

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

RAFAELA CORRÊA SILVA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE
ANTIPROTOZOÁRIA DE COMPOSTOS NITROIMIDAZÓLICOS**

ITAJUBÁ
2024

RAFAELA CORRÊA SILVA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE
ANTIPROTOZOÁRIA DE COMPOSTOS NITROIMIDAZÓLICOS**

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

Orientador: prof. Dr. Maurício Silva dos Santos

ITAJUBÁ

2024

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais Lázaro e Regina, e ao meu irmão Francis, por todo o apoio, carinho, amor e compaixão durante toda a minha vida, em especial nesses anos de graduação e pós-graduação, sempre estando presentes e me incentivando a buscar meus sonhos.

Ao meu namorado e companheiro de vida Nelson, pelo amparo, carinho, amor, cuidado e companheirismo durante todo o desenvolvimento deste trabalho, por acolher minhas alegrias e anseios e sempre me incentivar a continuar.

Ao meu orientador Maurício Silva dos Santos, por confiar no meu trabalho, por todo o tempo disponibilizado para me auxiliar no desenvolvimento da minha tese, orientando, corrigindo e revisando, por compreender meus limites e acreditar na minha capacidade.

Aos meus colegas do Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH), pela convivência no dia a dia, pelas trocas de conhecimento e no suporte para a execução do trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ-MG) e a Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) pela oportunidade, e ao CNPq e à FAPEMIG pelo financiamento para a compra de equipamentos e materiais de consumo. Ao Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas (LaSIMBio) pela disponibilidade da infraestrutura.

À Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) no Rio de Janeiro/RJ, em particular à rede de plataformas analíticas (PMA), pelas análises de HRMS e RMN, ao Dr. Victor do Valle Midlej e ao Laboratório de Biologia Estrutural (LBE) pelos testes de atividade antiparasitária e de citotoxicidade.

À banca avaliadora, prof. Dr. Eder do Couto Tavares, profa. Dra. Heveline Silva, prof. Dr. Maurício Frota Saraiva e prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira por terem aceitado o convite e pelo tempo disponibilizado para a leitura e avaliação deste trabalho.

RESUMO

A classe dos compostos heterocíclicos é a maior e mais relevante da química orgânica, em especial a dos azóis, como imidazol e pirazol, visto que estão presentes nas estruturas de diversos compostos bioativos. Os derivados nitroimidazólicos, por exemplo, apresentam um amplo espectro de atividade biológica, incluindo ação antiparasitária. As doenças parasitárias negligenciadas tricomoníase e giardíase são um grave problema de saúde pública, afetando cerca de 156 e 200 milhões de pessoas no mundo, respectivamente. No Brasil, estima-se que a tricomoníase atinja 4,3 milhões de pessoas anualmente, com uma prevalência geral de 15% e de 2,5 a 20% entre as mulheres, enquanto a giardíase possui uma prevalência de 12,4 a 50%, sendo as crianças as mais infectadas. A quimioterapia para ambas as doenças consiste na utilização de fármacos que pertencem a classe dos 5-nitroimidazóis, sendo o metronidazol (MTZ) o fármaco de escolha. Todavia, relatos de efeitos colaterais diversos, além de parasitas *Trichomonas vaginalis* e *Giardia intestinalis* resistentes ao MTZ, demonstram a necessidade de planejar e desenvolver novos fármacos que sejam mais eficientes, menos tóxicos e com baixo custo. Baseado nos resultados significativos das atividades antiprotozoárias de derivados nitroimidazólicos, neste trabalho planejou-se a síntese de quarenta substâncias, das quais trinta e sete são inéditas, para a avaliação das atividades tricomonocida e giardicida, sendo: dois 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1*H*-imidazóis **1(a,b)**, quatro benzoatos de 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etila **2(a-d)**, trinta 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de (4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)alquila **3(a-j)**, **4(a-j)** e **5(a-j)** e quatro (4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)arilmetanona **6(a-d)**. As predições das propriedades físico-químicas *in silico* indicaram que os derivados seguem a “regra dos cinco” de Lipinski, sugerindo uma boa absorção, além de apresentar valores de tPSA $\leq 140 \text{ \AA}^2$ mostrando que podem ter uma boa biodisponibilidade oral. Com relação a síntese dos produtos propostos, foram obtidos trinta e nove intermediários-chave e vinte e oito derivados finais completamente caracterizados por FT-IR, HRMS e RMN e obtidos com alto grau de pureza: **1(a,b)**, **2(a-d)**, **3(a-j)**, **4(c,e)** e **5(a-j)**, além do produto inesperado **6ax**. Além disso, três subprodutos foram identificados e caracterizados: **1ax**, **14b** e **14c**. Os demais derivados da série **4** foram obtidos, **4(a,b,d,f-j)**, no entanto necessitam de purificação. No que se refere à atividade biológica, os derivados **3(a-j)** e **1a**, avaliados até o momento, mostraram potente efeito anti-*trichomonas* após 24 h de tratamento, destacando os derivados **3b**, **3d** e **3h** com IC₅₀ de 5,3, 5,2 e 4,8 μM , respectivamente, valores estes similares ao do fármaco de referência MTZ (IC₅₀ = 4,9 μM). Todos os compostos testados até o momento não foram citotóxicos frente às células HeLa (CC₅₀ > 100 μM), após 24 h, exceto **3g**, cujo valor foi 69,3 μM .

Palavras-chave: Heterociclos; Azóis; Nitroimidazóis; Tricomoníase, Giardíase.

ABSTRACT

The class of heterocyclic compounds is the largest and most relevant in organic chemistry, especially azoles, such as imidazole and pyrazole, since they can be found in several bioactive compounds. For instance, nitroimidazole derivatives have shown a wide spectrum of biological activities, including antiparasitic effects. The neglected parasitic diseases trichomoniasis and giardiasis are serious public health problem, affecting 156 and 200 million people worldwide, respectively. In Brazil, it is estimated that trichomoniasis affects 4.3 million people annually, with a general prevalence of 15% and 2.5 to 20% among women. On the other hand, giardiasis has a prevalence of 12.4 to 50% and children are the most infected. Chemotherapy for both diseases consist of using drugs belong to 5-nitroimidazole class, including metronidazole (MTZ), the first-choice drug. However, several side effects have been reported as well as resistance cases related to MTZ. Therefore, there is a need to develop more efficient, less toxic and low-cost drugs. Based on the significant results of the antiprotozoal activities of nitroimidazoles derivatives, in this work it was planned the synthesis of forty compounds, being thirty-seven new, for their trichomonocidal and giardicidal evaluation: two 1-(hydroxyalkyl)-4-nitro-1*H*-imidazoles **1(a,b)**, four 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl benzoates **2(a-d)**, thirty (4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)alkyl 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxylates **3(a-j)**, **4(a-j)**, and **5(a-j)**, and four (4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)arylmethanones **6(a-d)**. The *in silico* physicochemical properties predictions indicated that all derivatives obey Lipinski's "rule of five", suggesting good absorption. In addition, tPSA values $\leq 140 \text{ \AA}^2$ showed that final compounds may have good oral bioavailability. Regarding the synthesis of all derivatives, thirty-nine key intermediates and twenty-eight final compounds were obtained, completely characterized by FT-IR, HRMS and NMR, and isolated in high purity: **1(a,b)**, **2(a-d)**, **3(a-j)**, **4(c,e)**, and **5(a-j)**, besides the unexpected compound **6ax**. Furthermore, three byproducts were identified and characterized: **1ax**, **14b**, and **14c**. The remaining derivatives of series **4**, **4(a,b,d,f-j)**, were obtained, but they require purification. Regarding the biological activity, derivatives **3(a-j)** and **1a**, evaluated so far, showed potent anti-*trichomonas* effects after 24 h of treatment, highlighting derivatives **3b**, **3d**, and **3h** with IC_{50} 5.3, 5.2, and 4.8 μM , respectively, values quite similar to reference drug MTZ ($IC_{50} = 4.9 \mu\text{M}$). All compounds evaluated did not show cytotoxicity ($CC_{50} > 100 \mu\text{M}$) against HeLa cells, after 24 h, except **3g**, which value was 69.3 μM .

Keywords: Heterocyclic; Azoles; Nitroimidazoles; Trichomoniasis; Giardiasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representações estruturais de alguns heterociclos nitrogenados de cinco e seis membros presentes nas estruturas dos fármacos aprovados pela FDA em 2023.	27
Figura 2. Representação estrutural do imidazol e exemplos de tautomerismo.	28
Figura 3. Representações das estruturas do anel 1 <i>H</i> -pirazol e dos seus tautômeros.	32
Figura 4. Representações estruturais de fármacos aprovados pela FDA em 2023 que contêm os núcleos azólicos imidazol e pirazol.	35
Figura 5. Representações estruturais de fármacos imidazólicos e pirazólicos.	35
Figura 6. Representações estruturais de alguns fármacos nitroimidazólicos.	36
Figura 7. Representações estruturais de nitroimidazóis com potencial atividade antiparasitária.	37
Figura 8. Representações estruturais de dois derivados pirazólicos com potencial atividade tricomonocida.	38
Figura 9. Ciclo de vida do <i>T. vaginalis</i>	39
Figura 10. Representações estruturais de fármacos disponíveis para o tratamento da tricomoníase.	40
Figura 11. Representações estruturais de potenciais fármacos com ação tricomonocida.	41
Figura 12. Representações estruturais de compostos que apresentam ação tricomonocida.	42
Figura 13. Ciclo de vida do protozoário <i>G. intestinalis</i>	43
Figura 14. Representações estruturais de fármacos alternativos usados contra a giardíase.	45
Figura 15. Representações estruturais de potenciais fármacos com atividade giardicida.	45
Figura 16. Representações estruturais de compostos sintéticos com potencial ação giardicida.	46
Figura 17. Representações estruturais dos compostos planejados.	48
Figura 18. Planejamentos moleculares dos derivados propostos a partir da estrutura do MTZ.	50

Figura 19. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do composto 7	58
Figura 20. Espectro de absorção na região do infravermelho do composto 7	59
Figura 21. Espectro de massas de alta resolução do intermediário-chave 7	60
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do intermediário 7 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	61
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário 7 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	61
Figura 24. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do derivado 1a	62
Figura 25. Mapa de correlação COSY de 1a	65
Figura 26. Mapa de correlação HMBC ($^1\text{Hx}^{15}\text{N}$) do derivado 1a	65
Figura 27. Mapa de correlação HMBC do derivado 1a	66
Figura 28. Representação da estrutura do subproduto 1ax	67
Figura 29. Espectro de absorção na região do infravermelho do subproduto 1ax . ..	67
Figura 30. Espectro de massas de alta resolução do subproduto 1ax	68
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do composto 1ax (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	69
Figura 32. Mapa de correlação COSY de 1ax	69
Figura 33. Mapa de correlação HMBC de 1ax	70
Figura 34. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do derivado 2a	71
Figura 35. Mapa de correlação HSQC de 2b	75
Figura 36. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC de 2b	75
Figura 37. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC de 2b	76
Figura 38. Ilustração da placa cromatográfica utilizada para monitorar a evolução da reação de obtenção do intermediário-chave 10e	76
Figura 39. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave 9c	79
Figura 40. Ilustração da placa cromatográfica utilizada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave 8c	81
Figura 41. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de 3a	84
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do derivado 3a (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	87
Figura 43. Mapa de correlação HMBC ($^1\text{Hx}^{15}\text{N}$) de 3a	88
Figura 44. Mapa de correlação HSQC de 3a	89
Figura 45. Expansões do mapa de correlação HMBC de 3a	90

Figura 46. Representação estrutural da substância inédita 14b	91
Figura 47. Espectro de absorção na região do infravermelho de 14b	92
Figura 48. Espectro de massas de alta resolução de 14b	93
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de 14b (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	94
Figura 50. Mapa de correlação HSQC de 14b	95
Figura 51. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso a síntese de 4c	96
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do derivado 4c (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	98
Figura 53. Mapa de correlação HSQC de 4c	99
Figura 54. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC de 4c	99
Figura 55. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC de 4c	100
Figura 56. Representação estrutural da substância inédita 14c	101
Figura 57. Espectro de absorção na região do infravermelho de 14c	101
Figura 58. Espectro de massas de alta resolução de 14c	102
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H de 14c (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	103
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C de 14c (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	103
Figura 61. Exemplificação da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave 13a	104
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do derivado 13a (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	108
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 13a (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	108
Figura 64. Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário 15	109
Figura 65. Espectro de massas de alta resolução do intermediário 15	110
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do composto 15 (400 MHz, D_2O).	110
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 15 (100 MHz, D_2O).....	111
Figura 68. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de 4a	111
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do derivado 4a (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	113
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 4a (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).	114
Figura 71. Espectro de absorção na região do infravermelho de 16	115
Figura 72. Espectro de massas de alta resolução de 16	116
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de 16 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	117
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C de 16 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	117
Figura 75. Exemplificação da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave 14a	118

Figura 76. Espectro de RMN de ^1H de 14h (500 MHz, DMSO- d_6).....	121
Figura 77. Mapa de correlação HSQC de 14h	122
Figura 78. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC de 14h	122
Figura 79. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC de 14h	123
Figura 80. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de 5a	124
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do derivado 5h (500 MHz, DMSO- d_6).	126
Figura 82. Mapa de correlação HMBC ($^1\text{Hx}^{15}\text{N}$) do derivado 5h	127
Figura 83. Mapa de correlação HSQC do derivado 5h	128
Figura 84. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC do derivado 5h	129
Figura 85. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC do derivado 5h	129
Figura 86. Ilustração da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de 6ax	131
Figura 87. Representação estrutural do composto 6ax	131
Figura 88. Espectro de absorção na região do infravermelho de 6ax	132
Figura 89. Espectro de massas de alta resolução do composto 6ax	133
Figura 90. Espectro de RMN de ^1H de 6ax (400 MHz, DMSO- d_6).....	133
Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C de 6ax (100 MHz, DMSO- d_6).....	134
Figura 92. Análise morfológica via MEV convencional de <i>T. vaginalis</i> após o tratamento com 3b	138
Figura 93. Análise morfológica via FESEM de <i>T. vaginalis</i> após o tratamento com 3b	139

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação das estruturas canônicas do sistema 1 <i>H</i> -imidazol.	28
Esquema 2. Representação geral da metodologia desenvolvida por Debus-Radziszewski.	29
Esquema 3. Representação da metodologia sintética para a obtenção de imidazóis polissubstituídos catalisada por ferrita de zinco.	29
Esquema 4. Representação da metodologia de síntese para a obtenção de híbridos pirazol-imidazólicos substituídos catalisada por aminoácidos.	30
Esquema 5. Representação da metodologia de síntese de imidazóis via irradiação por MW.	30
Esquema 6. Representação da metodologia de síntese de imidazóis desenvolvida por Van Leusen.	30
Esquema 7. Metodologia sintética de Van Leusen compatível com o DNA para a obtenção de imidazóis trissubstituídos.	31
Esquema 8. Representação da metodologia de síntese do primeiro NHC isolado. .	31
Esquema 9. Metodologia sintética para a obtenção de sais de imidazólio assimétricos.	31
Esquema 10. Representação das estruturas canônicas do sistema 1 <i>H</i> -pirazol.	32
Esquema 11. Representação geral da metodologia de síntese de pirazol desenvolvida por Knorr.	33
Esquema 12. Representação da metodologia de síntese de cianopirazóis desenvolvida por Cheng e Robins.	33
Esquema 13. Representação de metodologias para a síntese de anéis pirazólicos funcionalizados.	33
Esquema 14. Representação geral da síntese de pirazóis desenvolvida por Pechmann.	34
Esquema 15. Representação da metodologia sintética para a obtenção de anéis pirazólicos polissubstituídos via cicloadição [3+2].	34
Esquema 16. Representação do mecanismo de redução de nitroimidazóis.	37
Esquema 17. Análise retrossintética dos derivados 1(a,b)	52
Esquema 18. Plano de síntese para os derivados 1(a,b)	52
Esquema 19. Análise retrossintética para os derivados 2(a-d)	53
Esquema 20. Plano de síntese para os derivados 2(a-d)	53

Esquema 21. Análise retróssintética dos derivados 3(a-j) e 4(a-j)	54
Esquema 22. Plano de síntese dos derivados 3(a-j) e 4(a-j)	55
Esquema 23. Análise retróssintética dos derivados 5(a-j)	55
Esquema 24. Plano de síntese para a obtenção dos derivados 5(a-j)	56
Esquema 25. Análise retróssintética dos derivados 6(a-d)	56
Esquema 26. Plano de síntese dos compostos 6(a-d)	57
Esquema 27. Mecanismo da reação de obtenção do intermediário-chave 7	59
Esquema 28. Mecanismo para a obtenção dos derivados 1(a,b)	62
Esquema 29. Mecanismo para a obtenção dos derivados 2(a-d)	72
Esquema 30. Mecanismo proposto para a obtenção dos intermediários-chave 10(a-j)	78
Esquema 31. Mecanismo proposto para a obtenção dos derivados 9(a-j)	80
Esquema 32. Mecanismo de obtenção dos intermediários-chave 8(a-j)	82
Esquema 33. Mecanismo para a obtenção dos derivados 3(a-j)	85
Esquema 34. Mecanismo proposto para a formação do subproduto 14b	91
Esquema 35. Mecanismo proposto de fragmentação e formação do aduto para o íon <i>m/z</i> 441.....	93
Esquema 36. Mecanismo proposto de formação do aduto com <i>m/z</i> 247.....	110
Esquema 37. Mecanismo proposto de formação do aduto com <i>m/z</i> 203.....	116
Esquema 38. Mecanismo proposto para a obtenção de 6ax	135
Esquema 39. Representação da metodologia para a síntese do intermediário-chave 7	140
Esquema 40. Representação da metodologia sintética dos derivados 1(a,b)	141
Esquema 41. Representação da metodologia de síntese dos derivados 2(a-d)	142
Esquema 42. Representação do método sintético para a obtenção dos derivados 10(a-j)	142
Esquema 43. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados 9(a-j)	143
Esquema 44. Representação da metodologia sintética para a obtenção dos derivados 8(a-j)	144
Esquema 45. Representação da metodologia de síntese dos derivados 3(a-j)	144
Esquema 46. Representação da metodologia de obtenção dos derivados 4c e 4e	145

Esquema 47. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados 13(a,b,d,f-j)	146
Esquema 48. Representação da metodologia de síntese para a obtenção do intermediário 15	146
Esquema 49. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados 4(a,b,d,f-j)	147
Esquema 50. Representação da metodologia de síntese para a obtenção do intermediário 16	148
Esquema 51. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados 14(a-j)	148
Esquema 52. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados 5(a-j)	149
Esquema 53. Síntese do composto inesperado (Z)-N,N'-(eten-1,2-diil)dibenzamida 6ax	149

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados gerais dos derivados 1(a,b)	62
Tabela 2. Principais absorções na região do infravermelho para 1(a,b)	63
Tabela 3. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 1(a,b)	63
Tabela 4. Dados das análises de RMN de ¹ H dos derivados 1(a,b) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).	64
Tabela 5. Dados gerais dos derivados 2(a-d)	71
Tabela 6. Principais absorções na região do infravermelho para 2(a-d)	72
Tabela 7. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 2(a-d)	73
Tabela 8. Dados das análises de RMN de ¹ H dos derivados 2(a-d) (400 ou 500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).	74
Tabela 9. Dados gerais dos derivados 10(e,i,j)	77
Tabela 10. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 10(e,i,j)	78
Tabela 11. Dados gerais dos derivados 9(c,e-j)	79
Tabela 12. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 9(c,e-j)	81
Tabela 13. Dados gerais dos derivados 8(c-j)	82
Tabela 14. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 8(c-j)	83
Tabela 15. Dados gerais dos derivados 3(a-j)	84
Tabela 16. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 3(a-j)	86
Tabela 17. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 3(a-j)	87
Tabela 18. Dados gerais dos derivados 4(c,e)	96
Tabela 19. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 4(c,e)	97
Tabela 20. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 4(c,e)	97
Tabela 21. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 13(a,b,d,f-j)	105
Tabela 22. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 13(a,b,d,f-j) ...	106
Tabela 23. Dados das análises de HRMS relativos a perda de 44 unidades para 13(a,b,d,f-j)	106

Tabela 24. Dados das análises de HRMS referentes a perda de 30 unidades para 13(a,b,d,f-j)	107
Tabela 25. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 4(a,b,d,f-j)	112
Tabela 26. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 4(a,b,d,f-j)	113
Tabela 27. Dados gerais dos derivados 14(a-j)	119
Tabela 28. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 14(a-j)	119
Tabela 29. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 14(a-j)	120
Tabela 30. Dados gerais dos derivados 5(a-j)	124
Tabela 31. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 5(a-j)	125
Tabela 32. Principais dados das análises de HRMS dos derivados 5(a-j)	125
Tabela 33. Condições reacionais avaliadas na tentativa de obtenção de 6a partindo de 7	130
Tabela 34. Condições reacionais avaliadas na tentativa de obtenção de 6a* partindo de <i>1H</i> -imidazol.	131
Tabela 35. Efeito tricomonocida e citotoxicidade dos derivados 1a e 3(a-j)	137

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
AGF	Adição de grupo funcional
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	Refletância total atenuada, do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i>
Bn	Benzil
Bu	Butil
BZ	Benznidazol
CC ₅₀	Concentração citotóxica da substância que inibe 50% da viabilidade das células
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDC	Centro de controle de prevenção de doenças, do inglês <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CDER	Centro de avaliação e pesquisa de medicamentos, do inglês <i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CIBz	Cloreto de benzoila
cLogP	Coefficiente de partição octanol/água
COSY	Espectroscopia de correlação, do inglês <i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto de dupletos
ddd	Dupleto de dupletos de dupletos
DDTDP	Didodecil 3,3'-tiodipropionato oxidado a sulfóxido
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DME	Dimetoxietano
DMEM	Meio Eagle modificado de Dulbecco, do inglês <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado

EC ₅₀	Concentração efetiva média para inibir em 50% a ação de um microrganismo
ECDC	Centro europeu de prevenção e controle de doenças, do inglês <i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
ESI	Ionização por eletrospray, do inglês <i>Electrospray Ionization</i>
Et	Etil
EtOH	Etanol
FDA	Administração de alimentos e medicamentos, do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
FESEM	Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução, do inglês <i>Field Emission Scanning Electron Microscopy</i>
FFL	Faixa de fusão da literatura
FT-IR	Infravermelho com transformada de Fourier, do inglês <i>Fourier Transform Infrared</i>
G.	<i>Giardia</i>
HBA	Aceptor de hidrogênio, do inglês <i>Hydrogen bond acceptor</i>
HBD	Doador de hidrogênio, do inglês <i>Hydrogen bond donor</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMBC	Correlação de ligações múltiplas heteronucleares, do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução, do inglês <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	Correlação quântica direta heteronuclear, do inglês <i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
IC ₅₀	Concentração inibitória média, potência de uma substância para inibir em 50% a ação de um microrganismo
IGF	Interconversão de grupo funcional
Im	Imidazol
iPr	Isopropil
IS	Índice de seletividade
IST	Infecção sexualmente transmissível
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete

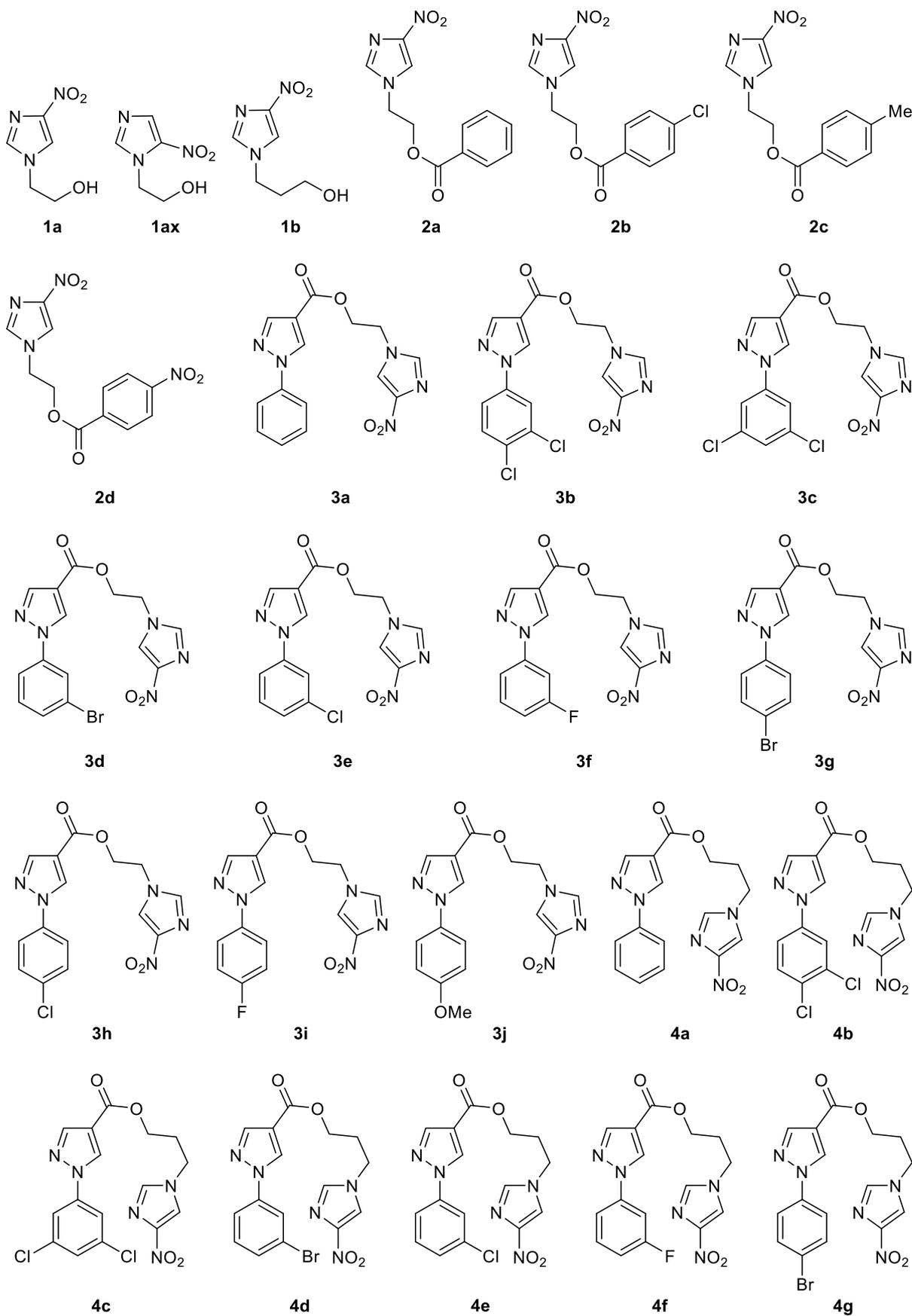
M	Íon molecular
Me	Metil
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
MLC	Concentração letal mínima, do inglês <i>Minimal Lethal Concentration</i>
MM	Massa molar
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
MTZ	Metronidazol
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MW	Micro-ondas, do inglês <i>Microwave</i>
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
Nap	Naftaleno, do inglês <i>Naphthalene</i>
NEt ₃	Trietilamina
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico, do inglês <i>N-Heterocyclic Carbene</i>
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NTR	Nitrorredutase
OAc	Acetato
OMS	Organização Mundial da Saúde
Ph	Fenil, do inglês <i>Phenyl</i>
PhMe	Tolueno
Pr	Propil
qd	Quadruplete
qt	Quintuplete
Q-TOF	Quadrupolo tempo de voo, do inglês <i>Quadrupole Time-of-flight</i>
R _f	Fator de retenção, do inglês <i>Retention factor</i>
rf	Refluxo
RGF	Remoção de grupo funcional
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
SAR	Relação estrutura-atividade, do inglês <i>Structure-Activity Relationship</i>

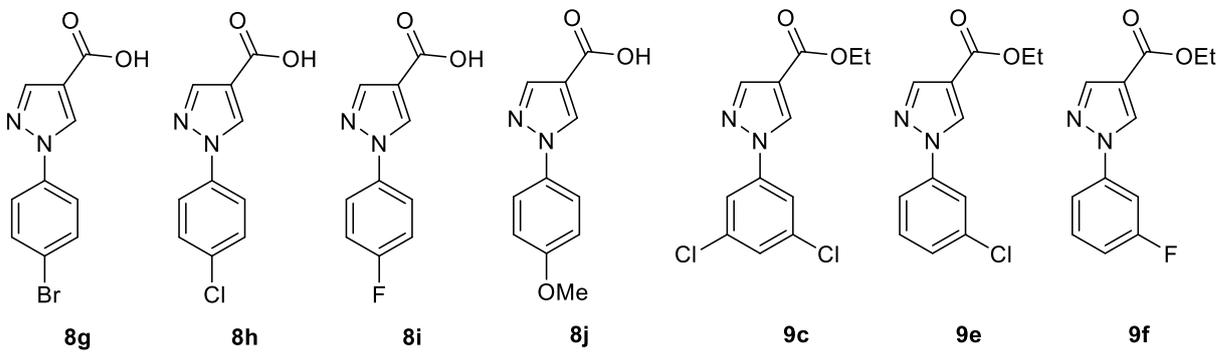
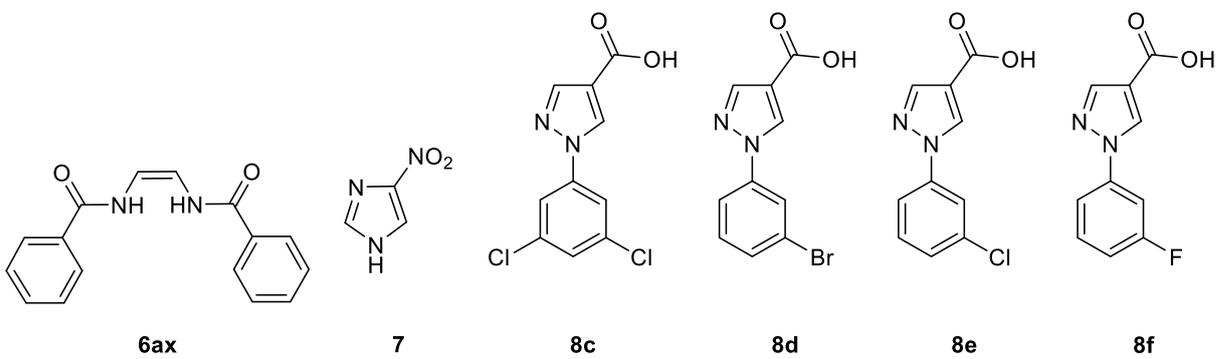
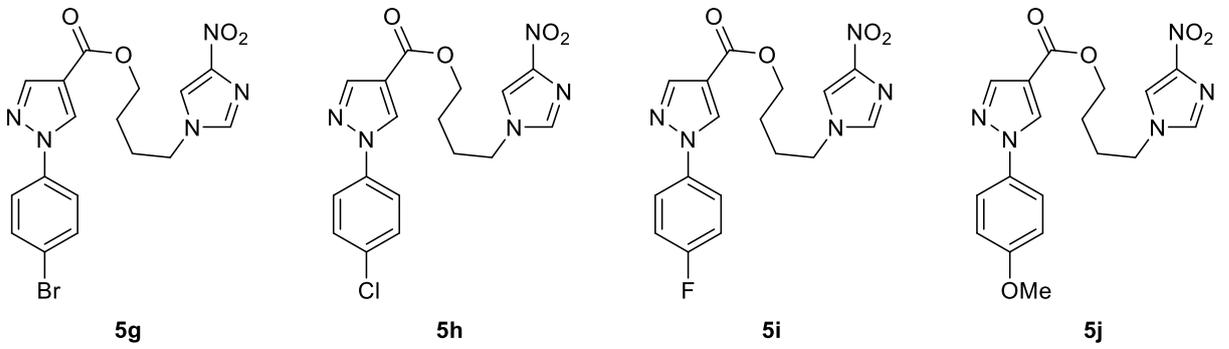
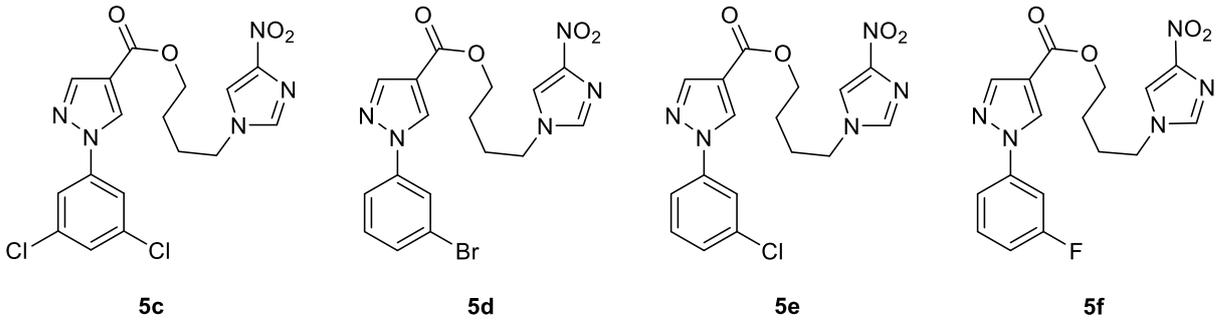
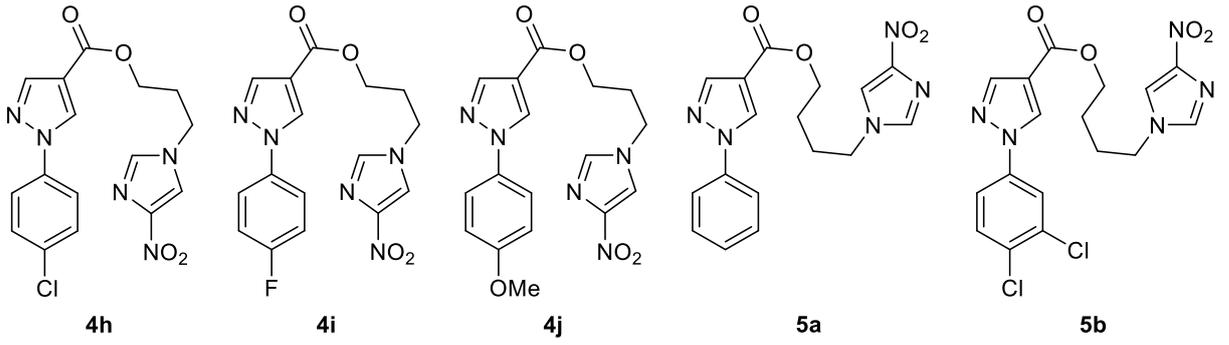
SFB	Soro fetal bovino
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Tripleto
<i>T.</i>	<i>Trichomonas</i>
TA	Temperatura ambiente
<i>t</i>	Terc
TDZ	Tinidazol
THF	Tetra-hidrofurano
TYM	Maltose com extrato de levedura tripticase, do inglês <i>Trypticase Yeast-extract Maltose</i>
TMS	Tetrametilsilano
Tos	<i>p</i> -toluenossulfonila
tPSA	Área superficial polar topológica, do inglês <i>Topological Polar Surface Area</i>
UV	Ultravioleta
δ	Deformação angular no plano
δ	Deslocamento químico
v	Estiramento
v _{as}	Estiramento assimétrico
v _s	Estiramento simétrico

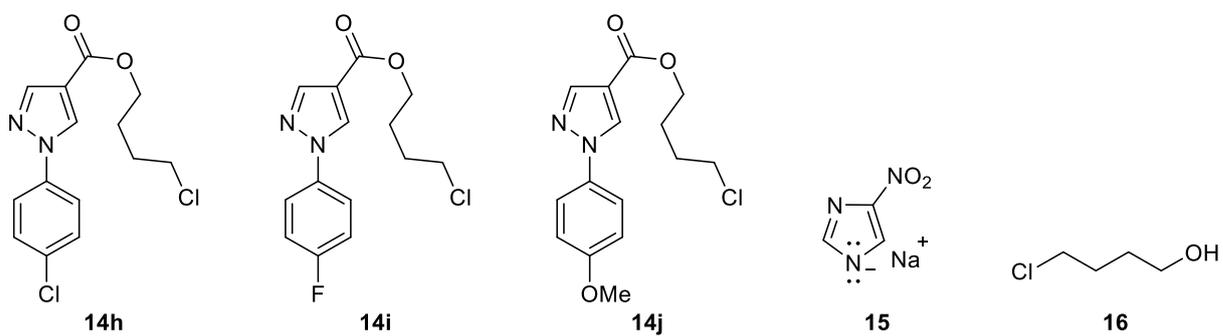
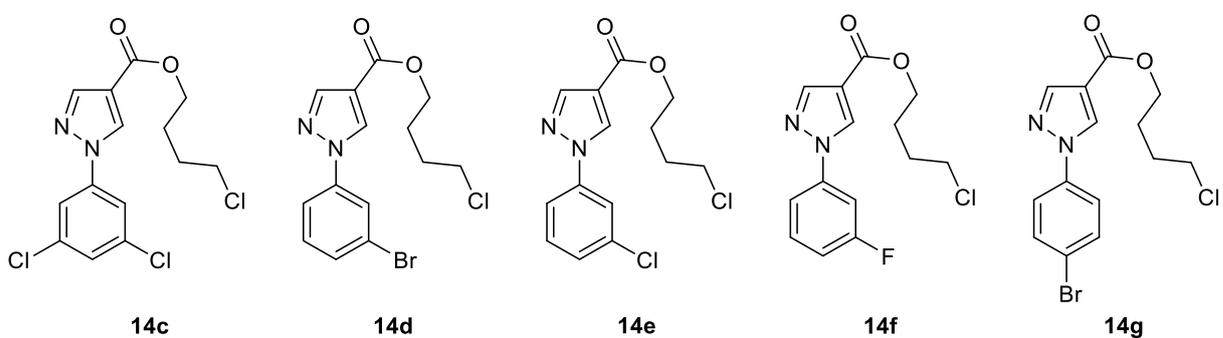
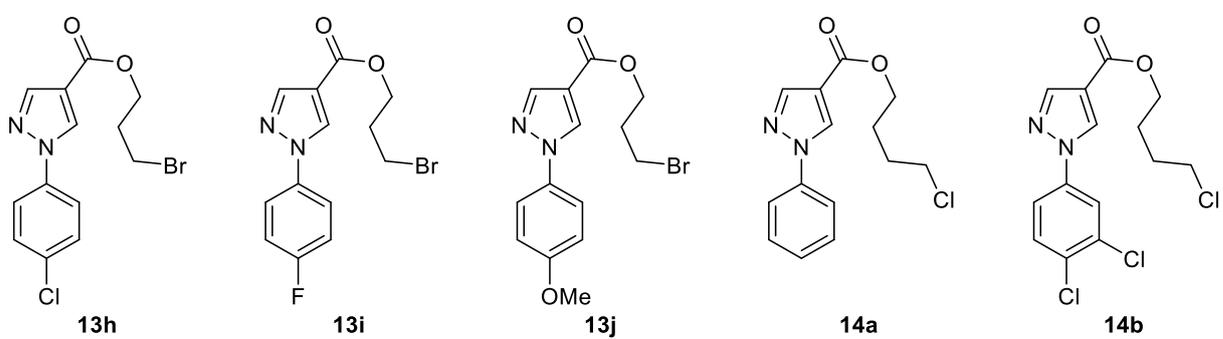
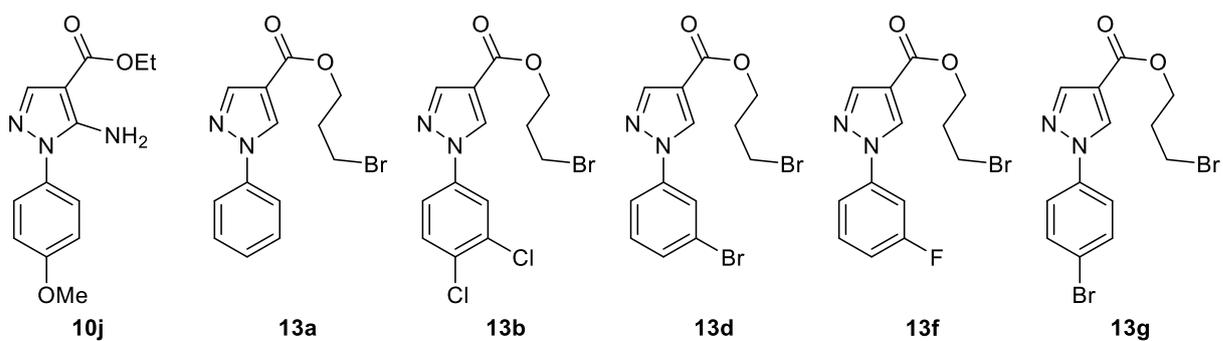
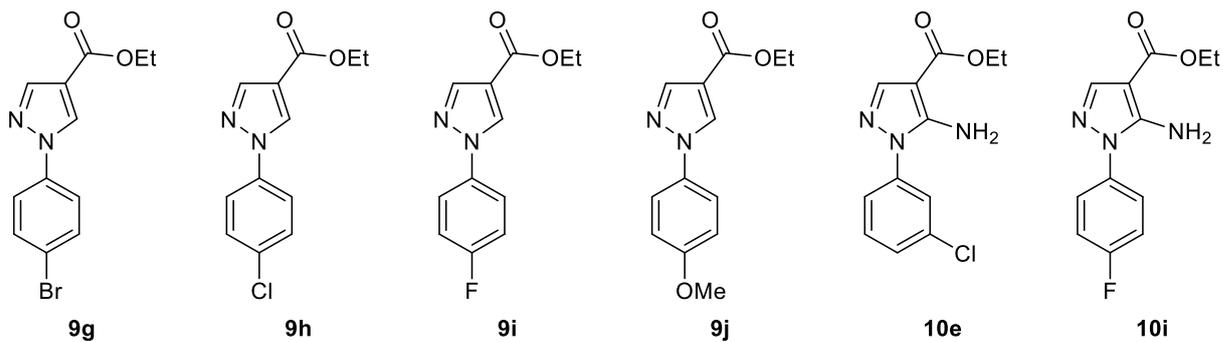
LISTA DOS REAGENTES E SOLVENTES COMERCIAIS UTILIZADOS

Reagentes e Solventes	Fórm. Mol.	GP	Fornecedor
Acetato de etila P.A.	C ₄ H ₈ O ₂	≥ 99,5%	Sigma-Aldrich
Acetato de sódio tri-hidratado	C ₂ H ₃ O ₂ Na.3H ₂ O	99-101%	Dinâmica
Ácido clorídrico	HCl	37%	Cromoline
Ácido nítrico	HNO ₃	65%	Vetec
Ácido sulfúrico	H ₂ SO ₄	95-97%	Sigma-Aldrich
Álcool etílico (etanol) P.A.	C ₂ H ₆ O	95%	Êxodo científica
Álcool metílico (metanol)	CH ₄ O	99,9%	Dinâmica
Bicarbonato de sódio	NaHCO ₃	99,7-100,3%	ACS científica
2-bromoetan-1-ol	C ₂ H ₅ BrO	97%	Alfa Aesar
3-bromopropan-1-ol	C ₃ H ₇ BrO	97%	Sigma-Aldrich
Cloreto de benzoila	C ₇ H ₅ ClO	≥ 99%	Sigma-Aldrich
Cloreto de 4-clorobenzoila	C ₇ H ₄ Cl ₂ O	99%	Sigma-Aldrich
Cloreto de 4-metilbenzoila	C ₈ H ₇ ClO	98%	Sigma-Aldrich
Cloreto de 4-nitrobenzoila	C ₇ H ₄ ClNO ₃	98%	Sigma-Aldrich
Cloridrato de 3-clorofenilhidrazina	C ₆ H ₈ Cl ₂ N ₂	99%	Oakwood chemical
Cloridrato de 3-fluorofenilhidrazina	C ₆ H ₈ ClFN ₂	98%	Sigma-Aldrich
Cloridrato de 4-metoxifenilhidrazina	C ₇ H ₁₁ ClN ₂ O	98%	Sigma-Aldrich
Cloreto de tionila	SOCl ₂	97%	Sigma-Aldrich
(<i>E</i>)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etila	C ₈ H ₁₁ NO ₃	98%	Sigma-Aldrich
Diclorometano (DCM)	CH ₂ Cl ₂	99,5%	Dinâmica
Hidróxido de sódio	NaOH	98%	Synth
1 <i>H</i> -imidazol	C ₃ H ₄ N ₂	99%	Neon
<i>n</i> -Heptano	C ₇ H ₁₆	99%	Sigma-Aldrich
<i>N,N</i> -dimetilformamida (DMF)	C ₃ H ₇ NO	≥ 99,8%	Sigma-Aldrich
Nitrito de <i>t</i> -butila	C ₄ H ₉ NO ₂	90%	Sigma-Aldrich
Piridina	C ₅ H ₅ N	≥ 99,5%	Neon
Tetra-hidrofurano (THF)	C ₄ H ₈ O	99%	Isosfar
Tetra-hidrofurano (THF) anidro	C ₄ H ₈ O	≥ 99,9%	Sigma-Aldrich
Tolueno	C ₇ H ₈	99,5%	Proquímicos

LISTA DAS REPRESENTAÇÕES ESTRUTURAIS DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS







SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
1.1	HETEROCICLOS	26
1.1.1	Imidazol	27
1.1.2	Pirazol	32
1.1.3	Aplicações na química medicinal	34
1.2	TRICOMONÍASE	38
1.2.1	Situação epidemiológica	39
1.2.2	Quimioterapia e avaliação de potenciais fármacos tricomonocida	40
1.3	GIARDÍASE	42
1.3.1	Situação epidemiológica	43
1.3.2	Quimioterapia e avaliação de potenciais fármacos giardicida	44
2	OBJETIVOS	48
3	JUSTIFICATIVAS.....	49
4	RETROANÁLISES E PLANOS DE SÍNTESE	52
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
5.1	SÍNTESE DOS 1-(HIDROXIALQUIL)-4-NITRO-1H-IMIDAZÓIS 1(a,b)	58
5.1.1	Síntese do intermediário-chave 4-nitro-1H-imidazol 7	58
5.1.2	Síntese dos derivados 1-(hidroxialquil)-1H-imidazóis 1(a,b)	61
5.2	SÍNTESE DOS BENZOATOS DE 2-(4-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ETILA 2(a-d)	70
5.3	SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS 3(a-j)	76
5.3.1	Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila 10(a-j)	76
5.3.2	Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila 9(a-j) ...	78
5.3.3	Síntese dos intermediários-chave ácidos 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxílicos 8(a-j)	81

5.3.4	Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 2-(4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etila 3(a-j)	83
5.4	SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS 4(a-j)	95
5.4.1	Metodologia A: Síntese de 4(c,e) a partir dos cloretos de ácido correspondentes e de 1b	95
5.4.2	Metodologia B: Síntese dos derivados 4(a,b,d,f-j) a partir de 13(a,b,d,f-j)	103
5.5	SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS 5(a-j)	114
5.5.1	Síntese do intermediário 4-clorobutan-1-ol 16	115
5.5.2	Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de 4-clorobutila 14(a-j)	117
5.5.3	Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 4-(4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)butila 5(a-j)	123
5.6	TENTATIVAS DE SÍNTESE DOS DERIVADOS (4-NITRO-1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-IL)METANONA 6(a-d)	130
5.7	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	135
5.8	ATIVIDADE TRICOMONICIDA E CITOTOXICIDADE.....	136
6	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	140
6.1	SÍNTESE DOS 1-(HIDROXIALQUIL)-4-NITRO-1 <i>H</i> -IMIDAZÓIS 1(a,b)	140
6.1.1	Síntese do intermediário-chave 7	140
6.1.2	Síntese dos derivados 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1 <i>H</i> -imidazóis 1(a,b)	140
6.2	SÍNTESE DOS BENZOATOS DE 2-(4-NITRO-1 <i>H</i> -IMIDAZOL-1-IL)ETILA 2(a-d)	141
6.3	SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS 3(a-j)	142
6.3.1	Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de etila 10(a-j)	142
6.3.2	Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de etila 9(a-j) ..	142
6.3.3	Síntese dos intermediários-chave ácidos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílicos 8(a-j)	143

6.3.4	Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 2-(4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etila 3(a-j)	144
6.4	SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS 4(a-j)	145
6.4.1	Metodologia A: Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propila 4(c,e)	145
6.4.2	Metodologia B: Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propila 4(a,b,d,f-j)	145
6.5	SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS 5(a-j)	147
6.5.1	Síntese do intermediário 4-clorobutan-1-ol 16	147
6.5.2	Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 4-clorobutila 14(a-j)	148
6.5.3	Síntese dos derivados 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilatos de 4-(4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)butila 5(a-j)	148
6.6	OBTENÇÃO DO COMPOSTO (Z)- <i>N,N'</i> -(ETEN-1,2-DIIL)DIBENZAMIDA 6ax	149
6.7	CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS	149
6.7.1	Cromatografia em camada delgada (CCD).....	149
6.7.2	Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR).....	150
6.7.3	Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).....	150
6.7.4	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	150
6.7.5	Determinação das faixas de fusão.....	150
6.7.6	Propriedades físico-químicas.....	150
6.8	ATIVIDADE TRICOMONICIDA E CITOTOXICIDADE.....	151
6.8.1	Parasitas <i>T. vaginalis</i> e cultura celular	151
6.8.2	Efeito dos derivados em <i>T. vaginalis</i> e cinética de crescimento	151
6.8.3	Determinação do IC ₅₀	151
6.8.4	Citotoxicidade contra células epiteliais do colo do útero humano	152
7	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	153

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 155

1 INTRODUÇÃO

1.1 HETEROCICLOS

Os heterociclos são sistemas cíclicos que apresentam em sua estrutura pelo menos um átomo heteroátomo, sendo nitrogênio, oxigênio e enxofre os mais encontrados (Laeeq; Dubey, 2022; Mermer; Keles; Sirin, 2021). A classe dos compostos heterocíclicos é a maior e mais relevante da química orgânica, pois representa quase 67% das substâncias orgânicas, além de ser relatada em cerca de um terço das publicações recentes (Lv *et al.*, 2021; Zabiulla *et al.*, 2022).

Os derivados heterocíclicos desempenham um papel significativo em diversas áreas da ciência e da natureza, estando presentes em vitaminas, hormônios, alcaloides, ácidos nucleicos, agentes fluorescentes, corantes, cosméticos e, principalmente, em compostos sintéticos biologicamente ativos (Abdella *et al.*, 2020; De *et al.*, 2022; Makhova *et al.*, 2020; Rodrigues; Kumar; Thakur, 2021; Zabiulla *et al.*, 2022). Tendo em vista que os heterociclos são comumente encontrados em moléculas de interesse medicinal, estima-se que 90% dos novos fármacos contêm sistemas heterocíclicos (Gulcin *et al.*, 2022; Heravi; Zadsirjan, 2020).

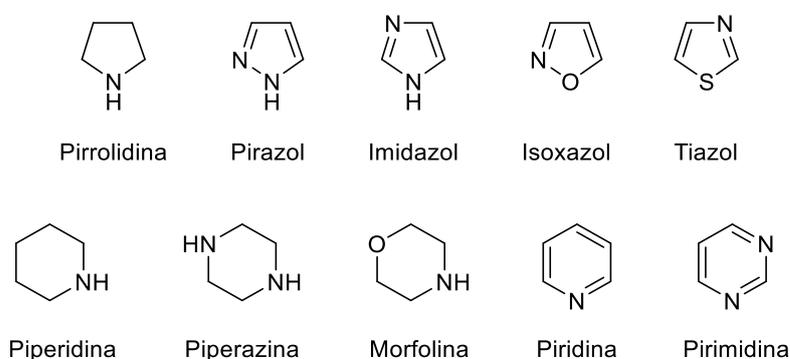
No último ano, cinquenta e cinco substâncias foram aprovadas pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER, do inglês *Center for Drug Evaluation and Research*) da FDA (Administração de alimentos e medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*), as quais foram divididas em três modalidades: proteínas (17), oligonucleotídeos (4) e moléculas pequenas (34). Dentre os produtos farmacêuticos que têm como princípio ativo moléculas pequenas, cerca de 85% possuem pelo menos um núcleo heterocíclico em sua estrutura e, além disso, das que possuem heterociclos, aproximadamente 79% apresentam pelo menos um átomo de nitrogênio na composição do sistema cíclico (De La Torre; Albericio, 2024; Mullard, 2024).

Dentro da química de compostos heterocíclicos, os derivados nitrogenados de cinco e seis membros são os mais comuns, em consequência da sua abundância na natureza e por serem promissores blocos de construção para o desenvolvimento de novas substância biologicamente ativas (Chernyshov *et al.*, 2022; Kamal; Kumar; Kumar, 2023). Estudos estruturais realizados nos princípios ativos de moléculas pequenas aprovados pela FDA em 2023 demonstram que mais de 82% continham anéis nitrogenados de cinco e seis membros, dos quais merecem destaque os

heterociclos pirrolidina, pirazol, imidazol, isoxazol, tiazol, piperidina, piperazina, morfolina, piridina e pirimidina (Figura 1) (De La Torre; Albericio, 2024).

A classe dos azóis, a qual compreende os anéis aromáticos nitrogenados de cinco membros, como por exemplo, pirazol, imidazol, isoxazol e tiazol (Figura 1), tem se destacado na química orgânica pela diversidade de metodologias sintéticas para obter tais núcleos e relativa estabilidade. Na química medicinal, esta classe apresenta relevância pelas suas propriedades físico-químicas como polaridade, hidrofiliçidade, lipofiliçidade moderada, além da capacidade de formar ligações de hidrogênio e interações dipolo-dipolo (Ghani, 2022; Huang *et al.*, 2022; Kamal; Kumar; Kumar, 2023; Prasher; Sharma, 2021). Portanto, nos tópicos seguintes, os núcleos pirazol e imidazol serão destacados e explorados, tendo em vista que são dois sistemas heterocíclicos azólicos que foram objetos de estudo neste trabalho.

Figura 1. Representações estruturais de alguns heterociclos nitrogenados de cinco e seis membros presentes nas estruturas dos fármacos aprovados pela FDA em 2023.

