY, 2004; KATRITZKY; RACHWAL, 2011).

Os heteroátomos mais comuns em heterociclos são os átomos de oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S). Como exemplos, os anéis furano, pirazol e tiofeno (Figura 12) são amplamente utilizados, estão presentes em uma ampla gama de fármacos com aplicações variadas (FROMTLING, 1988).

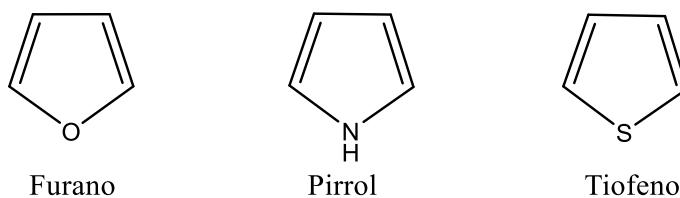


Figura 12: Exemplos de alguns heterociclos.

Na química medicinal, compostos heterocíclicos de cinco membros contendo dois ou mais átomos de nitrogênio são muito empregados no planejamento de substâncias bioativas, por exemplo, compostos contendo os núcleos pirazol, imidazol, imidazolina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol e tetrazol (Figura 13), que apresentam um amplo espectro de atividades biológicas como antimicrobianos, antiprotozoários, ansiolíticos e anti-inflamatórios (SAINI et al., 2013).

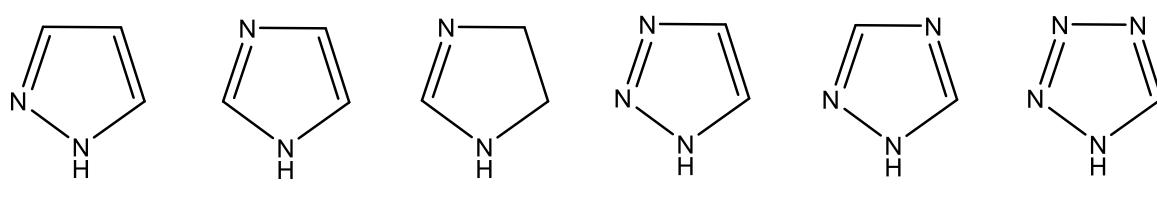


Figura 13: Estruturas de alguns derivados azólicos.

1.2.1. Tiofeno

O tiofeno (Figura 14) foi descoberto e isolado por Meyer, em 1883, como um contaminante do benzeno, no alcatrão, uma fração pesada da destilação do carvão vegetal (MISHRA et al., 2011). É um heterociclo de cinco membros, aromático, contendo um átomo de enxofre em sua estrutura e quatro átomos de carbono. A estrutura é análoga a do pirrol e do furano, sendo portanto, um sistema π excessivo. O átomo de enxofre possui dois pares de elétrons não ligantes em orbitais praticamente coplanares aos elétrons pi (π). O tiofeno não substituído é líquido e possui ponto de ebulição igual a 84,4°C (LIANG et al., 2006).

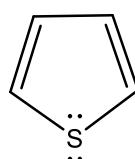


Figura 14: Estrutura do tiofeno.

O tiofeno é mais aromático do que os análogos pirrol e furano, pois os pares de elétrons não ligantes do átomo de enxofre estão mais disponíveis para a ressonância, uma vez que é menos eletronegativo do que os átomos de oxigênio e nitrogênio. Sendo assim, o pirrol é mais reativo do que o furano, que por sua vez é mais reativo do que o tiofeno via substituição eletrofílica aromática (JOULE; MILLS, 2010; STEFANI, 2009). O tiofeno apresenta cinco possíveis estruturas de ressonância (Figura 15):

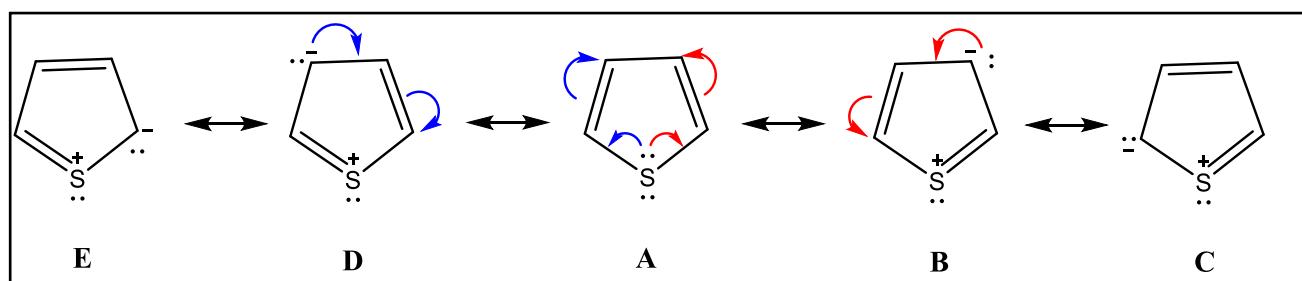


Figura 15: Estruturas de ressonância do tiofeno.

As estruturas equivalentes **B** e **D**, **C** e **E**, mostram que derivados tiofênicos podem sofrer reações de substituição eletrofílica nas posições: 2, 3, 4 e 5. Todavia, quando ocorre uma adição eletrofílica nas posições 2 e 5, geram os cátions representados pelas estruturas **F**, **G** e **H** (Figura 16). As estruturas **I** e **J** (Figura 16) representam os cátions quando derivados tiofênicos sofrem adições eletrofílica nas posições 3 e 4. A maior estabilidade dos intermediários gerados quando ocorre a adição eletrofílica nas posições 2 e 5, se deve ao maior número de formas canônicas geradas na ressonância. Além dessas posições, o par de elétrons não ligante do átomo de enxofre, permite que o tiofeno atue como nucleófilo e interaja com eletrófilos (JOULE; MILLS, 2010).

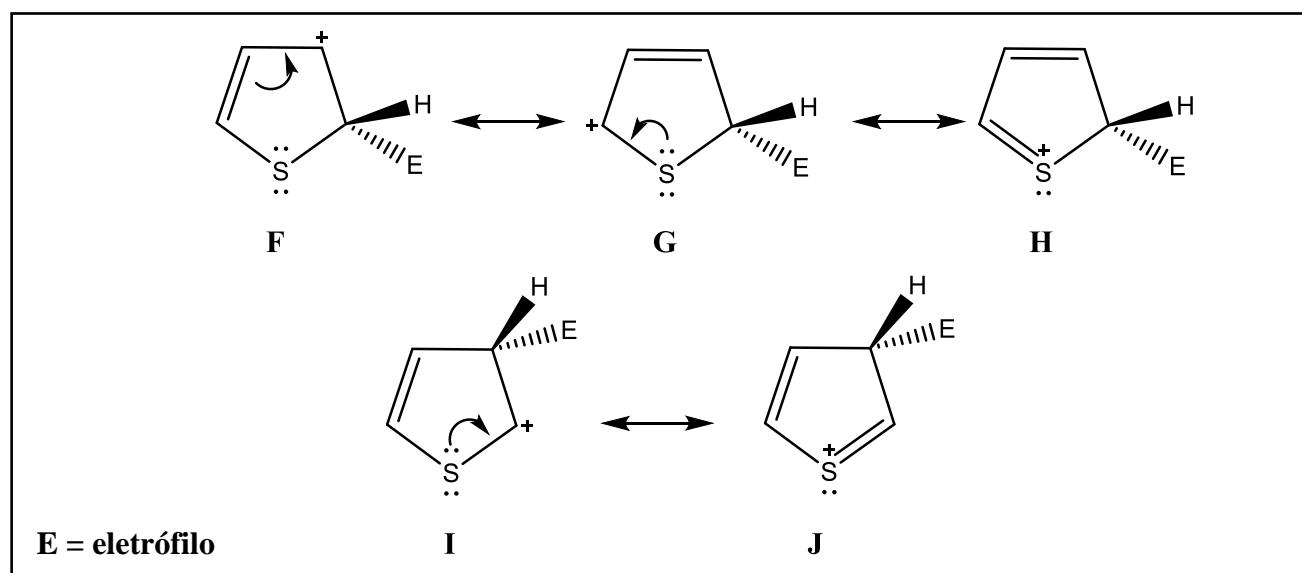
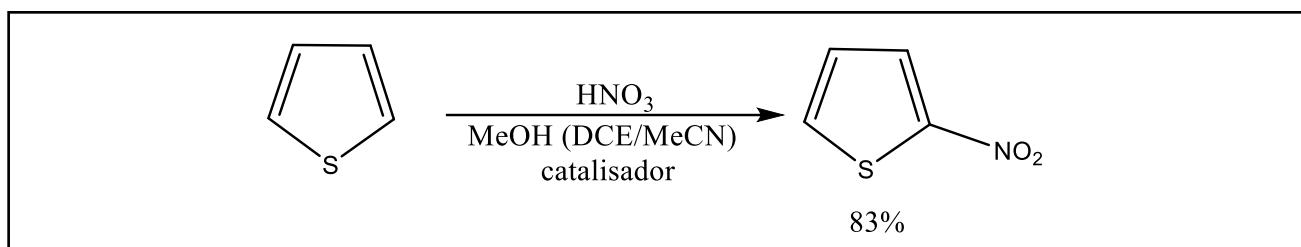


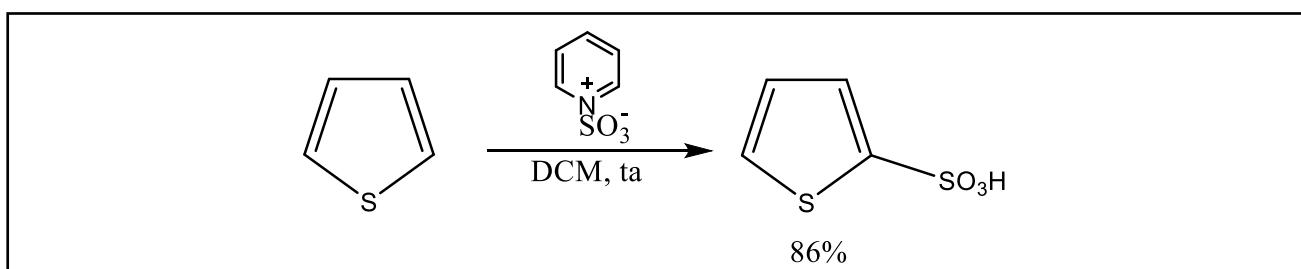
Figura 16: Posições de substituição eletrofílica no tiofeno.

As reações de substituição eletrofílica aromática mais comuns que ocorrem com o tiofeno são: nitração, sulfonação, halogenação e acilação de Friedel-Crafts. A reação de nitração do tiofeno deve ser conduzida na ausência de ácido nitroso (HNO_2), pois a presença desse ácido pode levar a uma reação explosiva. Já o uso de ácido nítrico (HNO_3) ou tetrafluoroborato de nitrônio ($\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$) pode gerar uma mistura de isômeros de posição, sendo majoritária a nitração no átomo de carbono adjacente ao átomo de enxofre, ou seja, nas posições 2 e 5, que são posições preferenciais conforme já discutido (JOULE; MILLS, 2010; PASNOORI et al., 2014). No trabalho de Pasnoori e colaboradores, 2014, a nitração do tiofeno foi realizada com adição de algumas gotas de HNO_3 , na presença de catalisador $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, utilizando metanol, dicloroetano ou acetonitrila como solvente; a reação foi submetida a agitação contínua por oito horas, sob refluxo. Obteve-se o produto 2-nitrotiofeno puro com 83% de rendimento (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de nitração do tiofeno.

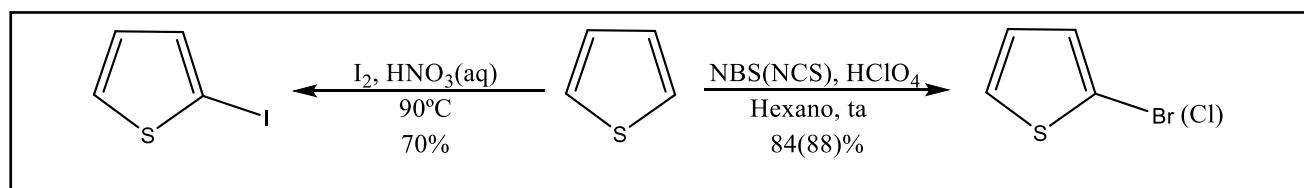
A reação de sulfonação do tiofeno (Esquema 2) ocorre facilmente na presença de sulfonato de piridínio e diclorometano, à temperatura ambiente, formando o produto sulfonado na posição 2 com rendimento de 86% (JOULE; MILLS, 2010).



Esquema 2: Reação de sulfonação do tiofeno.

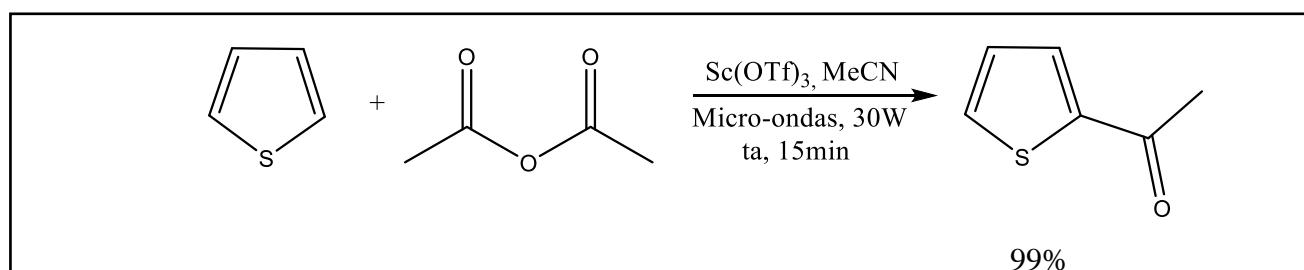
As reações de halogenação do tiofeno à temperatura ambiente ocorrem 10^8 vezes mais rápida do que no benzeno. Os produtos 2-bromo, 2-cloro e 2-iodo podem ser obtidos através de diferentes condições reacionais. Como exemplo, a bromação e a cloração ocorrem com os reagentes *N*-bromossuccinimida e *N*-clorossuccinimida, na presença de ácido perclórico, em hexano, à

temperatura ambiente, gerando os produtos com rendimentos de 84% e 88%, respectivamente (Esquema 3). A síntese do 2-iodotiofeno procede com iodo e ácido nítrico aquoso a 90 °C, gerando o produto com rendimento de 70 %. Apesar da posição 2 ser mais reativa, conforme já demonstrado no item 1.2.1, a halogenação pode ocorrer em todos os átomos de carbono do núcleo tiofênico (JOULE; MILLS, 2010).



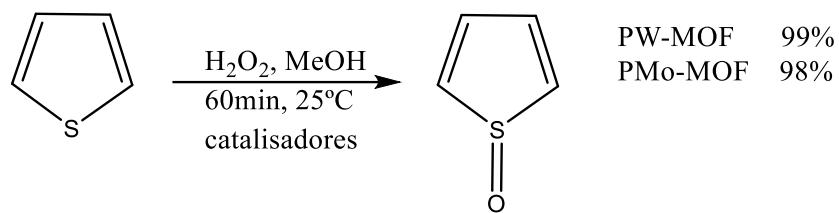
Esquema 3: Reações de halogenação do tiofeno.

A acilação de Friedel-Crafts é uma reação muito utilizada e geralmente resulta em bons rendimentos. O tetracloreto de estanho (SnCl_4), ácido fosfórico (H_3PO_4) ou trifluorometanossulfonato de escândio (III) ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) podem ser usados como catalisador na reação do tiofeno com anidrido acético, sob irradiação por micro-ondas por 15 minutos, a uma potência de 30W e temperatura ambiente, gerando o produto de acilação na posição 2 com rendimento de 99% (Esquema 4) (PERRIER et al., 2013).



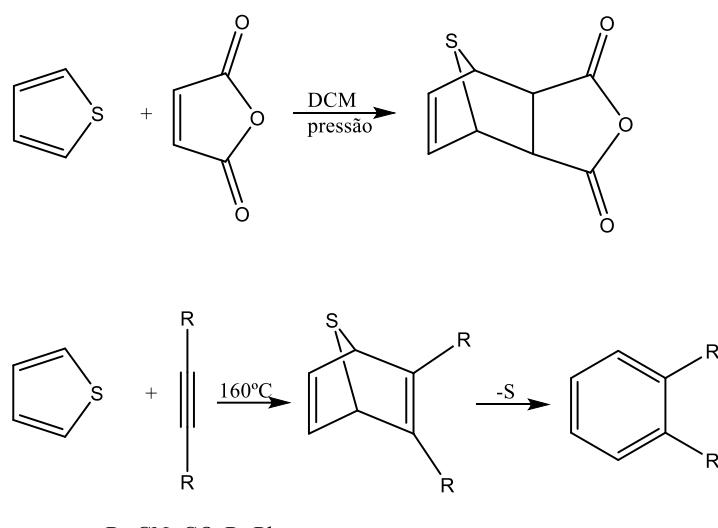
Esquema 4: Reação de acilação do tiofeno utilizando micro-ondas.

Tiofenos e derivados também podem sofrer reações de oxidação, utilizando principalmente peróxidos e perácidos como agentes oxidantes (HADDADI; HAFSHEJANI; FARSAJI, 2015). O produto gerado geralmente é 1-óxido de tiofeno, como por exemplo no trabalho de Haddadi e colaboradores que publicaram em 2015, a oxidação do tiofeno com peróxido de hidrogênio e metanol na presença de catalisadores inorgânicos (PW-MOF e PMo-MOF) à uma temperatura de 25°C por 60 minutos, gerando produtos com rendimentos de 98 e 99% (Esquema 5).



Esquema 5: Reação de oxidação do tiofeno.

Os tiofenos e derivados podem sofrer reações de cicloadição de Diels-Alder do tipo [4+2]. O tiofeno age como dieno com dienófilos reativos. Como exemplo, o tiofeno reage com anidrido succínico e diclorometano, sob alta pressão, gerando como produto o aduto de Diels-Alder (Esquema 6). O tiofeno pode também reagir com alquinos com substituintes receptores de elétrons, sob alta temperatura (160°C), passando pela formação do aduto primário como intermediário, seguida da eliminação do átomo de enxofre, gerando o produto derivado *o*-dissubstituído (STEFANI, 2009).

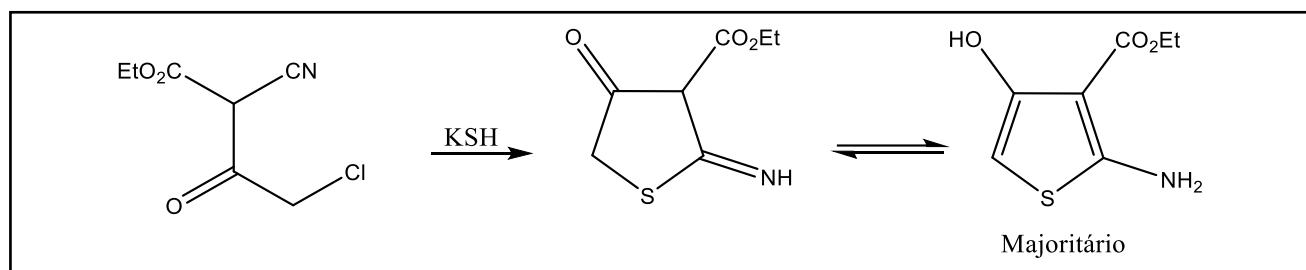


Esquema 6: Reações de Diels-Alder usando tiofeno como matéria-prima.

1.2.1.1. Métodos de obtenção

O primeiro método para obtenção de um derivado do tiofeno foi realizado por Erich Otto Max Benary, em 1910, que constituiu em uma reação partindo do composto 4-cloro-2-ciano-3-oxobutanoato de etila e bissulfeto de potássio, gerando compostos cíclicos que ficam em equilíbrio tautomérico imina/enamina, favorecendo o tautômero enamina devido à aromatização do sistema (Esquema 7); no entanto, esse método é limitado devido à indisponibilidade de substratos contendo

todos os grupos funcionais necessários (BENARY, 1910; GEWALD; SCHINKE; BOTTCHER, 1965; PUTEROVÁ; KRUTOŠÍKOVÁ; VÉGH, 2010).

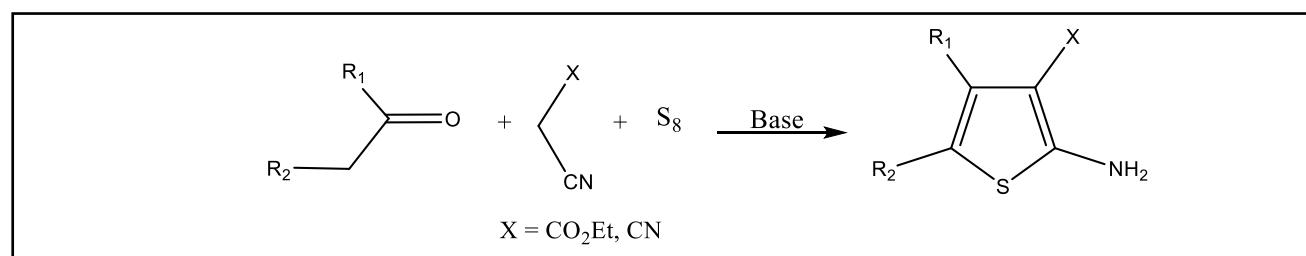


Esquema 7: Primeiro método de obtenção de um derivado tiofênico.

1.2.1.1.1. Síntese de Gewald

Em 1961, a síntese foi desenvolvida por Karl Gewald e colaboradores (Esquema 8). Desde então, este método tem sido o mais utilizado nas sínteses de 2-aminotiofenos substituídos (PUTEROVÁ; KRUTOŠÍKOVÁ; VÉGH, 2010).

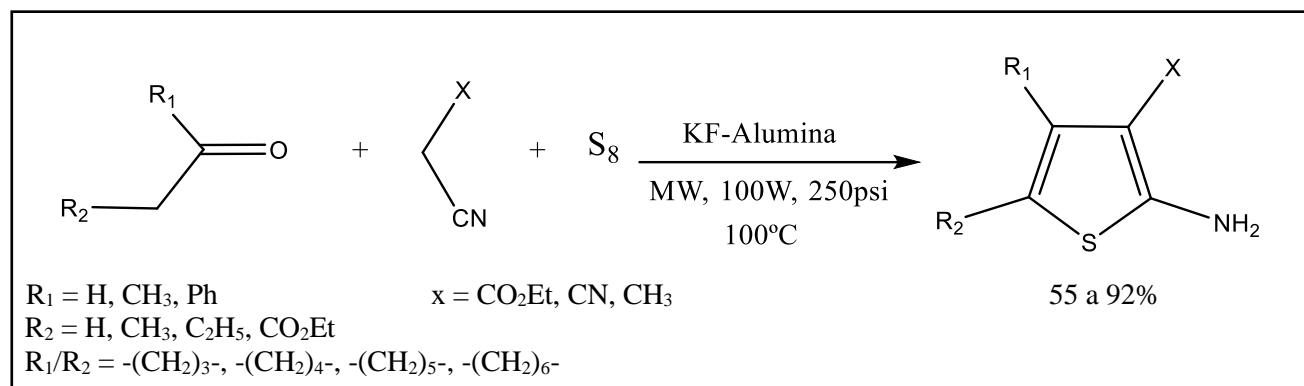
A reação de Gewald é uma reação versátil e multicomponente, que envolve a condensação de Knöevenagel entre uma cetona ou aldeído com um α -cianoéster ou análogos na presença de enxofre elementar, catalisada por uma base adequada, podendo ser utilizada, por exemplo, morfolina, trietilamina ou piperazina, e um solvente polar. A reação é seguida de uma ciclização, com aromatização do sistema, na qual não é possível isolar o intermediário, gerando os derivados 2-aminotiofeno (GEWALD; SCHINKE; BOTTCHER, 1965; PUTEROVÁ; KRUTOŠÍKOVÁ; VÉGH, 2010; YEN; WANG, 2004). O método convencional citado da reação de Gewald exige de 4 a 48 horas de aquecimento em refluxo e uma laboriosa purificação dos produtos (PUTEROVÁ; KRUTOŠÍKOVÁ; VÉGH, 2010).



Esquema 8: Reação geral de Gewald.

Devido às dificuldades encontradas no método convencional, diversos autores têm investigado a realização da síntese de Gewald através de técnicas empregando irradiação por micro-ondas

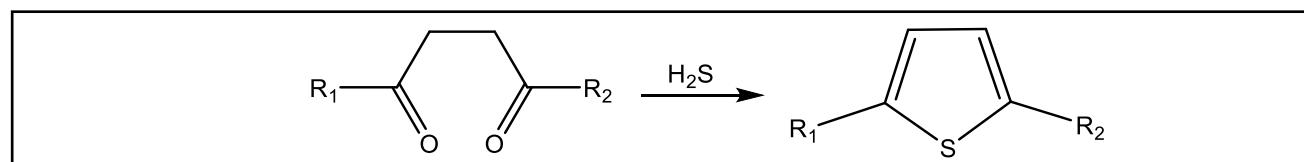
(KAPPE, 2004; SRIDHAR et al., 2007). No trabalho publicado por Sridhar e colaboradores em 2007, as sínteses de 2-aminotiofenos foram realizadas utilizando diferentes cetonas ou aldeídos, com compostos α -cianoéster na presença de enxofre e KF-alumina (Esquema 9). A reação foi submetida a irradiação por micro-ondas a uma potência de 100W, pressão de 250 psi e temperatura de 100 °C. Os produtos foram obtidos em uma faixa de tempo de 3 a 8 minutos, com rendimentos de 55 a 92%.



Esquema 9: Reação de Gewald a partir de irradiação por micro-ondas.

1.2.1.1.2. Síntese de Paal-Knorr

A síntese foi inicialmente relatada pelos químicos alemães Carl Paal e Ludwig Knorr em 1884, como método para a preparação de furanos, pirróis e tiofenos. A reação consiste em uma ciclocondensação entre um composto 1,4-dicarbonílico e uma fonte de enxofre, como por exemplo, P_4S_{10} ou H_2S , gerando tiofenos 2,5-dissubstituídos (Esquema 10).



Esquema 10: Esquema geral da síntese de Paal-Knorr.

Metodologias recentes têm substituído P_4S_{10} e H_2S pelo reagente de Lawesson (Figura 17), levando a formação do produto com rendimentos geralmente maiores do que quando utilizado P_4S_{10} ou H_2S (MINETTO et al., 2005; MISHRA et al., 2011). Minetto e colaboradores em 2005, obtiveram tiofenos com diferentes substituintes nas posições 2 e 5, reagindo compostos 1,4-dicarbonílicos com reagente de Lawesson em tolueno, submetidos a irradiação por micro-ondas, a

uma temperatura de 120°C, com tempo de reação de 6 a 8 minutos. Os derivados foram obtidos com rendimentos de 50 a 80% (Esquema 11).

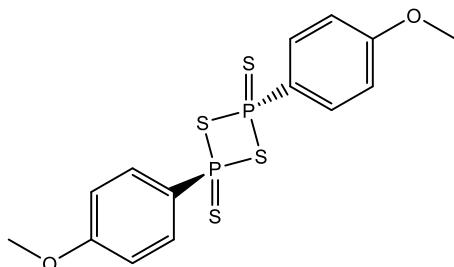
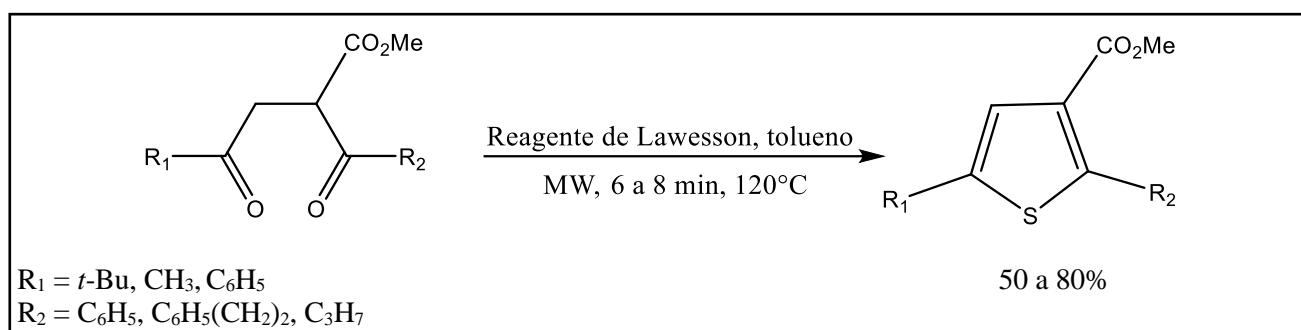


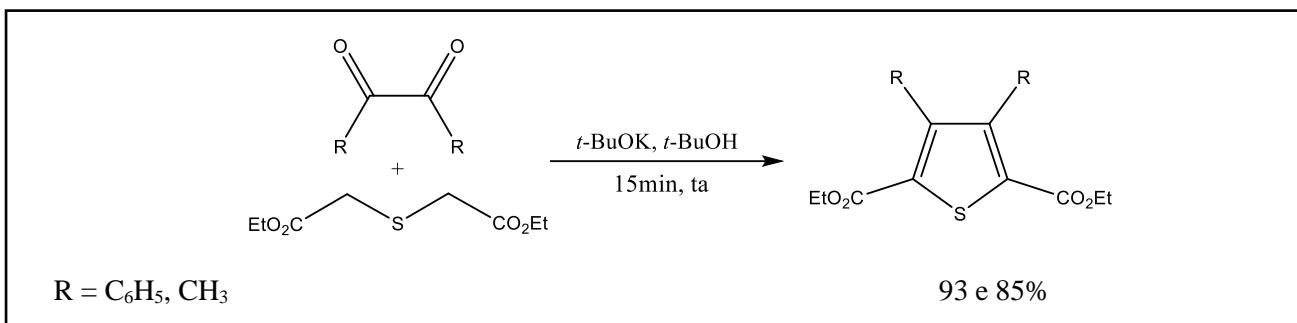
Figura 17: Reagente de Lawesson.



Esquema 11: Síntese de Paal-Knorr com reagente de Lawesson.

1.2.1.1.3. Síntese de Hinsberg

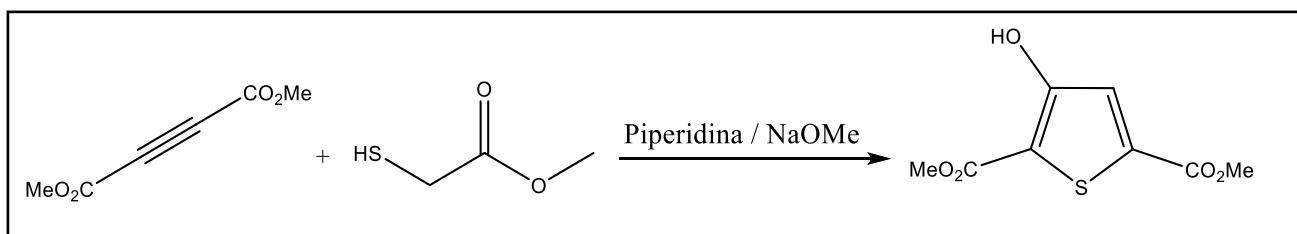
Compostos 1,2-dicarbonílicos sofrem duas condensações consecutivas com ésteres do ácido tioglicólico, sob catálise básica (JIMENEZ et al., 2009; WYNBERG; KOOREMAN, 1965). Wynberg e Kooreman em 1965 publicaram a síntese de 2,5-diésteres tiofênicos, utilizando como reagentes os compostos 1,2-dicarbonílicos e 2,2-tiodiacetato de dietila, álcool *tert*-butílico como solvente e *tert*-butóxido de potássio como base. A reação ocorreu em 15 minutos à temperatura ambiente, gerando o produto com $R=\text{C}_6\text{H}_5$ com rendimento de 93% e quando $R=\text{CH}_3$ com rendimento de 85% (Esquema 12).

**Esquema 12:** Síntese de Hinsberg.

A síntese de Hinsberg é um método versátil para a preparação de tiofenos funcionalizados, na qual é possível obter altos rendimentos após uma simples purificação. Estes tiofenos podem ser funcionalizados devido à presença dos grupos ésteres nas posições 2 e 5 do anel, e possíveis modificações nas posições 3 e 4 de acordo com o reagente dicarbonílico utilizado.

1.2.1.1.4. Síntese de Fiesselmann

Outra possível metodologia para obtenção do núcleo tiofênico é a partir da síntese de Filsselmann. Nesta síntese, a reação ocorre entre um ester de ácido tioglicólico e um composto α,β -acetilênico na presença de base, como por exemplo, piperidina e metóxido de sódio. Formando o composto 3-hidroxi-tiofeno-2,5-dicarboxílico (Esquema 13) (STEFANI, 2009).

**Esquema 13:** Esquema geral da síntese de Fiesselmann.

1.2.1.2. Aplicações

O núcleo tiofênico pode ser encontrado em compostos com uma ampla variedade de aplicações nas indústrias química e farmacêutica. Diversos derivados tiofénicos são encontrados em plantas da família *Asteraceae*, por exemplo, o composto xanthopappin D (Figura 18), um antibacteriano natural (IBRAHIM et al., 2016).

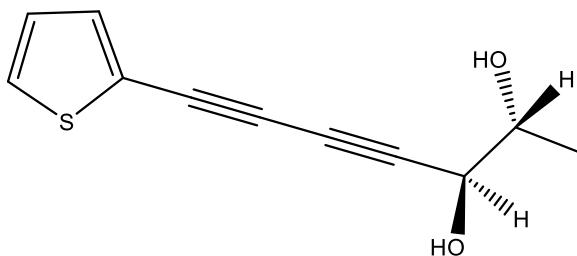


Figura 18: Estrutura do xanthopappin D.

Os derivados tiofênicos são importantes *building blocks*, sendo bastante utilizados na indústria farmacêutica, como por exemplo, nos fármacos clopidogrel (Plavix® – Sanofi Aventis), ticlopidina (Ticlid® – Sanofi Aventis) e prasugrel (Prasita® – Ranbaxy) (Figura 19) que são antiplaquetários usados para prevenir eventos trombóticos, como infarto ou acidente vascular cerebral. Estes são metabolizados principalmente no fígado e funcionam como inibidores irreversíveis do receptor de adenosina de difosfato, subtipo P2Y12 (ADP), evitando assim agregação plaquetária estimulada pela ADP (GRAMEC; MAŠIC; DOLENC, 2014).

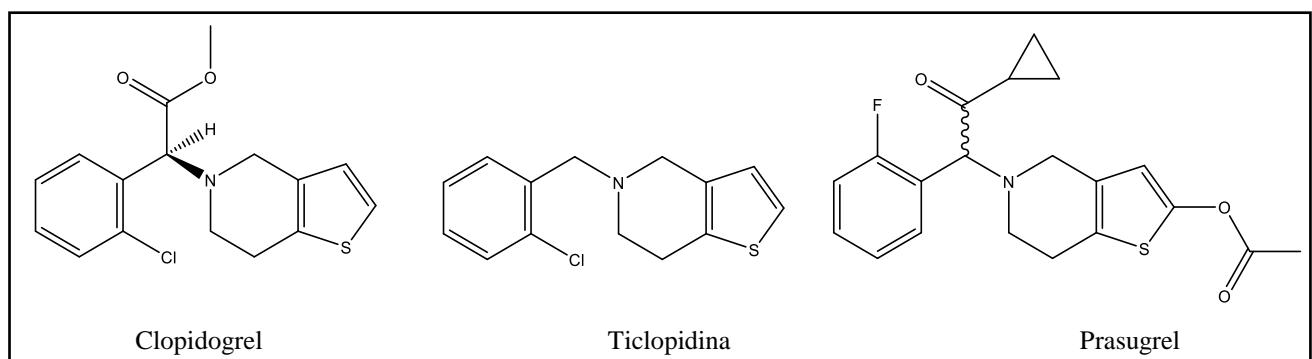


Figura 19: Estruturas do clopidogrel, ticlopidina e prasugrel.

O fármaco duloxetina (Cymbalta® – Lilly) (Figura 20) é um antidepressivo sem grande efeito adverso associado (GRAMEC; MAŠIC; DOLENC, 2014).

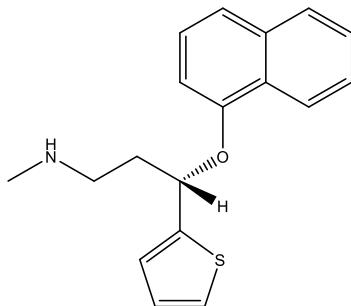


Figura 20: Estrutura da duloxetina.

A olanzapina (Zyprexa® – Lilly) (Figura 21) é um antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia e transtornos relacionados (PENNING; AEISSEN; CHRISTOFFERS, 2015), que exerce uma atividade antagônica do receptor de dopamina tipo 4 (receptor D4) e receptor de serotonina tipo 2 (receptor 5HT2) (HARTWIG et al., 2013).

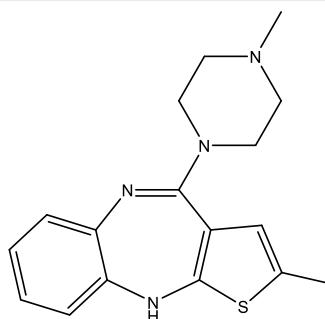


Figura 21: Estrutura da olanzapina.

O eprosartan (Teveten® – Solvay pharmaceuticals) (Figura 22) é um anti-hipertensivo, altamente seletivo, antagonista dos receptores AT1, capazes de uma maior redução da pressão arterial sistólica (PAS). É um medicamento utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e na prevenção secundária de doenças cardiovasculares (SUN et al., 2010).

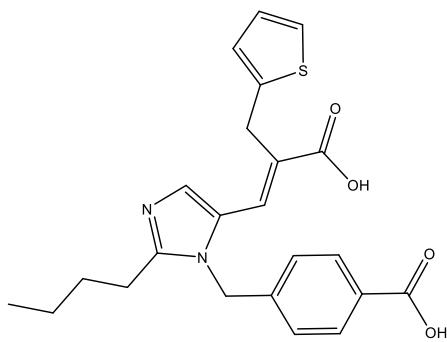


Figura 22: Estrutura do eprosartan.

Os derivados tiofênicos têm demostrado resultados promissores como agentes antineoplásicos. No trabalho publicado por Mohareb e Fahmy em 2013, diversos compostos foram testados em três linhas celulares malignas: adenocarcinoma de mama (MCF-7), cancro do pulmão (NCI-H460) e cancro do sistema nervoso central (SF-268), e comparados com células normais e com o fármaco doxorrubicina (Adriblastina® – Pfizer). A substância representada na figura 23 apresentou maior atividade antineoplásica quando testado contra as células MCF-7, NCI-H460 e SF-268, com resultados de $IC_{50} = 0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$, $0,01 \mu\text{mol.L}^{-1}$ e $0,02 \mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivamente, enquanto a doxorrubicina apresenta um $IC_{50} = 0,04 \mu\text{mol.L}^{-1}$, $0,09 \mu\text{mol.L}^{-1}$ e $0,09 \mu\text{mol.L}^{-1}$, quando aplicada as três linhas de células já citadas.

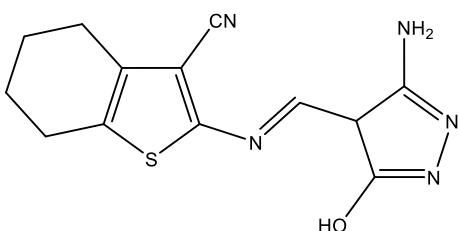


Figura 23: Estrutura do derivado tiofênico com atividade antineoplásico.

Compostos nos quais estão presentes o núcleo tiofênico também têm sido investigados quanto à atividade antileishmania (MOHAREB; FAHMY, 2013; TAKAHASHI et al., 2013). No trabalho publicado por Mohareb e Fahmy, 2013, diversos compostos foram testados contra a forma amastigota usando anfotericina B como referência ($IC_{50} = 1 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Os melhores resultados foram para os derivados representados na Figura 24, com média de inibição de 98% e IC_{50} igual a $10 \mu\text{mol.L}^{-1}$, quando X igual CN, e $30 \mu\text{mol.L}^{-1}$ quando X igual CO_2Et .

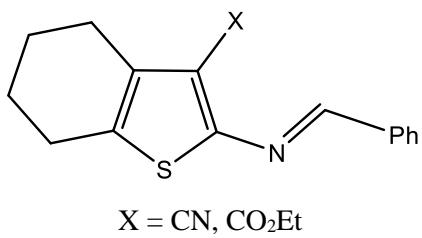


Figura 24: Estrutura do derivado tiofênico com atividade antileishmania.

1.2.2. Pirazóis

Os pirazóis são compostos heterocíclicos de 5 membros, que contêm em sua estrutura três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 (Figura 25) (ANSARI; ALI; ASIF, 2017).

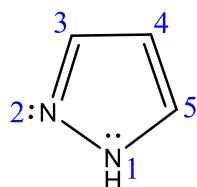


Figura 25: Estrutura do pirazol.

O pirazol é um sistema aromático, pois obedece a regra de Hückel onde $4n+2 = 6e\pi$, sendo $n=1$ (número inteiro). Na figura 26 são mostrados os orbitais p coplanares que formam as ligações π carbono/carbono e carbono/nitrogênio, além do orbital com o par de elétrons não ligante no átomo de nitrogênio da posição 1 que são responsáveis pela aromaticidade do sistema.

Os dois átomos de nitrogênio presentes possuem características diferentes: o átomo de nitrogênio na posição 1 é denominado do tipo “pirrólico”, por ser análogo ao átomo de nitrogênio presente no heterociclo pirrol, e o átomo de nitrogênio na posição 2 é chamado de “piridínico”, pois é análogo ao átomo de nitrogênio presente na piridina.

O átomo de nitrogênio do tipo “pirrólico” possui um par de elétrons não ligante coplanar aos elétrons π , que participa da ressonância e uma ligação com um átomo de hidrogênio, responsável pelo caráter ácido do pirazol. O átomo de nitrogênio do tipo “piridínico” por sua vez possui um par de elétrons não ligante em um orbital perpendicular ao plano do anel, ou seja, não participa da ressonância e, consequentemente, pode atuar como base ou nucleófilo (Figura 26) (ALAM et al., 2015). Sendo assim, o pirazol apresenta um caráter anfótero, podendo se comportar tanto como ácido quanto como base.

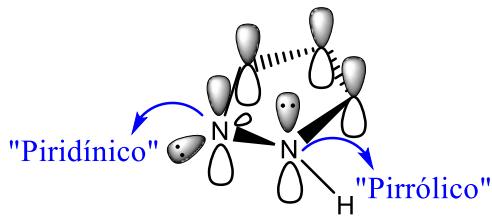
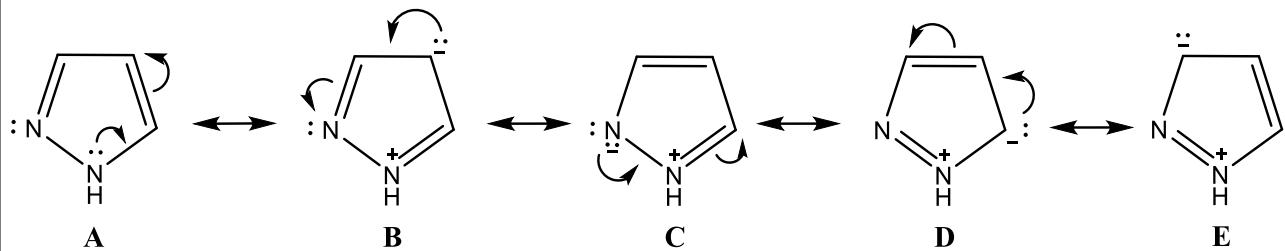


Figura 26: Estrutura do pirazol demostrando os átomos de nitrogênio “piridínico” e “pirrólico”.

O pirazol apresenta sete possíveis estruturas de ressonância (Figura 27). Partindo da deslocalização eletrônica do par de elétrons do átomo de nitrogênio do tipo “pirrólico”, existem as formas canônicas **B**, **C**, **D** e **E**. A estrutura canônica **A** é a mais estável, pois trata-se de um contribuinte sem separação de cargas. As estruturas **B**, **D** e **E** mostram que o pirazol pode reagir via substituição eletrofílica aromática nos três átomos de carbono. A ressonância a partir do átomo de nitrogênio do tipo “piridínico”, gera as duas formas canônicas **F** e **G**, que juntamente com a estrutura **C** mostram que o átomo de nitrogênio do tipo “piridínico” pode atuar como nucleófilo ou base de Lewis, e podem sofrer reações de substituição nucleofílica aromática preferencialmente nas posições 3 e 5.

- Ressonância a partir do par de elétrons do átomo de nitrogênio do tipo “pirrólico”:



- Ressonância a partir do átomo de nitrogênio do tipo “piridínico”:

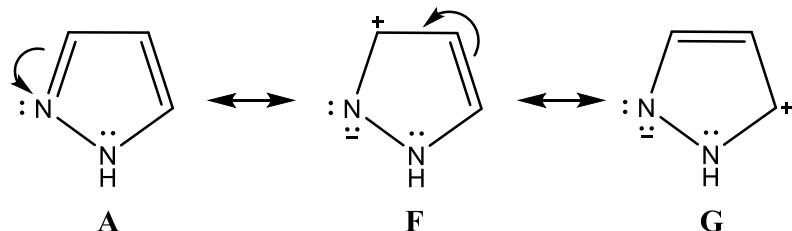


Figura 27: Estruturas de ressonância do pirazol.

O pirazol existe em duas formas tautoméricas equivalentes, ocorrendo um tautomerismo prototrópico, que consiste na rápida transferência do átomo de hidrogênio entre os dois átomos de

nitrogênio. Esse tautomerismo ocorre em pirazóis não substituídos na posição 2 (Figura 28) (ALAM et al., 2015).

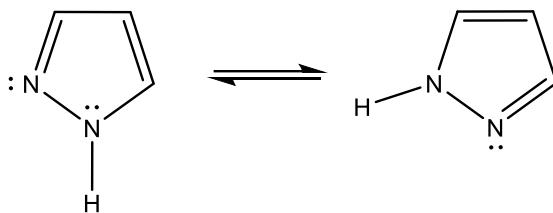
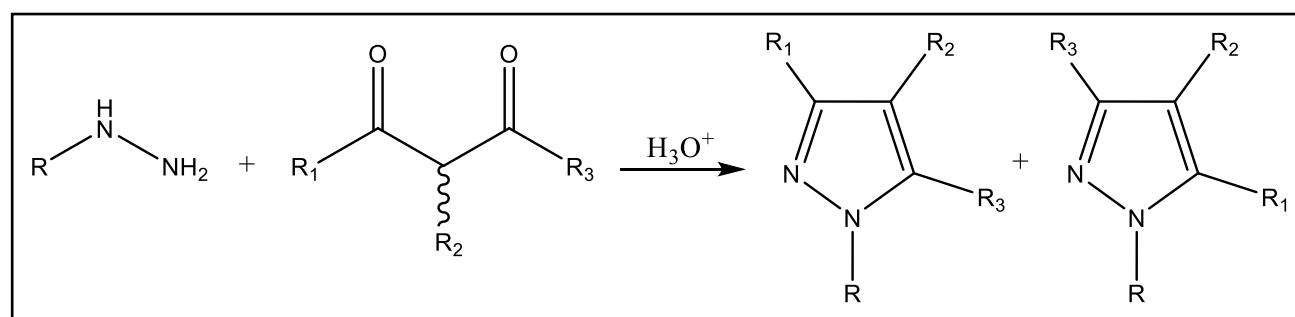


Figura 28: Tautomerismo prototrópico do pirazol.

1.2.2.1. Métodos de obtenção

1.2.2.1.1. Método de Knorr

O primeiro composto derivado do pirazol foi sintetizado por Knorr em 1883, o fármaco antipirina, utilizado como analgésico e antipirético desde 1884. A partir de então, diversos compostos derivados do pirazol foram sintetizados e avaliados quanto às suas atividades biológicas. A metodologia de síntese de Knorr consiste em uma ciclocondensação entre um composto 1,3-dicarbonílico e uma hidrazina, na presença de catalisador, podendo gerar uma mistura de produtos quando $R_1 \neq R_3$, conforme representando no Esquema 14 (KÜÇÜKGÜZEL; ŞENKARDEŞ, 2015).



Esquema 14: Esquema geral da síntese de Knorr.

Desde então, diversas metodologias envolvendo compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas têm sido publicadas. No trabalho de Rahmatzadeh e colaboradores em 2015 foram realizadas as sínteses de dois derivados pirazólicos utilizando o composto TSA, tungstato de ácido sulfúrico (Figura 29), que possui a vantagem de ser um catalisador verde de alta eficiência, que permite que a reação ocorra livre de solvente. Os substratos foram hidrazina/fenilhidrazina e pentano-2,4-diona, mantendo a mistura a 80°C por 5 minutos (Esquema 15), gerando os produtos 3,5-dimetil-1*H*-

pirazóis com rendimentos de 90% quando R igual a hidrogênio e 95% quando R igual a fenil (RAHMATZADEH; KARAMI; KHODABAKHSI, 2015).

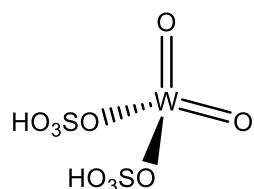
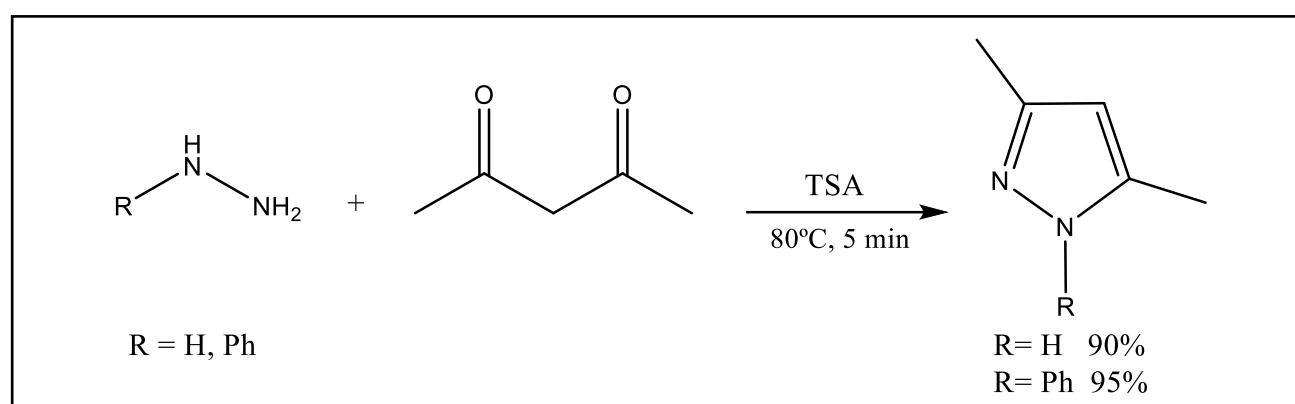


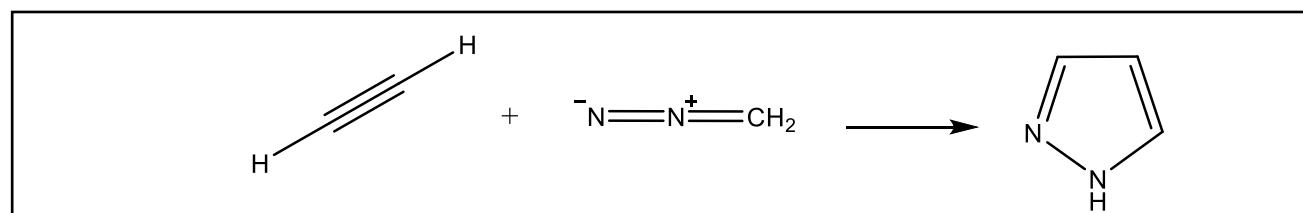
Figura 29: Estrutura do TSA.



Esquema 15: Síntese de 3,5-dimetil-1*H*-pirazóis utilizando como catalisador o composto TSA.

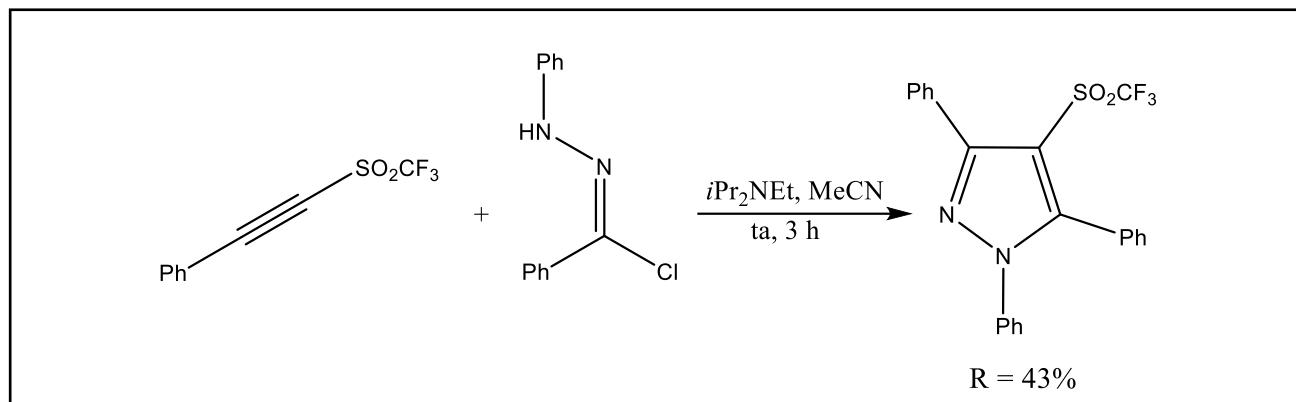
1.2.2.1.2. Método de Pechmann

A síntese do pirazol pelo método de Pechmann ocorre através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, do tipo [3+2], entre derivados acetilênicos (dipolarófilos) e diazocompostos (1,3-dipolares) (Esquema 16 16) (STEFANI, 2009). Esta metodologia tem desvantagem de formação de subprodutos se o alcino utilizado possuir grupos diferentes ligados aos átomos de carbono sp (AGGARWAL; VICENTE; BONNERT, 2003).



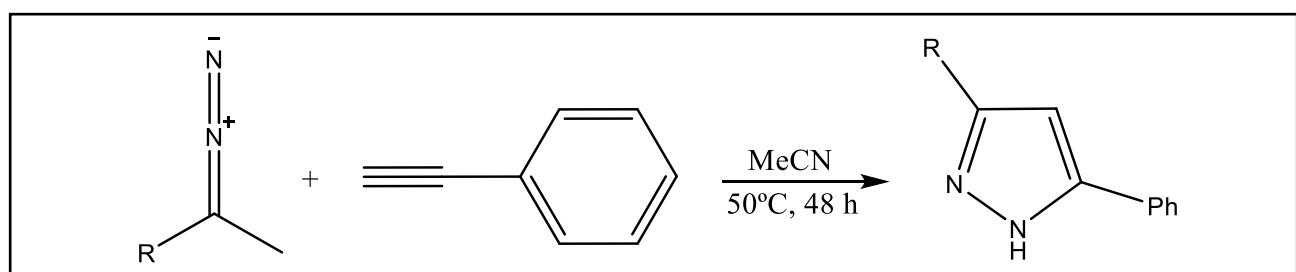
Esquema 16: Método de Pechmann.

Metodologias alternativas derivadas do método de Pechmann envolvem outras reações entre diazoalcanos e alcinos. Kawai e colaboradores realizaram a síntese do pirazol substituído nas posições 1, 3, 4 e 5, utilizando como reagente o [(trifluorometil)sulfonil]etinilbenzeno e o composto cloreto de (*E*)-*N*-fenilbenzodiazonila, na presença de uma base *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina e solvente acetonitrila (Esquema 17). A reação ocorreu em temperatura ambiente por 3 horas, gerando o produto desejado com rendimento de 43% (KAWAI et al., 2012).



Esquema 17: Síntese de 1,3,5-trifenil-4-trifluorometilsulfonylpiazol.

Em outro trabalho derivado do método de Pechmann, Aggarwal e colaboradores em 2003, realizaram a síntese regiosseletiva de pirazóis 3,5-disubstituídos partindo de compostos azo com diferentes substituintes em R, conforme representado na tabela 1, e fenilacetíleno. A reação ocorreu utilizando acetonitrila como solvente, a 50°C por 48 horas (Esquema 18), gerando os produtos com rendimentos de 33% a 67% (AGGARWAL; VICENTE; BONNERT, 2003).



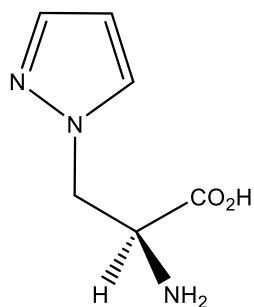
Esquema 18: Síntese regiosseletiva dos pirazóis 3,5-disubstituídos.

Tabela 1: Rendimentos dos produtos pirazol 3,5-disubstituídos de acordo com substrato utilizado.

R	Rendimento (%)
Ph	61
p-CNC ₆ H ₄	67
p-MeOC ₆ H ₄	51
pirimidin-3-il	33

1.2.2.2. Aplicações

Os pirazóis são importantes heterociclos que abrangem uma ampla gama de produtos sintéticos e naturais, com inúmeras propriedades biológicas e farmacológicas. Em produtos naturais o pirazol está presente na estrutura de diversos compostos, como por exemplo, no β -(N-pirazolinil)-alanina (ácido L- α -amino- β -(N-pirazolinil)-propanoico), que possui atividade hipoglicemiante, e é extraído da semente da *sp. Citrullus vulgaris*, popularmente conhecido como melancia (Figura 30) (ANSARI; ALI; ASIF, 2017).

**Figura 30:** Estrutura do ácido β -(N-pirazolinil)-alanina (ácido L- α -amino- β -(N-pirazolinil)-propanoico).

Os pirazóis e seus derivados são bastante utilizados na indústria farmacêutica, por apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas, como por exemplo, o fármaco celecoxibe (Celebra® – Pfizer) (Figura 31), que é um anti-inflamatório não esteroidal, utilizado no tratamento de artrose, artrite reumatoide e dores agudas. Seu mecanismo de ação está relacionado com inibição da síntese de prostaglandinas, principalmente via enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (ANSARI; ALI; ASIF, 2017; SIMMONS; WAGNER; WESTOVER, 2000).

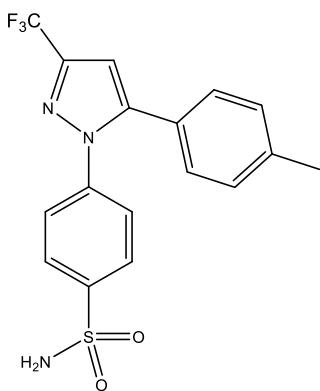


Figura 31: Estrutura do celecoxibe.

O fármaco dipirona (Novalgina® – Sanofi Aventis) atua como analgésico e antipirético, inibindo a síntese de prostaglandinas, agindo na via da enzima COX-2 de forma não seletiva (Figura 32) (ZANUZZO et al., 2015).

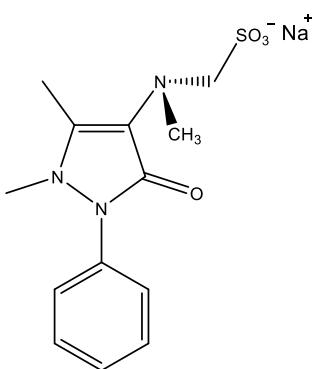


Figura 32: Estrutura da dipirona.

O sildenafil (Viagra® – Pfizer) é um fármaco utilizado no tratamento da disfunção erétil e reduzir os sintomas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (Figura 33). É um relaxante da musculatura lisa dos corpos cavernosos do pênis e do músculo liso arterial pulmonar, seu mecanismo de ação envolve a liberação de óxido nítrico nos corpos cavernosos, ativando a enzima guanilato ciclase, que por sua vez induz um aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (RASHID et al., 2017).

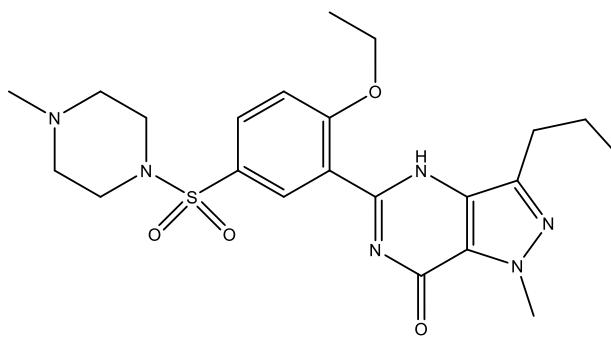


Figura 33: Estrutura do sildenafil.

1.2.3. Imidazolinas

As imidazolinas são compostos heterocíclicos de 5 membros, não aromáticos, que contêm três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3. Existem três isômeros, que são diferenciados de acordo com a posição da dupla ligação e classificados como 2-imidazolina, 3-imidazolina e 4-imidazolina (Figura 34) (KRASAVIN, 2015; LIU; DU, 2009).

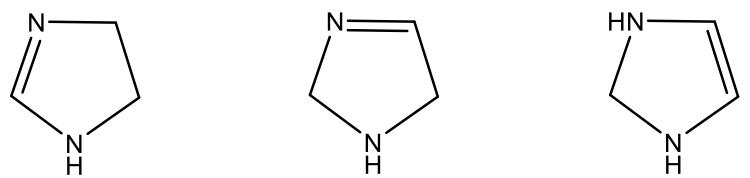


Figura 34: Estruturas das imidazolinas.

Dentre os isômeros de posição das imidazolinas apresentados, o composto 2-imidazolina é o de maior importância devido à sua ampla aplicação na química medicinal. A 2-imidazolina existe em duas formas tautoméricas equivalentes, ocorrendo tautomerismo prototrópico (Figura 35) (LIU; DU, 2009).

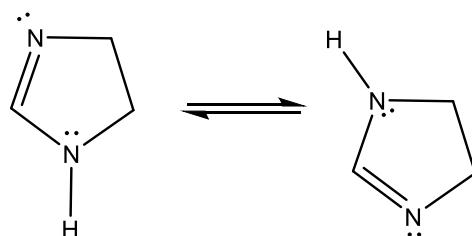


Figura 35: Tautomerismo prototrópico da 2-imidazolina.

