

Lucas Raposo Carvalho

**Síntese e avaliação da atividade
antiprotozoária de derivados de adutos de
Morita-Baylis-Hillman e nitropirazóis**

Brasil

26 de Fevereiro de 2018

Lucas Raposo Carvalho

**Síntese e avaliação da atividade
antiprotozoária de derivados de adutos de
Morita-Baylis-Hillman e nitropirazóis**

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.

Universidade Federal de Itajubá – UNIFEI

Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais

Orientador: Maurício Silva dos Santos

Coorientador: Eder do Couto Tavares

Brasil

26 de Fevereiro de 2018

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à minha família, por ser o meu alicerce durante todos os meus anos de vida, me incentivando a buscar meus sonhos e me apoiando nos momentos mais difíceis. Em especial, agradeço à minha mãe e ao meu pai, Beatriz e Elcio, por todo o apoio, carinho, amor e compaixão comigo durante toda a minha vida, em especial nesses anos de faculdade e mestrado, sempre estando presentes para o que fosse preciso e confesso que, estando longe, a saudade será difícil de aguentar.

Aos meus amigos queridos do CEIIMB e, em especial, do LABSINTO e LaSiMBio, com quem já passei tantos momentos juntos e espero passar muito mais, agradeço o companheirismo, a amizade, o carinho, a troca de conhecimento e as boas risadas que tivemos. Em especial, gostaria de agradecer à Raissa, a Ana Cecília, ao Vinícius Bonatto (SUD), Raphael Carneiro, Lucas Chuman, Mateus Fernandes e tantos outros. Além dos amigos do prédio, os amigos da república também merecem um agradecimento especial: Daniel, Rato, Adan e Léo, vocês são e sempre serão os irmãos que nunca tive, obrigado por tudo.

Ao meu orientador Maurício Silva dos Santos e coorientador Eder do Couto Tavares, agradecimentos não seriam suficientes para retribuir todo o conhecimento, toda a experiência de vida compartilhada e todas as lições que vocês me ensinaram.

Agradeço imensamente à banca, Giovanni Wilson Amarante, Jarbas Magalhães Resende e Maurício Frota Saraiva, por terem aceitado o convite para serem banca deste trabalho e pela disponibilidade de lê-lo com carinho.

Palavras não seriam suficientes para agradecer a Cláudia Mancilha, por ser a minha companheira, amiga e paixão da minha vida por esses anos de Mestrado e de vida, fazendo com que se tornassem anos mais espetaculares do que poderia ter sidos sem ela.

Agradeço à FIOCRUZ/RJ, em particular ao Laboratório de Biologia de Tripanosomatídeos e de Ultraestrutura Celular por realizar os testes de atividades biológicas, e a Plataforma Analítica (PMA) pelas análises de RMN, assim como à Rede Mineira de Química e à FAPEMIG pela aquisição de materiais e reagentes, ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ-MG) pela oportunidade, à UNIFEI pela infraestrutura e à CAPES pela bolsa concedida.

“A ciência não é pelo porquê! Mas pelo por que não!”
(Cave Johnson – Portal 2)

Resumo

Dentre as dezessete doenças tropicais negligenciadas reconhecidas pela OMS, as leishmanioses e a doença de Chagas merecem destaque, devido à grande ocorrência na África sub-Saariana, Oriente Médio, Índia e algumas partes das Américas do Sul e Central. Estima-se que 7 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi* e que 1,3 milhão de novos casos sejam reportados por ano. Como são doenças que atingem áreas do globo que apresentam pouco desenvolvimento econômico, estas recebem pouco investimento por parte de governos e instituições de pesquisa. Além disso, a busca por novos fármacos carece de ampla pesquisa. A quimioterapia de ambas as doenças é bem estabelecida, porém os medicamentos atualmente empregados causam efeitos colaterais diversos, alguns são caros, os tratamentos são dolorosos e podem se estender por longos períodos de tempo, levando à desistência por parte dos pacientes; além do que, casos de resistência têm sido reportados. Este trabalho faz parte de um conjunto de pesquisas com o intuito de desenvolver novas substâncias bioativas, que sejam eficazes e acessíveis, a partir de núcleos heterocíclicos, que possuem atividades biológicas extensivamente relatadas na literatura, e outros grupos farmacofóricos como o grupo nitro e a estrutura carbônica dos adutos de Morita-Baylis-Hillman. A partir disso, o objetivo principal do presente trabalho é sintetizar os compostos 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1** e 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila **L2**, assim como os derivados 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**. Os intermediários 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila **L4** e acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila **L3** foram obtidos com rendimentos de 91 e 61%, respectivamente. A síntese do 2-((1-*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1** foi testada por seis metodologias diferentes, **A-F**, sendo que duas, **E** e **F**, utilizando acetona e refluxo, geraram o derivado de maneira satisfatória com rendimento bruto de 75%. Além disso, sintetizou-se **L1** utilizando **L4** e CDI (1,1'-carbonildiimidazol), obtendo-se **L1** com rendimento de 88%. Os intermediários 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1,3,5-7,11)** foram obtidos com rendimentos de 73 a 99%. Na segunda etapa, os produtos finais 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-10)** e **RN11b** foram obtidos com rendimentos de 21 a 96%. Observou-se a formação de subprodutos mononitrados e dinitrados, em particular do derivados **RN1**. Dos 21 derivados sintetizados, quatro são inéditos: 1-(3,5-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol **RN3**, 1-(2,6-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol **RN4**, 1-(4-metoxi-3-nitrofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol **RN11b** e 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilonitrila **L2a**. Os testes de atividade antileishmania dos compostos **RN1**, **RN3**, **RN6**, **RN7** e **RN11b** geraram resultados insatisfatórios ($IC_{50} > 200$ e $> 100 \mu M$) e a metodologia dos testes de atividade tripanomicida devem ser otimizada por problemas de solubilidade. Os compostos **RN3**, **RN7** e **RN11b** apresentaram baixa citotoxicidade contra células VERO ($CC_{50} > 500 \mu M$).

Palavras-chaves: Leishmanioses. Doença de Chagas. Imidazol. Pirazol. Morita-Baylis-Hillman. Nitropirazol.

Abstract

Among the seventeen neglected tropical diseases acknowledged by WHO, leishmaniasis and Chagas' disease deserve the spotlight, due to the high incidence in sub-Saharan Africa, Middle East, India and some parts of Central and South Americas. It is estimated that 7 million people are infected by *T. cruzi* and around 1,3 million new leishmaniasis cases are reported annually. Since the NTD's strike economically underdeveloped areas of the globe, they receive little investment from governments and research institutions. Furthermore, the search for new drugs lacks widespread research. The chemotherapy of both diseases is well established, although currently administered drugs cause several side effects; some are expensive, such as liposomal amphotericin B; some treatments are painful and can extend through long periods of time, leading to patient-related abandon of the treatment; besides, cases of resistance have been reported. This work is part of a collection of reasearches with the goal of developing novel, more effective and accessible bioactive substances from heterocyclic nuclei, which possess extensively reported biological activities, and other pharmacophores like the nitro group and the Morita-Baylis-Hillman adducts carbon structure. From this, the main objective of the present work is to synthesize the compounds 2-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-3-(4-nitrophenyl)propenenitrile **L1** and 2-((1*H*-imidazole-1-yl)(4-nitrophenyl)methyl)acrylonitrile **L2** alongside the derivatives 1-aryl-4-nitro-1*H*-pyrazoles **RN(1-11)**. Intermediates 2-(hydroxi(4-nitrophenyl)methyl)acrylonitrile **L4** and 2-carbonitrile-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-yl acetate **L3** were isolated with yields of 91 and 61%. The synthesis of 2-((1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-3-(4-nitrophenyl)propenenitrile **L1** was tested through six different methodologies, **A-F**, two of them, **E** and **F**, yielding the derivative in a crude yield of 75%. Additionally, **L1** was synthesized using **L4** and CDI (1,1'-carbonyldiimidazole) with a 88% yield. The intermediates 1-aryl-1*H*-pyrazoles **RP(1,3,5-7,11)** were obtained with yields of 73 to 99%. In the second step, the final products 1-aryl-4-nitro-1*H*-pyrazoles **RN(1-10)** and **RN11b** were isolated with crude yields of 21 to 96%. The formation of mono and dinitrated products was observed, particularly from derivative **RP11**. Among the 21 synthesized derivatives, four are novel compounds: 1-(3,5-dichlorophenyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole **RN3**, 1-(2,6-dichlorophenyl)-4-nitro-1*H*-pirazole **RN4**, 1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-4-nitro-1*H*-pirazole **RN11b** and 3-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)acrylonitrile **L2a**. Antileishmania tests of compounds **RN1**, **RN3**, **RN6**, **RN7** and **RN11b** yielded unsatisfactory results (IC_{50} > 200 and > 100 μM) and the trypanomidal tests' methodology must be optimized due to solubility issues. Compounds **RN3**, **RN7** and **RN11b** yielded low cytotoxicity against VERO cells (CC_{50} > 500 μM).

Key-words: Leishmaniasis. Chagas' Disease. Imidazole. Pyrazole. Morita-Baylis-Hillman. Nitropyrazole.

Lista de esquemas

1	Tautomerismo prototópico do imidazol.	17
2	Formas canônicas do imidazol.	17
3	Esquema da síntese de Debus do imidazol.	18
4	Esquema da síntese de van Leusen para obtenção de imidazol.	18
5	Síntese do imidazol reportada por Bratulescu.	18
6	Síntese de imidazol 1,4-dissubstituído a partir de isocianetos e Cu ₂ O. . . .	19
7	Síntese do primeiro NHC isolado e caracterizado por Arduengo e colaboradores.	20
8	Síntese de imidazol polifuncional através do acoplamento de Negishi. . . .	21
9	Síntese de imidazóis funcionalizados utilizando acoplamento de Suzuki-Miyaura.	22
10	Síntese de derivado imidazólico a partir do 1-metil-4,5-diido-1 <i>H</i> -imidazol. . .	23
11	Estruturas de ressonância do pirazol.	23
12	Método de Knorr para a síntese de pirazóis.	24
13	Esquema de síntese de 3(5)-amino-1 <i>H</i> -pirazol a partir de acrilonitrila. . . .	24
14	Método de Pechmann para a síntese do pirazol.	25
15	Síntese de pirazol a partir de 1-bromo-1-trifluorometileteno e diazometano. .	25
16	Esquema geral da síntese de Morita-Baylis-Hillman.	29
17	Esquema do mecanismo da síntese de MBH como proposto por Hill e Isaacs. .	31
18	Esquema dos mecanismos propostos por McQuade e Aggarwal.	32
19	Padrões reacionais observados por Vasconcellos e colaboradores.	34
20	Esquema da síntese empregada por Nair <i>et al.</i> para a síntese de piranos. .	35
21	Rota sintética utilizada para obtenção dos derivados alil-1 <i>H</i> -imidazólicos L(1,2)	42
22	Rota sintética utilizada para obtenção dos derivados 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis RN(1-11)	42
23	Esquema de síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4 . . .	43
24	Esquema de síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila L3	44
25	Esquema de síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	45
26	Esquema de síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila) L2	46
27	Esquema da síntese alternativa do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	47

28	Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis RP(1,3,5-7,11)	49
29	Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis RN(1-11)	51
30	Esquema de síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4	64
31	Esquema de síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila L3	65
32	Mecanismo de esterificação de álcoois catalisada por DMAP.	66
33	Mecanismo de hidrólise ácida de nitrilas.	68
34	Esquema geral da hidrólise ácida do produto L3 , produzindo dímero do ácido carboxílico correspondente.	68
35	Mecanismo proposto para a conversão de L3 em L3a	70
36	Padrão de fragmentação do composto L3	70
37	Esquema de síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	71
38	Mecanismo proposto da reação via S_N2' do L3 com imidazol.	71
39	Mecanismo proposto da reação via adição de Michael assitida de L3 com imidazol.	72
40	Mecanismo proposto da reação via S_N1 de L3 com imidazol.	72
41	Possíveis subprodutos de L1 utilizando solventes polares próticos.	74
42	Padrão de fragmentação do composto L1 , originando os fragmentos 1 , 2 e 3	77
43	Fragmentação do composto L1 , originando o fragmento 4	77
44	Esquema de síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila) L2	80
45	Mecanismo proposto para a síntese de L2	80
46	Mecanismo proposto para a formação de L2a a partir de L2 em meio básico.	81
47	Esquema de síntese do derivado 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	87
48	Mecanismo para a formação de L1 a partir de L4	88
49	Mecanismo condensado proposto para a formação de L1 a partir de L4 , liberando H_2O e CO_2	89
50	Mecanismo de formação dos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis RP(1-11)	92
51	Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis RN(1-11)	94
52	Formação do íon nitrato de acetila (O_2NOAc).	95
53	Mecanismo da nitração do anel pirazólico.	95
54	Estruturas de ressonância do pirazol a partir do nitrogênio do tipo “pirrólico”.	95
55	Duas estruturas de ressonância do composto RP11a a partir do grupo metoxi.	96
56	Padrão de fragmentação do composto RN3 , originando os fragmentos 1 , 2 , 3 e 4	100

Listas de figuras

Figura 1 – Representação das áreas afetadas por uma ou mais DTNs. Adaptado de: www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/ntd-worldmap-static.html .	1
Figura 2 – Parceiros do DND <i>i</i> no setor de P&D ao redor do mundo. Adaptado de: www.dndi.org/partnership/	2
Figura 3 – Epidemiologia da infecção por <i>T. cruzi</i> nas Américas. Adaptado de: BERN, 2015.	3
Figura 4 – Ciclo de vida do protozoário <i>T. cruzi</i> . Adaptado de: www.cdc.gov/pasites/chagas/biology.html	4
Figura 5 – Estruturas do benzonidazol e do nifurtimox.	5
Figura 6 – Estruturas dos fármacos fexinidazol, fosravuconazol, acoziborol SCYX-7158 e GNF6702.	6
Figura 7 – Distribuição geográfica das leishmanioses. Adaptado de: DND <i>i</i> , 2015.	7
Figura 8 – Ciclo de vida do protozoário <i>Leishmania</i> . Adaptado de: www.cdc.gov/pasites/leishmaniasis/biology.html	8
Figura 9 – Estruturas do estibogliconato de sódio e do antimoníato de meglumina.	9
Figura 10 – Estruturas da anfotericina B e da miltefosina.	10
Figura 11 – Estrutura da pentamidina.	10
Figura 12 – Estruturas do cetoconazol, fluconazol e itraconazol.	11
Figura 13 – Estruturas dos principais heterociclos derivados do petróleo.	11
Figura 14 – Estruturas da mauveína, polibenzoimidazol, benzotriazol e etiozina.	12
Figura 15 – Estruturas dos azóis mono, di, tri e tetranitrogenados.	12
Figura 16 – Estruturas da atorvastatina e da tolmetina.	13
Figura 17 – Estrutura do calix[4]pirrol, da classe dos calixpirróis.	13
Figura 18 – Reações de formação de ciclopilidenos com auxílio de núcleos benzotriazólicos.	14
Figura 19 – Estruturas do isavuconazonium e do epoxiconazol.	14
Figura 20 – Estruturas dos fármacos losartan, cefazolina, alfentanil e azosemida.	15
Figura 21 – Derivados tetrazólicos utilizados como HDEM.	16
Figura 22 – Estrutura do imidazol mostrando a coplanaridade dos orbitais do sistema π e seus elétrons, além do par de elétrons não-ligantes no orbital sp^2 .	16
Figura 23 – Identificação dos nitrogênios do tipo “piridínico” e “pirrólico” no imidazol.	17
Figura 24 – Estruturas dos compostos antifúngicos procloraz, miconazol, cetoconazol e clotrimazol.	19
Figura 25 – Estrutura do metronidazol.	20
Figura 26 – Estruturas do megazol e do benzonidazol.	20

Figura 27 – Estrutura de Raio-X do carbeno formado. Fonte: ARDUENGO; HAR-	20
LOW; KLINE, 1991.	
Figura 28 – Catalisadores de Grubbs de segunda geração a base de NHC-rutênio. .	21
Figura 29 – Estrutura do pirazol mostrando a coplanaridade dos orbitais π , os elé-	
trons do sistema e os tipos dos átomos de nitrogênio.	23
Figura 30 – Estruturas do sildenafil, celecoxib, estanozolol, metamizol e rimonabant. .	26
Figura 31 – Estruturas dos aminopirazóis-ureias/amidas com atividade antileish-	
mania.	26
Figura 32 – Estruturas dos derivados pirazólicos reportados por Tuha <i>et al.</i> com	
atividade antileishmania.	27
Figura 33 – Estruturas dos derivados imidazolinil-pirazólicos avaliados quanto à ati-	
vidade antileishmania.	27
Figura 34 – Estruturas de um derivado pirazol-benzo[<i>g</i>]ftalazina e uma poliamina	
macrocíclica com atividade antileishmania.	28
Figura 35 – Estruturas de ligantes escorpionatos.	28
Figura 36 – Estrutura de uma ftalocianina tetrasubstituída por núcleos pirazólicos. .	29
Figura 37 – Exemplos de intermediários identificados através de ESI-MS por Ama-	
rante e colaboradores.	33
Figura 38 – Estrutura do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila.	35
Figura 39 – Estruturas dos compostos avaliados para atividade antileishmania por	
Barbosa <i>et al.</i>	35
Figura 40 – Estruturas dos homodímeros 1 e 2 com atividade antileishmania. . . .	36
Figura 41 – Estruturas dos derivados alil-1 <i>H</i> -imidazólicos L(1,2)	37
Figura 42 – Estrutura dos derivados 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazólicos RN(1-11)	37
Figura 43 – Estruturas dos derivados L4 , L3 e (RP1,3,5-7,11).	38
Figura 44 – Previsão de investimentos para controle dos vetores, tratamento e me-	
dicamento da leishmaniose visceral entre 2015 e 2030. Fonte: WHO,	
2015.	39
Figura 45 – Estruturas do benzonidazol, megazol, metronidazol e fexnidazol. . . .	40
Figura 46 – Estratégia de modificação molecular do composto L4 para obtenção	
dos derivados L1 e L2	40
Figura 47 – Estruturas de derivados pirazólicos com atividade antileishmania. . . .	41
Figura 48 – Estratégia de modificação molecular do benzonidazol para obtenção	
dos derivados RN(1-11)	41
Figura 49 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}}.\text{cm}^{-1}$) do com-	
posto L4	64
Figura 50 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}}.\text{cm}^{-1}$) do com-	
posto L3	67

Figura 51 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do ácido 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]acrílico.	68
Figura 52 – Cromatograma do composto L3	69
Figura 53 – Espectros de massas associados ao cromatograma mostrado na Figura 52	69
Figura 54 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do produto obtido pela metodologia B	75
Figura 55 – Cromatograma do produto obtido pela metodologia B	75
Figura 56 – Cromatograma do produto obtido pela metodologia B após coluna cromatográfica.	76
Figura 57 – Espectro de massas associado ao cromatograma mostrado na Figura 56 (18,090 min).	76
Figura 58 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto L1 (metodologia F).	78
Figura 59 – Cromatograma do produto obtido pela metodologia F	79
Figura 60 – Espectro de massas associado ao cromatograma mostrado na Figura 59	79
Figura 61 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto L2a	82
Figura 62 – Cromatograma do composto L2a	82
Figura 63 – Espectro de massas associado ao cromatograma mostrado na Figura 62	83
Figura 64 – Espectro de RMN de ^1H do composto L2a , (500 MHz, CDCl_3).	83
Figura 65 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de L2a na região de δ 7,05 a 8,40.	84
Figura 66 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de L2a na região de δ 7,0 a 7,7.	85
Figura 67 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto L2a (125 MHz, CDCl_3).	86
Figura 68 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C de L2a na região de δ 100 a 150.	86
Figura 69 – Mapa de contorno HSQC parcial de L2a	87
Figura 70 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto L1	89
Figura 71 – Cromatograma obtido para o composto L1	90
Figura 72 – Espectro de massas correspondente ao pico $t = 18,376$ min do cromatograma da Figura 71	90
Figura 73 – Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis RP(1,3,5-7,11)	91
Figura 74 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto RP3	93
Figura 75 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto RN3	97
Figura 76 – Estruturas dos derivados RN(5-7) e de possíveis subprodutos de nitração.	98
Figura 77 – Estruturas dos derivados RN11 e de RN11b	99

Figura 78 – Cromatograma do derivado RN3 com espectro de massas associado	99
Figura 79 – Estruturas-base dos derivados RN(1-11) com os átomos de hidrogênio e carbono enumerados.	101
Figura 80 – Estruturas dos derivados RN(5-7,9) com átomos de hidrogênio e carbono numerados.	102
Figura 81 – Estruturas do derivado RN8 com átomos de hidrogênio e carbono numerados.	103
Figura 82 – Estruturas dos derivados RN(2,10) com átomos de hidrogênio e carbono numerados.	104
Figura 83 – Estruturas do derivado RN11b com átomos de hidrogênio e carbono numerados.	104
Figura 84 – Estruturas do derivado RN3 com átomos de hidrogênio e carbono numerados.	105

Lista de tabelas

Tabela 1 – Metodologias testadas A-F nas sínteses do composto L1	45
Tabela 2 – Metodologias empregadas A-F nas sínteses do composto L1	74
Tabela 3 – Valores de deslocamento químico correlacionados de ^{13}C e ^1H de L2a .	85
Tabela 4 – Rendimentos dos compostos da série RP(1,3,5-7,11)	91
Tabela 5 – Principais dados obtidos pelas análises de espectroscopia no IV dos compostos RP(1,3,6,7,11)	93
Tabela 6 – Rendimentos e pontos de fusão (P.F.) dos compostos da série RN(1-11)	94
Tabela 7 – Principais dados obtidos pelas análises de espectroscopia no IV dos compostos RN(1-10) e RN11b	97
Tabela 8 – Resultados obtidos pelas análises de CG/EM dos derivados RN(1-11)	98
Tabela 9 – Dados obtidos pelas análises de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 ou CD_3OD para RN11b) dos derivados RN(2,3,5-10) e RN11b , relativos ao TMS. Célula: δ (ppm)/(multiplicidade, J (Hz))	101
Tabela 10 – Dados obtidos pelas análises de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 ou CD_3OD para RN11b) dos derivados RN(2,3,5-9) e RN11b , relativos ao TMS. Célula: δ (ppm)/(multiplicidade, J (Hz))	101
Tabela 11 – Atividade antipromastigota dos derivados RN1 , RN3 , RN6 , RN7 , e RN11b contra <i>L. amazonensis</i> e <i>L. infantum</i>	106
Tabela 12 – Atividade tripanomicida dos derivados RN1 , RN3 , RN5-7 e RN11b contra Tripomastigota Y.	107

Listas de abreviaturas e siglas

Ac ₂ O	Anidrido Acético
AcOH	Ácido acético
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AINE	Anti-inflamatório Não Esteróide
ArB(OH) ₂	Ácido arilborônico
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i> – Reflectância Total Atenuada
Ar	Aril
BtH	Benzotriazol
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i> – Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEIIMB	Centro de Estudos, Investigação e Inovação em Materiais Biofuncionais e Biotecnologia
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CG/EM	Cromatografia à Gás acoplada à Espectrometria de Massas
COX-2	Ciclooxygenase-2
cPr	Ciclopropil
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DAT	<i>Direct Agglutination Test</i> - Teste de Aglutinação Direta
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> – Intensificação sem Distorção por Transferência de Polarização
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil-4-aminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida

DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> – Ácido Desoxirribonucleico
DND <i>i</i>	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i> - Iniciativa para Medicamentos contra Doenças Negligenciadas
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> – Ensaio de imunoabsorção enzimática
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i> – Grupo Retirador de Elétrons
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Administração de Comida e Medicamentos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GSK	GlaxoSmithKline
HDEM	<i>High Energy Density Material</i> - Material de Alta Densidade Energética
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> - Vírus da Imunodeficiência Humana
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> – Correlação Heteronuclear por Múltiplas Ligações
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> – Correlação Heteronuclear de Simples Quantum
IC ₅₀	<i>Half Maximum Inhibitory Concentration</i> – Metade da Concentração Inibitória Máxima
ICP	<i>Intrinsically Conducting Polymers</i> - Polímeros Intrínsecamente Condutores
IEND	<i>Institute of Endemic Diseases</i>
IFA	<i>Immunofluorescent Antibody Assay</i> - Ensaio de imunofluorescência
IgG	Imunoglobulina G
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IV	Infravermelho

LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LDA	<i>Lithium diisopropyl amide</i> - Diisopropilamideto de Lítio
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
LV	Leishmaniose Visceral
LVT	<i>Low Valence Titanium</i> - Titânio de Baixa Valência
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
M.M.	Massa Molecular
MDGs	<i>Millenium Development Goals</i> – Metas de Desenvolvimento do Milênio
MRC	<i>Mycetoma Research Center</i>
MW	<i>Microwave</i> - Micro-ondas
NaO <i>i</i> Pr	Isopropóxido de Sódio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillítio
NBP	<i>N</i> -butilpirrolidina
NHC	<i>N</i> -heterocyclic Carbenes – Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
ONU	Organização das Nações Unidas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> – Reação em Cadeia da Polimerase
P.F.	Ponto de Fusão
Pcs	<i>Phtalocyanines</i> – Ftalocianinas
Pd(dba) ₂	bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0)
Pd(dppf)Cl ₂ · CH ₂ Cl ₂	1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) em diclorometano
PDT	<i>Photodynamic Therapy</i> – Terapia Fotodinâmica
Ph	Fenil
PMT	1-fenil-5-mercaptop-1 <i>H</i> -tetrazol

R _f	Fator de Retenção
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> – Ácido Ribonucleico
rt.	<i>Room Temperature</i> – Temperatura ambiente
S _E Ar	Substituição Eletrofílica Aromática
S _N Ar	Substituição Nucleofílica Aromática
T.A.	Temperatura Ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butil
THF	Tetra-hidrofurano
TMP	Tetrametoxipropan
TMS	Tetrametilsilano
TosMIC	<i>Tosylmethyl Isocyanide</i> – Isocianeto de tosilmetila
Tp	Ligante trispirazolilborato
Ts	Tosil
WHO	<i>World Health Organization</i> - Organização Mundial da Saúde

Lista de símbolos

δ	Deslocamento químico
d	Dupletô
dd	Dupletô duplo
dt	Dupletô triplo
ν	Estiramento
$\bar{\nu}$	Número de onda
ν_{as}	Estiramento assimétrico
ν_s	Estiramento simétrico
J	Constante de Acoplamento
$L.$	<i>Leishmania</i>
s	Simpleto (quando relacionado à espectroscopia de RMN)
t	Tripleto
$T.$	<i>Trypanossoma</i>

Sumário

1 Introdução	1
1.1 Doenças tropicais negligenciadas (DTNs)	1
1.1.1 Doença de Chagas	2
1.1.1.1 Epidemiologia	3
1.1.1.2 Ciclo de vida	3
1.1.1.3 Diagnóstico e quimioterapia	4
1.1.2 Leishmanioses	6
1.1.2.1 Epidemiologia	7
1.1.2.2 Ciclo de vida	8
1.1.2.3 Diagnóstico e quimioterapia	8
1.2 Compostos heterocíclicos	11
1.3 Heterociclos nitrogenados	12
1.3.1 Pirrol: Azol Mononitrogenado	13
1.3.2 Azóis trinitrogenados (1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,4-triazol e benzotriazol) .	14
1.3.3 Tetrazol: Azol Tetranitrogenado	14
1.3.4 Azóis dinitrogenados (Imidazol e Pirazol)	16
1.3.4.1 Imidazol	16
1.3.4.2 Pirazol	23
1.4 Reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	29
1.4.1 Aspectos gerais e vantagens	29
1.4.2 Aspectos mecanísticos	30
1.4.3 Aplicações dos adutos de MBH	34
2 Objetivos	37
2.1 Objetivos gerais	37
2.2 Objetivos específicos	37
3 Justificativas	39
4 Metodologia	42
4.1 Metodologias Sintéticas	43
4.1.1 Série dos alil- <i>1H</i> -imidazóis (série L)	43
4.1.1.1 1 ^a Etapa: Síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4	43
4.1.1.2 2 ^a Etapa: Síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila L3	44

4.1.1.3	3 ^a Etapa: Síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	45
4.1.1.4	4 ^a Etapa: Síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila L2	46
4.1.1.5	5 ^a Etapa: Síntese II do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	47
4.1.2	Série dos 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis (série RN)	48
4.1.2.1	1 ^a Etapa: Síntese dos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis RP(1-11)	48
4.1.2.2	2 ^a Etapa: Síntese dos 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis RN(1-11)	51
4.2	Caracterização	62
4.3	Testes de atividade antiprotozoária	62
5	Resultados e discussão	64
5.1	Série dos alil-1 <i>H</i> -imidazóis (série L)	64
5.1.1	Síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4	64
5.1.2	Síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila L3	65
5.1.3	Síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	70
5.1.3.1	Aspectos mecanísticos da reação de obtenção de L1	71
5.1.3.2	Resultados e discussão das metodologias empregadas	73
5.1.3.3	Resultados e discussão das metodologias A-D	74
5.1.3.4	Resultados e discussão das metodologias E/F	77
5.1.4	Síntese do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L2	79
5.1.4.1	Aspectos mecanísticos da reação de obtenção de L2	79
5.1.4.2	Caracterização do produto L2a	81
5.1.5	Síntese alternativa do 2-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila L1	87
5.1.5.1	Aspectos mecanísticos da reação alternativa de obtenção de L1	88
5.1.5.2	Caracterização do produto L1	89
5.2	Série dos 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis RN(1-11)	91
5.2.1	Série dos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis RP(1-11)	91
5.2.2	Síntese dos 1-aryl-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazóis RN(1-11)	94
5.2.2.1	Aspectos mecanísticos da reação de obtenção dos derivados RN(1-11)	94
5.2.2.2	Caracterização dos compostos da série RN(1-11)	96
5.3	Testes preliminares de atividades antileishmania e tripanomicida	106
Conclusões	108	

1 Introdução

1.1 Doenças tropicais negligenciadas (DTNs)

O termo doenças tropicais negligenciadas (DTNs) começou a receber a devida importância e destaque nos primeiros anos após o estabelecimento das metas de desenvolvimento do segundo milênio (MDGs – *2000 Millennium Development Goals*) adotadas pela ONU. A MDG 6, em particular, é focada em combater, além da AIDS, tuberculose e malária (chamadas de “as grandes três”), as DTNs (HOTEZ, 2013; HOTEZ et al., 2007).

É reconhecido que essas doenças atingem, majoritariamente, regiões de pobreza e com condições insalubres, como a África sub-Saariana e algumas regiões do Brasil, como mostra a **Figura 1**. Além disso, a sua importância para a saúde pública é similar à das grandes três, ainda mais no que diz respeito às DTNs mais prevalentes como tracoma, esquistossomose e oncocercose (HOTEZ et al., 2007; HOTEZ; KAMATH, 2009).

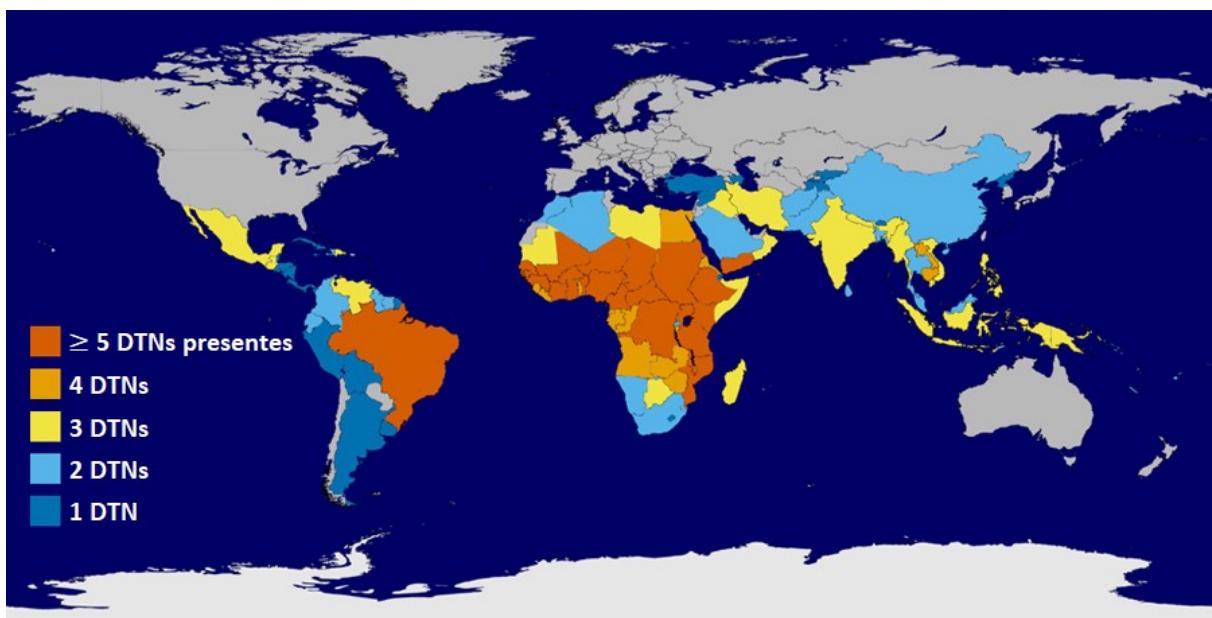


Figura 1 – Representação das áreas afetadas por uma ou mais DTNs. Adaptado de: www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/ntd-worldmap-static.html.

Sendo assim, desde o momento que parte do foco da pesquisa global se dirigiu a essa classe de doenças, a busca por novos fármacos tem sido intensificada. Órgãos como a ONU, projetos/iniciativas como o DND*i* (Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas, do inglês *Drugs for Neglected Diseases initiative*) e fundações/empresas como a *Bill and Melinda Gates Foundation*, Merck, GlaxoSmithKline e Pfizer têm investido e tornando possível a ampla pesquisa nessa área (FENWICK, 2012; LAMMIE; FENWICK; UTZINGER, 2006), como mostra o mapa de parceiros do DND*i* ao redor do mundo,

presente na **Figura 2**.

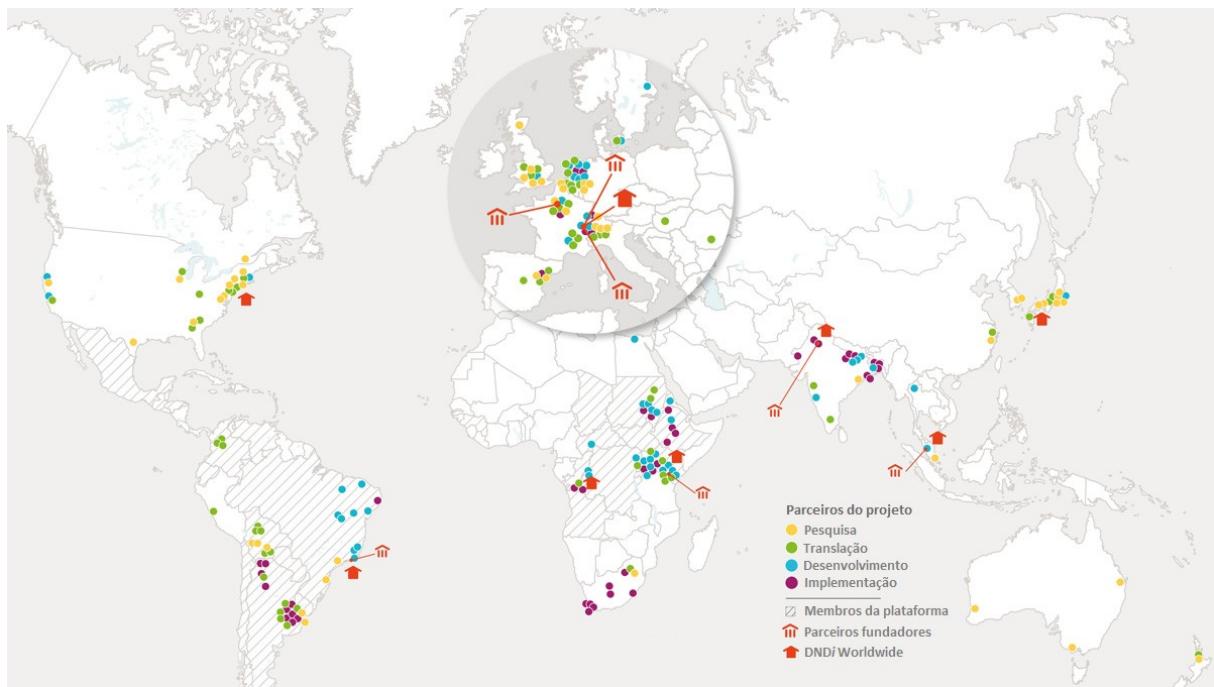


Figura 2 – Parceiros do DNDi no setor de P&D ao redor do mundo. Adaptado de: www.dndi.org/partnership/.

Atualmente, de acordo com a ONU e o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*), dezessete doenças negligenciadas são reconhecidas. Dentre elas, podem-se destacar: dengue, verminoses, tracoma e, em especial, a doença de Chagas e as leishmanioses, muito comuns em todo o Brasil (FEASEY et al., 2010; HOTEZ et al., 2007; ENGELS; DAUMERIE, 2015).

1.1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas é causada pelo parasito protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido quando a urina ou fezes infectadas do vetor triatomíneo (principalmente o *Triatoma infestans* e *braziliensis*), conhecido popularmente como barbeiro, são inoculadas no local da picada ou por alguma membrana mucosa (BERN, 2015; FEASEY et al., 2010). A infecção pode ser vitalícia na ausência de um tratamento adequado e as consequências principais são as cardiomiopatias, afetando 20 a 30% dos infectados, como a miocardiopatia dilatada, uma doença do músculo cardíaco (miocárdio) caracterizada pela excessiva dilatação ventricular, impedindo que o sangue seja bombeado através do órgão de forma eficiente, impactando na fração de ejeção do paciente, que pode atingir valores inferiores a 45% (HERSHBERGER; MORALES; SIEGFRIED, 2010; LUK et al., 2009).

1.1.1.1 Epidemiologia

A transmissão da doença por meio do vetor é limitada a áreas das Américas do Norte, Sul e Central, enquanto outras rotas de transmissão, como de forma congênita e por transplante de sangue, órgãos e medula existem em áreas não endêmicas. No total, estima-se que sete milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi* mundialmente e que 7000 pessoas morram por ano na América Latina. A **Figura 3** mostra a epidemiologia da doença nas Américas, com destaque na América do Sul, onde a transmissão por vetor é maior em comparação com outras regiões (BERN, 2015; ENGELS; DAUMERIE, 2015).

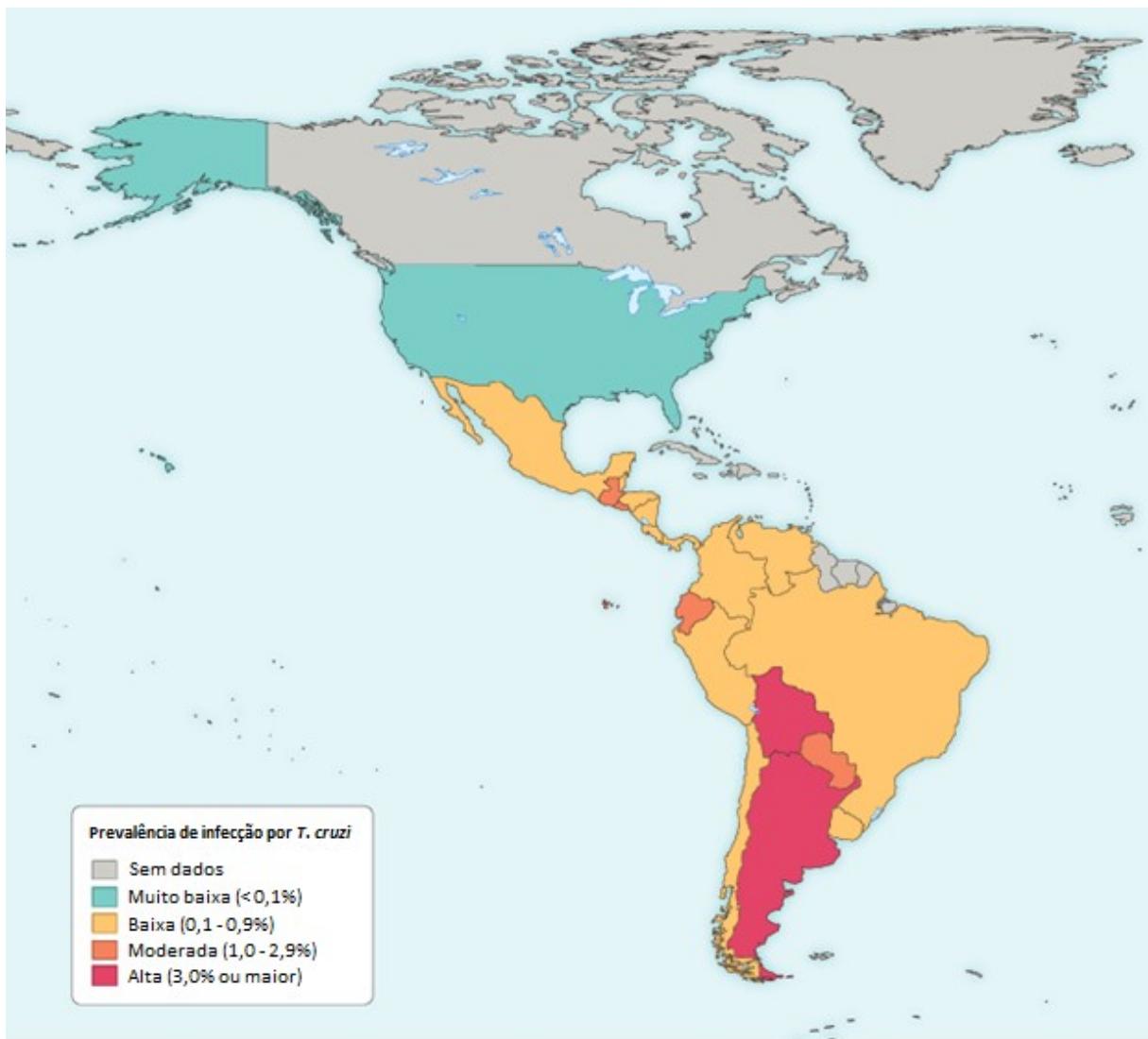


Figura 3 – Epidemiologia da infecção por *T. cruzi* nas Américas. Adaptado de: BERN, 2015.

1.1.1.2 Ciclo de vida

O ciclo de vida começa quando o vetor ingere sangue contendo as formas tripomastigotas do protozoário de um mamífero infectado (**Figura 4**). Estas, então, se diferenciam

em epimastigotas, que se replicam no intestino médio do vetor. No intestino grosso, passam a tripomastigotas metacíclicas e são excretadas por meio de fezes/urina, que entram no hospedeiro por meio da picada ou por membranas mucosas. No citoplasma das células do hospedeiro, são diferenciadas em amastigotas que, após replicação, passam a tripomastigotas que rompem a célula e são liberadas no sistema circulatório, continuando o ciclo (BERN, 2015).

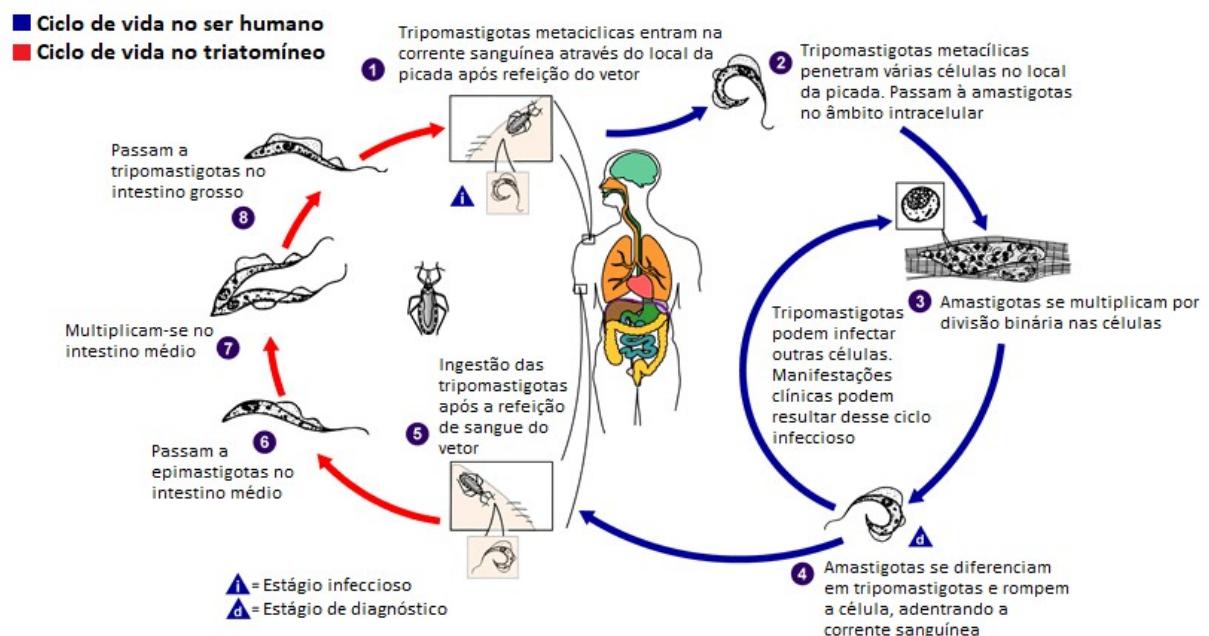


Figura 4 – Ciclo de vida do protozoário *T. cruzi*. Adaptado de: www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html.

1.1.1.3 Diagnóstico e quimioterapia

Os diagnósticos mais comuns da doença de Chagas crônica são feitos através de testes no plasma sanguíneo, como o ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e o IFA (Ensaio de Imunofluorescência, do inglês *Immunofluorescent Antibody Assay*), que permitem detectar a presença de anticorpos do tipo IgG (Imunoglobulina G). Todavia, não possuem seletividade e sensibilidade altas o suficiente para serem utilizados isoladamente, sendo complementares. Além de testes no plasma, a identificação visual do parasito em esfregaços de sangue é utilizada para diagnósticos da variante aguda da doença (BERN, 2015; FEASEY et al., 2010). Sintomas comumente manifestados por pacientes são indisposição, febre, hepatoesplenomegalia e linfocitose atípica.

No que diz respeito a quimioterapia, dois fármacos de vanguarda merecem destaque, o benzonidazol (Rochagan® – Hoffman La Roche) e o nifurtimox (Lampit® – Bayer) (**Figura 5**).

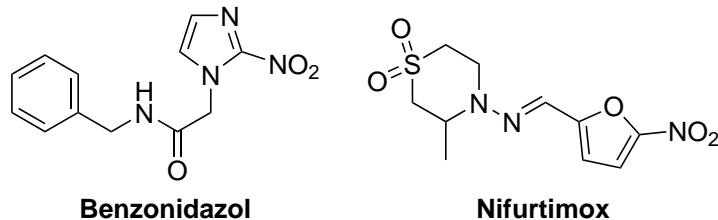


Figura 5 – Estruturas do benzonidazol e do nifurtimox.

Ambos os fármacos são utilizados, predominantemente, na fase aguda da doença (quando é assintomática), já que a eficácia dos mesmos na fase crônica da doença é baixa. Além da baixa eficácia, outros problemas incluem: períodos de tratamento relativamente longos (60 a 90 dias), alta taxa de abandono do tratamento por parte do paciente e diversos efeitos colaterais (BERN et al., 2007; DNDi, 2015a).

Ao analisar as estruturas do benzonidazol e do nifurtimox, pode-se perceber a presença de um substituinte nitro (NO₂) e de um heterociclo em ambos (o primeiro sendo um nitromidazol e o segundo um nitrofuran), característica que merece destaque e é um dos pontos-chave do presente trabalho. Embora semelhantes, o primeiro é mais comumente utilizado em tratamentos de primeira linha, tanto por apresentar menos efeitos colaterais e mais evidências que suportam sua eficácia superior, em especial em pacientes jovens (BERN, 2015).

Efeitos colaterais do benzonidazol envolvem, na maioria dos casos, problemas dermatológicos como erupções na pele que respondem a anti-histamínicos. De maneira mais severa, pode causar dermatite esfoliativa ou associada à febre e linfadenopatia, neuropatia periférica tardia e supressão da medula óssea (BERN et al., 2007). Este age produzindo radicais livres e metabólitos eletrofílicos no parasito, de modo a produzir diversos efeitos, como inibir as sínteses proteica e do RNA, assim como diminuir a síntese de DNA, embora o mecanismo preciso de ação não tenha sido comprovado (RAJÃO et al., 2014).

Quanto ao nifurtimox, distribuído pela OMS, os efeitos colaterais são predominantemente gastrointestinais e envolvem anorexia, perda de peso, náusea e vômitos (ocorrem em até 70% dos pacientes); efeitos tóxicos neurológicos como irritabilidade, insônia, desorientação e tremores também ocorrem. Este age inibindo a síntese do ácido pirúvico e perturbando o metabolismo de carboidratos do *T. cruzi* (BERN, 2015; CASTRO; DEMECCA; BATEL, 2006).

Outros fármacos recentemente desenvolvidos (**Figura 6**) e em estudo são:

1. Fexinidazol, atualmente em estudo através da parceria entre a Sanofi e o DND*i*;
2. Fosravuconazol, análogo do ravuconazol e em estudo pelo DND*i* com vários parceiros, como o *Mycetoma Research Center* (MRC) e o *Institute of Endemic Diseases* (IEND) de modo a verificar sua ação conjunta ao benzoimidazol;

3. Acoziborol SCYX-7158, atualmente em estudo pelo DND*i*, com sua fase **I** concluída em 2015;
4. O fármaco antiprotozoário de amplo espectro GNF6702, desenvolvido por pesquisadores do *The Genomics Institute of the Novartis Research Foundation* em 2013.

Vale destacar que, em todas as moléculas em estudo, há um núcleo heterocíclico e, no caso do fexinidazol, um grupo nitro (KHARE et al., 2016).

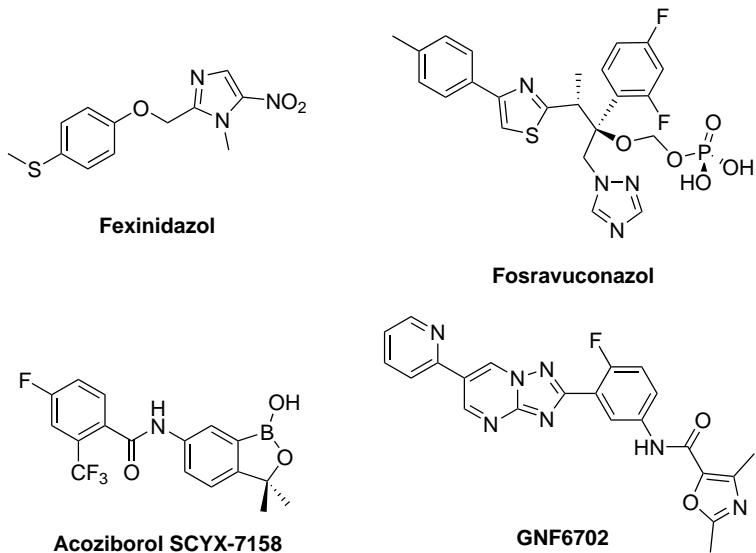


Figura 6 – Estruturas dos fármacos fexinidazol, fosravuconazol, acoziborol SCYX-7158 e GNF6702.

1.1.2 Leishmanioses

As leishmanioses são doenças parasitárias causadas por mais de vinte espécies e subespécies do protozoário *Leishmania*, sendo transmitidas por mais de 30 espécies do vetor flebotomíneo (principalmente dos subgêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, no velho e no novo mundo, respectivamente), popularmente conhecido como mosquito-palha ou Birigui.

Uma das primeiras descrições foi feita em 1756 por Alexander Russell e foi chamada de furúnculo de Aleppo. Atualmente, as leishmanioses são divididas em quatro tipos, de acordo com a manifestação clínica: *cutânea* (LC), *cutânea difusa* (LCD), *mucocutânea* (LMC) e *visceral*, ou *kala-azar* (LV), sendo que cada uma delas possui consequências graves, como feridas permanentes na pele, obstrução de vias aéreas e o óbito.

A LC é causada por algumas espécies do protozoário, como a *L. major* e a *L. tropica* (velho mundo) e *L. braziliensis* (novo mundo). É a mais comum dentre os quatro tipos e uma das mais importantes causas de lesões (úlceras) cutâneas crônicas no mundo. (NAGLE et al., 2014). A úlcera, entretanto, pode se difundir para áreas mais remotas da

pele (característica da LCD). Mesmo após meses ou anos da cura, a lesão pode voltar e se espalhar para membranas mucosas, como o septo nasal e o céu da boca (característica da LMC), desfigurando o paciente ou provocando o óbito por comprometimento das vias aéreas (BERN; MAGUIRE; ALVAR, 2008; MURRAY et al., 2005).

A leishmaniose visceral ou kala-azar, a forma mais severa da doença, é causada por espécies como *L. donovani* (Índia, Ásia e África) e *L. infantum* (Mar Mediterrâneo e América do Sul). Sintomas envolvem febre prolongada, anemia progressiva, perda de peso, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, imunossupressão e escurecimento da pele, sendo letal em quase todos os casos não tratados. Co-infecções com o vírus HIV são gradativamente mais comuns em países em desenvolvimento e representam um risco ainda maior para os pacientes (BERN; MAGUIRE; ALVAR, 2008; DAWIT; GIRMA; SIMENEW, 2013; MURRAY et al., 2005).

1.1.2.1 Epidemiologia

Atualmente, as leishmanioses são classificadas como algumas das doenças mais negligenciadas, afetando principalmente as regiões mais pobres do planeta. A OMS estima que 350 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de contraí-las, surgindo 1,3 milhão de casos anualmente em 98 países, com 20 a 50 mil óbitos anuais devido à leishmaniose visceral (BERN; MAGUIRE; ALVAR, 2008; DAWIT; GIRMA; SIMENEW, 2013; DNDi, 2015b; NAGLE et al., 2014; ENGELS; DAUMERIE, 2015).

As leishmanioses estão presentes em todos os continentes, salvo Antártica e Oceania. Entretanto, cerca de 90% dos casos de LV ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão, Etiópia e Brasil, enquanto aproximadamente 90% dos casos de LC, LCD e LMC ocorrem no Afeganistão, Argélia, Irã, Arábia Saudita, Síria, Brasil, Colômbia, Peru e Bolívia, como mostra a **Figura 7** (BERN; MAGUIRE; ALVAR, 2008; FEASEY et al., 2010).

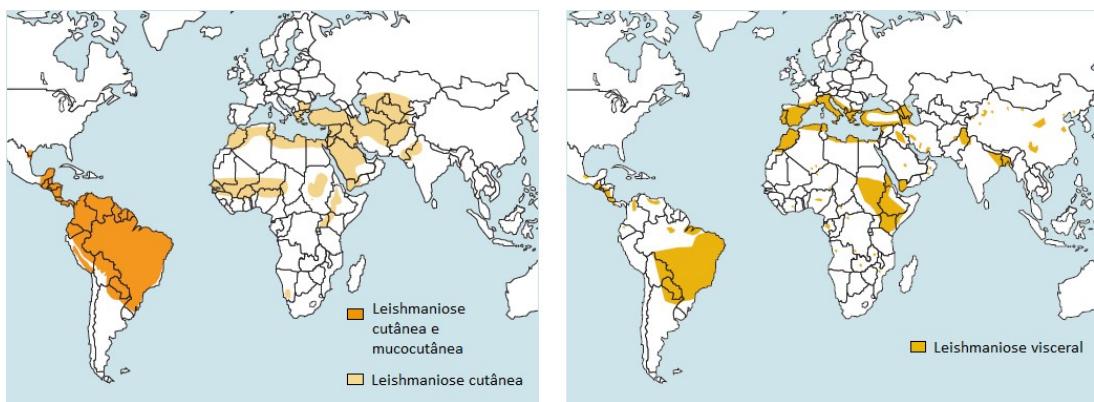


Figura 7 – Distribuição geográfica das leishmanioses. Adaptado de: DNDi, 2015.

1.1.2.2 Ciclo de vida

O ciclo de vida começa quando a fêmea do vetor ingere sangue do hospedeiro ao passo que injeta a forma promastigota da *Leishmania* neste. Em seguida, são fagocitadas por macrófagos e, então, se diferenciam em amastigotas, que se multiplicam por divisão binária (cissiparidade), rompendo as paredes celulares e infectando outros macrófagos. O vetor, então, ingere o sangue do hospedeiro infectado com amastigotas, que se diferenciam em promastigotas no seu intestino médio e migram ao probóscide, dando continuidade ao ciclo, como mostra a **Figura 8**.

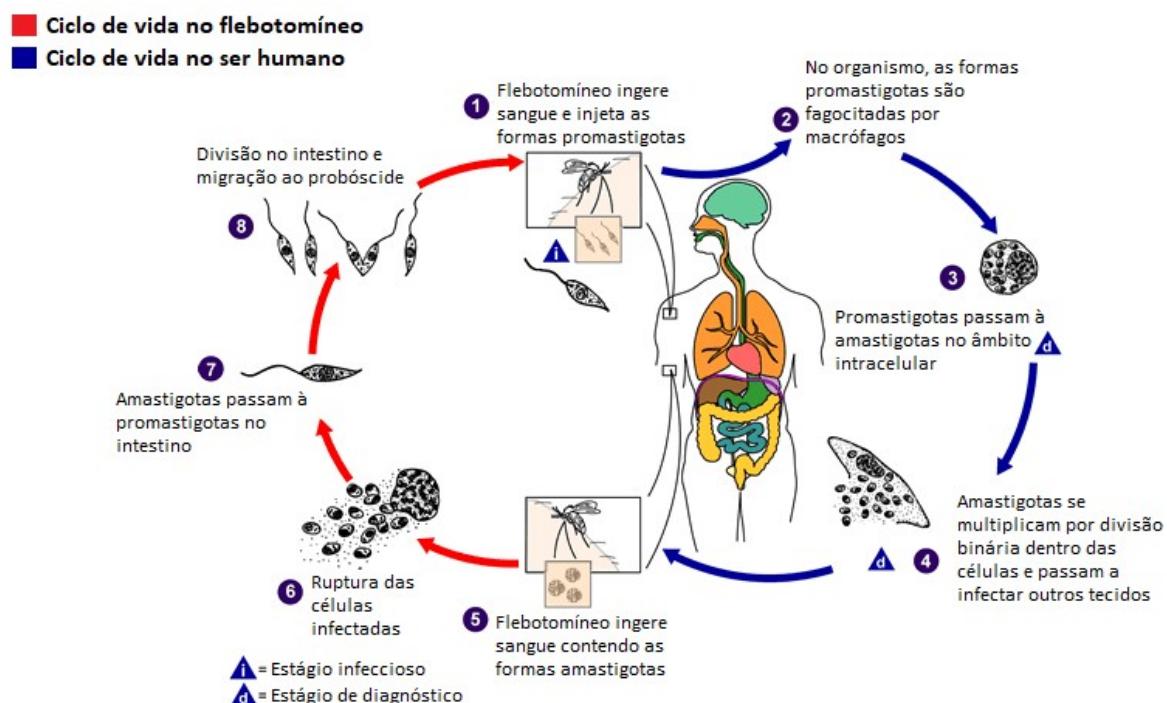


Figura 8 – Ciclo de vida do protozoário *Leishmania*. Adaptado de: www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html.

1.1.2.3 Diagnóstico e quimioterapia

Quanto ao diagnóstico, além dos sintomas aparentes, o procedimento padrão é a visualização do protozoário amastigota no sangue periférico, nos nódulos linfáticos ou, preferencialmente, de aspirados medulares ou hepáticos, onde um esfregaço da amostra é manchada com o corante de Giesma (NAGLE et al., 2014). Outros métodos eficazes e com baixo custo envolvem o uso de IFA, ELISA, DAT (Teste de Aglutinação Direta, do inglês *Direct Agglutination Test*) e testes de pele, como o teste de leishmanin ou reação de Montenegro. Em contrapartida, uma alternativa mais cara é a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*), que é capaz de detectar e diferenciar as espécies de *Leishmania* (DAWIT; GIRMA; SIMENEW, 2013; FEASEY et al., 2010).

A quimioterapia é uma das questões mais problemáticas, devido à quantidade de efeitos colaterais que todos os medicamentos atualmente utilizados possuem, além de alto custo, longos períodos de tratamento, dificuldade de administração e a aquisição de resistência a alguns deles por parte do protozoário. Além disso, muitos fármacos são utilizados em conjunto para tratar diferentes tipos de leishmanioses (DNDi, 2015b; NAGLE et al., 2014).

Os fármacos de primeira linha são os derivados antimoniais pentavalentes estibogliconato de sódio (Pentostam® – GSK) e antimoniato de meglumina (Glucantime® – Sanofi) (**Figura 9**), sendo administrados através de injeções intramusculares e infusões intravenosas. Efeitos colaterais comuns do uso desses derivados envolvem mialgia, artralgia, pancreatite, taquicardia e fibrilação ventricular (DNDi, 2015b; NAGLE et al., 2014).

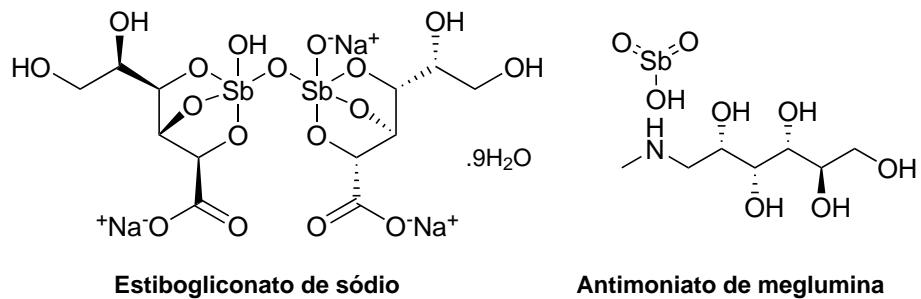


Figura 9 – Estruturas do estibogliconato de sódio e do antimoniato de meglumina.

A anfotericina B (**Figura 10**), nas formas de desoxicíclato (Fungizone® – Bristol-Myers Squibb) e na formulação lipossômica (AmBisome® – Gilead Sciences), é um antibiótico aminoglicosídico isolado da *Streptomyces nodosus* pela primeira vez em 1955 e identificado primeiramente como antifúngico, sendo utilizado para tratamento das leishmanioses após confirmação da sua atividade em 1960. Todas as formulações são administradas como infusão intravenosa e efeitos adversos da formulação desoxicíclato incluem nefrotoxicidade, hipocalcemia e miocardites, necessitando de monitoramento médico por quatro a cinco semanas. Embora a formulação lipossômica possua toxicidade reduzida, seu alto custo dificulta a ampla administração em regiões com menor poder aquisitivo: uma caixa com 10 frascos de 50 mg de AmBisome® custa, em média, R\$ 20.000 (NAGLE et al., 2014).

A miltefosina (**Figura 10**) (Impavido® – Profounda, Inc.) foi originalmente desenvolvida como antineoplásico e sua atividade antileishmania foi descoberta em 1990. Em 2002 foi aprovada na Índia como o primeiro tratamento oral para a LV. Os efeitos adversos mais comuns incluem problemas gastrointestinais, hepato-, nefrotoxicidade e teratogenia (DNDi, 2015b; NAGLE et al., 2014).

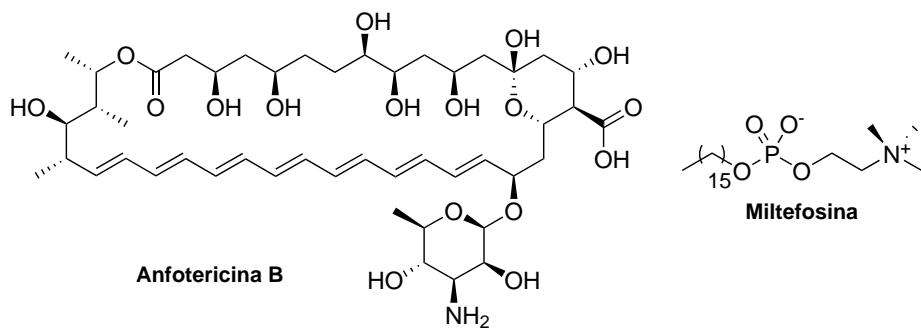


Figura 10 – Estruturas da anfotericina B e da miltefosina.

A pentamidina (**Figura 11**) (Pentacarinat® – Sanofi) é utilizada desde 1940 para tratar a doença do sono e o primeiro uso para a LV foi reportado em 1949, na Índia. A maioria dos protocolos de tratamento envolvem injeção intramuscular ou infusões intravenosas e efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, miocardites, diabetes melitus dependente de insulina, hipoglicemia, hipotensão e febre (NAGLE et al., 2014).

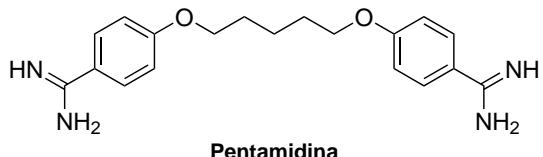


Figura 11 – Estrutura da pentamidina.

A classe dos azóis também é utilizada para tratamento das leishmanioses, já que atuam na inibição da biossíntese do ergosterol, caminho biossintético comum aos protozoários *Leishmania* e fungos. Fármacos como o cetoconazol (Nizoral® – Janssen Pharmaceuticals), o fluconazol (Diflucan® – Pfizer) e o itraconazol (Sporanox® – Janssen Pharmaceuticals) (**Figura 12**) mostram atividade contra espécies de *Leishmania* causadoras, principalmente, da LC e da LMC (MINODIER; PAROLA, 2007; NAGLE et al., 2014).

Além dos mais utilizados, o DND*i* recentemente publicou diversas substâncias que estão em estágios avançados de testes clínicos:

1. Os nitroimidazóis VL-2098, cujo projeto foi encerrado e está em fase de investigação para ser uma nova entidade química para tratamento da LV, e DNDI-0690, em fase de desenvolvimento pré-clínico para tratamento da LV e, possivelmente, da LC (DND*i*, 2017);
2. Os oxaboróis DNDI-5421 e DNDI-5610, em fase de pesquisa, em parceria com a Anacor e utilizados como compostos back-up, caso os testes com o oxaborol DNDI-6148, projeto também em parceria com a Anacor, não tenha sucesso em testes pré-clínicos para LV e LC (DND*i*, 2017);

3. Os derivados aminopirazóis, em fase de testes em parceria com a Takeda Pharmaceutical Company Ltd. e que serão mostrados com mais detalhes em **1.3.4.2** (DNDi, 2017).

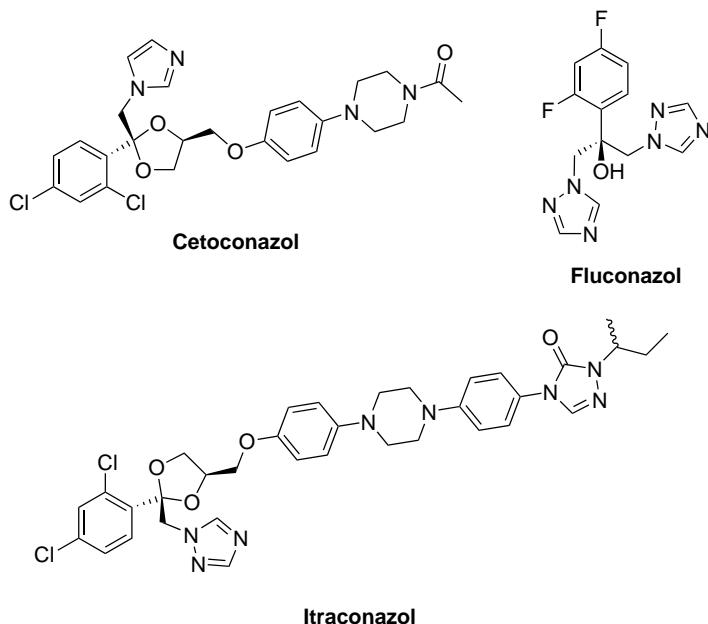


Figura 12 – Estruturas do cetoconazol, fluconazol e itraconazol.

1.2 Compostos heterocíclicos

Heterociclos são compostos cílicos, saturados ou não, com pelo menos um heteroátomo em sua estrutura. Os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre compõem os heterociclos mais abundantes, podendo ser encontrados nos derivados do petróleo, o pirrol, furano e tiofeno, respectivamente, como mostra a **Figura 13**.



Figura 13 – Estruturas dos principais heterociclos derivados do petróleo.

Existem milhares de heterociclos que são usados para as mais diversas aplicações, como agricultura, medicina e tecnologia (POZHARSKII; SOLDATENKOV; KATRITZKY, 2011). Dentre essas aplicações, alguns exemplos importantes são a mauveína, o primeiro pigmento completamente sintético; os polibenzoimidazóis, utilizados como retardante de chama; o benzotriazol, empregado como desembaçador de fotografias a base de halatos de prata; e a etiozina, utilizada como agroquímico anti-fotossintético (**Figura 14**) (POZHARSKII; SOLDATENKOV; KATRITZKY, 2011).

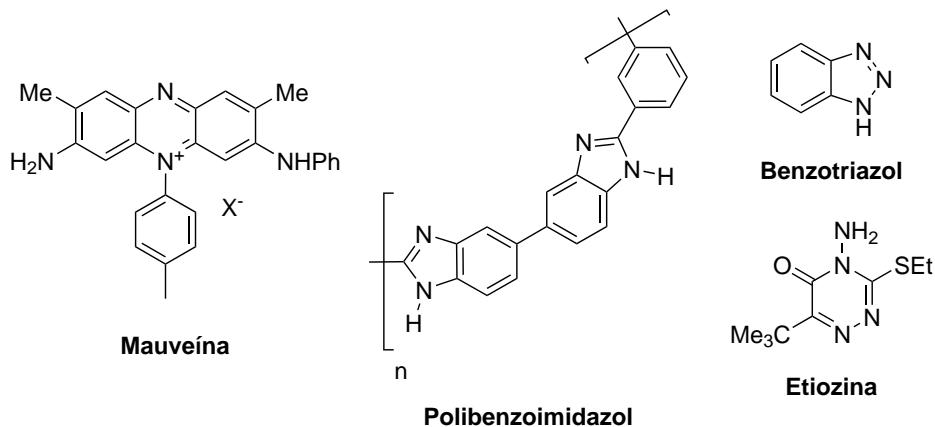


Figura 14 – Estruturas da mauveína, polibenzoimidazol, benzotriazol e etiozina.

É importante ressaltar que os heterociclos nitrogenados, incluindo os mostrados na **Figura 14**, correspondem a uma grande parcela de todos os heterociclos existentes e, assim, merecem destaque.

1.3 Heterociclos nitrogenados

Dentre todos os possíveis heterociclos nitrogenados, escolheu-se como assunto principal de abordagem os compostos heterocíclicos nitrogenados aromáticos de cinco membros, denominados azóis, mostrados na **Figura 15**.

Os azóis são sistemas heterocíclicos muito encontrados nas indústrias química e farmacêutica. Nessa seção, serão destacados o pirrol (mononitrogenado), os triazóis e o tetrazol, além dos derivados dinitrogenados, que serão explorados posteriormente, tendo em vista que são o foco deste trabalho.

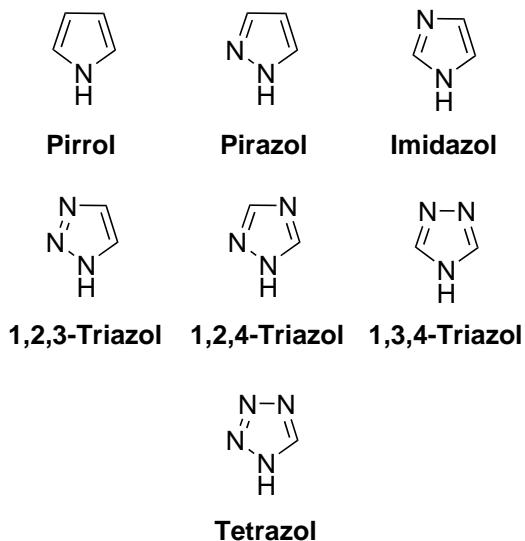


Figura 15 – Estruturas dos azóis mono, di, tri e tetranitrogenados.

1.3.1 Pirrol: Azol Mononitrogenado

Dentre as aplicações do pirrol, algumas merecem destaque como sua aplicação nos chamados “metais sintéticos” ou ICP (Polímeros Intrinsicamente Condutores, do inglês *Intrinsically Conducting Polymers*), cujo trabalho pioneiro gerou o prêmio Nobel de Química no ano de 2000 para Heeger, MacDiarmid e Shirakawa (MACDIARMID, 2001). O núcleo pirrólico está presente em diversos fármacos como a atorvastatina (Lipitor® – Pfizer), e a tolmetina (Tolectin® - Janssen Pharmaceuticals), utilizados como diminuidores de colesterol e anti-inflamatório não-esteroide (AINE), respectivamente (**Figura 16**) (BHARDWAJ et al., 2015).

Outra classe de compostos contendo o anel pirrólico que vem recebendo crescente atenção são os calixpirróis (**Figura 17**), compostos macrocíclicos similares aos calixarenos e que são atualmente estudados como agentes complexantes de ânions (com seletividades variadas de acordo com o número de anéis pirrólicos presentes na estrutura), com aplicações em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e determinações/separações rápidas e eficientes de ânions (NAMOR; SHEHAB, 2003; GALE; ANZENBAHCER; SESSLER, 2001; SESSLER et al., 2001).

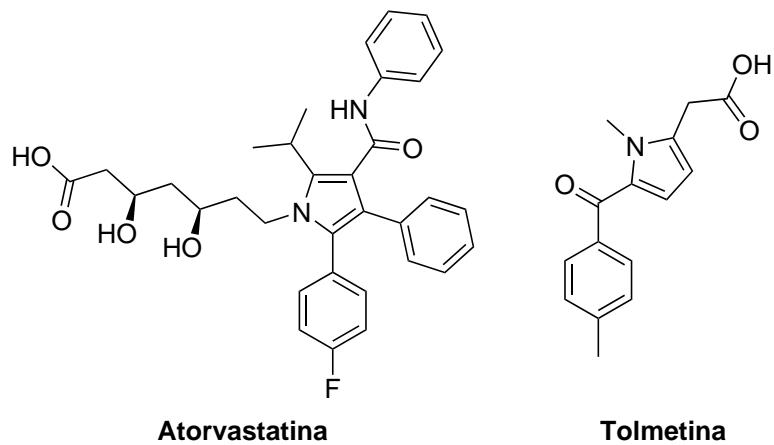


Figura 16 – Estruturas da atorvastatina e da tolmetina.

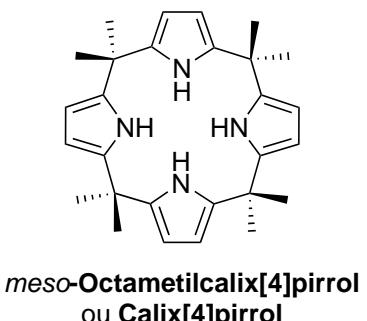


Figura 17 – Estrutura do calix[4]pirrol, da classe dos calixpirróis.

1.3.2 Azóis trinitrogenados (1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,4-triazol e benzotriazol)

O núcleo benzotriazólico vem recebendo crescente destaque nas duas últimas décadas por suas inúmeras aplicações sintéticas, oferecendo diversas vantagens práticas, como ativação de centros reacionais, estabilização de intermediários, aumento da regio- e estereoseletividade, além da otimização de separação e purificação de produtos (KATRITZKY, 2008a).

Um exemplo interessante é a síntese de derivados ciclopropilidenos, como mostra a **Figura 18**, onde Katritzky e colaboradores utilizaram o benzotriazol (BtH) e LVT (titânio de baixa valência, do inglês *Low Valence Titanium*) para sintetizar análogos ciclopropilidenos com rendimentos de 30 a 55% (KATRITZKY et al., 1998a; KATRITZKY et al., 1998b).

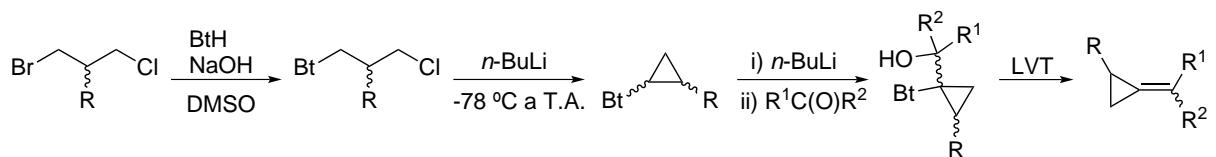


Figura 18 – Reações de formação de ciclopropilidenos com auxílio de núcleos benzotriazólicos.

Além do fluconazol e do itraconazol (**Figura 12**, Página 11), outras substâncias bioativas que contêm o núcleo triazólico são os fungicidas sulfato de isavuconazonium (Cresemba® - Astellas) e o epoxiconazol (**Figura 19**).

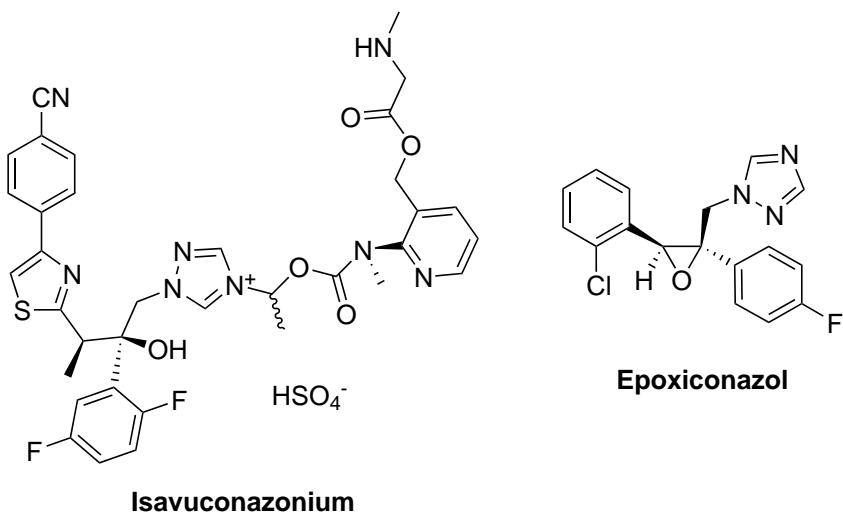


Figura 19 – Estruturas do isavuconazonium e do epoxiconazol.

1.3.3 Tetrazol: Azol Tetranitrogenado

No que diz respeito às aplicações de tetrazóis, a primeira que se deve citar, por ser a mais ampla e mais conhecida, é sua utilidade como isóster não-clássico de ácidos

carboxílicos (por isóster não-clássico deve-se entender como um grupo funcional que possui propriedades físico-químicas similares a outro, sendo que esses podem ser facilmente permutados, resultando em propriedades biológicas similares), devido ao seu pK_a similar (aproximadamente 4,5) (HERR, 2002).

Além disso, o núcleo tetrazólico está presente em vários fármacos (**Figura 20**), como o losartan (Cozaar® - Merck Sharp & Dohme), que é usado para tratar hipertensão; a cefazolina (Ancef® - GSK), uma cefalosporina semi-sintética com amplo espectro de ação antibiótica; o alfentanil (Alfenta® - Janssen Pharmaceuticals), um anestésico opioide de curta ação e derivado do fentanil; e a azosemida (Azosemide® - LGM Pharma), um diurético de alça usado para tratar hipertensão, edema e ascite (KATRITZKY, 2008b; OSTROVSKII; TRIFONOV; POPOVA, 2012).

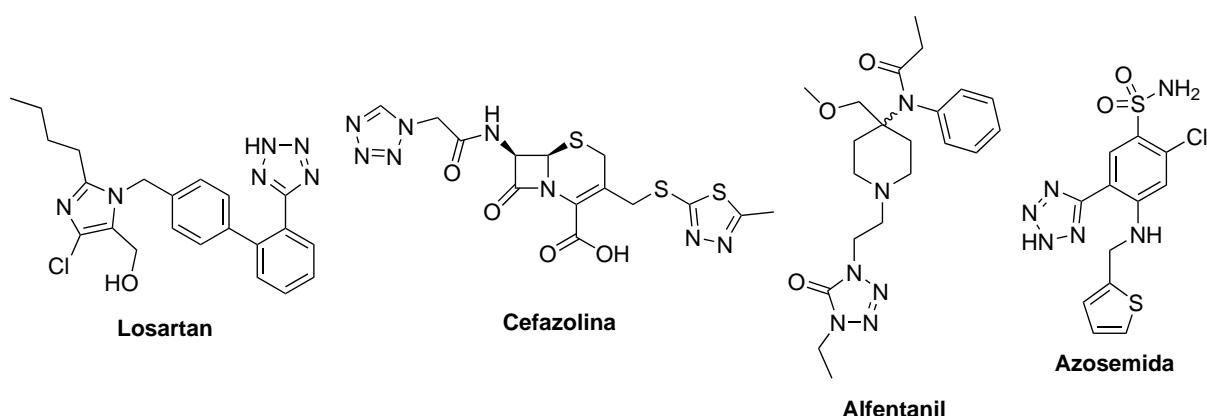


Figura 20 – Estruturas dos fármacos losartan, cefazolina, alfentanil e azosemida.

No que diz respeito a aplicações tecnológicas, o núcleo tetrazólico, por possuir uma alta entalpia de formação ($\Delta H_f^0 = +237,2 \text{ kJ/mol}$), quando comparado ao 1,2,4-triazol ($\Delta H_f^0 = +109,0 \text{ kJ/mol}$) e ao imidazol ($\Delta H_f^0 = +58,5 \text{ kJ/mol}$), e por possuir uma alta densidade de ligações energéticas (N–N e C–N), é utilizado como base para HDEMs (Materiais de Alta Densidade Energética, do inglês *High Energy Density Materials*) (SINGH et al., 2006).

Derivados tetrazólicos, tetrazolatos e sais tetrazólios recebem atenção especial nesse assunto, como os mostrados na **Figura 21**, onde várias transformações são feitas na posição 5 do anel, inserindo grupos amino, hidroxila, azida, carbonitrila, nitro e nitroimino. Klapötke e colaboradores investigaram, assim, os efeitos de grupos doadores e retiradores no anel tetrazólico no que diz respeito à sensibilidade e estabilidade que tais substituintes conferem (KLAPÖTKE; SABATÉ, 2006).

Outra aplicação tecnológica do núcleo tetrazólico é sua inibição de processos corrosivos em vários sistemas, desde superfícies de cobre em H_2SO_4 , em que o composto analisado foi o 1-fenil-5-mercaptop-1*H*-tetrazol (PMT) (SZŐCS et al., 2004); superfícies de latão em HNO_3 , em que analisou-se a eficiência inibitória do PMT, do 1*H*-tetrazol, do 5-amino-1*H*-tetrazol e do 1-fenil-1*H*-tetrazol (MIHIT et al., 2006); e a atividade do PMT

em superfícies de aço nos ambientes ácidos H_2SO_4 0,5 mol.L⁻¹ e H_3PO_4 0,3 mol.L⁻¹ (BENSAJJAY et al., 2003).

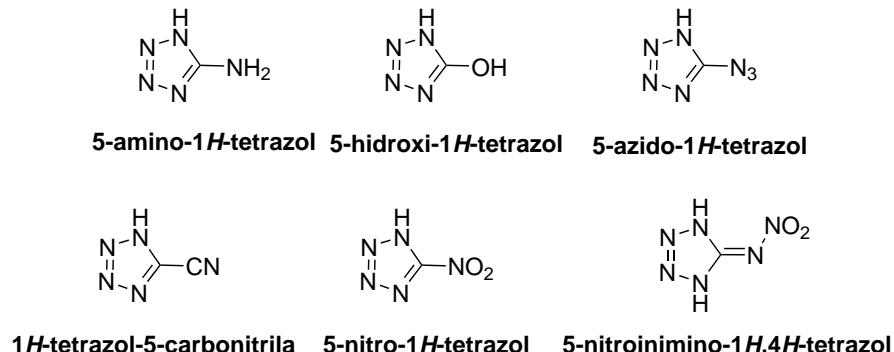


Figura 21 – Derivados tetrazólicos utilizados como HDEM.

1.3.4 Azóis dinitrogenados (Imidazol e Pirazol)

1.3.4.1 Imidazol

Dentre os heterociclos nitrogenados aromáticos de cinco membros mais comuns (**Figura 15**, **Página 12**), o imidazol possui grande importância por ser um building block bastante empregado no planejamento de substâncias bioativas, além de possuir muitas aplicações tecnológicas.

O imidazol é aromático, de acordo com a regra de Hückel ($4n + 2 = \sum e^- \pi$, sendo $n = 1$, no caso); na **Figura 22**, a orientação dos orbitais π do anel é mostrada, assim como os 6 elétrons π que participam da ressonância. Outra característica importante do imidazol, principalmente no que diz respeito a aplicações sintéticas, é a presença de dois tipos de átomos de nitrogênio em sua estrutura, os chamados “pirrólico” e “piridínico”, como se pode observar na **Figura 23**.