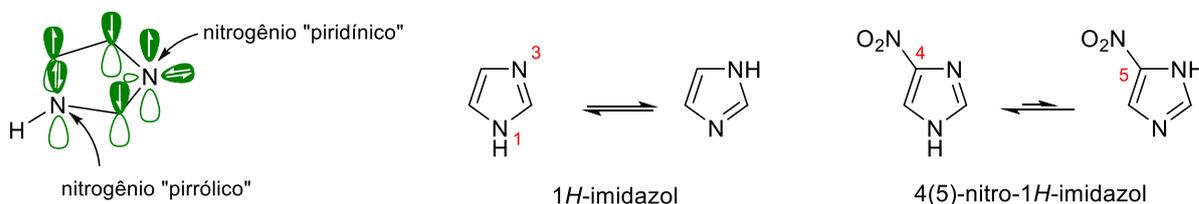


1.1.1 Imidazol

Conforme relatado anteriormente, o imidazol (Figura 2) é um heterociclo azólico e possui dois átomos de nitrogênio não adjacentes (posições 1,3) em sua estrutura (Bozbey *et al.*, 2022; Symonds *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021a). Os átomos de nitrogênio do imidazol apresentam propriedades eletrônicas distintas: o N-1 é chamado de nitrogênio “pirrólico”, uma vez que o par de elétrons não-ligante está coplanar aos orbitais do sistema π , enquanto N-3 é denominado nitrogênio “piridínico”, pois o par de elétrons encontra-se em um orbital perpendicular ao plano dos orbitais do sistema π . Portanto, esses átomos conferem ao imidazol não substituído uma propriedade anfótera, em outros termos, pode atuar tanto como ácido quanto como base (Al Sharif *et al.*, 2023; Bodedla *et al.*, 2022; Codescu *et al.*, 2023; Tolomeu; Fraga, 2023; Wang *et al.*, 2020).

Outro ponto importante que pode ser destacado é que o imidazol pode sofrer tautomeria prototrópica. Para o imidazol sem substituinte, o tautomerismo prototrópico entre os átomos de nitrogênio gera estruturas equivalentes (Figura 2) (Bodedla *et al.*, 2022; Kerru *et al.*, 2019; Tolomeu; Fraga, 2023). Para núcleos imidazólicos substituídos, como no caso da substância 4-metil-1*H*-imidazol, o anel está em um rápido equilíbrio tautomérico com 5-metil-1*H*-imidazol, o que torna difícil a separação dos tautômeros (Campos *et al.*, 2020). Em alguns casos um tautômero prevalece, como por exemplo, o composto 4(5)-nitro-1*H*-imidazol (Figura 2) que, segundo cálculos computacionais, $\log ([1,4/1,5] = 4 \times \sigma_m)$, o tautômero 4-nitro é favorecido, numa proporção de 400:1. Usando o método semiempírico PM3, para um equilíbrio geométrico em água, foi possível notar a prevalência do tautômero 1,4 a partir da diferença significativa de energia: tautômero 1,4 (15,21 KJ.mol⁻¹) e tautômero 1,5 (25,36 KJ.mol⁻¹) (Tolomeu; Fraga, 2023).

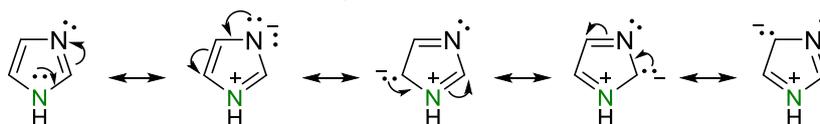
Figura 2. Representação estrutural do imidazol e exemplos de tautomerismo.



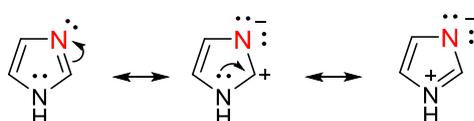
A respeito da aromaticidade, o imidazol pertence a classe dos aromáticos devido a presença de cinco orbitais coplanares que permitem que os seis elétrons do sistema π sejam deslocalizados por todo o anel (Esquema 1). Além disso, trata-se de uma molécula plana que obedece a regra de Hückel, $4n + 2 = \Sigma e^- \pi$, sendo $n = 1$ (Bodedla *et al.*, 2022; Tolomeu; Fraga, 2023; Wang *et al.*, 2021a).

Esquema 1. Representação das estruturas canônicas do sistema 1*H*-imidazol.

Ressonância a partir do par de elétrons não-ligante de N1



Ressonância a partir de N3

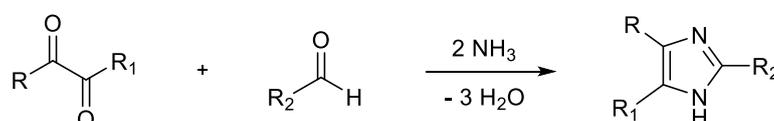


Devido à ampla diversidade de aplicações de derivados contendo o núcleo imidazol, este heterociclo tem recebido grande interesse por parte da química

orgânica sintética (Al Sharif *et al.*, 2023; Shabalin; Camp, 2020; Tilly *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2021a; Zheng; Ma; Zhang, 2020; Zhu *et al.*, 2022).

O primeiro registro da síntese desse heterociclo foi em 1858, quando Debus sintetizou a glicoxalina, um imidazol não substituído, a partir da reação de condensação entre glicoxal, formaldeído e amônia (Esquema 2) (Debus, 1858). Posteriormente, em 1882, Radziszewski propôs a síntese de um núcleo imidazólico 2,4,5-trissubstituído por meio da reação desenvolvida por Debus, porém utilizando difeniletanodiona e benzaldeído como matérias-primas (Esquema 2) (Radziszewski, 1882). Embora esse método geralmente produza imidazóis com rendimentos ligeiramente baixos, essa síntese ainda é usada para a obtenção de derivados imidazólicos substituídos nos átomos de carbono (Tolomeu; Fraga, 2023).

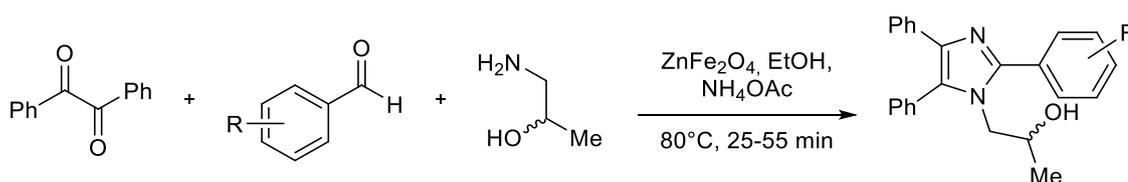
Esquema 2. Representação geral da metodologia desenvolvida por Debus-Radziszewski.



Síntese de Debus (1858): R = R₁ = R₂ = H
 Síntese de Radziszewski (1882): R = R₁ = R₂ = Ph

Baseado no trabalho desses dois pesquisadores, algumas modificações nas condições reacionais foram realizadas ao longo dos anos buscando melhores rendimentos e a síntese de imidazóis estruturalmente diversificados. Dentre as adaptações, destaca-se o trabalho publicado por Marzouk e colaboradores que avaliou o uso de nanopartículas de ferrita de zinco (ZnFe₂O₄) para a síntese de imidazóis polissubstituídos a partir de difeniletanodiona e aldeídos aromáticos, além de (±)-1-aminopropan-2-ol e acetato de amônio como fontes de nitrogênio, com rendimentos de 25-92% (Esquema 3) (Marzouk; Abu-Dief; Abdelhamid, 2018).

Esquema 3. Representação da metodologia sintética para a obtenção de imidazóis polissubstituídos catalisada por ferrita de zinco.

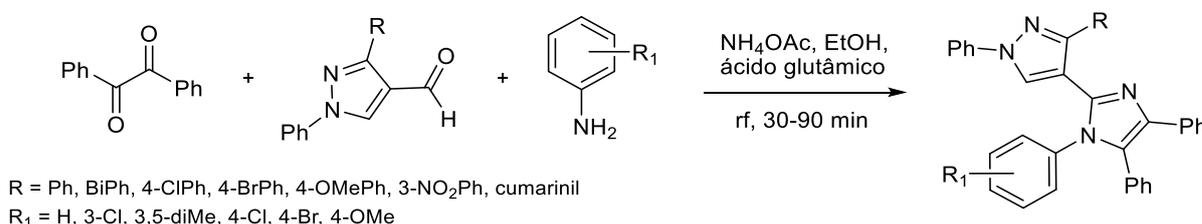


R = 2-OH, 4-OH, 4-F, 4-ⁱPr

Outros tipos de catalisadores estão sendo usados para a obtenção de compostos imidazólicos polissubstituídos. Na síntese relatada por Chaudhry e colaboradores foi investigado o uso de seis catalisadores aminoácidos, sendo o ácido

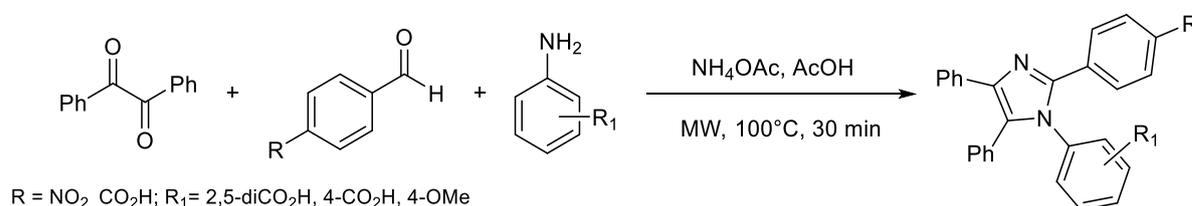
glutâmico o mais eficiente na obtenção de vinte e quatro híbridos pirazol-imidazólicos com altos rendimentos: 71 a 92% (Esquema 4) (Chaudhry *et al.*, 2023).

Esquema 4. Representação da metodologia de síntese para a obtenção de híbridos pirazol-imidazólicos substituídos catalisada por aminoácidos.



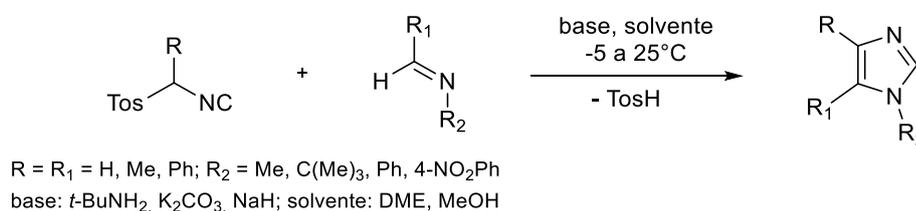
Além do uso de catalisadores, o método de aquecimento também tem sido explorado. Bathula e colaboradores desenvolveram a síntese de quatro corantes fluorescentes imidazólicos via irradiação por micro-ondas (30 min, 60 W), com rendimentos variando de 70-80% (Esquema 5) (Bathula *et al.*, 2020).

Esquema 5. Representação da metodologia de síntese de imidazóis via irradiação por MW.

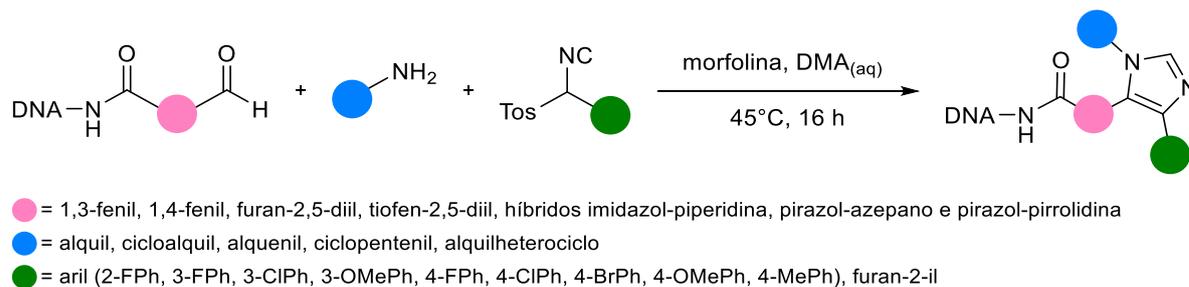


A reação de Van Leusen é outra metodologia significativa para a obtenção de imidazóis. No ano de 1977, Van Leusen e colaboradores publicaram a síntese de derivados imidazólicos trissubstituídos, a partir de isocianeto de α -tosila e aldoimas sob condições alcalinas, com rendimentos de 74-90% (Esquema 6) (Van Leusen; Wildeman; Oldenzel, 1977). Geigle e colaboradores publicaram uma síntese de Van Leusen de três componentes no DNA, na qual foi investigada a obtenção do imidazol a partir de DNA-aldeído que reagiu com aminas monossustituídas e isocianeto de tosilmetila substituído, promovida por morfolina, na presença de *N,N*-dimetilacetamida (DMA). Os produtos foram isolados com rendimentos de 60 a 99% (Esquema 7) (Geigle; Petersen; Satz, 2019).

Esquema 6. Representação da metodologia de síntese de imidazóis desenvolvida por Van Leusen.

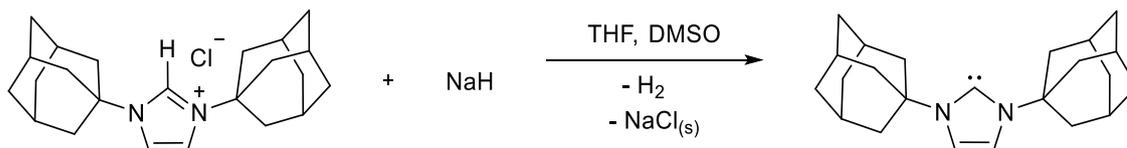


Esquema 7. Metodologia sintética de Van Leusen compatível com o DNA para a obtenção de imidazóis trissubstituídos.



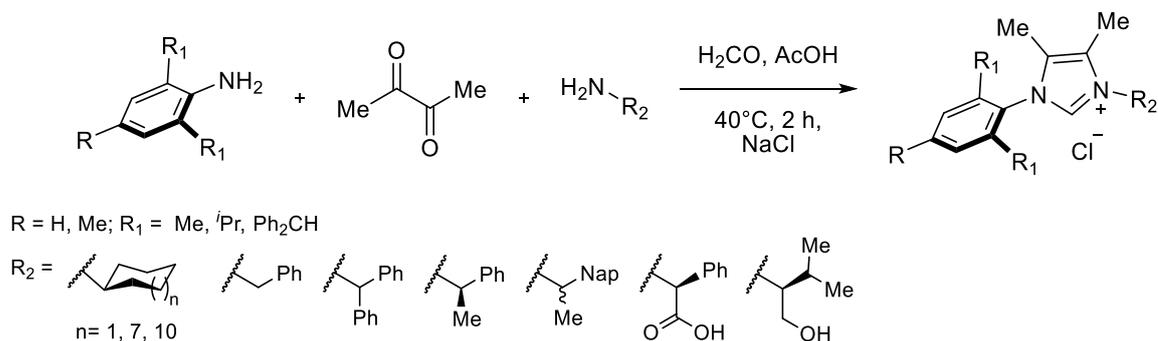
Na década de 1990, a classe dos derivados imidazólicos NHCs (carbenos *N*-heterocíclicos) começou a receber o interesse da química orgânica sintética (Arduengo, 1999; Bourissou *et al.*, 2000; Ghadwal, 2023; Vasu *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2021). O primeiro NHC isolado foi sintetizado por Arduengo e colaboradores a partir da desprotonação do composto cloreto de 1,3-di(adamantan-1-il)imidazólio com hidreto de sódio em tetra-hidrofurano (THF), à temperatura ambiente, na presença de quantidades catalíticas de dimetilsulfóxido (DMSO) (Esquema 8) (Arduengo; Harlow; Kline, 1991).

Esquema 8. Representação da metodologia de síntese do primeiro NHC isolado.



No trabalho publicado por Wang e colaboradores onze sais de imidazólio assimétricos foram sintetizados com alta seletividade (67-96%) a partir da reação multicomponente utilizando butanodiona, anilinas estericamente volumosas, alquilaminas e acetaldeído, obtendo-se sais de 1-aryl-3-alkyl-4,5-dimethylimidazolium com rendimentos de 33 a 85% (Esquema 9) (Wang *et al.*, 2021b).

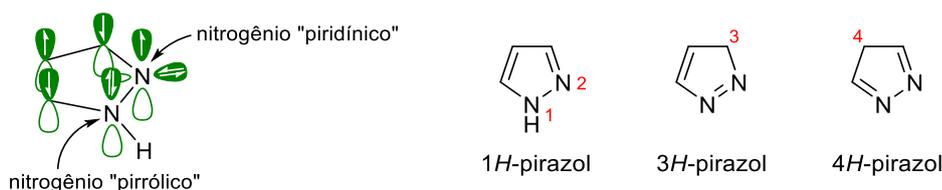
Esquema 9. Metodologia sintética para a obtenção de sais de imidazólio assimétricos.



1.1.2 Pirazol

De maneira análoga ao imidazol, o pirazol pertence a classe dos azóis e possui dois átomos de nitrogênio em sua estrutura. No entanto, os átomos de nitrogênio estão nas posições 1,2 (Figura 3) (Ebenezer; Shapi; Tuszynski, 2022; Li *et al.*, 2022). Assim como no imidazol, existe um átomo de nitrogênio “pirrólico” e um “piridínico”, o que confere a esse núcleo a propriedade anfótera (Figura 3) (Bhattacharya *et al.*, 2022; Faria *et al.*, 2017; Ferreira *et al.*, 2021).

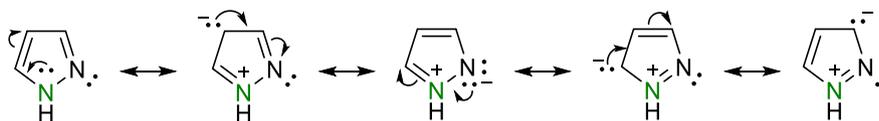
Figura 3. Representações das estruturas do anel 1*H*-pirazol e dos seus tautômeros.



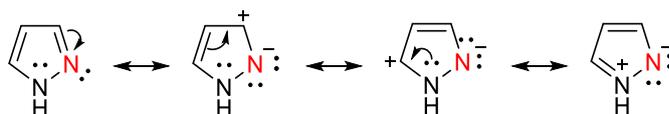
O tautomerismo prototrópico é outra propriedade importante do sistema sem substituinte no N-1 (Figura 3). O pirazol pode existir em três formas tautoméricas, porém apenas o 1*H*-pirazol é relevante, uma vez que preserva a aromaticidade do sistema (Belekar; Pawar; Bhosale, 2023; Ferreira *et al.*, 2021; Poudyal; Bharghav, 2021). A aromaticidade desse núcleo se deve a presença de cinco orbitais coplares, permitindo que os seis elétrons π sejam deslocalizados por todo o anel (Esquema 10). Além disso, esse sistema é plano e obedece a regra de Hückel, $4n + 2 = \Sigma e^- \pi$, sendo neste caso $n = 1$ (Bhattacharya *et al.*, 2022; Faria *et al.*, 2013a; Ferreira *et al.*, 2021).

Esquema 10. Representação das estruturas canônicas do sistema 1*H*-pirazol.

Deslocalização eletrônica a partir do par de elétrons não-ligante de N1



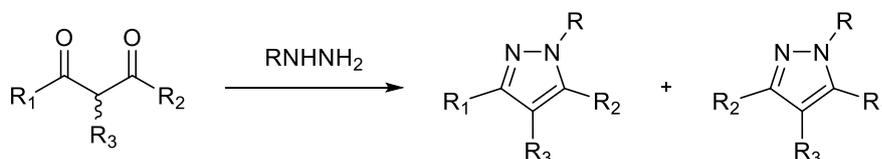
Deslocalização eletrônica a partir de N2



O pirazol é um dos compostos nitrogenados mais conhecidos e estudados por estar presente em substâncias naturais e, especialmente, sintéticas (Becerra; Abonia; Castillo, 2022; Ebenezer; Shapi; Tuszynski, 2022; Li *et al.*, 2022). A primeira metodologia de síntese para a obtenção do anel pirazólico foi reportada em 1883 por Knorr e baseia-se na reação entre compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas

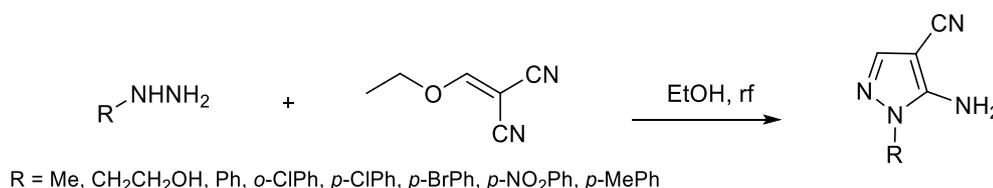
(Esquema 11) (Knorr, 1883). No entanto, uma das desvantagens desse método é a sua baixa regioseletividade quando se utiliza substâncias 1,3-dicarbonílicas assimétricas.

Esquema 11. Representação geral da metodologia de síntese de pirazol desenvolvida por Knorr.

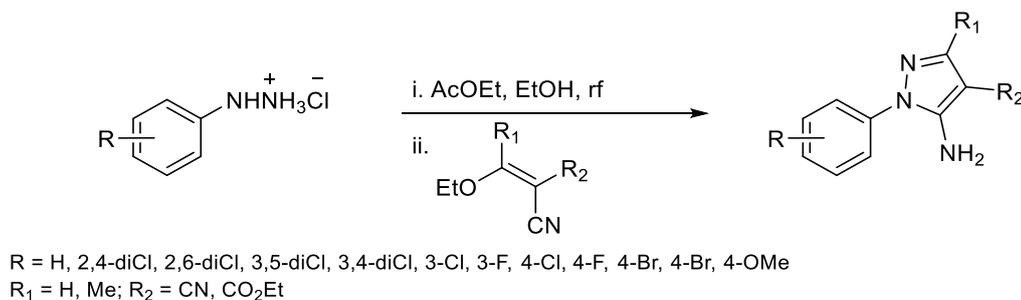


Ao longo dos anos diversas metodologias derivadas da síntese de Knorr foram desenvolvidas visando a obtenção regioseletiva de anéis pirazólicos. Em 1956, Cheng e Robins publicaram a síntese regioseletiva de pirazóis a partir de hidrazinas monossustituídas e etoximetilnomalononitrila, com rendimentos de 40 a 86% (Esquema 12) (Cheng; Robins, 1956). Baseado nesta metodologia, nosso grupo de pesquisa tem sintetizado núcleos pirazólicos funcionalizados na posição 4, utilizando derivados malônicos α,β -insaturados e arilhidrazinas como matérias-primas (Esquema 13) (Dos Santos *et al.*, 2011; Faria *et al.*, 2013b, 2013a; Ferreira *et al.*, 2021; Monteiro *et al.*, 2019; Orlando *et al.*, 2021).

Esquema 12. Representação da metodologia de síntese de cianopirazóis desenvolvida por Cheng e Robins.



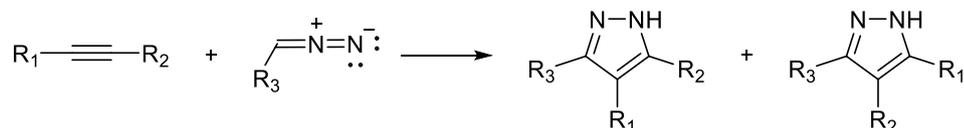
Esquema 13. Representação de metodologias para a síntese de anéis pirazólicos funcionalizados.



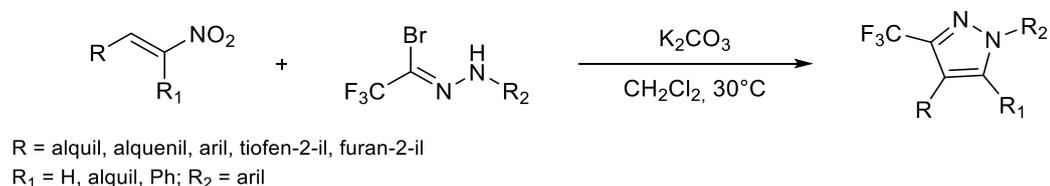
Outro método amplamente utilizado para a síntese de pirazóis foi publicado por Pechmann em 1898 (Esquema 14), ao reagir diazometanos e alquinos via cicloadição [3+2] (Pechmann, 1898). Assim como na síntese de Knorr, dependendo dos

substituintes dos materiais de partida, a reação pode ocorrer com baixa regioseletividade. Com o intuito de sanar essa problemática, Wang e colaboradores desenvolveram uma síntese regioseletiva para a obtenção de pirazóis a partir da reação de nitroalcenos com trifluorometilhidrazonas, com rendimentos de 30 a 94% (Esquema 15) (Wang *et al.*, 2022).

Esquema 14. Representação geral da síntese de pirazóis desenvolvida por Pechmann.



Esquema 15. Representação da metodologia sintética para a obtenção de anéis pirazólicos polissubstituídos via cicloadição [3+2].



1.1.3 Aplicações na química medicinal

Conforme discutido no item 1.1, os heterociclos são comumente encontrados em substâncias de interesse medicinal, dentre os quais se destacam os núcleos imidazol e pirazol, pois são importante grupos farmacofóricos para o desenvolvimento de substâncias bioativas (Chaudhry *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2023; Medjahed *et al.*, 2023; Tolomeu; Fraga, 2023). Os azóis supracitados são encontrados em diversos fármacos, na figura 4 estão representados três que configuram a lista de aprovados pela FDA em 2023, como no antineoplásico nirogacestat (Ogsiveo®), no antidepressivo zuranolona (Zurzuvae®) e no palovaroteno (Sohonos®), utilizado para o tratamento da ossificação heterotópica e da fibrodysplasia ossificante progressiva (De La Torre; Albericio, 2024).

No Brasil, dos novos medicamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovados entre 2022 e 2023, destacam-se (Figura 5): a vosoritida (Voxzogo®), utilizado no tratamento da acondroplasia; o antiobesidade semaglutida (Wegovy®) e o elexacaftr, um dos princípios ativos do Trikafta® usado no tratamento de fibrose cística (Anvisa, 2023). A respeito do mercado farmacêutico brasileiro, os isômeros azólicos também podem ser encontrados nas estruturas dos

top 10 medicamentos genéricos mais vendidos no ano de 2023, como por exemplo, no anti-hipertensivo losartana e na sildenafila, indicado para o tratamento de hipertensão pulmonar e de disfunção erétil (Figura 5) (CFF, 2024).

Figura 4. Representações estruturais de fármacos aprovados pela FDA em 2023 que contêm os núcleos azólicos imidazol e pirazol.

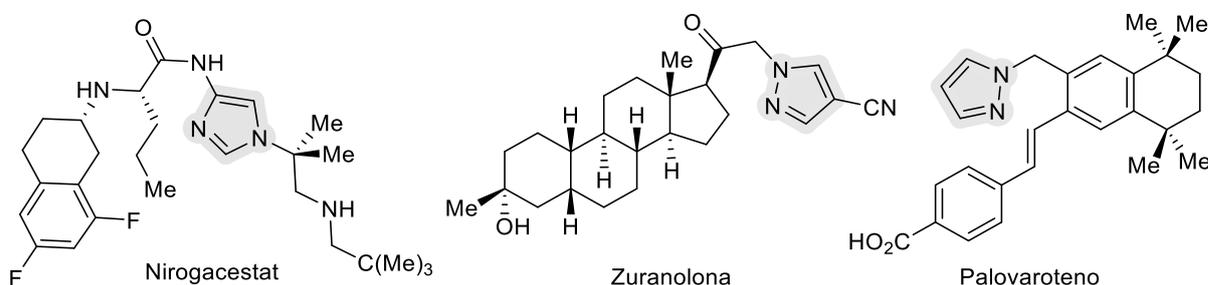
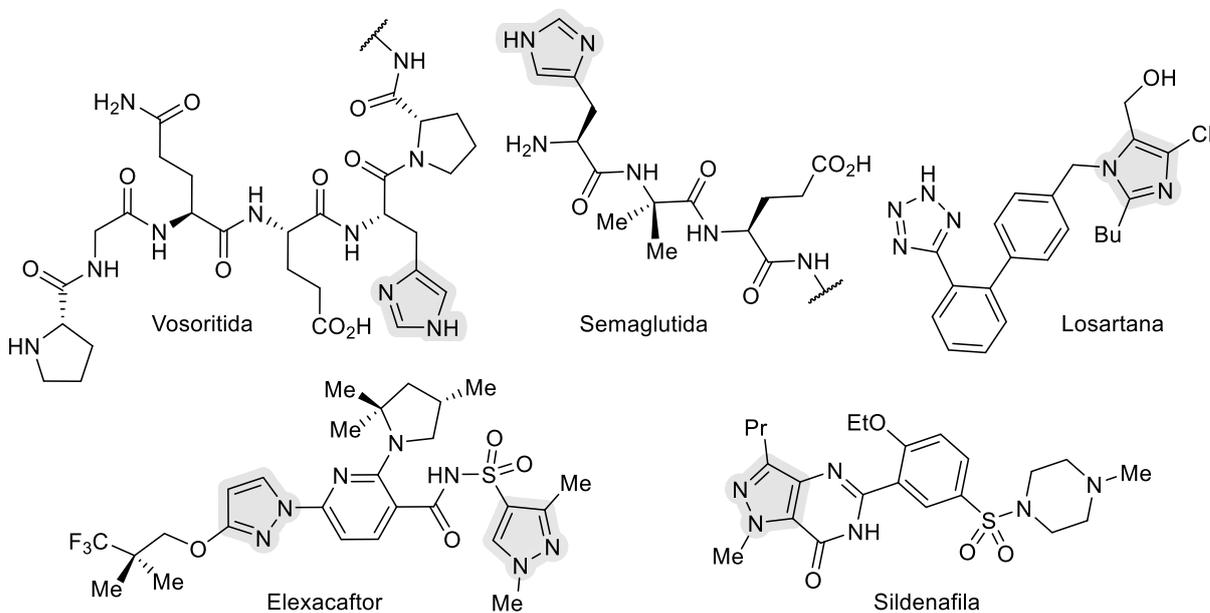


Figura 5. Representações estruturais de fármacos imidazólicos e pirazólicos.

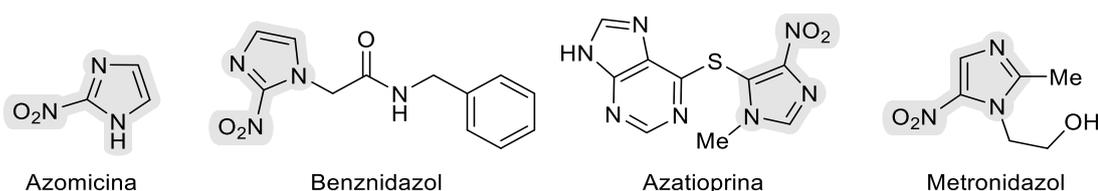


Derivados imidazólicos, particularmente os nitroimidazóis, representam uma importante classe de substâncias na química medicinal, uma vez que apresentam um amplo espectro de ação, tais como: atividade antibacteriana, antifúngica, antioxidante, antineoplásica, anti-HIV, antituberculose e antiparasitária (Carvalho *et al.*, 2023; Gupta *et al.*, 2022; Oblokulov; Igamova, 2023; Rice; Long; King, 2021; Serban, 2020).

A azomicina (Figura 6), um fármaco 2-nitroimidazólico, foi o primeiro nitroimidazol natural isolado em 1953 por Maeda e colaboradores no Japão, que apresentou atividade antibacteriana e, posteriormente, antiparasitária. Outro fármaco 2-nitroimidazólico muito utilizado no tratamento de doenças parasitárias é o

benznidazol (Figura 6), que tem sido empregado desde a década de 1970 contra a doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*. A azatioprina (Figura 6), um fármaco 4-nitroimidazólico, é conhecida por sua propriedade imunossupressora, enquanto o metronidazol (MTZ) (Figura 6), um derivado 5-nitroimidazólico, pela atividade tricomonocida, além de poder atuar frente a outras infecções parasitárias, como por exemplo, giardíase e amebíase (Gupta *et al.*, 2022; Rice; Long; King, 2021).

Figura 6. Representações estruturais de alguns fármacos nitroimidazólicos.



O grupo nitro presente nos agentes antimicrobianos sobreditos é crucial, uma vez que possui um papel significativo na bioativação redutiva. O mecanismo de ação envolve transferências de elétrons para formar espécies reativas que ao interagirem com macromoléculas celulares do microrganismo, interrompem a divisão celular e, como consequência, geram dano oxidativo e morte celular (Kalinin *et al.*, 2021; Rashed *et al.*, 2022; Rice; Long; King, 2021). O esquema 16 mostra o mecanismo de ação detalhado dos compostos nitroimidazólicos. Neste caso foi utilizado o MTZ como exemplo, no qual estão representadas as duas vias de redução ativadas pelas nitrorredutases (NTRs) dos tipos I e II (Navarro-Peñaloza *et al.*, 2023; Rice; Long; King, 2021).

A NTR do tipo I (condição anaeróbia), catalisa a redução sequencial do grupo nitro do MTZ, produzindo um intermediário nitroso, uma hidroxilamina, uma amina, respectivamente, após a perda de $2e^-$ em cada etapa, além de um íon nitrênio, a partir de uma reação catalisada por ácido. Por outro lado, no mecanismo do tipo II, ao perder um elétron o grupo nitro do MTZ é reduzido a um ânion radical que, na presença de oxigênio, é reoxidado ao grupo nitro com consequente formação do ânion superóxido reativo (processo causador dos efeitos tóxicos). Na ausência de oxigênio ocorre uma reação de dismutação, na qual há tanto a formação do intermediário nitroso, a partir do íon radical nitro, quanto o retorno para o MTZ (Navarro-Peñaloza *et al.*, 2023; Nepali; Lee; Liou, 2019; Rice; Long; King, 2021).

Perante o exposto, derivados nitroimidazólicos são agentes biológicos amplamente utilizados para tratar doenças de origem bacteriana e protozoária

(Carvalho *et al.*, 2023; Gupta *et al.*, 2022; Rice; Long; King, 2021). Em relação à atividade antiparasitária, alguns trabalhos têm demonstrado o potencial de substâncias contendo o núcleo nitroimidazol, como no estudo em que compostos híbridos nitroimidazol-oxadiazólicos foram avaliados contra *Giardia intestinalis* (*G. intestinalis*). Dentre os seis derivados sintetizados, o que apresentou melhor resultado *in vitro* foi a substância **A** (Figura 7), com $IC_{50} = 0,88 \pm 0,52 \mu\text{M}$ (MTZ: $IC_{50} = 3,71 \pm 0,27 \mu\text{M}$) (Mohammed; Haj, 2023).

Esquema 16. Representação do mecanismo de redução de nitroimidazóis.
Adaptado de: NAVARRO-PEÑALOZA *et al.*, 2023.

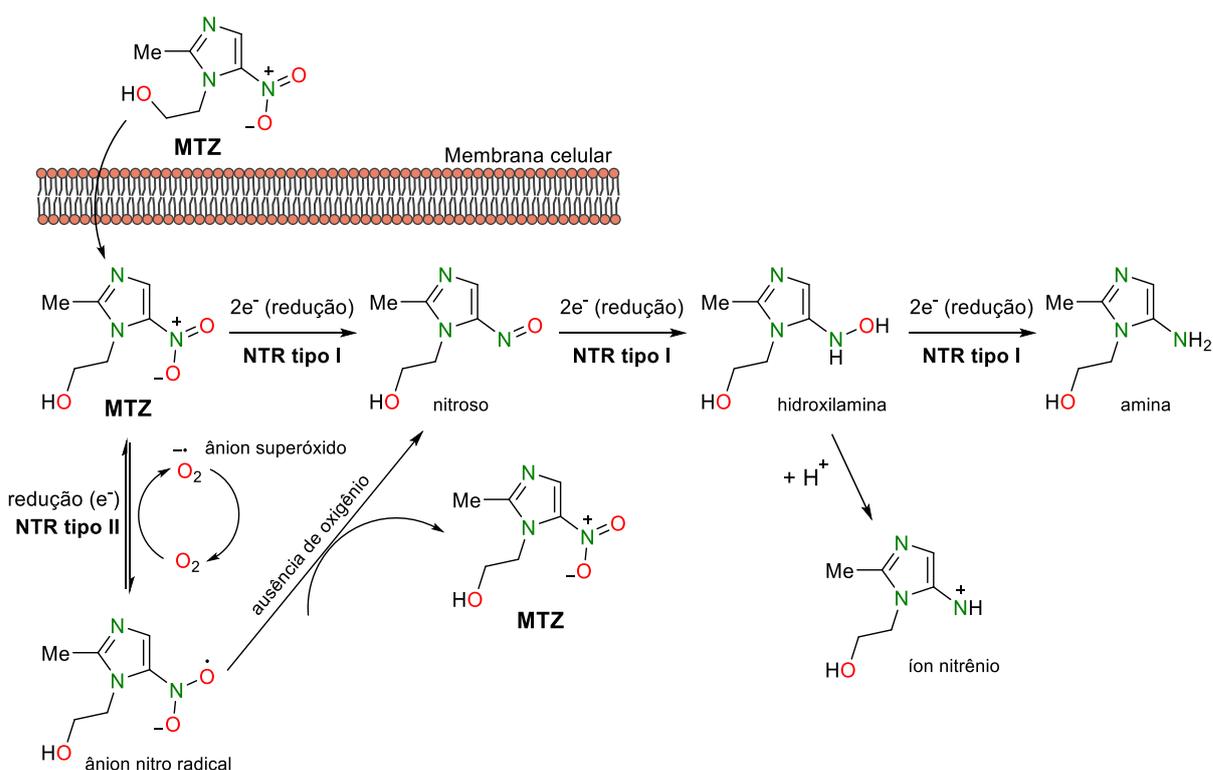
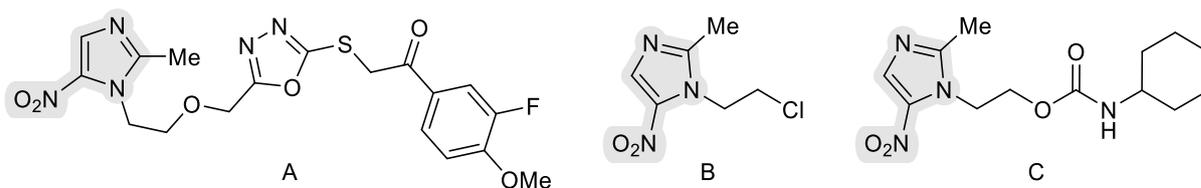


Figura 7. Representações estruturais de nitroimidazóis com potencial atividade antiparasitária.

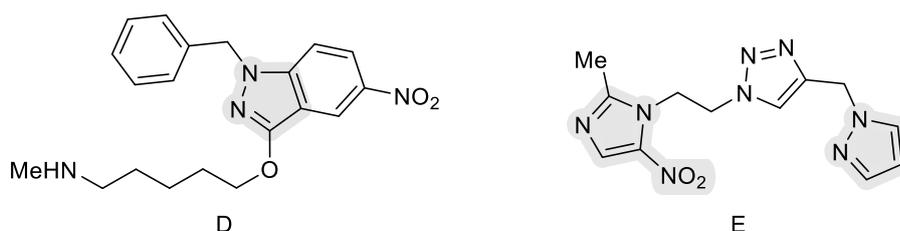


Na literatura também são encontrados derivados nitroimidazólicos com potencial atividade tricomonocida, como o composto **B** (Figura 7) que apresentou valores de IC_{50} de 0,006 e 0,24 μM contra cepas sensíveis e resistentes ao MTZ, respectivamente, durante 48 h de tratamento (MTZ: $IC_{50} = 0,068$ e 0,49 μM) (Chacon

et al., 2018). Outro trabalho que avaliou a atividade tricomonocida foi publicado por Rocha-Garduño e colaboradores, onde foram sintetizados dez compostos carbamatos 5-nitroimidazólicos, dos quais o derivado **C** (Figura 7) foi o que apresentou melhor resultado, com $IC_{50} = 0,06 \pm 0,01 \mu M$ e $IS > 1666$ (MTZ: $IC_{50} = 4,82 \pm 1,08 \mu M$ e $IS > 107$) (Rocha-Garduño *et al.*, 2020).

Derivados contendo o sistema pirazólico também têm sido avaliados quanto a atividade anti-*Trichomonas*. Ibañez-Escribano e colaboradores sintetizaram e testaram doze derivados 5-nitroindazólicos, sendo o composto **D** (Figura 8) o mais ativo, com IC_{50} de $0,5 \mu M$ (MTZ: $IC_{50} = 3 \mu M$). No entanto, apesar da ótima atividade frente ao parasita *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) esse derivado apresentou um IS de 48, valor este inferior ao do MTZ ($IS > 100$) (Ibáñez-Escribano *et al.*, 2021). Quanto a atividade giardicida de derivados pirazólicos, no trabalho publicado por Jarrad e colaboradores foi relatada a atividade de um composto híbrido nitroimidazol-triazol-pirazólico **E** (Figura 8) contra *G. intestinalis*, cujo EC_{50} foi de $4,9 \mu M$ (MTZ: $EC_{50} = 7,9 \mu M$) (Jarrad *et al.*, 2015).

Figura 8. Representações estruturais de dois derivados pirazólicos com potencial atividade antiparasitária.



Conforme já destacado anteriormente, os heterociclos imidazol e pirazol possuem um papel relevante no planejamento de compostos bioativos. Dentre as várias doenças que são alvos de estudos envolvendo derivados contendo os núcleos heterocíclicos supracitados, neste trabalho o foco é a avaliação de novas substâncias contra as infecções parasitárias tricomoníase e giardíase. Portanto, os itens seguintes serão dedicados a essas infecções.

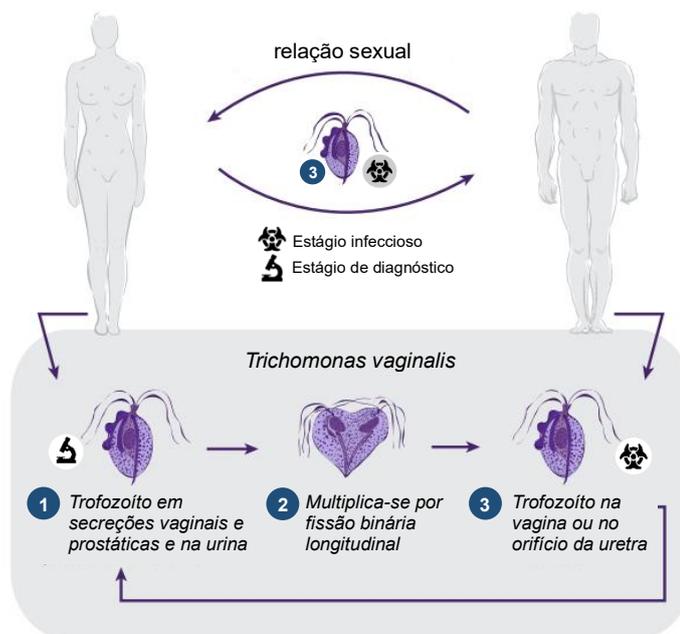
1.2 TRICOMONÍASE

A tricomoníase é uma infecção sexualmente transmissível (IST), curável e negligenciada, causada pelo protozoário anaeróbio flagelado *T. vaginalis* (De Souza *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023; Rigo *et al.*, 2022). O ciclo de vida do *T. vaginalis* é relativamente simples (Figura 9): os trofozoítos ativos vivem no trato urogenital de

ambos os sexos afetando o colo do útero, a vagina e a uretra em mulheres, enquanto nos homens ataca a uretra e a próstata, em ①. Dentro do organismo se reproduzem por fissão binária (reprodução assexuada, ②) e sua principal via de transmissão é por meio do contato genital direto ③. Entretanto, há relatos de transmissão não sexual por fômites, águas balneares compartilhadas e acessórios de banho (Al-Ethafa, 2021; Al-Marjan; Sadeq, 2022; Edwards *et al.*, 2016; Kissinger *et al.*, 2022).

Figura 9. Ciclo de vida do *T. vaginalis*.

Adaptado de: <https://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/>. Acesso em: 11 mar. 2024.



Os sintomas causados por este parasita são mais recorrentes em mulheres, como por exemplo, eritema vaginal, dispareunia, disúria e corrimento vaginal. Por mais que as infecções em homens sejam em sua grande maioria assintomáticas, eles podem desenvolver uretrite, epididimite, prostatite e diminuição da motilidade espermática. Além disso, para ambos os sexos, a tricomoníase possibilita uma maior predisposição para a aquisição de outras ISTs, como HIV por exemplo (Edwards *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2022; Kissinger *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2023; Rein, 2020).

1.2.1 Situação epidemiológica

Segundo dados do boletim epidemiológico da Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 1 milhão de pessoas foram contaminadas por ISTs curáveis por dia em 2020. Estima-se que a tricomoníase foi responsável por 156 milhões, dos 374 milhões de novos casos de ISTs curáveis no mundo, atingindo principalmente homens

e mulheres na faixa etária de 15 a 49 anos (WHO, 2023). Embora atinja grande parte da população mundial, com uma prevalência global de 1 a 8%, as taxas diferem em várias regiões do mundo (Manga *et al.*, 2023).

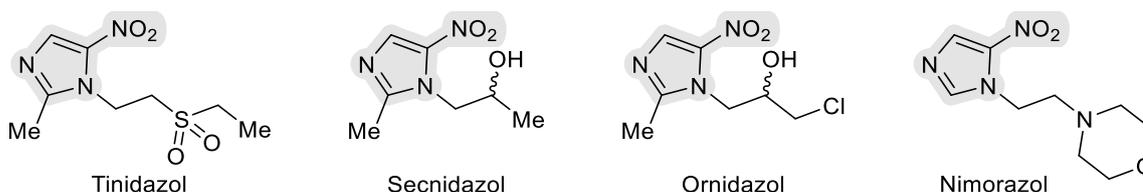
De acordo com o centro de controle e prevenção de doenças (CDC), a infecção por *T. vaginalis* afeta 2,6 milhões de pessoas anualmente nos Estados Unidos, com uma prevalência de 2,1% entre mulheres de 14 a 59 anos e 0,5% entre os homens (CDC, 2022a). Com relação à América Latina, no Brasil a estimativa é de 4,3 milhões de novos casos por ano, com uma prevalência geral de 15% e de 2,5 a 20% entre as mulheres. Resultados semelhantes ao cenário brasileiro foram identificados na Argentina, Chile, Colômbia e Peru, com uma proporção de casos existentes entre 0,7 e 9,1% (Alves *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2019; Menezes; Frasson; Tasca, 2016).

Na África subsaariana, aproximadamente 30 milhões de novos casos de tricomoníase são reportados por ano, com uma prevalência de 3,1 a 20% entre mulheres na faixa etária de 15 a 24 anos (Mabaso; Abbai, 2021). Na região europeia, a proporção de casos existentes é de 1,6% para as mulheres e de 0,2% para os homens, enquanto que nos países asiáticos, em mulheres, a prevalência variou de 0,01 a 0,13%, sendo o Vietnã o país com o maior número de casos (Klavs *et al.*, 2022; Mirzadeh *et al.*, 2021).

1.2.2 Quimioterapia e avaliação de potenciais fármacos tricomonocida

O tratamento da tricomoníase consiste basicamente na utilização de fármacos pertencentes a classe dos 5-nitroimidazóis: o MTZ (Figura 6) e o tinidazol (TDZ) (Figura 10), desenvolvidos na década de 1960, e o secnidazol (Figura 10), aprovado pela FDA em 2021. Além disso, em alguns países, o ornidazol e o nimorazol (Figura 10) também são usados (Gupta *et al.*, 2022; Kissinger *et al.*, 2022; Remaly, 2022; Van Gerwen *et al.*, 2021).

Figura 10. Representações estruturais de fármacos disponíveis para o tratamento da tricomoníase.



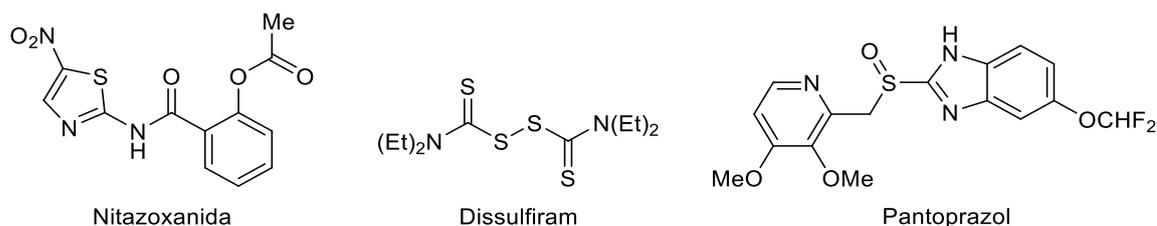
Por mais que os três principais fármacos citados sejam eficazes contra a tricomoníase, alguns estudos mostram sintomas adversos graves causados pela

administração do MTZ, fármaco de primeira escolha, tais como: vômitos, tonturas, insônia, pancreatite, leucopenia e neuropatias, além de não ser recomendável para mulheres grávidas, o que pode ocasionar o aumento da aquisição e transmissão de outras ISTs (Al-Ethafa, 2021; De Souza *et al.*, 2023; Muzny; Van Gerwen; Legendre, 2022; Seyedroudbari *et al.*, 2023).

Além da toxicidade, casos de resistência foram relatados. A resistência ao MTZ foi reportada pela primeira vez em 1962 e, desde então, tem-se observado um aumento significativo (Chacon *et al.*, 2018; Edwards *et al.*, 2016; Kalinin *et al.*, 2021; Muzny; Van Gerwen; Legendre, 2022). Na literatura estima-se que cerca de 2 a 13% de todos os casos de tricomoníase apresentam algum nível de resistência ao tratamento. Um estudo envolvendo trinta mulheres sul africanas mostrou uma resistência de 6% das cepas de *T. vaginalis*. Nos Estados Unidos foi relatada uma investigação em grande escala com um grupo de 538 isolados: a prevalência de resistência ao MTZ foi de 4,3%, enquanto que em 467 adolescentes femininas foi de 2,7% dos casos (Edwards *et al.*, 2016; Mabaso; Abbai, 2021).

Diante das limitações dos tratamentos disponíveis para a tricomoníase, diversas estratégias vêm sendo adotadas para o desenvolvimento de novas substâncias mais eficazes, com baixa toxicidade e com custo reduzido. Uma delas é a busca por fármacos já disponíveis na terapêutica, chamada de reposicionamento (Pérez-Villanueva *et al.*, 2011). Estudos mostraram que a nitazoxanida (Figura 11), um derivado nitrotiazólico, é eficaz *in vitro* contra *T. vaginalis* resistentes ao MTZ. Todos os isolados foram inibidos após 24 e 48 h de incubação com MLC = 50 e 25 µg/mL, respectivamente, valores estes inferiores ao obtido pelo MTZ (MCL = 100 µg/mL, após 48 h) (Abdel-Magied *et al.*, 2017; Rigo *et al.*, 2022).

Figura 11. Representações estruturais de potenciais fármacos com ação tricomonocida.



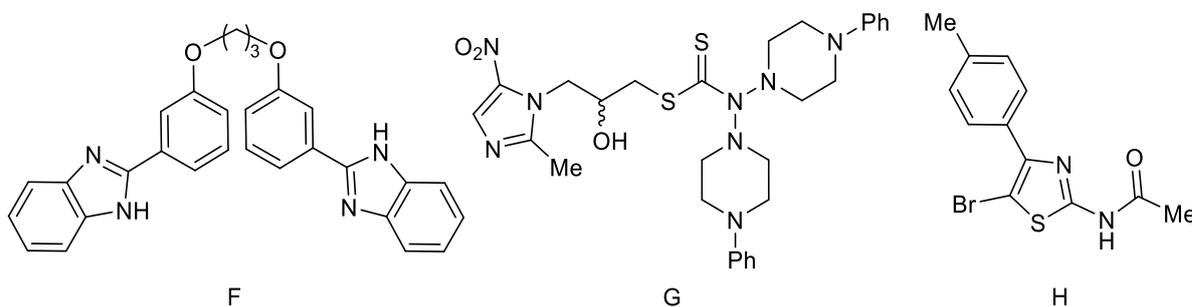
Outro fármaco já disponível comercialmente que foi testado *in vitro* frente a cepas de *T. vaginalis* resistentes ao MTZ é o dissulfiram (Figura 11), que sob condições aeróbias e anaeróbias mostrou-se mais eficaz que o MTZ, com IC₅₀ = 0,10

e 1,52 μM , respectivamente (Rigo *et al.*, 2022). O pantoprazol (Figura 11) também apresentou uma atividade tricomonocida promissora com $\text{IC}_{50} = 0,0756 \mu\text{M}$ (MTZ: $\text{IC}_{50} = 0,236 \mu\text{M}$) (Bala; Chhonker, 2018).

A respeito das pesquisas abrangendo potenciais fármacos com atividade tricomonocida, quatro análogos bisbenzimidazóis foram testados por Korosh e colaboradores, em que o derivado **F** (Figura 12) foi o mais ativo *in vitro* contra cepas resistentes em condições aeróbias, com $\text{IC}_{50} = 26 \pm 7 \mu\text{M}$ (MTZ: $\text{IC}_{50} = 145 \pm 12 \mu\text{M}$). Além disso, a mesma substância foi avaliada quanto a atividade *in vivo*, se mostrando 100% eficaz com uma administração oral de 25 mg/Kg/dia em camundongos contaminados durante 4 dias (Korosh *et al.*, 2017).

No trabalho publicado por Mandalapu e colaboradores, sessenta 5-nitroimidazóis foram submetidos a avaliação *in vitro* frente a *T. vaginalis* resistentes, sendo a substância **G** (Figura 12) a que obteve o melhor resultado: $\text{IC}_{50} = 37,1 \mu\text{M}$ e $\text{IS} > 135$ (MTZ: $\text{IC}_{50} = 365,5 \mu\text{M}$ e $\text{IS} > 13$) (Mandalapu *et al.*, 2016). Derivados tiazólicos também estão sendo avaliados quanto a atividade tricomonocida. Como exemplo, o composto **H** (Figura 12) publicado por Mena-Rejón e colaboradores proporcionou uma redução na viabilidade dos trofozoítos maior que 95% e um IC_{50} de 0,15 $\mu\text{g/mL}$ (Mena-Rejón *et al.*, 2021).

Figura 12. Representações estruturais de compostos que apresentam ação tricomonocida.