A 2-imidazolina apresenta um caráter anfótero, isto é, pode se comportar tanto como ácido, quanto como base, assim como os pirazóis, discutidos no item 1.2.2, pois apresentam um átomo de nitrogênio do tipo “pirrólrico”, e um átomo de nitrogênio do tipo “piridínico” (Figura 36) (FERW; RIEBSOMER, 1954).

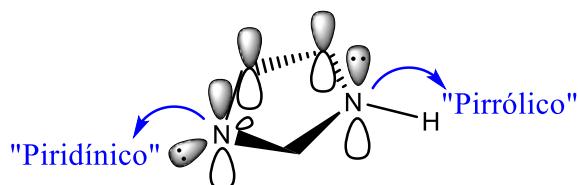


Figura 36: Representação da 2-imidazolina demostrando os átomos de nitrogênio “piridínico” e “pirrólrico”.

Sendo assim, a 2-imidazolina apresenta três estruturas de ressonância (Figura 37).

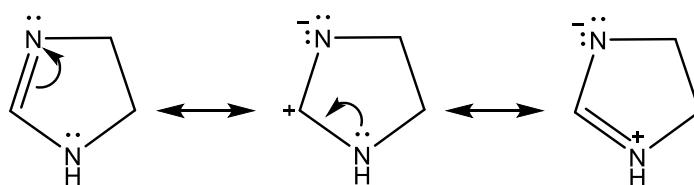


Figura 37: Estruturas de ressonância da 2-imidazolina.

A reação de hidrogenação parcial do imidazol gera a 2-imidazolina, enquanto a hidrogenação total do mesmo gera a imidazolidina (Figura 38) (LIU; DU, 2009).



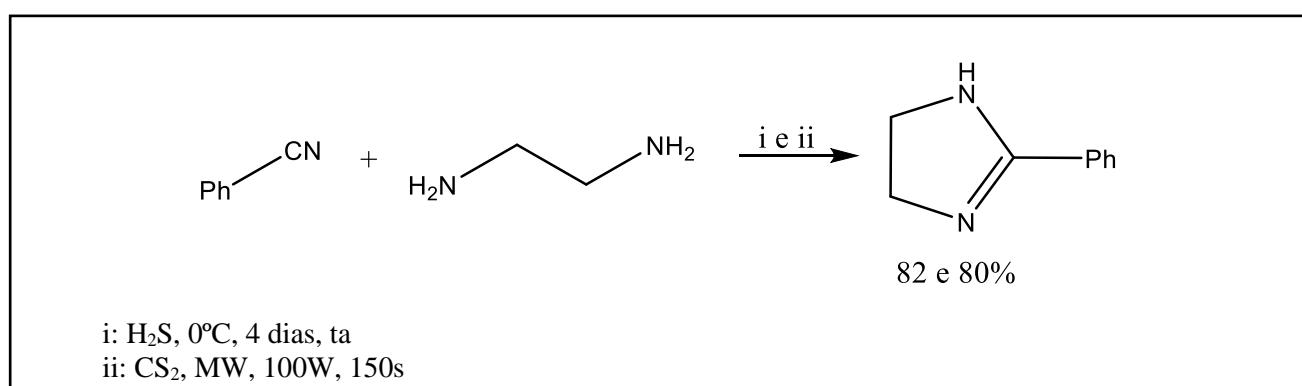
Figura 38: Estruturas do imidazol, 2-imidazolina e imidazolidina.

1.2.3.1. Métodos de obtenção

1.2.3.1.1. Síntese de 2-imidazolina a partir de 1,2-diaminas

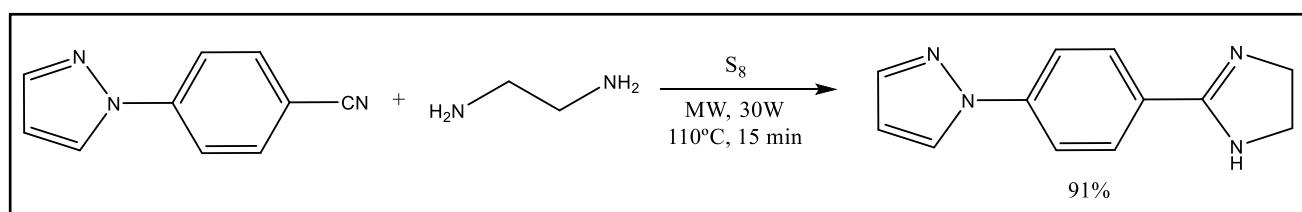
A síntese de 2-imidazolinas a partir de nitrilas e 1,2-diaminas é o método mais utilizado. Em alguns casos, nitrilas são substituídas por ácidos carboxílicos ou ésteres (LIU; DU, 2009).

Crouch em 2009 realizou a síntese de 2-fenil-2-imidazolina a partir dos compostos 1,2-etanodiamina e benzonitrila em excesso, com sulfeto de hidrogênio (H_2S) como catalisador, a $0^\circ C$, e posteriormente, a reação ficou em temperatura ambiente por 4 dias, gerando o produto com rendimento de 82% (Esquema 19). A desvantagem dessa síntese é o tempo prolongado de reação. No mesmo trabalho, Crouch realizou a síntese do composto 2-fenil-2-imidazolina através de uma metodologia alternativa que consiste no uso do dissulfeto de carbono (CS_2) como catalisador e aplicada a irradiação por micro-ondas. O H_2S foi então substituído por CS_2 (10% mol) e os reagentes foram submetidos à irradiação por micro-ondas, a uma potência de 100W por 150 segundos, obtendo o produto com rendimento de 80% (Esquema 19) (CROUCH, 2009).



Esquema 19: Síntese da 2-fenil-2-imidazolina.

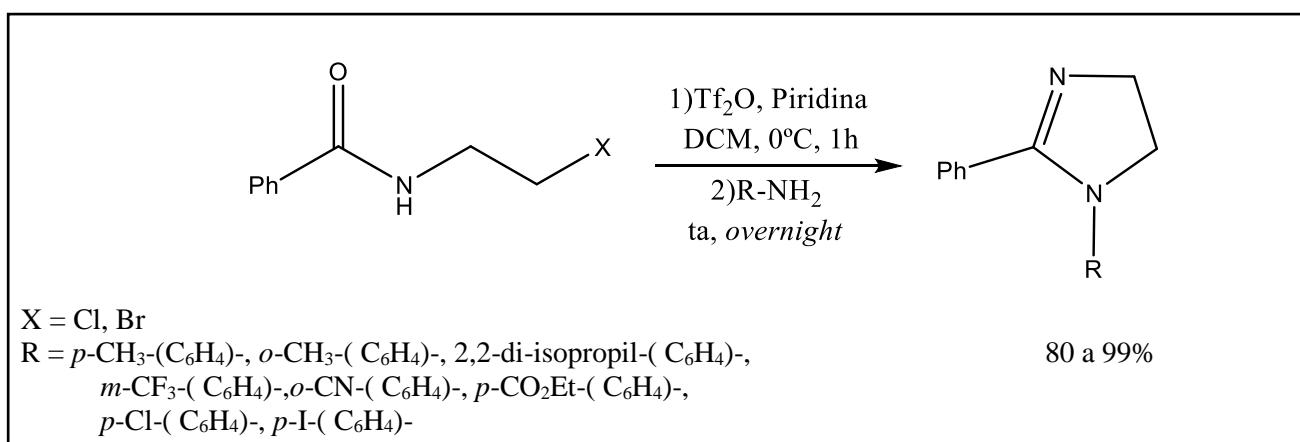
Crouch em 2009 também investigou a síntese de outros derivados da 2-imidazolina. Como por exemplo, a reação entre 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzonitrila e 1,2-etanodiamina, com enxofre elementar, submetida à irradiação por micro-ondas a uma temperatura de $100^\circ C$ e uma potência de 30W por 15 minutos, gerou o produto 1-(4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-1*H*-pirazol com rendimento de 91% (Esquema 20).



Esquema 20: Síntese do produto 1-(4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-1*H*-pirazol.

1.2.3.1.2. Síntese de imidazolinas a partir de haloetilamidas

Ellsworth e colaboradores desenvolveram em 2016 uma síntese multicomponente de 2-imidazolinas 1,2-dissubstituídas a partir de *N*-(2-haloetil)amidas. No trabalho foram sintetizados diversos derivados utilizando *N*-(2-cloroetil)benzamida ou *N*-(2-bromoetil)benzamida e diferentes aminas primárias na segunda etapa. O reagente *N*-(2-haloetil)amida foi misturado com anidrido trifluorometanossulfônico, piridina e diclorometano a 0°C, por 1 hora. Em seguida, foi adicionada a amina primária e a reação permaneceu *overnight* à temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 80 a 99% (Esquema 21) (ELLSWORTH et al., 2016).



Esquema 21: Síntese de derivados da 2-imidazolina a partir de *N*-(2-haloetil)amidas.

1.2.3.2. Aplicações

As imidazolinas são heterociclos de grande importância na química, devido a versatilidade biológica e por apresentarem diversas propriedades farmacológicas. As 2-imidazolinas são encontradas em produtos naturais e possuem inúmeras aplicações em síntese orgânica, principalmente em catálises homogêneas, bem como na indústria de surfactantes. Todavia, a maior aplicação das imidazolinas é na indústria farmacêutica. (CHALLIER et al., 2016; KRASAVIN, 2015; LIU; DU, 2009; SĄCZEWSKI; KORNICKA; BALEWSKI, 2016).

Os fármacos clonidina (Atensina® – Boehringer-Ingelheim) e moxonidina (Physiotens® – Solvay Pharmaceuticals) (Figura 39) são anti-hipertensivos, agonistas adrenérgicos, que estimulam alguns receptores cerebrais, responsáveis pelo controle da pressão arterial (KRASAVIN, 2015; YU; FRISHMAN, 1996). Ambos apresentam boa eficácia, porém estudos mostram que a moxonidina apresenta uma menor frequência de efeitos adversos e não induz efeito hipertensivo rebote, nem

sedação, enquanto a clonidina apresenta alguns efeitos adversos como boca seca, sedação e impotência (LEÂES; ROSITO, 1998).

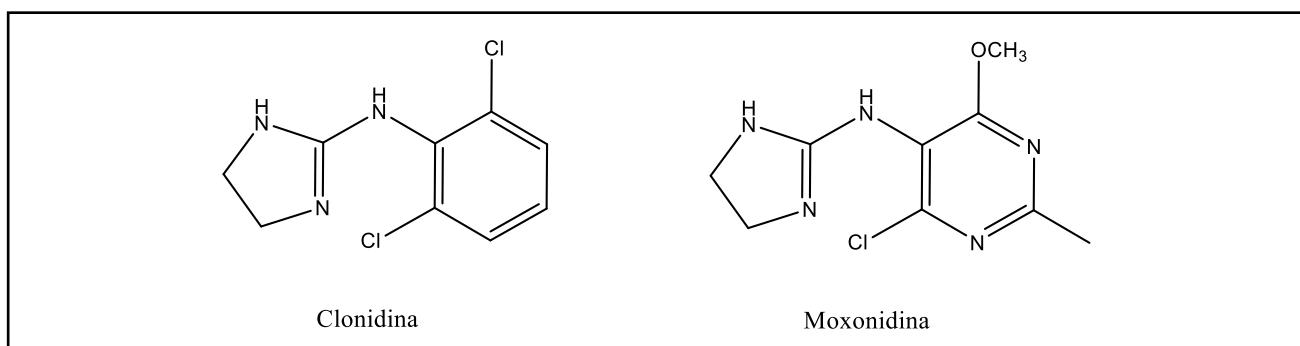


Figura 39: Estruturas da clonidina e da moxonidina.

Os derivados de 2-imidazolina são frequentemente encontrados em descongestionantes nasais e oculares, apresentando descongestionamento rápido. A nafazolina (Sorine® – Aché) e oximetazolina (Afrin® – Hypermarcas) (Figura 40) são descongestionantes nasais e suas ações terapêuticas resultam da estimulação de receptores adrenérgicos pós-sinápticos periféricos da mucosa, causando vasoconstricção local (BUCARETCHI; DRAGOSAVAC; VIEIRA, 2003).

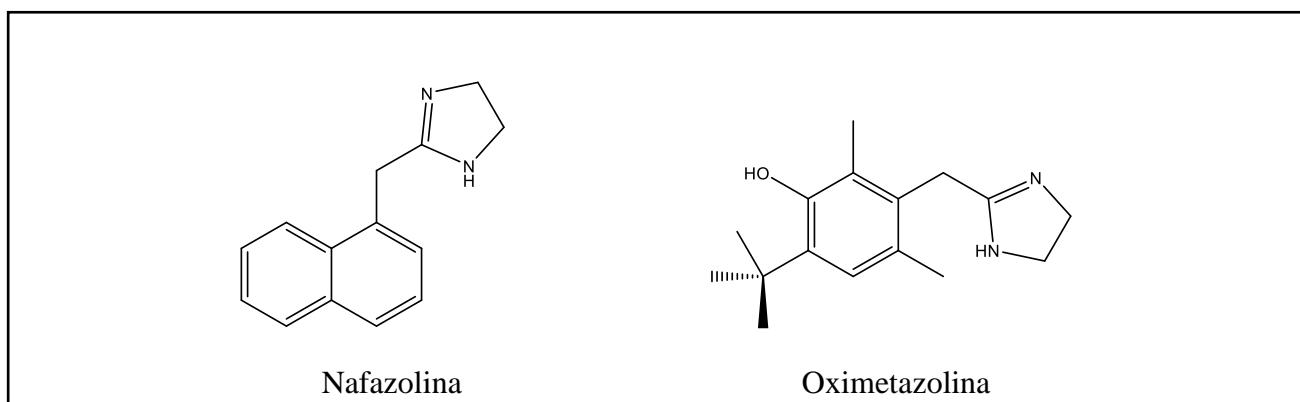


Figura 40: Estruturas da nafazolina e da oximetazolina.

A 2-imidazolina está presente também no fármaco fentolamina (Vigamed® – Cimed) (Figura 41), indicado para disfunção erétil, é um bloqueador α -adrenérgico que promove o relaxamento da musculatura lisa e dilatação das artérias penianas, o que permite o aumento do fluxo sanguíneo arterial ao corpo cavernoso, levando à ereção (BAVADEKAR et al., 2008).

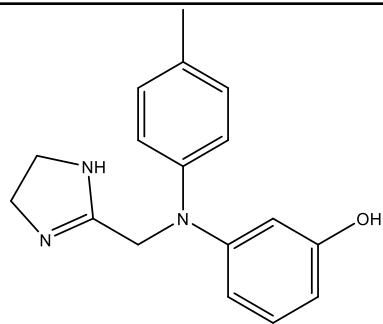


Figura 41: Estrutura da fentolamina.

2. Objetivos

- Sintetizar os derivados inéditos dos sistemas 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)**, 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **2(a-d)**, (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)** (Figura 42);
- Realizar testes preliminares de atividade antileishmania.

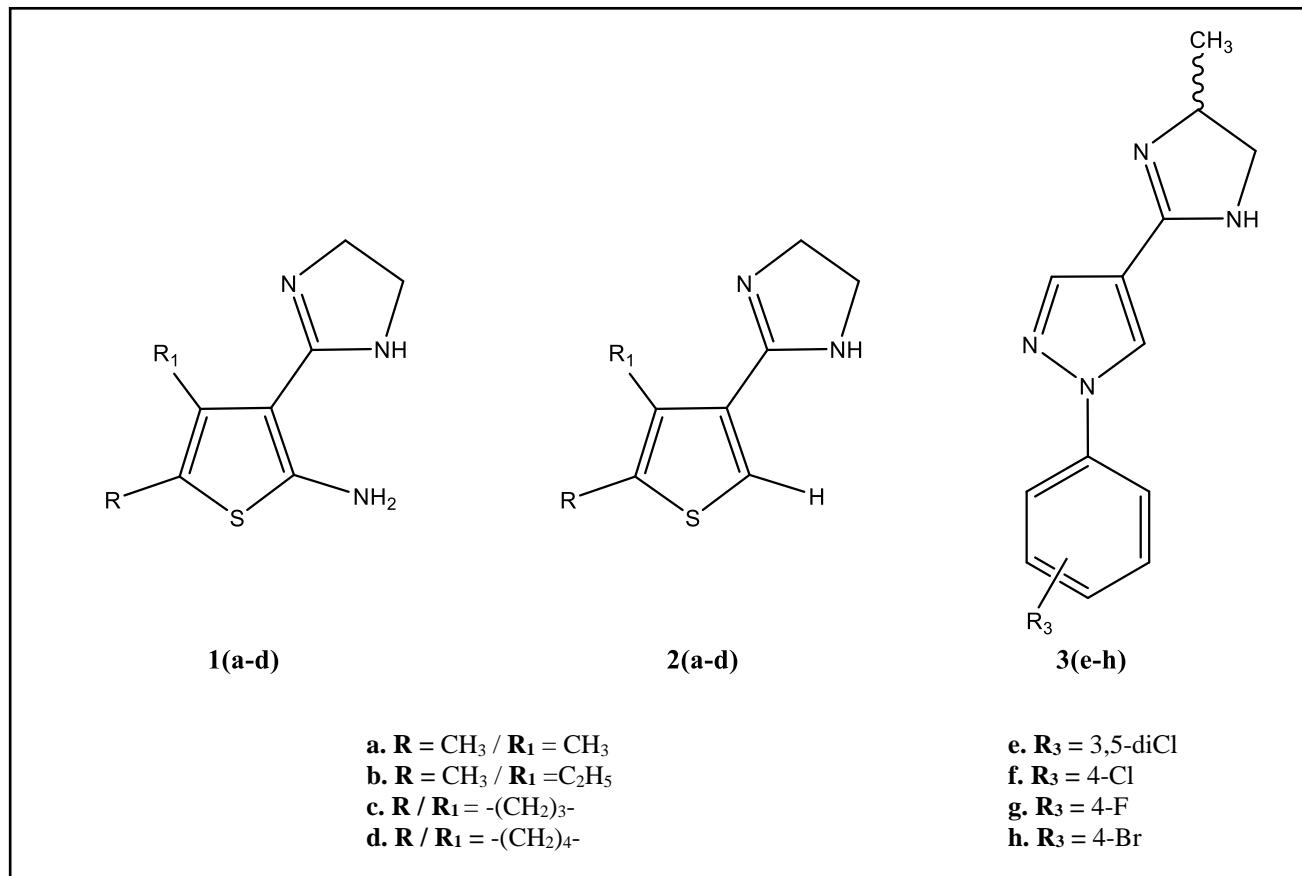


Figura 42: Estruturas dos produtos finais **1(a-d)**, **2(a-d)** e **3(e-h)**.

- Sintetizar os intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** e tiofeno-3-carbonitrilas **5(a-d)**, e caracterizá-los através de técnicas de Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR), Espectroscopias de RMN-¹H e RMN-¹³C e Espectrometria de Massas (ESI);
- Caracterizar os produtos finais **1(a-d)**, **2(a-d)** e **3(e-h)** através de técnicas de Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR), Espectroscopias de RMN-¹H e RMN-¹³C e Espectrometria de Massas (ESI).

3. Justificativas

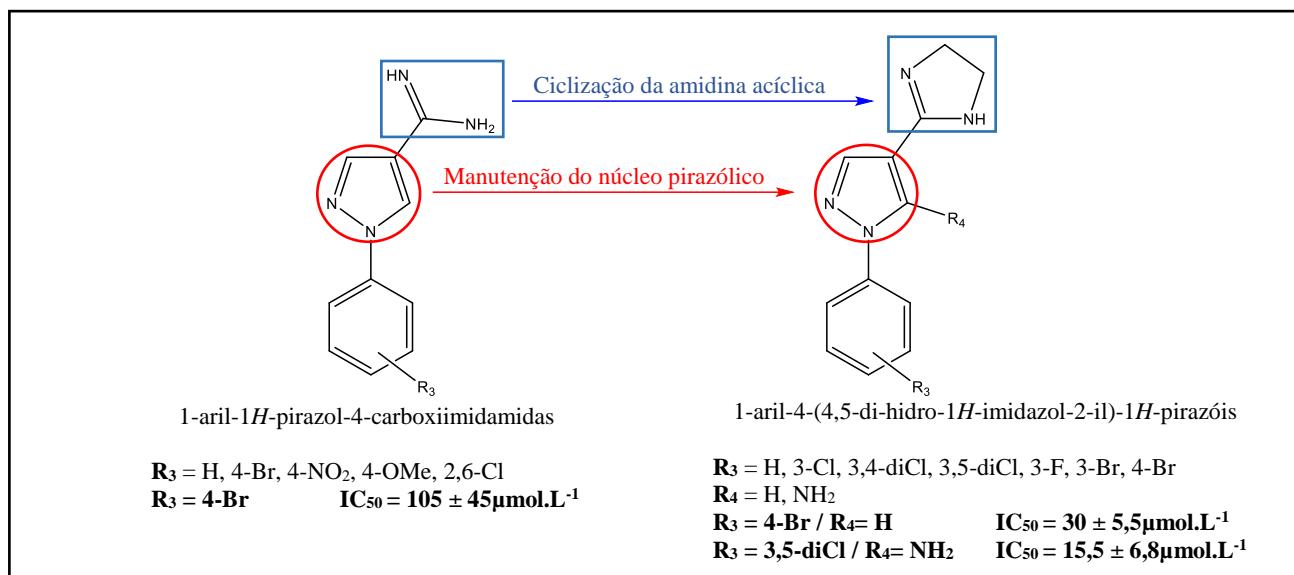
Dentre as 17 doenças negligenciadas, de acordo com a classificação da OMS, as leishmanioses merecem destaque devido à grande ocorrência em 4 continentes: América, África, Ásia e Europa. Segundo a OMS, cerca de 1,3 milhão de novos casos ocorrem anualmente, com um número estimado de mortes variando de 20.000 a 50.000 por ano (ORYAN; AKBARI, 2016; WHO, 2015).

O tratamento dessas doenças ainda é insatisfatório, sendo os derivados antimoniais pentavalentes estibogliconato de sódio e antimonato de meglumina os fármacos de primeira linha. Contudo, estes apresentam diversos efeitos colaterais, uma alta toxicidade, período prolongado de tratamento e elevados custos, além de existirem relatos do surgimento de cepas de protozoários resistentes aos mesmos (NAGLE et al., 2014).

Nosso grupo de pesquisa tem sintetizado e avaliado a atividade antileishmania de diversos derivados azólicos, incluindo os sistemas pirazol, 2-imidazolina, tetrazol e tienopiridina (DOS SANTOS et al., 2011a, 2011b; FAIOES et al., 2014; FARIA et al., 2013; PINHEIRO et al., 2012).

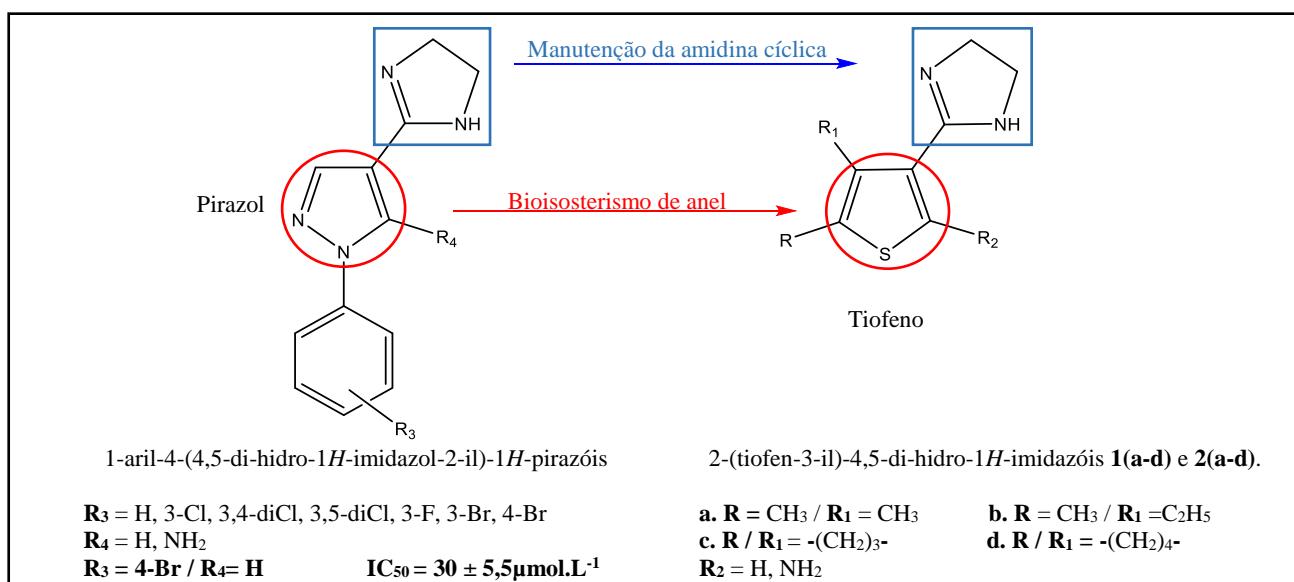
No primeiro trabalho do nosso grupo, foram caracterizados e testados cinco derivados do sistema 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxiimidamida, que não mostraram bons resultados contra a *L. amazonensis*, sendo que o derivado contendo o substituinte bromo na posição 4 do anel benzênico foi o que apresentou melhor resultado com um IC₅₀ igual a 105±45μmol.L⁻¹, um valor muito superior ao fármaco de referência pentamidina, cujo IC₅₀ foi de 10±4,44μmol.L⁻¹, sendo portanto menos eficaz (Esquema 22) (DOS SANTOS et al., 2011b).

No trabalho seguinte, substituições foram realizadas no sistema 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxiimidamida, em busca de resultados mais promissores. A substituição da amidina acíclica por imidazolina (amidina cíclica) gerou quatorze derivados inéditos do sistema 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazol. Desses derivados, o composto contendo um átomo de hidrogênio na posição 5 do anel pirazólico e um átomo de bromo na posição 4 do núcleo benzênico (R₄=H e R₃=4-Br) apresentou um IC₅₀ = 30±5,5μmol.L⁻¹, ou seja, uma redução de cerca de três vezes no valor de IC₅₀ com relação ao análogo contendo a amidina acíclica. Outro derivado com grupo amino na posição 5 do anel pirazólico (R₄=NH₂) e dois átomos de cloro nas posições 3 e 5 do núcleo benzênico (R₃=3,5-diCl) apresentou uma inibição significativa na atividade antileishmania, com IC₅₀=15,5±6,8μmol.L⁻¹ (Esquema 22), contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, além de apresentar uma menor citotoxicidade *in vivo* (DOS SANTOS et al., 2011a).



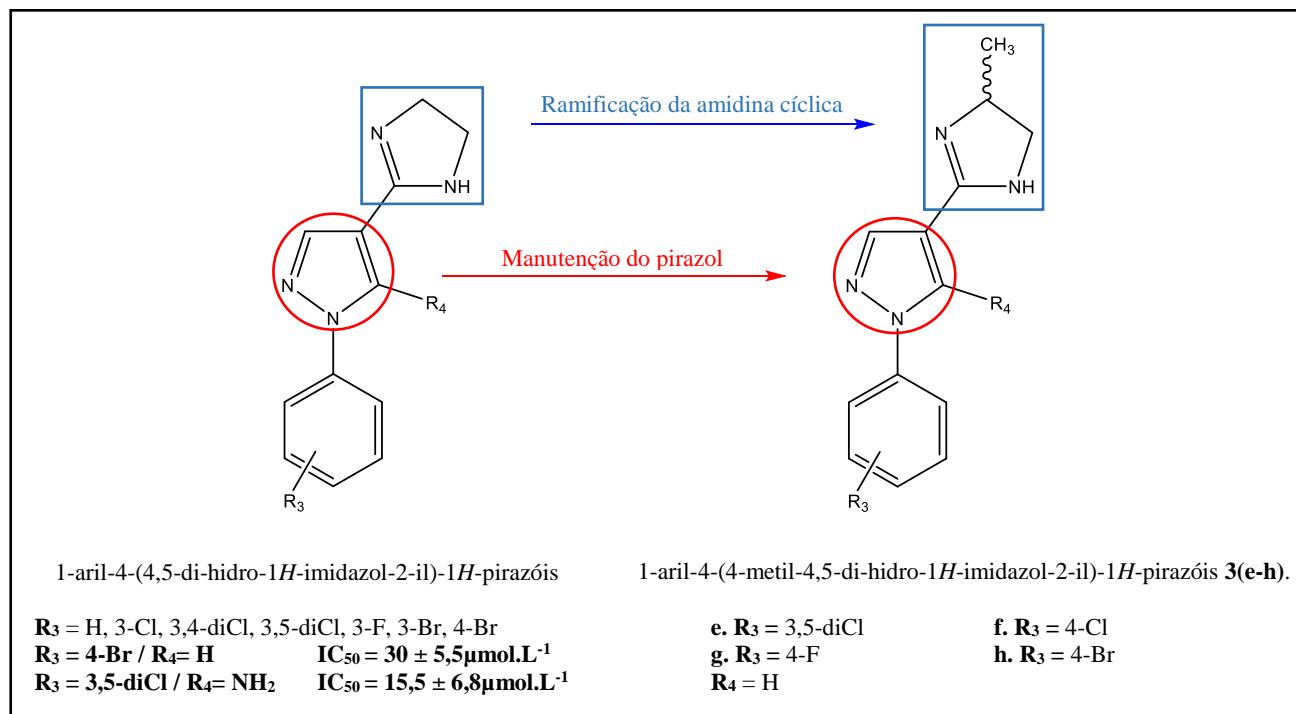
Esquema 22: Estruturas dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxiimidamidas e 1-aryl-4-(di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis.

Deste modo, partindo dos bons resultados de IC₅₀ dos derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa (DOS SANTOS et al., 2011a), e da importância do tiofeno na indústria farmacêutica, conforme discutido no item 1.2.1.2, e quanto aos resultados promissores de atividade antileishmania de derivados tiofénicos citados no trabalho de Mohareb e Fahmy publicado em 2013, parte deste trabalho foi planejado a partir da modificação estrutural, através de um bioisosterismo de anel, substituindo o núcleo pirazólico pelo tiofênico e mantendo o núcleo imidazolina, sintetizando quatro derivados inéditos do sistema 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol (Esquema 23).



Esquema 23: Estruturas dos derivados 1-aryl-4-(di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis e 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis 1(a-d) e 2(a-d).

Ainda neste contexto, planejou-se a síntese de quatro derivados inéditos do sistema (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis, partindo também dos bons resultados de IC₅₀ dos derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa (DOS SANTOS et al., 2011a), substituindo a 2-imidazolina pela 4-metil-2-imidazolina, mistura racêmica, e mantendo o núcleo pirazólico (Esquema 24).



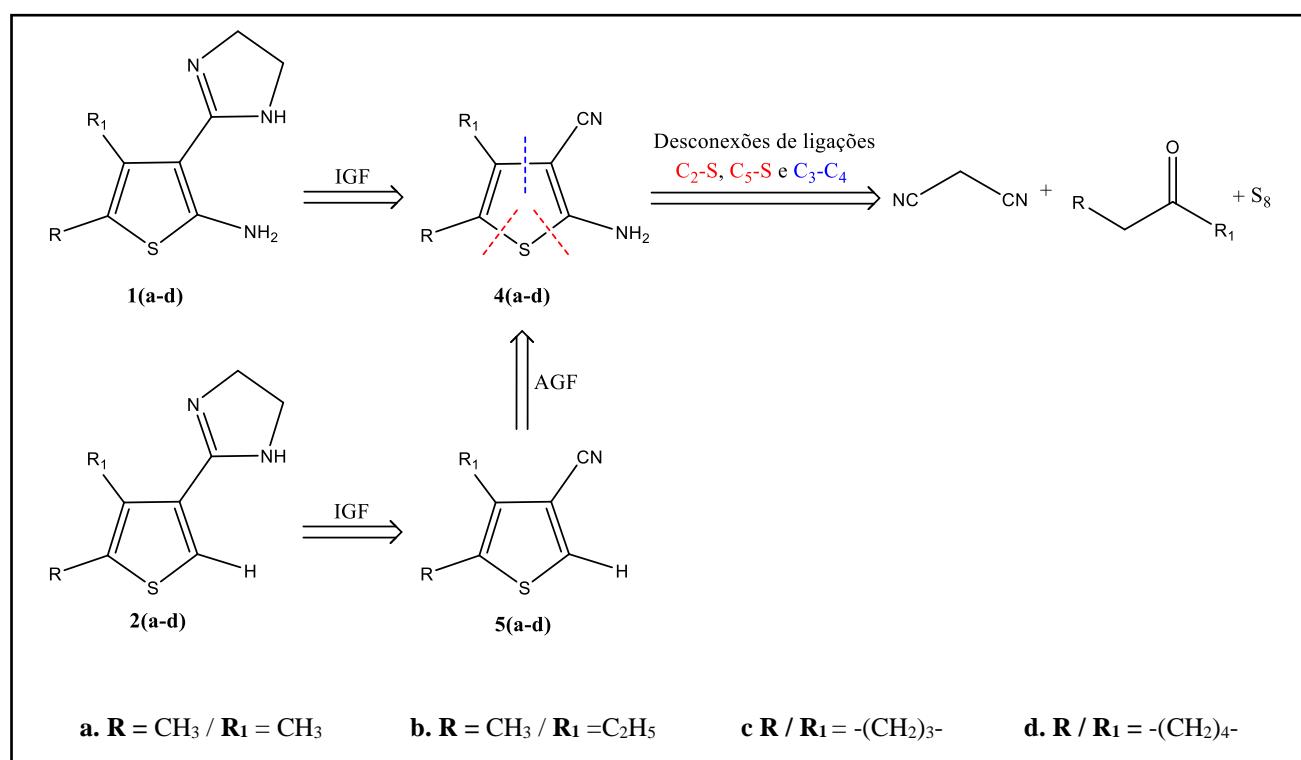
Esquema 24: Estruturas dos derivados 1-aryl-4-(di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis e (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)**.

4. Metodologias

4.1. Metodologias de Síntese

4.1.1. Análise Retrossintética 1:

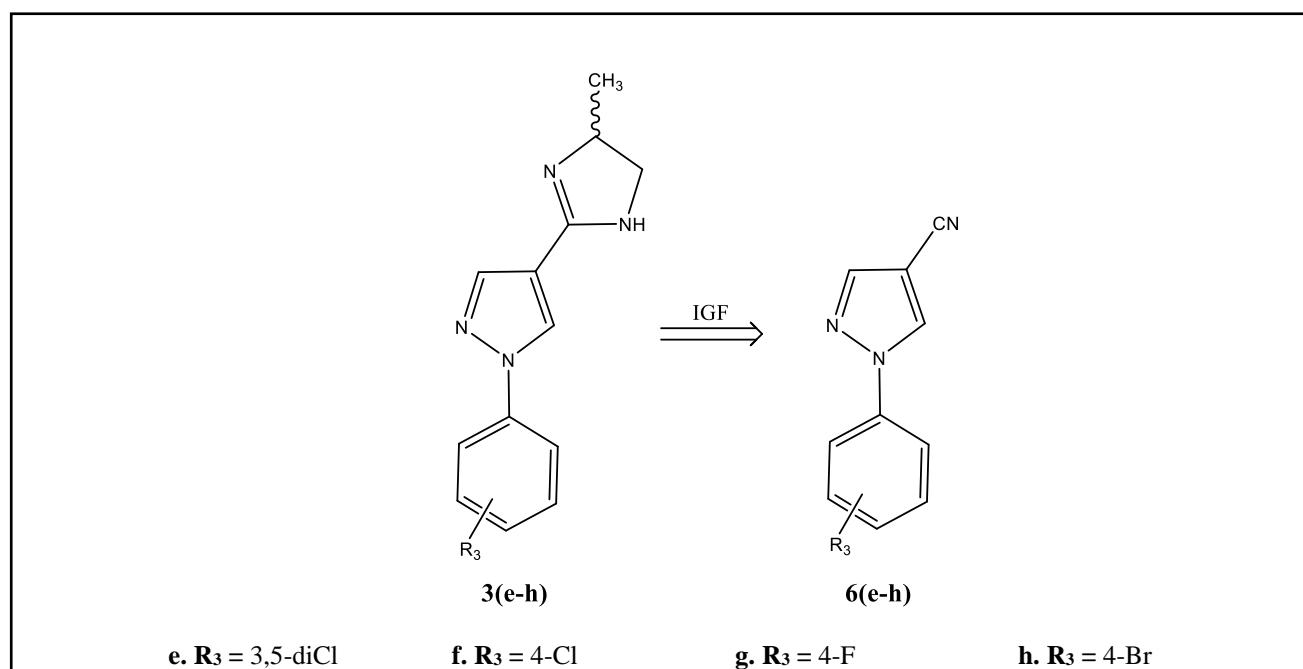
Os derivados inéditos 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)** e 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **2(a-d)** foram planejados a partir da interconversão de grupo funcional (IGF) dos intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** e tiofeno-3-carbonitrilas **5(a-d)**, respectivamente. Os intermediários **4(a-d)** foram delineados a partir da adição de grupo funcional (AGF) amino aos intermediários **5(a-d)**. As desconexões das ligações carbono/enxofre C₂-S e C₅-S, e a desconexão da ligação carbono/carbono C₃-C₄ dos intermediários **4(a-d)**, originaram as matérias-primas malononitrila, enxofre elementar e as cetonas ou aldeídos correspondentes (Esquema 25).



Esquema 25: Retroanálise para a síntese dos produtos finais 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)** e 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **2(a-d)**.

4.1.2. Análise Retrossintética 2:

Os derivados inéditos (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)** foram planejados a partir da interconversão de grupo funcional (IGF) dos intermediários 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **6(e-h)** (Esquema 26).



Esquema 26: Retroanálise para a síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)**.

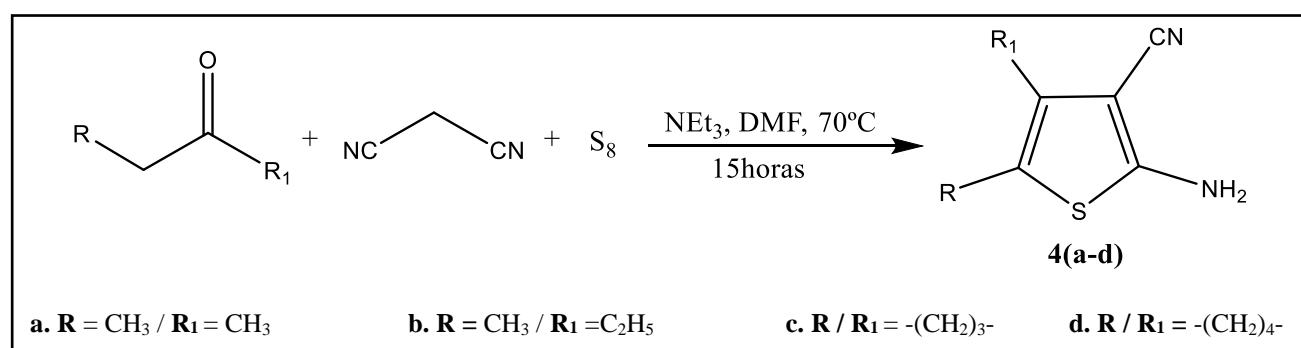
4.1.3. Rota sintética 1:

4.1.3.1. Primeira etapa: síntese dos derivados 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)**.

4.1.3.1.1. Metodologia A: Método Convencional.

Em um balão de 100mL, adaptado com condensador de refluxo e um balão com atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 4,0402 gramas (0,055 mol) de butan-2-ona, 3,6301 gramas (0,055 mol) de malononitrila, 21,2702 gramas (0,083 mol) de enxofre elementar, 5,6 mL (0,055 mol) de trietilamina e 20 mL de DMF (Esquema 27) (HUANG et al., 2011; YEN; WANG, 2004). A mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento, à temperatura de 70°C, por aproximadamente 15 horas. Após o término da reação, evidenciado por CCF, o produto foi filtrado à vácuo em papel de filtro retirando o excesso de enxofre. Logo após, o DMF foi retirado no rotaevaporador. Em seguida, foi preparada uma coluna cromatográfica para a purificação do produto formado. Para a coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel 60Å, 230-400 mesh. O empacotamento da sílica na coluna foi feito com hexano. Uma mistura de hexano/clorofórmio 6:4 foi utilizada como eluente na separação do produto formado **4a** (HUANG et al., 2011; YEN; WANG, 2004). Os derivados **4b**, **4c** e **4d** foram sintetizados e purificados analogamente ao derivado **4a**.

Os rendimentos não foram satisfatórios para os derivados supracitados, e todos foram de difícil purificação. Em busca de melhores resultados, sintetizou-se os derivados **4(a-d)** pela metodologia B, descrita a seguir.

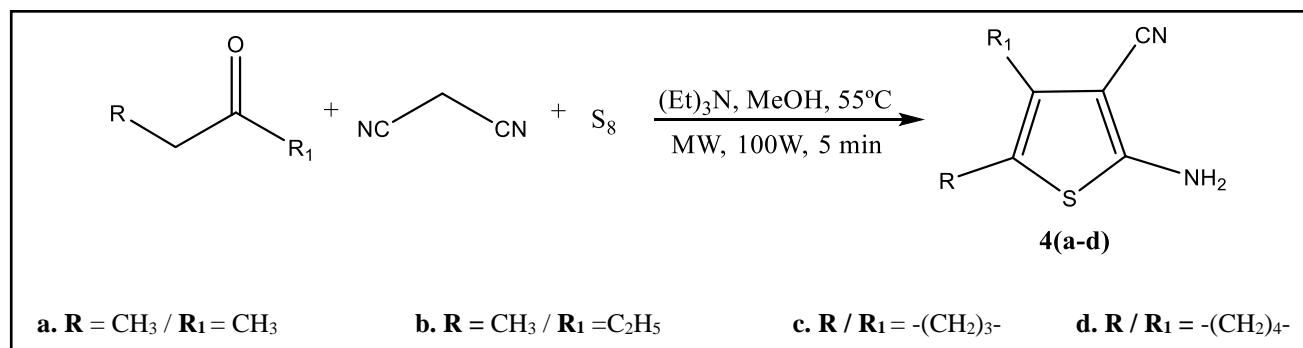


Esquema 27: Síntese dos intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)**, através da metodologia A.

4.1.3.1.2. Metodologia B: Irradiação por micro-ondas.

Em um balão de 50mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 2,0001 gramas (0,028 mol) de butan-2-ona, 1,8280 gramas (0,028 mol) de malononitrila, 7,0900 gramas (0,028 mol) de enxofre elementar, 2,8mL (0,028 mol) de trietilamina e 15 mL de metanol (Esquema 28). A mistura foi submetida a irradiação por micro-ondas (Discover CEM) durante 5 minutos, a uma potência fixa de 100W, em sistema aberto, atingindo uma temperatura máxima de 55°C (HESSE; PERSPICACE; KIRSCH, 2007; SRIDHAR et al., 2007). Após o término da reação, evidenciado por CCF, o produto foi filtrado à vácuo, em papel de filtro, retirando o excesso de enxofre. Logo após, o metanol foi retirado no rotaevaporador e posteriormente foi preparada uma coluna cromatográfica para a purificação do mesmo.

Para a coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel 60Å, 230-400 mesh. O empacotamento da sílica na coluna foi feito com hexano. Uma mistura de hexano/clorofórmio 8:2 foi utilizada como eluente na separação do produto formado **4a** (HESSE; PERSPICACE; KIRSCH, 2007; SRIDHAR et al., 2007). Todos os derivados **4(a-d)** foram sintetizados por essa metodologia.

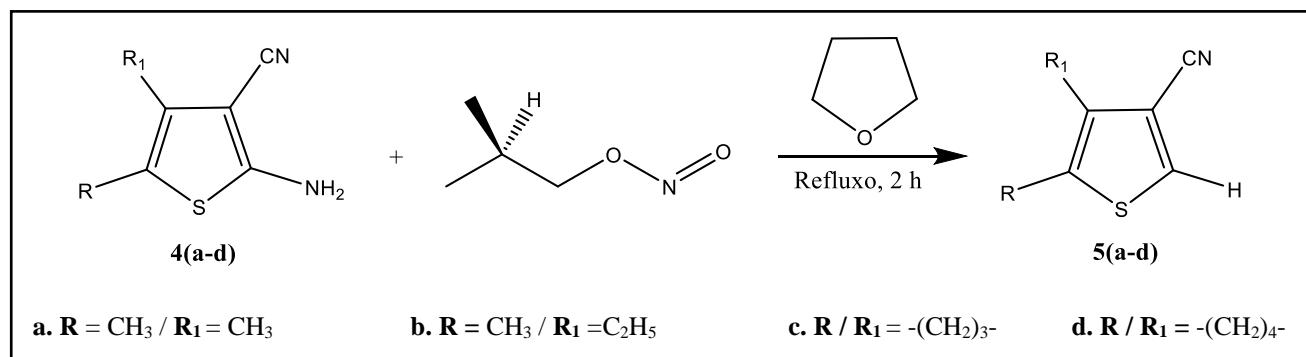


Esquema 28: Síntese dos intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)**, através da metodologia B.

4.1.3.2. Segunda etapa: síntese dos derivados tiofeno-3-carbonitrilas **5(a-d)**.

Em um balão de 50mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 18mL de THF e 3mL de nitrito de isobutila. A mistura foi submetida à agitação magnética e aquecimento, até entrar em refluxo. Após 20 minutos do início do refluxo adicionou-se 0,6003 grama (0,004 mol) do derivado 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4d**. Deixou-se a mistura sob refluxo e agitação magnética, por aproximadamente 2 horas (Esquema 29) (CADOGAN; MOLINA, 1973; FARIA et al., 2013). Após o término da reação, evidenciado por CCF, o balão foi levado ao rotaevaporador para retirar o THF e o excesso de nitrito de isobutila. Em seguida, solubilizou-se o conteúdo do balão em éter

etílico e preparou-se uma coluna cromatográfica para a purificação do mesmo. Para a coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel 60Å, 230-400 mesh. O empacotamento da sílica na coluna foi feito com hexano. Uma mistura de hexano/clorofórmio 8:2, variando-se a polaridade até 4:6, foi utilizada como eluente na separação do produto formado **5d**. As tentativas de síntese foram realizadas para todos os derivados **5(a-d)**, porém apenas o derivado **5d** foi obtido conforme discutido no item 5.1.2. Após o término da coluna cromatográfica evidenciado por CCF, os derivados **5(a-c)** não foram purificados. Realizou-se também a tentativa de síntese dos derivados **5(a-c)** utilizando clorofórmio (CHCl_3) como fonte de hidrogênio, ao invés do THF uma vez que, nosso grupo de pesquisa já utilizou esta metodologia em reações de desaminação aprótica, porém os produtos não foram obtidos.



Esquema 29: Síntese dos intermediários tiofeno-3-carbonitrilas **5(a-d)**.

4.1.3.3. Terceira etapa: tentativa de síntese dos produtos finais planejados 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)**, e obtenção dos produtos finais inéditos 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tionas **7(a,d)**.

As técnicas empregadas para elucidação estrutural mostraram que os produtos finais **1(a-d)** propostos não foram obtidos. Contudo, obteve-se produtos também inéditos derivados do sistema 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tionas **7(a,d)** (Esquema 30), conforme discutido no item 5.1.3.

- Síntese do derivado **7a**:

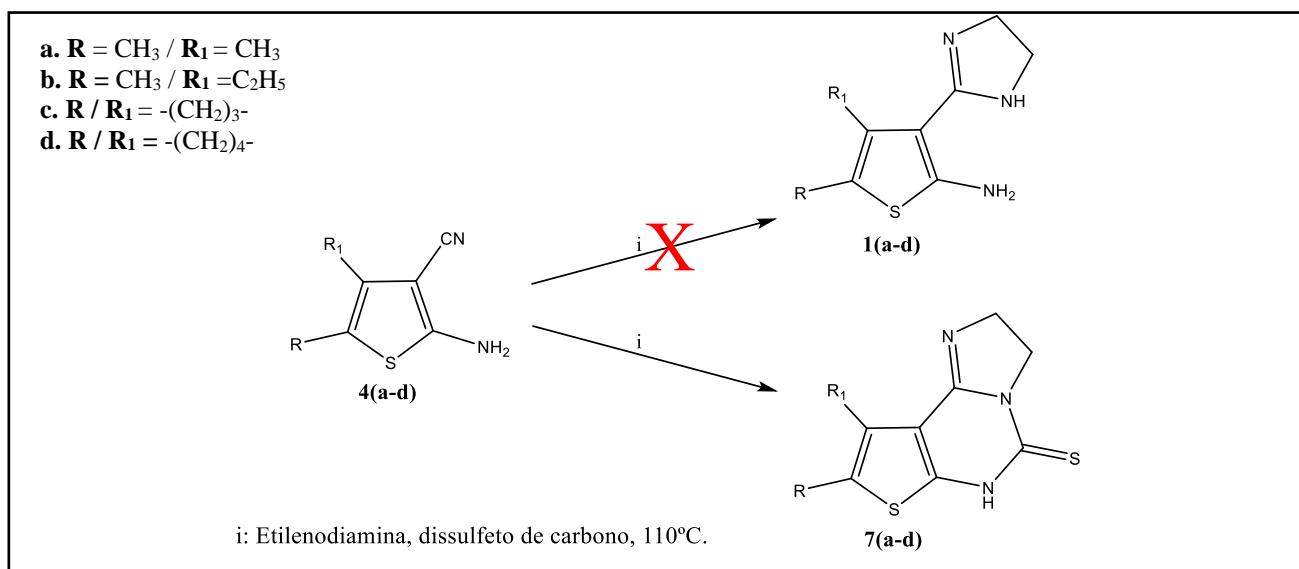
Em um balão de 25mL, adicionou-se 0,2500 grama (0,002 mol) do derivado 2-aminotiofeno-3-carbonitrila **4a** e 1,8mL de etilenodiamina. Logo após, adicionou-se lentamente 8 gotas de dissulfeto de carbono sob agitação magnética. Posteriormente a reação foi submetida ao aquecimento

até atingir a temperatura de 110°C, mantida por 25 horas (Esquema 30) (DOS SANTOS et al., 2011a). Após o término da reação, evidenciado por CCF, o produto formado foi filtrado a vácuo em funil com placa sinterizada e, em seguida, foi preparada uma coluna cromatográfica para a purificação do mesmo. Para a coluna cromatográfica foi utilizada sílica gel 60Å, 230-400 mesh. O empacotamento da sílica na coluna foi feito com hexano. Uma mistura de hexano/clorofórmio 8:2, variando-se a polaridade até 4:6, foi utilizada como eluente na separação do produto formado **7a**.

Os derivados **7b** e **7c** foram sintetizados de forma análoga ao derivado **7a**, porém em ambos foram identificados diversos subprodutos através das análises de CCF. Mesmo assim, tentou-se a separação por coluna cromatográfica. O empacotamento da sílica na coluna foi feito com heptano e uma mistura de heptano/acetato de etila 8:2, variando-se a polaridade até 4:6; a mesma mistura foi utilizada como eluente na tentativa de separação dos produtos formados. Contudo, a purificação não foi efetiva, sendo necessária a otimização da metodologia de síntese visando reduzir a formação de subprodutos.

- Síntese do derivado **7d**:

Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,4001 grama (0,002 mol) do derivado 2-aminotifeno-3-carbonitrila **4d** e 3,0 mL de etilenodiamina. Logo após, adicionou-se lentamente 12 gotas de dissulfeto de carbono sob agitação magnética, e aqueceu-se a mistura até atingir a temperatura de 110°C (Esquema 30) (DOS SANTOS et al., 2011a). Após 22 horas de reação observou-se por CCF que ainda havia matéria-prima. Portanto, adicionou-se mais 0,5 mL de etilenodiamina e 5 gotas de dissulfeto de carbono, deixando a reação sob agitação e aquecimento a 110°C por mais 20 horas. Novamente observou-se por CCF a presença de matéria-prima. Do mesmo modo, adicionou-se mais 1,0mL de etilenodiamina e 6 gotas de dissulfeto de carbono, deixando a reação por mais 24 horas nas mesmas condições. Após o término da reação, evidenciado por CCF, o conteúdo do balão foi vertido em aproximadamente 20 mL de uma mistura água/gelo e realizou-se a filtração a vácuo em funil com placa sinterizada, obtendo o produto final **7d**.

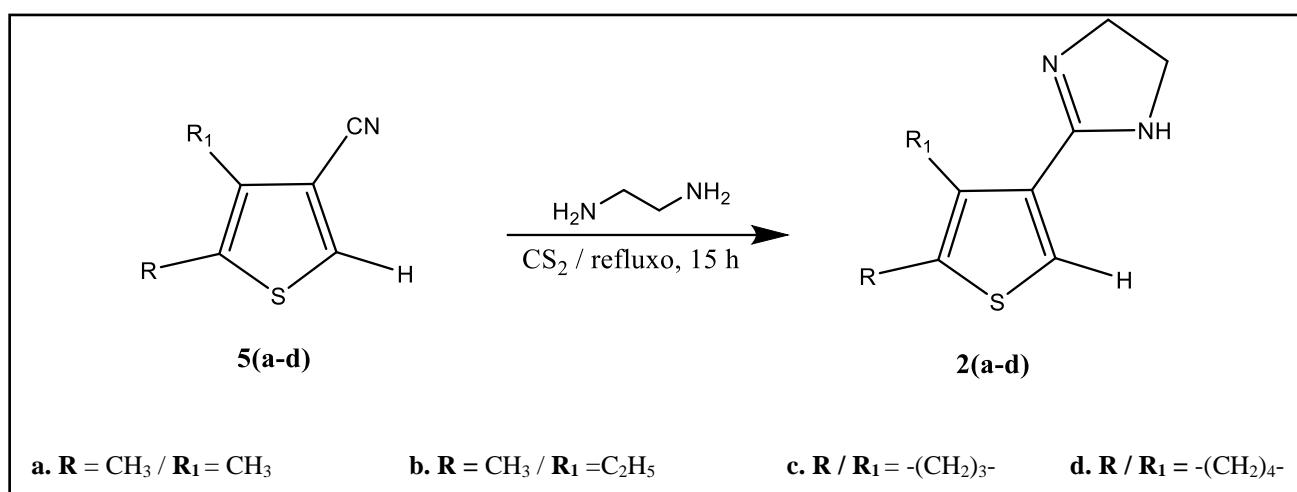


Esquema 30: Síntese dos produtos finais planejados **1(a-d)** e dos produtos obtidos **7(a-d)**.

É importante ressaltar que nas metodologias empregadas na obtenção dos produtos **7a** e **7d** não observou-se nenhuma mancha na CCF, durante toda a reação, além das manchas referentes às matérias-primas **4a** e **4d** e as manchas dos produtos formados **7a** e **7d**.

4.1.3.4. Quarta etapa: síntese dos produtos finais 2-(tiofeno-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **2(a-d)**.

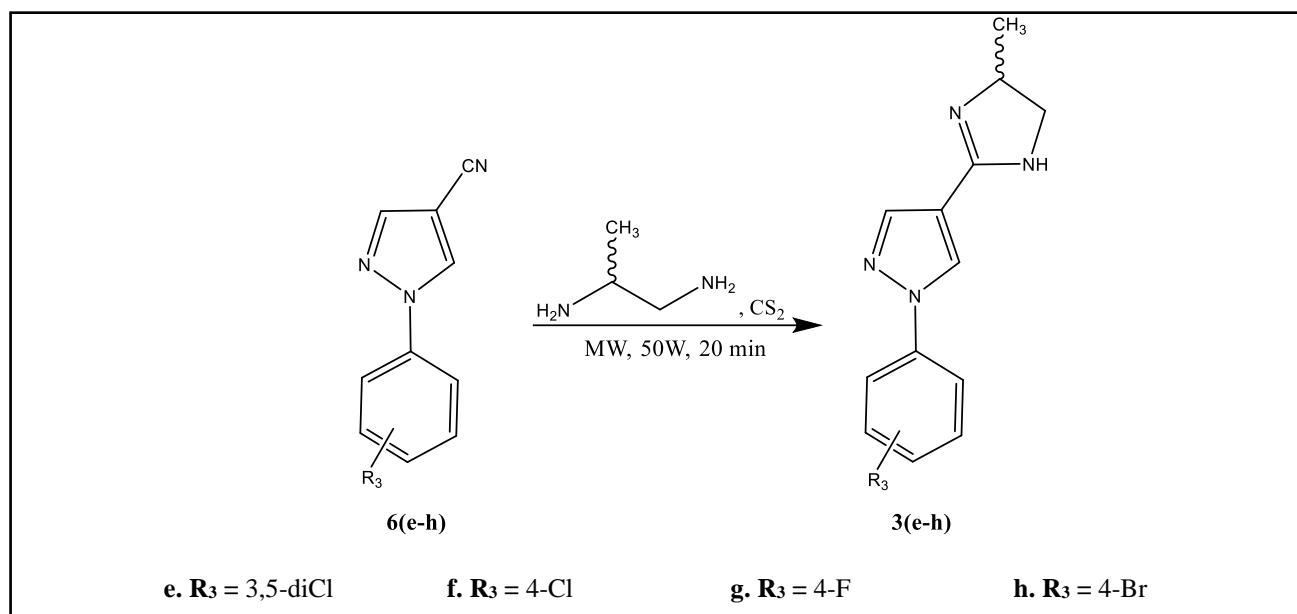
Em um balão de 25 mL, adicionou-se 0,1810 grama (0,001 mol) do derivado tiofeno-3-carbonitrila **5d** e 1,3 mL de etlenodiamina. Logo após, adicionou-se lentamente 5 gotas de dissulfeto de carbono sob agitação magnética. Em seguida, a reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo, durante 15 horas (Esquema 31). Após o término da reação, evidenciado por CCF, o conteúdo do balão foi vertido em aproximadamente 20 mL de água gelada e realizou-se a filtração a vácuo, em papel de filtro, obtendo-se o produto final **2d**. Os intermediários **5(a-c)** não foram obtidos, não sendo possível realizar a síntese dos produtos finais **2(a-c)**.



Esquema 31: Síntese dos produtos finais **2(a-d)**.

4.1.4. Rota sintética 2: Síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)**.

Em um balão de 25mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 0,2971 grama (0,001mol) do derivado **6e**, 2,1mL de (\pm)-1,2-diaminopronano e 6 gotas de dissulfeto de carbono, sob agitação magnética. A mistura foi submetida a irradiação por micro-ondas (Discover CEM) durante 20 minutos, a uma potência fixa de 50W em sistema aberto, atingindo a temperatura máxima de 100°C (Esquema 32). Após o término da reação, evidenciado por CCF, o produto foi vertido em água gelada, houve formação de sólido que posteriormente foi recristalizado em uma mistura de água/etanol. Todos os derivados **3(e-h)** foram sintetizados por essa metodologia. No caso do derivado **3e** a recristalização não foi efetiva, procedendo assim a tentativa de separação por coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 60Å, 70-230 mesh. O empacotamento da sílica na coluna foi realizado com acetato de etila, que também foi utilizado como eluente.



Esquema 32: Síntese dos produtos finais (\pm) -1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)**.

4.2. Elucidação Estrutural

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

4.2.1. Determinação do Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em triplicata no aparelho da marca Fisatom, modelo 431, no Laboratório de Síntese Orgânica (LABSINTO) e no Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas (LASIMBIO) / CEIIMB / UNIFEI – Itajubá.

4.2.2. Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT/IR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no aparelho Spectrum 100 da PerkinElmer, com sistema ATR (diamante-ZnSe) no Laboratório de Espectroscopia do CEIIMB e na Central Analítica / UNIFEI –Itajubá.

4.2.3. Espectrometria de Massas (ESI)

As análises foram realizadas em aparelho do tipo Micromass/Waters, com ionização por eletrospray (ESI-MS), e analisador quadrupolo, na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

4.2.4. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Realizadas com ionização por eletrospray de alta resolução em equipamento MicroToF Bruker Daltonics, na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

4.2.5. Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM)

Os cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo gasoso acoplado à um espectrômetro de massas (CG-EM) da marca Agilent, modelo 7890A. A coluna utilizada foi HP-5 da Agilent, com 30m de comprimento, 0,25mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm. A injeção da amostra foi de 1µL, 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 da UNIFEI – Itajubá.

4.2.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

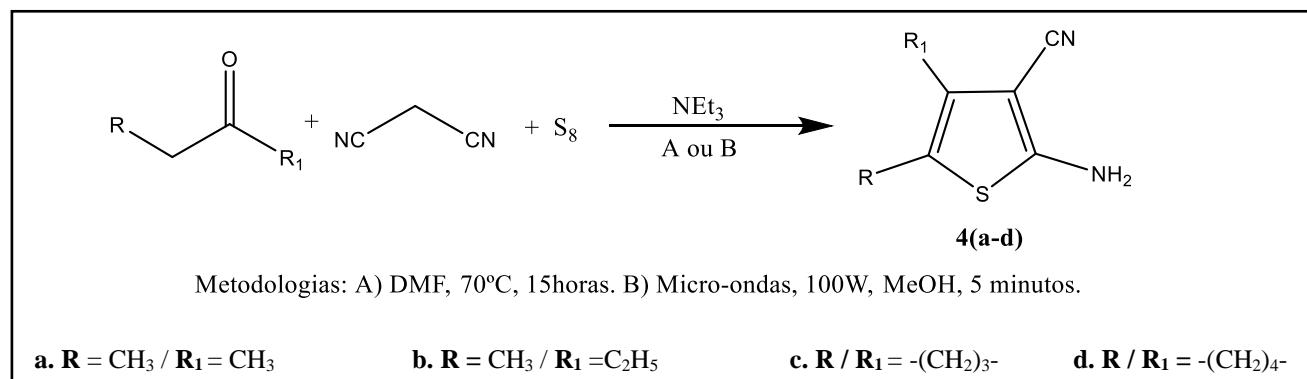
As espectroscopias de RMN-¹H (400 MHz ou 500 MHz), RMN-¹³C (100 MHz) e DEPT-135 foram realizadas no instrumento BRUKER Advance, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) ou dimetilsulfóxido deuterado [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] como solvente e tetrametilsilano (TMS – $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) como padrão interno, na Central Analítica da FIOCRUZ/RJ.