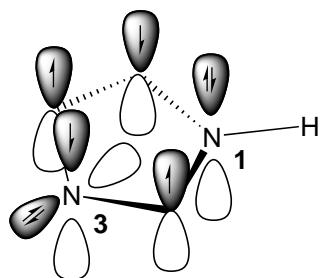


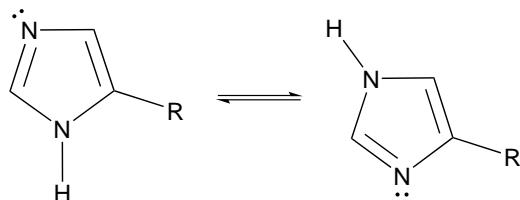
Figura 22 – Estrutura do imidazol mostrando a coplanaridade dos orbitais do sistema π e seus elétrons, além do par de elétrons não-ligantes no orbital sp^2 .

O átomo de nitrogênio **1** (“pirrólico”) possui um orbital não-ligante, contendo um par eletrônico que está deslocalizado por todo o sistema π . O átomo de nitrogênio **3** (“piridínico”), por sua vez, possui um orbital cujo par eletrônico não participa da ressonância, por ser perpendicular aos demais orbitais π , apresentando caráter básico.



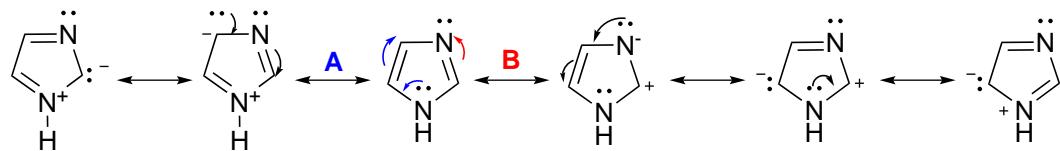
Figura 23 – Identificação dos nitrogênios do tipo “piridínico” e “pirrólico” no imidazol.

Outro ponto importante que pode ser destacado no imidazol é a presença de tautômeros, como por exemplo, os mostrados no **Esquema 1**, provenientes do tautomerismo prototópico ou prototropismo entre os átomos de hidrogênio dos nitrogênios **1** e **3**.



Esquema 1 – Tautomerismo prototópico do imidazol.

Considerando sua estrutura, pode-se racionalizar que o imidazol possui características π -excessivas e π -deficientes, devido à presença dos átomos de nitrogênio do tipo “pirrólico” e “piridínico”, respectivamente, como mostrado no **Figura 23**. Sendo assim, pode sofrer reações do tipo S_EAr (substituição eletrofílica aromática) e do tipo S_NAr (substituição nucleofílica aromática) e as posições mais reativas para tais podem ser identificadas com o auxílio do **Esquema 2**.

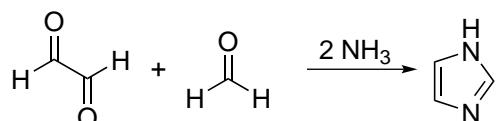


Esquema 2 – Formas canônicas do imidazol.

De acordo com o **Esquema 2**, pode-se inferir que as posições **4** e **5** possuem carga parcial negativa e, no caso do imidazol sem substituintes, são equivalentes devido ao prototropismo, enquanto que, na posição **2**, existem formas canônicas com cargas positivas e negativas. Todavia, vale ressaltar que a posição **2** do anel é vicinal a dois átomos de nitrogênio, que são eletronegativos e tornam tal posição predominantemente eletrofílica. Sendo assim, reações típicas de S_EAr como halogenação, sulfonação, nitração, alquilação e acilação de Friedel-Crafts devem ocorrer preferencialmente nas posições **4** e **5**, enquanto as S_NAr na posição **2**.

Como mencionado anteriormente, o átomo de nitrogênio na posição **3** possui caráter básico e pode ser alquilado, por exemplo, com agentes de alquilação como haletos de alquila, sulfato de metila (Me_2SO_4), tetrafluoroboratos de trialquilogônio (por exemplo, $\text{Me}_3\text{O}^+ \cdot \text{BF}_4^-$ ou $\text{Et}_3\text{O}^+ \cdot \text{BF}_4^-$ – sal de Meerwein) e alquilsulfonatos (mesilatos, tosilatos, triflatos e nosilatos); acilado, utilizando um cloreto de acila ou anidrido acético; ou protonado em presença de ácidos fortes, formando o cátion imidazólio ($\text{pK}_a = 7,1$) (JOULE; MILLS, 2010).

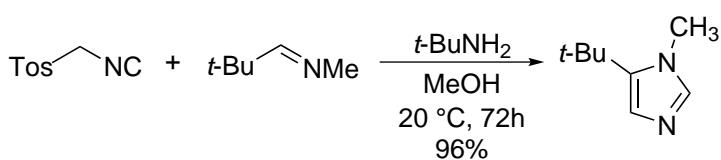
Métodos de obtenção do imidazol A primeira reação de obtenção do imidazol foi reportada por Debus em 1858, utilizando o gioxal (etanodial), formaldeído e amônia, originando o imidazol ou, como denominado por Heinrich Debus, gioxalina, como é mostrado no **Esquema 3** (DEBUS, 1858).



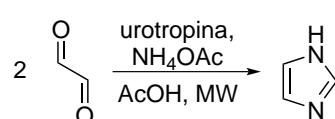
Esquema 3 – Esquema da síntese de Debus do imidazol.

Desde então, outros métodos de síntese foram reportados, como a síntese de van Leusen, onde a *N*,*N*-trimetilpropan-1-imina reagiu com TosMIC (Isocianeto de Tosilmila) na presença de *t*-butilamina e metanol, a 20 °C durante 72 horas, para gerar o 5-*t*-butil-1-metil-1*H*-imidazol com 96% de rendimento (**Esquema 4**) (LEUSEN; WILDERMAN; OLDENZIEL, 1977).

Atualmente, variações do método de Debus ainda são utilizadas. Bratulescu reportou a síntese do imidazol a partir do gioxal, acetato de amônio como fonte de nitrogênio, ácido acético e hexametilenotetramina (urotropina) como fonte de formaldeído, utilizando irradiação por micro-ondas (3,5 min, $\lambda = 12,2 \text{ cm}$), como mostra o **Esquema 5** (BRATULESCU, 2009).



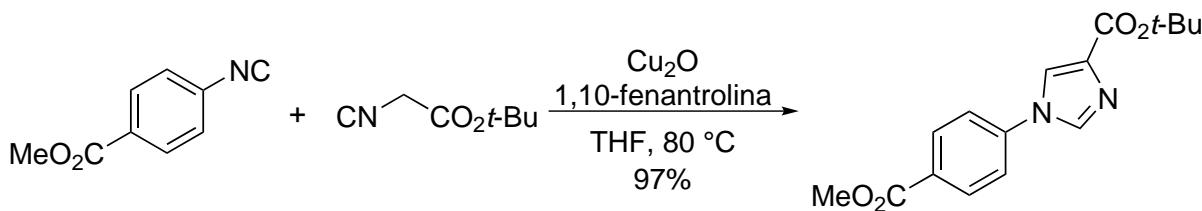
Esquema 4 – Esquema da síntese de van Leusen para obtenção de imidazol.



Esquema 5 – Síntese do imidazol reportada por Bratulescu.

Kanazawa e colaboradores publicaram a síntese de imidazóis 1,4-dissubstituídos a partir de aril isocianetos e isocianetos, em presença óxido de cobre (I) (Cu_2O) e 1,10-fenantrolina em THF, a 80 °C; recordativo do método de van Leusen, utilizando, todavia, dois isocianetos e um catalisador metálico. Um dos compostos sintetizados é mostrado

no **Esquema 6**, utilizando isocianeto de *p*-carbometoxifenila e o 2-isocianoacetato de *t*-butila, cujo rendimento foi de 97% (KANAZAWA; KAMIJO; YAMAMOTO, 2006).



Esquema 6 – Síntese de imidazol 1,4-dissubstituído a partir de isocianetos e Cu₂O.

Aplicações do imidazol

Aplicações biológicas Compostos imidazólicos, assim como triazólicos, pertencem à primeira classe de agentes antifúngicos sintéticos (azóis) (KATHIRAVAN et al., 2012). Alguns compostos antifúngicos derivados de anéis imidazólicos mais conhecidos são o procloraz, o miconazol, o cetoconazol (também utilizado para tratamento de leishmaniose cutânea), e o clotrimazol, utilizado principalmente no tratamento de candidíase cutânea (**Figura 24**) (FOROUMADI et al., 2005; PIÉRARD et al., 2012; SAWYER et al., 1975; VINGGAARD et al., 2006).

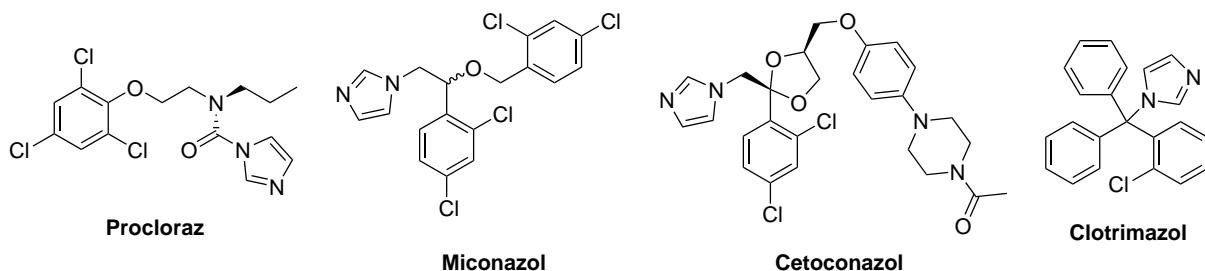


Figura 24 – Estruturas dos compostos antifúngicos procloraz, miconazol, cetoconazol e clotrimazol.

Derivados imidazólicos, em particular os nitroimidazóis, são conhecidos agentes antimicrobianos e são amplamente utilizados para tratar doenças de origem bacteriana (anaeróbica) ou protozoária, como o metronidazol (**Figura 25**), que possui propriedades inibitórias contra bactérias anaeróbicas Gram-negativas como *Helicobacter pylori* e contra protozoários como *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*. Os compostos megazol e benzonidazol (**Figura 26**) também são representantes dos nitroimidazóis e são utilizados para tratamento da doença de Chagas (KHABNADIDEH et al., 2007; SINGH; BHARTI; MOHAPATRA, 2009).

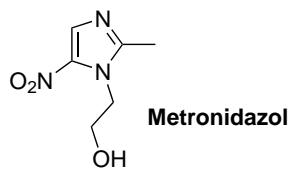


Figura 25 – Estrutura do metronidazol.

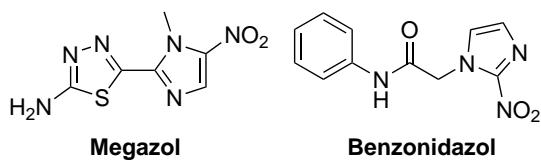
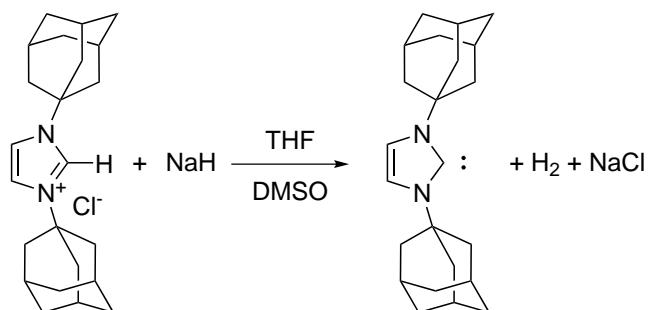


Figura 26 – Estruturas do megazol e do benzonidazol.

Aplicações sintéticas e tecnológicas Na década de 1990, uma classe de derivados do imidazol começou a receber atenção por sua extensa aplicação em síntese orgânica: os NHCs (carbenos *N*-heterocíclicos), que são moléculas cujo núcleo imidazólico contém o átomo de carbono na posição **2** na forma de um carbeno relativamente estável (NAIR; BINDU; SREEKUMAR, 2004). A primeira síntese de um NHC foi reportada por Arduengo *et al.*, que sintetizaram o 1,3-di-1-adamantilimidazo-2-ilídeo, através da desprotonação com hidreto de sódio do cloreto de 1,3-di-1-adamantilimidazolínio em THF, à temperatura ambiente, com quantidades catalíticas de DMSO (**Esquema 7**). O carbeno sintetizado foi isolado como um cristal com estabilidade suficientemente alta para ser caracterizado (**Figura 27**) (ARDUENGO; HARLOW; KLINE, 1991).



Esquema 7 – Síntese do primeiro NHC isolado e caracterizado por Arduengo e colaboradores.

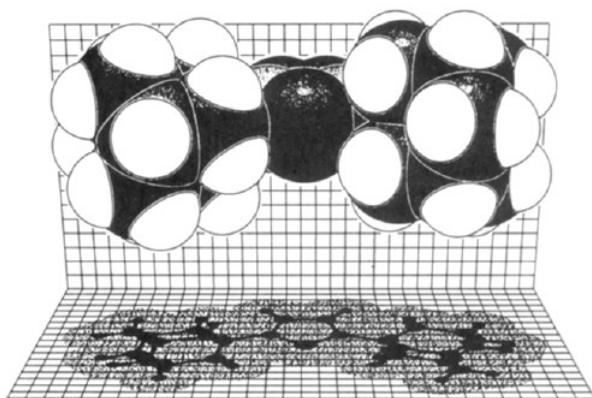


Figura 27 – Estrutura de Raio-X do carbeno formado. Fonte: ARDUENGO; HARLOW; KLINE, 1991.

Os NHCs são reconhecidamente bases macias, nucleofílicos, doadores σ fortes e receptores π fracos e, devido a essas propriedades, são utilizados em vários processos catalíticos, como em complexos de rutênio-NHC de Grubbs de segunda geração (ao contrário dos catalisadores de molibdênio, que são mais sensíveis ao ar e umidade), que catalisam metátese de olefinas (**Figura 28**) (SCHOLL et al., 1999); e em complexos catalisadores de reações de Heck e Suzuki (CHEN; JUSTES; COOKS, 2005; LAI; LEE; HU, 2005).

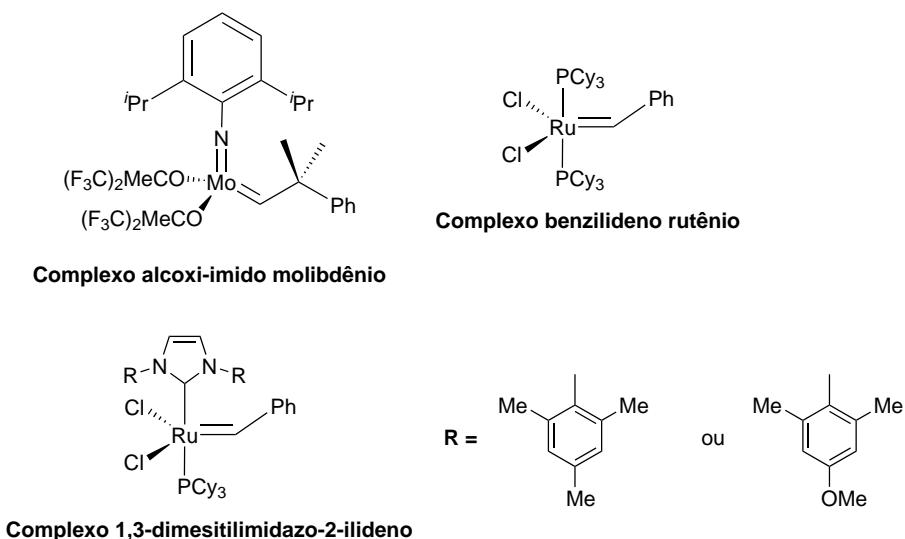
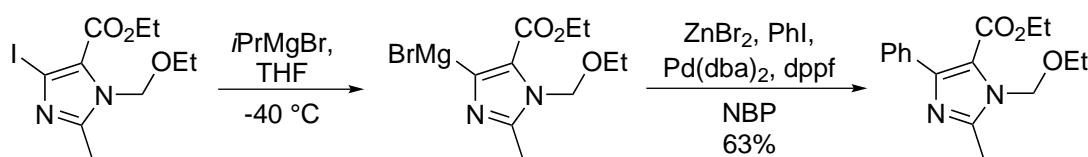


Figura 28 – Catalisadores de Grubbs de segunda geração a base de NHC-rutênio.

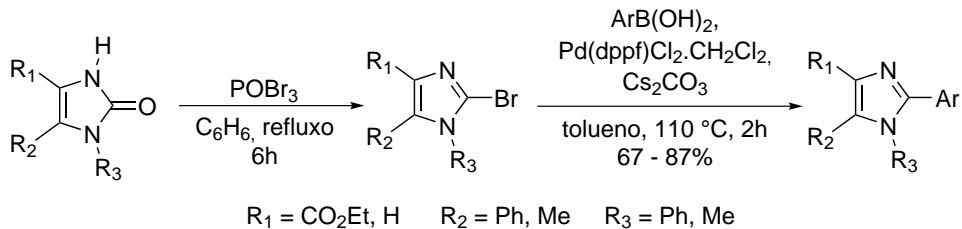
Dentre os azóis, talvez o mais proeminente heterociclo no que diz respeito à reações de acoplamento cruzado é o imidazol, sendo também um dos mais estudados. Muitas metodologias diferentes já foram aplicadas e envolvem acoplamentos de Negishi, Suzuki-Miyaura e Sonogashira (KING; YASUDA, 2004; SCHNÜRCH et al., 2006).

Abarbri e colaboradores reportaram a síntese de imidazóis polifuncionais a partir do derivado 4-iodo-5-carboetoxi-1*H*-imidazol, através de transmetalação com brometo de isopropilmagnésio (*i*PrMgBr), em THF a -40°C , conceito reportado extensivamente na literatura (FURUKAWA; SHIBUTANI; FUJIHARA, 1987; NISHIYAMA et al., 1992), originando o intermediário organometálico que, na presença de brometo de zinco, Pd(dba)₂ – bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0), dppf – 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno – e NBP – *N*-butilpirrolidinona, realiza um acoplamento de Negishi com o iodeto de fenila (PhI) originando o arylimidazol com 63% de rendimento, como mostra o **Esquema 8** (ABARBRI et al., 2000).



Esquema 8 – Síntese de imidazol polifuncional através do acoplamento de Negishi.

Acoplamentos de Suzuki-Miyaura têm sido extensivamente relatados a partir do núcleo imidazólico (LANGHAMMER; ERKER, 2005; HEERDING et al., 2001; MONTAGNE; FOURNET; JOSEPH, 2005; SELEY et al., 2005). Em particular, reações na posição 2 do anel são as mais reportadas, devido à sua maior reatividade via reações de acoplamento (SCHNÜRCH et al., 2006; WANG; SMITH, 2003). Lee e colaboradores publicaram a síntese de diversos imidazóis e imidazol-2(1*H*)-onas funcionalizadas a partir de compostos diazocarbonílicos e várias etapas de transformação, como o acoplamento de Suzuki na posição 2, como é mostrado no **Esquema 9**, onde a imidazol-2(1*H*)-ona sofre uma reação de bromação com POBr_3 , formando o intermediário 2-bromoimidazol e, então, reage com um ácido arilborônico (ArB(OH)_2) na presença de 3 mol % de $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ – [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) em diclorometano – Cs_2CO_3 e tolueno, a 110 °C por duas horas, formando o derivado 2-arylídiazol com 67 a 87% de rendimento (LEE et al., 2004).



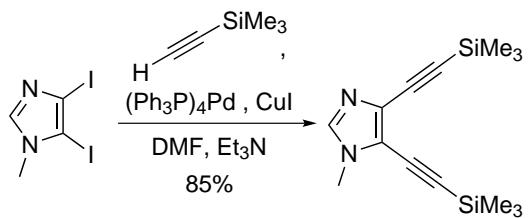
Esquema 9 – Síntese de imidazóis funcionalizados utilizando acoplamento de Suzuki-Miyaura.

O acoplamento de Sonogashira é um dos mais estudados atualmente, devido às suas condições brandas de reação, melhoria em relação a métodos que oferecem os mesmos produtos, como o acoplamento de Heck, e aplicações na produção de fármacos, nanomateriais e na modificação de produtos naturais (FRIGOLI et al., 2005; SONOGASHIRA, 2002). No que diz respeito ao imidazol, a reação de Sonogashira é bem estabelecida e pode-se encontrar vários exemplos na literatura (DAVID; KUMAR; KERWIN, 2000; NADIPURAM et al., 2002; PHILLIPS; FADNIS; WILLIAMS, 1997; ZHAO et al., 2004; ZHAO et al., 2005).

Zhao e colaboradores reportaram a síntese de benzoimidazóis a partir do acoplamento de Sonogashira entre 4,5-diido-imidazóis e o trimetilsililacetileno, utilizando $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ – tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), CuI , DMF e Et_3N , originando o intermediário acoplado com 85% de rendimento (**Esquema 10**) (ZHAO et al., 2004; ZHAO et al., 2005).

Além das reações de acoplamento, outra aplicação dos imidazóis é a utilização como líquidos iônicos. O advento e a constante pesquisa no campo de líquidos iônicos é de suma importância, pois seu uso torna mais simples catálises organometálicas, como reações de oligomerização, hidroformilação e oxidação de olefinas, além de reações do tipo Ziegler-Natta. Na verdade, o uso de líquidos iônicos é essencial pois atua também

como um solvente capaz de imobilizar o catalisador em uma catálise bifásica (DUPONT; SOUZA; SUAREZ, 2002).



Esquema 10 – Síntese de derivado imidazólico a partir do 1-metil-4,5-diiodo-1*H*-imidazol.

1.3.4.2 Pirazol

De maneira análoga ao imidazol, o pirazol é um membro da classe dos azóis e um importante *building block* com aplicações diversificadas, como será mostrado na seção 1.3.4.2. Assim como no núcleo imidazólico, possui um átomo de nitrogênio do tipo “piridínico” e um do tipo “pirrólico”, conferindo propriedades anfóteras ao heterociclo; além disso, de acordo com a regra de Hückel, este também é aromático ($4n + 2 = \sum e^- \pi$, sendo $n = 1$, no caso) (Figura 29).

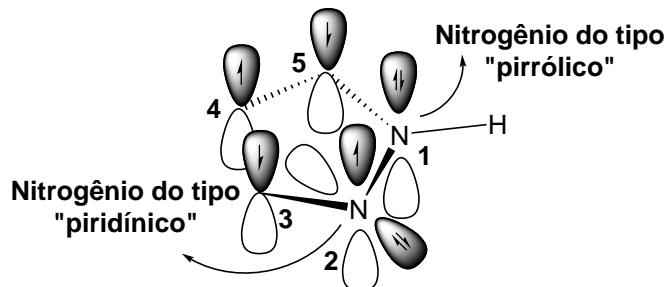
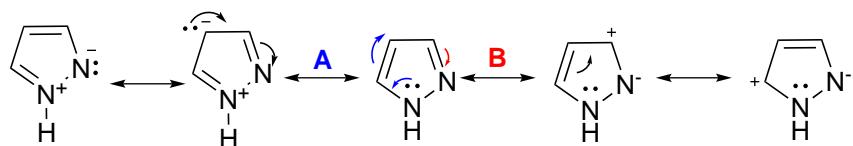


Figura 29 – Estrutura do pirazol mostrando a coplanaridade dos orbitais π , os elétrons do sistema e os tipos dos átomos de nitrogênio.

O núcleo pirazólico também possui dois átomos de nitrogênio com reatividades distintas. Todavia, como estão nas posições 1,2 do anel, as estruturas de ressonância são diferentes daquelas apresentadas para o imidazol (Esquema 11).



Esquema 11 – Estruturas de ressonância do pirazol.

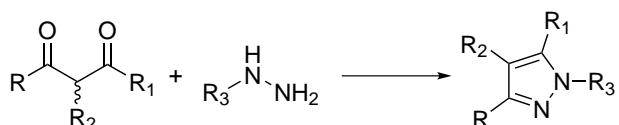
Ao analisar o Esquema 11, pode-se notar que existem estruturas canônicas com cargas positivas nos carbonos 3 e 5. Por ser um sistema π -excessivo, reações de S_NAr

dificilmente ocorrem, portanto, os contribuintes positivos das estruturas canônicas pouco contribuem para a estabilidade do híbrido de ressonância. A posição **4** do anel, por ser mais afastada dos átomos de nitrogênio e possuir carga parcial negativa, é onde ocorre preferencialmente reações do tipo S_EAr.

A reatividade do nitrogênio do tipo “piridínico” nesse heterociclo, todavia, é diferente no que diz respeito ao isômero 1,3, ou seja, o imidazol. Como ambos os átomos de nitrogênio estão nas posições **1** e **2**, o efeito retirador de elétrons do nitrogênio do tipo “pirrólico” diminui o pK_a (em torno de 2,5; enquanto o imidazol possui pK_a = 7,1), (JOULE; MILLS, 2010).

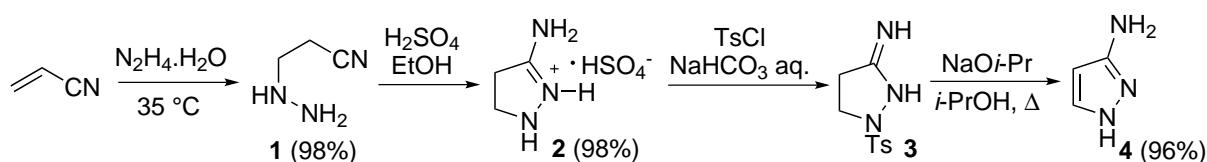
Os átomos de nitrogênio em posições vicinais refletem em outras propriedades reacionais como a capacidade de alquilação/acilação, sendo necessária a utilização de agentes alquilantes fortes, como o sal de Meerwein ou Me₂SO₄, e agentes acilantes fortes como cloretos de acila (JOULE; MILLS, 2010).

Métodos de obtenção do pirazol A rota mais utilizada atualmente para a síntese de pirazóis provém da síntese de Knorr, e envolve a condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas, substituídos ou não. O grande problema da metodologia em questão é a formação de isômeros constitucionais de difícil separação quando se utiliza compostos 1,3-dicarbonílicos não-simétricos (**Esquema 12**) (JOULE; MILLS, 2010; KNORR, 1883).



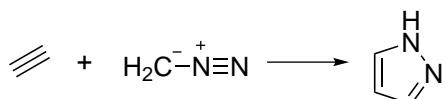
Esquema 12 – Método de Knorr para a síntese de pirazóis.

De maneira similar ao método supracitado, compostos α,β -insaturados, como por exemplo, acrilonitrila, também podem ser utilizados para sintetizar pirazóis. A reação entre acrilonitrila e hidrato de hidrazina gera o intermediário β -hidrazinonitrila **1** com 98% de rendimento que, na presença de ácido sulfúrico, produz o cátion pirazolínio **2** com 98% de rendimento. Na etapa seguinte, o intermediário isolado reage com cloreto de tosila em bicarbonato de sódio, gerando o intermediário *N*-tosil pirazolidina **3** que, por eliminação de *p*-toluenosulfonato em presença de isopropóxido de sódio, produz o 3(5)-amino-1*H*-pirazol **4**, com 96% de rendimento (**Esquema 13**) (DORN; ZUBEK, 1968).



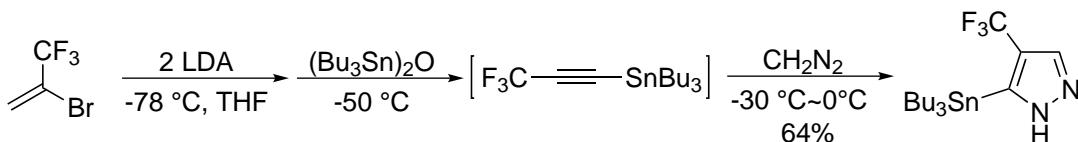
Esquema 13 – Esquema de síntese de 3(5)-amino-1*H*-pirazol a partir de acrilonitrila.

Outra rota para a síntese de pirazóis é a partir do método de Pechmann, que envolve a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o acetileno e o diazometano, formando o pirazol sem substituintes, como mostra o **Esquema 14** (PECHMANN, 1895; WANG, 2010).



Esquema 14 – Método de Pechmann para a síntese do pirazol.

Extensões desse método envolvem o uso de derivados acetilênicos para a síntese de pirazóis dissustituídos, como por exemplo, a metodologia descrita por Hanamoto e colaboradores que, a partir do 1-bromo-1-trifluorometileteno, em presença de LDA, óxido de bis(tributilestanil) e diazometano, de maneira *one-pot*, sintetizaram o 3(5)-tributilestanil-4-trifluorometil-1*H*-pirazol com 64% de rendimento (**Esquema 15**) (HANAMOTO et al., 2006).



Esquema 15 – Síntese de pirazol a partir de 1-bromo-1-trifluorometileteno e diazometano.

Aplicações do pirazol

Aplicações biológicas Os pirazóis possuem vasta aplicação na da química medicinal. Suas propriedades anti-inflamatórias, antifúngicas, antibacterianas, antivirais, analgésicas, ansiolíticas e antiprotozárias são citadas na literatura, destacando-se (**Figura 30**):

1. O sildenafil (Viagra® – Pfizer), um agente vasodilatador utilizado para tratar disfunção erétil e hipertensão pulmonar arterial;
2. O celecoxib (Celebra® – Pfizer), da classe dos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) inibidores da COX-2 (TEWARI et al., 2010);
3. O estanozolol (Winstrol® – Pharmacia & Upjohn/Pfizer), um esteroide anabolizante utilizado profissionalmente por atletas além de ser empregado para tratar angiodema hereditária;
4. O metamizol ou dipirona sódica (Novalgina® – Sanofi), utilizado como analgésico e antipirético;

5. O rimonabant (Acomplia[®] – Sanofi), empregado como fármaco anti-obesidade.

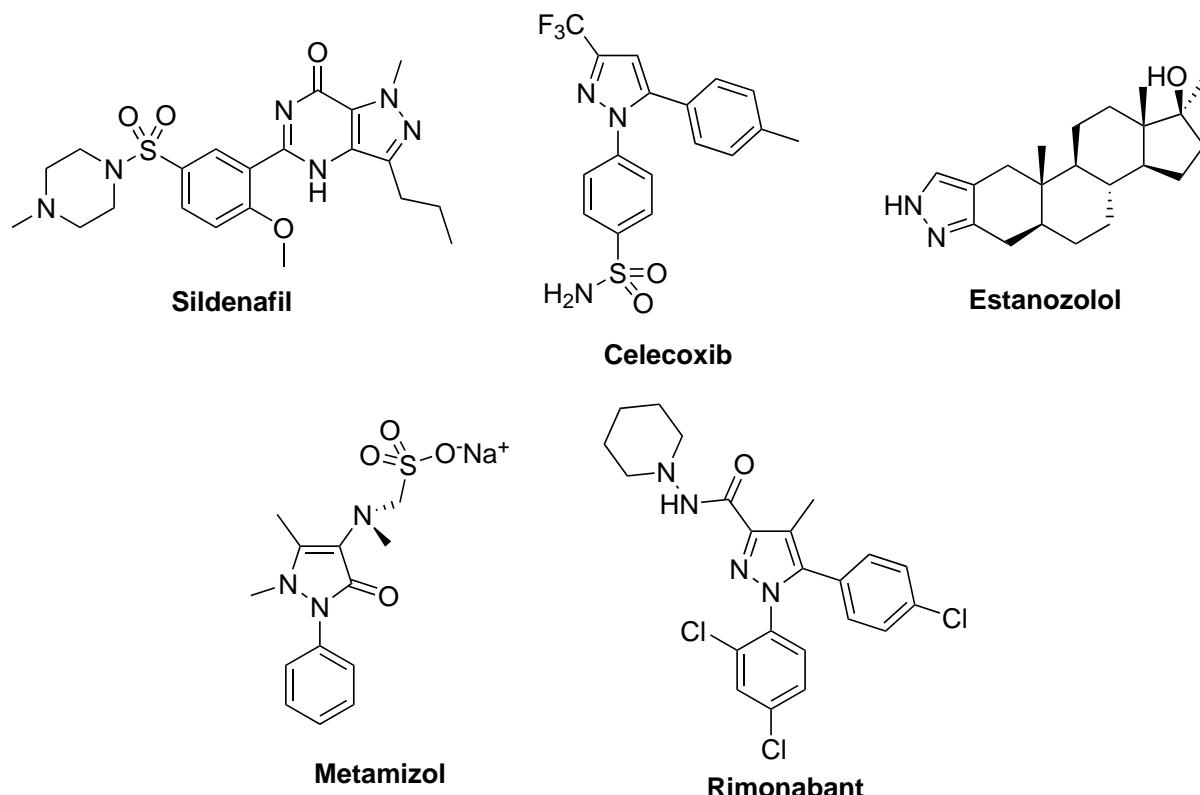


Figura 30 – Estruturas do sildenafil, celecoxib, estanozolol, metamizol e rimonabant.

Diversos derivados contendo o núcleo pirazólico também têm sido avaliados quanto a atividade antiprotozoária, principalmente antileishmania e tripanomicida, que são os focos do presente trabalho. Recentemente, conforme citado no item 1.1.2.3, o DND*i* publicou um trabalho relatando a pesquisa de derivados oxaboróis, nitroimidazóis e, inclusive, os aminopirazóis (DND*i*, 2017). Os derivados aminopirazólicos estão sendo testados a partir do trabalho publicado por Mowbray e colaboradores, que sintetizaram derivados aminopirazol-ureias/amidas (Figura 31), mostrando altos níveis de eficácia *in vivo* contra *L. infantum* e *L. donovani* ($\text{IC}_{50} = 0,064$ a $3,71 \mu\text{M}$) em relação à miltefosina ($\text{IC}_{50} = 7,26 \mu\text{M}$) (MOWBRAY et al., 2015).

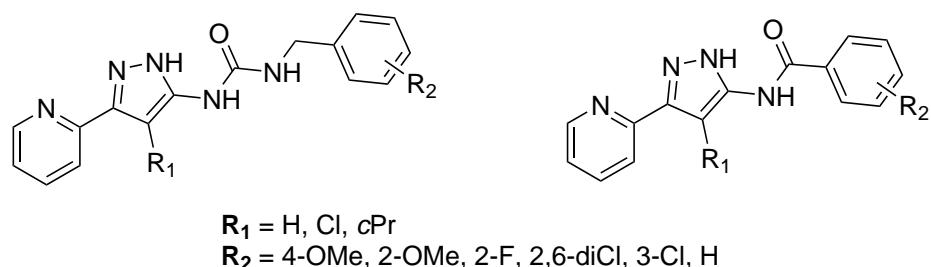


Figura 31 – Estruturas dos aminopirazóis-ureias/amidas com atividade antileishmania.

Tuha e colaboradores reportaram a síntese de derivados pirazólicos com atividade antileishmania (contra formas promastigota) pronunciada; os compostos **A** e **B** mostraram IC₅₀ (0,0422 e 0,0112 µg/mL, respectivamente) inferior ao encontrado para a miltefósina (3,1911 µg/mL) e para o deoxicolato de anfotericina B (0,0460 µg/mL) (**Esquema Figura 32**) (TUHA; BEKHIT; SEID, 2017).

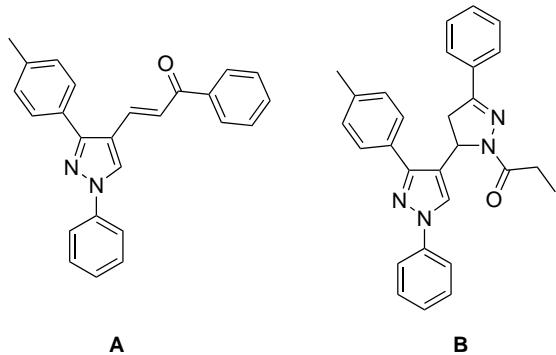


Figura 32 – Estruturas dos derivados pirazólicos reportados por Tuha *et al.* com atividade antileishmania.

Nosso grupo de pesquisa tem sintetizado e avaliado diversos derivados pirazólicos quanto à atividade antileishmania (SANTOS *et al.*, 2011b; FAIÓES *et al.*, 2014; FARIA *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2011a). Como exemplo, os derivados 5-amino-1-(3,5-diclorofenil)-4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazol **A** e 1-(4-bromofenil)-4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-pirazol **B** apresentaram atividade significativa contra *L. amazonensis* (IC₅₀ = 15,5 e 30 µM, respectivamente) em relação à pentamidina (IC₅₀ = 10 µM) (**Figura 33**) (SANTOS *et al.*, 2011b).

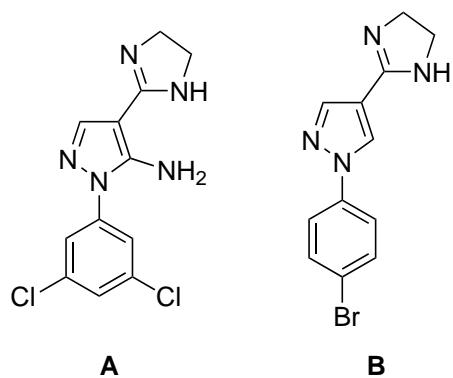
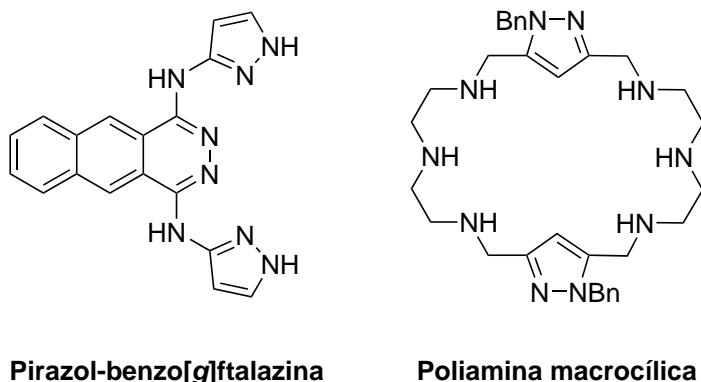


Figura 33 – Estruturas dos derivados imidazolinil-pirazólicos avaliados quanto à atividade antileishmania.

Quanto à atividade tripanomicida, Sánchez-Moreno e colaboradores investigaram a atividade de derivados pirazol-benzo[*g*]ftalazinas e de poliaminas macrocíclicas (**Figura 34**). Ambas mostraram ser promissoras, tendo em vista que seis das dez substâncias sintetizadas nas publicações possuíam um IC₅₀ entre 0,2 e 14,2 µM, inferior ao

do benzonidazol ($15,9 \mu\text{M}$) (SÁNCHEZ-MORENO et al., 2011; SÁNCHEZ-MORENO et al., 2012).

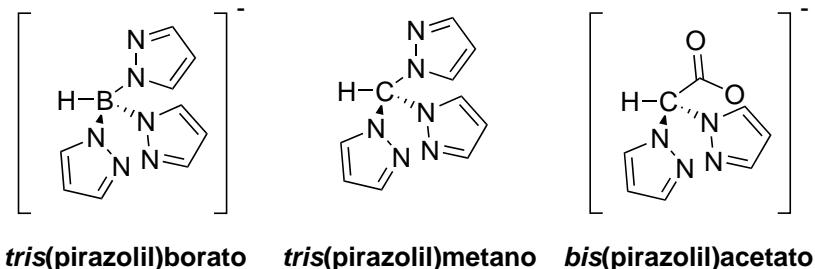


Pirazol-benzo[g]ftalazina

Poliamina macrocíclica

Figura 34 – Estruturas de um derivado pirazol-benzo[g]ftalazina e uma poliamina macrocíclica com atividade antileishmania.

Aplicações sintéticas e tecnológicas Anéis pirazólicos são constituintes da classe dos escorpionatos, ou poli(pirazolil)boratos/poli(pirazolil)alcanos (**Figura 35**), descobertos por Swiatoslaw Trofimenko, que representam uma das classes de ligantes polidentados (chamados de ligantes *Tp*) mais usadas na química de coordenação de metais representativos e de transição (MARCHETTI et al., 2005; TROFIMENKO, 1993).



tris(pirazolil)borato tris(pirazolil)metano bis(pirazolil)acetato

Figura 35 – Estruturas de ligantes escorpionatos.

Núcleos pirazólicos também foram estudados por sua atividade catalítica, como reportado por Luo e colaboradores, que utilizaram o anel pirazólico e uma variedade de outros azóis para catalisar reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH) com substratos menos reativos por meios convencionais, como cicloenonas (LUO et al., 2004).

Dentre as aplicações tecnológicas, pode-se citar o uso de núcleos pirazólicos na síntese de ftalocianinas (*Pcs*) e metaloftalocianinas, que são utilizadas para catálise, sensores químicos, cristais líquidos, semicondutores e PDT (Terapia Fotodinâmica, do inglês *Photodynamic Therapy*) contra neoplasia. De modo geral, diversas modificações moleculares têm sido propostas, em especial com azóis como o pirazol, visando aumentar a solubilidade das *Pcs*, melhorando sua eficiência nas aplicações mencionadas (BAYRAK et al., 2011). No **Figura 36** é mostrada a estrutura de uma *Pc* com o substituinte pirazólico.

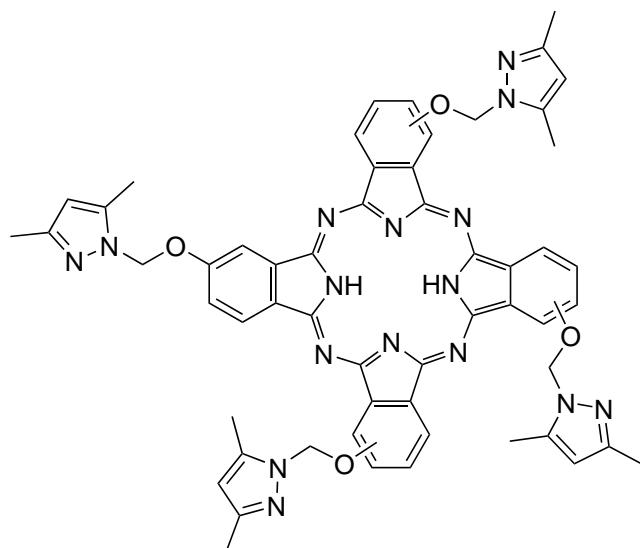


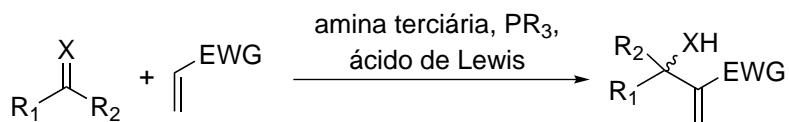
Figura 36 – Estrutura de uma ftalocianina tetrasubstituída por núcleos pirazólicos.

1.4 Reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

A reação de Morita-Baylis-Hillman é bastante versátil na obtenção de compostos multifuncionalizados e tem sido extensamente revisada na literatura (BASAVAIAH; RAO; SATYANARAYANA, 2003; BASAVAIAH; REDDY; BADSARA, 2010; BASA-VAIAH; VEERARAGHAVAIAH, 2012; PAQUETTE, 1997; DECLERCK; MARTINEZ; LAMATY, 2009; LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012; MASSON; HOUSSEMAN; ZHU, 2007; MA et al., 2009).

1.4.1 Aspectos gerais e vantagens

A reação de MBH pode ser descrita como uma reação de acoplamento entre um alceno (ou alcino) α -ativado por um grupo retirador de elétrons (normalmente éster ou nitrila) e um carbono eletrofílico do tipo sp^2 (geralmente compostos carbonílicos) sob a influência catalítica de uma amina terciária, fosfina, ou ácido de Lewis, sendo o DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano) o mais utilizado (**Esquema 16**) (BASAVAIAH; REDDY; BADSARA, 2010; LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012).



R₁ = aril, alquil, heteroaril; **R₂** = H, COOR, alquil;
R = aril, alquil;
X = O, NCOOR, NTs, NSO₂Ph, NP(O)R₂, NPPH₂ etc.
EWG = COR, CHO, CN, COOR, PO(OEt)₂, SO₃Ph, SO₂Ph, SOPh, CONR₂, COSR etc.

Esquema 16 – Esquema geral da síntese de Morita-Baylis-Hillman.

A reação possui uma série de vantagens (BASAVAIAH; REDDY; BADSARA, 2010; MA et al., 2009):

1. É uma reação de formação de ligação carbono-carbono que faz uso de alcenos/alcinos, eletrófilos e catalisadores, tornando possível o uso de uma grande variedade de substratos;
2. A reação cria um centro quiral na estrutura do produto, quando o substrato é pró-quiral, tornando desafiador o desenvolvimento de metodologias de síntese assimetria;
3. Como os adutos de MBH são moléculas altamente funcionalizadas e os grupos funcionais formados estão próximos, eles são “*building blocks*” altamente úteis em um grande número de processos sintéticos, inclusive de produtos naturais ou sintéticos de importâncias medicinal e tecnológica;
4. Caso os grupos sp^2 -eletrofílico e alceno/alcino α -ativado estejam em um mesmo esqueleto e dispostos de forma apropriada, uma reação de MBH intramolecular pode acontecer, levando à síntese de compostos carbocíclicos e heterocíclicos;
5. Como a diversidade de substratos e reagentes utilizados é grande, os caminhos mecanísticos possíveis são muitos. Assim, o entendimento e o desenvolvimento de metodologias para entender os é um grande desafio intelectual.

Por fim, a reação de MBH é uma reação com alta economia de átomos, já que não é prevista a formação de sub-produtos de reação e os reagentes são incorporados em sua totalidade no produto (BASAVAIAH; VEERARAGHAVAIAH, 2012); os reagentes utilizados são comercialmente disponíveis e acessíveis, como acrilato de metila, benzaldeído, furfuraldeído, acrilonitrila e os catalisadores em si (MA et al., 2009); é uma organocatálise, ou seja, essa reação acontece em condições livres de metal (LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012); as condições empregadas são brandas, no que diz respeito à temperatura e no uso de solventes (água ou na ausência de solvente), e a maioria dessas reações é operacionalmente simples (BARBOSA et al., 2009; BASAVAIAH; VEERARAGHAVAIAH, 2012; MA et al., 2009).

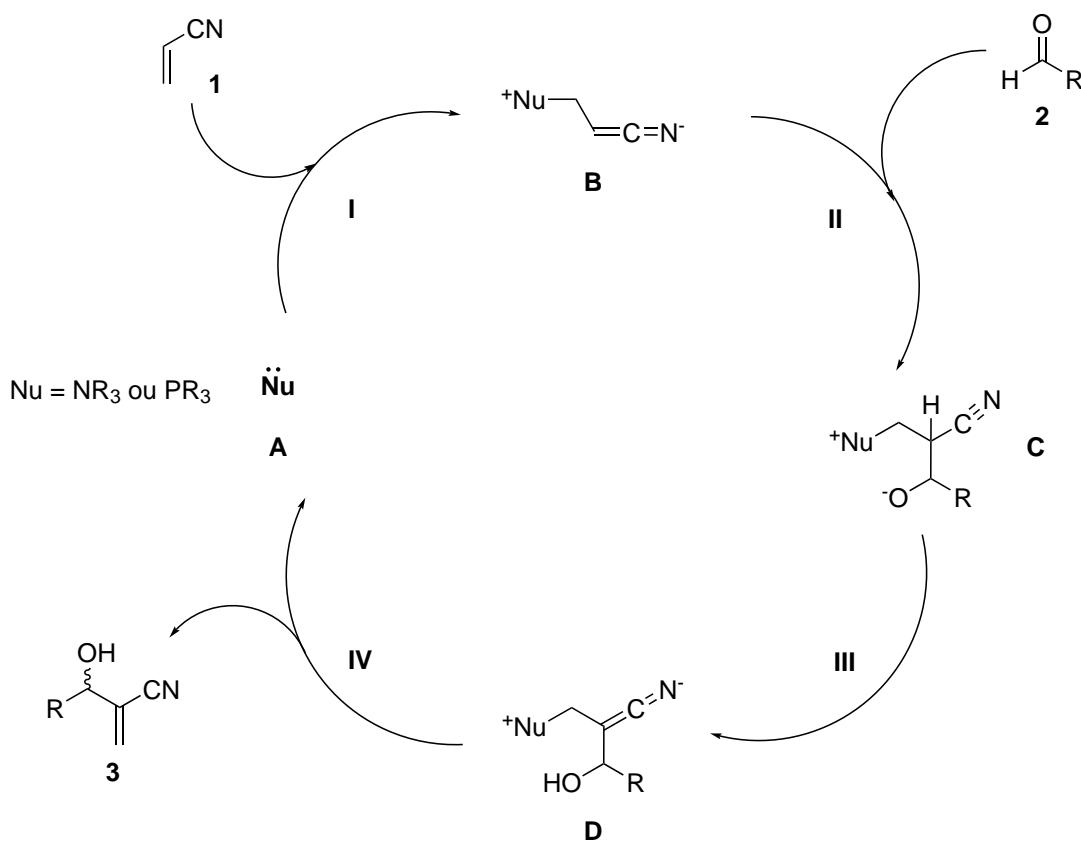
1.4.2 Aspectos mecanísticos

Desvendar o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman se mostra um desafio intelectual desde que a reação foi proposta e várias publicações foram feitas acerca (BODE; KAYE, 1991; FORT; BERTHE; CAUBERE, 1992; KATAOKA et al., 2000; LI et al., 2000b; PATEL; SUNOJ, 2010; PRICE et al., 2005b; PRICE et al., 2005a; REGIANI et al., 2011; ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007; SANTOS et al., 2004;

AGGARWAL; FULFORD; LLOYD-JONES, 2005; ISENEGGER; BÄCHLE; PFALTZ, 2016). É notória a dificuldade de se propor um mecanismo geral tendo em vista que os parâmetros de reação são muitos: variados alcenos/alcinos, eletrófilos e catalisadores; influência do solvente e variações no design de versões assimétricas (BASAVAIAH; REDDY; BADSARA, 2010; BASAVAIAH; VEERARAGHAVAIAH, 2012).

A primeira proposta mecanística para a reação de MBH foi proposta por Hill e Isaacs, e consiste em várias etapas em um ciclo organocatalítico (**Esquema 17**). (BASAVAIAH; RAO; SATYANARAYANA, 2003; BODE; KAYE, 1991; HILL; ISAACS, 1990).

Primeiramente, o catalisador **A** realiza uma adição de Michael (etapa **I**) no alceno ativado **1**, formando o intermediário zwitteriônico **B**, sendo a etapa rápida da reação. O composto com carbono *sp*² eletrofílico **2**, então, sofre uma adição aldólica (etapa **II**) do intermediário **B**, formando o intermediário **C**, sendo a etapa lenta da reação. Através de um equilíbrio ácido-base intramolecular (etapa **III**), o intermediário **D** é produzido e, por uma eliminação do tipo E₂ (etapa **IV**)¹, o produto **3** é gerado com regeneração de **A**.



Esquema 17 – Esquema do mecanismo da síntese de MBH como proposto por Hill e Isaacs.

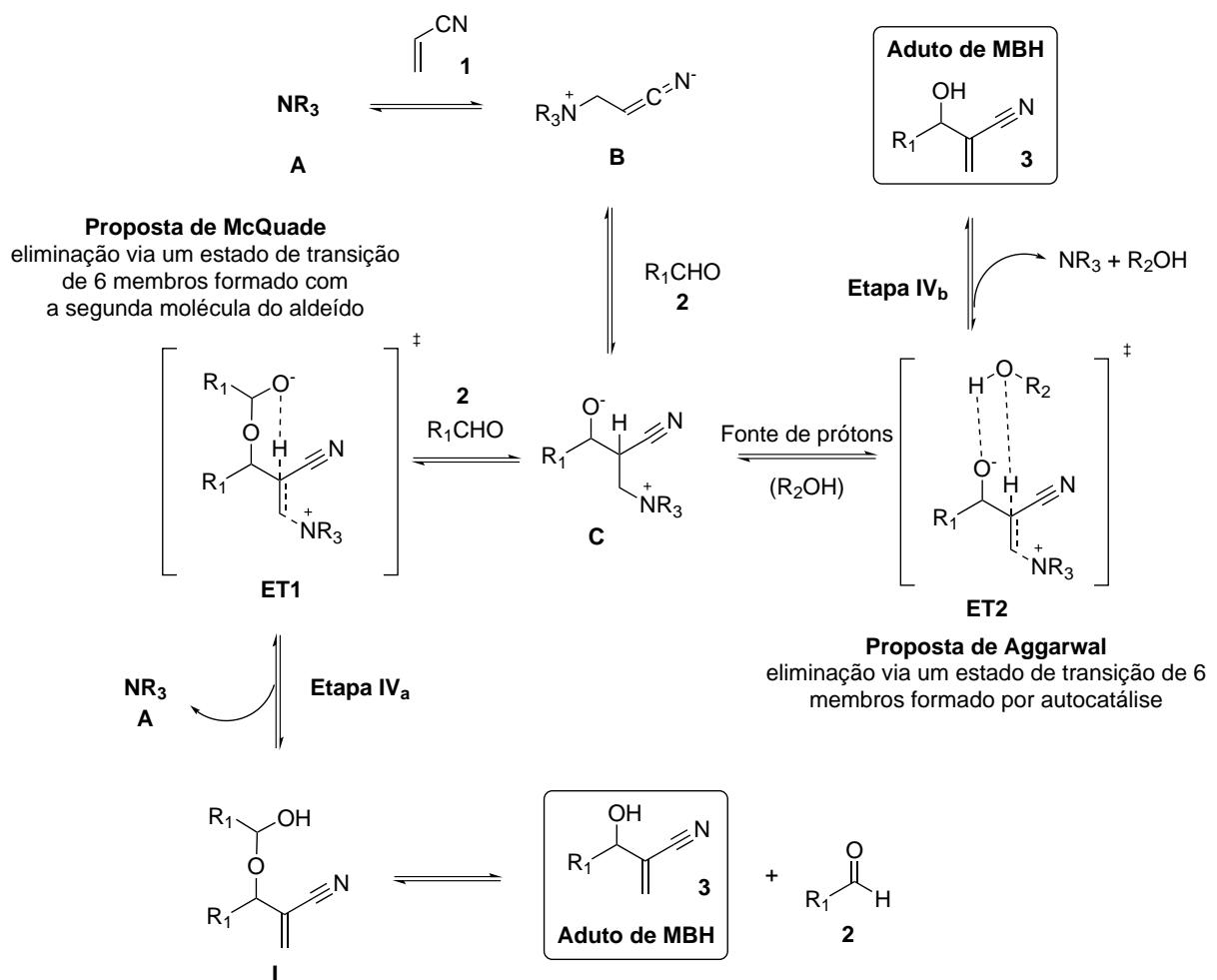
McQuade e colaboradores, assim como Aggarwal e colaboradores, propuseram uma nova abordagem mecanística na ausência ou presença de espécies próticas (**Esquema 18**)

¹ Pode-se interpretar as etapas **III** e **IV** como uma única reação de eliminação do tipo E_{1cB} assistida pelo DABCO, que atua como uma base de Lewis.

(AGGARWAL; FULFORD; LLOYD-JONES, 2005; PRICE et al., 2005b; PRICE et al., 2005a; ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007).

De acordo com McQuade *et al.*, na ausência de uma fonte de prótons, uma segunda molécula do aldeído **2** auxilia na eliminação do catalisador **A** por meio de um estado de transição de seis membros (**ET1**) e, utilizando valores encontrados de efeitos isotópicos cinéticos, determinou que a etapa lenta da reação é, na verdade, a transferência de prótons (etapa **IV**) (PRICE et al., 2005b; PRICE et al., 2005a).

De acordo com Aggarwal *et al.*, na presença de uma espécie prótica (que poderia ser o solvente utilizado ou o próprio aduto formado, tornando a reação autocatalítica após 20% de conversão), também pela formação de um estado de transição de seis membros (**ET2**) com o intermediário **C** através de ligações de hidrogênio, a mesma promove a eliminação do aduto **3** e de **A** (AGGARWAL; FULFORD; LLOYD-JONES, 2005; ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007).



Esquema 18 – Esquema dos mecanismos propostos por McQuade e Aggarwal.

Embora os estudos de McQuade e Aggarwal tenham sido fundamentais para a elucidação do mecanismo da reação de MBH, alguns estudos posteriores foram úteis para confirmar as propostas mencionadas, além de sugerir novas características da reação.

Primeiramente, Amarante e colaboradores mostraram, através de estudos de Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS), que ambas as propostas estão corretas e há, realmente, a transferência de prótons entre espécies, sendo entre uma segunda molécula de aldeído e o intermediário **C**, ou entre este e uma fonte de prótons. Além disso, a observação dos intermediários em questão mostra os equilíbrios complexos que existem nessa reação. (**Figura 37**) (AMARANTE et al., 2009).

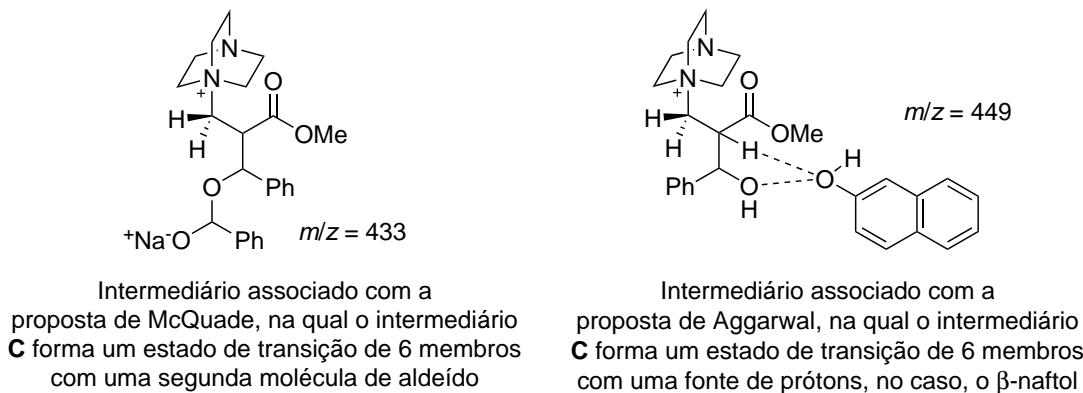
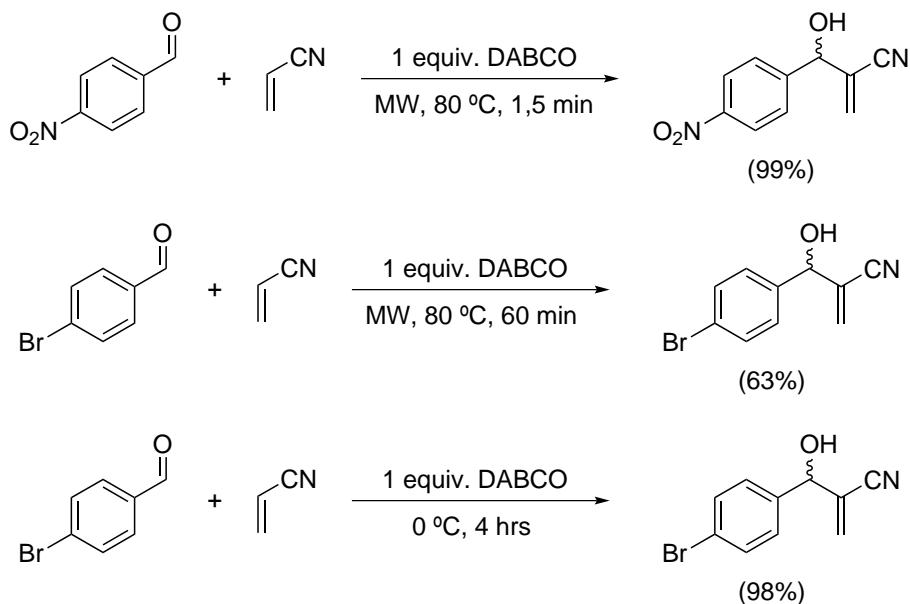


Figura 37 – Exemplos de intermediários identificados através de ESI-MS por Amarante e colaboradores.

Indo ao encontro dos resultados obtidos por Amarante *et al.*, Cantillo e colaboradores, assim como Vasconcellos e colaboradores, mostraram, através de métodos computacionais e experimentais, respectivamente, que a reação de MBH envolve, de fato, um equilíbrio entre as etapas.

Primeiramente, Cantillo *et al.*, através da observação de entalpias e entropias da reação, determinadas por métodos precisos ab initio MP2, determinaram que, em alguns casos, a reação de MBH passa de exergônica a endergônica em certas temperaturas, e essas são variáveis de acordo com os substratos empregados. Além disso, analisando o mecanismo da reação, empregando o método de funcional densidade M06-2X, observou-se que as etapas de transferência de prótons de McQuade e Aggarwal são, de fato, etapas que competem entre si e, dependendo da quantidade de espécies próticas presentes, ambos os caminhos podem operar. Finalmente, a auto-catálise proposta por Aggarwal foi confirmada, já que foi verificada uma barreira energética menor do processo de transferência de prótons associada com o aduto em si (CANTILLO; KAPPE, 2010).

Em 2011, Vasconcellos *et al.* mostraram, experimentalmente, que a reação de MBH entre a acrilonitrila ou acrilato de metila e aldeídos reativos (como o *p*-nitrobenzaldeído) à 80 °C era eficiente, enquanto que, com aldeído menos reativo (*p*-bromobenzaldeído), era ineficiente, sendo que, nesse caso, a utilização de temperaturas baixas era indicado. Esse conflito foi associado ao equilíbrio da reação, que acontece à 80 °C, enquanto que não ocorre à 0 °C, sugerindo um controle termodinâmico da reação de MBH, como mostra o **Esquema 19** (JUNIOR *et al.*, 2011).



Esquema 19 – Padrões reacionais observados por Vasconcellos e colaboradores.

Além dos estudos mecanísticos mencionados anteriormente, uma série de outros estudos computacionais foram realizados de modo a investigar e determinar caminhos reacionais baseados nas propostas de Aggarwal e McQuade (FAN; YANG; HE, 2009; XU, 2006).

Contudo, em 2015, um estudo conduzido por Plata e Singleton (PLATA; SINGLETON, 2015) mostrou que muitos desses estudos utilizavam parâmetros termodinâmicos que correspondiam à conclusões absurdas sobre energias de ativação e constantes de velocidade, ou utilizavam aproximações equivocadas de valores de entropias em condições padrão, por exemplo. Além disso, o estudo conduzido por Plata e Singleton mostrou que o mecanismo proposto por Aggarwal, que envolve o equilíbrio ácido-base entre a espécie prótica e C, que não pode ser rastreado por métodos computacionais, é o que realmente acontece, ao contrário de mecanismo de transferências protônicas intramoleculares (denominado *proton-shuttle*) propostos.

1.4.3 Aplicações dos adutos de MBH

Embora as aplicações dos adutos de MBH sejam extensas, esse texto será focado nas aplicações biológicas, em especial contra a doença de Chagas e leishmanioses, que são os focos do presente trabalho (LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012).

No que diz respeito à atividade tripanomicida, Sander *et al.* estudaram a indução à morte celular do *T. cruzi* causada pelo composto 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila, com IC₅₀ de 28,5 μM (**Figura 38**). Esse estudo mostrou que o composto induz a morte celular por necrose relacionada às mitocôndrias (SANDES *et al.*, 2010; SANDES *et al.*, 2014).

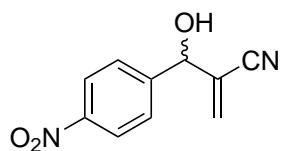
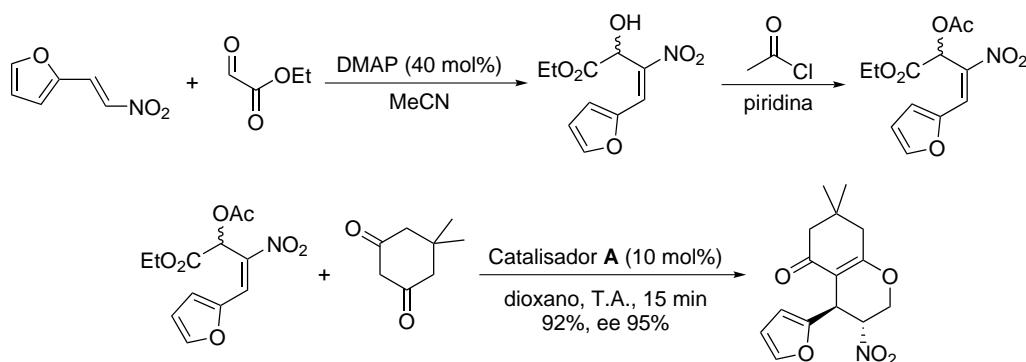


Figura 38 – Estrutura do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila.

Além disso, Nair e colaboradores reportaram a síntese de piranos e piranoftoquinonas via a ciclização de compostos 1,3-dicarbonílicos com acetatos de MBH de nitroalcenos catalisada por uma esquaramida quiral **A** (**Esquema 20**) (STORER; ACIRO; JONES, 2011). Tais compostos foram avaliados contra as formas epimastigotas do *T. cruzi*, porém os estudos iniciais não foram promissores (DEB et al., 2009; REDDY et al., 2012; KUAN; REDDY; CHEN, 2010; NAIR et al., 2014; NAIR; MOBIN; NAMBOOTHIRI, 2012).



Esquema 20 – Esquema da síntese empregada por Nair *et al.* para a síntese de piranos.

A avaliação dos compostos 3-hidroxi-2-metileno-3-(4-bromofenil)propanonitrila **A** e 2-[hidroxi(piridina-4-il)metil]acrilonitrila **B** (**Figura 39**) por Barbosa *et al.* contra a forma promastigota da *L. chagasi* ($IC_{50} = 25,2 \mu\text{M}$ e $4,8 \mu\text{g/mL}$, respectivamente) mostraram alta bioatividade das mesmas contra o protozoário (BARBOSA et al., 2009).

Da Silva e colaboradores sintetizaram uma série de homodímeros de MBH a partir de diacrilato de etilenoglicol e benzaldeídos substituídos. Os derivados com substituintes cloro (**1**) e bromo (**2**) (**Figura 40**) mostraram alta atividade anti-leishmania contra as formas promastigota da *L. donovani*, sendo que **2** possui um IC_{50} menor que o da anfotericina B, utilizada como fármaco de referência ($IC_{50} = 0,500 \pm 0,03 \mu\text{M}$ e $0,62 \pm 0,03$, respectivamente) (SILVA et al., 2016).

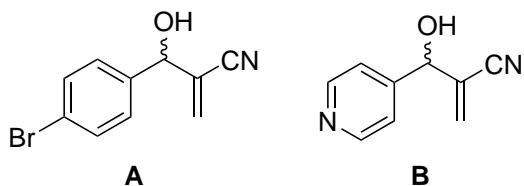


Figura 39 – Estruturas dos compostos avaliados para atividade antileishmania por Barbosa *et al.*

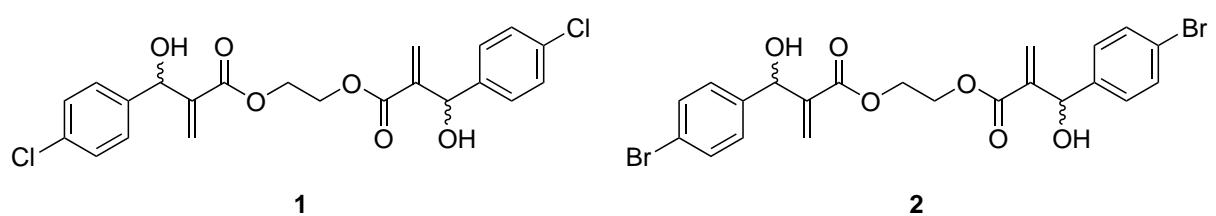


Figura 40 – Estruturas dos homodímeros **1** e **2** com atividade antileishmania.

2 Objetivos

2.1 Objetivos gerais

- Sintetizar os derivados da classe dos alil-1*H*-imidazóis: 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)acrilonitrila (**L1**) e 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (**L2**) (**Figura 41**);
- Sintetizar os derivados nitrados da série dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)** (**Figura 42**);

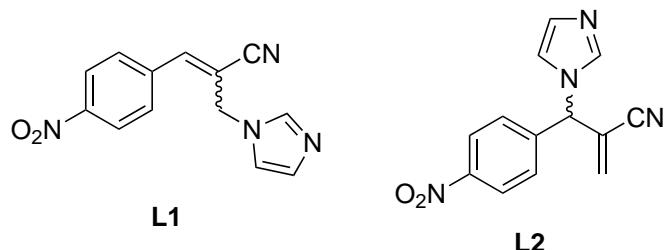
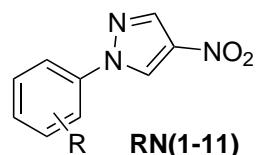


Figura 41 – Estruturas dos derivados alil-1*H*-imidazólicos **L(1,2)**.



R = H (**1**), 2,4-diCl (**2**), 3,5-diCl (**3**), 2,6-diCl (**4**), 4-Cl (**5**), 4-F (**6**),
4-Br (**7**), 2-NO₂ (**8**), 4-NO₂ (**9**), 2,4-diNO₂ (**10**), 4-OCH₃ (**11**)

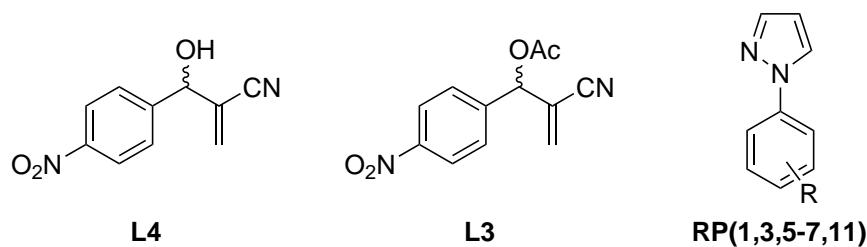
Figura 42 – Estrutura dos derivados 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazólicos **RN(1-11)**.

- Realizar testes preliminares de atividade antileishmania e tripanomicida dos derivados **L(1,2)** e **RN(1-11)**.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os intermediários-chave 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila (**L4**) e acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila (**L3**), representados na **Figura 43**;

- Sintetizar os intermediários-chave 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1,3,5-7,11)**, representados na **Figura 43**;
- Caracterizar os intermediários-chave e os produtos finais por Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV), Cromatografia à Gás acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio-1 (^1H -RMN) e de carbono-13 (^{13}C -RMN) e ponto de fusão (P.F.).



**R = H (1), 3,5-diCl (3),
4-Cl (5), 4-F (6), 4-Br (7),
4-OCH₃ (11)**

Figura 43 – Estruturas dos derivados L4, L3 e (RP1,3,5-7,11).

3 Justificativas

Como mostrado na seção 1.1, as DTNs estão presentes em áreas de pobreza e insalubridade alta, como diversos países da Ásia, África e Américas e são causadas por uma variedade de patógenos. Atualmente, a OMS e o CDC reconhecem dezessete doenças tropicais negligenciadas, em especial a doença de Chagas e as leishmanioses (ENGELS; DAUMERIE, 2015).

Essas doenças, embora sejam custosas (estima-se que os gastos com a doença de Chagas em 2013 tenham sido por volta de 7 bilhões de dólares), ainda não possuem investimento suficiente para serem tratadas de forma eficaz: a somatória de investimentos para o tratamento da leishmaniose visceral (LV), incluindo controle do vetor, infraestrutura de tratamento e pesquisa de medicamentos, é prevista de 80 a 130 milhões de dólares anuais entre 2015 e 2030, como mostra a **Figura 44** (ENGELS; DAUMERIE, 2015).

As quimioterapias dessas duas doenças, em especial, devem ser melhoradas com relação ao aumento da eficácia dos medicamentos, reduções de custos e de efeitos colaterais, além da melhoria na forma de administração dos quimioterápicos. Sendo assim, a pesquisa por novos fármacos que possuam os critérios supracitados tem se tornado crescente e relevante.

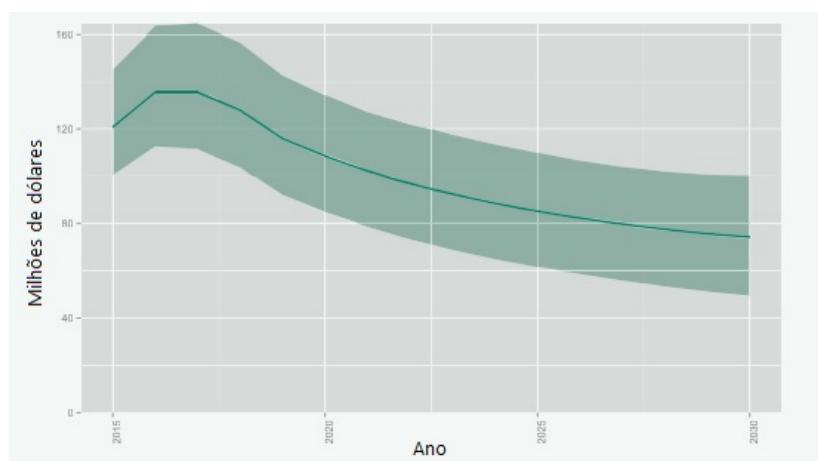


Figura 44 – Previsão de investimentos para controle dos vetores, tratamento e medicamento da leishmaniose visceral entre 2015 e 2030. Fonte: WHO, 2015.

Como visto em 1.3.4.1, compostos heterocíclicos contendo o grupo nitro, em especial os derivados imidazólicos, estão presentes em diversos compostos bioativos, como por exemplo, benzonidazol, megazol, metronidazol e fexinidazol (**Figura 45**). Todos eles apresentam atividade antiprotozoária, sendo o benzonidazol e o fexinidazol utilizados para o tratamento de infecções por *T. cruzi*. Sendo assim, sua inclusão no planejamento de moléculas bioativas tem sido bastante relatada (BERN, 2015; DNDi, 2015a; MINODIER; PAROLA, 2007; NAGLE et al., 2014).

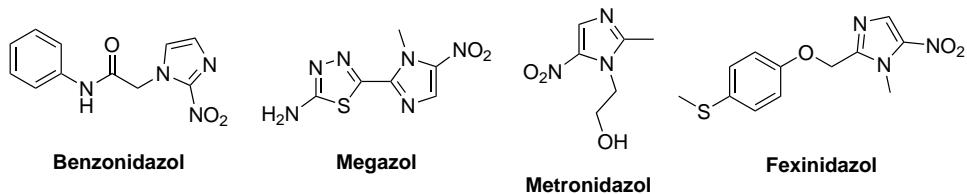


Figura 45 – Estruturas do benzonidazol, megazol, metronidazol e fexinidazol.

Concomitantemente, adutos de MBH são esqueletos carbônicos encontrados em substâncias com amplo espectro de atividade biológica, em especial antiprotozoárias, como mostrados no item 1.4.3 (BARBOSA et al., 2009; SILVA et al., 2016; DEB et al., 2009; REDDY et al., 2012; KUAN; REDDY; CHEN, 2010; LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012; NAIR; MOBIN; NAMBOOTHIRI, 2012; SANDES et al., 2010; SANDES et al., 2014). O composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanonitrila, que é o precursor **L4** do presente trabalho, já foi avaliado quanto à atividade tripanomicida, e o valor de IC₅₀ encontrado foi de 28,5 µM (SANDES et al., 2010; SANDES et al., 2014).

Sendo assim, como mostra a **Figura 46**, os derivados alil-1*H*-imidazólicos **L1** e **L2** possuem esqueleto similar ao intermediário **L4**. A troca do grupos hidroxila em **L4** por anéis imidazólicos gera os derivados propostos **L1** e **L2** com potencial atividade antiprotozoária.

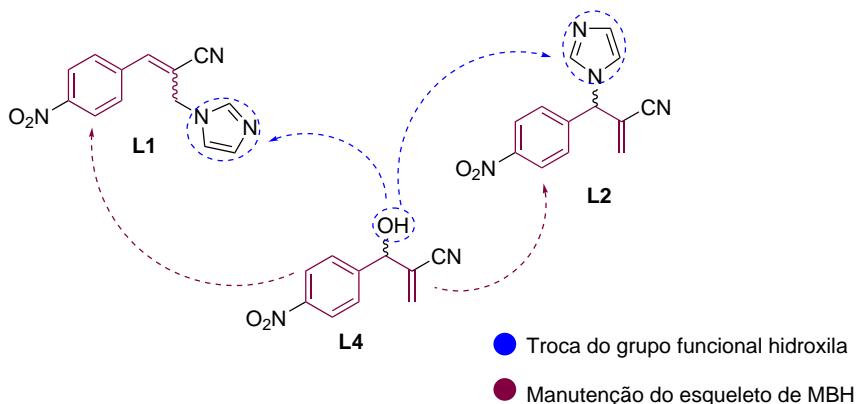


Figura 46 – Estratégia de modificação molecular do composto **L4** para obtenção dos derivados **L1** e **L2**.

O núcleo pirazólico, presente nos derivados propostos **RN(1-11)**, foi escolhido devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas, como mostrado em 1.3.4.2, dentre as quais se destaca a atividade antiprotozoária. Tal propriedade foi demonstrada por publicações recentes, como por exemplo, na síntese de derivados aminopirazólicos (atualmente em fase de teste pelo DND*i*) reportada por Mowbray *et al.*, compostos que apresentaram atividade contra *L. infantum* e *L. donovani*, em especial o derivado **A**, cujo IC₅₀ foi de 0,064 µM (MOWBRAY et al., 2015). Além disso, Tuha e colaboradores avaliaram a atividade leishmanicida de derivados pirazólicos, sendo que o derivado **B** apresentou

melhor IC₅₀ (0,0112 µg/mL), sendo menor que o da miltefosina (IC₅₀ = 3,1911 µg/mL) (**Figura 47**) (TUHA; BEKHIT; SEID, 2017).

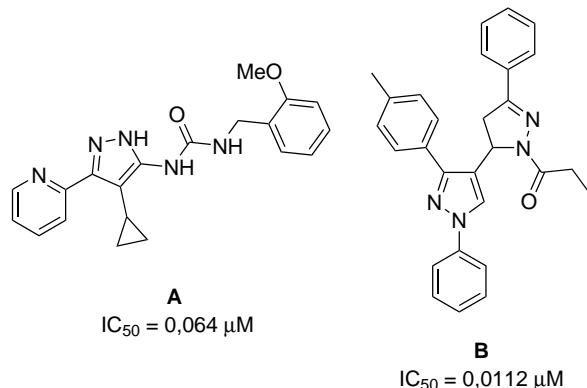


Figura 47 – Estruturas de derivados pirazólicos com atividade antileishmania.

Os derivados nitropirazólicos propostos neste trabalho têm como base, então, a utilização do núcleo arilpirazólico e do grupo nitro, de modo que tais compostos possuem potencial atividade antiprotozoária. Considerando que o pirazol é um bioisóster do imidazol, apresentando propriedades biológicas similares, inclusive antiprotozoárias, o planejamento molecular dos derivados **RN(1-11)** foi feito com base no bioisosterismo de anel a partir do benzonidazol, além da troca da posição do grupo nitro no heterociclo, conferindo potenciais atividades tripanomicida e antileishmania aos derivados (**Figura 48**).

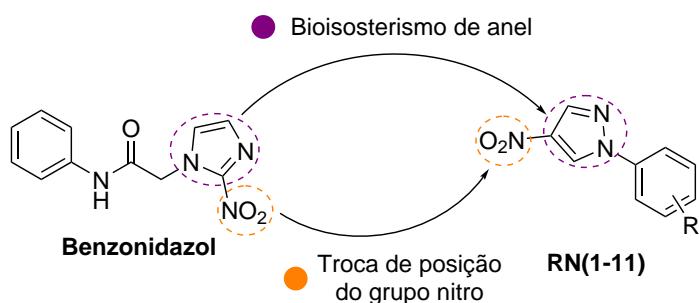


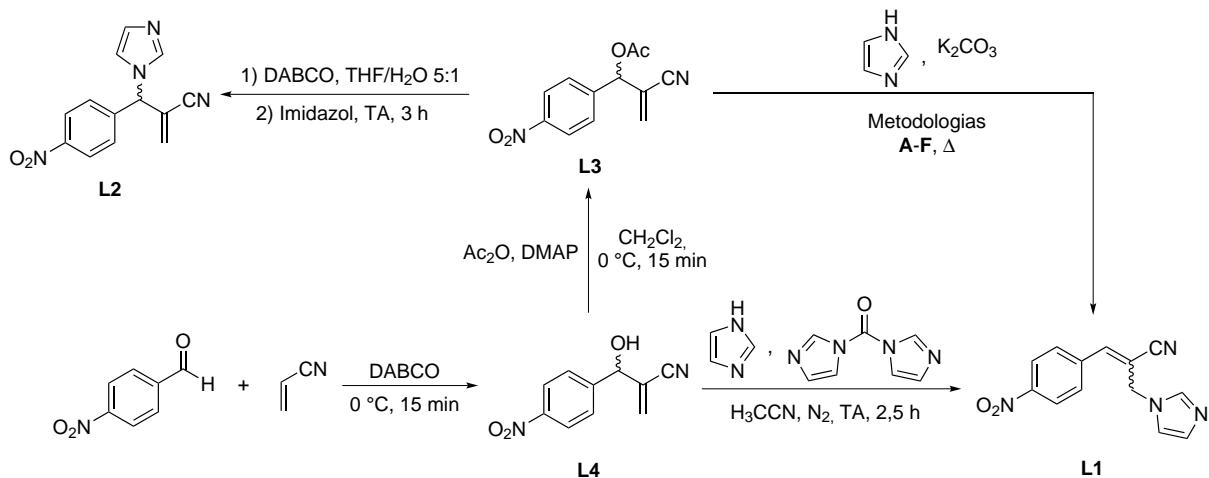
Figura 48 – Estratégia de modificação molecular do benzonidazol para obtenção dos derivados **RN(1-11)**.

Sendo assim, neste trabalho foram propostos derivados com potenciais atividades antileishmania e tripanomicida, como mostrados nos esquemas anteriores, com base nos seus grupos farmacofóricos com tais atividades descritas na literatura. Do ponto de vista sintético, dividiu-se o trabalho em duas partes:

- Síntese de derivados de Morita-Baylis-Hillman contendo o núcleo imidazólico e o grupo nitro **L(1,2)** (**Figura 41, Página 37**);
- Síntese de derivados 4-nitropirazólicos **RN(1-11)** (**Figura 42, Página 37**).

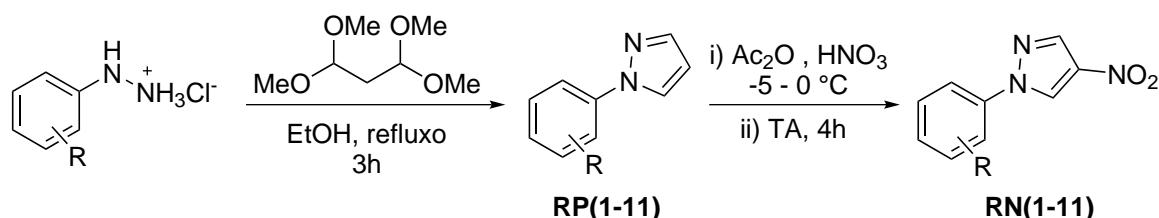
4 Metodologia

O **Esquema 21** mostra a rota sintética utilizada para obtenção dos compostos da classe dos alil-1*H*-imidazóis **L(1,2)** sintetizados neste trabalho.



Esquema 21 – Rota sintética utilizada para obtenção dos derivados alil-1*H*-imidazólicos **L(1,2)**.

Os compostos da classe dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)** foram sintetizados a partir da rota sintética mostrada no **Esquema 22**.



R = H (**1**), 2,4-diCl (**2**), 3,5-diCl (**3**), 2,6-diCl (**4**), 4-Cl (**5**), 4-F (**6**), 4-Br (**7**), 2-NO₂ (**8**), 4-NO₂ (**9**), 2,4-diNO₂ (**10**), 4-OCH₃ (**11**)

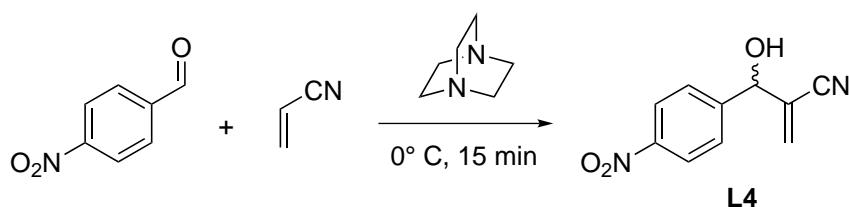
Esquema 22 – Rota sintética utilizada para obtenção dos derivados 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**.

Cada etapa de ambas as rotas será detalhada no item **4.1** a seguir, e as técnicas de caracterização envolvidas (espectroscopia na região do infravermelho, cromatografia à gás acoplada à espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear), assim como as metodologias empregadas nas análises biológicas (atividades antileishmania e tripanomicida) serão detalhadas nos item **4.2** e **4.3**, respectivamente.

4.1 Metodologias Sintéticas

4.1.1 Série dos alil-1*H*-imidazóis (série L)

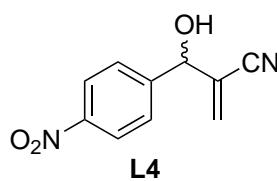
4.1.1.1 1^a Etapa: Síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4



Esquema 23 – Esquema de síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4.