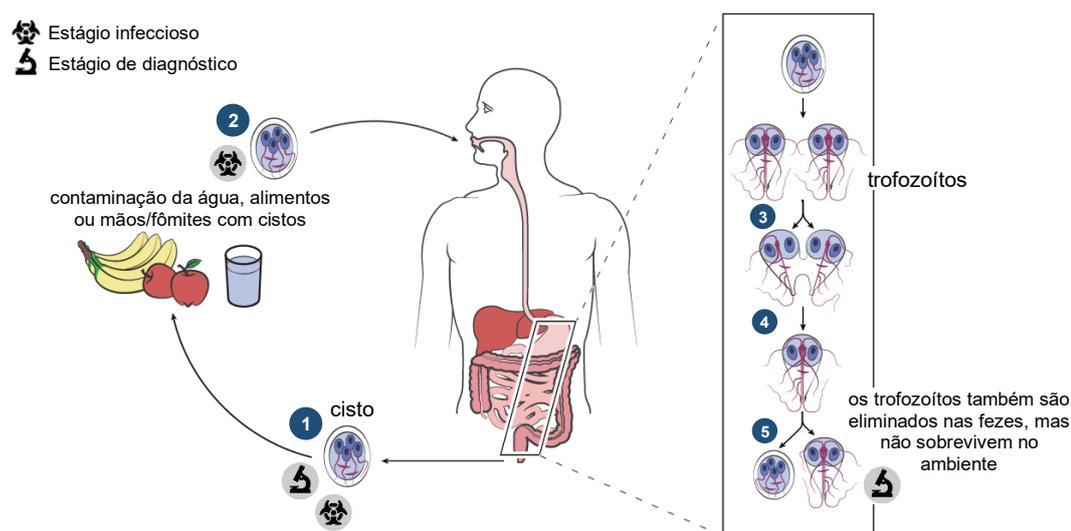


1.3 GIARDÍASE

A giardíase é uma doença negligenciada causada pelo protozoário anaeróbio *G. intestinalis*. O ciclo de vida da *Giardia* é simples, apresentando duas formas morfológicas (Figura 13): o cisto **1**, responsável pela infecção e o trofozoíto. A infecção acontece quando o indivíduo ingere cistos de *Giardia* em água, alimentos, mãos, superfícies ou objetos contaminados **2**, além de serem transmitidos por meio da via fecal-oral. Ao serem ingeridos e chegarem no intestino delgado, um cisto libera

dois trofozoítos ③, que se reproduzem por fissão binária (④) e aderem ao epitélio intestinal. Em seguida, os trofozoítos são transportados ao cólon e pelo processo de encistamento se transformam em novos cistos ⑤. Tanto os trofozoítos quanto os cistos são excretados com as fezes, porém os cistos são mais resistentes às condições ambientais, como dessecação, umidade, frio ou produtos químicos (Benchimol; Gadelha; De Souza, 2022; Hajare; Chekol; Chauhan, 2022; Midlej; De Souza; Benchimol, 2019).

Figura 13. Ciclo de vida do protozoário *G. intestinalis*.
Adaptado de: <https://www.cdc.gov/parasites/giardia/pathogen.html>. Acesso 15 mar. 2024.



Essa doença muitas vezes é assintomática, de 50 a 75% dos casos, contudo, alguns pacientes podem apresentar distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, cólicas e distensões abdominais, fezes gordurosas, flatulências, náuseas, vômitos, perda de peso e desidratação. Se não tratada, a longo prazo, a giardiase pode levar a algumas complicações como: artrite reativa, síndrome do intestino irritável, síndrome da fadiga crônica, diarreia recorrente, além de afetar o desenvolvimento de crianças (Benchimol; Gadelha; De Souza, 2022; Grüttner *et al.*, 2023; Sangkanu *et al.*, 2023).

1.3.1 Situação epidemiológica

A giardiase é endêmica em todo o mundo, acometendo mais de 200 milhões de pessoas anualmente com uma prevalência de 2 a 5% nos países desenvolvidos e de até 33% nos países de baixa e média rendas, sendo as crianças as mais infectadas. Altos números de casos são observados em países em desenvolvimento,

visto que esta doença está associada a infraestrutura e saneamento básico precário (Hajare; Chekol; Chauhan, 2022; Ryan *et al.*, 2021; Smogula *et al.*, 2023).

Nos Estados Unidos a estimativa de infecções por *G. intestinalis* gira em torno de 1,1 milhão de casos por ano. De acordo com o CDC, em 2019, nos Estados Unidos foram relatados 14.887 casos de giardíase, com a maior incidência entre os homens de 55 a 59 anos e crianças femininas menores de 5 anos, 7,3 e 5,3 casos, respectivamente, a cada 100 mil habitantes (CDC, 2022b). Com relação ao Brasil, estima-se uma prevalência de *G. intestinalis* de 12,4 a 50%, atingindo predominantemente crianças menores de 6 anos de idade (Sá *et al.*, 2021). Em outros países da América do Sul, a incidência de giardíase na Colômbia, por exemplo, foi de 3,15 casos por 100 mil habitantes em 2013, com 58% dos casos detectados em crianças de até 9 anos, enquanto que para Cuba (2009) e Venezuela (2008), a proporção de casos existentes variou de 6,02 a 7,69 (Rodríguez-Morales *et al.*, 2016).

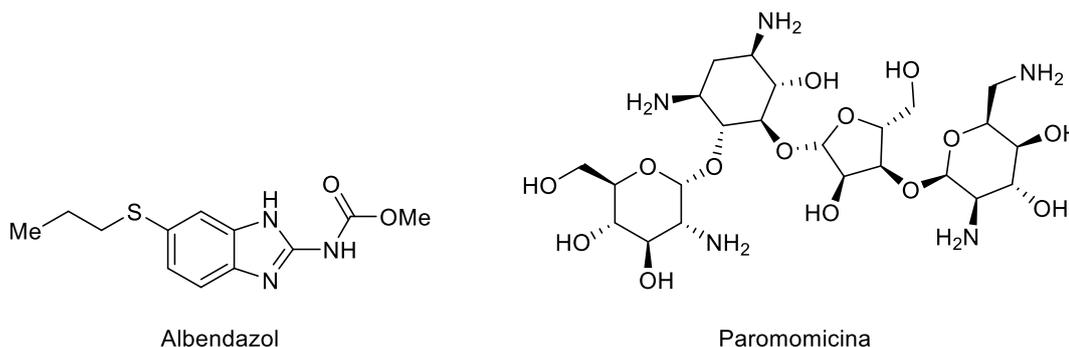
No continente Europeu, conforme o centro europeu de controle e prevenção de doenças (ECDC), em 2019 foram identificados 18.004 casos de giardíase, com incidência geral de 5,2 casos por 100.000 habitantes. As crianças menores de 4 anos foram as mais infectadas e os países Reino Unido, Bélgica e Alemanha tiveram o maior número de casos (ECDC, 2022). Relativo ao continente Africano, como por exemplo a Etiópia, os casos de giardíase são mais comuns em escolas primárias, tendo uma prevalência que varia de 4,2 a 16,9% (Squire; Ryan, 2017).

1.3.2 Quimioterapia e avaliação de potenciais fármacos giardicida

Similar a tricomoníase, o tratamento da giardíase utiliza principalmente fármacos que pertencem a classe dos 5-nitroimidazóis: o MTZ (Figura 6), o TDZ e o secnidazol (Figura 10). Fármacos alternativos, como o albendazol (Figura 14), usado na terapêutica desde a década de 1960; a nitazoxanida (Figura 11), indicada em 2004 para o tratamento da giardíase; e durante a gestação, a paromomicina (Figura 14), também são empregados (Benchimol; Gadelha; De Souza, 2023; Delaye *et al.*, 2021; Dixon, 2021; Riches *et al.*, 2020).

O MTZ, assim como para a tricomoníase, é o fármaco de primeira escolha por ser barato, mais eficiente (73 a 100% de cura) e por ter efeitos adversos menos graves comparado com as outras opções de tratamento. Portanto, as problemáticas de toxicidade e resistência também têm efeitos significativos na terapia contra a giardíase (Krakovka *et al.*, 2022; Sabatke *et al.*, 2022).

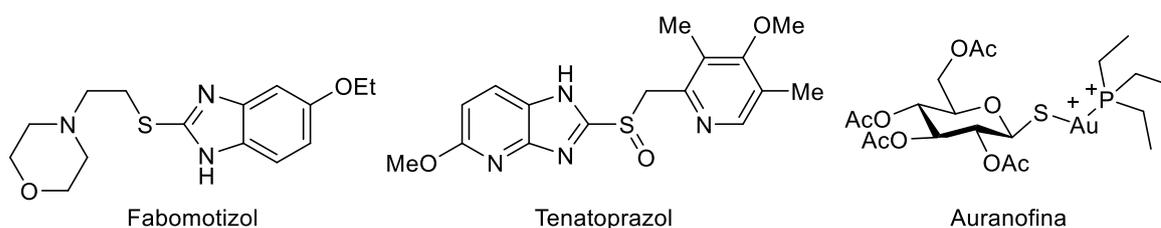
Figura 14. Representações estruturais de fármacos alternativos usados contra a giardíase.



Na literatura é relatada que a taxa de falhas para o tratamento de giardíase utilizando nitroimidazóis pode chegar até 45% dos casos, dependendo da região do mundo. Em países ocidentais estima-se que cerca de 20% dos casos apresentam algum nível de resistência ao tratamento da giardíase com fármacos nitroimidazólicos (Bourque *et al.*, 2022; Delaye *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2017; Krakovka *et al.*, 2022; Riches *et al.*, 2020). Em Cuba, por exemplo, estudos realizados entre 2009 e 2010 mostraram que as taxas de falha do tratamento com metronidazol é de até 15%, enquanto que a resistência por *G. intestinalis* atinge cerca de 4,3% dos casos nos Estados Unidos (Benchimol; Gadelha; De Souza, 2022; Cañete *et al.*, 2020).

Perante as problemáticas dos tratamentos disponíveis para a giardíase, nos últimos anos, algumas pesquisas estão sendo feitas na busca por novas substâncias que possam ser utilizadas contra *G. intestinalis*. Alguns compostos heterocíclicos, como o ansiolítico fabomotizol e o antiulceroso tenatoprazol (Figura 15) tiveram sua atividade giardicida avaliada e apresentaram bons resultados *in vitro* frente a cepas resistentes ao MTZ. No trabalho publicado por Pérez-Villanueva e colaboradores, os fármacos mostraram $IC_{50} = 0,05 \pm 0,002 \mu M$ e $0,059 \pm 0,006 \mu M$, respectivamente, valores estes trinta e sete vezes menores do que o obtido para o MTZ (Pérez-Villanueva *et al.*, 2021).

Figura 15. Representações estruturais de potenciais fármacos com atividade giardicida.

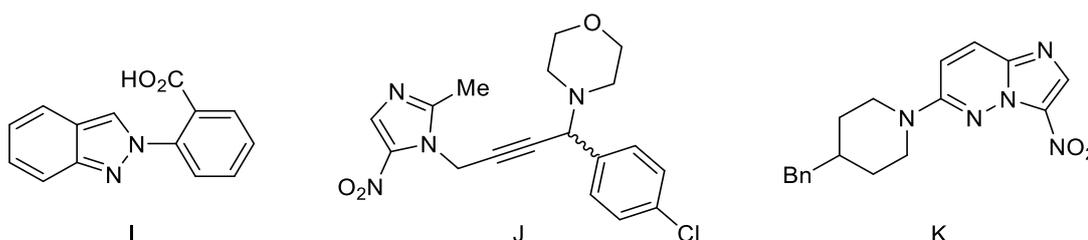


O dissulfiram (Figura 11) também mostrou uma atividade promissora tanto *in vitro* quanto *in vivo* frente ao *G. intestinalis*. Esse fármaco foi mais eficaz *in vitro* comparado com o MTZ, com $IC_{50} = 0,6-0,9 \mu M$, $MLC = 0,8-1,5 \mu M$ e $IS > 68$. No teste *in vivo* o dissulfiram eliminou a infecção em camundongos com uma taxa de falha de 20 a 40%. Além disso, foi ativo contra *G. intestinalis* resistentes ao MTZ (Galkin *et al.*, 2014; Riches *et al.*, 2020).

Outro fármaco disponível na terapêutica que está atualmente sob investigação como agente anti-giardíaco é o antirreumático auranofina (Figura 15). Estudos mostraram que embora o valor de IC_{50} tenha sido relativamente alto, de 4-6 μM , os ensaios clínicos de Fases I e IIa indicaram que a auranofina é tolerada como terapia de curto prazo em humanos, com uma administração de 6 mg/dia por 5 dias. No entanto, efeitos adversos, como diarreia, erupções cutâneas e anomalias hematológicas e proteinúria, foram observados em 46,7% dos pacientes. Desta forma, não prosseguiu para fases posteriores (Riches *et al.*, 2020; Thakur *et al.*, 2024).

Relativo as pesquisas envolvendo potenciais fármacos com ação giardicida, Rodríguez-Villar e colaboradores testaram vinte e dois compostos indazólicos, em que **I** (Figura 16) foi mais ativo *in vitro* contra *G. intestinalis*, com $IC_{50} = 0,023 \pm 0,009 \mu M$, valor este cinquenta e três vezes menor do que o apresentado pelo MTZ (Rodríguez-Villar *et al.*, 2021). No trabalho publicado por Behrouz e colaboradores, quinze compostos nitroimidazólicos foram submetidos a avaliação *in vitro* contra *G. intestinalis*, sendo o derivado **J** (Figura 16) o mais ativo, com um valor de IC_{50} duas vezes menor comparado com o do MTZ (MTZ: $IC_{50} = 0,34 \pm 0,07 \mu M$) (Behrouz *et al.*, 2022).

Figura 16. Representações estruturais de compostos sintéticos com potencial ação giardicida.



Substâncias imidazopiridazinas também têm sido avaliadas quanto a atividade giardicida. Por exemplo, Zheng e colaboradores sintetizaram dez derivados nitroimidazopiridazinas, em que **K** (Figura 16) foi o que apresentou melhor resultado,

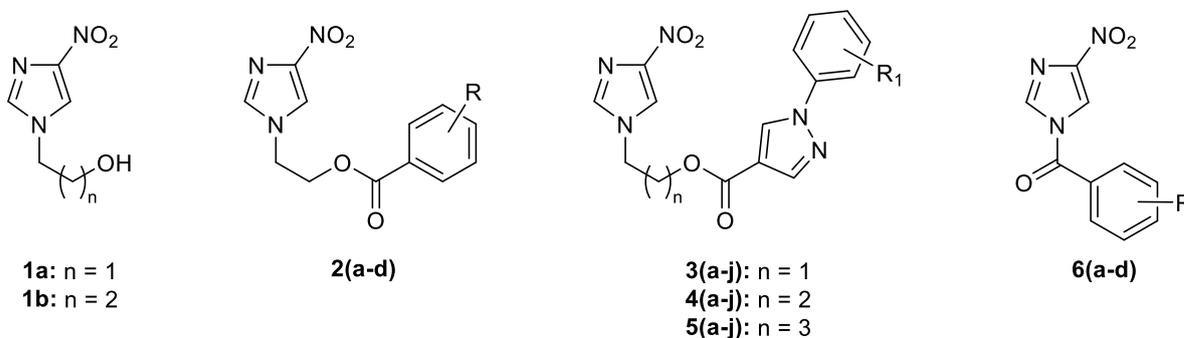
cujo IC_{50} foi de $0,5 \pm 0,1$ nM, valor este 1.600 vezes menor do que o apresentado pelo MTZ (Zheng *et al.*, 2022).

2 OBJETIVOS

O presente trabalho visa a síntese, purificação e caracterização de quarenta derivados nitroimidazólicos (Figura 17), contendo diferentes substituintes e grupos funcionais. Tem-se também como objetivo estudar a relação estrutura-atividade destes compostos e, principalmente, avaliar a influência do tamanho da cadeia carbônica e da presença dos grupos funcionais álcool, éster e amida ligados ao núcleo imidazol/pirazol, na atividade biológica.

Uma vez finalizada a etapa de síntese e caracterização, avaliar *in vitro* os derivados nitroimidazólicos quanto à atividade tricomonocida e giardicida, além da citotoxicidade. Ademais, realizar estudos de propriedades físico-químicas *in silico* e de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) dos compostos promissores.

Figura 17. Representações estruturais dos compostos planejados.



R = **a:** H, **b:** 4-Cl, **c:** 4-Me, **d:** 4-NO₂

R₁ = **a:** H; **b:** 3,4-diCl; **c:** 3,5-diCl; **d:** 3-Br; **e:** 3-Cl; **f:** 3-F; **g:** 4-Br; **h:** 4-Cl; **i:** 4-F; **j:** 4-OMe

3 JUSTIFICATIVAS

Conforme mencionado na seção 1, item 1.1, os heterociclos, sobretudo os azólicos, são de grande importância na química medicinal, visto que estão presentes nas estruturas de diversos compostos bioativos (De La Torre; Albericio, 2024; Gulcin *et al.*, 2022; Kamal; Kumar; Kumar, 2023). Os nitroimidazóis, por exemplo, representam uma importante classe de derivados heterocíclicos que possui um amplo espectro de ação, incluindo atividade antiparasitária, como detalhado no item 1.1.3 (Carvalho *et al.*, 2023; Gupta *et al.*, 2022; Oblokulov; Igamova, 2023; Serban, 2020).

De acordo com o que foi apresentado nos itens 1.2.1 e 1.3.1, as doenças parasitárias negligenciadas tricomoníase e giardíase são um grave problema de saúde pública, atingindo cerca de 156 e 200 milhões de pessoas no mundo, respectivamente (Hajare; Chekol; Chauhan, 2022; WHO, 2023). A quimioterapia para ambas as doenças, como mencionado nos itens 1.2.2 e 1.3.2, consiste basicamente no uso de compostos pertencentes a classe dos 5-nitroimidazóis, sendo o MTZ o fármaco de primeira escolha (Benchimol; Gadelha; De Souza, 2023; Kissinger *et al.*, 2022).

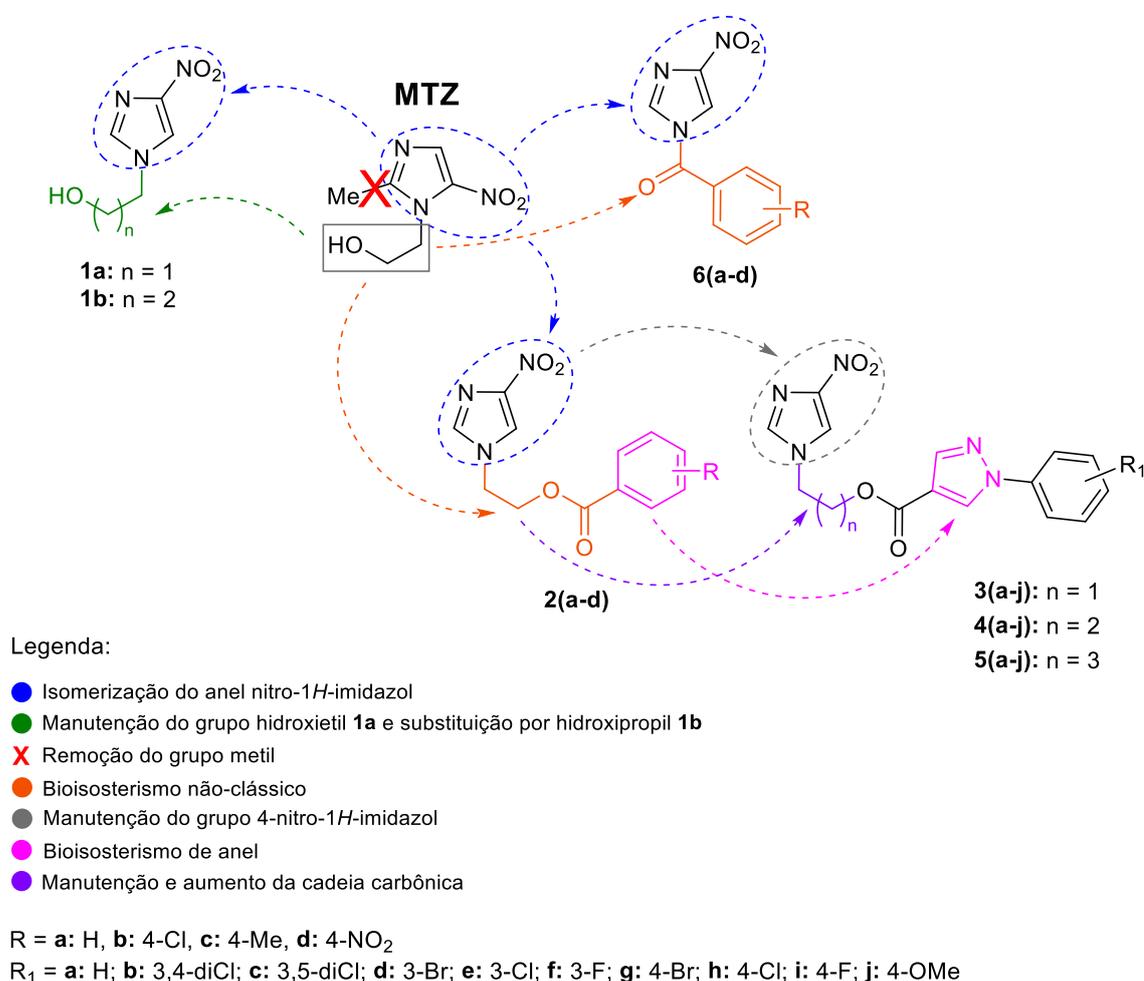
No entanto, a observação de efeitos adversos graves desse fármaco e, principalmente, relatos de parasitas *T. vaginalis* e *G. intestinalis* resistentes ao MTZ, tem mostrado a importância do planejamento e do desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais eficazes, menos tóxicos e acessíveis (Krakovka *et al.*, 2022; Muzny; Van Gerwen; Legendre, 2022; Seyedroudbari *et al.*, 2023).

Tendo em vista os resultados promissores das ações tricomonocida e giardicida de derivados nitroimidazólicos planejados a partir de modificações na estrutura do MTZ (Behrouz *et al.*, 2022; Chacon *et al.*, 2018; Mohammed; Haj, 2023; Rocha-Garduño *et al.*, 2020), como salientado no item 1.1.3, neste trabalho planejou-se a obtenção e avaliação da atividade antiparasitária de 40 compostos nitroimidazólicos. Os planejamentos moleculares das substâncias desejadas foram feitos a partir de modificações na estrutura do MTZ, utilizando ferramentas da química medicinal.

Portanto, primeiramente, idealizou-se a síntese de dois compostos 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1*H*-imidazóis **1(a,b)** partindo da remoção do grupo metil do MTZ (Figura 18), isomerização do grupo nitroimidazol de 5-nitro-1*H*-imidazol para 4-nitro-1*H*-imidazol, mantendo-se o grupo hidroxietil para **1a**, além de substituir o grupo hidroxietil por hidroxipropil para **1b**. Para a obtenção dos quatro derivados inéditos

benzoatos de 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etila **2(a-d)** planejou-se a substituição do grupo hidroxietil do MTZ por benzoato de etila, utilizando a estratégia de bioisosterismo não-clássico, além da isomerização do anel nitroimidazólico e da remoção do grupo metil (Figura 18).

Figura 18. Planejamentos moleculares dos derivados propostos a partir da estrutura do MTZ.



Os trinta derivados inéditos 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de (4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)alquila **3(a-j)**, **4(a-j)** e **5(a-j)** foram planejados com base em um bioisosterismo de anel, substituindo o anel benzênico por pirazol, além da manutenção e do aumento da cadeia carbônica: n = 1 para **3(a-j)**, n = 2 para **4(a-j)** e n = 3 para **5(a-j)**. Nas três séries, o grupo 4-nitro-1*H*-imidazol foi preservado (Figura 18). A escolha do núcleo pirazólico nas séries supracitadas foi baseada na sua importância como grupo farmacofórico, uma vez que está presente em substâncias com amplo espectro de ação, incluindo tricomonocida, como detalhado no item 1.1.3, e nos resultados promissores de atividade antifúngica, anticoagulante e antiparasitária dos derivados híbridos recentemente sintetizados e avaliados pelo nosso grupo de

pesquisa (Lara *et al.*, 2022; Lourenço *et al.*, 2019; Monteiro *et al.*, 2019; Orlando *et al.*, 2021; Quejada *et al.*, 2022).

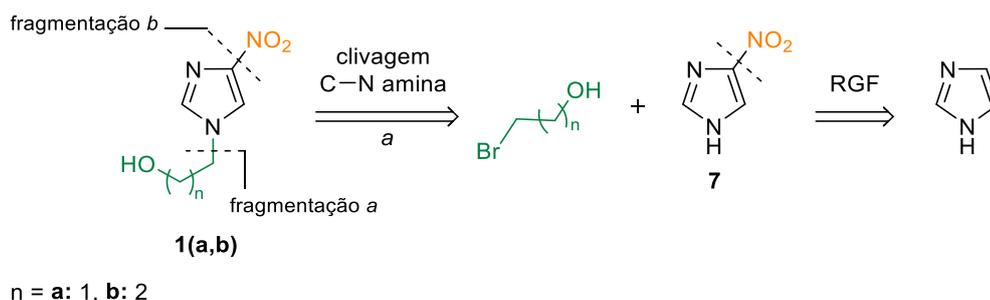
Por fim, para a síntese das quatro substâncias (4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)arilmetanona **6(a-d)**, sendo três inéditas, idealizou-se a substituição do grupo hidroxietil do MTZ pelo grupo arilacil, utilizando novamente a estratégia de bioisosterismo não-clássico, a isomerização do núcleo nitroimidazol, além da remoção do grupo metil (Figura 18).

Apesar da resistência adquirida dos protozoários *T. vaginalis* e *G. intestinalis* frente ao MTZ, decidiu-se manter o grupo nitro em todas as séries mencionadas, visto que os nitroimidazóis se mostraram nas últimas décadas altamente eficazes como agentes antibacterianos e, principalmente, antiparasitários (Carvalho *et al.*, 2023; Gupta *et al.*, 2022). Além disso, o mecanismo de ação dessa classe já é conhecido e amplamente difundido (item 1.1.3, Esquema 16) (Navarro-Peñaloza *et al.*, 2023; Rice; Long; King, 2021). Outro fator pertinente que favorece a manutenção do grupo nitro é que as modificações estruturais em fármacos já conhecidos são vantajosas para a obtenção de derivados mais eficazes e menos tóxicos, uma vez que a descoberta e o desenvolvimento de novas classes são mais difíceis e custosos (Chacon *et al.*, 2018; Navarro-Peñaloza *et al.*, 2023; Rice; Long; King, 2021).

4 RETROANÁLISES E PLANOS DE SÍNTESE

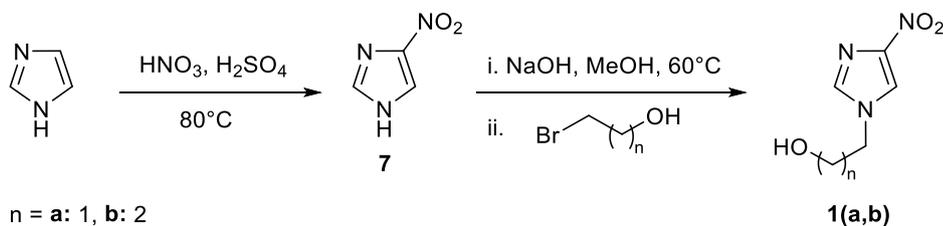
Conforme mostrado no esquema 17, as moléculas-alvo **1(a,b)** possuem duas fragmentações relevantes: uma desconexão da ligação C–N (*a*) e a remoção de grupo funcional (RGF) (*b*). A abordagem retrossintética de **1(a,b)** foi fundamentada, inicialmente, na fragmentação (*a*), na qual a desconexão da ligação entre o átomo de carbono do fragmento alquila e N-1 remete ao composto **7** e aos bromoalquilálcoois. Em seguida, a RGF em **7** gera o material de partida 1*H*-imidazol.

Esquema 17. Análise retrossintética dos derivados **1(a,b)**.



Segundo essa abordagem, os derivados **1(a,b)** podem ser sintetizados em duas etapas (Esquema 18). A primeira se refere a reação de nitração utilizando como reagentes o composto 1*H*-imidazol, ácido nítrico (HNO₃) e ácido sulfúrico (H₂SO₄), para a obtenção de **7**. Na segunda, inicialmente, ocorre uma reação ácido-base entre o composto **7** e hidróxido de sódio (NaOH) e, posteriormente, o intermediário 4(5)-nitroimidazolato formado reagirá com os bromoalquilálcoois correspondentes para gerar os produtos desejados **1(a,b)**.

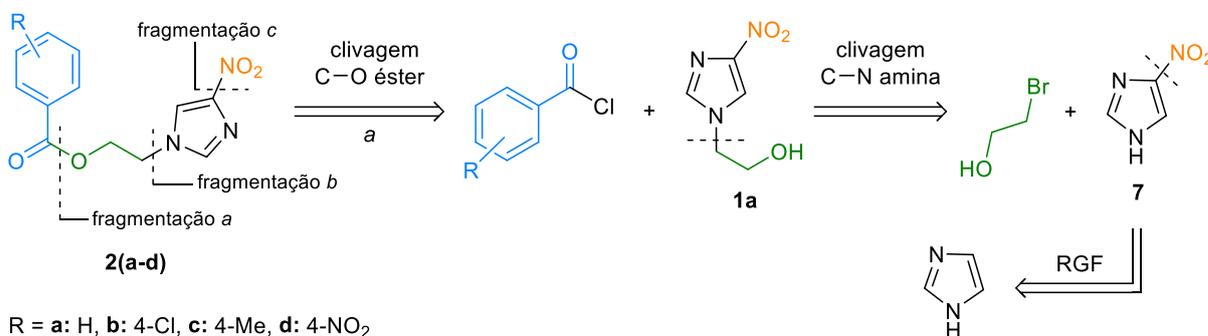
Esquema 18. Plano de síntese para os derivados **1(a,b)**.



De acordo com a análise retrossintética demonstrada no esquema 19, os derivados **2(a-d)** possuem três grupos funcionais em sua estrutura: éster (*a*), amina (*b*) e nitro (*c*). Se primeiro houvesse a RGF (*c*), a construção dos benzoatos propostos seria comprometida, uma vez que remeteria a problemas de regioselectividade (pode ser difícil controlar a nitração seletiva na presença do anel benzênico). Dessa forma, as desconexões (*a*) e (*b*) são as mais adequadas. Entre as duas possibilidades, optou-

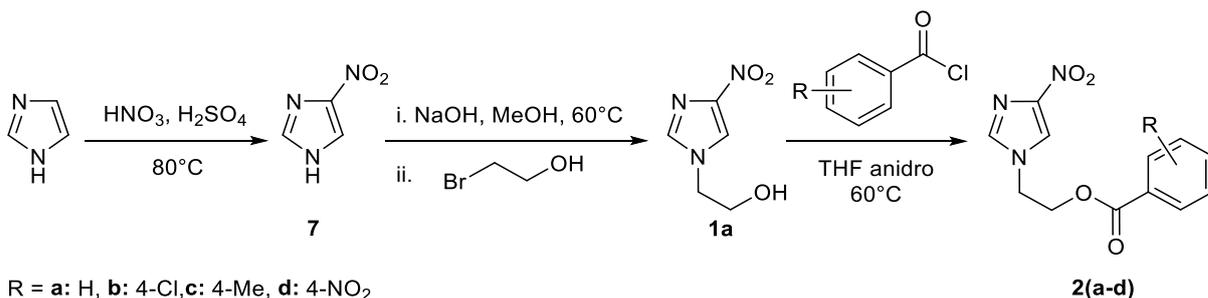
se pela fragmentação (a), que gera os cloretos de benzoila e o intermediário 1-(2-hidroxiethyl)-4-nitro-1*H*-imidazol **1a**. Como **1a** apresenta um fragmento alquila no N-1, a desconexão da ligação C–N do grupo amina remete ao 2-bromoetan-1-ol e ao composto **7**. Por fim, a RGF de **7** produz 1*H*-imidazol.

Esquema 19. Análise retrossintética para os derivados **2(a-d)**.



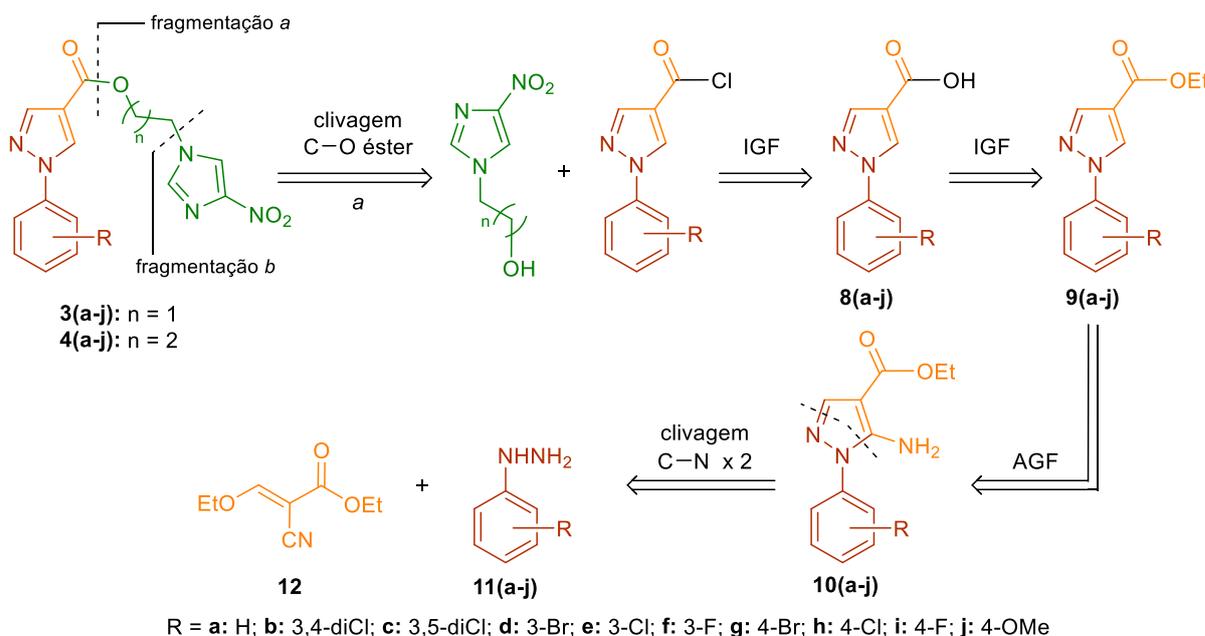
Portanto, os derivados **2(a-d)** podem ser obtidos a partir de três etapas (Esquema 20). As etapas para a síntese dos intermediários **7** e **1a** foram apresentadas no plano de síntese dos derivados **1(a,b)** (Esquema 18). Na etapa seguinte, o derivado **1a** reagirá com os cloretos de ácido correspondentes, na presença de tetra-hidrofurano (THF) anidro, a 60°C, para produzir os produtos desejados **2(a-d)**.

Esquema 20. Plano de síntese para os derivados **2(a-d)**.



De acordo com a retroanálise apresentada no esquema 21, existem duas desconexões plausíveis para as moléculas-alvo **3(a-j)** e **4(a-j)**: uma no grupo éster (a) ou uma na amina (b). Entre as duas diretrizes decidiu-se, para ambas as séries, pela fragmentação (a), para gerar 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1*H*-imidazóis e os cloretos de ácido correspondentes que, a partir da interconversão de grupo funcional (IGF) remete aos ácidos carboxílicos **8(a-j)**, seguido de uma segunda IGF gera os ésteres **9(a-j)**. A adição de grupo funcional (AGF) à **9(a-j)** gera os intermediários-chave **10(a-j)** e, por fim, as desconexões de duas ligações C–N do anel pirazólico remete às matérias-primas arilhidrazinas **11(a-j)** e ao (*E*)-2-ciano-3-acrilato de etila **12**.

Esquema 21. Análise retrossintética dos derivados **3(a-j)** e **4(a-j)**.

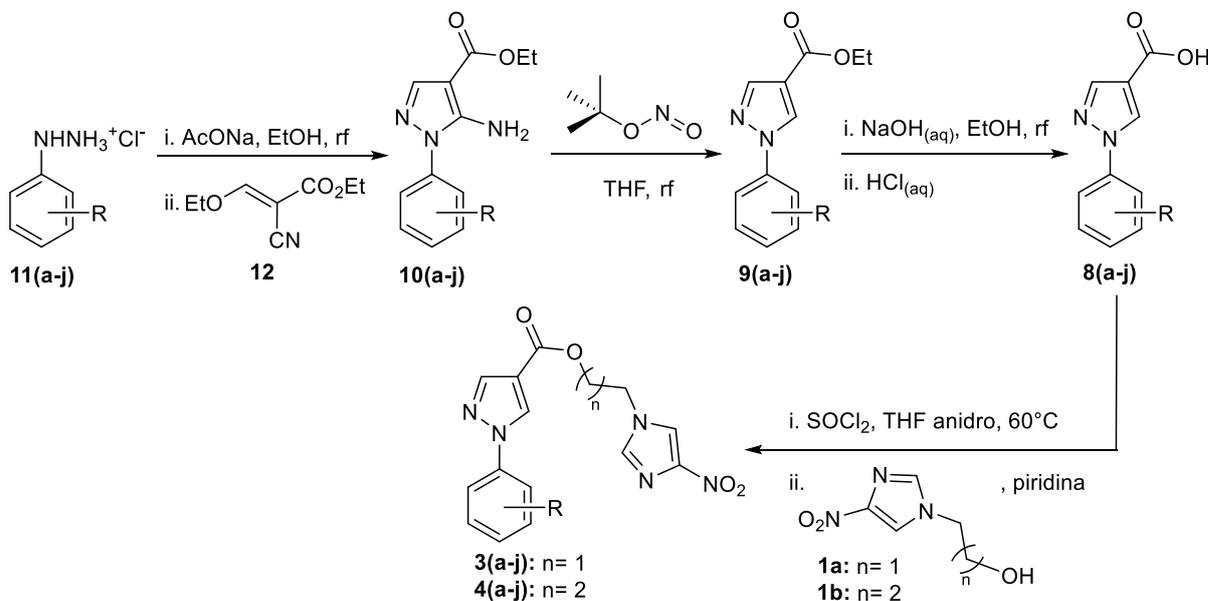


Dessa forma, a primeira etapa do plano de síntese dos derivados **3(a-j)** e **4(a-j)** envolve uma reação ácido-base entre os cloridratos de arilhidrazina **11(a-j)** e acetato de sódio (AcONa), na presença de etanol (EtOH), em refluxo e, posteriormente, com a adição de (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etila **12**, os intermediários-chave **10(a-j)** serão obtidos (Esquema 22). Em seguida, **10(a-j)** reagirão com nitrito de *t*-butila e THF para promover a desaminação aprótica e gerar os intermediários desejados **9(a-j)**. Na próxima etapa, os derivados **8(a-j)** serão sintetizados por meio de uma hidrólise básica realizada em **9(a-j)** utilizando solução aquosa de NaOH, seguida de neutralização com ácido clorídrico (HCl) diluído. Por fim, na última etapa **8(a-j)** reagirão com cloreto de tionila (SOCl₂), para gerar os intermediários cloretos de ácido, que ao reagirem com 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1*H*-imidazol **1a** ou **1b**, na presença de piridina, produzirão os produtos desejados **3(a-j)** e **4(a-j)**, respectivamente.

No planejamento das substâncias **5(a-j)** existem duas possibilidades principais de desconexão (*a* e *b*) (Esquema 23). A retroanálise a partir da fragmentação (*b*) dá-se início com a desconexão da ligação C–N do grupo amina, o que gera 4-nitro-1*H*-imidazol e 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 4-clorobutyla **14(a-j)**. Outra desconexão é necessária, no entanto da ligação C–O do grupo éster de **14(a-j)**, produzindo 4-clorobutan-1-ol e os cloretos de ácidos correspondentes. Conforme discutido anteriormente, duas IGFs são necessárias para remeter primeiro aos ácidos carboxílicos **8(a-j)** e, posteriormente, aos ésteres **9(a-j)**. Uma AGF à **9(a-j)** gera **10(a-j)**

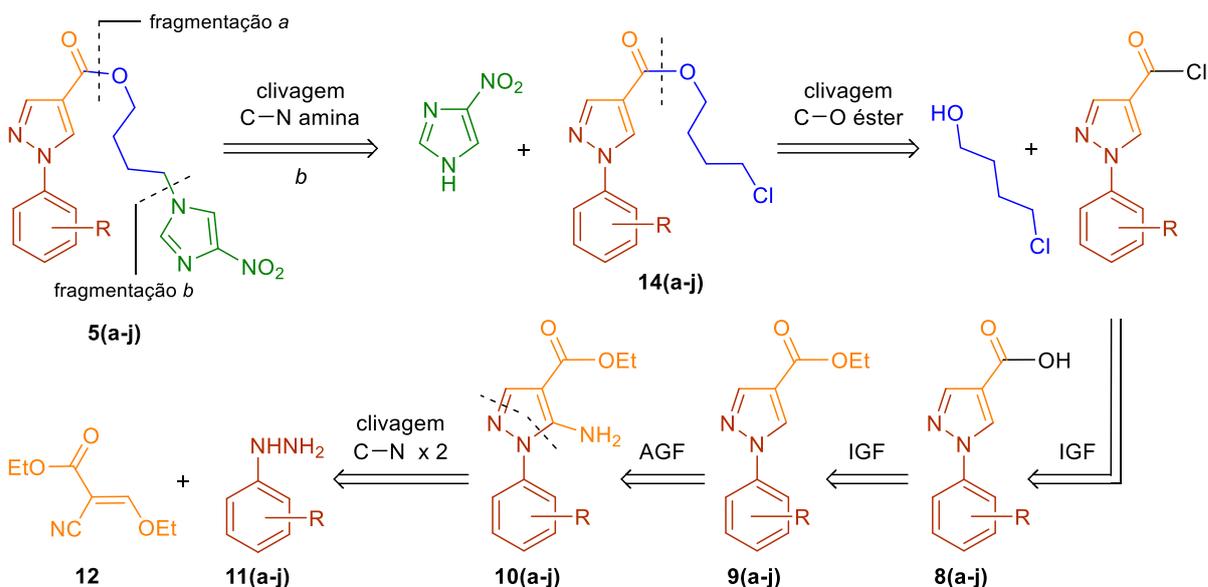
que, com a desconexão de duas ligações C–N do pirazol produz as matérias-primas **11(a-j)** e **12**.

Esquema 22. Plano de síntese dos derivados **3(a-j)** e **4(a-j)**.



R = a: H; b: 3,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3-Br; e: 3-Cl; f: 3-F; g: 4-Br; h: 4-Cl; i: 4-F; j: 4-OMe

Esquema 23. Análise retrossintética dos derivados **5(a-j)**.

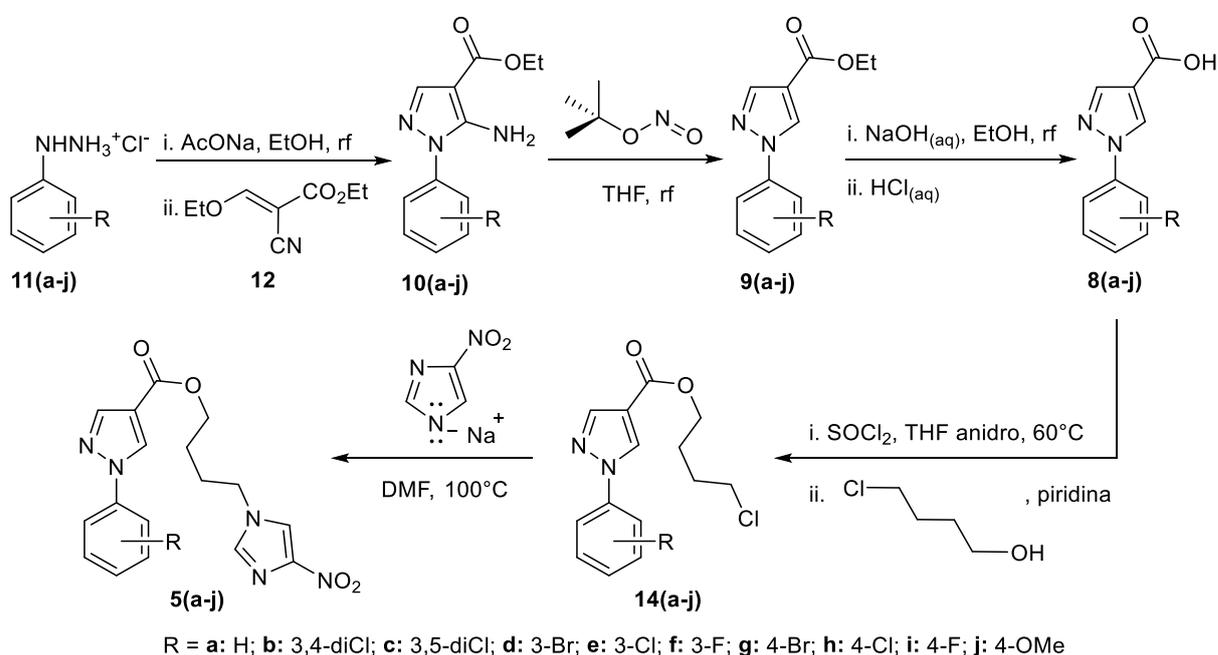


R = a: H; b: 3,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3-Br; e: 3-Cl; f: 3-F; g: 4-Br; h: 4-Cl; i: 4-F; j: 4-OMe

Dessa forma, um plano de síntese proposto para a obtenção de **5(a-j)** está demonstrado no esquema 24. As etapas de síntese até a formação dos intermediários-chave **8(a-j)** foram mostradas no plano de síntese dos derivados **3(a-j)** e **4(a-j)** (Esquema 22). Na etapa seguinte, os derivados **8(a-j)** reagirão com SOCl₂, em THF

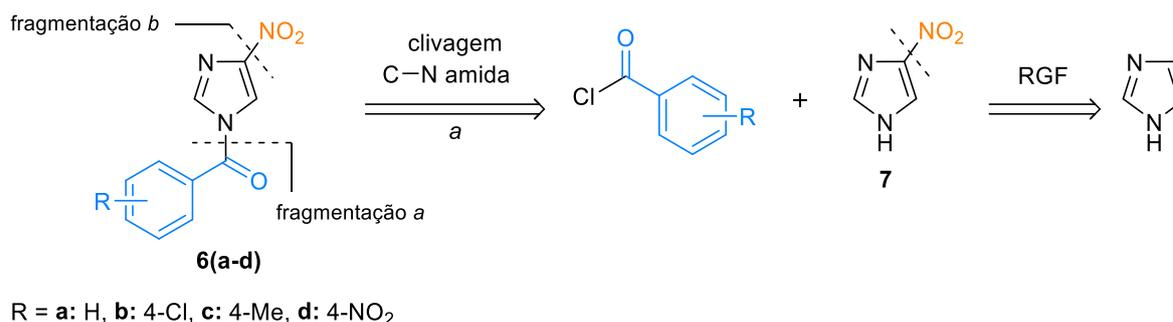
anidro, a 60°C para formar os intermediários cloretos de ácido que, após a adição de 4-clorobutan-1-ol, na presença de piridina, gerará os intermediários-chave **14(a-j)**. Por fim, os derivados **14(a-j)** reagirão com 4(5)-nitroimidazolato de sódio, na presença de *N,N*-dimetilformamida (DMF), a 100°C, para produzir os produtos desejados **5(a-j)**.

Esquema 24. Plano de síntese para a obtenção dos derivados **5(a-j)**.



Tendo em vista que as moléculas-alvo **6(a-d)** apresentam duas desconexões relevantes (*a* e *b*), como já mencionado é mais coerente iniciar pela fragmentação (*a*), visto que partindo de (*b*) remeteria a problemas de regioseletividade (Esquema 25). Portanto, a desconexão da ligação C–N do grupo amida (*a*) remete aos cloretos de ácido correspondentes e ao intermediário **7** que, a partir de uma RGF gera 1*H*-imidazol.

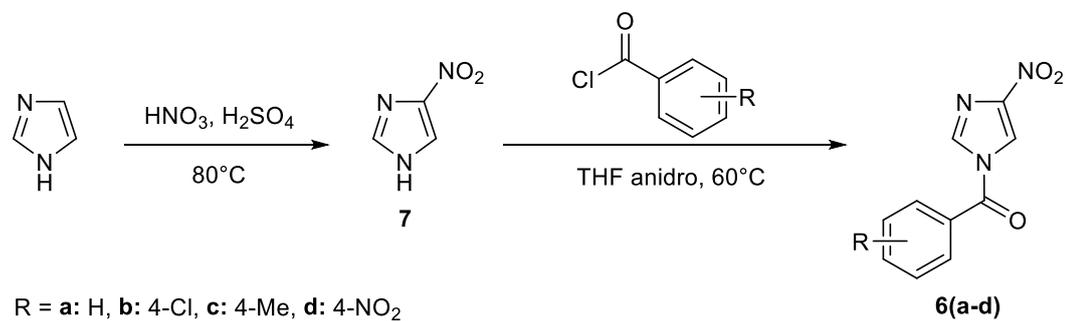
Esquema 25. Análise retrossintética dos derivados **6(a-d)**.



Desse modo, os derivados **6(a-d)** podem ser sintetizados em duas etapas (Esquema 26). A primeira consiste na reação de nitração de 1*H*-imidazol para a

obtenção de **7** que, na segunda etapa, reagirá com os cloretos de benzoila correspondentes, na presença de THF anidro, a 60°C, para gerar os produtos **6(a-d)**.

Esquema 26. Plano de síntese dos compostos **6(a-d)**.



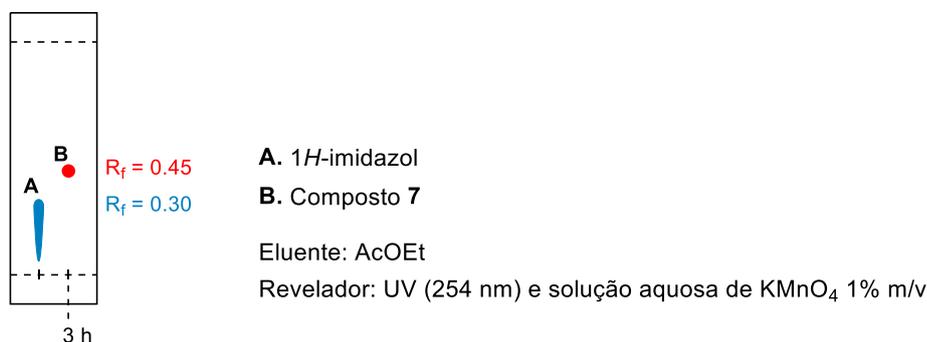
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS 1-(HIDROXIALQUIL)-4-NITRO-1H-IMIDAZÓIS **1(a,b)**

5.1.1 Síntese do intermediário-chave 4-nitro-1H-imidazol **7**

De acordo com a metodologia descrita na seção 6, item 6.1.1, o composto 4-nitro-1H-imidazol **7** foi obtido por meio de uma reação de nitração do 1H-imidazol, utilizando uma mistura de ácido nítrico e ácido sulfúrico. A evidência do término da reação se deu a partir da análise de cromatografia em camada delgada (CCD) (Figura 19), na qual verificou-se o consumo total da matéria-prima 1H-imidazol (R_f 0,30) e a provável formação do produto **7** (R_f 0,45) após 3 h de reação.

Figura 19. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do composto **7**.

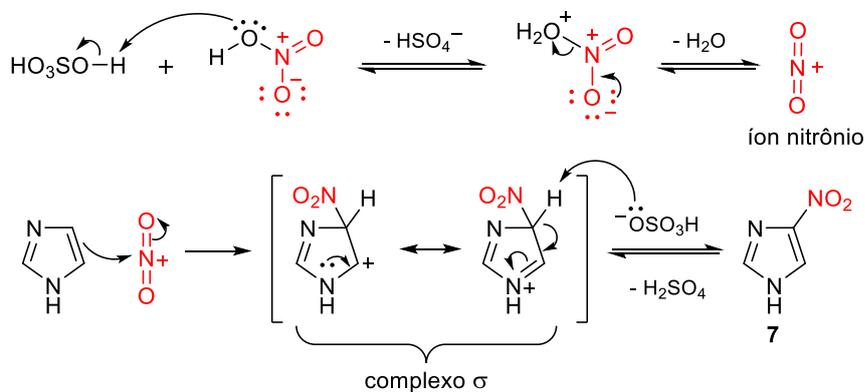


O mecanismo de reação para a obtenção de **7** consiste, inicialmente, em uma reação de transferência de próton entre o ácido sulfúrico e o ácido nítrico, gerando o nitrooxônio, que ao eliminar uma molécula de água forma o íon nitrônio (NO_2^+) (Esquema 27). Posteriormente, o íon nitrônio formado atua como eletrófilo da reação, reagindo com 1H-imidazol para formar o intermediário imidazólio (complexo σ) estabilizado por ressonância. Na última etapa, o íon imidazólio sofre uma reação ácido-base para regenerar a aromaticidade do sistema, gerando assim o composto 4-nitro-1H-imidazol **7**, além da regeneração do ácido sulfúrico (Solomons; Fryhle; Snyder, 2018). É importante destacar que foi representado no esquema 27 somente o isômero 4-nitro, uma vez que segundo cálculos computacionais esse é o composto favorecido (Tolomeu; Fraga, 2023). Além disso, do ponto de vista experimental, conforme discutido a seguir, foi confirmada a formação majoritária deste isômero.