5. Resultados e discussão

5.1. Rota Sintética 1:

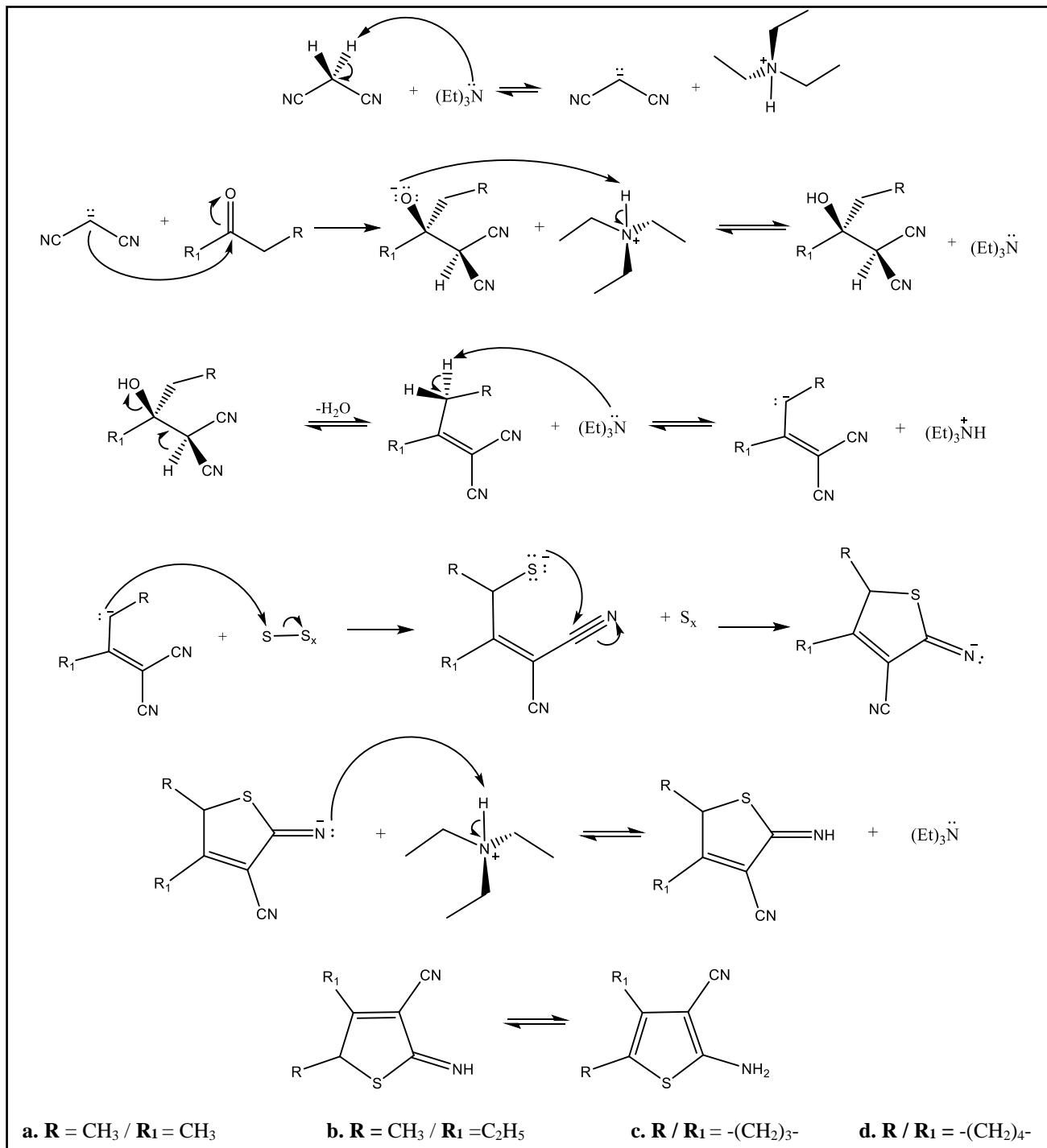
5.1.1. Primeira etapa: síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)**.

Na primeira etapa, a síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** consistiu na reação entre uma cetona ou aldeído com malononitrila e enxofre elementar, na presença de trietilamina (Esquema 33), de acordo com as metodologias descritas nos itens 4.1.3.1.1 e 4.1.3.1.2.



Esquema 33: Síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** utilizando as metodologias A e B.

O mecanismo de reação para a síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** (Esquema 34) inicia a partir da reação ácido/base entre trietilamina e malononitrila, com a desprotonação do átomo de carbono vizinho aos grupos nitrilas. Em seguida, malononitrila desprotonada faz uma adição nucleofílica ao átomo de carbono da carbonila da cetona ou do aldeído utilizado, formando um alcóxido. O mecanismo procede com a eliminação de água e subsequente formação de um carbânion no sistema α,β -insaturado, que por sua vez realiza uma substituição nucleofílica na molécula de enxofre. Após, ocorre a ciclização através da ligação do átomo de enxofre ao átomo de carbono de uma das nitrilas. Por fim, um tautomerismo prototrópico imina/enamina gera os produtos **4(a-d)**.



Esquema 34: Mecanismo proposto para a síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)**.

Na metodologia A, todos os produtos **4(a-d)** foram sintetizados com rendimentos baixos, na faixa de 3 a 20% (Tabela 2). Todos os derivados sintetizados foram de difícil purificação. Realizou-se então a síntese dos derivados 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** utilizando a metodologia B,

conforme descrita no item 4.1.2.2. Nesta metodologia os produtos foram obtidos com rendimentos na faixa de 24 a 70% (Tabela 2).

Os valores da faixa de fusão encontrados para o derivado **4a** foram de 128-131°C pela metodologia A e de 122-124°C pela metodologia B. A metodologia A apresentou um valor próximo ao reportado por Selles e colaboradores em 2005 (130-134°C). Para o derivado **4b** os valores da faixa de fusão foram de 102-104°C e 92-94°C, pelas metodologias A e B, respectivamente. Os valores encontrados foram distantes dos publicados por Gewald, Schinke e Bottcher em 1965 (155-159°C) e Bhuiyan em 2009 (80-82°C). Vale a pena ressaltar que o ponto de fusão depende do solvente utilizado na técnica de purificação, o que influencia na formação do arranjo cristalino. A faixa de fusão do derivado **4c**, sintetizado pela metodologia A, não foi determinado, já pela metodologia B, o valor encontrado foi de 154-156°C, um valor próximo ao mencionado por Sridhar e colaboradores em 2007 (151°C). O derivado **4d** apresentou faixas de fusão de 137-139°C e 144-145°C, pelas metodologias A e B, respectivamente, sendo que o produto obtido pela metodologia B apresentou um valor mais próximo do relatado no trabalho de Sridhar e colaboradores em 2007 (147°C) (Tabela 2). Para todos os derivados **4(a-d)**, tanto quanto pela metodologia A quanto pela metodologia B, as faixas de fusão variaram de 2°C a 3°C indicando um grau de pureza relativamente alto nos produtos obtidos, confirmados pelas análises de RMN e CG/EM discutidas adiante.

Tabela 2: Rendimentos e faixas de fusão dos derivados **4(a-d)**, metodologias A e B.

		4a R = CH ₃ / R ₁ = CH ₃	4b R = CH ₃ / R ₁ = C ₂ H ₅	4c R / R ₁ = -(CH ₂) ₃ -	4d R / R ₁ = -(CH ₂) ₄ -
Rendimento (%)	Met. A	5	3	---	20
	Met. B	24	39	70	33
Ponto de fusão Experimental (°C)	Met. A	128-131	102-104	---	137-139
	Met. B	122-124	92-94	154-156	144-145
Ponto de fusão Literatura (°C)	---	130-134 ^a	155-159 ^b 80-82 ^c	151 ^d	147 ^d

^a SELLES et al., 2005.

^b GEWALD; SCHINKE; BOTTCHER, 1965.

^c BHUIYAN; RAHMAN; ISLAM, I 2009.

^d SRIDHAR et al., 2007.

A caracterização dos intermediários **4(a-d)** foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho (FT/IR). Os espectros de absorção na região do infravermelho (Anexos – Espectros 1 a 4), foram obtidos para os derivados **4(a-d)** e as principais absorções estão apresentadas na tabela 4 e descriptas a seguir.

O estiramento assimétrico (ν_{as}) associado ao grupo amino (NH_2) gerou uma banda de absorção na faixa de 3444 a 3425 cm^{-1} ; o estiramento simétrico (ν_s) associado ao mesmo grupo gerou uma banda entre 3333 e 3316 cm^{-1} , e ainda foi gerada uma banda relativa à deformação angular no plano (δ) de NH_2 entre 1627 e 1607 cm^{-1} , além de uma banda na faixa de 3218 a 3205 cm^{-1} , referente a harmônica de $\delta \text{ NH}_2$.

As absorções na faixa de 2196 a 2189 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento (ν) do grupo ciano ($\text{C}\equiv\text{N}$). Os ν referentes às ligações $\text{C}=\text{C}$ geraram absorções na faixa de 1590 a 1506 cm^{-1} . As absorções relativas aos ν_{as} e ν_s da ligação C-H(sp^3) geraram bandas na faixa de 2974 a 2854 cm^{-1} .

Tabela 3: Principais absorções na região do infravermelho (cm^{-1}) dos derivados **4(a-d)**.

Grupo	Movimento Vibracional	4a R = CH_3 / R ₁ = CH_3	4b R = CH_3 / R ₁ = C_2H_5	4c R / R ₁ = -(CH_2) ₃ -	4d R / R ₁ = -(CH_2) ₄ -
NH_2	ν_{as}	3432	3425	3427	3444
NH_2	ν_s	3333	3316	3330	3326
NH_2	Harmônica da δ	3217	3211	3218	3205
NH_2	δ	1607	1627	1610	1615
$\text{C}\equiv\text{N}$	ν	2189	2196	2192	2194
$\text{C}=\text{C}$	ν	1552 a 1526	1586 a 1523	1573 a 1506	1590 a 1518
C-H(sp^3)	ν_{as} e ν_s	2964 a 2857	2974 a 2874	2956 a 2858	2957 a 2854

As análises por Espectroscopia de RMN-¹H, RMN-¹³C e DEPT-135 confirmaram a formação dos produtos 2-aminotifeno-3-carbonitrilas **4(a-d)**.

-Análises do derivado **4a** (Figura 43) (Anexos – Espectros 5 a 7).

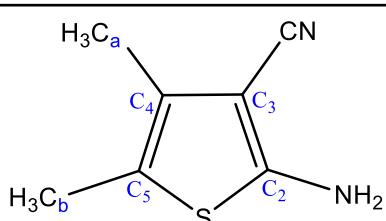


Figura 43: Estrutura do derivado 2-aminotifeno-3-carbonitrila **4a**.

Para os átomos de hidrogênio metílicos (CH_{3a} e CH_{3b}) do derivado **4a** esperava-se um simpleto, porém foram identificados dois falsos dupletos com deslocamento químico (δ) 2,00 e 2,12 ppm e com constante de acoplamento (J^5) 0,9 e 0,8 Hz, respectivamente. Devido troca rápida com

deutério, ocorreu o alargamento do sinal simpleto referente aos átomos de hidrogênio do NH₂ na linha base, e não foi possível observar o sinal (Espectro 5).

No espectro de RMN-¹³C foram observados sinais correspondentes a 7 átomos de carbonos. O átomo de carbono C₂ foi identificado como um sinal com δ 158,9 ppm. O sinal com δ 90,9 ppm foi associado ao átomo de carbono C₃. Os átomos de carbonos C₄ e C₅ foram relacionados aos sinais com δ 115,8 e 129,7 ppm, respectivamente. Já os átomos de carbono metílicos dos grupos CH_{3a} e CH_{3b}, foram identificados com δ 12,8 e 12,4 ppm, respectivamente. E o sinal de δ 117,3 ppm foi atribuído ao átomo de carbono do grupo nitrila (CN) (Espectro 6). No espectro DEPT-135 foi possível confirmar os dois átomos de carbono metílicos (CH_{3a} e CH_{3b}), conforme esperado (Espectro 7).

-Análises do derivado **4b** (Figura 44) (Anexos – Espectros 8 a 10).

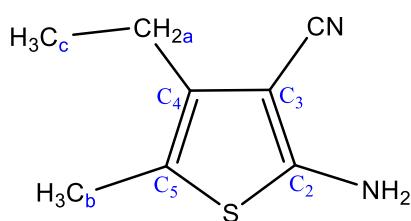


Figura 44: Estrutura do derivado 2-aminotiofeno-3-carbonitrila **4b**.

No espectro de RMN-¹H foram identificados os átomos de hidrogênio metílicos dos grupos CH_{3b} e CH_{3c} que geraram um simpleto com δ 2,17 ppm e um tripleto com δ 1,15 ppm e *J* 7,6Hz, respectivamente, enquanto os átomos de hidrogênio metilênicos (CH_{2a}) foram assinalados como um quarteto com δ 2,48 ppm e *J* 7,6Hz. O sinal simpleto com δ 4,58 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo amino (NH₂) (Espectro 8).

No espectro de RMN-¹³C foram observados sinais correspondentes a 8 átomos de carbonos. O sinal mais desblindado do espectro com δ 159,3 ppm foi associado ao átomo de carbono C₂. O átomo de carbono C₃ foi identificado com δ 89,9 ppm e os átomos de carbono C₄ e C₅ foram atribuídos aos sinais com δ 115,7 e 136,3 ppm, respectivamente. Os sinais com δ 12,2 e 14,3 ppm foram associados aos átomos de carbono metílicos dos grupos CH_{3b} e CH_{3c}, enquanto o átomo de carbono metilênico CH_{2a} foi assinalado com δ 21,0 ppm. Por fim, o átomo de carbono do grupo nitrila (CN) foi associado ao sinal com δ 117,0 ppm (Espectro 9). No espectro DEPT-135, foram identificados dois sinais para cima relativos aos átomos de carbono metílico (CH_{3b} e CH_{3c}) e um sinal para baixo relativo ao átomo de carbono metilênico (CH_{2a}) (Espectro 10).

-Análises do derivado **4c** (Figura 45) (Anexos –Espectros 11 a 13).

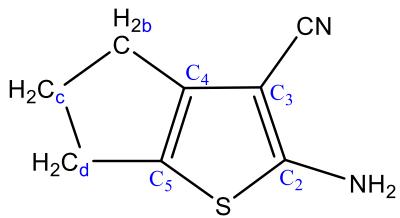


Figura 45: Estrutura do derivado 2-aminotiofeno-3-carbonitrila **4c**.

Os átomos de hidrogênio metilênicos $\text{CH}_{2\text{b}}$ e $\text{CH}_{2\text{d}}$ foram assinalados como um multiplet com δ na faixa de 2,68 a 2,77 ppm, e os átomos de hidrogênio metilênicos $\text{CH}_{2\text{c}}$ foram identificados como um multiplet com δ na faixa de 2,34 a 2,40 ppm. O sinal simpleto em δ 4,64 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio do grupo amino (Espectro 11). O sinal observado com δ 1,61 ppm é referente aos átomos de hidrogênio da água (H_2O) presente no solvente utilizado (CDCl_3).

No espectro de RMN- ^{13}C foram constatados 8 sinais. Os 4 sinais referentes aos átomos de carbono C_2 , C_3 , C_4 e C_5 foram identificados na região esperada para átomos de carbono de sistemas heterocíclicos aromáticos, com δ 165,2, 84,7, 125,2 e 142,0 ppm, respectivamente. Já os átomos de carbono dos grupos metilênicos $\text{CH}_{2\text{b}}$, $\text{CH}_{2\text{c}}$ e $\text{CH}_{2\text{d}}$, foram atribuídos aos sinais com δ 27,4, 28,5 e 29,3 ppm, respectivamente; os três sinais foram observados na região de δ esperada para átomos carbono sp^3 . O sinal com δ 115,6 ppm foi associado ao átomo de carbono do grupo nitrila (Espectro 12). Os três átomos de carbono metilênicos foram confirmados no espectro DEPT-135, onde foram identificados três sinais para baixo (Espectro 13).

-Análises do derivado **4d** (Figura 46) (Anexos – Espectros 14 a 16).

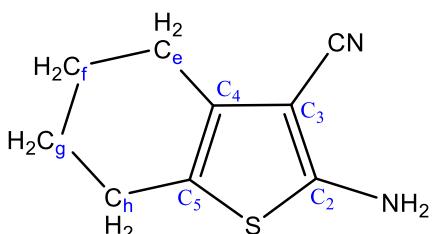


Figura 46: Estrutura do derivado 2-aminotiofeno-3-carbonitrila **4d**.

No espectro de RMN- ^1H foram identificados os átomos de hidrogênio metilênicos $\text{CH}_{2\text{e}}$ e $\text{CH}_{2\text{h}}$ como um multiplet com δ na faixa de 2,49 a 2,50 ppm, e os átomos de hidrogênio metilênicos

$\text{CH}_{2\text{f}}$ e $\text{CH}_{2\text{g}}$ foram atribuídos ao multiplet com δ na faixa de 1,76 a 1,86 ppm. O simpleto com δ 4,61 ppm foi associado aos átomos de hidrogênio do grupo NH_2 (Espectro 14).

No espectro de RMN- ^{13}C foram constatados 9 sinais referentes à átomos de carbono. Assim como nos derivados discutidos anteriormente os 4 sinais referentes aos átomos de carbono de sistemas aromáticos, no caso C_2 , C_3 , C_4 e C_5 , foram identificados com δ 160,1, 89,0, 120,9 e 132,6 ppm, respectivamente. Os sinais com δ 22,3, 23,6, 24,3 e 24,7 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono metilênico $\text{CH}_{2\text{e}}$, $\text{CH}_{2\text{f}}$, $\text{CH}_{2\text{g}}$ e $\text{CH}_{2\text{h}}$. E o átomo de carbono do grupo nitrila (CN) gerou um sinal que foi identificado com δ 115,6 ppm (Espectro 15). No espectro DEPT-135 foram identificados 4 sinais para baixo que confirmaram a presença dos quatro grupos metilênicos (Espectro 16).

Nos espectros de massas dos derivados **4a** e **4b** esperava-se o pico do íon molecular foi identificado com relação massa/carga (m/z) de 175,03 e 189,03, que correspondem ao pico $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Anexos - Espectros 17 e 18); para o derivado **4d** o pico do íon molecular foi identificado com m/z 179,05, observando a ocorrência da protonação do mesmo $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Espectro 20). Diversos outros sinais foram identificados nos espectros de massas (ESI) dos derivados **4a**, **4b** e **4d** como contaminantes presentes no equipamento (KELLER et al., 2008). Para o derivado **4c** foi realizada a análise de espectrometria de massas de alta resolução e o pico do íon molecular foi identificado com m/z 165,0484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Espectro 19) (Tabela 4).

Tabela 4: Análises de Espectrometria de Massas (ESI), dos derivados **4a**, **4b** e **4d** e Espectrometria de Massas de Alta Resolução do derivado **4c**.

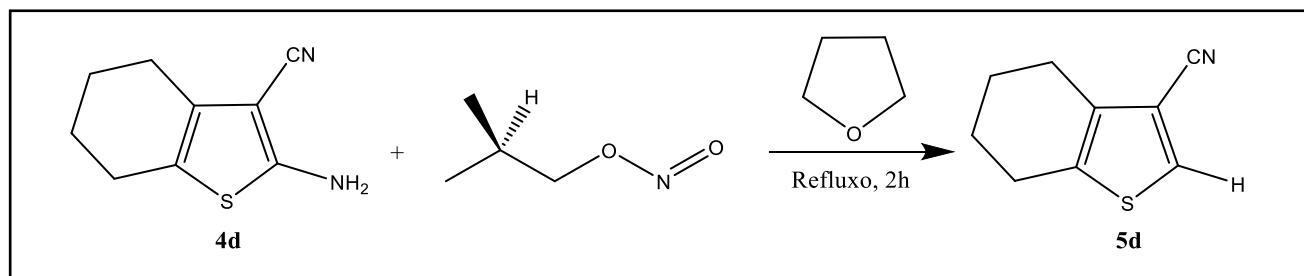
Produto	4a	4b	4c	4d
R/R₁	$\text{CH}_3 / \text{CH}_3$	$\text{CH}_3 / \text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_4-$
<i>m/z</i> teórico	175,04 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$	189,06 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$	165,0409 $[\text{M}+\text{H}]^+$	179,06 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$
<i>m/z</i> experimental	175,03 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	189,03 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	165,0484 $[\text{M}+\text{H}]^+$	179,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Alguns contaminantes	<i>n</i> -BBS: 236,08 Triton: 273,13; 332,09; 353,30; 381,6 Dibutilftalato: 301,17	<i>n</i> -BBS: 236,08 Triton: 381,3 Dibutilftalato: 301,17 Eurucamida: 360,10	Anidrido ftálico: 149,02 Metanol/Água: 205,08 Triton: 267,05 e 284,05	Cs-133: 132,5 Fenildimetilamina: 150,5 <i>n</i> -BBS: 231,4 Triton: 297,3; 353,6; 381,6 Polissiloxano: 429,3

Devido ao elevado número de picos obtidos nos espectros de massas (ESI), decidiu-se realizar também as análises de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM) para os derivados **4(a-d)**. Nos espectros dos derivados **4(a-d)** o pico do íon molecular foi

identificado com m/z 152,0, 166,0 164,0 e 178,3, respectivamente; todos os valores foram obtidos conforme esperado, confirmando a formação dos produtos em questão (Anexos - Espectros 21 a 24).

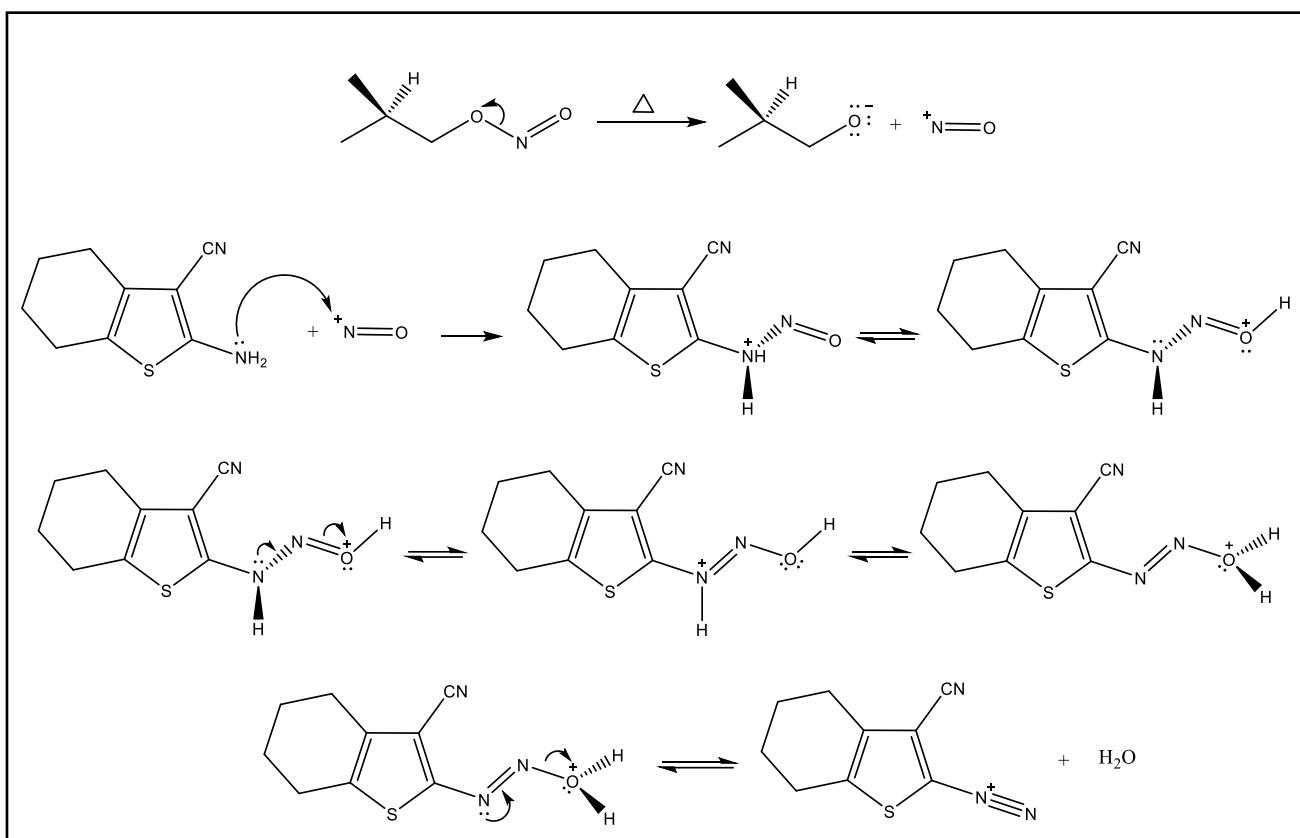
5.1.2. Segunda etapa: síntese dos derivados tiofeno-3-carbonitrilas 5(a-d).

Na segunda etapa, conforme já citado na metodologia item 4.1.3.2, apenas o derivado tiofeno-3-carbonitrila **5d** foi obtido. A síntese do mesmo consistiu na reação de desaminação aprótica do intermediário **4d**, através da reação com THF e nitrito de isobutila (Esquema 35).



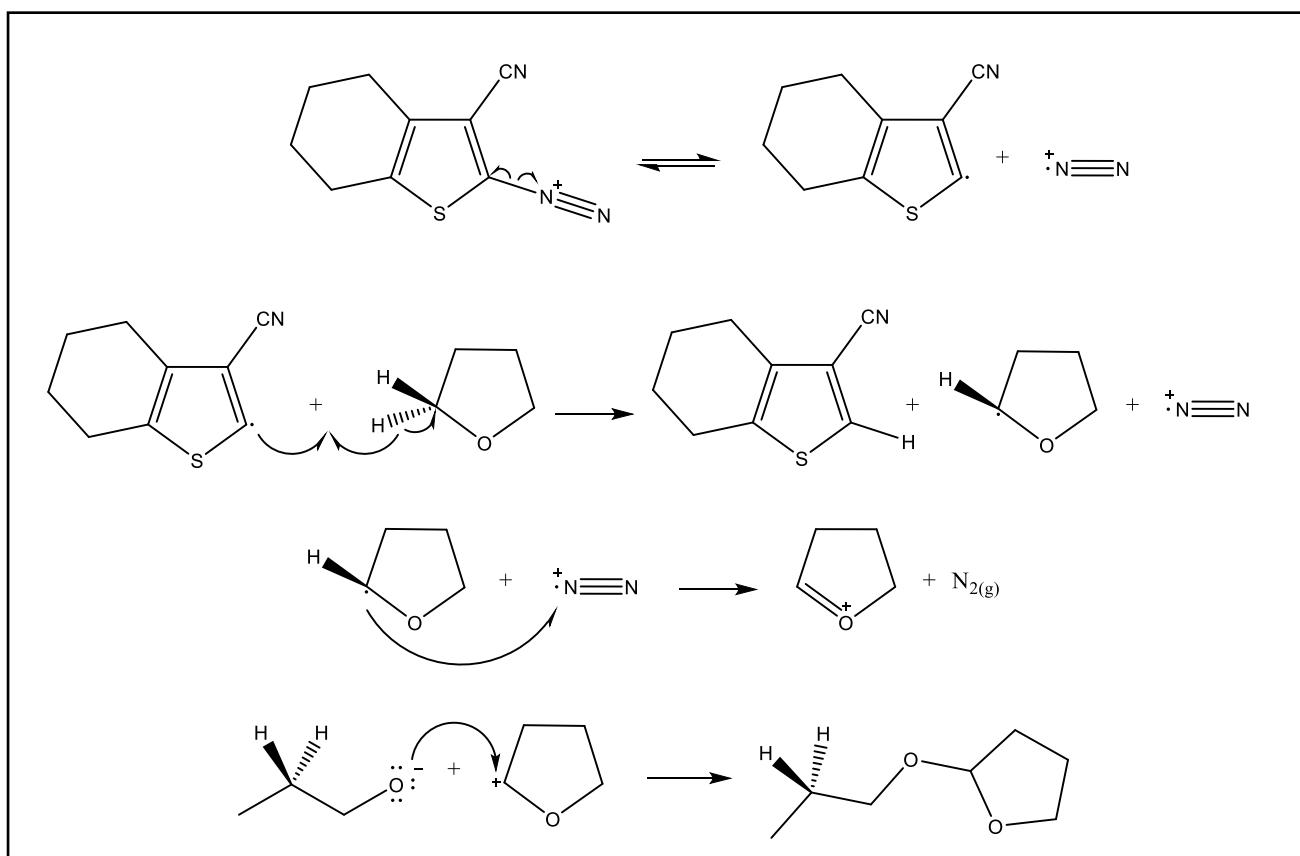
Esquema 35: Síntese do derivado tiofeno-3-carbonitrila **5d**.

O mecanismo proposto para a reação é dividido em duas etapas. A primeira etapa consiste na formação do sal de diazônio. Primeiramente ocorre a cisão heterolítica, devido ao aquecimento, da ligação entre os átomos de nitrogênio e oxigênio do nitrito de isobutila, formando o ânion isobutóxido e o cátion nitrosônio ($^+N=O$). Em seguida, o par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio do grupo amino faz uma adição nucleofílica ao nitrosônio e, após sucessivos equilíbrios ácido-base e eliminação de água (H_2O), forma-se o sal de diazônio (Esquema 36).



Esquema 36: Mecanismo de formação do sal de diazônio, via nitrito orgânico, na síntese do derivado tiofeno-3-carbonitrila **5d**.

No mecanismo proposto para a próxima etapa ocorre uma cisão homolítica entre o átomo de nitrogênio do diazônio e o átomo de carbono do anel tiofênico, com formação de radicais livres. O radical formado no anel tiofênico abstrai um átomo de hidrogênio do THF. Em seguida, os radicais livres formados transferem o elétron para o cátion-radical ($^+N\equiv N$) gerando cátion do THF e liberando $N_{2(g)}$. Posteriormente, o isobutóxido realiza uma adição nucleofílica ao cátion com formação do éter correspondente (Esquema 37).



Esquema 37: Proposta de mecanismo da reação de obtenção do derivado tiofeno-3-carbonitrila **5d**.

Os espectros na região do infravermelho (Anexos - Espectros 25 a 28) foram obtidos para os derivados **5(a-d)**, e as principais absorções estão na tabela 5.

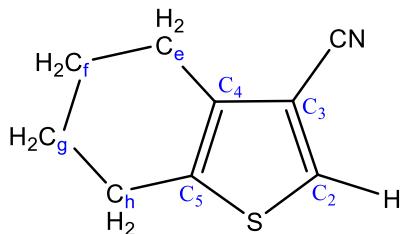
Os espectros na região do infravermelho dos derivados **5(a-d)** mostraram que a reação de desaminação ocorreu, pois não observou-se bandas relativas aos ν_{as} e ν_s e a absorção referente a δ ao grupo amino (NH_2) presente nos intermediários **4(a-d)** e as absorções na faixa de 2228 a 2219 cm^{-1} , foram atribuídas ao ν do grupo ciano ($\text{C}\equiv\text{N}$), também presente nos intermediários **4(a-d)** na faixa de 2196 a 2189 cm^{-1} . Os ν referentes aos grupos $\text{C}=\text{C}$ geraram bandas de absorções na faixa de 1557 a 1509 cm^{-1} . As absorções relativas aos ν_{as} e ν_s da ligação $\text{C}-\text{H}(\text{sp}^3)$ foram identificadas como bandas na faixa de 2982 a 2837 cm^{-1} .

No entanto, nos espectros dos derivados **5(a-c)** também foram identificadas bandas de absorções na faixa de 1722 a 1706 cm^{-1} , região típica de absorção de carbonila, sugerindo a presença contaminantes ou subprodutos, assim como a presença de bandas largas acima de 3000 cm^{-1} . Na tentativa de purificação destes derivados foram realizadas colunas cromatográficas, porém as frações recolhidas, de acordo com as CCF's, mostraram muitas manchas. Sendo assim, os derivados **5(a-c)** não foram analisados por Espectroscopia de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT-135 e Espectrometria de Massas, sendo necessária a otimização da metodologia de síntese.

Tabela 5: Principais absorções no espectro de infravermelho (cm^{-1}) dos derivados **5(a-d)**.

Grupo	Movimento Vibracional	5a $\text{R} = \text{CH}_3 / \text{R}_1 = \text{CH}_3$	5b $\text{R} = \text{CH}_3 / \text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$	5c $\text{R} / \text{R}_1 = -(\text{CH}_2)_3-$	5d $\text{R} / \text{R} = -(\text{CH}_2)_4-$
$\text{C}\equiv\text{N}$	ν	2225	2228	2219	2220
$\text{C}=\text{C}$	ν	1557	1552 a 1522	1555 a 1509	1553
$\text{C}-\text{H}(\text{sp}^3)$	ν_{as} e ν_{s}	2960 a 2870	2963 a 2870	2982 a 2901	2941 a 2837

As análises de Espectroscopia de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , DEPT-135 e Espectrometria de Massas confirmaram a formação do derivado **5d** (Figura 47) (Anexos - Espectros 29 a 32).

**Figura 47:** Estrutura do derivado tiofeno-3-carbonitrila **5d**.

Os átomos de hidrogênio metilênicos CH_{2e} e CH_{2h} do derivado **5d** foram assinalados como um multiplet com δ na faixa de 2,68 a 2,76 ppm. O multiplet com δ na faixa de 1,81 a 1,88 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênios metilênicos CH_{2f} e CH_{2g} . E o único átomo de hidrogênio ligado ao carbono (sp^2) foi identificado como o sinal simples com δ 7,67 ppm, confirmando que a reação de desaminação aprótica aconteceu, visto que este não estava presente no intermediário **4d**, utilizado como matéria-prima (Espectro 29).

No espectro de RMN- ^{13}C foram observados sinais correspondentes a 9 átomos de carbonos. O sinal com δ 132,1 ppm foi atribuído ao átomo de carbono C_2 , sendo observado que este se apresenta mais blindado do que no intermediário utilizado como matéria-prima **4d** (δ 160,1 ppm) ligado ao grupo NH_2 . Além disso, este também foi identificado como um sinal para cima no espectro DEPT-135, evidenciando que a reação de desaminação aprótica ocorreu. O sinal com δ 110,8 ppm foi associado ao átomo de carbono C_3 . Os átomos de carbonos C_4 e C_5 foram atribuídos aos sinais com δ 136,3 ppm e 137,8 ppm, respectivamente. Os 4 sinais com δ 22,0, 23,0, 24,3 e 24,8 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono metilênico CH_{2e} , CH_{2f} , CH_{2g} e CH_{2h} . E o sinal de δ 115,1 ppm foi atribuído ao átomo de carbono do grupo nitrila (CN) (Espectro 30). No DEPT-135 foi

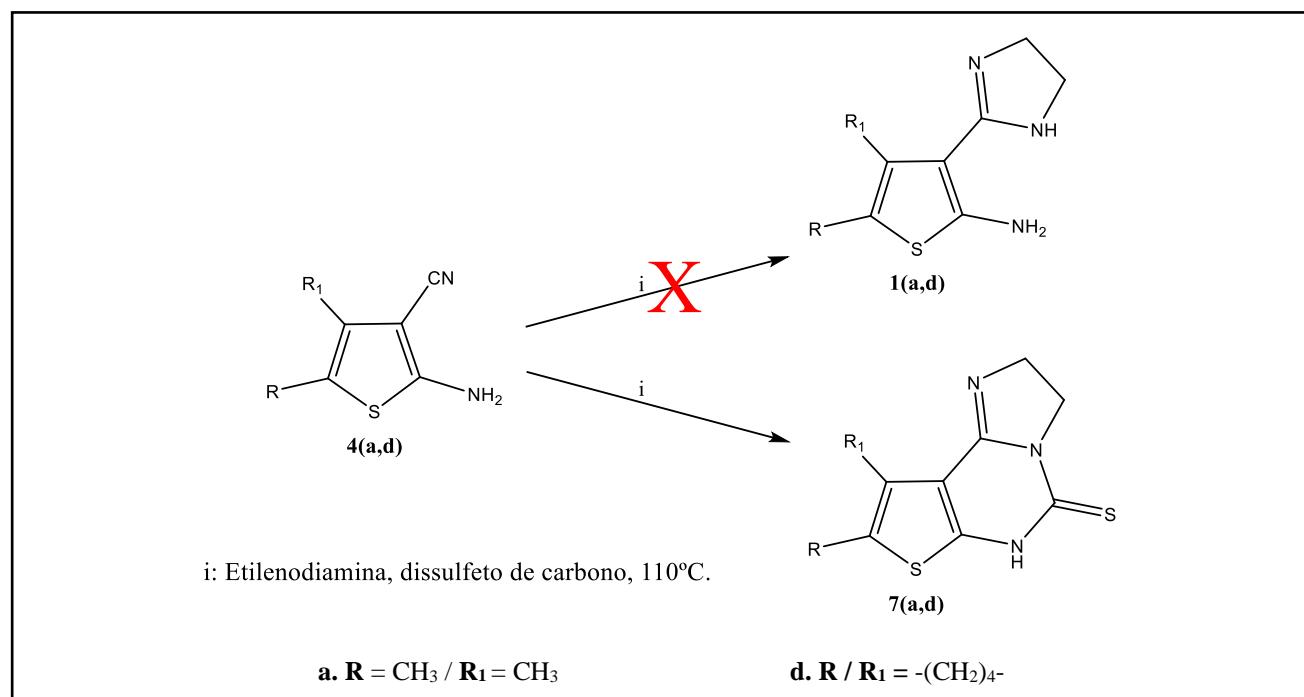
possível identificar o átomo de carbono C₂, como um sinal para cima e os quatro átomos de carbono metilênicos, como quatro sinais para baixo (Espectro 31).

No espectro de massas do derivado **5d** (Espectro 32) esperava-se o sinal do íon molecular com relação *m/z* 163,05, contudo, o valor experimental observado foi 185,90. Valor este referente à relação *m/z* esperada mais um átomo de sódio (Na) de massa igual a 23. Além do sinal do íon molecular mais um átomo de sódio, foram identificados sinais de contaminantes como triton (296,7), n-BBS (236,0) e 4-HCCA (172,0) (KELLER et al., 2008). O derivado **5d** foi sintetizado com rendimento de 47% e o ponto de fusão obtido foi de 63-65°C, valor este não relatado na literatura.

5.1.3. Terceira etapa:

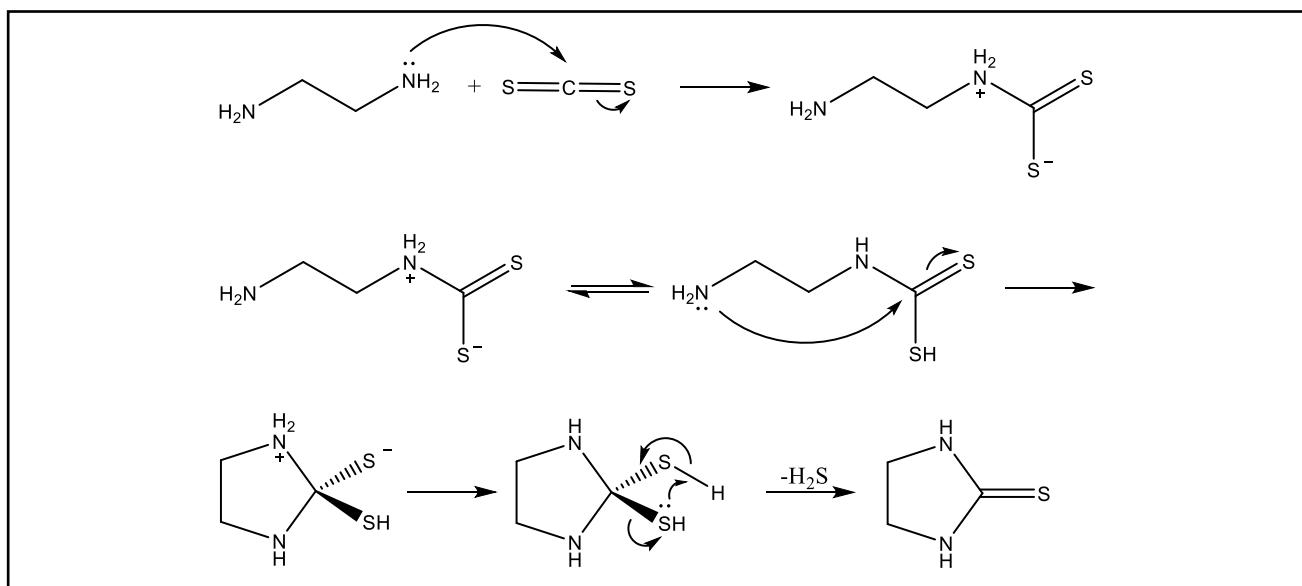
tentativa de síntese dos produtos finais planejados 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)**, e obtenção dos produtos finais inéditos 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tionas **7(a,d)**.

Na terceira etapa, conforme demonstrado na metodologia item 4.1.3.3, os derivados **1(a-d)** não foram obtidos. Contudo, obteve-se os produtos 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tionas **7(a,d)** através da reação envolvendo os intermediários **4(a,d)**, etilenodiamina e dissulfeto de carbono (CS₂) (Esquema 38).



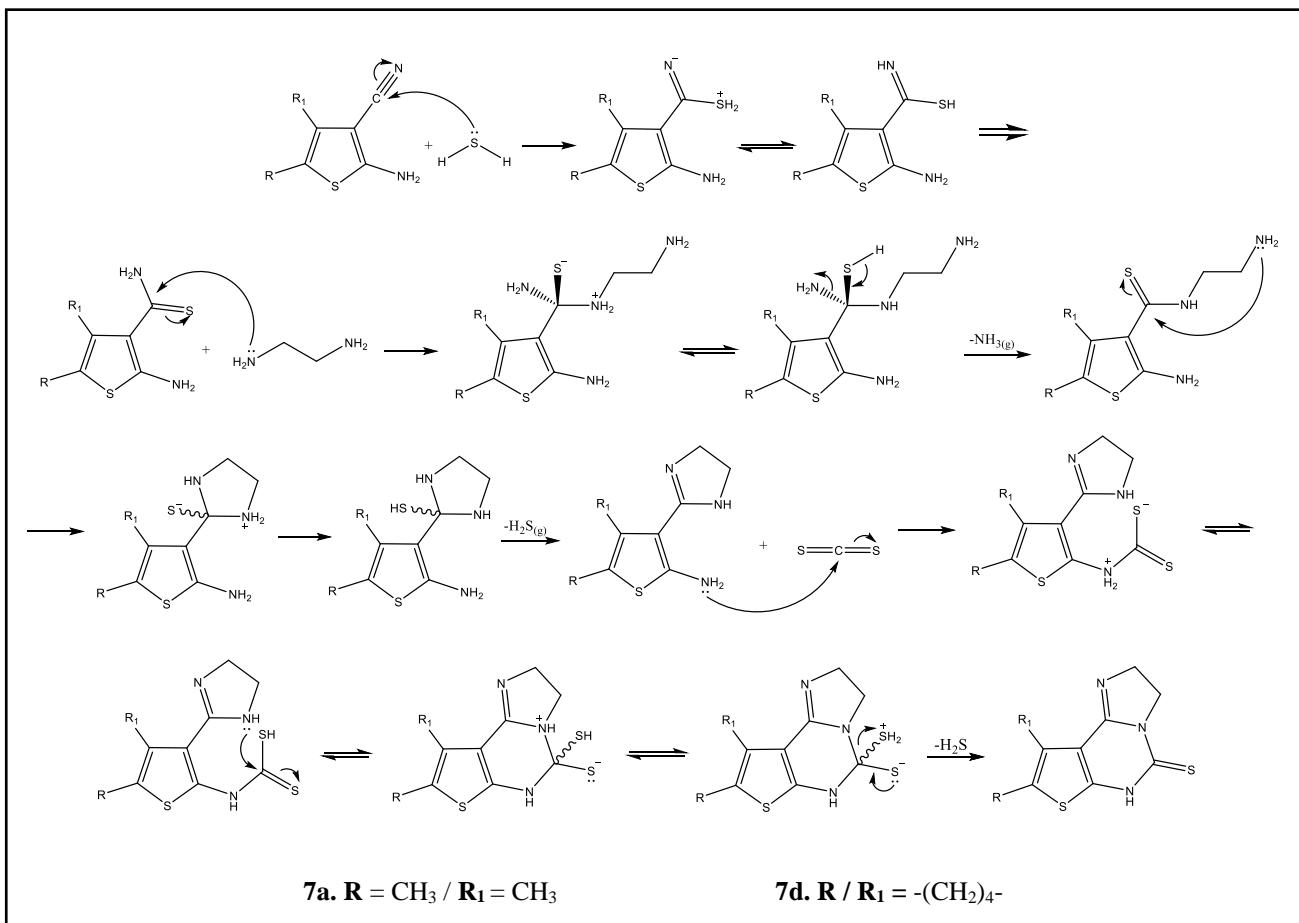
Esquema 38: Síntese dos produtos finais **7(a,d)**.

O mecanismo para justificar a formação dos derivados 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tionas **7(a,d)**, inicia a partir da reação entre etilenodiamina e dissulfeto de carbono (CS_2), através de uma adição nucleofílica do par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio ao átomo de carbono do dissulfeto. Em seguida, a ciclização ocorre através da ligação do par de elétrons não ligante do segundo átomo de nitrogênio da etilenodiamina ao átomo de carbono da ligação C=S. A estabilização ocorre devido ao prototropismo e formação da tioureia cíclica com liberação de $\text{H}_2\text{S}_{(\text{g})}$, que atuará como nucleófilo na etapa subsequente (Esquema 39).



Esquema 39: Primeira etapa do mecanismo de reação para síntese dos derivados **7(a,d)**.

Na etapa seguinte, um dos pares de elétrons não ligante do átomo de enxofre do H_2S faz uma adição nucleofílica ao átomo de carbono da nitrila formando o intermediário tioamida, após o tautomerismo. O par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio da etilenodiamina realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono sp^2 da tioamida, formando um intermediário iônico que é estabilizado por prototropismo seguido pela liberação de $\text{NH}_3_{(\text{g})}$. A ciclização ocorre através da ligação do par de elétrons não ligante do segundo átomo de nitrogênio ao átomo de carbono da ligação C=S. Após a liberação de H_2S acontece a formação do anel imidazolínico. É importante ressaltar que até esta etapa, seria a formação dos produtos **1(a,d)**. Todavia, o dissulfeto de carbono no meio reacional provocou mais uma ciclização originando os produtos **7(a,d)**. Nesta última ciclização, o par de elétrons do átomo de nitrogênio realiza uma adição nucleofílica ao átomo de carbono do dissulfeto (CS_2), seguido de um equilíbrio prototrópico e liberação de sulfeto de hidrogênio (H_2S), gerando os produtos **7(a,d)** (Esquema 40).



Esquema 40: Mecanismo proposto para a síntese dos derivados **7(a,d)**.

Conforme demonstrado na metodologia 4.1.4, os produtos **7b** e **7c** não foram obtidos. Os produtos **7a** e **7d** foram sintetizados com rendimentos de 30 e 8%, respectivamente (Tabela 6), sendo todos de difícil purificação por coluna cromatográfica, pois as reações geraram diversos subprodutos não identificados. A faixa de fusão determinada para o produto **7a** foi de $155\text{-}160^\circ\text{C}^{\text{dec}}$, sugerindo a presença de contaminante na amostra devido à grande faixa de variação; para o produto **7d**, o ponto de fusão encontrado foi de $300^\circ\text{C}^{\text{dec}}$, o que indica que o produto em questão provavelmente está na forma de sal. Ambos os derivados obtidos apresentaram decomposição.

Tabela 6: Rendimentos e faixas de fusão dos produtos **7(a,d)**.

	7a $R = \text{CH}_3 / R_1 = \text{CH}_3$	7d $R / R_1 = -(\text{CH}_2)_4-$
Rendimento (%)	30	8
Ponto de fusão Experimental (°C)	155 – 160 ^{dec}	300 ^{dec}
Ponto de fusão Literatura (°C)	Produto inédito	Produto inédito

Os produtos finais **7(a,d)** foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho (FT/IR). As principais bandas dos espectros de absorção na região do infravermelho (Anexos - Espectros 33 e 34) estão apresentadas na tabela 7 e descritas a seguir.

O estiramento da ligação NH gerou uma banda de absorção em 3290 e 3288 cm⁻¹, para os derivados **7a** e **7b**, respectivamente. É importante ressaltar que não observou-se bandas relativas aos ν_s e ν_{as} do grupo amino (NH_2) presentes nos intermediários **4(a,d)**. As absorções referentes aos ν_s e ν_{as} da ligação C-H(sp³) geraram absorções na faixa de 2936 a 2845cm⁻¹. As absorções em 1651 e 1645 cm⁻¹ foram atribuídas aos ν referentes às ligações C=N, dos derivados **7a** e **7b**, respectivamente. Os ν relativos às ligações C=C geraram bandas de absorção na faixa de 1551 a 1506 cm⁻¹ e às ligações C=S geraram bandas de absorção em 1551 cm⁻¹ para o derivado **7a** e em 1198 cm⁻¹ para o derivado **7d**. É importante destacar que o derivado **7a** gerou uma banda de absorção em 2222 cm⁻¹, característica de ν referente ao grupo ciano (C≡N) presente na matéria-prima, confirmando a presença de contaminante na amostra, conforme já sugerido devido a faixa de fusão.

Tabela 7: Principais absorções na região do infravermelho (cm⁻¹) dos derivados **7(a,d)**.

Grupo	Movimento Vibracional	7a $R = \text{CH}_3 / R_1 = \text{CH}_3$	7d $R / R_1 = -(\text{CH}_2)_4-$
NH	ν	3290	3288
C-H(sp ³)	ν_{as} e ν_s	2923 a 2850	2936 a 2845
C=N	ν	1651	1645
C=C	ν	1551 a 1511	1545 a 1506
C=S	ν	1208	1198

A análise de Espectroscopia de RMN-¹H confirmou a formação dos produtos finais 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tionas **7a** e **7d**. As análises de Espectroscopia de RMN-¹³C e DEPT-135 foram obtidas apenas para o derivado **7d**.

-Análises do derivado **7a** (Figura 48) (Anexos - Espectro 35).

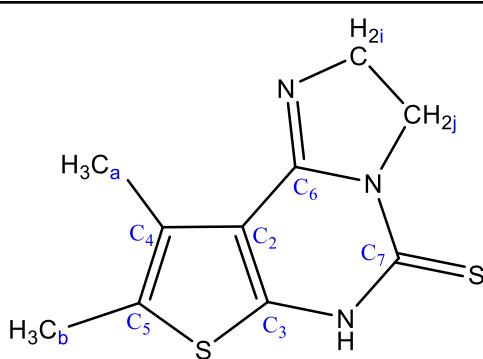


Figura 48: Estrutura do produto final **7a**.

Os átomos de hidrogênio metílicos CH_{3a} e CH_{3b} do derivado **7a** foram identificados como dois sinais simples com δ 2,51 e 2,56 ppm, respectivamente. O tripleto com δ 4,17 ppm e *J* 9,5 Hz foi atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos CH_{2i} e os átomos de hidrogênio metilênicos CH_{2j} foram identificados como um tripleto com δ 4,96 ppm e *J* 9,5 Hz, este último tripleto não foi bem resolvido. Como os átomos de hidrogênio metilênicos foram diferenciados, foi possível confirmar a formação do produto **7a** e não do produto **1a** inicialmente planejado, pois no anel 2-imidazolina ocorreria o tautomerismo prototrópico, na qual os 4 átomos de hidrogênio metilênicos seriam equivalentes e gerariam um sinal simples (Espectro 35).

Devido à grande quantidade de ruídos na análise de RMN-¹³C não foi possível obter o espectro do produto final **7a**, sendo assim, a amostra foi novamente enviada para realização de uma segunda análise de RMN-¹³C.

-Análises do derivado **7d** (Figura 49) (Anexos - Espectros 36 a 38).

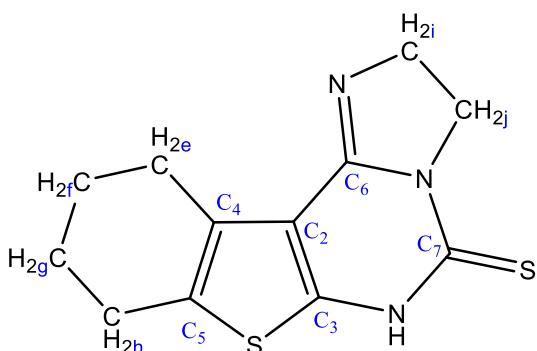


Figura 49: Estrutura do produto final **7d**.

Os átomos de hidrogênio metilênicos $\text{CH}_{2\text{h}}$ e $\text{CH}_{2\text{e}}$, embora fossem esperados dois tripletos, foram identificados como dois sinais simples com δ 2,78 e 2,95 ppm; todavia, a expansão mostra uma simetria em cada sinal semelhante a um tripleto. Os átomos de hidrogênio metilênicos $\text{CH}_{2\text{f}}$ e $\text{CH}_{2\text{g}}$ foram identificados como um multiplo com δ na faixa de 1,85 a 1,87 ppm. O sinal simples com δ em 1,65 ppm foi associado ao átomo de hidrogênio do grupo NH. E os tripletos com δ 4,06 e 4,30 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio metilênicos $\text{CH}_{2\text{j}}$ e $\text{CH}_{2\text{i}}$, respectivamente (Espectro 36). A presença dos sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio $\text{CH}_{2\text{j}}$ e $\text{CH}_{2\text{i}}$ confirmam a formação do produto **7d**, conforme já discutido para o produto **7a**.

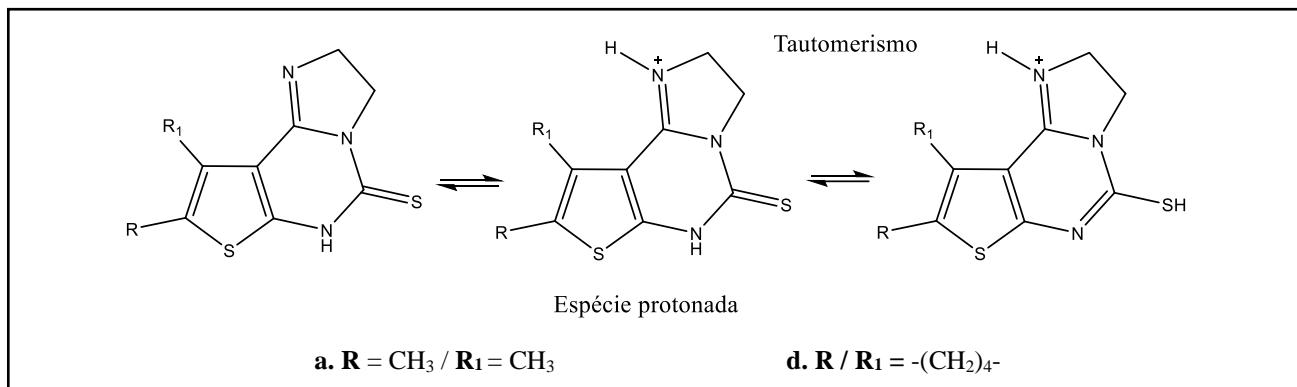
No espectro de RMN- ^{13}C foram identificados 12 sinais referentes à átomos de carbono. Os 6 sinais com δ em 118,5, 131,5, 135,2, 144,0, 152,4 e 156,0 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono sp^2 C_2 a C_7 . Os átomos de carbono metilênicos $\text{CH}_{2\text{i}}$ e $\text{CH}_{2\text{j}}$ foram identificados com δ 53,8 e 47,6 ppm, respectivamente. Já os átomos de carbono metilênicos $\text{CH}_{2\text{e}}$, $\text{CH}_{2\text{f}}$, $\text{CH}_{2\text{g}}$ e $\text{CH}_{2\text{h}}$ foram associados aos sinais com δ em 22,2, 23,0 25,3 e 25,8 ppm (Espectro 37). No espectro DEPT-135 foi possível identificar 6 sinais para cima relativos aos átomos de carbono metilênicos (Espectro 38).

As análises de espectrometria de massas dos produtos **7(a,d)** estão mostrados na tabela 8 (Anexos - Espectros 39 e 40).

No espectro do derivado **7a** o pico do íon molecular foi identificado com m/z 238,04, referente ao íon molecular protonado $[\text{M}+\text{H}]^+$. Para o derivado **7d** o pico do íon molecular foi identificado com m/z 231,5, no qual observou-se uma perda de 33 unidades de massa, proveniente da perda de HS da espécie protonada, que existe em duas formas tautoméricas (Esquema 41). Diversos outros sinais foram identificados nos espectros dos derivados **7(a,d)** como contaminantes do equipamento (KELLER et al., 2008) (Tabela 8).

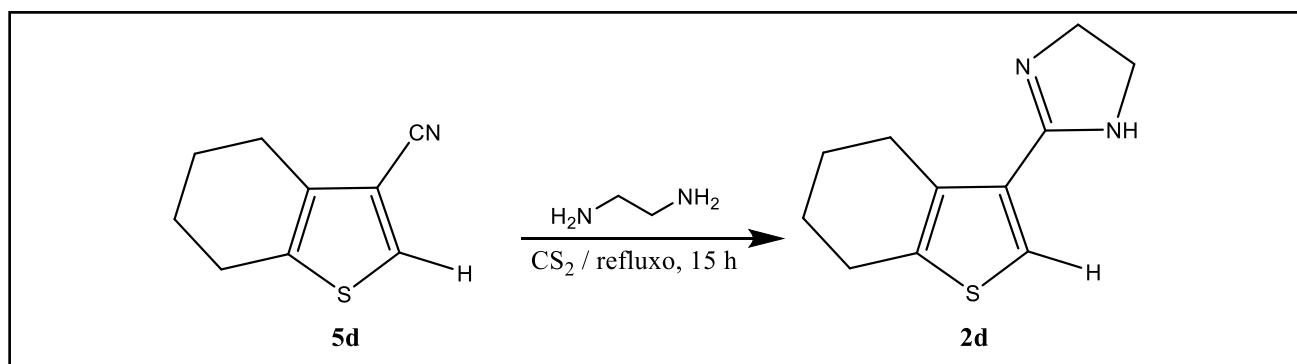
Tabela 8: Análises de Espectrometria de Massas (ESI), dos derivados **7(a,d)**.

Produto	7a	7d
R/R₁	CH ₃ / CH ₃	-(CH ₂) ₄ -
<i>m/z</i> teórico	238,04 (100%) [M+H] ⁺	263,06 (100%) [M+H] ⁺
<i>m/z</i> experimental	238,04 [M+H] ⁺	231,50 [M-HS] ⁺
Alguns contaminantes	Polietilenoglicol: 207,25 TRIS (C ₄ H ₁₁ NO ₃): 122,16 4-HCCA: 172,02	<i>n</i> -BBS: 214,5 4-HCCA: 172,50 NaTFA: 158,40

**Esquema 41:** Equilíbrio tautomérico entre as estruturas dos produtos finais **7(a,d)**.

5.1.4. Quarta etapa: síntese dos produtos finais 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **2(a-d)**.

Na quarta etapa, conforme já citado na metodologia item 4.1.3.4, apenas o derivado 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazól **2d** foi obtido, através da reação envolvendo o intermediário **5d**, etilenodiamina e dissulfeto de carbono (CS₂) (Esquema 42).

**Esquema 42:** Síntese do produto final **2d**.

O mecanismo de reação para esta etapa ocorre de forma semelhante ao mecanismo de formação dos produtos **7(a,d)**, discutido no item 5.1.3 (Esquemas 39 e 40).

O produto **2d** (Figura 50) foi sintetizado com rendimento de 20% e apresentou faixa de fusão de 103-104°C.

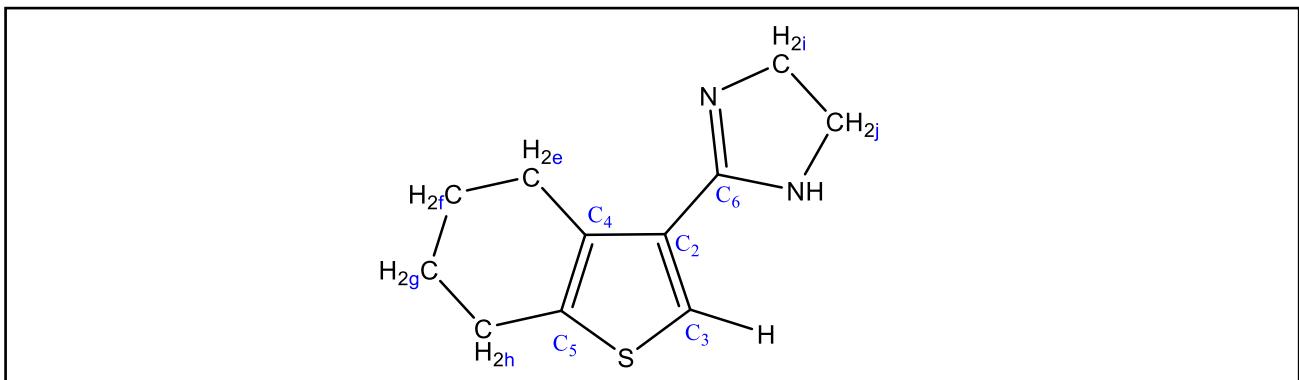


Figura 50: Estrutura do produto final **2d**.

O espectro na região do infravermelho do produto final **2d** (Anexos - Espectro 41) foi analisado e as principais absorções observadas foram os ν_{as} e ν_s da ligação C-H(sp³), que geraram bandas de absorção na faixa de 2921 a 2835cm⁻¹. As bandas de absorção em 3138 a 3091cm⁻¹ foram atribuídas aos ν da ligação C-H(sp²). E os ν referentes às ligações C=N e C=C geraram bandas de absorção em 1614 cm⁻¹ e na faixa de 1547 a 1489 cm⁻¹, respectivamente. É importante ressaltar que não observou-se bandas relativas ao ν da ligação C≡N, presente no intermediário **5d**, utilizado como matéria-prima.

No espectro de RMN-¹H (Anexos - Espectro 42) o sinal simpleto com δ 3,67 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos CH_{2i} e CH_{2j}, que são equivalentes devido ao tautomerismo prototrópico que ocorre entre os átomos de nitrogênio do anel 2-imidazolina. O átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono sp² foi associado ao sinal simpleto com δ 7,52 ppm. O multiplet com δ na faixa de 2,74 a 2,78 ppm foi atribuído aos átomos de hidrogênio CH_{2e} e CH_{2h}. E os átomos de hidrogênio CH_{2f} e CH_{2g} foram identificados como multiplet com δ 1,78 a 1,85 ppm.