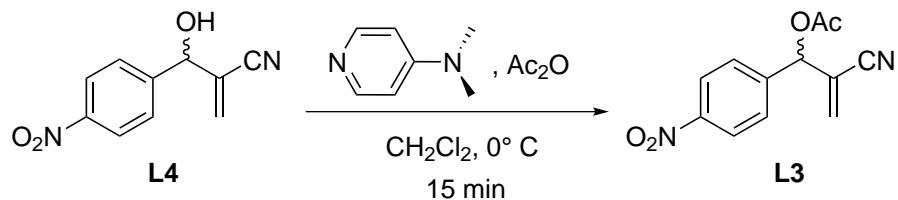
A síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4 foi realizada com base no procedimento descrito na literatura por Barbosa e colaboradores (BARBOSA et al., 2009). A um balão de 50 mL, adicionou-se 1 mmol (0,1510 g) de *p*-nitrobenzaldeído, 6 mmol (0,3184 g - 0,40 mL) de acrilonitrila e 1 mmol (0,1122 g) de DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano). A mistura foi agitada por 15 minutos à temperatura de 0 °C. Constatado o término da reação por CCD, diclorometano (15 mL) foi adicionado ao balão e a mistura reacional foi, então, lavada com uma solução de HCl 5% (3 × 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto L4, com rendimento de 91%, sem realizar a resolução enantiomérica.

Produto: 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila (L4)



F.M.:	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃
M.M.:	204,1850 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo
CCD:	R _f = 0,12 (Hexano/acetato de etila 2:1)
P.F.:	60 – 62 °C (RYU, 2010)
Infravermelho (Anexos – Figura 1): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$:	3439, 3113, 3081, 3023, 2229, 1608, 1519, 1409, 1344, 1187, 1109, 1058, 1014, 957, 872, 858, 829, 782, 733, 706, 663.

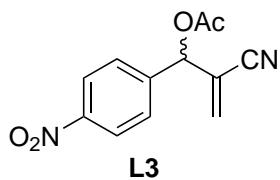
4.1.1.2 2^a Etapa: Síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila **L3**



Esquema 24 – Esquema de síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila **L3**.

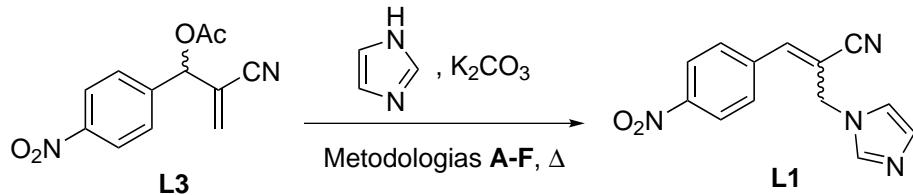
A síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila **L3** foi conduzida com base no procedimento descrito na literatura por Han *et al.* (HAN; KIM; LEE, 2009). A um balão de 50 mL, adicionaram-se 5 mmol (1,021 g) de **L4** (1,021 g), 7,5 mmol (0,7657 g – 0,71 mL) de anidrido acético, 1 mmol (0,1222 g) de DMAP (*N,N*-dimetil-4-aminopiridina) e 15 mL de diclorometano. A mistura foi agitada por 15 minutos à temperatura de 0 °C. O término da reação foi evidenciado por CCD. O conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação e lavou-se a fase orgânica com NaHCO₃ 5% (m/v) (3 × 20 mL), até que não houvesse mais efervescência. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo de coloração amarela com intensidade variada. O óleo foi, então, purificado por coluna cromatográfica de sílica gel 70-230 mesh, utilizando uma solução de hexano/acetato de etila 1:1 como eluente, obtendo-se o produto **L3**, com 61% de rendimento.

Produto: Acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila (**L3**)



F.M.:	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄
M.M.:	246,2220 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo amarelo pálido (após coluna)
CCD:	R _f = 0,45 (Hexano/acetato de etila 1:1)
Infravermelho (Anexos – Figura 2): (Reflectância, $\bar{\nu}$ máx/cm ⁻¹):	3115, 3083, 2958, 2931, 2873, 2230, 1750, 1609, 1523, 1495, 1372, 1348, 1268, 1216, 1110, 1035, 1015, 927, 858, 837, 798, 739, 705

4.1.1.3 3^a Etapa: Síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1**



Esquema 25 – Esquema de síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1**.

A reação de obtenção de **L1** foi feita várias vezes, com metodologias diferentes **A–F**, variando-se os solventes utilizados e a temperatura, como mostra a **Tabela 1**. Os resultados de cada metodologia serão discutidos no item ???. A metodologia detalhada a seguir corresponde a entrada **F** da **Tabela 1**.

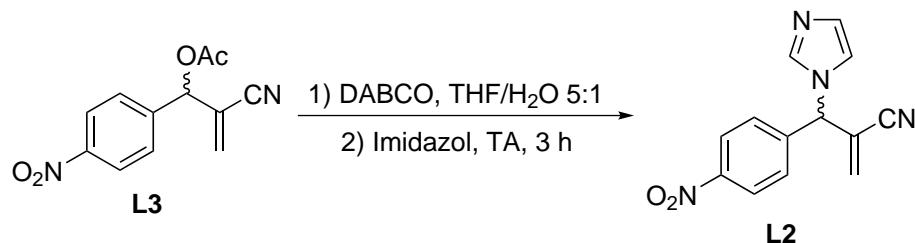
Tabela 1 – Metodologias testadas **A–F** nas sínteses do composto **L1**.

Metodologia	Solvente	Temperatura	Tempo
A	DMF	25 °C	3 dias
B	Acetona/ H_2O 1:1	25 °C	14 h
C	THF/ H_2O 5:1	25 °C	3,5 h
D	$\text{H}_3\text{CCN}/\text{H}_2\text{O}$ 5:1	25 °C	16 h
E	Acetona	Refluxo	1,5 h
F	Acetona/ H_2O 5:0,2	Refluxo	1,5 h

Em um tubo de ensaio, adicionou-se 1,1 mmol (0,1520 g) de K_2CO_3 , 5 mL de acetona e 4 gotas de água ($\sim 0,2$ mL). Deixou-se, então, o tubo de ensaio em um sistema de ultrassom por 15 minutos a 60 °C, até que o sal se dissolvesse completamente. Em um balão de 50 mL, adicionou-se a solução de K_2CO_3 e 1,1 mmol (0,0749 g) de imidazol, aquecendo o sistema, sob agitação, até refluxo.

Após atingir o refluxo, mediu-se em um bêquer, 1 mmol (0,2462 g) de **L3**, solubilizando-o em 5 mL de acetona e, em seguida, gotejou-se o conteúdo no balão. A mistura foi agitada por 3 horas sob refluxo (aproximadamente 80 °C) e notou-se a transição entre as colorações amarelo, marrom e verde escuro, nessa ordem. Constatado o término da reação por CCD, o solvente foi retirado sob pressão reduzida e adicionou-se 15 mL de diclorometano. Lavou-se a solução com uma solução aquosa saturada de NaCl (3×20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e concentradas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo de coloração laranja intensa com 75% de rendimento. A purificação foi feita por coluna cromatográfica de sílica gel 70-230 mesh, utilizando uma solução de acetato de etila/heptano 6:1 como eluente, obtendo-se o produto **L1** com 30% de rendimento.

4.1.1.4 4^a Etapa: Síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila) **L2**



Esquema 26 – Esquema de síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila) **L2**.

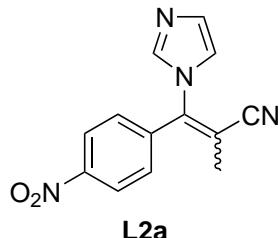
A síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila) **L2** foi realizada com base no procedimento descrito na literatura por Zhang e colaboradores (LI et al., 2000b). A um balão de 50 mL, adicionaram-se 1 mmol (0,2462 g) de **L3** e 2 mmol (0,2243 g) de DABCO, solubilizando os reagentes em 12 mL de uma solução de THF/H₂O 5:1. No decorrer de 15 minutos, observou-se a mudança da coloração inicial, amarelo-pálida, para rosa e, finalmente, verde. Realizou-se, então, uma CCD do meio reacional, utilizando uma solução de hexano/acetato de etila 3:1 como eluente.

Sendo observado o consumo do reagente, cujo *R_f* é menor do que o material de partida, já que se trata de um composto iônico, solubilizou-se 1 mmol (0,0681 g) de imidazol em 3 mL da solução THF/H₂O 5:1 em um outro balão de 50 mL. Em seguida, gotejou-se a mistura de **L3** e DABCO na solução de imidazol.

Após 3 horas de reação, observou-se o consumo de reagente por CCD (utilizando a mesma fase móvel da etapa anterior) e adicionou-se 5 mL de uma solução 1 mol.L⁻¹ de HCl. Lavou-se, então, a fase aquosa com éter etílico (3 x 20 mL) e a fase orgânica com salmoura (20 mL). As fases orgânicas foram coletadas, secas com Na₂SO₄ anidro e evaporadas à pressão reduzida, gerando um óleo laranja com rendimento bruto de 70%.

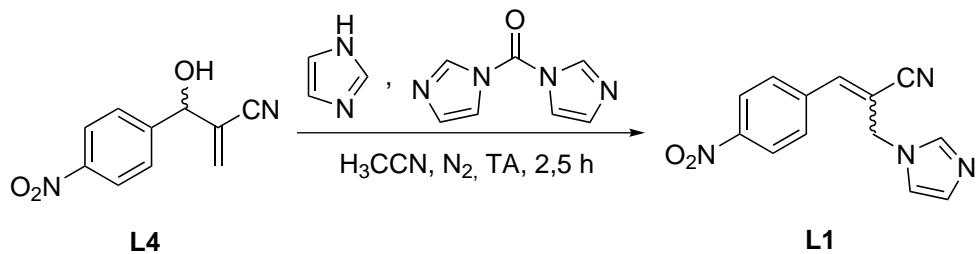
O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel 70-230 mesh, utilizando uma solução de acetato de etila/hexano 7:3 como eluente, gerando, surpreendentemente, o produto **L2a**, como um óleo castanho e com rendimento final de 17%. A formação de **L2a** foi confirmada por análises de Ressonância Magnética Nuclear e os resultados obtidos serão discutidos na seção 5.1.4.

Produto: 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilonitrila (**L2a**)



F.M.:	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂
M.M.:	254,2490 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo castanho (após coluna)
CCD:	R _f = 0,33 (Acetato de etila/hexano 7:3)
Infravermelho (Anexos – Figura 10): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3109, 3079, 2931, 2833, 2218, 1603, 1516, 1434, 1342, 1227, 1193, 1102, 1058, 1013, 968, 854, 829, 746, 710, 689
CG/EM (Anexos – Figura 11):	$m/z = 254,1$ (teórico = 254,1)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 12):	δ 2,16 (s, 3H, CH ₃); 7,07 (t, 1H, ⁴ J _{2',5'} = ³ J _{4',5'} = 1,4 Hz, H _{5'}); 7,20 (s, 1H, H ₄); 7,43 (d, 2H, ³ J _{2'',3''} = ³ J _{5'',6''} = 8,9 Hz, H _{2''} e H _{6''}); 7,68 (s, 1H, H _{2'}); 8,34 (d, 2H, ³ J _{2'',3''} = ³ J _{5'',6''} = 8,9 Hz, H _{3''} e H _{5''})
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 13):	δ 18,3 (CH ₃); 103,3 (C-2); 117,2 (CN); 119,5 (C-5'); 124,4 (C-3''/C-5''); 130,5 (C-2''/C-6''); 130,9 (C-4'); 137,6 (C-2'); 139,1 (C-1''); 144,7 (C-3); 149,1 (C-4'').

4.1.1.5 5^a Etapa: Síntese II do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1**



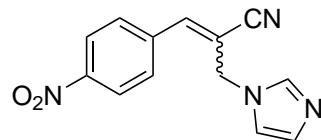
Esquema 27 – Esquema da síntese alternativa do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1**.

A síntese alternativa do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1** foi realizada com base no procedimento experimental relatado por Rodrigues *et al.*

(RODRIGUES et al., 2014). A um balão de 50 mL, adicionou-se 1 mmol (0,2042 g) de **L4** e 2 mmol (0,1362 g) de imidazol, solubilizando os sólidos em 5 mL de acetonitrila. O sistema foi deixado sob agitação à temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio. Adicionou-se ao balão, então, 1,5 mmol (0,2432 g) de CDI (1,1'-carbonildiimidazol), observando-se, de imediato, efervescência e a mudança da coloração amarelo-pálido para laranja, e para vinho posteriormente. Após 2,5 horas, realizou-se uma CCD, utilizando acetato de etila como eluente, observando o consumo total do reagente. Sendo assim, a acetonitrila foi removida sob aquecimento e pressão reduzida e, então, adicionou-se 20 mL de DCM ao balão e a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO₃ 5% (m/v) (2 × 20 mL) e salmoura (20 mL). As fases orgânicas foram coletadas, secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida, gerando um óleo laranja intenso com 88% de rendimento.

O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel 230-400 mesh, utilizando gradiente de eluente, começando com acetato de etila e terminando em uma mistura de acetato de etila/metanol 7:3, gerando um óleo laranja com 77% de rendimento.

Produto: 2-((1*H*-imidazol-1-il)methyl)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila (**L1**)



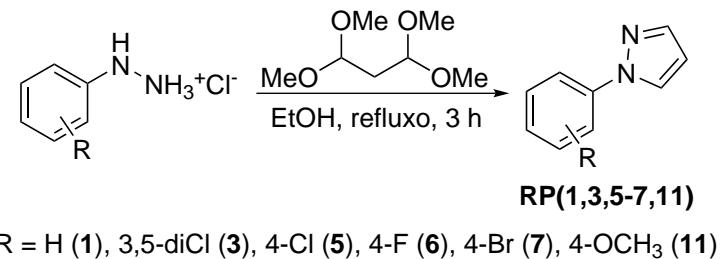
L1

F.M.:	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂
M.M.:	254,2490 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo laranja (após coluna)
CCD:	R _f = 0,21 (Acetato de etila)
Infravermelho (Anexos – Figura 16): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3112, 2943, 2854, 2218, 1597, 1517, 1439, 1344, 1300, 1283, 1230, 1190, 1107, 1077, 1028, 1013, 971, 906, 850, 830, 743, 686, 661
CG/EM (Anexos – Figura 17):	<i>m/z</i> = 254,1 (teórico = 254,1)

4.1.2 Série dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis (série **RN**)

4.1.2.1 1^a Etapa: Síntese dos 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1-11)**

As sínteses dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1-11)** foram conduzidas como descrito por Finar e Vera-DiVaio, sendo que os derivados **RP(1,3,5-7,11)** foram sintetizados pelo presente autor e , **RP2** (2,4-diCl), **RP4** (2,6-diCl), **RP8** (2-NO₂) e **RP9** (4-NO₂) e **RP10** (2,4-diNO₂) foram obtidos do Laboratório de Síntese de Heterociclos (Lab-SintHet) da Universidade Federal Fluminense (UFF) (FINAR; HURLOCK, 1957;

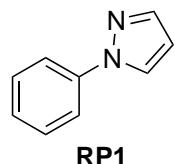


Esquema 28 – Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1,3,5-7,11)**.

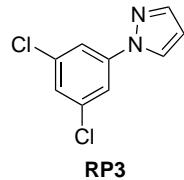
VERA-DIVAIO et al., 2009).

Em um bêquer, mediou-se a massa referente a 1 mmol (0,1642 g) de *tetrametoxipropano* (**TMP**) e solubilizou-se em 15 mL de etanol. Mediou-se a massa, em um balão de 50 mL, relativa a 1 mmol do *cloridrato de fenilhidrazina* correspondente, adicionou-se 15 mL de etanol, e verteu-se a solução de TMP no balão. A mistura foi agitada por 3 horas, sob refluxo. Após o término da reação, evidenciado por CCD, verteu-se a mistura em um funil de decantação e adicionou-se 15 mL de uma solução saturada de NaCl. Lavou-se a mistura com clorofórmio (3×15 mL). As fases orgânicas foram coletadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo (**RP(1,3,5-7)**) ou vinho (**RP11**) com rendimentos de 73 a 99%.

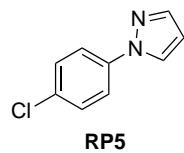
Produto: 1-fenil-1*H*-pirazol (**RP1**)



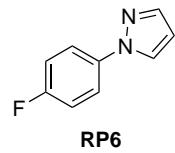
F.M.:	C ₉ H ₈ N ₂
M.M.:	144,1770 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo amarelo pálido
CCD:	R _f = 0,64 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	93%
Infravermelho (Anexos – Figura 18): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3143, 3124, 3109, 3051, 1599, 1519, 1498, 1419, 1392, 1331, 1253, 1198, 1157, 1120, 1074, 1045, 1035, 935, 915, 905, 883, 838, 744, 687, 654

Produto: 1-(3,5-diclorofenil)-1*H*-pirazol (RP3**)**

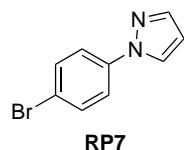
F.M.:	C ₉ H ₆ Cl ₂ N ₂
M.M.:	213,0610 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo amarelo pálido
CCD:	R _f = 0,6 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	95%
Infravermelho (Anexos – Figura 19): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3146, 3120, 3096, 3082, 1587, 1524, 1470, 1406, 1388, 1341, 1231, 1201, 1136, 1116, 1059, 1047, 994, 946, 914, 841, 807, 743

Produto: 1-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol (RP5**)**

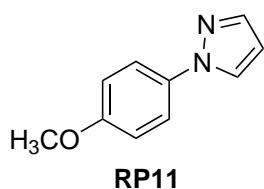
F.M.:	C ₉ H ₇ ClN ₂
M.M.:	178,6190 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo amarelo pálido
CCD:	R _f = 0,61 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	73%

Produto: 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol (RP6**)**

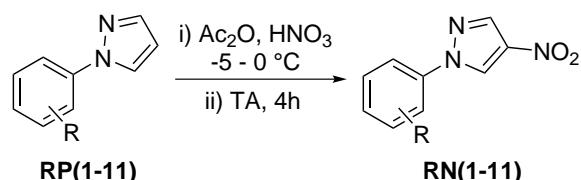
F.M.:	C ₉ H ₇ FN ₂
M.M.:	162,1674 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo amarelo pálido
CCD:	R _f = 0,63 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	94%
Infravermelho (Anexos – Figura 20): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3143, 3123, 3069, 1521, 1508, 1405, 1394, 1334, 1292, 1217, 1156, 1119, 1046, 1029, 936, 916, 883, 832, 816, 745, 655

Produto: 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (RP7**)**

F.M.:	C ₉ H ₇ BrN ₂
M.M.:	223,0730 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo amarelo pálido
CCD:	R _f = 0,62 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	84%
Infravermelho (Anexos – Figura 21): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3138, 3123, 1597, 1540, 1519, 1490, 1401, 1392, 1338, 1305, 1250, 1201, 1122, 1072, 1045, 1005, 932, 914, 823, 809, 751, 694

Produto: 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (RP11**)**

F.M.:	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
M.M.:	174,2030 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Óleo vinho
CCD:	R _f = 0,59 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	99%
Infravermelho (Anexos – Figura 22): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3141, 3123, 3003,, 2936, 2836, 1613, 1595, 1520, 1508, 1464, 1332, 1301, 1244, 1171, 1120, 1037, 1024, 937, 916, 882, 828, 798, 747, 657

4.1.2.2 2^a Etapa: Síntese dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**

R = H (**1**), 2,4-Cl (**2**), 3,5-diCl (**3**), 2,6-diCl (**4**), 4-Cl (**5**), 4-F (**6**), 4-Br (**7**), 2-NO₂ (**8**), 4-NO₂ (**9**), 2,4-diNO₂ (**10**), 4-OCH₃ (**11**)

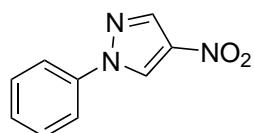
Esquema 29 – Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**.

As sínteses dos derivados 4-nitro-1-aryl-1*H*-pirazóis **RN(1-11)** foram conduzidas com base nos procedimentos descritos na literatura (BARREIRO et al., 2003; PUROHIT et al., 2014). Em um bêquer com gelo, colocou-se um tubo de ensaio e adicionou-se 0,5 mL de *anidrido acético* e, lentamente, 0,2 mL de *ácido nítrico 65% (m/v)*. Em um balão imerso em banho de gelo, acetona e NaCl, adicionou-se 1 mmol de **RP(1-11)** e, lentamente e sob agitação, gotejou-se a mistura nitrante, de modo que a temperatura se mantivesse entre -5 e 0 °C.

Após a adição, o banho de gelo foi retirado e o sistema foi deixado para aquecer até temperatura ambiente e, após atingir tal temperatura, foi agitado por 4 horas. Constatado o término da reação por CCD, verteu-se a mistura em um bêquer com gelo picado, observando-se a formação de um sólido amarelo. Filtrou-se o sólido e lavou-se com pequenas porções de água gelada. A recristalização do produto foi feita utilizando uma mistura adequada de água/etanol, obtendo-se os produtos **RN(1-11)** com rendimentos brutos entre 35 e 96%.

Em diversas tentativas de síntese, além da obtenção dos derivados propostos **RN(1-11)**, obtiveram-se produtos mononitrados em outras posições além da 4, e dinitrados, conforme discutido no item 5.2.2. Todavia, em todos os casos, o produto desejado foi o majoritário, exceto para o **RN11**, cujo produto majoritário foi o dinitrado **RN11b**. De modo a contornar a obtenção de produto dinitrados, uma adaptação na metodologia foi realizada, de modo que o banho de gelo não foi retirado na síntese do derivado **RN1**, deixando o sistema atingir a temperatura ambiente de maneira mais lenta. Essa adaptação mostrou-se ineficaz na síntese do **RN11**, gerando o derivado dinitrado **RN11b**.

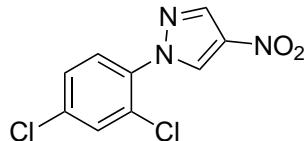
Produto: 1-fenil-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN1**)



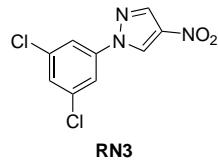
RN1

F.M.:	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂
M.M.:	189,1740 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido castanho em forma de agulha
CCD:	R _f = 0,49 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	84%
P.F.:	101 – 103 °C (lit. 128 °C (JĘDRYSIAK et al.,))
Infravermelho (Anexos – Figura 23): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3130, 3093, 1614, 1597, 1532, 1494, 1467, 1408, 1343, 1314, 1235, 1200, 1172, 1114, 1075, 1001, 945, 885, 853, 816, 748, 685
CG/EM (Anexos - Figura 34):	$m/z = 189,0$ (teórico = 189,1)

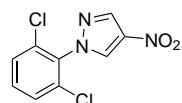
Produto: 1-(2,4-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN2**)

**RN2**

F.M.:	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂ Cl ₂
M.M.:	258,0580 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,41 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	94%
P.F.:	139 – 140 °C
Infravermelho (Anexos – Figura 22): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3125, 3103, 1586, 1527, 1512, 1441, 1410, 1321, 1262, 1222, 1196, 1130, 1038, 1031, 1003, 955, 880, 823, 803, 751, 681, 657
CG/EM (Anexos - Figura 35):	$m/z = 256,9$ (teórico = 257,0); $m/z [M+2] = 258,9$ (teórico = 259,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 45):	δ 7,57 (dd, 1H, ³ J _{5',6'} = 8,7 Hz; ⁴ J _{3',5'} = 2,4 Hz, H _{5'}); 7,61 (d, 1H, ³ J _{5',6'} = 8,7 Hz, H _{6'}); 7,90 (d, 1H, ⁴ J _{3',5'} = 2,4 Hz, H _{3'}); 8,28 (s, 1H, H ₅); 8,62 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 46):	δ 137,7 (C-4); 137,2 (C-5); 134,3 (C-2'); 132,9 (C-4'); 131,5 (C-3'); 129,6 (C-1'); 125,8 (C-3); 121,8 (C-5'); 118,6 (C-6')

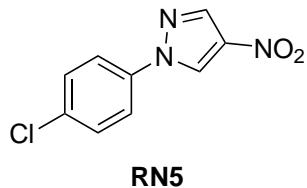
Produto: 1-(3,5-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (RN3)

F.M.:	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂ Cl ₂
M.M.:	258,0580 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,53 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	91%
P.F.:	132 – 134 °C
Infravermelho (Anexos – Figura 25): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3154, 3134, 3089, 1583, 1537, 1493, 1474, 1412, 1325, 1257, 1224, 1198, 1168, 1120, 1048, 1006, 956, 846, 814, 749, 664
CG/EM (Anexos - Figura 36):	m/z = 256,9 (teórico = 257,0); m/z [M+2] = 258,9 (teórico = 259,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 48):	δ 7,43 (t, 1H, ⁴ J _{2',4'} = ⁴ J _{4',6'} = 1,7 Hz, H _{4'}); 7,67 (d, 2H, ⁴ J _{2',4'} = ⁴ J _{4',6'} = 1,7 Hz, H _{6'} e H _{2'}); 8,28 (s, 1H, H ₅); 8,63 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 49):	δ 118,5 (C-2'/C-6'), 126,1 (C-3), 128,9 (C-4'), 136,7 (C-1'), 137,5 (C-5), 138,1 (C-4), 140,2 (C-3'/C-5')

Produto: 1-(2,6-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (RN4)

F.M.:	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂ Cl ₂
M.M.:	258,0580 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,51 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	96%
P.F.:	147 – 148 °C
Infravermelho (Anexos – Figura 26): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3142, 3129, 1568, 1533, 1508, 1491, 1440, 1401, 1310, 1245, 1184, 1166, 1157, 1077, 1000, 946, 874, 817, 783, 751, 730, 666
CG/EM (Anexos - Figura 37):	m/z = 256,9 (teórico = 257,0); m/z [M+2] = 258,9 (teórico = 259,0)

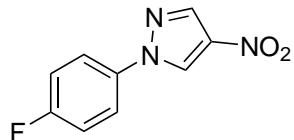
Produto: 1-(4-clorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN5**)



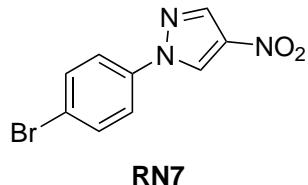
F.M.:	C ₉ H ₆ ClN ₃ O ₂
M.M.:	223,6160 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,57 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	35%
P.F.:	147 – 149 °C (lit. 162 – 166 °C (JĘDRYSIAK et al.,))
Infravermelho (Anexos – Figura 27): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3132, 1595, 1527, 1498, 1428, 1411, 1387, 1314, 1284, 1230, 1170, 1115, 1090, 1013, 1003, 942, 881, 827, 817, 750
CG/EM (Anexos - Figura 38):	$m/z = 223,0$ (t = 14,419 min; %A ² = 93,4); 222,9 (t = 14,929 min; %A = 6,6) (teórico = 223,0); $m/z [M+2] = 225,0$ (t = 14,419 min) e 224,9 (t = 14,929 min)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 51):	δ 7,51 (d, 2H, ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 8,9 Hz, H _{2'} e H _{6'}); 7,67 (d, 2H, ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 8,9 Hz, H _{3'} e H _{5'}); 8,27 (s, 1H, H ₅); 8,61 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 52):	δ 121,0 (C-3'/C-5'); 125,8 (C-3); 130,1 (C-2'/C-6'); 133,8 (C-1'); 134,6 (C-4'); 136,9 (C-5); 137,2 (C-4)

² %A = Porcentagem de área ocupada pelo pico em questão

Produto: 1-(4-fluorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN6**)

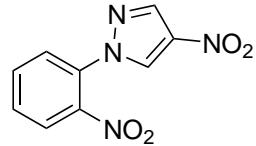
**RN6**

F.M.:	C ₉ H ₆ FN ₃ O ₂
M.M.:	207,1644 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,51 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	86%
P.F.:	116–118 °C (lit. 138–139 °C (JĘDRYSIAK et al.,))
Infravermelho (Anexos – Figura 28): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3129, 3069, 1603, 1530, 1516, 1505, 1455, 1409, 1319, 1298, 1235, 1211, 1161, 1103, 1064, 1021, 1005, 946, 873, 831, 816, 751, 656
CG/EM (Anexos - Figura 39):	$m/z = 207,0$ (t = 12,724 min; %A = 87,2); 207,0 (t = 13,244 min; %A = 12,8) (teórico = 207,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 55):	δ 7,23 (dd, 2H, ³ J _{3',F} = ³ J _{5',F} = 8,15 Hz; ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 9,0 Hz; H _{3'} e H _{5'}); 7,70 (dd, 2H, ⁴ J _{2',F} = ⁴ J _{6',F} = 4,5 Hz; ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 9,0 Hz, H _{2'} e H _{6'}); 8,26 (s, 1H, H ₅); 8,58 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 56):	δ 116,9 (d, ² J _{C-3',F} = ² J _{C-5',F} = 23,2 Hz, C-3'/C-5'); 121,9 (d, ³ J _{C-2',F} = ³ J _{C-6',F} = 8,5 Hz, C-2'/C-6'); 122,2 (d, ⁴ J _{C-1',F} = 8,5 Hz, C-1'); 125,9 (C-3); 136,8 (C-5); 137,4 (C-4); 162,4 (d, ¹ J _{C-4',F} = 248,2 Hz, C-4')

Produto: 1-(4-bromofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (RN7)

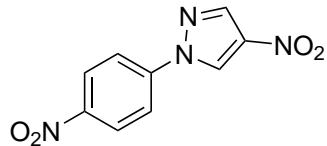
F.M.:	C ₉ H ₆ BrN ₃ O ₂
M.M.:	268,0700 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,55 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	84%
P.F.:	136 – 137 °C
Infravermelho (Anexos – Figura 29): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3132, 3113, 1596, 1529, 1494, 1449, 1415, 1401, 1339, 1313, 1282, 1230, 1194, 1170, 1113, 1071, 1001, 941, 880, 823, 816, 749, 724
CG/EM (Anexos - Figura 40):	$m/z = 267,0$ (t = 15,260 min; %A = 92,7); $267,0$ (t = 15,749 min; %A = 7,3) (teórico = 266,9); $m/z [M+2] = 269,0$ (t = 15,260 min) e $269,0$ (t = 15,749 min) (teórico = 269,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 57):	δ 7,61 (d, 2H, ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 9,0 Hz; H _{2'} e H _{6'}); 7,66 (d, 2H, ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 9,0 Hz, H _{3'} e H _{5'}); 8,27 (s, 1H, H ₅); 8,61 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 58):	δ 121,5 (C-3', C-5'), 120,1 (C-1'), 122,6 (C-4'), 125,9 (C-3), 133,2 (C-2',C-6'), 137,2 (C-5), 137,9 (C-4)

Produto: 1-(2-nitrofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN8**)

**RN8**

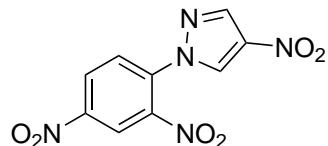
F.M.:	C ₉ H ₆ N ₄ O ₄
M.M.:	234,1710 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,62 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	77%
P.F.:	141 – 143 °C
Infravermelho (Anexos – Figura 30): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3140, 3119, 1610, 1589, 1531, 1504, 1456, 1409, 1355, 1327, 1291, 1235, 1191, 1174, 1093, 999, 949, 851, 819, 782, 749, 702
CG/EM (Anexos - Figura 41):	$m/z = 234,0$ (teórico = 234,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 60):	δ 7,62 (dd, 1H, ⁴ J _{4',6'} = 1,3 Hz; ³ J _{5',6'} = 7,9 Hz, H _{6'}); 7,71 (dt, 1H, ⁴ J _{3',5'} = 1,3 Hz; ³ J _{5',6'} = ³ J _{4',5'} = 7,9 Hz, H _{5'}); 7,80 (dt, 1H, ⁴ J _{4',6'} = 1,3 Hz; ³ J _{4',5'} = ³ J _{3',4'} = 7,9 Hz, H _{4'}); 8,06 (dd, 1H, ⁴ J _{3',5'} = 1,3 Hz; ³ J _{3',4'} = 7,9 Hz, H _{3'}); 8,27 (s, 1H, H ₅); 8,47 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 61):	δ 125,8 (C-3); 127,1 (C-5'); 129,5 (C-4'); 130,8 (C-6'); 132,2 (C-1'); 133,8 (C-3'); 137,5 (C-5); 137,6 (C-4); 144,7 (C-2')

Produto: 1-(4-nitrofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN9**)

**RN9**

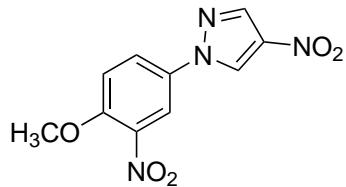
F.M.:	C ₉ H ₆ N ₄ O ₄
M.M.:	234,1710 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,78 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	94%
P.F.:	139 – 141 °C (lit. 162 – 163 °C (WALCZAK; GONDELA; SUWIŃSKI, 2004))
Infravermelho (Anexos – Figura 31): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3130, 3099, 1615, 1596, 1543, 1515, 1505, 1426, 1408, 1342, 1318, 1232, 1198, 1171, 1113, 1019, 940, 878, 853, 816, 748, 683
CG/EM (Anexos - Figura 42):	$m/z = 234,0$ (teórico = 234,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 63):	δ 7,96 (d, 2H, ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 9,3 Hz, H ₂ ' e H ₆ '); 8,34 (s, 1H, H ₅); 8,43 (d, 2H, ³ J _{2',3'} = ³ J _{5',6'} = 9,3 Hz, H ₃ ' e H ₅ '); 8,76 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 64):	δ 119,9 (C-2'/C-6'); 125,6 (C-3'/C-5'); 126,1 (C-3); 137,7 (C-5); 138,3 (C-4); 142,8 (C-1'); 147,1 (C-4')

Produto: 1-(2,4-dinitrofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN10**)

**RN10**

F.M.:	C ₉ H ₅ N ₅ O ₆
M.M.:	279,1680 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,79 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	95%
P.F.:	154 °C (lit. 162 – 163 °C (WALCZAK; GONDELA; SUWIŃSKI, 2004))
Infravermelho (Anexos – Figura 32): (Reflectância, $\bar{\nu}$ máx/cm ⁻¹):	3138, 3128, 3097, 1604, 1541, 1509, 1424, 1410, 1347, 1323, 1282, 1236, 1194, 1175, 1078, 1013, 947, 906, 882, 817, 748, 739, 721, 658
CG/EM (Anexos - Figura 43):	m/z = 279,0 (teórico = 279,0)
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Anexos – Figura 65):	δ 7,88 (d, 1H, ³ J _{5',6'} = 11 Hz, H _{6'}); 8,64 (dd, 1H, ³ J _{5',6'} = 11 Hz; ³ J _{3',5'} = 3,1 Hz, H _{5'}); 8,86 (d, 1H, ⁴ J _{3',5'} = 3,1 Hz, H _{3'}); 8,33 (s, 1H, H ₅); 8,56 (s, 1H, H ₃)

Produto: 1-(4-metoxi-3-nitrofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol (**RN11b**)



RN11b

F.M.:	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₅
M.M.:	264,1970 g.mol ⁻¹
Aspecto:	Sólido amarelo pálido (agulha)
CCD:	R _f = 0,55 (Hexano/acetato de etila 6:4)
Rendimento:	61%
P.F.:	138 – 140 °C
Infravermelho (Anexos – Figura 32): (Reflectância, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):	3139, 3113, 2952, 2847, 1625, 1531, 1508, 1442, 1409, 1357, 1323, 1284, 1265, 1221, 1187, 1083, 1036, 1012, 1003, 960, 875, 815, 748, 716, 686, 655
CG/EM (Anexos - Figura 44):	$m/z = 264,1$ (teórico = 264,1)
¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) (Anexos – Figura 66):	δ 4,02 (s, 3H, CH ₃), 7,47 (d, 1H, ³ J _{5',6'} = 9 Hz, H _{5'}), 8,12 (dd, 1H, ³ J _{5',6'} = 9 Hz, ⁴ J _{2',6'} = 3 Hz, H _{6'}), 8,34 (s, 1H, H ₅), 8,37 (d, 1H, ⁴ J _{2',6'} = 3 Hz, H _{2'}), 9,26 (s, 1H, H ₃)
¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD) (Anexos – Figura 68):	δ 57,8 (C-Me), 116,3 (C-6'), 118,2 (C-5'), 126,3 (C-3), 128,7 (C-2'), 133,1 (C-1'), 138,0 (C-5), 139,0 (C-4), 141,3 (C-4'), 153,7 (C-3')

4.2 Caracterização

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

- a. Determinação do ponto de fusão (**P.F.**): Os pontos de fusão foram determinados em triplicata no aparelho da marca *Fisatom, modelo 431*, sem correção, no Laboratório de Síntese Orgânica (LabSintO)/CEIIMB/UNIFEI — Itajubá;
- b. Espectroscopia na região do infravermelho (**IV**): Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no aparelho *Spectrum 100 da PerkinElmer, com sistema ATR* (diamante-ZnSe), com 16 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} , no Laboratório de Espectroscopia do CEIIMB e na Central Analítica/UNIFEI – Itajubá;
- c. Cromatografia à Gás acoplada à Espectrometria de Massas (**CG/EM**): Os cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo gasoso acoplado à um espectrômetro de massas da marca *Agilent, modelo 7890A*. A coluna utilizada foi *HP-5 da Agilent*, com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 μm . A injeção da amostra foi de 1 μL , 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;
- d. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (**RMN**): As espectroscopias de RMN de ^1H (500 MHz), ^{13}C (125 MHz) e DEPT-135 foram realizadas no instrumento *BRUKER Avance 500*, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou metanol deuterado (CD_3OD) como solventes e tetrametilsilano como padrão interno, na Plataforma Analítica (PMA) da FIOCRUZ/RJ.

4.3 Testes de atividade antiprotozoária

Os testes de atividade antileishmania e tripanomicida foram realizados na FIO-CRUZ/RJ, conforme procedimento descritos a seguir:

- a. Atividade antipromastigota (*L. amazonensis* e *L. infantum*) (Laboratório de Biologia de Tripanossomatídeos): Os compostos foram preparados em solução estoque 30 mM, diluídos em 100% de DMSO e levados ao vórtex por 10 segundos. A solução foi diluída em meio Schneider. As promastigotas de *L. amazonensis*, cepa MHOM/BR/77/LBT0016, e promastigotas de *L. infantum* foram cultivadas em meio Schneider pH 7,2, suplementado com 10% e 20% (v/v) de soro fetal bovino,

respectivamente, 100 g/mL de estreptomicina, e 100 U/mL de penicilina (*Sigma-Aldrich*) e armazenados em estufa de 26 °C (*Biochemical Oxygen Demand*).

De modo a quantificar a atividade *in vitro*, promastigotas de *L. amazonensis* (106 parasitos/mL) foram incubadas com concentrações crescentes dos compostos (3,12 – 200 µM) por 72 horas. O fármaco de referência foi a pentamidina (0,39 – 2,5 µM) e DMSO foi utilizado na diluição das amostras. A viabilidade foi determinada, adicionando-se 22 µL de resazurina a 500 µM por poço e as amostras foram incubadas por 3 h adicionais. Após esse tempo a fluorescência foi quantificada em 560 e 590 nm, excitação e emissão, respectivamente. O valor correspondente a metade da concentração inibitória máxima (IC₅₀) para cada curva foi determinado por regressão não linear logarítmica no programa GraphPad Prism 5.0.

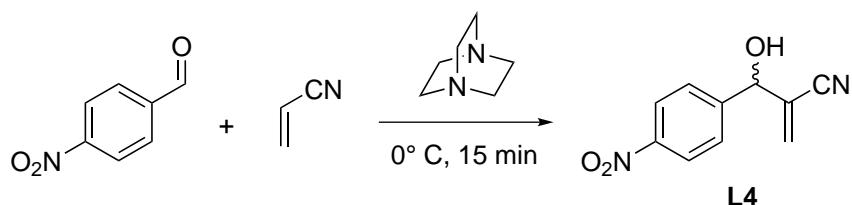
- b. Atividade tripanomicida (Laboratório de Ultraestrutura Celular): Um procedimento típico para avaliar a atividade contra formas epimastigotas do protozoário envolve o cultivo, à 28 °C, em caldo BHI suplementado com ácido fólico, hemina (150 µM) e 10% de soro fetal bovino. Para analisar os efeitos dos compostos, as formas epimastigotas (5.106 parasitos/mL) foram tratadas com concentrações diferentes dos derivados (50, 25 e 12,5 µM) no meio de cultura por 72 h. Os compostos foram guardados em uma solução de, no máximo, 10mM de DMSO e a concentração final de solvente não excede 1%. A interferência do heme na proliferação do parasito foi determinada tratando os parasitos por 72 h com diferentes concentrações (50, 12,5 e 6,25 µM). O efeito do tratamento foi determinado por contagem do número de parasitos/mL em uma câmara Neubauer e o IC₅₀ foi calculada usando probits. Como controle, a curva de crescimento foi feita no meio BHI contendo 1% DMSO.

5 Resultados e discussão

5.1 Série dos alil-1*H*-imidazóis (série L)

5.1.1 Síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila L4

A síntese do derivado 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila **L4** foi feita de acordo com a metodologia descrita no item 4.1.1.1, a partir de *p*-nitrobenzaldeído, acrilonitrila e DABCO (**Esquema 30**).



Esquema 30 – Esquema de síntese do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)propenonitrila **L4**.

O composto **L4** foi caracterizado por *espectroscopia na região do infravermelho* (**Figura 49, Anexos – Figura 1**) e está de acordo com os dados presentes na literatura (BARBOSA et al., 2009).

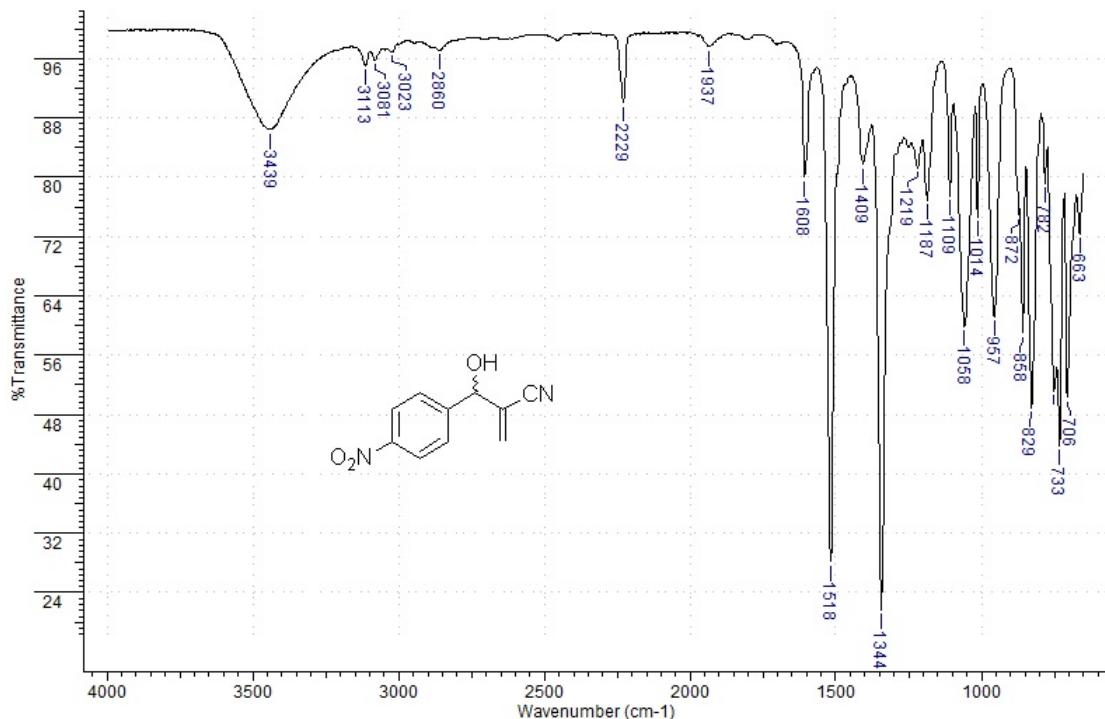


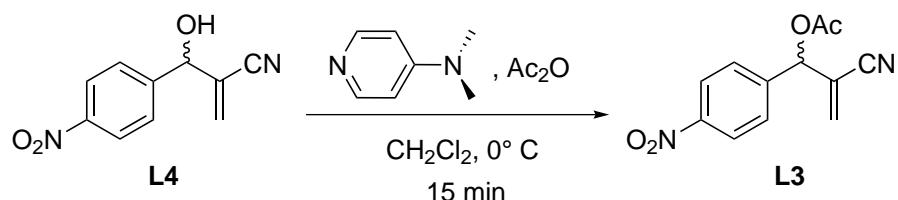
Figura 49 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **L4**.

Em 3439 cm^{-1} , foi identificada a banda correspondente ao estiramento da ligação O–H. As bandas na região de 3113 a 3023 cm^{-1} são relativas aos estiramendos das ligações C–H do anel benzênico e do carbono do alceno terminal ($\nu\text{ C–H}$). Foram também identificadas bandas em 2229 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C≡N, e nas regiões de 1518 e 1344 cm^{-1} , correspondentes aos estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, do grupo nitro (ν_{as} e $\nu_{\text{s}}\text{ NO}_2$).

Durante as diversas sínteses do aduto **L4**, observou-se que o produto ora era isolado como sólido amarelo (cujo ponto de fusão foi de 60 – 62°C), ora como óleo laranja, devido à resquícios de DABCO no produto. Uma otimização da metodologia foi feita na etapa de extração líquido-líquido, na qual utilizou-se uma solução de HCl 5% (v/v) ao invés de água destilada somente, no intuito de aumentar a solubilidade do catalisador na fase aquosa, aumentando os rendimentos obtidos (de aproximadamente 80% a cerca de 95%), tendo em vista que, caso o DABCO não fosse suficientemente solúvel, formava-se uma emulsão durante a extração líquido-líquido, fazendo com que parte do produto fosse adsorvida pelo catalisador.

5.1.2 Síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila **L3**

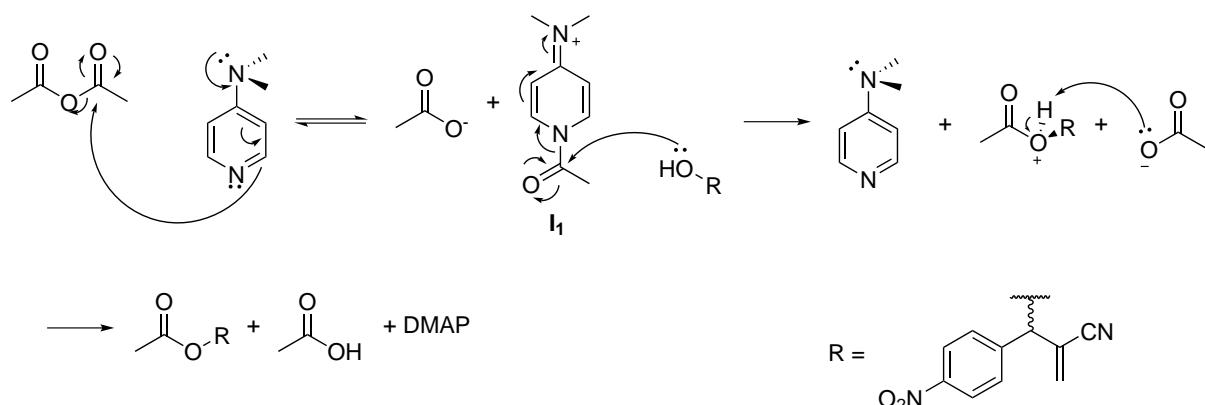
O acetato de Morita-Baylis-Hillman **L3**, foi sintetizado como descrito na literatura por Han *et al.* (HAN; KIM; LEE, 2009) (**Esquema 31**), utilizando o aduto **L4**, anidrido acético e *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) em diclorometano (metodologia detalhada em **4.1.1.2**).



Esquema 31 – Esquema de síntese do acetato de 2-carbonitrila-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ila **L3**.

Essa reação é uma esterificação catalisada pelo DMAP, onde ocorre a formação do íon acil-piridínio (**I₁**), que é mais reativo do que o próprio anidrido acético (**Esquema 32**). Esse mecanismo tem sido relatado extensivamente na literatura e acredita-se que o DMAP realiza uma substituição nucleofílica no carbono acílico, gerando **I₁** e, então, o álcool realiza uma transesterificação, liberando o DMAP e formando o éster desejado (SPIVEY; ARSENIYADIS, 2004; XU *et al.*, 2005).

Primeiramente, indo de encontro aos mecanismos típicos de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ac}$, com a formação de intermediários de geometria tetraédrica após o ataque ao grupo acila, o mecanismo dessa reação não apresenta, de fato, intermediários e prossegue de forma concertada (XU *et al.*, 2005).



Esquema 32 – Mecanismo de esterificação de álcoois catalisada por DMAP.

Embora o mecanismo mostrado pareça simples, alguns pontos devem ser discutidos de uma maneira mais detalhada. Primeiramente, a presença do substituinte dimetilamino na posição 4 do núcleo piridínico faz com que o DMAP seja mais nucleofílico do que a piridina em si, se tornando um melhor catalisador (como se pode perceber no ataque nucleofílico facilitado pela densidade eletrônica no anel aromático, que é aumentada pela presença do grupo amino).

Além disso, o fato do mecanismo ser concertado e sincronizado faz com que o ânion acetato, gerado concomitantemente à formação do cátion acilpiridínio **I₁**, seja o responsável pela desprotonação do álcool protonado gerado na reação.

Adicionalmente, embora o ácido acético possua um valor de pK_a menor do que o ácido conjugado do DMAP (4,76 e 9,2, respectivamente), a reação de acilação em questão é influenciada por outros fatores mais fortemente do que o pK_a, como a solubilidade do íon acilpiridínio, a mobilidade do par iônico formado e a competição entre nucleofilia e basicidade que ocorre nessa reação.

- O fato da solubilidade do íon **I₁** ser grande em solvente apolares já foi extensamente documentado na literatura e, por ser um dos fatores que acelera a reação, o uso de solventes como CH₂Cl₂ acelera a reação.
- A utilização do anidrido acético gera o ânion acetato como grupo abandonado, fazendo com que o par iônico formado apresente uma mobilidade relativamente alta e, simultaneamente, uma reatividade alta.
- Como a diferença entre os valores de pK_a, citados anteriormente, é menor do que cinco, que é o valor estimado para uma reação ácido-base efetiva ocorrer, e levando em consideração que o DMAP apresenta uma nucleofilia mais pronunciada do que basicidade, a probabilidade de que este seja completamente protonado e desativado antes que a reação reinicie é baixa.

Analizando o espectro na região do infravermelho do produto, mostrado na **Figura 50 (Anexos – Figura 2)**, pode-se perceber que a banda correspondente ao estiramento da ligação O–H (região de 3439 cm^{-1}), presente em **L4**, não foi identificada em **L3**, ao passo que foi observada uma banda intensa na região de 1750 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C=O de carbonilas de ésteres, acompanhada de duas bandas intensas em 1216 e 1035 cm^{-1} , referentes aos estiramento do grupo C–C(O)–O–C e do grupo C–O–C, respectivamente. As bandas na região de 2958 a 2873 cm^{-1} são referentes aos estiramentos das ligações C–H do carbono sp^3 do grupo acetila. As bandas relativas ao estiramento da ligação C≡N e do grupo nitro (ν_{as} e ν_s NO₂), presentes na matéria-prima **L4**, se mantiveram.

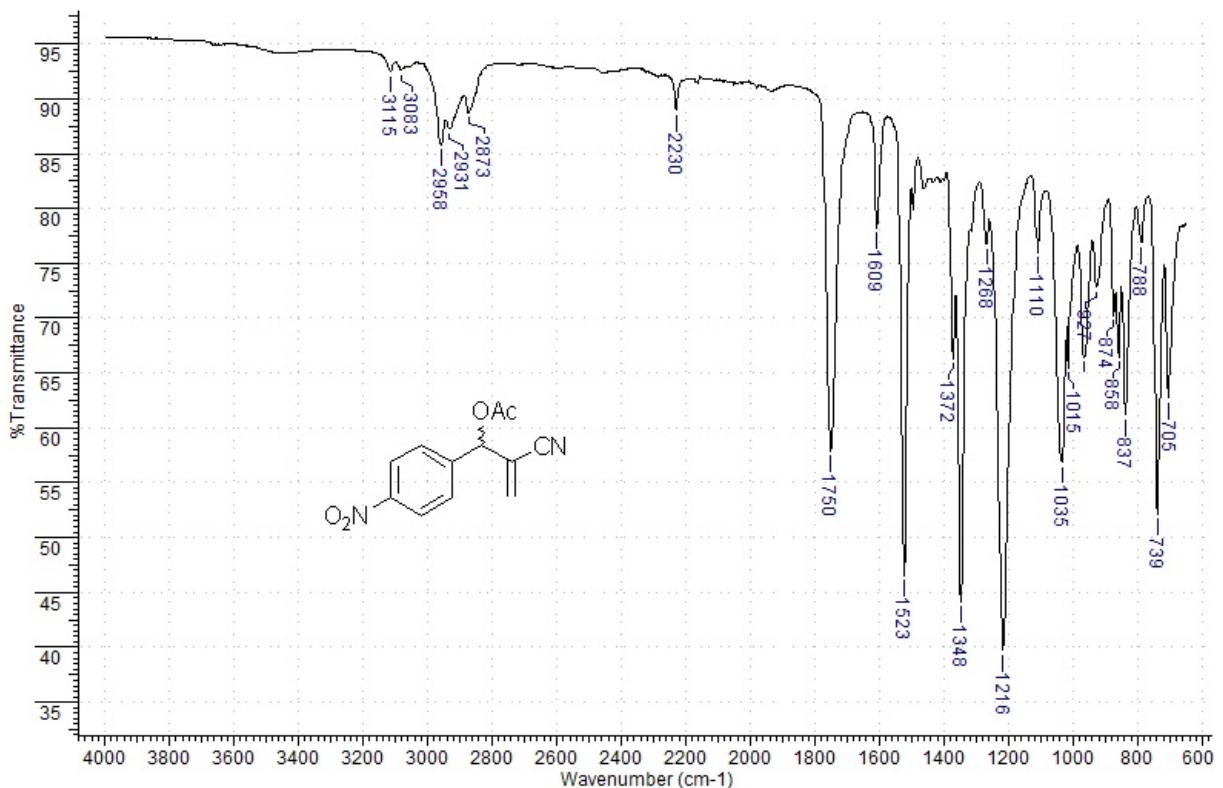


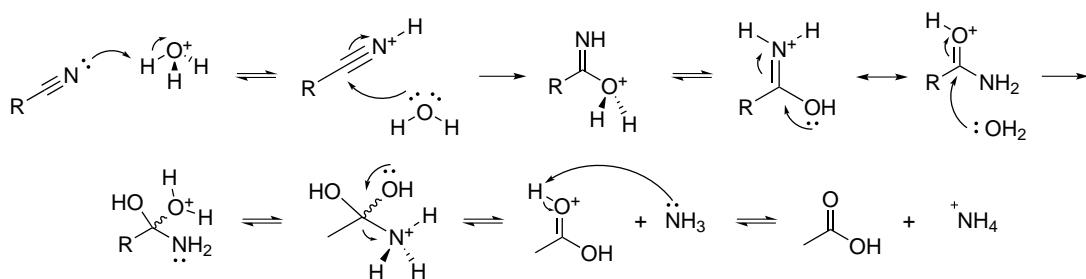
Figura 50 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}}\cdot\text{cm}^{-1}$) do composto **L3**.

Em todas as sínteses realizadas para obtenção de **L3**, o produto foi isolado como óleo de coloração amarela a marrom. Contudo, após a purificação por coluna, o produto adquiriu coloração amarelo pálida, todas as vezes que foi purificado.

Durante a síntese, percebeu-se também que era necessário sintetizar e purificar o produto o mais rápido possível, devido ao ácido gerado no final da síntese e ao caráter ácido da coluna cromatográfica em si, principalmente, promoverem a hidrólise do grupo nitrila (**Esquema 33**), proporcionando rendimento baixos (cerca de 60%).

Tal hidrólise pode ser comprovada pela análise do espectro no infravermelho do resíduo de uma coluna cromatográfica realizada, mostrado na **Figura 51 (Anexos – Figura 3)**, onde identificou-se uma banda larga (“serrilhada”) na região de 3354 a 2853

cm^{-1} , característica do estiramento da ligação O–H de ácidos carboxílicos (ν O–H), onde as interações intermoleculares (ligações de hidrogênio) são intensas, já que dímeros de ácidos carboxílicos são estáveis (Esquema 34); além disso, a banda referente ao estiramento do grupo nitrila, em 2229 cm^{-1} , está diminuída, quase coincidindo com a linha base do espectro. Por fim, pode-se observar bandas na região de 1747 cm^{-1} , que são típicas de estiramento de C=O de ácidos.



Esquema 33 – Mecanismo de hidrólise ácida de nitrilas.

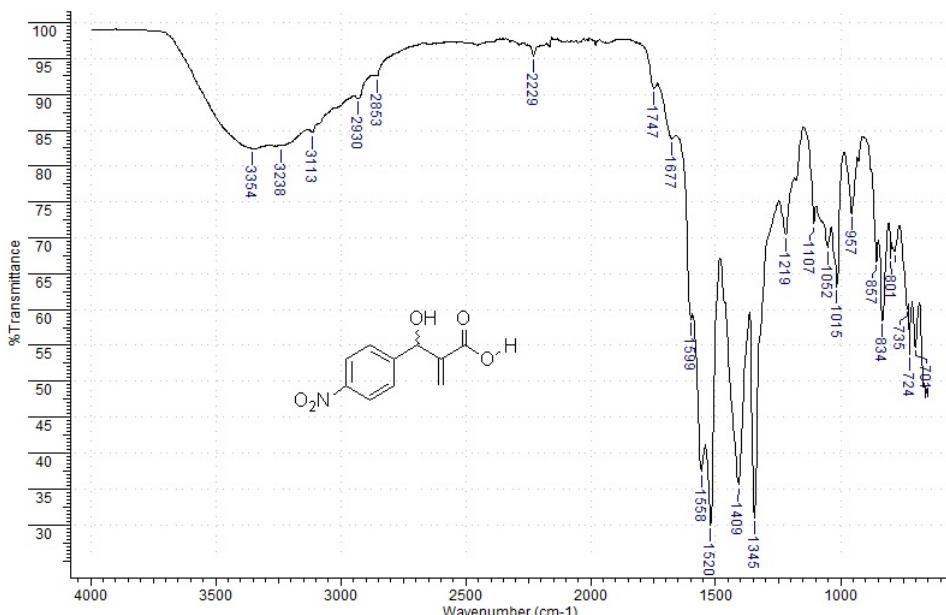
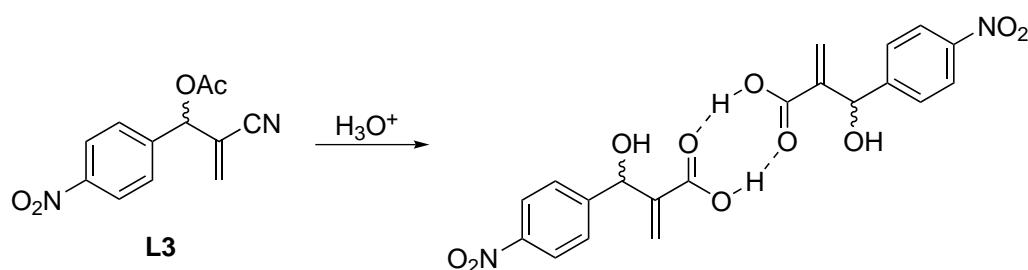


Figura 51 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do ácido 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]acrílico.



Esquema 34 – Esquema geral da hidrólise ácida do produto L3, produzindo dímero do ácido carboxílico correspondente.

Após a purificação do produto, percebeu-se, através de análises de CG/EM (Anexos – Figuras 4 e 5), a presença de dois compostos (fato também observado pela CCD), como mostra a **Figura 52**. Os espectros de massas de ambos os picos apresentam, praticamente, os mesmos padrões de fragmentação (**Figura 53**), sugerindo uma semelhança estrutural entre os dois compostos. Sendo assim, atribuiu-se aos dois picos do cromatograma a presença de dois regioisômeros, **L3** e **L3a**, que, possivelmente, se interconvertem através de um mecanismo tipo-pericíclico, como mostrado no **Esquema 35**.

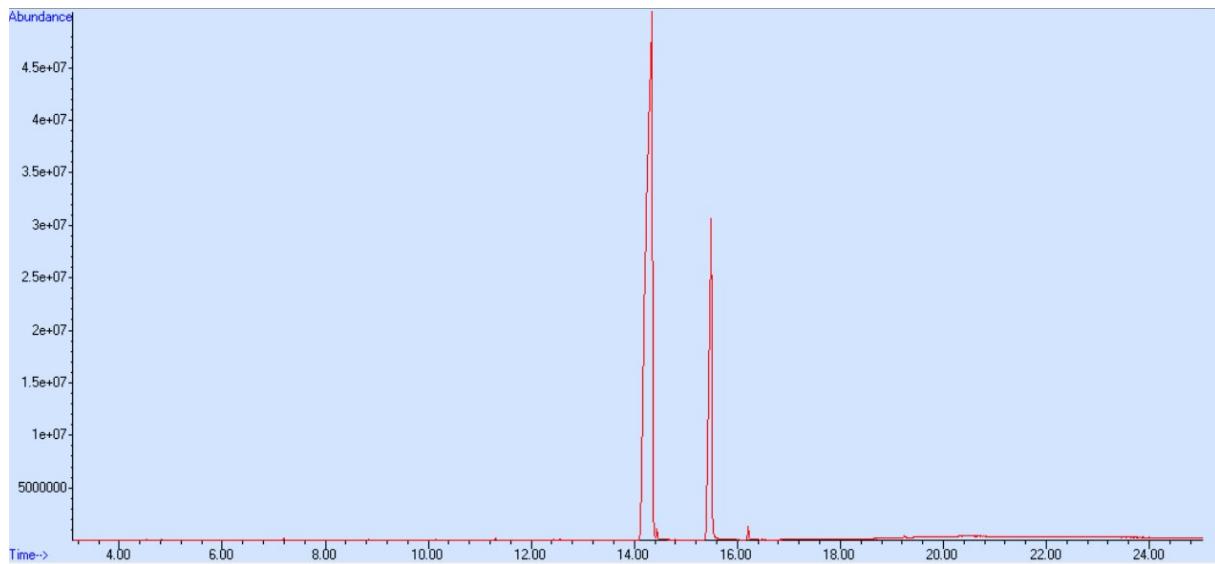


Figura 52 – Cromatograma do composto **L3**.

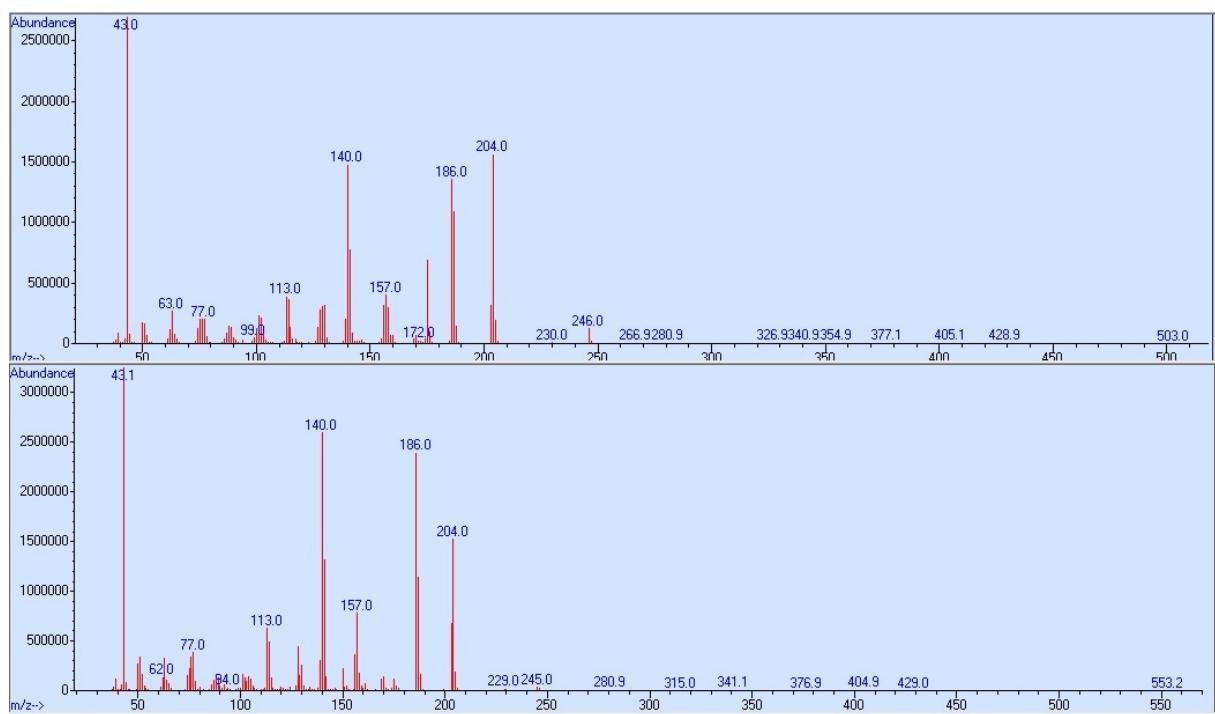
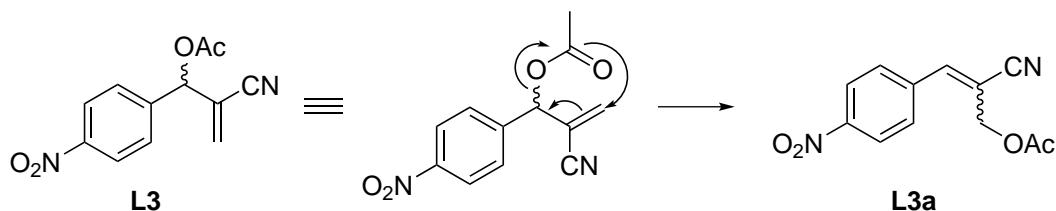
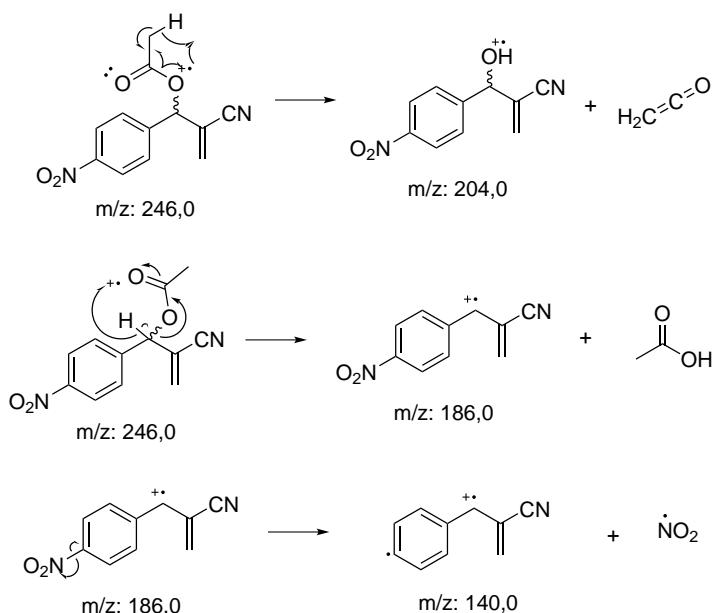


Figura 53 – Espectros de massas associados ao cromatograma mostrado na **Figura 52**.



Esquema 35 – Mecanismo proposto para a conversão de **L3** em **L3a**.

Analizando os espectros de massas, não foi observado o pico do íon molecular em $m/z = 246,0$ com intensidade significante. Todavia, pode-se observar picos com $m/z = 204,0$, $m/z = 186,0$ e $m/z = 140,0$ (Figura 53). O padrão de fragmentação e os substituintes eliminados por **L3** são mostrados no **Esquema 36**.



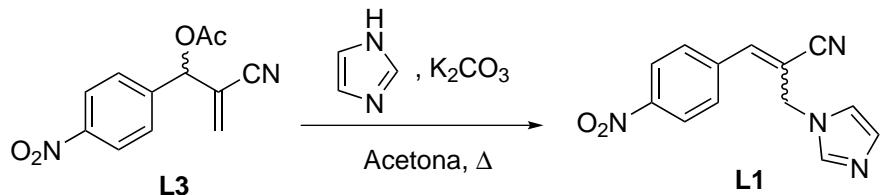
Esquema 36 – Padrão de fragmentação do composto **L3**.

Como se pode perceber, ambos os espectros possuem padrões de fragmentação similares. Primeiramente, o fragmento com $m/z = 204,0$ corresponde à perda de um fragmento ceteno ($\text{H}_2\text{C}=\text{C=O}$) pela transferência do átomo de hidrogênio α -carbonílico para o átomo de oxigênio ligado ao carbono sp^3 , ao mesmo tempo que ocorre a clivagem da ligação C–O. A fragmentação com $m/z = 186,0$ é relativa à eliminação de uma molécula de ácido acético via transferência do átomo de hidrogênio β -carbonílico e clivagem da ligação C–O. Por fim, a formação do fragmento com $m/z = 140,0$ origina da perda do radical NO_2 , por clivagem α (Esquema 36).

5.1.3 Síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1**

Para a síntese do composto **L1** a partir de **L3**, várias metodologias diferentes foram pesquisadas e utilizadas (DREWES; HORN; RAMESAR, 2000; LI et al., 2000a; PATRA

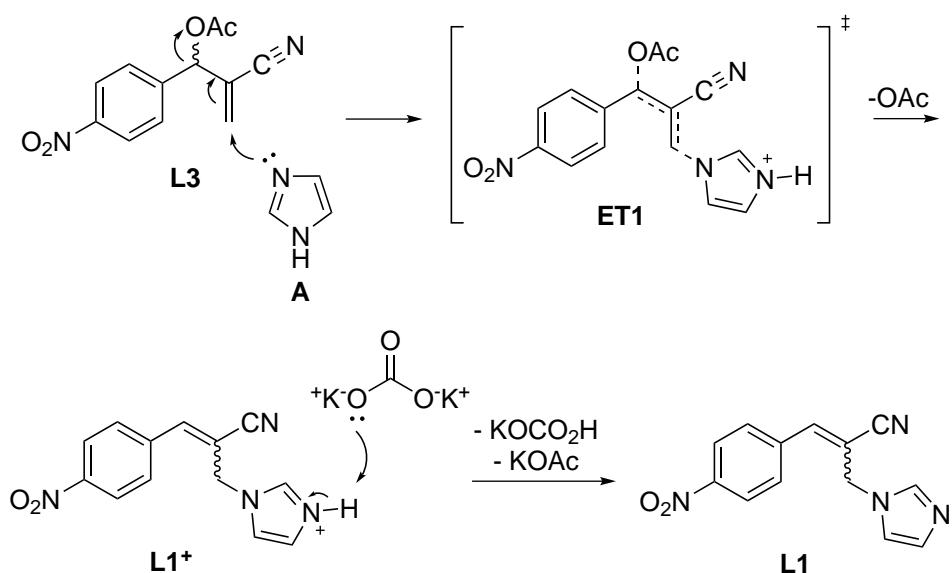
et al., 2002; RODRIGUES et al., 2014; YADAV et al., 2005). Dentre essas metodologias, percebeu-se que os solventes utilizados não seguiam um padrão (os autores descrevem sínteses utilizando solventes polares tanto próticos como apróticos), bem como a temperatura empregada (algumas metodologias descrevem uso de refluxo, mas a maioria utiliza apenas temperatura ambiente). A metodologia empregada, por fim, é detalhada no item **4.1.1.3 (Esquema 37)**.



Esquema 37 – Esquema de síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propononitrila **L1**.

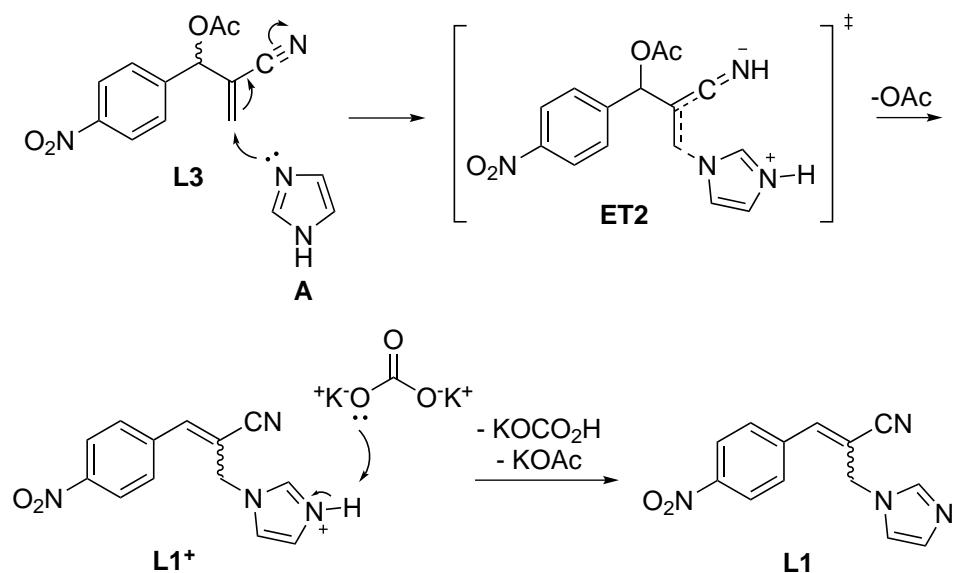
5.1.3.1 Aspectos mecanísticos da reação de obtenção de **L1**

Mecanicamente, a obtenção de **L1** pode seguir por alguns caminhos, como do tipo S_N2' , mostrado no **Esquema 38**. Primeiramente, o imidazol **A** realiza a substituição bimolecular com deslocamento alílico (S_N2') no acetato de MBH **L3**, gerando **L1⁺** através do estado de transição **ET1** com liberação do ânion acetato; em seguida, o carbonato abstrai o próton do cátion imidazolínio formado, gerando **L1** e liberando bicarbonato de potássio e acetato de potássio. Vale ressaltar que, como o pK_a do bicarbonato de potássio é menor do que do imidazol (10,3 e 18,6 (DMSO), respectivamente), a desprotonação deve ocorrer depois da formação do cátion imidazólio, cujo pK_a é igual a $\sim 6,95$.

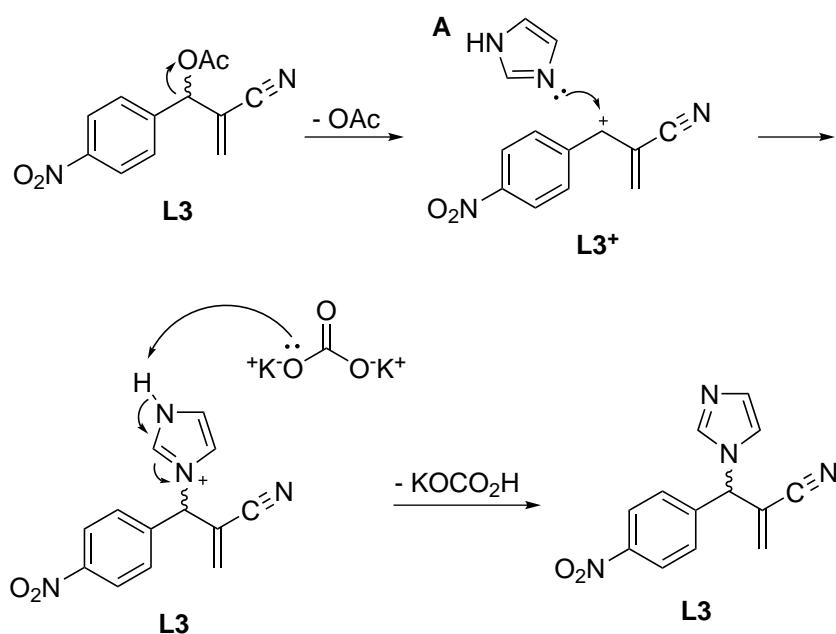


Esquema 38 – Mecanismo proposto da reação via S_N2' do **L3** com imidazol.

Embora o mecanismo mostrado seja plausível no que diz respeito ao caminho mais provável da reação, especula-se que este não seja o único, já que este levaria à formação de um único produto, e as análises de CG/EM, principalmente, mostram que há a formação de mais de um produto reacional. Sendo assim, levando em consideração as condições reacionais empregadas, mostradas na **Tabela 1**, supõe-se que a reação possa acontecer por outros dois caminhos reacionais que competem entre si e com o S_N2' citado, que serão mostrados no **Esquema 39** e **Esquema 40**. Os três mecanismos serão discutidos com mais detalhe posteriormente.



Esquema 39 – Mecanismo proposto da reação via adição de Michael assistida de **L3** com imidazol.



Esquema 40 – Mecanismo proposto da reação via S_N1 de **L3** com imidazol.

Como dito anteriormente, acredita-se que os três mecanismos estejam em competição e, sendo assim, as condições empregadas tiveram como objetivo favorecer a primeira (S_N2') no lugar das outras duas. Sendo assim, serão mostrados fatores abaixo que corroboraram essa intenção.

- a. O uso de altas temperaturas favorece a maior porcentagem do produto **L1** pelos dois primeiros mecanismos, já que ele possui uma ligação dupla com três substituintes além da conjugação entre o grupo nitrila e o anel benzênico, sendo o produto termodinâmico da reação. O produto **L2**, por sua vez, possui dois substituintes e é o produto cinético da reação;
- b. O caminho S_N2' é o mais favorável energeticamente pois envolve a interação do nucleófilo imidazol, que é intermediário na escala de acidez a basicidade de Pearson (comparável com a piridina), com o átomo de carbono β de um sistema α,β -insaturado (propenonitrila), que é macio. O caminho S_N1 seria pouco provável, considerando apenas dureza e maciez das espécies, já que o carbocáton é uma espécie mais dura do que um carbono β de um sistema α,β -insaturado;
- c. A formação de **L2** pela terceira rota sintética é pouco provável já que, embora o carbocáton C_{bn} seja benzílico (sendo classicamente estabilizado pela conjugação com anel aromático adjacente), o substituinte nitro na posição 4 do anel o desestabiliza. Embora a formação de **L2** possa ocorrer através de um mecanismo *tandem* S_N2'/S_N2' , tal evento é pouco provável pois o mesmo é menos estável do que **L1**;
- d. O emprego de solventes polares apróticos (solventes principais das metodologias) desfavorecem tal caminho, pois dificultam a ionização do substrato para a formação do carbocáton. No caso da utilização de água (metodologia **F**), solvente polar prótico, nas metodologias, a proporção molar entre **L3** e a água pode ser alta o suficiente para gerar condições que propiciem mecanismos iônicos, como o terceiro, gerando **L2**.

5.1.3.2 Resultados e discussão das metodologias empregadas

A **Tabela 2** mostra as metodologias utilizadas no que diz respeito ao uso de solventes, temperaturas, tempos de reação e rendimentos.

Dentre as seis metodologias testadas, somente duas apresentaram resultados satisfatórios: as metodologias **E** e **F**, ambas utilizando acetona como solvente e empregando refluxo.

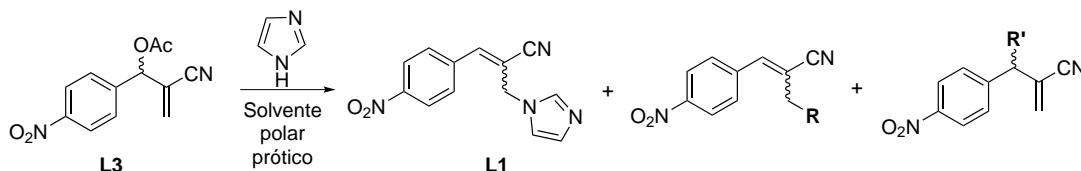
Primeiramente, utilizou-se metodologias à temperatura ambiente e solventes polares apróticos ou misturas dos mesmos com água (solvente polar prótico), como se pode perceber nas entradas **A–D**. Todas as reações fazendo uso das condições **A–D** apresentaram problemas em comum: a estagnação da reação após uma mudança de coloração,

identificada por análise de CCD, e a dificuldade de solubilização total do carbonato de potássio.

Tabela 2 – Metodologias empregadas **A–F** nas sínteses do composto **L1**

Metodologia	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
A	DMF	TA	3 dias	n.a. ²
B	Acetona/H ₂ O 1:1	TA	14 h	Traço
C	THF/H ₂ O 5:1	TA	3,5 h	n.a.
D	H ₃ CCN/H ₂ O 5:1	TA	16 h	n.a.
E	Acetona	Refluxo	1,5 h	73%
F	Acetona/H ₂ O 1:0,2	Refluxo	1,5 h	75%

O uso de solventes apróticos foi necessário por dois motivos: como mencionado, a reação prossegue via mecanismo S_N2', ou seja, uma substituição nucleofílica bimolecular com deslocamento alílico e pelo fato de solventes polares próticos como água e álcoois (ex.: etanol e metanol) serem nucleofílicos o suficiente para realizarem S_N2', assim como S_N1 no carbono benzílico, ao invés do imidazol, gerando subprodutos, como mostra o **Esquema 41**.



R = Substituinte proveniente do solvente, como -OH, -OMe, -OEt, etc.

R' = Substituinte proveniente da reação do tipo S_N1, como o imidazol ou **R**

Esquema 41 – Possíveis subprodutos de **L1** utilizando solventes polares próticos.

5.1.3.3 Resultados e discussão das metodologias **A–D**

Após as sínteses utilizando as metodologias **A–D**, os produtos foram analisados (sem purificação), primeiramente, por espectroscopia na região do infravermelho. Observou-se, na CCD, a presença de 3 manchas: uma referente ao imidazol (na base da placa cromatográfica), outra ao produto **L1** e outra ao material de partida **L3**. Os resultados das análises por espectroscopia na região do IV (**Anexos – Figura 6**) comprovaram a estagnação da reação, sendo observadas bandas referentes ao produto e aos reagentes presentes no meio reacional, como se pode ver no espetro da **Figura 54**, proveniente da análise do produto obtido pela metodologia **B**. Os espetros obtidos pelas metodologias **A**, **C** e **D** foram similares.

² Rendimento não aplicável

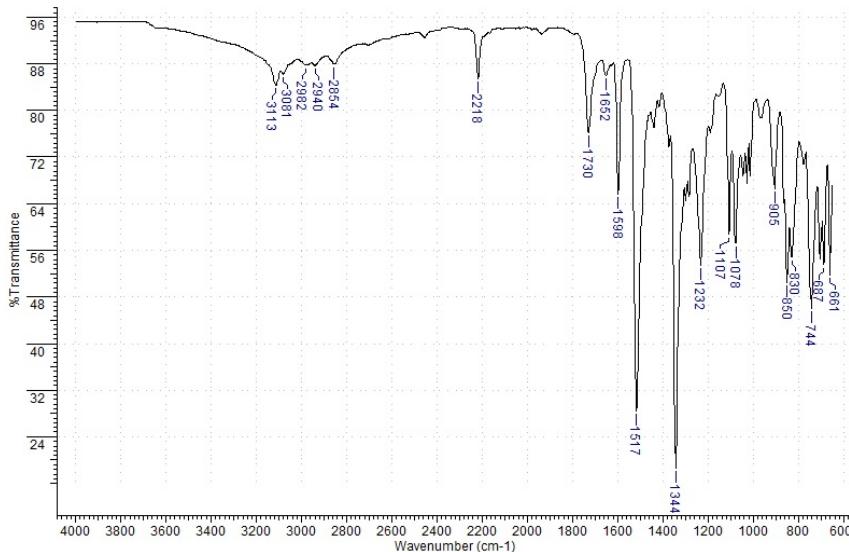


Figura 54 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do produto obtido pela metodologia B.

As bandas na região de 2218 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$, e nas regiões de 1517 e 1344 cm^{-1} , referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro, respectivamente, indicam a presença do material de partida **L3** e/ou do produto **L1**, ou seja, não podem ser utilizadas para avaliar a ocorrência da reação. Contudo, o estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ da carbonila presente no acetato de partida corresponde à banda na região de 1730 cm^{-1} do espectro. O estiramento da ligação $\text{C}=\text{N}$, presente no imidazol e/ou **L1**, é relativo à banda em 1598 cm^{-1} .

A análise do cromatograma gerado pela CG/EM dos produtos mostrou uma grande quantidade de compostos (**Figura 55**).