O intermediário-chave **7** foi obtido como um sólido de coloração bege claro com rendimento de 48%. A faixa de fusão experimental de 341-344°C apresentou diferença em relação ao valor descrito na literatura (311-312°C) (Shirvani *et al.*, 2020). Um dos

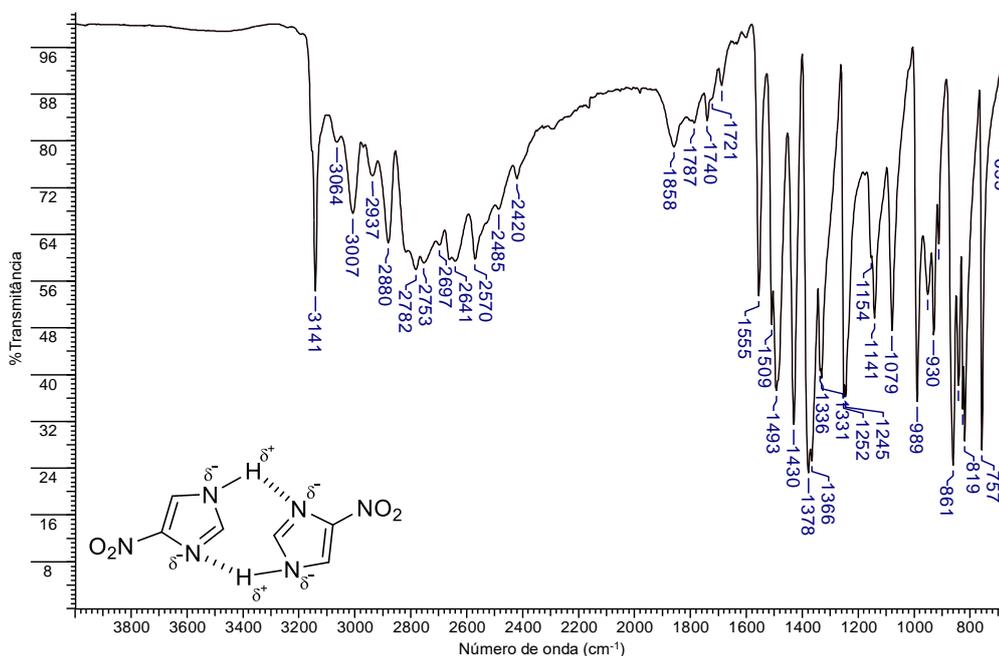
motivos dessa diferença pode estar relacionado com a forma como o sólido foi cristalizado (arranjo cristalino), que é influenciado pelas técnicas de purificação e cristalização utilizadas.

Esquema 27. Mecanismo da reação de obtenção do intermediário-chave 7.



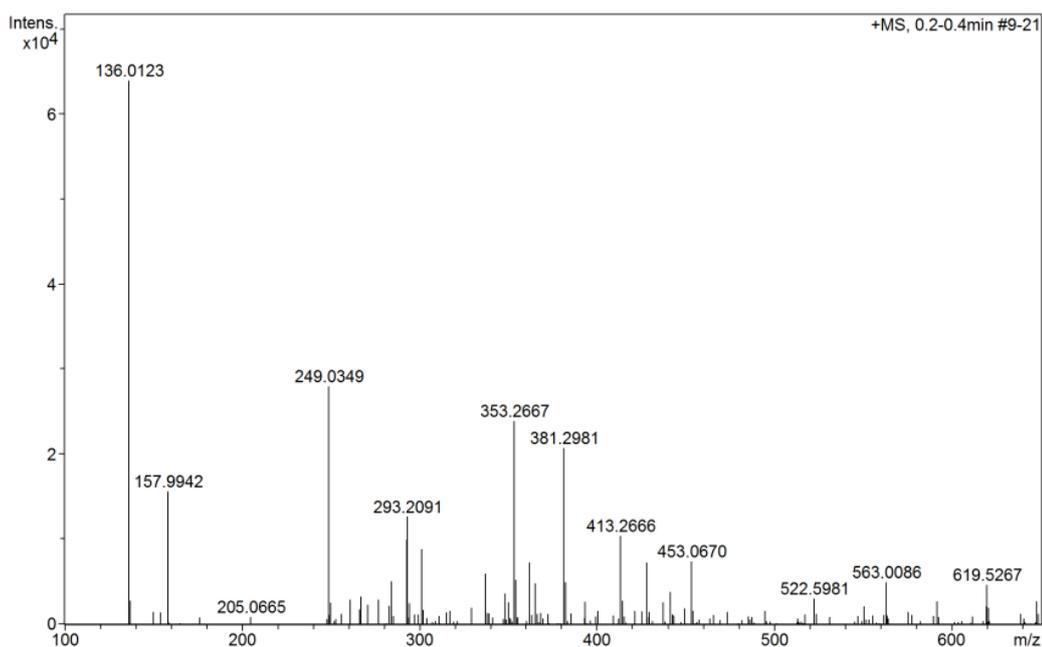
O espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) (Figura 20) mostra bandas características do grupo nitro (NO_2), sendo uma em 1493 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico e outra em 1378 ou 1366 cm^{-1} relativa ao estiramento simétrico da ligação $\text{N}=\text{O}$. Também foi possível identificar a banda referente à deformação angular do grupo nitro em 861 cm^{-1} . O estiramento $\text{N}-\text{H}$ foi atribuído a uma banda larga e serrilhada, típica de sistemas contendo imidazol, entre 3141 e 2420 cm^{-1} . Essa característica está relacionada à forte ligação de hidrogênio presente no dímero no estado sólido. Além disso, foi possível observar bandas típicas de estiramento de sistema aromático em 1555 e 1509 cm^{-1} .

Figura 20. Espectro de absorção na região do infravermelho do composto 7.



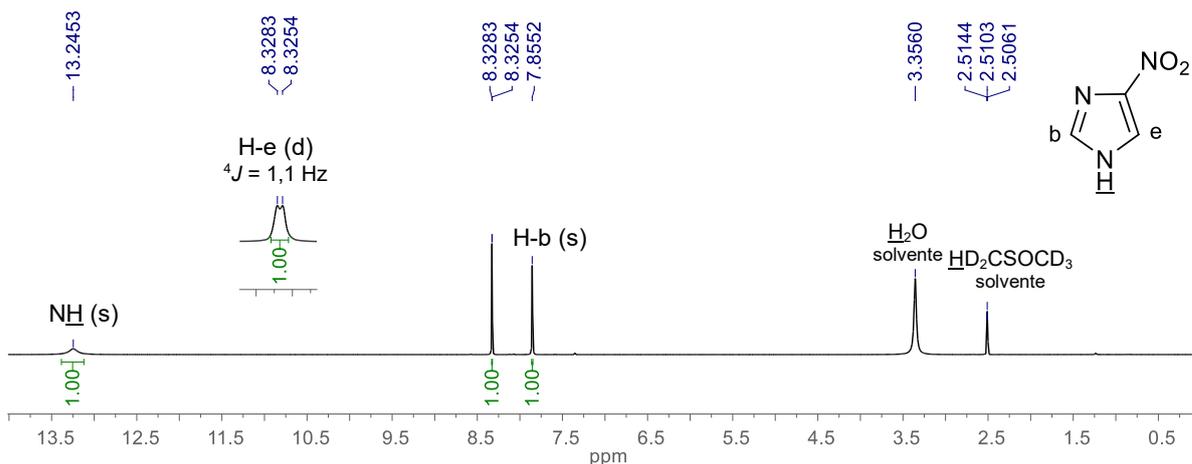
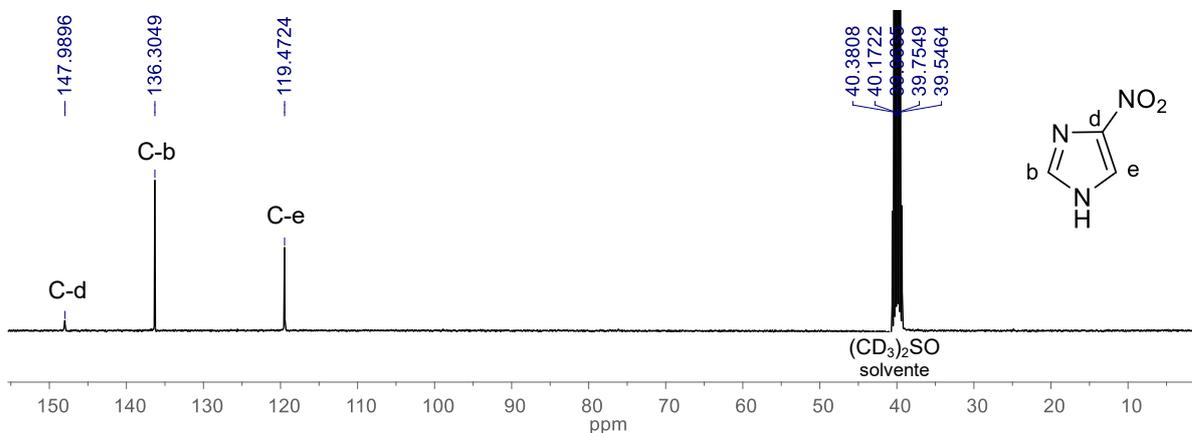
A análise de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) (Figura 21), realizada no modo positivo, confirmou a fórmula molecular do composto **7**. O espectro apresentou o pico do íon molecular relativo à molécula cationizada com sódio $[M+Na]^+$ com razão m/z de 136,0123 (erro: 0,0 ppm). Além disso, foram identificados diversos picos que são relacionados às contaminações que podem estar presentes no equipamento (Keller *et al.*, 2008).

Figura 21. Espectro de massas de alta resolução do intermediário-chave **7**.



A estrutura da substância **7** foi confirmada por meio das análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Nos espectros foi possível identificar sinais na região característica de átomos de hidrogênio e de carbono aromáticos, além do sinal relativo ao próton ligado ao átomo de nitrogênio (NH).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 22), ao átomo de hidrogênio e do anel imidazólico foi atribuído o sinal duplete (d) em 8,32 ppm ($^4J = 1,1$ Hz). Não foi observado o desdobramento do sinal relativo ao próton b em um duplete, sendo atribuído ao sinal simpleto (s) em 7,85 ppm. O sinal simpleto alargado (*broad*), típico de ligações N–H, em 13,24 ppm foi associado ao próton ligado diretamente ao átomo de nitrogênio do anel imidazólico (NH). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), os átomos de carbono b e e foram atribuídos aos sinais em 136,3 e 119,5 ppm, respectivamente. O sinal relativo ao átomo de carbono d, o qual o grupo NO_2 está diretamente ligado, foi atribuído ao sinal com maior deslocamento químico: 148,0 ppm.

Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do intermediário **7** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).**Figura 23.** Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário **7** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

5.1.2 Síntese dos derivados 1-(hidroxialquil)-1*H*-imidazóis **1(a,b)**

Conforme metodologia relatada no item 6.1.2, os derivados 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1*H*-imidazóis **1(a,b)** foram sintetizados a partir da reação de substituição nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ entre o composto **7** e os bromoálcoois 2-bromoetan-1-ol ou 3-bromopropan-1-ol. A análise de CCD (Figura 24) do derivado **1a**, por exemplo, mostrou a obtenção de uma mistura entre a matéria-prima **7** (R_f 0,68) e mais dois produtos (R_f 0,58 e 0,45). O mesmo padrão foi observado na CCD do derivado **1b**, no entanto os R_f 's referentes ao produto de interesse e ao subproduto ficaram bem mais próximas. Dessa forma, os compostos **1(a,b)** foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna, conforme procedimento detalhado no item 6.1.2.

Após o processo de purificação, os derivados **1(a,b)** (R_f 0,45) foram obtidos como sólidos brancos com rendimentos de 65 e 47%, respectivamente. As faixas de fusão experimentais foram muito próximas das descritas na literatura (Tabela 1).

Figura 24. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do derivado **1a**.

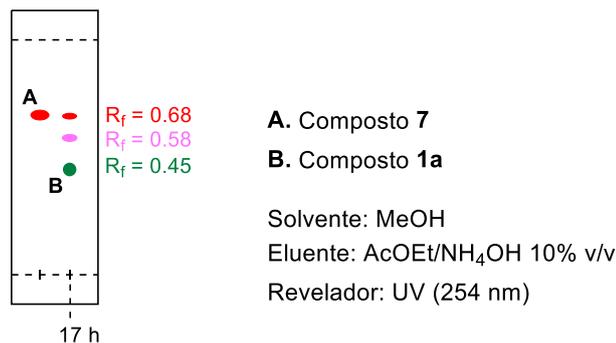


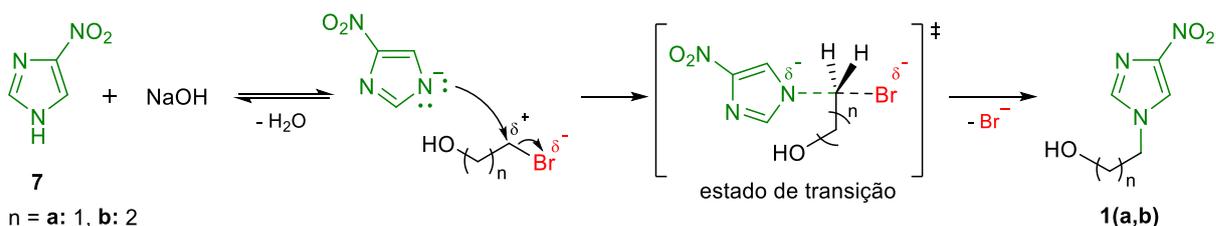
Tabela 1. Dados gerais dos derivados **1(a,b)**.

Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C)	
				Literatura	Experimental
1a n = 1	65%	sólido	branco	117-118 ^a	120-125
1b n = 2	47%	sólido	branco	85-87 ^b	90-95

^a Sehgal; Agrawal, 1978. ^b Jadhav *et al.*, 2015.

O mecanismo da reação para a obtenção dos derivados **1(a,b)** se inicia com a reação ácido-base entre o composto **7** e hidróxido de sódio, gerando 4-nitroimidazolato de sódio e água (Esquema 28). Quando o bromoálcool é adicionado ao meio reacional, ocorre uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), na qual o íon 4-nitroimidazolato (nucleófilo) se liga ao átomo de carbono eletrofílico do bromoálcool *anti* (180°) ao átomo de bromo (grupo de saída). O estado de transição apresenta uma geometria bipirâmide trigonal, na qual o nucleófilo e o átomo de bromo estão ligados parcialmente e de forma simultânea ao átomo de carbono que sofre a substituição. Conforme o nucleófilo forma a ligação Nu^{δ-}-C e a clivagem heterolítica entre C-Br^{δ-} acontece, os produtos **1(a,b)** são obtidos.

Esquema 28. Mecanismo para a obtenção dos derivados **1(a,b)**.



Para confirmar a obtenção dos derivados **1(a,b)**, os compostos foram caracterizados por FT-IR, HRMS e RMN de ¹H e ¹³C. Nos espectros de infravermelho

(Apêndice A, Espectros 1 e 2) foi identificada uma banda larga em 3264 e 3332 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação O–H do grupo álcool (Tabela 2). As bandas na região de 3154 a 3081 cm^{-1} são referentes aos estiramentos das ligações C–H para átomos de carbono sp^2 , enquanto que as bandas entre 2974 e 2851 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C–H para carbono sp^3 . Também foram observadas as bandas reativas aos estiramentos da ligação N=O do grupo NO_2 , sendo o assimétrico em 1498 e 1488 cm^{-1} e o simétrico em 1394 e 1388 cm^{-1} .

Tabela 2. Principais absorções na região do infravermelho para **1(a,b)**.*

Ligação química		O–H	C–H sp^2	C–H sp^3	N=O	
Modo vibracional		ν	ν	ν	ν_{as}	ν_s
1a	n = 1	3264	3119	2947-2876	1488	1388
1b	n = 2	3332	3154-3081	2974-2851	1498	1394

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

Por meio das análises de HRMS (Apêndice B, Espectros 3 e 4), obtidas no modo positivo, as fórmulas moleculares dos derivados **1(a,b)** foram confirmadas (Tabela 3). Para ambas as substâncias, o pico do íon molecular foi identificado com m/z relativo à espécie cationizada com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$ com erros de 1,1 e 1,5 ppm para **1a** e **1b**, respectivamente. No espectro de **1a** também foi identificado um pico com baixa intensidade referente a espécie protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ com m/z de 158,0566 (erro: 0,0 ppm). Alguns picos relativos a contaminantes que podem estar presentes no equipamento também foram observados no espectro de **1a**, como por exemplo, o agente desmoldante erucamida com m/z de 360,3238 (erro: 0,3 ppm), além do plastificante ftalato de diisocila com m/z de 413,2664 (m/z teórico: 413,2662; erro: 0,5 ppm) (Keller *et al.*, 2008).

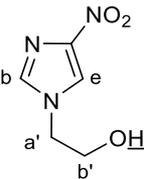
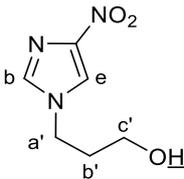
Tabela 3. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **1(a,b)**.

Derivado	Íon	m/z teórico	m/z experimental	Erro (ppm)
1a	$[\text{M}+\text{H}]^+$	158,0566	158,0566	0,0
	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	180,0385	180,0383	1,1
1b	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	194,0542	194,0539	1,5

As estruturas dos derivados **1(a,b)** foram elucidadas por meio das análises de RMN de ^1H e ^{13}C (Apêndice C, Espectros 5 a 8). Nos espectros de RMN de ^1H (Tabela 4), aos sinais dupletos em 7,82 e 7,86 ppm foram associados os átomos de hidrogênio do anel imidazólico H-b, enquanto H-e aos sinais dupletos em 8,36 e 8,42 ppm,

respectivamente, com $^4J = 1,3$ Hz. Para **1a**, aos átomos de hidrogênio metilênicos a' e b' foram atribuídos os sinais triplete (t) (4,11 ppm) e quadruplete (qd) (3,71 ppm), respectivamente, ambos com $^3J = 5,2$ Hz. No caso da substância **1b**, que contém três grupos metilênicos, aos prótons a', c' e b' foram atribuídos os sinais triplete (4,13 ppm), quadruplete (3,39 ppm) e quintuplete (qt) (1,92 ppm), com $^3J = 7,0, 5,6$ e $6,5$ Hz, respectivamente. Os sinais tripletos em 5,07 ppm ($^3J = 5,2$ Hz) e 4,68 ppm ($^3J = 4,9$ Hz) foram associados ao átomo de hidrogênio do grupo OH.

Tabela 4. Dados das análises de RMN de ^1H dos derivados **1(a,b)** (400 MHz, DMSO- d_6).

H		
δ ppm (multiplicidade, J Hz, integração)		
b	7,82 (d, 1,3, 1H)	7,86 (d, 1,3, 1H)
e	8,36 (d, 1,3, 1H)	8,42 (d, 1,3, 1H)
a'	4,11 (t, 5,2, 2H)	4,13 (t, 7,0, 2H)
b'	3,71 (qd, 5,2, 2H)	1,92 (qt, 6,5, 2H)
c'	–	3,39 (qd, 5,6, 2H)
OH	5,07 (t, 5,2, 1H)	4,68 (t, 4,9, 1H)

A fim de realizar as atribuições para os acoplamentos de prótons do imidazol e, por consequência, confirmar a posição do grupo NO_2 , foi realizado o experimento de espectroscopia de correlação bidimensional homonuclear (COSY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$) para o derivado **1a**. No espectro representado na figura 25, foi observada a correlação entre os prótons metilênicos (a' e b') em **B** e entre o átomo de hidrogênio do grupo OH e os prótons a' e b' (**A** e **E**). Observa-se também que o próton b correlaciona com o átomo de hidrogênio e em **F**. Por fim, o átomo de hidrogênio a' correlaciona com os prótons e e b (**C** e **D**), confirmando que o grupo NO_2 está ligado ao átomo de carbono d (posição 4).

Com o intuito de confirmar as atribuições de acoplamento de átomos de hidrogênio vizinhos, a substância **1a** foi submetida ao experimento de correlação bidimensional heteronuclear HMBC ($^1\text{H} \times ^{15}\text{N}$). Uma vez que **1a** apresenta dois átomos de nitrogênio em sua estrutura, no espectro apresentado na figura 26, foi identificado que o sinal em 181,4 ppm é relativo ao átomo de nitrogênio a em consequência da correlação com os sinais em 3,71, 4,11, 7,82 e 8,36 ppm que são referentes aos

prótons metilênicos b' e a' e metínicos b e e, respectivamente. Por fim, o sinal em 252,7 ppm se refere ao átomo de nitrogênio c em decorrência da correlação com o sinal relativo a H-b (7,82 ppm).

Figura 25. Mapa de correlação COSY de **1a**.

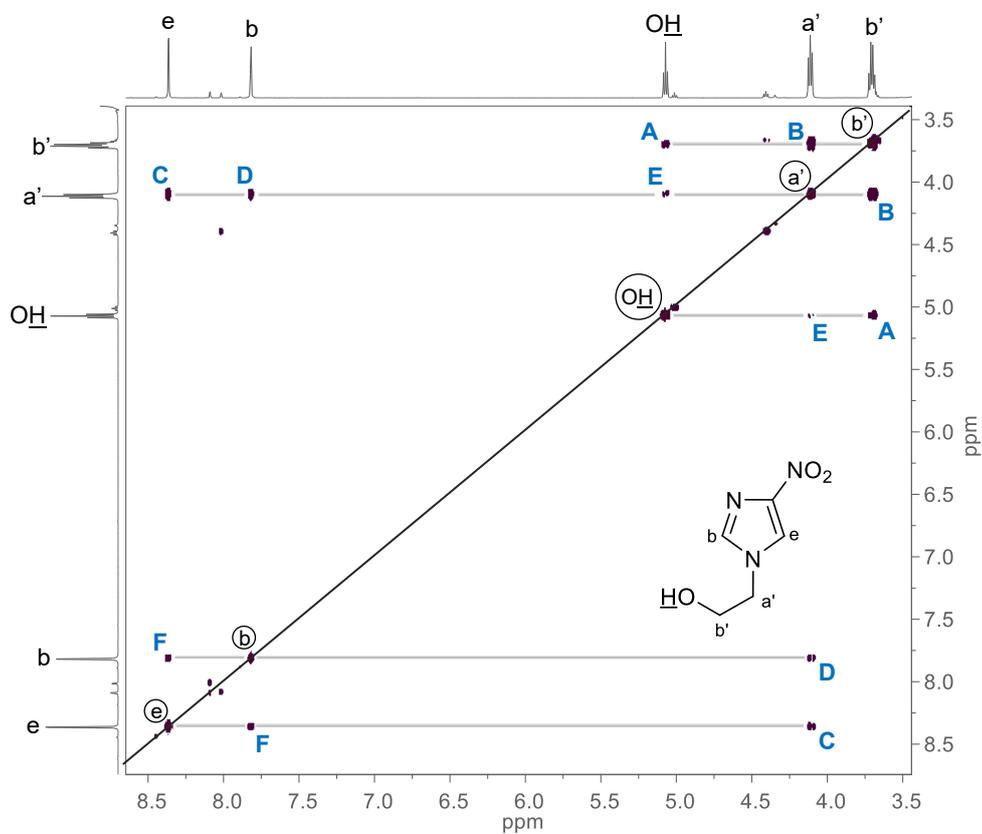
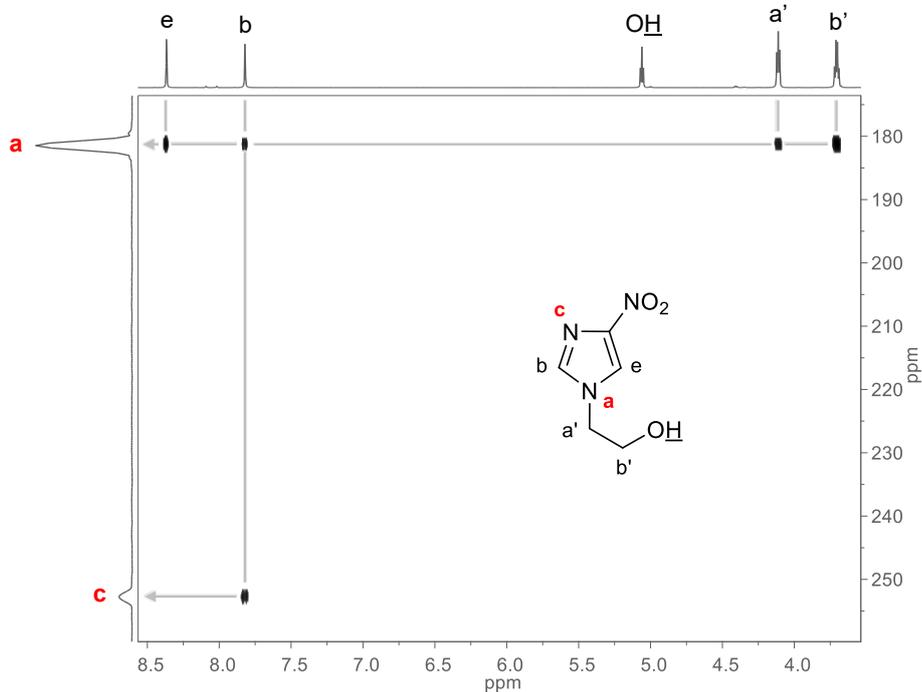
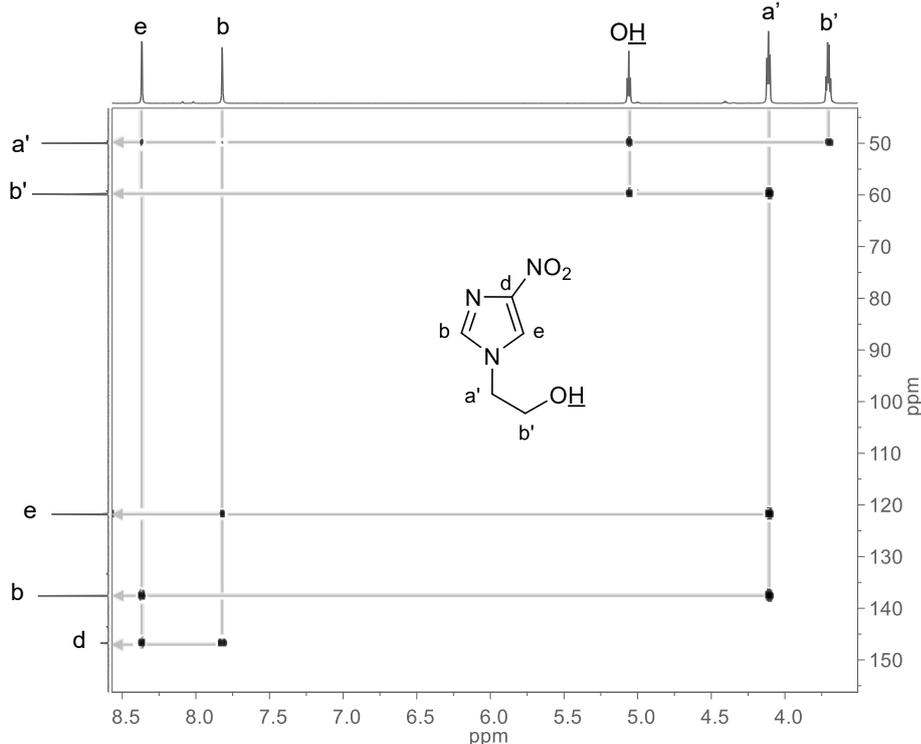


Figura 26. Mapa de correlação HMBC ($^1\text{H}\times^{15}\text{N}$) do derivado **1a**.



As atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C foram realizadas a partir do experimento de correlação heteronuclear HMBC ($^1\text{H}\times^{13}\text{C}$). A discussão a seguir será baseada nos resultados das análises de RMN de ^{13}C de **1a**, no entanto os dados de ambos os compostos (**1a** e **1b**) estão no Apêndice C (Tabela 1). O espectro de **1a** (Figura 27) demonstra, como esperado, que o sinal mais desblindado (147,3 ppm) é relativo ao átomo de carbono d. A atribuição foi confirmada devido à correlação com os sinais em 7,82 e 8,36 ppm referentes aos átomos de hidrogênio imidazólicos b e e. A correlação com os sinais em 8,36 ppm (H-e) e 4,11 ppm (H-a') mostra que o sinal de carbono em 138,1 ppm se refere a C-b, enquanto o sinal de carbono em 122,3 ppm a C-e, uma vez que correlaciona com os sinais em 7,82 ppm (H-b) e 4,11 ppm (H-a'). Em decorrência da correlação com os sinais em 5,07 e 4,11 ppm relativos ao átomo de hidrogênio do grupo OH e aos prótons H-a', respectivamente, o sinal de carbono em 60,4 ppm é referente a C-b'. Por fim, o sinal em 50,6 ppm é relativo ao átomo de carbono a' devido a correlação com os prótons b' (3,71 ppm), com o do grupo OH (5,07 ppm), além da fraca correlação com os metínicos b (7,82 ppm) e e (8,36 ppm).

Figura 27. Mapa de correlação HMBC do derivado **1a**.

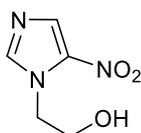


5.1.2.1 Caracterização do subproduto **1ax**

Como discutido no item 5.1.2, os derivados **1(a,b)** foram obtidos como uma mistura e, portanto, foi necessário realizar uma cromatografia em coluna para

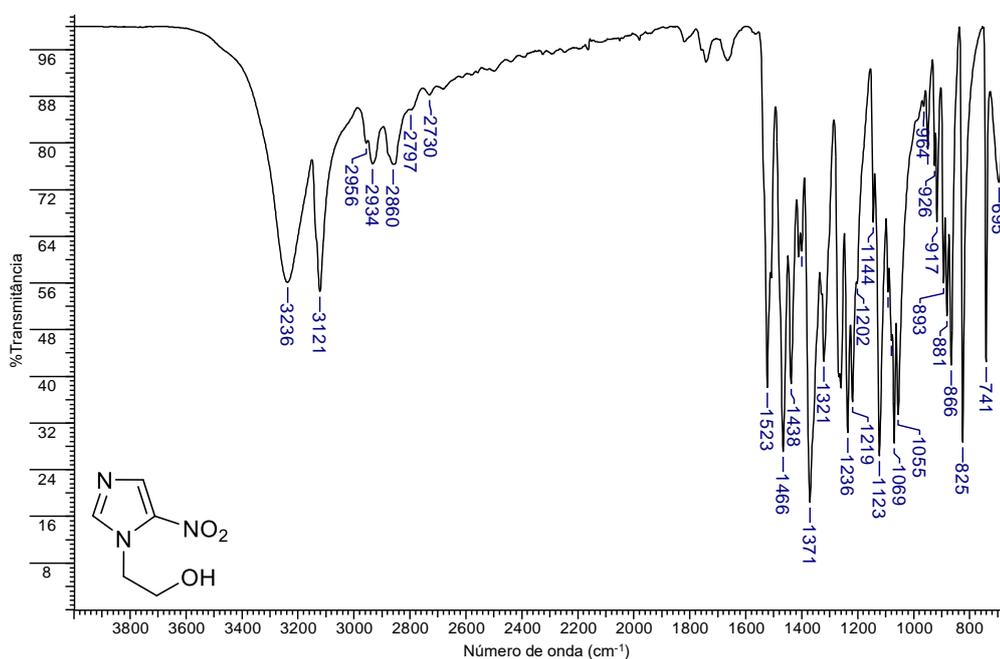
separá-los. Conforme mostrado na figura 24, a análise de CCD de **1a** mostrou R_f igual a 0,45, referente ao produto **1a**, e 0,58 relativo ao subproduto denominado como **1ax** que, após o procedimento de separação foi isolado como um cristal laranja. Com o propósito de elucidar a estrutura do subproduto **1ax**, foram realizadas análises de caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C , além de experimentos de correlação COSY e HMBC. Os resultados obtidos mostraram que o subproduto isolado se tratava do isômero de **1a** (Figura 28), conforme será discutido a seguir. A faixa de fusão deste subproduto foi determinada, cujo valor foi de 109-112°C, sendo muito próximo do valor relatado na literatura: 110-111°C (Sehgal; Agrawal, 1978).

Figura 28. Representação da estrutura do subproduto **1ax**.



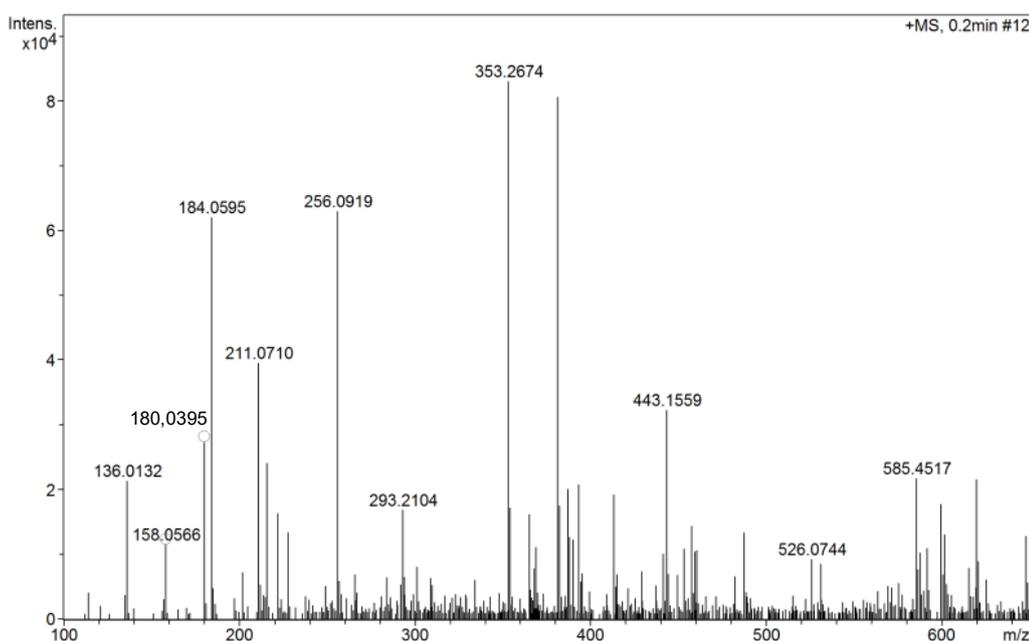
No espectro de FT-IR de **1ax** (Figura 29) foi observado um padrão muito semelhante ao de **1a**, no qual foi identificada uma banda larga e intensa em 3236 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H do grupo álcool, uma banda em 3121 cm^{-1} relativa aos estiramentos das ligações C-H de carbono sp^2 , e bandas na região de $2956\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ relacionadas aos estiramentos das ligações C-H sp^3 . Além disso, as bandas em 1466 e 1371 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, da ligação N=O do grupo NO_2 .

Figura 29. Espectro de absorção na região do infravermelho do subproduto **1ax**.



No espectro de HRMS de **1ax** (Figura 30), obtidos no modo positivo, foi possível observar dois picos com m/z de 158,0566 e 180,0395 relativos às espécies $[M+H]^+$ (erro: 0,0 ppm) e $[M+Na]^+$ (m/z teórico: 180,0385; erro: 5,5 ppm), respectivamente. Vale a pena relatar que foram identificados muitos picos referentes a contaminantes que podem estar presentes no equipamento e, dessa forma, o composto deve ser realizado (Keller *et al.*, 2008).

Figura 30. Espectro de massas de alta resolução do subproduto **1ax**.



As análises de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a estrutura de **1ax**. No espectro de RMN de ^1H (Figura 31), os sinais dupletos em 8,02 e 8,09 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do anel imidazólico b e d, respectivamente, com $^4J = 0,9$ Hz. Os sinais tripleto (4,40 ppm) e quadrupletos (3,68 ppm), com $^3J = 5,1$ Hz, foram associados aos átomos de hidrogênio metilênicos a' e b', respectivamente. Por fim, o sinal tripleto em 5,00 ppm ($^3J = 5,1$ Hz) foi atribuído ao próton do grupo álcool (OH).

O experimento de espectroscopia de correlação bidimensional homonuclear (COSY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$) confirmou as atribuições de acoplamento de átomos de hidrogênio vizinhos. No espectro mostrado na figura 32 foi identificada a correlação entre os prótons b' e o átomo de hidrogênio do grupo OH em **A** e entre os prótons metilênicos a' e b' em **B**. Observa-se também que o átomo de hidrogênio do anel imidazólico b correlaciona com H-a' em **C**, enquanto H-b correlaciona com H-d em **D**. A posição do grupo nitro no átomo de carbono e (posição 5) foi confirmada, pois não foi observada

a correlação entre H-e com H-a', como ocorrido no espectro do derivado **1a** (Figura 25).

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

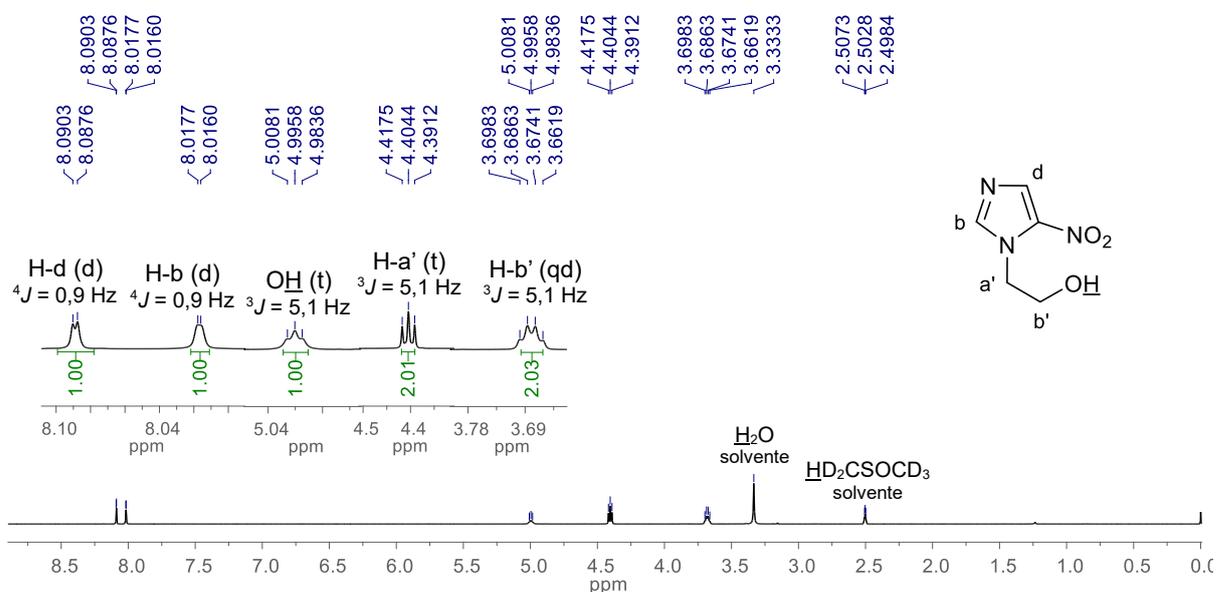
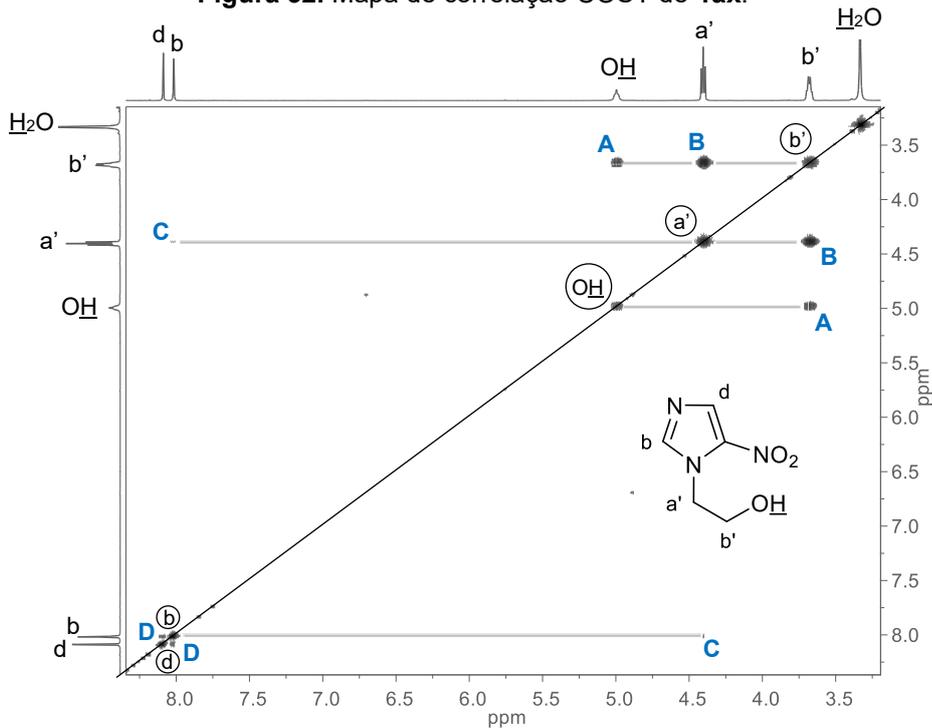


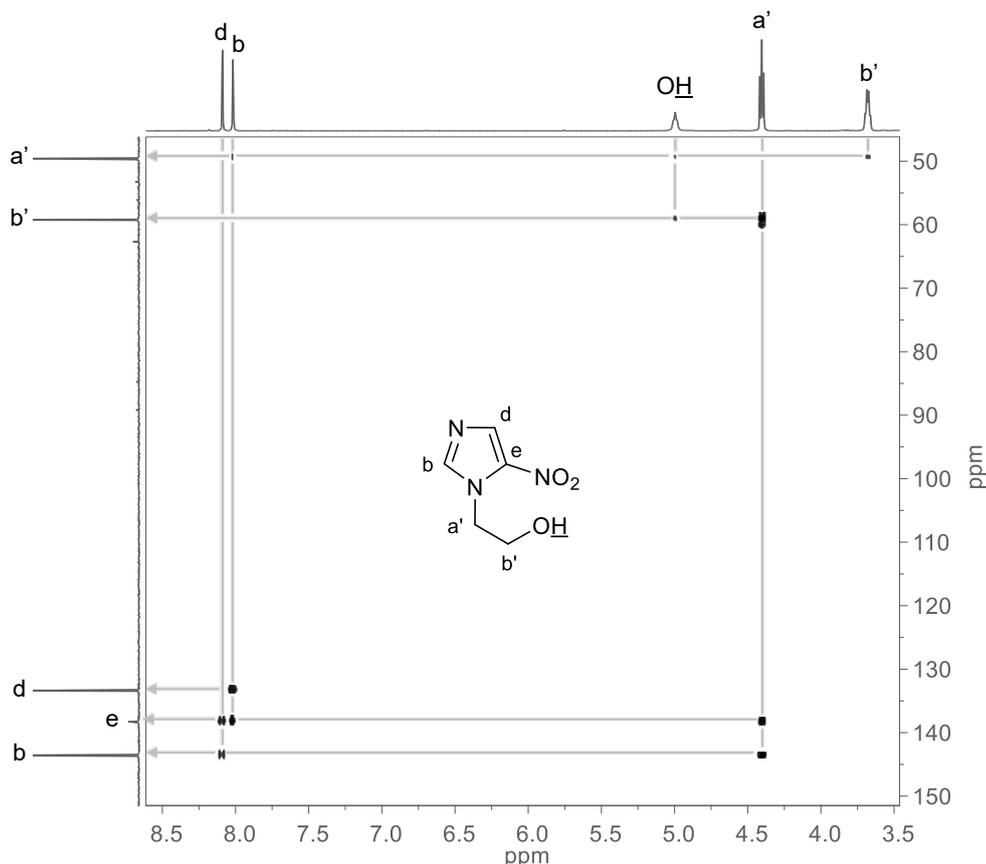
Figura 32. Mapa de correlação COSY de **1ax**.



Referente à análise de RMN de ^{13}C , as atribuições foram efetuadas a partir do experimento de espectroscopia de correlação bidimensional heteronuclear ($^{13}\text{C}\times^1\text{H}$) HMBC. O espectro de HMBC (Figura 33) mostra que o sinal em 138,3 ppm é referente ao átomo de carbono e, devido à correlação com os sinais em 8,02 e 8,09 ppm

relativos aos átomos de hidrogênio imidazólicos b e d, além da correlação com o sinal em 4,40 ppm referente aos prótons metilênicos a'. O sinal em 133,3 ppm se refere a C-d por se correlacionar com o sinal relativo a H-b (8,02 ppm), enquanto o sinal em 143,6 ppm se refere ao átomo de carbono b em consequência da correlação com os sinais referentes aos prótons d (8,09 ppm) e a' (4,40 ppm). Os átomos de carbono metilênicos a' e b' foram atribuídos aos sinais em 49,6 e 59,2 ppm, respectivamente, pois C-a' correlaciona com H-b' (3,68 ppm) e OH (5,00 ppm), enquanto C-b' correlaciona com H-a' (4,40 ppm) e OH (5,00 ppm). O espectro de RMN de ^{13}C com as atribuições completas e detalhadas está no Apêndice D (Espectro 9).

Figura 33. Mapa de correlação HMBC de **1ax**.



5.2 SÍNTESE DOS BENZOATOS DE 2-(4-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ETILA **2(a-d)**

Segundo o procedimento experimental mencionado na seção 6, item 6.2, os derivados benzoatos de 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)etila **2(a-d)** foram sintetizados a partir de uma reação de substituição nucleofílica acílica entre os cloretos de ácido correspondentes e o composto 1-(2-hidroxi-etil)-4-nitro-1H-imidazol **1a**.

A obtenção dos derivados **2(a-d)** foi evidenciada a partir da análise de CCD. Como ilustrado na figura 34, a CCD do derivado **2a**, por exemplo, mostrou o consumo

total das matérias-primas **1a** (R_f 0,06) e cloreto de 4-clorobenzoila (R_f 0,88), além da formação de uma mistura de três compostos (R_f 0,91, 0,26 e 0,18) após 3 h de reação. O mesmo perfil foi identificado nas CCD dos derivados **2(b-d)**. Dessa forma, os produtos brutos foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna.

Após o procedimento de purificação, os derivados inéditos **2(a-d)** (R_f 0,18) foram obtidos como sólidos com rendimentos de 21 a 52% (Tabela 5). As faixas de fusão experimentais apresentaram variação de 2°C, exceto para o **2b** que apresentou faixa de 1°C. Como as substâncias **2(a-d)** são inéditas, não há registros das faixas de fusão na literatura.

Figura 34. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do derivado **2a**.

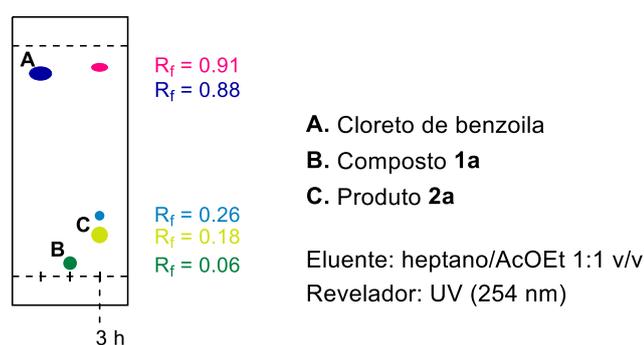


Tabela 5. Dados gerais dos derivados **2(a-d)**.*

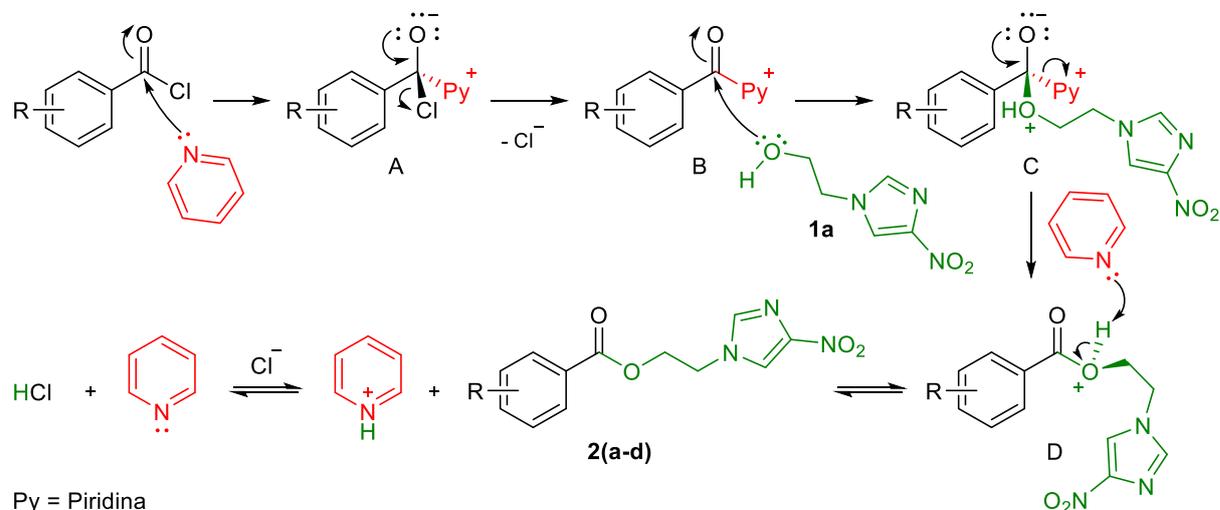
Derivados	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C)	
				Experimental	
2a H	21%	sólido	branco	154-156	
2b 4-Cl	52%	sólido	branco	185-186	
2c 4-Me	28%	sólido	branco	105-107	
2d 4-NO ₂	40%	sólido	bege claro	151-153	

* Todas as substâncias são inéditas.

De acordo com o esquema 29, o mecanismo para a obtenção dos derivados **2(a-d)** consiste, inicialmente, na reação de substituição nucleofílica acílica entre os cloretos de ácido correspondentes e a piridina, gerando **A** que, após a eliminação de íon cloreto (Cl⁻) e a consequente regeneração da ligação dupla, produz o intermediário **B**. Subsequentemente, **B** reage com 1-(2-hidroxietil)-4-nitro-1*H*-imidazol **1a**, novamente via substituição nucleofílica acílica, para gerar **C** que, ao sofrer eliminação de piridina, forma **D**. Uma reação de transferência de próton acontece em **D** para obter os ésteres **2(a-d)** e íon piridínio, que por sua vez reage com íon cloreto para

regeneração do catalisador (piridina) e a consequente formação de HCl (Clayden; Greeves; Warren, 2012).

Esquema 29. Mecanismo para a obtenção dos derivados **2(a-d)**.



As estruturas dos derivados **2(a-d)** foram elucidadas a partir das técnicas de FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Nos espectros de FT-IR (Apêndice E, Espectros 10 a 13), foi identificada uma banda intensa na faixa de 1733 a 1708 cm^{-1} relativa as vibrações de estiramento da ligação C=O do grupo éster (Tabela 6). As bandas na região de 2998 a 2852 cm^{-1} são referentes aos estiramentos das ligações C-H para átomos de carbono sp^3 , enquanto as bandas entre 1658 a 1517 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C e C=N do anel benzênico. Além disso, foi possível identificar as duas bandas típicas do grupo NO_2 , o estiramento assimétrico entre 1487 e 1482 cm^{-1} e na faixa de 1337 a 1332 cm^{-1} o estiramento simétrico da ligação N=O.

Tabela 6. Principais absorções na região do infravermelho para **2(a-d)**.*

Ligação química	C-H sp^3	C=O	C=C/C=N	N=O	
Modo vibracional	ν	ν	ν	ν_{as}	ν_{s}
2a H	2978-2883	1718	1602-1525	1487	1330
2b 4-Cl	2998-2852	1708	1591-1517	1487	1337
2c 4-Me	2964-2868	1716	1658-1523	1486	1332
2d 4- NO_2	2971-2860	1733	1609, 1523	1482	1334

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

As fórmulas moleculares dos derivados desejados **2(a-d)** foram confirmadas a partir das análises de HRMS realizadas no modo positivo (Apêndice F, Espectros 14 a 17). Nos espectros das quatro substâncias **2(a-d)** foram identificados os picos referentes ao íon molecular cationizado com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$, com erro na faixa de 0,3

a 4,5 ppm (Tabela 7). Ademais, foi possível confirmar a abundância isotópica do átomo de cloro presente na estrutura do composto **2b**, uma vez que foi identificado o pico $[M+2+Na]^+$ com intensidade relativa de 3:1.

Tabela 7. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **2(a-d)**.

Derivados	$m/z [M+Na]^+$		Erro (ppm)
	Teórico	Experimental	
2a H	284,0647	284,0653	2,1
2b 4-Cl	318,0258	318,0259	0,3
2c 4-Me	298,0804	298,0805	0,3
2d 4-NO ₂	329,0498	329,0483	4,5

As estruturas dos derivados **2(a-d)** foram elucidadas a partir das análises de RMN de ¹H e ¹³C (Apêndice G, Espectros 18 a 25). Com o objetivo de facilitar a discussão dos resultados referentes as análises de RMN de ¹H, os prótons foram divididos em dois grupos: (1) imidazólicos, metilênicos e metílicos; e (2) benzênicos.

Análises dos prótons imidazólicos, metilênicos e metílicos

Para os quatro derivados (Tabela 8), os sinais dupletos em 7,97-8,00 ppm e 8,52-8,54 ppm (⁴J = 1,3-1,4 Hz) foram atribuídos aos átomos de hidrogênio b e e do anel imidazólico, respectivamente. Os sinais dupletos em 4,50-4,53 ppm e 4,59-4,69 ppm (³J = 5,0 para **2a** e 4,9 Hz para **2(b-d)**) foram associados a H-a' e H-b', respectivamente. As atribuições dos sinais relativos a H-a' e H-b' foram realizados a partir do espectro HMBC, conforme discutido posteriormente. Além disso, foi identificado no espectro de **2c** o sinal simpleto em 2,38 ppm relativo aos prótons do grupo metila (CH₃).

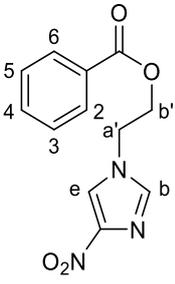
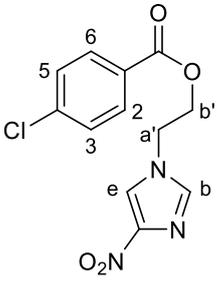
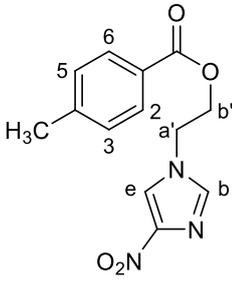
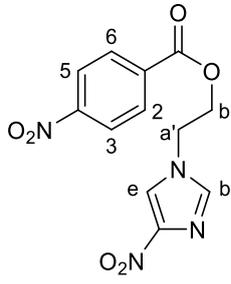
Análises dos átomos de hidrogênio benzênicos

No espectro de **2a** (R = H) foram observados um sinal duplete de dupletos em 7,94 ppm (^{3,4}J = 8,0 e 1,2 Hz) que foi atribuído aos átomos H-2 e H-6, um sinal tripleto relativo aos prótons H-3 e H-5 em 7,53 ppm (³J = 8,0 Hz), além de ser identificado um sinal multiplete (m) em 7,65-7,69 ppm associado ao átomo de hidrogênio 4 (Tabela 8).