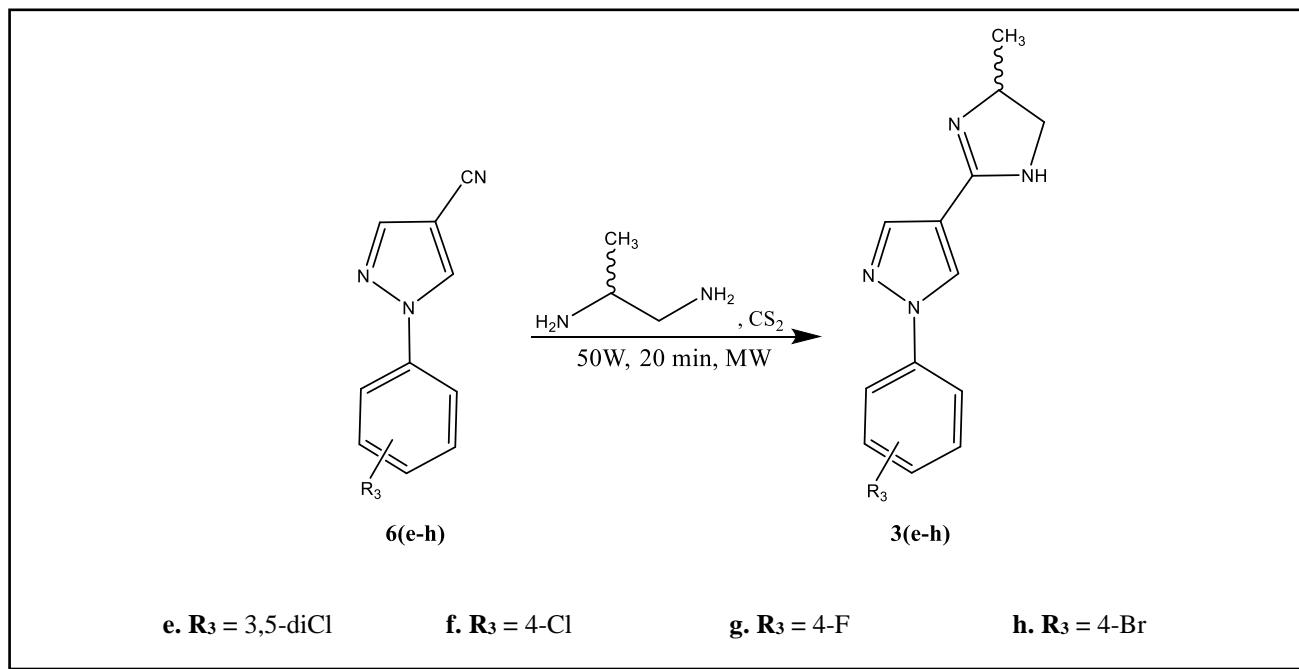
No espectro de RMN-¹³C (Anexos - Espectro 43) foram identificados 10 sinais referentes aos átomos de carbono do produto final **2d**. Os sinais com δ em 22,5, 23,0, 24,8 e 25,3 ppm foram associados aos átomos de carbono metilênicos CH_{2e}, CH_{2f}, CH_{2g} e CH_{2h}. Os átomos de carbono C₂, C₃, C₄ e C₅ foram identificados com δ em 123,9, 130,9, 133,9 e 136,9 ppm. O átomo de carbono C₆ foi atribuído ao sinal com δ 162,8 ppm. E os átomos de carbono metilênicos CH_{2i} e CH_{2j} são equivalentes e foram identificados como um sinal com δ 48,2 ppm. No espectro DEPT-135 foram identificados os 4 sinais para baixo relativos aos átomos de carbono CH_{2(e-h)}, um sinal para baixo

associado aos átomos de carbono equivalentes $\text{CH}_{2(i,j)}$ e um sinal para cima referente átomo de carbono $\text{sp}^2 \text{C}_6$ (Anexos - Espectro 44).

No espectro de massas (ESI) do produto **2d** foi identificado o pico do íon molecular com razão m/z 207,01 para $[\text{M}+\text{H}]^+$, confirmando a formação do produto desejado que possui uma razão m/z teórica de 206,09 (Anexos - Espectro 45).

5.2. Rota sintética 2: síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro- $1H$ -imidazol-2-il)- $1H$ -pirazóis **3(e-h)**.

A síntese dos derivados (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro- $1H$ -imidazol-2-il)- $1H$ -pirazóis **3(e-h)** consistiu na reação entre os intermediários **6(e-h)**, 1,2-diaminopropano e dissulfeto de carbono (CS_2) (Esquema 43), de acordo com a metodologia descrita no item 4.1.4. O reagente 1,2-diaminopropano foi adquirido como uma mistura racêmica, de acordo com o certificado de análise do fornecedor. Portanto, espera-se que o produto final também seja uma mistura racêmica, porém, para confirmar a proporção de enantiômeros, será necessária uma resolução química.



Esquema 43: Síntese dos produtos finais (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro- $1H$ -imidazol-2-il)- $1H$ -pirazóis **3(e-h)**.

O mecanismo de reação para esta etapa ocorre de forma semelhante ao mecanismo de formação dos produtos **7(a,d)**, discutido no item 5.1.3 (Esquemas 39 e 40).

Os produtos **3(e-h)** foram sintetizados com rendimentos na faixa de 58 a 70%. A faixa de fusão determinada para o produto **3e** foi de 111-113°C. Para o produto **3f** foi obtido ponto de fusão de 164°C enquanto que, para os produtos **3g** e **3h** foram obtidas as faixas de fusão de 150-151°C e 169-170°C, respectivamente (Tabela 9). Todos os derivados mostraram um alto grau de pureza.

Tabela 9: Rendimentos e faixas de fusão dos produtos finais **3(e-h)**.

	3e $R_3 = 3,5\text{-diCl}$	3f $R_3 = 4\text{-Cl}$	3g $R_3 = 4\text{-F}$	3h $R_3 = 4\text{-Br}$
Rendimento (%)	63	67	58	70
Ponto de fusão Experimental (°C)	111 – 113	164	150 – 151	169 – 170
Ponto de fusão Literatura (°C)	Produto inédito	Produto inédito	Produto inédito	Produto inédito

Nos espectros de absorção na região do Infravermelho (FT/IR) (Anexos - Espectros 46 a 49) dos derivados **3(e-h)** não foram observadas as bandas relativas ao ν do grupo C≡N presente nos intermediários **6(e-h)**, evidenciando a ocorrência da reação. Em todos os espectros, observou-se uma banda larga na região de aproximadamente 3100 cm⁻¹ atribuídos aos ν da ligação N-H. Os ν_{as} e ν_s relacionados à ligação CH (Csp^3) foram identificados entre 2964 e 2863 cm⁻¹. As bandas entre 3115 e 3069 cm⁻¹ foram associadas ao ν da ligação CH (Csp^2). Para o ν da ligação C=N do anel imidazolínico atribuiu-se as bandas na faixa de 1640 a 1627 cm⁻¹. Os estiramentos relacionados às ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos foram identificados como bandas entre 1596 a 1462 cm⁻¹ (Tabela 10).

Tabela 10: Principais absorções no espectro de Infravermelho (FT/IR) dos derivados **3(e-h)**.

Grupo/ Ligação química	Movimento vibracional	3e $R_3 = 3,5\text{-diCl}$	3f $R_3 = 4\text{-Cl}$	3g $R_3 = 4\text{-F}$	3h $R_3 = 4\text{-Br}$
N-H	ν	3230	3171	3174	3173
CH (Csp^3)	ν_{as} e ν_s	2964 a 2869	2962 a 2864	2963 a 2866	2960 a 2863
CH (Csp^2)	ν	3097	3115 e 3069	3109 e 3075	3112 e 3069
C=N	ν	1640	1627	1628	1628
C=C _(Ar) / C=N _(Ar)	ν	1579 a 1469	1566 a 1462	1567 a 1463	1596 a 1499

As análises de RMN-¹H e RMN-¹³C confirmaram a formação dos produtos finais **3(e-h)** (Figuras 51 e 52) (Anexos - Espectros 50 a 61) (Tabelas 11 e 12).

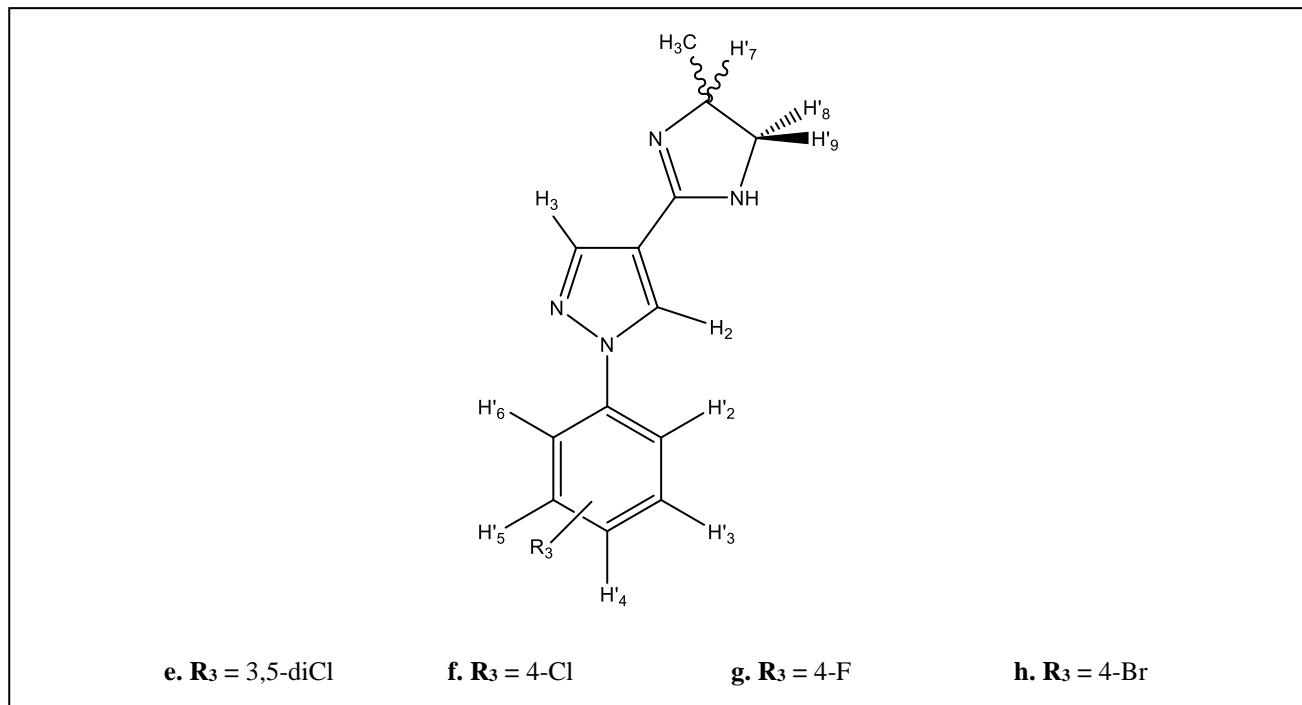


Figura 51: Estrutura dos derivados **3(e-h)**, com todos os átomos de hidrogênio representados.

Em todos os derivados analisados, os átomos de hidrogênio pirazólico **H₃** e **H₂** foram identificados como um sinal simpleto, com δ na faixa de 8,04 a 8,99 ppm. Foi observado também um dupleto relativo aos três átomos de hidrogênio metilênicos **CH₃** presente na posição 4 do anel imidazolínico, na região de δ entre 1,16 e 1,27 ppm e J entre 6,4 e 7,5 Hz. No espectro do produto *para*-substituído **3g**, foi possível identificar um dupleto de dupletos referente aos átomos de hidrogênio **H'₂/H'₆** (equivalentes) com δ 7,77 ppm e J 9,1;4,6 Hz; e um sinal triploto referente aos átomos de hidrogênio **H'₃/H'₅** (equivalentes) com δ 7,25 ppm e J 8,7 Hz. Nos espectros dos produtos *para*-substituído **3f** e **3h**, foram identificados dupletos relativos aos acoplamentos *ortho* entre **H'₂/H'₆** (equivalentes) e **H'₃/H'₅** (equivalentes) com δ entre 7,52 e 7,78 ppm e J 8,5 e 9,0 Hz. Os sinais relativos aos átomos de hidrogênio **H'₂/H'₆** e **H'₄** do derivado **3e** foram observados no espectro como simpletos com δ 7,96 e 7,58 ppm, respectivamente.

Os átomos de hidrogênio presentes no anel imidazolínico dos derivados **3(e-h)** foram assinalados como multipletos na faixa de δ 3,93 a 4,14 ppm, referente ao átomo de hidrogênio **H'₇**. O átomo de hidrogênio **H'₈** diastereotópico foram associados aos tripletos com δ 3,72 e 3,85 ppm e J 10,5 e 10,7 Hz. O átomo de hidrogênio **H'₉** diastereotópico foi identificado como um duplo dupleto

com δ 3,14 ppm e J 11,2;7,7 Hz para o derivado **3e**, e um multiplet que não foi bem resolvido, devido a interação com solvente utilizado, com δ na faixa de 3,26 a 3,30 ppm, para os derivados **3(f-h)**.

Tabela 11: Dados de RMN-¹H (400 MHz e 500 MHz), relativos ao TMS, δ (ppm), J (Hz) dos derivados **3(e-h)**.

#	3e $R_3 = 3,5\text{-diCl}$	3f $R_3 = 4\text{-Cl}$	3g $R_3 = 4\text{-F}$	3h $R_3 = 4\text{-Br}$
H₃	8,08 (s)	8,05 (s)	8,04 (s)	8,05 (s)
H₂	8,99 (s)	8,55 (s)	8,51 (s)	8,56 (s)
H'₂	7,96 (s)	7,78 (d) (8,5)	7,77 (dd) (9,1;4,6)	7,71 (d) (9,0)
H'₃	---	7,52 (d) (9,0)	7,25 (t) (8,7)	7,65 (d) (9,0)
H'₄	7,58 (s)	---	---	---
H'₅	---	7,52 (d) (9,0)	7,25 (t) (8,7)	7,65 (d) (9,0)
H'₆	7,96 (s)	7,78 (d) (8,5)	7,77 (dd) (9,1;4,6)	7,71 (d) (9,0)
H'₇	3,93 a 4,00 (m)	4,07 a 4,12 (m)	4,06 a 4,12 (m)	4,05 a 4,14 (m)
H'₈	3,72 (t) (10,5)	3,85 (t) (10,5)	3,85 (t) (10,7)	3,85 (t) (10,7)
H'₉	3,14 (dd) (11,2;7,7)	3,27 a 3,29 (m)	3,26 a 3,29 (m)	3,27 a 3,30 (m)
CH₃	1,16 (d) (7,5)	1,27 (d) (6,5)	1,27 (d) (6,4)	1,27 (d) (6,4)

Nas análises de RMN-¹³C dos derivados **3(e-h)** os átomos de carbono **C'₈** do núcleo imidazolínico foram assinalados com δ entre 156,1 e 159,8 ppm, e os átomos de carbono metilênicos **C'₉** e **C'₁₀** foram identificados com δ na faixa de 51,1 a 57,8 ppm. Os sinais relativos aos átomos de carbono do anel benzênico foram observados na região típica de carbono aromático: 117,1 a 130,9 ppm (**C'₂/C'₆**), 122,0 a 182,3 ppm (**C'₃/C'₅**), 125,9 a 164,4 ppm (**C'₄**) e 116,5 a 116,8 ppm (**C'₇**). Os sinais com δ entre 21,9 e 22,1 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono do grupo **CH₃**. Os átomos de carbono presentes no núcleo pirazólico foram associados aos sinais com δ na faixa de 128,4 a 133,8 ppm (**C_₂**), de 141,0 a 141,6 ppm (**C_₃**) e 121,5 a 139,8 ppm (**C_₄**).

No espectro do derivado fluorado **3g**, foram observados os acoplamentos entre os átomos de carbono e flúor: $^1J_{C-F} = 244$ Hz (**C'₄**), $^2J_{C-F} = 23,3$ Hz (**C'₃/ C'₅**) e $^3J_{C-F} = 8,7$ Hz (**C'₂/ C'₆**). Todos os

átomos de carbono sp^2 ligados à átomos de hidrogênio foram confirmados nos espectros de DEPT-135.

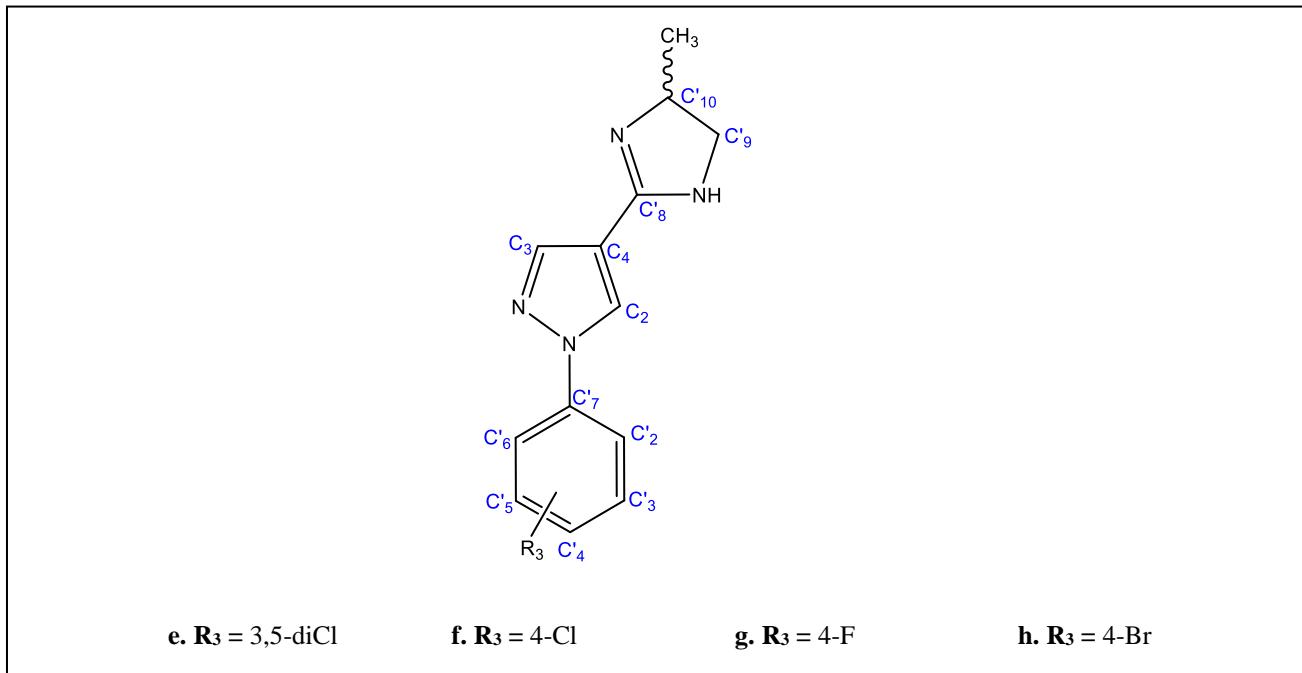


Figura 52: Estrutura dos derivados **3(e-h)**, com os átomos de carbono numerados.

Tabela 12: Dados de RMN- ^{13}C (100 MHz e 125 MHz), em $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ e CD_3OD , relativos ao TMS, δ (ppm) dos derivados **3(e-h)**.

#	3e $\mathbf{R}_3 = 3,5\text{-diCl}$	3f $\mathbf{R}_3 = 4\text{-Cl}$	3g $\mathbf{R}_3 = 4\text{-F}$	3h $\mathbf{R}_3 = 4\text{-Br}$
C₂	128,4	129,0	129,2	133,8
C₃	141,0	141,6	141,4	141,5
C₄	135,1	139,8	137,5	121,5
C'₂	117,1	130,9	117,4	122,1
C'₃	182,3	122,0	122,8	128,8
C'₄	125,9	134,0	164,4	140,1
C'₅	182,3	122,0	122,8	128,8
C'₆	117,1	130,9	117,4	122,1
C'₇	116,8	116,8	116,5	116,6
C'₈	156,1	159,7	159,8	159,6
C'₉	51,1	57,6	57,6	57,5
C'₁₀	52,0	57,8	57,7	57,6
CH₃	21,9	22,1	22,1	22,0

Nas análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de Massas (CG/EM) dos produtos **3(e-h)** os valores encontrados para as relações m/z de todos os derivados foram condizentes com os valores teóricos esperados (Anexos - Espectros 62 a 65). O pico do íon molecular do derivado **3e** foi identificado com relação m/z 294,1, sendo a relação m/z teórica 294,0, e ainda observou-se o pico $[M+2]^+$ com 2/3 da intensidade do pico do íon molecular, confirmando a presença de dois átomos de cloro na molécula. Para o derivado **3f** o pico do íon molecular foi associado ao sinal com m/z 260,1, além do pico $[M+2]^+$ com 1/3 da intensidade do pico do íon molecular, confirmando a presença de um átomo de cloro na molécula. No espectro de massas do derivado **3g** o pico do íon molecular foi identificado com m/z 244,1, confirmando a formação do produto, que possui a mesma razão m/z teórica. Para o derivado **3h** o pico do íon molecular foi identificado com m/z 304,0, igual a razão m/z teórica esperada, e observou-se ainda o sinal do pico $[M+2]^+$ com aproximadamente a mesma intensidade pico do íon molecular, confirmando a presença do átomo de bromo na estrutura do composto.

6. Conclusões e Perspectivas

Na síntese dos intermediários 2-aminotiofeno-3-carbonitrilas **4(a-d)** gerados na primeira etapa, através da metodologia A, os rendimentos não foram satisfatórios (3 a 20%). Utilizando a metodologia B, via irradiação por micro-ondas, todos os derivados foram obtidos com rendimentos na faixa de 24 a 70%. As faixas de fusão foram determinadas com uma variação de 2 a 3°C, indicando alto grau de pureza dos produtos obtidos. Na segunda etapa, tentou-se sintetizar os intermediários tiofeno-3-carbonitrilas **5(a-d)**, porém apenas o intermediário **5d** foi obtido, com rendimento de 47% e ponto de fusão de 63-65°C.

Na terceira etapa, os produtos finais desejados 2-(2-aminotiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazóis **1(a-d)** não foram obtidos, sendo sintetizados os derivados inéditos do sistema 2,6-di-hidroimidazo[1,2-*c*]tieno[3,2-*e*]pirimidina-5(3*H*)-tiona **7a** e **7d**, com rendimentos de 30 e 8%, respectivamente. Na quarta etapa, o produto inédito 2-(tiofen-3-il)-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol **2d** foi obtido com rendimento de 20% e ponto de fusão igual a 103-104°C. Os produtos **2(a-c)** não foram obtidos, pois não foram gerados os intermediários **5(a-c)**. Os derivados inéditos propostos (\pm)-1-aryl-4-(4-metil-4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazóis **3(e-h)** foram obtidos com rendimentos na faixa de 58 a 70%.

Como perspectivas, pretende-se testar os derivados inéditos **7(a,d)**, **2d** e **3(e-h)** quanto à atividade antileishmania, esperando-se resultados promissores, e que sirvam como protótipos para novas modificações moleculares. Realizar a síntese para obtenção dos produtos finais planejados **1(a-d)** trabalhando com a proteção do grupo amino dos intermediários **4(a-d)**, através do uso do dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc₂O), e, posteriormente, tentar a ciclização para a obtenção do núcleo 2-imidazolina. A metodologia para sintetizar os produtos finais **2(a-c)** deverá ser otimizada. No caso dos produtos finais **3(e-h)**, pretende-se determinar a proporção dos enantiômeros através de resolução química ou cromatografia com coluna quiral.

Referências

- AGGARWAL, V. K.; VICENTE, J. DE; BONNERT, R. V. A Novel One-Pot Method for the Preparation of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds Generated in Situ. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 5381–5383, 2003.
- ALAM, J. et al. A Review on Pyrazole chemical entity and Biological Activity. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 6, n. 12, p. 1433–1442, 2015.
- ANSARI, A.; ALI, A.; ASIF, M. Review: biologically active pyrazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 16–41, 2017.
- AZZOUZ, S. et al. Leishmanicidal Activity of Edelfosine, Miltefosine and Ilmofosine. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 96, p. 60–65, 2005.
- BAVADEKAR, S. A. et al. Bioisosteric phentolamine analogs as selective human α_2 -versus α_1 -adrenoceptor ligands. **European Journal of Pharmacology**, v. 590, p. 53–60, 2008.
- BENARY, E. Über schwefelhaltige Derivate des Ohloracetyl-cyanessigesters. 1910.
- BHUIYAN, M. H.; RAHMAN, K. M. M.; ISLAM, I. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Some Arylidenehydrazonefuopyrimidines and Thienopyrimidines. **Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 52, n. 04, p. 180–185, 2009.
- BUCARETCHE, F.; DRAGOSAVAC, S.; VIEIRA, R. J. Acute exposure to imidazoline derivatives in children. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 6, p. 519–524, 2003.
- CADOGAN, J. I. G.; MOLINA, G. A. A Simple and Convenient Deamination of Aromatic Amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 541–542, 1973.
- CHALLIER, C. et al. Visible light-mediated photodegradation of imidazoline drugs in the presence of Riboflavin. Possible undesired effects on imidazoline-based eye drops. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 332, p. 399 - 405, 2017.
- COELHO, A. C. et al. Experimental Parasitology Characterization of Leishmania (Leishmania) amazonensis promastigotes resistant to pentamidine. **Experimental Parasitology**, v. 120, p. 98–102, 2008.
- CROUCH, R. D. Synthetic routes toward 2-substituted 2-imidazolines. **Tetrahedron**, v. 65, p. 2387–2397, 2009.
- DOS 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. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7451–7454, 2011a.
- DOS SANTOS, M. S. et al. Synthesis and Antileishmanial Activity of New 1-Aryl-1*H*-Pyrazole-4-Carboximidamides Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 2, p. 352–358, 2011b.

EKBOTE, S. S.; GADGE, S. T.; BHANAGE, B. M. Synthesis of Pyrazole by Using Polyvinylsulfonic Acid (PVSA) as a Novel Bronsted Acid Catalyst. **Current Catalysis**, v. 5, n. 1, p. 4–10, 2016.

ELLSWORTH, A. A. et al. One-pot triflic anhydride-mediated synthesis of 1,2-disubstituted 2-imidazolines from *N*-(2-haloethyl)amides and amines. **Tetrahedron**, v. 72, p. 6380–6389, 2016.

FAIOES, V. DOS 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. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 83, p. 272–277, 2014.

FARIA, J. V et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Synthesis and activity of novel tetrazole compounds and their pyrazole-4-carbonitrile precursors against Leishmania spp. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 6310–6312, 2013.

FAUCHER, J. et al. Parasitology International Serial use of pentamidine and miltefosine for treating Leishmania infantum - HIV coinfection. **Parasitology International**, v. 65, n. 5, p. 444–446, 2016.

FERW, R. J.; RIEBSOMER, J. L. The chemistry of the 2-imidazolines and imidazolidines. n. 1, 1954.

FROMTLING, R. A. Overview of Medically Important Antifungal Azole Derivatives. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 1, n. 2, p. 187–217, 1988.

GEWALD, K. Heterocycles from CH-acidic nitriles. VII. 2-Aminothiophene from α -oxo mercaptans and methylene-active nitriles. **Chemische Berichte**, v. 98, n. 11, p. 3571–3577, 1965.

GEWALD, K.; SCHINKE, E.; BOTTCHER, H. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel. **Schinke und Bottcher**, p. 94–100, 1965.

GRAMEC, D.; MAŠIC, L. P.; DOLENC, M. S. Bioactivation Potential of Thiophene-Containing Drugs. **American Chemical Society**, v. 27, p. 1344–1358, 2014.

HADDADI, H.; HAFSHEJANI, S. M.; FARSHANI, M. R. Selective and Reusable Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Organic-Inorganic Polyoxometalate-Based Frameworks. **Catalysis Letters**, v. 145, n. 11, p. 1984–1990, 2015.

HARTWIG, J. et al. Heating under High-Frequency Inductive Conditions: Application to the Continuous Synthesis of the Neurolepticum Olanzapine (Zyprexa). **Angewandte Chemie**, v. 52, p. 9813–9817, 2013.

HESSE, S.; PERSPICACE, E.; KIRSCH, G. Microwave-assisted synthesis of 2-aminothiophene-3-carboxylic acid derivatives, 3*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one and 4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidine. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 5261–5264, 2007.

HOZ, A. DE LA et al. Microwave assisted synthesis and crystal structures of 2-imidazolines and imidazoles. **Tetrahedron**, v. 62, p. 5868–5874, 2006.

HUANG, X. et al. A facile and practical one-pot synthesis of multisubstituted 2-aminothiophenes via imidazole-catalyzed Gewald reaction. **Tetrahedron**, v. 67, p. 6202–6205, 2011.

- IBRAHIM, S. R. M. et al. Naturally occurring thiophenes: isolation , purification , structural elucidation, and evaluation of bioactivities. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, p. 197–220, 2016.
- JIMENEZ, R. P. et al. Synthesis and Optical and Electronic Properties of Thiophene Derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5635–5646, 2009.
- JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. Wiley, 5. ed., 689p., 2010.
- KAPPE, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. **Angewandte Chemie**, v. 43, p. 6250–6284, 2004.
- KATRITZKY, A. R. **Chemical Reviews**. v. 104, n. 5, p. 812-2777. 2004.
- KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S. Synthesis of Heterocycles Mediated by Benzotriazole. 2. Bicyclic Systems. **American Chemical Society**, v. 111, p. 7063–7120, 2011.
- KAWAI, H. et al. Regioselective Synthesis of Pyrazole Triflones Based on Triflyl Alkyne Cycloadditions. **Organic Letters**, v. 14, n. 20, p. 5330–5333, 2012.
- KELLER, B. O. et al. Interferences and contaminants encountered in modern mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, n. 627, p. 71–81, 2008.
- KEVRIC, I.; CAPPEL, M. A.; KEELING, J. H. New World and Old World Leishmania Infections - A Practical Review. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 3, p. 579–593, 2015.
- KIKUCHI, C.; HIRANUMA, T.; KOYAMA, M. Tetrahydrothienopyridylbutyl-tetrahydrobenzindoles: New Selective Ligands of the 5-HT₇ Receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, p. 2549–2552, 2002.
- KRASAVIN, M. Biologically active compounds based on the privileged 2-imidazoline scaffold: The world beyond adrenergic/imidazoline receptor modulators. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 525–537, 2015.
- KÜÇÜKGÜZEL, Ş. G.; SENKARDEŞ, S. Recent Advances in Bioactive Pyrazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 786–815, 2015.
- LEAES, C. G. S.; ROSITO, G. A. Moxonidina. Um Novo Anti-Hipertensivo de Ação Central. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 6, p. 443–448, 1998.
- LIANG, F. et al. Determination of polycyclic aromatic sulfur heterocycles in diesel particulate matter and diesel fuel by gas chromatography with atomic emission detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1114, p. 145–153, 2006.
- LIU, H.; DU, D. Recent Advances in the Synthesis of 2-Imidazolines and Their Applications in Homogeneous Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 351, p. 489–519, 2009.
- Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana, Ministério da Saúde, Brasília, 2. ed., 2013.

Manual De Vigilância E Controle Da Leishmaniose Visceral, Ministério da Saúde, Brasília, 1. ed., 2014.

MINETTO, G. et al. Microwave-Assisted Paal – Knorr Reaction – Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5277–5288, 2005.

MISHRA, R. et al. Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review. **Scholar Research Library**, v. 3, n. 4, p. 38–54, 2011.

MOAL, V. L.-L.; LOISEAU, P. M. Leishmania hijacking of the macrophage intracellular compartments. **The FEBS Journal**, v. 283, p. 598–607, 2016.

MOHAREB, R. M.; FAHMY, A. A. Cytotoxicity of novel 4,5,6,7-tetrahydro- benzo[*b*]thiophene- benzo[*b*]thiophene derivatives and their uses as anti-leishmanial agents. **European Chemical Bulletin**, v. 2, n. 8, p. 545–553, 2013.

NAGLE, A. S. et al. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. **American Chemical Society**, v. 114, p. 11305–47, 2014.

NO, J. H. Acta Tropica Visceral leishmaniasis : Revisiting current treatments and approaches for future discoveries. **Acta Tropica**, v. 155, p. 113–123, 2016.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. **Acta Tropica**, v. 172, p. 86-90, 2017.

PACE, D. Leishmaniasis. **Journal of Infection**, v. 69, p. 510–518, 2014.

PASNOORI, S. et al. Prussian Blue as an Eco-Friendly Catalyst for Selective Nitration of Organic Compounds Under Conventional and Nonconventional Conditions. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 364–370, 2014.

PENNING, M.; AEISSEN, E.; CHRISTOFFERS, J. Preparation of Tetrahydrothienoazocinone Derivatives. **Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York - Synthesis**, v. 47, p. 1007–1015, 2015.

PERRIER, A. et al. Efficient and recyclable rare earth-based catalysts for Friedel–Crafts acylations under microwave heating: dendrimers show the way. **Green Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 2075–2080, 2013.

PINHEIRO, L. C. S. et al. Searching for new antileishmanial lead drug candidates: Synthesis, biological and theoretical evaluations of promising thieno[2,3-*b*] pyridine derivatives. **Journal of Microbiology and Antimicrobials**, v. 4, n. 1, p. 32–39, 2012.

PUTEROVÁ, Z.; KRUTOŠÍKOVÁ, A.; VÉGH, D. Gewald reaction: synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes. **Special Issue Reviews and Accounts**, v. 2010, n. 1, p. 209–246, 2010.

RAHMATZADEH, S. S.; KARAMI, B.; KHODABAKHSHI, S. A Modified and Practical Synthetic Route to Indazoles and Pyrazoles Using Tungstate Sulfuric Acid. **Journal Of The Chinese**

Chemical Society, v. 62, p. 17–20, 2015.

RASHID, J. et al. Inhaled sildena fil as an alternative to oral sildena fi 1 in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Journal of Controlled Release**, v. 250, p. 96–106, 2017.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550–555, 2003.

REVEIZ, L. et al. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. **April**, v. 8, n. 4, 2013.

SĄCZEWSKI, F.; KORNICKA, A.; BALEWSKI, Ł. Imidazoline scaffold in medicinal chemistry: a patent review (2012-2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, 2016.

SAINI, M. S. et al. A review : biological significances of heterocyclic compounds. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 4, n. 3, p. 66–77, 2013.

SELLS, P. et al. Preparation of 2-aminothiophene derivatives as fungicides. **Espacenet Patent search**, 155 p., 2005, CODEN:PIXXD2; WO2005044008.

SILVA-JARDIM, I.; THIEMANN, O. H.; ANIBAL, F. F. Leishmaniasis and Chagas Disease Chemotherapy: a Critical Review. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1810–1823, 2014.

SIMMONS, D. L.; WAGNER, D.; WESTOVER, K. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetaminophen, Cyclooxygenase 2, and Fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 5, p. 211–218, 2000.

SINGH, S.; SIVAKUMAR, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 10, n. 6, p. 307–315, 2004.

Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Relatório de Situação. Ministério da Saúde, Minas Gerais, 5. ed., 2011.

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 2, p. 139–149, 2004.

SRIDHAR, M. et al. Microwave accelerated Gewald reaction: synthesis of 2-aminothiophenes. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 3171–3172, 2007.

STEFANI, H. A. Ciências Farmacêuticas: Introdução à Química dos Compostos Heterocíclicos. 1^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 286 p., 2009.

SUN, C. et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Characterization of a novel impurity in bulk drug eprosartan by ESI/MSⁿ and NMR. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 51, p. 778–783, 2010.

TAKAHASHI, H. T. et al. Antileishmanial Activity of 5-Methyl-2,2':5',2"-terthiophene Isolated from Porophyllum ruderale is Related to Mitochondrial Dysfunction in Leishmania amazonensis. **Planta Medica**, v. 79, p. 330–333, 2013.

WHO. Investing To Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. 2015.

WYNBERG, H.; KOOREMAN, H. J. The Mechanism of the Hinsberg Thiophene Ring Synthesis',2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 8, p. 1739–1742, 1965.

YEN, M. S.; WANG, I. J. A facile syntheses and absorption characteristics of some monoazo dyes in bis-heterocyclic aromatic systems part I: syntheses of polysubstituted-5-(2-pyrido-5-yl and 5-pyrazolo-4-yl)azo-thiophene derivatives. **Dyes and Pigments**, v. 62, p. 173–180, 2004.

YU, A.; FRISHMAN, W. H. Imidazoline Receptor Agonist Drugs: A New Approach to the Treatment of Systemic Hypertension. **Journal Clinical Pharmacology**, v. 36, p. 98–111, 1996.

ZANUZZO, F. S. et al. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone – meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 205, p. 33–37, 2015.

ZUO, X. et al. Miltefosine Induces Apoptosis-Like Cell Death in Yeast via Cox9p in Cytochrome c Oxidase. **Molecular Pharmacology**, v. 80, n. 3, p. 476–485, 2011.

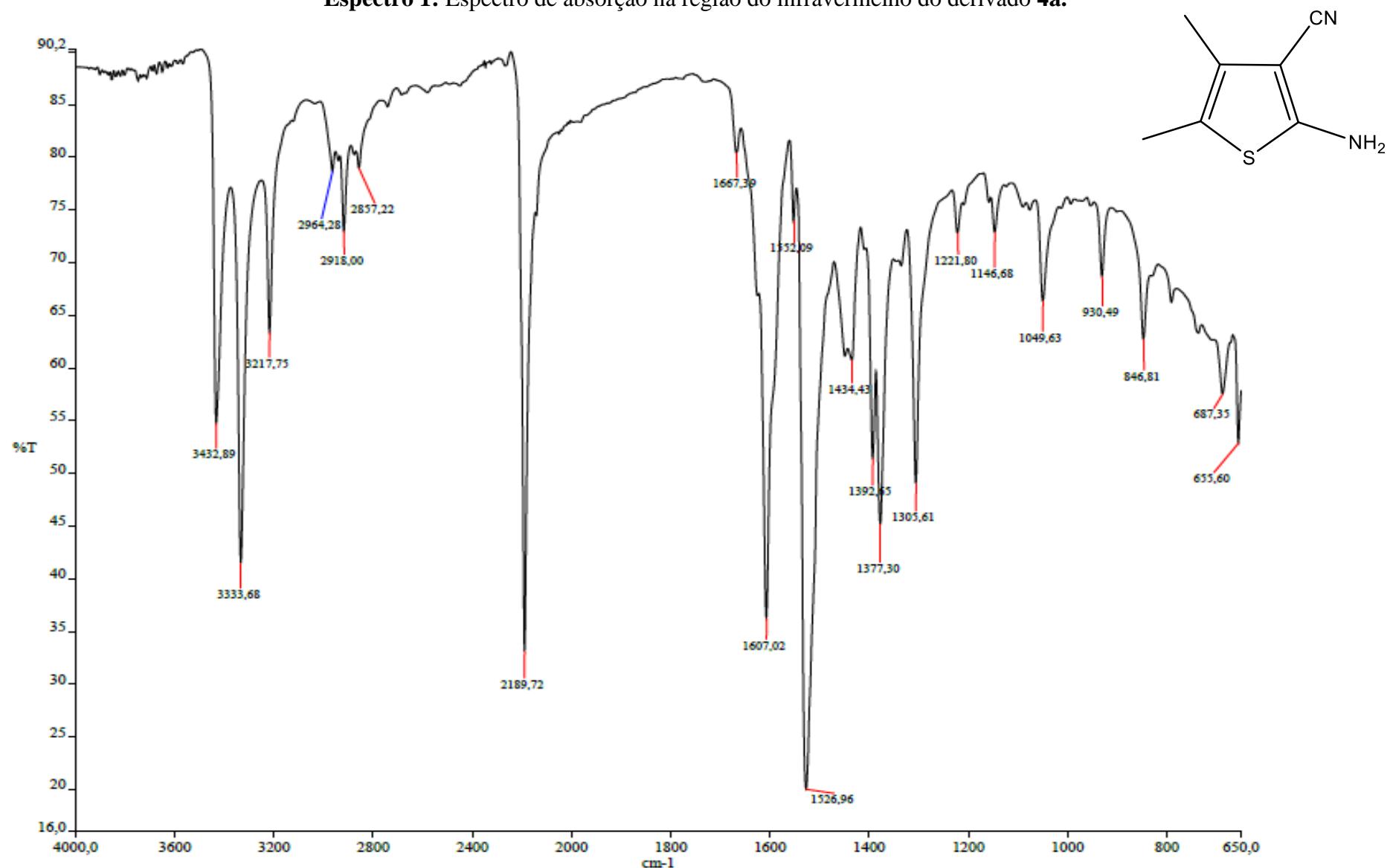
Disponível em: www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/2792/glucantime.htm/www.oncologydrugs.co.in/sodium-stibogluconate-2170375.html. Acessado dia 20 de janeiro de 2017.

Disponível em: www.medicinanet.com.br/bula/4052/pentacarinat.htm/www.precosdemedicamentos.com.br/site/medicamentos/212922/SANOFI-AVENTIS/medicamentos_nome/pentacarinat-300mg-po-inj-cx-6-fadil-sanofi-Aventis.html. Acessado dia 20 de janeiro de 2017.

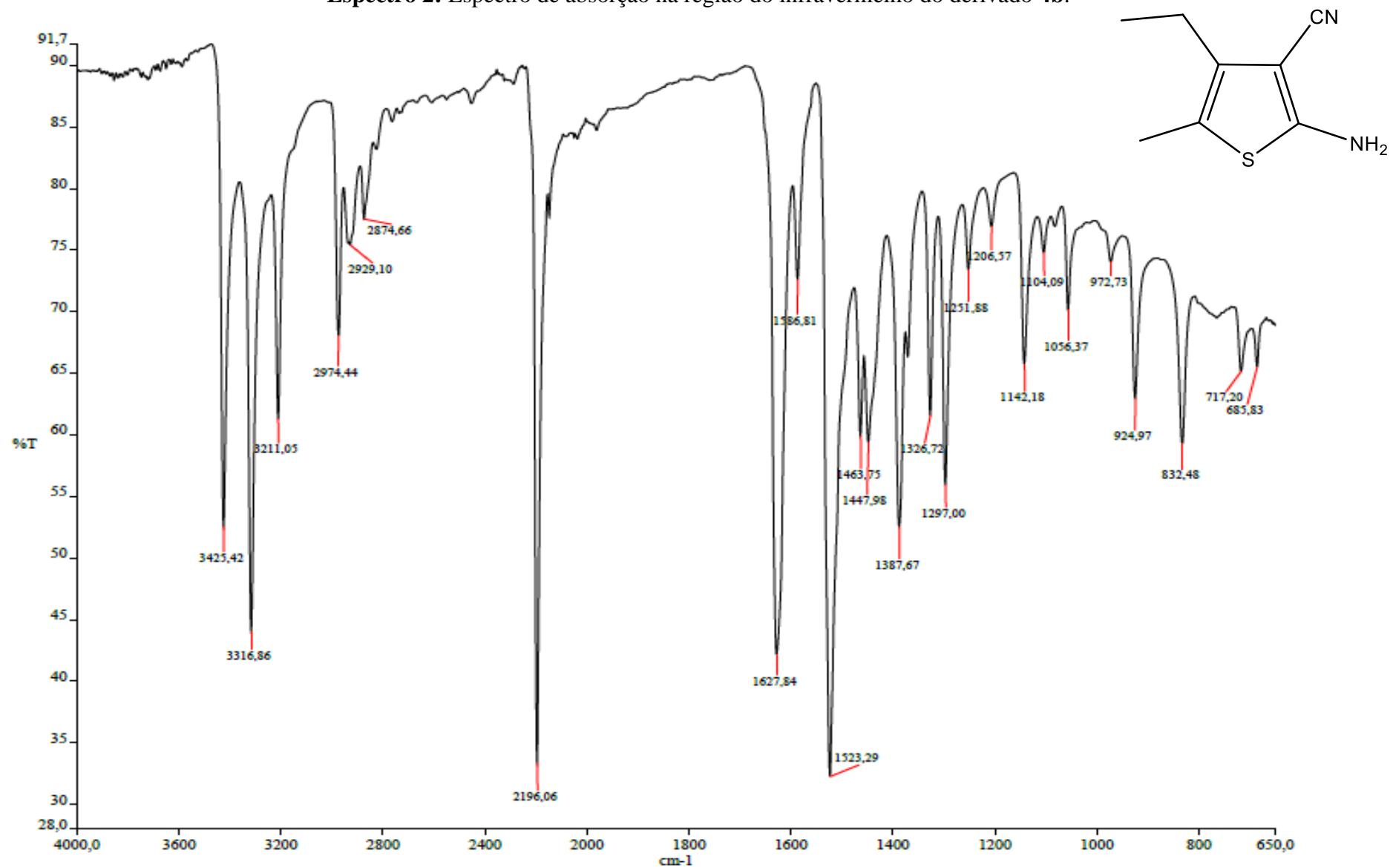
Disponível em: www.pesquisemedicamentos.com.br/site/medicamentos/212895/BAGO/medicamentos_nome/ABELCET-5MG-SUS-INJ-CX-1FA-20MLAGULHA-BAGO. Acessado dia 20 de janeiro de 2017.

ANEXOS

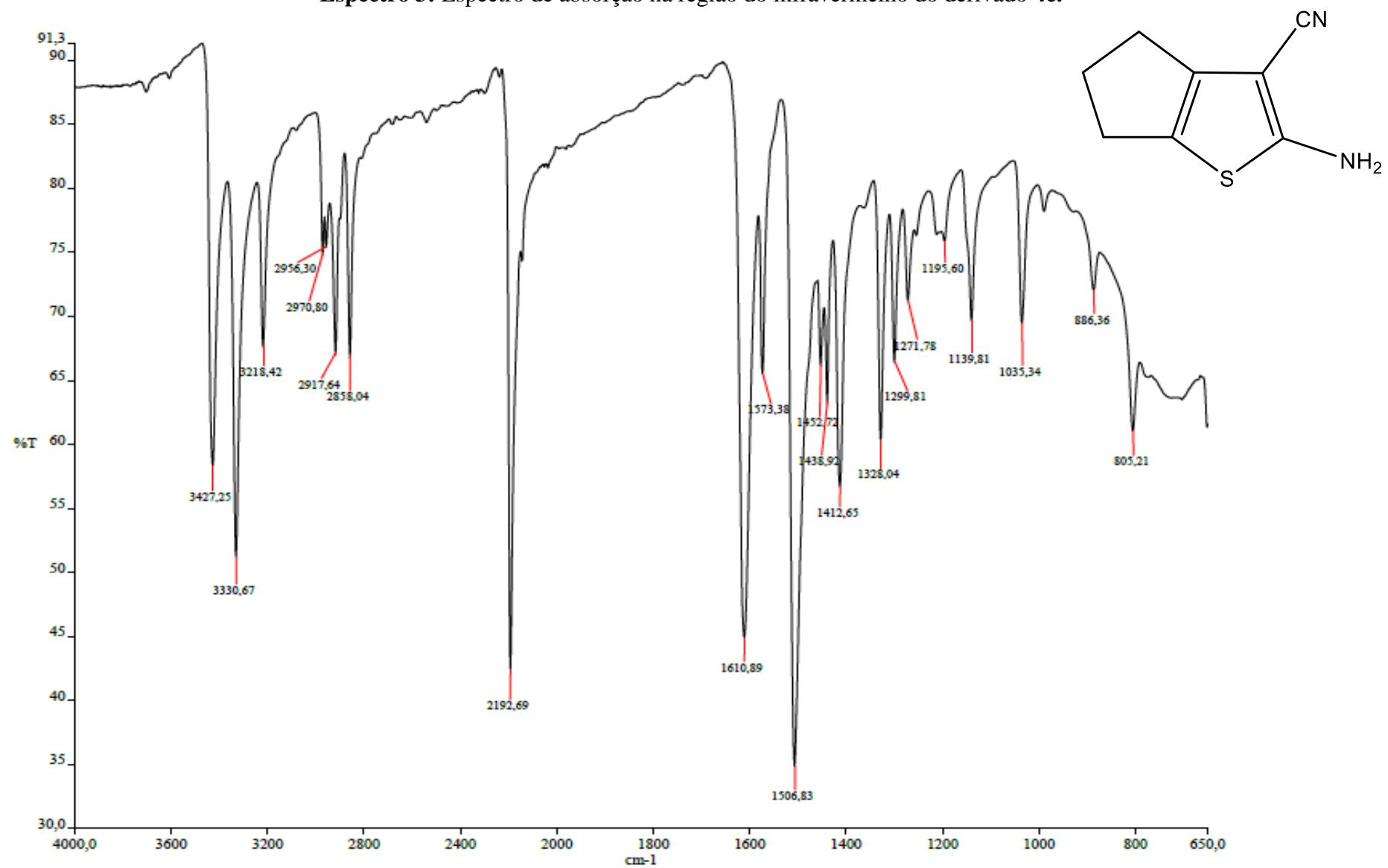
Espectro 1: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4a**.



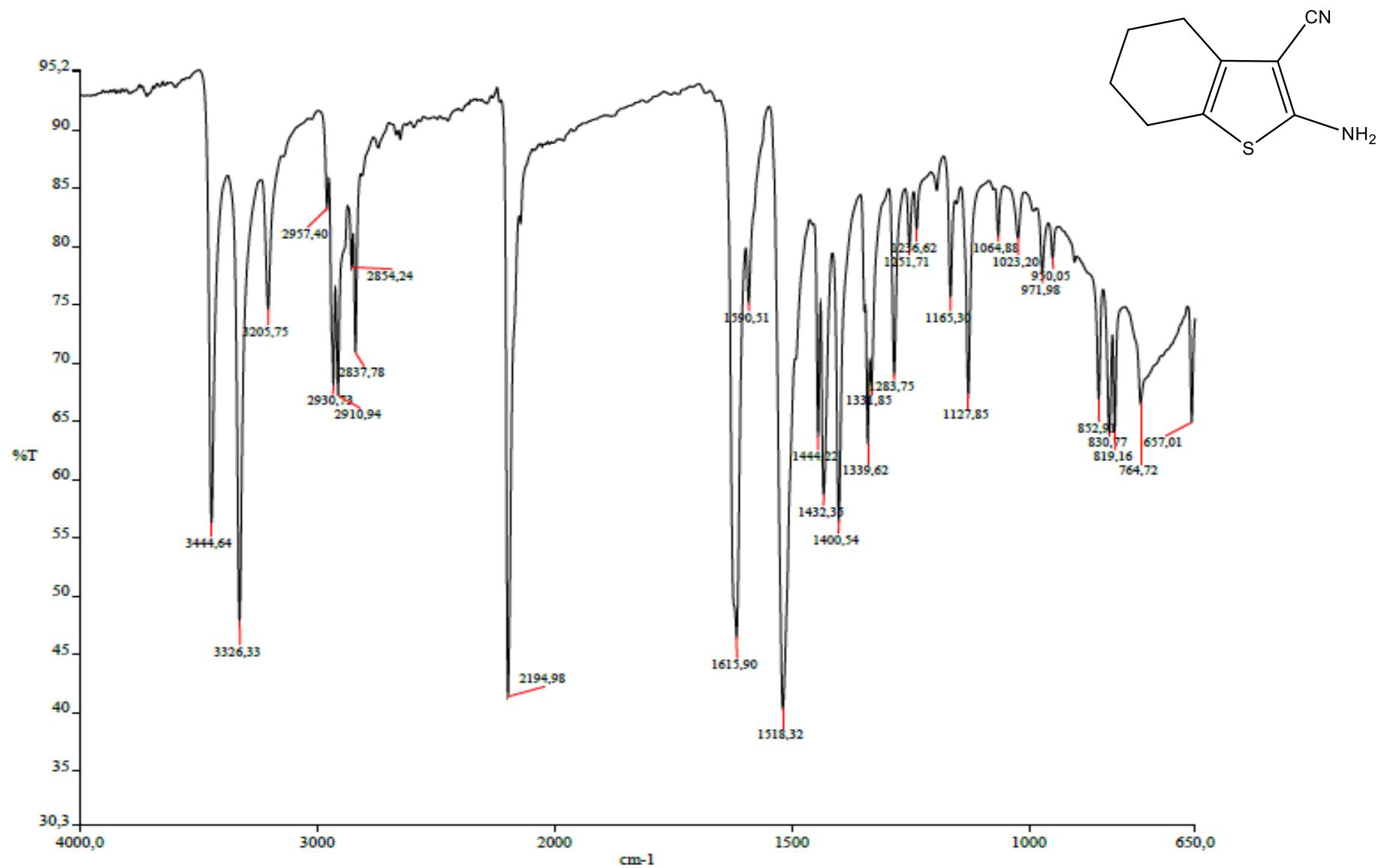
Espectro 2: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4b**.



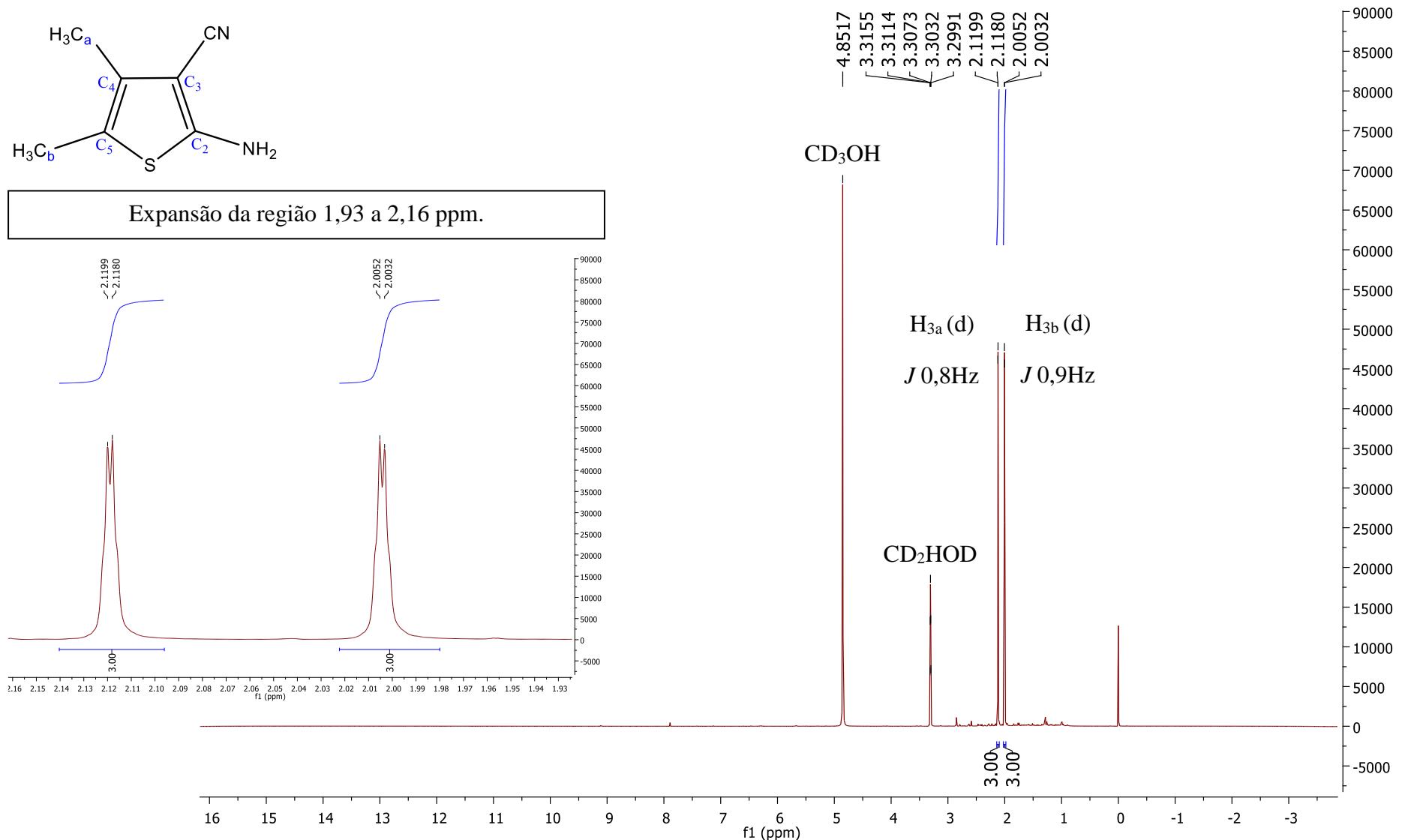
Espectro 3: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4c**.



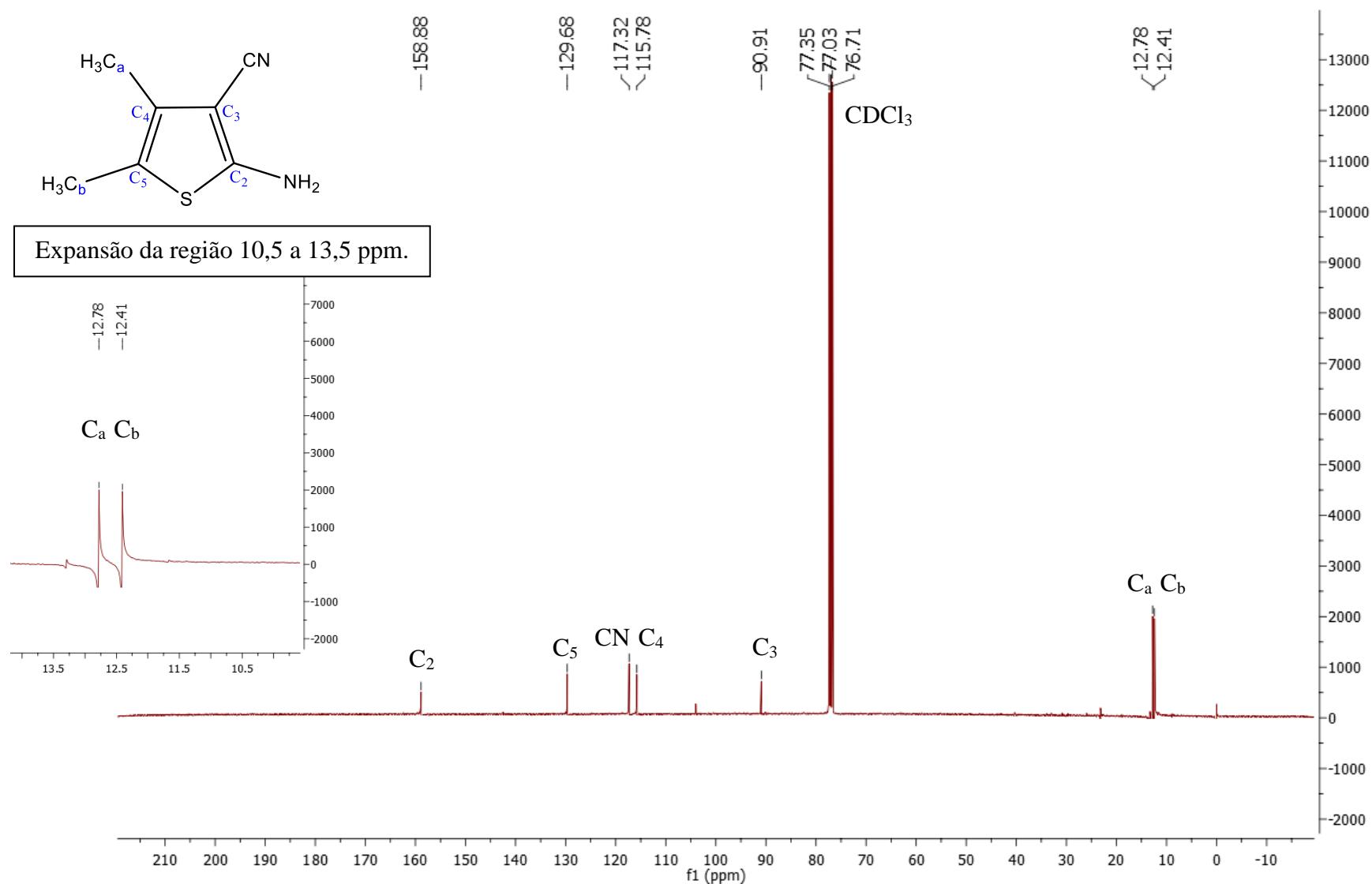
Espectro 4: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4d**.