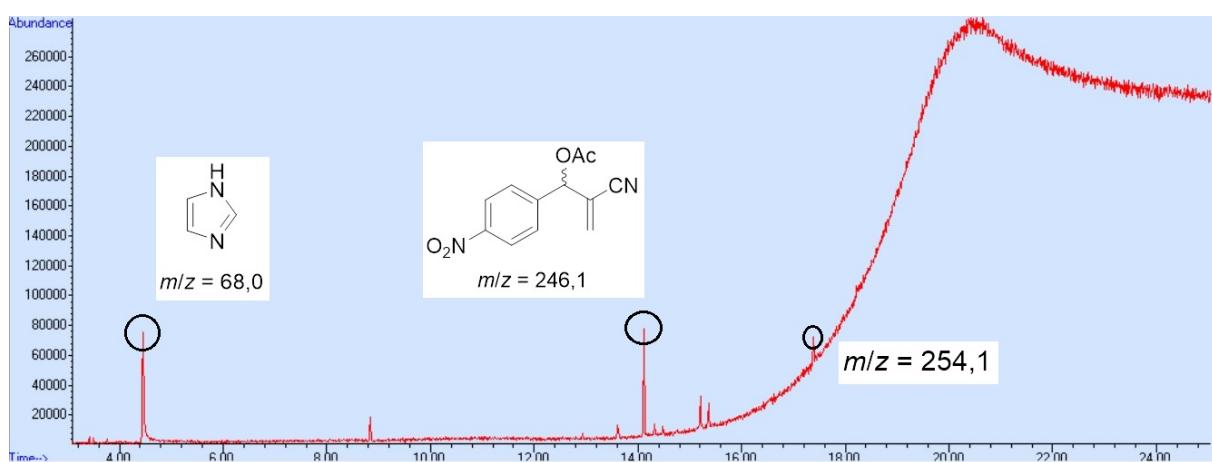


Figura 55 – Cromatograma do produto obtido pela metodologia B.

Mesmo com a grande quantidade de picos, o perfil da CCD mostrou praticável a tentativa de isolar o composto por coluna cromatográfica, tendo em vista que o último pico do cromatograma apresentou $m/z = 254,0$, correspondente à mesma relação m/z do produto desejado (**L1**). Após a purificação, conseguiu-se obter quantidades suficientes

para realizar uma nova análise de CG/EM (**Anexos – Figura 7**), cujo cromatograma gerado é mostrado na **Figura 56** e, surpreendentemente, observou-se a presença de três substâncias (possivelmente, **L1** e seu diastereoisômero, e **L2**).

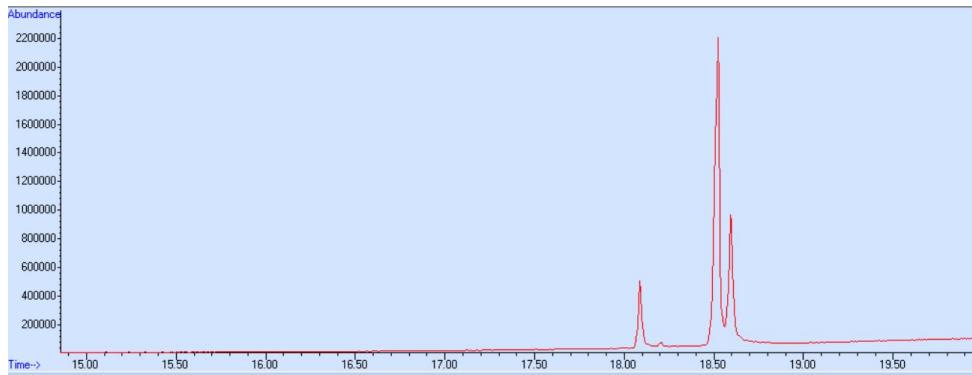


Figura 56 – Cromatograma do produto obtido pela metodologia **B** após coluna cromatográfica.

Os espectros de massas mostraram que cada um dos 3 picos do cromatograma apresentaram a mesma relação $m/z = 254,0$, idêntica a teórica do derivado **L1** e um padrão de fragmentação similar, envolvendo picos com valores de $m/z = 226,0; 210,0$ e $180,0$ (**Figura 57**).

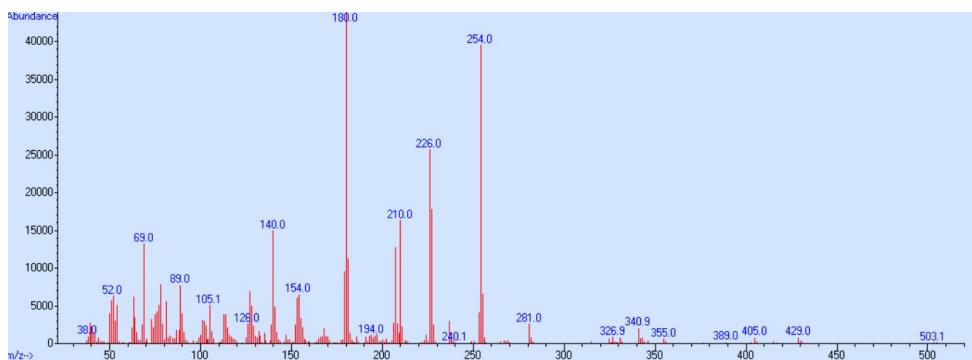
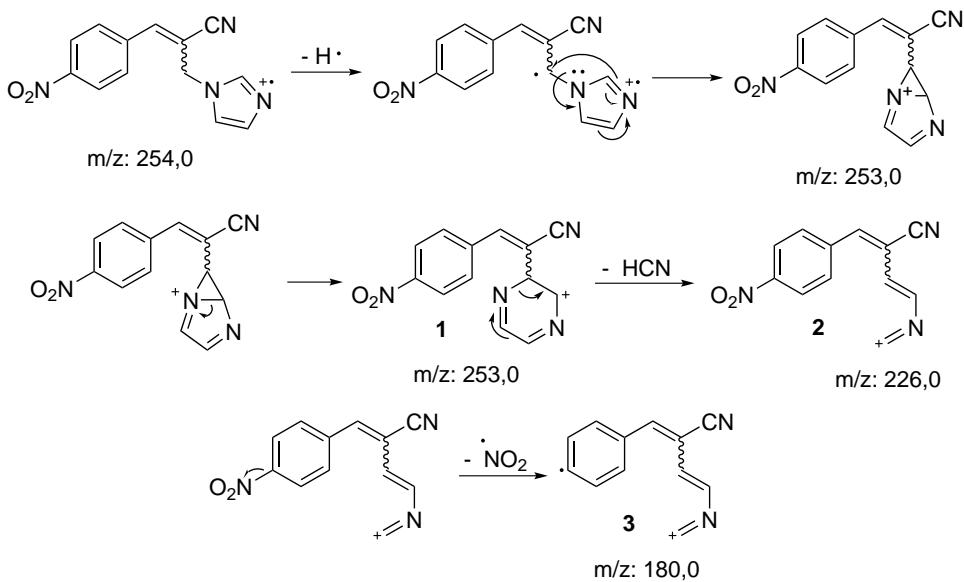


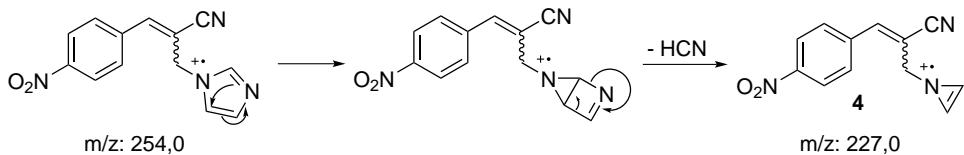
Figura 57 – Espectro de massas associado ao cromatograma mostrado na **Figura 56** (18,090 min).

A molécula **L1** sofre inicialmente um rearranjo similar ao da formação do *íon tropílio* em cátions benzílicos, originando o fragmento pirazínico **1** ($m/z = 253,0$) através da perda de $\text{H}\cdot$; sequencialmente, a perda de HCN gera o fragmento **2** ($m/z = 226,0$). A clivagem α ao grupo nitro do anel benzênico, expulsando $-\text{NO}_2$, gera o fragmento **3** ($m/z = 180,0$) (**Esquema 42**).

Além disso, **L1**, através da perda de HCN diretamente, gera o fragmento azirenila **4** ($m/z = 227,0$), que pode ser observado no espectro, embora não tenha sido marcado (**Esquema 43**).



Esquema 42 – Padrão de fragmentação do composto **L1**, originando os fragmentos **1**, **2** e **3**.



Esquema 43 – Fragmentação do composto **L1**, originando o fragmento **4**.

Utilizou-se como exemplo os espectros obtidos pelas análises do produto gerado pela metodologia **B** pois esta apresentou os melhores resultados dentre **A–D**. A síntese através da metodologia **A** sequer solubilizou o carbonato de potássio, assim como **C** e **D**, fazendo com que a mancha relativa ao produto **L1** ficasse fraca, mesmo após longos períodos de reação.

5.1.3.4 Resultados e discussão das metodologias **E/F**

Com objetivo de gerar o produto desejado em maior rendimento e, consequentemente, com menor porcentagem de subprodutos, decidiu-se testar as metodologias **E/F**, uma vez que **A–D**, empregadas à temperatura ambiente com modificação de solventes, não geraram resultados satisfatórios.

Dessa forma, ficou evidente que o aumento da temperatura favorece a reação $\text{S}_{\text{N}}2'$, aumentando a população de moléculas de imidazol (ou, no caso, imidazolato) que possuem energia para reagir, assim como aumenta a solubilidade do K_2CO_3 , fazendo com que a desprotonação do heterociclo ocorra de forma satisfatória.

Além da mudança de temperatura, decidiu-se utilizar acetona somente, ao invés dos solventes previamente utilizados, pois os resultados com acetona/água (metodologia **B**) se mostraram os melhores dentre os obtidos com as outras misturas e percebeu-se

que, utilizando algumas gotas (3 a 4) de água e radiação ultrassom (durante 15 minutos a 60 °C), o carbonato de potássio solubiliza mais rapidamente.

Ao realizar a síntese utilizando **E/F**, notou-se uma série de mudanças na parte experimental e nos resultados analíticos: o material de partida foi consumido completamente; a mistura reacional homogenizou; e a coloração do produto obtido após a coluna cromatográfica, assim como seu aspecto, foram mais condizentes com a literatura (RODRIGUES et al., 2014)), sendo um óleo laranja. A metodologia **F**, em especial, gerou os melhores resultados e as análises realizadas utilizando-a serão discutidas a seguir.

A análise por espectroscopia no IV (**Anexos – Figura 8**) mostrou importantes mudanças entre **E/F** e **A–D** (**Figura 58**). A banda relativa ao estiramento da ligação C=O não foi observada na região de 1740 cm⁻¹, indicando o consumo do material de partida **L3**. Pode-se notar que as bandas referentes aos estiramentos do grupo nitro se mantiveram em 1518 cm⁻¹ e 1345 cm⁻¹, assim como a referente ao grupo nitrila em 2218 cm⁻¹, como esperado. Por fim, a banda em 1598 cm⁻¹, relativa ao estiramento da ligação C=N do imidazol, foi observada.

A análise por CG/EM, após coluna cromatográfica (**Anexos – Figura 9**), gerou um cromatograma sem subprodutos, como se pode ver na **Figura 59**. O padrão de fragmentação do pico em questão, como esperado, foi igual ao discutido anteriormente para a metodologia **B**, sendo possível observar os fragmentos com *m/z* = 226,0; 210,0 e 180,0 (**Figura 60**).

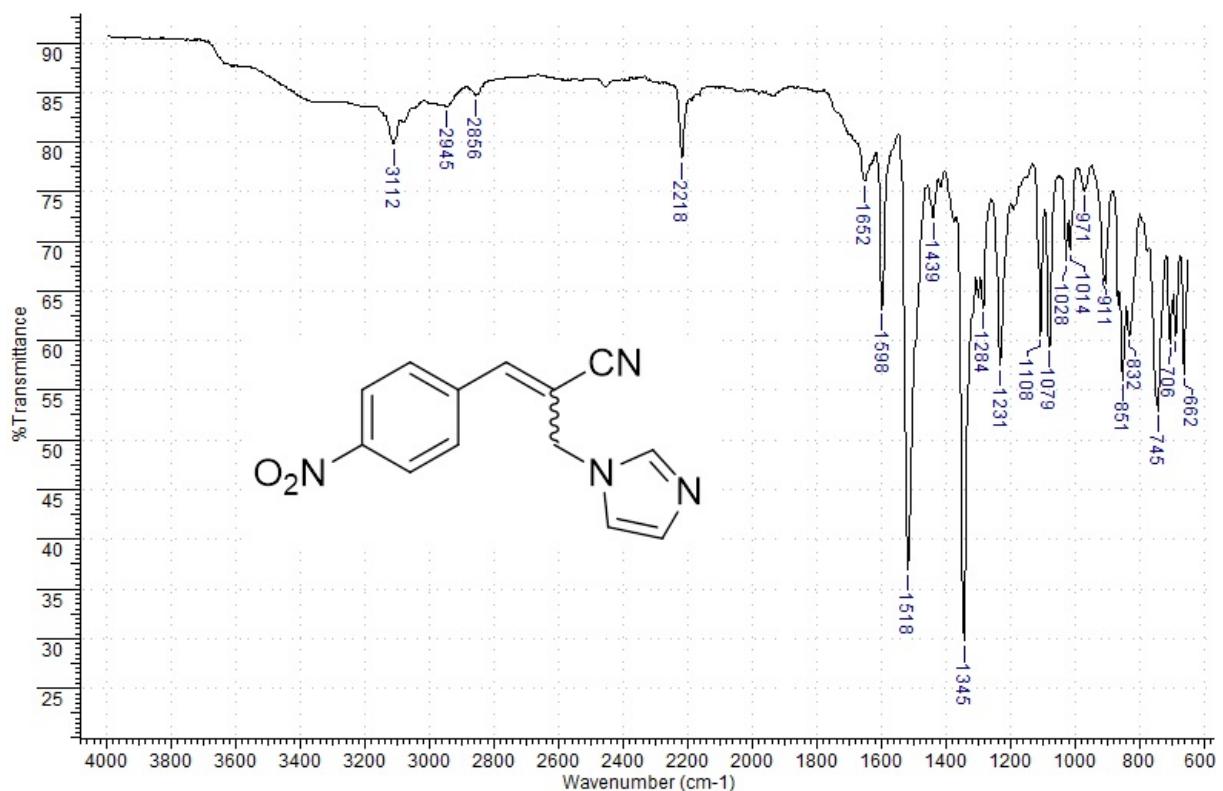


Figura 58 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **L1** (metodologia **F**).

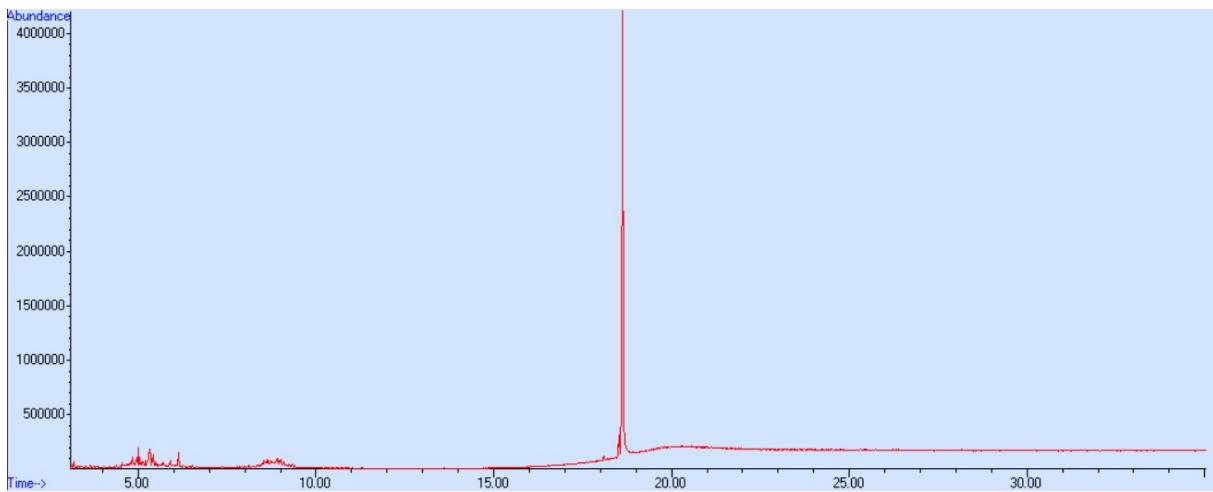


Figura 59 – Cromatograma do produto obtido pela metodologia F.

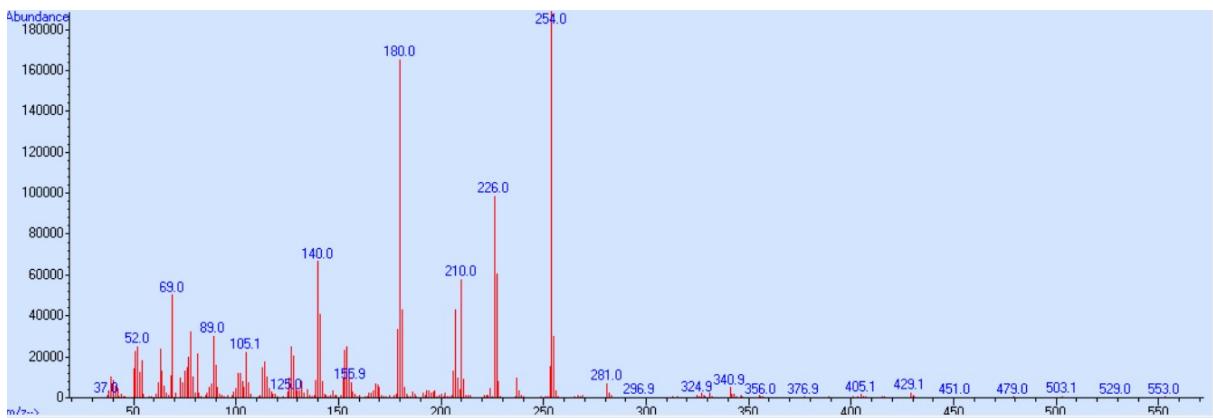


Figura 60 – Espectro de massas associado ao cromatograma mostrado na **Figura 59**.

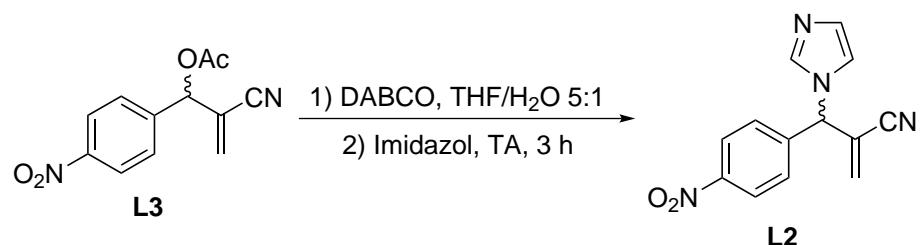
De modo a elucidar completamente a estrutura do produto obtido pela metodologia F, se faz necessária análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), que é capaz de determinar a posição da ligação dupla na molécula, diferenciando **L1** dos subprodutos mencionados no item **5.1.3.2**.

5.1.4 Síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)propenonitrila **L2**

A síntese do derivado **L2** foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura por Zhang, Wang e Li (LI et al., 2000b), utilizando o derivado **L3** como substrato, adicionando DABCO primeiramente, em uma solução de THF/H₂O 5:1, e posteriormente imidazol, como detalhado em **4.1.1.4 (Esquema 44)**.

5.1.4.1 Aspectos mecanísticos da reação de obtenção de **L2**

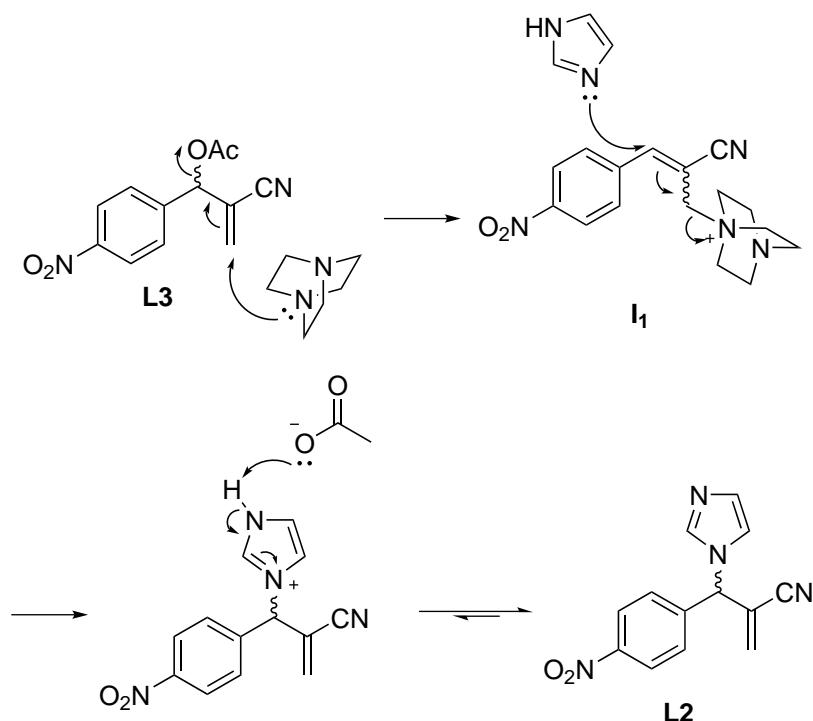
O mecanismo da reação é mostrado no **Esquema 45** e envolve, de modo geral, uma reação *tandem S_N2'/S_N2'*. Primeiramente, o DABCO realiza uma S_N2' no carbono β do sistema α,β-insaturado, deslocando o acetato com rearranjo do sistema alílico, gerando



Esquema 44 – Esquema de síntese do 2-((1*H*-imidazol-1-il)(4-nitrofenil)metil)acetonitrila **L2**.

o intermediário catiônico **I₁**. Posteriormente, o imidazol realiza uma segunda S_N2', deslocando o DABCO e, após a desprotonação do cátion imidazólio e consequente restauração da aromaticidade, o produto **L2** é formado.

Analizando a primeira etapa do mecanismo, assim como as conclusões do artigo de referência, a inserção do DABCO na estrutura de **L3** é operacionalmente simples. Contudo, observou-se que a reação eventualmente atinge um equilíbrio, fato evidenciado pela CCD, na qual é possível observar pequenas quantidades de reagente remanescente. Todavia, acredita-se que esse equilíbrio tenda para a formação de **I₁**, de modo que a água utilizada contribui para solvatar o ânion acetato, e a mesma não é capaz de formar uma esfera de solvatação em torno do DABCO de maneira eficiente.



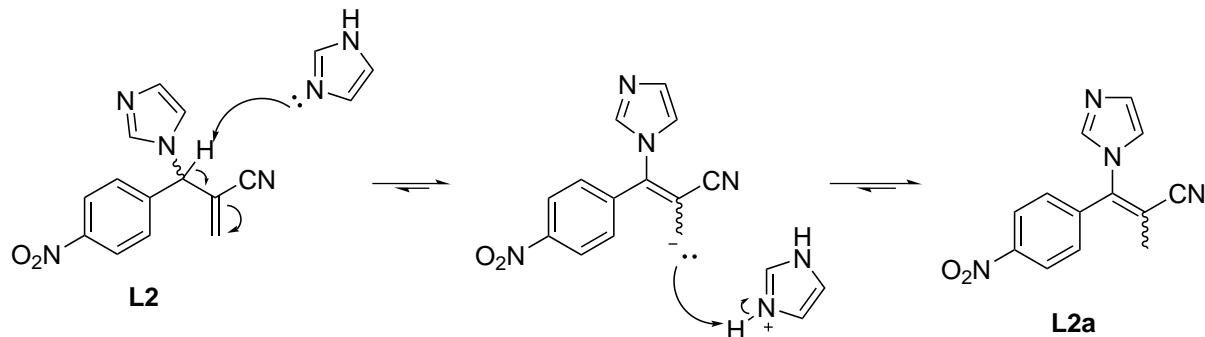
Esquema 45 – Mecanismo proposto para a síntese de **L2**.

Outra característica observada experimentalmente é que a última etapa da síntese, que envolve a adição do imidazol, requer mais tempo para atingir o término do que citado no artigo de referência, já que a reação demorou 3 horas para se completar, e é relatado

o término após 1 hora, em média (LI et al., 2000b).

De acordo com o perfil observado na CCD durante a reação, em que as manchas do produto convergiram para um ponto apenas, acredita-se que a reação tenha gerado apenas um produto. O composto obtido, porém, possui estrutura diferente da proposta para **L2**, sendo que esse fato foi constatado pelas análises de RMN feitas.

Sendo assim, de maneira inesperada, obteve-se o produto **L2a** ao invés de **L2** e o mecanismo proposto para sua formação durante a reação é mostrado no **Esquema 46**.



Esquema 46 – Mecanismo proposto para a formação de **L2a** a partir de **L2** em meio básico.

A espécie iônica é formada a partir de **L2** com auxílio do imidazol, que está em excesso no meio reacional, e a mesma possui estabilização adicional pelo sistema alílico e pelos grupos retiradores próximos (nitrila e *p*-nitrofenil). Após a formação da espécie aniónica, ocorre a regeneração do catalisador e a formação de **L2a**. Acredita-se que tal rearranjo ocorra devido à formação de um produto mais estável (**L2a**) e que seja dependente do tempo, tendo em vista que a mancha referente a **L2a** coexistiu com outra mancha nos estágios iniciais da reação.

5.1.4.2 Caracterização do produto **L2a**

O produto **L2a** foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), cromatografia à gás acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , utilizando também DEPT-135 e espectroscopia de correlação heteronuclear de simples quantum (HSQC).

a. Espectroscopia na região do infravermelho (**IV**)

Na análise de **L2a** por IV (**Figura 61, Anexos – Figura 10**), não identificou-se a banda referente à carbonila do grupo éster, em aproximadamente 1750 cm^{-1} , do composto **L3**, o que, aliado à presença da banda relativa ao estiramento da ligação C=N em 1603 cm^{-1} , evidencia a ocorrência de reação. As bandas relativas aos substituinte nitrila e nitro se mantiveram em 2218 cm^{-1} ($\nu\text{ C}\equiv\text{N}$), 1516 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{ NO}_2$) e 1342 cm^{-1} ($\nu_s\text{ NO}_2$), respectivamente.

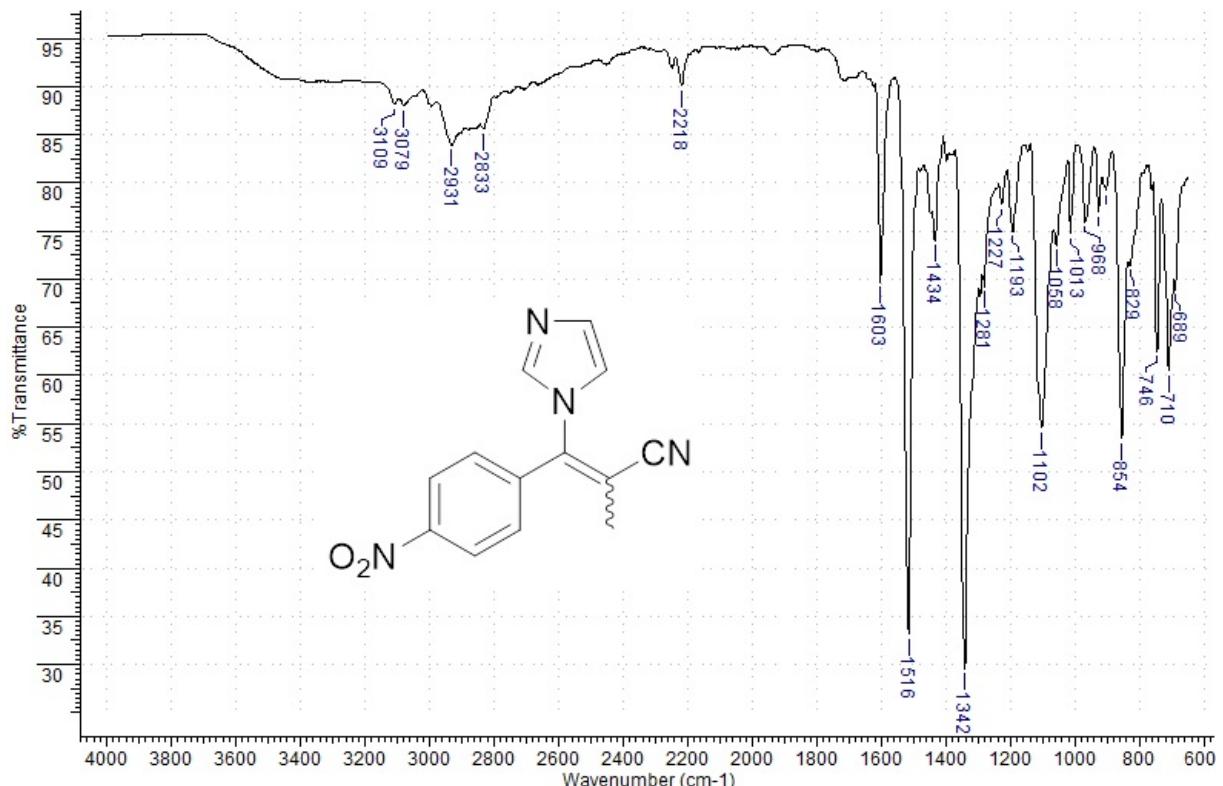


Figura 61 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto L2a.

b. Cromatografia à gás acoplada à espectrometria de massas (GC/MS)

Ao realizar as análises por CG/EM de **L2a** (**Figura 62 e Figura 63, Anexos – Figura 11**), observou-se que o cromatograma gerado apresentou dois picos, sendo que o de maior intensidade corresponde ao produto, e o de menor intensidade à polissiloxanos presente na fase estacionária da coluna. O pico em $t = 17,246$ minutos apresentou um espectro de massas cuja m/z do pico do íon molecular é igual a 254,0, e o padrão de fragmentação possui um perfil que se assemelha ao de **L1**, mostrado na **Figura 60**.

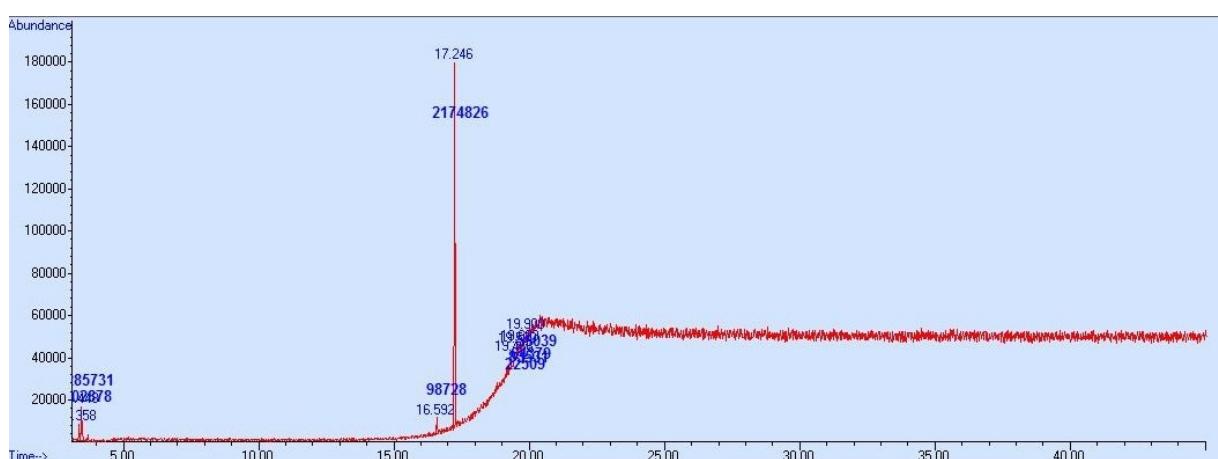


Figura 62 – Cromatograma do composto L2a.

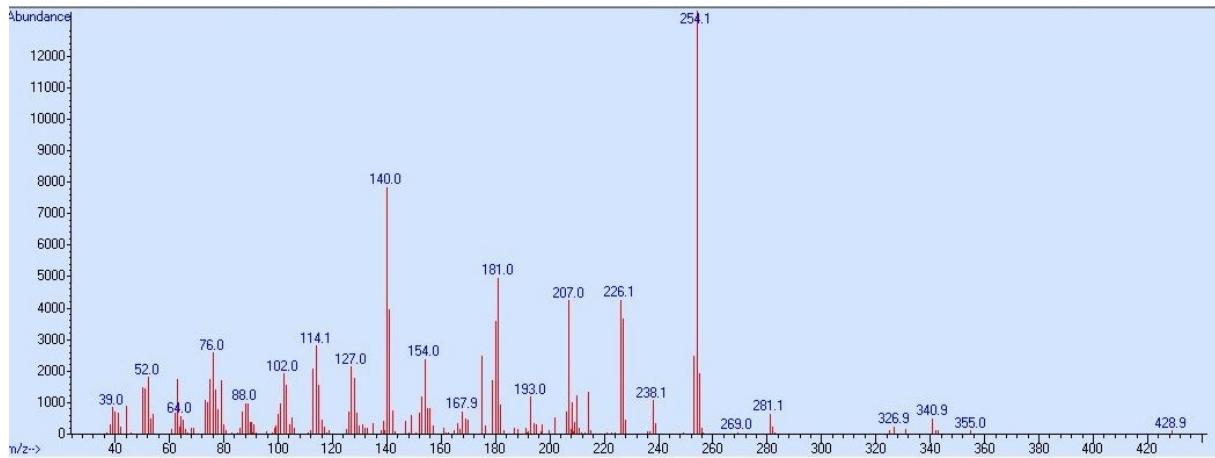


Figura 63 – Espectro de massas associado ao cromatograma mostrado na **Figura 62**

c. Espetroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

A análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 64 a Figura 66, Anexos – Figura 12**) de **L2a** mostra que as integrações correspondem ao número total de hidrogênios da estrutura proposta (10).

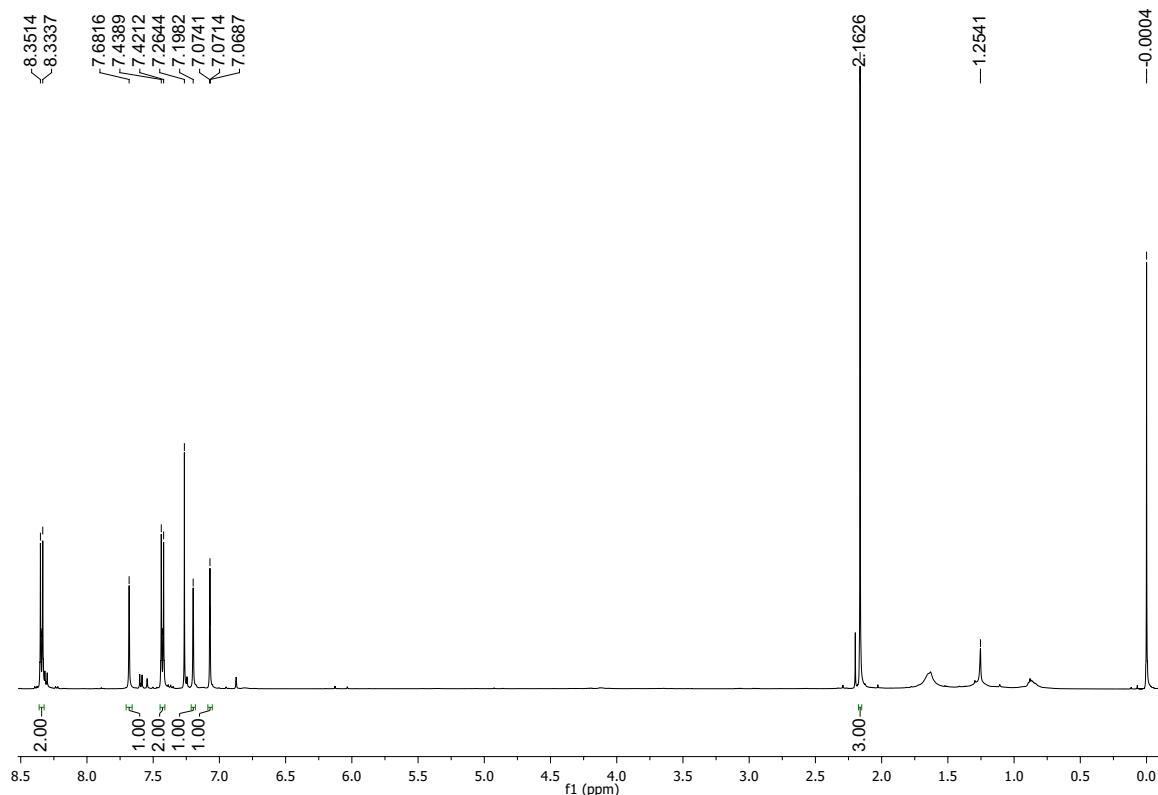


Figura 64 – Espectro de RMN de ^1H do composto **L2a**, (500 MHz, CDCl_3).

Além disso, ao observar a **Figura 64**, nota-se um sinal simpleto em δ 2,16 integrado para 3 hidrogênios, sendo correspondente aos hidrogênios metílicos da molécula.

Analizando a expansão do espectro na região de δ 7,05 a 8,40 (**Figura 65**), pode-se observar alguns sinais característicos dos hidrogênios aromáticos.

Pode-se notar dois dupletos, cada um integrado para dois hidrogênios, em δ 8,34 e 7,43. O sinal com maior δ foi atribuído aos hidrogênio equivalentes H_3'' e H_5'' , enquanto o duploto em δ 7,43 foi atribuído a H_2'' e H_6'' .

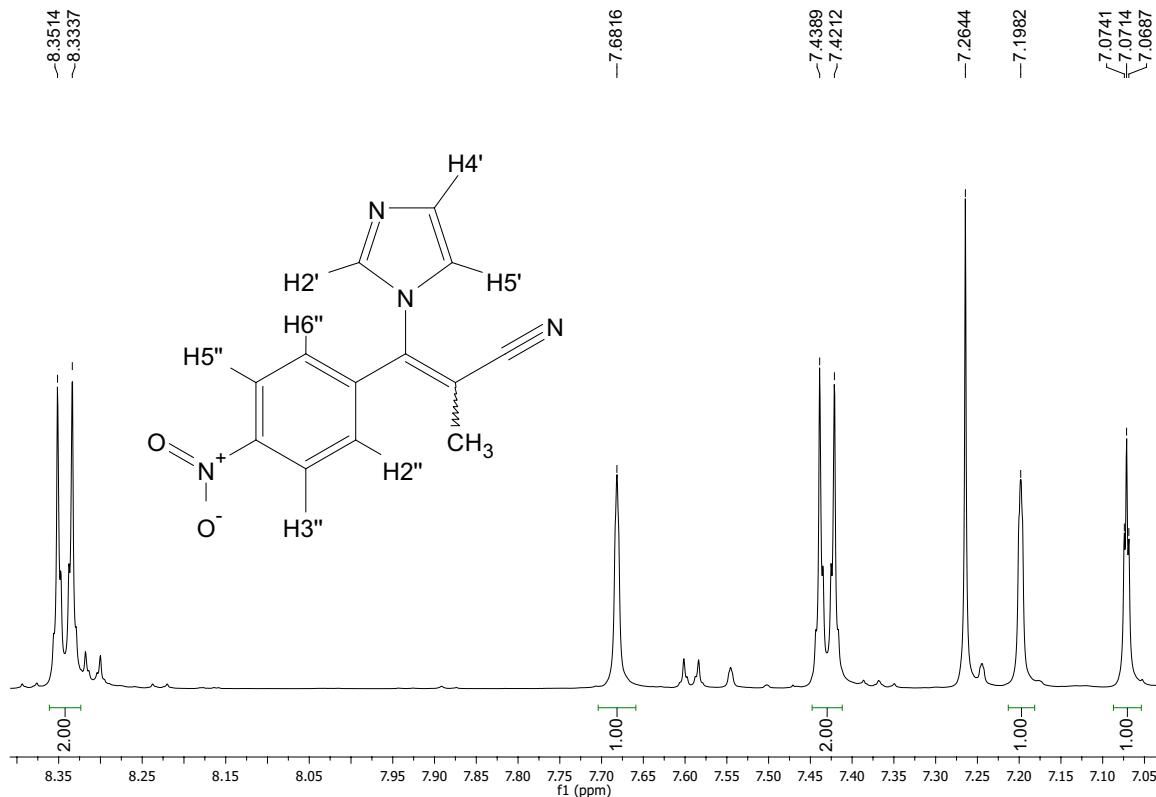


Figura 65 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de **L2a** na região de δ 7,05 a 8,40.

Dentre os três sinais integrados para um hidrogênio, o em maior δ (7,68) é correspondente ao átomo de hidrogênio mais desblindado, cujo carbono está ligado diretamente aos dois átomos de nitrogênio (H_2'). Além disso, o sinal em δ 7,20 é correspondente a H_4' e o triploto em δ 7,07 foi, associado a H_5' , com $J = 1,25$ Hz.

Pode-se observar também que, embora os sinais em δ 7,68 e 7,20 sejam simples largos, os mesmos podem ser interpretados como tripletos mal resolvidos (**Figura 66**).

Analizando o espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 67** e **Figura 68**, Anexos – **Figuras 13 e 14**), pode-se notar que o número de sinais corresponde ao número de átomos de carbono na molécula, levando em consideração átomo equivalentes. Além disso, o sinal em δ 18,3 é correspondente ao átomo de carbono metílico da molécula. De modo a determinar os sinais de carbono associados à átomos de hidrogênio, utilizou-se do espectro de correlação heteronuclear (HSQC) (**Figura 69**, Anexo – **Figuras 15**), de modo que as associações carbono-hidrogênio são mostradas na **Tabela 3**.

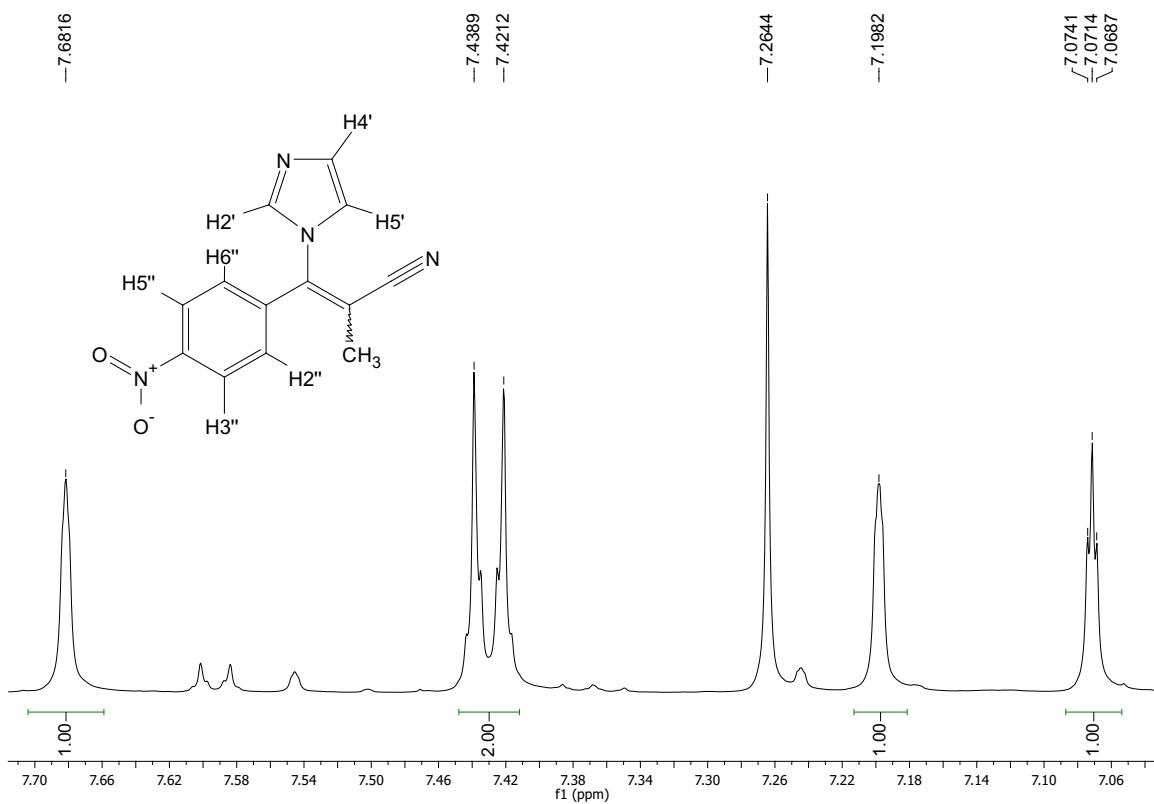


Figura 66 – Expansão do espectro de RMN de ^1H de **L2a** na região de δ 7,0 a 7,7.

Tabela 3 – Valores de deslocamento químico correlacionados de ^{13}C e ^1H de **L2a**

Átomo	Hidrogênio	Carbono
2'	δ 7,68	δ 137,6
4'	δ 7,20	δ 130,9
5'	δ 7,07	δ 119,5
2''/6''	δ 7,43	δ 130,5
3''/5''	δ 8,34	δ 124,4

Sendo assim, analisou-se os outros sinais de carbono sem hidrogênio associados. Como se pode ver na **Figura 68**, os sinais de carbono com maior intensidade possuem átomos de hidrogênio associados, como esperado. Ao sinal em δ 149,1, atribuiu-se o átomo C-4'', devido à proximidade ao grupo nitro. O sinal respectivo a C-3 foi identificado em δ 144,7 por ser o átomo de carbono β de um sistema α,β -insaturado e pela proximidade ao átomo de nitrogênio do heterociclo. Os sinais em δ 139,1 e 103,3 foram atribuídos a C-1'' e C-2, respectivamente, e o átomo de carbono da nitrila foi identificado na região usual de δ 117,2.

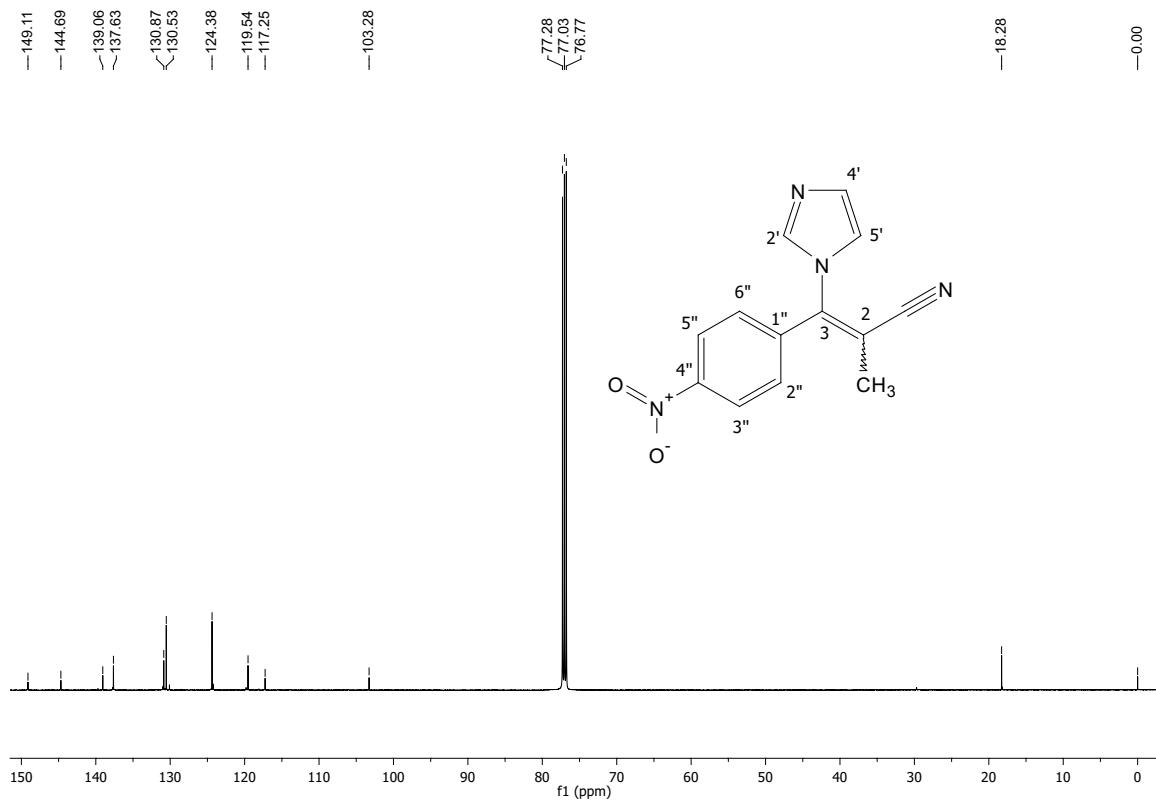


Figura 67 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **L2a** (125 MHz, CDCl_3).

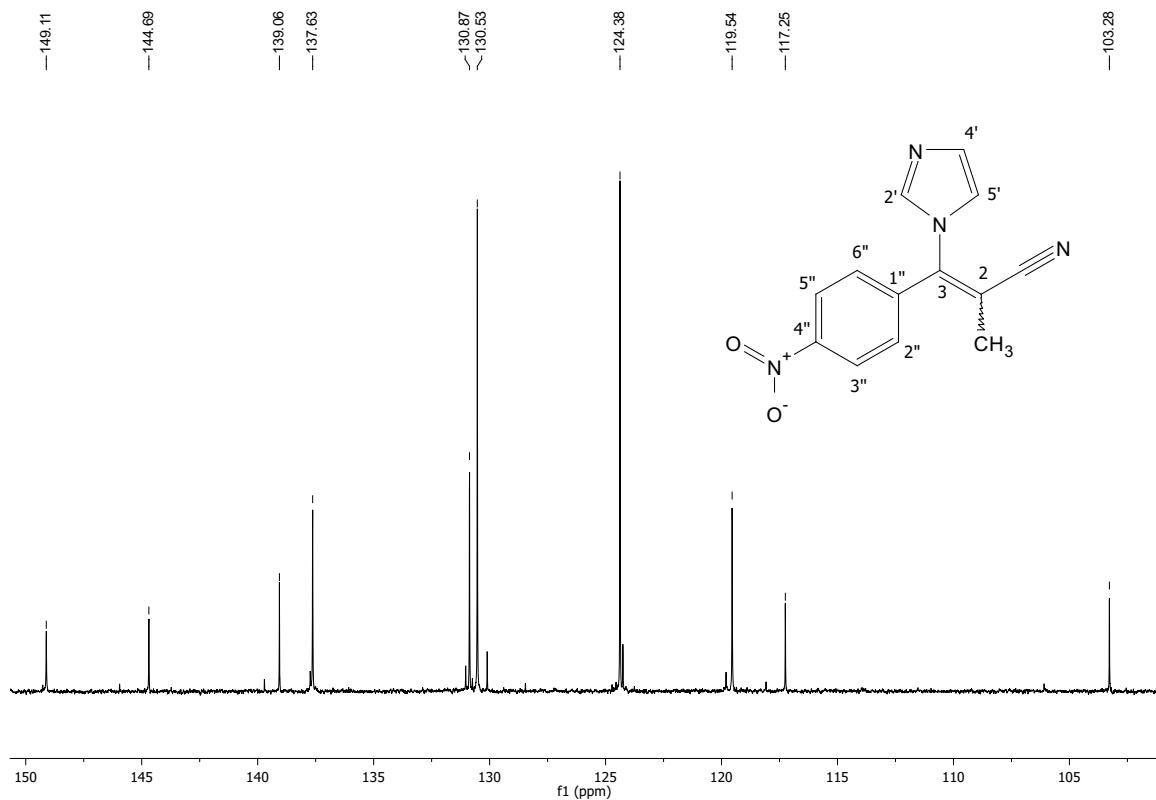


Figura 68 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C de **L2a** na região de δ 100 a 150.

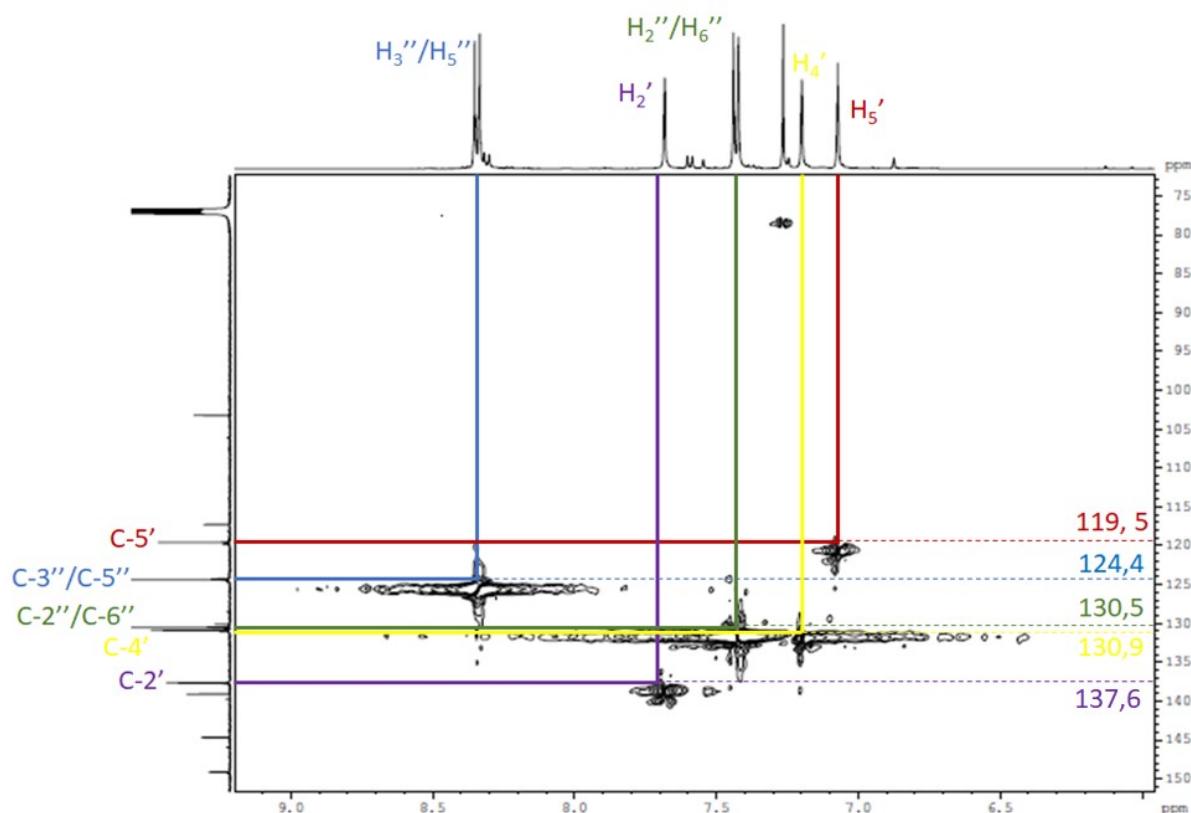
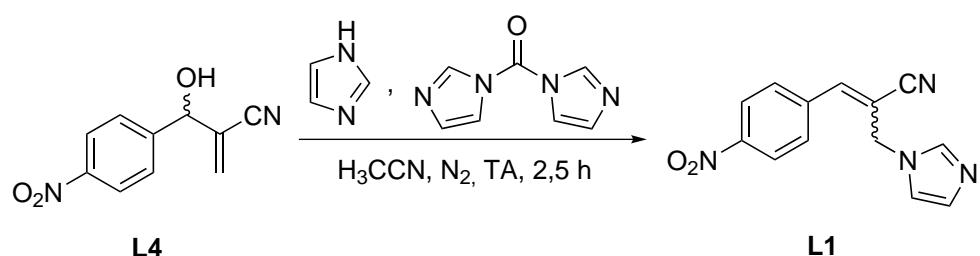


Figura 69 – Mapa de contorno HSQC parcial de L2a.

5.1.5 Síntese alternativa do 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1**

A síntese alternativa de **L1** a partir de **L4** diretamente foi feita a partir da metodologia descrita por Rodrigues e colaboradores (RODRIGUES et al., 2014), utilizando o derivado **L4**, imidazol, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) e acetonitrila, como detalhado em **4.1.1.5 (Esquema 47)**. A reação procedeu conforme descrito e obteve-se **L1** como um óleo laranja.

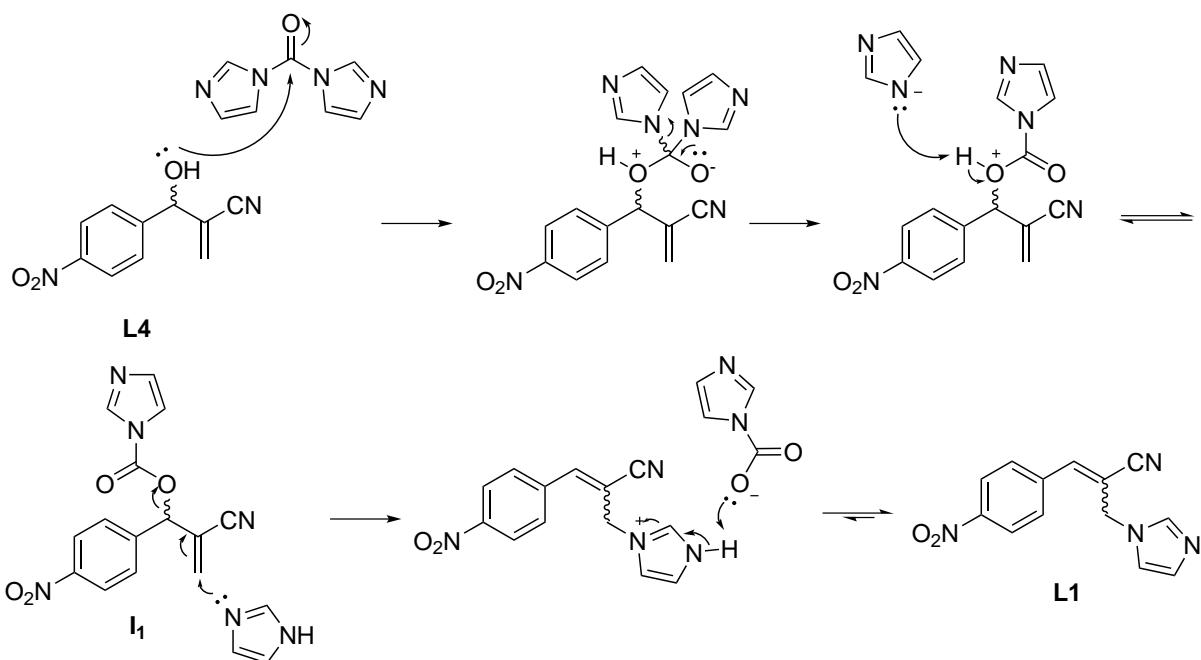


Esquema 47 – Esquema de síntese do derivado 2-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-(4-nitrofenil)propenonitrila **L1.**

5.1.5.1 Aspectos mecanísticos da reação alternativa de obtenção de **L1**

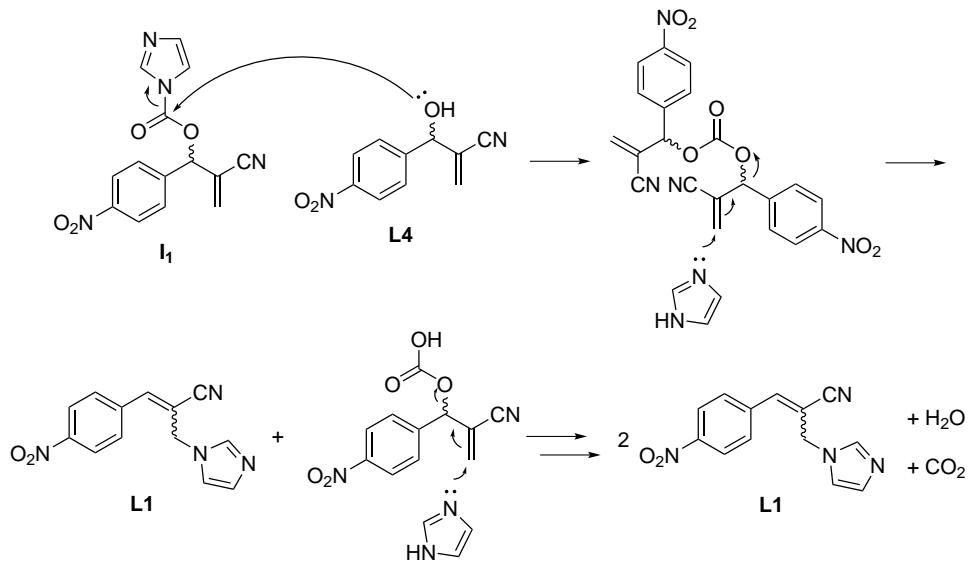
O mecanismo da reação é mostrado no **Esquema 48** e, primeiramente, o CDI realiza uma pseudo-acetilação no derivado **L4**, liberando imidazol e gerando o intermediário **I₁**. O intermediário, então, reage com o imidazol (proveniente da etapa anterior e do reagente) via mecanismo S_N2', gerando o derivado **L1**.

Um detalhe importante a ser observado nesse mecanismo é que, ao contrário da primeira síntese de **L1**, a presente reação prossegue na ausência do carbonato de potássio (K_2CO_3). Isso se dá pelo fato de que o grupo abandonador envolvido na reação que utiliza o CDI, um carbamato – Imidazol-COO⁻, é um grupo abandonador melhor do que o acetato e, portanto, a dependência de fatores que acelerem a reação, como a presença de uma base, diminui.



Esquema 48 – Mecanismo para a formação de **L1** a partir de **L4**.

Uma observação feita durante o procedimento experimental foi a liberação de gás. Tal fato pode estar associado à ordem de adição dos reagentes, sendo que o CDI é colocado no meio reacional contendo grandes quantidades de **L4** e imidazol, sendo assim, pode ocorrer uma dupla pseudo-acetilação, de modo que a produção simultânea de dois equivalentes de **L1** libera água e gás carbônico (**Esquema 49**). É interessante notar que, à medida que se usa o CDI, de maneira similar ao que ocorre com cloretos de ácido, o mesmo começa a perder reatividade (devido à hidrólise causada pela umidade do ar, por exemplo) e as reações que o utilizam são visivelmente menos vigorosas, além de gerarem menores rendimentos e possuírem tempos de reação maiores.



Esquema 49 – Mecanismo condensado proposto para a formação de **L1** a partir de **L4**, liberando H_2O e CO_2 .

5.1.5.2 Caracterização do produto **L1**

O produto **L1** foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho (IV) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM).

As análises de espectroscopia na região do infravermelho de **L1** (**Figura 70, Anexos – Figura 16**) mostraram resultados similares aos mostrados na seção 5.1.3.4 (Página 77), onde se pode perceber a ausência da banda de estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ de ésteres na região de 1750 cm^{-1} , evidenciando a ocorrência da reação.

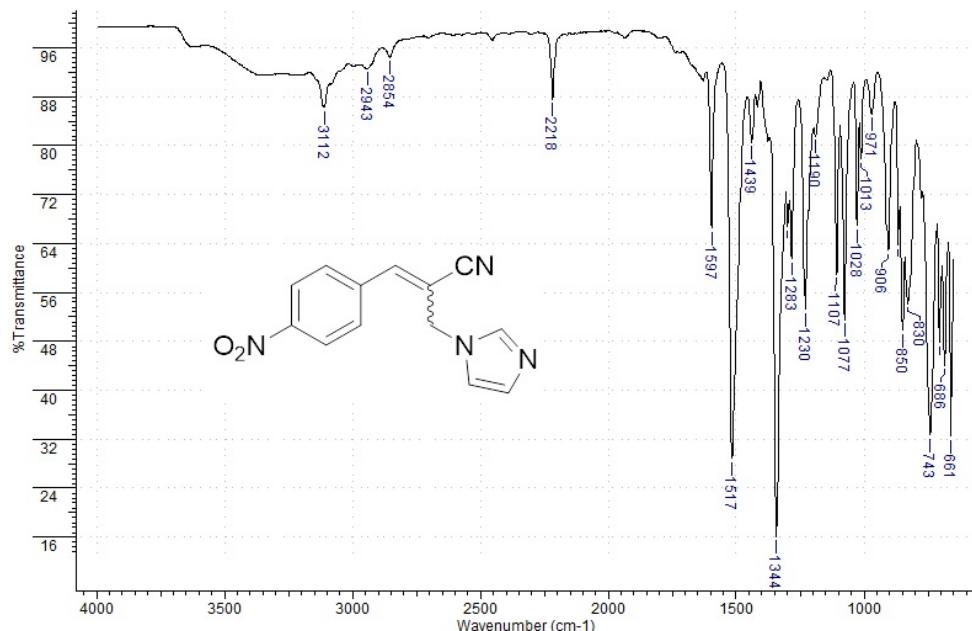


Figura 70 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **L1**.

As análises de CG/EM do mesmo composto (**Figura 71 e Figura 72, Anexos – Figura 17**) mostraram a presença de 3 picos no cromatograma. De maneira similar à discussão mostrada no item **5.1.3.3**, os espectros de massas de cada um desses picos foi similar e um exemplo deles (cujo $t = 18,379$ min) é mostrado na **Figura 72**, juntamente com o cromatograma obtido (**Figura 71**).

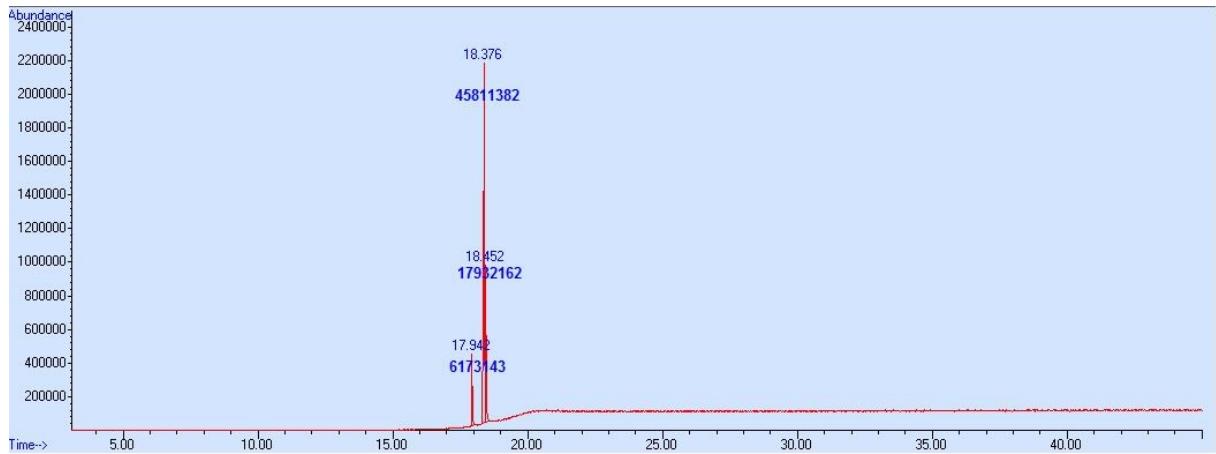


Figura 71 – Cromatograma obtido para o composto **L1**.

Como se pode perceber no espectro da **Figura 72**, o composto sintetizado pela metodologia alternativa em questão apresentou picos com m/z similares ao mostrados na **Figura 60**: 254,1; 226,1; 210,1, 180,1 e 140,0 e o padrão de fragmentação é explicado com mais detalhes na seção **5.1.3.3**. Sendo assim, se fazem necessárias análises de ressonância magnética nuclear (RMN) do composto obtido, de modo a realmente confirmar a estrutura obtida.

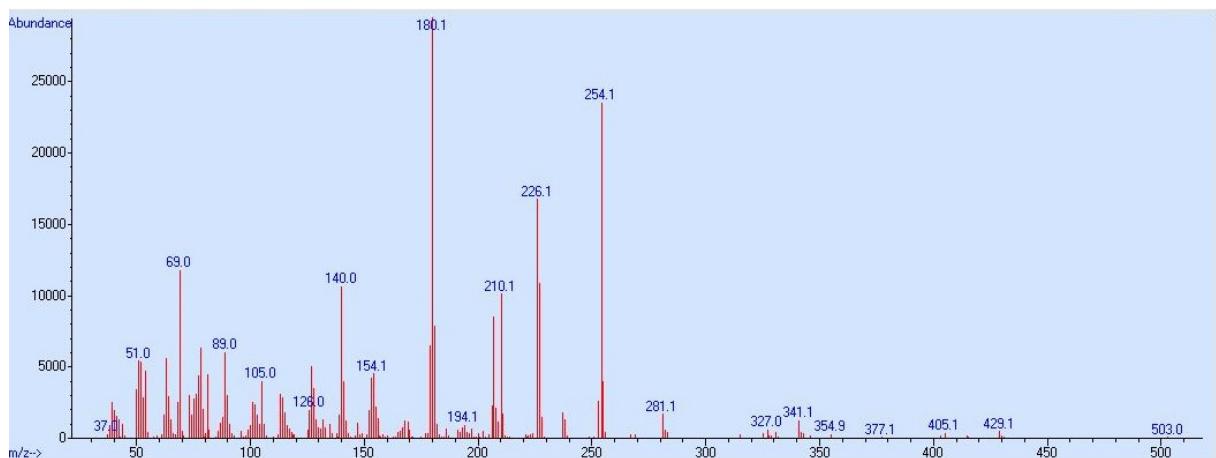


Figura 72 – Espectro de massas correspondente ao pico $t = 18,376$ min do cromatograma da **Figura 71**.

5.2 Série dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**

5.2.1 Série dos 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1-11)**

A síntese dos 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1,3,5-7,11)** foi conduzida de acordo com o procedimento descrito na literatura por Vera-DiVai e colaboradores (VERA-DIVAO et al., 2009), utilizando tetrametoxipropano (TMP), o cloridrato da fenilhidrazina substituída e etanol, como detalhado em **4.1.2.1 (Figura 73)**. A reação procedeu conforme descrito e os produtos foram obtidos como óleos amarelo-pálido ou vinho.

Como explicado anteriormente na seção **4.1.2.1**, os derivados **RP(2,4,8-10)** foram obtidos pelo Laboratório de Síntese de Heterociclos (LabSintHet) da Universidade Federal Fluminense (UFF), e os derivados **RP(1,3,5-7,11)** foram sintetizados nesse trabalho.

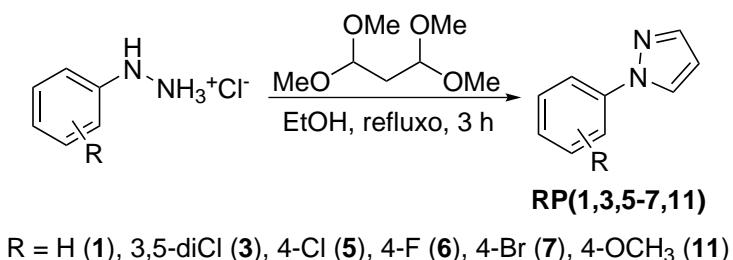


Figura 73 – Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1,3,5-7,11)**.

Os rendimentos obtidos para cada uma das sínteses dos derivados **RP(1,3,5-7,11)** são sumarizados na **Tabela 4**. Todos os rendimentos foram bons a excelentes (73-99%).

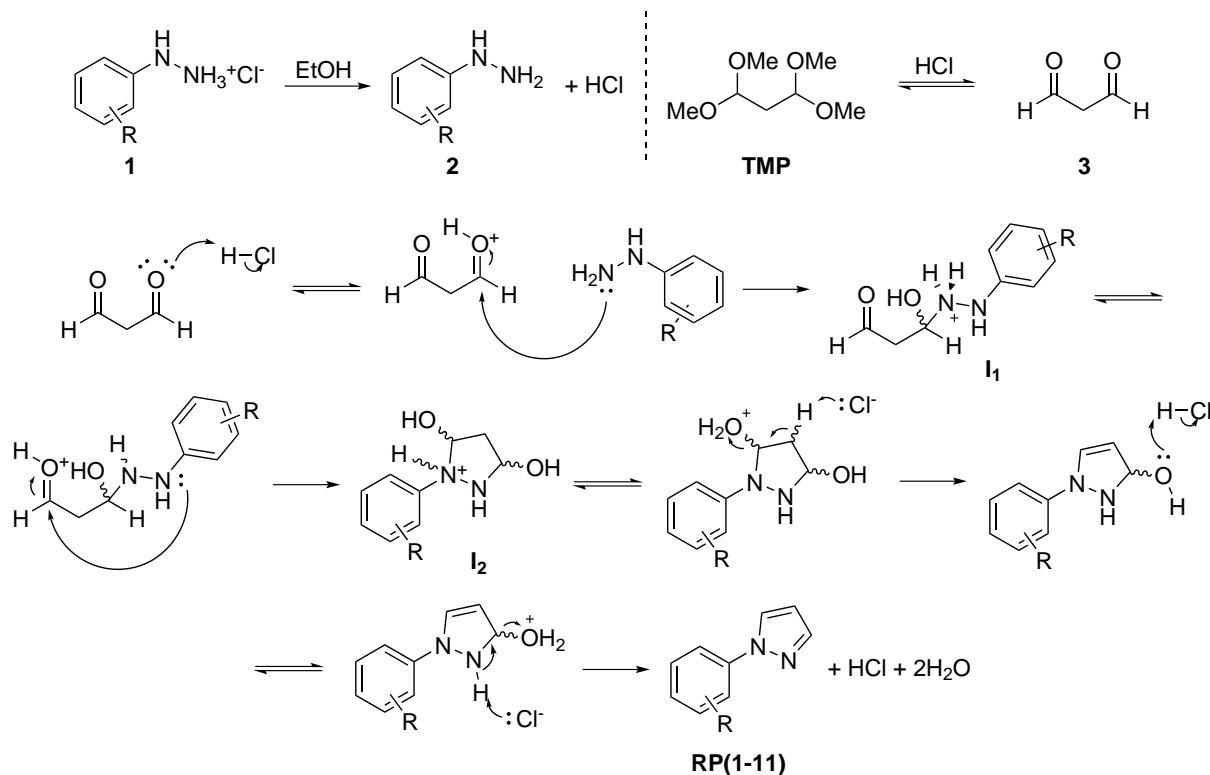
Tabela 4 – Rendimentos dos compostos da série **RP(1,3,5-7,11)**

Derivado	Rendimento (%)
1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (RP1)	93
1-(3,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RP3)	95
1-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RP5)	73
1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RP6)	94
1-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RP7)	84
1-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RP11)	99

O mecanismo geral da reação em questão é mostrado no **Esquema 50**. Primeiramente, o cloridrato da fenilhidrazina substituída **1**, em presença de etanol, é dissociado na fenilhidrazina **2** e em HCl. Paralelamente, o TMP, através do equilíbrio acetal/hemiacetal/carbonila na presença de ácido, origina o malonaldeído **3**.

Após a formação dos materiais de partida reativos, **3** é protonado pelo ácido clorídrico, ativando a carbonila. Em seguida, **2** realiza uma adição nucleofílica à carbonila mais eletrofílica, a partir do nitrogênio não ligado diretamente ao anel benzênico, formando o

intermediário **I₁**. Após a protonação da segunda carbonila, o outro átomo de nitrogênio realiza outra adição, formando o intermediário **I₂**. A partir de **I₂**, a eliminação de duas moléculas de água na molécula gera os derivados 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1-11)**.



Esquema 50 – Mecanismo de formação dos 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1-11)**

Levando em consideração a reatividade de algumas espécies presentes no mecanismo mostrado acima, algumas considerações podem ser feitas, de modo a considerar outras propostas de reação. Primeiramente, pode-se pensar que o etanol não possui constante dielétrica ($\epsilon = 24,5$) alta o suficiente para promover a dissociação completa do cloridrato de arilhidrazina **1** e, sendo assim, a formação de **2** é acompanhada da formação do cloridrato de etiloxônio, $(\text{EtOH}_2)^+\text{Cl}^-$.

Além disso, embora o ânion cloreto possa agir como uma base e promover as reações de desidratação necessárias para a formação do anel pirazólico, pode-se inferir que, como esse ânion e as espécies catiônicas geradas ao longo da reação formam um par iônico íntimo, outras espécies podem vir a ser mais básicas do que ele, como os próprios pirazóis **RP(1-11)** formados. Estes podem tornar a reação auto-catalítica, de modo que o nitrogênio do tipo “piridínico” promova a desidratação de outros intermediários a partir de uma certa porcentagem de produtos formados, ao invés do ânion Cl^- .

De modo a comprovar a formação dos produtos, realizou-se análises de espectroscopia na região do infravermelho dos derivados **RP(1,3,6,7,11)** produtos formados (**Anexos – Figuras 18 a 22**). Como exemplo, o espectro do composto **RP3** é mostrado na **Figura 75** e os dados obtidos pelas análises são mostrados na **Tabela 5**.

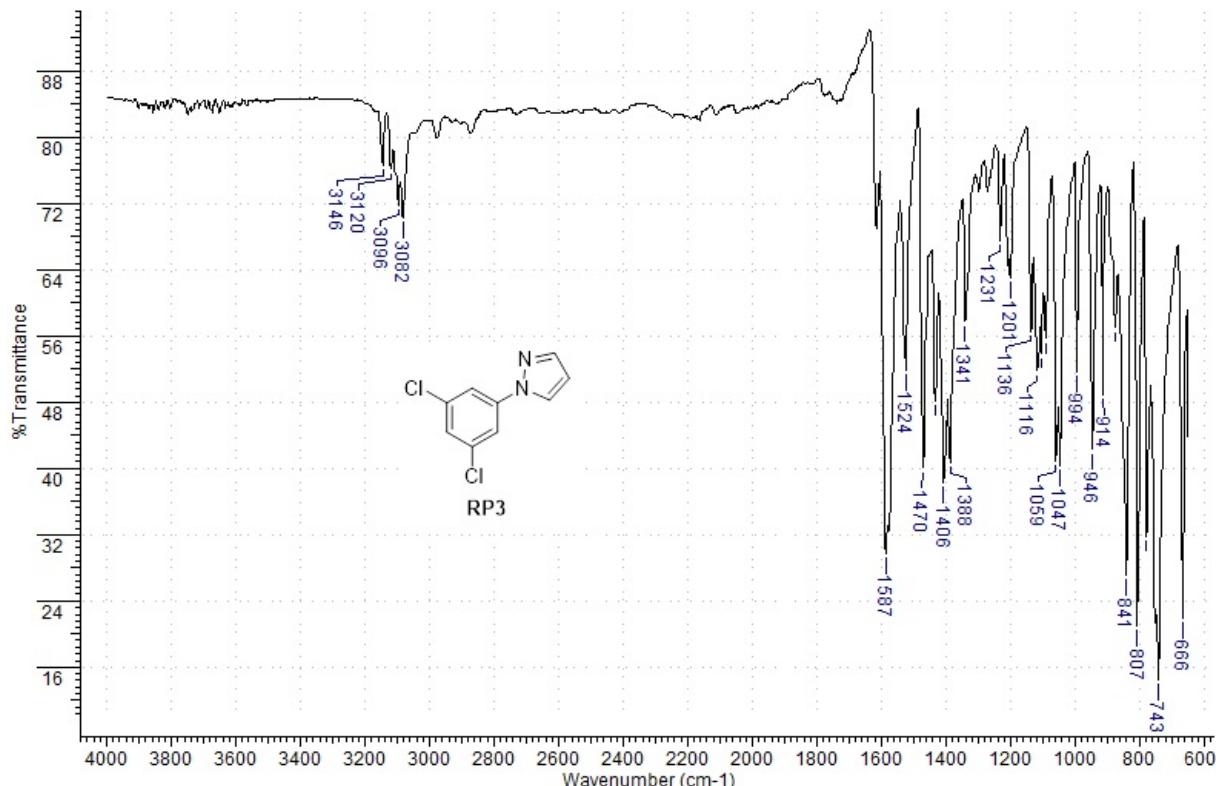


Figura 74 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto RP3.

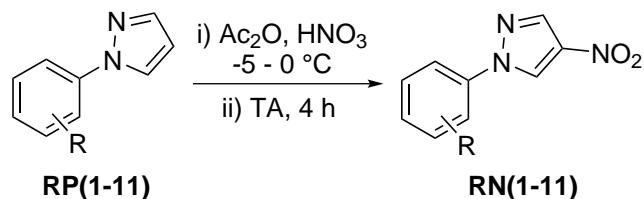
Tabela 5 – Principais dados obtidos pelas análises de espectroscopia no IV dos compostos RP(1,3,6,7,11)

Derivados	Bandas características (cm ⁻¹)				
	ν C–H <i>sp</i> ²	ν C–H <i>sp</i> ³	ν C=N/ ν C=C	ν_{as} C–O	ν_s C–O
RP1	3143-3051	-	1599-1392	-	-
RP3	3146-3082	-	1587-1406	-	-
RP6	3143-3069	-	1521-1394	-	-
RP7	3138 e 3123	-	1597-1392	-	-
RP11	3141-3003	2936-2836	1520-1395	1244	1037

As bandas na região de 3146-3003 cm⁻¹ são referentes aos estiramentos das ligações C–H (*sp*²) dos anéis pirazólico e benzênico (ν C–H (*sp*²)); os estiramentos C=N e C=C dos anéis aromáticos (ν C=N/ ν C=C) correspondem às bandas na região de 1599-1406 cm⁻¹. No caso de **RP11**, as bandas na região de 2936-2836 cm⁻¹ são referentes aos estiramentos das ligações C–H (*sp*³) do grupo metila (ν C–H (*sp*³)) e, na região de 1244 e 1037 cm⁻¹, da ligação C–O (ν_{as} e ν_s C–O, respectivamente).

5.2.2 Síntese dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**

A síntese dos 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis foi conduzida de acordo com o procedimento descrito na literatura por Barreiro *et al.* (BARREIRO et al., 2003), a partir da nitração dos produtos da série **RP(1-11)**, utilizando ácido nítrico e anidrido acético à 0 °C, cuja metodologia foi detalhada em **4.1.2.2 (Esquema 51)**.



$R = H$ (**1**), 2,4-diCl (**2**), 3,5-diCl (**3**), 2,6-diCl (**4**), 4-Cl (**5**), 4-F (**6**),
4-Br (**7**), 2-NO₂ (**8**), 4-NO₂ (**9**), 2,4-diNO₂ (**10**), 4-OCH₃ (**11**)

Esquema 51 – Esquema de síntese dos derivados 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)**

O uso dessa metodologia gerou, além dos derivados desejados, subprodutos mononitrados em uma posição diferente da 4 do anel pirazólico. No que diz respeito a **RN11**, este não foi isolado, sendo o *produto dinitrado* **RN11b** obtido exclusivamente. Os rendimentos brutos de cada uma das sínteses, assim como as faixas de fusão dos produtos estão summarizados na **Tabela 6**. É possível observar que os rendimentos foram de bons a excelentes, com exceção de **RN1** e **RN5** (21 e 35%, respectivamente).

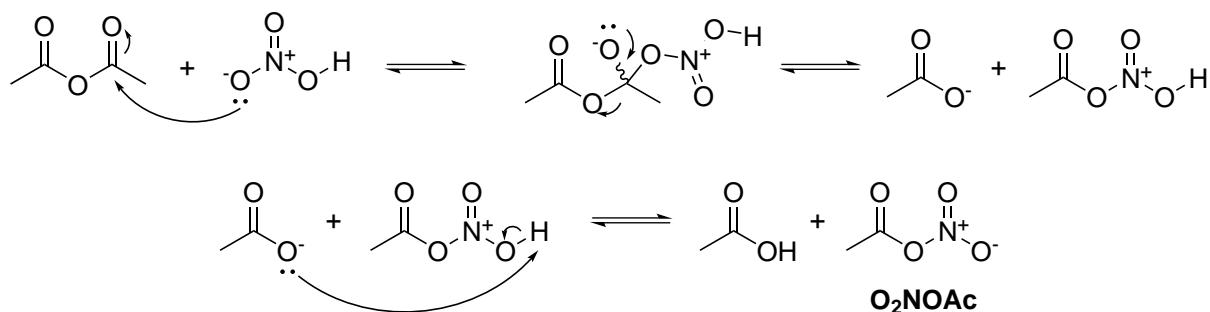
Tabela 6 – Rendimentos e pontos de fusão (P.F.) dos compostos da série **RN(1-11)**

Derivado	Rendimento	P.F. (°C)
1-fenil-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN1)	21%	101 – 103 °C
1-(2,4-diclorofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN2)	94%	139 – 140 °C
1-(3,5-diclorofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN3)	91%	132 – 134 °C
1-(2,6-diclorofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN4)	96%	147 – 148 °C
1-(4-clorofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN5)	35%	147 – 149 °C
1-(4-fluorofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN6)	86%	116 – 118 °C
1-(4-bromofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN7)	84%	136 – 137 °C
4-nitro-1-(2-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RN8)	77%	141 – 143 °C
4-nitro-1-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RN9)	94%	139 – 141 °C
4-nitro-1-(2,4-dinitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (RN10)	95%	154 °C
1-(4-metoxi-3-nitrofenil)-4-nitro-1 <i>H</i> -pirazol (RN11b)	61%	138 – 140 °C

5.2.2.1 Aspectos mecanísticos da reação de obtenção dos derivados **RN(1-11)**

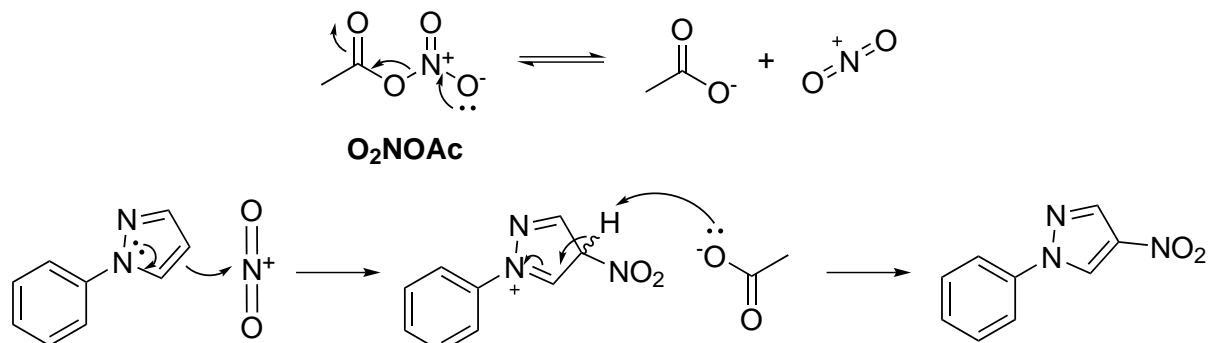
O mecanismo da nitratação dos compostos da série **RP(1-11)** ocorre via produção do nitrato de acetila (O_2NOAc), intermediário formando pela adição de ácido nítrico

(HNO_3) concentrado a uma solução de anidrido acético (Ac_2O) em uma proporção molar de $\text{Ac}_2\text{O}:\text{HNO}_3$ maior do que 1, como descrito por vários autores (**Esquema 52**) (BORDWELL; GARBISCH, 1960; HOGGETT et al., 1972; KHAN; FREITAS, 1983; LOUW, 2001).