Todos os sinais dos derivados *para* substituídos **2b** (R = 4-Cl), **2c** (R = 4-CH₃) e **2d** (R = 4-NO₂) foram identificados como dupletos, sendo, respectivamente, os sinais em 7,94 ppm (³J = 8,6 Hz), 7,82 ppm (³J = 8,1 Hz) e 8,17 ppm (³J = 8,9 Hz)

atribuídos aos átomos H-2 e H-6, enquanto os prótons H-3 e H-5 geraram sinais em 7,61 ppm ($^3J = 8,6$ Hz), 7,33 ppm ($^3J = 8,1$ Hz) e 8,35 ppm ($^3J = 8,9$ Hz) (Tabela 8).

Tabela 8. Dados das análises de RMN de ^1H dos derivados **2(a-d)** (400 ou 500 MHz, DMSO- d_6).

				
	2a	2b	2c	2d
	δ ppm (multiplicidade, J Hz, integração)			
b	7,99 (d, 1,4, 1H)	7,98 (d, 1,3, 1H)	7,97 (d, 1,3, 1H)	8,00 (d, 1,4, 1H)
e	8,53 (d, 1,4, 1H)	8,53 (d, 1,3, 1H)	8,52 (d, 1,3, 1H)	8,54 (d, 1,4, 1H)
a'	4,51 (t, 5,0, 2H)	4,51 (t, 4,9, 2H)	4,50 (t, 4,9, 2H)	4,53 (t, 4,9, 2H)
b'	4,62 (t, 5,0, 2H)	4,63 (t, 4,9, 2H)	4,59 (t, 4,9, 2H)	4,69 (t, 4,9, 2H)
2	7,94 (dd, 8,0; 1,2, 2H)	7,94 (d, 8,6, 2H)	7,82 (d, 8,1, 2H)	8,17 (d, 8,9, 2H)
3	7,53 (t, 8,0, 2H)	7,61 (d, 8,6, 2H)	7,33 (d, 8,1, 2H)	8,35 (d, 8,9, 2H)
4	7,65–7,69 (m, 1H)	–	–	–
5	7,53 (t, 8,0, 2H)	7,61 (d, 8,6, 2H)	7,33 (d, 8,1, 2H)	8,35 (d, 8,9, 2H)
6	7,94 (dd, 8,0; 1,2, 2H)	7,94 (d, 8,6, 2H)	7,82 (d, 8,1, 2H)	8,17 (d, 8,9, 2H)
CH ₃	–	–	2,38 (s, 3H)	–

As atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C foram realizadas a partir das análises dos experimentos de correlação bidimensionais heteronucleares ($^1\text{H}\times^{13}\text{C}$) HSQC e HMBC. A discussão a seguir será fundamentada nos resultados das análises do derivado **2b**, contudo os dados dos demais derivados da série estão no Apêndice G (Tabela 2). No espectro de HSQC do derivado **2b** (Figura 35) indica que os sinais de carbono em 46,5 e 63,6 ppm e os tripletos em 4,51 e 4,63 ppm, respectivamente, correspondem aos grupos metilênicos a' e b' (**A** e **B**). Com relação aos átomos do anel benzênico, percebe-se em **C** que o sinal de carbono em 128,9 ppm e o duplete em 7,61 ppm referem aos grupos metínicos 3 e 5, e o sinal em 131,0 ppm e o duplete em 7,94 ppm, aos grupos metínicos 2 e 6 em **D**. Finalmente, os sinais dupletos em 7,98 e 8,53 ppm e os de carbono em 138,5 e 121,7 ppm, respectivamente, são referentes aos grupos metínicos do imidazol b e e (**E** e **F**).

Para atribuir os sinais relativos aos átomos de carbono que não possuem prótons ligados foi utilizado o experimento de correlação HMBC. De acordo com as

expansões do mapa de correlação da substância **2b** (Figuras 36 e 37), o sinal de carbono em 162,0 ppm se refere a C-1' devido a correlação tanto com os prótons metilênicos H-b' (4,63 ppm) quanto com os metínicos H-2/H-6 (7,94 ppm). Agora considerando apenas a expansão-02 (Figura 37), o sinal em 127,9 ppm é relativo a C-4 devido a correlação com o sinal em 7,61 ppm (H-3/H-5), enquanto que o sinal em 138,5 ppm é referente a C-1 em consequência da correlação com os átomos de hidrogênio H-2/H-6 (7,94 ppm) e H-3/H-5 (7,61 ppm). Por fim, a correlação com os prótons metínicos b (7,98 ppm) e e (8,53 ppm) mostra que o sinal em 147,0 ppm refere-se a C-d.

Figura 35. Mapa de correlação HSQC de **2b**.

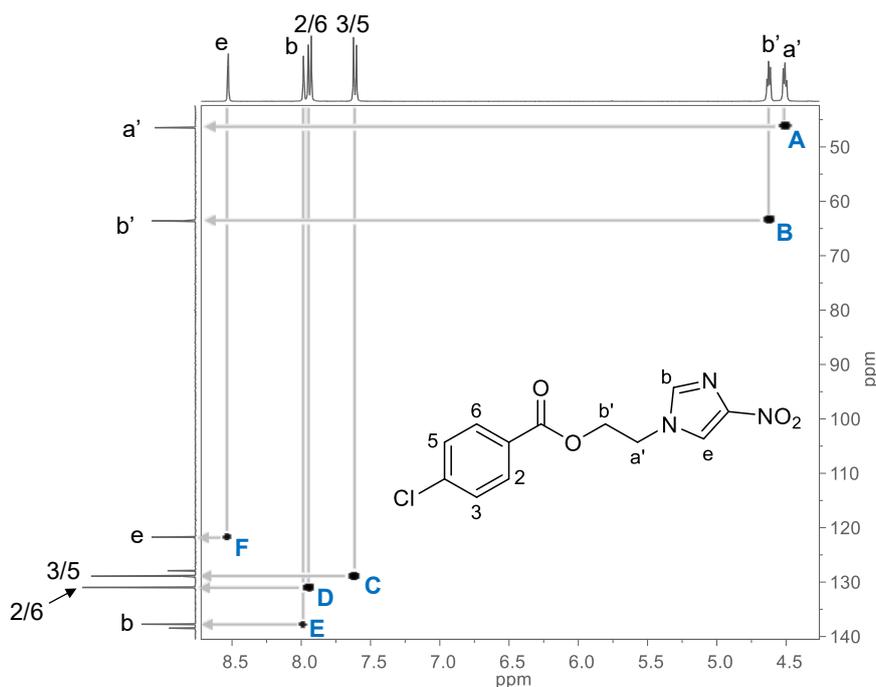


Figura 36. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC de **2b**.

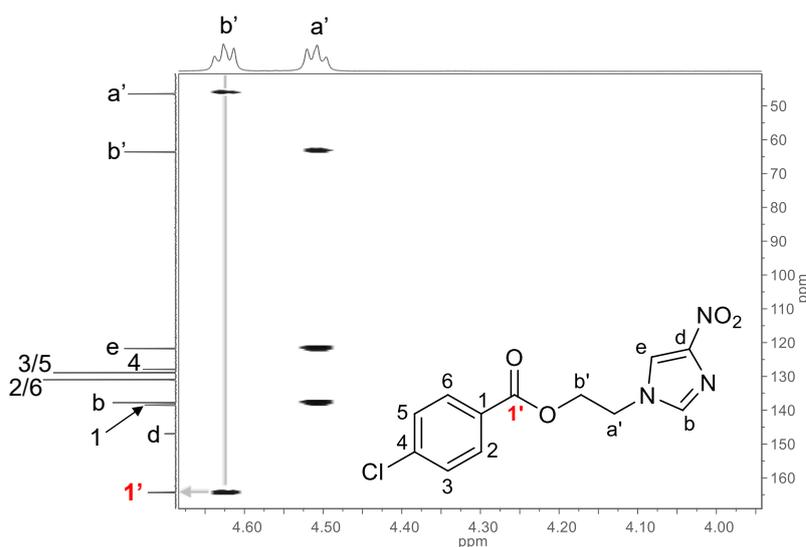
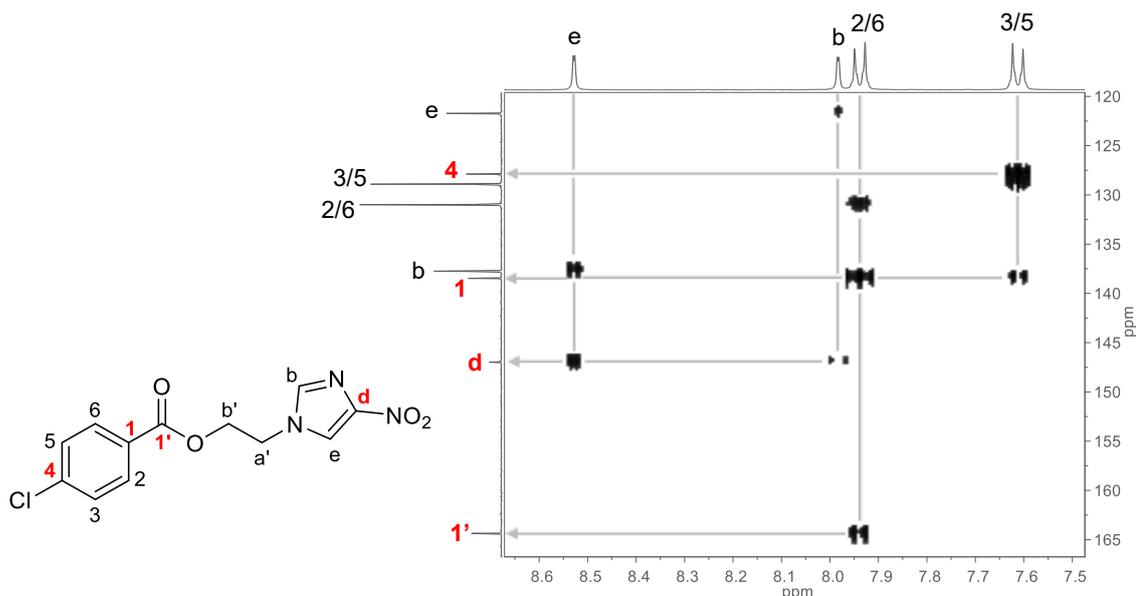


Figura 37. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC de **2b**.

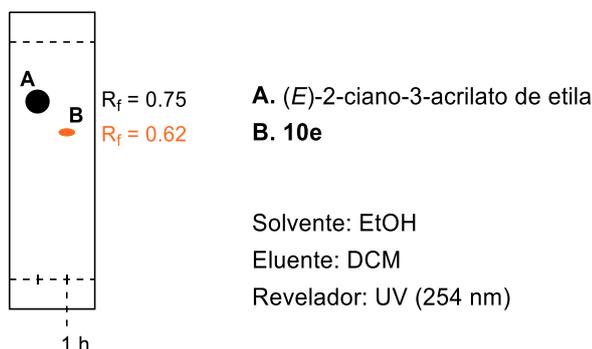


5.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS **3(a-j)**

5.3.1 Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila **10(a-j)**

Os intermediários-chave 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila **10(e,i,j)** foram obtidos a partir dos cloridratos de arilhidrazina correspondentes, acetato de sódio tri-hidratado e (*E*)-2-ciano-3-acrilato de etila **12**, segundo metodologia descrita na seção 6, item 6.3.1. A partir da análise de CCD do derivado **10e** (Figura 38), por exemplo, foi identificado o consumo total da matéria-prima (*E*)-2-ciano-3-acrilato de etila (R_f 0,75) e a possível formação do produto desejado (R_f 0,62), após 1 h de reação. O mesmo padrão foi observado nas placas cromatográficas realizadas durante a síntese das substâncias **10i** e **10j**. Vale a pena enfatizar que os demais derivados da série foram previamente sintetizados e inclusive foram publicados pelo nosso grupo de pesquisa (Ferreira *et al.*, 2021).

Figura 38. Ilustração da placa cromatográfica utilizada para monitorar a evolução da reação de obtenção do intermediário-chave **10e**.



Os derivados **10(e,i,j)** foram obtidos como sólidos com rendimentos de 89 a 91% (Tabela 9). As faixas de fusão experimentais apresentaram variação de 2°C, mostrando alto grau de pureza. Os valores das faixas de fusão obtidos experimentalmente foram distintos dos descritos na literatura, exceto para **10j** que apresentou valor muito próximo.

Tabela 9. Dados gerais dos derivados **10(e,i,j)**.

Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C)		
				Literatura	Experimental	
10e	3-Cl	89%	sólido	amarelo claro	114-116 ^a	134-136
10i	4-F	91%	sólido	bege claro	150-151 ^b	121-123
10j	4-OMe	91%	sólido	marrom	107-109 ^c	110-112

^a Pandey; Bhowmik; Batra, 2013. ^b Sutherland *et al.*, 2010. ^c Reddy; Manjula; Rao, 2005.

A primeira etapa do mecanismo proposto para a obtenção dos intermediários-chave **10(a-j)**, consiste na desprotonação dos cloridratos de arilhidrazina pelo acetato de sódio, dando origem a arilhidrazinas e ácido etanoico (Esquema 30). Na próxima etapa, acontece uma reação de condensação aza-Michael, na qual a arilhidrazina reage com o éster α,β -insaturado, (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etila, gerando o intermediário **A**. Logo após, o átomo de oxigênio do grupo etoxi é protonado (prototropismo), produzindo **B** e a consequente eliminação de EtOH, produz **C**. Posteriormente, em **C** ocorre uma ciclização obtendo **D** que, ao sofrer prototropismo, gera o anel pirazólico na forma imina **E**. Na última etapa, o núcleo pirazol é formado a partir do tautomerismo imina/enamina, na qual é favorecida a forma mais estável, os compostos aromáticos trissubstituídos **10(a-j)** (Dos Santos, 2009).

A obtenção dos derivados **10(e,i,j)** foi confirmada por meio das análises de FT-IR (Apêndice H, Espectros 26 a 28). Nos espectros foram observadas duas bandas relativas às vibrações de estiramento da ligação N-H do grupo amina (NH₂), o estiramento assimétrico entre 3432-3391 cm⁻¹, e o estiramento simétrico, de 3328 a 3263 cm⁻¹ (Tabela 10). A presença do grupo NH₂ foi confirmada pela identificação da banda na faixa de 1615 a 1610 cm⁻¹ relativa à deformação angular no plano (δ), além da banda harmônica dessa vibração em 3217-3209 cm⁻¹. As absorções referentes aos estiramentos das ligações C-H de átomos de carbono *sp*³ geraram bandas na região de 2995 a 2840 cm⁻¹. A banda correspondente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster foi identificada na região de 1678 a 1669 cm⁻¹, e os estiramentos das

ligações C=C e C=N de sistemas aromáticos foram identificados na faixa de 1554 a 1443 cm^{-1} .

Esquema 30. Mecanismo proposto para a obtenção dos intermediários-chave **10(a-j)**.

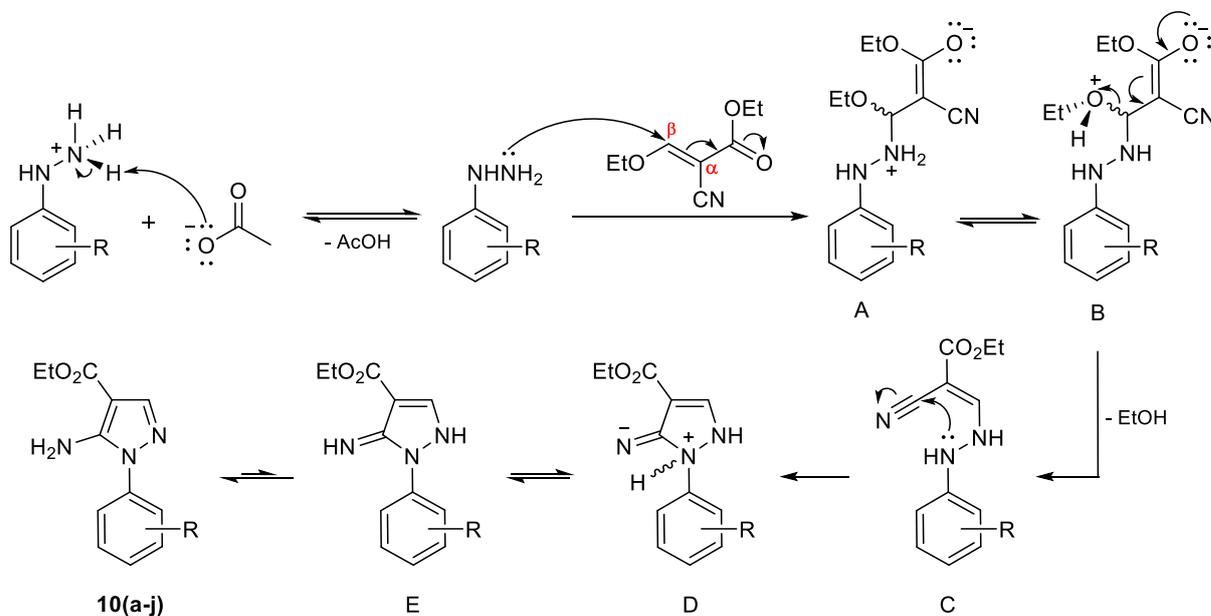


Tabela 10. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **10(e,i,j)**.*

Ligação química	N-H		C-H sp^3	C=O	N-H	C=C/C=N		
	ν_{as}	ν_s						
Modo vibracional	ν_{as}	ν_s	harmônica	ν	ν	δ	ν	
10e	3-Cl	3432	3328	3211	2995-2884	1669	1610	1543-1451
10i	4-F	3431	3328	3209	2984-2876	1670	1614	1548-1443
10j	4-OMe	3391	3263	3217	2977-2840	1678	1615	1554-1462

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

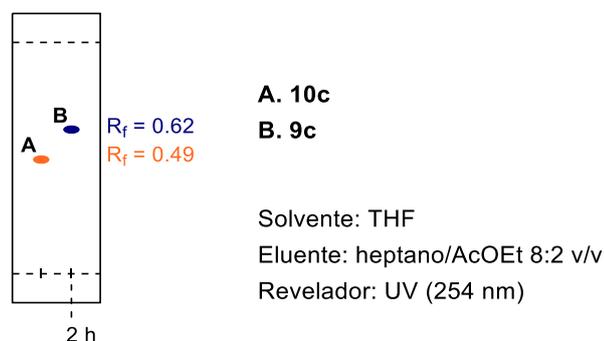
5.3.2 Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila **9(a-j)**

De acordo com o procedimento descrito no item 6.3.2, os derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila **9(c,e-j)** foram sintetizados a partir de uma reação de desaminação aprótica utilizando nitrito de *t*-butila e THF, seguida de adição dos intermediários-chave **10(c,e-j)**. A análise de CCD de **9c** (Figura 39), por exemplo, mostrou o consumo total da matéria-prima **10c** (R_f 0,49), além da provável formação do composto desejado **9c** (R_f 0,62). O mesmo padrão foi observado nas análises de CCD dos derivados **9(e-j)**. Os compostos **9a**, **9b** e **9d** foram previamente sintetizados pelo grupo de pesquisa (Ferreira *et al.*, 2021).

Os intermediários-chave **9(c,e-j)** foram obtidos com rendimentos que variaram de 46 a 98% (Tabela 11). Os derivados apresentaram faixas de fusão experimentais

com uma variação de 2 a 3°C, o que mostra o alto grau de pureza dos compostos. Comparando com as faixas de fusão da literatura, os valores experimentais de **9g** e **9j** apresentaram certa discrepância, enquanto os demais mostraram faixas próximas.

Figura 39. Ilustração da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave **9c**.



Os intermediários-chave **9(c,e-j)** foram obtidos com rendimentos que variaram de 46 a 98% (Tabela 11). Os derivados apresentaram faixas de fusão experimentais com uma variação de 2 a 3°C, o que mostra o alto grau de pureza dos compostos. Comparando com as faixas de fusão da literatura, os valores experimentais de **9g** e **9j** apresentaram certa discrepância, enquanto os demais mostraram faixa próxima.

Tabela 11. Dados gerais dos derivados **9(c,e-j)**.

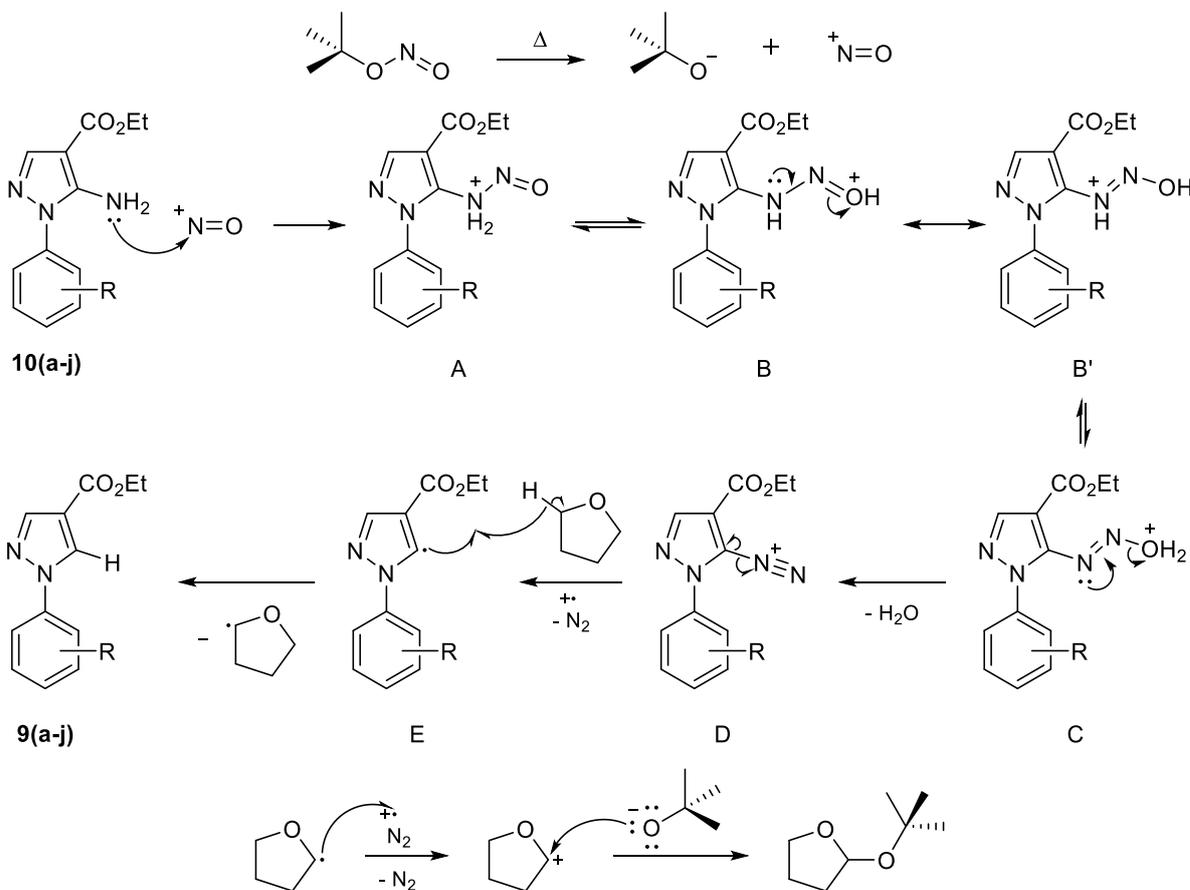
Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C)		
				Literatura	Experimental	
9c	3,5-diCl	93%	sólido	amarelo	*	206-209
9e	3-Cl	88%	sólido	laranja	95-96 ^a	108-110
9f	3-F	86%	sólido	amarelo	*	134-136
9g	4-Br	98%	sólido	amarelo	133-134 ^b	157-160
9h	4-Cl	86%	sólido	bege	127-129 ^a	121-124
9i	4-F	93%	sólido	bege	120-122 ^c	112-114
9j	4-OMe	46%	sólido	bege	77-79 ^{a,c}	91-94

^a Beck *et al.*, 1987. ^b Black; Blackburn; Johnston, 1964. ^c Comas-Barceló *et al.*, 2015. * Não relatado.

De acordo com o esquema 31, a reação de desaminação aprótica inicia com a cisão heterolítica da ligação N–O do nitrito de *t*-butila, o que gera o ânion *t*-butóxido e o íon nitrosônio. Em seguida, ocorre uma reação de adição nucleofílica entre os derivados **10(a-j)** (nucleófilo) e o íon nitrosônio (eletrófilo), formando o intermediário **A**. Subsequentemente, **A** sofre prototropismo, obtendo-se o intermediário **B/B'**. Outro prototropismo acontece formando **C** que, ao perder uma molécula de água, gera o sal de diazônio **D**. Posteriormente, **D** sofre uma cisão homolítica na ligação C–N,

resultando na formação das espécies radicalares: **E** e $\text{N}_2^{\bullet+}$. Na próxima etapa, o radical **E** abstrai um próton do solvente THF, gerando os derivados desaminados **9(a-j)** e THF radical. O THF radical formado transfere um elétron para o $\text{N}_2^{\bullet+}$, na qual há liberação de gás nitrogênio e a formação do carbocátion tetra-hidrofuran-2-ílio, que por sua vez reage com o ânion *t*-butóxido, formando 2-(*t*-butóxido)tetra-hidrofurano (Silva, 2020).

Esquema 31. Mecanismo proposto para a obtenção dos derivados **9(a-j)**.



Com o intuito de confirmar a obtenção do sistema desaminado, os derivados **9(c,e-j)** foram caracterizados por FT-IR (Apêndice I, Espectros 29 a 35). O principal indício de ocorrência de reação foi a ausência das bandas relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação N–H do grupo NH_2 presente nos espectros dos materiais de partida **10(c,e-j)**. As bandas referentes aos estiramentos das ligações C–H de carbono sp^3 foram identificadas na região de 2998 a 2805 cm^{-1} , enquanto o estiramento da ligação C=O do grupo éster gerou bandas na faixa de 1715 a 1705 cm^{-1} . Observou-se na região de 1615 a 1459 cm^{-1} as bandas associadas às vibrações de estiramento das ligações C=C e C=N dos anéis aromáticos (Tabela 12).

Tabela 12. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **9(c,e-j)**.*

Ligação química	C-H sp^3	C=O	C=C/C=N
Modo vibracional	ν	ν	ν
9c 3,5-diCl	2990-2873	1715	1586-1476
9e 3-Cl	2992-2869	1706	1596-1496
9f 3-F	2984-2873	1705	1615-1461
9g 4-Br	2998-2870	1707	1593-1464
9h 4-Cl	2982-2805	1707	1596-1477
9i 4-F	2987-2876	1709	1559-1481
9j 4-OMe	2992-2842	1707	1615-1459

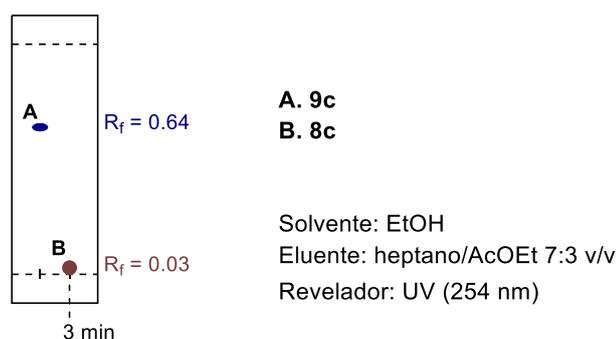
* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

5.3.3 Síntese dos intermediários-chave ácidos 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxílicos **8(a-j)**

Os intermediários-chave ácidos 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxílicos **8(c-j)** foram obtidos a partir da reação de hidrólise promovida por base nos ésteres **9(c-j)**, utilizando uma solução de NaOH $3,5 \text{ mol.L}^{-1}$, seguido de neutralização com HCl 3 mol.L^{-1} , conforme metodologia relatada no item 6.3.3. A análise por CCD (Figura 40) relativa à síntese de **8c** (antes da acidificação), por exemplo, mostrou o consumo total da matéria-prima **9c** (R_f 0,64) e a provável formação do carboxilato correspondente (R_f 0,03), após 3 min de reação. Outro fator que evidenciou o término da reação foi a observação de sólido no meio reacional.

As placas cromatográficas relativas à síntese dos intermediários-chave **8(d-j)** apresentaram o mesmo perfil. Os compostos **8a** e **8b** foram sintetizados previamente pelo grupo de pesquisa (Ferreira *et al.*, 2021).

Figura 40. Ilustração da placa cromatográfica utilizada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave **8c**.

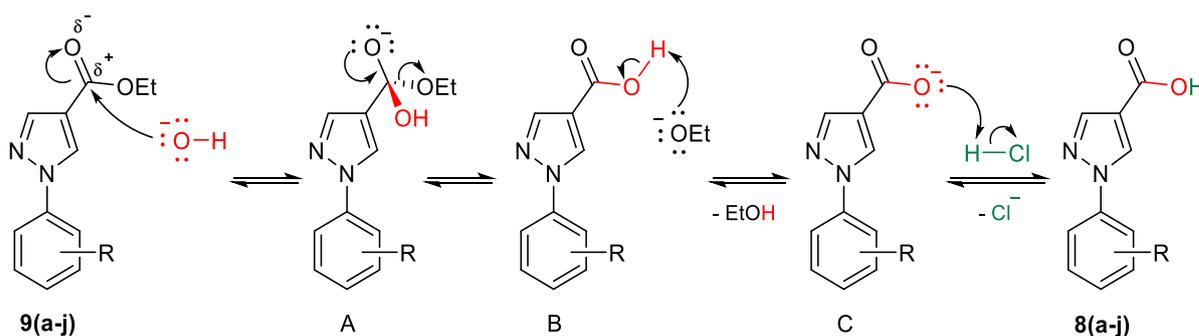


Após o processo de acidificação, os derivados **8(c-j)** foram obtidos como sólidos com rendimentos de 48 a 99% (Tabela 13). Os derivados apresentaram faixas de fusão experimentais que variaram de 1 a $3^{\circ}C$.

Tabela 13. Dados gerais dos derivados **8(c-j)**.

Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C)	
				Experimental	
8c	3,5-diCl	99%	sólido	bege	270-271
8d	3-Br	48%	sólido	bege	237-240
8e	3-Cl	48%	sólido	bege claro	241-243
8f	3-F	86%	sólido	branco	256-259
8g	4-Br	88%	sólido	laranja claro	288-291
8h	4-Cl	95%	sólido	bege rosado	270-273
8i	4-F	89%	sólido	amarelo claro	278-279
8j	4-OMe	99%	sólido	bege	271-273

O mecanismo de obtenção (Esquema 32) dos intermediários-chave **8(a-j)** consiste na reação de adição nucleofílica do íon hidróxido ao carbono eletrofílico do grupo éster presente em **9(a-j)**, gerando o intermediário tetraédrico **A**. Na etapa seguinte, ocorre a eliminação do íon etóxido, produzindo **B** que, ao sofrer uma transferência de próton, gera **C** e EtOH. Na última etapa, acontece uma reação ácido-base entre **C** e HCl, formando os produtos desejados e íon cloreto.

Esquema 32. Mecanismo de obtenção dos intermediários-chave **8(a-j)**.

A formação do ácido carboxílico foi confirmada na caracterização por FT-IR (Apêndice J, Espectros 36 a 43). As vibrações de estiramento das ligações O-H, como esperado, foram observadas como uma banda extremamente larga na região de 3132 a 2423 cm^{-1} . Essa característica marcante se refere à forte ligação de hidrogênio presente no dímero (Tabela 14). Outra consequência desse efeito, foi o deslocamento da absorção de estiramento da ligação C=O para frequências mais baixas, em relação a **9(c-j)** (ν C=O éster: 1715 a 1705 cm^{-1}), sendo observada como uma banda larga e intensa entre 1683 e 1658 cm^{-1} . Além disso, foi possível identificar bandas entre 1613 e 1449 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis benzênico e pirazólico.

Tabela 14. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **8(c-j)**.*

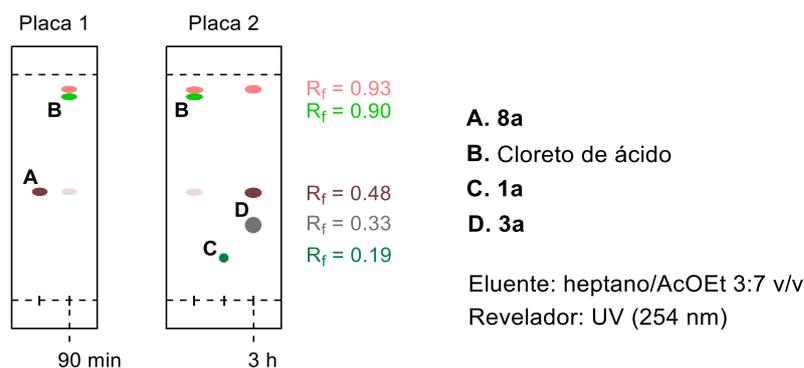
Ligação química		O-H	C=O	C=C/C=N
Modo vibracional		v	v	v
8c	3,5-diCl	3132-2423	1683	1582-1479
8d	3-Br	3114-2521	1671	1588-1488
8e	3-Cl	3115-2522	1673	1593-1492
8f	3-F	3120-2497	1667	1613-1479
8g	4-Br	3117-2522	1661	1592-1449
8h	4-Cl	3118-2522	1661	1595-1454
8i	4-F	3117-2512	1664	1561-1513
8j	4-OMe	3115-2520	1658	1600-1457

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

5.3.4 Síntese dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etila **3(a-j)**

Segundo o procedimento experimental mencionado na seção 6, item 6.3.4, os derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etila **3(a-j)** foram sintetizados a partir de reações de substituição nucleofílica acíclica. Inicialmente, os intermediários-chave **8(a-j)** reagiram com SOCl_2 para formar os cloretos de ácido correspondentes que, ao reagirem com **1a**, geraram os produtos desejados **3(a-j)**.

Na CCD referente a reação de conversão do intermediário-chave **8a** em cloreto de ácido (Figura 41, Placa 1), por exemplo, foi identificado o consumo parcial da matéria-prima **8a**, além da formação de uma mistura de produtos, com um R_f de 0,90 que é referente ao cloreto de ácido e um subproduto com R_f igual a 0,93 que será discutido posteriormente no item 5.3.4.1. Como os cloretos de ácido são os derivados de ácido mais reativos, e por consequência sensíveis a água, optou-se por prosseguir com a síntese sem purificá-los. Já a análise de CCD relativa à síntese de **3a** (Figura 41, Placa 2) mostrou o consumo total das matérias-primas **1a** (R_f 0,19) e do cloreto de ácido (R_f 0,90), a permanência dos R_f 's relativos a **8a** (R_f 0,48) e ao subproduto (R_f 0,93), além da possível formação do produto desejado (R_f 0,33). O mesmo padrão foi identificado nas placas cromatográficas relativas às sínteses dos derivados **3(b-j)**. Dessa forma, os produtos **3(a-j)** foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna.

Figura 41. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de **3a**.

Após o procedimento de purificação, os derivados inéditos **3(a-j)** foram obtidos como sólidos com rendimentos que variaram de 14 a 61% (Tabela 15). As faixas de fusão experimentais variaram de 1 a 3°C, exceto para os derivados **3c** e **3f** que mostraram faixa de 5°C. Como **3(a-j)** são inéditos, não há registros das faixas de fusão na literatura.

Tabela 15. Dados gerais dos derivados **3(a-j)**.*

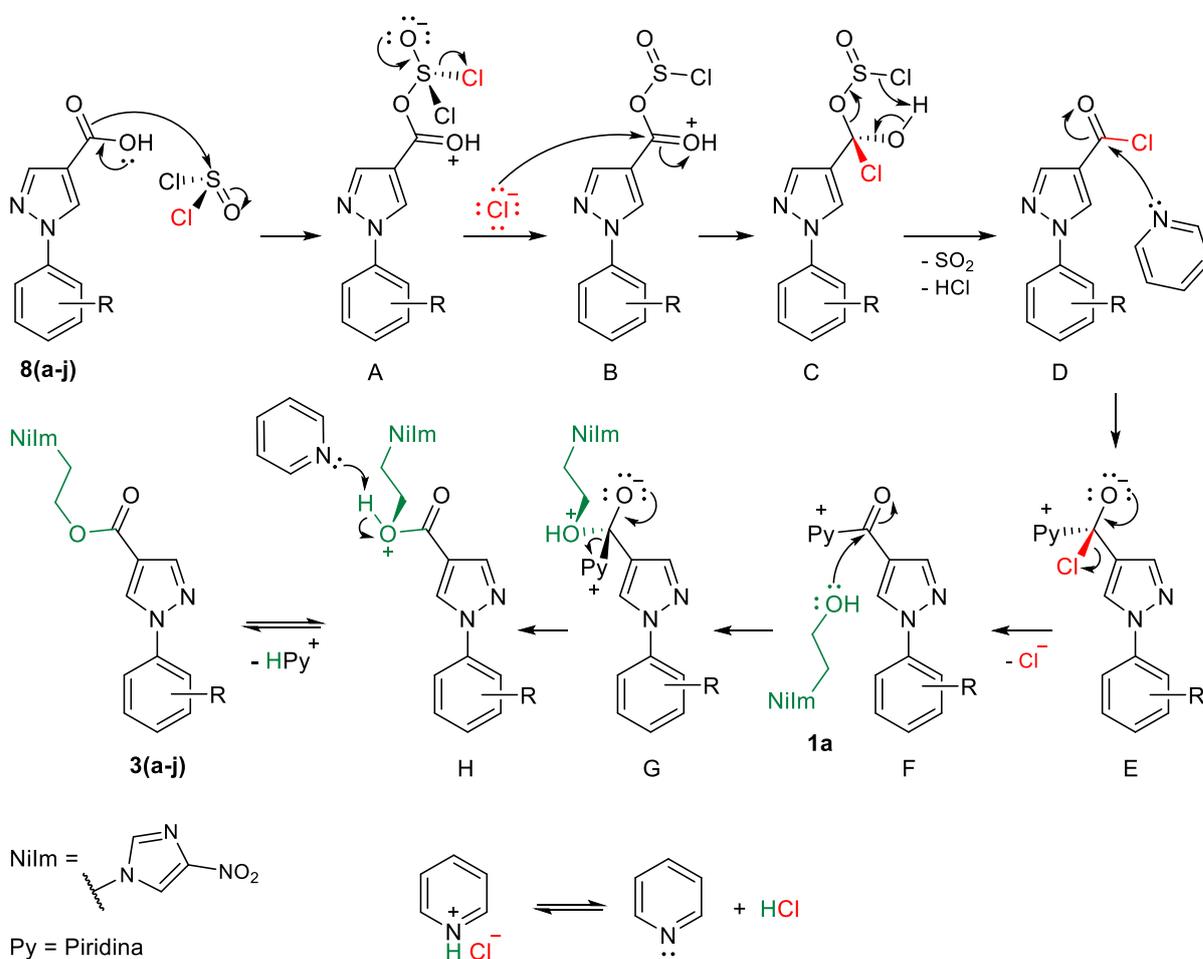
Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C) Experimental	
3a	H	45%	sólido	amarelo claro	205-206
3b	3,4-diCl	14%	sólido	branco	213-218
3c	3,5-diCl	49%	sólido	amarelo claro	230-232
3d	3-Br	38%	sólido	laranja escuro	184-186
3e	3-Cl	61%	sólido	branco	163-168
3f	3-F	42%	sólido	amarelo	227-229
3g	4-Br	36%	sólido	palha	236-238
3h	4-Cl	19%	sólido	branco	213-214
3i	4-F	43%	sólido	branco	212-214
3j	4-OMe	41%	sólido	branco	222-224

* Todas as substâncias são inéditas.

Conforme mostrado no esquema 33, a primeira etapa do mecanismo consiste na reação entre os ácidos carboxílicos **8(a-j)** e SOCl_2 , obtendo o intermediário **A**, que ao sofrer eliminação de um íon cloreto, gera **B**. Na etapa seguinte, o íon cloreto se liga ao átomo de carbono altamente eletrofílico dos derivados ácidos carboxílicos protonados, formando o intermediário tetraédrico **C**, que ao liberar dióxido de enxofre (SO_2) e HCl , forma os cloretos de ácido desejados **D**. Em seguida, a piridina reage com os cloretos de ácido, produzindo **E** e a consequente eliminação de íon cloreto produz a espécie eletrofílica **F**. Subsequentemente, **F** reage com **1a**, formando **G**, que

ao sofrer eliminação de piridina gera **H**. Na última etapa, ocorre uma reação de transferência de próton, formando os ésteres **3(a-j)** e cloreto de pirídínio, que por sua vez está em equilíbrio com piridina e HCl (Clayden; Greeves; Warren, 2012; Solomons; Fryhle; Snyder, 2018).

Esquema 33. Mecanismo para a obtenção dos derivados **3(a-j)**.



A elucidação das estruturas de **3(a-j)** foi realizada a partir das técnicas de caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Nos espectros de FT-IR (Apêndice K, Espectros 44 a 53), como previsto, as vibrações de estiramento da ligação C=O do grupo éster foram observadas em frequências mais altas, entre 1723-1703 cm^{-1} , em relação as absorções identificadas nos espectros de **8(a-j)** (ν C=O ácido carboxílico: 1683 a 1658 cm^{-1}). As bandas na região de 2999 a 2812 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C-H para átomos de carbono sp^3 . Os estiramentos das ligações C=C e C=N de sistemas aromáticos geraram absorções na faixa de 1615 a 1519 cm^{-1} . Também foram identificadas as duas bandas

características do grupo NO₂, do estiramento assimétrico entre 1491 e 1479 cm⁻¹ e do estiramento simétrico na faixa de 1338 a 1323 cm⁻¹ (Tabela 16).

Tabela 16. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **3(a-j)**.*

Ligação química	C-H <i>sp</i> ³	C=O	C=C/C=N	N=O	
Modo vibracional	ν	ν	ν	ν_{as}	ν_s
3a H	2964, 2899	1703	1599, 1561	1484	1328
3b 3,4-diCl	2961-2853	1721	1596-1549	1485	1331
3c 3,5-diCl	2954-2816	1714	1588-1539	1479	1323
3d 3-Br	2965-2855	1713	1592, 1556	1489	1332
3e 3-Cl	2960-2812	1717	1598-1543	1490	1334
3f 3-F	2962-2853	1721	1615-1567	1491	1333
3g 4-Br	2968-2858	1715	1560-1526	1490	1338
3h 4-Cl	2999-2850	1714	1561-1524	1491	1332
3i 4-F	2999-2853	1711	1608-1546	1488	1334
3j 4-OMe	2999-2845	1723	1614-1519	1486	1333

* Os números de onda são expressos em cm⁻¹.

A partir das análises por HRMS, realizadas no modo positivo, foi possível confirmar as fórmulas moleculares dos derivados **3(a-j)** (Apêndice L, Espectros 54 a 63). Nos espectros de todos os compostos foram identificados o pico referente ao íon molecular mais sódio [M+Na]⁺, com erro na faixa de 0,0 a 5,5 ppm (Tabela 17). Vale a pena destacar que foi possível confirmar a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo por meio da identificação do pico [M+2+Na]⁺, com intensidades relativas de 2:3 para os diclorados **3b** e **3c**, de 1:1 para os monobromados **3d** e **3g** e de 3:1 para os monoclorados **3e** e **3h**. Os picos referentes a alguns contaminantes que podem estar presentes no equipamento também foram observados, como por exemplo, o do plastificante ftalato de dibutila (*m/z* teórico: 301,1410; erro: 0,3 ppm) e do triton, tanto na forma neutra (*m/z* teórico: 353,2686; erro: 8,2 ppm) quanto na reduzida (*m/z* teórico: 381,2975; erro: 4,5 ppm) (Keller *et al.*, 2008).

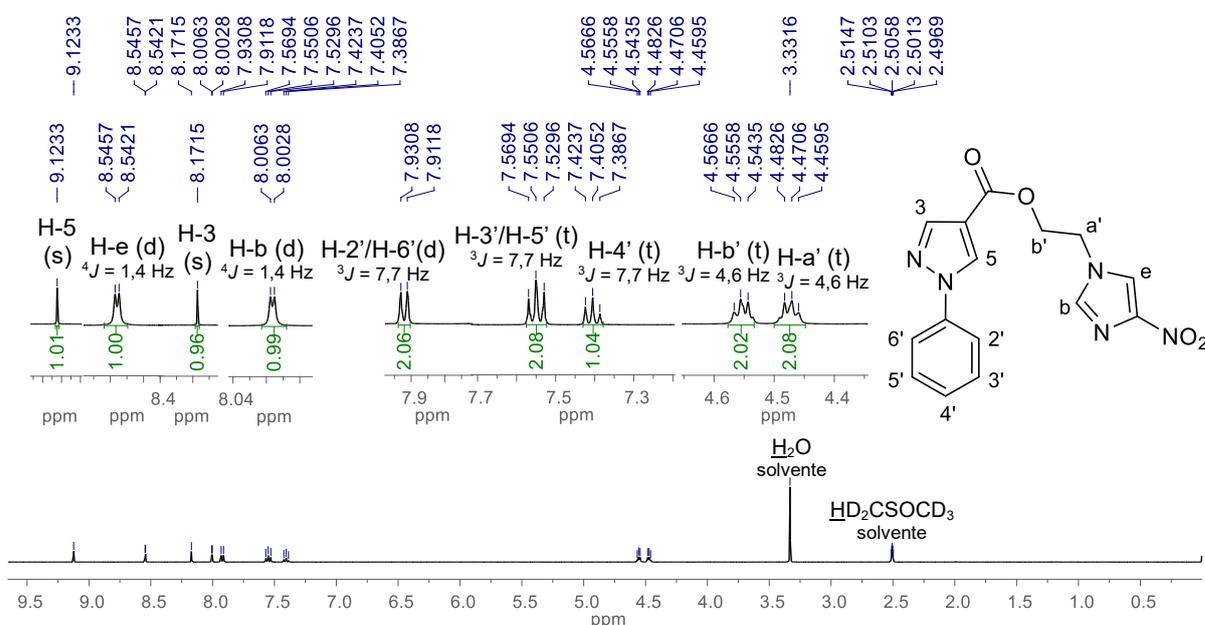
As estruturas moleculares dos derivados **3(a-j)** foram elucidadas por meio da técnica de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C (Apêndice M, Espectros 64 a 84). A discussão a seguir será baseada nos dados obtidos para o composto **3a**, no entanto os resultados das análises dos compostos **3(b-j)** estão organizadas nas Tabelas 3 e 4 (Apêndice M). No espectro de RMN de ¹H de **3a** (Figura 42), os sinais simpletos em 8,17 e 9,12 ppm foram atribuídos aos átomos de hidrogênio do anel pirazólico H-3 e H-5, enquanto que os sinais dupletos em 8,00 e 8,54 ppm (⁴J = 1,4 Hz) foram

associados a H-b e H-e, respectivamente. Aos prótons metilênicos a' e b' foram atribuídos os sinais tripletos em 4,47 e 4,56 ($^3J = 4,6$ Hz), respectivamente. A respeito dos átomos de hidrogênio do anel benzênico, foram identificados três sinais: um duplete em 7,92 ppm ($^3J = 7,7$ Hz) relativo a H-2'/H-6' e dois tripletos em 7,55 e 7,41 ppm referentes aos prótons H-3'/H-5' e H-4', respectivamente, ambos com $^3J = 7,7$ Hz.

Tabela 17. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **3(a-j)**.

Derivado		m/z [M+Na] ⁺		Erro (ppm)
		Teórico	Experimental	
3a	H	350,0865	350,0861	1,1
3b	3,4-diCl	418,0086	418,0065	5,0
3c	3,5-diCl	418,0086	418,0100	3,3
3d	3-Br	427,9970	427,9985	3,5
3e	3-Cl	384,0476	384,0455	5,5
3f	3-F	368,0771	368,0771	0,0
3g	4-Br	427,9970	427,9971	0,2
3h	4-Cl	384,0476	384,0466	2,6
3i	4-F	368,0771	368,0782	3,0
3j	4-OMe	380,0971	380,0965	1,6

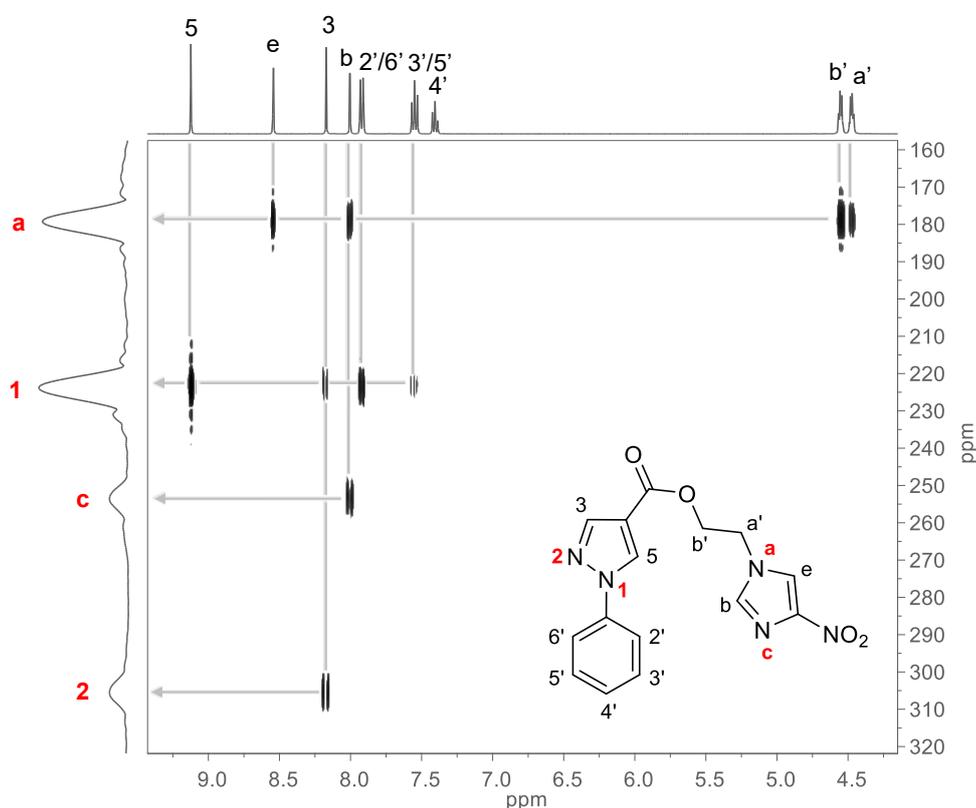
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do derivado **3a** (400 MHz, DMSO- d_6).



Com a finalidade de atribuir os sinais aos átomos de nitrogênio dos anéis pirazólico e imidazólico e, conseqüentemente, confirmar as atribuições de acoplamento de prótons vizinhos, a substância **3a** foi submetida ao experimento de

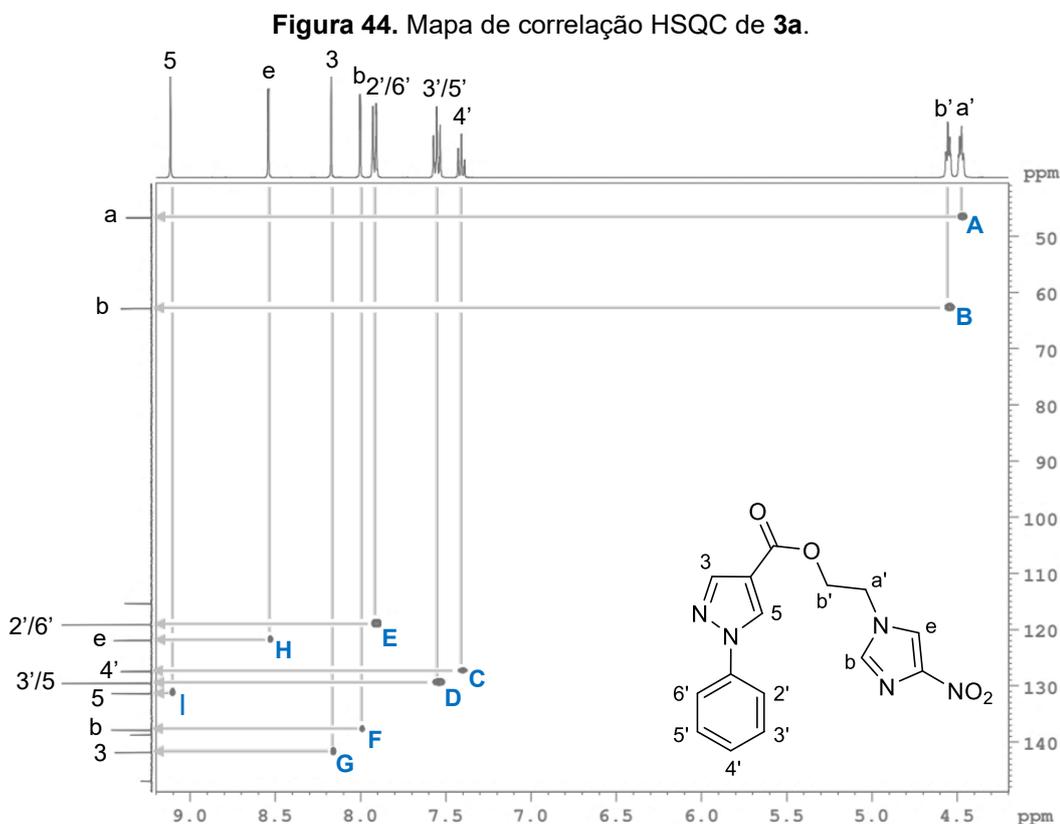
correlação bidimensional heteronuclear HMBC ($^1\text{Hx}^{15}\text{N}$). No espectro apresentado na figura 43, identificou-se que o sinal em 179,2 ppm é relativo ao átomo de nitrogênio a em consequência da correlação com os sinais em 4,47, 4,56, 8,00 e 8,54 ppm que são referentes aos prótons metilênicos a' e b' e imidazólicos b e e, respectivamente. O sinal relativo ao átomo de nitrogênio em 223,9 ppm se refere a N-1 em decorrência da correlação com os sinais de hidrogênio em 7,92, 7,55, 8,17 e 9,12 ppm relativos aos prótons H-2'/H-6', H-3'/H-5', H-3 e H-5, respectivamente. O sinal referente ao átomo de nitrogênio em 253,6 ppm correlaciona com H-b (8,00 ppm) e, dessa forma, é relativo a N-c, enquanto o sinal em 305,8 ppm é referente a N-2 por se correlacionar com H-3 (8,17 ppm).

Figura 43. Mapa de correlação HMBC ($^1\text{Hx}^{15}\text{N}$) de **3a**.