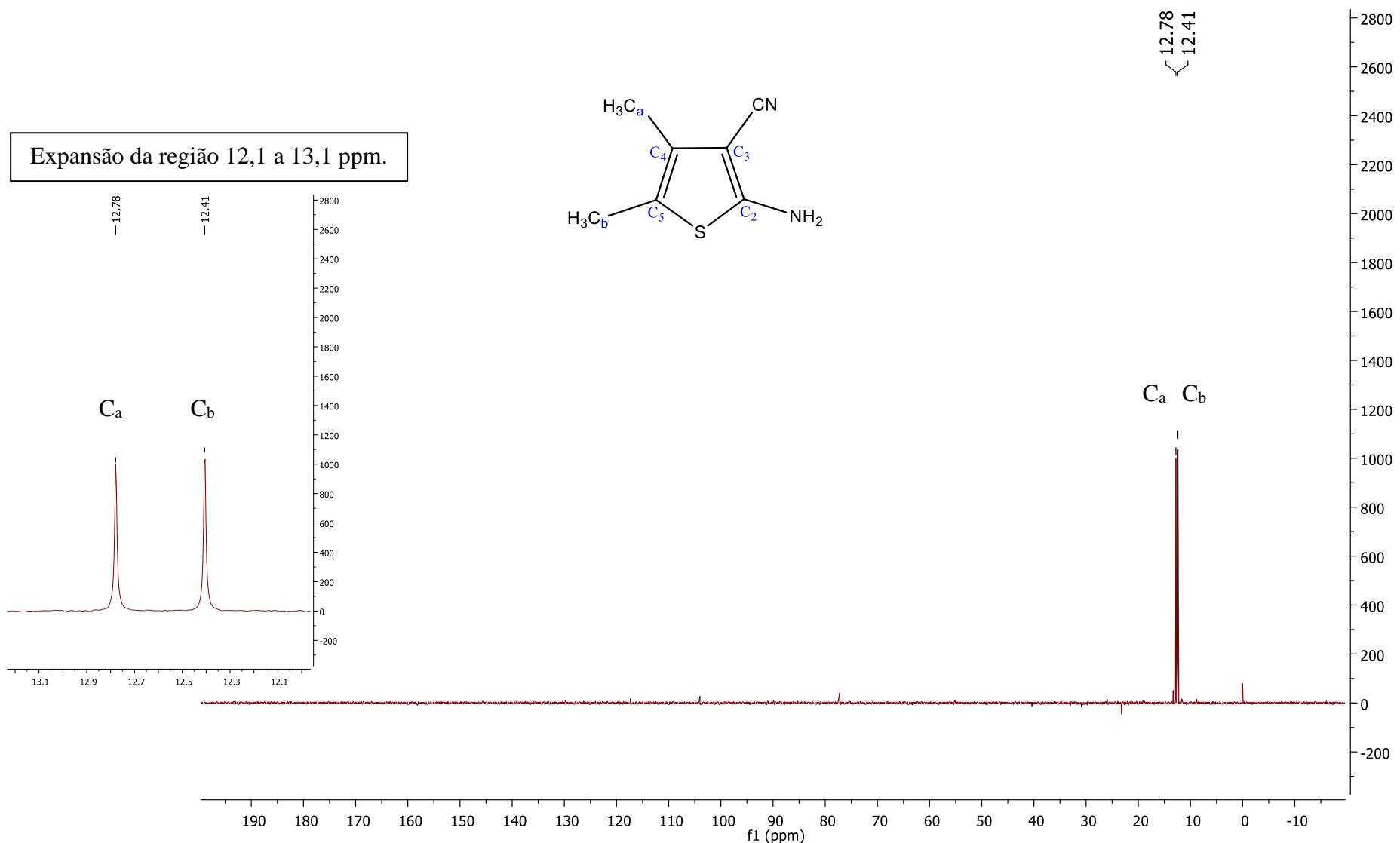
Espectro 5: Espectro de RMN-¹H do derivado **4a** (Solvante CD₃OD, 400MHz, TMS como padrão interno).



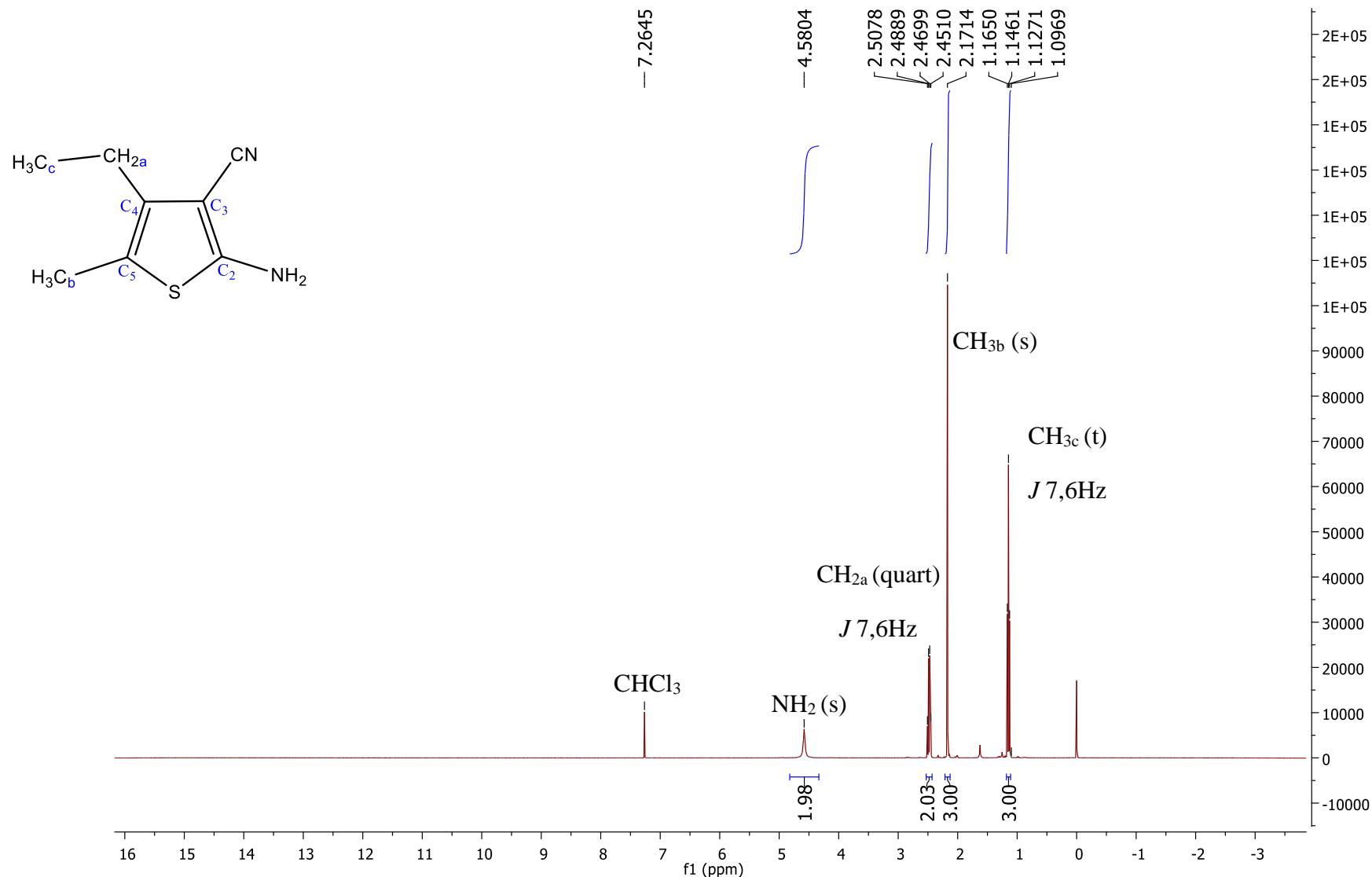
Espectro 6: Espectro de RMN-¹³C do derivado **4a** (Solvete CDCl₃, 100MHz, TMS como padrão interno).



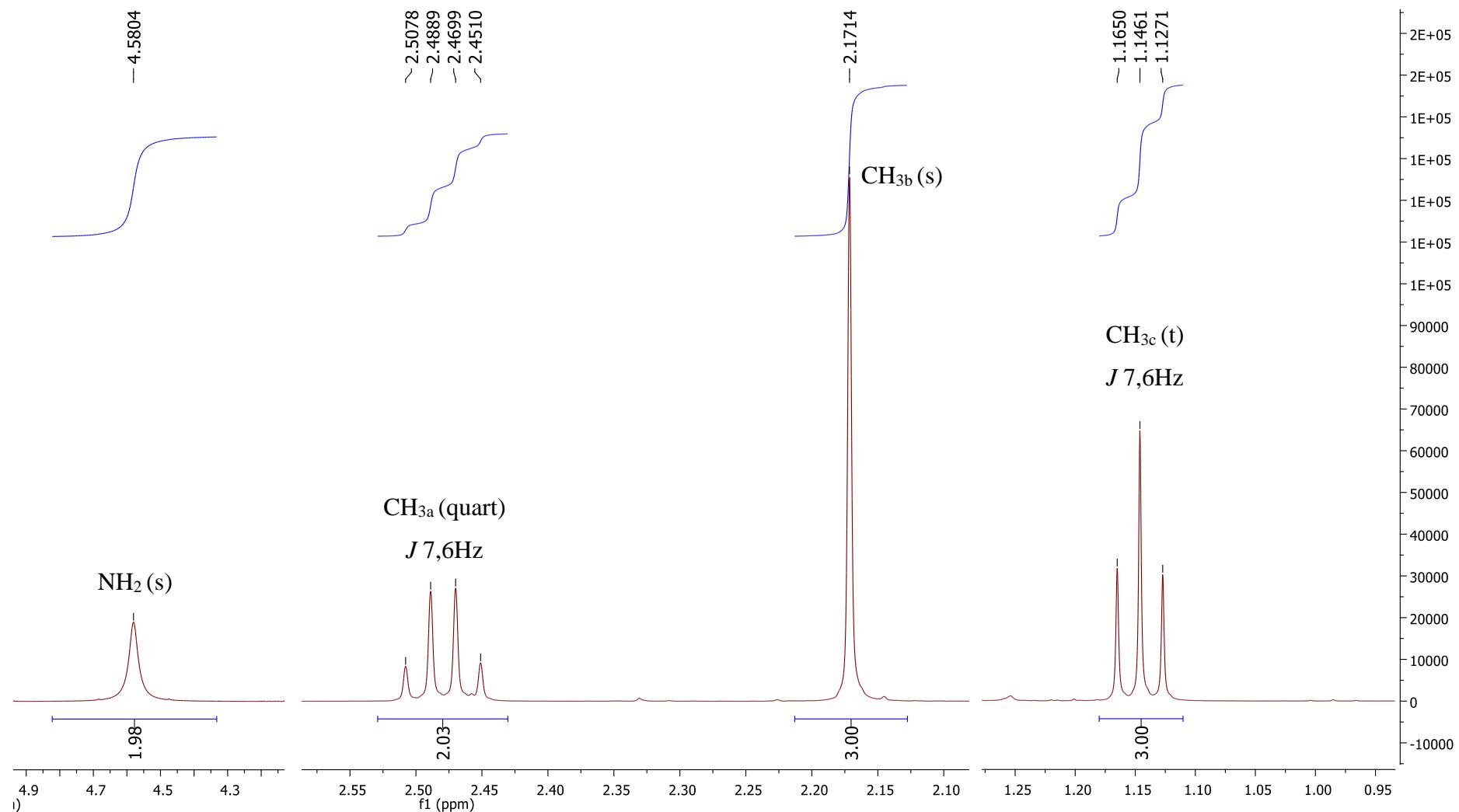
Espectro 7: Espectro DEPT-135 do derivado **4a** (Solvente CD₃OD, 100MHz, TMS como padrão interno).



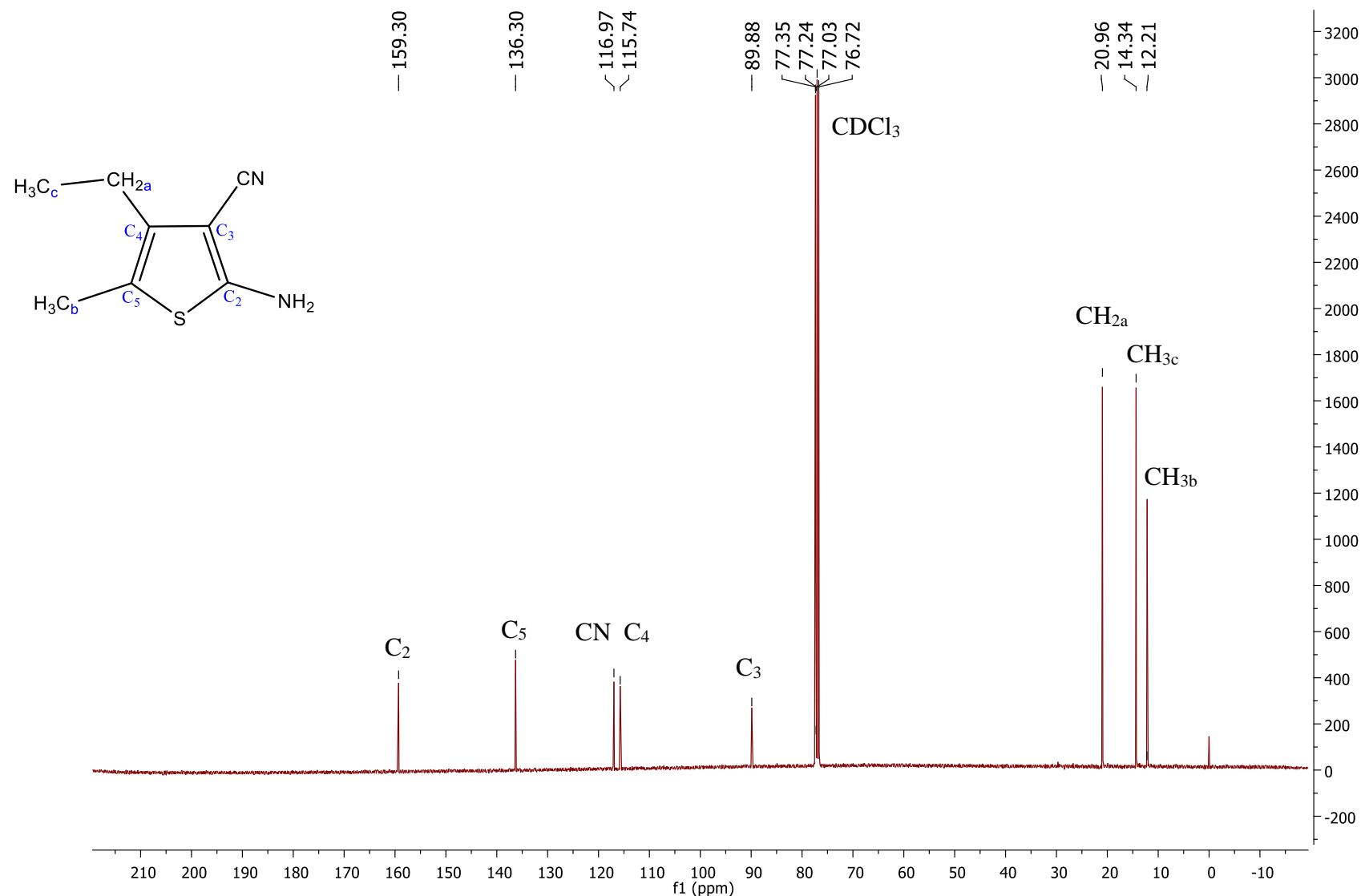
Espectro 8: Espectro de RMN-¹H do derivado **4b** (Solvente CDCl₃, 400MHz, TMS como padrão interno).



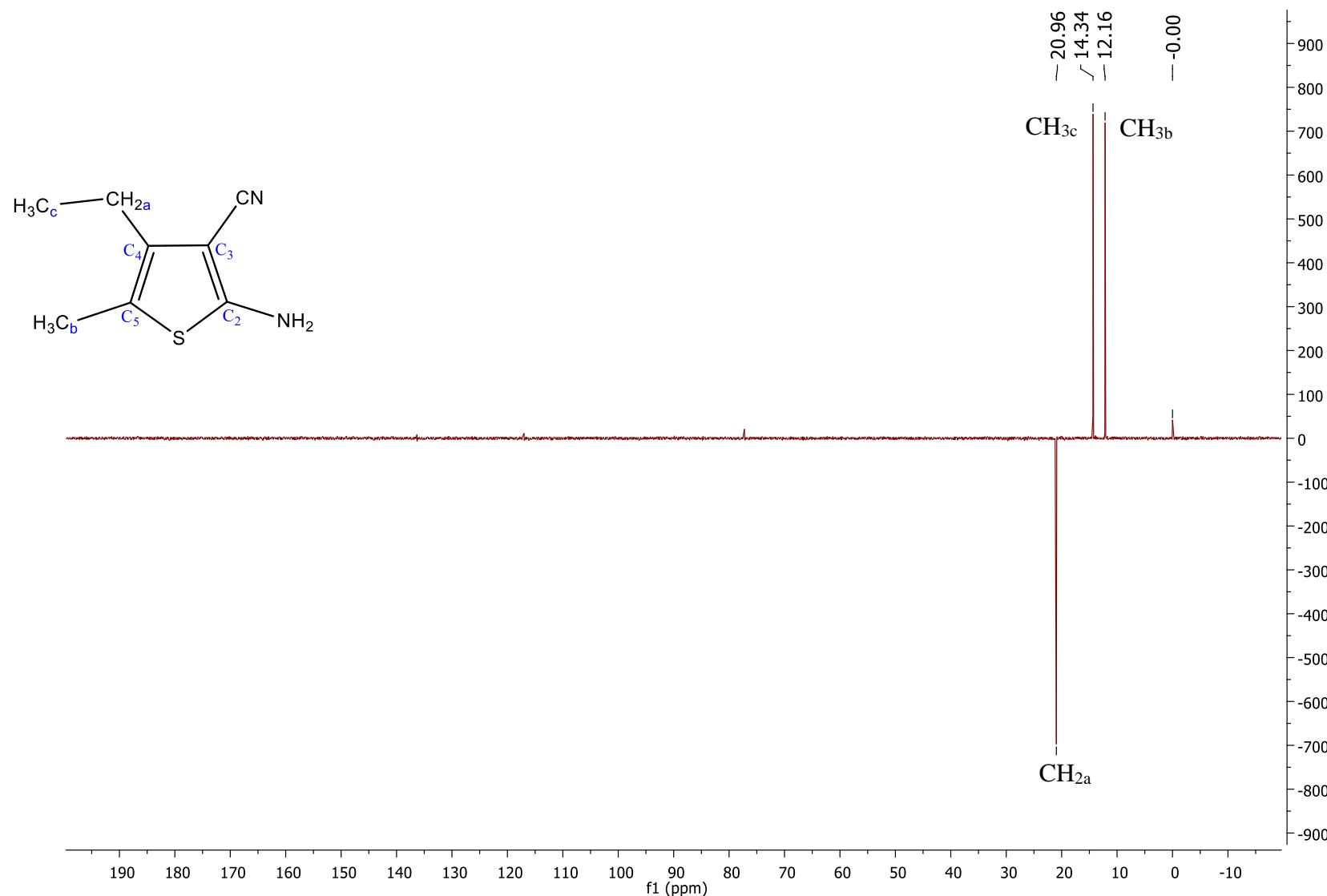
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **4b** (Solvente CDCl₃, 400MHz, TMS como padrão interno).



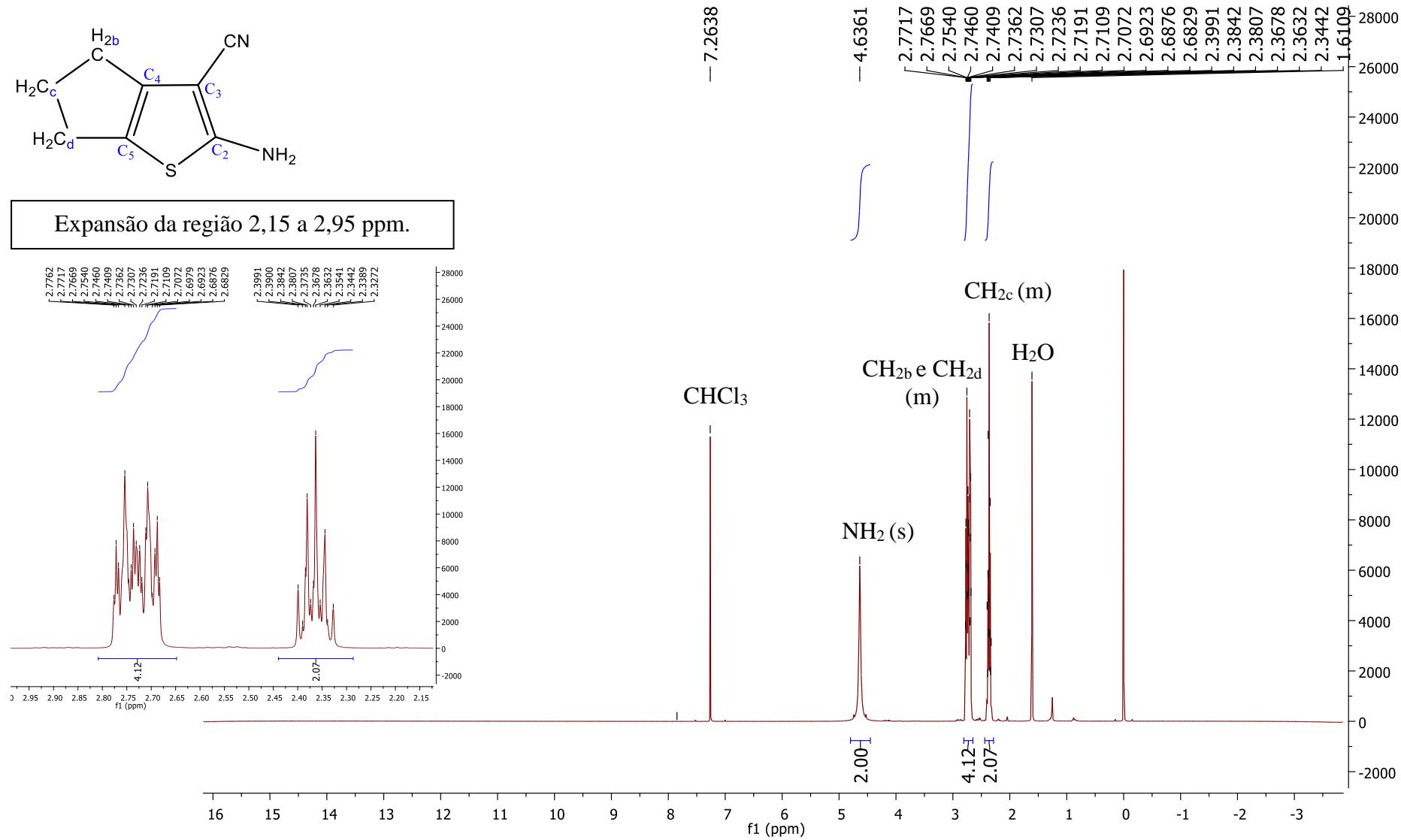
Espectro 9: Espectro de RMN-¹³C do derivado **4b** (Solvante CDCl₃, 100MHz, TMS como padrão interno).



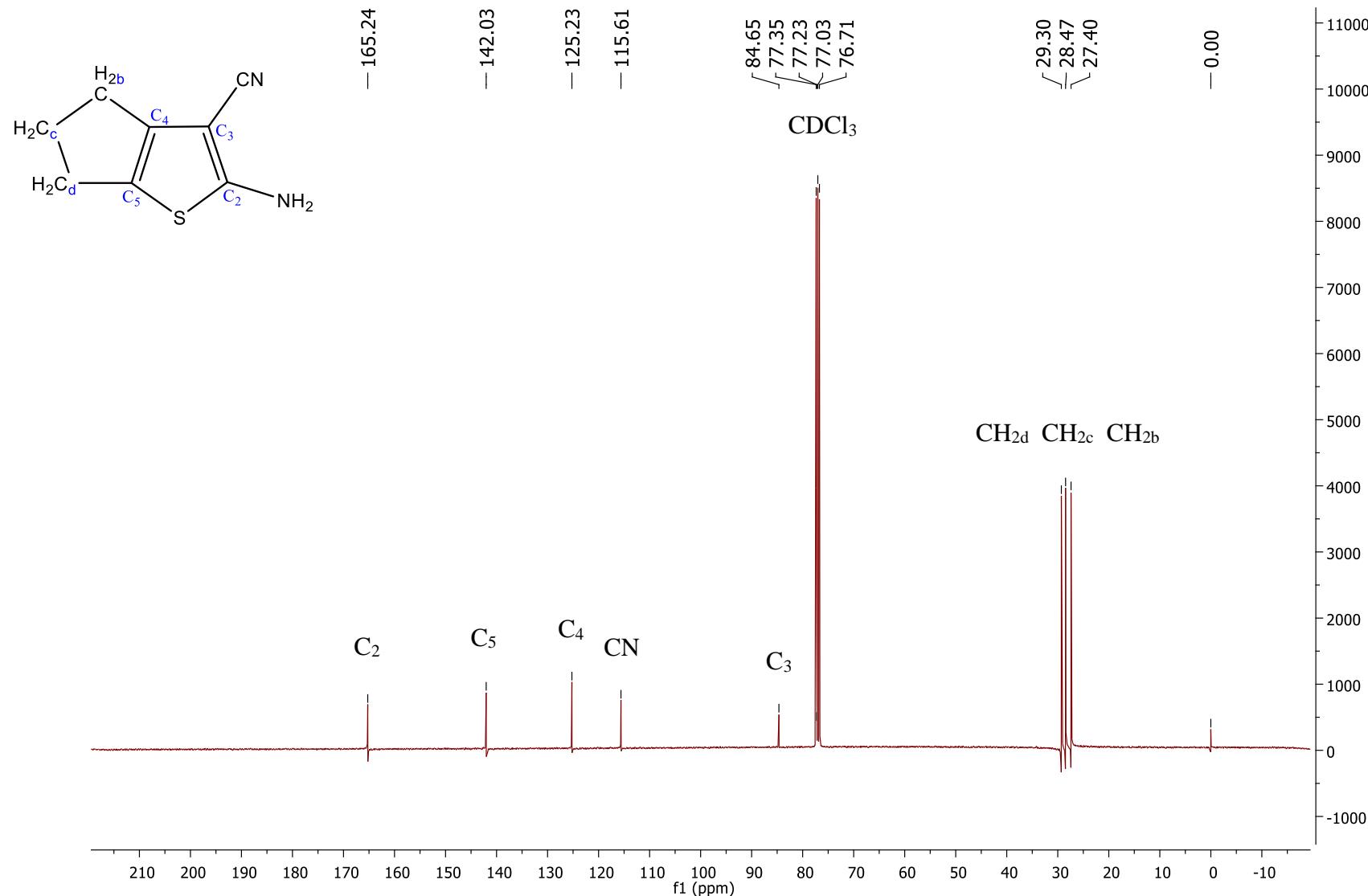
Espectro 10: Espectro DEPT-135 do derivado **4b** (Solvente CDCl₃, 100MHz, TMS como padrão interno).



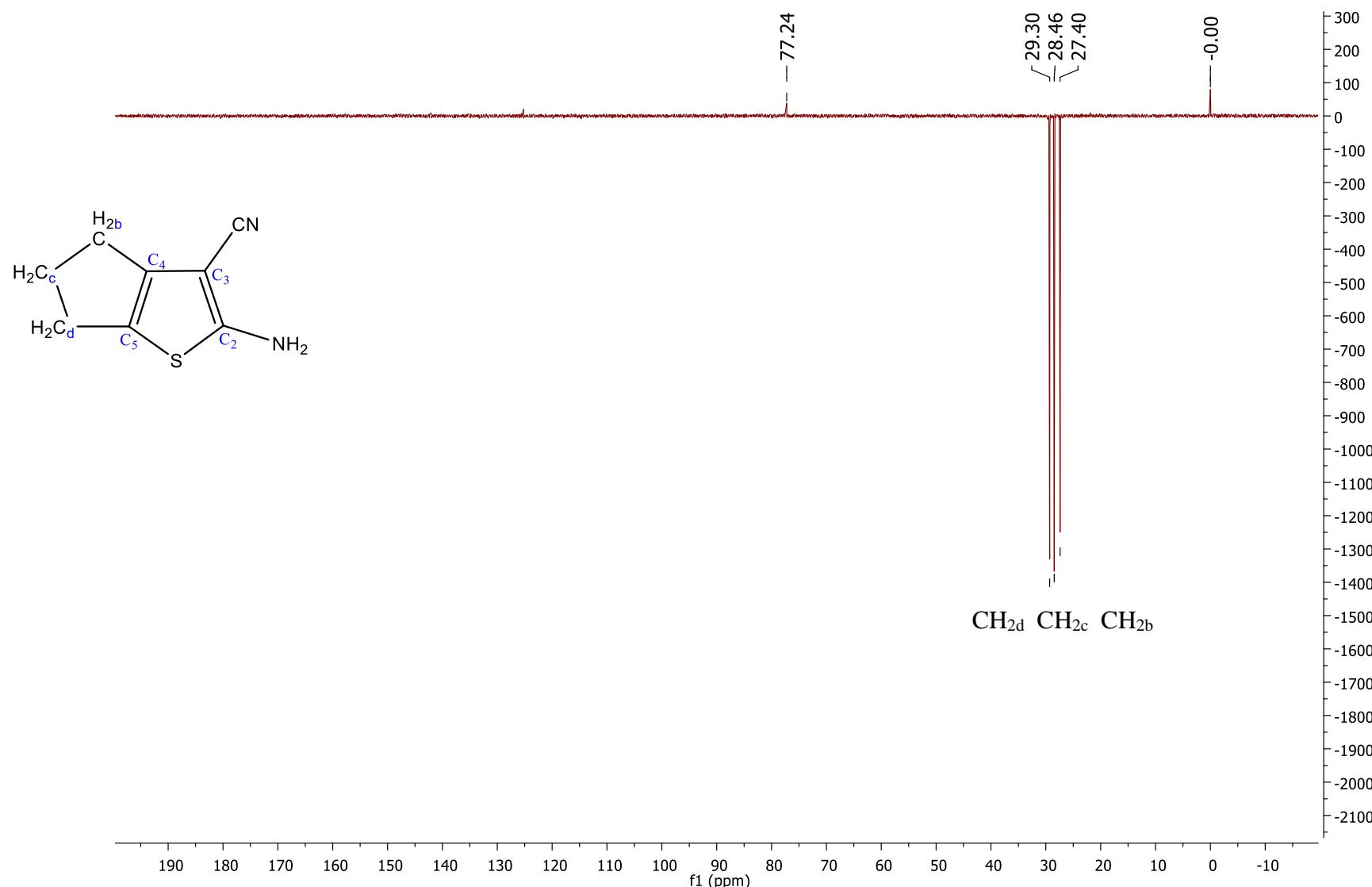
Espectro 11: Espectro de RMN-¹H do derivado **4c** (Solvete CDCl₃, 400MHz, TMS como padrão interno).



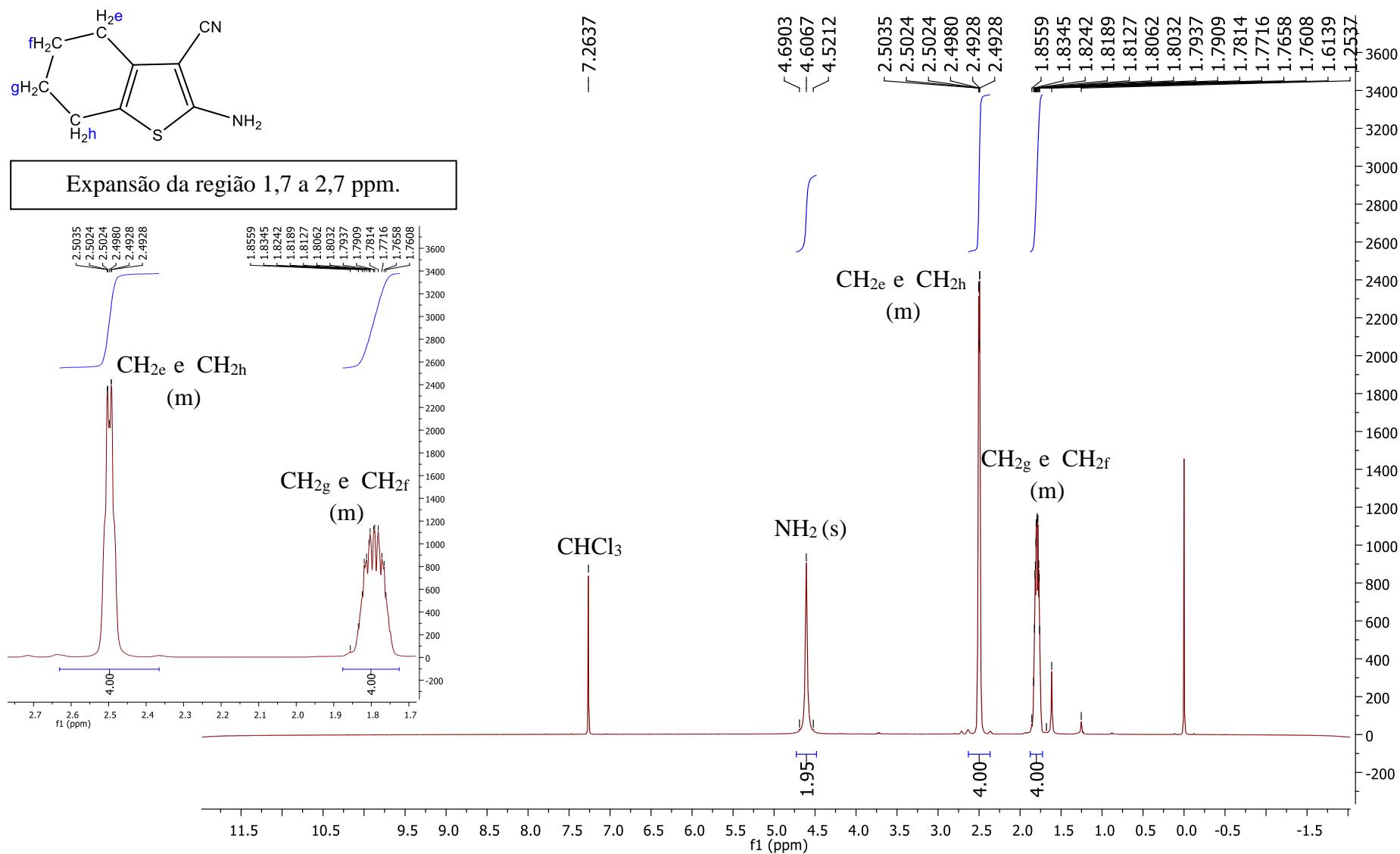
Espectro 12: Espectro de RMN-¹³C do derivado **4c** (Solvante CDCl₃, 100MHz, TMS como padrão interno).



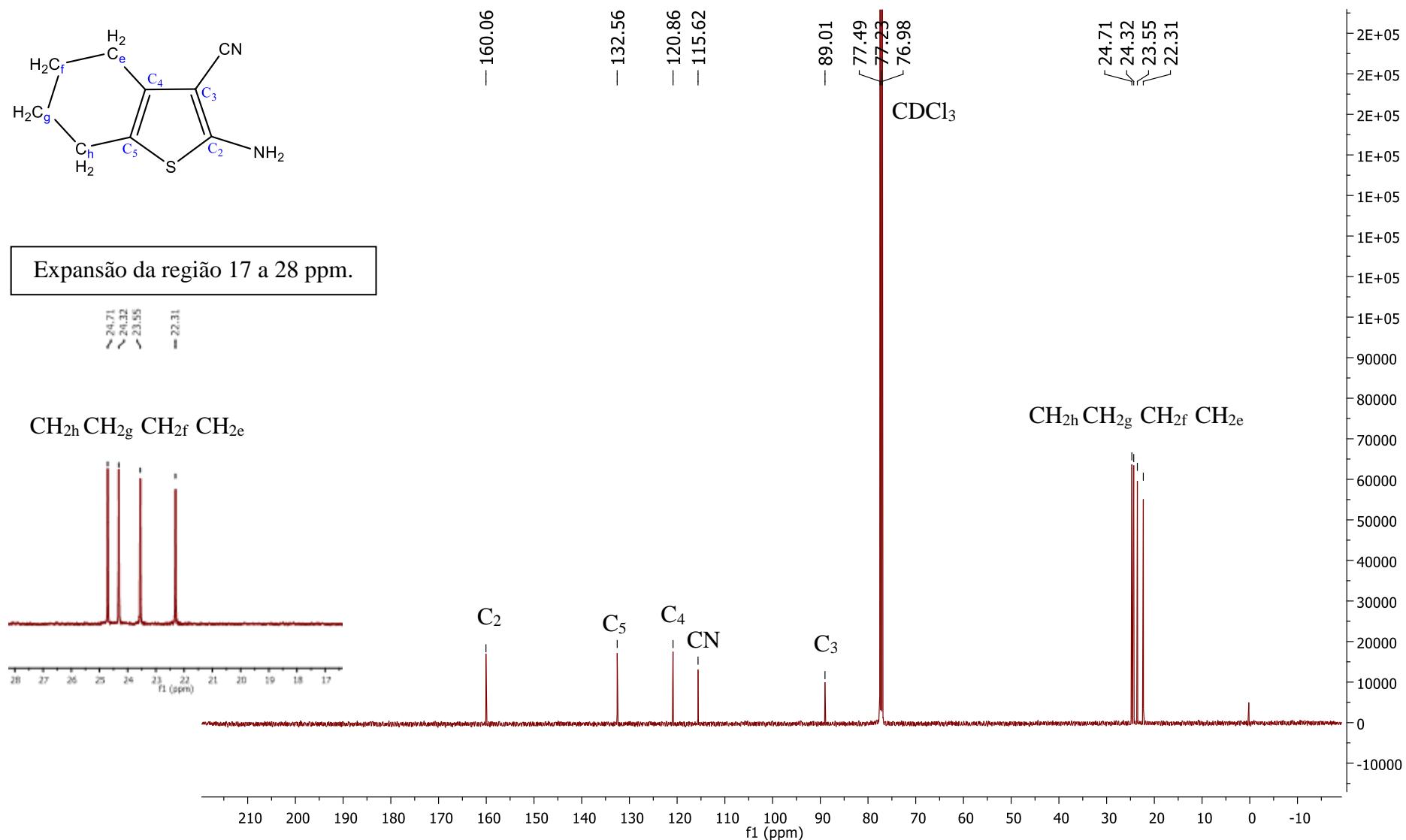
Espectro 13: Espectro DEPT-135 do derivado **4c** (Solvente CDCl_3 , 100MHz, TMS como padrão interno).



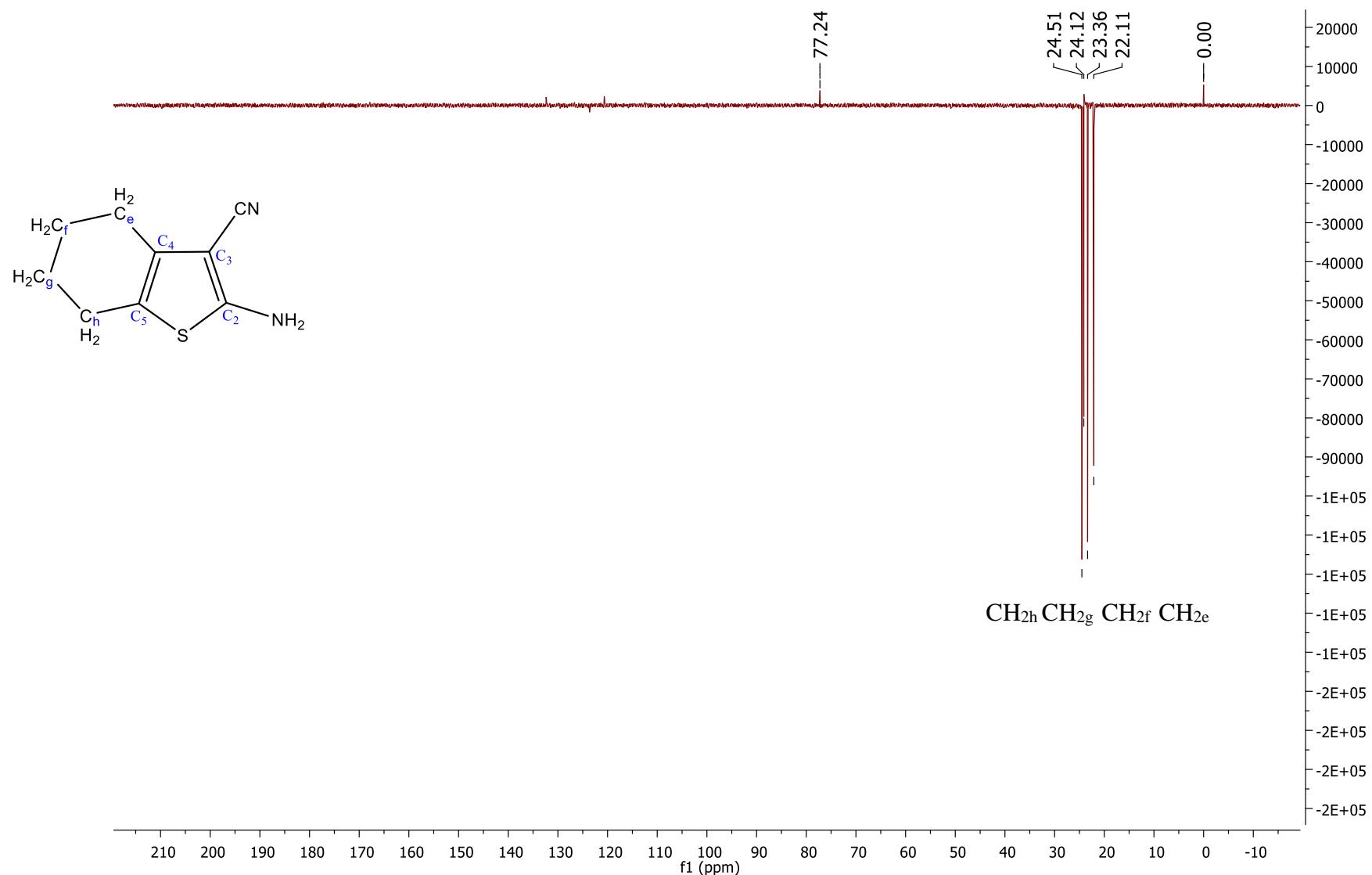
Espectro 14: Espectro de RMN-¹H do derivado **4d** (Solvante CDCl₃, 500MHz, TMS como padrão interno).



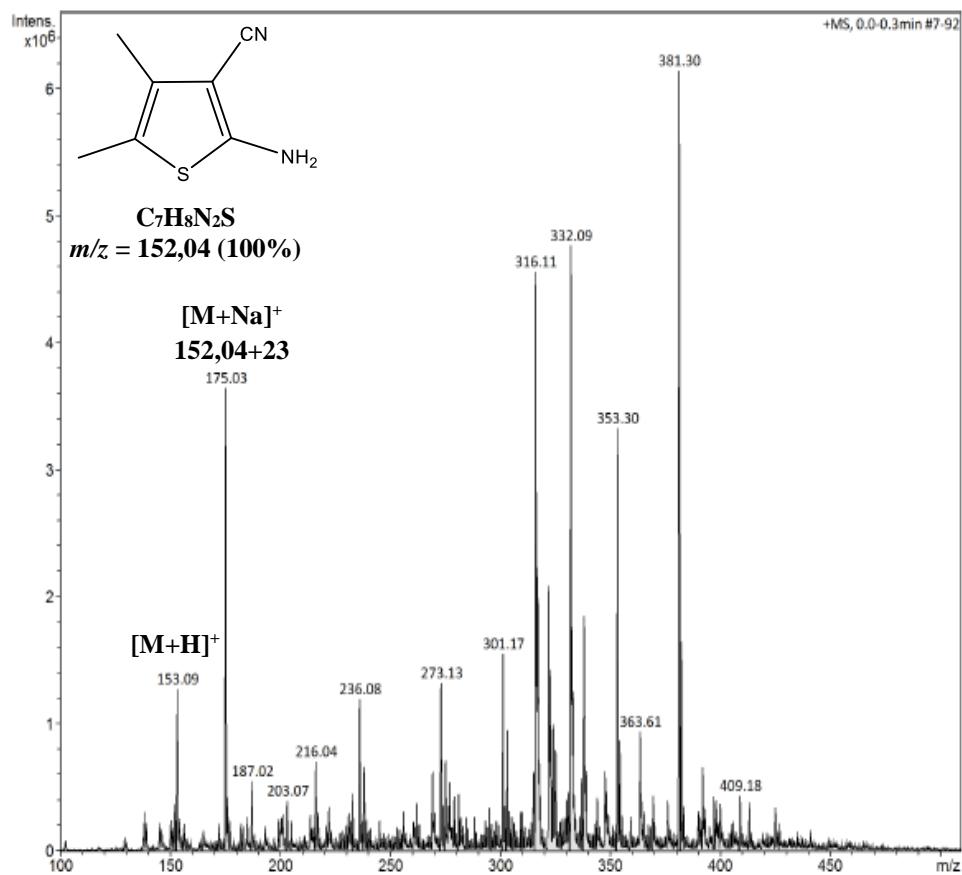
Espectro 15: Espectro de RMN-¹³C do derivado **4d** (Solvante CDCl₃, 125MHz, TMS como padrão interno).



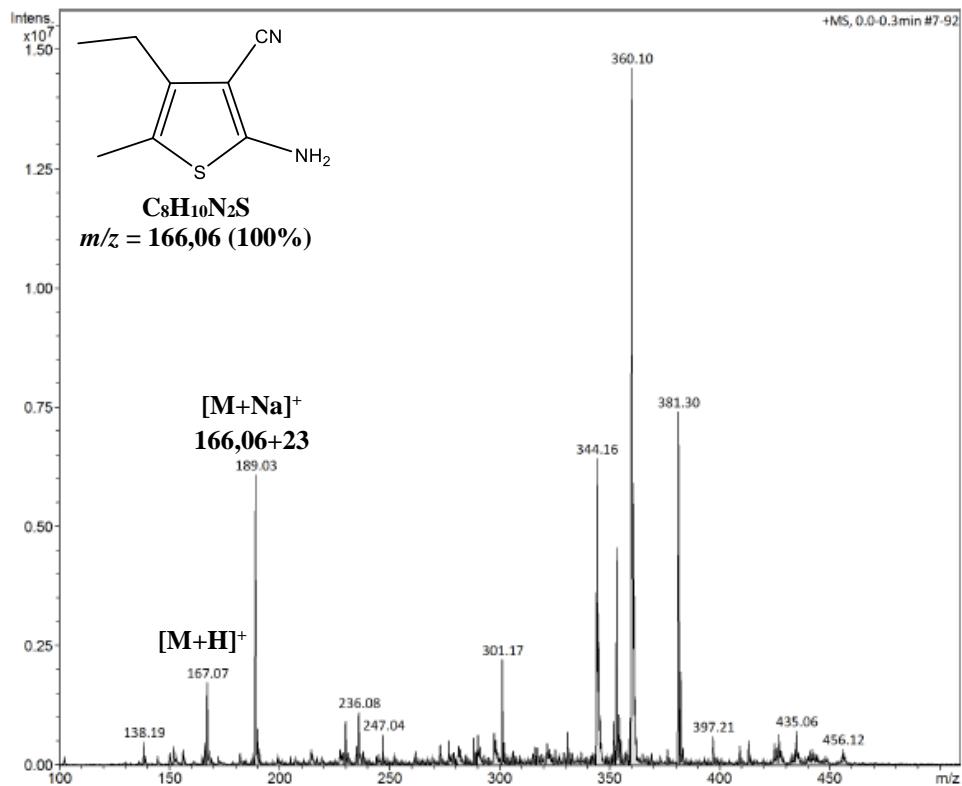
Espectro 16: Espectro DEPT-135 do derivado **4d** (Solvente CDCl_3 , 125MHz, TMS como padrão interno).



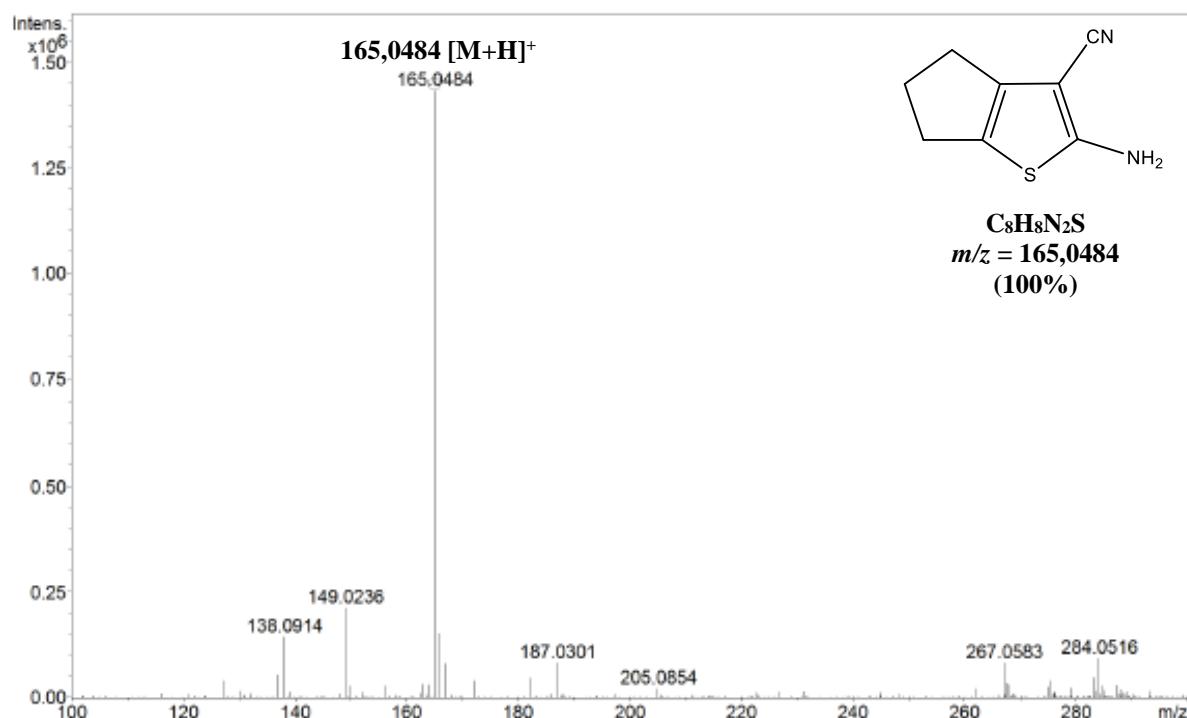
Espectro 17: Espectro de massas (ESI) do derivado **4a**.



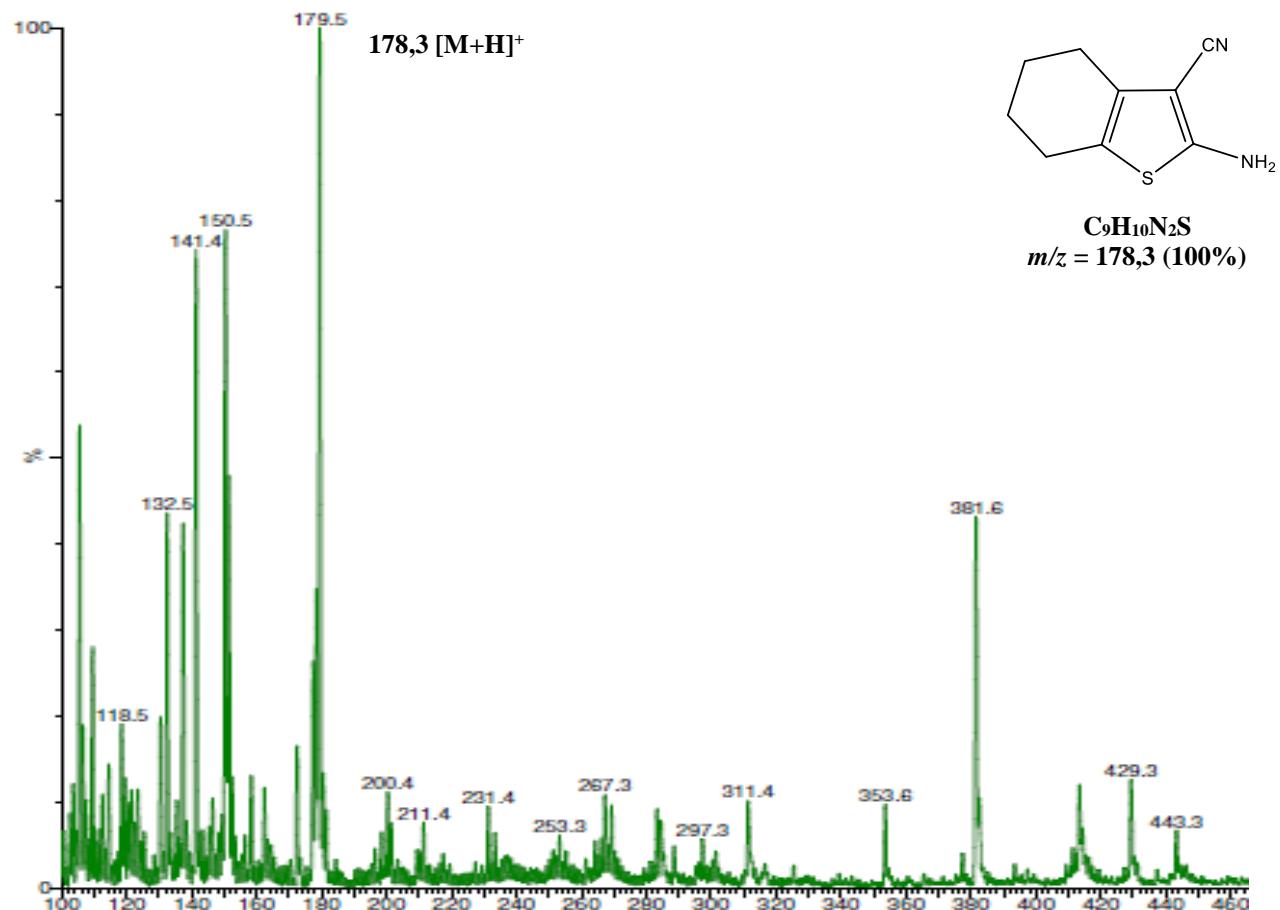
Espectro 18: Espectro de massas (ESI) do derivado **4b**.



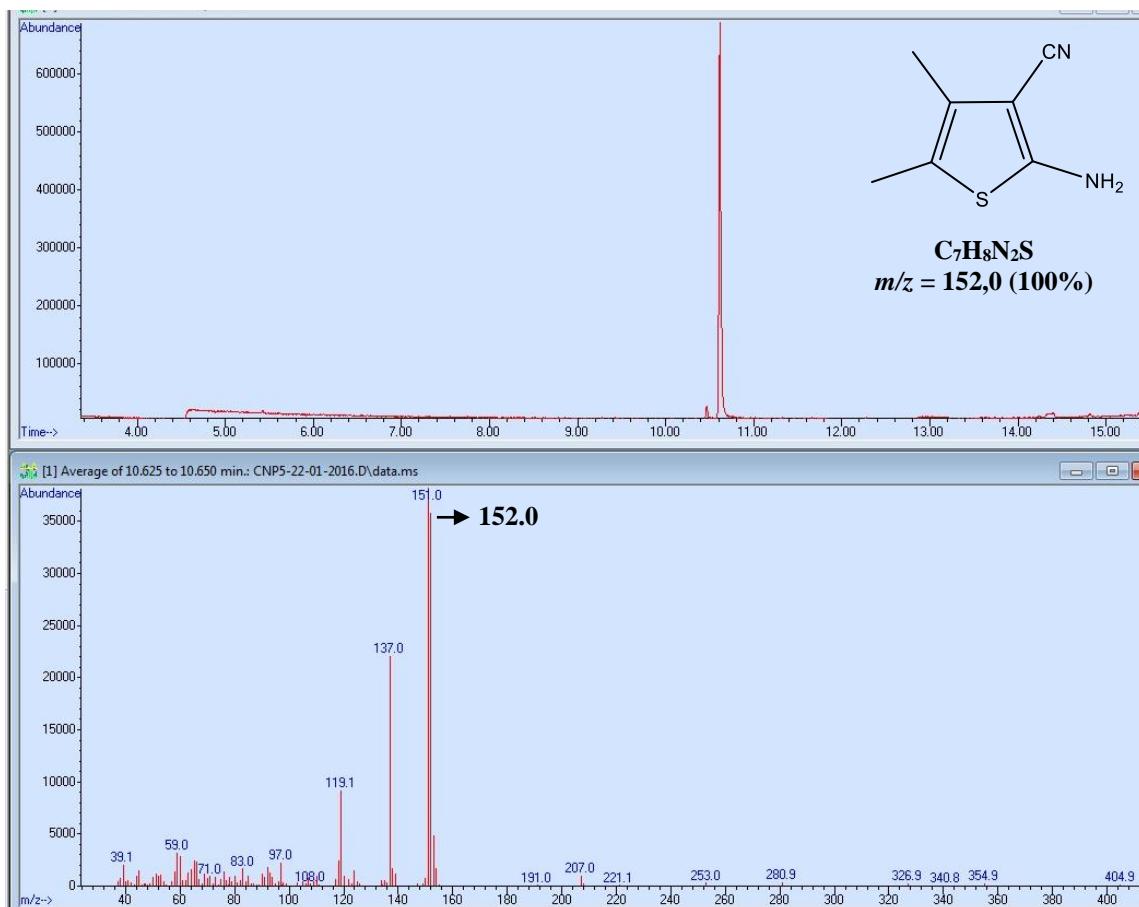
Espectro 19: Espectro de massas de alta resolução (ESI) do derivado **4c**.



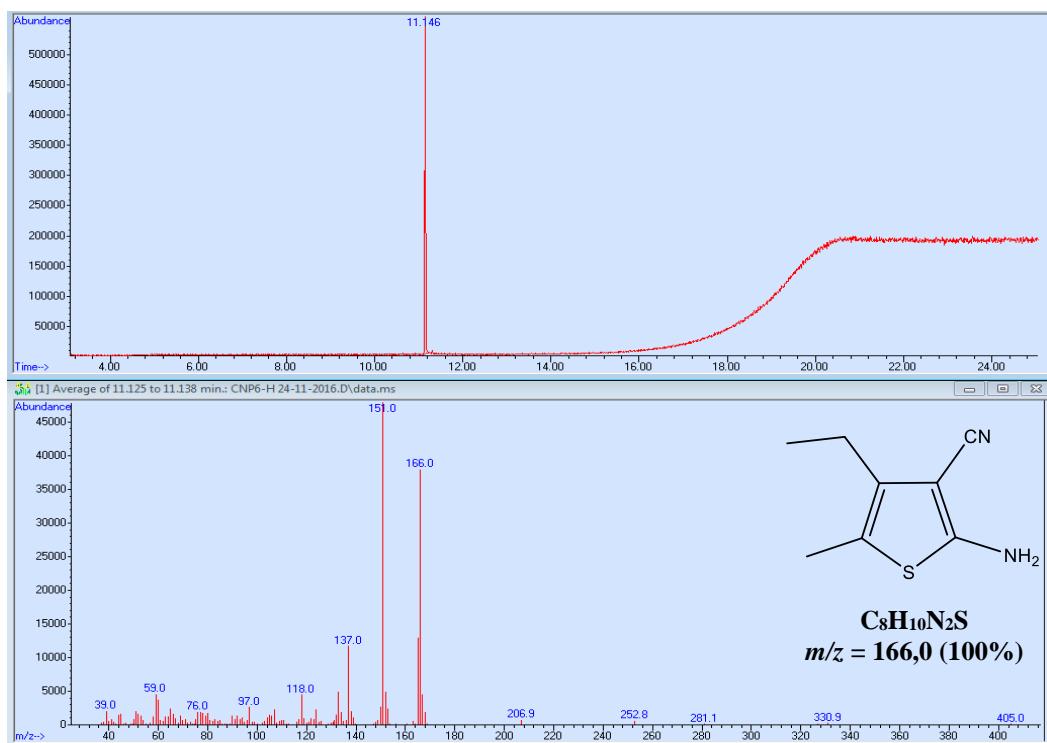
Espectro 20: Espectro de massas (ESI) do derivado **4d**.



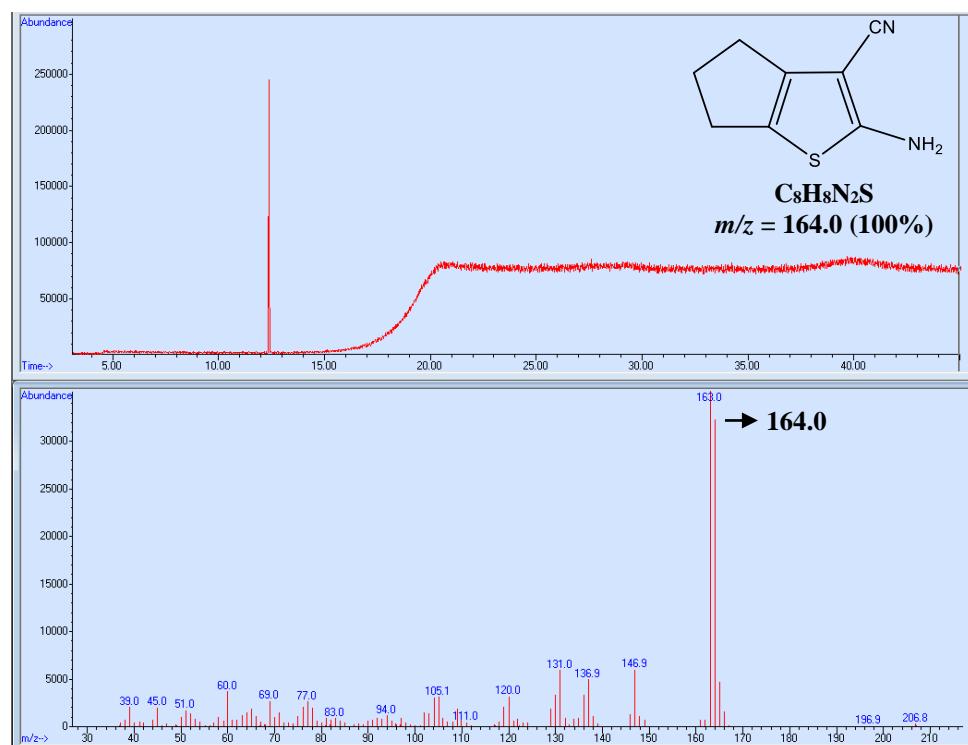
Espectro 21: Cromatograma com espectro de massas do derivado **4a**.