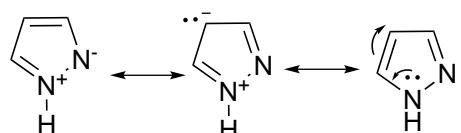
Esquema 52 – Formação do íon nitrato de acetila (O_2NOAc).

Após a produção do nitrato de acetila, o pirazol realiza uma reação de substituição eletrofílica aromática ($S_{\text{E}}\text{Ar}$) no íon nitrônio (NO_2^+) formado, dando origem aos pirazóis nitrados **RN(1-11)**, como mostra o **Esquema 53**.



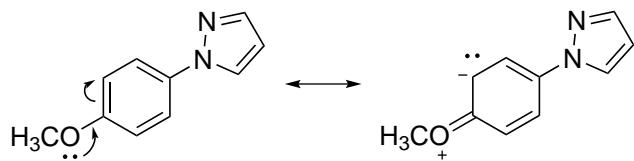
Esquema 53 – Mecanismo da nitração do anel pirazólico.

De modo a prever a posição na qual o eletrófilo (no caso, o íon nitrônio – NO_2^+) interage preferencialmente no anel pirazólico, deve-se analisar as estruturas de ressonância do pirazol (**Esquema 54**), discutidas no item **1.3.4.2**. Sendo assim, pode-se perceber que a substituição irá ocorrer preferencialmente na posição 4 do anel, já que é a posição com a maior densidade de carga negativa, assim como a mais distante dos átomos de nitrogênio retiradores de elétrons por efeito induutivo.



Esquema 54 – Estruturas de ressonância do pirazol a partir do nitrogênio do tipo “pirrólico”.

Além do fato do pirazol ser um heterociclo do tipo π -excessivo, no caso dos derivados **RP(2-10)**, a presença de grupos retiradores de elétrons por indução (F, Br, Cl e NO_2) no anel benzênico aumenta a probabilidade do eletrófilo interagir preferencialmente na posição 4 do anel pirazólico. A ausência de substituintes no anel benzênico no derivado **RP1** faz com que a seletividade pela posição 4 diminua, aumentando a chance de gerar subprodutos e diminuindo o rendimento da reação. Por fim, no caso do derivado **RP11**, que contém o grupo metoxi na posição 4 do anel benzênico, a interação do eletrófilo na posição 3 do benzeno (*ortho* ao grupo $-\text{OCH}_3$) é possibilitada (**Esquema 55**), e as análises de CG/EM e RMN mostraram que tal interação realmente ocorre.



Esquema 55 – Duas estruturas de ressonância do composto **RP11a** partir do grupo metoxi.

5.2.2.2 Caracterização dos compostos da série **RN(1-11)**

Os produtos da série **RN(1-11)** foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (IV), cromatografia à gás acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 e de carbono-13, incluindo DEPT-135 e as espectroscopias de correlação heteronuclear de simples quantum e múltiplas ligações (HSQC e HMBC, respectivamente).

a. Espectroscopia na região do infravermelho (**IV**)

Os compostos foram analisados por espectroscopia na região do IV (**Anexos – Espectros 23 a 33**) e, como exemplo, o espectro do composto **RN3** é mostrado na **Figura 75**. Os dados obtidos para os derivados **RN(1-10)** e **RN11b** são apresentados na **Tabela 7**.

Ao observar os dados das análises de espectroscopia na região do infravermelho (**Tabela 7**), pode-se notar uma similaridade entre os espectros obtidos para a série **RN** e os obtidos para os compostos parentais **RP** correspondentes. A diferença relevante é a presença de bandas relacionadas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NO_2 , nas faixas de 1541-1491 e 1355-1310 cm^{-1} , respectivamente.

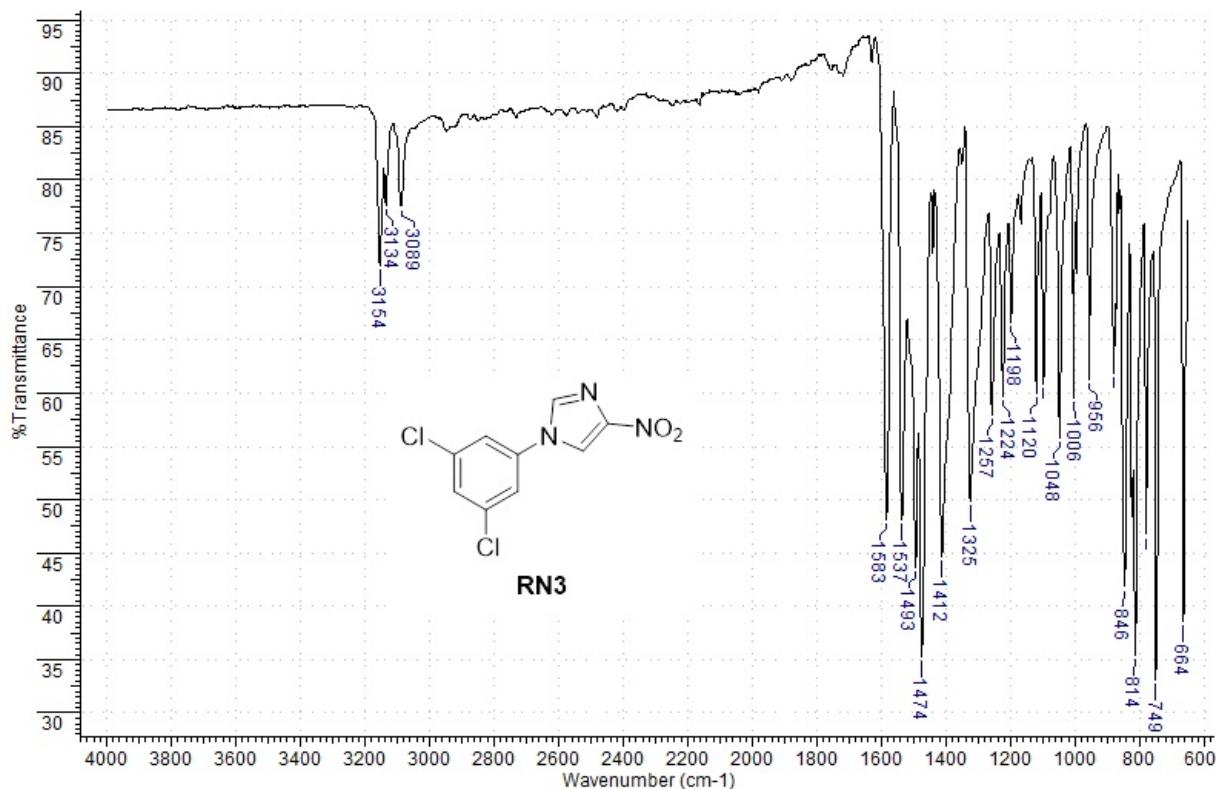


Figura 75 – Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\bar{\nu}_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto RN3.

Tabela 7 – Principais dados obtidos pelas análises de espectroscopia no IV dos compostos RN(1-10) e RN11b

Derivados	Bandas características (cm ⁻¹)							
	ν C–H <i>sp</i> ²	ν C–H <i>sp</i> ³	ν C=N/ ν C=C	ν_{as} C–O	ν_s C–O	ν_{as} NO ₂	ν_s NO ₂	
RN1	3144-3126	-	1598-1406	-	-	1494	1314	
RN2	3125-3103	-	1586-1410	-	-	1512	1321	
RN3	3154-3089	-	1583-1412	-	-	1493	1325	
RN4	3142-3129	-	1568-1401	-	-	1491	1310	
RN5	3132	-	1595-1411	-	-	1498	1314	
RN6	3129-3069	-	1603-1409	-	-	1505	1319	
RN7	3132-3113	-	1596-1415	-	-	1494	1313	
RN8	3140-3119	-	1610-1409	-	-	1531/1504	1355/1327	
RN9	3130-3099	-	1615-1408	-	-	1515/1505	1342/1318	
RN10	3138-3097	-	1604-1410	-	-	1541/1509	1347/1323	
RN11b	3139-3113	2952-2847	1625-1409	1265	1036	1508	1323	

b. Cromatografia à Gás acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM)

De modo a contribuir na elucidação estrutural dos compostos, foram feitas análises de CG/EM (**Tabela 8**) dos derivados RN(1-11) (**Anexos – Figuras 34 a 44**). Os compostos RN(1-4,8-10) foram obtidos exclusivamente. Os derivados halogenados RP(5-7) geraram os produtos desejados, além de subprodutos mononitrados em posição

indefinida, sendo, todavia, provavelmente nas posições 3(5) do pirazol (**Figura 76**). No caso do composto **RP11**, a reação de nitração gerou, exclusivamente, o produto dinitrado **RN11b** ($m/z = 264,0$), sendo que o outro sítio de nitração é, presumidamente, a posição 3 do anel benzênico (**Figura 77**).

Tabela 8 – Resultados obtidos pelas análises de CG/EM dos derivados **RN(1-11)**

Derivado	Fórmula molecular	m/z teórico	m/z experimental	Tempo (min)	Área (%)
RN1	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂	189,1	189,0	12,666	100
RN2	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂ Cl ₂	257,0 (100%) 259,0 (63,9%)	256,9 258,9	15,690	100
RN3	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂ Cl ₂	257,0 (100%) 259,0 (63,9%)	256,9 258,9	15,323	100
RN4	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂ Cl ₂	257,0 (100%) 259,0 (63,9%)	256,9 258,9	14,577	100
RN5	C ₉ H ₆ N ₃ O ₂ Cl	223,0 (100%) 225,0 (32,0%)	223,0 224,9	14,419	93,4
RN6	C ₉ H ₆ N ₃ O ₂ F	207,0	207,0	14,929 12,724	6,6 87,2
RN7	C ₉ H ₆ N ₃ O ₂ Br	267,0 (100%) 269,0 (97,3%)	267,0 269,0	13,244 15,260	12,8 92,7
RN8	C ₉ H ₆ N ₄ O ₄	234,0	234,0	15,749	7,3
RN9	C ₉ H ₆ N ₄ O ₄	234,0	234,0	15,728	100
RN10	C ₉ H ₅ N ₅ O ₆	279,0	279,0	16,369	100
RN11b	C ₉ H ₆ N ₃ O ₂ F	264,1	264,1	17,447	100
				17,940	

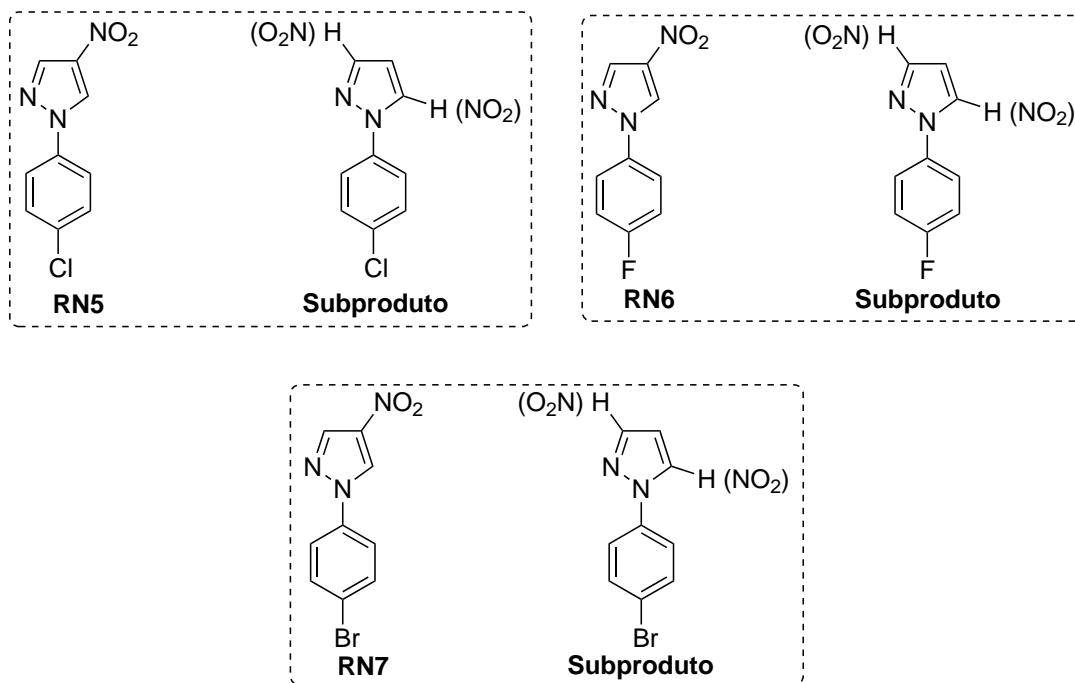


Figura 76 – Estruturas dos derivados **RN(5-7)** e de possíveis subprodutos de nitração.

Analisou-se, também, o padrão de fragmentação dos derivados **RN(1-11)** obtidos. Como exemplo, tem-se o cromatograma e o espectro de massas do derivado **RN3** ($m/z =$

256,9) (**Figura 78**). O padrão de fragmentação discutido para o derivado é similar ao dos outros compostos. Pode-se notar que, no espectro de massas, os fragmentos com $m/z = 171,9$ (**1**); 144,9 (**2**) e 108,9 (**3**) possuem abundância relativa alta. Também será discutido o fragmento cujo $m/z = 173,0$ (**4**).

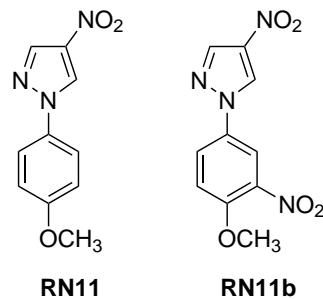


Figura 77 – Estruturas dos derivados **RN11** e de **RN11b**.

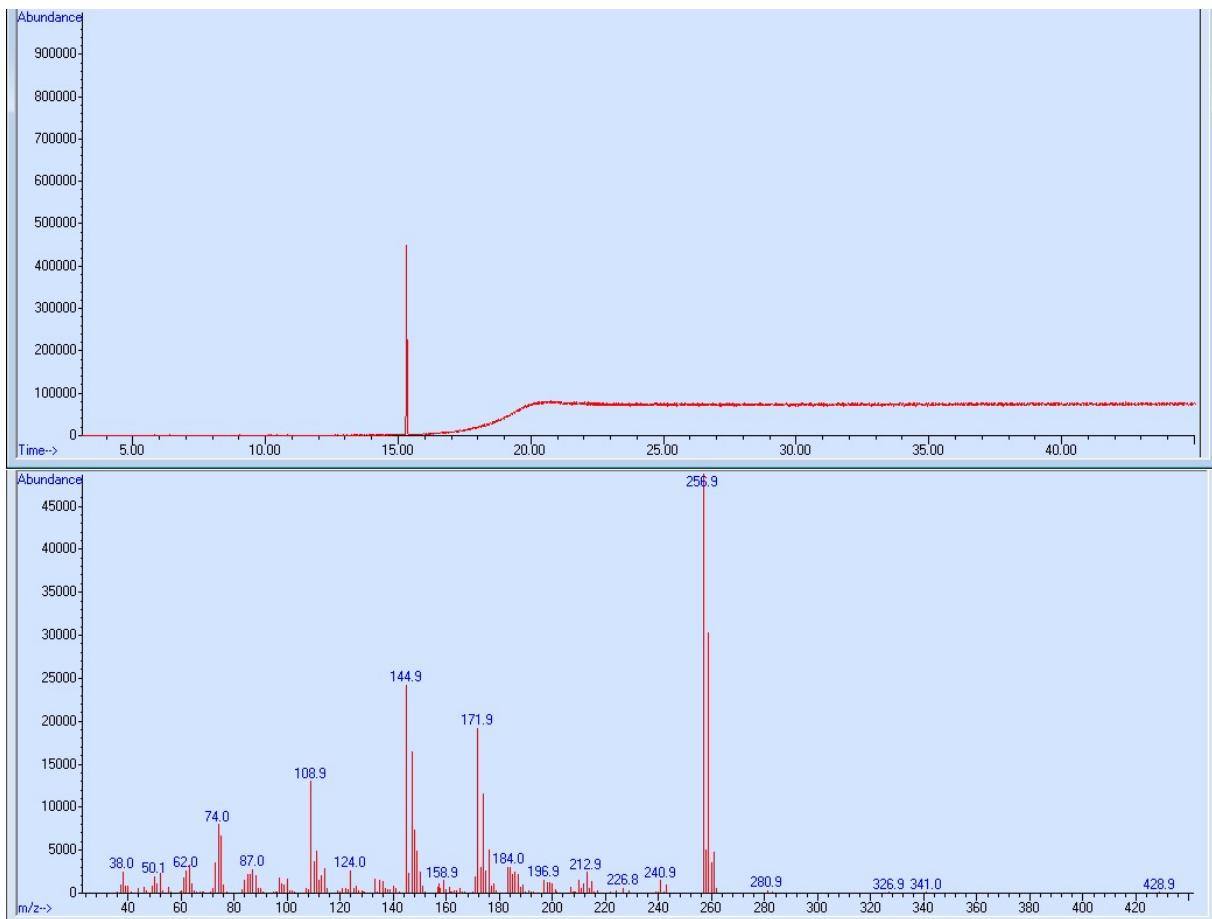
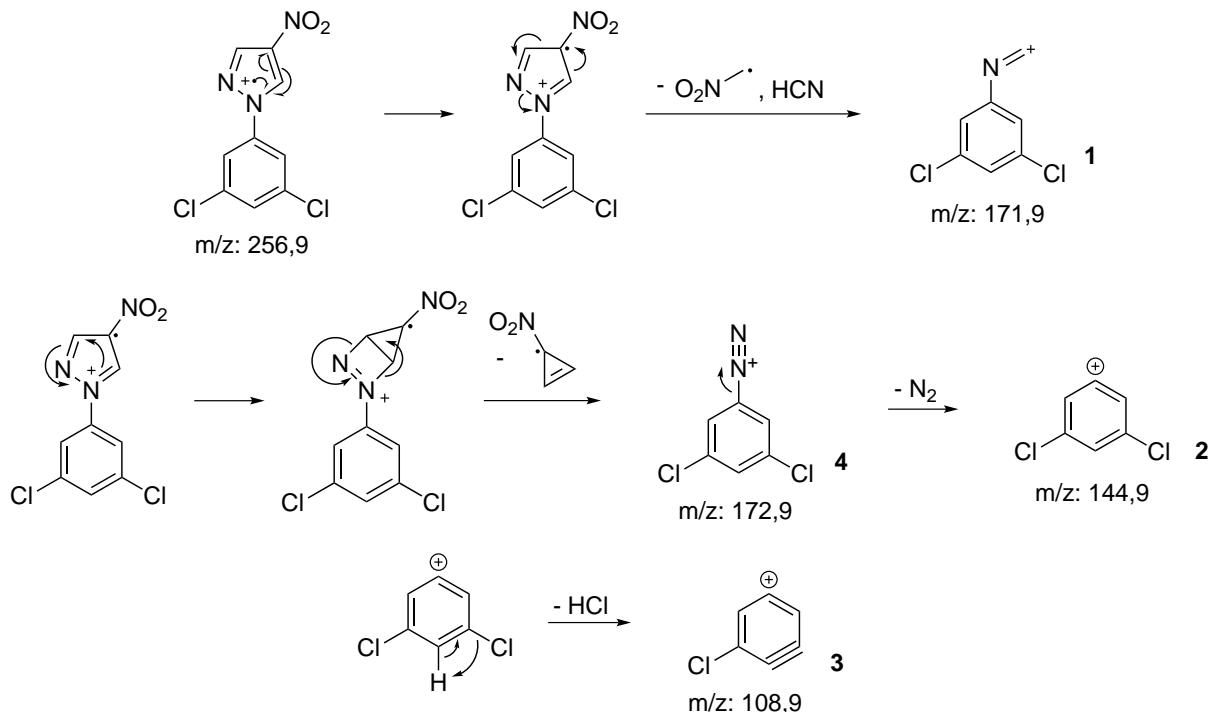


Figura 78 – Cromatograma do derivado **RN3** com espectro de massas associado

Primeiramente, através da abertura do anel pirazólico e liberação de HCN e um radical nitrometil, o fragmento **1** ($m/z = 171,9$) é gerado. A eliminação do fragmento **2** ($m/z = 144,9$) deriva da liberação do radical 3-nitrociclopropila, gerando **4** ($m/z = 173,0$) e, posteriormente, de nitrogênio molecular. Após liberação de N_2 , o fragmento **2** pode liberar HCl, formando o cátion do tipo benzino **3** ($m/z = 108,9$) (**Esquema 56**).



Esquema 56 – Padrão de fragmentação do composto **RN3**, originando os fragmentos **1**, **2**, **3** e **4**.

c. Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1 e Carbono-13 (**RMN de ^1H e ^{13}C**)

Por fim, foram realizadas análises de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados **RN(2,3,5-10)** e **RN11b** e os dados referentes estão dispostos na **Tabela 9** e na **Tabela 10 (Anexos – Figuras 45 a 69)**.

Como o padrão de substituição no anel benzênico dos derivados mencionados muda, a discussão a seguir será dividida em 5 itens: **RN(5-7,9)** (derivados 4-substituídos); **RN8** (derivado 2-substituído); **RN(2,10)** (derivados 2,4-dissubstituídos); **RN11b** (derivado 3,4-dissubstituídos) e **RN3** (derivado 3,5-dissubstituído).

Os átomos de carbono e de hidrogênio do anel pirazólico dos derivados analisados são semelhantes e foram identificados em regiões de deslocamento químico similares (**Tabela 9** e **Tabela 10**):

- Para H_3 , os sinais foram atribuídos como simples com δ 8,47 a 9,26 e, para C-3, os valores de δ variaram de 125,8 a 126,3;
- Para H_5 , a faixa de δ do sinal simples correspondente foi de 8,26 a 8,34 enquanto que, para C-5, δ variou de 136,8 a 138,5;
- O sinal referente ao C-4 (não-hidrogenado) foi observado na região de δ 137,4 a 139,0.

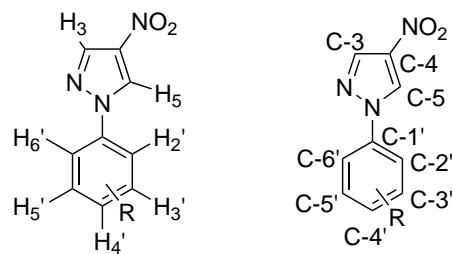


Figura 79 – Estruturas-base dos derivados **RN(1-11)** com os átomos de hidrogênio e carbono enumerados.

Tabela 9 – Dados obtidos pelas análises de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 ou CD_3OD para **RN11b**) dos derivados **RN(2,3,5-10)** e **RN11b**, relativos ao TMS. Célula: δ (ppm)/(multiplicidade, J (Hz))

Derivado	R	H_5	H_3	H_2'	H_3'	H_4'	H_5'	H_6'	OCH_3
RN2	3,4-diCl	8,28 (s)	8,62 (s)	-	7,90 (d, 2,4)	-	7,57 (dd, 8,7 e 2,4)	7,61 (d, 8,7)	-
RN3	3,5-diCl	8,28 (s)	8,63 (s)	7,67 (d, 1,7)	-	7,43 (t, 1,7)	-	7,67 (d, 1,7)	-
RN5	4-Cl	8,27 (s)	8,61 (s)	7,51 (d, 8,9)	7,67 (d, 8,9)	-	7,67 (d, 8,9)	7,51 (d, 8,9)	-
RN6	4-F	8,26 (s)	8,58 (s)	7,70 (dd, 9,0 e 4,5)	7,23 (dd, 9,0 e 8,15)	-	7,23 (dd, 9,0 e 8,15)	7,70 (dd, 9,0 e 4,5)	-
RN7	4-Br	8,27 (s)	8,61 (s)	7,61 (d, 9,0)	7,66 (d, 9,0)	-	7,66 (d, 9,0)	7,61 (d, 9,0)	-
RN8	2-NO ₂	8,27 (s)	8,47 (s)	-	8,06 (dd, 7,9 e 1,3)	7,80 (dt, 7,9 e 1,3)	7,71 (dt, 7,9 e 1,3)	7,62 (dd, 7,9 e 1,3)	-
RN9	4-NO ₂	8,34 (s)	8,76 (s)	7,96 (d, 9,3)	8,43 (d, 9,3)	-	8,43 (d, 9,3)	7,96 (d, 9,3)	-
RN10	2,4-diNO ₂	8,33 (s)	8,56 (s)	-	8,86 (d, 3,1)	-	8,64 (dd, 3,1 e 11,0)	7,88 (d, 11,0)	-
RN11b	3-NO ₂ , 4-OCH ₃	8,34 (s)	9,26 (s)	8,37 (d, 3,0)	-	-	7,47 (d, 9,0)	8,12 (dd, 9,0 e 3,0)	4,02 (s)

Tabela 10 – Dados obtidos pelas análises de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 ou CD_3OD para **RN11b**) dos derivados **RN(2,3,5-9)** e **RN11b**, relativos ao TMS. Célula: δ (ppm)/(multiplicidade, J (Hz))

Derivado	C-5	C-4	C-3	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	OCH_3
RN2	137,2	137,7	125,8	129,6	134,3	131,5	132,9	121,8	118,6	-
RN3	137,5	138,1	126,1	136,7	118,5	140,2	128,9	140,2	118,5	-
RN5	136,9	137,2	125,8	133,8	130,1	121,0	134,6	121,0	130,1	-
RN6	136,8	137,4	125,9	122,2 (d, 8,5)	121,9 (d, 8,5)	116,9 (d, 23,2)	162,4 (d, 248,2)	116,9 (d, 23,2)	121,9 (d, 8,5)	-
RN7	137,2	137,9	125,9	133,2	133,2	121,5	122,6	121,5	133,2	-
RN8	137,5	137,6	125,8	144,7	144,7	133,8	129,5	127,5	130,8	-
RN9	137,8	138,3	126,1	119,9	119,9	125,6	147,1	125,6	119,9	-
RN11b	138,5	139,0	126,3	128,7	128,7	153,7	141,3	118,2	116,3	57,8

c_a. Discussão dos dados obtidos pelas análises de RMN dos compostos **RN(2,3,5-10)** e **RN11b**

c_{a1}. **RN(5-7,9)** (derivados 4-substituídos) (**Anexos – Figuras 51-59, 63 e 64**)

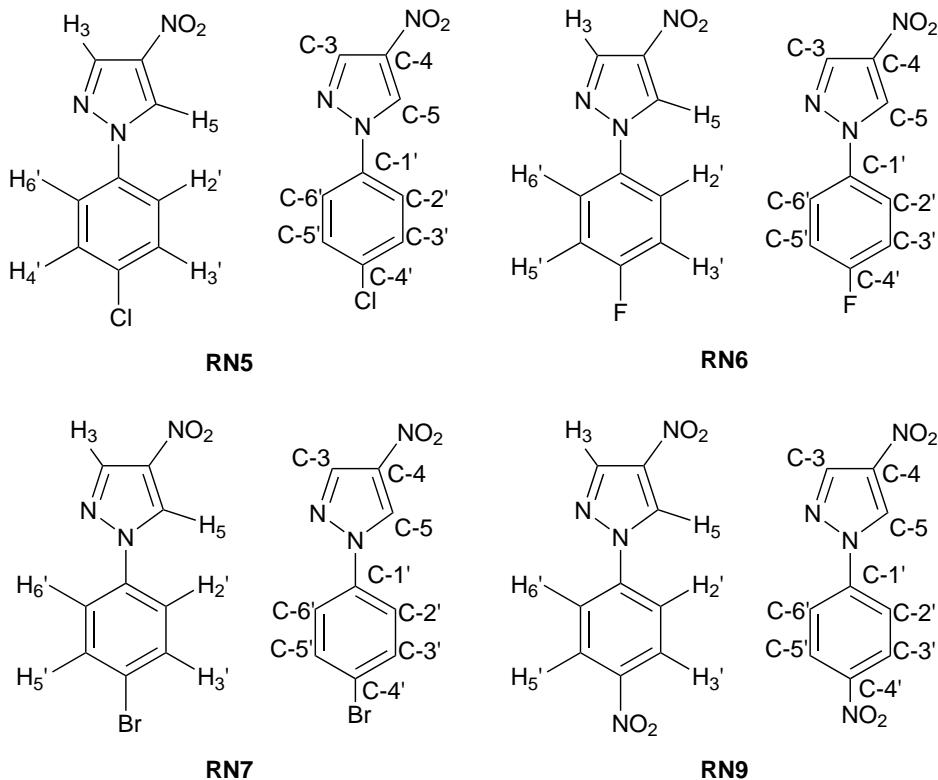


Figura 80 – Estruturas dos derivados **RN(5-7,9)** com átomos de hidrogênio e carbono numerados.

Nos espectros de RMN de ^1H de **RN(5-7,9)**, identificaram-se os sinais referentes a H_3 e H_5 com δ 8,58-8,76 e 8,26-8,34, respectivamente, de modo que o sinal em maior δ foi atribuído a H_3 devido à proximidade ao átomo de nitrogênio do tipo “piridínico”. Aos átomos equivalentes H_2' / H_6' foram atribuídos os dupletos com δ 7,51-7,96, devido ao acoplamento *ortho* com os átomos de hidrogênio equivalentes H_3' / H_5' (${}^3J_{\text{médio}} = 9,0$ Hz). Estes foram identificados como dupletos com δ 7,23-8,43, devido acoplamento mencionado (${}^3J_{\text{médio}} = 9,0$ Hz). No caso de **RN6**, os sinais atribuídos aos hidrogênio benzênicos foram identificados como dupletos de dupletos, com ${}^4J_{2',F} = {}^4J_{6',F} = 4,5$ Hz (*meta*) no caso de H_2' e H_6' , e com ${}^3J_{3',F} = {}^3J_{5',F} = 8,2$ Hz (*orto*) para H_3' e H_5' , além dos acoplamentos previamente mencionados.

Para o composto **RN5**, utilizou-se da análise bidimensional HSQC para que os sinais referentes aos átomos de carbono com hidrogênio associado fossem atribuídos de forma correta. No caso, pode-se perceber que o sinal atribuído a H_2' e H_6' está correlacionado ao sinal δ 121,0, em um δ menor do que o sinal correlacionado a H_3' e H_5' (δ 130,1), e essa tendência se aplicou aos demais compostos 4-substituídos. Outra observação

importante foi a distinção entre C-3 e C-5, sendo que foi notada uma maior blindagem de C-3 (δ 125,8) em relação à C-5 (δ 136,9), contrariando a tendência observada no espectro de RMN de ^1H e, novamente, tal tendência foi observada para os derivados **RN(6,7,9)**.

Determinados os átomos de carbono hidrogenados, os sinais referentes aos demais (C-4, C-1' e C-4') foram atribuídos da seguinte maneira: atribuiu-se o sinal de baixa intensidade próximo a C-3 a C-4, como explicado anteriormente, e o sinal referente à C-4' foi identificado em regiões de menor δ do que C-1', devido à proximidade ao substituinte retirador de elétrons na posição 4.

c_{a2}. **RN8** (derivado 2-substituído) (Anexos – Figuras 60-62)

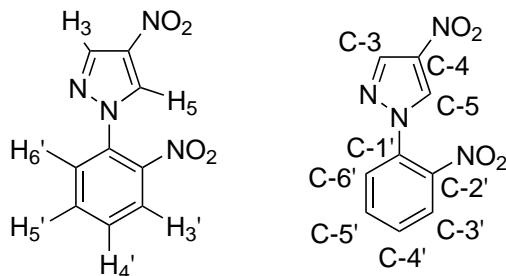


Figura 81 – Estruturas do derivado **RN8** com átomos de hidrogênio e carbono numerados.

No espectro de RMN de ^1H de **RN8**, observaram-se os sinais relativos a H₃ e H₅ com δ 8,61 e 8,27, respectivamente. Como o grupo nitro está na posição 2 do anel benzênico, os quatro átomos de hidrogênio correspondentes não são equivalentes. Identificou-se dois dupletos duplos em δ 8,06 e 7,62, com valores de J típicos de acoplamentos *ortho* ($^3J = 7,9$ Hz) e *meta* ($^4J = 1,2$ Hz), atribuindo-os para H_{3'} e H_{6'}, respectivamente, devido à distância relativa de ambos ao grupo nitro. Os dois dupletos triplos em δ 7,80 e 7,71, com valores de J semelhantes aos identificados para os sinais dd, foram atribuídos a H_{4'} e H_{5'}, respectivamente, por razões semelhantes à discutida anteriormente.

No espectro de RMN de ^{13}C , identificou-se os sinais relativos à C-3, C-4 e C-5 nas regiões de δ 125,8, 137,6 e 137,5, respectivamente. O sinal em δ 144,7 foi atribuído a C-2', ligado diretamente ao grupo nitro no anel benzênico. Os sinais de carbono restantes foram atribuídos utilizando o espectro de DEPT-135 como auxílio e, de maneira geral, os sinais com maior δ foram atribuídos aos átomos de carbono mais próximos do grupo nitro.

c_{a3}. **RN(2,10)** (derivados 2,4-disubstituídos) (Anexos – Figuras 45-47, 65)

No espectro de RMN de ^1H de **RN(2,10)**, observaram-se os sinais relativos a H₃ e H₅ com δ (8,62/8,56) e (8,28/8,33), respectivamente. Como o anel benzênico é 2,4-disubstituído, os três átomos de hidrogênio correspondentes não são equivalentes.

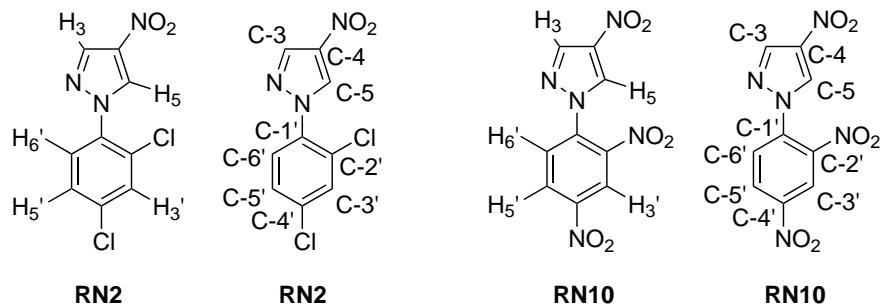


Figura 82 – Estruturas dos derivados **RN(2,10)** com átomos de hidrogênio e carbono numerados.

Identificaram-se dois dupletos em δ (7,90/8,86) e (7,61/7,88) correspondentes à H_3' e H_6' , respectivamente, com valores de J típicos de acoplamentos *ortho* ($^3J_{6',5'} = 8,7$ e 11,0 Hz) e *meta* ($^4J_{3',5'} = 1,2$ e 3,1 Hz). O duplo duplo em δ (7,57/8,64), com valores de J semelhantes aos identificados para os sinais dd (8,7/11,0 e 2,5/3,1 Hz), foi atribuído à H_5' .

No espectro de RMN de ^{13}C de **RN2**, identificou-se os sinais relativos à C-3, C-4 e C-5 nas regiões de δ 125,8, 137,7 e 137,2, respectivamente. Com auxílio do DEPT-135, identificou-se os sinais em δ 131,5, 121,8 e 118,6 como sendo de carbonos metílicos. Então, atribuiu-se os mesmos à C-3', C-5' e C-6', de acordo com a posição relativa dos mesmos em relação aos grupos retiradores.

Para a atribuição dos sinais restantes, considerou-se que o átomos de carbono C-2' e C-4' são mais desblindados do que C-1', e C-2' é mais desblindado do que C-4' pela proximidade do grupo nitro. Logo, os sinais em δ 134,2, 132,9 e 129,6 foram relacionados à C-2', C-4' e C-1', respectivamente.

c_{a4}. **RN11b** (derivado 3,4-disubstituído) (Anexos – Figuras 66-69)

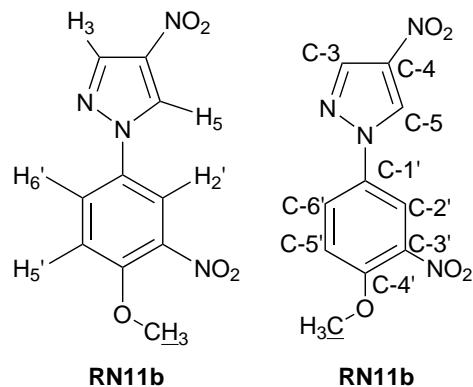


Figura 83 – Estruturas do derivado **RN11b** com átomos de hidrogênio e carbono numerados.

Como discutido em **5.2.2.1, Página 94**, a presença do grupo metoxi na posição 4 do benzeno torna possível a interação do nitrônio na posição 3 deste. Além disso, como

o anel pirazólico possui um substituinte nitro (desativante para reações do tipo S_EAr) no caso de **RN11**, a segunda nitração provavelmente acontece na posição 3 do benzeno, dando origem ao derivado **RN11b**.

No espectro de RMN de ¹H, como ambos os ciclos possuem o grupo nitro, a região mais desblindada do espectro é associada ao pirazol, tendo em vista que C-3 e C-5 são vizinhos a átomos de nitrogênio, retiradores por indução e, de acordo com as estruturas canônicas mostradas em **1.3.4.2, Página 23**, por ressonância. Sendo assim, o átomo de hidrogênio H₅ foi identificado como um simpleto com δ 8,34 e H₃, com δ 9,26. O dupletos duplo com δ 8,12 (³J = 9,0 e ⁴J = 3,0 Hz) foi atribuído a H_{6'}, devido ao acoplamento *ortho* e *meta* com H_{5'} e H_{2'}, respectivamente. O dupletos mais desblindado, com δ 8,37 (⁴J = 3,0 Hz) foi atribuído a H_{2'}, vizinho ao grupo nitro. Concomitantemente, H_{5'} foi identificado como o dupletos mais blindado, com δ 7,47 (3J = 9,0 Hz).

Através da análise do DEPT-135, verificaram-se quatro sinais relativos aos átomos de carbono sem átomos de hidrogênio associados: com δ 153,7; 141,3; 139,0 e 133,1. Dentre eles, C-1' foi atribuído ao de menor δ, 133,1, e C-4', ao de δ 141,3. C-1' está ligado ao átomo de nitrogênio do tipo “pirrólico”, retirador de elétrons por indução, e está na posição para ao grupo metoxi (−OCH₃), recebendo elétrons por ressonância; C-4', todavia, está somente sob o efeito retirador do oxigênio, sendo mais desblindado.

O sinal com δ 153,7 foi atribuído a C-3' e, com δ 139,0, a C-4. Como ambos recebem elétrons por ressonância, a diferença de blindagem se dá pelo fato de que o átomo de nitrogênio é melhor doador por ressonância do que o oxigênio, fazendo com que C-4 seja mais blindado do que C-3'. C-3 foi identificado pelo sinal com δ 126,3 e C-5, com δ 138,5. O sinal com δ 128,7 foi relacionado a C-2', *ortho* ao grupo nitro, ao passo que os sinais com δ 118,2 e 116,3 foram atribuídos a C-5' e C-6', respectivamente.

c_{a5}. **RN3** (derivado 3,5-disubstituído) (Anexos – Figuras 48-50)

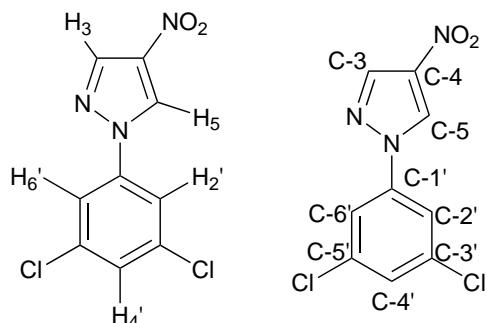


Figura 84 – Estruturas do derivado **RN3** com átomos de hidrogênio e carbono numerados.

No espectro de RMN de ¹H de **RN3**, observou-se os sinais relativos aos átomos de hidrogênio H₅ e H₃ com δ 8,28 e 8,63, respectivamente. O átomo de hidrogênio H_{4'}

foi identificado como um triplete com δ 7,43, devido ao acoplamento meta ($^4J = 1,7$ Hz) com os átomos equivalentes H_{2'}/H_{6'}. O sinal duplo, em uma região de maior δ (7,67), é referente a H_{2'}/H_{6'}, proveniente do acoplamento com H_{4'} ($^4J = 1,7$ Hz).

De maneira similar, o espectro de RMN de ^{13}C do derivado **RN3** apresentou os sinais relativos aos átomos de carbono C-3, C-4 e C-5 com 126,1, 138,1 e 137,5, respectivamente. Assim como H_{2'} e H_{6'}, C-2' e C-6' são equivalentes (assim como C-3' e C-5') e o respectivo sinal foi observado com δ 118,5. Adicionalmente, C-3'/C-5' foram identificados pelo sinal em δ 140,2, estando em uma região desblindada por estarem diretamente ligados aos átomos de cloro. Por fim, o sinal com δ 128,9 foi atribuído a C-4'. O sinal com δ 136,7 é relativo a C-1'.

5.3 Testes preliminares de atividades antileishmania e tripanomicida

Até o momento, cinco derivados do sistema **RN** foram testados, **RN1**, **RN3**, **RN6**, **RN7** e **RN11b** para atividade antileishmania e seis, **RN1**, **RN3**, **RN(5-7)** e **RN11b**, para tripanomicida.

No que diz respeito ao testes de atividade antileishmania, todos os experimentos foram conduzidos de forma independente e em triplicata contra duas espécies: *L. amazonensis* e *L. infantum*, e os fármacos de controle utilizados foram a pentamidina ($\text{IC}_{50} = 4,5 \mu\text{M}$) e a miltefosina ($\text{IC}_{50} = 7,6 \mu\text{M}$). Os resultados de IC_{50} (**Tabela 11**) não foram satisfatórios, apresentando valores de IC_{50} superiores a 100 ou 200 μM em todos os casos.

Tabela 11 – Atividade antipromastigota dos derivados **RN1**, **RN3**, **RN6**, **RN7**, e **RN11b** contra *L. amazonensis* e *L. infantum*.

Composto	Substituinte	Promastigotas de <i>L. amazonensis</i> (IC_{50})	Promastigotas de <i>L. infantum</i> (IC_{50})
Pentamidina	–	$4,5 \pm 0,23$	–
Miltefosina	–	$7,6 \pm 1,5$	–
RN1	R = H	> 100	–
RN3	R = 3,5-diCl	> 200	> 200
RN6	R = 4-F	> 100	–
RN7	R = 4-Br	> 200	> 200
RN11b	R = 3-NO ₂ ,4-OCH ₃	> 200	> 200

Os testes de atividade tripanomicida foram realizados contra tripomastigotas Y e foi observado, durante a etapa de solubilização dos compostos no meio biológico do parasito em particular, a recristalização de alguns compostos, fazendo com que, em al-

guns casos, os experimentos não pudessem ser feitos em triplicata. Em outros, o desvio padrão entre as medidas foi alto. Todavia, os resultados obtidos de IC₅₀ (**Tabela 12**) se mostraram promissores pois, se for levado em consideração que a recristalização diminui a concentração da substância no meio, caso essa solubilidade seja aumentada, os valores obtidos tenderão a diminuir.

De imediato, uma das transformações que pode ser feita é a reação dos compostos com ácido clorídrico concentrado (ou gerado *in situ* e borbulhado em uma solução do composto em éter etílico, por exemplo), formando os cloridratos das bases livres correspondentes, aumentando a solubilidade dos compostos em um sistema aquoso, que é o caso do meio de cultura do parasito.

Tabela 12 – Atividade tripanomicida dos derivados **RN1**, **RN3**, **RN5-7** e **RN11b** contra *Tripomastigota Y*.

Composto	Substituinte	Tripomastigota Y (IC₅₀)
		µM
RN1	R = H	100,91/57,39/63,83
RN3	R = 3,5-diCl	> 100
RN5	R = 4-Cl	17,19
RN6	R = 4-F	24,02/25,7
RN7	R = 4-Br	23,01
RN11b	R = 3-NO ₂ ,4-OCH ₃	41,6/51,88/60,04

Os experimentos de citotoxicidade dos derivados **RN3**, **RN7** e **RN11b** foram realizados em células VERO e os valores de CC₅₀ foram superiores a 500 µM em todos os casos, valor similar ao do fármaco de referência (benzonidazol) e que mostra uma baixa citotoxicidade dos compostos, sendo pouco nocivos à células que não sejam as do protozoário.

Conclusões

Na síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman **L4**, o produto foi obtido com rendimento de 91%. Na segunda etapa, o acetato de Morita-Baylis Hillman **L3** foi isolado com rendimento de 61%. A síntese do derivado alil-imidazólico **L1** foi testada por 6 metodologias diferentes **A-F**, sendo que duas delas, **E** e **F**, empregando acetona como solvente e refluxo, geraram o derivado de maneira satisfatória com rendimento bruto de 75%. A síntese de **L2** gerou o derivado inédito 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilonitrila **L2a** com rendimento bruto de 70%. A síntese de **L1** utilizando **L4** e CDI gerou o produto com rendimento bruto de 88%. Os intermediários 1-aryl-1*H*-pirazóis **RP(1,3,5-7,11)** foram obtidos com rendimentos na faixa de 73 a 99%. Na segunda etapa, os produtos finais 1-aryl-4-nitro-1*H*-pirazóis **RN(1-11)** foram obtidos com rendimentos de 35 a 96%. Observou-se a formação de subprodutos mononitrados e dinitrados, em particular dos derivados **RN1** e **RN11**.

Dos 21 derivados sintetizados, quatro são *inéditos*:

- 1-(3,5-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol **RN3**;
- 1-(2,6-diclorofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol **RN4**;
- 1-(4-metoxi-3-nitrofenil)-4-nitro-1*H*-pirazol **RN11b**;
- 3-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilonitrila **L2a**.

Testes de citotoxicidade em células VERO dos derivados **RN3**, **RN7** e **RN11b** geraram valores de CC₅₀ superiores a 500 µM, indicando baixa citotoxicidade. Todavia, testes de atividade tripanomicida não foram realizados pela baixa solubilidade dos compostos no meio de cultura, sendo necessária otimização da metodologia empregada. Testes de atividade antileishmania contra as formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. infantum* foram realizados para os derivados **RN1**, **RN3**, **RN6**, **RN7** e **RN11b**, gerando valores de IC₅₀ superiores a 100 e 200 µM.

Como ideias futuras, reações de ciclização no grupo CN dos derivados de **L1** e **L2** (que deve ter sua síntese otimizada), assim como uma posterior oxidação, gerando derivados *bis*-imidazólicos é de grande interesse para a área de química medicinal. Além disso, a otimização da metodologia de obtenção do derivado **RN11**, de modo que o produto desejado seja obtido com melhores rendimentos é interessante, bem como da empregada nos testes de atividade tripanomicida. Por fim, modificações moleculares nos derivados **RN(1-11)**, de modo a apresentarem melhor atividade antileishmania, é uma direção na qual o projeto pode ir e ser ainda mais enriquecido.

Referências

- ABARBRI, M. et al. Preparation of new polyfunctional magnesiated heterocycles using a chlorine-, bromine-, or iodine-magnesium exchange. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 65, p. 4618–4634, 2000. Citado na página 21.
- AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis–Hillman reaction: Implications for assymetric catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 44, p. 1706–1708, 2005. Citado 3 vezes nas páginas 30, 31 e 32.
- AMARANTE, G. W. et al. Dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 74, p. 3031–3037, 2009. Citado na página 33.
- ARDUENGO, A. J.; HARLOW, R. L.; KLINE, M. A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, v. 113, p. 361–363, 1991. Citado na página 20.
- BARBOSA, T. P. et al. Improved synthesis of seven aromatic Baylis–Hillman Adducts (BHA): Evaluation agains *artemia salina* leach. and *Leishmania chagasi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 1726–1730, 2009. Citado 5 vezes nas páginas 30, 35, 40, 43 e 64.
- BARREIRO, E. J. et al. Design, synthesis, and pharmacological profile of novel fused pyrazolo[4,3-*d*]pyridine and pyrazolo[3,4-*b*][1,8]naphthyridine isosteres: A new class of potent and selective acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 1144–1152, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 52 e 94.
- BASAVAIAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent advances in the Baylis–Hillman reaction and applications. *Chemical Reviews*, v. 103, p. 811–892, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 31.
- BASAVAIAH, D.; REDDY, B. S.; BADSARA, S. S. Recent contributions from the Morita-Baylis-Hillman reaction to organic chemistry. *Chemical Reviews*, v. 110, p. 5447–5674, 2010. Citado 3 vezes nas páginas 29, 30 e 31.
- BASAVAIAH, D.; VEERARAGHAVAIAH, G. The Baylis-Hillman reaction: a novel concept for creativity in chemistry. *Chemical Society Reviews*, v. 41, n. 1, p. 68–78, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 29, 30 e 31.
- BAYRAK, R. et al. Synthesis, photophysical and photochemical properties of highly soluble phthalocyanines substituted with four 3,5-dimethylpyrazole-1-methoxy groups. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 696, p. 3807–3815, 2011. Citado na página 28.
- BENSAJJAY, F. et al. Corrosion inhibition of steel by 1-phenyl 5-mercaptop 1,2,3,4-tetrazole in acidic environments (0.5 M H₂SO₄ and 1/3 M H₃PO₄). *Anti-Corrosion Methods and Materials*, v. 50, p. 402–409, 2003. Citado na página 16.
- BERN, C. Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, v. 373, p. 456–466, 2015. Citado 5 vezes nas páginas 2, 3, 4, 5 e 39.

- BERN, C.; MAGUIRE, J. H.; ALVAR, J. Complexities of assessing the disease burden attributable to Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 2, p. 313–321, 2008. Citado na página 7.
- BERN, C. et al. Evaluation and treatment of Chagas' disease in the United States: a systematic review. *Jama*, v. 298, p. 2171–2181, 2007. Citado na página 5.
- BHARDWAJ, V. et al. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal heteroaromatics. *RSC Advances*, v. 5, p. 15233–15266, 2015. Citado na página 13.
- BODE, M. L.; KAYE, P. T. A kinetic and mechanistic study of the Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron letters*, v. 32, p. 5611–5614, 1991. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- BORDWELL, F.; GARBISCH, E. W. Nitrations with acetyl nitrate. I. The nature of the nitrating agent and the mechanism of reaction with simple alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 82, p. 3588–3598, 1960. Citado na página 95.
- BRATULESCU, G. Synthesis of 4,5-substituted imidazoles by a fast condensation of 1,2-diketones and urotropine in heterogeneous medium. *Synthesis*, p. 2319–2320, 2009. Citado na página 18.
- CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. A unified mechanistic view on the Morita-Baylis-Hillman reaction: Computational and experimental investigations. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 74, p. 8615–8626, 2010. Citado na página 33.
- CASTRO, J. A.; DEMECCA, M. M.; BATEL, L. C. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Human & Experimental Toxicology*, v. 25, p. 471–479, 2006. Citado na página 5.
- CHEN, H.; JUSTES, D. R.; COOKS, R. G. Proton affinities of *N*-heterocyclic carbene super bases. *Organic Letters*, v. 7, p. 3949–3952, 2005. Citado na página 21.
- DAVID, W. M.; KUMAR, D.; KERWIN, S. M. Synthesis of a heterocyclic *aza*-enediyne and its DNA-cleavage properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 10, p. 2509–2512, 2000. Citado na página 22.
- DAWIT, G.; GIRMA, Z.; SIMENEW, K. A review on biology, epidemiology and public health significance of Leishmaniasis. *Journal of Bacteriology & Parasitology*, v. 4, p. 1–7, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 8.
- DEB, I. et al. Morita-Baylis-Hillman reactions between conjugated nitroalkenes or nitro-dienes and carbonyl compounds. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 4091–4101, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 40.
- DEBUS, H. Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, v. 107, p. 199–208, 1858. Citado na página 18.
- DECLERCK, V.; MARTINEZ, J.; LAMATY, F. *aza*-Baylis–Hillman reacion. *Chemical Reviews*, v. 109, p. 1–48, 2009. Citado na página 29.
- DNDi. *DNDi Chagas Disease Fact Sheet*. 2015. Citado 2 vezes nas páginas 5 e 39.
- DNDi. *Leishmaniasis Fact Sheet*. 2015. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 9.

- DNDI. *New hope for novel drugs for leishmaniasis: Update of DNDI's leishmaniais R&D pipeline*. 2017. Citado 3 vezes nas páginas 10, 11 e 26.
- DORN, H.; ZUBEK, A. 3(5)-aminopyrazole. *Organic Syntheses Collection*, v. 48, p. 1–8, 1968. Citado na página 24.
- DREWES, S. E.; HORN, M. M.; RAMESAR, N. Reaction of 2-formyl imidazole with intermediates from the Baylis-Hillman reaction. *Synthetic Communications*, v. 30, p. 1045–1055, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 70 e 71.
- DUPONT, J.; SOUZA, R. F. de; SUAREZ, P. A. Z. Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis. *Chemical Reviews*, v. 102, p. 3667–3692, 2002. Citado na página 23.
- ENGELS, D.; DAUMERIE, D. *Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases - Third WHO report on neglected tropical diseases*. Geneva, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 2, 3, 7 e 39.
- FAIÓES, 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. Citado na página 27.
- FAN, J.-F.; YANG, C.-H.; HE, L.-J. DFT study on the role of methanol solvent in Morita-Baylis-Hillman reaction. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 109, p. 1311–1321, 2009. Citado na página 34.
- FARIA, J. V. et al. 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. Citado na página 27.
- FEASEY, N. et al. Neglected tropical diseases. *British Medical Bulletin*, v. 93, p. 179–200, 2010. Citado 4 vezes nas páginas 2, 4, 7 e 8.
- FENWICK, A. The global burden of neglected tropical diseases. *Public Health*, v. 3, p. 233–236, 2012. Citado na página 1.
- FINAR, I. L.; HURLOCK, R. J. 589. The preparation of some trinitrophenylpyrazoles. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, p. 3024–3027, 1957. Citado 2 vezes nas páginas 48 e 49.
- FOROUMADI, A. et al. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)5-substituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 40, p. 1346–1350, 2005. Citado na página 19.
- FORT, Y.; BERTHE, M. C.; CAUBERE, P. The ‘Baylis–Hillman reaction’ mechanism and applications revisited. *Tetrahedron*, v. 48, p. 6371–6384, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- FRIGOLI, S. et al. A practical and efficient process for the preparation of Tazarotene. *Organic Process Research and Development*, v. 9, p. 646–650, 2005. Citado na página 22.
- FURUKAWA, N.; SHIBUTANI, T.; FUJIHARA, H. Preparation of pyridyl grignard reagents and cross coupling reactions with sulfoxides bearing azaheterocycles. *Tetrahedron Letters*, v. 28, p. 5845–5848, 1987. Citado na página 21.

- GALE, P. A.; ANZENBAHCER, P.; SESSLER, J. L. Calixpyrroles II. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 222, p. 57–102, 2001. Citado na página 13.
- HAN, E.-G.; KIM, H. J.; LEE, K.-J. Quinolines from Morita-Baylis-Hillman acetates of 2-azidobenzaldehydes. *Tetrahedron*, v. 65, p. 9616–9625, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 65.
- HANAMOTO, T. et al. Synthesis and reactions of 1-methyl-5-tributylstannyl-4-trifluoromethylpyrazole. *Tetrahedron*, v. 62, p. 6332–6338, 2006. Citado na página 25.
- HEERDING, D. A. et al. 1,4-disubstituted imidazoles are potential antibacterial agents functioning as inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase (FabI). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 11, p. 2061–2065, 2001. Citado na página 22.
- HERR, R. J. 5-substituted-1*H*-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 3379–3393, 2002. Citado na página 15.
- HERSHBERGER, R. E.; MORALES, A.; SIEGFRIED, J. D. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genetics in Medicine*, v. 12, p. 655–667, 2010. Citado na página 2.
- HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Mechanism of α -substitution reactions of acrylic derivatives. *Journal of Physical Organic Chemistry*, v. 3, p. 285–288, 1990. Citado na página 31.
- HOGGETT, J. G. et al. *Nitration and aromatic reactivity*. London, UK: Cambridge University Press, 1972. 1156 p. Citado na página 95.
- HOTEZ, P. J. NTDs V.2.0: “Blue Marble Health” - neglected tropical disease control and elimination in a shifting health policy landscape. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, p. 1–7, 2013. Citado na página 1.
- HOTEZ, P. J.; KAMATH, A. Neglected tropical diseases in sub-Saharan Africa: Review of their prevalence, distribution, and disease burden. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 3, p. 1–10, 2009. Citado na página 1.
- HOTEZ, P. J. et al. Control of neglected tropical diseases. *New England Journal of Medicine*, v. 357, p. 1018–1027, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 1 e 2.
- ISENEGGER, P. G.; BÄCHLE, F.; PFALTZ, A. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction: Catalyst development and mechanistic insights based on mass spectrometric back-reaction screening. *Chemistry - A European Journal*, v. 22, p. 17595–17599, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- JĘDRYSIAK, R. et al. Ring transformations in the reactions of 1,4-dinitropyrazole with *N*-nucleophiles, volume = 2007, year = 2007,. *ARKIVOC*, p. 103–111. Citado 3 vezes nas páginas 52, 55 e 56.
- JOULE, J. A.; MILLS, K. *Heterocyclic Chemistry*. 5. ed. UK: Wiley-Blackwell, 2010. 718 p. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 24.
- JUNIOR, C. G. L. et al. Microwave irradiation or low temperature improved synthesis of antiparasitic Morita-Baylis-Hillman adducts. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, p. 2220–2224, 2011. Citado na página 33.

- KANAZAWA, C.; KAMIJO, S.; YAMAMOTO, Y. Synthesis of imidazoles through the copper-catalyzed cross-cycloaddition between two different isocyanides. *Journal of the American Chemical Society*, v. 128, p. 10662–10663, 2006. Citado na página 19.
- KATAOKA, T. et al. Reexamination of products and the reaction mechanism of the chalcogeno-Baylis–Hillman reaction: Chalcogenide– $TiCl_4$ -mediated reactions of electron-deficient alkenes with aldehydes. *Tetrahedron*, v. 56, p. 4725–4731, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- KATHIRAVAN, M. K. et al. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 20, p. 5678–5698, 2012. Citado na página 19.
- KATRITZKY, A. R. 1,2,3-triazoles. In: RACHWAL, S.; KATRITZKY, A. R. (Ed.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. [S.l.]: Elsevier, 2008. Citado na página 14.
- KATRITZKY, A. R. Tetrazoles. In: OSTROVSKII, V. A.; KOLDOBSKII, G.; TRIFONOV, R. E. (Ed.). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. [S.l.]: Elsevier, 2008. Citado na página 15.
- KATRITZKY, A. R. et al. Trans-selective olefination of carbonyl compounds by low-valent titanium-mediated dehydroxybenzotriazolylation. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 63, p. 6704–6709, 1998. Citado na página 14.
- KATRITZKY, A. R. et al. Cyclopropylidene derivatives via low-valent titanium-induced dehydroxylative debenzotriazolylation of 1- and 2-(cyclopropylbenzotriazolyl)carbinols. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 63, p. 6710–6711, 1998. Citado na página 14.
- KHABNADIDEH, S. et al. Synthesis of metronidazole derivatives as antigiardiasis agents. *Daru*, v. 15, p. 17–20, 2007. Citado na página 19.
- KHAN, M. A.; FREITAS, A. C. C. Hetarylpyrazoles. IV. Synthesis and reactions of 1,5'-bipyrazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 20, p. 277–279, 1983. Citado na página 95.
- KHARE, S. et al. Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas' disease and sleeping sickness. *Nature*, v. 537, p. 1–24, 2016. Citado na página 6.
- KING, A. O.; YASUDA, N. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceuticals. *Organometallics in Process Chemistry*, v. 6, p. 205–245, 2004. Citado na página 21.
- KLAPÖTKE, T. M.; SABATÉ, C. M. Neutral 5-nitrotetrazoles: easy initiation with low pollution. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 45, p. 3584–3601, 2006. Citado na página 15.
- KNORR, L. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 16, p. 2597–2599, 1883. Citado na página 24.
- KUAN, H.-H.; REDDY, R. J.; CHEN, K. An efficient Morita-Baylis-Hillman reaction for the synthesis of multifunctional 2-hydroxy-3-nitrobut-3-enoate derivatives. *Tetrahedron*, v. 66, p. 9875–9879, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 40.

- LAI, C.-L.; LEE, H. M.; HU, C.-H. Theoretical study on the mechanism of *N*-heterocyclic carbene catalyzed transesterification reactions. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 6265–6270, 2005. Citado na página 21.
- LAMMIE, P. J.; FENWICK, A.; UTZINGER, J. A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. *Trends in Parasitology*, v. 22, p. 313–321, 2006. Citado na página 1.
- LANGHAMMER, I.; ERKER, T. Synthesis of 2,4-diarylimidazoles through Suzuki cross-coupling reactions of imidazole halides with arylboronic acids. *Heterocycles*, v. 65, p. 1975–1984, 2005. Citado na página 22.
- LEE, S.-H. et al. N–H insertion reactions of primary ureas: The synthesis of highly substituted imidazolones and imidazoles from diazocarbonyls. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 69, p. 8829–8835, 2004. Citado na página 22.
- LEUSEN, A. M. van; WILDERMAN, J.; OLDENZIEL, O. H. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon,nitrogen double bonds. synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoxy chlorides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 42, p. 1153–1159, 1977. Citado na página 18.
- LI, G. et al. Remarkable rate acceleration of water-promoted nucleophilic substitution of Baylis–Hillman acetate: A facile and highly efficient synthesis of *N*-substituted imidazole. *Tetrahedron*, v. 41, p. 1–5, 2000. Citado 2 vezes nas páginas 70 e 71.
- LI, G. et al. TiCl₄-mediated Baylis–Hillman and aldol reactions without the direct use of a Lewis base. *Tetrahedron*, v. 41, p. 1–5, 2000. Citado 5 vezes nas páginas 30, 31, 46, 79 e 81.
- LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, v. 20, p. 3954–3971, 2012. Citado 4 vezes nas páginas 29, 30, 34 e 40.
- LOUW, R. Acetyl nitrate. In: _____. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2001. Citado na página 95.
- LUK, A. et al. Dilated cardiomyopathy: a review. *Journal of Clinical Pathology*, v. 62, p. 219–225, 2009. Citado na página 2.
- LUO, S. et al. The azoles: Effective catalysts for Baylis–Hillman reaction in basic water solution. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 5171–5174, 2004. Citado na página 28.
- MA, G.-N. et al. Recent extensions of the Morita-Baylis-Hillman reaction. *Chemical Communications*, p. 5496–5514, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 30.
- MACDIARMID, A. G. “Synthetic metals”: A novel role for organic polymers (nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, v. 40, p. 2581–2590, 2001. Citado na página 13.
- MARCHETTI, F. et al. Tin(IV) and organotin(IV) derivatives of *bis*(pyrazolyl)acetate: Synthesis, spectroscopic characterization and behaviour in solution. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 690, p. 1878–1888, 2005. Citado na página 28.

- MASSON, G.; HOUSSEMAN, C.; ZHU, J. The enantioselective Morita-Baylis-Hillman reaction and its *aza* counterpart. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, p. 4614–4628, 2007. Citado na página 29.
- MIHIT, M. et al. The inhibited effect of some tetrazolic compounds towards the corrosion of brass in nitric acid solution. *Applied Surface Science*, v. 252, p. 2389–2395, 2006. Citado na página 15.
- MINODIER, P.; PAROLA, P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 5, p. 150–158, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 10 e 39.
- MONTAGNE, C.; FOURNET, G.; JOSEPH, B. Synthesis of homocarbonyltopsentine derivatives. *Synthesis*, p. 136–146, 2005. Citado na página 22.
- MOWBRAY, C. E. et al. Novel amino-pyrazole ureas with potent *in vitro* and *in vivo* anti-leishmanial activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, p. 9615–9624, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 40.
- MURRAY, H. W. et al. Advances in leishmaniasis. *The Lancet*, v. 366, p. 1561–1577, 2005. Citado na página 7.
- NADIPURAM, A. K. et al. Synthesis and thermolysis of heterocyclic 3-aza-3-ene-1,5-diyne. *Organic Letters*, v. 4, p. 4543–4546, 2002. Citado na página 22.
- NAGLE, A. S. et al. Recent developments in drug discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. *Chemical Reviews*, v. 114, p. 11305–11347, 2014. Citado 6 vezes nas páginas 6, 7, 8, 9, 10 e 39.
- NAIR, D. K. et al. Chiral squaramide-catalyzed asymmetric synthesis of pyranones and pyranonaphthoquinones via cascade reactions of 1,3-dicarbonyls with Morita-Baylis-Hillman acetates of nitroalkenes. *Chemical Communications*, v. 50, p. 6973–6976, 2014. Citado na página 35.
- NAIR, D. K.; MOBIN, S. M.; NAMBOOTHIRI, I. N. N. Synthesis of functionalized and fused furans and pyrans from the Morita-Baylis-Hillman acetates of nitroalkenes. *Tetrahedron Letters*, v. 53, p. 3349–3352, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 40.
- NAIR, V.; BINDU, S.; SREEKUMAR, V. *N*-heterocyclic carbenes: Reagents, not just ligands! *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 43, p. 5130–5135, 2004. Citado na página 20.
- NAMOR, A. F. D. de; SHEHAB, M. Selective recognition of halide anions by Calix[4]pyrrole: A detailed thermodynamic study. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 107, p. 6462–6468, 2003. Citado na página 13.
- NISHIYAMA, H. et al. Metal-halogen exchange between polybromoanisoles and aliphatic Grignard reagents: a synthesis of cyclopenta[b]benzofurans. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 57, p. 407–410, 1992. Citado na página 21.
- OSTROVSKII, V. A.; TRIFONOV, R. E.; POPOVA, E. A. Medicinal chemistry of tetrazoles. *Russian Chemical Bulletin*, v. 61, p. 768–780, 2012. Citado na página 15.

- PAQUETTE, L. A. The catalyzed α -hydroxyalkylation and α -aminoalkylation of activated olefins (the Morita-Baylis-Hillman reaction). In: CIGANEK, E. (Ed.). *Organic Reactions*. [S.l.]: John Wiley & Sons Inc., 1997. Citado na página 29.
- PATEL, C.; SUNOJ, R. B. TiCl₄-promoted Baylis–Hillman reaction: Mechanistic rationale toward product distribution and stereoselectivity. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 75, p. 359–367, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- PATRA, A. et al. Baylis-Hillman chemistry in aqueous media: A fast and practical approach to the azides of Baylis-Hillman adducts in solution and on solid phase. *Synlett*, p. 1819–1822, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 70 e 71.
- PECHMANN, H. von. Ueber diazomethan. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 28, p. 855–861, 1895. Citado na página 25.
- PHILLIPS, J. G.; FADNIS, L.; WILLIAMS, D. R. 1-[2'-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-2-phenylsulfonylimidazole: A new reagent for the preparation of C-4 substituted imidazoles. *Tetrahedron Letters*, v. 38, p. 7835–7838, 1997. Citado na página 22.
- PIÉRARD, G. E. et al. Miconazole, a pharmacological barrier to skin fungal infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 13, p. 1187–1194, 2012. Citado na página 19.
- PLATA, R. E.; SINGLETON, D. A. A case study of the mechanism of alcohol-mediated Morita-Baylis-Hillman reactions. the importance of experimental observations. *Journal of the American Chemical Society*, v. 137, p. 3811–3826, 2015. Citado na página 34.
- POZHARSKII, A. F.; SOLDATENKOV, A. T.; KATRITZKY, A. R. *Heterocycles in Life and Society - An introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2011. 382 p. Citado na página 11.
- PRICE, K. E. et al. Baylis–Hillman mechanism: A new interpretation in aprotic solvents. *Organic Letters*, v. 7, p. 147–150, 2005. Citado 3 vezes nas páginas 30, 31 e 32.
- PRICE, K. E. et al. A new interpretation of the Baylis–Hillman mechanism. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 3980–3987, 2005. Citado 3 vezes nas páginas 30, 31 e 32.
- PUROHIT, M. K. et al. Structure-activity relationships of pyrazole derivatives as potential therapeutics for immune thrombocytopenias. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 2739–2752, 2014. Citado na página 52.
- RAJÃO, M. A. et al. Unveiling benznidazole's mechanism of action through overexpression of dna repair proteins in trypanosoma cruzi. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, v. 55, p. 309–321, 2014. Citado na página 5.
- REDDY, R. J. et al. Kinetic resolution of activated nitroallylic acetates with aldehydes and ketones through a conjugate addition-elimination S_N2' process. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 353–365, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 40.
- REGIANI, T. et al. On the mechanism of the *aza*-Morita–Baylis–Hillman reaction: ESI-MS interception of a unique new intermediate. *Chemical Communications*, v. 47, p. 6593–6595, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.

- ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman reaction: A computational investigation. *Journal of the American Chemical Society*, v. 129, p. 15513–15525, 2007. Citado 3 vezes nas páginas 30, 31 e 32.
- RODRIGUES, M. T. et al. 1,1'-Carbonyldiimidazole mediates the synthesis of *n*-substituted imidazole derivatives from Morita-Baylis-Hillman adducts. *Tetrahedron Letters*, v. 55, p. 180–183, 2014. Citado 5 vezes nas páginas 48, 70, 71, 78 e 87.
- RYU, Y. J. J.-S. Synthesis of 1,3-dialkyl-1,2,3-triazolium ionic liquids and their applications to the Baylis-Hillman reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, p. 4183–4191, 2010. Citado na página 43.
- SÁNCHEZ-MORENO, M. et al. In vitro and in vivo trypanosomicidal activity of pyrazole-containing macrocyclic and macrobicyclic polyamines: Their action on acute and chronic phases of chagas disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 55, p. 4231–4243, 2011. Citado na página 28.
- SÁNCHEZ-MORENO, M. et al. *In vivo* trypanosomicidal activity of imidazole- or pyrazole-based benzo[*g*]phthalazine derivatives against acute and chronic phases of chagas' disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, p. 970–979, 2012. Citado na página 28.
- SANDES, J. M. et al. 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-nitrophenylpropanenitrile): A new highly active compound against epimastigote and trypomastigote form of *Trypanosoma cruzi*. *Bioorganic Chemistry*, v. 38, p. 190–195, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 40.
- SANDES, J. M. et al. *Trypanosoma cruzi* cell death induced by the Morita-Baylis-Hillman adduct 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-nitrophenylpropanenitrile). *PLoS ONE*, v. 9, p. 1–9, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 40.
- SANTOS, L. S. et al. Probing the mechanism of the Baylis–Hillman reaction by electrospray ionization mass and tandem mass spectrometry. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 43, p. 4306–4333, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 31.
- SANTOS, M. S. dos et al. Synthesis and antileishmanial activity of new 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboximidamides derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, p. 352–358, 2011. Citado na página 27.
- SANTOS, M. S. dos 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, p. 7451–7454, 2011. Citado na página 27.
- SAWYER, P. R. et al. Clotrimazole: A review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *Drugs*, v. 9, p. 424–447, 1975. Citado na página 19.
- SCHNÜRCH, M. et al. Cross-coupling reactions on azoles with two and more heteroatoms. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 3283–3307, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- SCHOLL, M. et al. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Organic Letters*, v. 1, p. 953–956, 1999. Citado na página 21.

- SELEY, K. L. et al. "Molecular chameleons". design and synthesis of a second series of flexible nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 1612–1619, 2005. Citado na página 22.
- SESSLER, J. S. et al. Calix[4]pyrrole as a chloride anion receptor: Solvent and countercation effects. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 222, p. 57–102, 2001. Citado na página 13.
- SILVA, W. A. V. da et al. Synthesis and activity of novel homodimers of Morita-Baylis-Hillman adducts against *leishmania donovani*: A twin drug approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 26, p. 4523–4526, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 40.
- SINGH, R. P. et al. Energetic nitrogen-rich salts and ionic liquids. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 45, p. 3584–3601, 2006. Citado na página 15.
- SINGH, S.; BHARTI, N.; MOHAPATRA, P. P. Chemistry and biology of synthetic and naturally occurring antiamoebic agents. *Chemical Reviews*, v. 109, p. 1900–1947, 2009. Citado na página 19.
- SONOGASHIRA, K. Development of pd–cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 653, p. 46–49, 2002. Citado na página 22.
- SPIVEY, A. C.; ARSENIYADIS, S. Nucleophilic catalysis by 4-(dialkylamino)pyridines revisited – the search for optimal reactivity and selectivity. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 43, p. 5436–5441, 2004. Citado na página 65.
- STORER, R. I.; ACIRO, C.; JONES, L. H. Squaramides: physical properties, synthesis and applications. *Chemical Society Reviews*, v. 40, p. 2330–2346, 2011. Citado na página 35.
- SZŐCS, E. et al. EC-STM study of 5-mercaptop-1-phenyl-tetrazole adsorption on Cu(1 1 1). *Electrochimica Acta*, v. 45, p. 1371–1378, 2004. Citado na página 15.
- TEWARI, A. K. et al. Novel anti-inflammatory agents based on pyrazole based dimeric compounds; design, synthesis, docking and in vivo activity. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 58, p. 634–638, 2010. Citado na página 25.
- TROFIMENKO, S. Recent advances in poly(pyrazolyl)borate (scorpionate) chemistry. *Chemical Reviews*, v. 93, p. 943–980, 1993. Citado na página 28.
- TUHA, A.; BEKHIT, A. A.; SEID, Y. Screening of some pyrazole derivatives as promising antileishmanial agent. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 11, p. 32–37, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 41.
- VERA-DIVIAO, M. A. F. et al. Synthesis, antichagasic in vitro evaluation, cytotoxicity assays, molecular modeling and SAR/QSAR studies of a 2-phenyl-3-(1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-acrylic acid benzylidene-carbohydrazide series. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 295–302, 2009. Citado 3 vezes nas páginas 48, 49 e 91.
- VINGGAARD, A. M. et al. Prochloraz: An imidazole fungicide with multiple mechanisms of action. *International Journal of Andrology*, v. 29, p. 186–192, 2006. Citado na página 19.

- WALCZAK, K.; GONDELA, A.; SUWIŃSKI, J. Synthesis and anti-tuberculosis activity of *N*-aryl-*C*-nitroazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 39, p. 849–853, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 60.
- WANG, B. B.; SMITH, P. J. Synthesis of a terbenzimidazole topoisomerase I poison via iterative borinate ester couplings. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 8967–8969, 2003. Citado na página 22.
- WANG, Z. Pechmann pyrazole synthesis. In: WANG, Z. (Ed.). *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. [S.l.]: John Wiley & Sons Inc., 2010. Citado na página 25.
- XU, J. Probing the mechanism of Morita-Baylis-Hillman reaction in dichloromethane by density functional theory. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 767, p. 61–66, 2006. Citado na página 34.
- XU, S. et al. The DMAP-catalyzed acetylation of alcohols - a mechanistic study (DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine). *Chemistry - A European Journal*, v. 11, p. 4751–4757, 2005. Citado na página 65.
- YADAV, J. S. et al. Nucleophilic displacement by azide and cyanide on Baylis-Hillman acetates in water. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 2761–2763, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 70 e 71.
- ZHAO, Z. et al. Photoinduced Bergman cycloaromatization of imidazole-fused enediynes. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 1373–1375, 2005. Citado na página 22.
- ZHAO, Z. et al. Bergman cycloaromatization of imidazole-fused enediynes: The remarkable effect of *N*-aryl substitution. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 3621–3624, 2004. Citado na página 22.

(ANEXOS)

Caderno de espectros

(FTIR, CG/EM, ^1H - e ^{13}C -RMN, DEPT-
135 e HSQC)

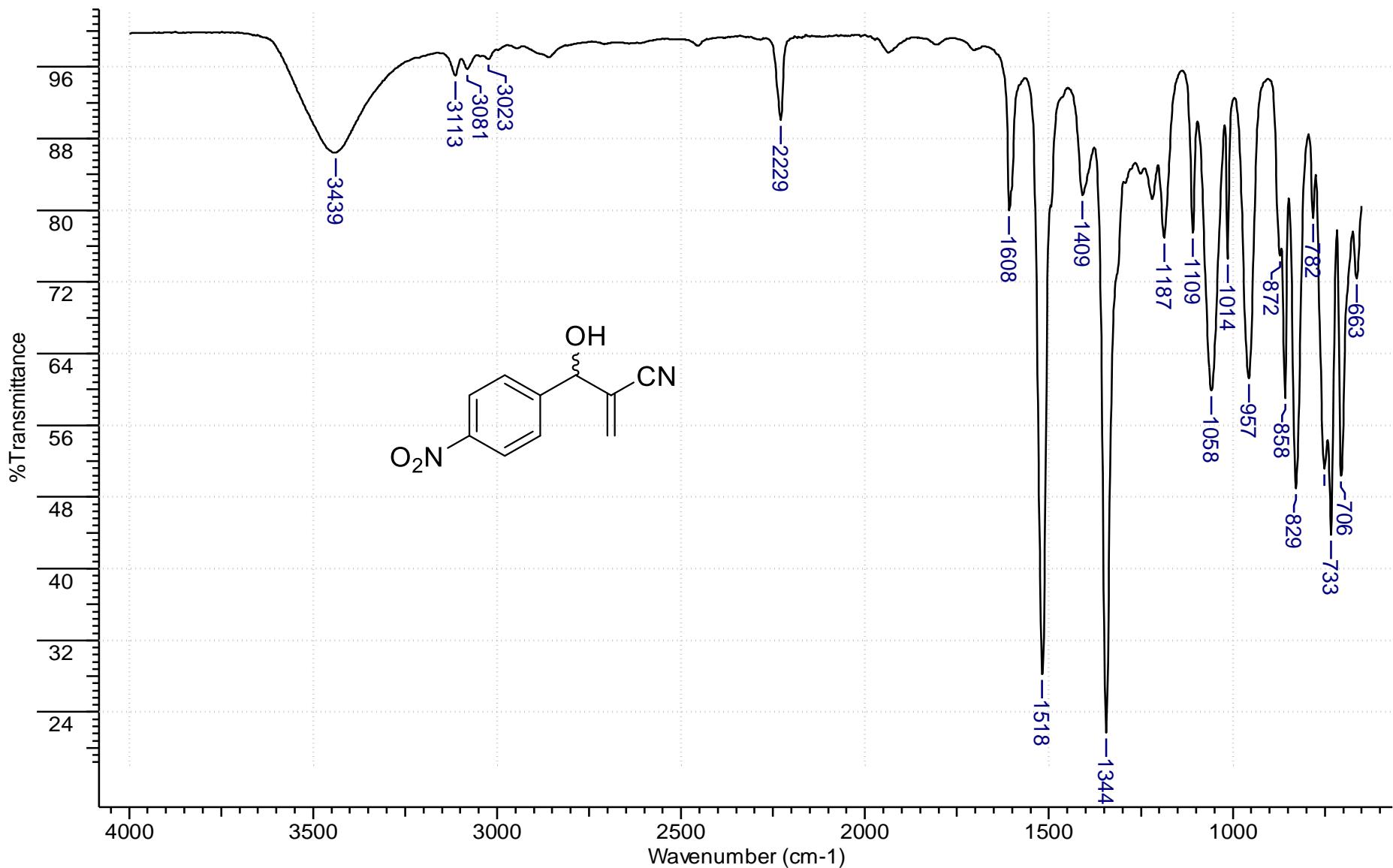


Figura 1: Espectro na região do infravermelho (reflectância/v_{máx}.cm⁻¹) do composto **L4**.

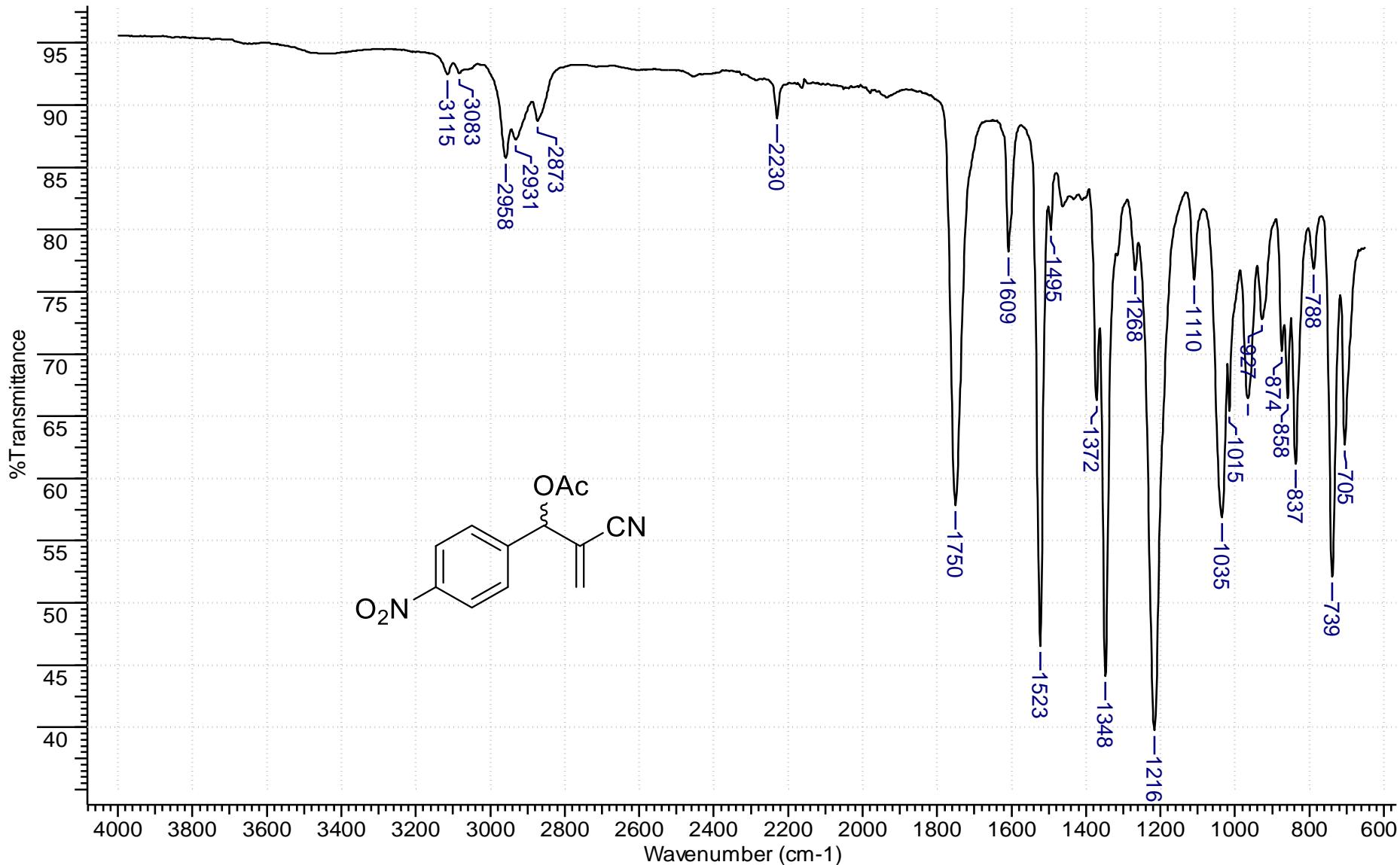


Figura 2: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}}\cdot\text{cm}^{-1}$) do composto **L3**.