Relativo à análise de RMN de ^{13}C , as atribuições foram realizadas por meio dos experimentos de espectroscopia de correlação bidimensionais heteronucleares ($^{13}\text{Cx}^1\text{H}$) HSQC e HMBC. O espectro de HSQC (Figura 44) indica que os sinais de átomos de carbono em 63,3 e 47,2 ppm e os tripletos em 4,56 e 4,47 ppm, respectivamente, correspondem aos grupos metilênicos a' e b' (**A** e **B**). Referente aos átomos do anel benzênico, nota-se em **C** que o sinal de carbono em 128,0 ppm e o tripleto em 7,41 ppm refere-se ao grupo metino 4', o sinal em 130,1 ppm e o duplete

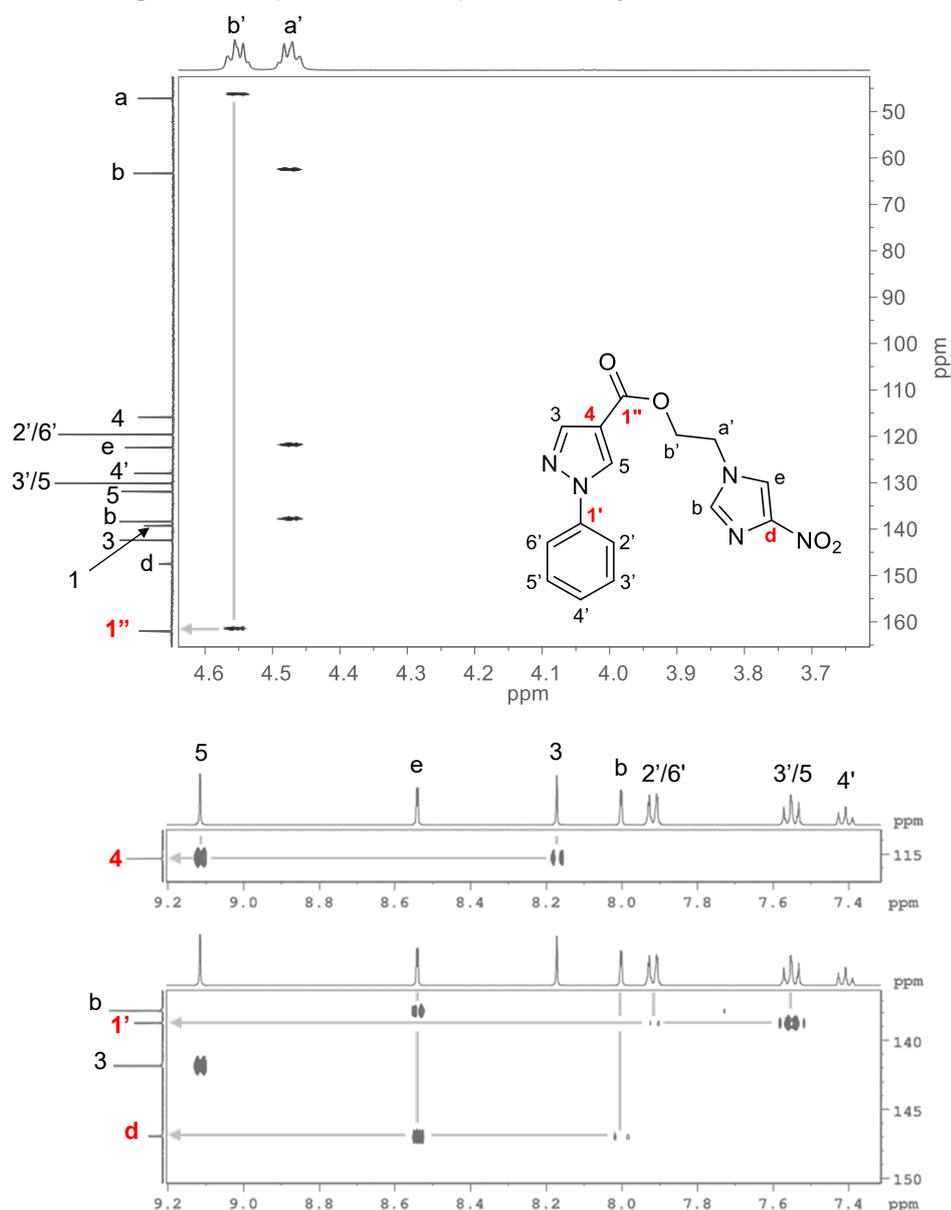
em 7,55 ppm, aos grupos metínicos 3'e 5' em **D**, e o sinal em 119,6 ppm e o duplete em 7,92 ppm, aos grupos metínicos 2' e 6' (**E**). Os sinais de carbono em 138,4 e 122,5 ppm e os dupletos em 8,00 e 8,54 ppm, respectivamente, se referem aos grupos metínicos do anel imidazólico b e e (**H** e **F**), enquanto os sinais simpletos em 8,17 e 9,12 ppm e os sinais em 142,4 e 131,9 ppm, respectivamente, aos grupos metínicos 3 e 5 do anel pirazólico (**G** e **I**).



Para atribuir os sinais correspondentes aos átomos de carbono sem prótons ligados foi utilizado o experimento HMBC. O espectro de **3a** (Figura 45) demonstra, como previsto, que o sinal em 162,0 ppm é relativo ao átomo de carbono carbonílico 1" devido a correlação com os prótons H-b' (4,56 ppm). O sinal de carbono em 147,5 ppm corresponde a C-d em consequência da correlação com os sinais em 8,00 e 8,54 ppm referentes aos átomos de hidrogênio b e e, respectivamente. Em decorrência da correlação com os sinais em 7,92 e 7,55 ppm relativos a H-2'/H-6' e H-3'/H-5', respectivamente, o sinal de carbono em 139,3 se refere a C-1'. Por fim, a correlação com os sinais em 8,17 ppm (H-3) e 9,12 ppm (H-5) mostra que o sinal de carbono em 115,9 ppm refere-se ao átomo de carbono pirazólico C-4.

O espectro de RMN de ^{13}C com as atribuições dos sinais está inserido no Apêndice M (Espectro 65), além do espectro de HMBC sem recortes (Espectro 66).

Figura 45. Expansões do mapa de correlação HMBC de **3a**.

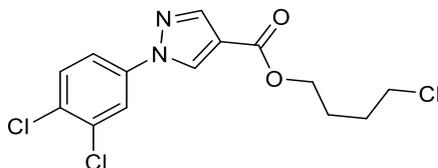


5.3.4.1. Caracterização do subproduto **14b**

Como mencionado no item 5.3.4, os derivados **3(a-j)** foram obtidos inicialmente como uma mistura. No processo de separação por cromatografia em coluna do composto **3b**, o produto de interesse **3b** foi o de menor R_f (0,33), enquanto que o subproduto **14b** foi o de maior R_f (0,93), conforme discutido no item 5.3.4 (Figura 41). Com a intenção de elucidar a estrutura do subproduto foram realizadas análises de caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C , além de ser submetido ao experimento de correlação HSQC. Os resultados obtidos exibiram que o subproduto isolado como um sólido laranja, cuja faixa de fusão foi de 118-121°C, é o composto inédito 1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 4-clorobutila **14b** (Figura 46)

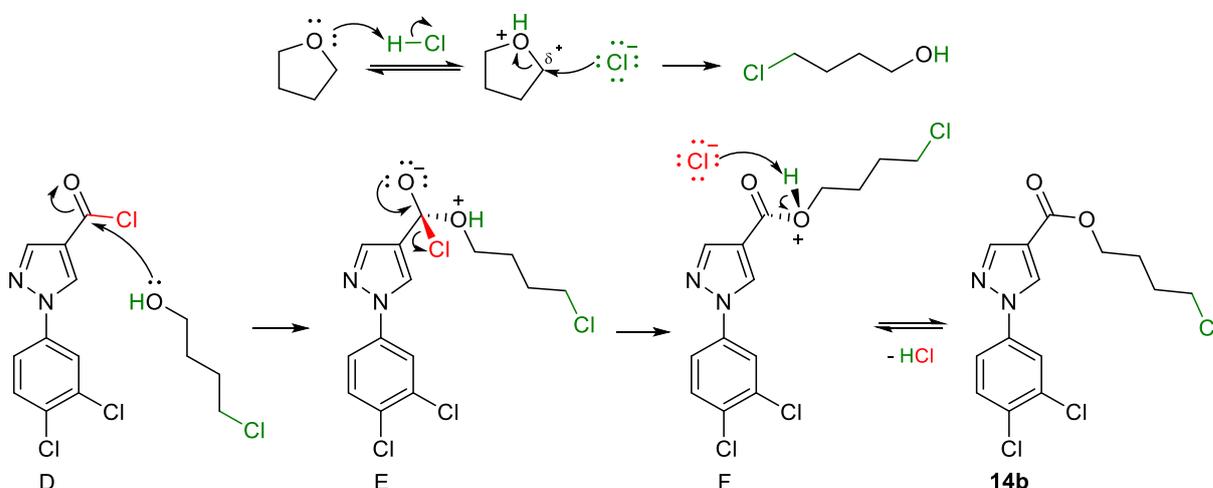
proveniente da reação entre o cloreto de ácido correspondente e o solvente THF, segundo discussão a seguir.

Figura 46. Representação estrutural da substância inédita **14b**.



Uma explicação plausível para a formação do subproduto **14b** está demonstrada no esquema 34. As etapas até a formação do cloreto de ácido **D** são discutidas no item 5.3.4 (Esquema 33). Como observado na CCD da reação da série **3(a-j)** (Figura 41), o composto **14b** (R_f 0,93) é obtido desde a etapa de formação do cloreto de ácido e, dessa forma, pressupõe-se que o meio ácido (presença de HCl no meio reacional) favoreceu a abertura de anel do solvente (THF), conforme será discutido no item 5.5.1, onde foi comprovada a obtenção de 4-clorobutan-1-ol. Portanto, a primeira etapa do mecanismo se baseia na protonação do átomo de oxigênio do THF, gerando tetrahidro-1*H*-furan-1-íon que, ao sofrer um ataque nucleofílico via S_N2 do íon cloreto, forma 4-clorobutan-1-ol. Na etapa seguinte, o 4-clorobutan-1-ol reage com o cloreto de ácido **D**, produzindo o intermediário **E** e a consequente eliminação de íon cloreto, gera **F**. Em seguida, acontece uma reação de transferência de próton, formando o produto **14b** e HCl.

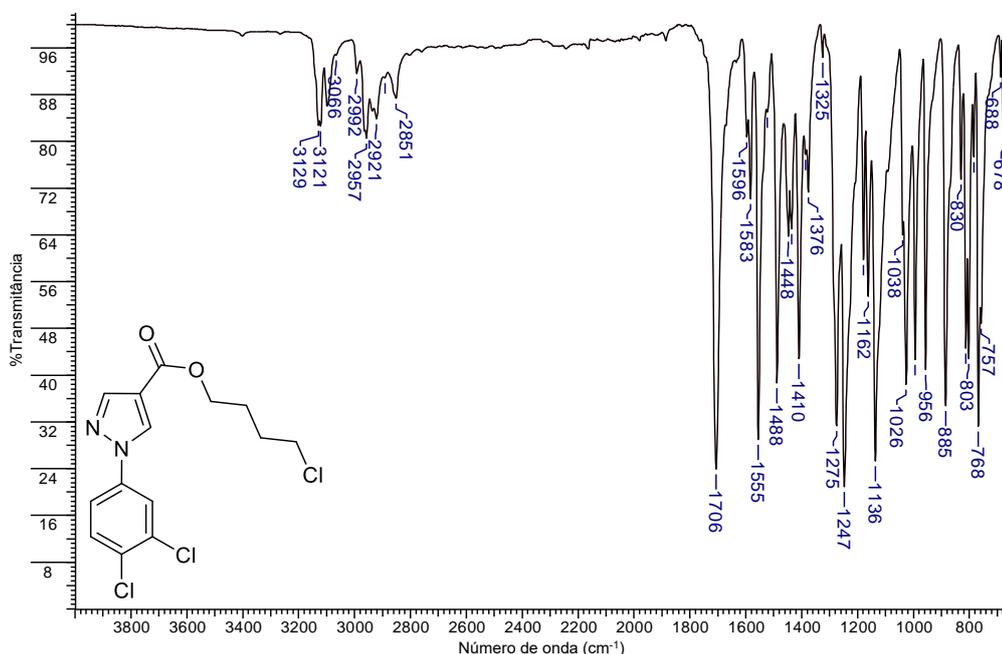
Esquema 34. Mecanismo proposto para a formação do subproduto **14b**.



No espectro de FT-IR de **14b** (Figura 47) foram observadas bandas na região de 3129 a 3066 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H de átomos de carbono sp^2 , enquanto as bandas na faixa de 2992 a 2851 cm^{-1} foram associadas aos

estiramentos das ligações C–H para carbono sp^3 . Também foi observada uma banda intensa em 1706 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação C=O, além de bandas entre 1596 e 1488 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis pirazólico e benzênico.

Figura 47. Espectro de absorção na região do infravermelho de **14b**.

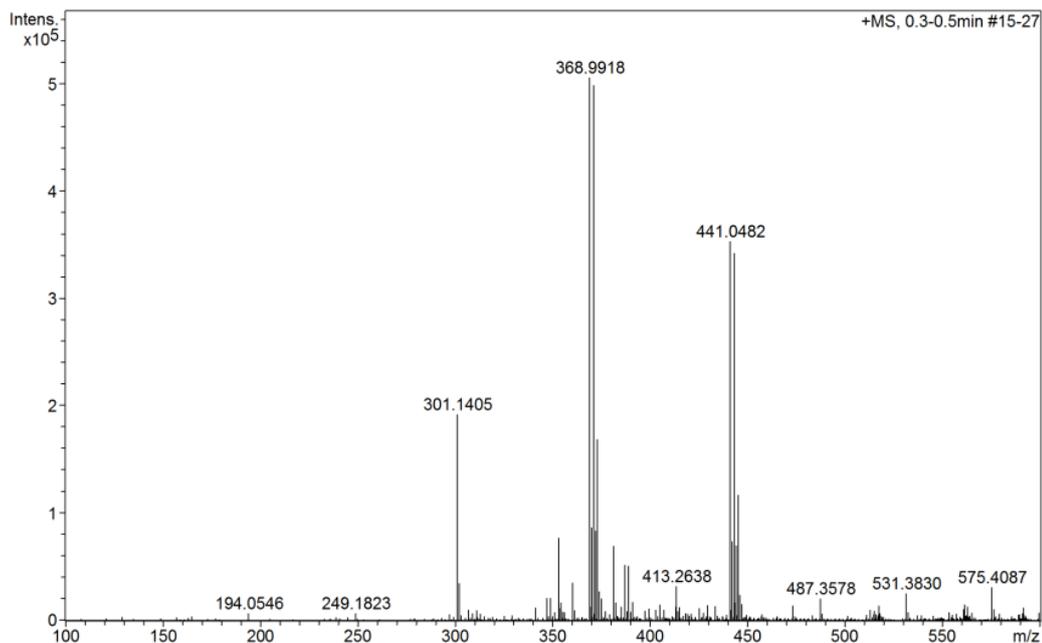


No espectro de HRMS de **14b** (Figura 48), realizado no modo positivo, foi observado o pico com alta intensidade com m/z de 368,9918 relativo à fórmula molecular $C_{14}H_{13}Cl_3N_2O_2Na$ (m/z teórico: 368,9940; erro: 5,96 ppm). Foi possível confirmar a abundância isotópica do átomo de cloro a partir da identificação dos picos $[M+2+Na]^+$, $[M+4+Na]^+$ e $[M+6+Na]^+$ com intensidades relativas de 97,8%, 31,9% e 3,47%, respectivamente. Adicionalmente, pode-se identificar no espectro um pico intenso com m/z cerca de 72 unidades a mais que o pico base $[M+Na]^+$, referente ao aduto **A** (m/z teórico: 441,0515), com erro de 7,5 ppm. O esquema 35 apresenta uma proposta de fragmentação para esse composto, na qual a clivagem α do grupo éster presente no íon molecular **14b** origina os fragmentos íon acílio e o radical 4-clorobutoxila que, ao promover a cisão homolítica da ligação C–Cl do íon **14b** via substituição radicalar, gera o aduto **A** e cloro radical (Pavia *et al.*, 2015).

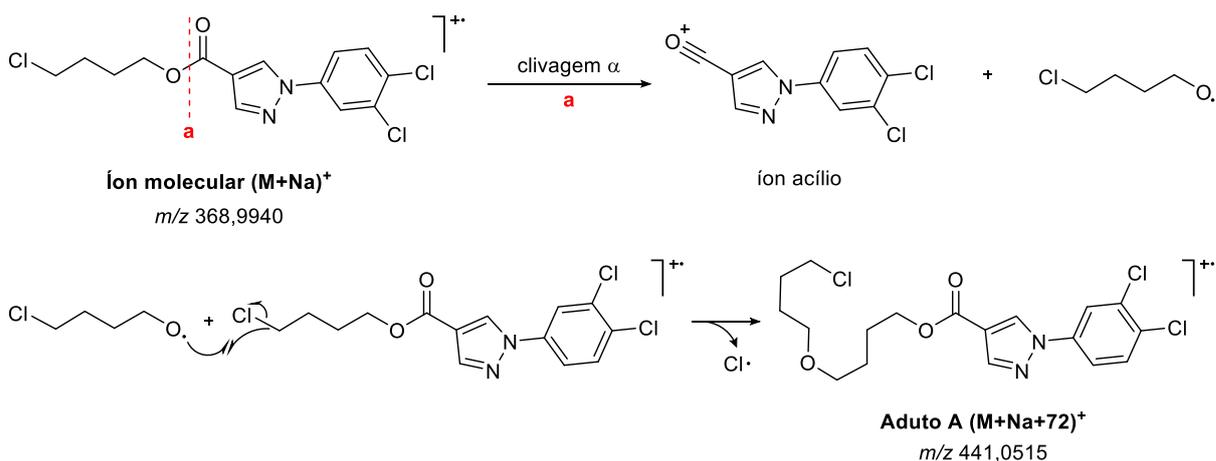
Além disso, identificou-se no espectro alguns picos de contaminantes que podem estar presentes no equipamento, como dos plastificantes ftalato de dibutila (m/z teórico: 301,1410; erro: 1,7 ppm) e ftalato de diisooctila (m/z teórico: 413,2662;

erro: 5,8 ppm), além do antioxidante DDTDP (m/z teórico: 531,4078; erro: 4,7 ppm) (Keller *et al.*, 2008).

Figura 48. Espectro de massas de alta resolução de **14b**.



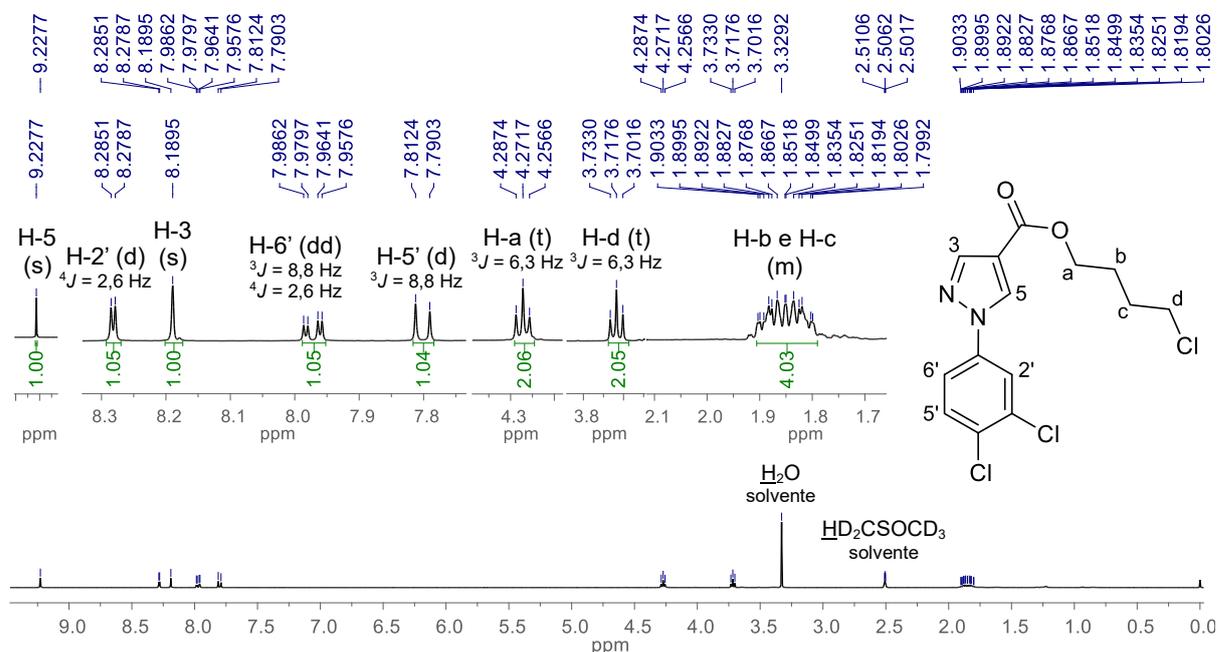
Esquema 35. Mecanismo proposto de fragmentação e formação do aduto para o íon m/z 441.



A partir das análises de RMN de ^1H e ^{13}C a estrutura do composto **14b** foi confirmada. No espectro de RMN de ^1H (Figura 49), aos prótons do anel pirazólico H-3 e H-5 foram atribuídos os sinais simples em 8,19 e 9,23 ppm, respectivamente. Os sinais dupletos em 8,28 ppm ($^4J = 2,6$ Hz) e 7,80 ppm ($^3J = 8,8$ Hz) foram associados aos átomos de hidrogênio do anel benzênico 2' e 5', respectivamente, enquanto H-6' foi atribuído ao sinal duplo de dupletos em 7,97 ppm ($^3,4J = 8,8$ e 2,6 Hz). Aos prótons metilênicos a e d foram atribuídos os sinais tripletos em 4,27 e 3,72

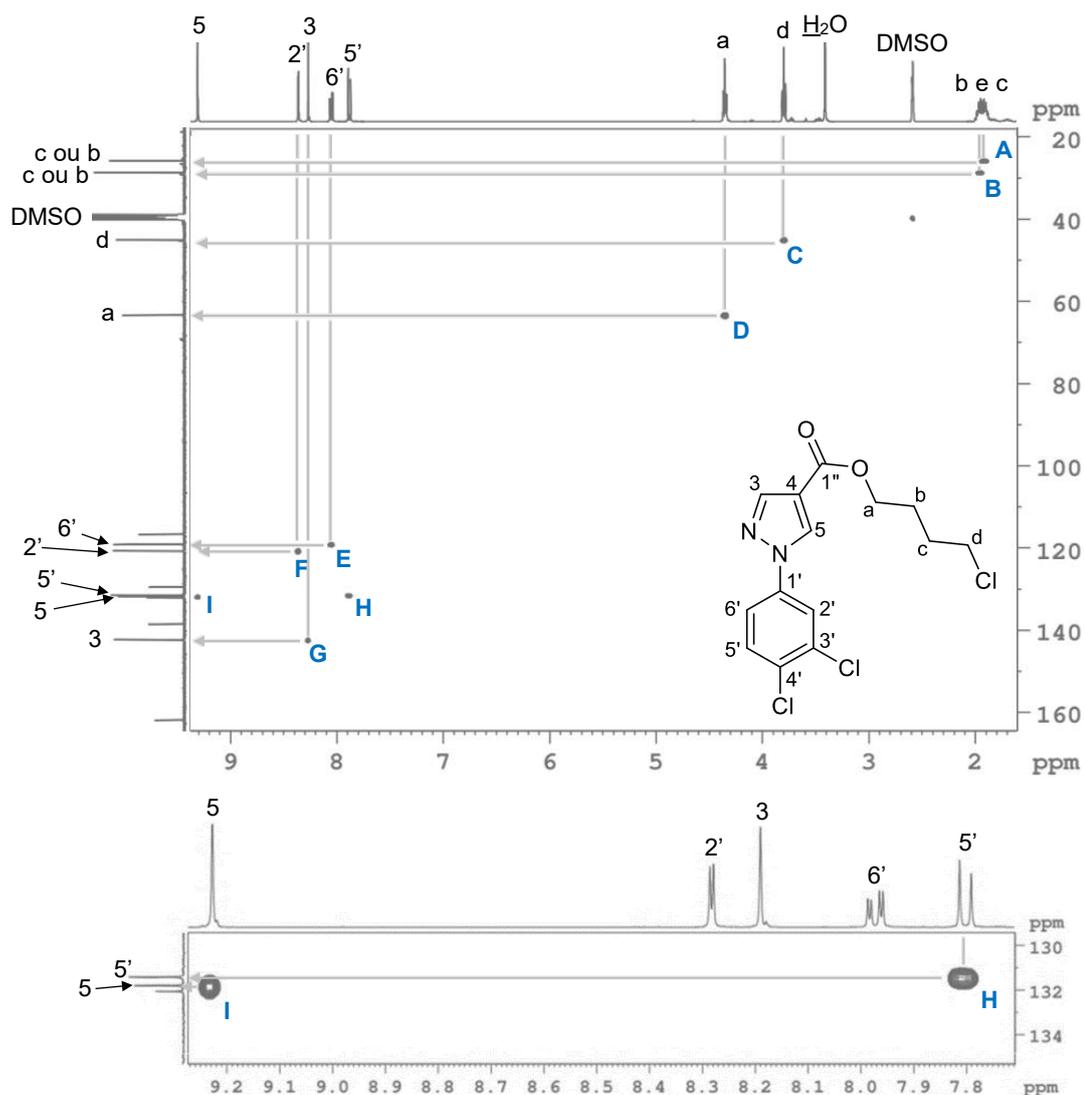
ppm, respectivamente, ambos com $^3J = 6,3$ Hz. Por fim, o sinal multipletto em 1,80-1,90 ppm é relativo aos átomos de hidrogênio metilênicos b e c.

Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de **14b** (400 MHz, DMSO-d_6).



Referente a análise de RMN de ^{13}C , as atribuições dos sinais foram realizadas com o auxílio do experimento de correlação HSQC ($^{13}\text{C}\times^1\text{H}$). O espectro representado na figura 50 mostra que os sinais de carbono em 29,2 e 26,3 ppm correlacionados com o multipletto em 1,80-1,90 ppm, correspondem aos grupos metilênicos b e c (**A** e **B**); o sinal em 45,6 ppm e o triplete em 3,72 ppm ao grupo metilênico d (**C**); e o sinal de carbono em 63,8 ppm e o triplete em 4,27 ppm ao grupo metilênico a (**D**). Observa-se que a correlação entre o sinal duplete de dupletos em 7,97 ppm e o sinal de carbono em 119,6 ppm refere-se ao grupo metínico 6' (**E**). Os sinais dupletos em 8,28 e 7,80 ppm e os sinais de carbono em 121,2 e 132,0 ppm, respectivamente, se referem aos grupos metínicos 2'e 5' (**F** e **H**), enquanto os sinais simples em 8,19 e 9,23 ppm e os sinais em 142,8 e 132,3 ppm, respectivamente, aos grupos metínicos 3 e 5 do anel pirazólico (**G** e **I**). Além disso, foi possível identificar que os sinais em 162,3, 139,0, 132,6, 130,0 e 117,1 ppm não apresentam correlação com nenhum próton e, dessa forma, são referentes aos átomos de carbono 1'', 1', 3', 4' e 4.

Figura 50. Mapa de correlação HSQC de **14b**.



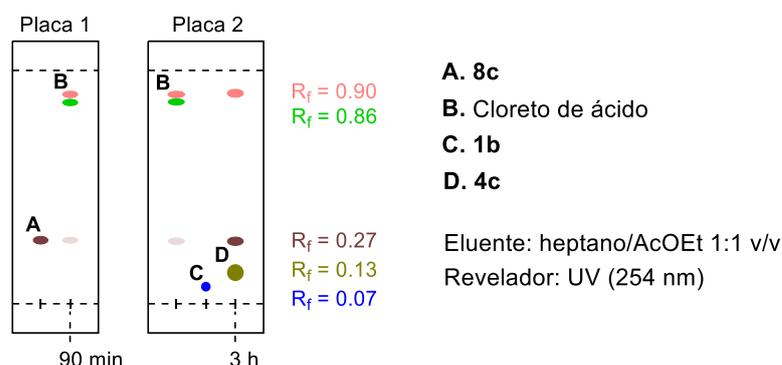
5.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS **4(a-j)**

5.4.1 Metodologia A: Síntese de **4(c,e)** a partir dos cloretos de ácido correspondentes e de **1b**

Durante a síntese dos derivados **3(a-j)** foi feita de forma concomitante a síntese de dois compostos da série **4**, **4(c,e)**, conforme metodologia descrita no item 6.4.1. Os demais compostos da série, **4(a,b,d,f-j)**, foram obtidos a partir de outra metodologia, cujos resultados serão discutidos no item 5.4.2. De maneira análoga a análise de CCD de **3(a-j)** (item 5.3.4, Figura 41), a CCD para a obtenção do cloreto de ácido (Figura 51, Placa 1) mostrou o consumo parcial da matéria-prima **8c**, além da obtenção de uma mistura de produtos (R_f 0,86 e 0,90). Conforme já mencionado, os cloretos de ácido são muito reativos e, portanto, optou-se por não os purificar.

Já na análise de CCD realizada durante a síntese de **4c** (Figura 51, Placa 2) foi identificado que **1b** (R_f 0,07) e a substância com R_f igual a 0,86 foram totalmente consumidas, além da permanência dos compostos com R_f de 0,90 e 0,27 e a provável formação do produto desejado **4c** (R_f 0,13). O mesmo padrão foi observado para **4e**. Portanto, os produtos **4(c,e)** foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna.

Figura 51. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso a síntese de **4c**.



Depois do processo de purificação, os derivados inéditos **4(c,e)** (R_f 0,13) foram obtidos como sólidos com rendimentos de 55 e 61%, respectivamente (Tabela 18). As faixas de fusão experimentais mostraram variação de 2°C. Como as substâncias **4(c,e)** são inéditas, não há registros das faixas de fusão na literatura. O mecanismo da reação em questão é similar ao discutido no item 5.3.4 (Esquema 33), porém na síntese de **4(c,e)** utilizou-se a substância 4-nitro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazol **1b** em vez de 1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol **1a** como matéria-prima.

Tabela 18. Dados gerais dos derivados **4(c,e)**.*

Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C)	
				Experimental	
4c	3,5-diCl	55%	sólido	amarelo claro	227-229
4e	3-Cl	61%	sólido	palha	218-220

* As substâncias são inéditas.

A confirmação das estruturas moleculares das substâncias **4(c,e)** foi realizada a partir das técnicas de FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Nos espectros de FT-IR (Apêndice N, Espectros 85 e 86) foi identificada uma banda intensa em 1709 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação C=O do grupo éster, bandas na região de 2974 a 2852 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-H de átomos de carbono sp^3 e absorções na faixa de 1596 e 1491 cm^{-1} relacionadas aos estiramentos das ligações

C=C e C=N dos anéis aromáticos (Tabela 19). As bandas típicas do grupo nitro também foram observadas: o estiramento assimétrico em 1485 e 1476 cm^{-1} e o estiramento simétrico em 1335 e 1334 cm^{-1} .

Tabela 19. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **4(c,e)**.*

Ligação química	C-H sp^3	C=O	C=C/C=N	N=O	
Modo vibracional	ν	ν	ν	ν_{as}	ν_s
4c 3,5-diCl	2974-2856	1709	1585-1491	1476	1335
4e 3-Cl	2961-2852	1709	1596, 1560	1485	1334

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

As fórmulas moleculares dos produtos **4(c,e)** foram confirmadas por meio das análises de HRMS realizadas no modo positivo (Apêndice O, Espectros 87 e 88). Nos espectros dos dois compostos foram identificados picos relativos ao íon molecular cationizado com sódio $[M+Na]^+$, com erros de 0,0 e 4,6 ppm (Tabela 20). A abundância dos átomos de cloro pode ser confirmada a partir da identificação do pico $[M+2+Na]^+$ com intensidades relativas de 2:3 para o diclorado **4c** e 3:1 para o monoclorado **4e**.

Tabela 20. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **4(c,e)**.

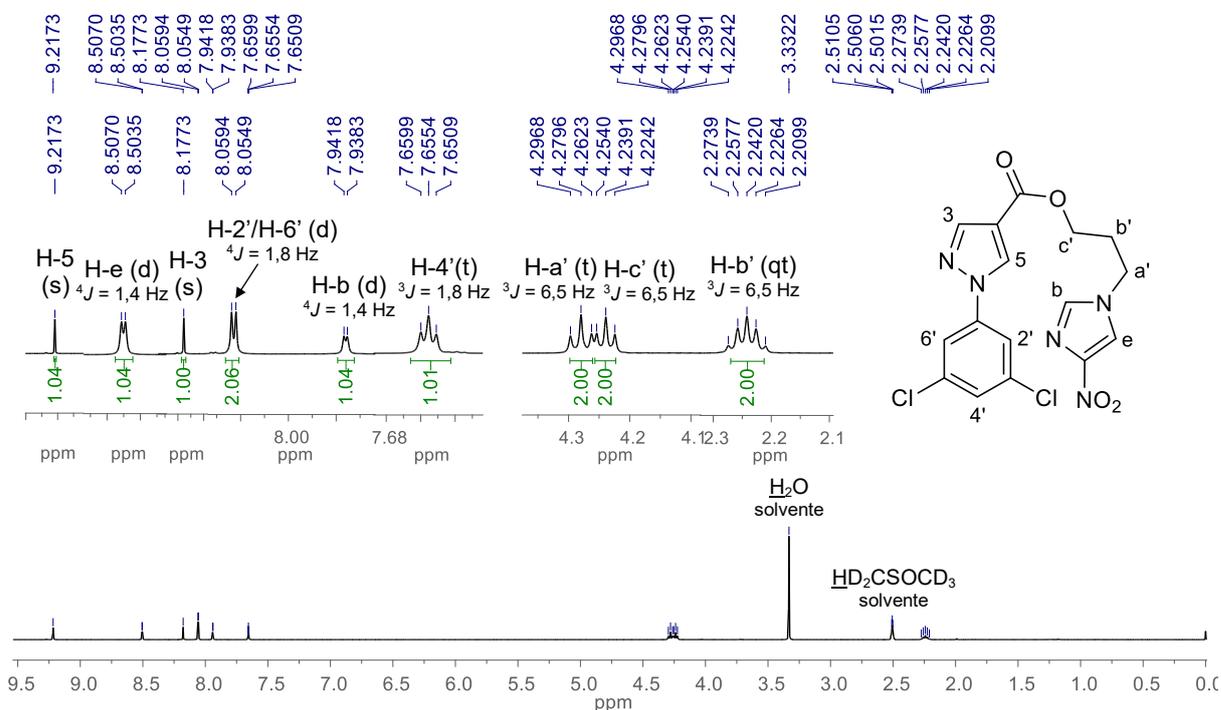
Derivado	$m/z [M+Na]^+$		Erro (ppm)
	Teórico	Experimental	
4c 3,5-diCl	432,0242	432,0222	4,6
4e 3-Cl	398,0632	398,0632	0,0

Confirmou-se as estruturas propostas dos compostos sintetizados **4(c,e)** por meio das análises de RMN de ^1H e ^{13}C (Apêndice P, Espectros 89 a 93). Nos espectros dos dois derivados foram identificados sinais na região típica de átomos de hidrogênio e carbono aromáticos e metilênicos, além do sinal referente ao átomo de carbono carbonílico. A discussão a seguir será fundamentada nos dados obtidos para o composto **4c**, entretanto os resultados das análises do derivado **4e** estão no Apêndice P (Espectros 92 e 93).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 52), aos átomos de hidrogênio do anel imidazol **b** e **e** foram atribuídos os sinais dupletos em 7,94 e 8,50 ppm ($^4J = 1,4$ Hz), respectivamente. Os sinais simpletos em 8,18 e 9,22 ppm são relativos aos prótons H-3 e H-5, nesta ordem. Com relação aos átomos de hidrogênio benzênicos, foi identificado um sinal duplete em 8,06 ppm ($^4J = 1,8$ Hz) referente aos átomos H-2'/H-6', além de ser observado um sinal tripleto em 7,65 ppm ($^4J = 1,8$ Hz) relativo

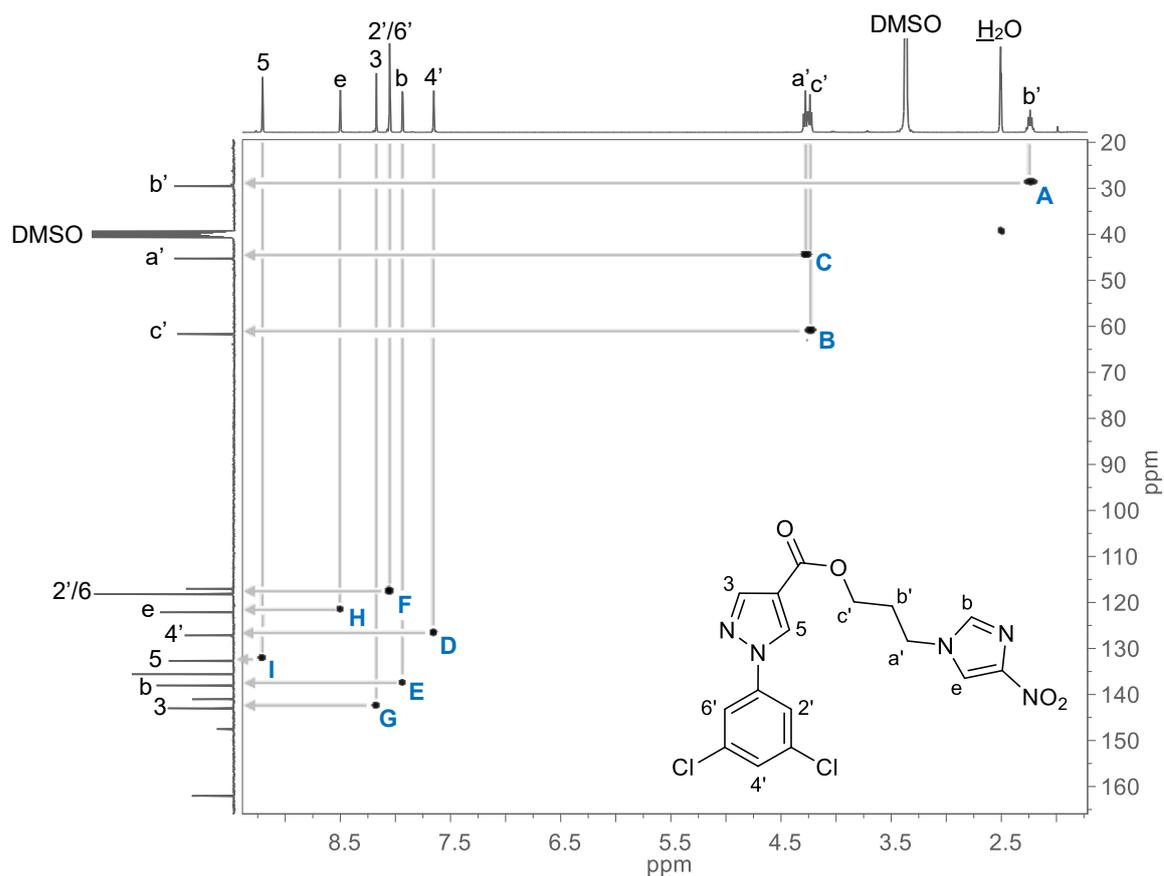
a H-4'. Aos átomos de hidrogênio metilênicos c' e a' foram atribuídos os sinais tripletos em 4,24 e 4,28 ppm ($^3J = 6,5$ Hz), enquanto o sinal quintupletto em 2,24 ppm ($^3J = 6,5$ Hz) foi associado a H-b'.

Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do derivado **4c** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



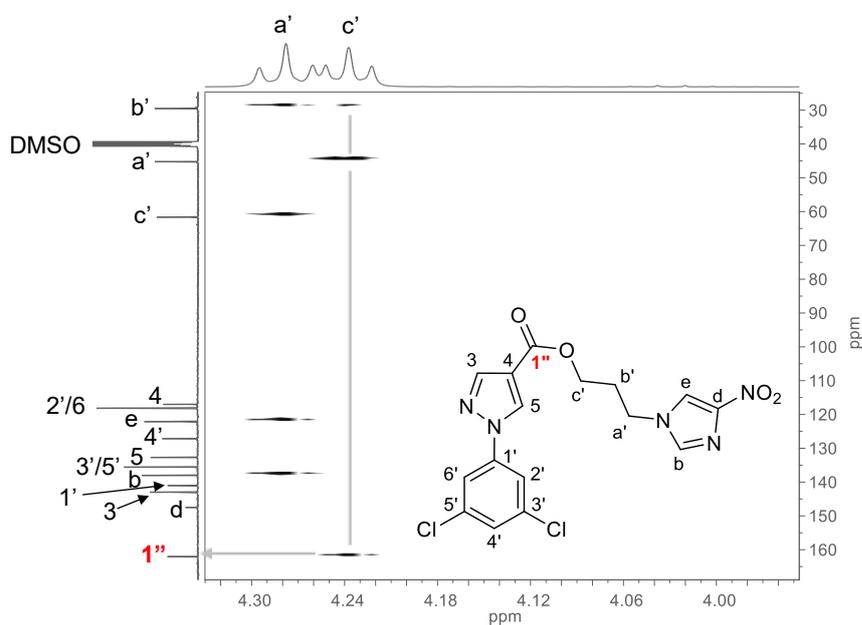
As atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C foram realizadas a partir dos experimentos de correlações heteronucleares ($^1\text{Hx}^{13}\text{C}$) HSQC e HMBC. O espectro de HSQC de **4c** (Figura 53) mostra que o sinal de átomo de carbono em 29,4 ppm e o quintupletto em 2,24 ppm correspondem ao grupo metilênico b' em **A**, enquanto os sinais de carbono em 40,6 e 61,7 ppm e os tripletos em 4,24 e 4,28 ppm, respectivamente, aos grupos metilênicos c' e a' (**B** e **C**). Relativo aos átomos do anel benzênico, observa-se em **D** que o sinal de carbono em 127,2 ppm e o tripleto em 7,65 ppm se referem ao grupo metínico 4', e o sinal em 118,2 ppm e o dupletto em 8,06 ppm, aos grupos metínicos 2' e 6' (**F**). Os sinais dupletos em 7,94 e 8,51 ppm e os de carbono em 122,1 e 138,0, respectivamente, são relativos aos grupos metínicos do imidazol b e e (**E** e **H**). Por fim, os sinais de carbono em 132,7 e 143,0 ppm e os simpletos em 8,18 e 9,22 ppm são referentes aos grupos metínicos 3 e 5 do anel pirazólico (**G** e **I**).

Figura 53. Mapa de correlação HSQC de **4c**.



Para atribuir os sinais correspondentes aos átomos de carbono que não contêm átomo de hidrogênio foi utilizado o experimento de correlação HMBC. A expansão-01 do mapa de correlação de **4c** (Figura 54) indica que o sinal de carbono em 162,0 ppm se refere a C-1'' devido a correlação com os prótons metilênicos c' (4,24 ppm).

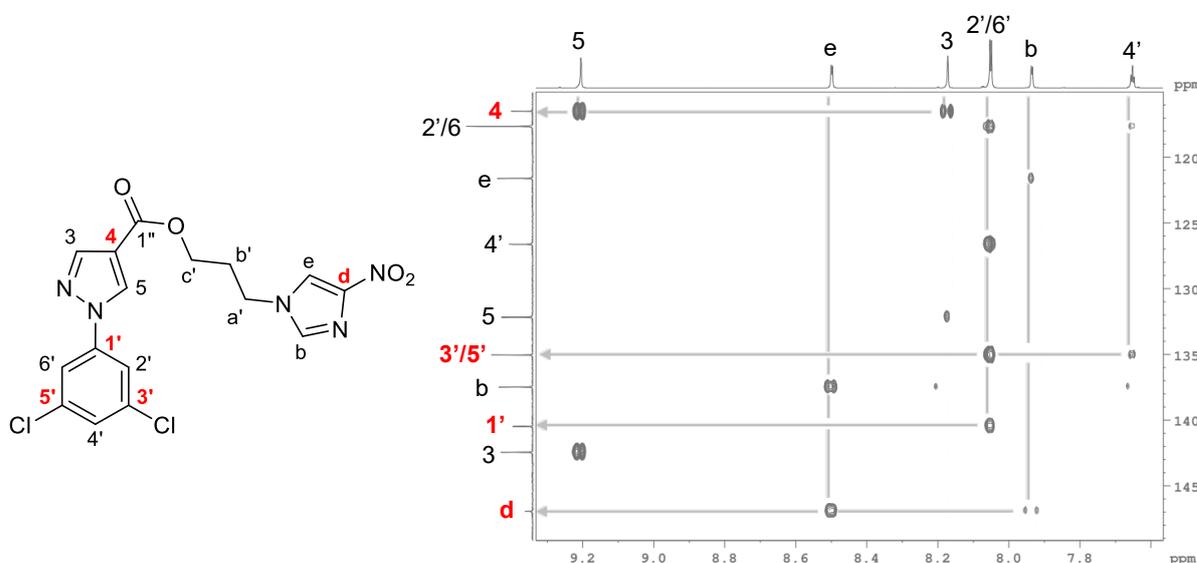
Figura 54. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC de **4c**.



Já na expansão-02 (Figura 55), o sinal de carbono em 147,5 ppm correspondente a C-d em consequência da correlação com os sinais em 7,94 e 8,51 ppm referentes aos prótons imidazólicos b e e, respectivamente. Em decorrência da correlação com o sinal em 8,06 ppm (H-2'/H-6'), o sinal em 141,0 ppm é relativo a C-1', enquanto que o sinal em 135,6 ppm a C-3'/C-5' em consequência da correlação com os átomos de hidrogênio H-2'/H-6' (8,06 ppm) e H-4' (7,65 ppm). Por fim, a correlação com os prótons H-3 (8,18 ppm) e H-5 (9,12 ppm) mostra que o sinal em 117,0 ppm refere-se a C-4.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **4(c,e)** com as atribuições dos sinais estão inseridos no Apêndice P (Espectros 90 e 93), além do espectro de HMBC de **4c** sem recortes (Espectro 91).

Figura 55. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC de **4c**.

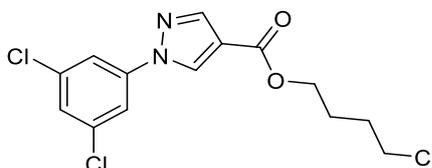


5.4.1.1 Caracterização do subproduto **14c**

Conforme discutido no item 5.4.1, os derivados **4(c,e)** foram obtidos inicialmente como uma mistura. No procedimento de separação por cromatografia em coluna da substância **4c**, o produto de interesse foi o de menor R_f (0,13), enquanto que o subproduto mostrou um R_f igual a 0,90, como ilustrado na figura 51. A fim de elucidar a estrutura do composto, foram realizadas análises de caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Os resultados mostraram que, assim como na síntese de **3b**, na qual houve a obtenção do subproduto **14b**, o subproduto isolado como uma sólido marrom, cuja faixa de fusão foi de 88-90°C, é o composto inédito 1-(3,5-

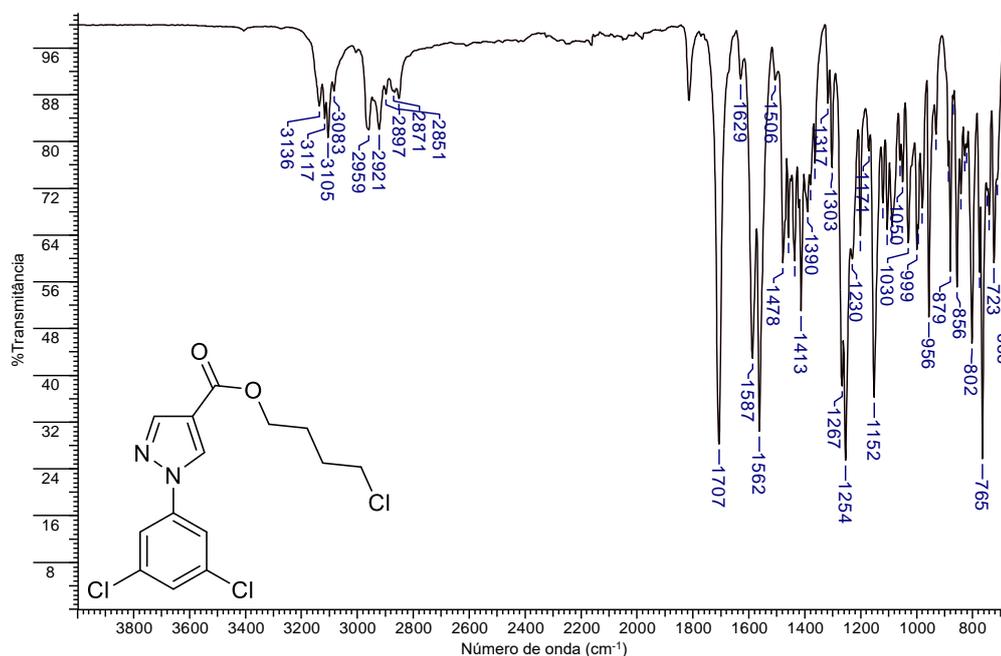
diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 4-clorobutila **14c** (Figura 56), de acordo com a discussão a seguir.

Figura 56. Representação estrutural da substância inédita **14c**.



No espectro de FT-IR de **14c** (Figura 57) foram identificadas bandas na região de 3136 a 3083 cm^{-1} relativas aos estiramentos das ligações C–H de átomo de carbono sp^2 , bandas entre 2959 e 2851 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C–H de carbono sp^3 e uma banda intensa em 1707 cm^{-1} relacionada ao estiramento da ligação C=O do grupo éster. Além disso, as bandas em 1587 a 1478 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos sistemas aromáticos.

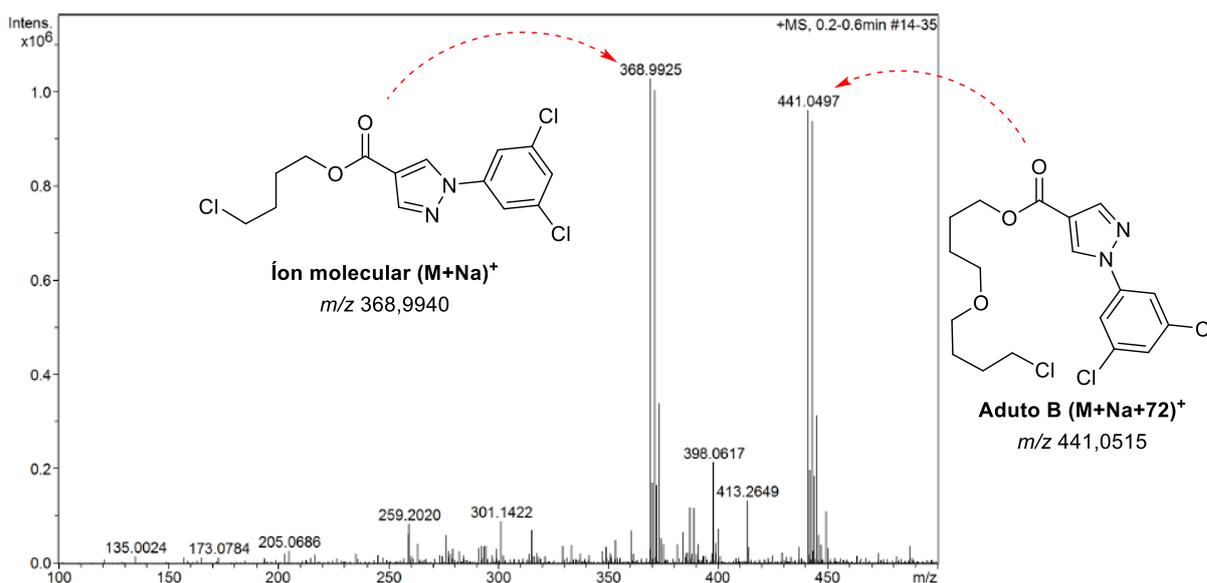
Figura 57. Espectro de absorção na região do infravermelho de **14c**.



No espectro de HRMS de **14c** (Figura 58), realizado no modo positivo, foi observado um pico com m/z de 368,9925 referente a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ (m/z teórico: 368,9940; erro: 4,1 ppm). Confirmou a abundância isotópica do átomo de cloro a partir da identificação dos picos $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, $[\text{M}+4+\text{Na}]^+$ e $[\text{M}+6+\text{Na}]^+$ com intensidades relativas de 97,8%, 31,9% e 3,47%, respectivamente. Assim como para o subproduto **14b** (Figura 48), no espectro de **14c** foi identificado o pico da espécie com m/z cerca de 72 unidades a mais que o pico $[\text{M}+\text{Na}]^+$, referente

ao aduto **B**, m/z teórico igual a 441,0515, com erro de 4,1 ppm. A proposta de fragmentação para esse composto é similar a discutida no item 5.3.4.1 (Esquema 35). Também foram identificados picos referentes a contaminantes que podem estar presentes no equipamento, como os dos plastificantes ftalato de diisooctila (m/z teórico: 413,2662; erro: 3,1 ppm) e ftalato de dibutila (m/z teórico: 301,1410; erro: 4,0 ppm).

Figura 58. Espectro de massas de alta resolução de **14c**.



As análises de RMN de ¹H e ¹³C elucidaram a estrutura de **14c**. No espectro de RMN de ¹H (Figura 59), os sinais simples em 8,20 e 9,27 ppm foram associados aos átomos de hidrogênio 3 e 5, respectivamente. Aos átomos de hidrogênio do anel benzênico H-2'/H-6' foi atribuído o sinal duplete em 8,08 ppm (⁴J = 1,8 Hz), enquanto o sinal tripleto em 7,64 ppm (⁴J = 1,8 Hz) é referente a H-4'. Os sinais tripletos em 4,27 e 3,72 (³J = 6,3 Hz) são relativos aos prótons metilênicos a e d, respectivamente. Por fim, aos átomos de hidrogênio metilênicos b e c foi atribuído o sinal multiplete em 1,80-1,90 ppm.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 60) foram observados doze sinais correspondentes aos quatorze átomos de carbono. Como esperado, C-1" foi associado ao sinal com maior deslocamento químico: 162,3 ppm. Os átomos de carbono dos anéis pirazólico (C-3 a C-5) e benzênico (C-1' a C-6') geraram sinais na região típica de aromático, em 117,3 a 143,0 ppm. Por fim, os sinais em 63,9, 45,6, 29,2 e 26,3 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono metilênicos a, b, c e d.