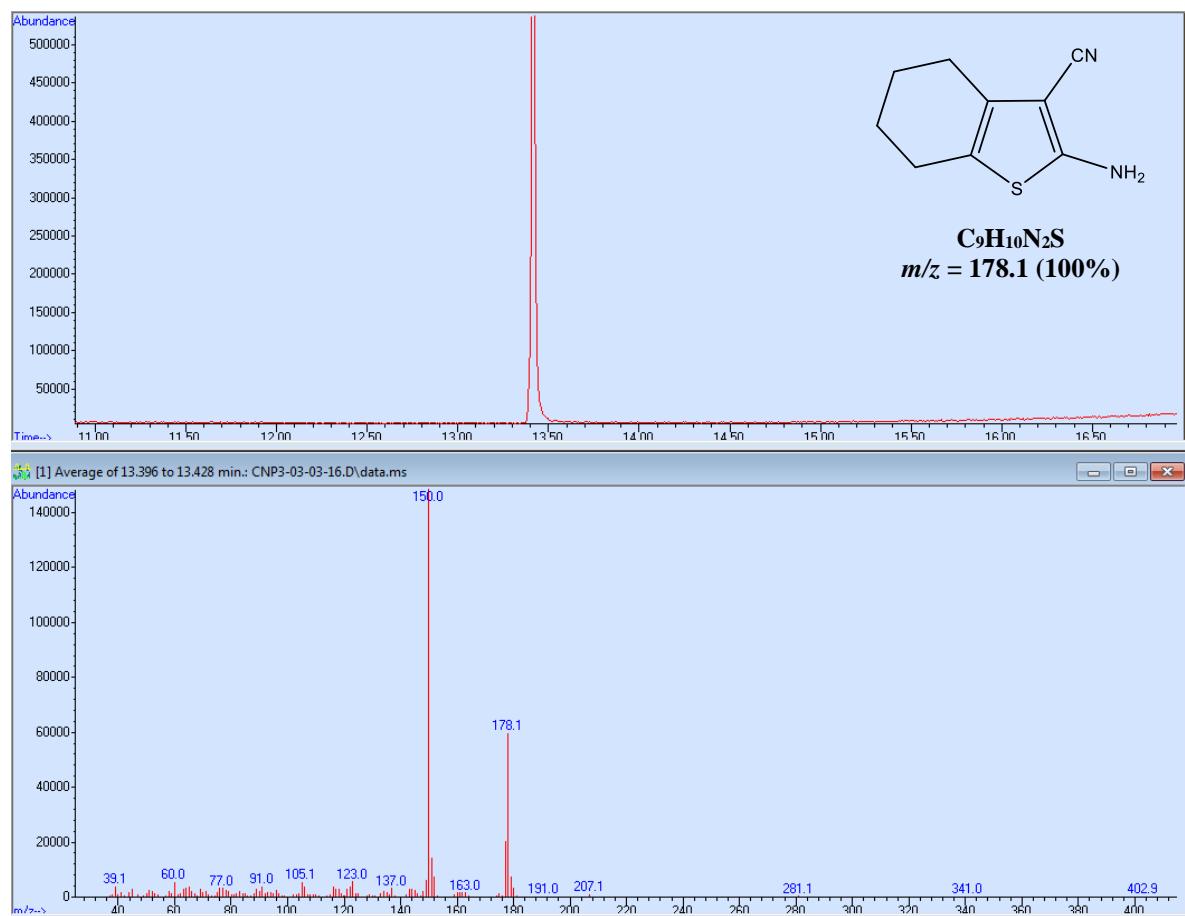
Espectro 22: Cromatograma com espectro de massas do derivado **4b**.



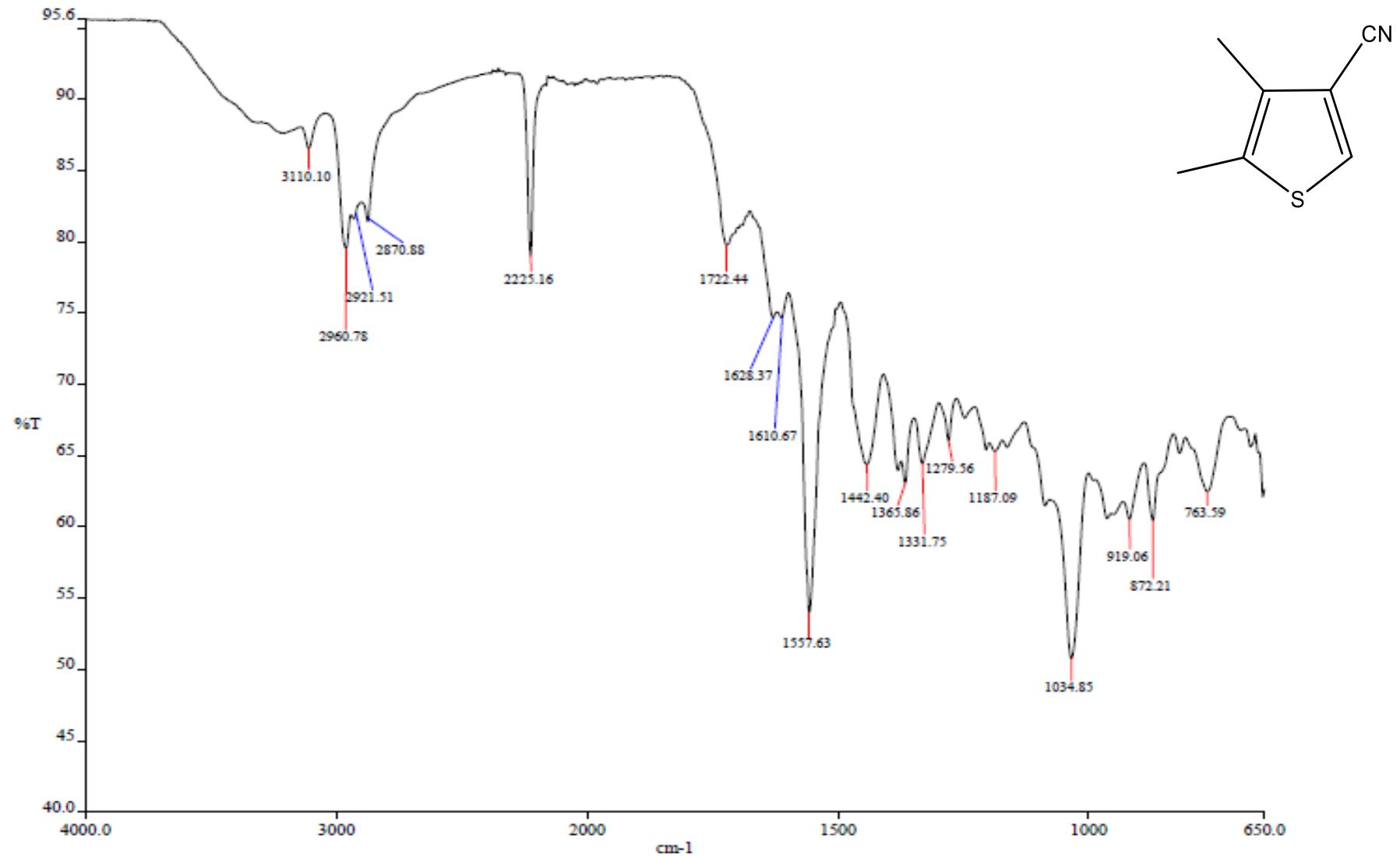
Espectro 23: Cromatograma com espectro de massas do derivado **4c**.



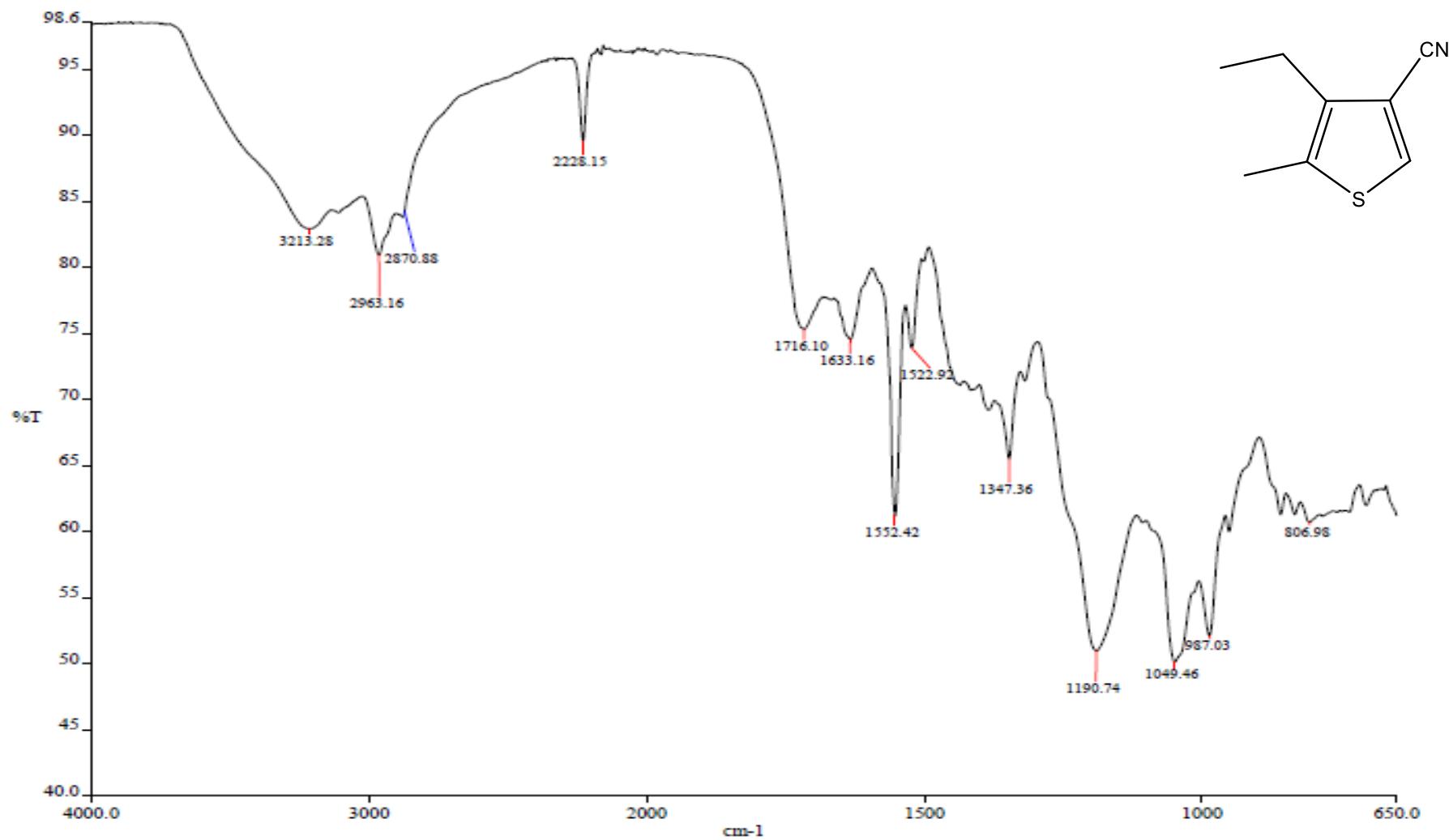
Espectro 24: Cromatograma com espectro de massas do derivado **4d**.



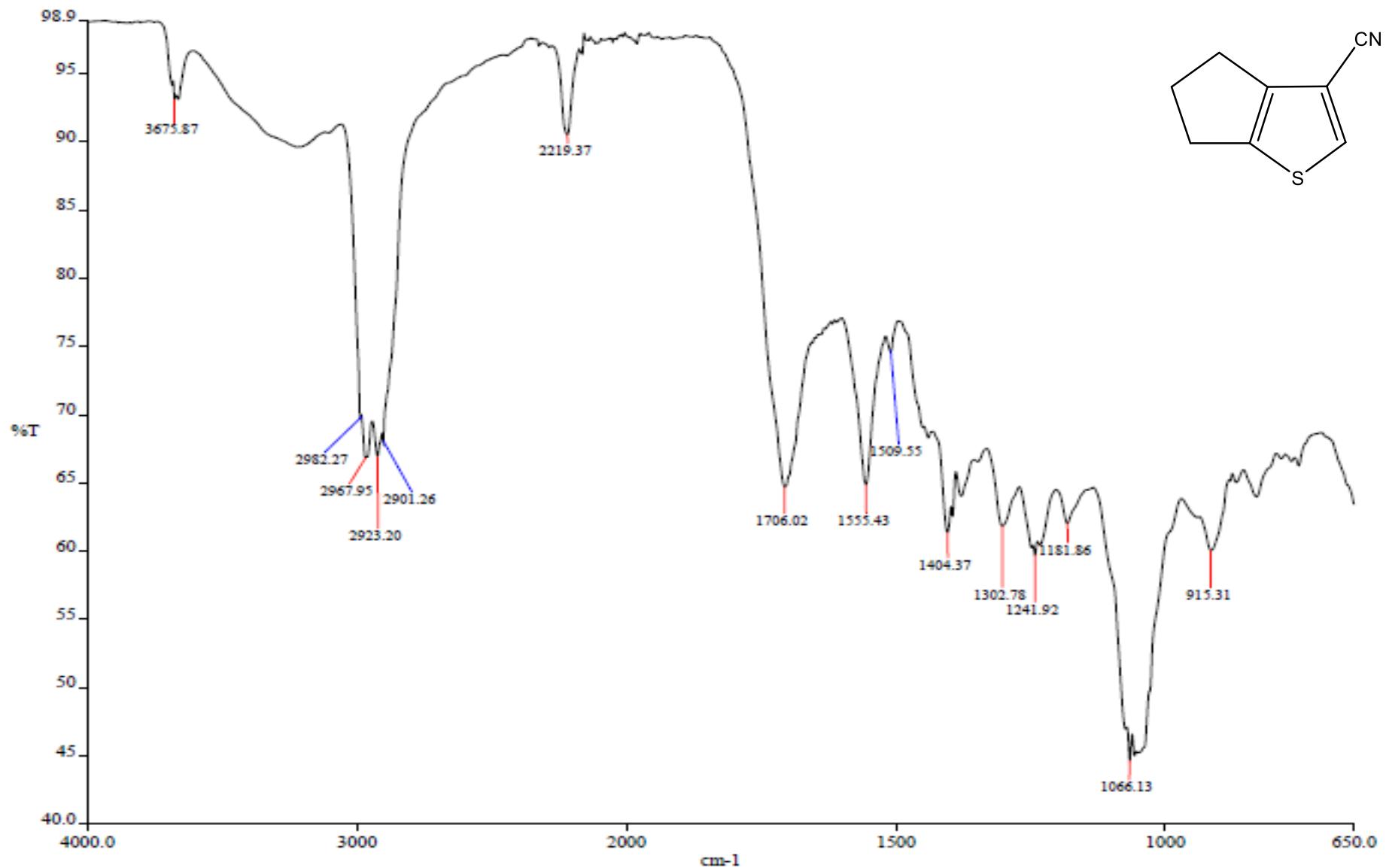
Espectro 25: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5a**.



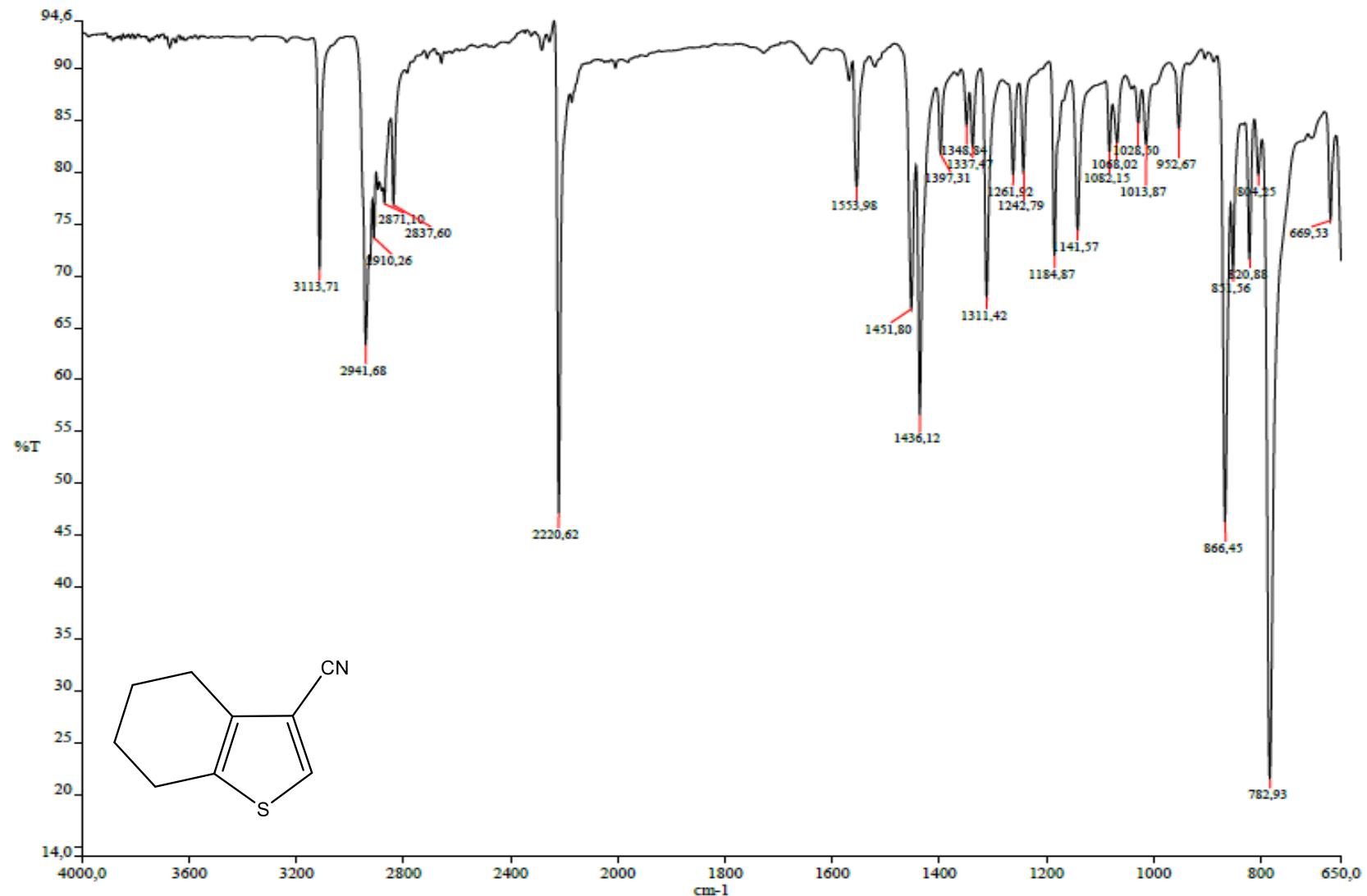
Espectro 26: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5b**.



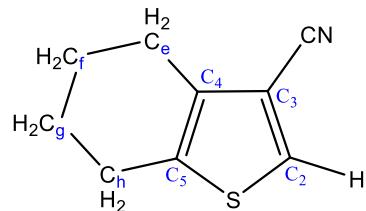
Espectro 27: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5c**.



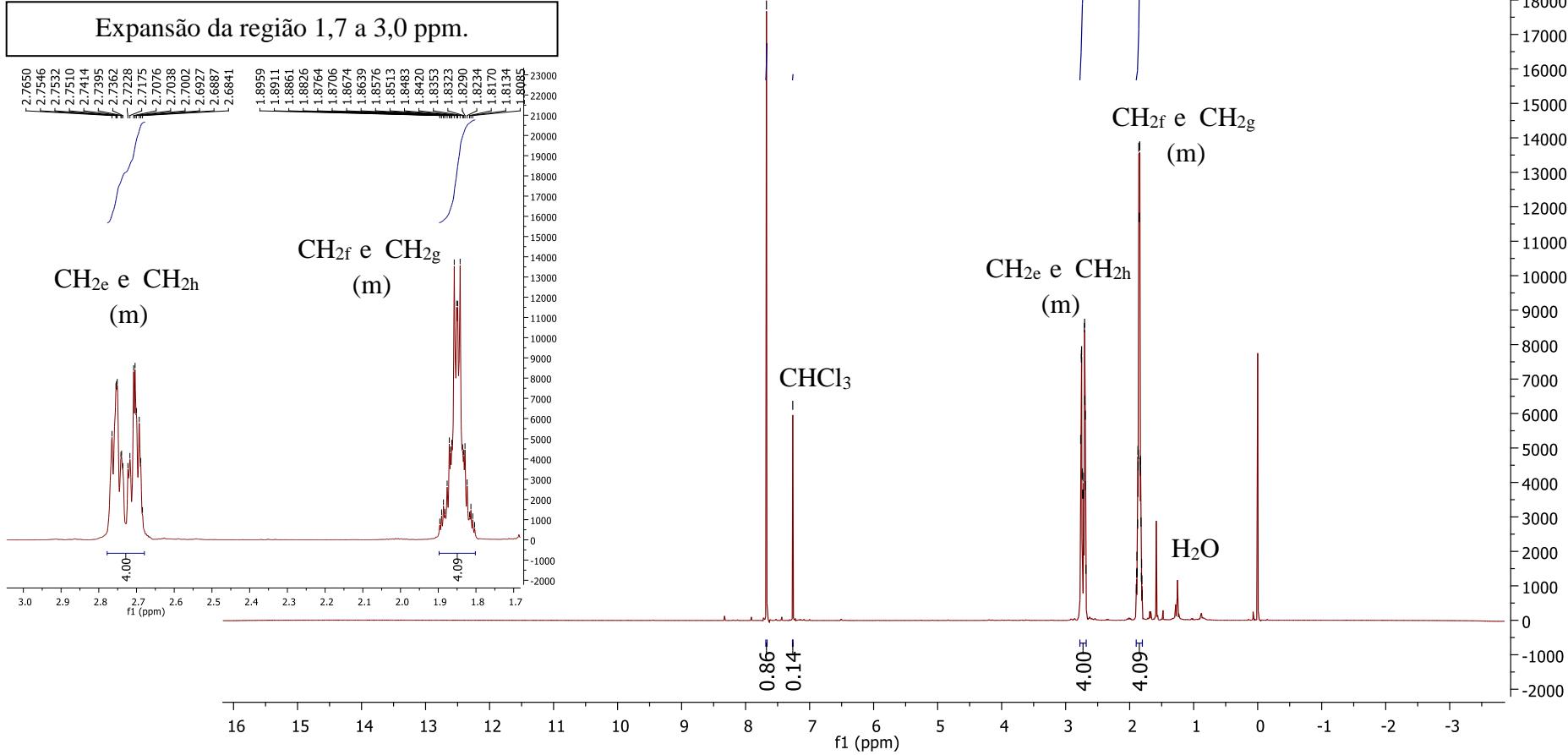
Espectro 28: Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5d**.



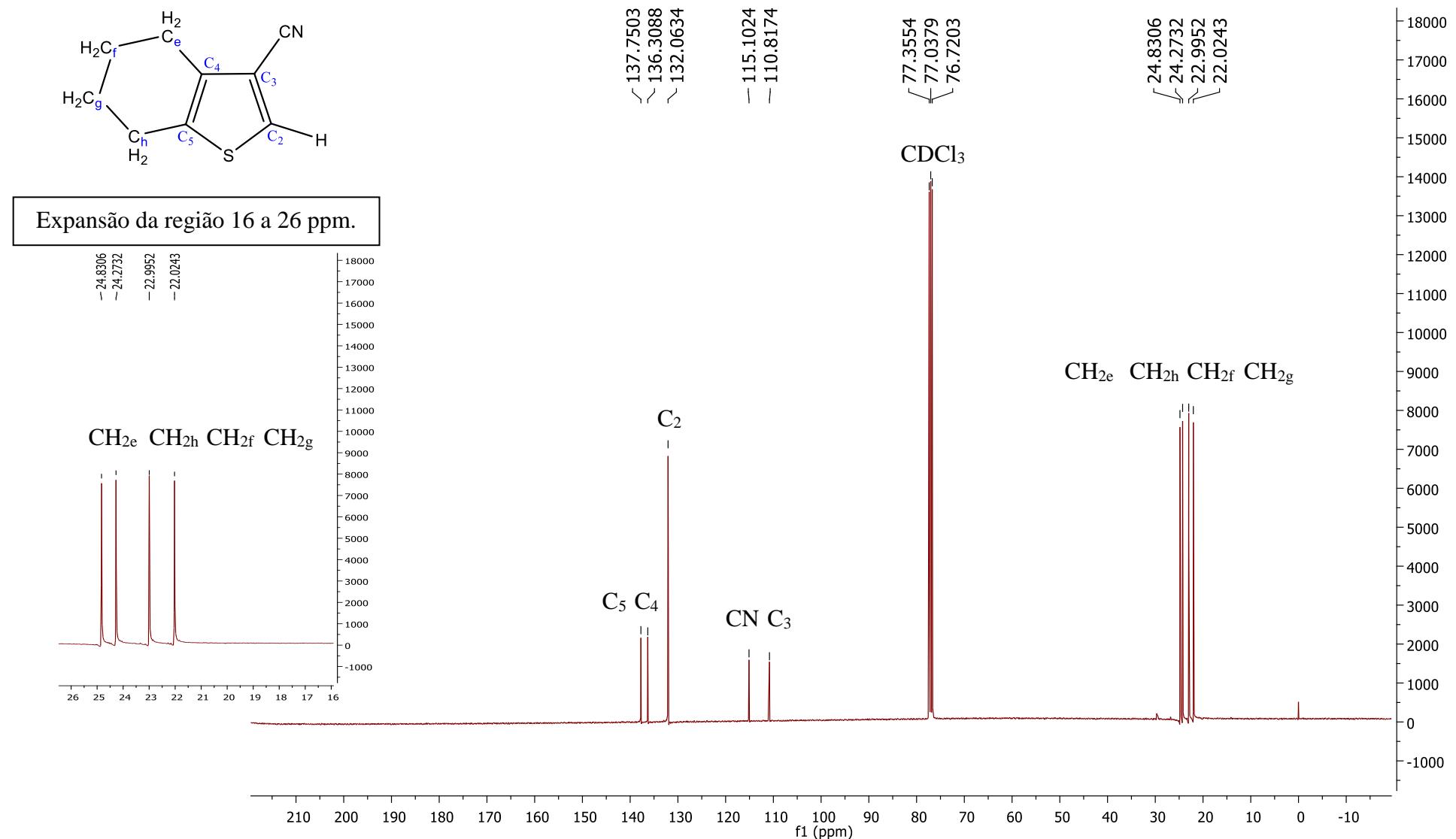
Espectro 29: Espectro de RMN-¹H do derivado **5d** (Solvente CDCl₃, 500MHz, TMS como padrão interno).



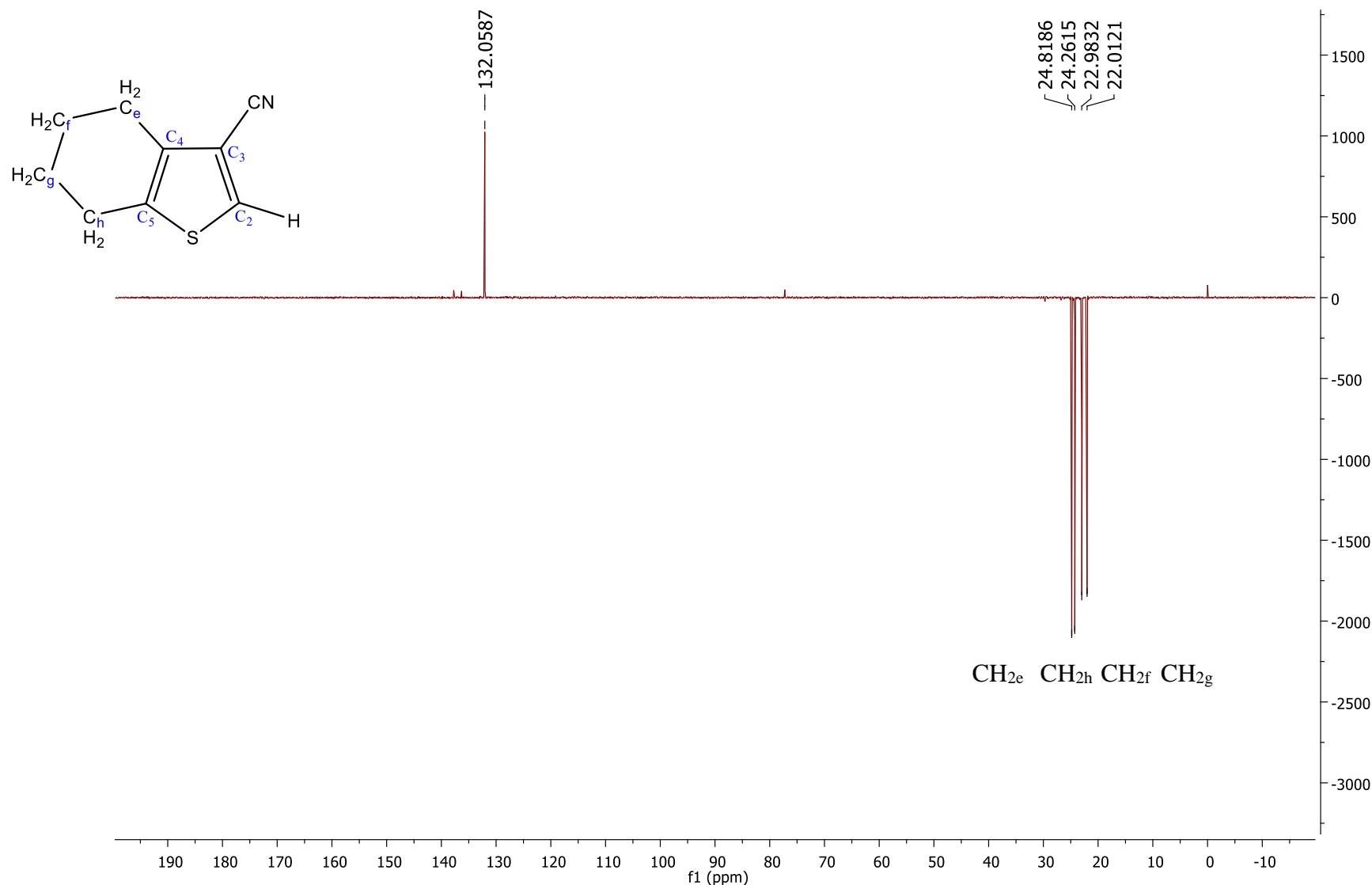
Expansão da região 1,7 a 3,0 ppm.



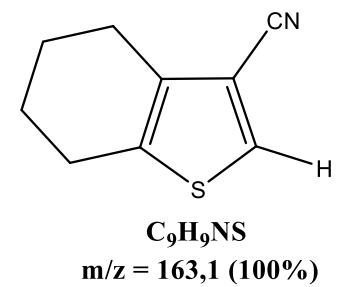
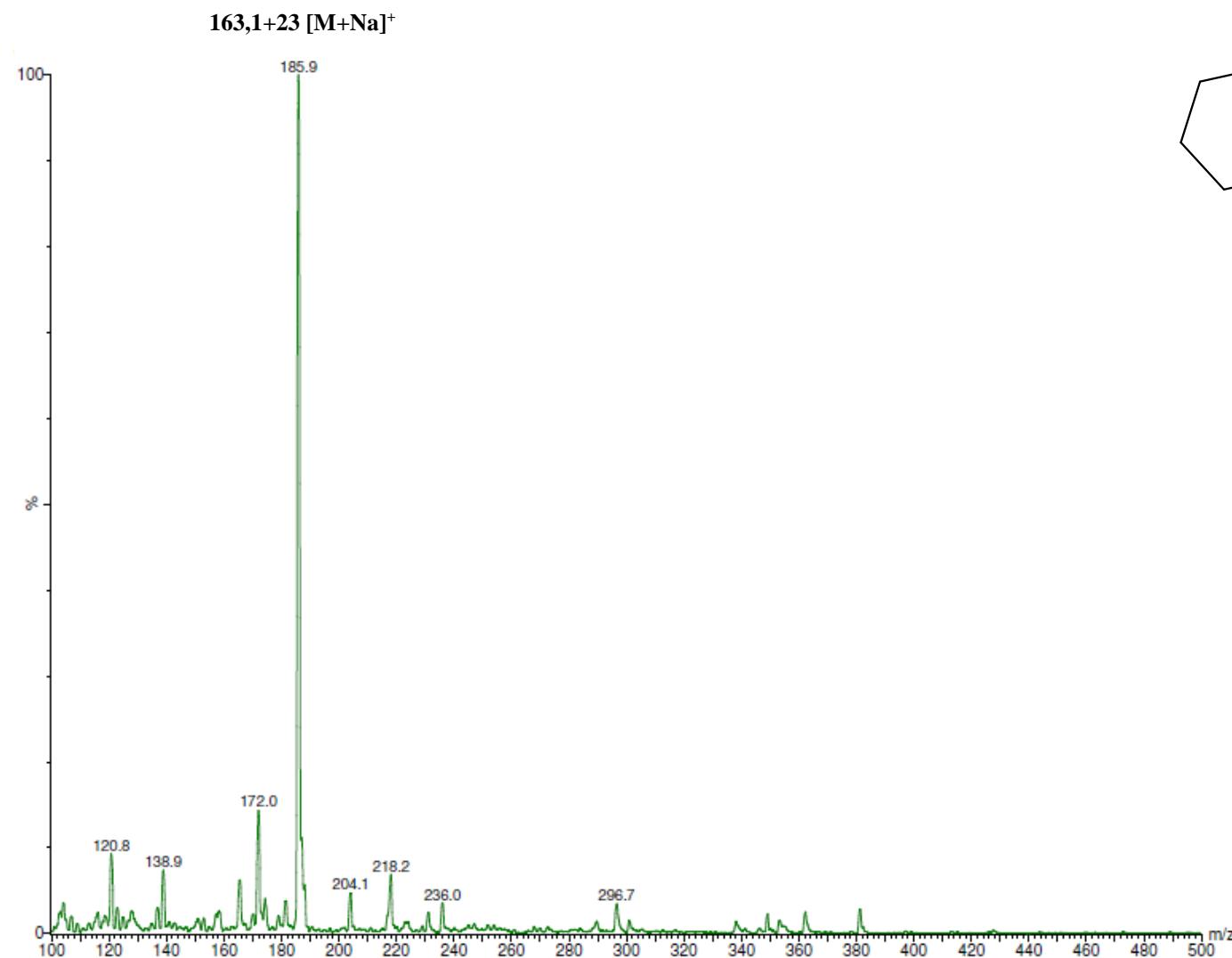
Espectro 30: Espectro de RMN-¹³C do derivado **5d** (Solvante CDCl₃, 125MHz, TMS como padrão interno).



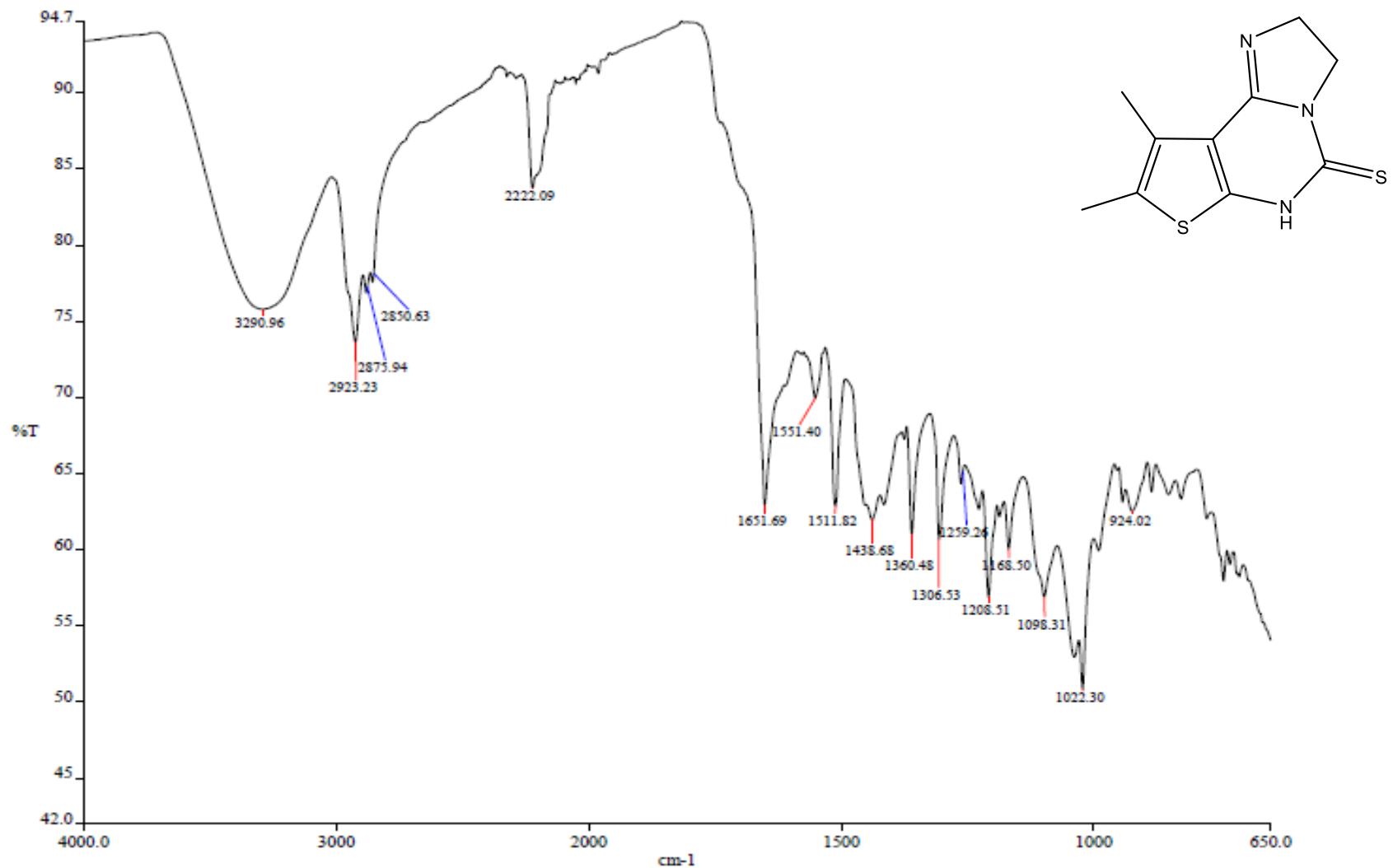
Espectro 31: Espectro DEPT-135 do derivado **5d** (Solvente CDCl₃, 125MHz, TMS como padrão interno).



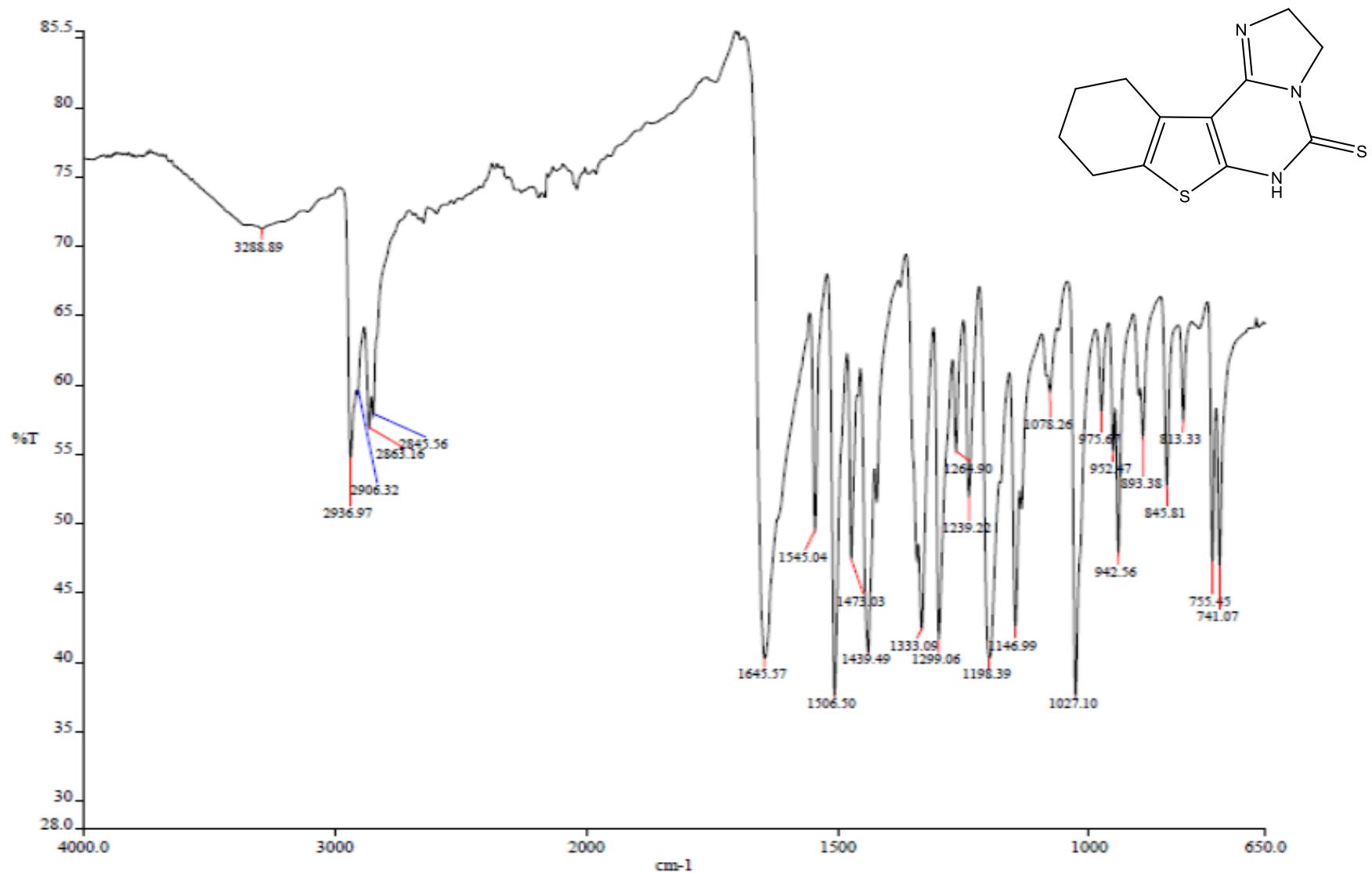
Espectro 32: Espectro de massas (ESI) do derivado **5d**.



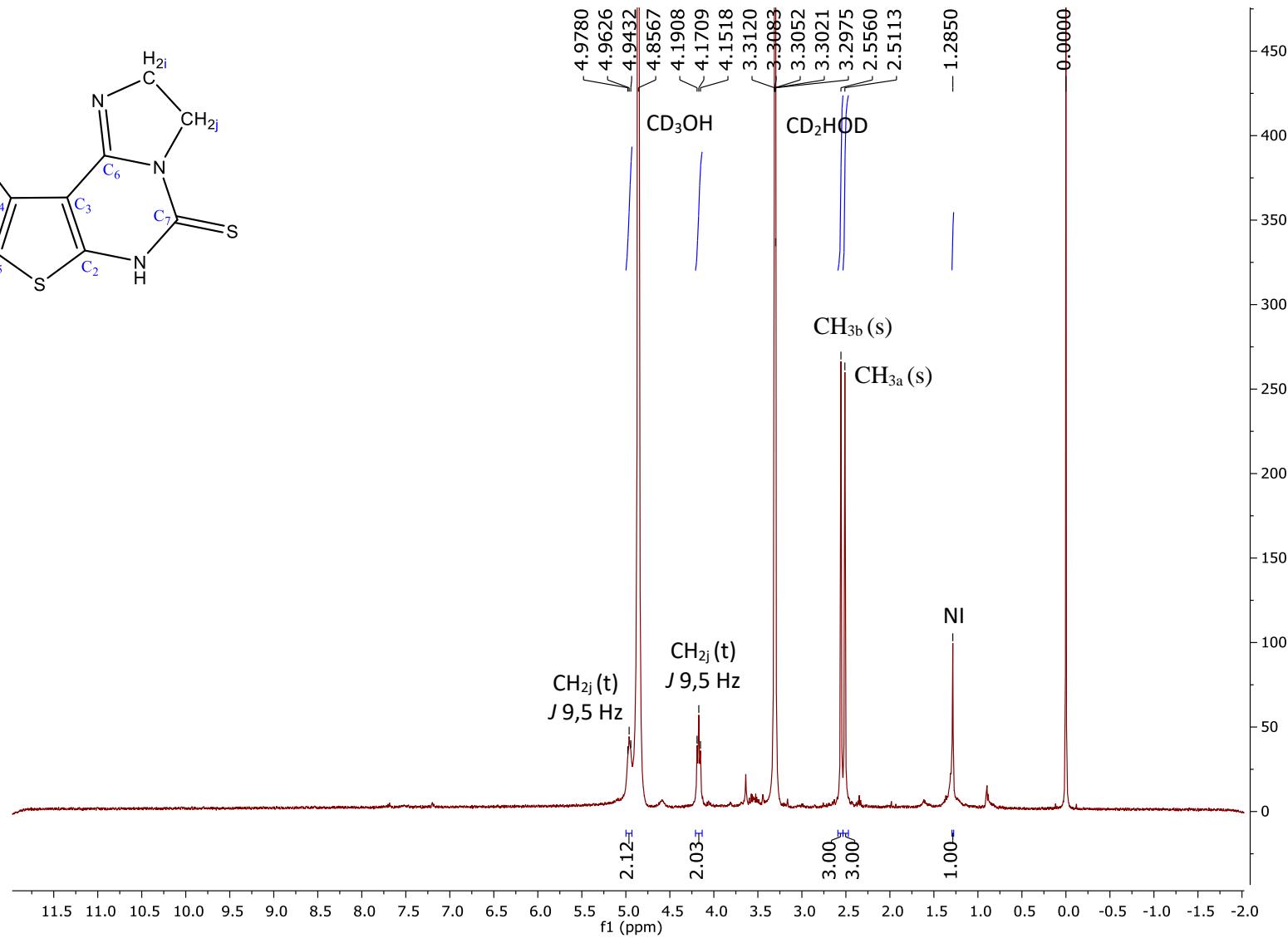
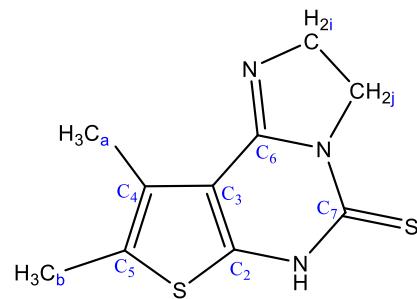
Espectro 33: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **7a**.



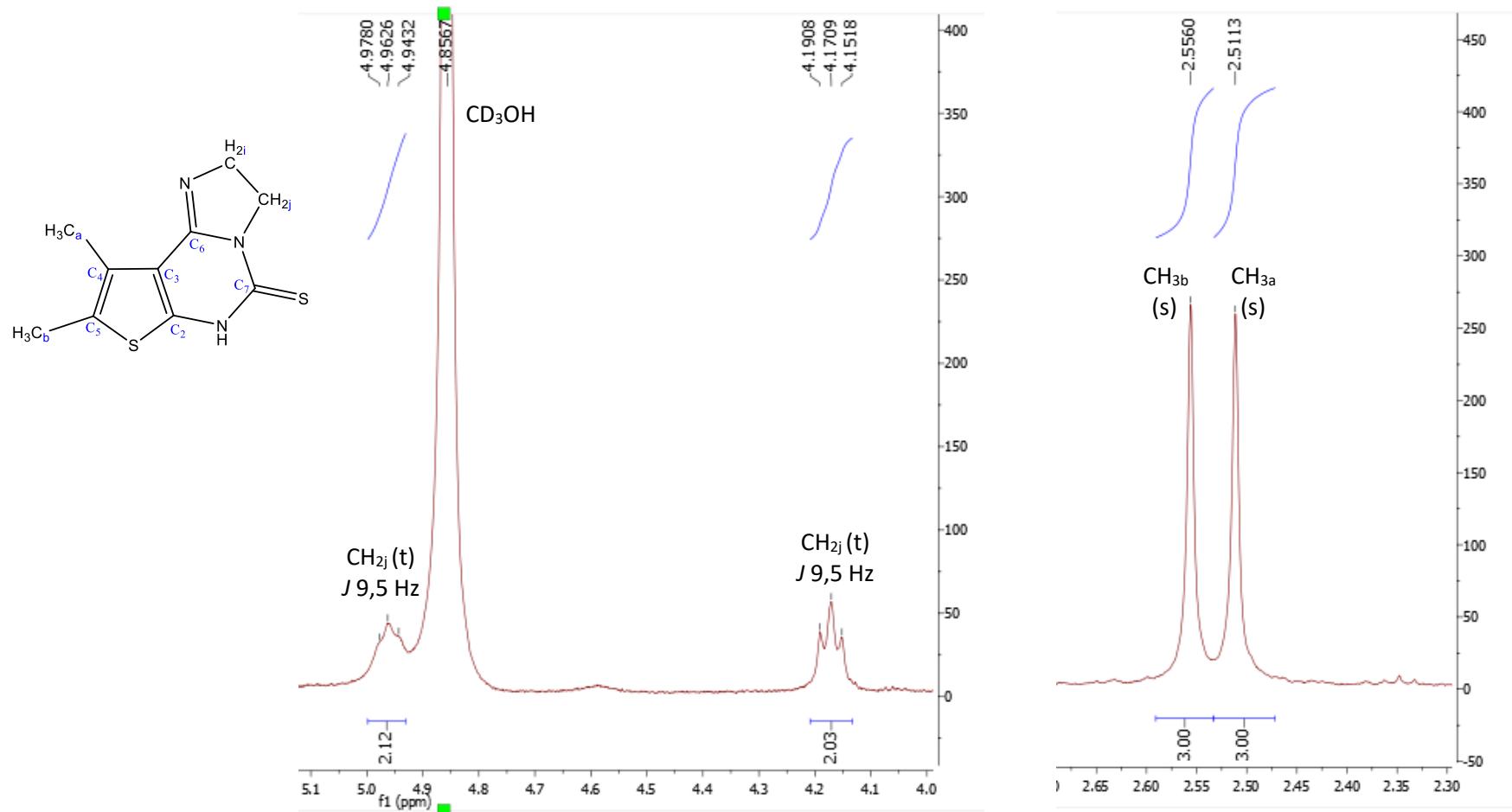
Espectro 34: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **7d**.



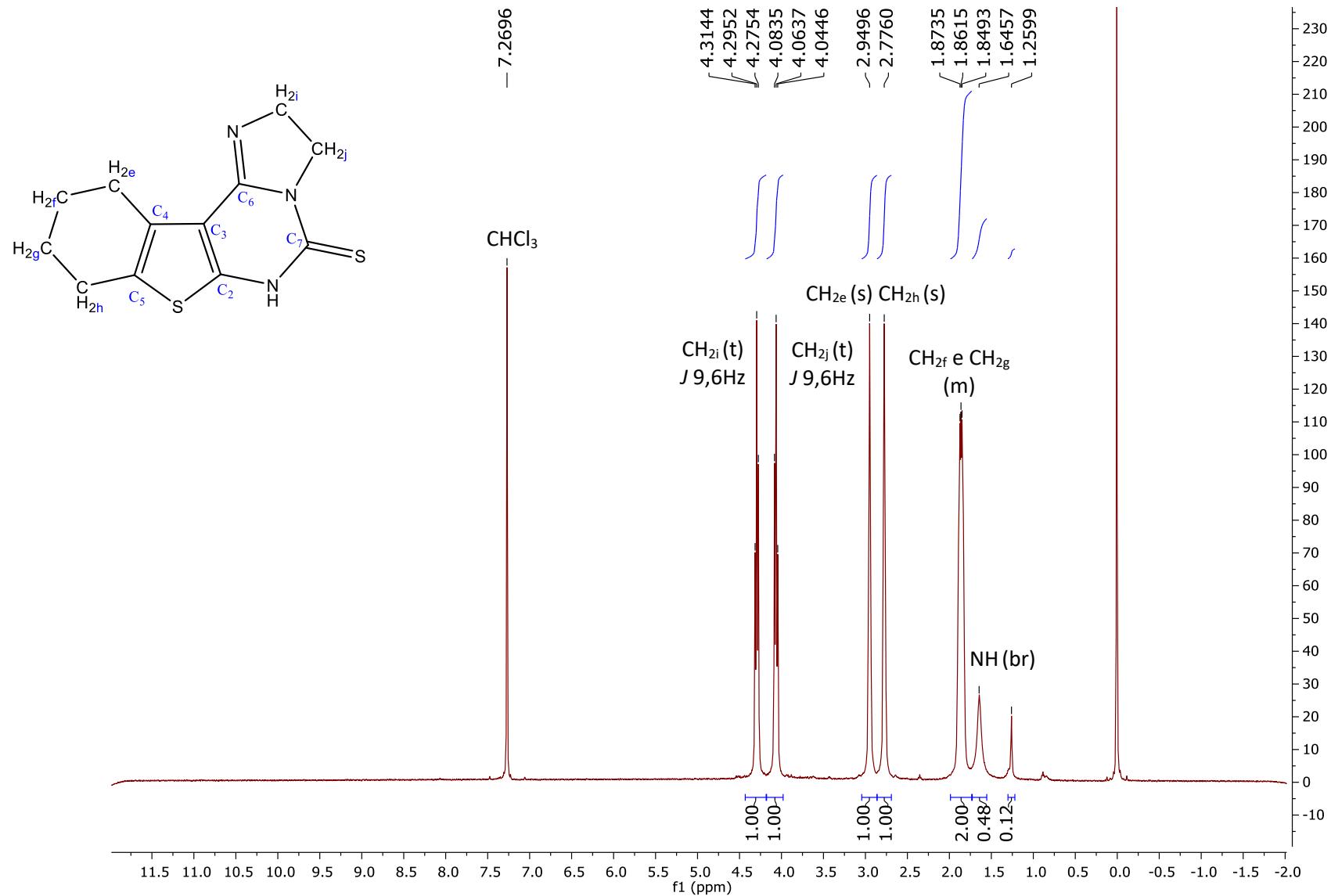
Espectro 35: Espectro de RMN-¹H do derivado **7a** (Solvante CD₃OD, 500MHz, TMS como padrão interno).



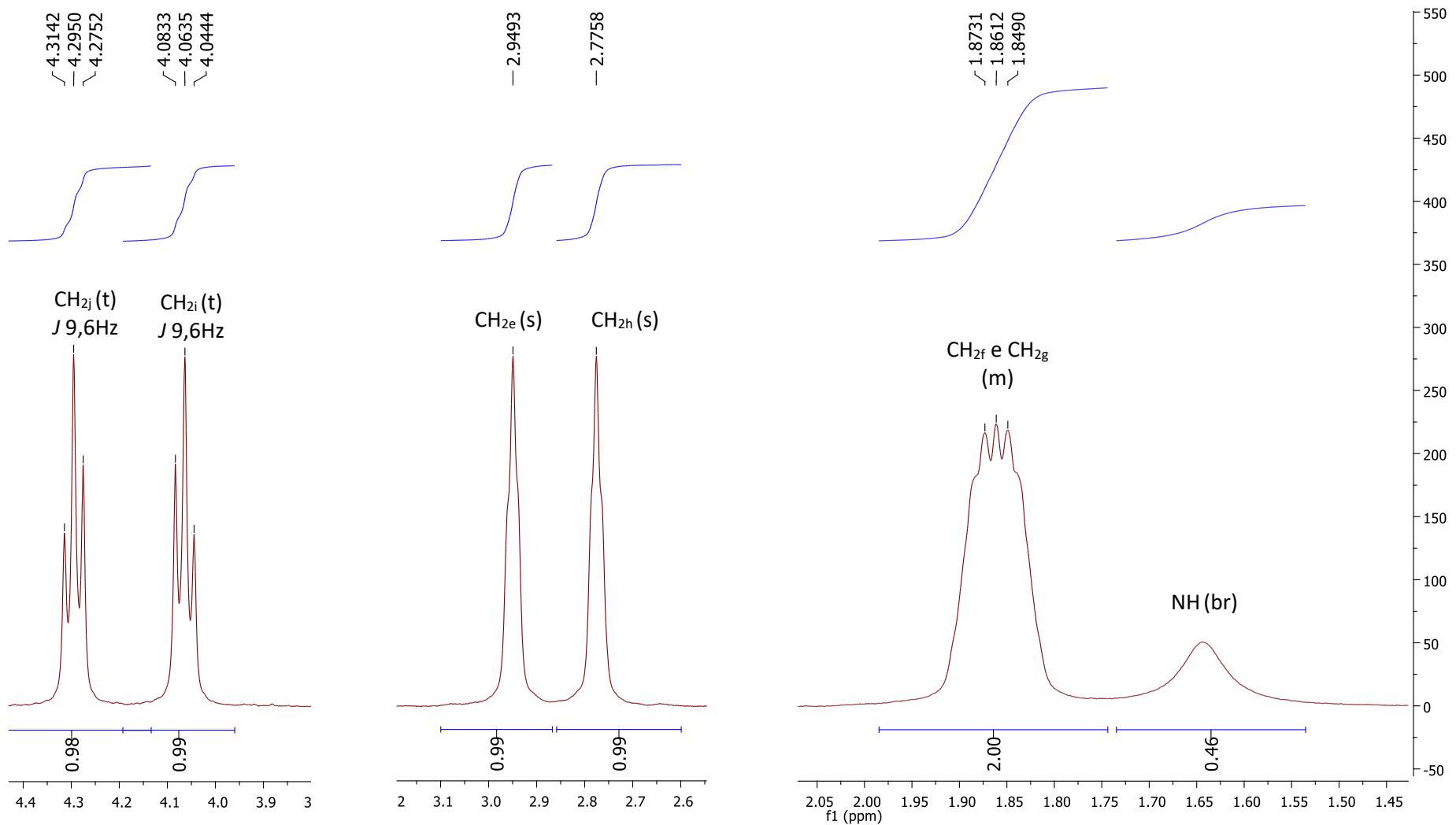
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **7a** (Solvante CD₃OD, 500MHz, TMS como padrão interno).



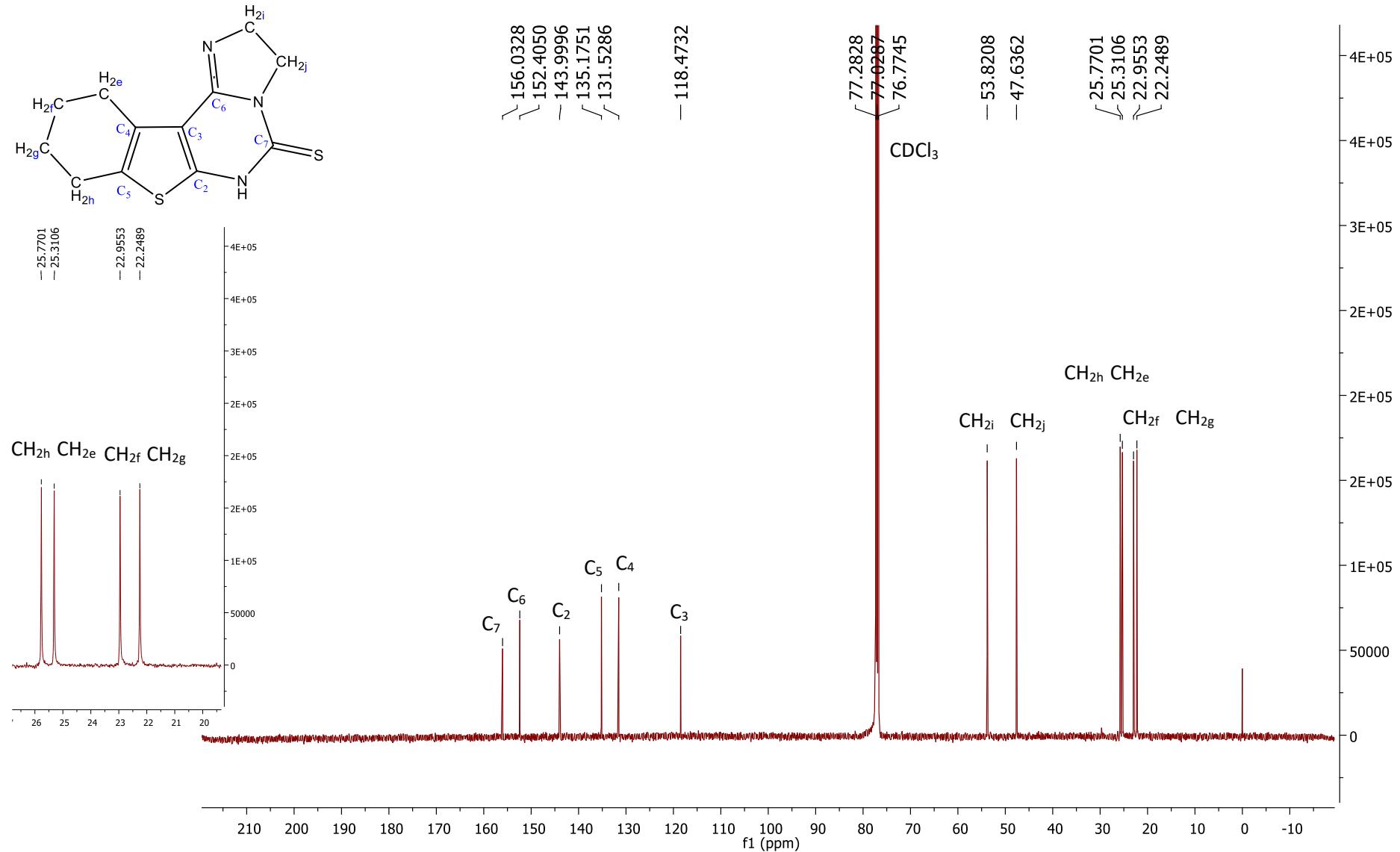
Espectro 36: Espectro de RMN-¹H do derivado **7d** (Solvete CDCl₃, 500MHz, TMS como padrão interno).