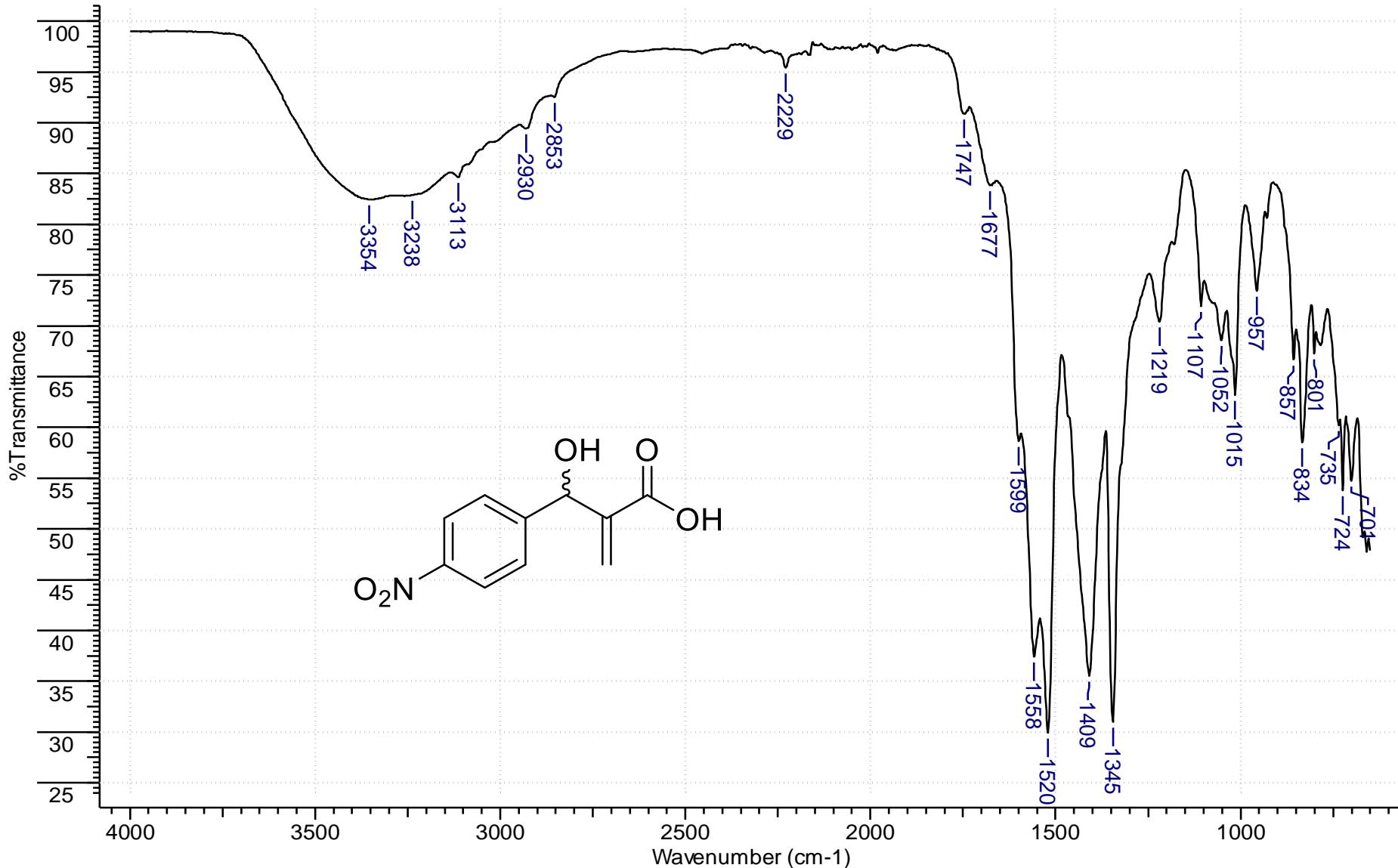


Figura 3: Espectro na região do infravermelho (reflectância/v_{máx}.cm⁻¹) do ácido 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]acrílico.

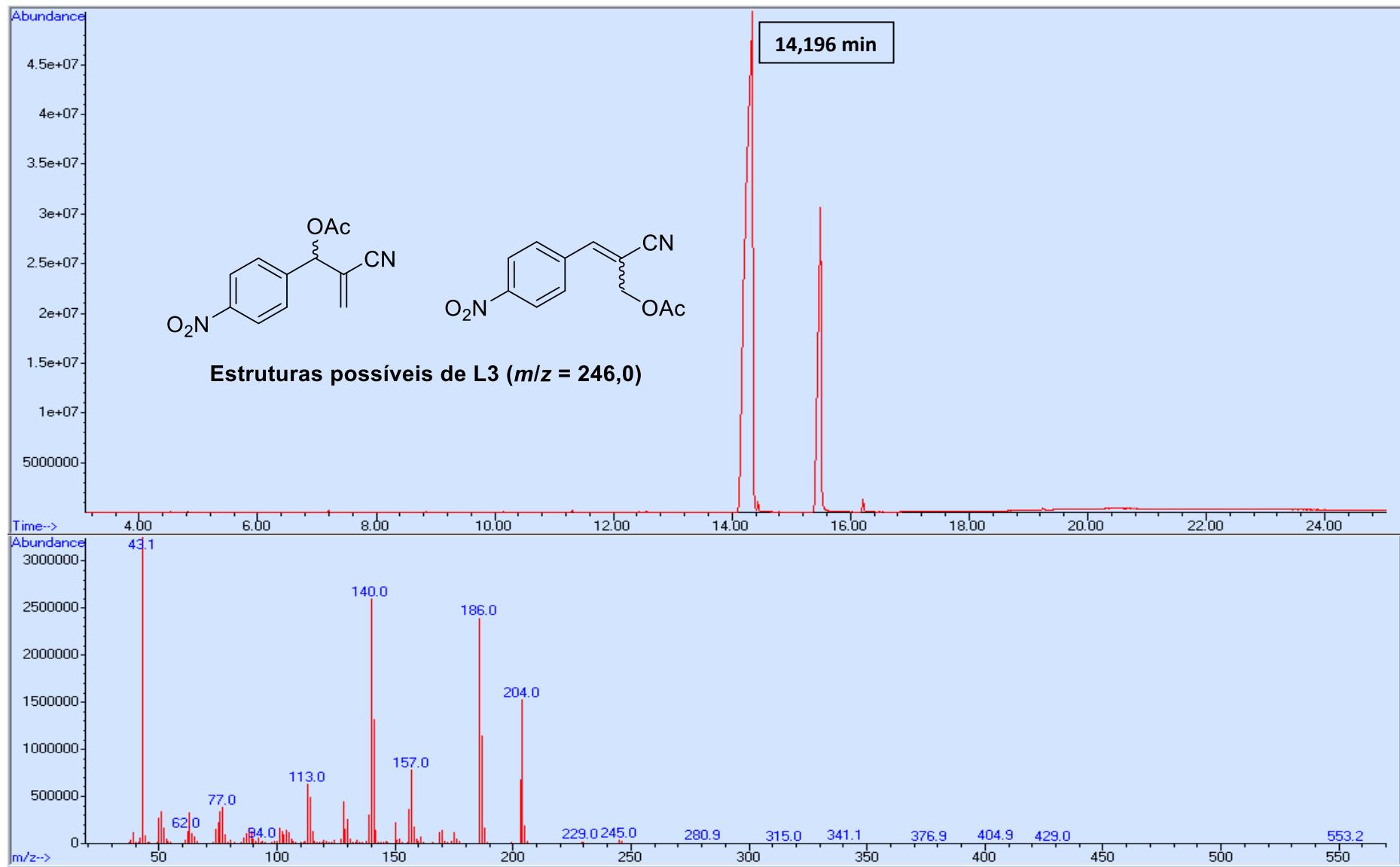


Figura 4: Cromatograma do composto L3 com espectro de massas associado ao tempo de 14,196 minutos.

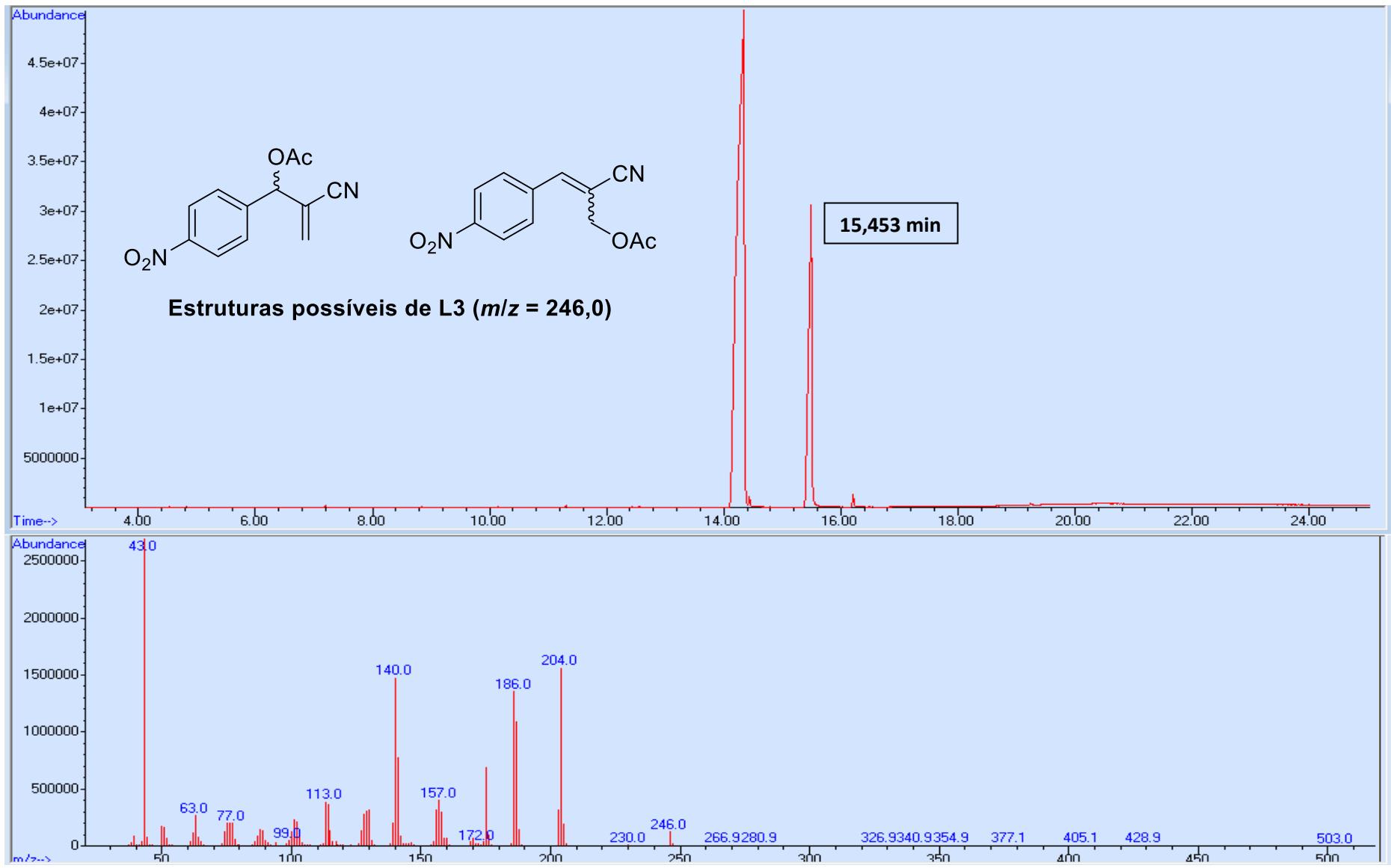


Figura 5: Cromatograma do composto L3 com espectro de massas associado ao tempo de 15,453 minutos.

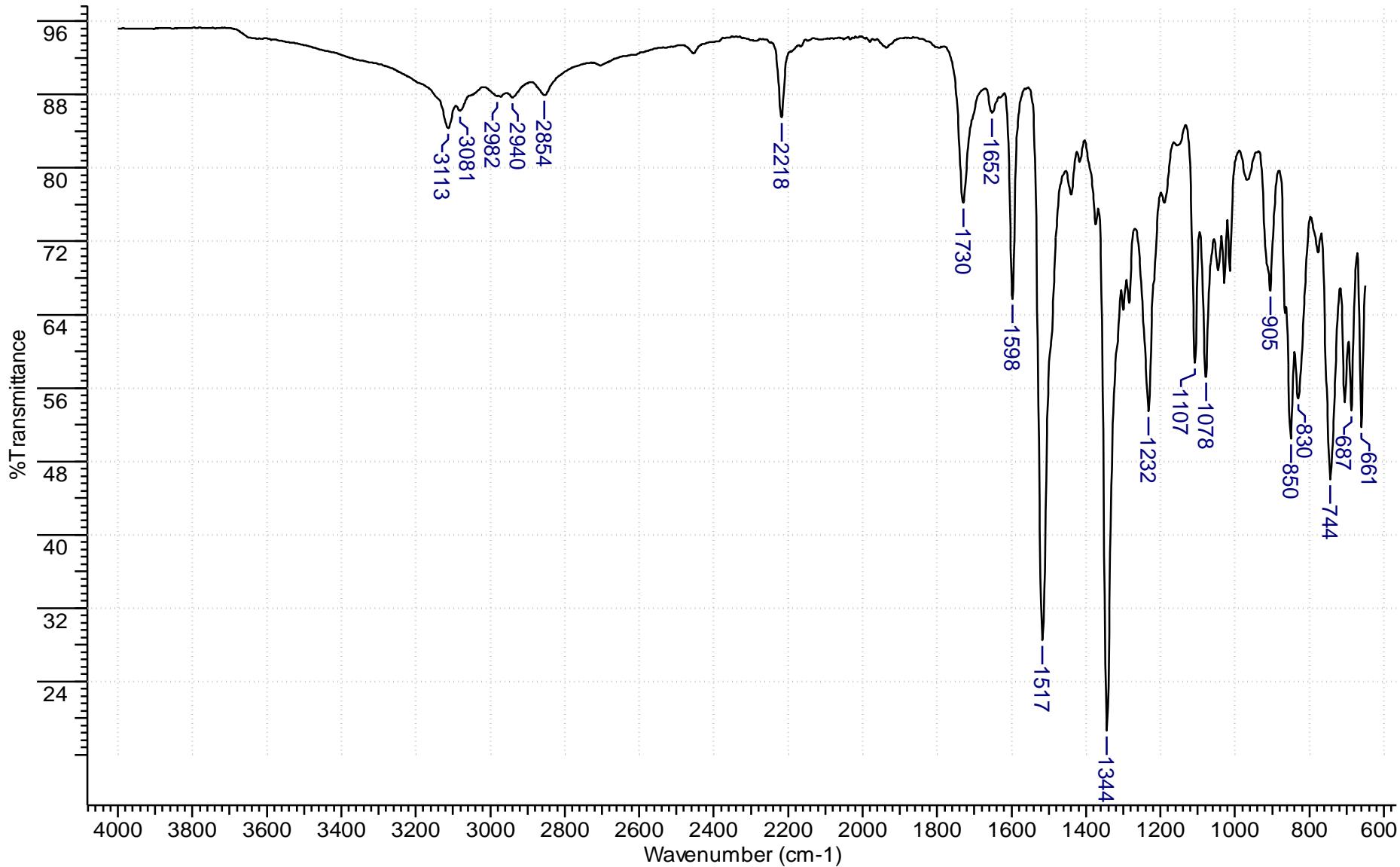


Figura 6: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do produto obtido pela metodologia **B**.

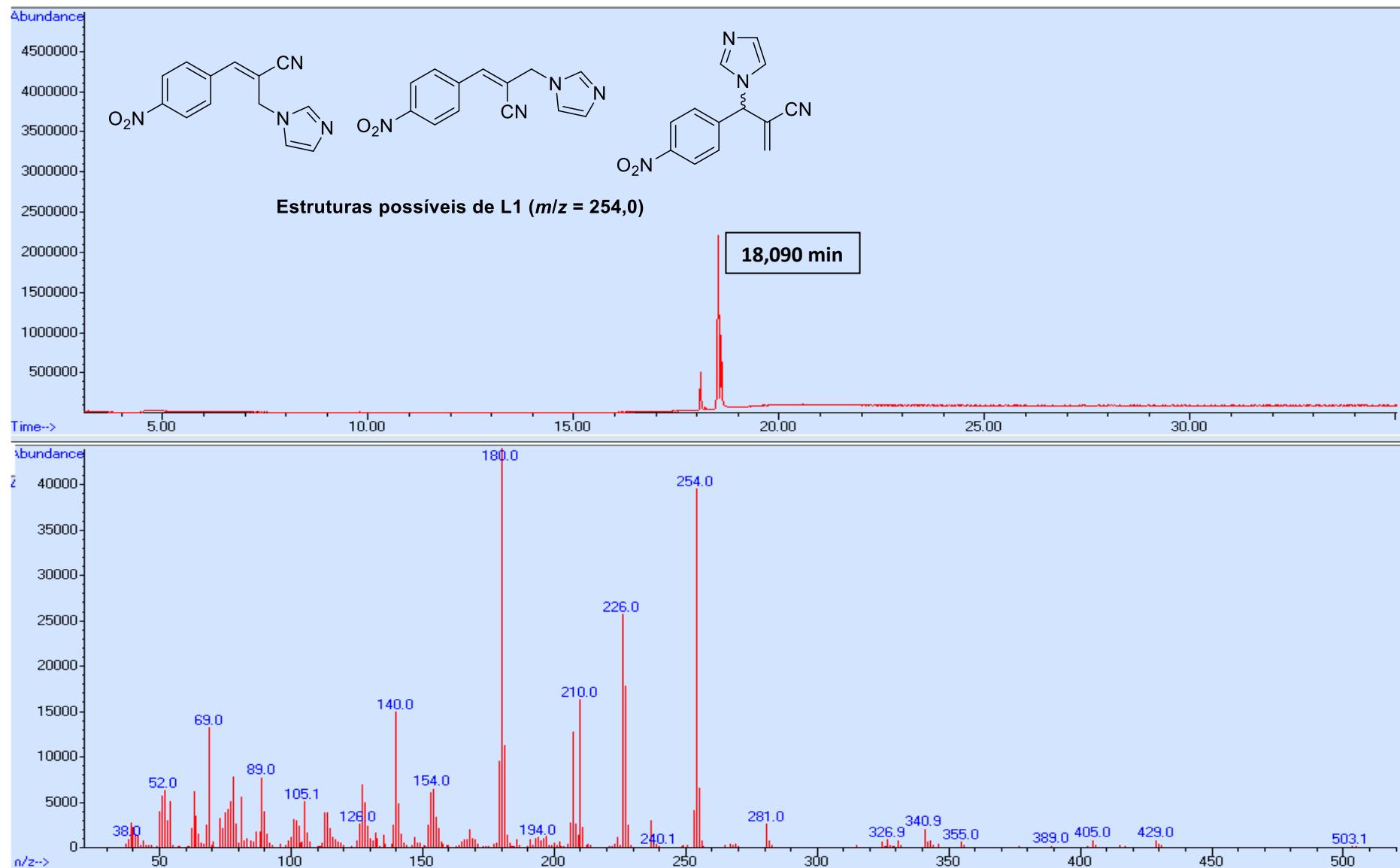


Figura 7: Cromatograma do produto obtido pela metodologia B após coluna cromatográfica, com espectro de massas associado (18,090 min).

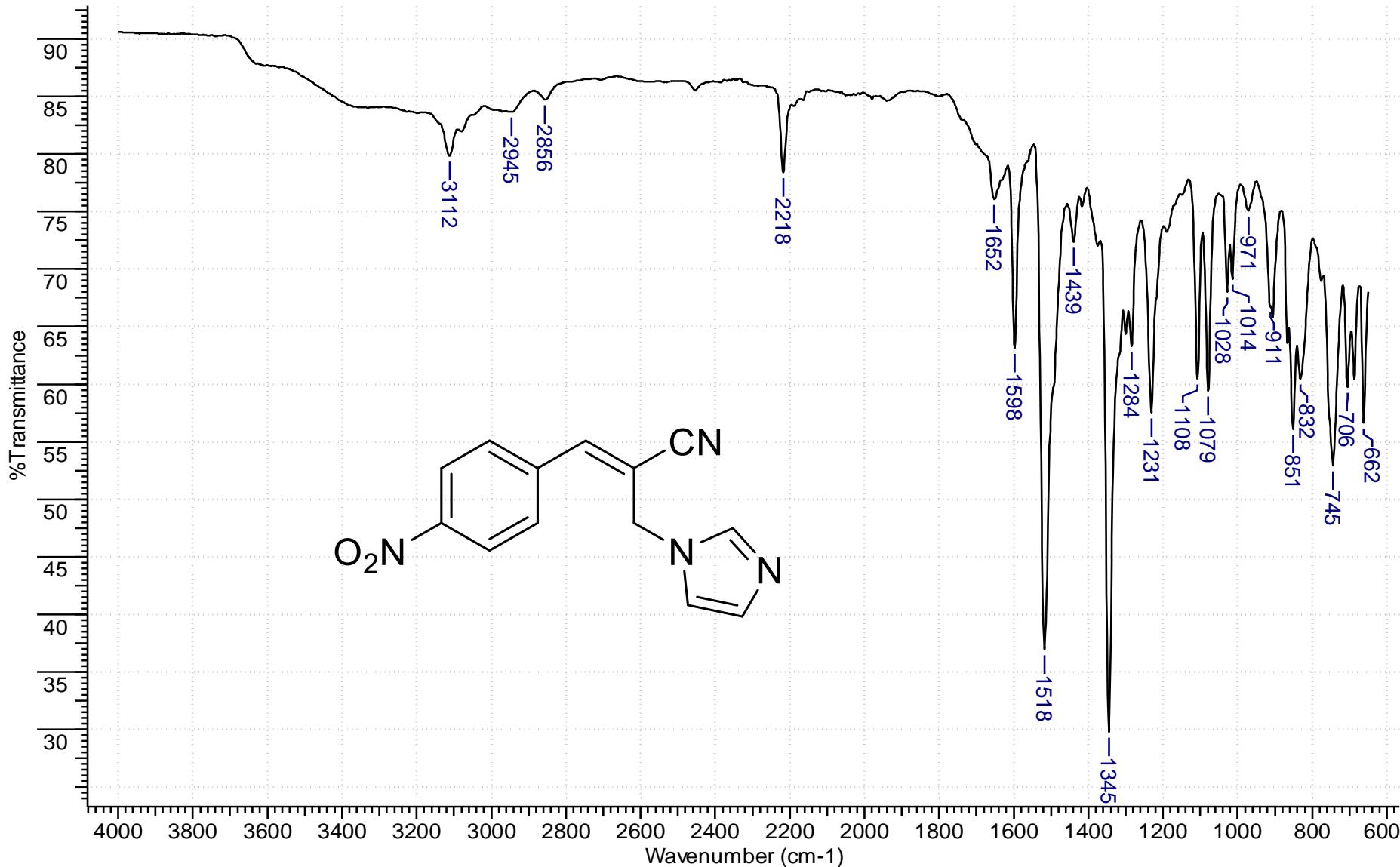


Figura 8: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **L1**, obtido pela metodologia F.

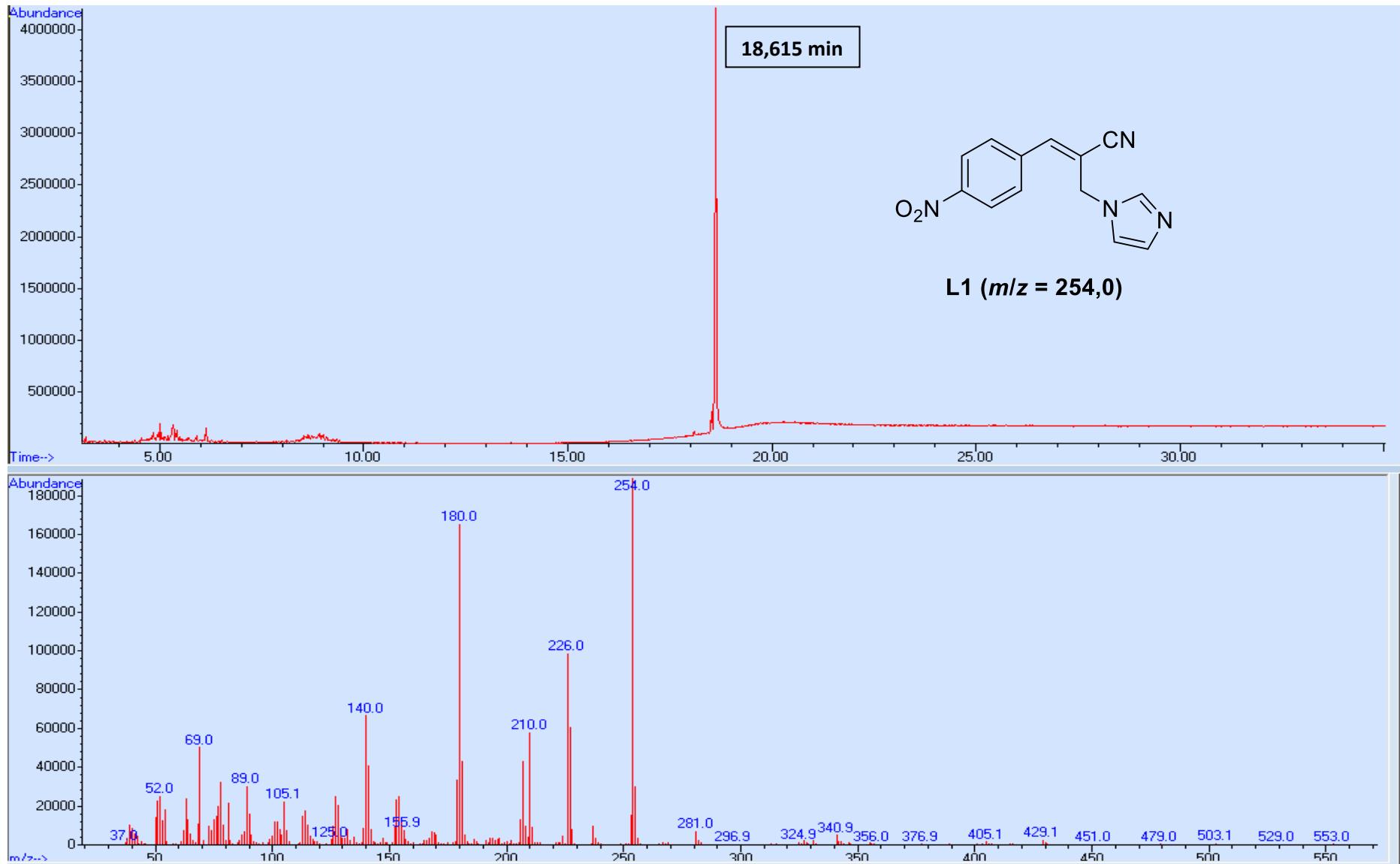


Figura 9: Cromatograma do composto L1 com espectro de massas associado ao tempo de 18,615 minutos.

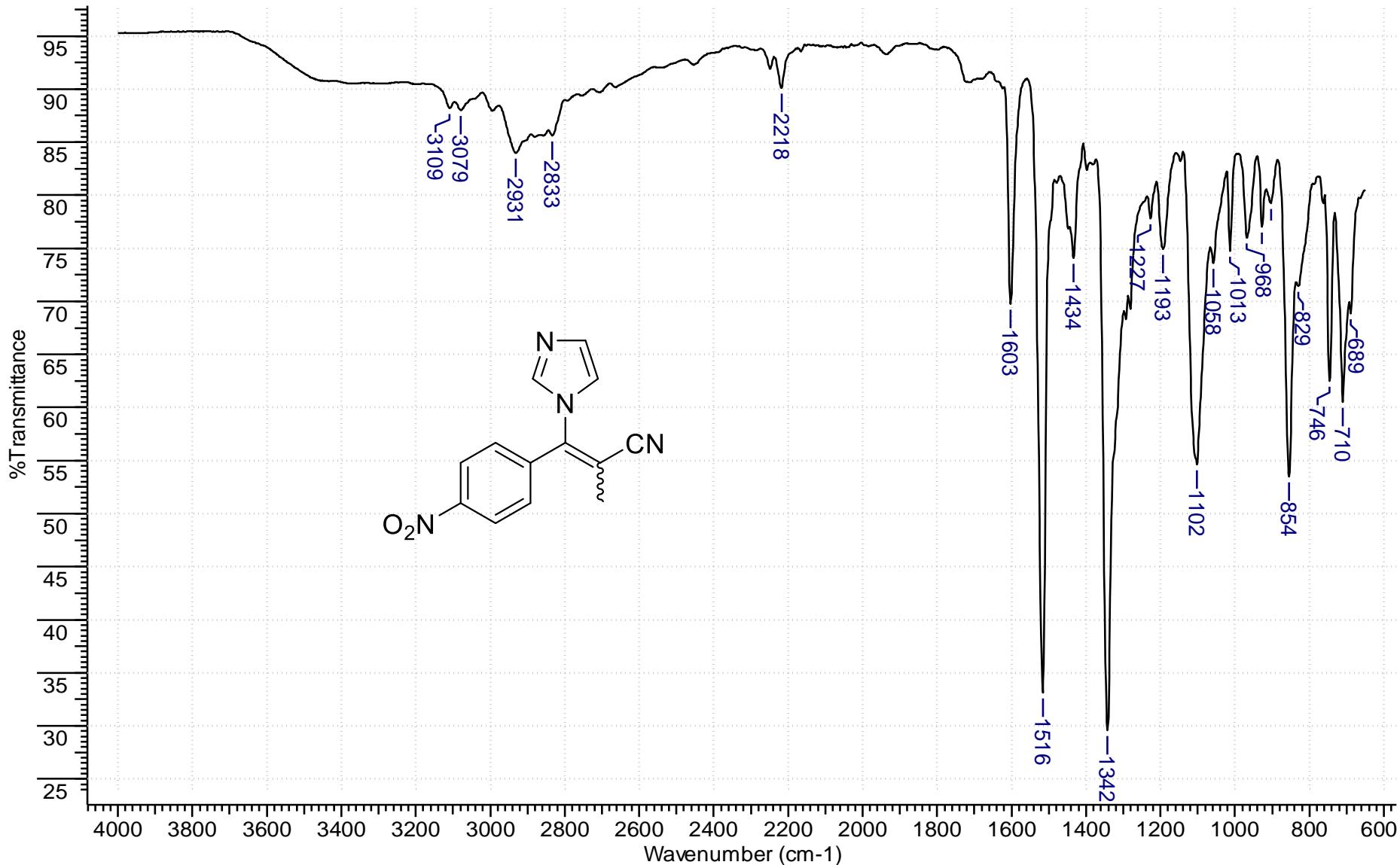


Figura 10: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **L2a**.

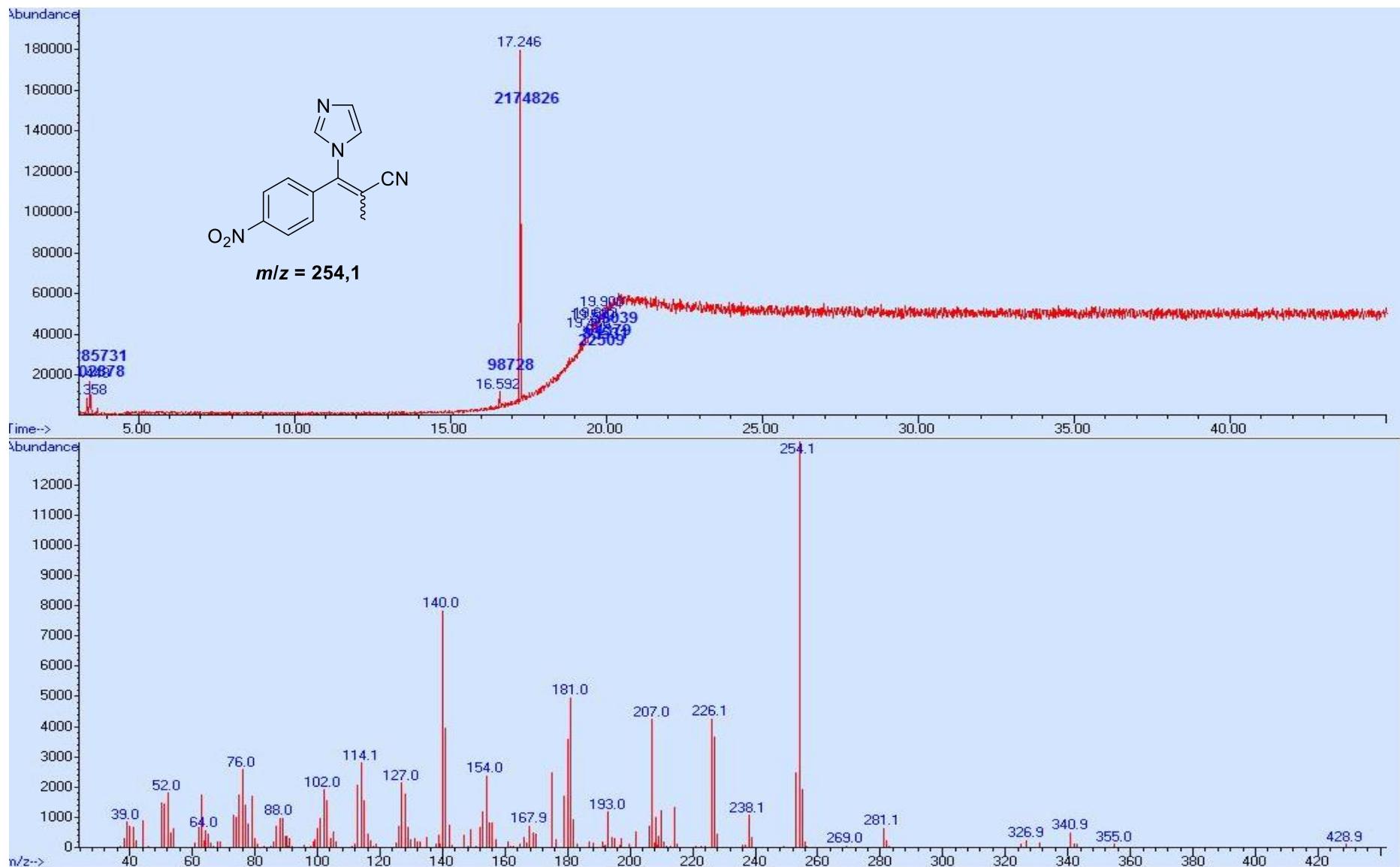


Figura 11: Cromatograma do composto **L2a** com espectro de massas associado ao tempo de 17,246 minutos.

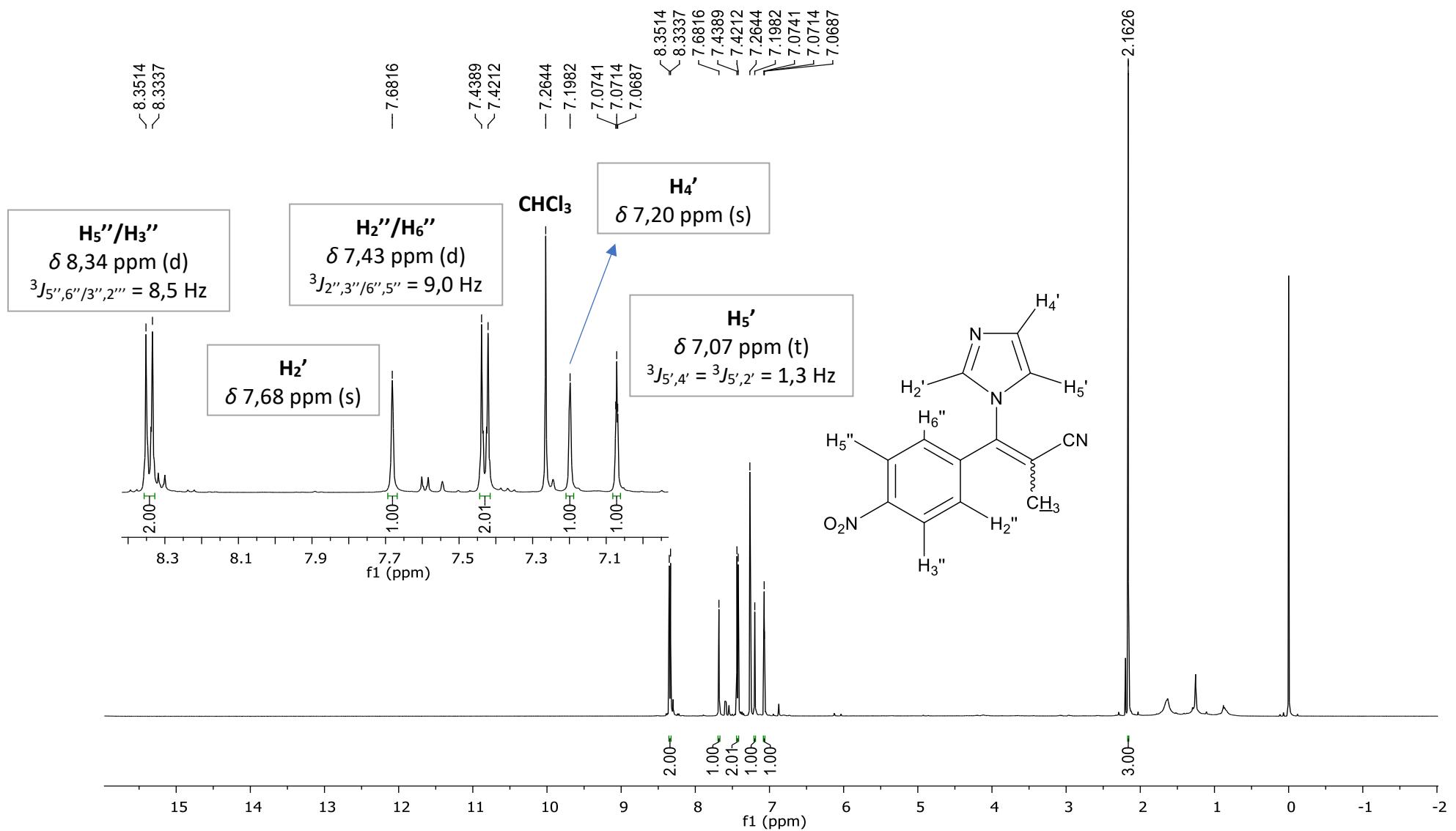


Figura 12: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto L2a, com expansão de δ 7,05 a 8,40.

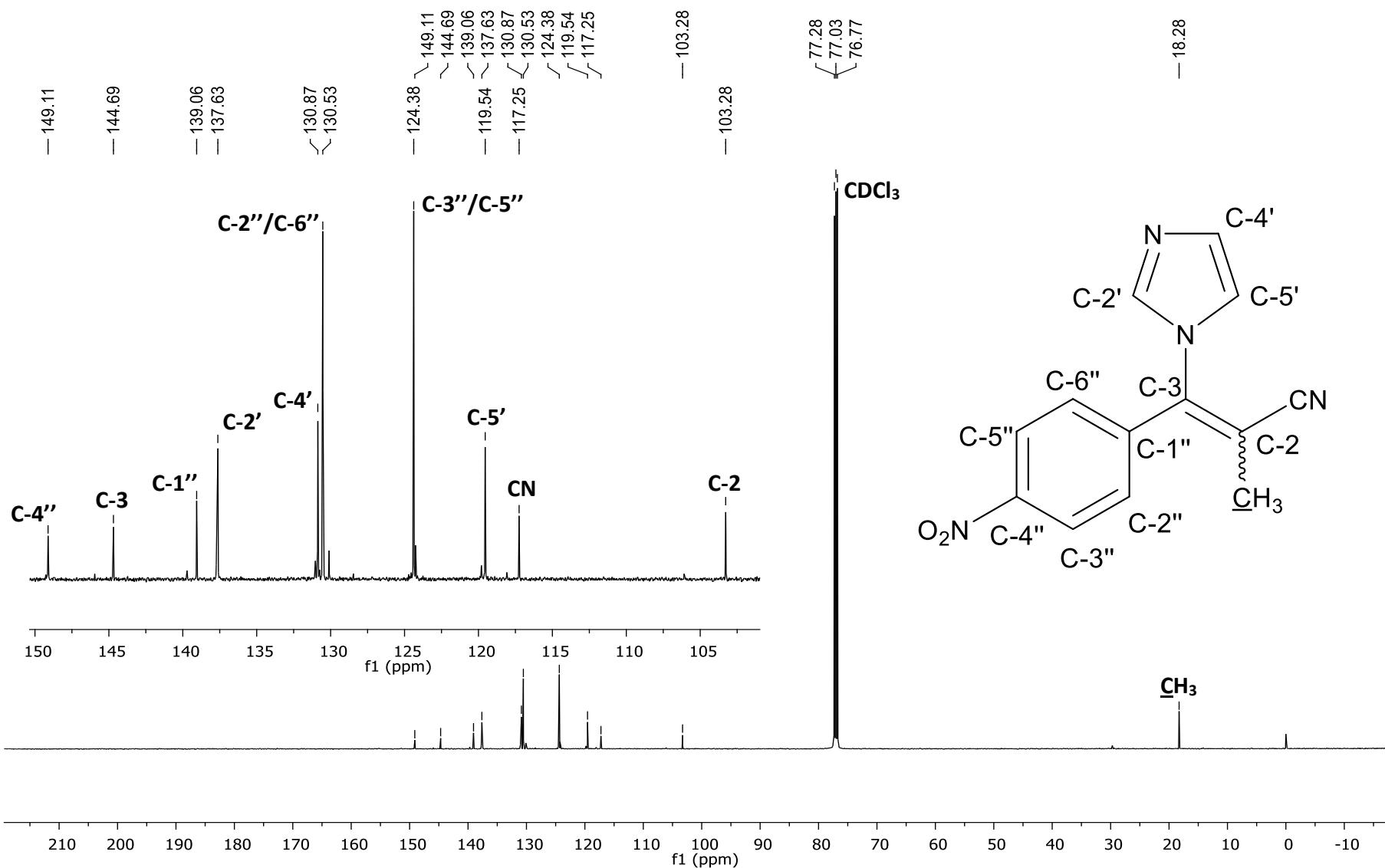


Figura 13: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl₃) do composto **L2a**, com expansão de δ 100,0 a 150,0.

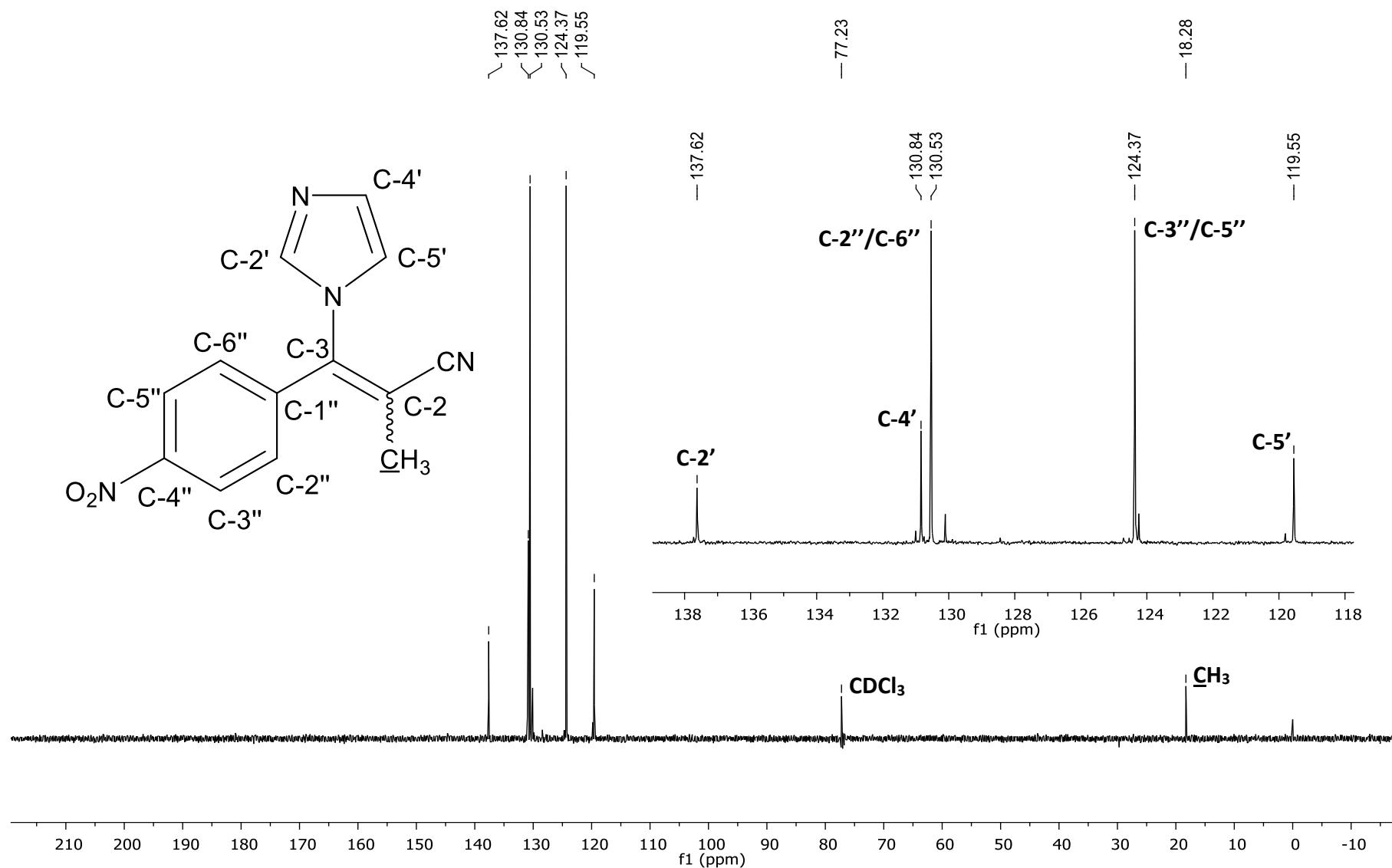


Figura 14: Espectro de DEPT-135 do composto **L2a**, com expansão de δ 118,0 a 139,0.

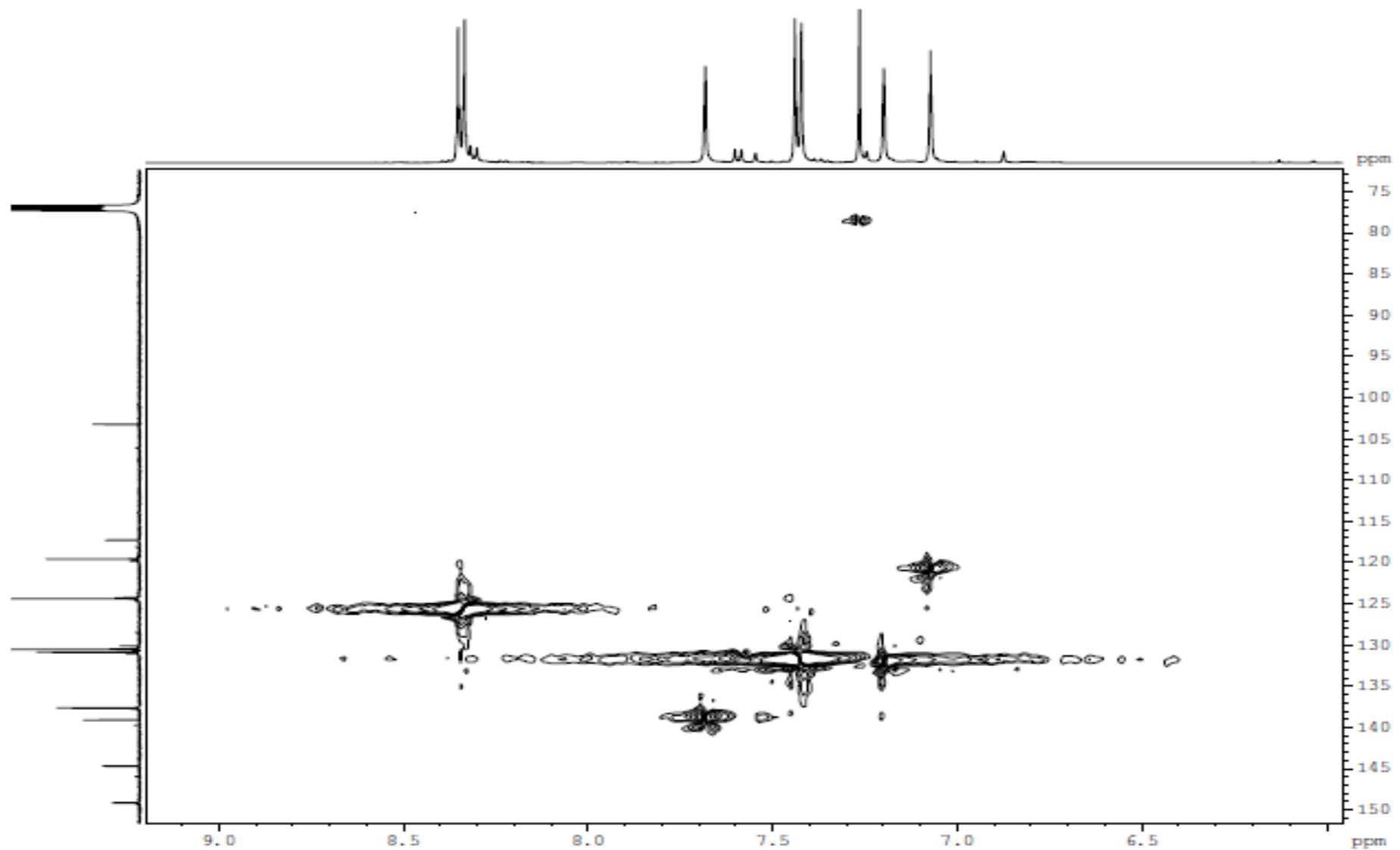


Figura 15: Espectro de correlação (HSQC) do composto **L2a**, expandido na região de δ (6,0 a 9,2) x (73,0 a 151,0).

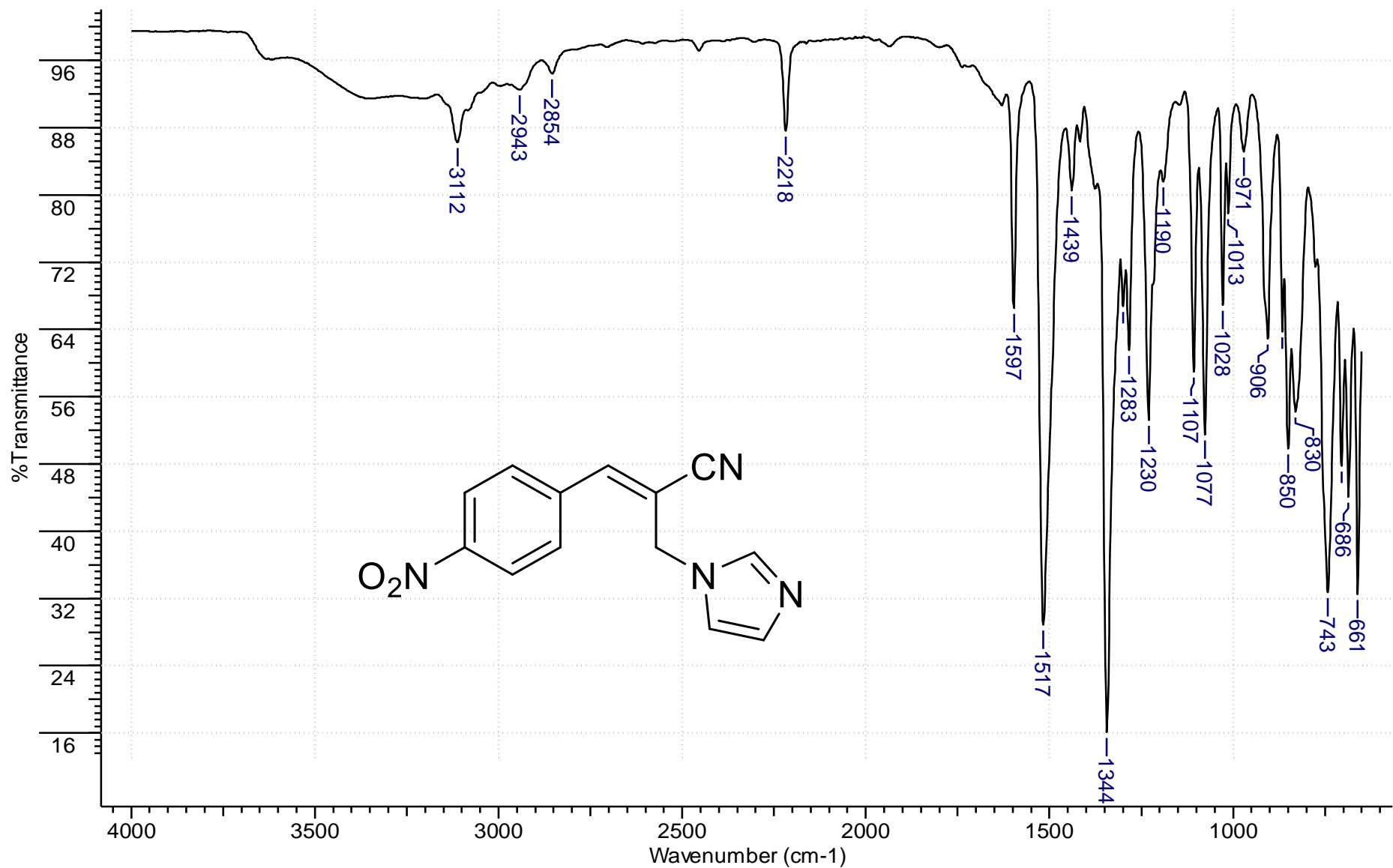


Figura 16: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto LR1.

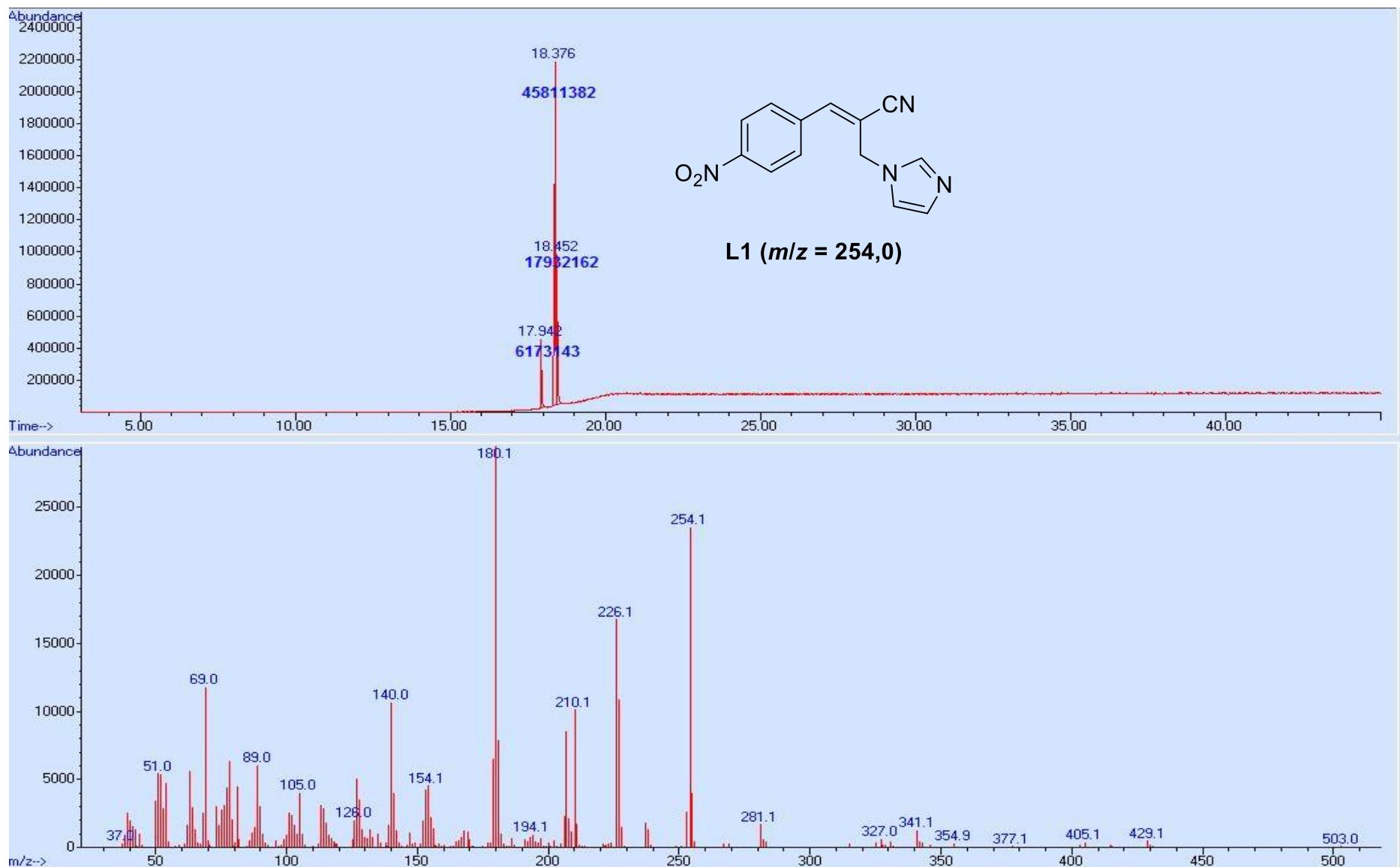


Figura 17: Cromatograma do composto **L1** com espectro de massas associado ao tempo de 18,376 minutos.

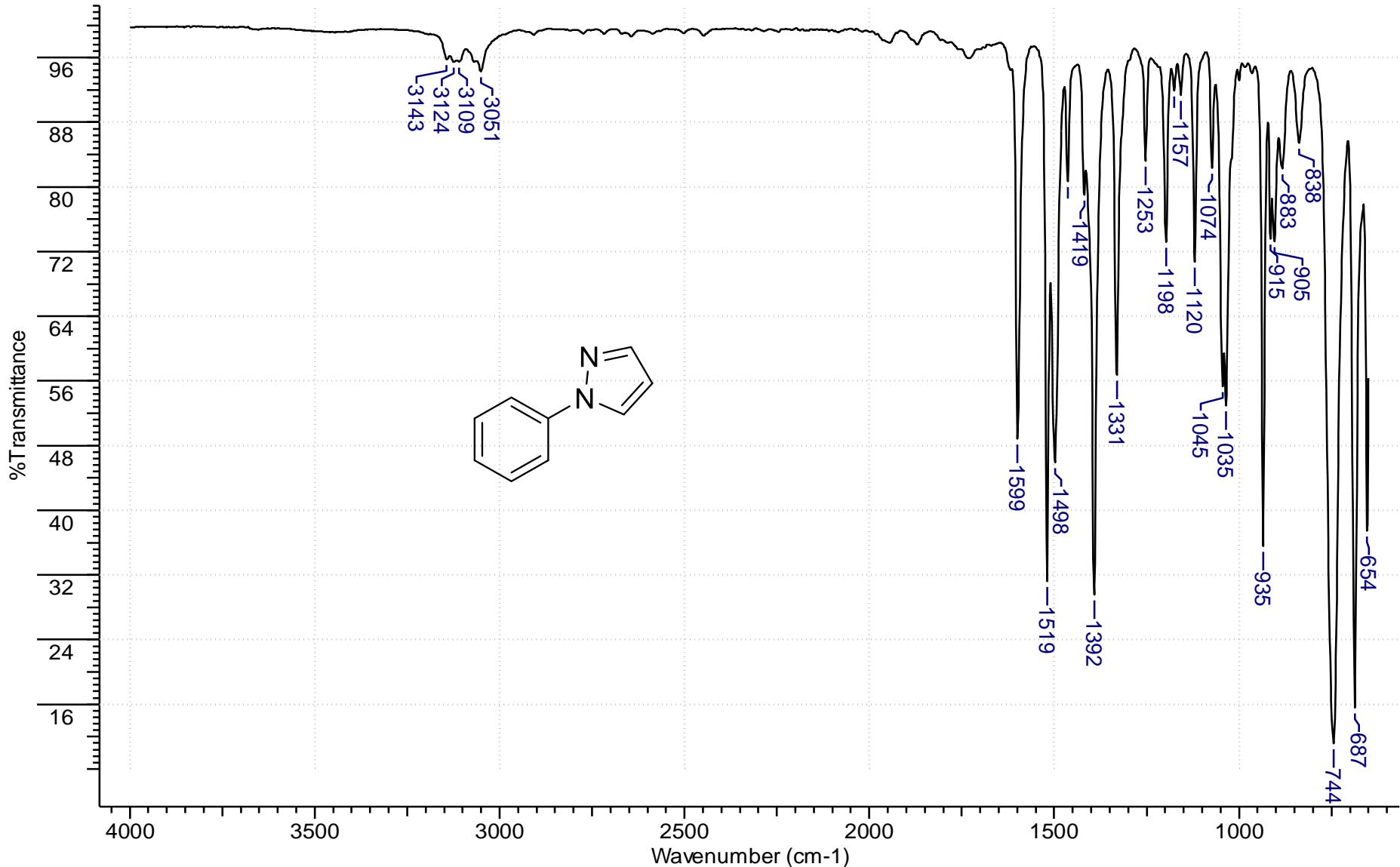


Figura 18: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx.}} \text{cm}^{-1}$) do composto **RP1**.

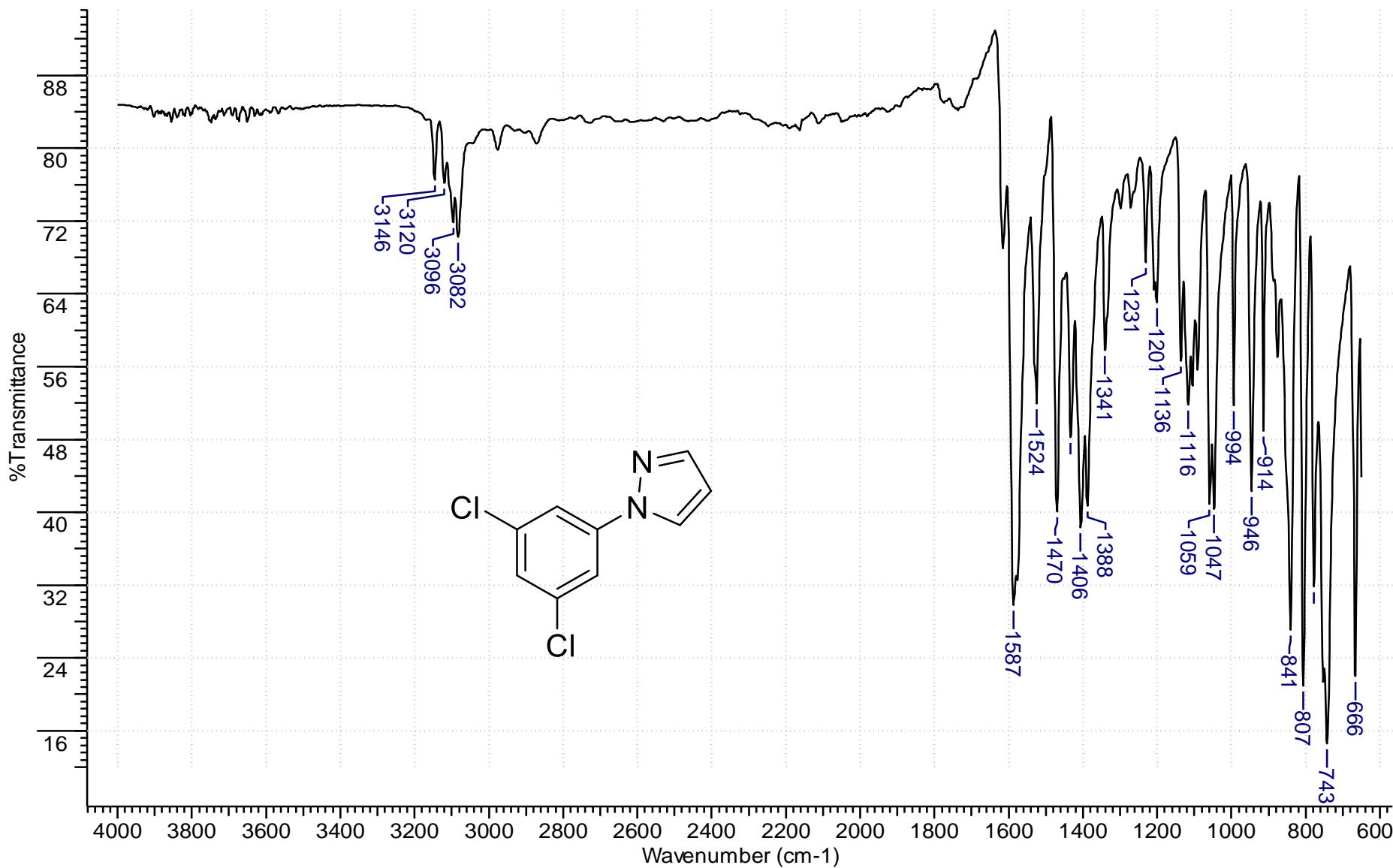


Figura 19: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}}\text{cm}^{-1}$) do composto **RP3**.

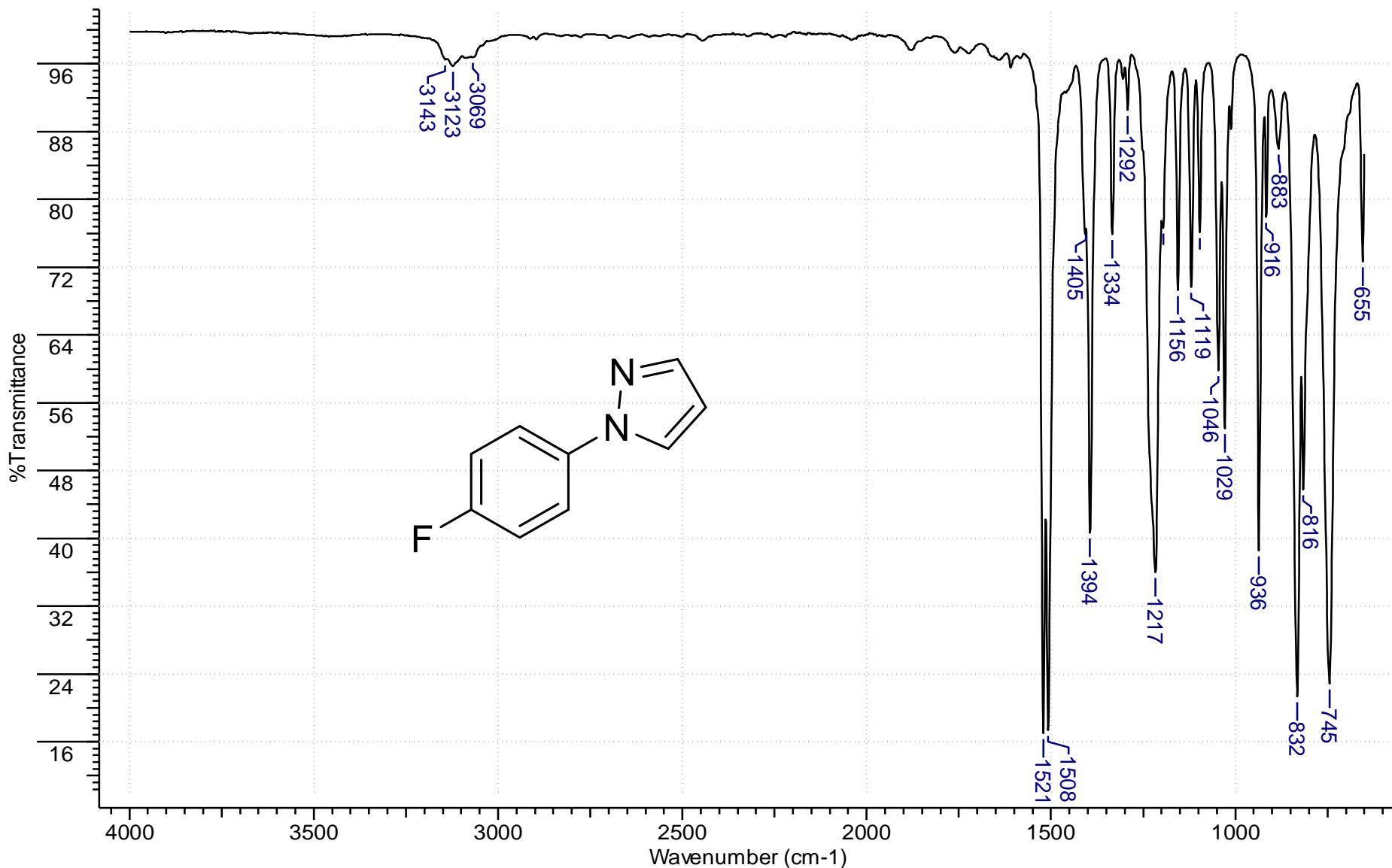


Figura 20: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RP6**.

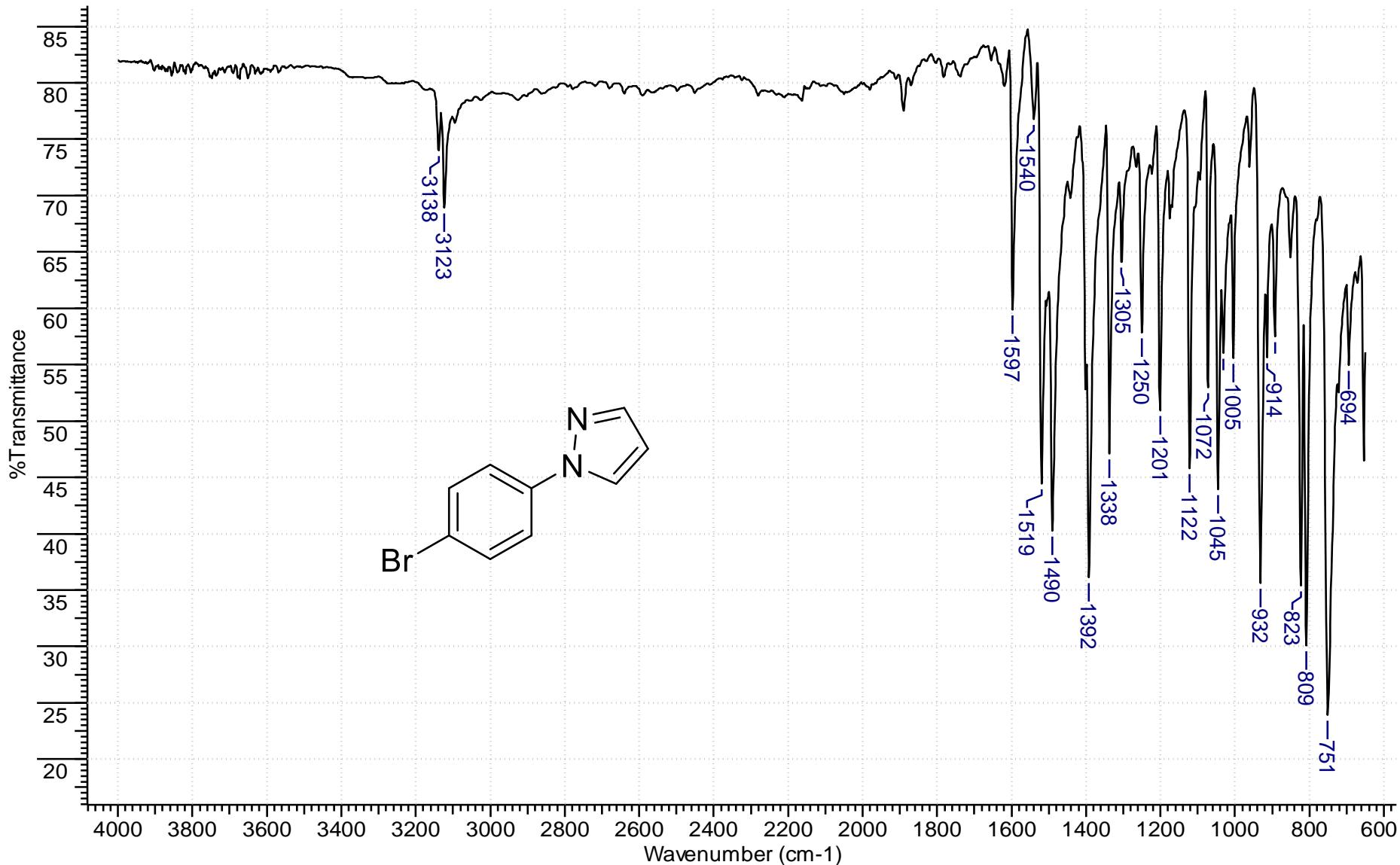


Figura 21: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RP7**.

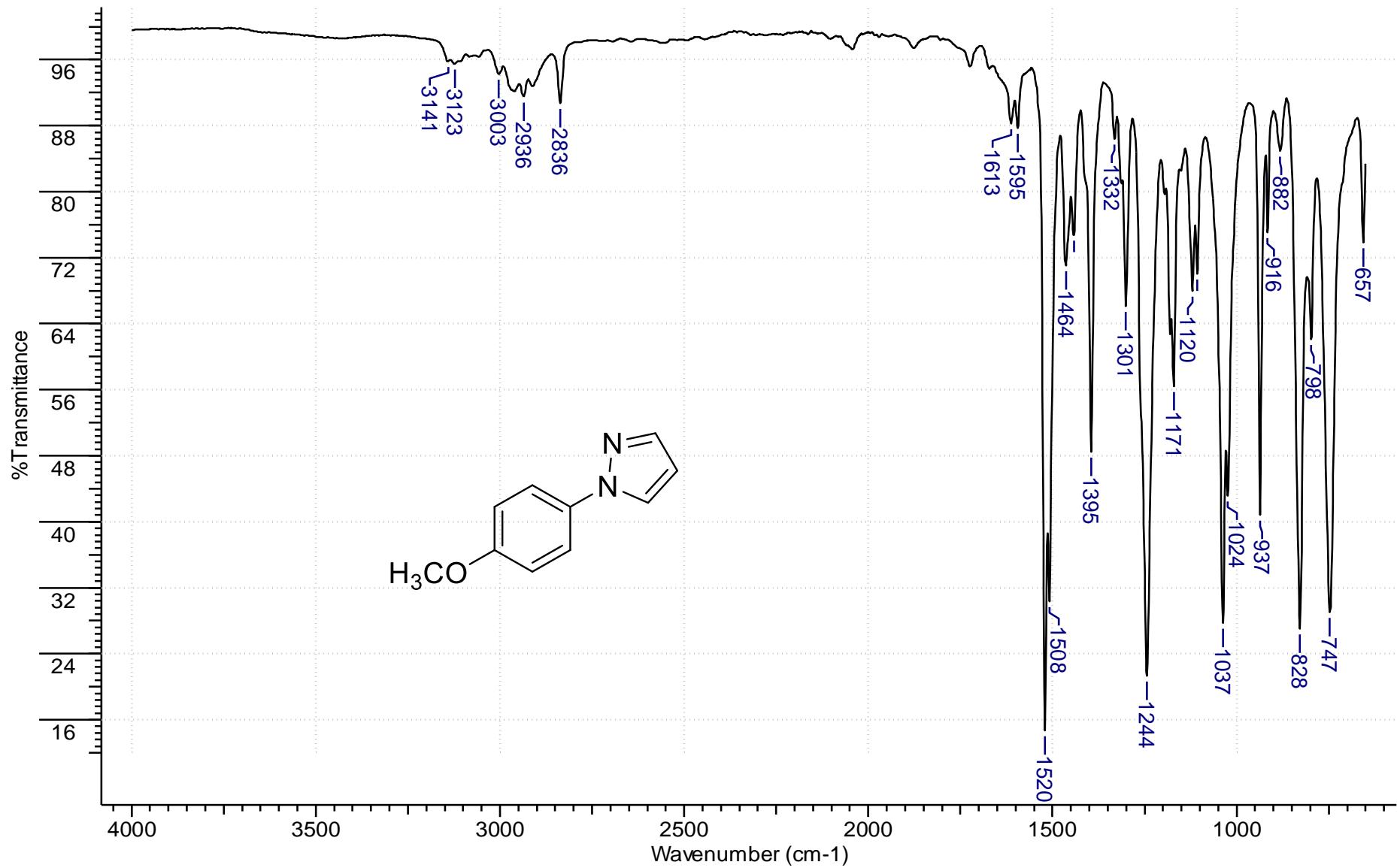


Figura 22: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}}.\text{cm}^{-1}$) do composto **RP11**.

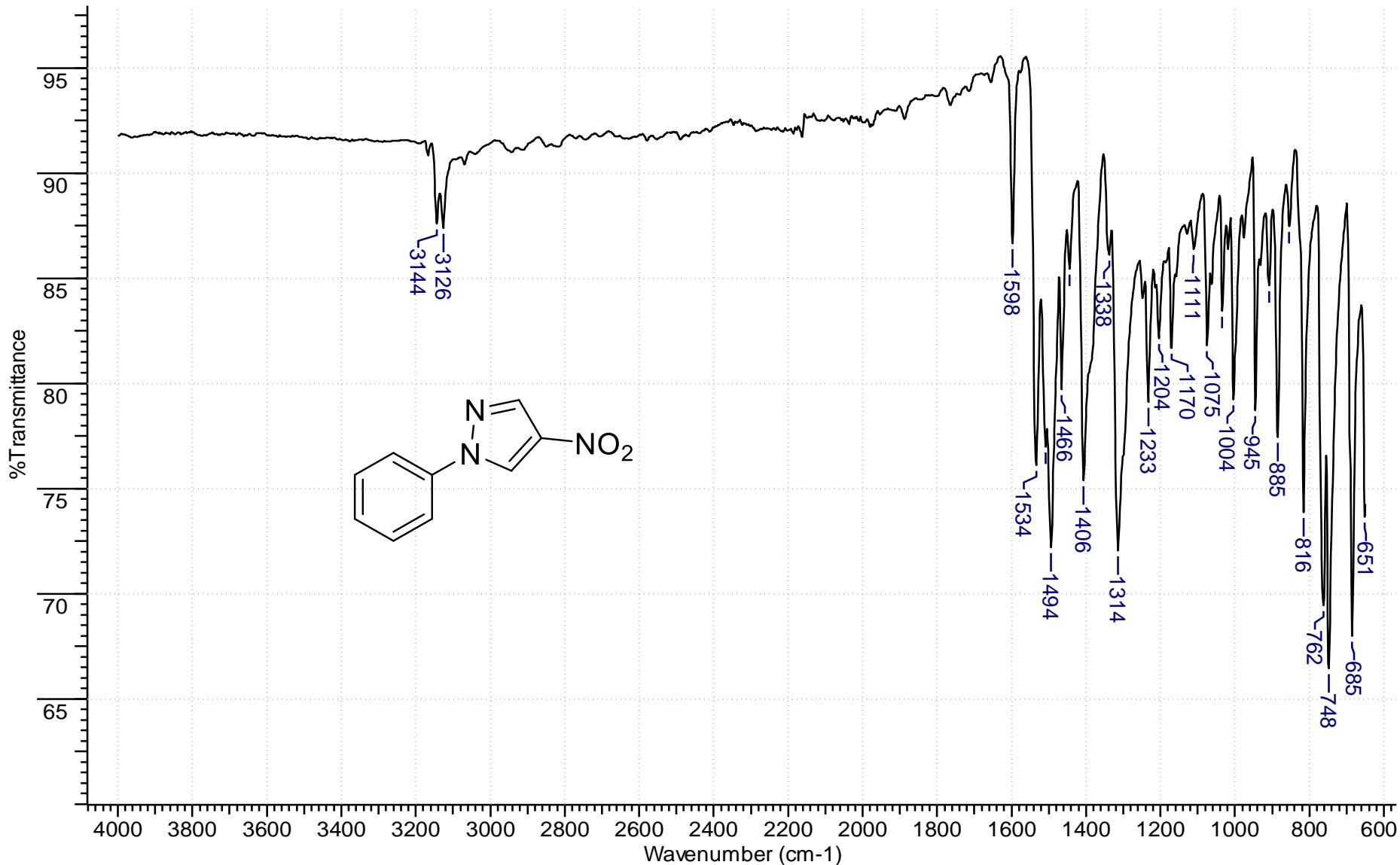


Figura 23: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx}}.\text{cm}^{-1}$) do composto **RN1**.

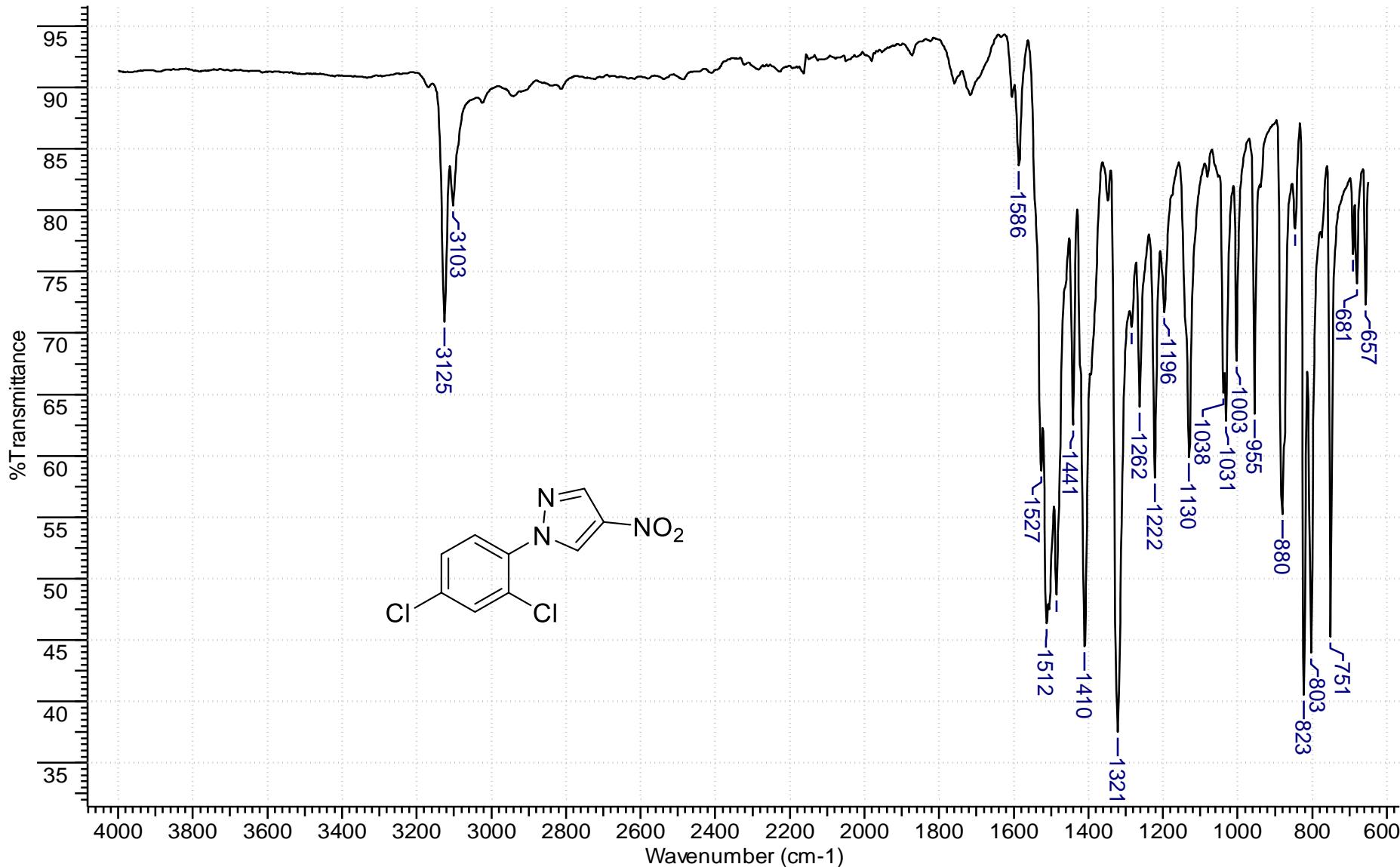


Figura 24: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RN2**.