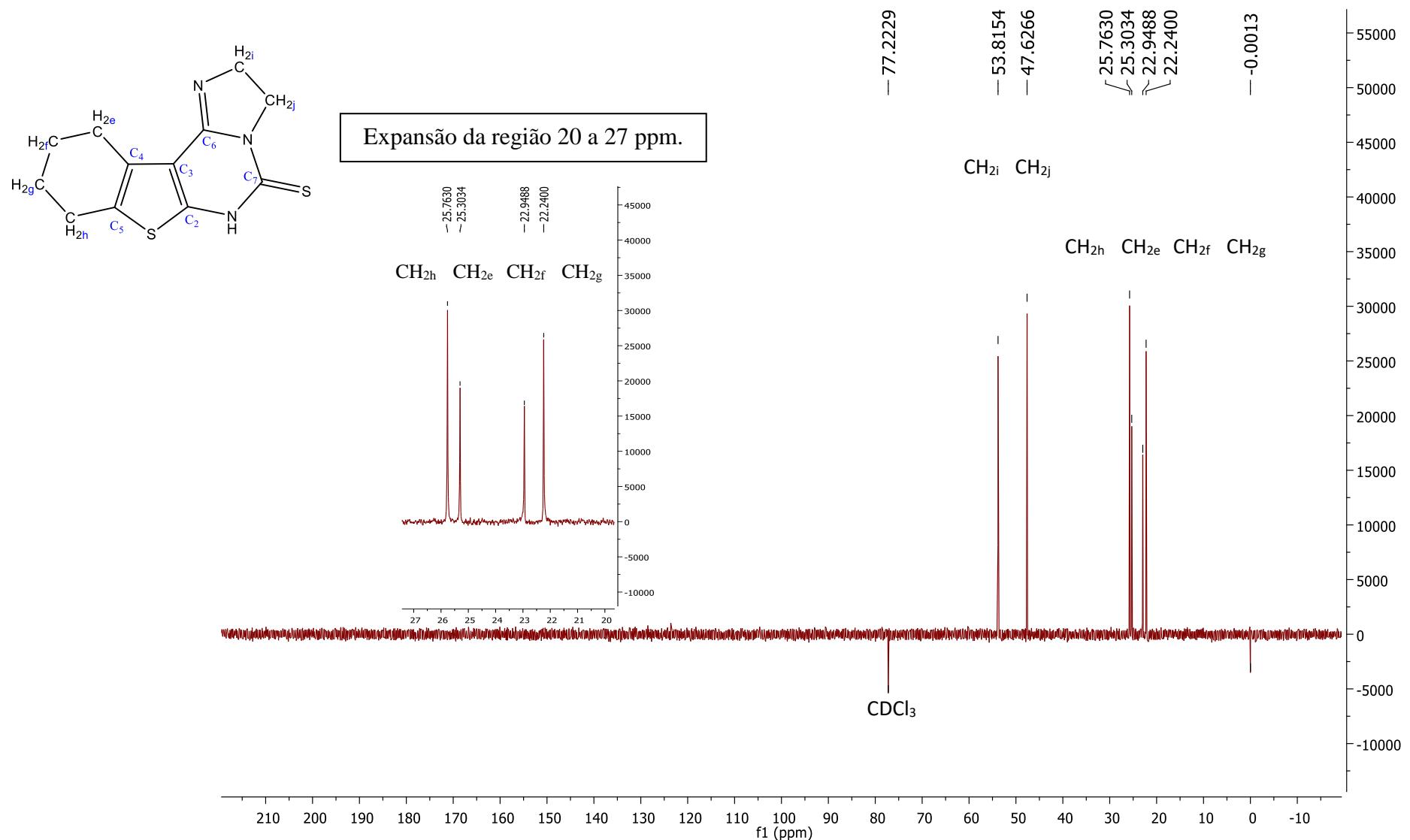
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **7d** (Solvante CDCl₃, 500MHz, TMS como padrão interno).



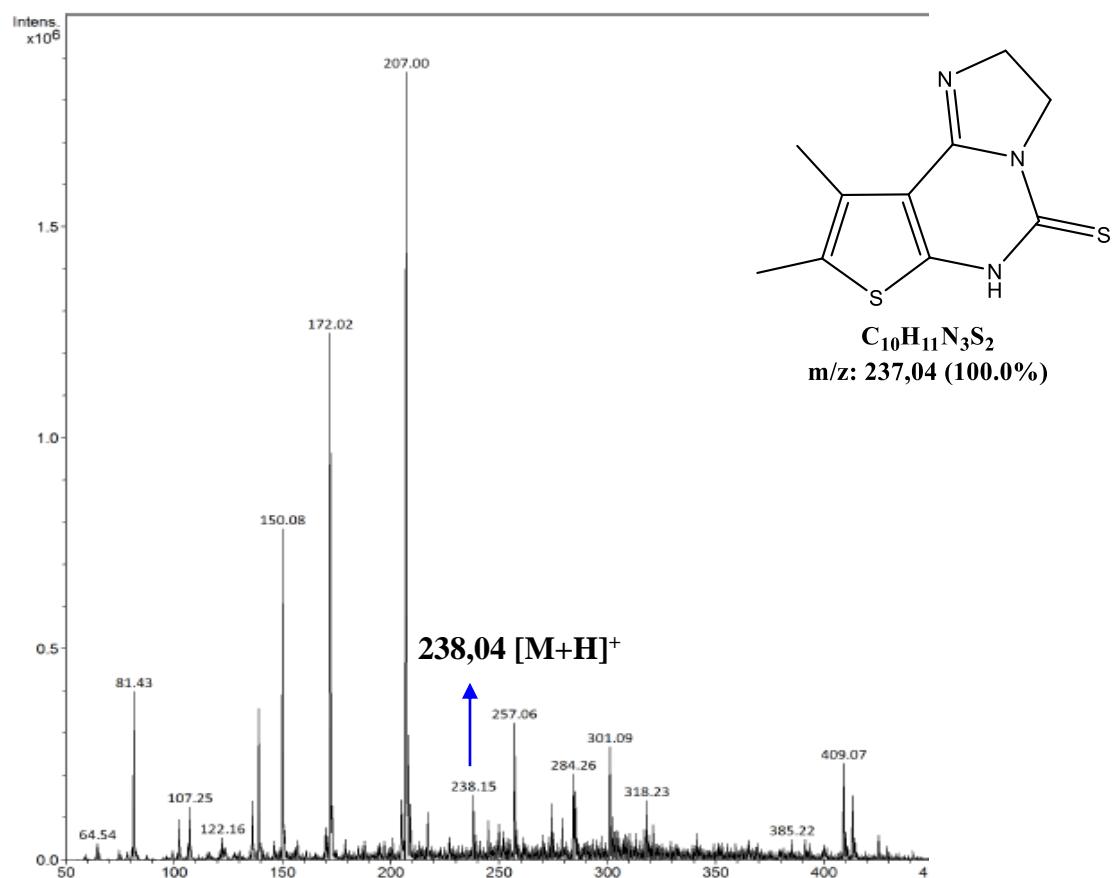
Espectro 37: Espectro de RMN-¹³C do derivado **7d** (Solvete CDCl₃, 125MHz, TMS como padrão interno).



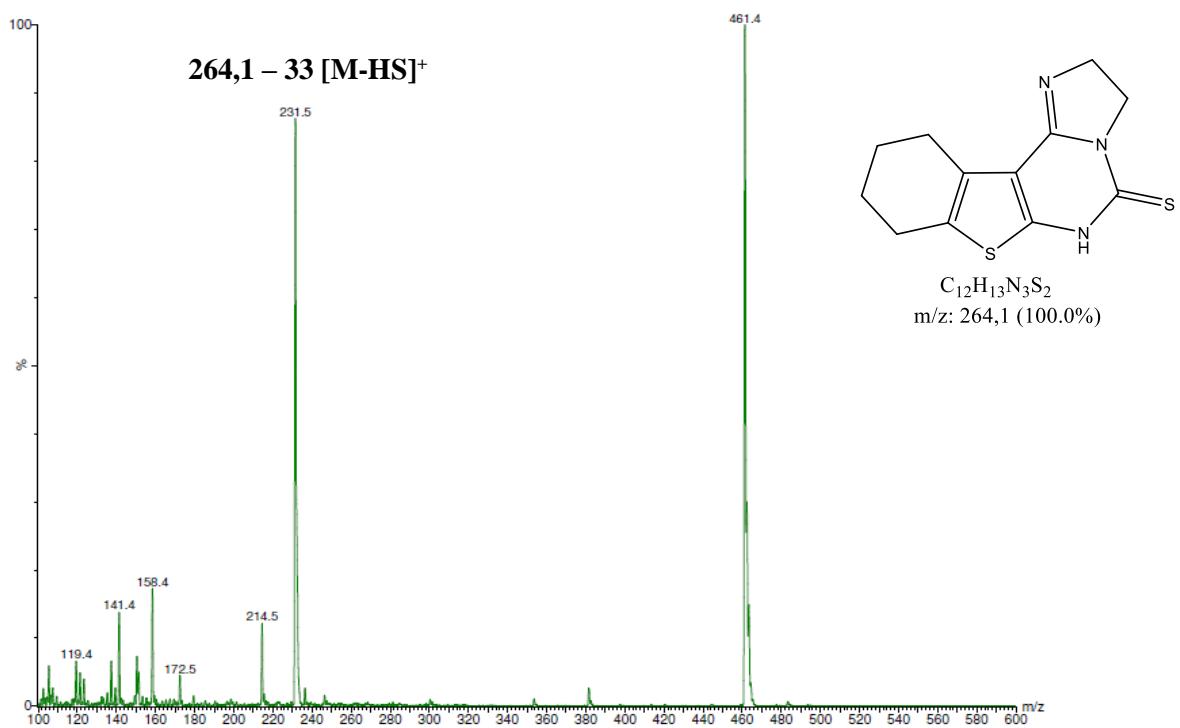
Espectro 38: Espectro DEPT-135 do derivado **7d** (Solvente CDCl_3 , 125MHz, TMS como padrão interno).



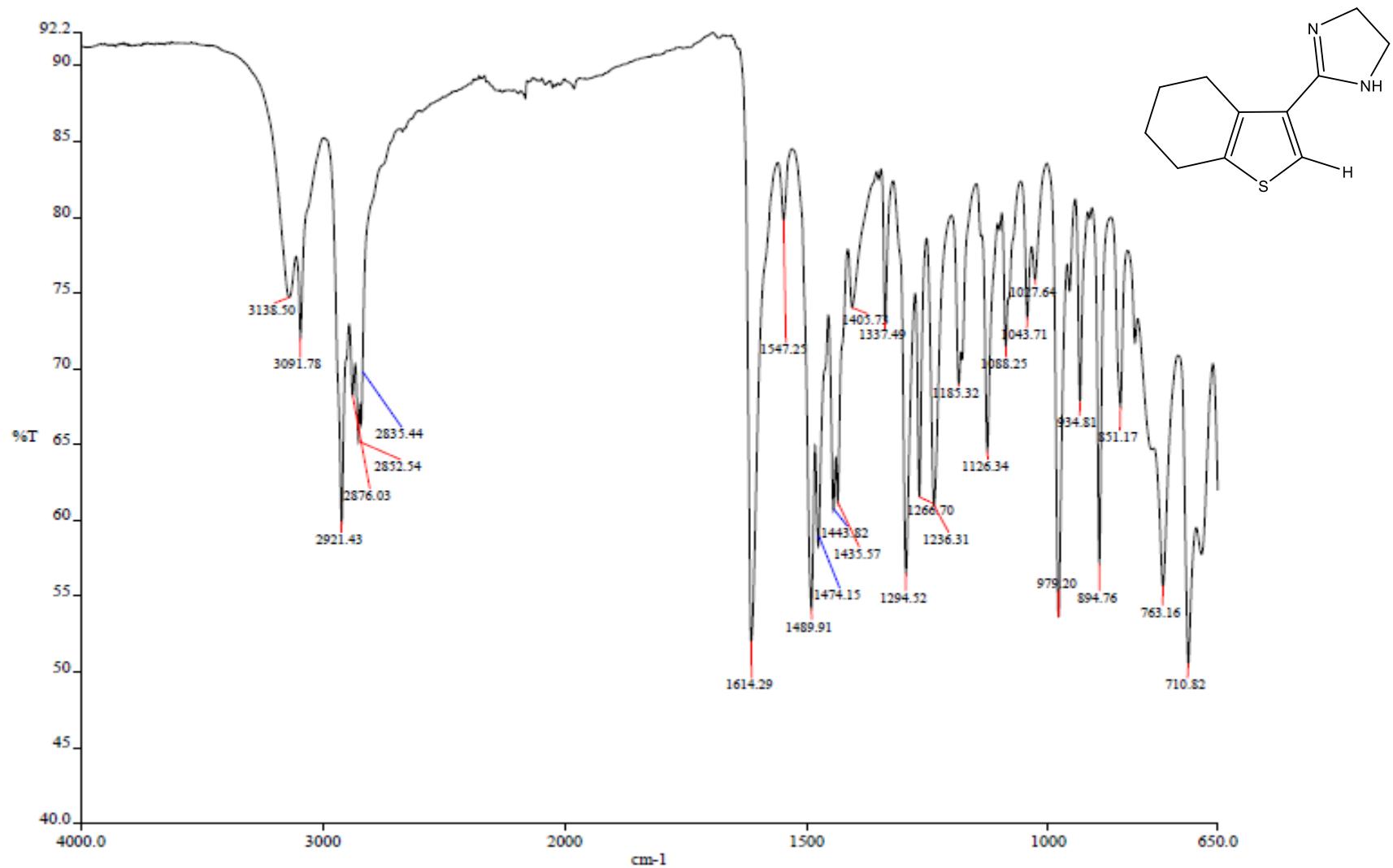
Espectro 39: Espectro de massas (ESI) do produto final **7a**.



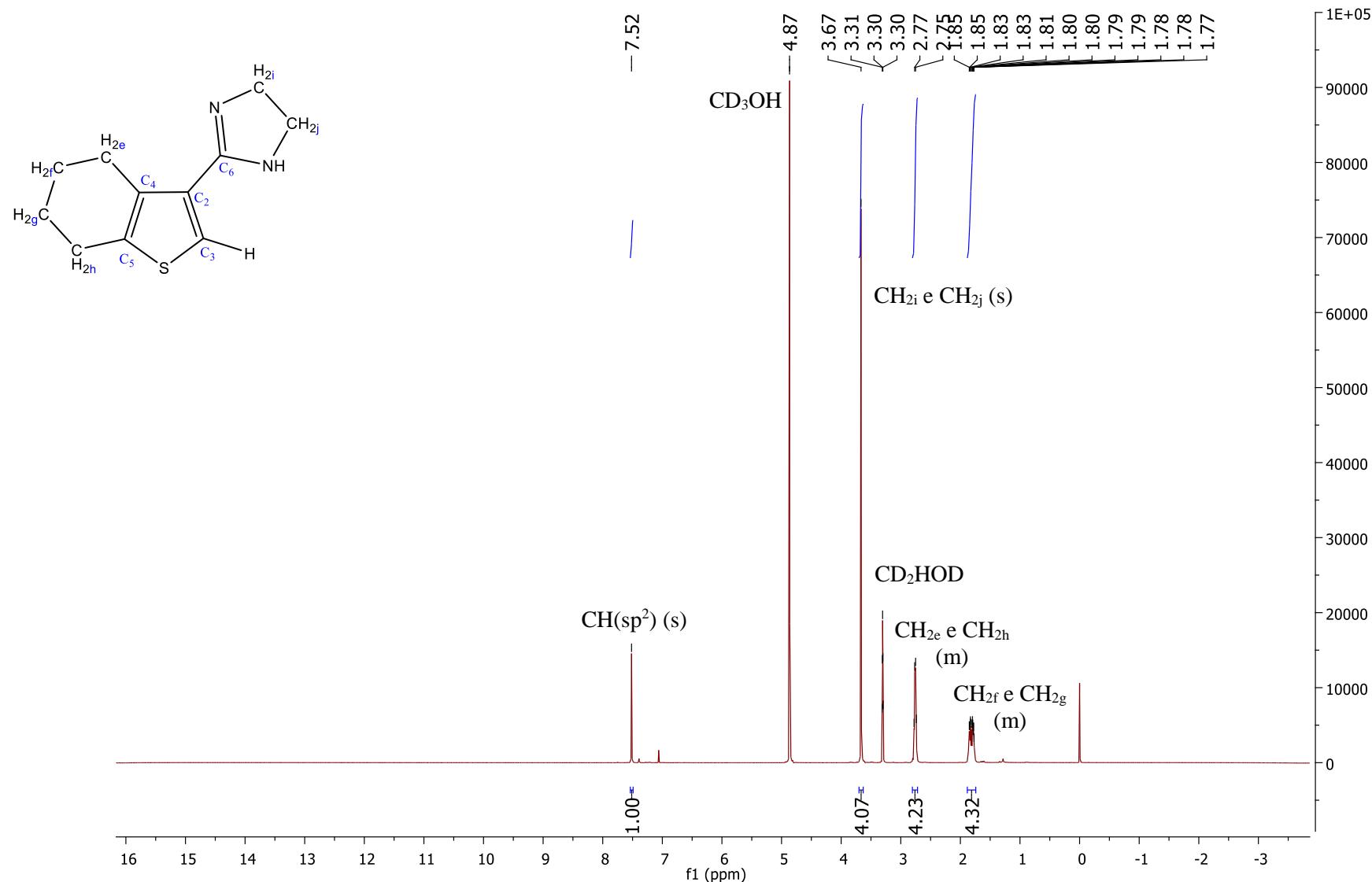
Espectro 40: Espectro de massas (ESI) do produto final **7d**.



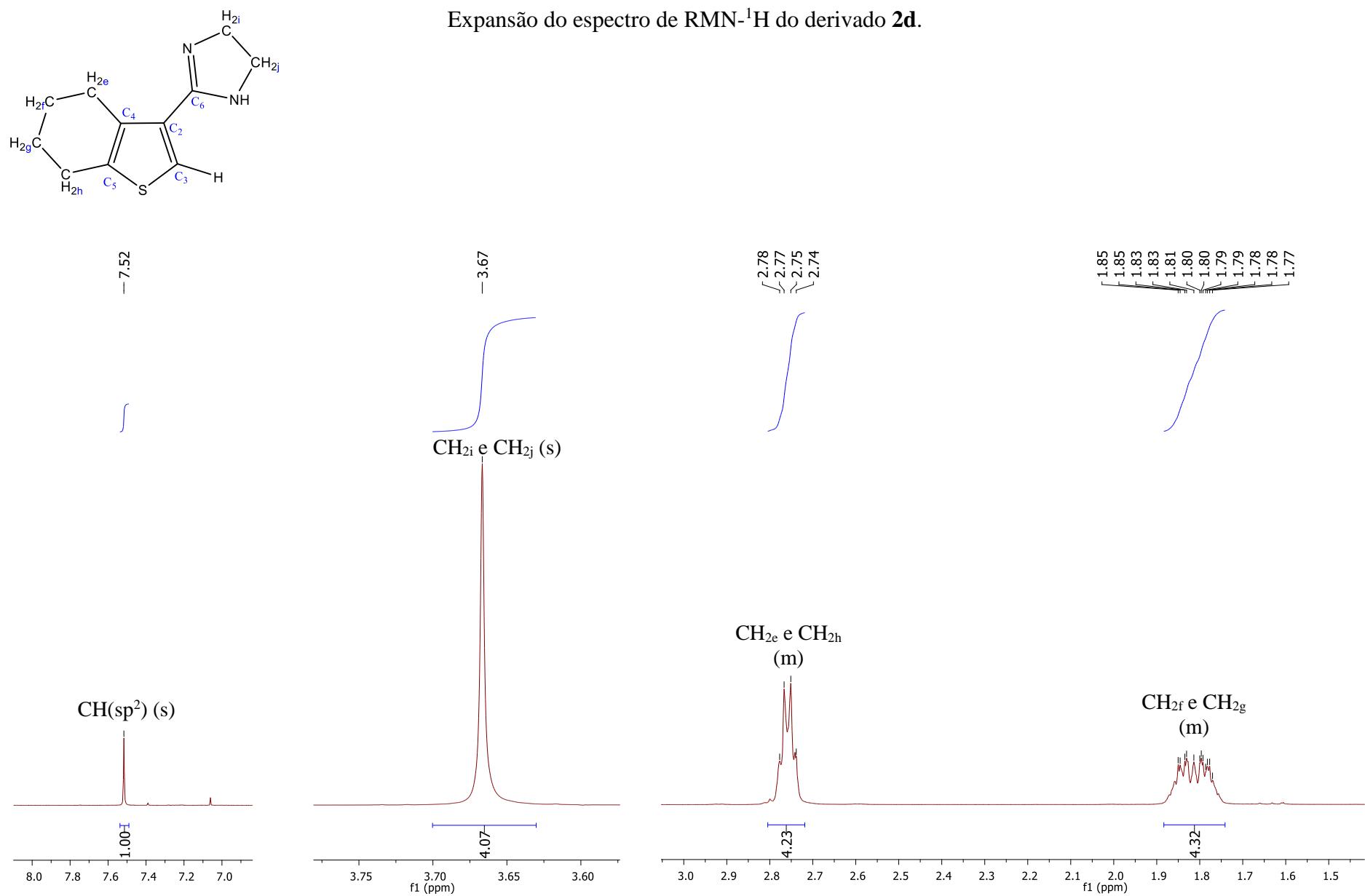
Espectro 41: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **2d**.



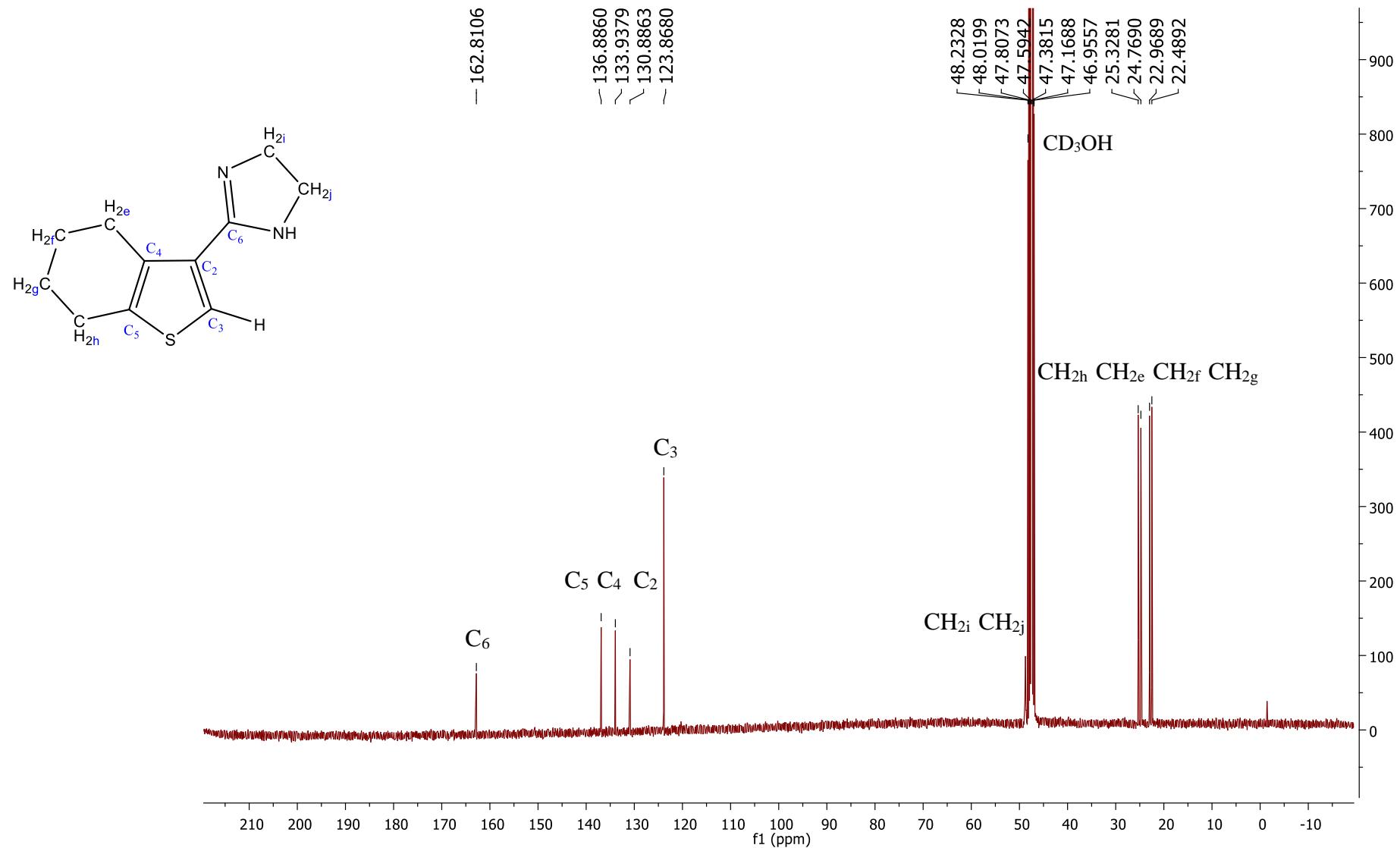
Espectro 42: Espectro de RMN-¹H do derivado **2d** (Solvante CD₃OD, 500MHz, TMS como padrão interno).



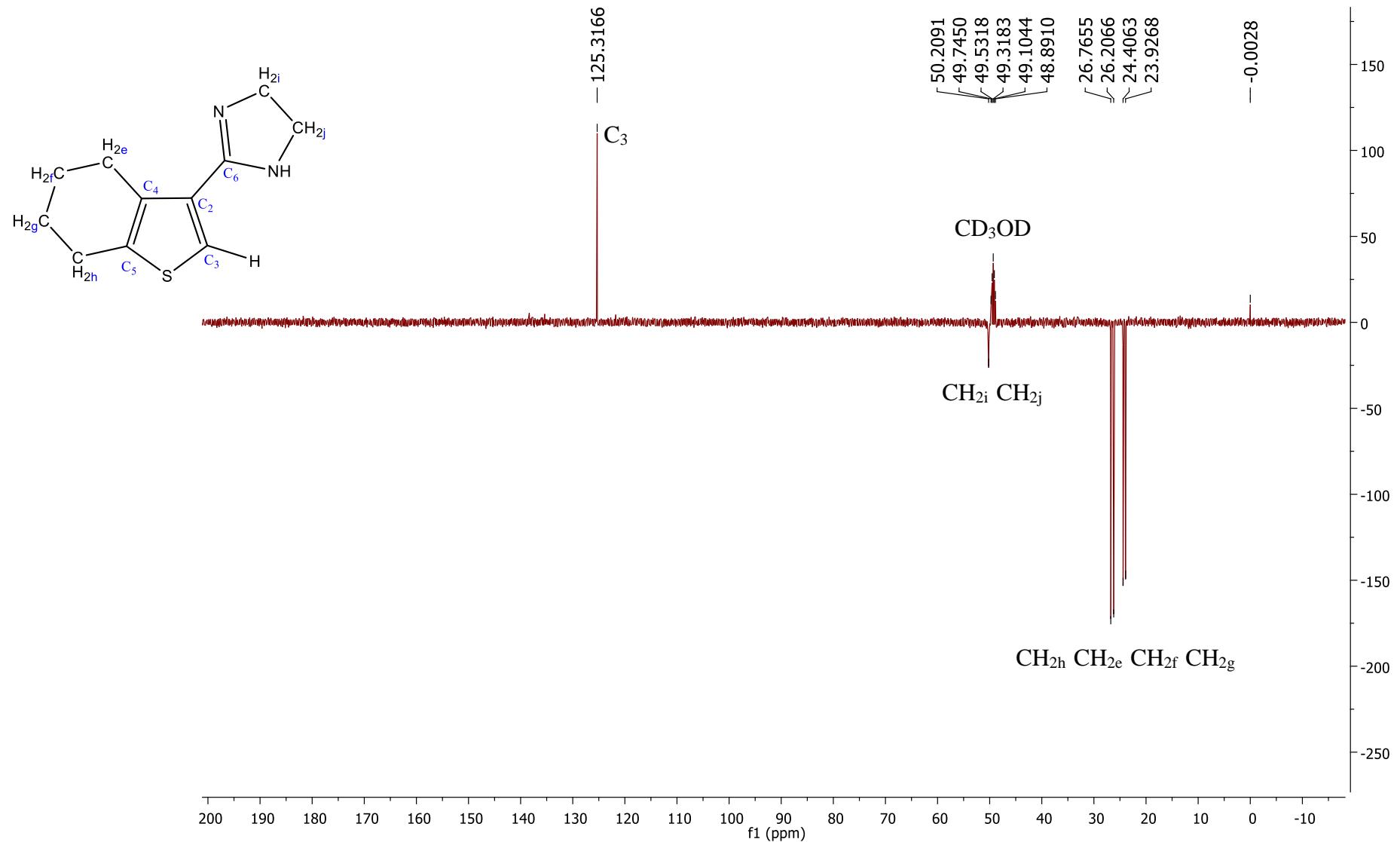
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **2d**.



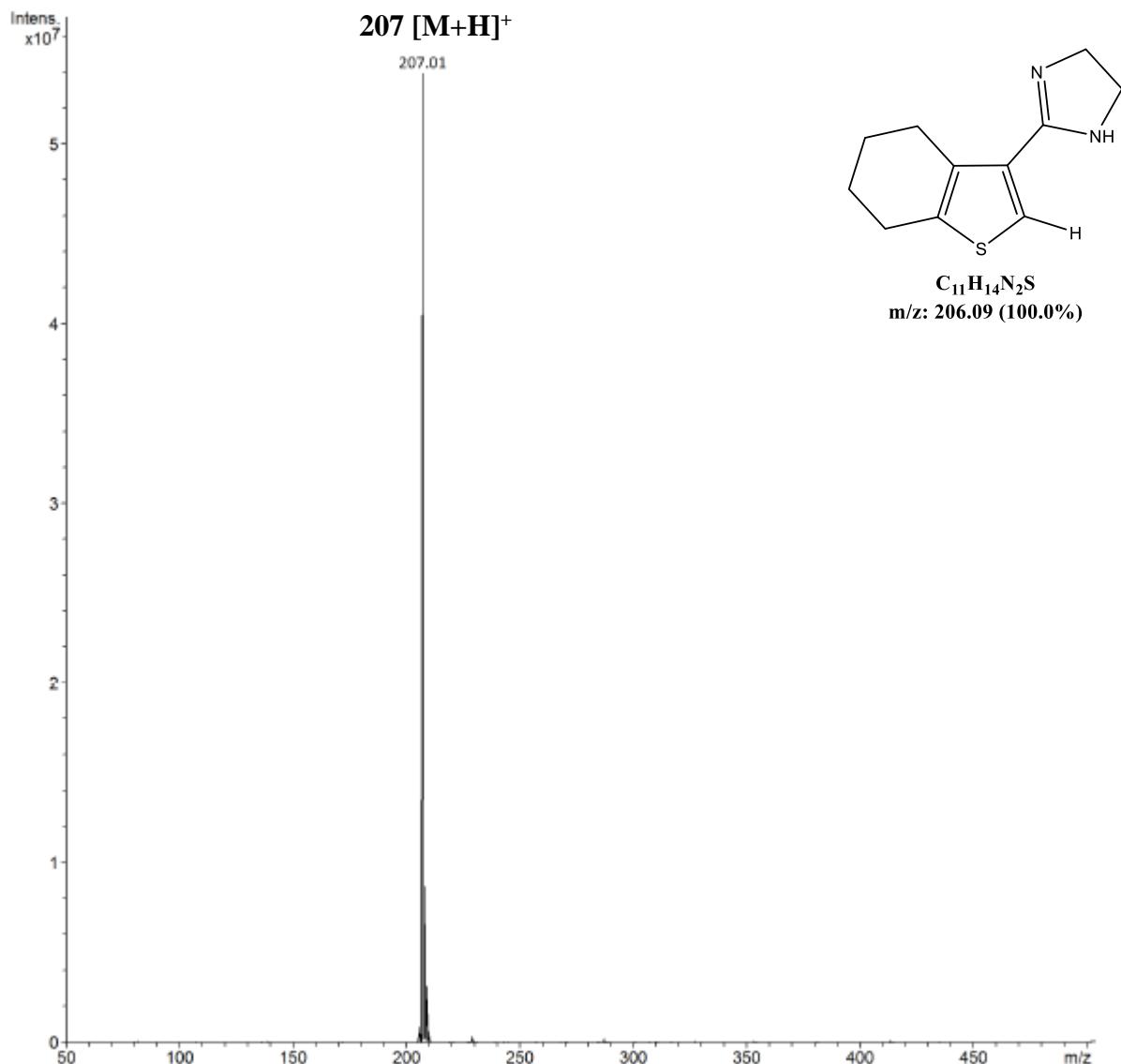
Espectro 43: Espectro de RMN-¹³C do derivado **2d** (Solvante CD₃OD, 125MHz, TMS como padrão interno).



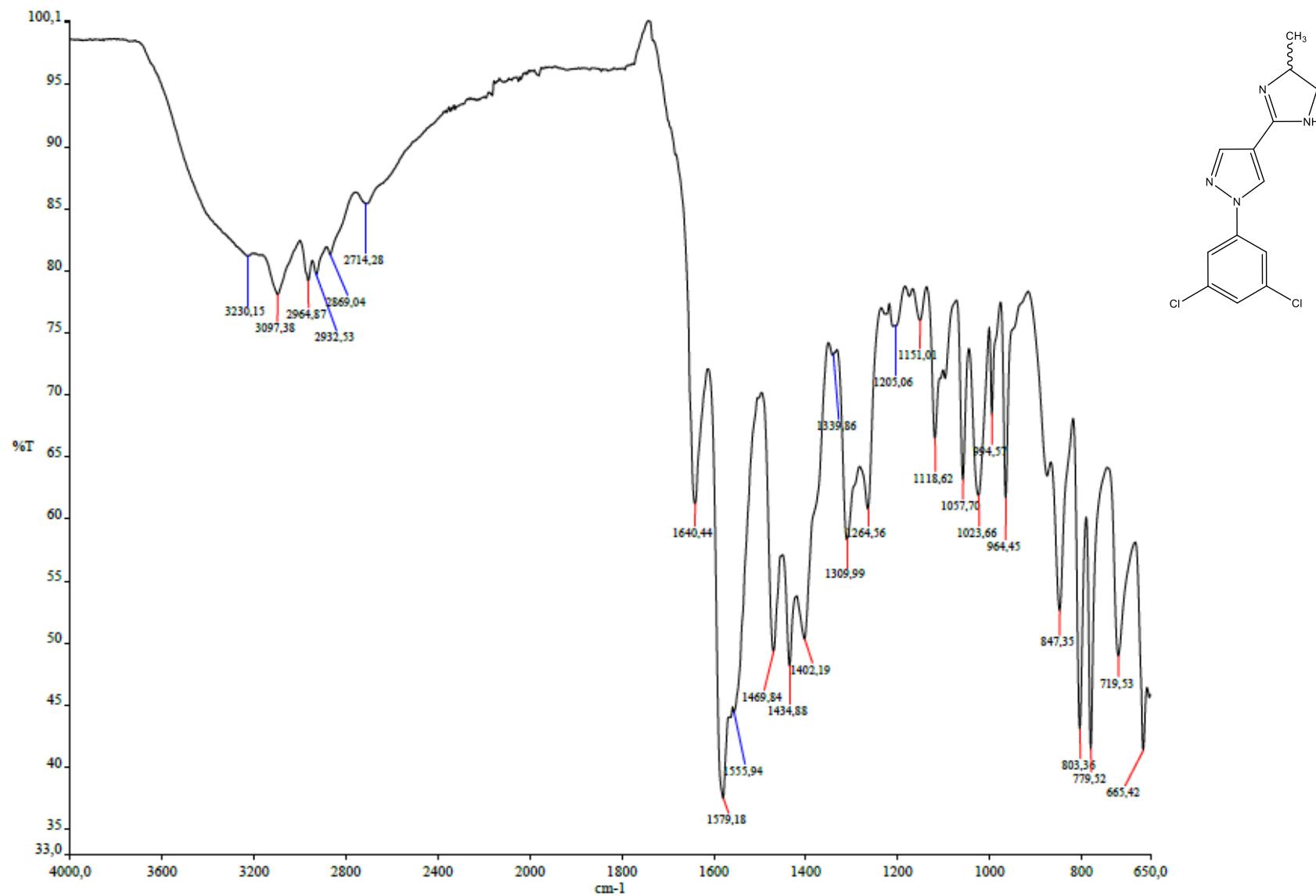
Espectro 44: Espectro DEPT-135 do derivado **2d** (Solvante CD₃OD, 125MHz, TMS como padrão interno).



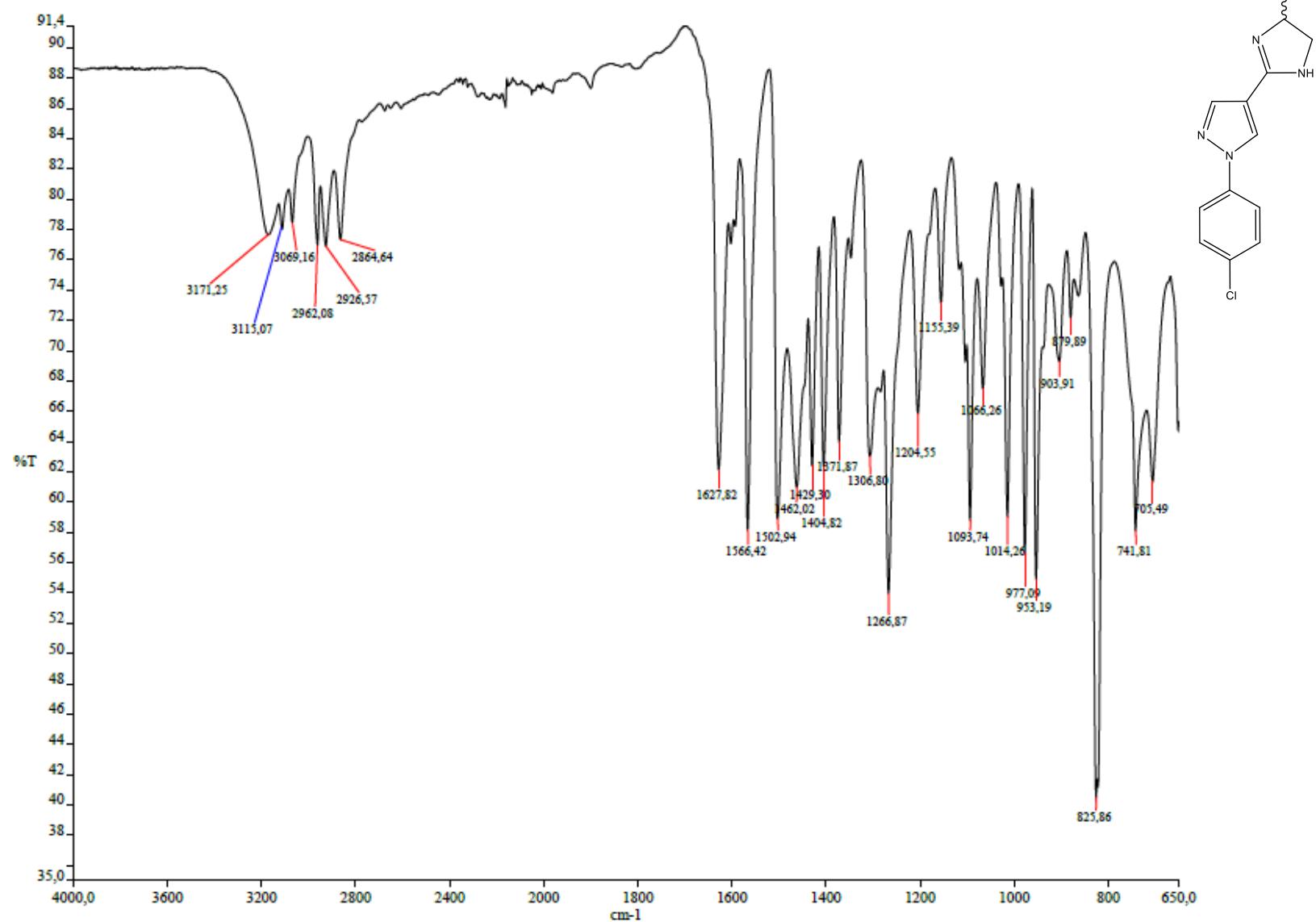
Espectro 45: Espectro de massas (ESI) do produto final **2d**.



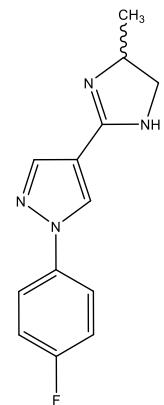
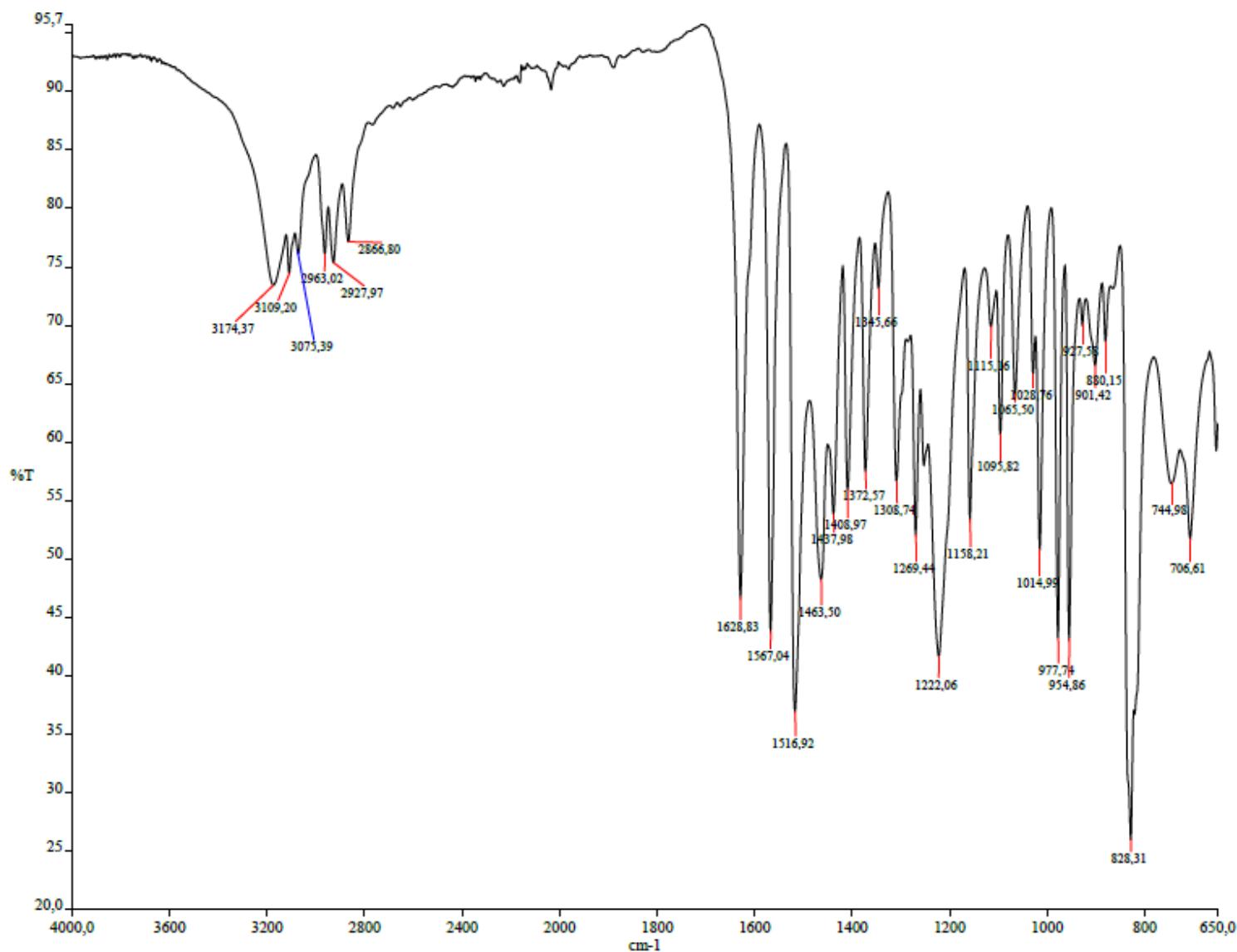
Espectro 46: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **3e**.



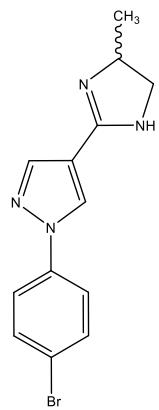
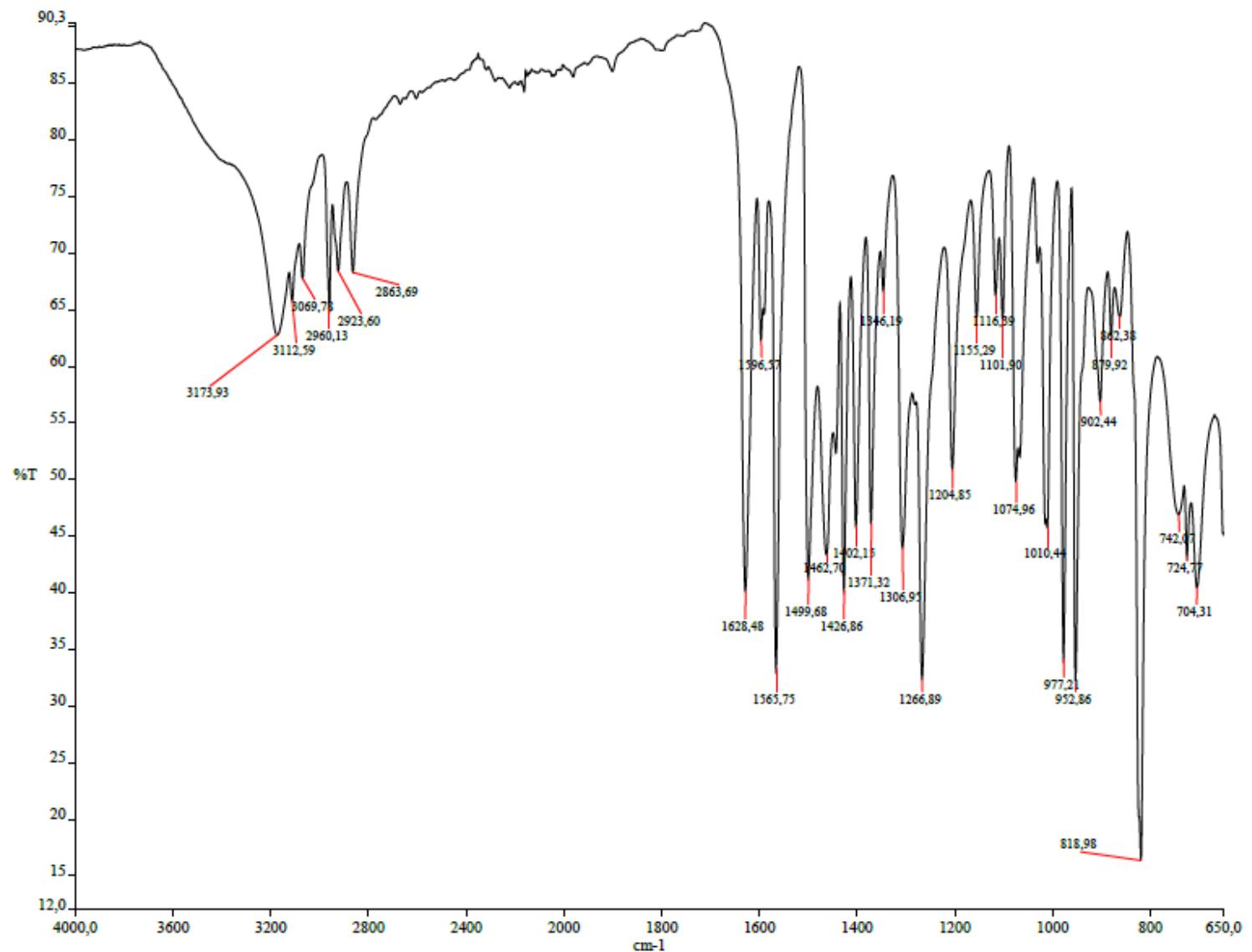
Espectro 47: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **3f**.



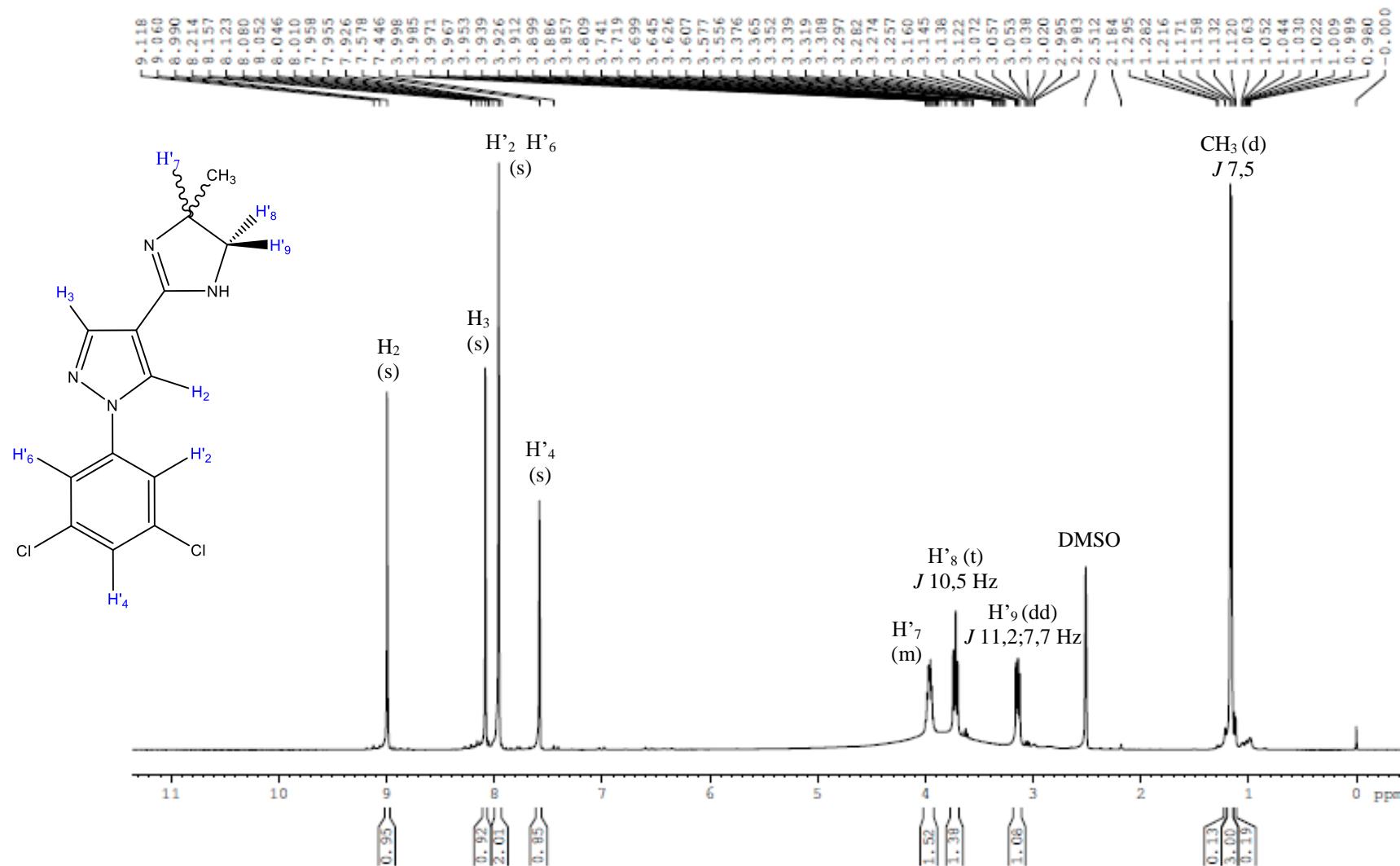
Espectro 48: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **3g**.



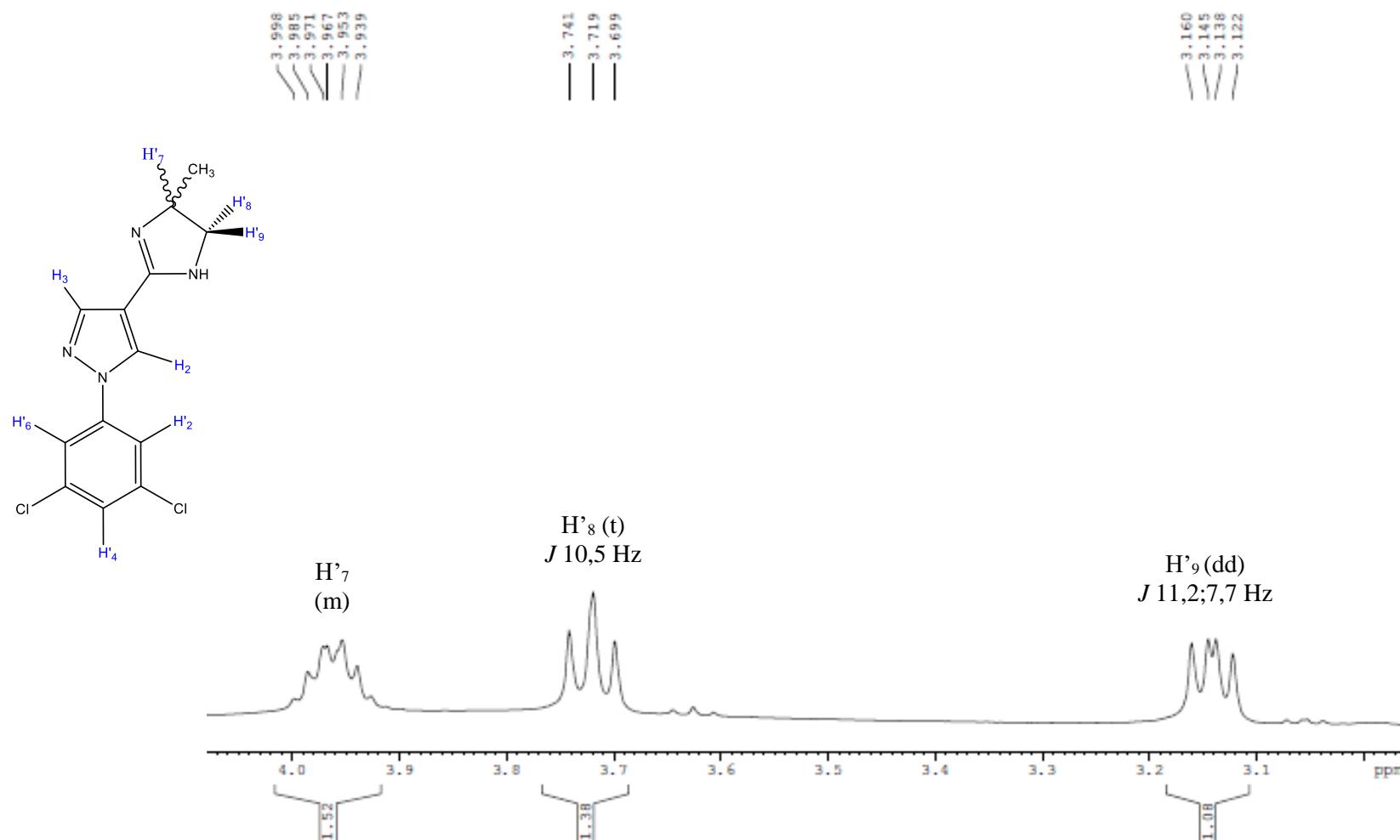
Espectro 49: Espectro de absorção na região do infravermelho do produto final **3h**.



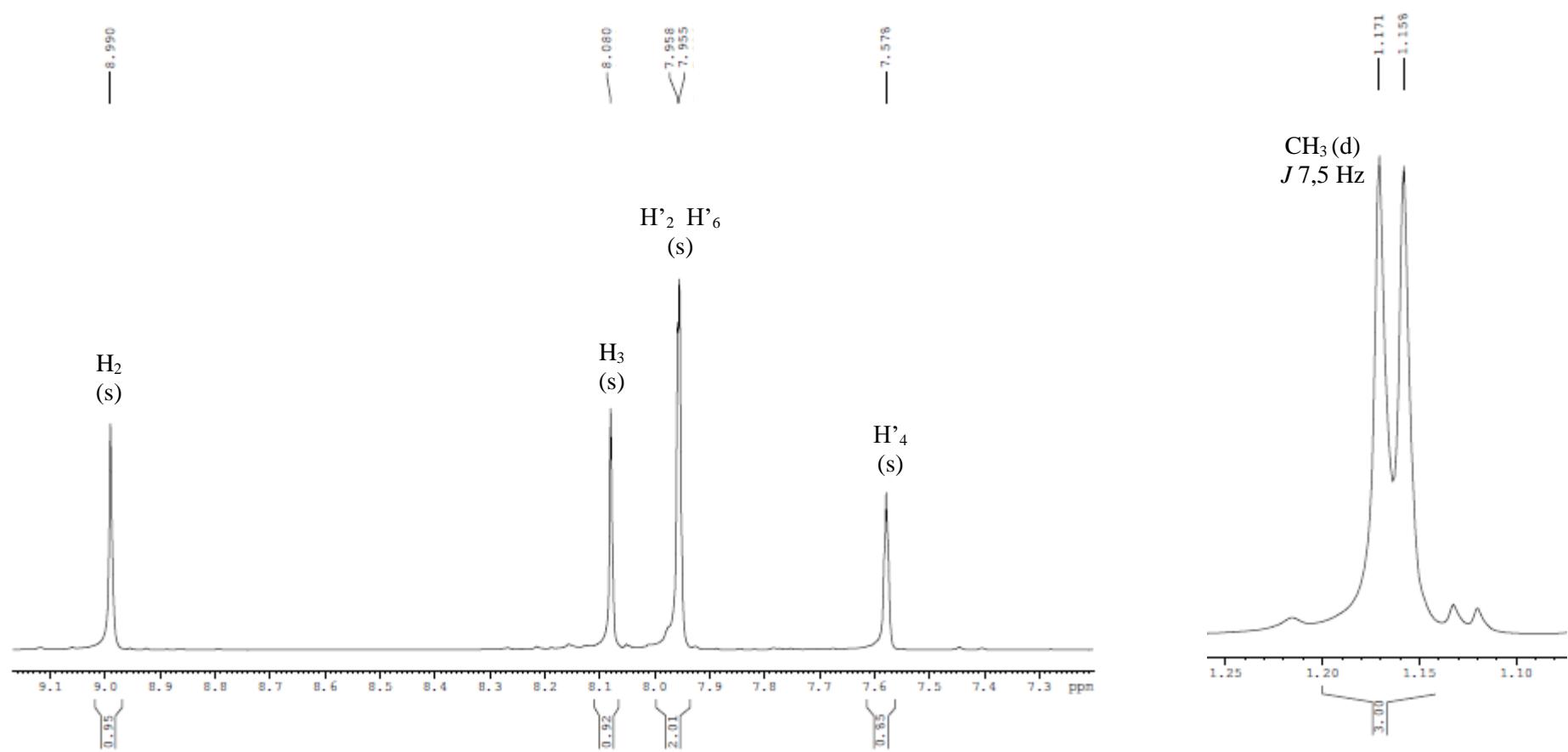
Espectro 50: Espectro de RMN-¹H do derivado **3e** (Solvante (CD₃)₂SO, 500MHz, TMS como padrão interno).



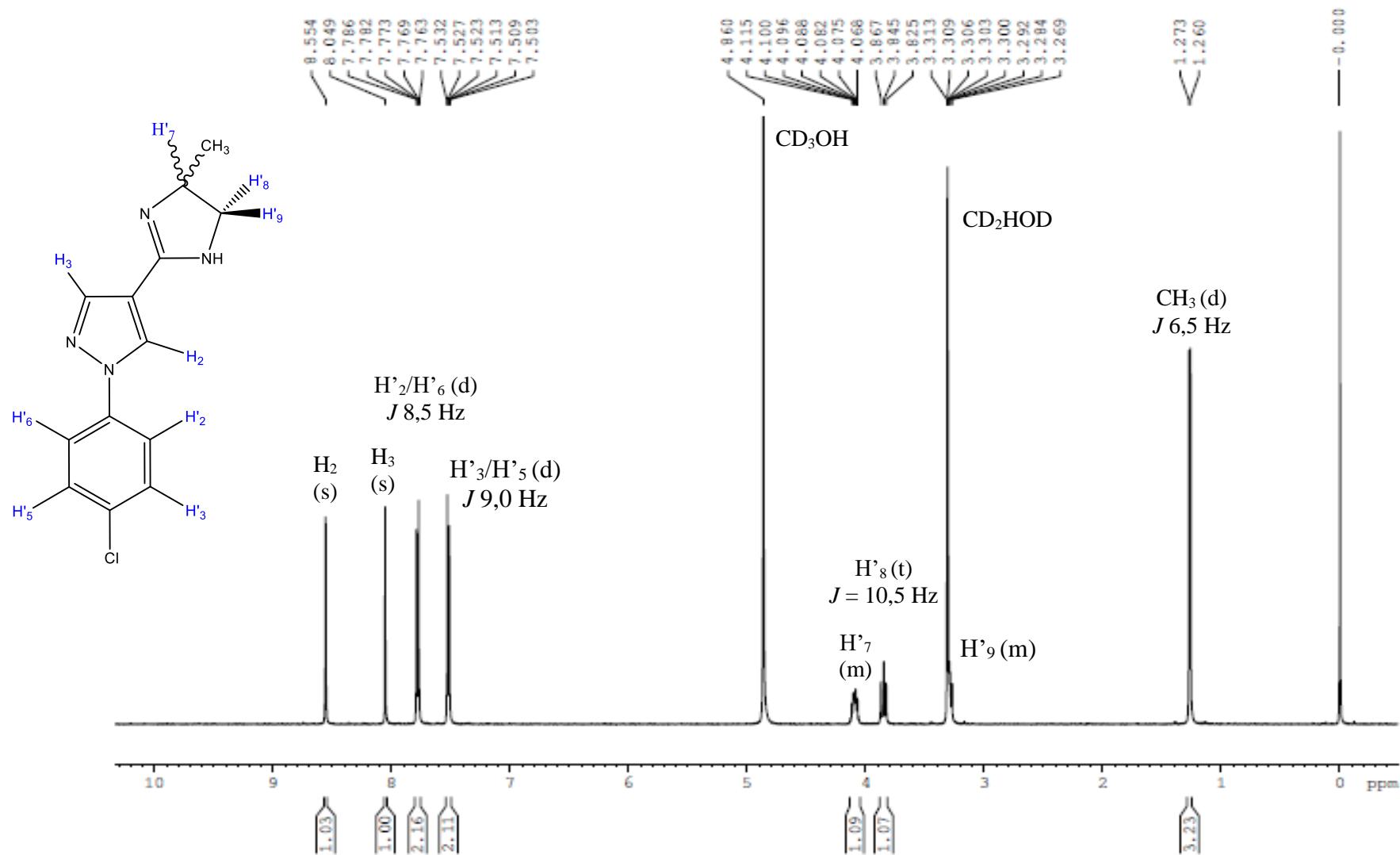
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **3e** (Solvente (CD_3)₂SO, 500MHz, TMS como padrão interno).



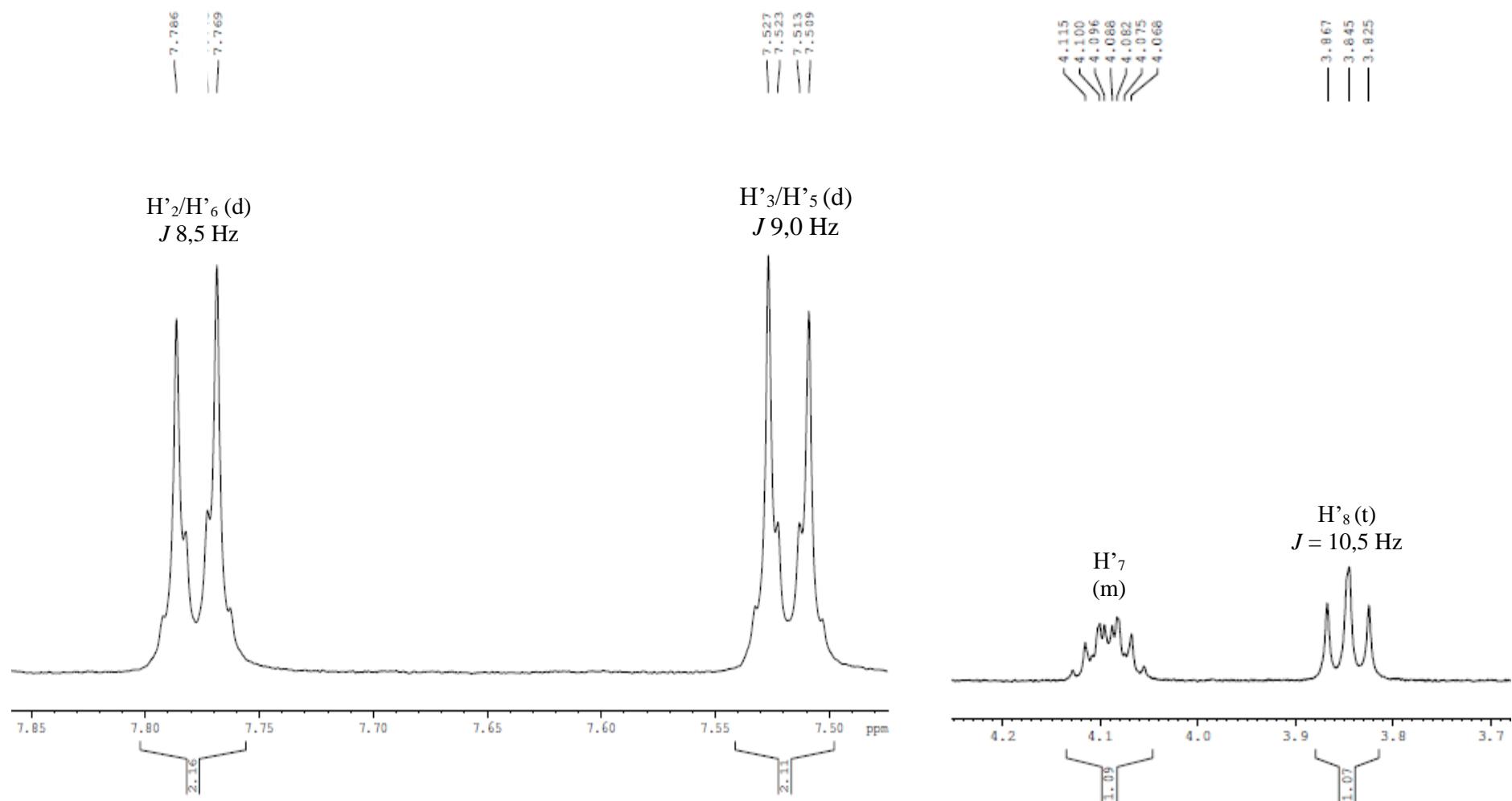
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **3e** (Solvente (CD_3)₂SO, 500MHz, TMS como padrão interno).



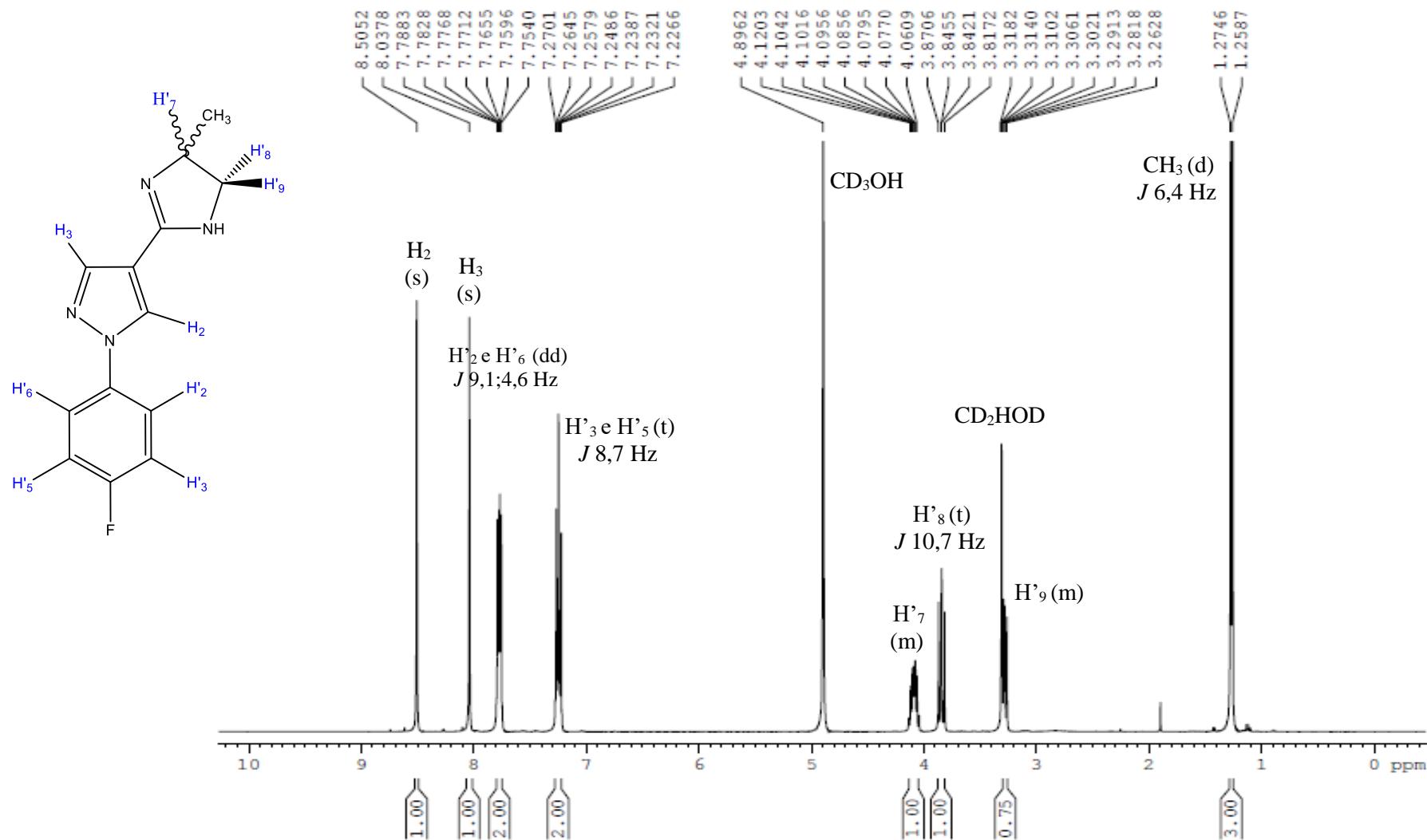
Espectro 51: Espectro de RMN-¹H do derivado **3f** (Solvante CD₃OD, 500MHz, TMS como padrão interno).



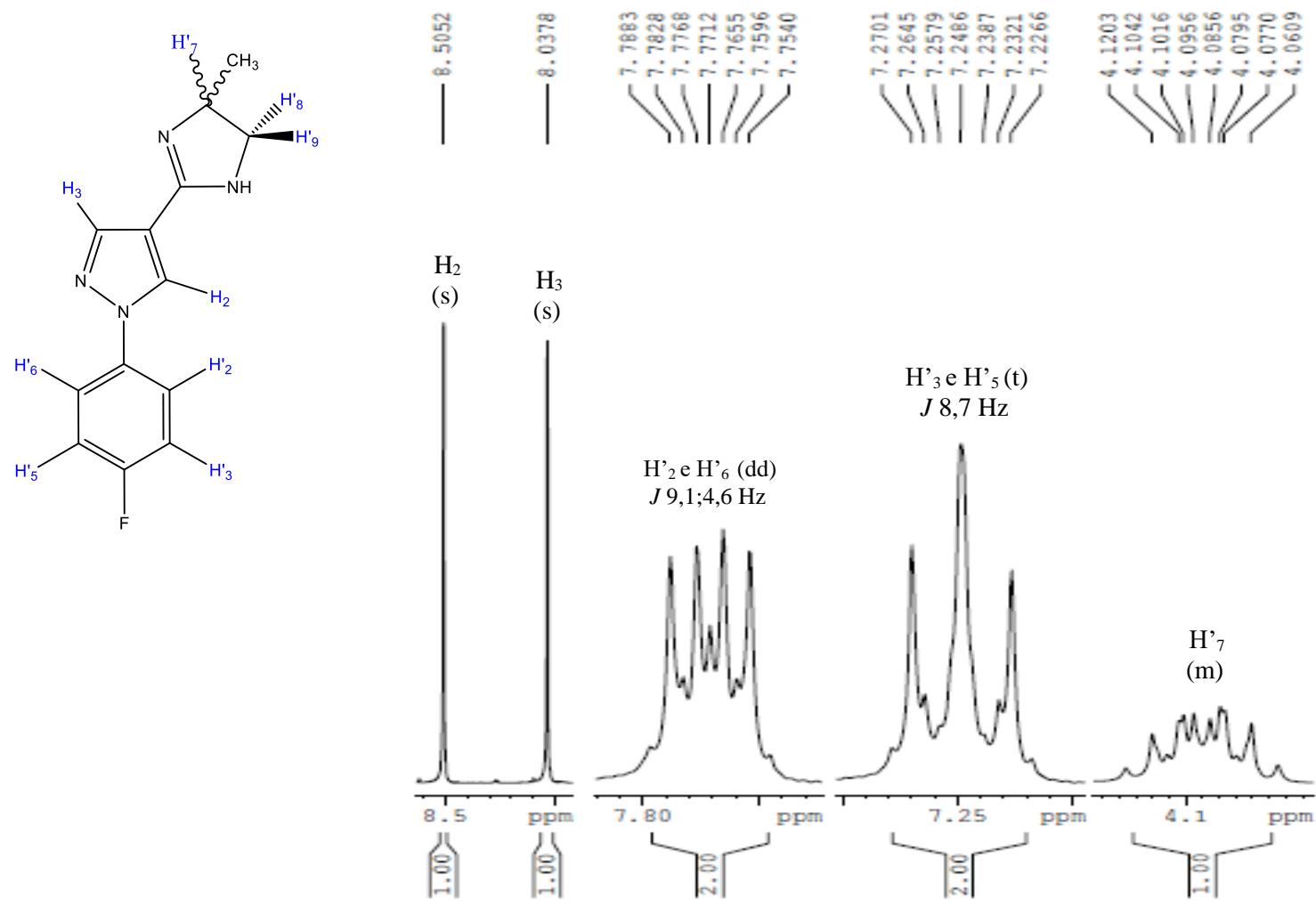
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **3f** (Solvante CD₃OD, 500MHz, TMS como padrão interno).



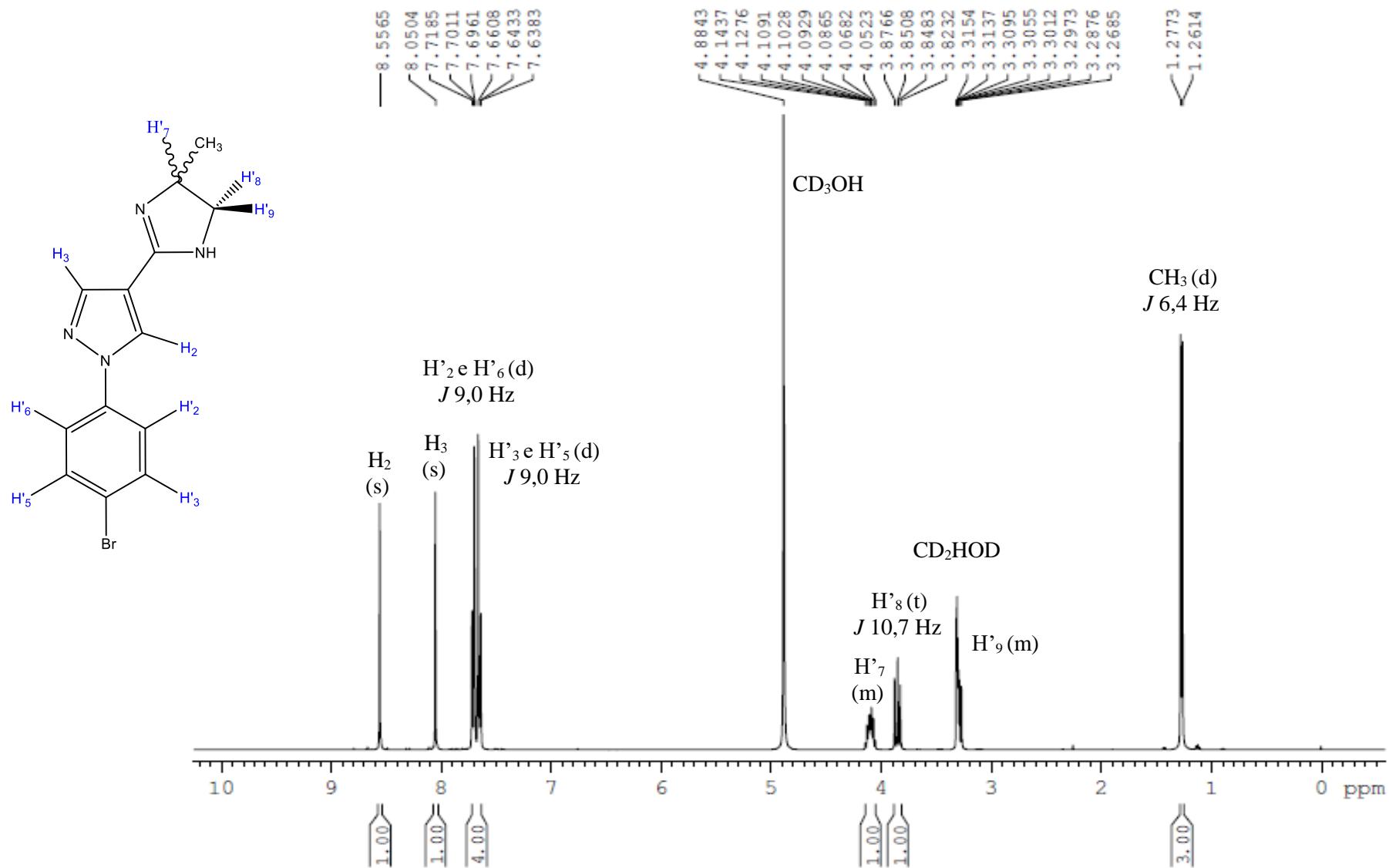
Espectro 52: Espectro de RMN-¹H do derivado **3g** (Solvente CD₃OD, 400MHz, TMS como padrão interno).



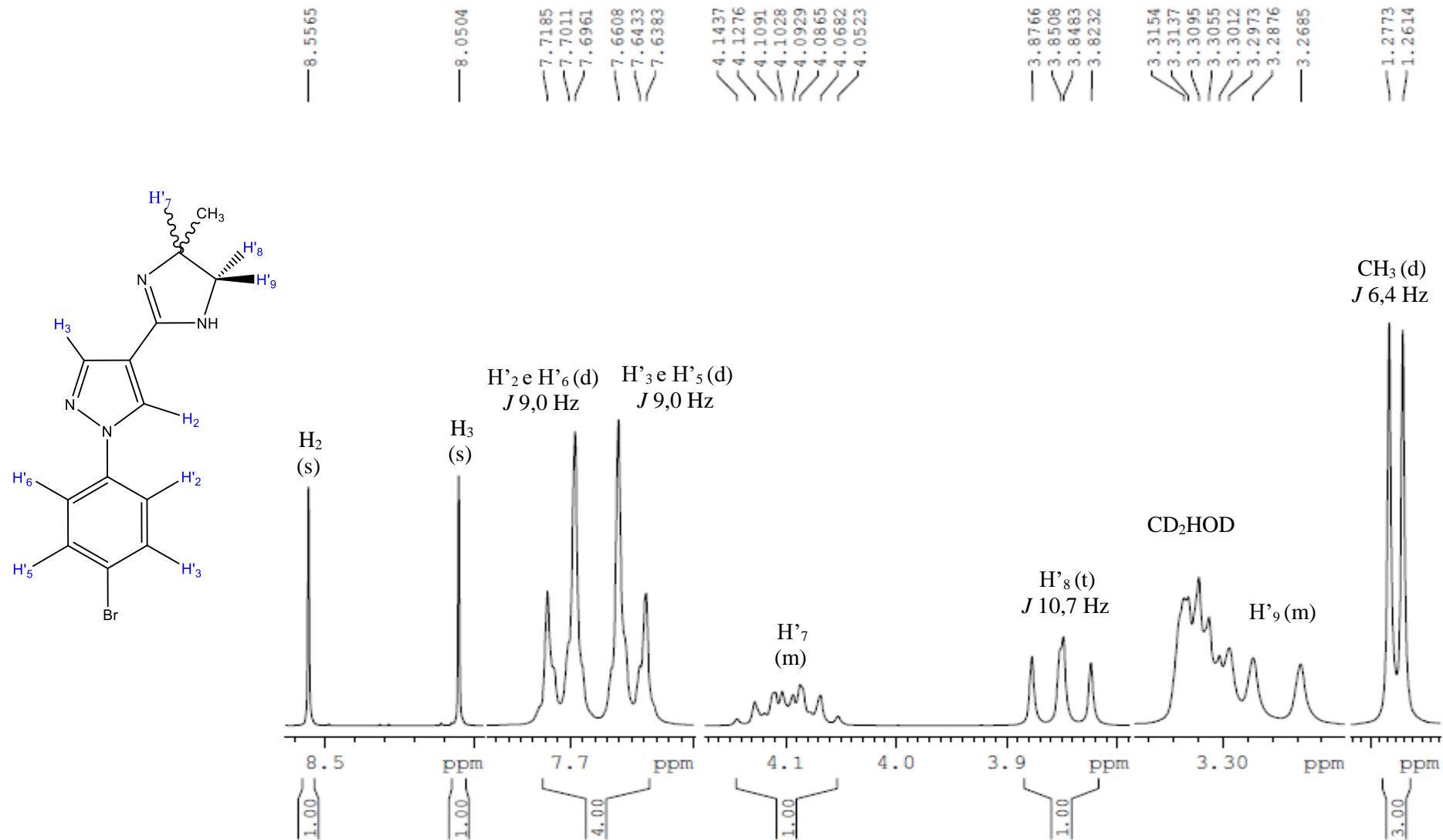
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **3g** (Solvante CD₃OD, 400MHz, TMS como padrão interno).



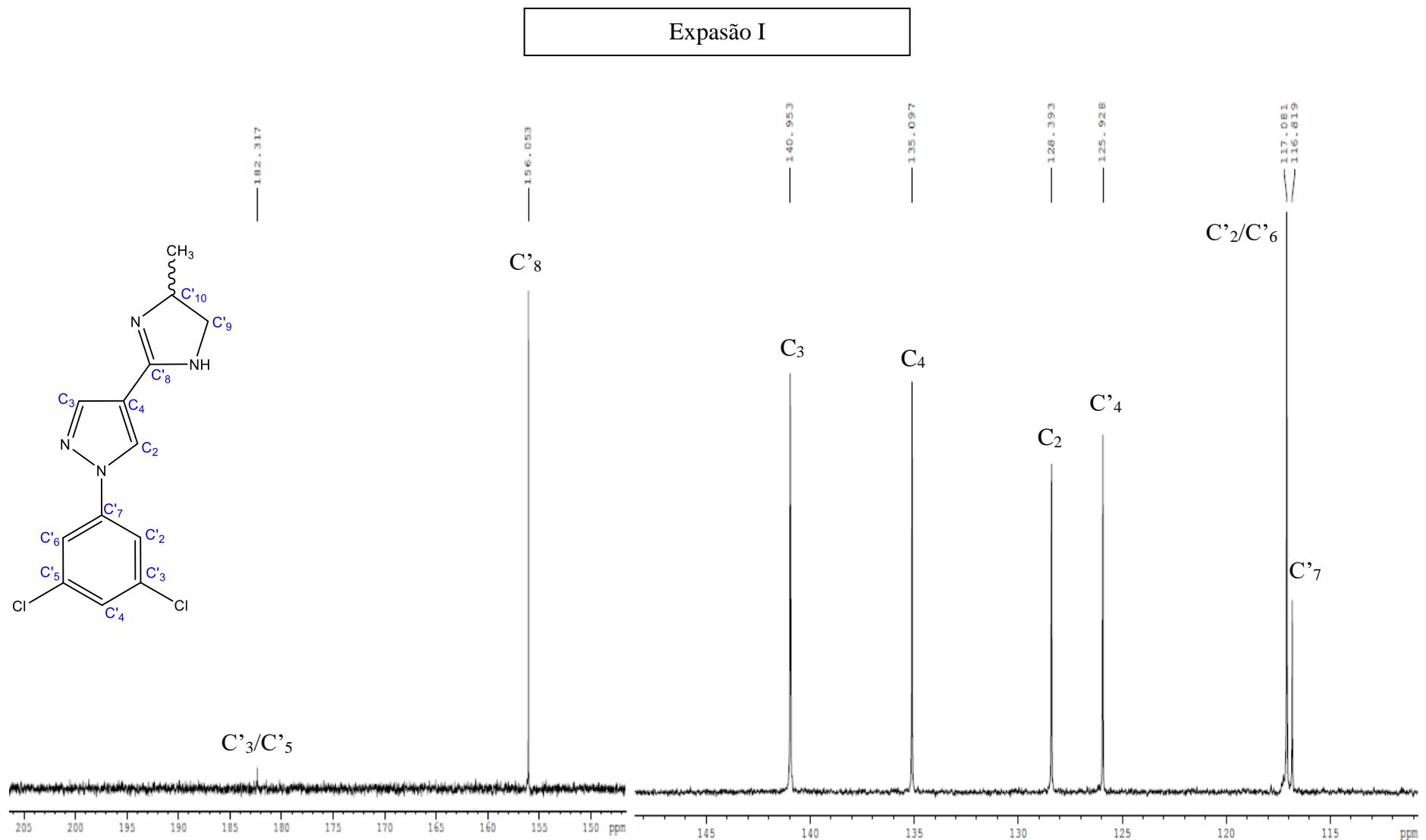
Espectro 53: Espectro de RMN-¹H do derivado **3h** (Solvente CD₃OD, 400MHz, TMS como padrão interno).



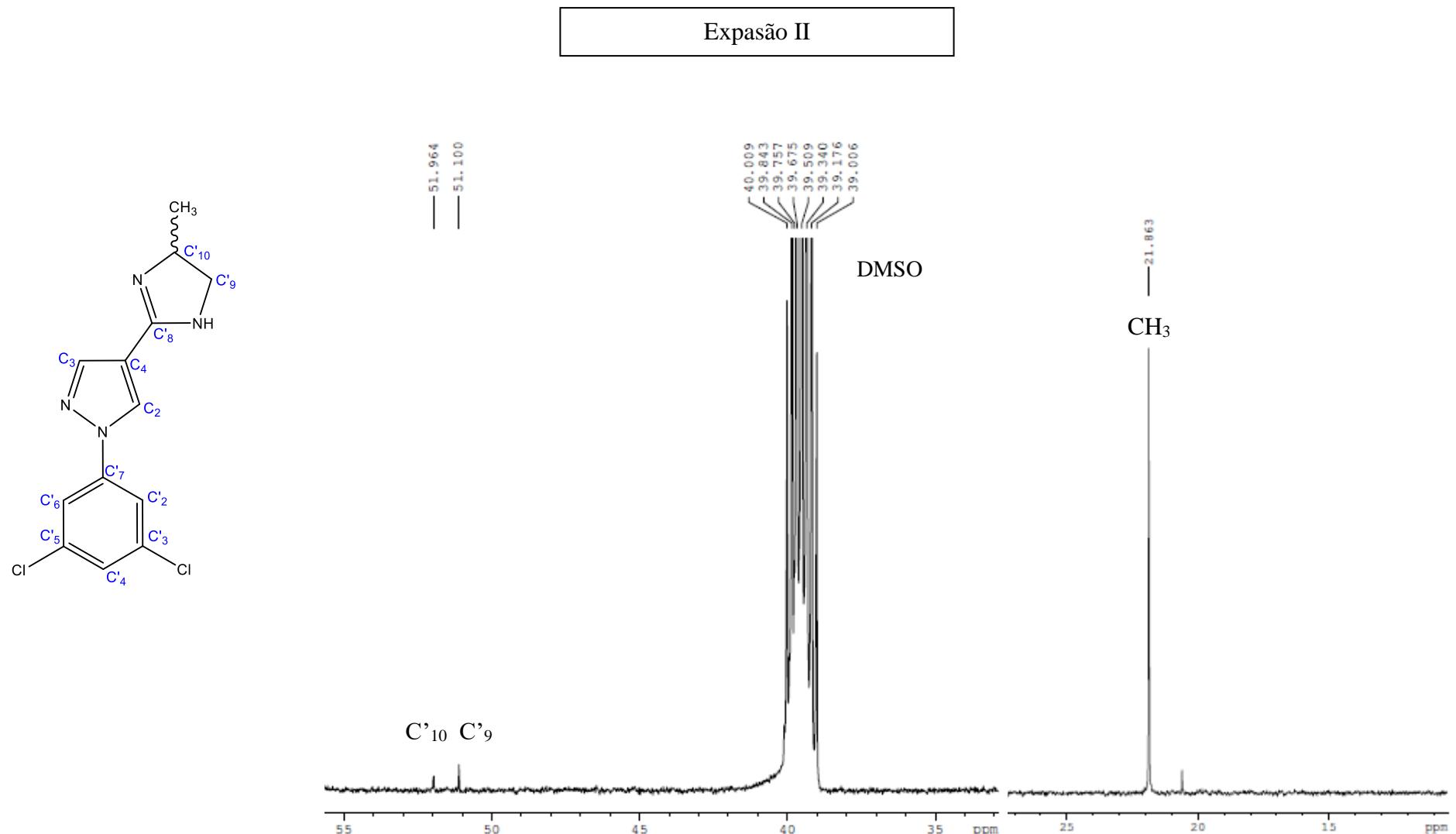
Expansão do espectro de RMN-¹H do derivado **3h** (Solvante CD₃OD, 400MHz, TMS como padrão interno).



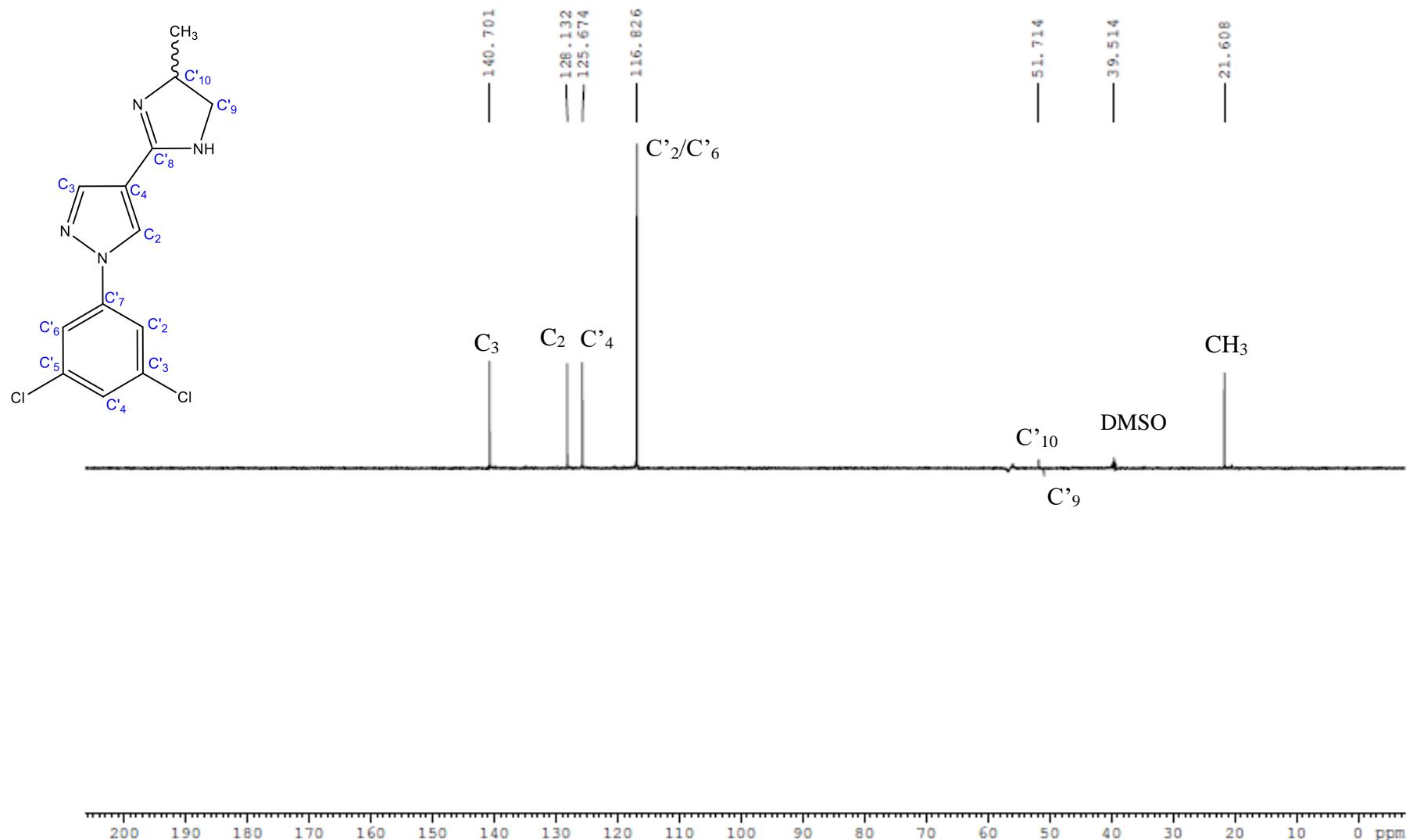
Espectro 54: Espectro de RMN-¹³C do derivado **3e** (Solvante (CD_3)₂SO, 125MHz, TMS como padrão interno).



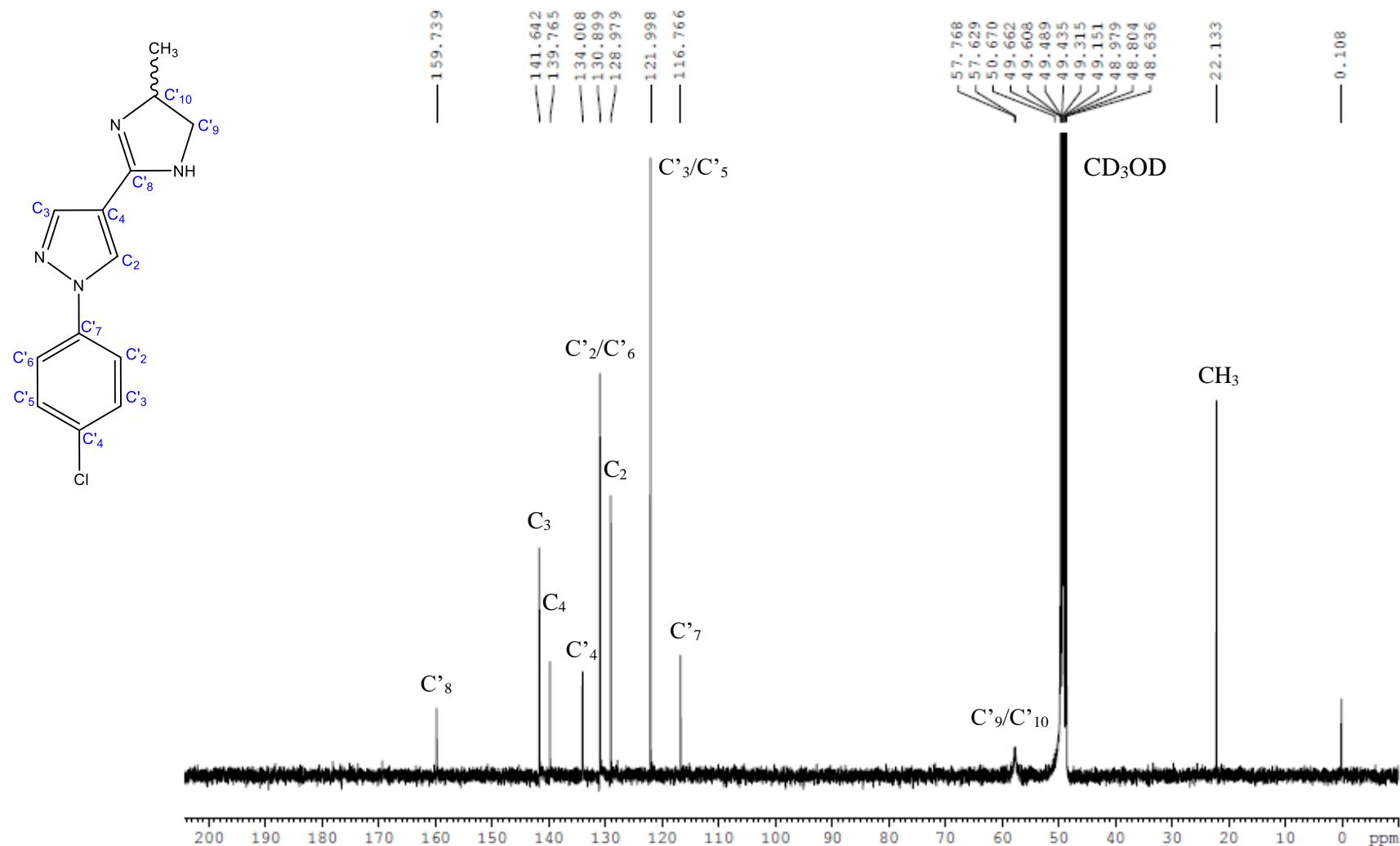
Espectro de RMN-¹³C do derivado **3e** (Solvante (CD_3)₂SO, 125MHz, TMS como padrão interno).



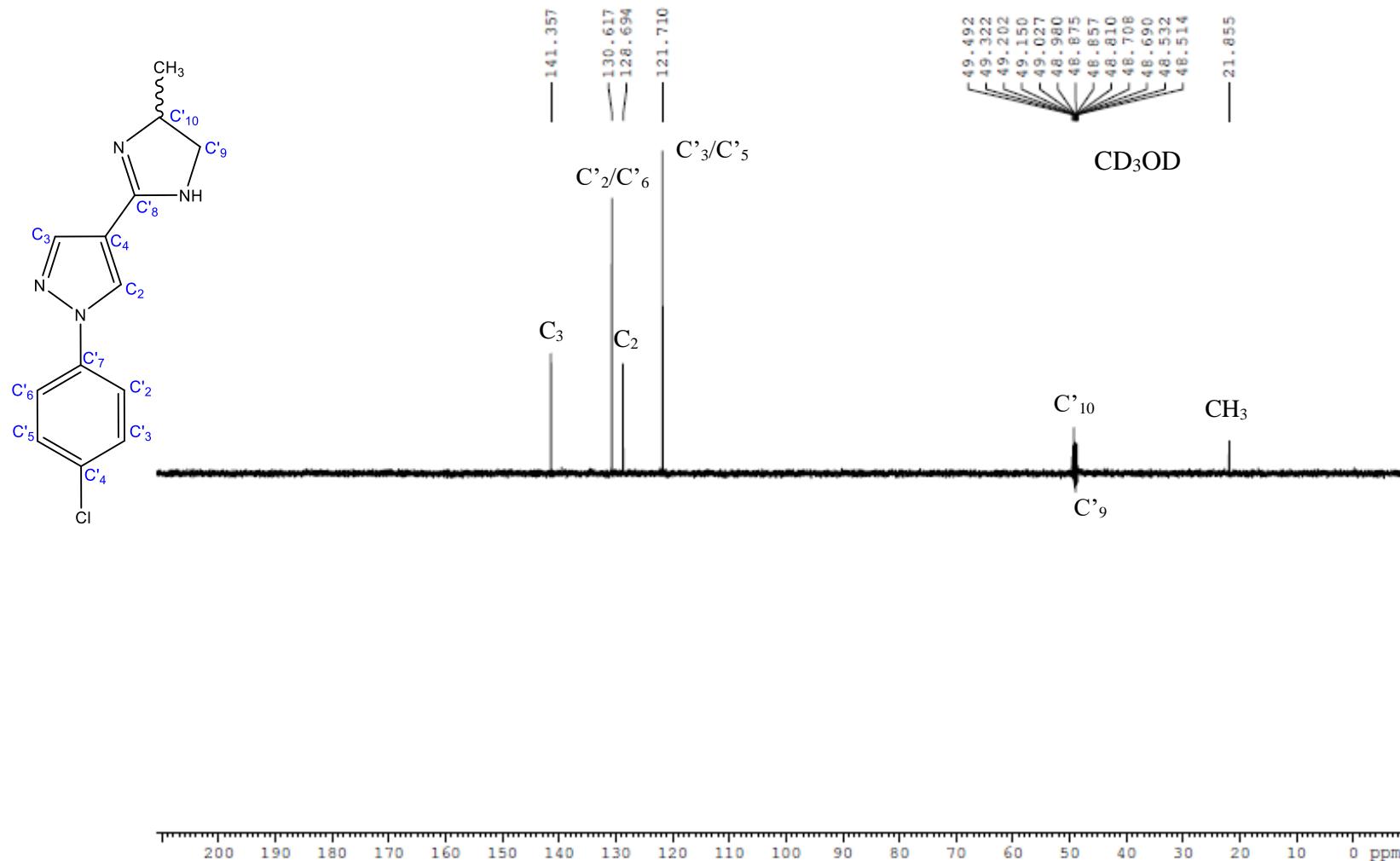
Espectro 55: Espectro DEPT-135 do derivado **3e** (Solvete $(CD_3)_2SO$, 125MHz, TMS como padrão interno).



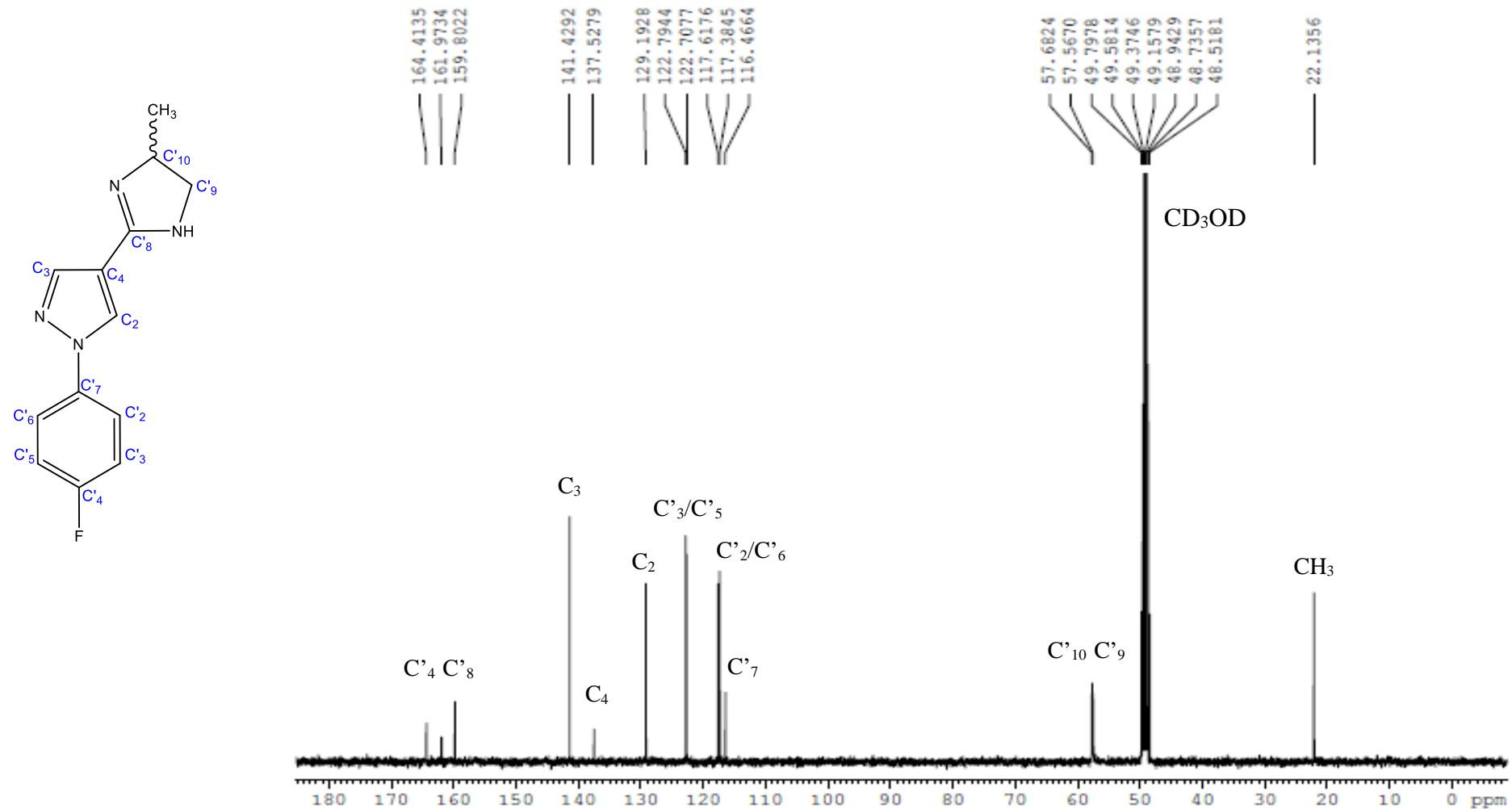
Espectro 56: Espectro de RMN-¹³C do derivado **3f** (Solvente CD₃OD, 125MHz, TMS como padrão interno).



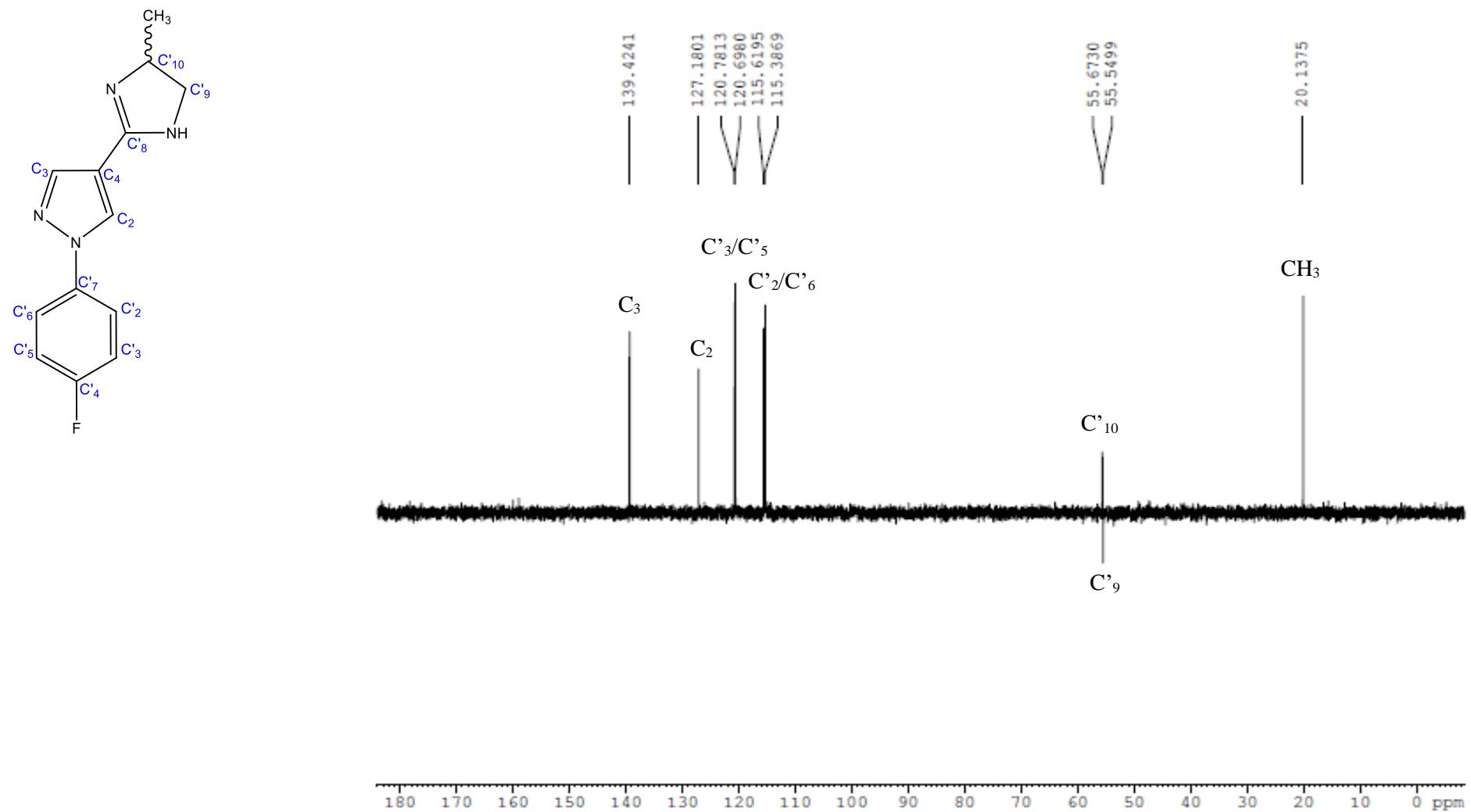
Espectro 57: Espectro DEPT-135 do derivado **3f** (Solvente CD₃OD, 125MHz, TMS como padrão interno).



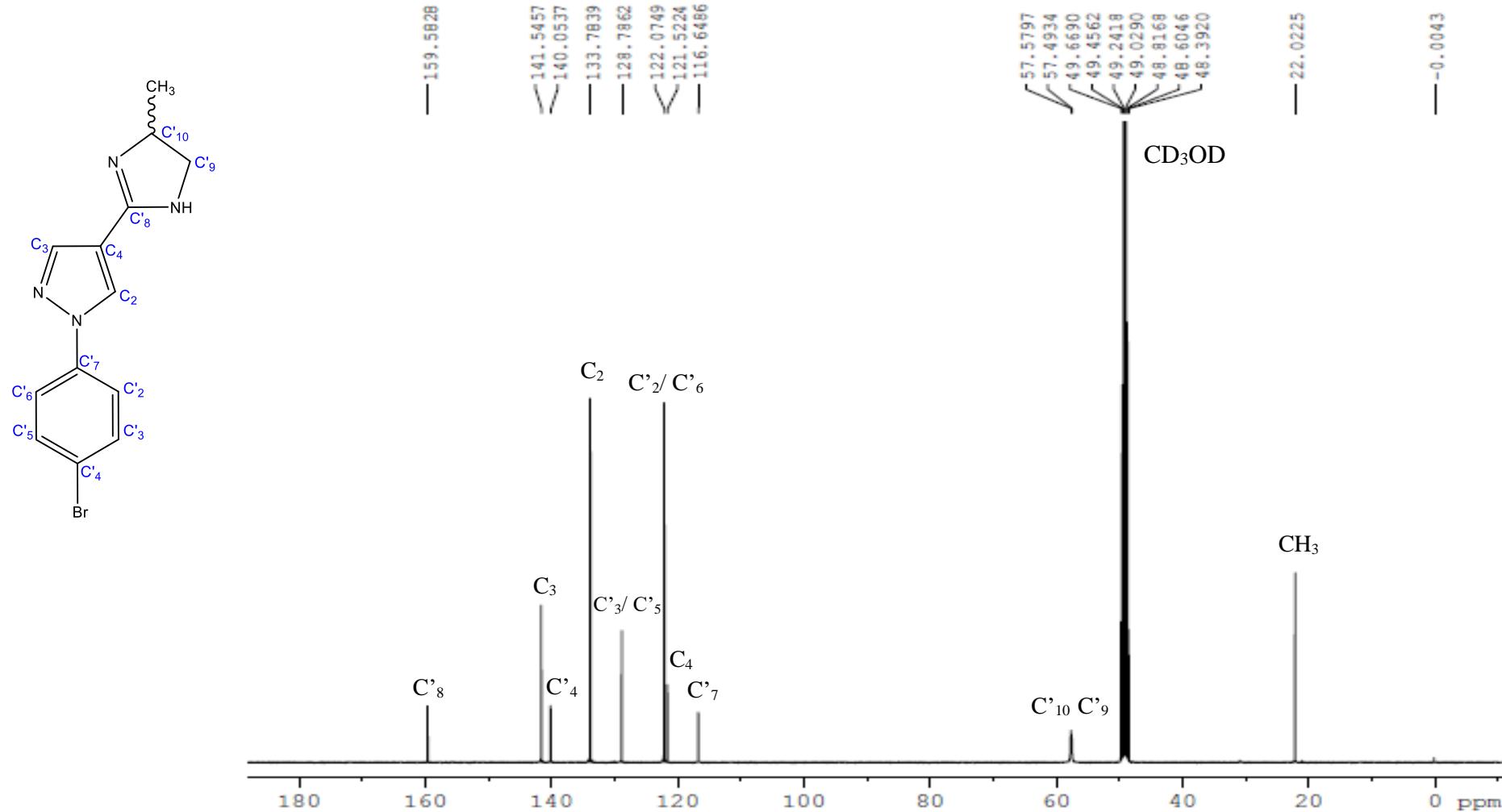
Espectro 58: Espectro de RMN-¹³C do derivado **3g** (Solvete CD₃OD, 100MHz, TMS como padrão interno).



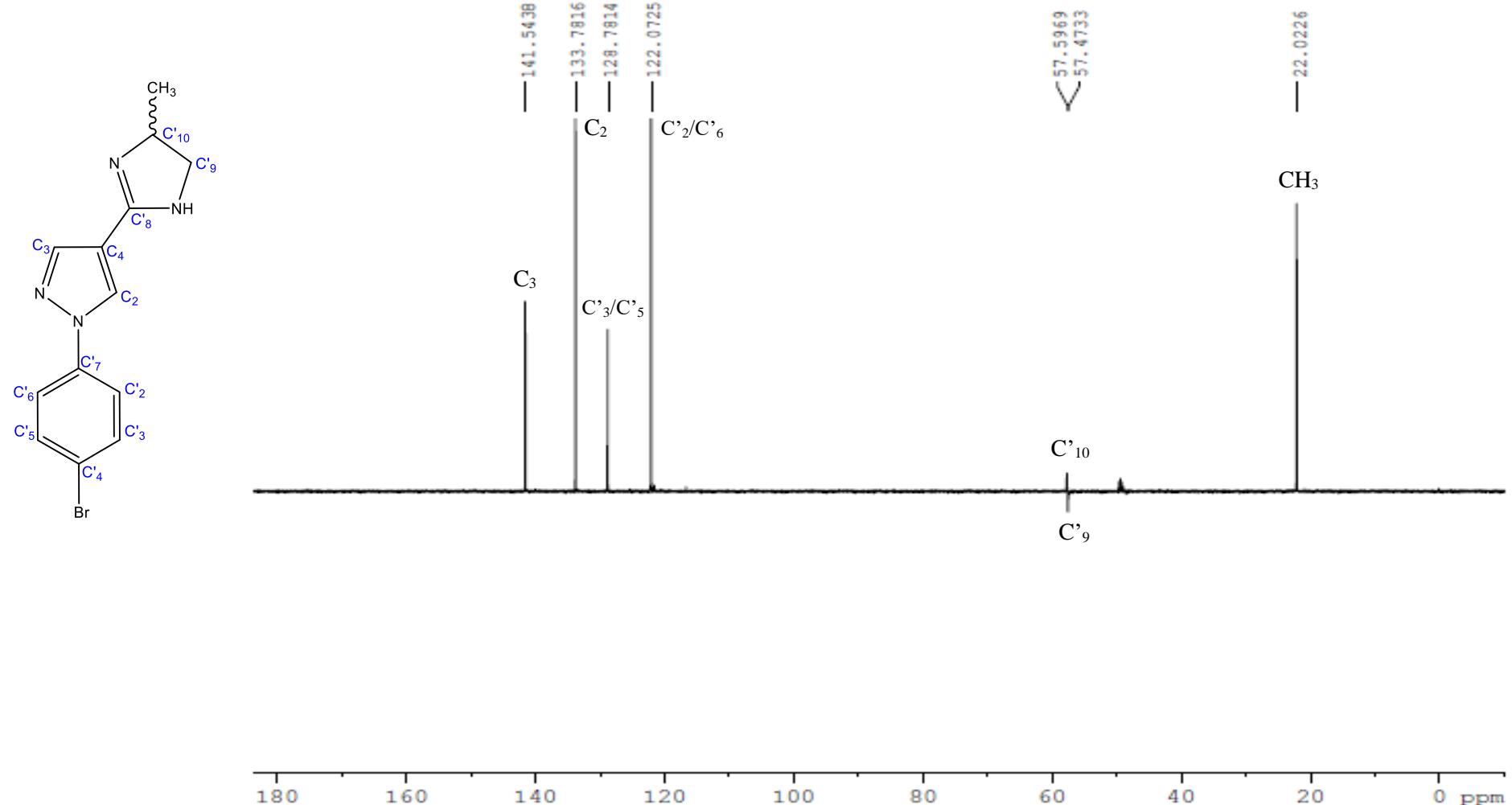
Espectro 59: Espectro DEPT-135 do derivado **3g** (Solvante CD₃OD, 100MHz, TMS como padrão interno).



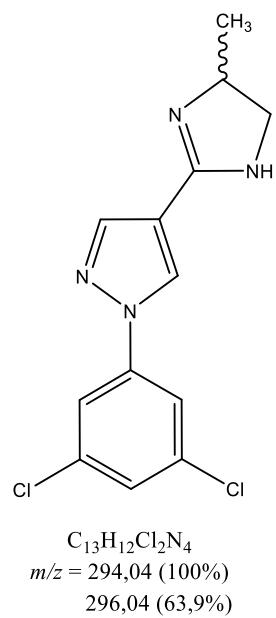
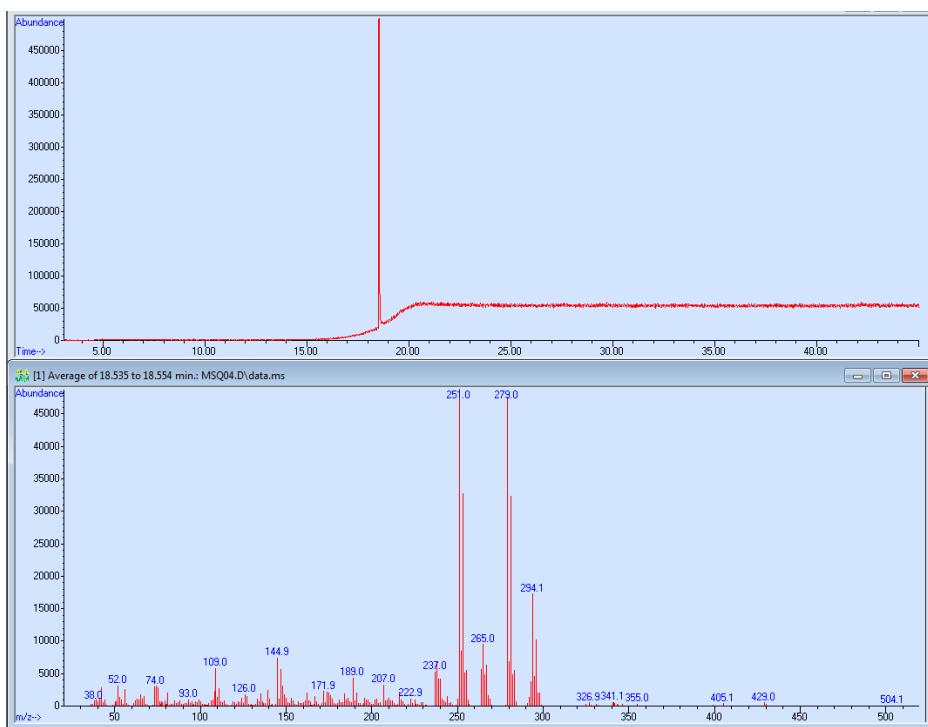
Espectro 60: Espectro de RMN-¹³C do derivado **3h** (Solvante CD₃OD, 100MHz, TMS como padrão interno).



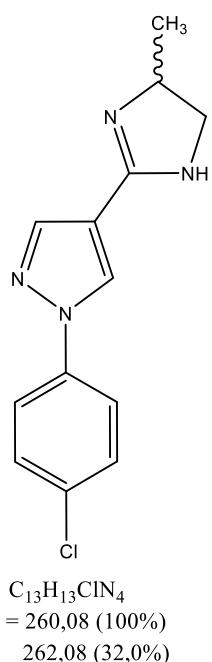
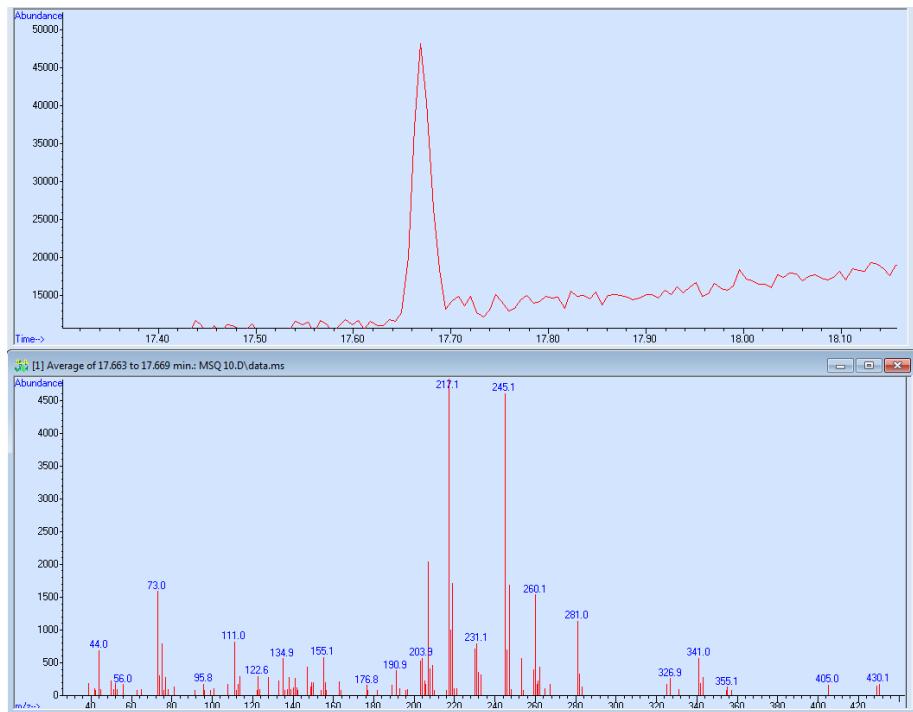
Espectro 61: Espectro DEPT-135 do derivado **3h** (Solvante CD₃OD, 100MHz, TMS como padrão interno).



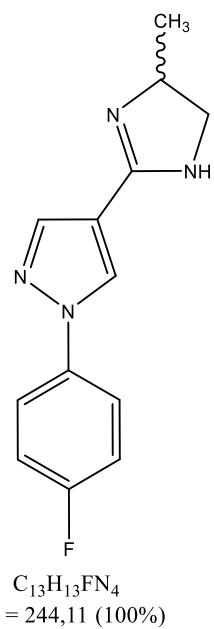
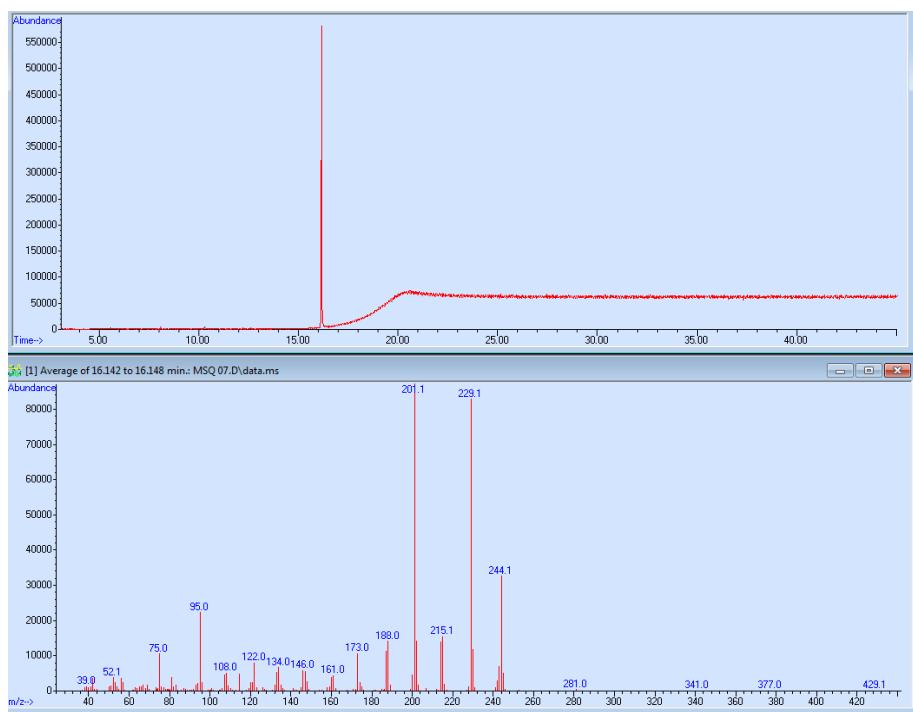
Espectro 62: Cromatograma com espectro de massas do derivado **3e**.



Espectro 63: Cromatograma com espectro de massas do derivado **3f**.



Espectro 64: Cromatograma com espectro de massas do derivado 3g.



Espectro 65: Cromatograma com espectro de massas do derivado 3h.