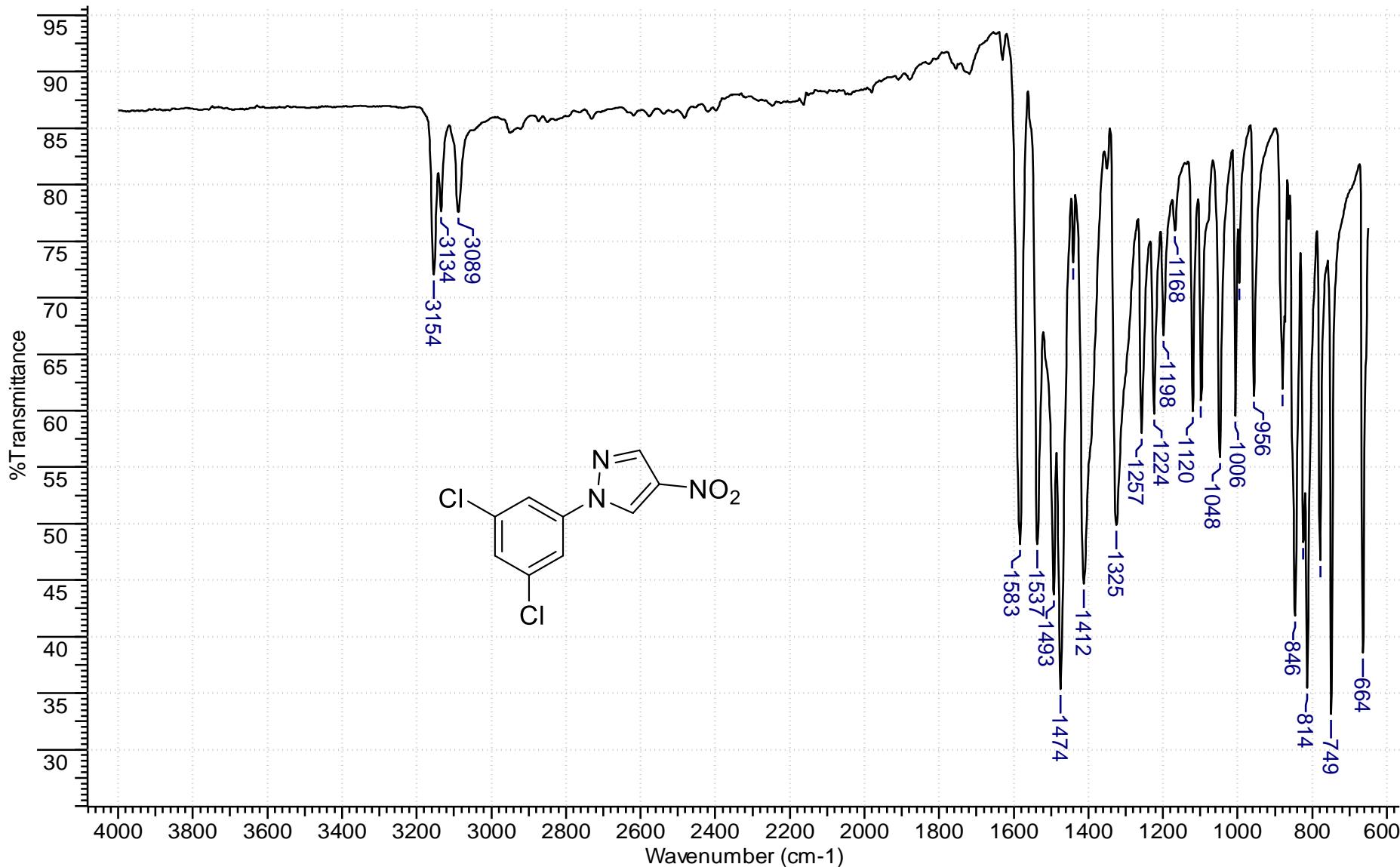


Figura 25: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RN3**.

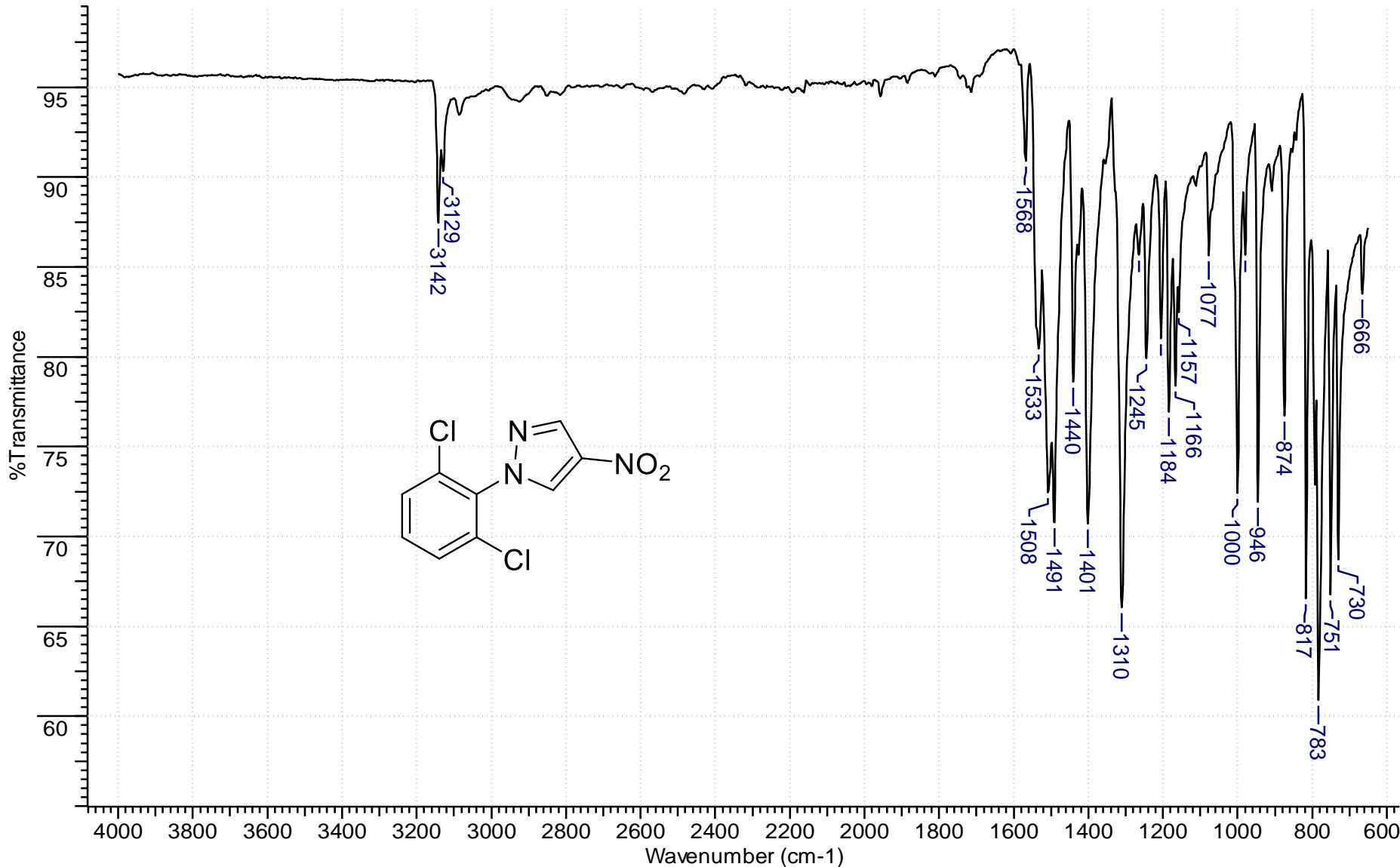


Figura 26: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RN4**.

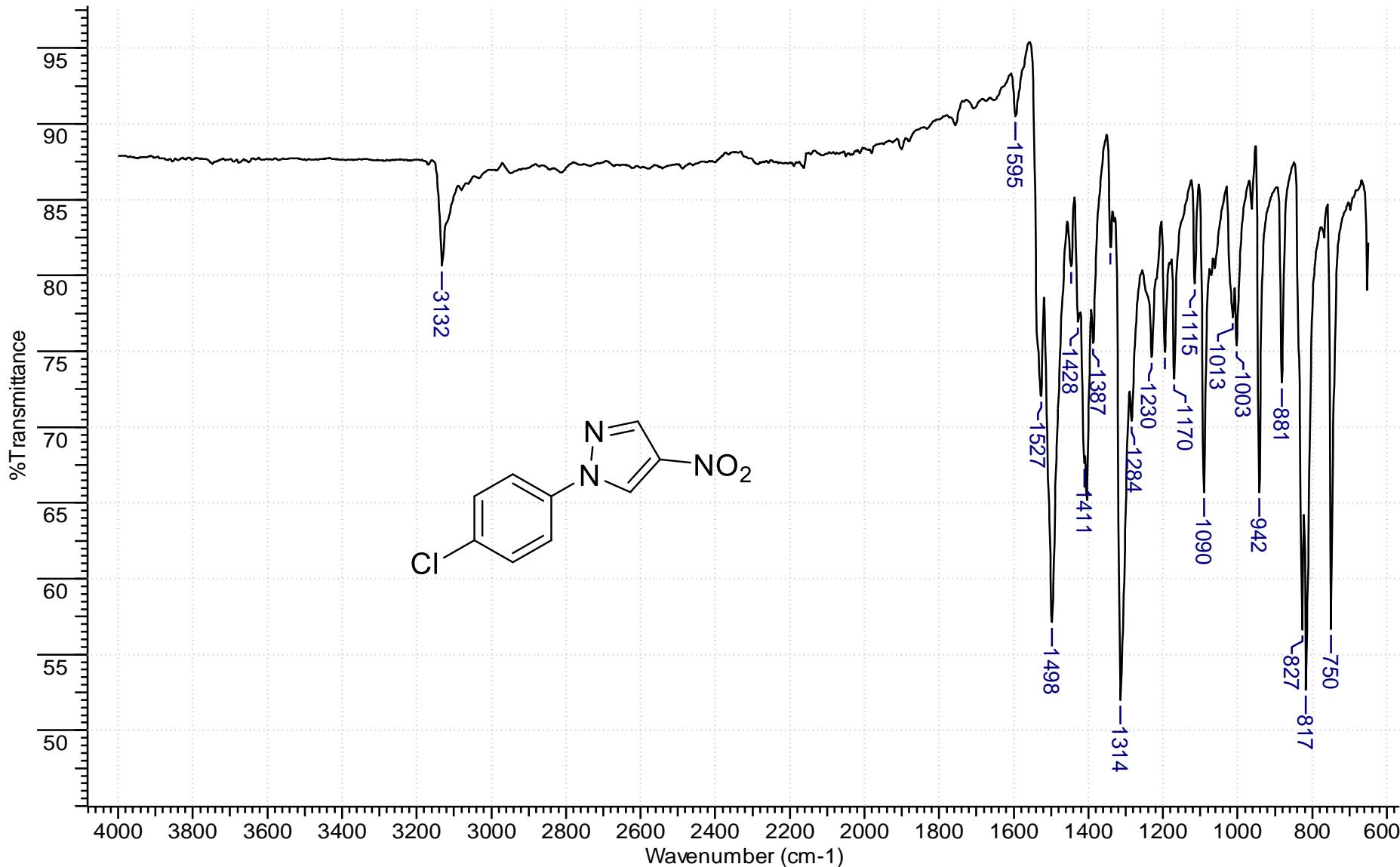


Figura 27: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RN5**.

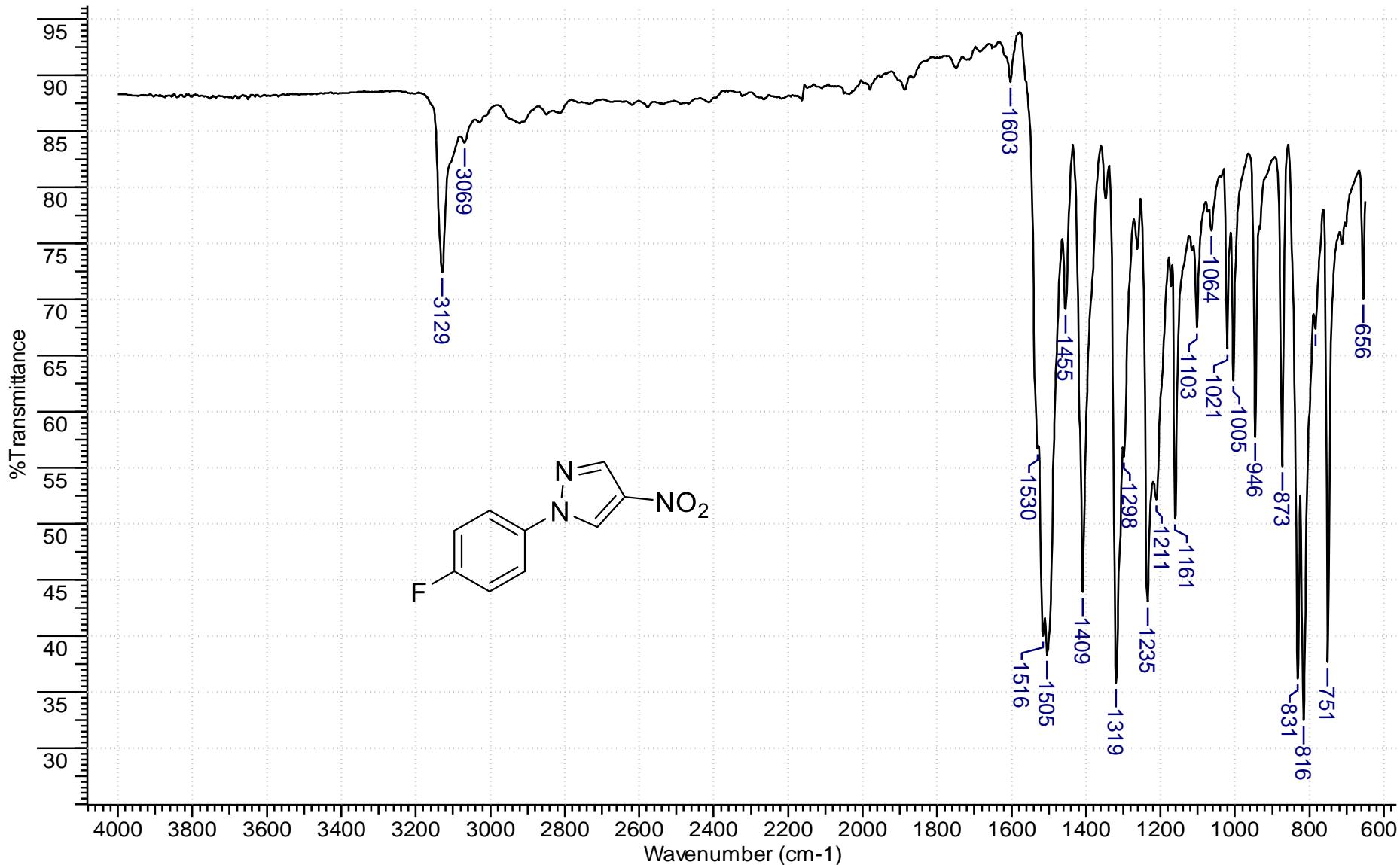


Figura 28: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}}\text{cm}^{-1}$) do composto **RN6**.

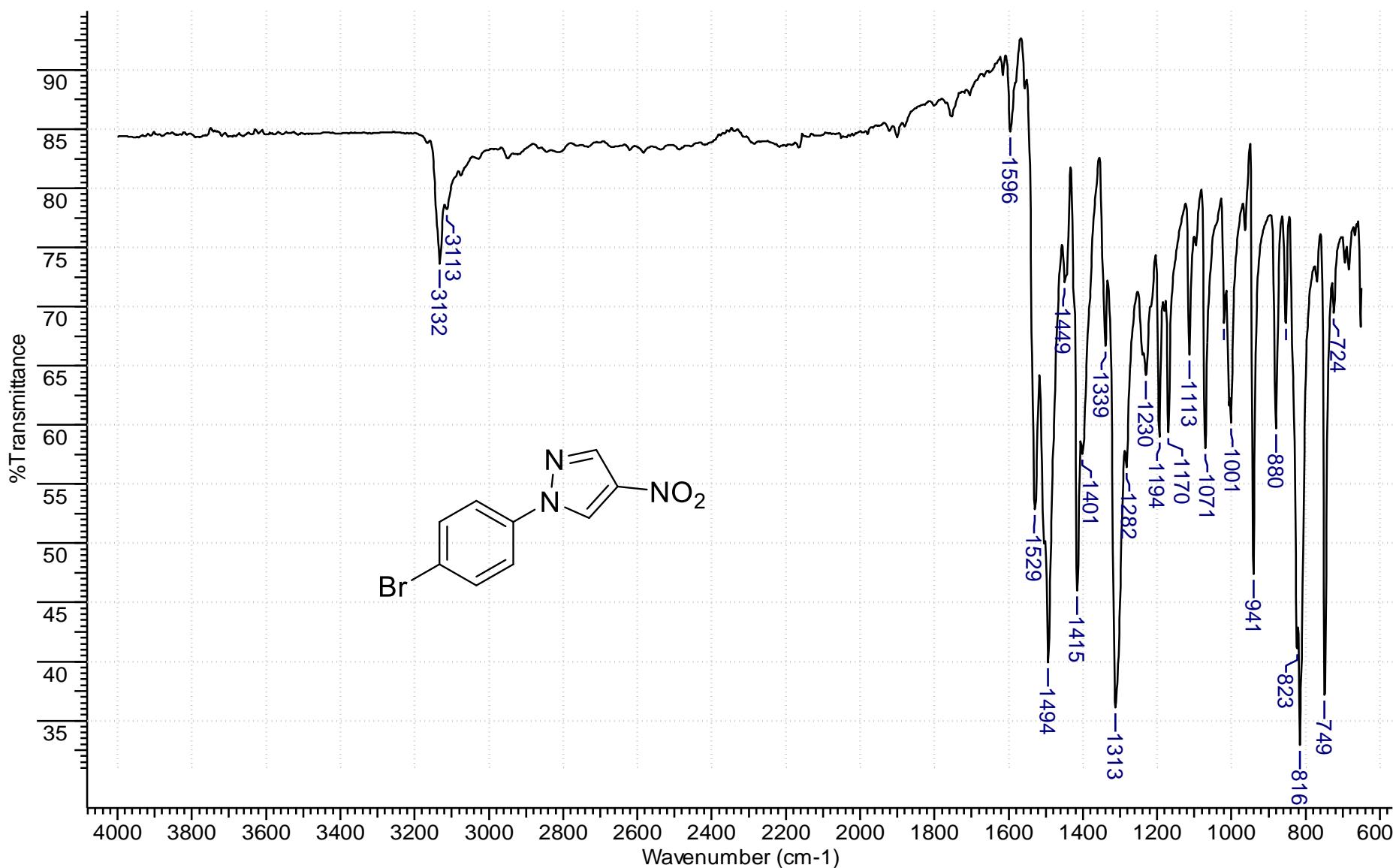


Figura 29: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}}\text{cm}^{-1}$) do composto **RN7**.

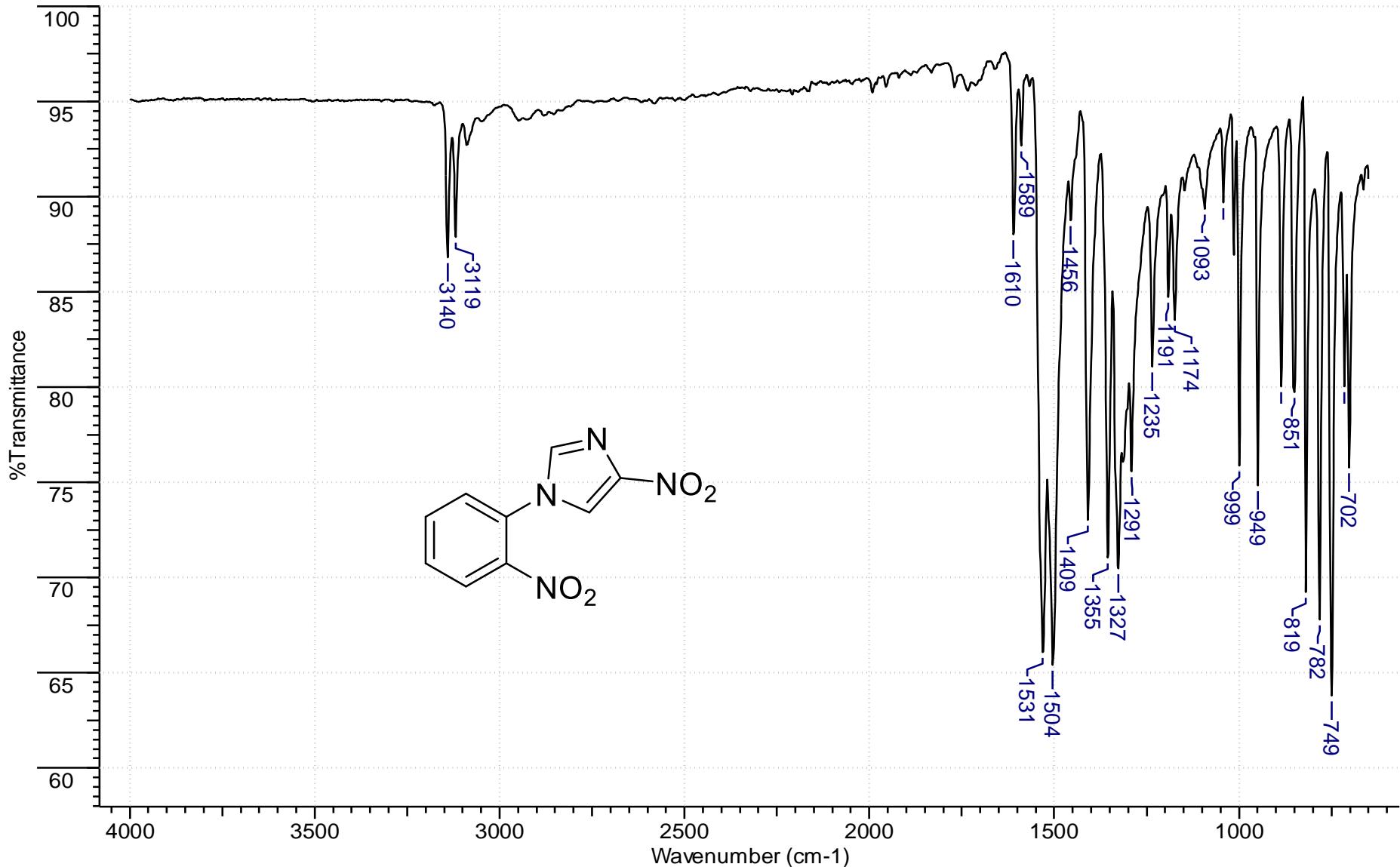


Figura 30: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $v_{\text{máx.}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RN8**.

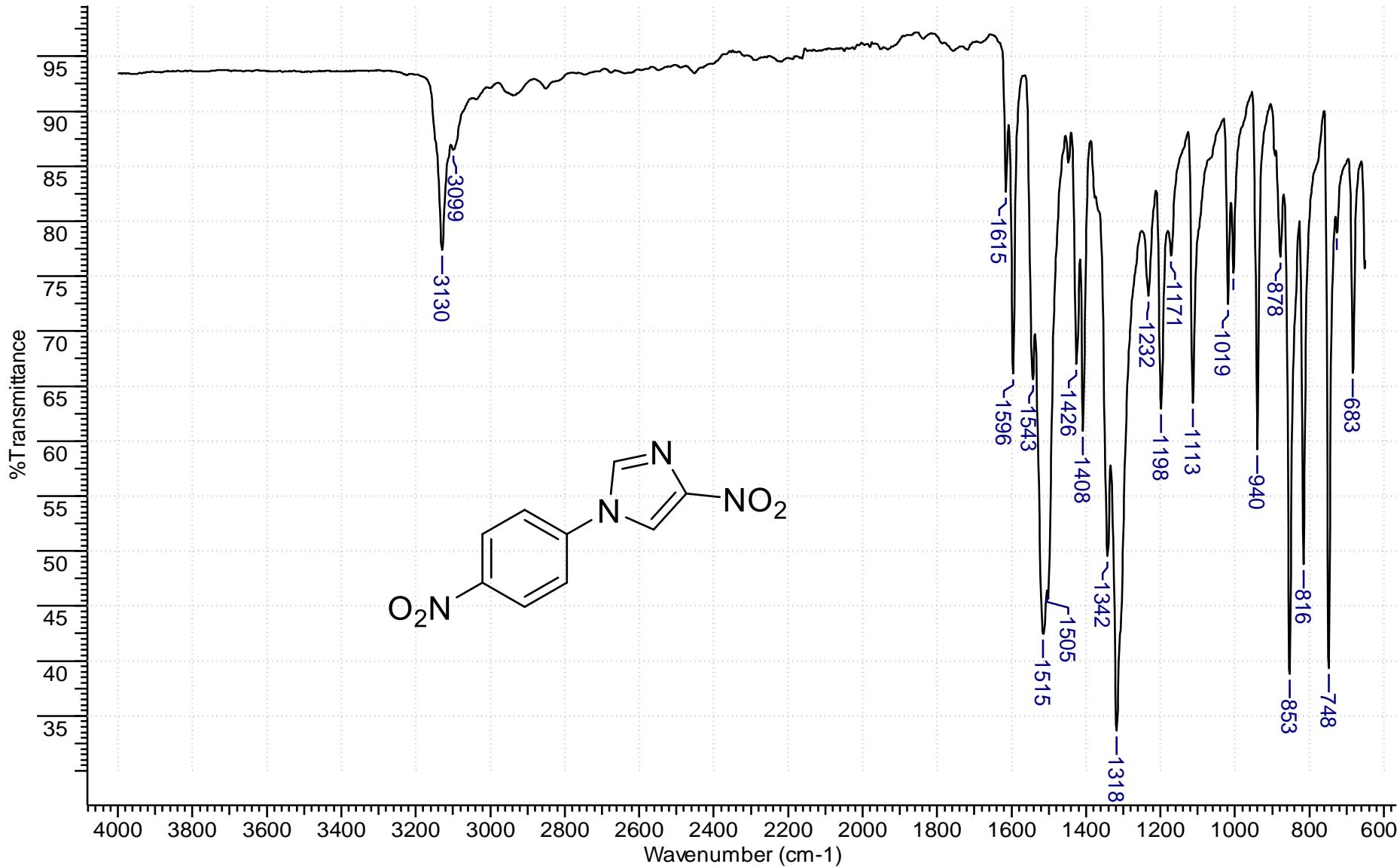


Figura 31: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}} \cdot \text{cm}^{-1}$) do composto **RN9**.

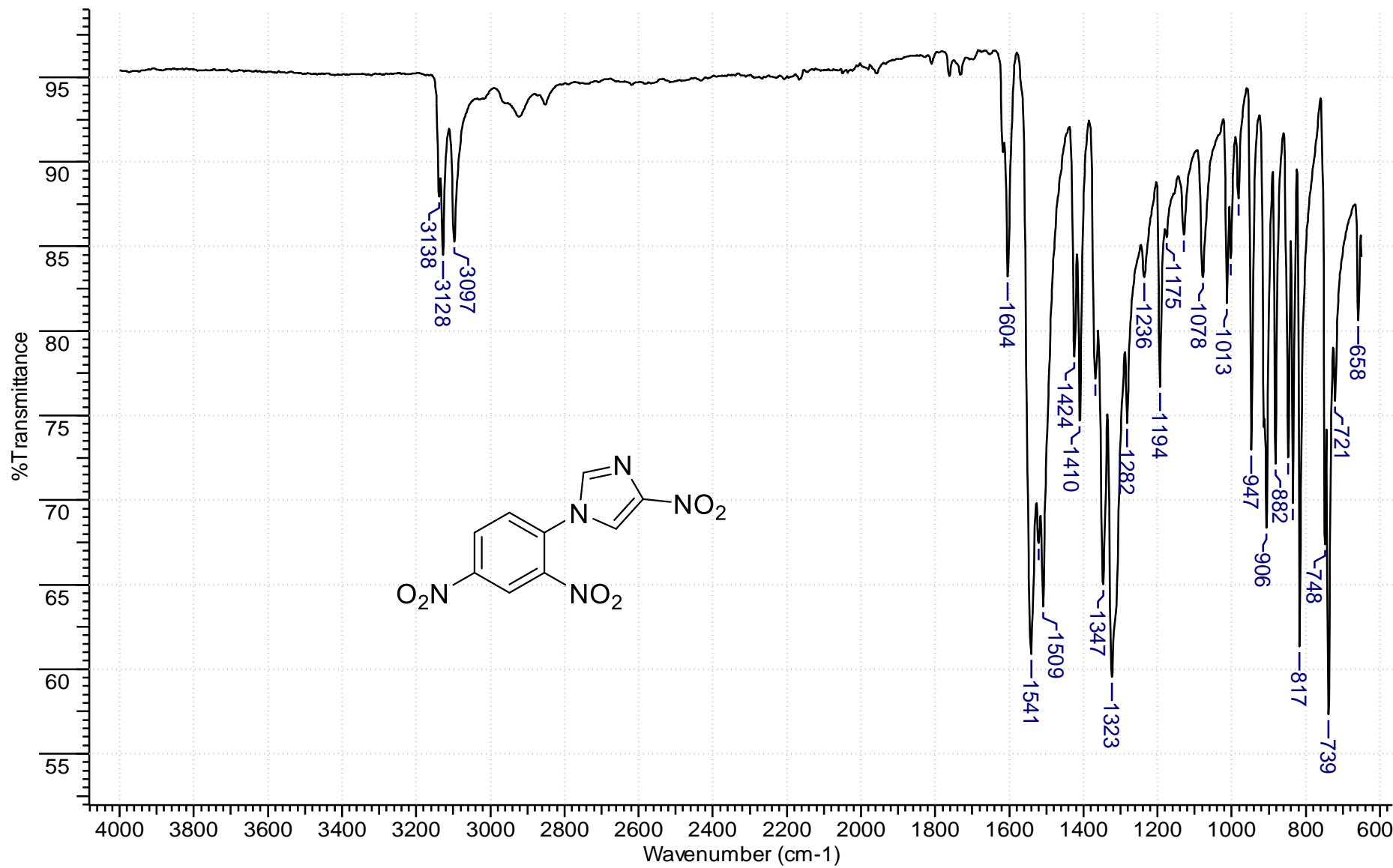
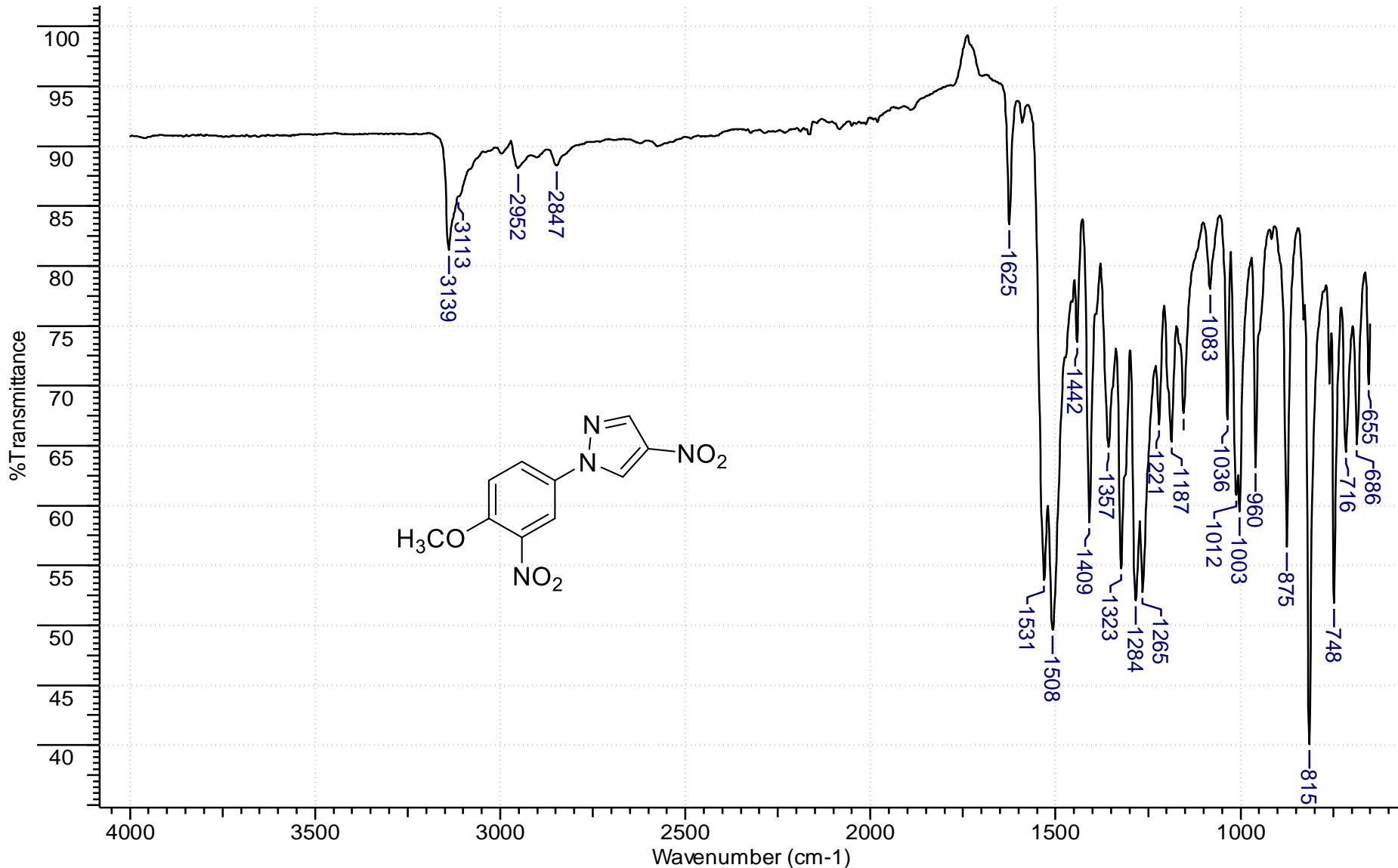


Figura 32: Espectro na região do infravermelho (reflectância/ $\nu_{\text{máx}}.\text{cm}^{-1}$) do composto **RN10**.



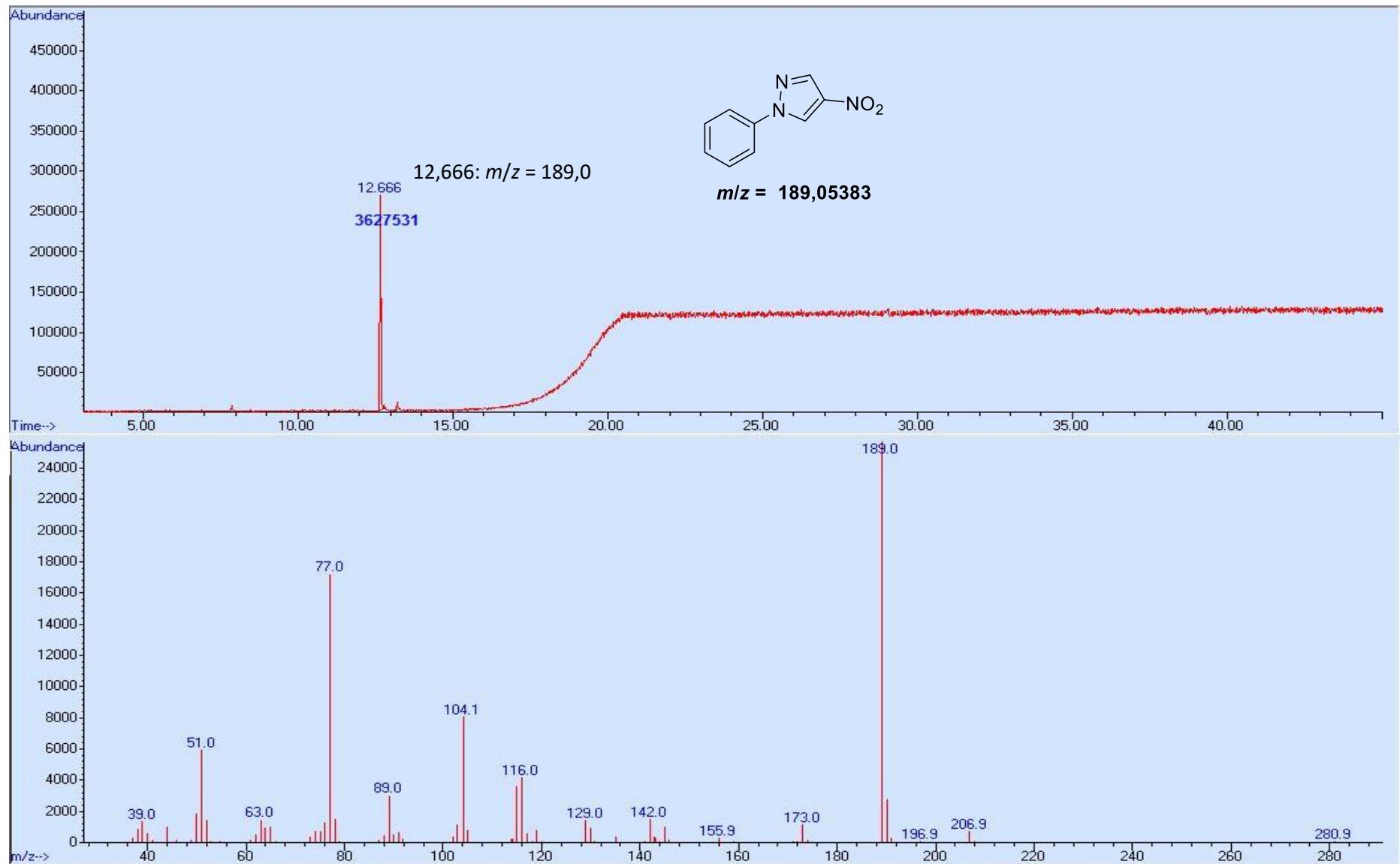


Figura 34: Cromatograma do composto **RN1** com espectro de massas associado ao tempo de 12,666 minutos.

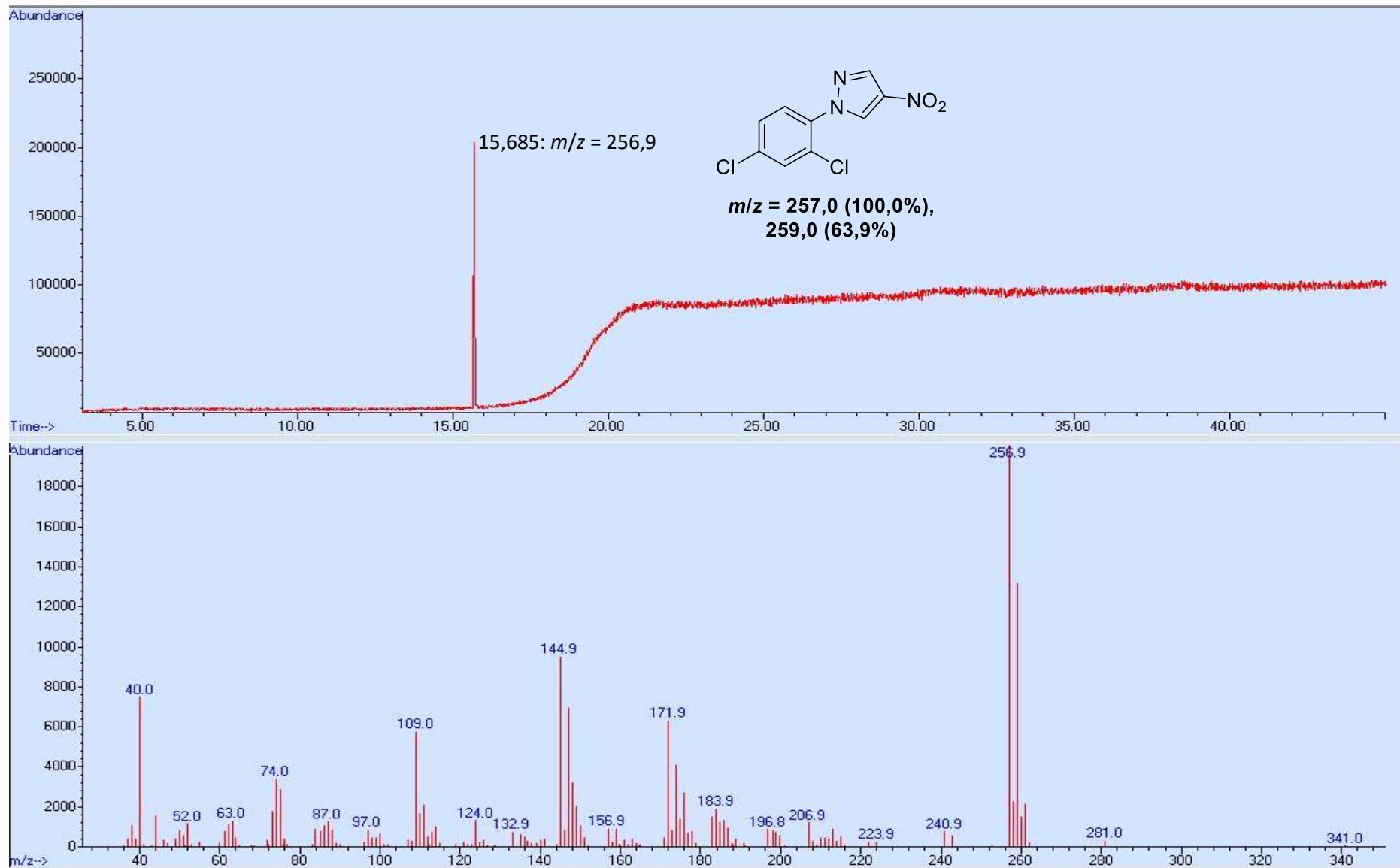


Figura 35: Cromatograma do composto RN2 com espectro de massas associado ao tempo de 15,685 minutos.

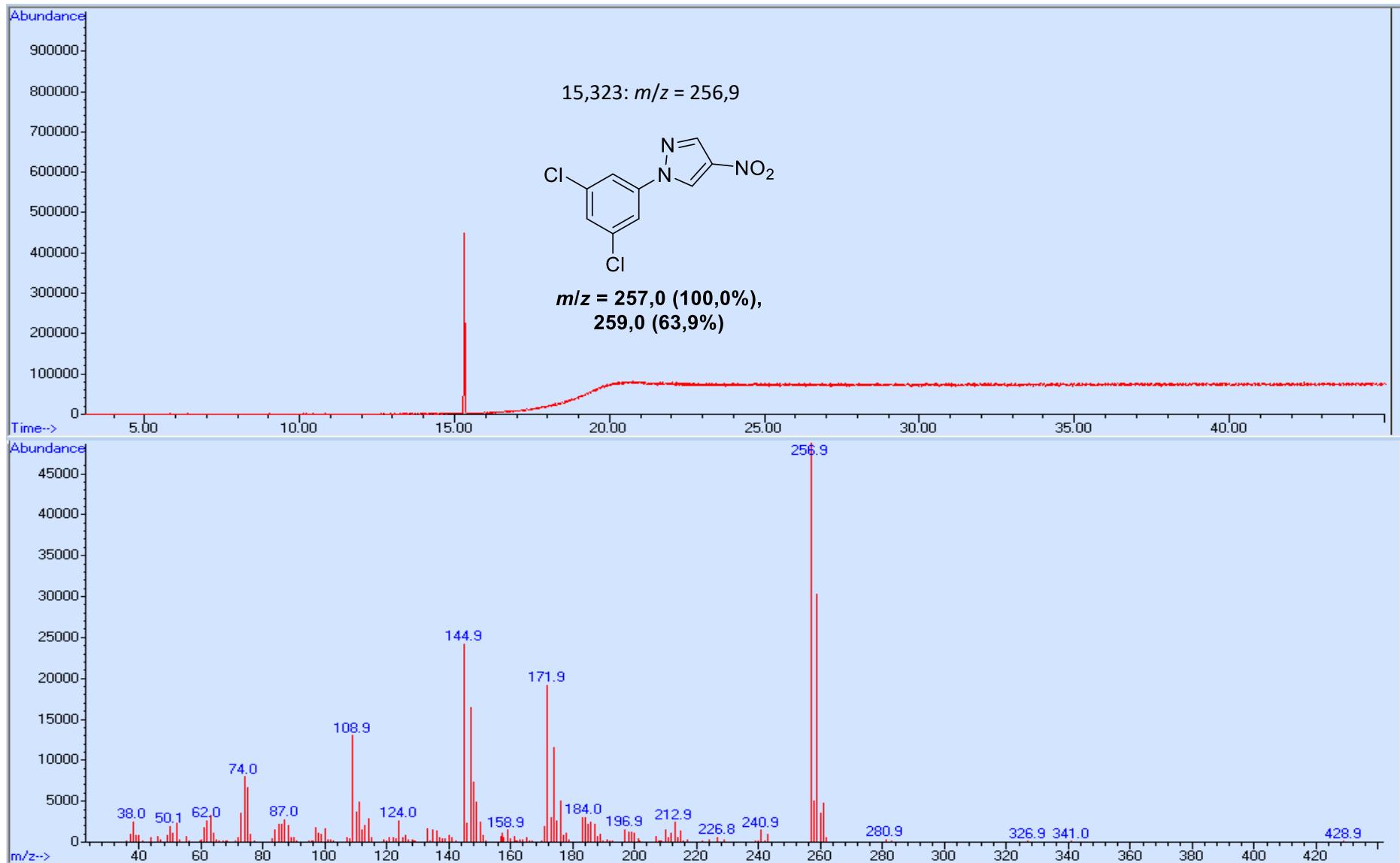


Figura 36: Cromatograma do composto RN3 com espectro de massas associado ao tempo de 15,323 minutos.

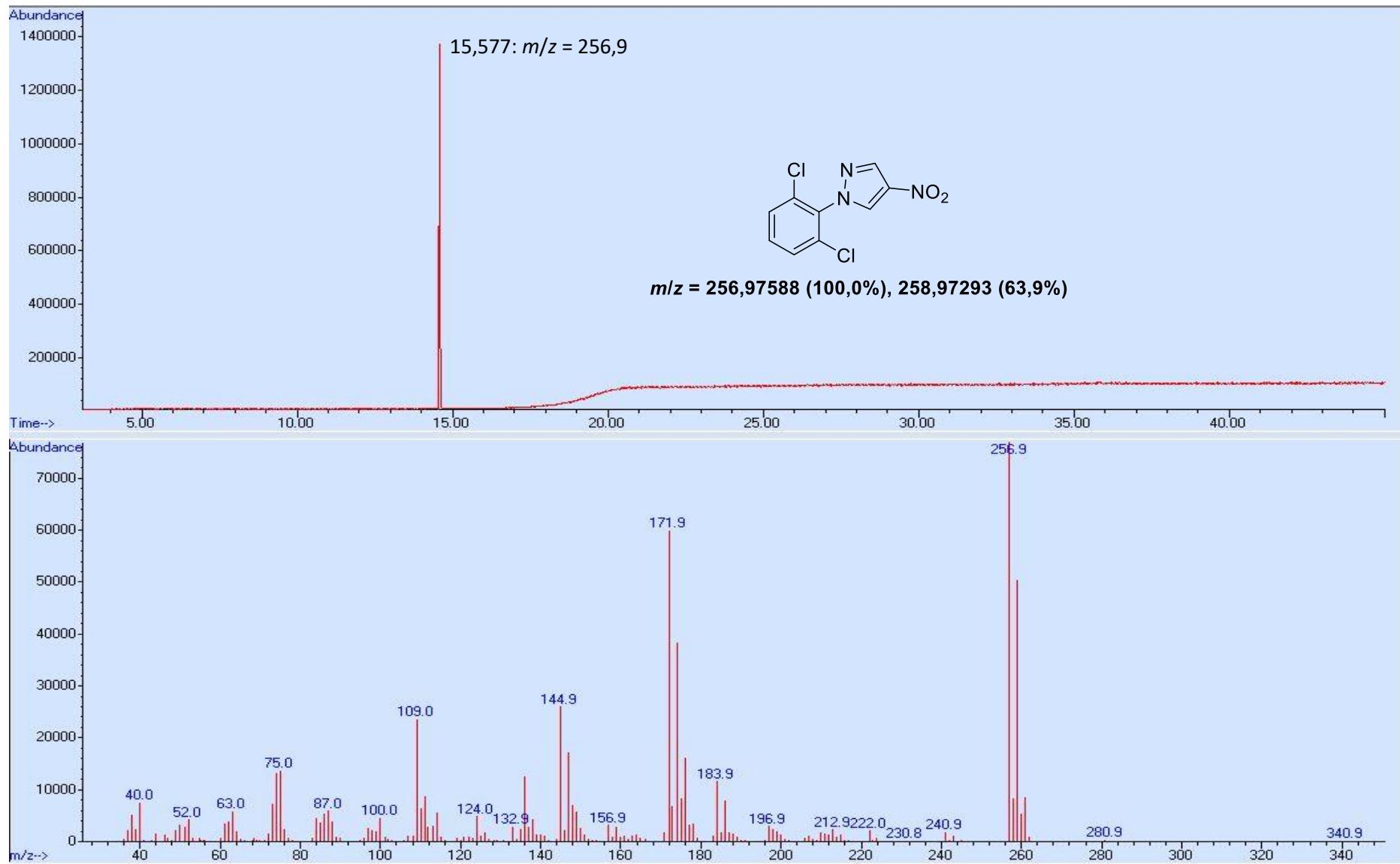


Figura 37: Cromatograma do composto RN4 com espectro de massas associado ao tempo de 15,323 minutos.

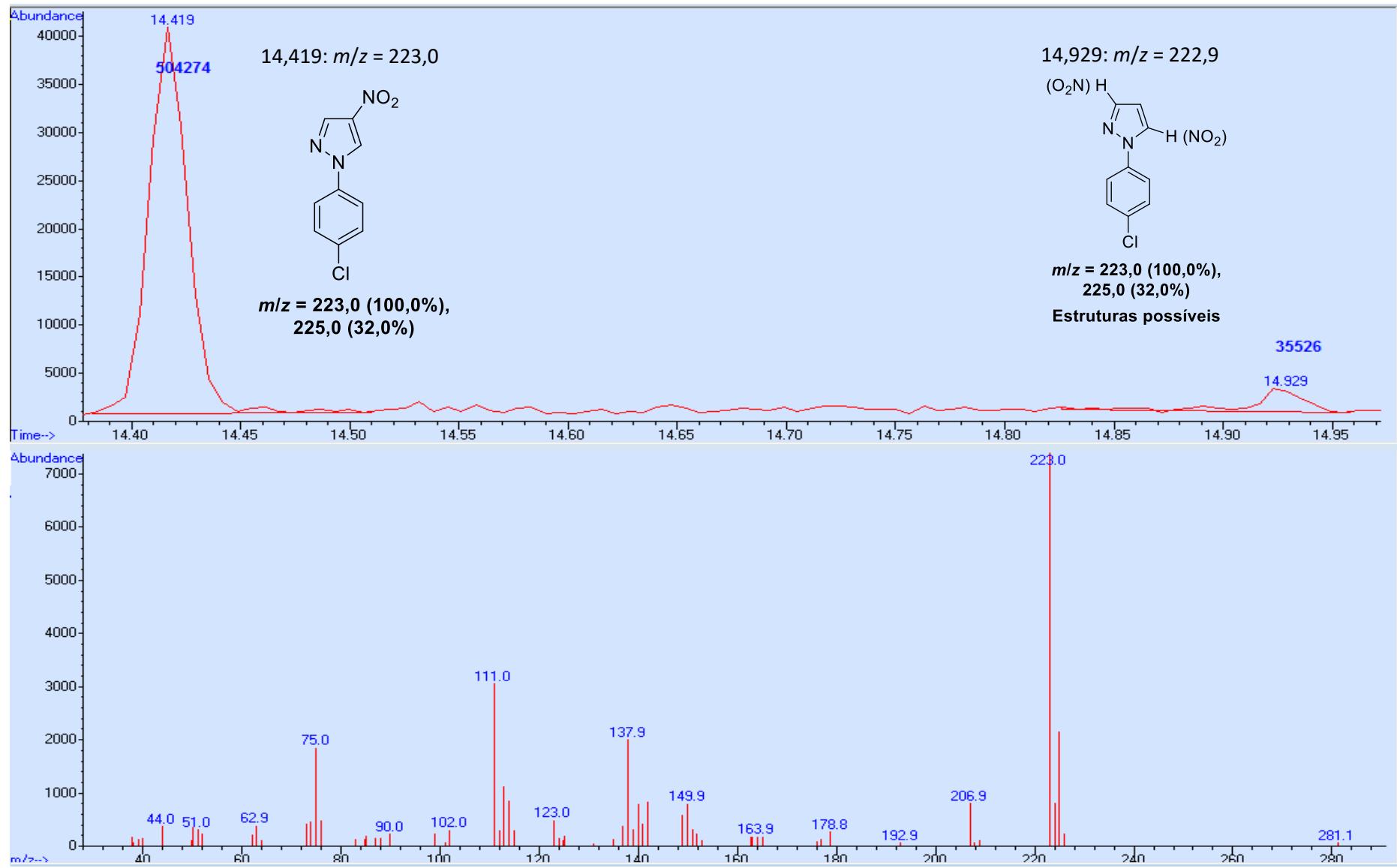


Figura 38: Cromatograma do composto RN5 com espectro de massas associado ao tempo de 14,419 minutos.

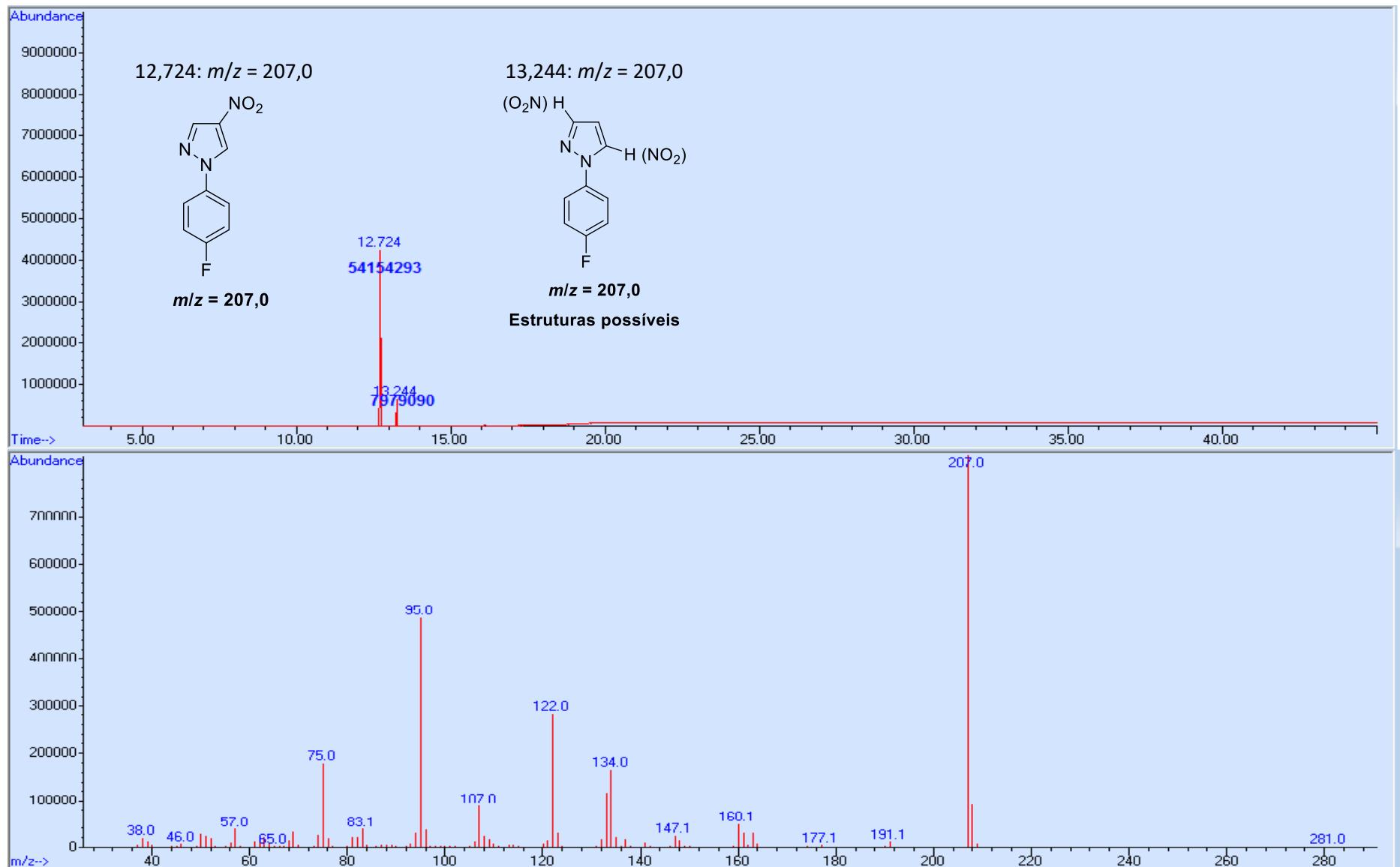


Figura 39: Cromatograma do composto RN6 com espectro de massas associado ao tempo de 12,724 minutos.

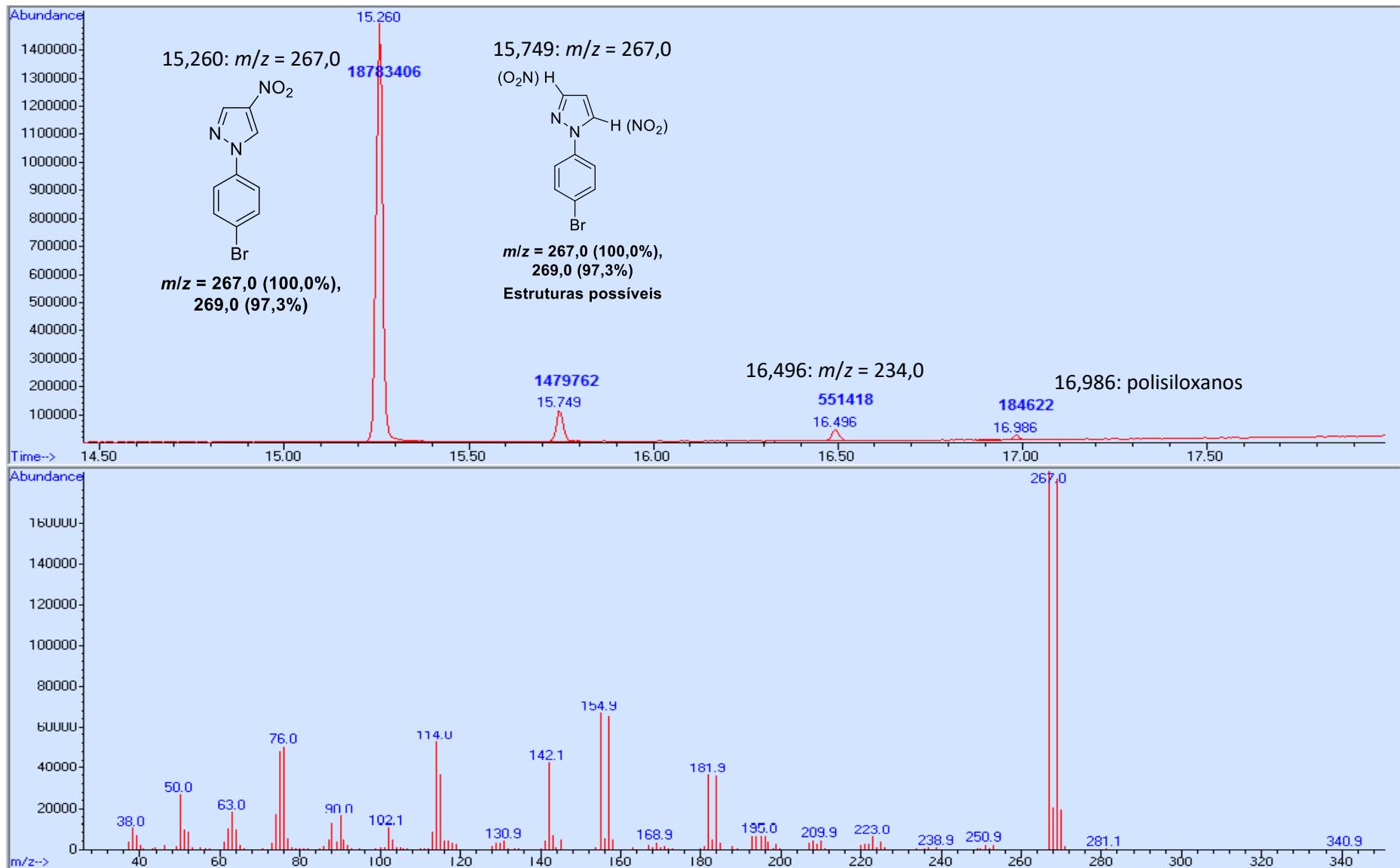


Figura 40: Cromatograma do composto RN7 com espectro de massas associado ao tempo de 15,260 minutos.

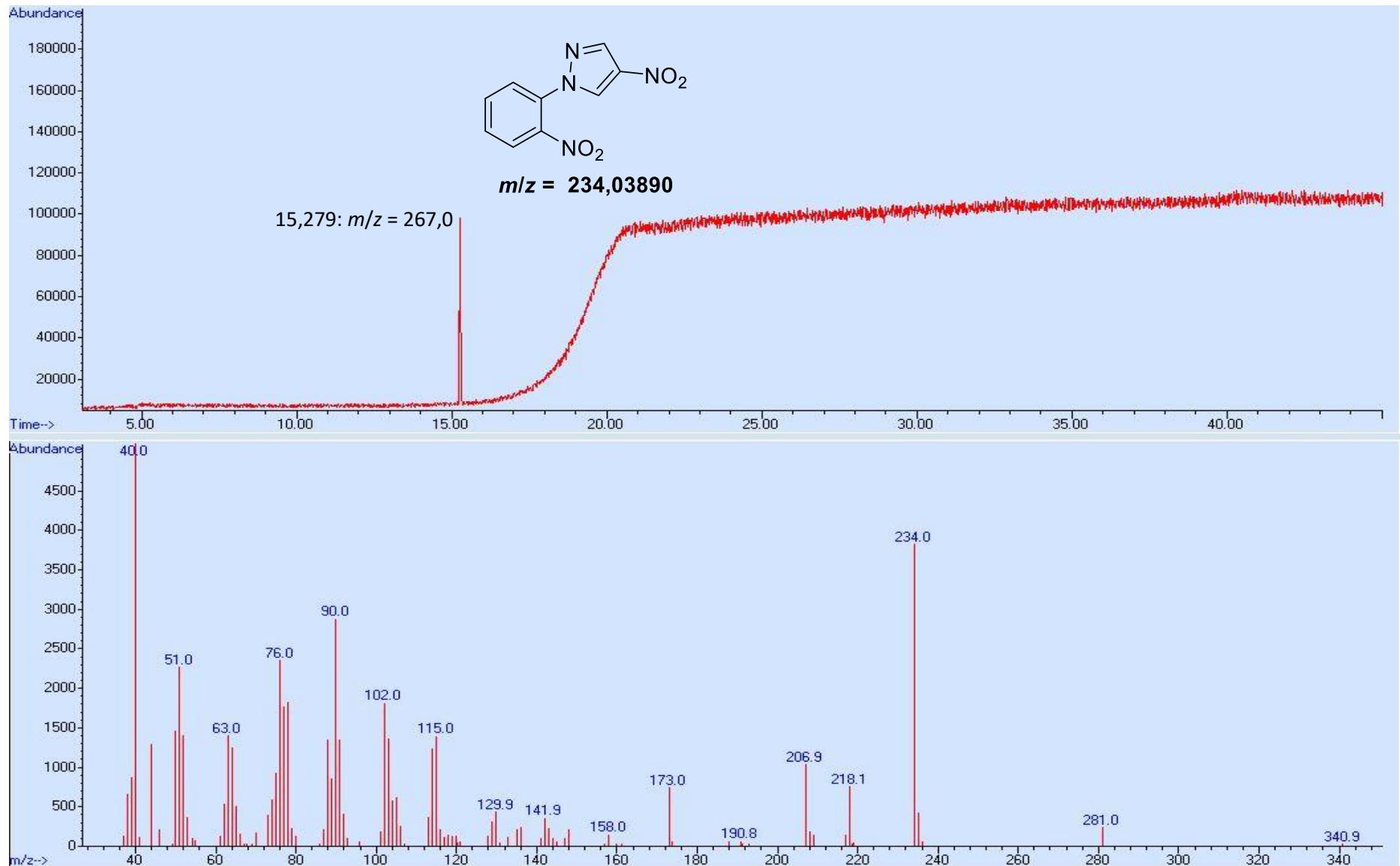


Figura 41: Cromatograma do composto RN8 com espectro de massas associado ao tempo de 15,279 minutos.

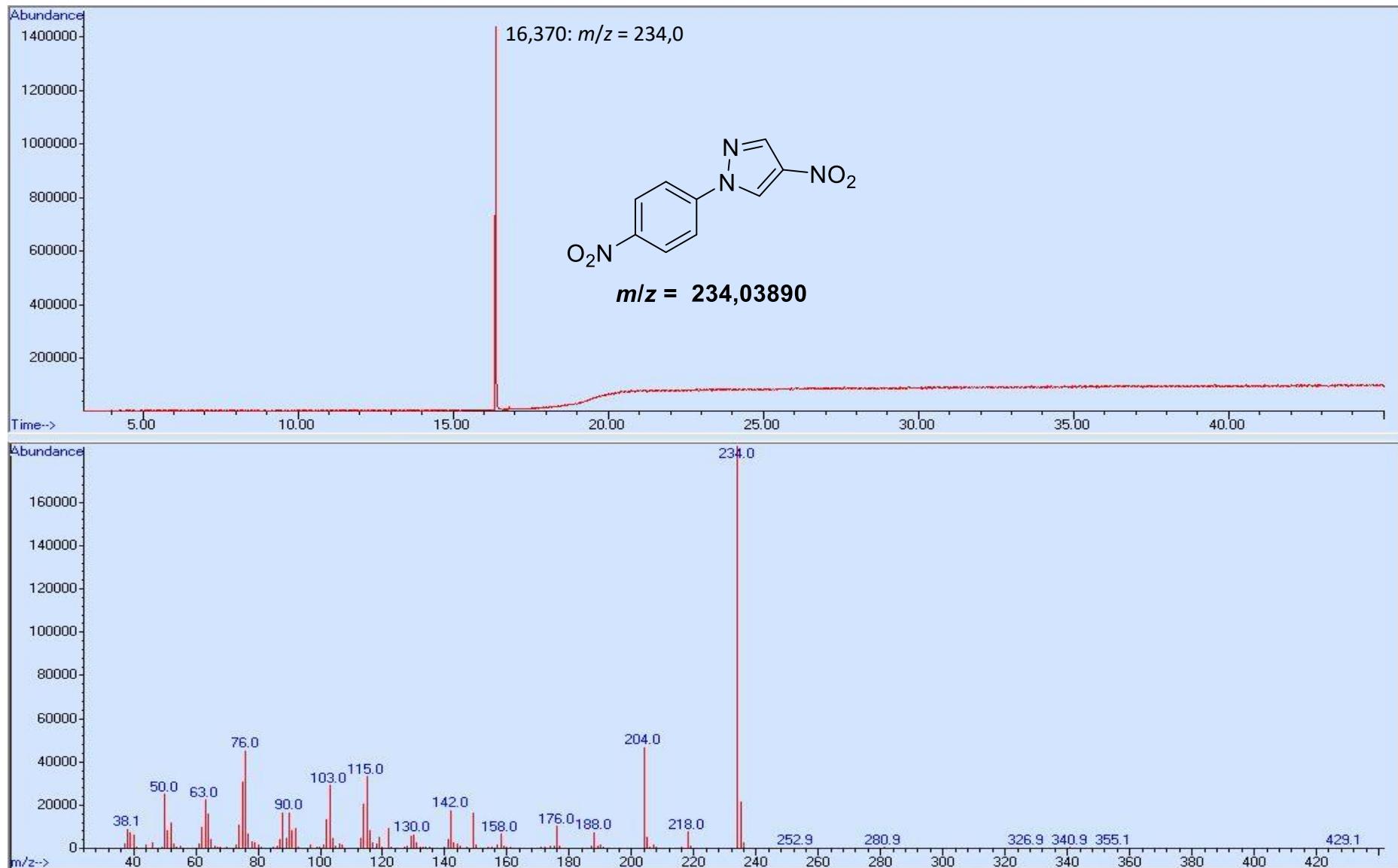


Figura 42: Cromatograma do composto RN9 com espectro de massas associado ao tempo de 16,370 minutos.

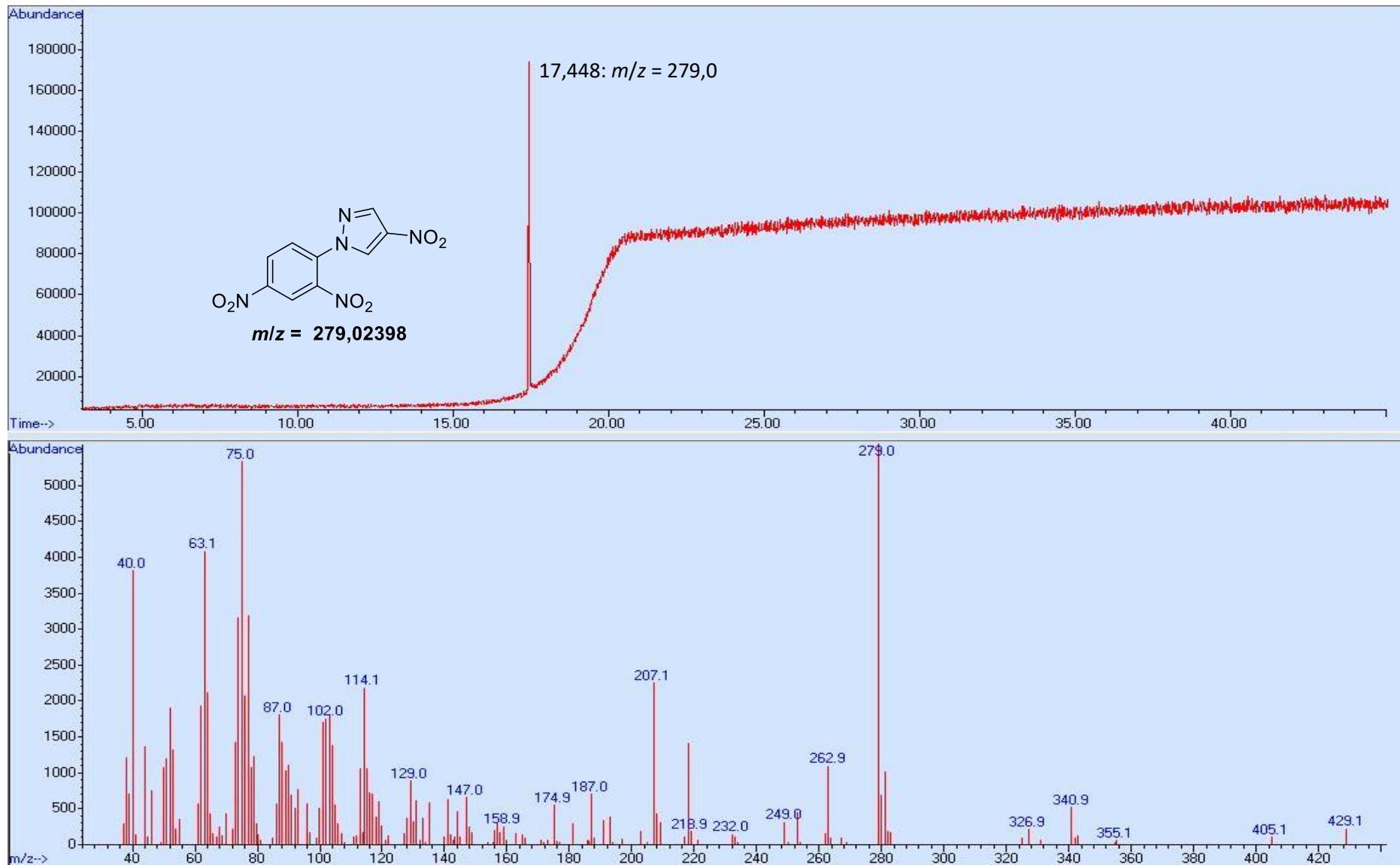


Figura 43: Cromatograma do composto RN10 com espectro de massas associado ao tempo de 17,448 minutos.

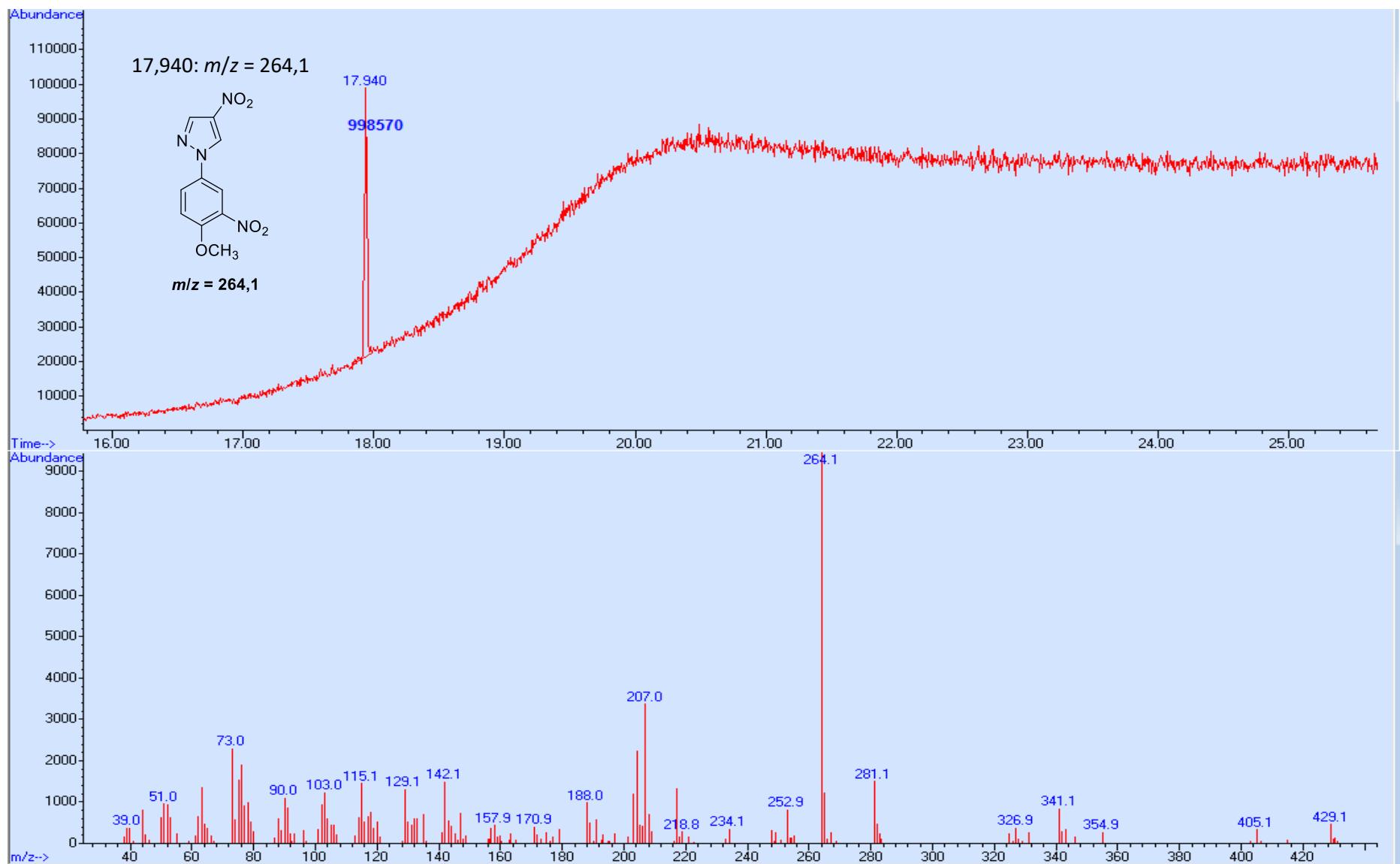


Figura 44: Cromatograma do composto **RN11b** com espectro de massas associado ao tempo de 17,940 minutos.

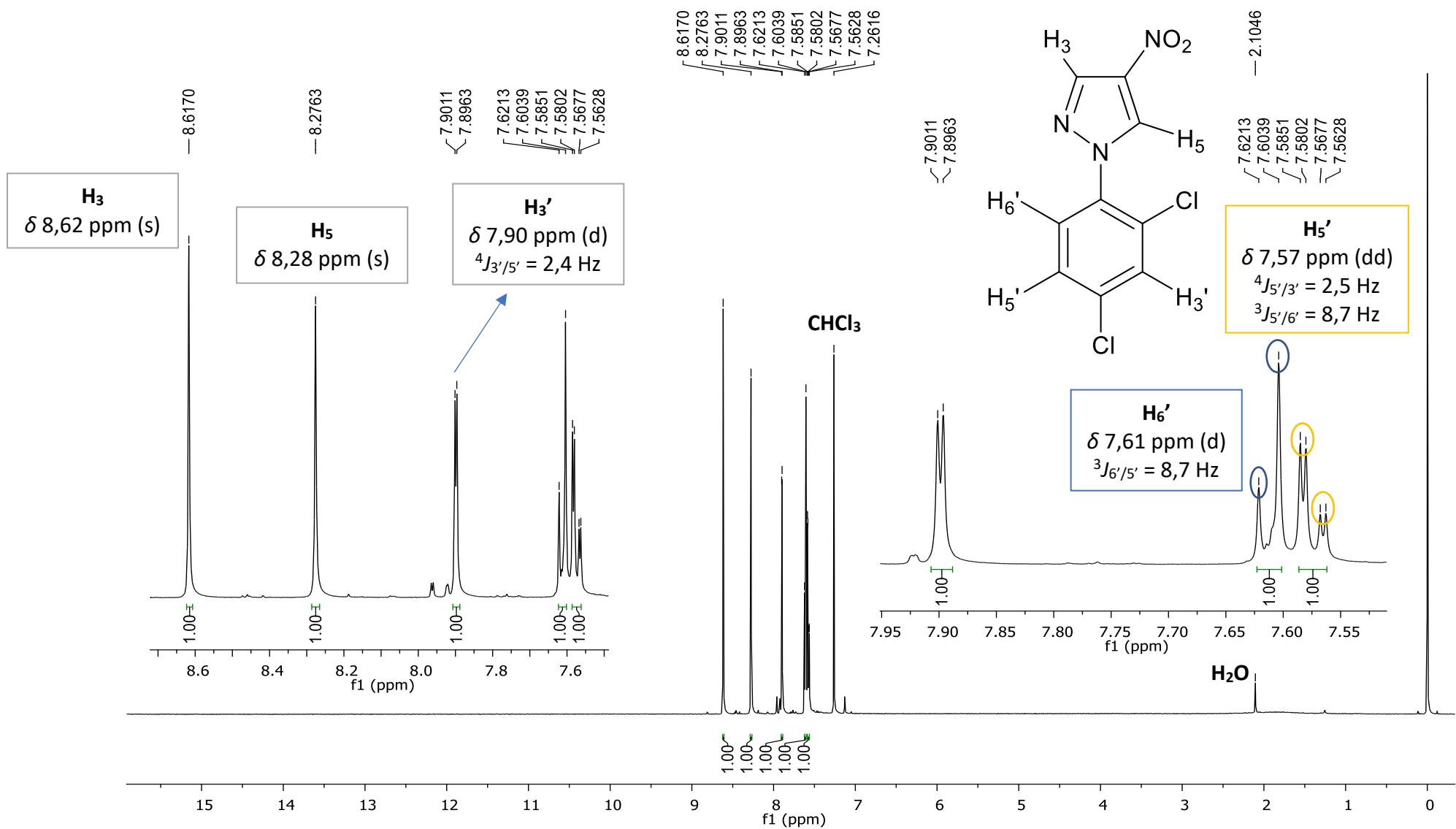


Figura 45: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **RN2**, com expansões de δ 7,50 a 7,95 e δ 7,5 a 8,7.

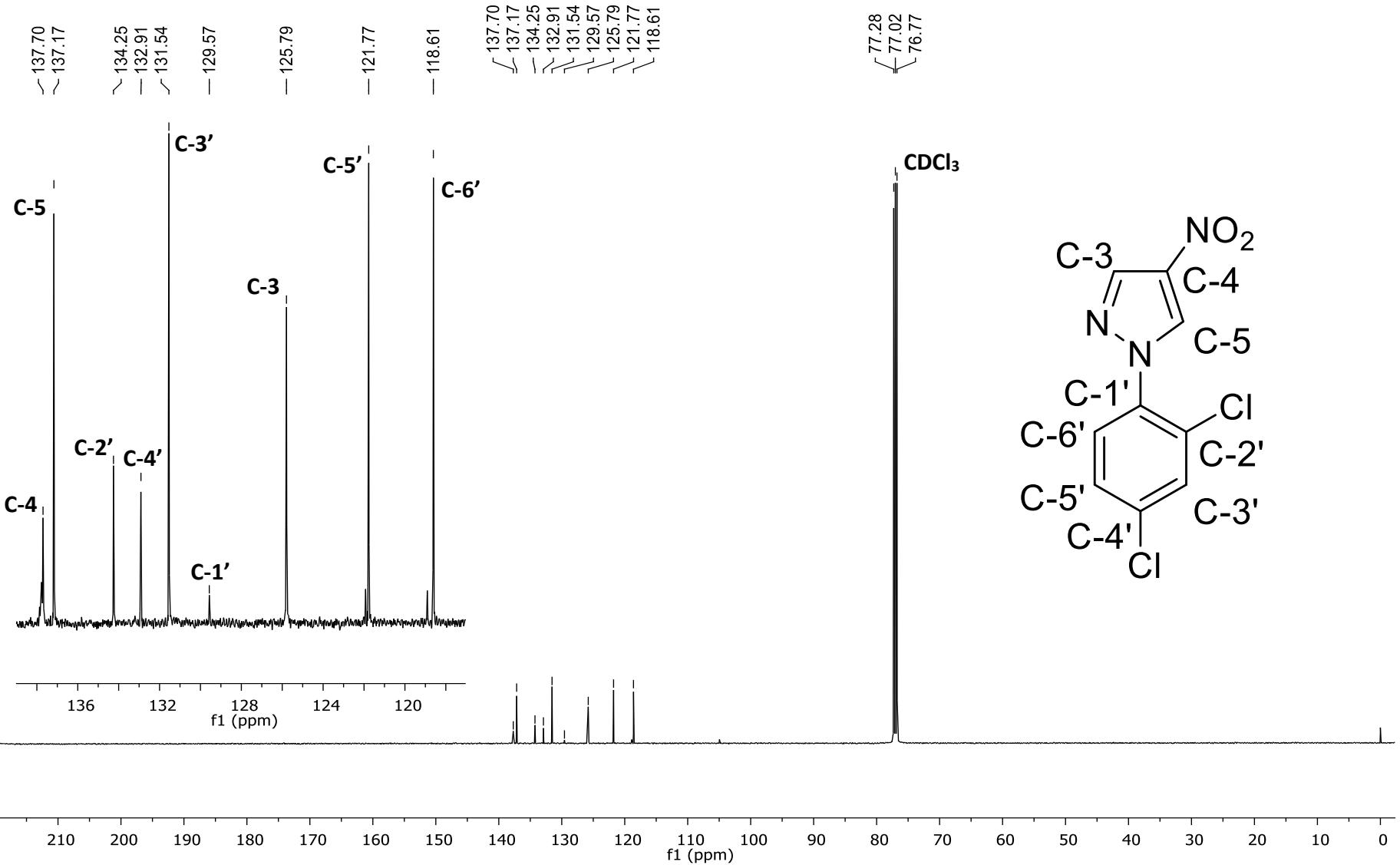


Figura 46: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **RN2**, com expansão de δ 117 a 139.

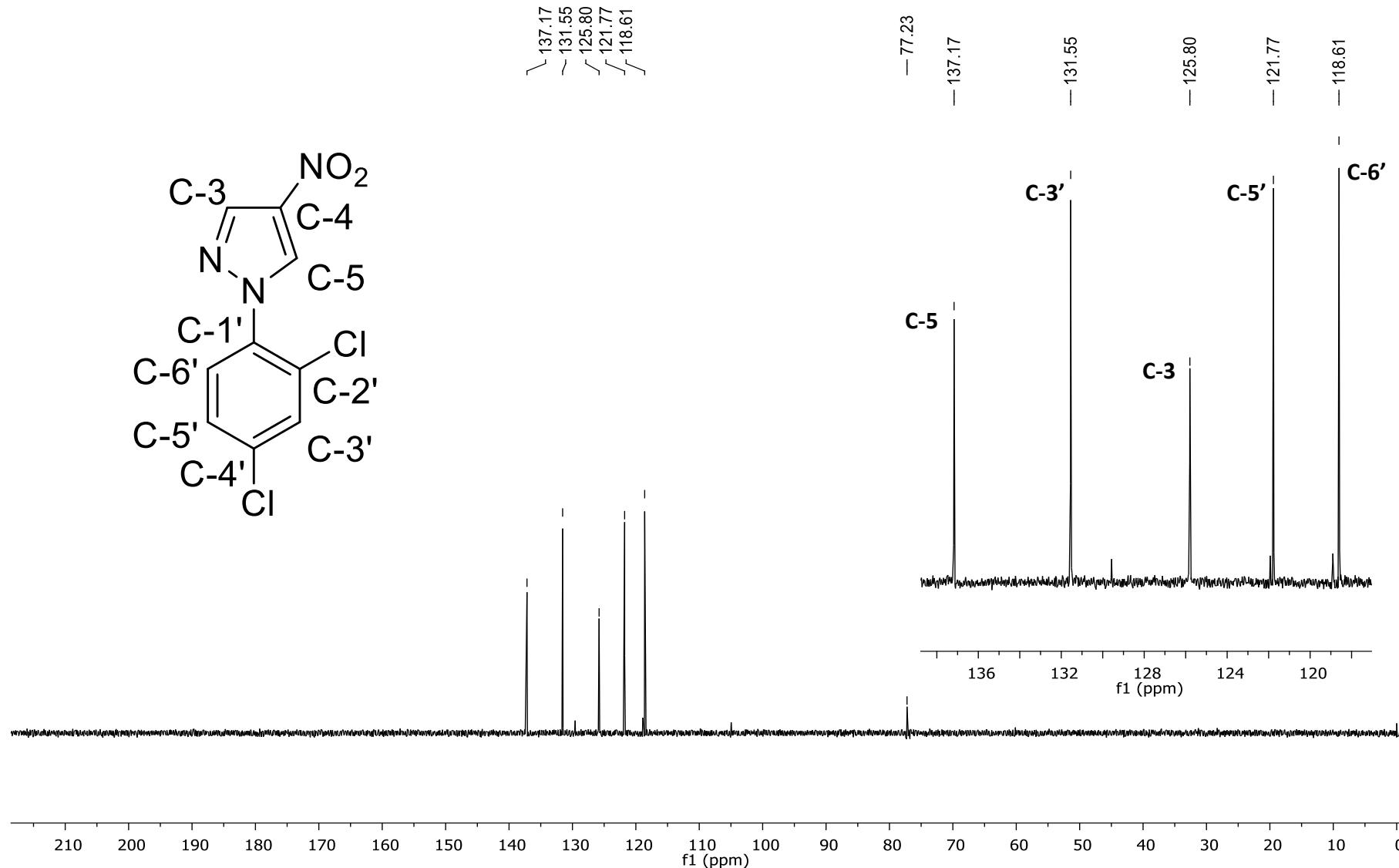


Figura 47: Espectro de DEPT-135 do composto **RN2**, com expansão de δ 117 a 139.

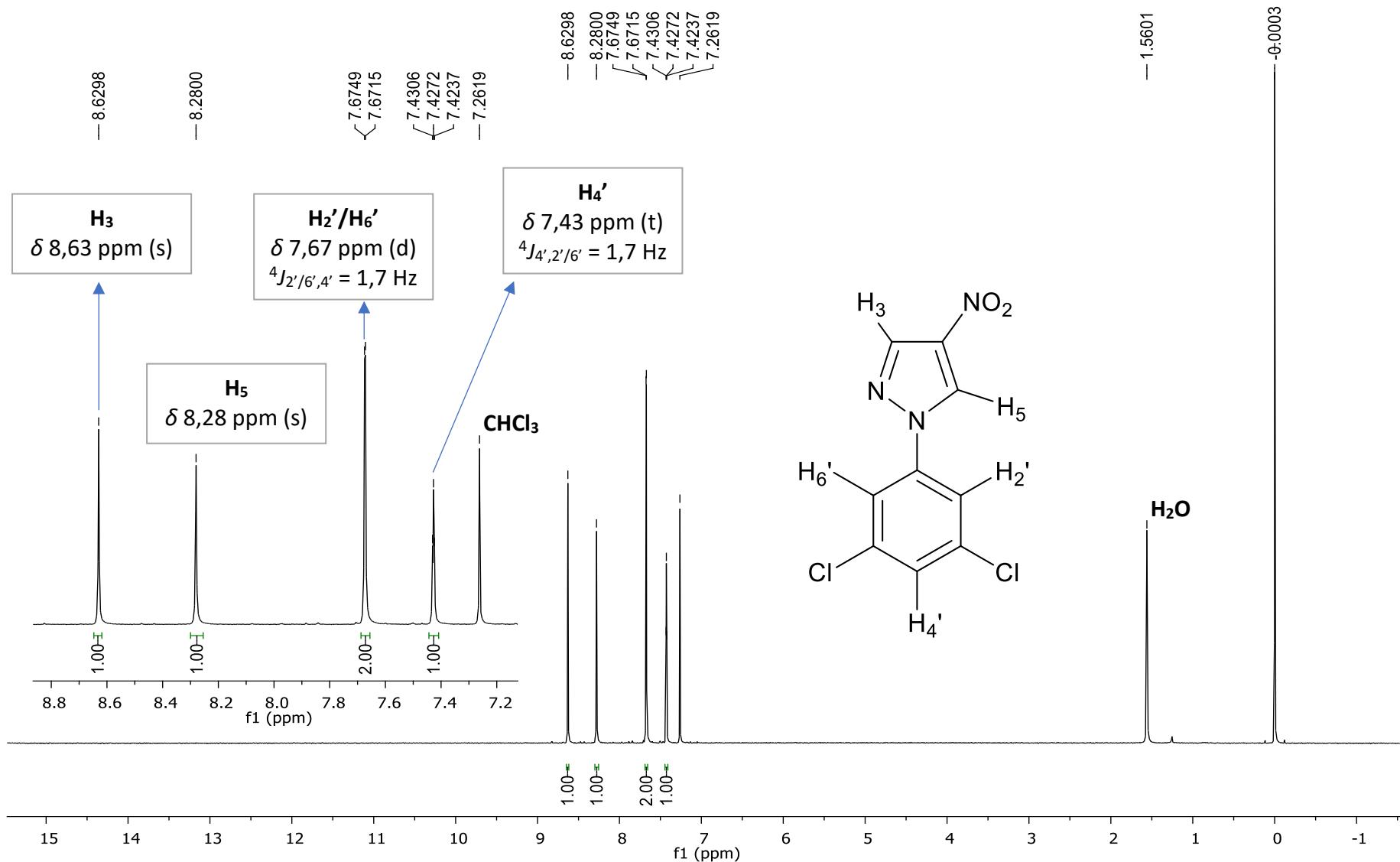


Figura 48: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **RN3**, com expansão de δ 7,1 a 8,9.

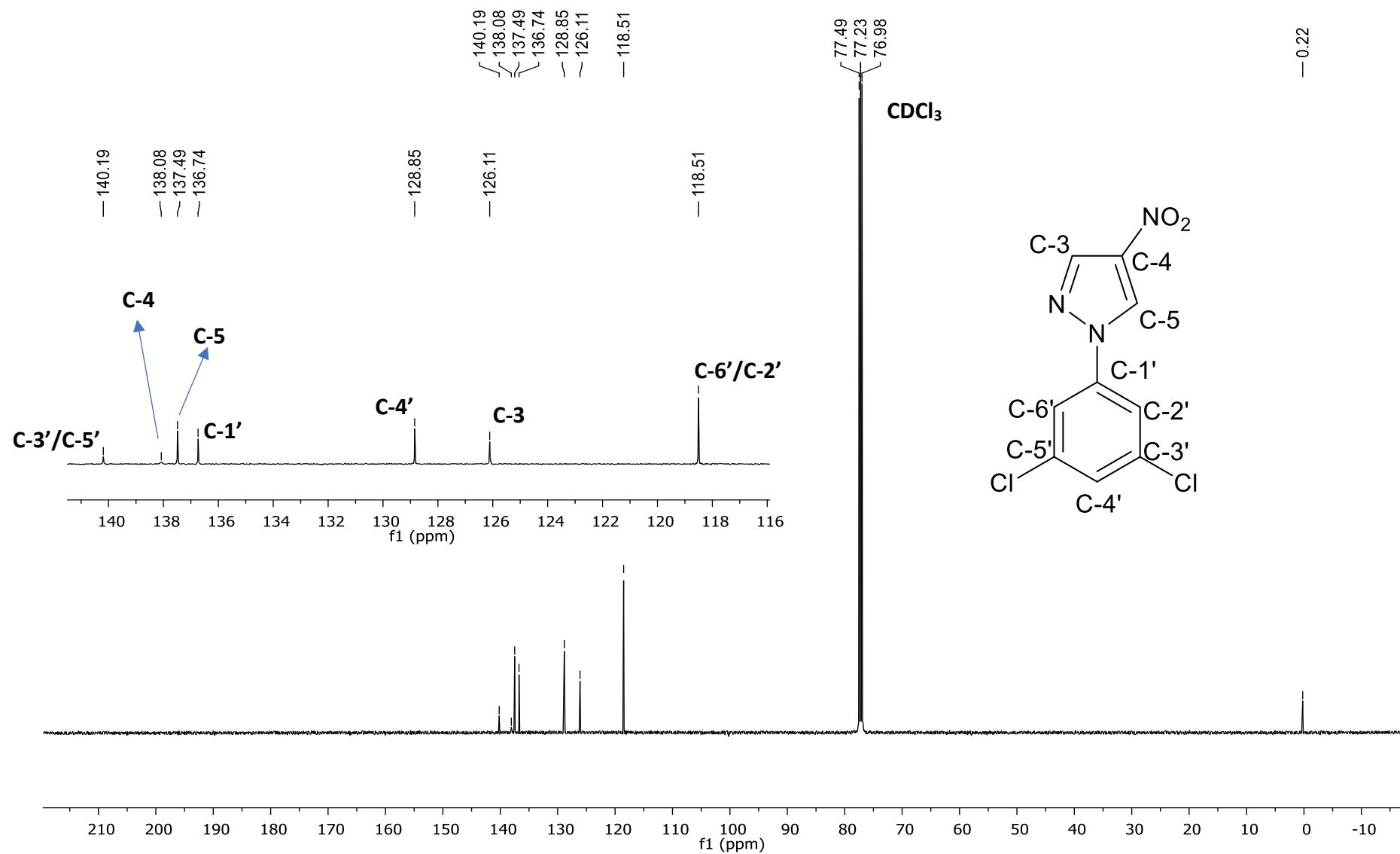


Figura 49: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl₃) do composto **RN3**, com expansão de δ 116 a 141.

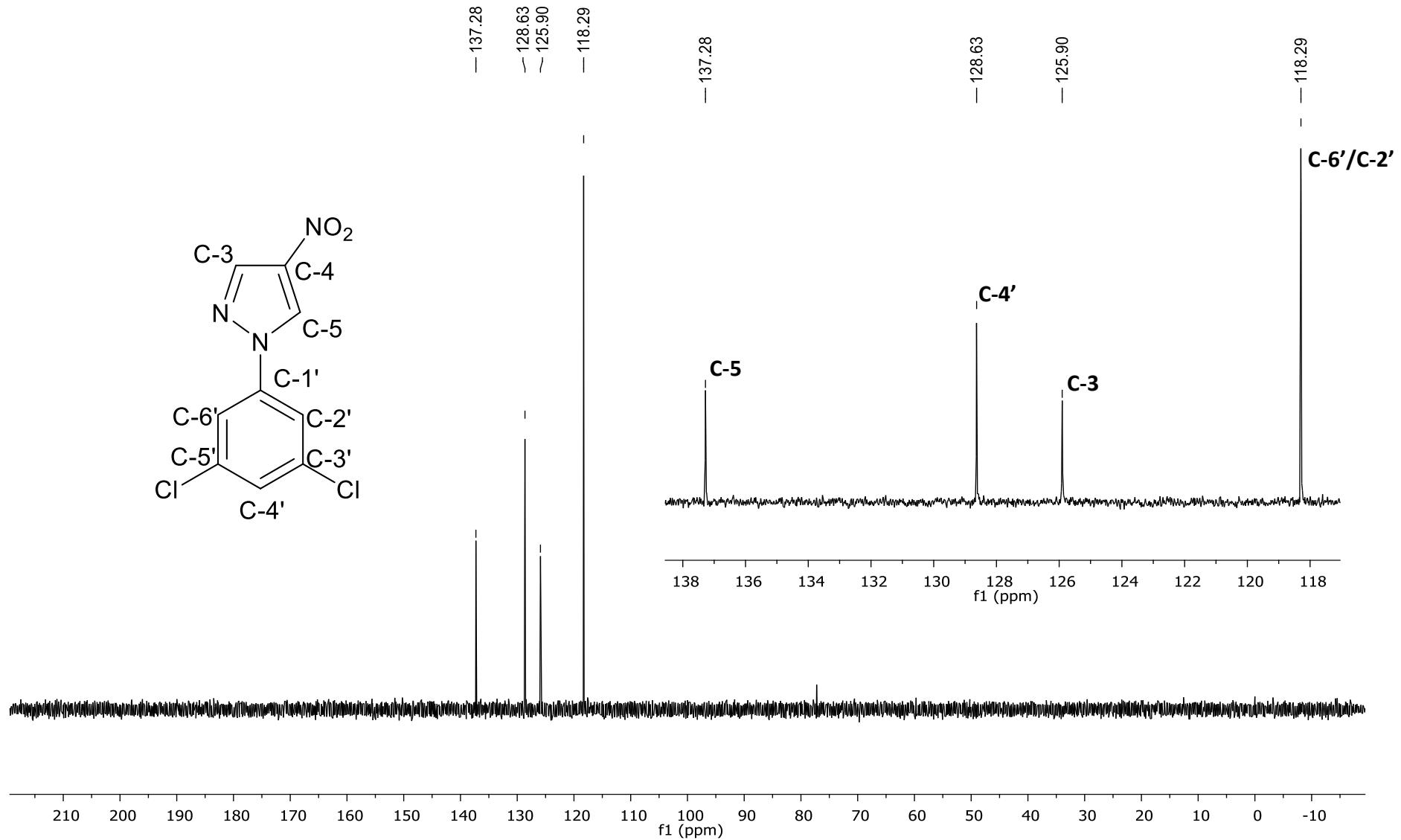


Figura 50: Espectro de DEPT-135 do composto **RN3**, com expansão de δ 118 a 138.

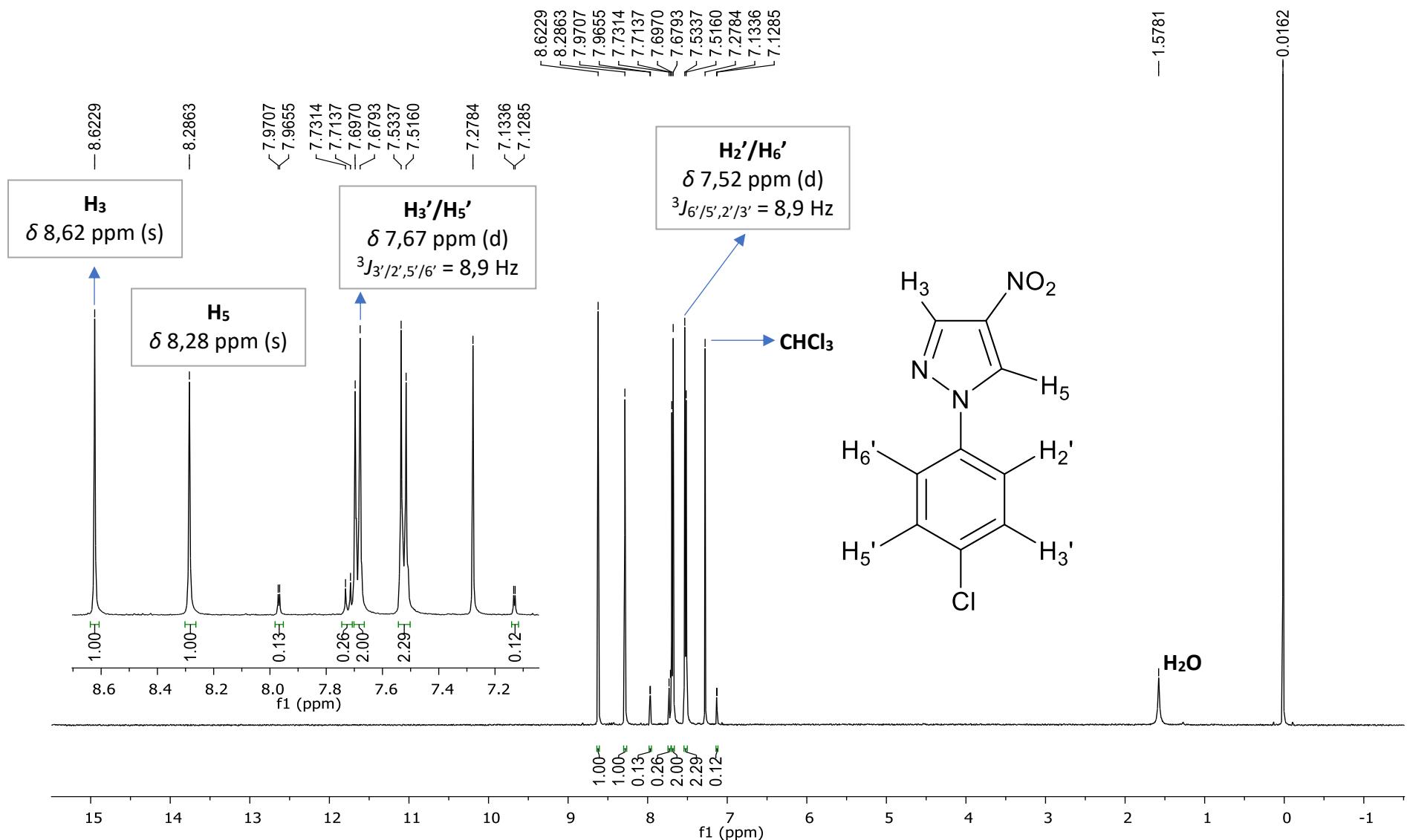


Figura 51: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **RN5**, com expansão de δ 7,1 a 8,7.

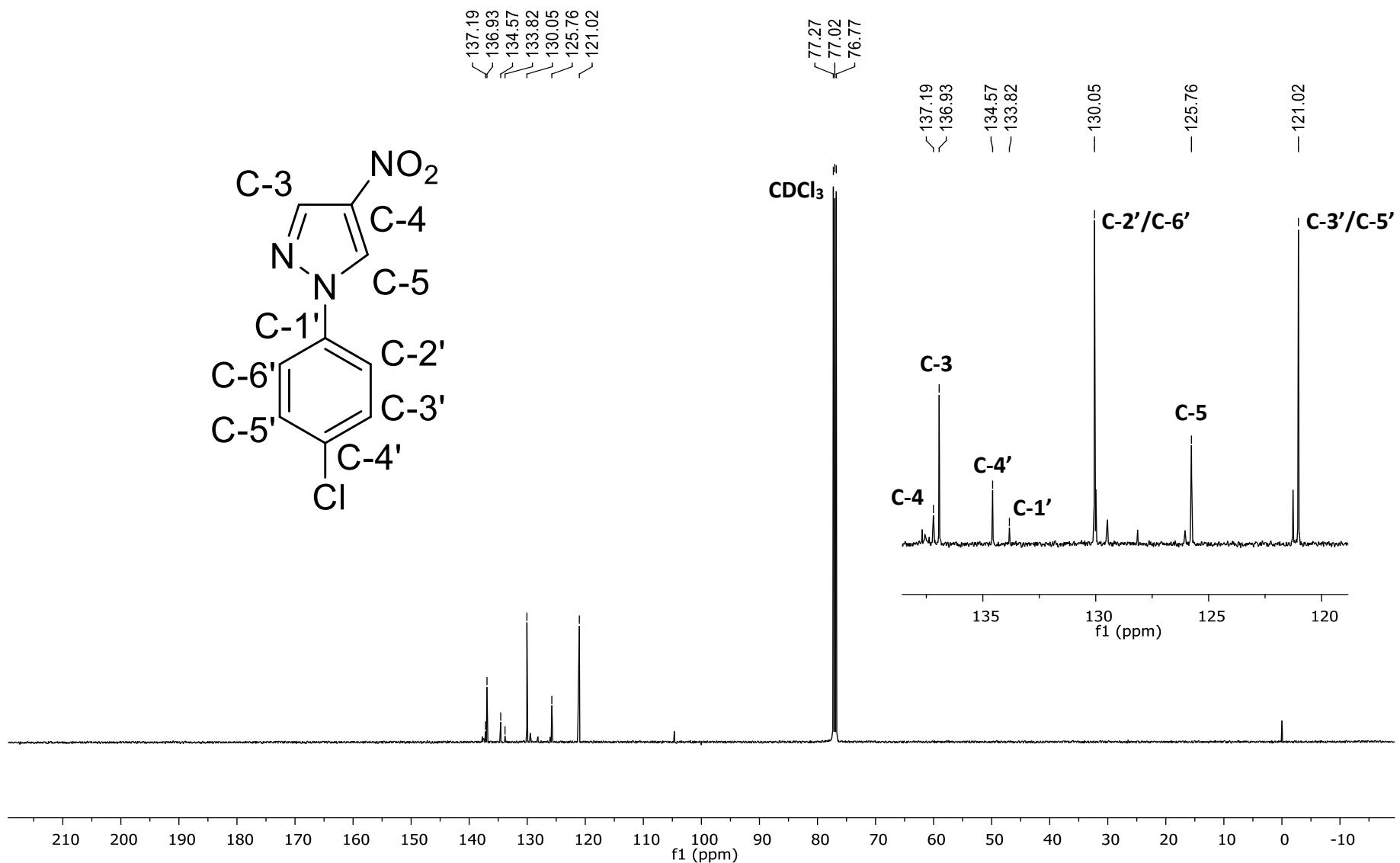


Figura 52: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **RN5**, com expansão de δ 120 a 138.

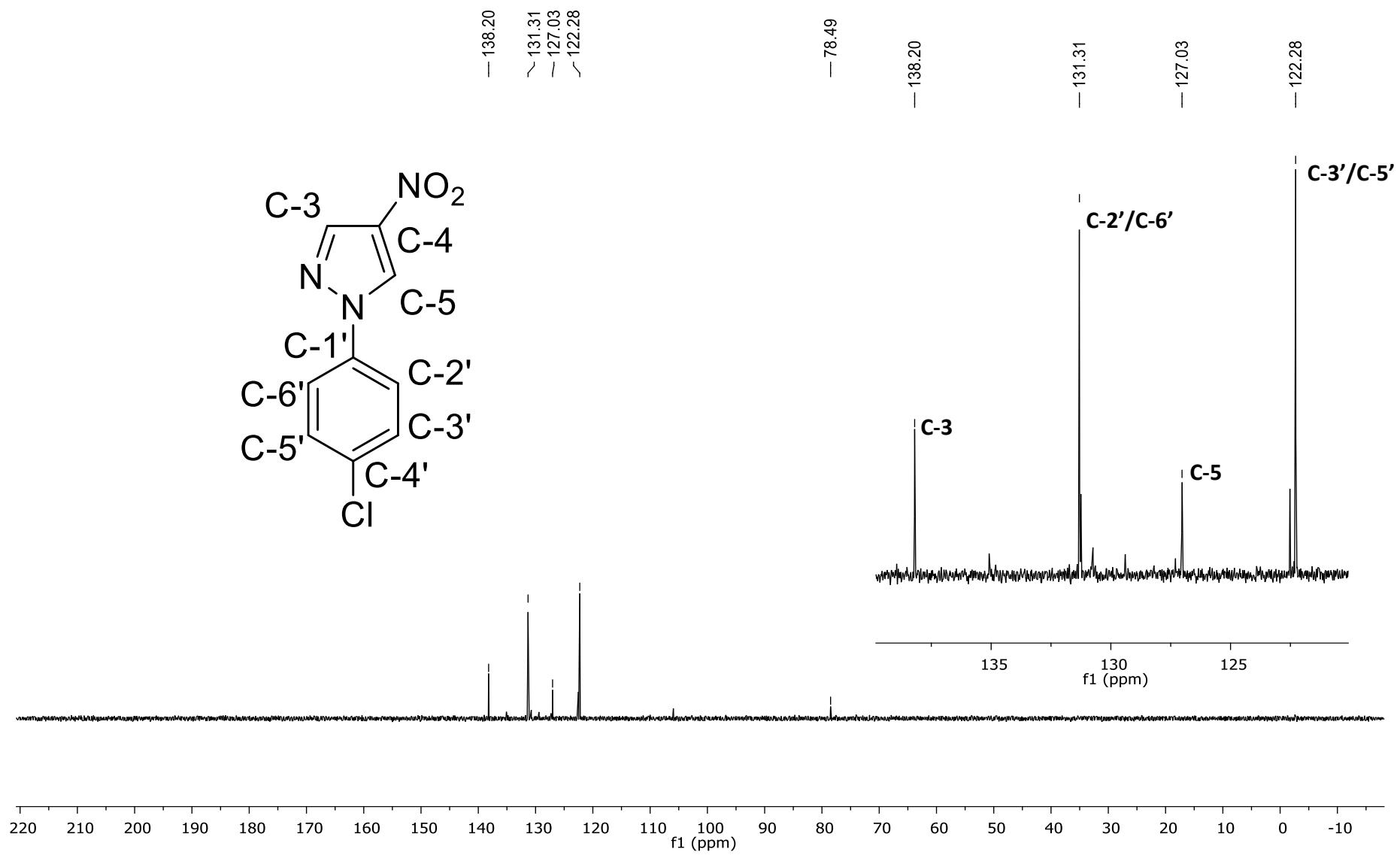


Figura 53: Espectro de DEPT-135 do composto **RNS5**, com expansão de δ 120 a 140.

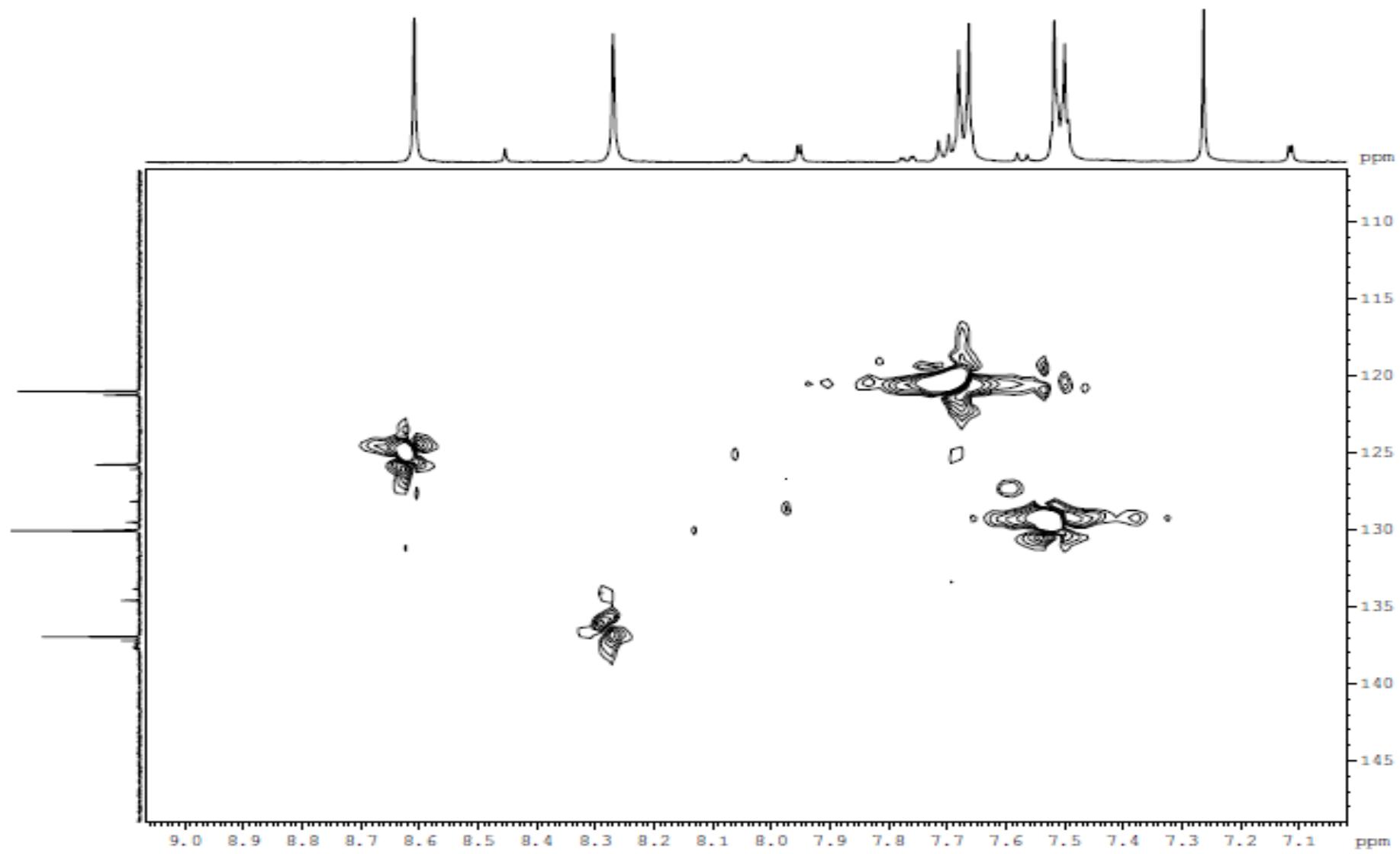


Figura 54: Espectro de correlação (HSQC) do composto **RN5**, expandido na região de δ (7,0 a 9,1) x (105,0 a 150,0).

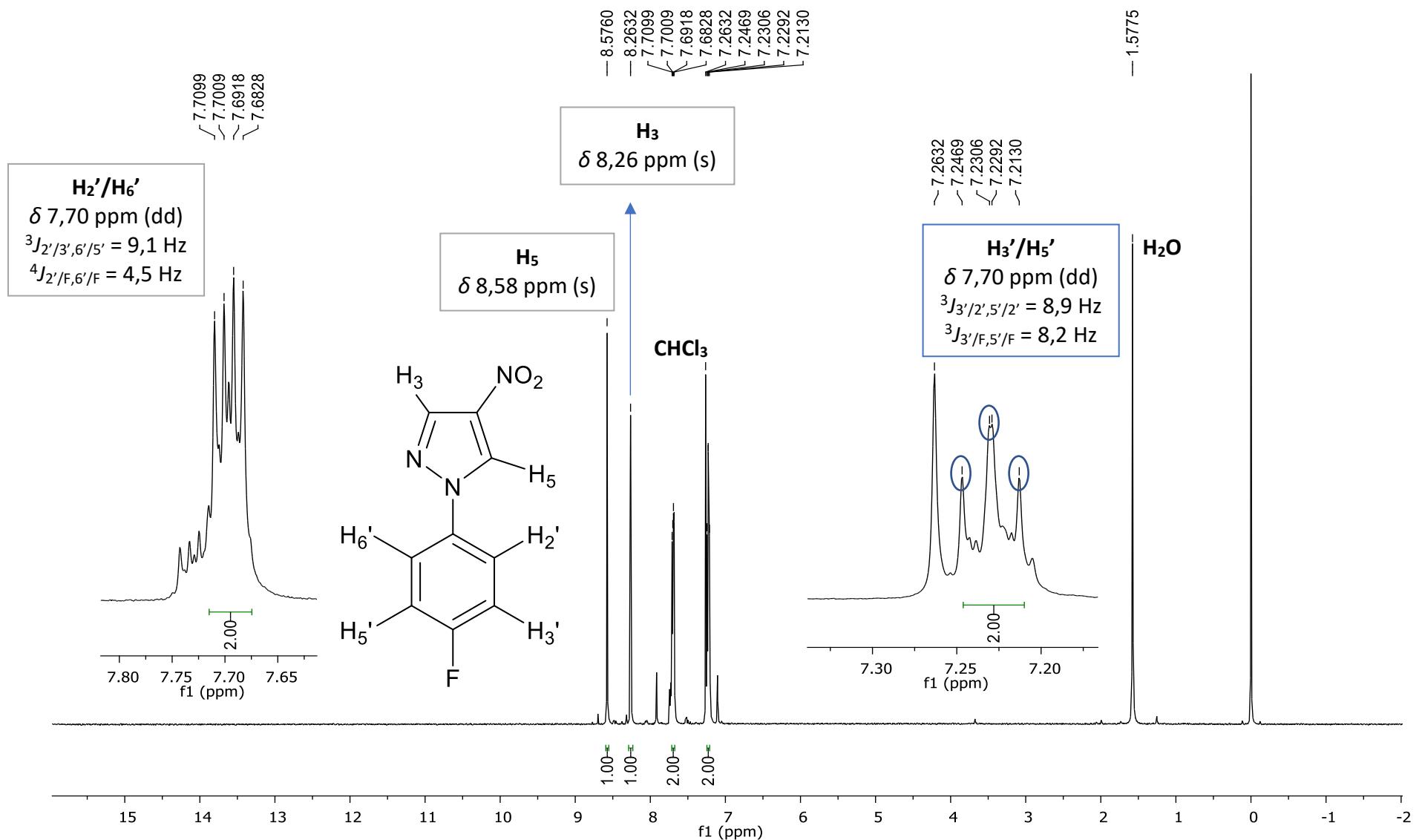


Figura 55: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto **RN6**, com expansão de δ 7,1 a 8,7.

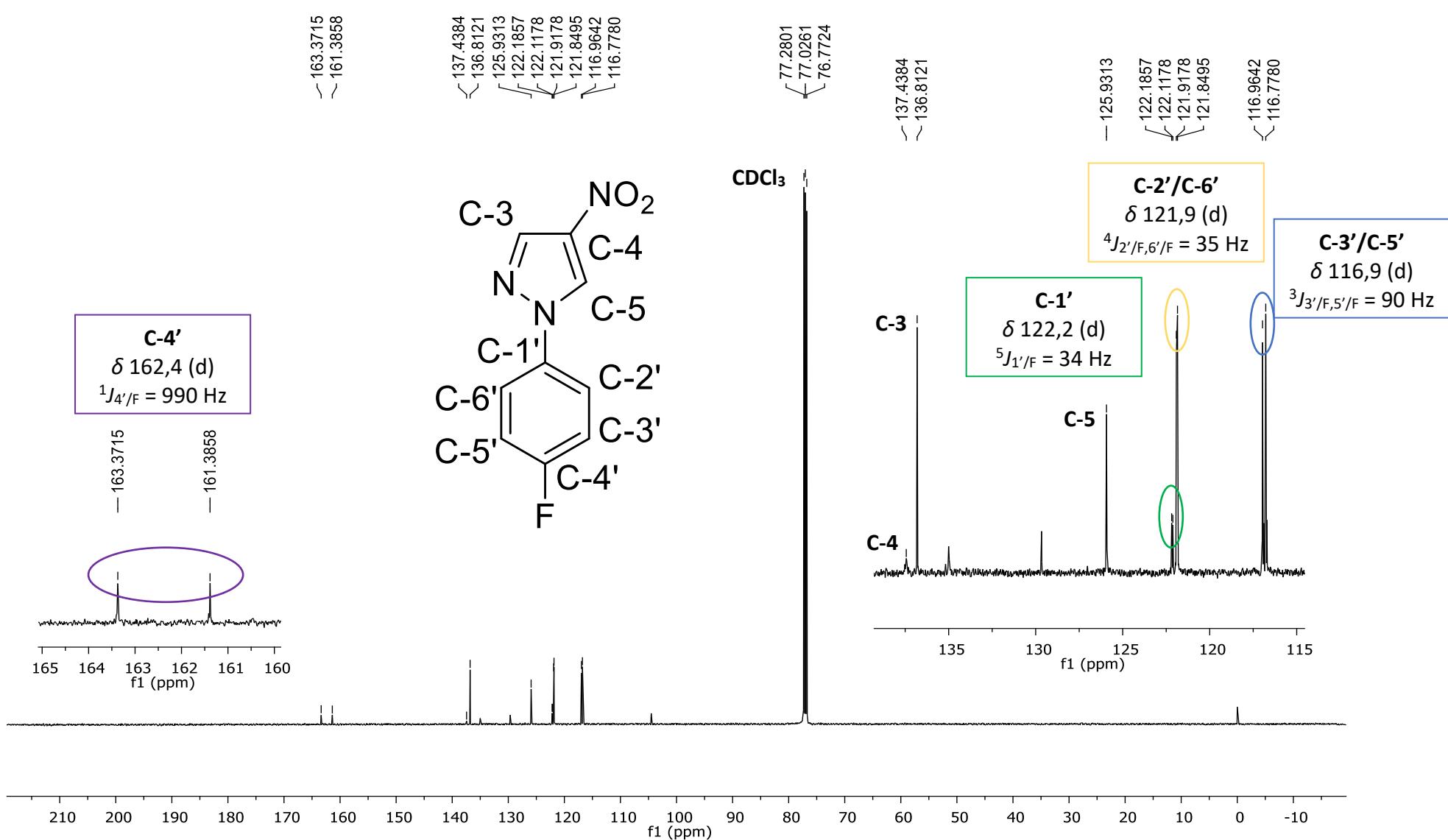


Figura 56: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl₃) do composto RN6, com expansões de δ 115 a 139 e δ 160 a 165.

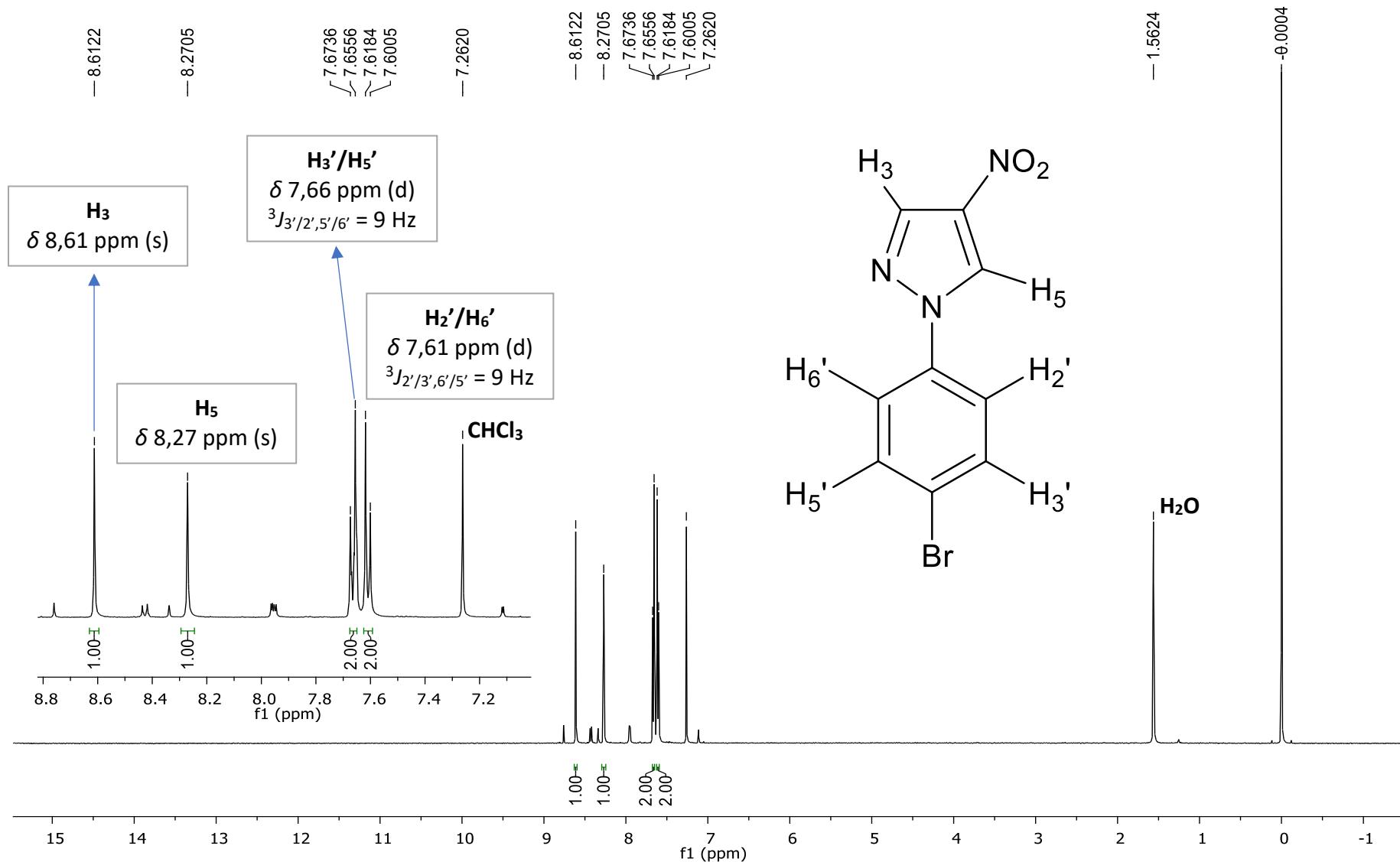


Figura 57: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto RN7, com expansão de δ 7,0 a 8,8.

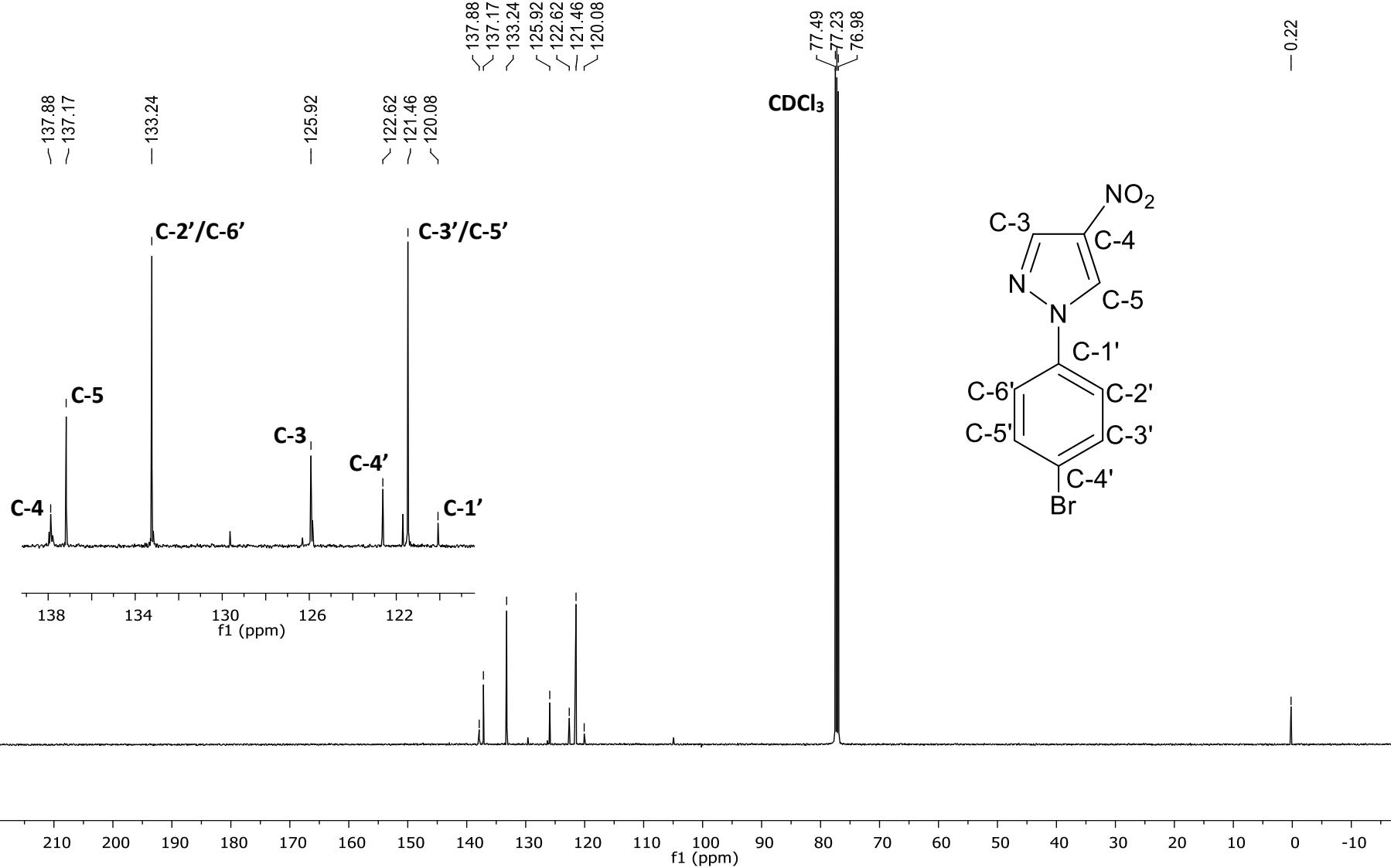


Figura 58: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **RN7**, com expansão de δ 120 a 139.

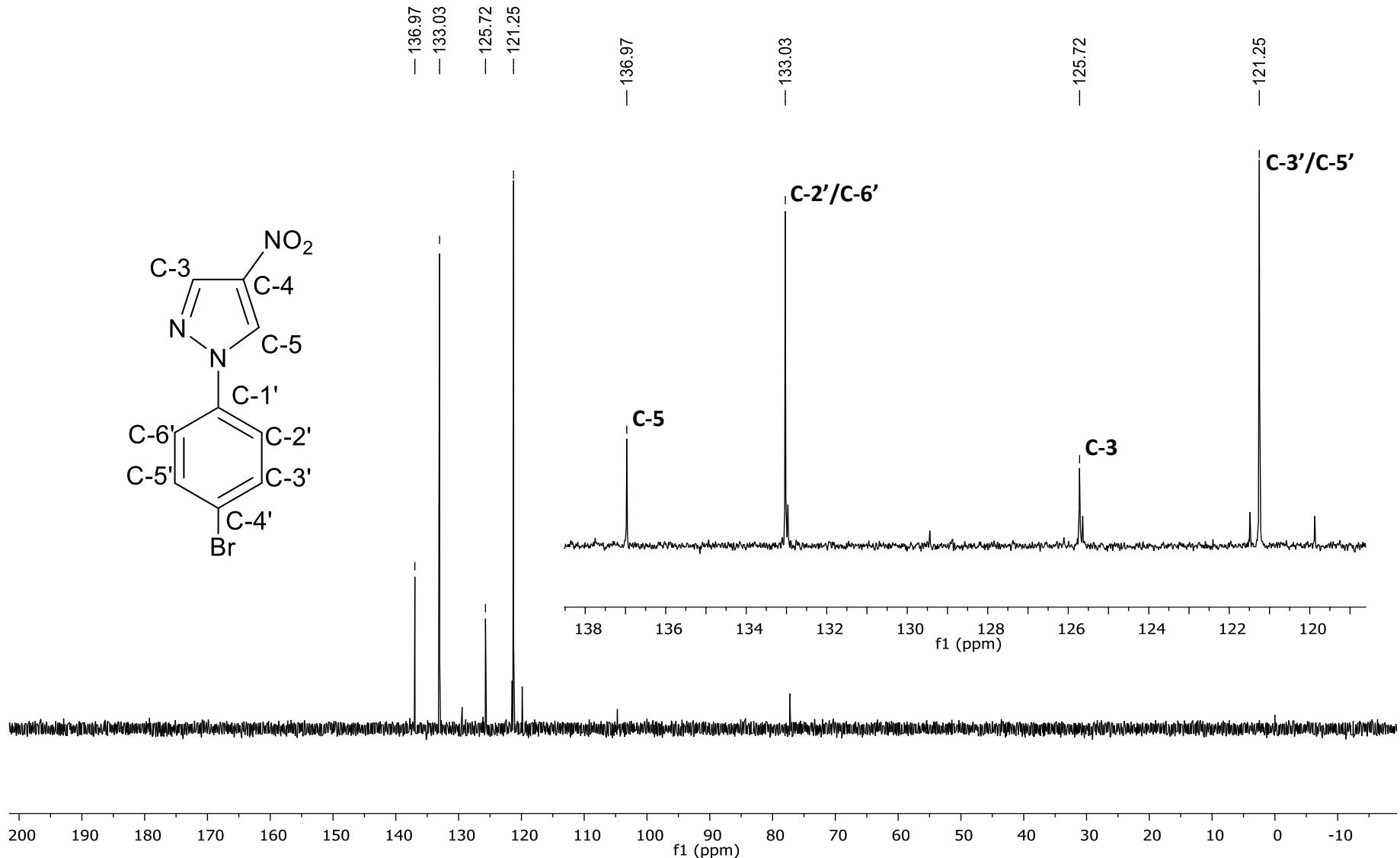


Figura 59: Espectro de DEPT-135 do composto **RN7**, com expansão de δ 119 a 138.

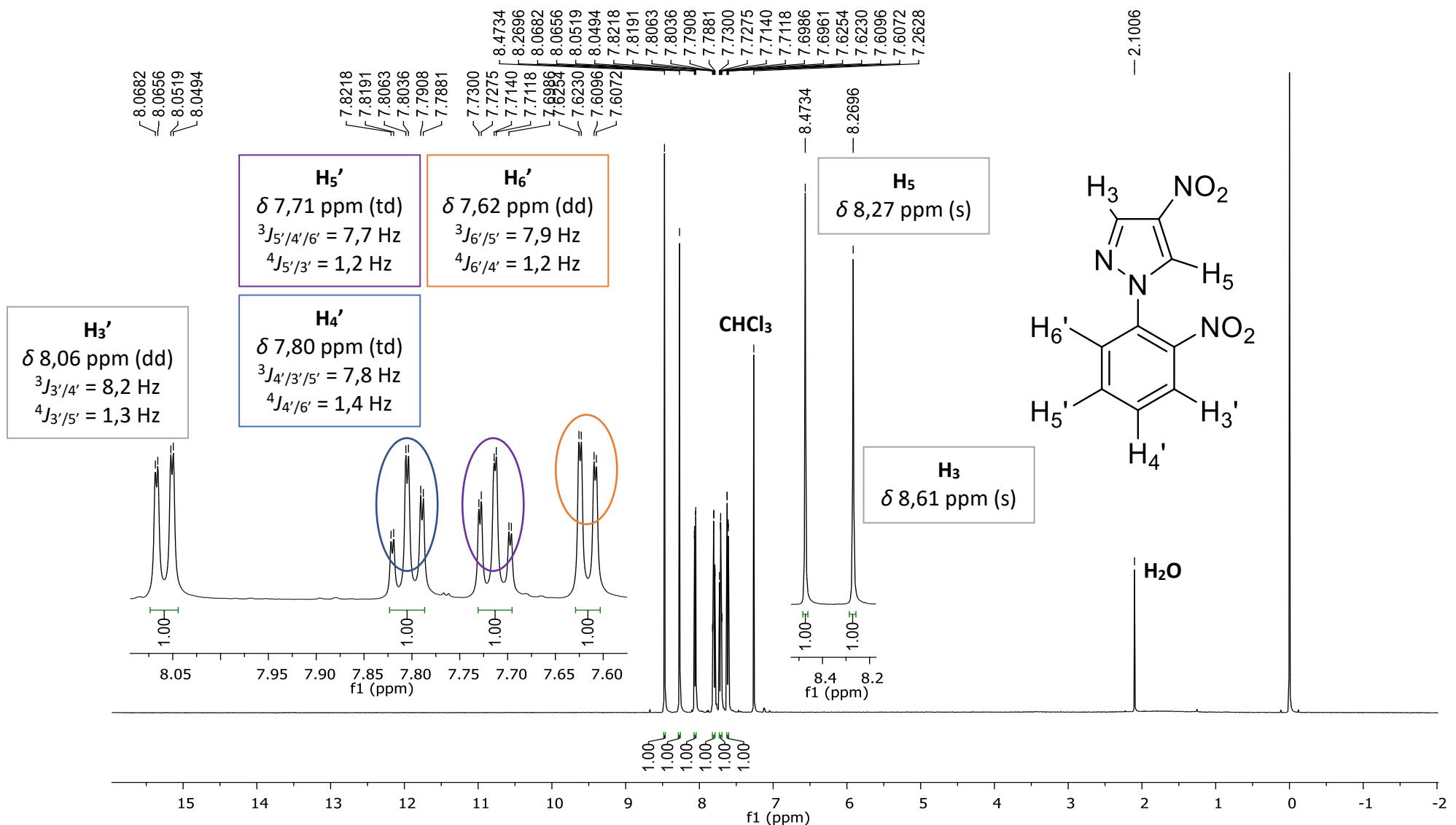


Figura 60: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CHCl_3) do composto **RN8**, com expansões de δ 7,60 a 8,10 e δ 8,2 a 8,5.

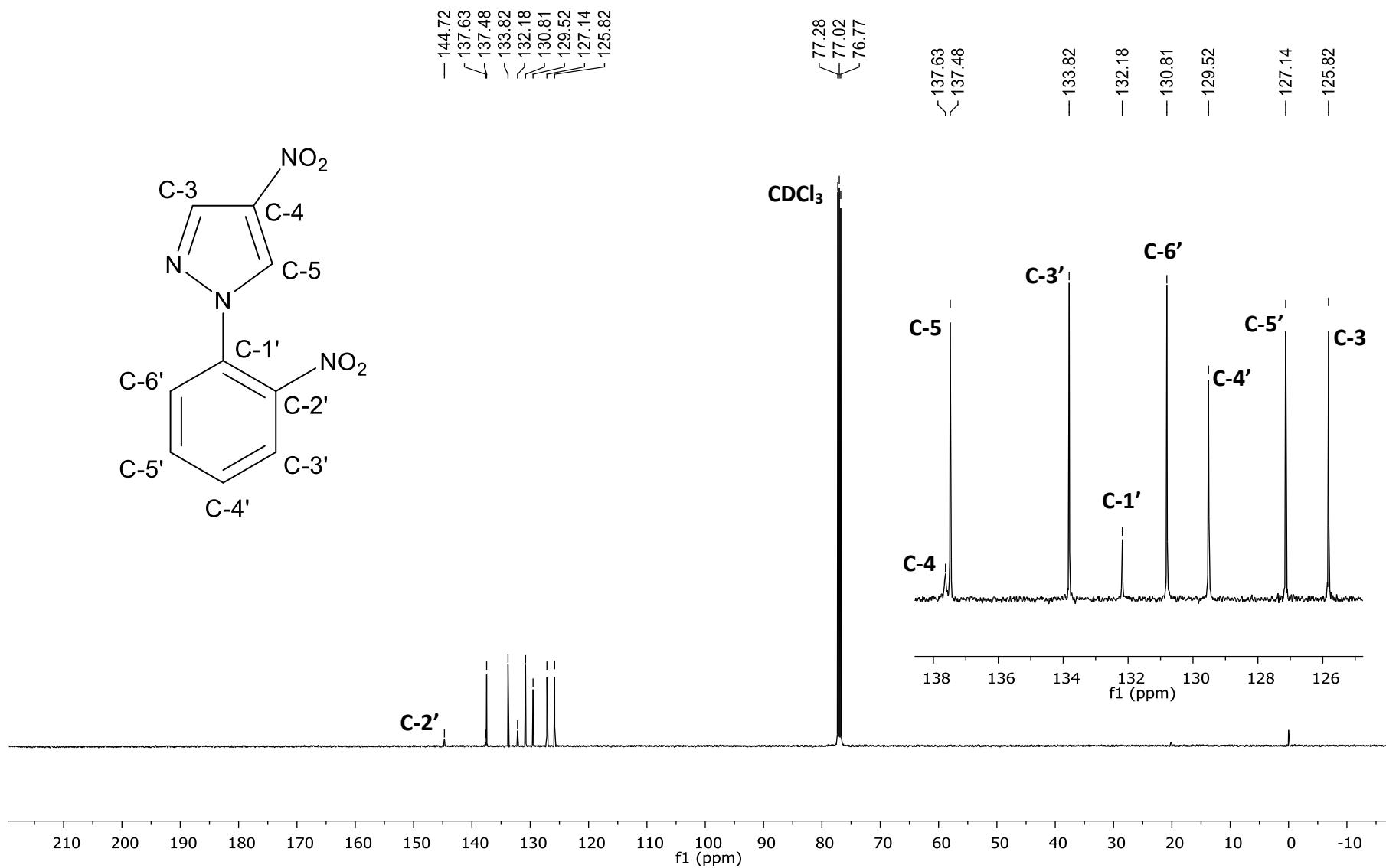


Figura 61: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto **RN8**, com expansão de δ 125 a 138.

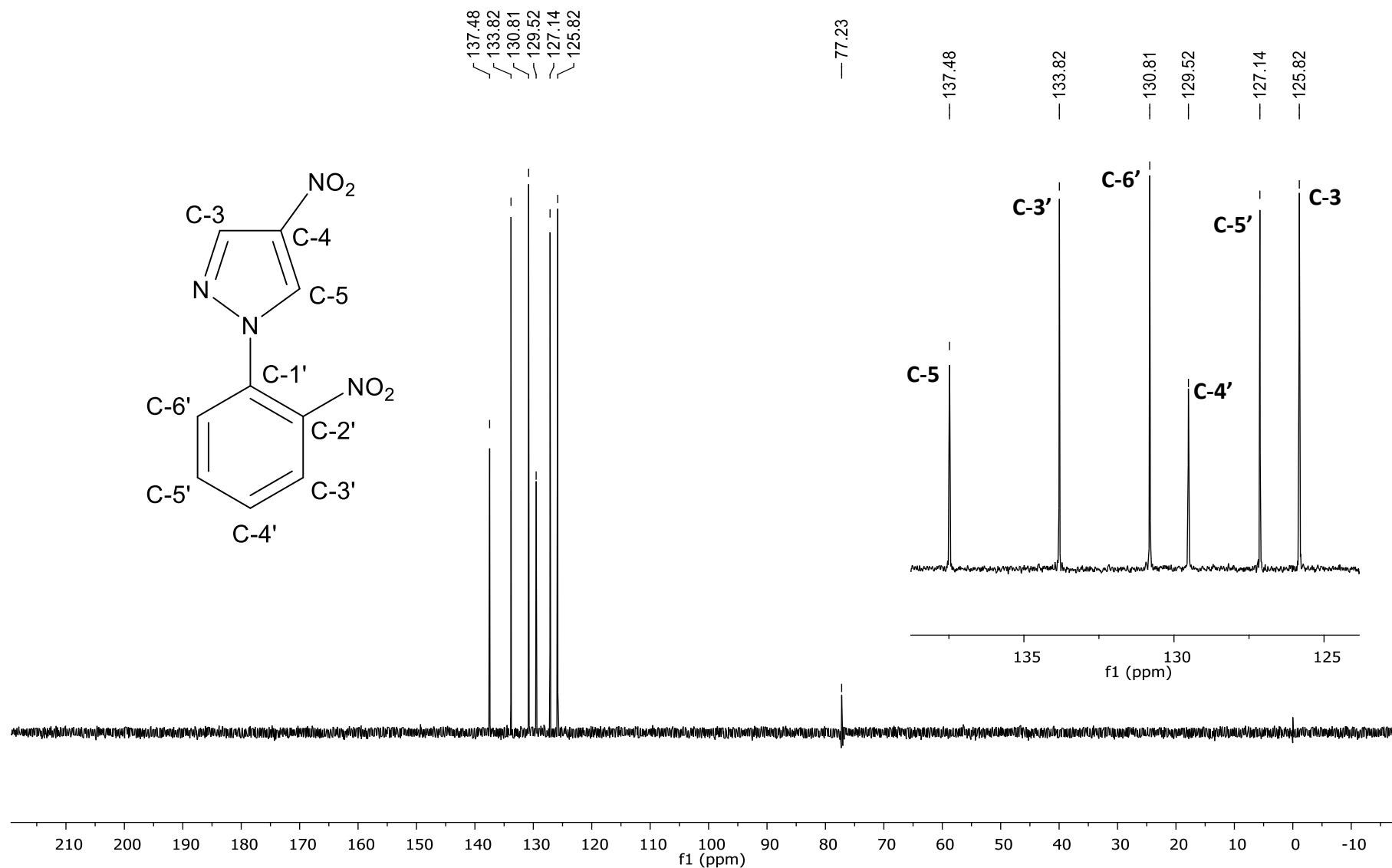
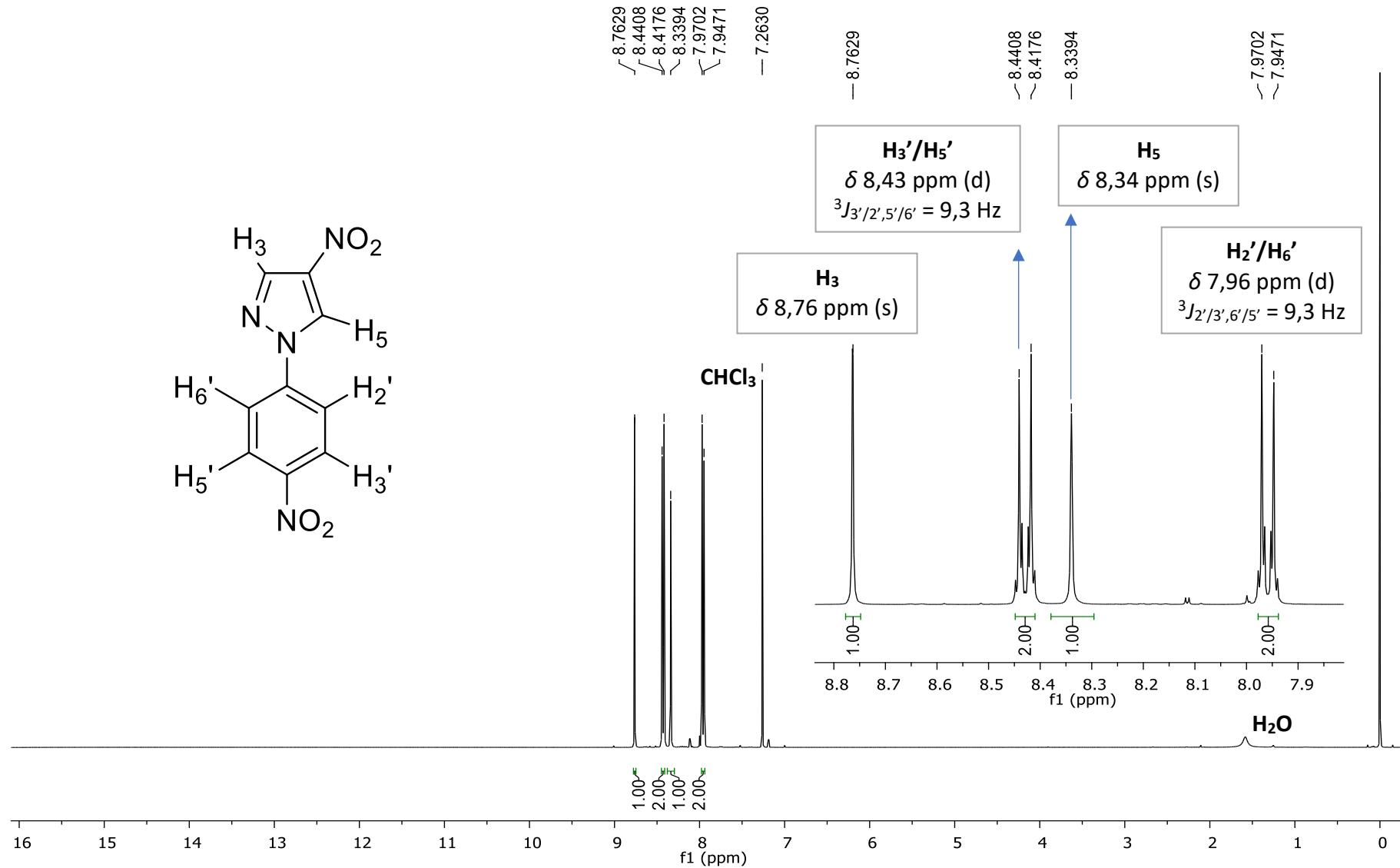


Figura 62: Espectro de DEPT-135 do composto **RN8**, com expansão de δ 125 a 138.



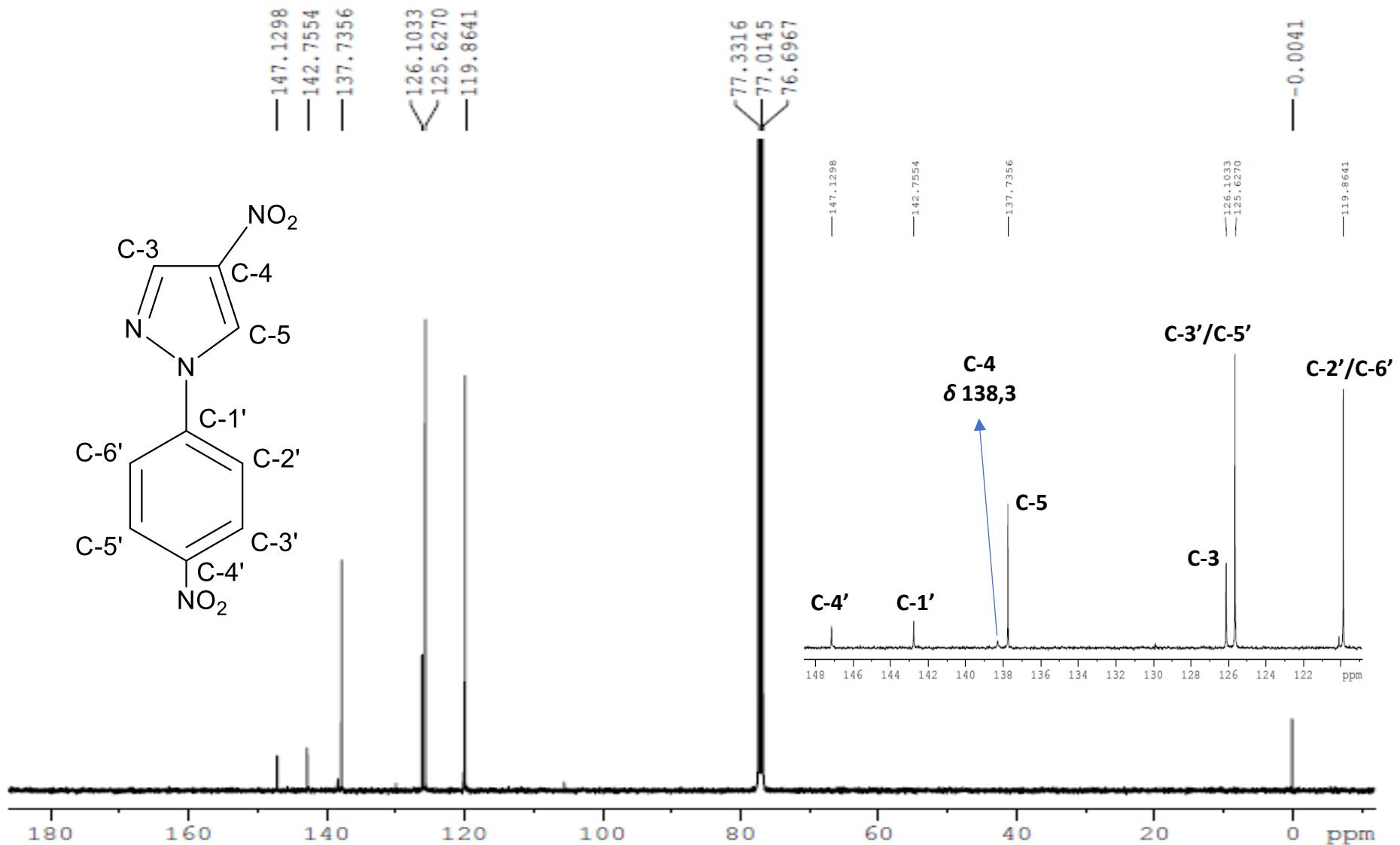


Figura 64: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto RN9, com expansão de δ 119 a 148 .

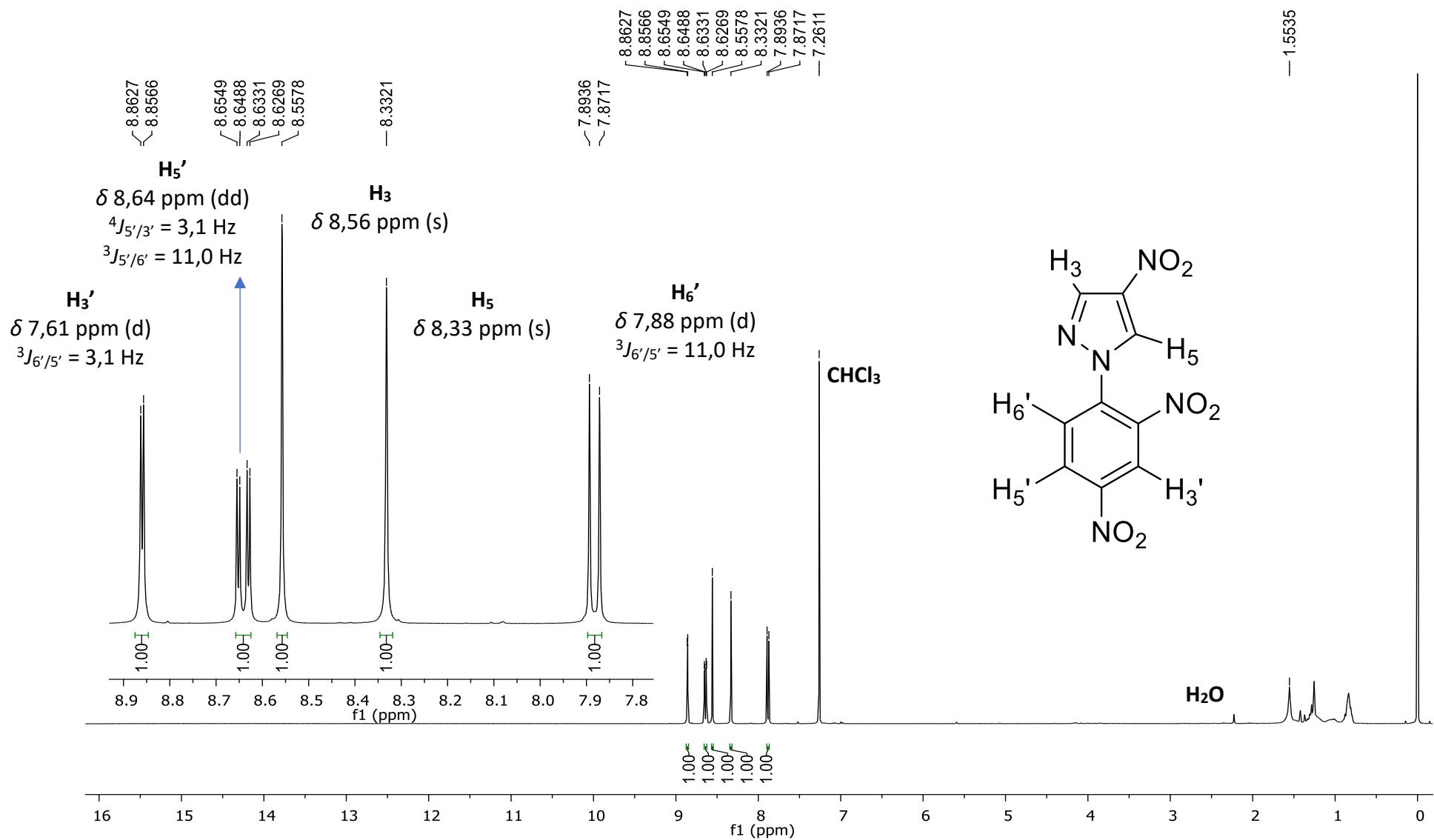


Figura 65: Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **RN10**, com expansão de δ 7,8 a 8,9.

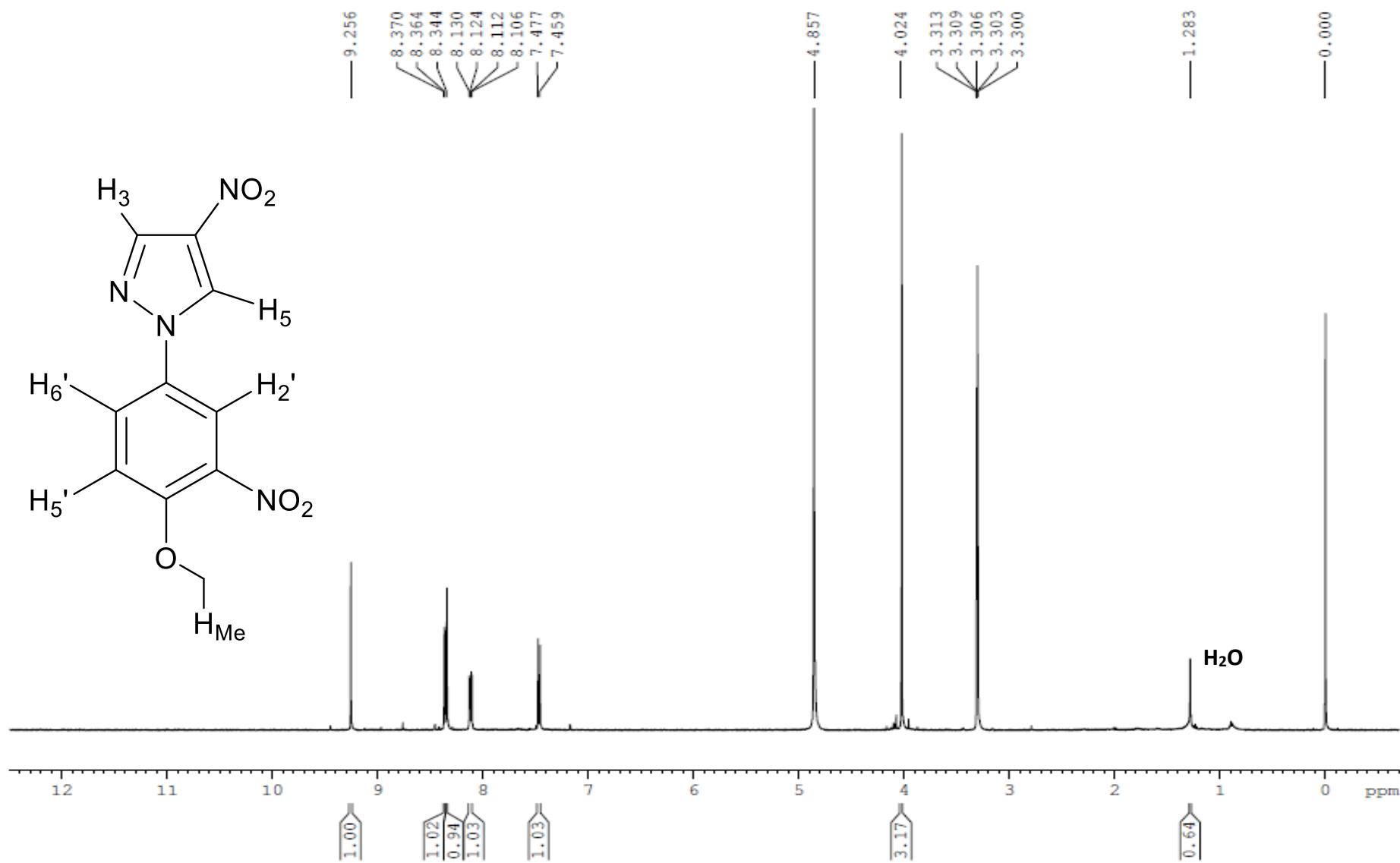


Figura 66: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) do composto **RN11b**, sem expansão.

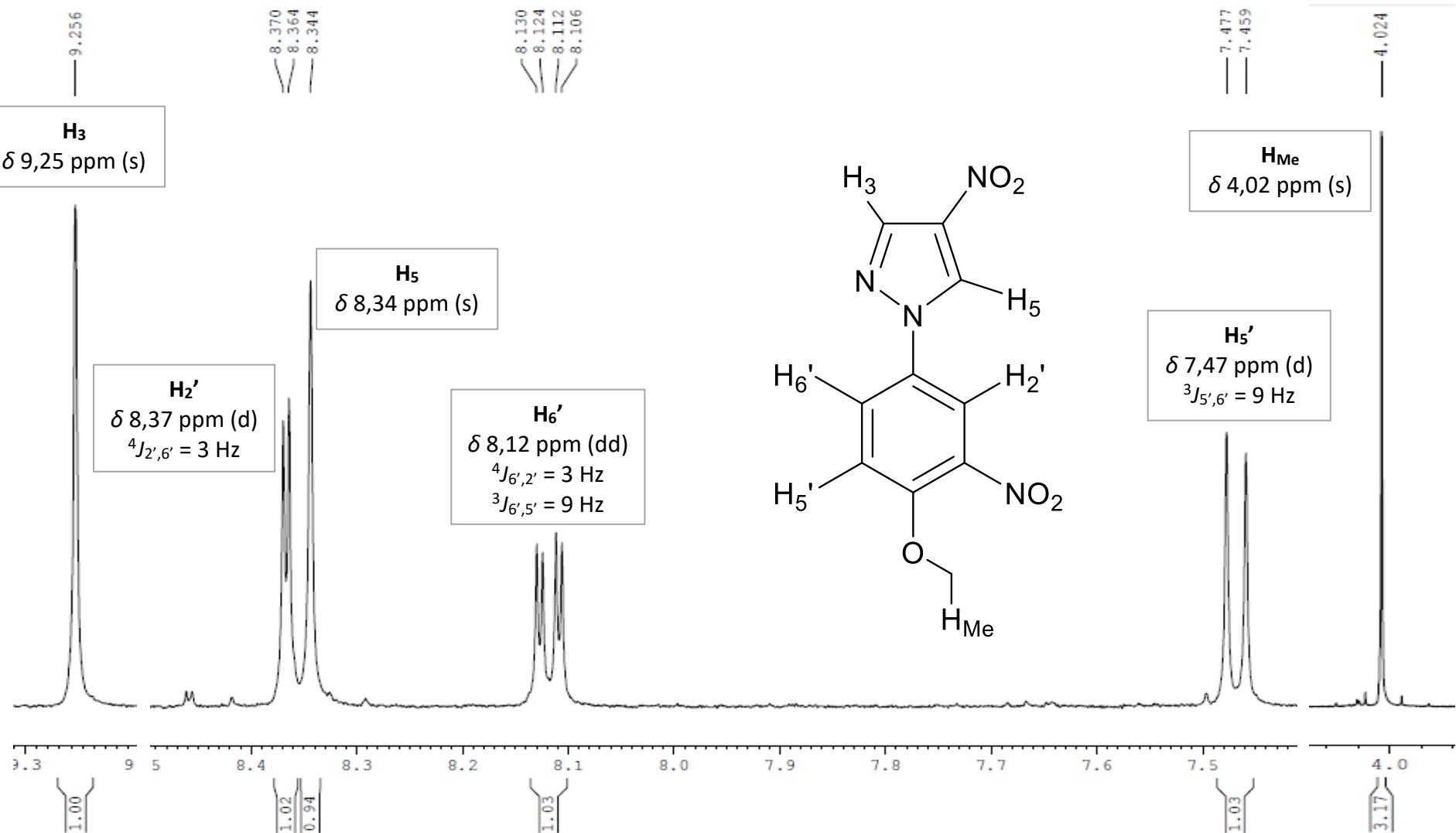


Figura 67: Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) do composto **RN11b**, com expansões de $\delta = 4,0$; 7,4 a 8,5; e 9,2.

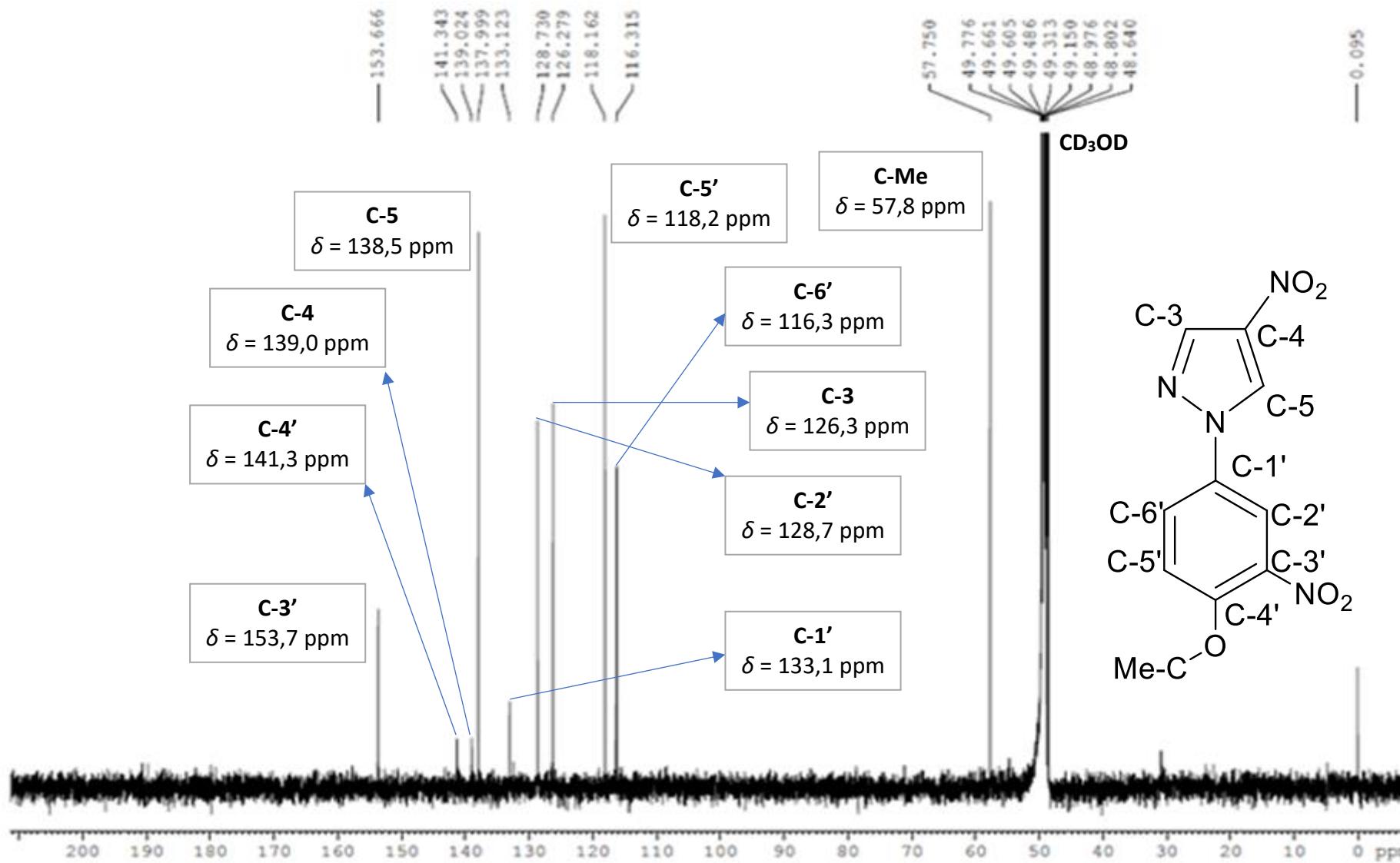


Figura 68: Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CD₃OD) do composto **RN11b**, sem expansão.

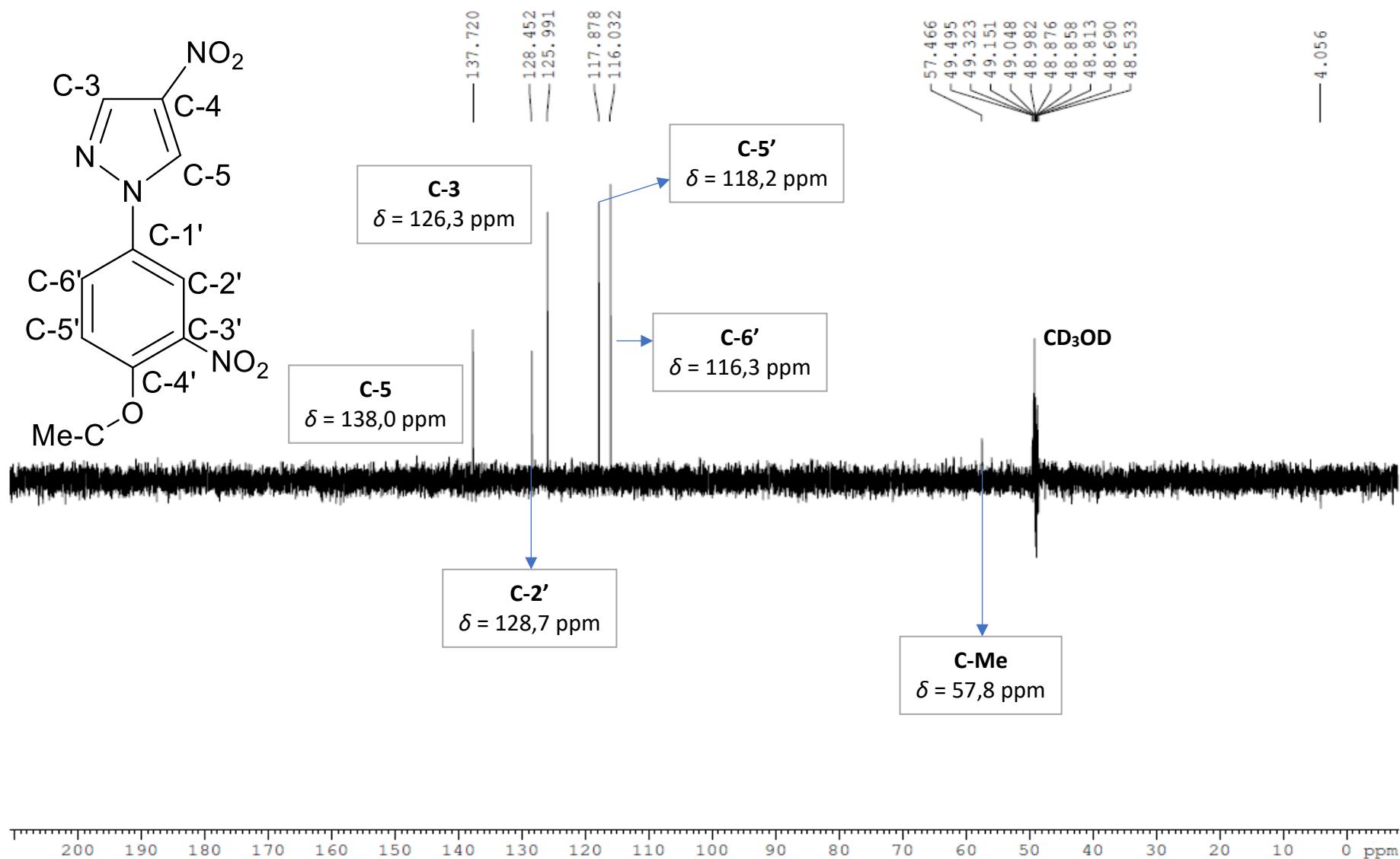


Figura 69: Espectro de DEPT-135 do composto **RN11b**, sem expansão.