Figura 59. Espectro de RMN de ^1H de **14c** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

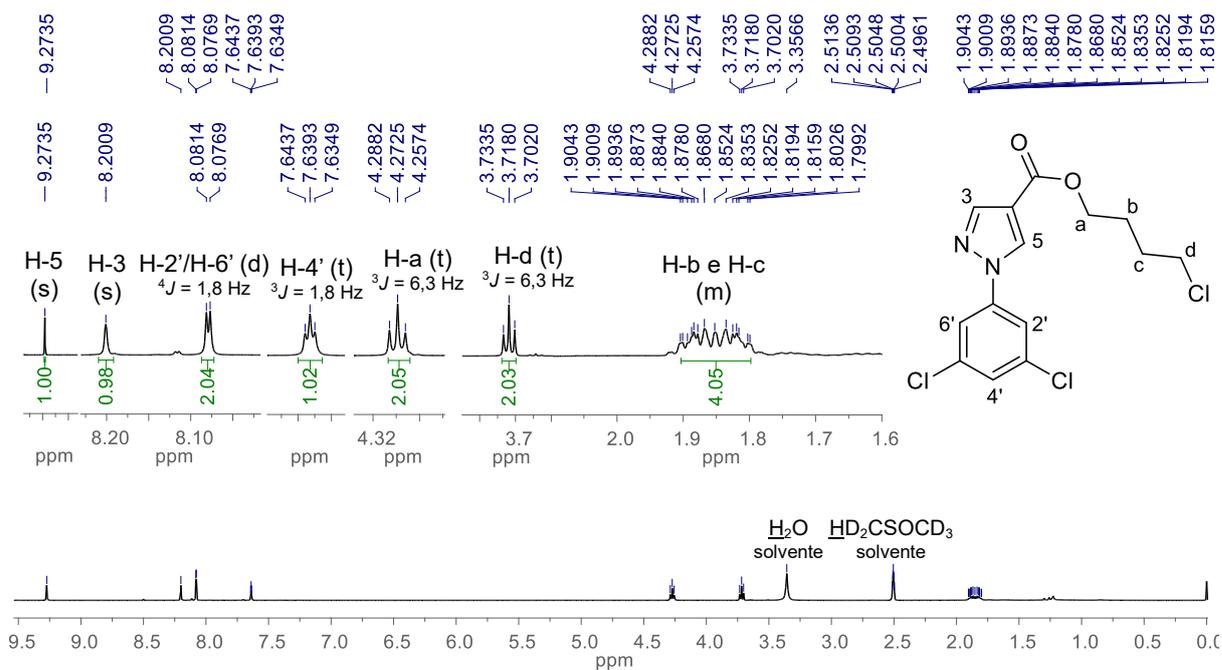
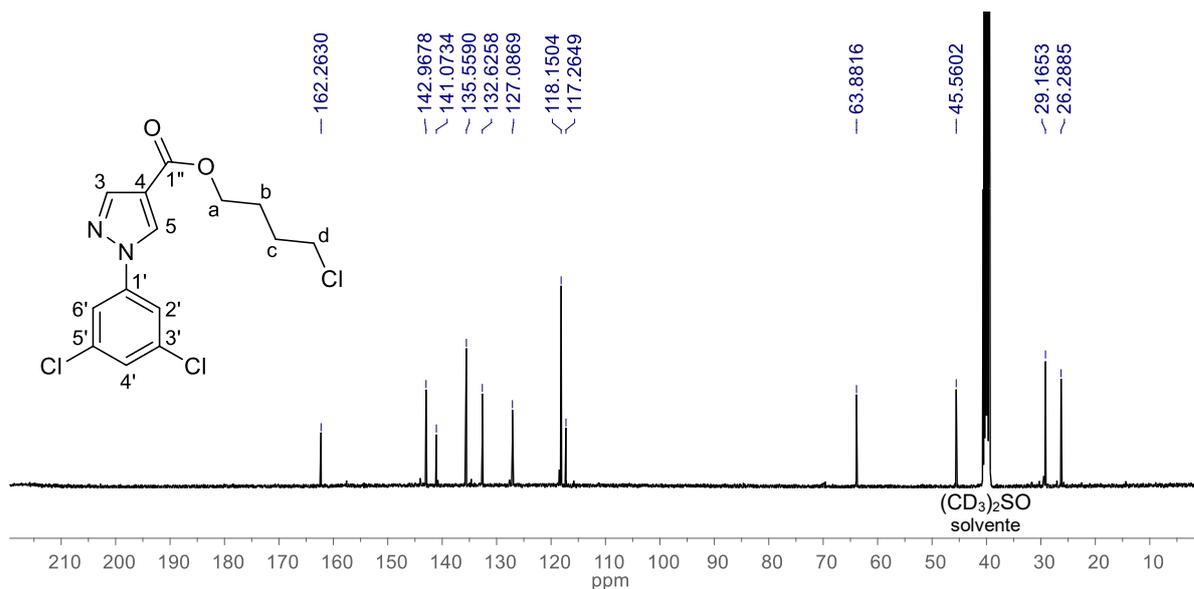


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C de **14c** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



5.4.2 Metodologia B: Síntese dos derivados **4(a,b,d,f-j)** a partir de **13(a,b,d,f-j)**

Dois motivos foram cruciais para a alteração da metodologia para a obtenção dos demais derivados da série **4**: (1) o processo de separação por cromatografia em coluna do derivado **1b** é trabalhoso devido à proximidade dos R_f 's do produto de interesse e do subproduto, o que demanda mais tempo e grande quantidade de eluente; e (2) a metodologia empregada para a obtenção dos derivados **3(a-j)** e **4(c,e)**

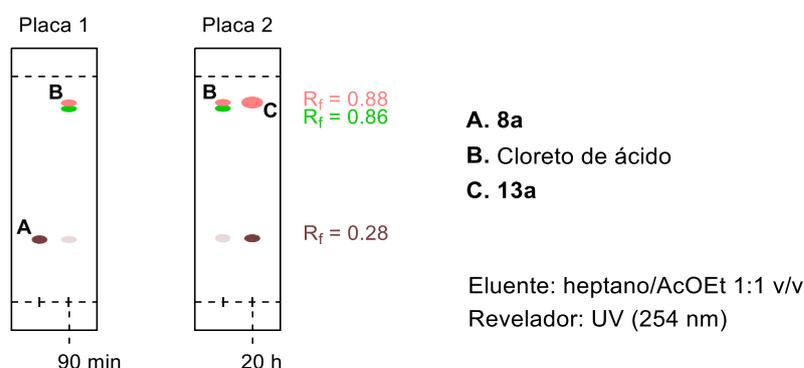
também utiliza a técnica de purificação por cromatografia em coluna. Dessa forma, optou-se por sintetizar os derivados **4(a,b,d,f-j)** a partir dos intermediários-chave **13(a-j)**, conforme os procedimentos experimentais descritos no item 6.4.2.

5.4.2.1 Síntese dos intermediários-chave 1-*aril-1H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-bromopropila **13(a,b,d,f-j)**

Para a síntese dos derivados 1-*aril-1H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-bromopropila **13(a,b,d,f-j)**, os intermediários-chave ácidos carboxílicos **8(a,b,d,f-j)** reagiram inicialmente com SOCl_2 para a obtenção dos cloretos de ácido correspondentes que, ao reagirem com 3-bromopropan-1-ol, geraram as substâncias **13(a,b,d,f-j)**, de acordo com a metodologia detalhada na seção 6, item 6.4.2.1.

A análise de CCD da conversão de **8a** em cloreto de ácido é similar a apresentada no item 5.4.1 (Figura 51, Placa 1). Já na análise de CCD realizada durante a síntese de **13a** (Figura 61, Placa 2) foi identificado que a substância com R_f igual a 0,86 foi totalmente consumida, a permanência do R_f referente ao ácido carboxílico **8a**, além da formação do produto desejado **13a** (R_f 0,90). O mesmo padrão foi observado para **13(b,d,f-j)**. Na tentativa de purificação, a substância **13a** foi submetida a uma extração ácido-base utilizando NaOH 10% m/v. No entanto, de acordo com a análise de CCD esse processo não foi efetivo. Visando a purificação dos produtos **13(a,b,d,f-j)**, as substâncias foram submetidas a purificação por cromatografia em coluna.

Figura 61. Exemplificação da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave **13a**.



Como será discutido posteriormente, os compostos **13(a,b,d,f-j)** não estão puros e, portanto, não foram determinadas as faixas de fusão das substâncias e os rendimentos das reações. O mecanismo da reação em questão é similar ao discutido no item 5.3.4 (Esquema 33), contudo na síntese de **13(a,b,d,f-j)** utilizou-se a

substância 3-bromopropan-1-ol em vez de 1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol **1a** como matéria-prima.

As estruturas dos derivados **13(a,b,d,f-j)** foram elucidadas a partir das técnicas de FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Nos espectros de FT-IR (Apêndice Q, Espectros 94 a 101), foram observadas bandas na faixa de 3135 a 3065 cm^{-1} relativas aos estiramentos das ligações C–H de átomos de carbono sp^2 , além de bandas de bandas entre 2985 e 2855 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações C–H de carbono sp^3 . A banda referente ao estiramento da ligação C=O foi observada em frequências mais altas, comparado a **8(a,b,d,f-j)** (ν C=O ácido carboxílico: 1683 a 1658 cm^{-1}), sendo atribuídas as bandas intensas entre 1713 a 1703 cm^{-1} . Além disso, as bandas na região de 1612 a 1444 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos sistemas aromáticos (Tabela 21).

Tabela 21. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **13(a,b,d,f-j)**.*

Ligação química	C–H sp^2	C–H sp^3	C=O	C=C/C=N
Modo vibracional	ν	ν	ν	ν
13a H	3115, 3065	2968-2897	1708	1599-1465
13b 3,4-diCl	3131-3067	2955-2860	1710	1584-1489
13d 3-Br	3130-3065	2985-2855	1712	1586-1490
13f 3-F	3133-3075	2965-2856	1713	1603-1478
13g 4-Br	3135-3073	2968-2852	1705	1592-1464
13h 4-Cl	3134-3079	2962-2858	1709	1594-1444
13i 4-F	3113, 3093	2962-2858	1703	1612-1466
13j 4-OMe	3140-3013	2960-2837	1708	1598-1474

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

A partir das análises de HRMS, realizadas no modo positivo, as fórmulas moleculares dos derivados **13(a,b,d,f-j)** foram confirmadas (Apêndice R, Espectros 102 a 109). Nos espectros dos oito derivados foram identificados o pico relativo a espécie cationizada com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$, com erros na faixa de 0,3 a 5,1 ppm (Tabela 22). É importante salientar que a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo foi confirmada a partir da identificação do pico $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ com intensidades relativas de 97,7% para os monobromados não clorados **13(a,f,i,j)**, de 163% para **13b**, que possui dois átomos de cloro e um de bromo, de 195% para os dibromados **13(d,g)** e de 130% pra **13h**, que apresenta um átomo de cloro e um de bromo. Além disso, para os derivados halogenados **13b** e **13h** também observou-se o pico $[\text{M}+4+\text{Na}]^+$ com

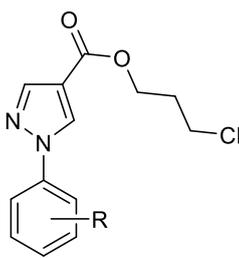
intensidades relativas de 74,4% e 31,9%, respectivamente, assim como o pico $[M+6+Na]^+$ com intensidade relativa de 10,4% para **13b** (Pavia *et al.*, 2015).

Tabela 22. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **13(a,b,d,f-j)**.

Derivado	$m/z [M+Na]^+$		Erro (ppm)
	Teórico	Experimental	
13a H	331,0058	331,0041	5,1
13b 3,4-diCl	398,9279	398,9267	3,0
13d 3-Br	408,9163	408,9161	0,5
13f 3-F	348,9964	348,9963	0,3
13g 4-Br	408,9163	408,9168	1,2
13h 4-Cl	364,9668	364,9651	4,7
13i 4-F	348,9964	348,9947	4,9
13j 4-OMe	361,0164	361,0154	2,8

Nos espectros dos intermediários-chave **13(a,b,d,f-j)** foi possível observar também o pico da espécie com m/z cerca de 44 unidades a menos que o pico base $[M+Na]^+$, referente ao subproduto **X** que é proveniente da substituição do átomo de bromo alquílico presente nos derivados **13(a,b,d,f-j)**, com erros entre 0,0 e 5,2 ppm (Tabela 23). Pode-se confirmar a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo a partir da identificação do pico $[M+2+Na]^+$ com intensidades relativas de 32,6% para os monoclorados sem átomo de bromo **X(a,f,i,j)**, de 97,8% para o triclorado **Xb**, de 130% para **X(d,g)**, que possuem um átomo de cloro e um de bromo, e de 65,3% para o diclorado **Xh** (Pavia *et al.*, 2015).

Tabela 23. Dados das análises de HRMS relativos a perda de 44 unidades para **13(a,b,d,f-j)**.

Estrutura	Derivado	$m/z [M+Na-44]^+$		Erro (ppm)
		Teórico	Experimental	
	Xa H	287,0563	287,0548	5,2
	Xb 3,4-diCl	354,9784	354,9774	2,8
	Xd* 3-Br	366,9645	366,9645	0,8
	Xf 3-F	305,0469	305,0469	0,0
	Xg 4-Br	366,9645	**	-
	Xh 4-Cl	321,0174	**	-
	Xi 4-F	305,0469	305,0454	4,9
	Xj 4-OMe	317,0669	**	-

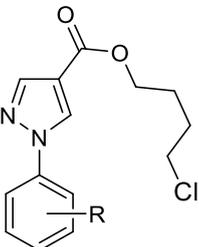
* Foi marcado o pico M+2. ** O valor não foi marcado no espectro.

Outros subprodutos foram identificados, os subprodutos **Y** que, conforme será abordado adiante (item 5.5.2), são compostos da série numerada como **14(a-j)**. Nos

espectros foram observados picos $[M+Na-30]^+$, com erros entre 1,3 e 4,5 ppm (Tabela 24). Vale a pena ressaltar que os valores dos picos $[M+Na-44]^+$ e $[M+Na-30]^+$ não foram marcados nos espectros dos derivados **13(g,h,j)** e **13(a,b,d,f,i)**, respectivamente. No entanto, foi identificado um pico na região esperada com padrões similares aos descritos acima.

A identificação dos subprodutos **Y** mostra que a utilização do THF anidro como solvente foi um problema para a aplicação da metodologia. Todavia, não tinha tempo hábil para testes com outros solventes anidros na tentativa de obtenção dos derivados **13(a,b,d,f,i)** sem a presença dos contaminantes/subprodutos **Y**.

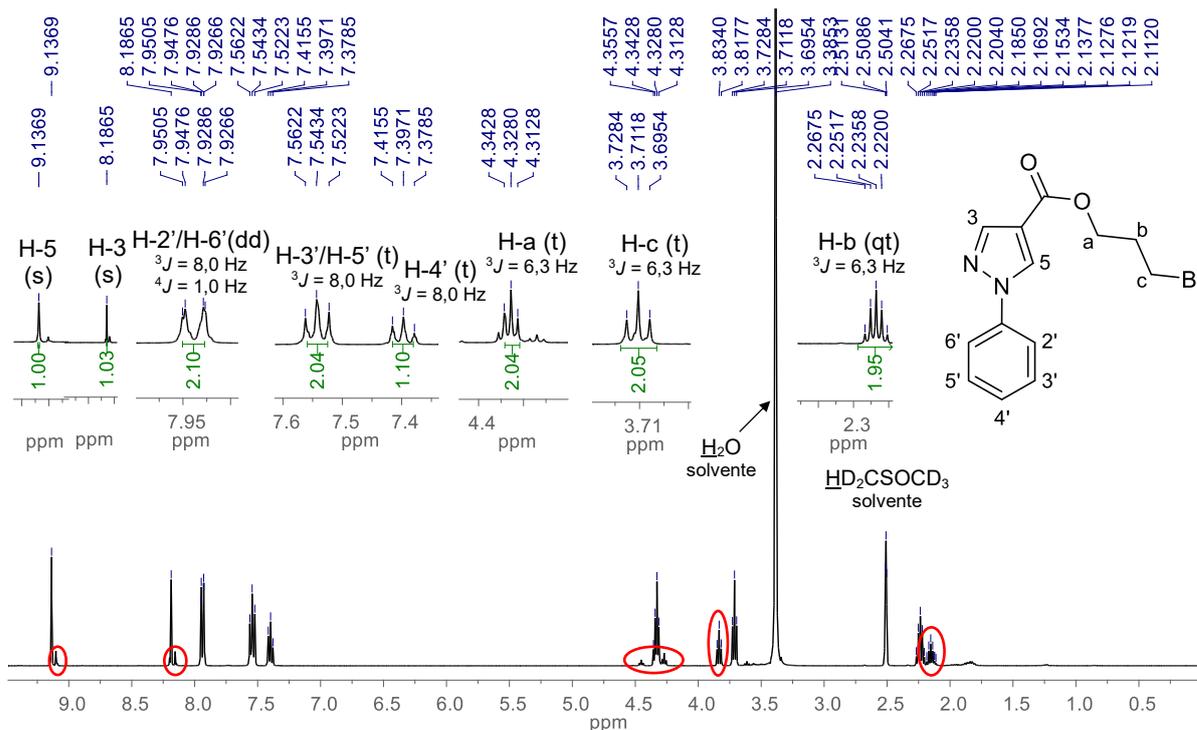
Tabela 24. Dados das análises de HRMS referentes a perda de 30 unidades para **13(a,b,d,f-j)**.

Estrutura	Derivado	$m/z [M+Na-30]^+$		Erro (ppm)	
		Teórico	Experimental		
	Ya	H	301,0720	*	–
	Yb	3,4-diCl	368,9940	*	–
	Yd	3-Br	380,9804	*	–
	Yf	3-F	319,0626	*	–
	Yg	4-Br	380,9804	380,9809	1,3
	Yh	4-Cl	335,0330	335,0315	4,5
	Yi	4-F	319,0626	*	–
	Yj	4-OMe	331,0825	331,0817	2,4

* O valor não foi marcado no espectro.

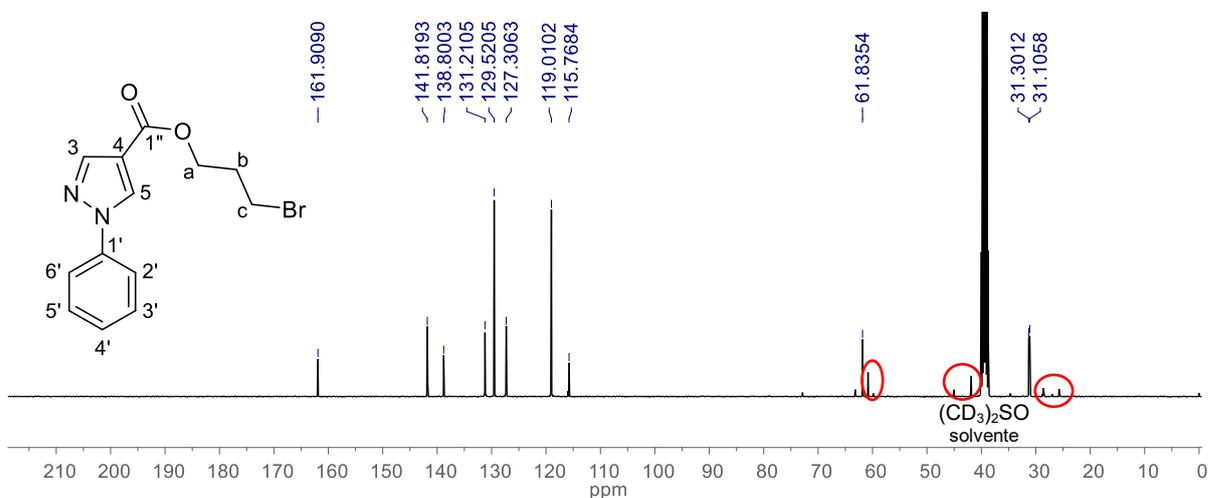
As análises de RMN de 1H e ^{13}C confirmaram tanto a obtenção dos produtos quanto a presença de impurezas (Apêndice S, Espectros 110 a 125). No espectro de RMN de 1H do derivado **13a** (Figura 62), por exemplo, aos átomos de hidrogênio do anel pirazólico 3 e 5 foram atribuídos os sinais simpletos em 8,19 e 9,14 ppm, respectivamente. Com relação aos átomos de hidrogênio benzênicos, foram identificados três sinais, sendo dois tripletos, um em 7,54 ppm ($^3J = 8,0$ Hz) relativo a H-3'/H-5' e o outro em 7,40 ppm ($^3J = 8,0$ Hz) referente a H-4', além do sinal duplete de dupletos em 7,94 ppm ($^{3,4}J = 8,0$ e 1,0 Hz) relativo a H-2'/H-6'. Com relação aos átomos de hidrogênio metilênicos, foram identificados dois sinais tripletos em 4,33 e 3,71 ppm ($^3J = 6,3$ Hz) relativos a H-a e H-c, respectivamente, e um sinal quintuplete em 2,24 ($^3J = 6,3$ Hz) ppm referente aos prótons b. Além do mais, foram observados sinais tanto na região típica de aromáticos quanto metilênicos correspondentes a impurezas.

Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do derivado **13a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



No espectro de RMN de ^{13}C de **13a** (Figura 63), por exemplo, ao átomo de carbono do grupo acila C-1'' foi atribuído o sinal em 161,9 ppm. Os sinais relativos aos átomos de carbono dos anéis pirazólico (C-3 a C-5) e benzênico (C-1' a C-6') foram observados na região típica de aromáticos, enquanto os átomos de carbono metilênicos (C-a a C-c) geraram sinais na região de 31,1 a 61,8 ppm. Além disso, sinais relativos as impurezas também foram identificados.

Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **13a** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

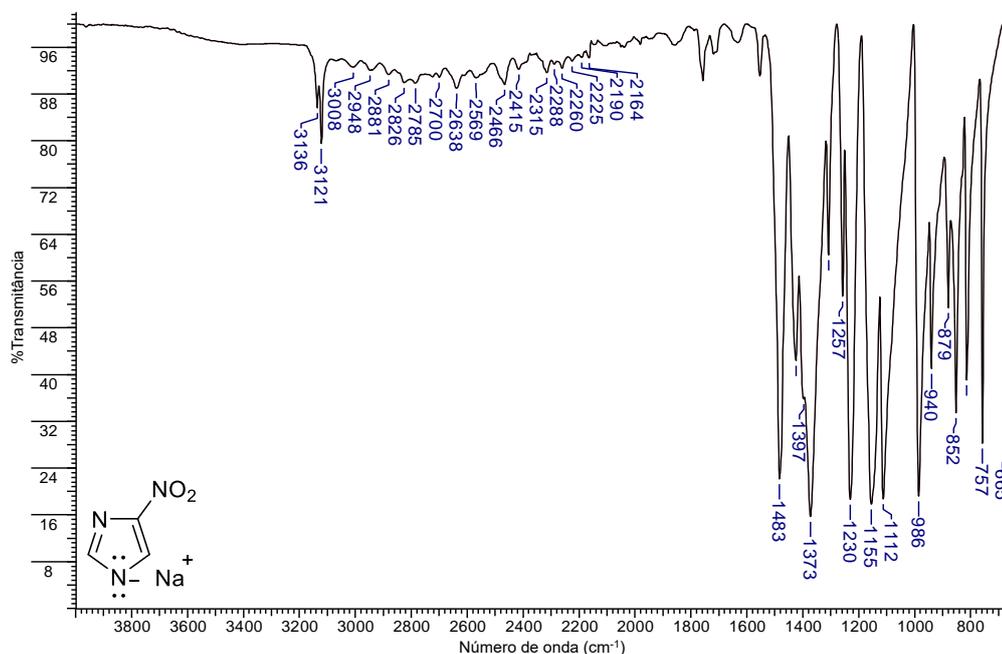


5.4.2.2 Síntese do intermediário 4(5)-nitroimidazolato de sódio **15**

O intermediário **15** foi sintetizado a partir da reação ácido-base promovida por NaOH 10% m/v, conforme metodologia retratada no item 6.4.2.2. O composto **15** foi isolado como um sólido amarelo neon com rendimento de 69%. Para confirmar a obtenção deste intermediário, o produto foi submetido a caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C .

No espectro de FT-IR (Figura 64) a banda serrilhada de 3136 a 2146 cm^{-1} é característica da formação do sal imidazólico. Foram também identificadas as bandas típicas do grupo nitro, sendo uma em 1483 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico e a outra em 1373 cm^{-1} relativa ao estiramento simétrico da ligação N=O.

Figura 64. Espectro de absorção na região do infravermelho do intermediário **15**.

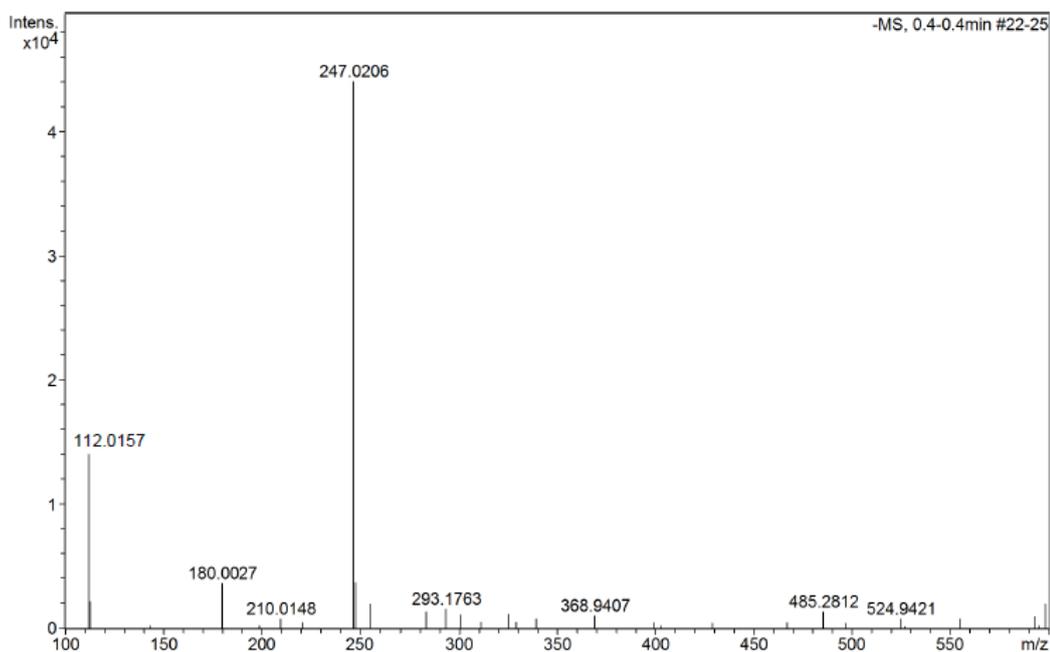


O espectro de HRMS (Figura 65), realizado no modo negativo, apresentou o pico do íon molecular relativo à espécie $[\text{M}]^-$ com m/z de 112,0157 (m/z teórico: 112,0152), com erro de 4,5 ppm. Também foi possível identificar no espectro um pico intenso com m/z cerca de 135 unidades a mais que o pico base $[\text{M}]^-$. Esse pico foi atribuído ao dímero associado a um átomo de sódio $[2\text{M}+\text{Na}]^-$ (Aduto **C**, Esquema 36) com um erro de 3,6 ppm.

A estrutura da substância **15** foi confirmada a partir das análises de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de ^1H (Figura 66), aos átomos de hidrogênio **b** e **e** foram atribuídos os sinais simpletos em 7,46 e 8,04 ppm, respectivamente. O sinal em 4,80 ppm foi associado aos átomos de hidrogênio da água residual do solvente. No espectro de

RMN de ^{13}C (Figura 67), aos átomos de carbono b e e foram atribuídos os sinais em 146,7 e 132,2 ppm, respectivamente. O sinal relativo ao átomo de carbono d, ao qual o grupo NO_2 está diretamente ligado, foi atribuído ao sinal com maior deslocamento químico: 147,2 ppm.

Figura 65. Espectro de massas de alta resolução do intermediário **15**.



Esquema 36. Mecanismo proposto de formação do aduto com m/z 247.

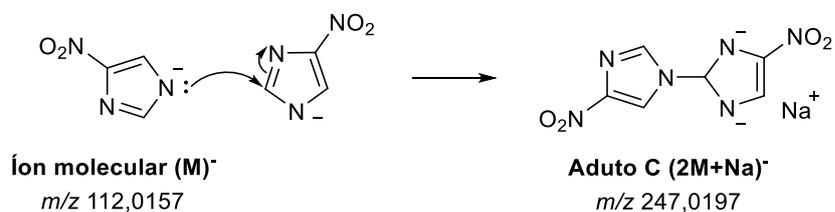


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do composto **15** (400 MHz, D_2O).

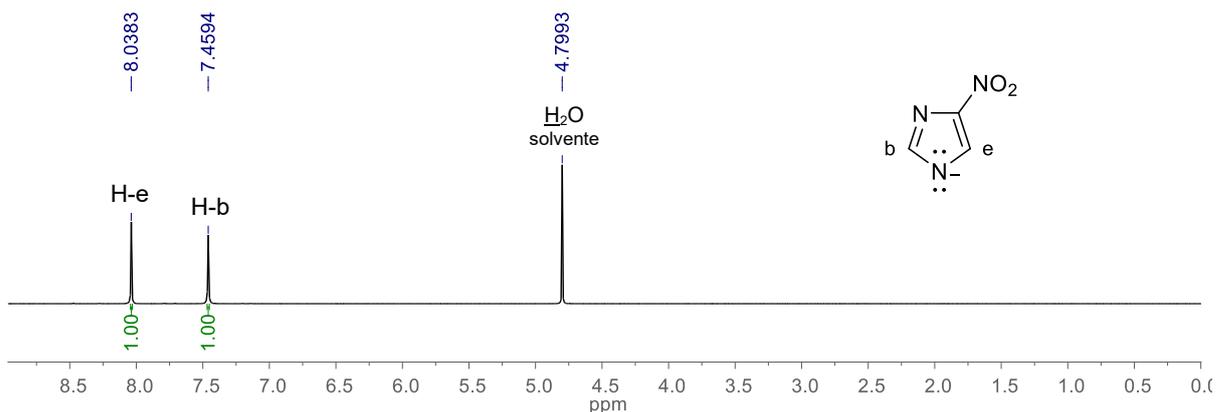
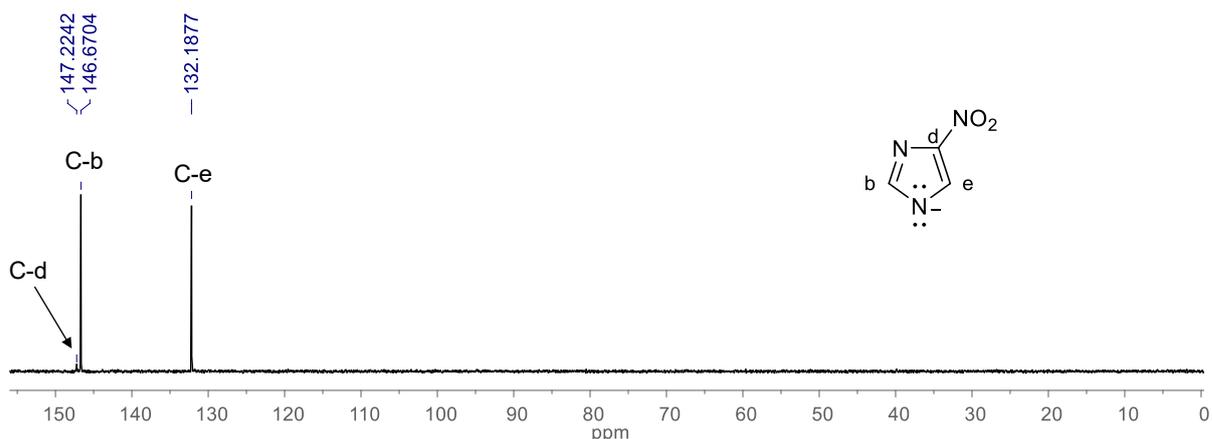
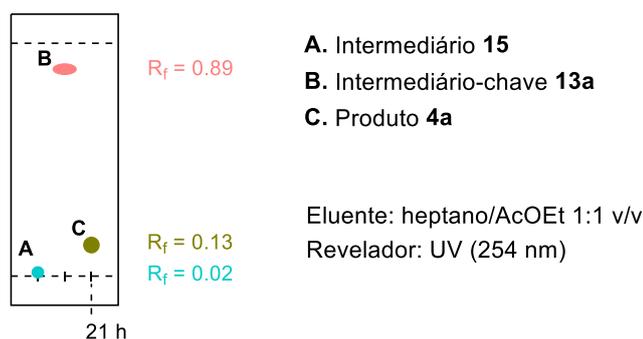


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (100 MHz, D_2O).

5.4.2.3 Síntese dos derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)propila **4(a,b,d,f-j)**

Para a síntese dos derivados **4(a,b,d,f-j)**, os intermediários-chave **13(a,b,d,f-j)** reagiram com 4(5)-nitroimidazolato de sódio **15** por meio de uma reação de substituição nucleofílica do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, conforme a metodologia descrita no item 6.4.2.3.

Na análise de CCD realizada durante o progresso da reação de **4a** (Figura 68) foi identificado que o intermediário **15** (R_f 0,02) e o intermediário-chave **13a** (R_f 0,89) foram totalmente consumidos, além da provável formação do produto desejado **4a** (R_f 0,13). O mesmo padrão foi observado para **4(b,d,f-j)**. Os derivados foram recristalizados, no entanto esse procedimento não foi totalmente eficaz, uma vez que de acordo com as análises de caracterização os produtos foram obtidos com leves impurezas, como será discutido a seguir. O mecanismo da reação em questão é similar ao discutido no item 5.1.2 (Esquema 28), porém na síntese de **4(a,b,d,f-j)** utilizou-se os bromopropilésteres pirazólicos **13(a,b,d,f-j)** em vez de bromoálcoois como matérias-primas.

Figura 68. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de **4a**.

As estruturas dos derivados **4(a,b,d,f-j)** foram elucidadas a partir das técnicas de caracterização FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Nos espectros de FT-IR (Apêndice T, Espectros 126 a 133), foram observadas bandas na faixa de 2964 a 2839 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C–H de átomos de carbono sp^3 . A banda referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster foi observada na faixa de 1713 a 1705 cm^{-1} . Além disso, as bandas na região de 1615 a 1500 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos sistemas aromáticos. Finalmente, as duas bandas típicas do grupo NO_2 , relativas ao estiramento assimétrico em 1489-1476 cm^{-1} e ao estiramento simétrico entre 1395 e 1330 cm^{-1} , foram identificadas (Tabela 25).

Tabela 25. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **4(a,b,d,f-j)**.

Ligação química		C–H sp^3	C=O	C=C/C=N	N=O	
Modo vibracional		ν	ν	ν	ν_{as}	ν_{s}
4a	H	2970-2855	1707	1598-1558	1487	1334
4b	3,4-diCl	2961-2855	1713	1583,1556	1485	1378
4d	3-Br	2956-2855	1709	1592,1557	1486	1334
4f	3-F	2960-2855	1707	1605-1521	1476	1335
4g	4-Br	2956-2856	1707	1590, 1558	1489	1395
4h	4-Cl	2964-2855	1705	1593-1500	1489	1334
4i	4-F	2962-2857	1705	1612-1515	1477	1332
4j	4-OMe	2958-2839	1709	1615-1517	1487	1330

Elucidou-se as fórmulas moleculares dos derivados **4(a,b,d,f-j)** a partir das análises de HRMS realizadas no modo positivo (Apêndice U, Espectros 134 a 141). Nos espectros de todos os compostos foram identificados o pico referente ao íon molecular mais sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$, com erro na faixa de 0,2 a 3,8 ppm (Tabela 26). Vale a pena destacar que foi possível confirmar a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo por meio da identificação do pico $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, com intensidades relativas de 2:3 para o diclorado **4b**, de 1:1 para os monobromados **4d** e **4g** e de 3:1 para o monoclorado **4h**.

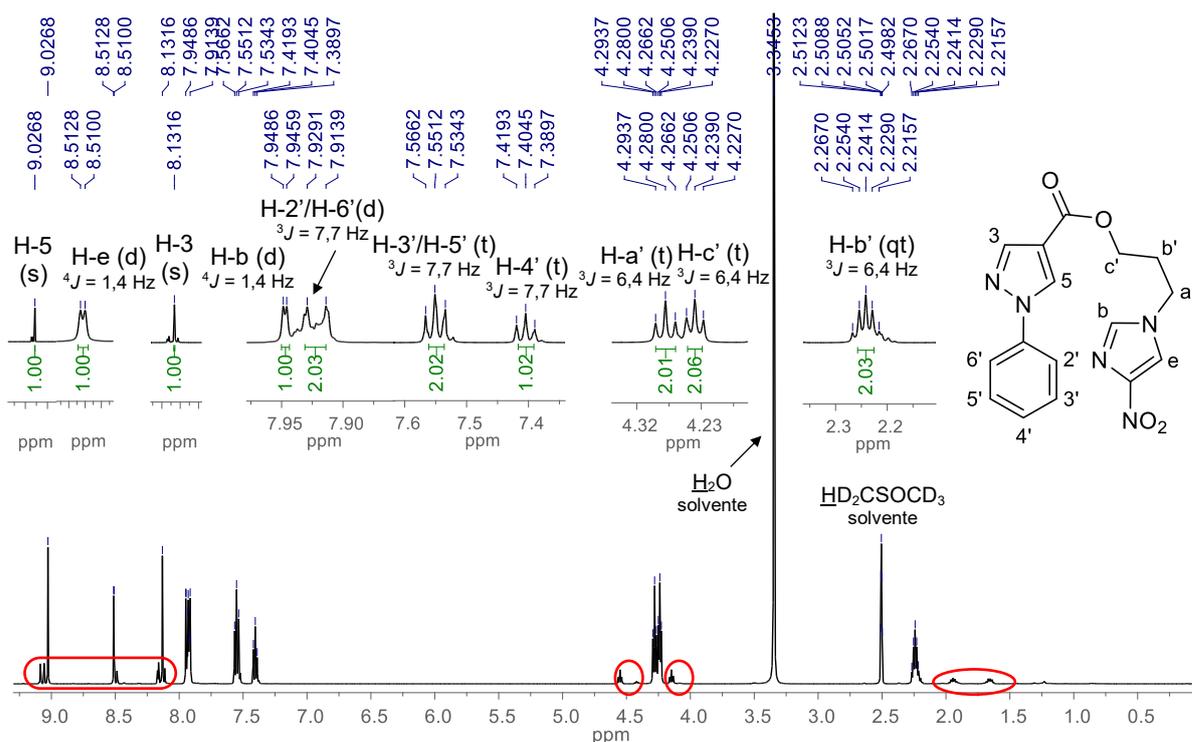
As análises de RMN de ^1H e ^{13}C elucidaram as estruturas do derivados **4(a,b,d,f-j)** (Apêndice V, Espectros 142 a 157). No espectro de RMN de ^1H do derivado **4a** (Figura 69), por exemplo, os sinais simpletos em 9,03 e 8,13 ppm são relativos aos prótons H-5 e H-3, respectivamente. Aos átomos de hidrogênio do anel imidazólico **b** e **e** foram atribuídos os sinais dupletos em 7,95 e 8,51 ppm ($^3J = 1,4$ Hz), nesta ordem. Relativo aos átomos de hidrogênio do anel benzênico, foi identificado um sinal duplete

distorcido em 7,92 ppm ($^3J = 7,7$ Hz) referente aos átomos H-2'/H-6', além de dois sinais tripletos em 7,55 e 7,40 ppm ($^3J = 7,7$ Hz) relativos aos átomos H-3'/H-5' e H-4', respectivamente. Foram observados três sinais na região típica de átomos de hidrogênio metilênicos de carbono sp^3 , um triplete em 4,28 ppm ($^3J = 6,4$ Hz) relativo a H-a', um triplete em 4,24 ppm ($^3J = 6,4$ Hz) referente a H-c', enquanto o sinal quintupeto em 2,24 ppm ($^3J = 6,4$ Hz) a H-b'.

Tabela 26. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **4(a,b,d,f-j)**.

Derivado	m/z [M+Na] ⁺		Erro (ppm)
	Teórico	Experimental	
4a H	364,1022	364,1019	0,8
4b 3,4-diCl	432,0242	432,0229	3,0
4d 3-Br	442,0127	442,0142	3,4
4f 3-F	382,0928	382,0933	1,3
4g 4-Br	442,0127	442,0144	3,8
4h 4-Cl	398,0632	398,0631	0,2
4i 4-F	382,0928	382,0934	1,6
4j 4-OMe	394,1127	394,1113	3,5

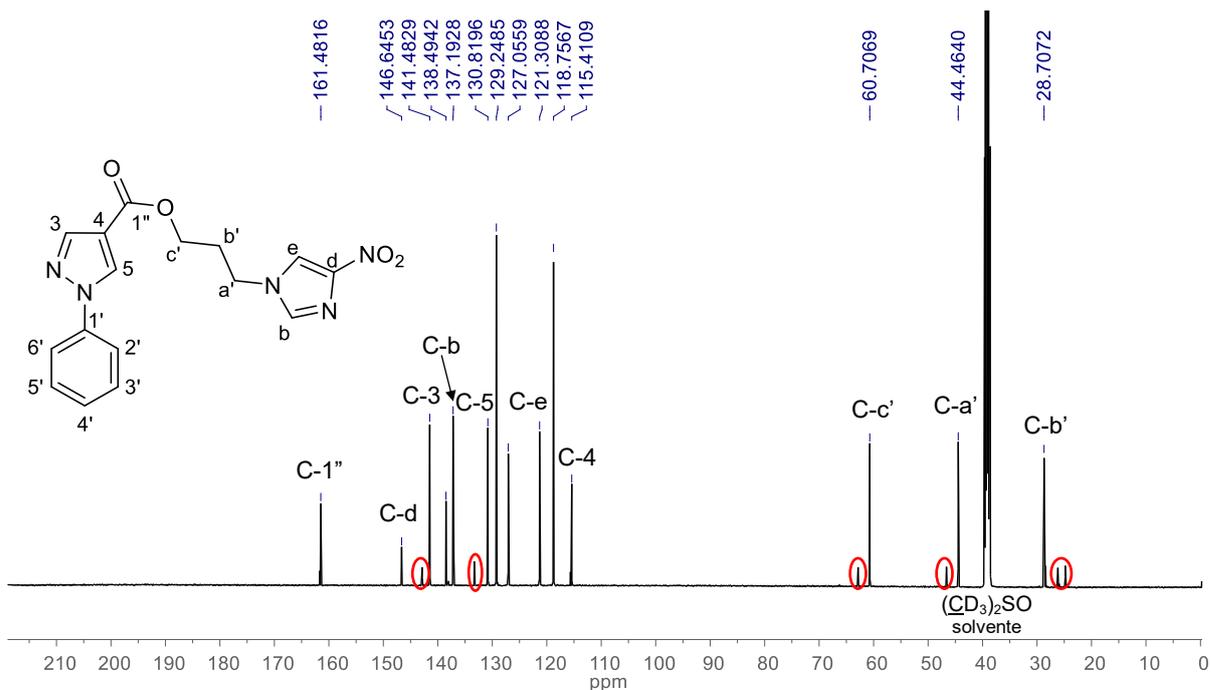
Figura 69. Espectro de RMN de 1H do derivado **4a** (500 MHz, DMSO- d_6).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 70) do derivado **4a**, por exemplo, foram identificados quatorze sinais correspondentes aos dezesseis átomos de carbono.

Como esperado, C-1" foi associado ao sinal com maior deslocamento químico: 161,5 ppm. Os átomos de carbono dos anéis pirazólico (C-3 a C-5) e benzênico (C-1' a C-6') geraram sinais na região típica de aromático, em 115,4 a 141,5 ppm. Por fim, os sinais em 60,7, 44,5, 28,7 ppm foram atribuídos aos átomos de carbono metilênicos c', a' e b'. Vale a pena enfatizar que em ambos os espectros de RMN foi possível identificar sinais relativos a impurezas, assim como nos espectros dos demais derivados da série.

Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **4a** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



5.5 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS **5(a-j)**

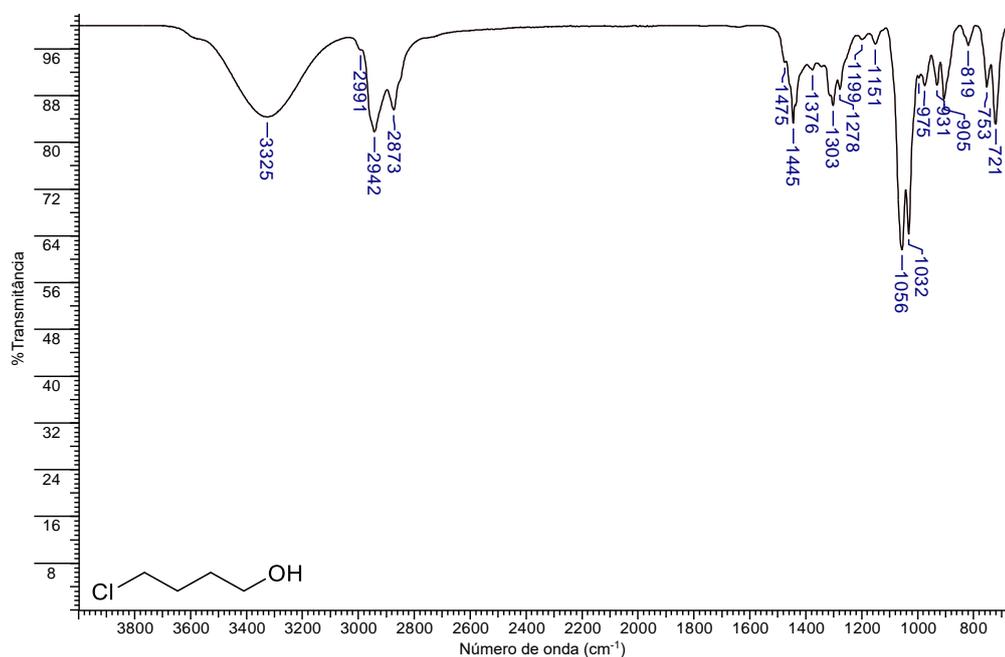
Uma vez que nas análises de CCD realizadas nas reações de obtenção dos derivados **3(a-j)** e **4(c,e)** (itens 5.3.4 e 5.4.1, Figuras 41 e 51) foram identificados tanto os produtos de interesse quanto os subprodutos **14(a-j)**, sendo os subprodutos **14b** e **14c** completamente caracterizados, os derivados **5(a-j)** foram planejados e sintetizados utilizando os compostos **14(a-j)** como materiais de partida, conforme os procedimentos experimentais descritos no item 6.5. A ideia foi obter os produtos **5(a-j)** com o objetivo de evitar uma eventual purificação por cromatografia em coluna e, conseqüentemente, possibilitar a economia de heptano e acetato de etila, além do tempo dedicado para a realização da purificação.

5.5.1 Síntese do intermediário 4-clorobutan-1-ol **16**

Com o objetivo de avaliar a hipótese mecanística retratada no item 5.3.4.1 (Esquema 34), o intermediário 4-clorobutan-1-ol **16** foi sintetizado a partir da reação de abertura de anel do THF promovida por HCl, conforme metodologia descrita no item 6.5.1. A reação mostrou ser bastante vantajosa, pois o intermediário **16** foi obtido facilmente a partir de reagentes acessíveis. Além disso, o preço do composto **16**, com aproximadamente 85% de pureza no site da Sigma-Aldrich, é de R\$ 1.114,00 (50 mL), ou seja, valor muito elevado para um composto com grau de pureza abaixo dos reagentes usualmente adquiridos. O composto **16** foi isolado como um líquido incolor com rendimento de 31%. Para confirmar a obtenção de **16**, a substância foi submetida a caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C .

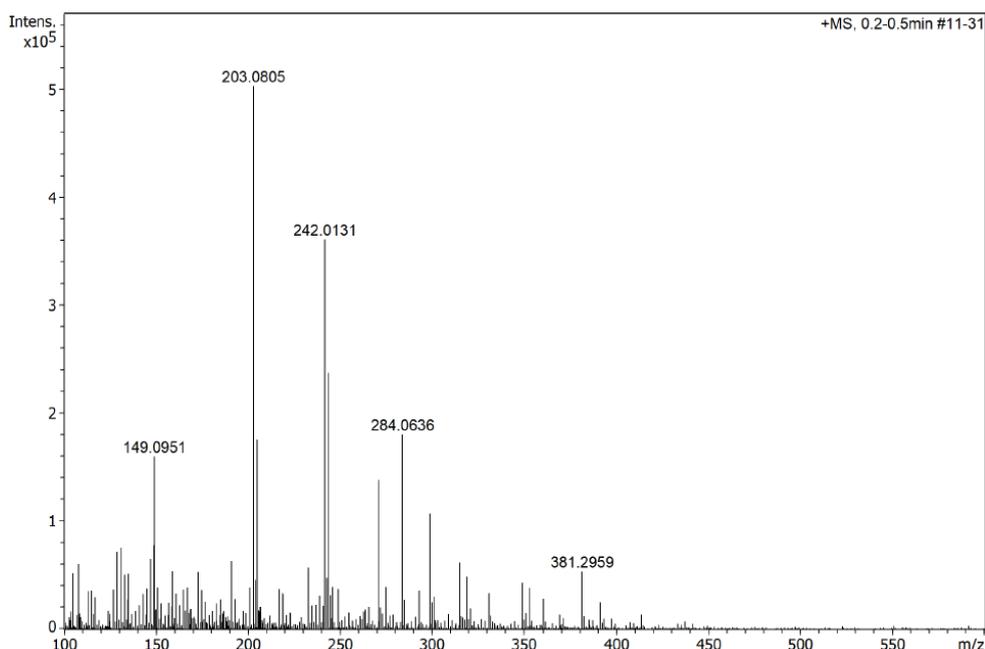
No espectro de FT-IR de **16** (Figura 71) foi identificada uma banda larga em 3325 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação O–H do grupo álcool, além da banda em 1056 cm^{-1} referente a vibração de estiramento da ligação C–O típica de álcool primário. Além disso, também são observadas bandas relacionadas aos estiramentos das ligações C–H de átomos de carbono sp^3 , presentes em 2991 a 2873 cm^{-1} , assim como uma banda relativa à deformação angular no plano (δ) dos grupos metilenos (CH_2) em 1445 cm^{-1} , bandas referentes às deformações angulares fora do plano de CH_2 comumente chamadas de *wagging* (ω) e *twisting* (τ), em 1303 e 1278 cm^{-1} , e a banda de cadeia longa ou *rocking* (ρ) em 721 cm^{-1} .

Figura 71. Espectro de absorção na região do infravermelho de **16**.

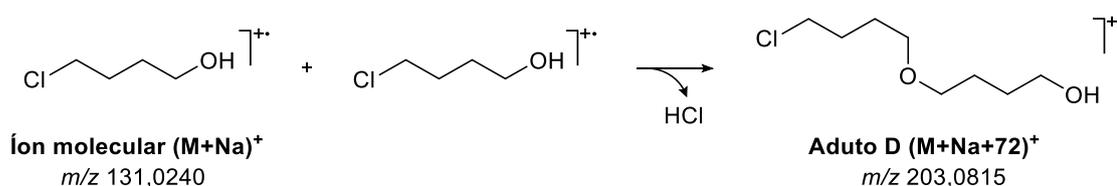


No espectro de HRMS (Figura 72) do intermediário **16**, realizado no modo positivo, não foi observado o pico com razão m/z referente ao produto sintetizado. No entanto, foi possível identificar um pico intenso com m/z cerca de 72 unidades a mais do que seria o pico base $[M+Na]^+$ (m/z teórico: 131,0240), referente ao aduto **D** (Esquema 37), com erro de 4,9 ppm. A abundância isotópica do átomo de cloro presente em **D** pode ser confirmada a partir identificação do pico $[M+2+Na]^+$ com intensidade relativa de 3:1. O pico referente a um contaminante que pode estar presente no equipamento também foi identificado, como o do triton na forma reduzida (m/z teórico: 381,2975; erro: 4,5 ppm) (Keller *et al.*, 2008).

Figura 72. Espectro de massas de alta resolução de **16**.



Esquema 37. Mecanismo proposto de formação do aduto com m/z 203.



A estrutura do intermediário **16** foi confirmada por meio das análises de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (Figura 73), os sinais tripletos em 3,64 e 3,41 ppm, ambos com $^3J = 6,8$ Hz, foram atribuídos aos átomos de hidrogênio a e d, respectivamente, enquanto que os prótons H-b e H-c foram associados aos sinais quintupletos em 1,75 e 1,52 ppm ($^3J = 6,8$ Hz), respectivamente. O desdobramento

spin-spin do átomo de hidrogênio do grupo OH não foi identificado, uma vez que depende das taxas de troca de prótons do grupo OH e da extensão das ligações de hidrogênio na solução, ou seja, a rápida troca química desacopla as interações de *spin*. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 74) foram identificados os quatro sinais esperados em 59,8, 45,4, 29,6 e 28,9 ppm relativos aos átomos de carbono metilênicos a, b, c e d.

Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de **16** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

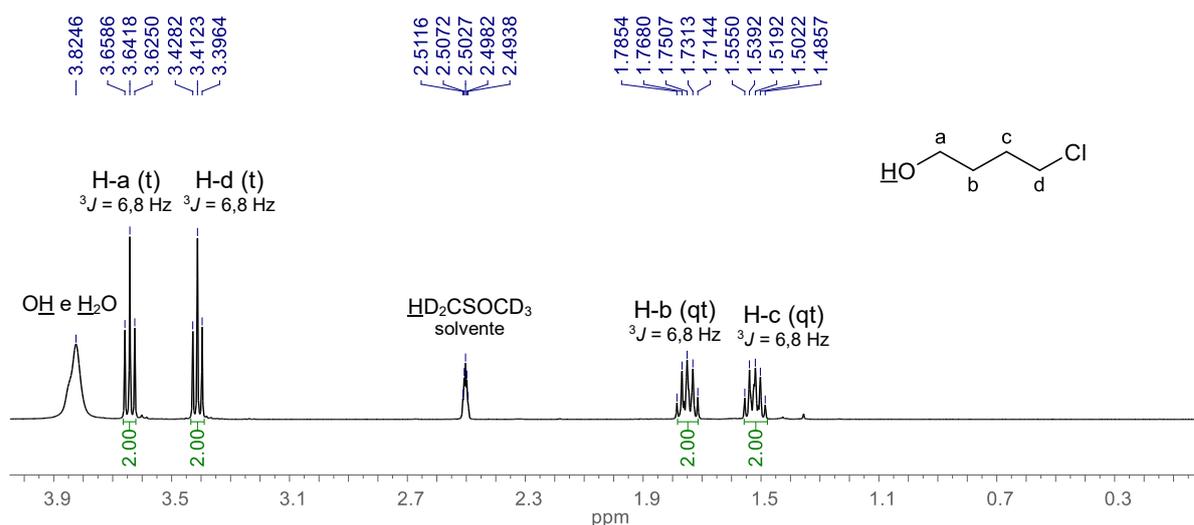
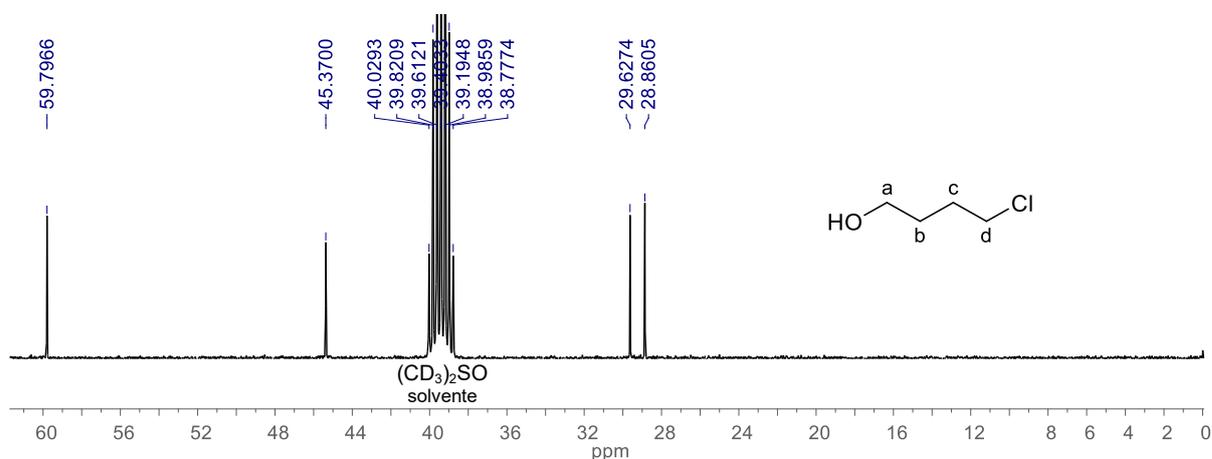


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C de **16** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



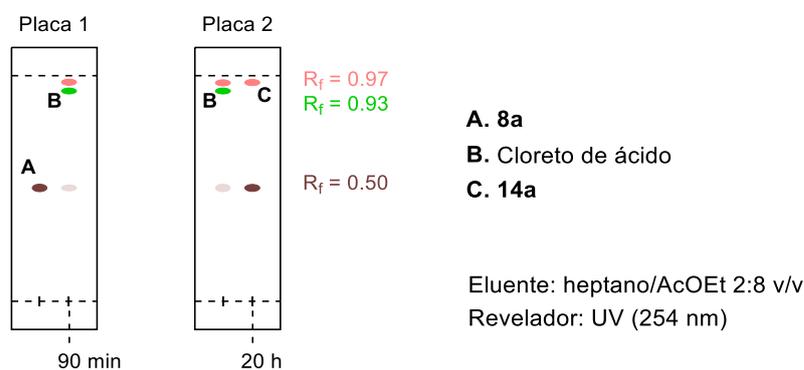
5.5.2 Síntese dos intermediários-chave 1-*aril-1H*-pirazol-4-carboxilato de 4-clorobutila **14(a-j)**

Os derivados **14(a-j)** foram sintetizados a partir de reações de substituição nucleofílica acílica, cuja metodologia sintética é descrita no item 6.5.2. Dessa forma, inicialmente, os derivados ácidos carboxílicos **8(a-j)** reagiram com SOCl_2 para a

obtenção dos cloretos de ácido correspondentes que, ao reagirem com 4-clorobutan-1-ol **16**, geraram os intermediários-chave **14(a-j)**.

De maneira análoga a análise de CCD de **3(a-j)** e **4(c,e)** (itens 5.3.4 e 5.4.1, Figuras 41 e 51), a CCD para a obtenção do cloreto de ácido (Figura 75, Placa 1) mostrou o consumo parcial da matéria-prima **8a**, além da obtenção de uma mistura de produtos (R_f 0,86 e 0,90). Já na análise de CCD realizada durante a síntese de **14a** (Figura 75, Placa 2) identificou-se que a substância com R_f igual a 0,93 foi totalmente consumida, além da permanência do ácido carboxílico **8a** e a suposta formação do produto desejado **14a** (R_f 0,97). O mesmo padrão foi observado para **14(b-j)**. Portanto, os produtos **14(a-j)** foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna.

Figura 75. Exemplificação da placa cromatográfica usada para monitorar o progresso da reação de obtenção do intermediário-chave **14a**.



Após purificação por cromatografia em coluna, os derivados **14(a-j)** foram obtidos como sólidos com rendimentos entre 38 e 77%. As faixas de fusão experimentais variaram de 1 a 2°C (Tabela 27). A faixa de fusão do derivado **14h** não foi determinada. Como as substâncias **14(a-j)** são inéditas, não há registros das faixas de fusão na literatura. O mecanismo da reação em questão é similar ao discutido no item 5.3.4 (Esquema 33), porém na síntese de **14(a-j)** utilizou-se a substância 4-clorobutan-1-ol **16** em vez de 1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol **1a** como material de partida.

A elucidação das estruturas dos intermediários-chave **14(a-j)** foi realizada a partir das técnicas de caracterização por FT-IR, HRMS, RMN de ^1H e ^{13}C . Nos espectros de FT-IR (Apêndice W, Espectros 158 a 167), as bandas relativas as vibrações de estiramento das ligações C–H de átomos de carbono sp^2 foram identificadas na faixa de 3141 a 3059 cm^{-1} , enquanto as bandas referentes aos estiramentos das ligações C–H de carbono sp^3 foram observadas entre 2974 a 2840 cm^{-1} . Como esperado, foi observado um deslocamento da absorção de estiramento

da ligação C=O para frequências mais altas, em relação a **8(a-j)** (ν C=O ácido carboxílico: 1683 a 1658 cm^{-1}), sendo atribuídas as bandas intensas entre 1712 a 1699 cm^{-1} . Ademais, as bandas na região de 1614 a 1439 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis benzênico e pirazólico (Tabela 28).

Tabela 27. Dados gerais dos derivados **14(a-j)**.*

Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão ($^{\circ}\text{C}$)	
				Experimental	
14a	H	40%	sólido	amarelo	66-68
14b	3,4-diCl	48%	sólido	marrom claro	100-101
14c	3,5-diCl	77%	sólido	amarelo	88-90
14d	3-Br	70%	sólido	laranja	74-76
14e	3-Cl	74%	sólido	bege	68-70
14f	3-F	75%	sólido	branco	85-87
14g	4-Br	38%	sólido	amarelo claro	113-115
14h	4-Cl	63%	sólido	amarelo	ND
14i	4-F	40%	sólido	branco	116-117
14j	4-OMe	45%	sólido	branco	71-72

* Todas as substâncias são inéditas. ND: não determinado.

Tabela 28. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **14(a-j)**.*

Ligação química	C-H sp^2	C-H sp^3	C=O	C=C/C=N	
Modo vibracional	ν	ν	ν	ν	
14a	H	3120, 3066	2962-2850	1699	1599-1467
14b	3,4-diCl	3122, 3099	2957-2858	1706	1597-1489
14c	3,5-diCl	3135-3083	2965-2850	1707	1586-1458
14d	3-Br	3127,3098	2957-2855	1712	1591-1459
14e	3-Cl	3115-3070	2974-2873	1706	1597-1439
14f	3-F	3138-3073	2971-2875	1704	1614-1460
14g	4-Br	3141-3065	2959-2844	1701	1593-1471
14h	4-Cl	3111	2962-2848	1704	1595-1474
14i	4-F	3133-3059	2964-2858	1703	1608-1477
14j	4-OMe	3136-3083	2998-2840	1708	1559-1461

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

As fórmulas moleculares dos derivados **14(a-j)** foram confirmadas por meio das análises de HRMS realizadas no modo positivo (Apêndice X, Espectros 168 a 177). Nos espectros dos dez compostos foram identificados o pico referente ao íon molecular mais sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$, com erros na faixa de 0,3 a 2,5 ppm (Tabela 29). É

importante destacar que a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo foi confirmada a partir da identificação do pico $[M+2+Na]^+$ com intensidades relativas de 97,8% para os triclorados **14b** e **14c**, de 130% para **14d** e **14g**, que possuem um átomo de cloro e um de bromo, e de 65,3% para os diclorados **14e** e **14h**. Além disso, para os derivados halogenados sobreditos também foi possível observar o pico $[M+4+Na]^+$ com intensidade relativa de 31,9%.

Tabela 29. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **14(a-j)**.

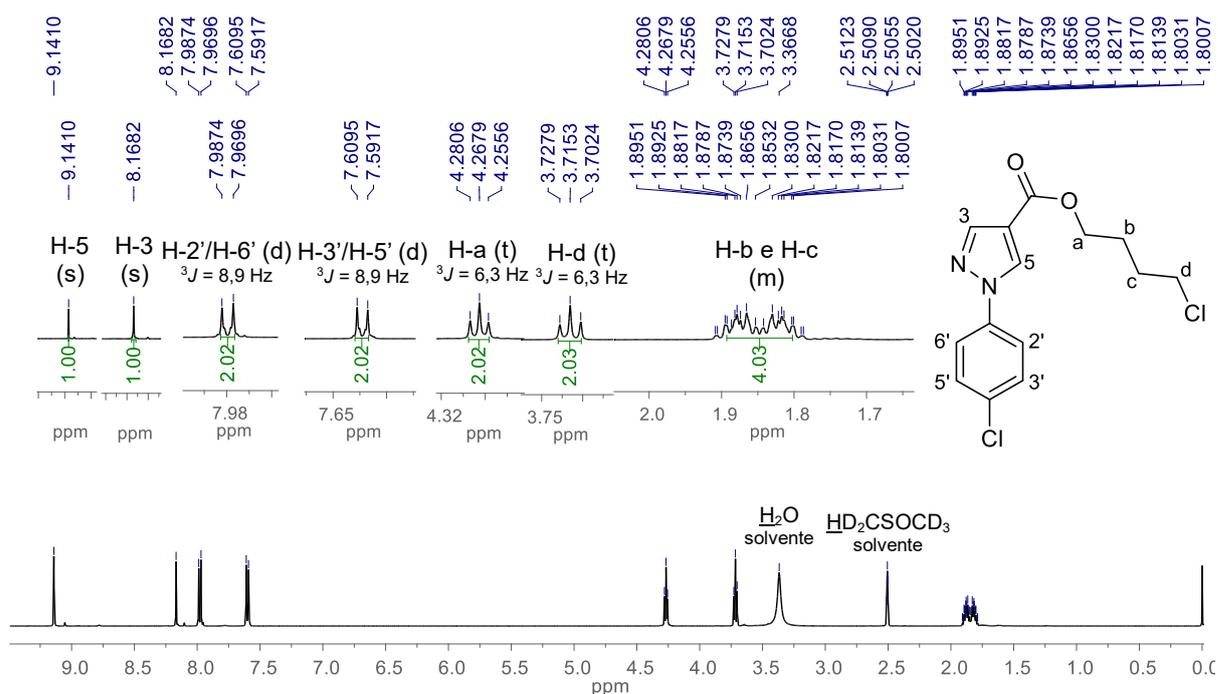
Derivado	$m/z [M+Na]^+$		Erro (ppm)
	Teórico	Experimental	
14a H	301,0720	301,0726	2,0
14b 3,4-diCl	368,9940	368,9943	0,8
14c 3,5-diCl	368,9940	368,9931	2,4
14d 3-Br	378,9825	378,9833	2,1
14e 3-Cl	335,0330	335,0324	1,8
14f 3-F	319,0626	319,0628	0,6
14g 4-Br	378,9825	378,9831	1,6
14h 4-Cl	335,0330	335,0332	0,6
14i 4-F	319,0626	319,0618	2,5
14j 4-OMe	331,0825	331,0824	0,3

As estruturas moleculares dos derivados **14(a-j)** foram elucidadas a partir da técnica de espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C (Apêndice Y, Espectros 178 a 198). A discussão a seguir será baseada nos dados obtidos do composto **14h**, no entanto, os resultados das análises das substâncias **14(a-g,i,j)** estão no Apêndice Y (Tabelas 5 e 6). No espectro de RMN de 1H de **14h** (Figura 76), aos átomos de hidrogênio do anel pirazólico 3 e 5 foram atribuídos os sinais simples em 8,17 e 9,14 ppm, respectivamente. Foram identificados dois sinais dupletos, sendo um em 7,98 ppm ($^3J = 8,9$ Hz) relativo a H-2'/H-6' e outro em 7,60 ppm ($^3J = 8,9$ Hz) referente a H-3'/H-5'. Com relação aos átomos de hidrogênio metilênicos, foram identificados quatro sinais, sendo dois tripletos em 4,27 e 3,72 ppm ($^3J = 6,3$ Hz) relativos a H-a e H-d, respectivamente, e um sinal multipletto em 1,80-1,89 ppm referente aos prótons b e c.

Referente a análise de RMN de ^{13}C , as atribuições dos sinais foram realizadas com o auxílio dos experimentos de correlação bidimensionais heteronucleares ($^1Hx^{13}C$) HSQC e HMBC. O espectro de HSQC (Figura 77) de **14h** mostra que o sinal de átomo de carbono em 25,7 e 28,6 ppm e o multipletto em 179-1,90 ppm são correspondentes aos grupos metilênicos b e c (**A** e **B**); o sinal em 45,0 ppm e o triplete

em 3,72 ppm ao grupo metilênico d (**C**); e o sinal de carbono em 63,2 ppm e o tripleto em 4,17 ppm ao grupo metilênico a (**D**). Percebe-se que a correlação entre o sinal duplete em 7,60 ppm e o sinal de carbono em 129,4 ppm refere-se aos grupos metínicos 3' e 5' (**E**), enquanto que o sinal duplete em 7,98 ppm e o sinal em 120,7 ppm aos grupos metínicos 2' e 6' (**F**). Por fim, os sinais simples em 8,17 e 9,14 ppm e os sinais de carbono em 141,9 e 131,3, respectivamente, são relativos aos grupos metínicos 3 e 5 do anel pirazólico (**G e H**).

Figura 76. Espectro de RMN de ^1H de **14h** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



Para atribuir os sinais correspondentes aos átomos de carbono que não contêm átomos de hidrogênio foi utilizado o experimento de correlação HMBC. A expansão-01 do mapa de correlação de **14h** (Figura 78) mostra que o sinal de carbono em 161,9 ppm se refere a C-1", uma vez que correlaciona com o sinal referente aos prótons metilênicos a (4,27 ppm). Já na expansão-02 (Figura 79), o sinal de carbono em 116,2 ppm corresponde a C-4 em consequência da correlação com os sinais em 8,17 e 9,14 ppm relativos aos prótons pirazólicos 3 e 5, respectivamente. A correlação com os átomos de hidrogênio benzênicos 2'/6' e 3'/5' indica que os sinais em 131,5 e 137,6 ppm se referem a 1' e 4', nesta ordem.

O espectro de RMN de ^{13}C do derivado **14h** está inserido no Apêndice Y (Espectro 193), assim como o espectro HMBC sem recortes (Espectro 194).

Figura 77. Mapa de correlação HSQC de 14h.

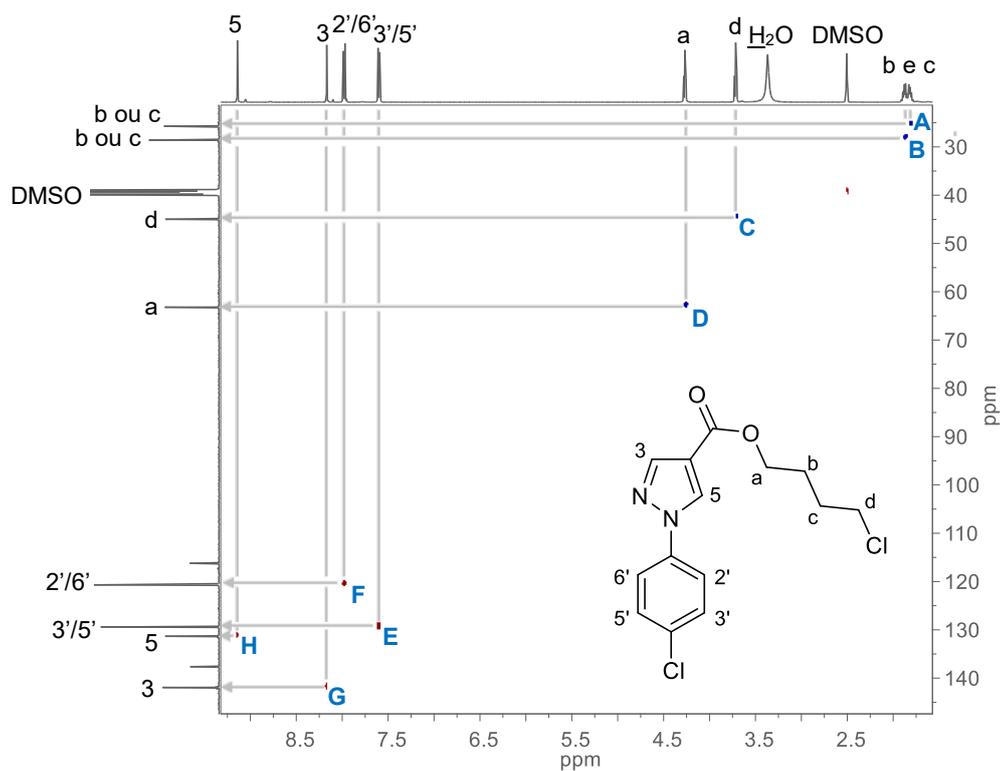


Figura 78. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC de 14h.

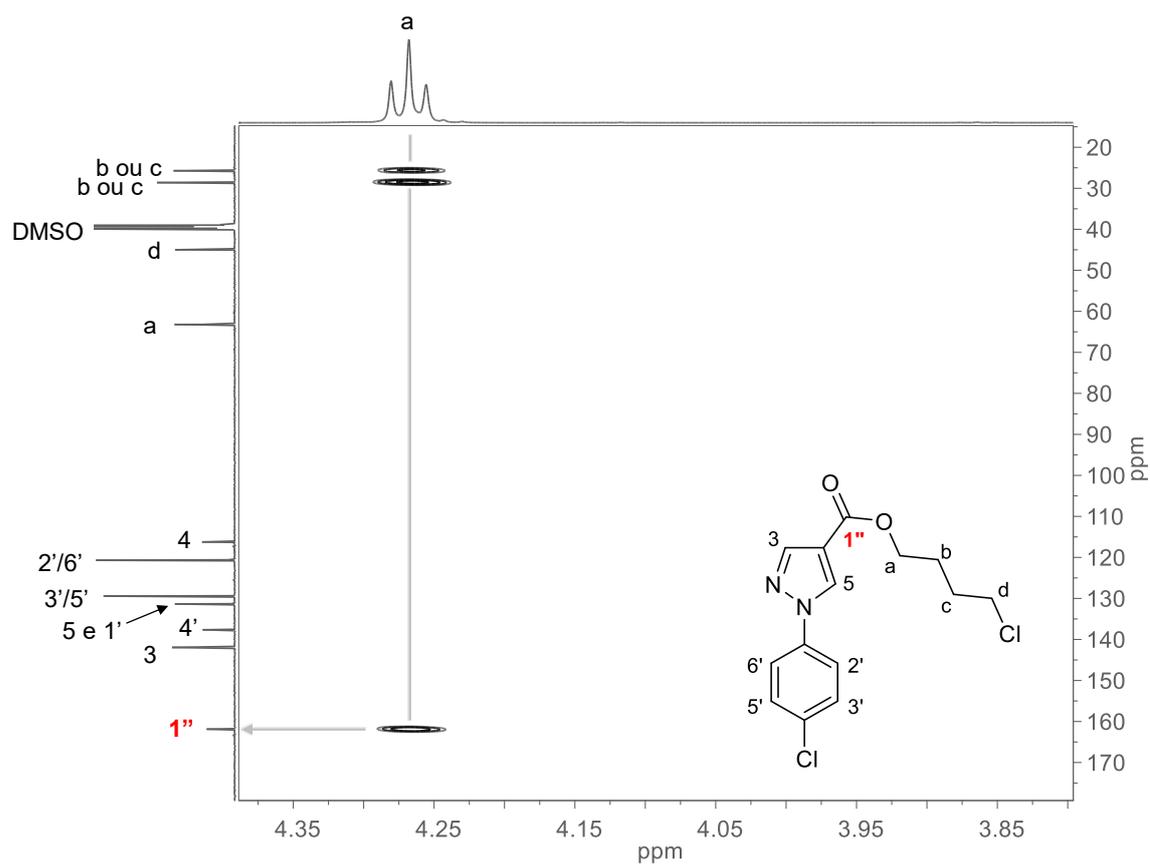
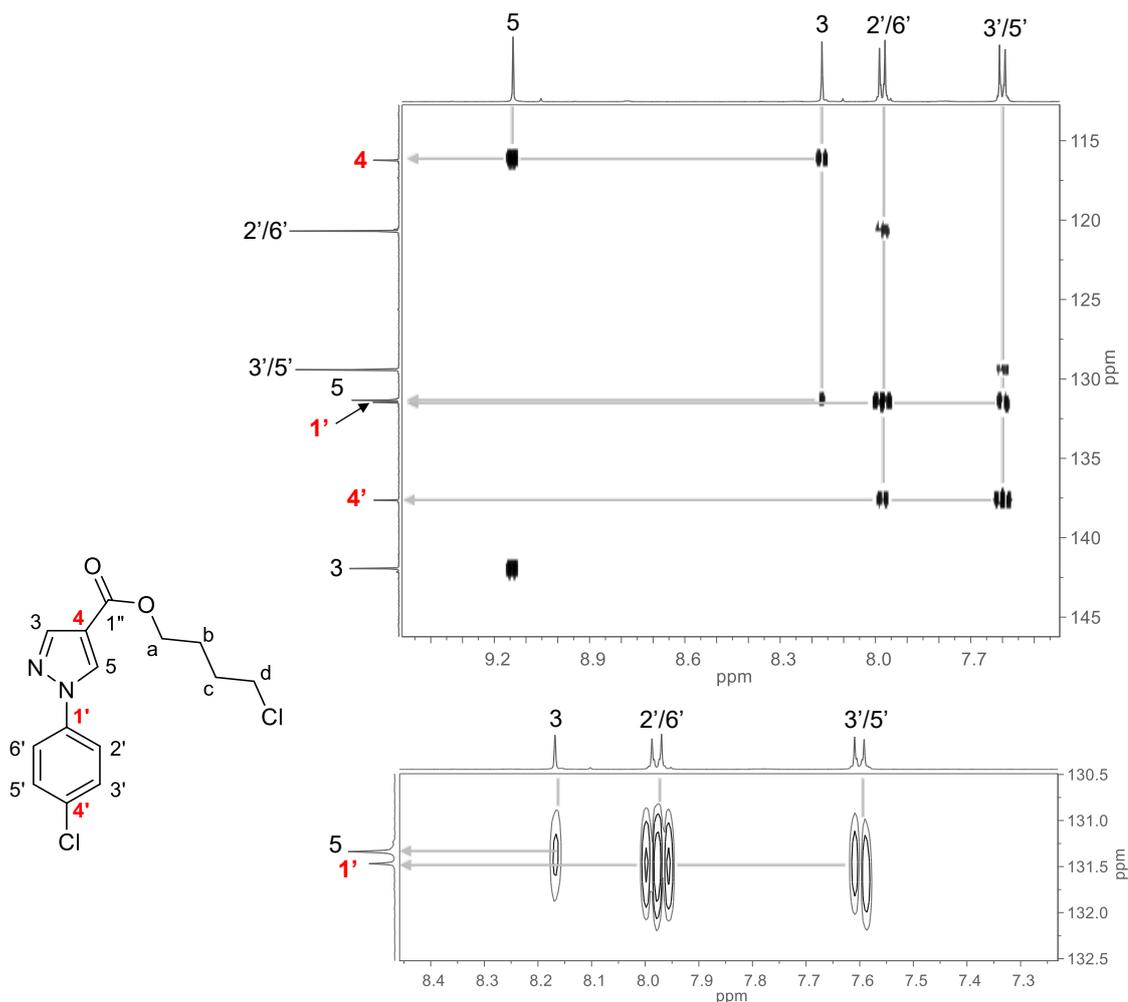


Figura 79. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC de **14h**.



5.5.3 Síntese dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 4-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butila **5(a-j)**

Os derivados **14(a-j)**, ao reagirem via S_N2 com 4(5)-nitroimidazolato de sódio **15**, geraram os produtos desejados **5(a-j)**, de acordo com a metodologia relatada no item 6.5.3. Na análise de CCD realizada durante o progresso da reação para a obtenção de **5a** (Figura 80) foi identificado que os intermediários **15** (R_f 0,07) e **14a** (R_f 0,97) foram totalmente consumidos, além da provável formação do produto desejado **5a** (R_f 0,12). O mesmo perfil foi identificado nas análises de CCD de **5(b-j)**.

Após o procedimento de recristalização, os derivados **5(a-j)** foram obtidos como sólidos com rendimentos de 18 a 85%. As faixas de fusão experimentais apresentaram variação de 2°C (Tabela 30). Como **5(a-j)** são inéditos não há registros das faixas de fusão na literatura. O mecanismo da reação em questão é similar ao discutido no item

5.1.2 (Esquema 28), porém na síntese de **5(a-j)** foram utilizados os clorobutilésteres pirazólicos **14(a-j)** em vez dos bromoálcoois como materiais de partida.

Figura 80. Exemplificação da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de **5a**.

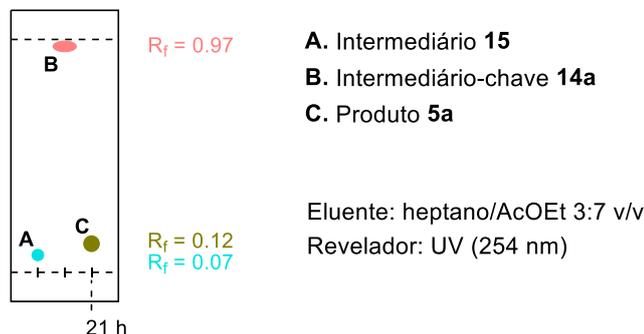


Tabela 30. Dados gerais dos derivados **5(a-j)**.*

Derivado	Rendimento	Estado físico	Cor	Faixas de fusão (°C) Experimental	
5a	H	42%	sólido	branco	205-207
5b	3,4-diCl	18%	sólido	branco	202-204
5c	3,5-diCl	38%	sólido	branco	203-204
5d	3-Br	42%	sólido	bege escuro	118-120
5e	3-Cl	85%	sólido	bege claro	158-160
5f	3-F	63%	sólido	branco	207-209
5g	4-Br	45%	sólido	branco	253-255
5h	4-Cl	19%	sólido	branco	228-230
5i	4-F	61%	sólido	branco	190-192
5j	4-OMe	68%	sólido	branco	212-214

* Todas as substâncias são inéditas.

Nos espectros de FT-IR dos derivados **5(a-j)** (Apêndice Z, Espectros 199 a 208), as bandas relativas as vibrações de estiramento das ligações C–H de átomos de carbono sp^3 foram identificadas na faixa de 2974 a 2838 cm^{-1} . A banda referente ao estiramento da ligação C=O do grupo éster foi identificada entre 1715 a 1698 cm^{-1} . As bandas na região de 1607 a 1514 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos anéis benzênico e pirazólico, enquanto as bandas em 1492-1476 cm^{-1} e 1338-1327 cm^{-1} foram associadas aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, da ligação N=O do grupo NO₂ (Tabela 31).

As fórmulas moleculares dos derivados **5(a-j)** foram confirmadas a partir das análises de HRMS realizadas no modo positivo (Apêndice AA, Espectros 209 a 218). Nos espectros dos dez compostos foram identificados o pico referente ao íon

molecular cationizado com sódio $[M+Na]^+$, com erros na faixa de 0,5 a 4,3 ppm (Tabela 32). Para os derivados **5(d,f,h-j)** também foram identificados um pico com baixa intensidade relativo a espécie protonada $[M+H]^+$, com um erro de 0,0 a 5,1 ppm. Vale a pena destacar que foi possível confirmar a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo por meio da identificação do pico $[M+2+Na]^+$, com intensidades relativas de 2:3 para os diclorados **5b** e **5c**, de 1:1 para os monobromados **5d** e **5g** e de 3:1 para os monoclorados **5e** e **5h**.

Tabela 31. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **5(a-j)**.*

Ligação química		C-H sp^3	C=O	C=C/C=N	N=O	
Modo vibracional		ν	ν	ν	ν_{as}	ν_s
5a	H	2971-2878	1708	1598-1520	1489	1337
5b	3,4-diCl	2959-2862	1698	1594-1514	1487	1336
5c	3,5-diCl	2968-2861	1708	1584-1545	1476	1336
5d	3-Br	2956-2872	1704	1590-1520	1486	1332
5e	3-Cl	2970-2880	1707	1596-1520	1490	1338
5f	3-F	2974-2881	1707	1607-1521	1490	1337
5g	4-Br	2972-2879	1703	1559-1521	1491	1338
5h	4-Cl	2972-2880	1702	1559-1522	1492	1338
5i	4-F	2966-2838	1715	1561-1514	1488	1327
5j	4-OMe	2961-2839	1702	1558-1537	1490	1338

* Os números de onda são expressos em cm^{-1} .

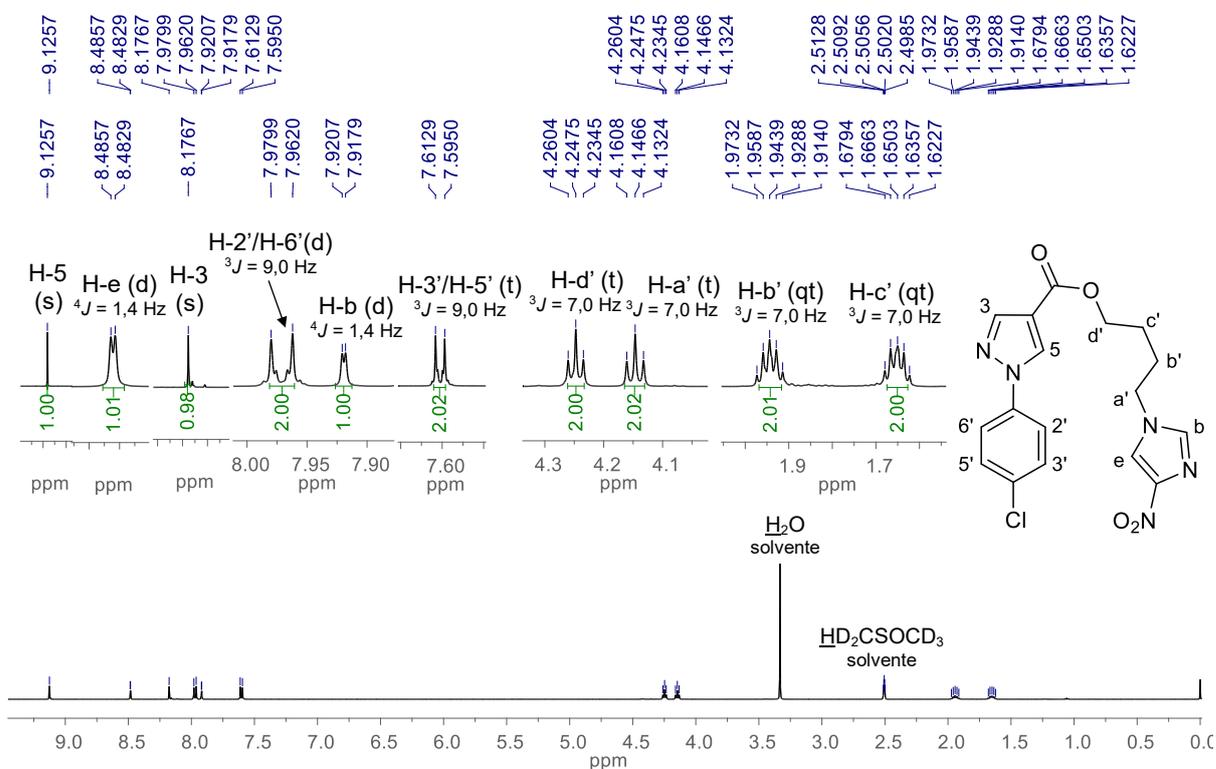
Tabela 32. Principais dados das análises de HRMS dos derivados **5(a-j)**.

Derivado	$m/z [M+Na]^+$		Erro (ppm)	$m/z [M+H]^+$		Erro (ppm)	
	Teórico	Experimental		Teórico	Experimental		
5a	H	378,1178	378,1190	3,2	356,1359	-	-
5b	3,4-diCl	446,0399	446,0402	0,7	424,0579	-	-
5c	3,5-diCl	446,0399	446,0412	2,9	424,0579	-	-
5d	3-Br	456,0283	456,0299	3,5	434,0464	434,0482	4,1
5e	3-Cl	412,0789	412,0797	1,9	390,0969	-	-
5f	3-F	396,1084	396,1082	0,5	374,1265	374,1261	1,1
5g	4-Br	456,0283	456,0299	3,5	434,0464	-	-
5h	4-Cl	412,0789	412,0799	2,4	390,0969	390,0984	3,8
5i	4-F	396,1084	396,1067	4,3	374,1265	374,1246	5,1
5j	4-OMe	408,1284	408,1287	0,7	386,1464	386,1464	0,0

As estruturas moleculares dos derivados **5(a-j)** foram elucidadas a partir da técnica de espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C (Apêndice BB, Espectros 219 a 238).

A discussão a seguir será baseada nos dados obtidos do composto **5h**, no entanto, os resultados das análises das substâncias **5(a-g,i,j)** estão no Apêndice BB (Tabelas 7 e 8). No espectro de RMN de ^1H de **5h** (Figura 81), aos átomos de hidrogênio do anel pirazólico 3 e 5 foram atribuídos os sinais simples em 8,18 e 9,13 ppm, respectivamente. Os sinais dupletos em 8,48 e 7,92 ppm ($^4J = 1,4$ Hz) foram atribuídos aos átomos de hidrogênio imidazólicos e e b, nesta ordem. Com relação aos átomos de hidrogênio benzênicos, foram identificados dois sinais dupletos, sendo um em 7,97 ppm ($^3J = 9,0$ Hz) relativo a H-2'/H-6' e outro em 7,60 ppm ($^3J = 9,0$ Hz) referente a H-3'/H-5'. Relativos aos átomos de hidrogênio metilênicos, foram identificados quatro sinais, sendo dois tripletos em 4,25 e 4,15 ppm ($^3J = 7,0$ Hz) relativos a H-d' e H-a', nesta ordem, e dois sinais quintupletos em 1,94 e 1,65 ppm ($^3J = 7,0$ Hz) referentes aos prótons b' e c', respectivamente.

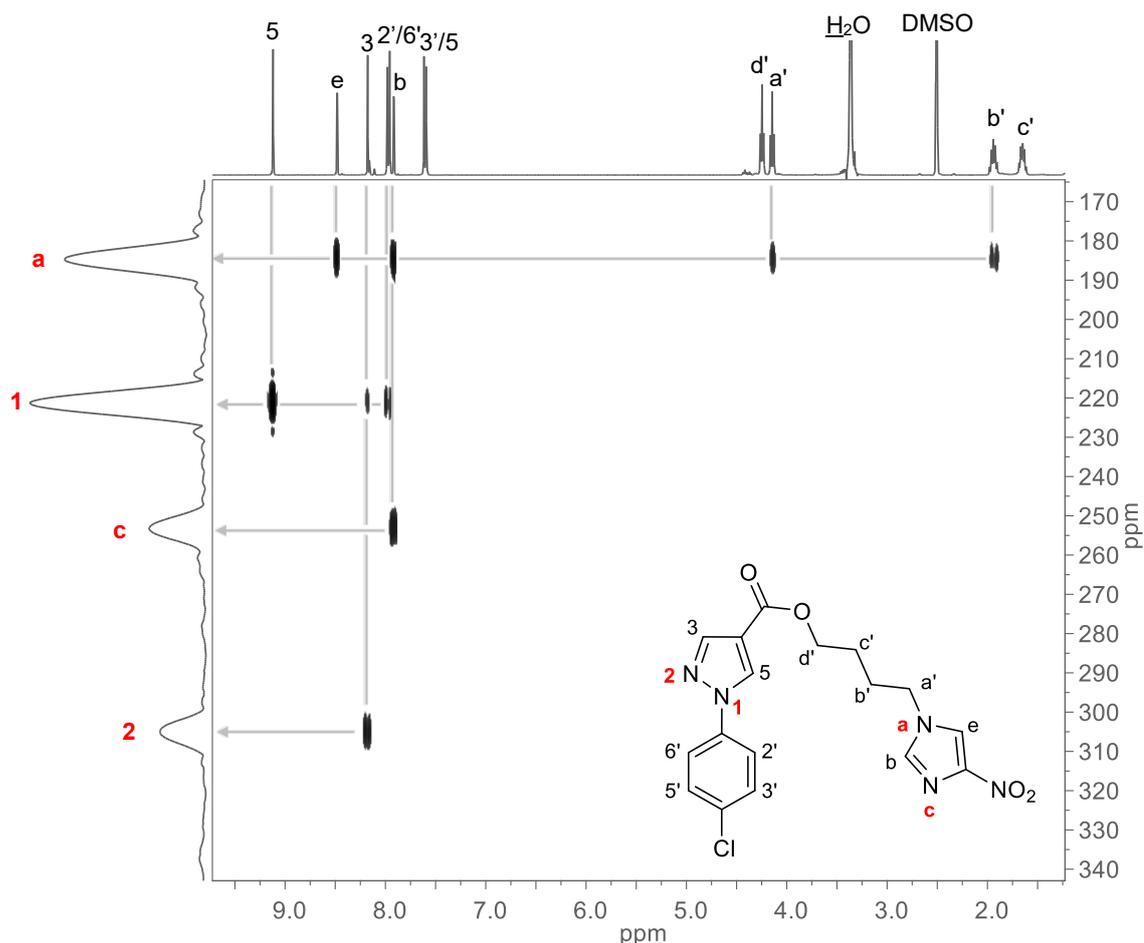
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H do derivado **5h** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



Com a finalidade de atribuir os sinais aos átomos de nitrogênio dos anéis pirazólico e imidazólico e, conseqüentemente, confirmar as atribuições de acoplamento de prótons vizinhos, a substância **5h** foi submetida ao experimento de correlação bidimensional heteronuclear HMBC ($^1\text{Hx}^{15}\text{N}$). No espectro apresentado na figura 82, identificou-se que o sinal em 184,6 ppm é relativo ao átomo de nitrogênio a

em consequência da correlação com os sinais em 8,48, 7,92, 4,15 e 1,94 ppm que são referentes aos prótons imidazólicos e e b e metilênicos a' e b', respectivamente. O sinal relativo ao átomo de nitrogênio em 221,5 ppm se refere a N-1 em decorrência da correlação com os sinais de hidrogênio em 9,13, 8,18 e 7,97 ppm relativos aos prótons H-5, H-3 e H-2'/H-6', respectivamente. O sinal referente ao átomo de nitrogênio em 253,1 ppm correlaciona com H-b (7,92 ppm) e, dessa forma, é relativo a N-c, enquanto o sinal em 305,2 ppm é referente a N-2 por se correlacionar com H-3 (8,18 ppm).

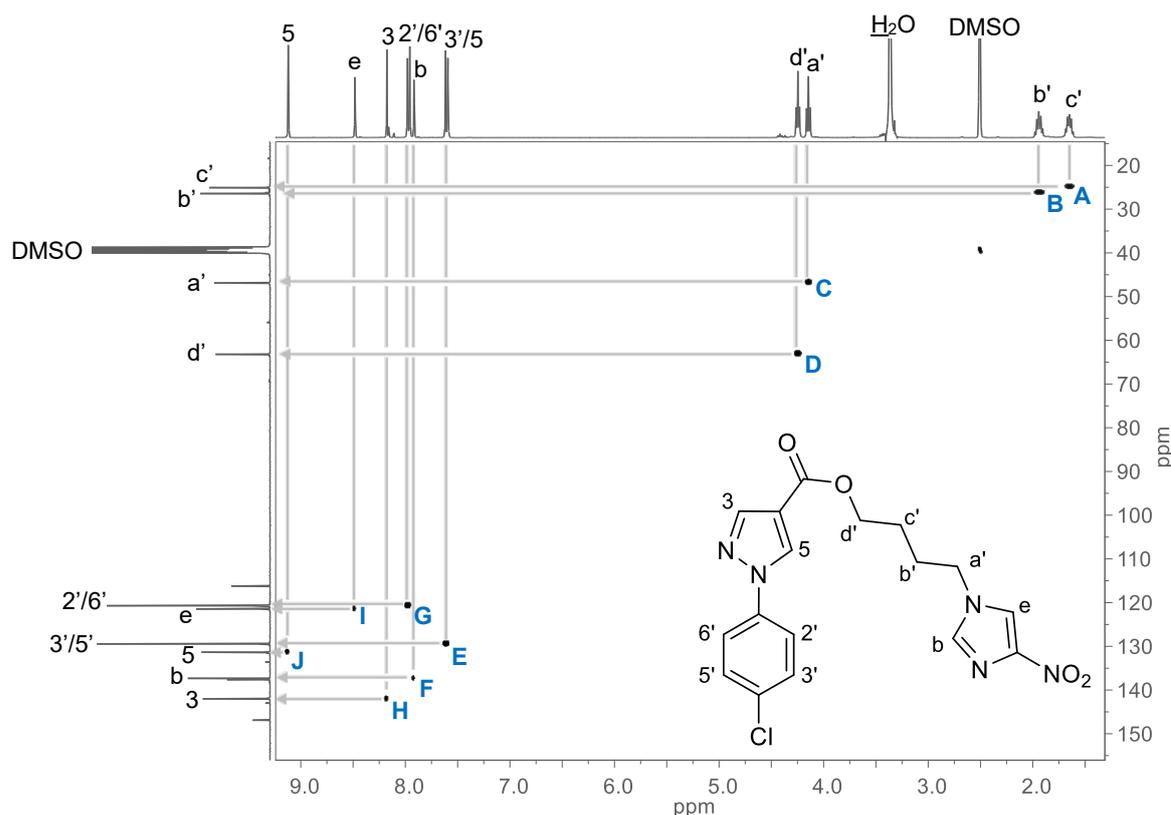
Figura 82. Mapa de correlação HMBC ($^1\text{H}\times^{15}\text{N}$) do derivado **5h**.



Referente a análise de RMN de ^{13}C , as atribuições dos sinais foram realizadas com o auxílio dos experimentos de correlação bidimensionais heteronucleares ($^1\text{H}\times^{13}\text{C}$) HSQC e HMBC. O espectro de HSQC (Figura 83) de **5h** mostra que o sinal de átomo de carbono em 24,6 e 25,9 ppm e os quintupletos em 1,65 e 1,94 ppm, respectivamente, são correspondentes aos grupos metilênicos c' e b' (**A** e **B**); o sinal em 46,4 ppm e o tripleto em 4,15 ppm ao grupo metilênico a' (**C**); e o sinal de carbono em 62,7 ppm e o tripleto em 4,25 ppm ao grupo metilênico d' (**D**). Percebe-se que a

correlação entre o sinal duplete em 7,60 ppm e o sinal de carbono em 120,2 ppm refere-se aos grupos metínicos 3' e 5' (**E**), enquanto que o sinal duplete em 7,97 ppm e o sinal em 128,9 ppm aos grupos metínicos 2' e 6' (**G**). Os sinais de carbono em 136,8 e 120,9 ppm e os dupletos em 7,92 ppm (H-b) e 8,48 (H-e) são referentes aos grupos metínicos e e b (**F** e **I**), respectivamente. Por fim, os sinais simples em 8,18 e 9,13 ppm e os sinais de carbono em 141,5 e 130,9, respectivamente, são relativos aos grupos metínicos 3 e 5 do anel pirazólico (**H** e **J**).

Figura 83. Mapa de correlação HSQC do derivado **5h**.



Para atribuir os sinais correspondentes aos átomos de carbono que não contêm átomos de hidrogênio foi utilizado o experimento de correlação HMBC. A expansão-01 do mapa de correlação de **5h** (Figura 84) mostra que o sinal de carbono em 161,4 ppm se refere a C-1", uma vez que correlaciona com o sinal referente aos prótons metilênicos d' (4,25 ppm). Já na expansão-02 (Figura 85), o sinal de carbono em 115,7 ppm corresponde a C-4 em consequência da correlação com os sinais em 8,18 e 9,13 ppm relativos aos prótons pirazólicos 3 e 5, respectivamente. A correlação com os átomos de hidrogênio benzênicos 2'/6' e 3'/5' indica que os sinais em 131,0 e 137,1 ppm se referem a 1' e 4', nesta ordem. Por fim, o sinal de carbono em 146,4 ppm corresponde a C-d em consequência da correlação com os sinais em 7,92 e 8,48 ppm

referentes aos átomos de hidrogênio b e e, respectivamente. O espectro de RMN de ^{13}C do derivado **5h** com as atribuições está inserido no Apêndice BB (Espectro 234).

Figura 84. Expansão-01 do mapa de correlação HMBC do derivado **5h**.

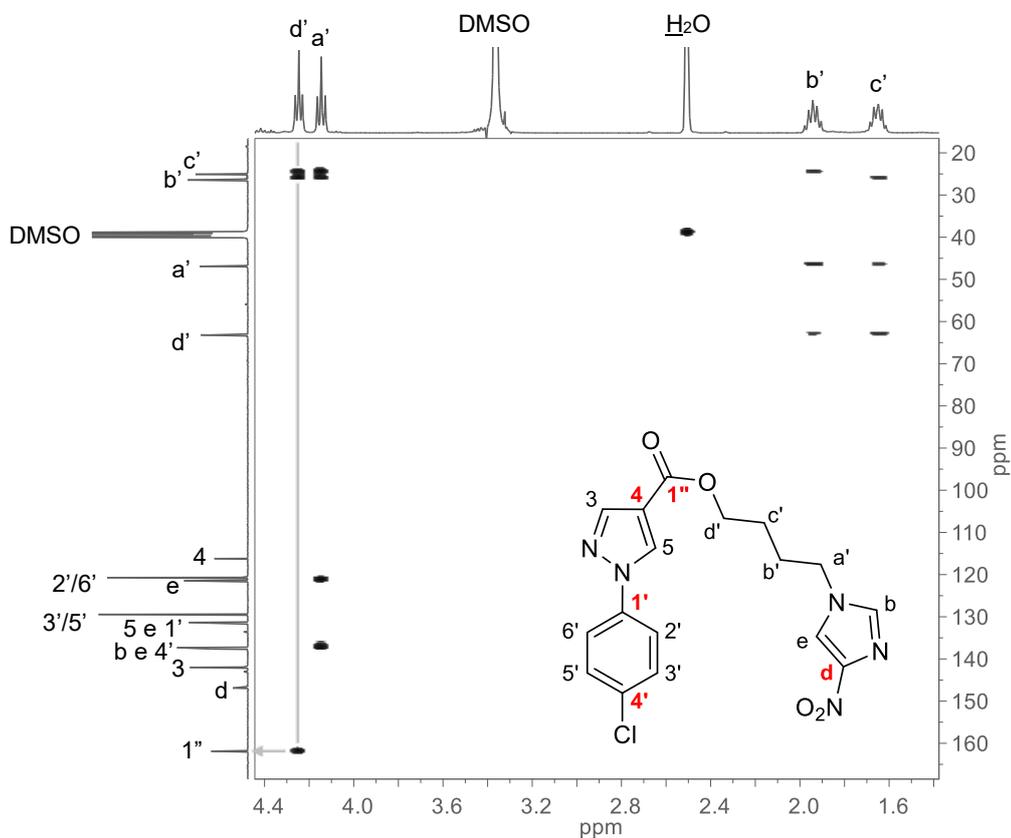
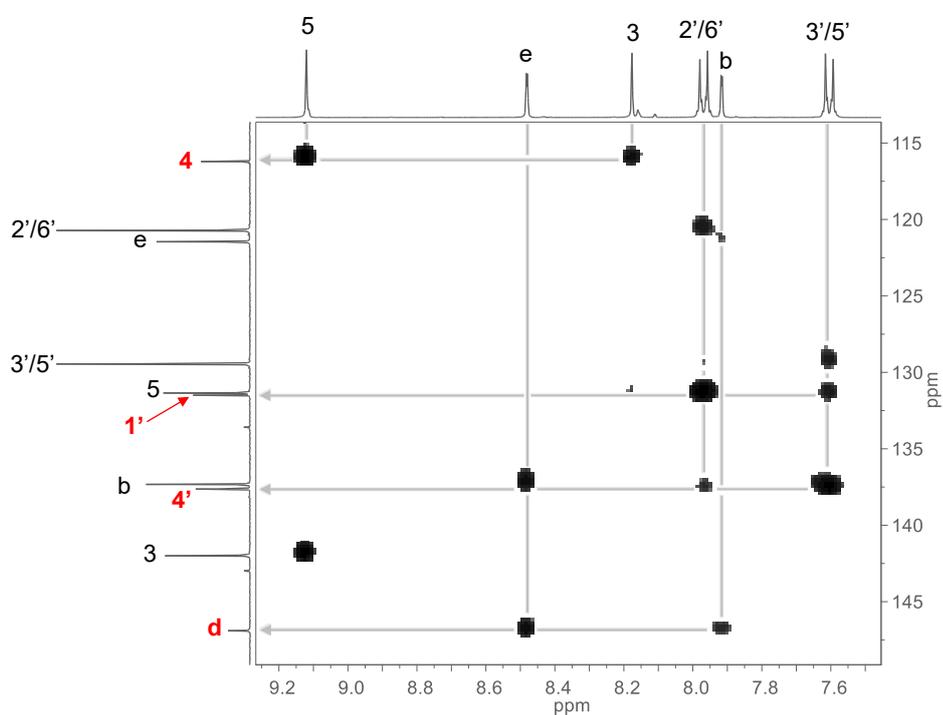


Figura 85. Expansão-02 do mapa de correlação HMBC do derivado **5h**.



5.6 TENTATIVAS DE SÍNTESE DOS DERIVADOS (4-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)METANONA **6(a-d)**

Algumas tentativas de síntese foram realizadas com o intuito de obter o derivado (4-nitro-1H-imidazol-1-il)fenilmetanona **6a**. Conforme mostrado na tabela 33, seis condições reacionais foram investigadas utilizando 4-nitro-1H-imidazol **7** como material de partida. Em todos os casos usou-se a proporção, em mol, de 1:1 de **7** para cloreto de benzoila, variando o solvente, o catalisador, o método de aquecimento e a temperatura. Das condições reacionais apresentadas, mesmo após longos períodos de reação, nenhuma levou ao produto desejado **6a**, além de não observar evolução da reação. Portanto, como a síntese a partir de **7** não foi bem sucedida, provavelmente pela presença do grupo nitro diminuir a nucleofilicidade dos átomos de nitrogênio do anel imidazólico, optou-se por utilizar a substância 1H-imidazol como matéria-prima.

Tabela 33. Condições reacionais avaliadas na tentativa de obtenção de **6a** partindo de **7**.

Entrada	Base	Catalisador	Solvente	Método	Potência	Temperatura	Tempo
1	–	–	CHCl ₃	convencional	–	ambiente	96 h
2	NEt ₃ [*]	–	PhMe	convencional	–	ambiente	48 h
3	–	–	PhMe	convencional	–	ambiente	48 h
4	–	piridina ^{**}	PhMe	convencional	–	ambiente	27 h
5	–	piridina ^{***}	NMP	convencional	–	ambiente	144 h
6	–	–	PhMe	MW	100 W	máx. 110°C	30 min

* Proporção em mol de NEt₃ foi de 20% em relação a **7**. ** Proporção em mol de piridina foi de 10% em relação a **7**. *** Proporção em mol de piridina foi de 20% em relação a **7**.

Como apresentado na tabela 34, foram testadas três condições reacionais distintas, nas quais investigou-se a proporção entre os reagentes 1H-imidazol (Im) e cloreto de benzoila (ClBz), o solvente, o método, a potência (quando utilizada irradiação por micro-ondas) e a temperatura. Todas as metodologias não foram efetivas para a obtenção de **6a***

No entanto, conforme a análise de CCD (Figura 86) do procedimento experimental da entrada 3, exposto na seção 6 (item 6.6), o material de partida 1H-imidazol foi totalmente consumido enquanto a formação de um produto com R_f igual a 0,41 foi observada. A fim de elucidar a estrutura do sólido obtido, foram realizadas

análises de caracterização por FT-IR, HRMS e RMN de ^1H e ^{13}C . Os resultados obtidos mostraram que o composto isolado é o produto (*Z*)-*N,N'*-(eten-1,2-diil)-dibenzamida **6ax** (Figura 87), segundo discussão a seguir. O sólido de coloração palha foi isolado com rendimento de 20% apresentando faixa de fusão de 238-242°C (FFL: 212-213°C) (Kilic; Taralp, 2011).

Tabela 34. Condições reacionais avaliadas na tentativa de obtenção de **6a*** partindo de 1*H*-imidazol.

Entrada	Proporção (Im:CIBz)	Solvente	Método	Potência	Temperatura	Tempo
1	1:1	THF anidro	convencional	–	ambiente	2 h
2	2:1	THF anidro	convencional	–	ambiente	18 h
3	1:1	PhMe	MW	100 W	máx. 112°C	50 min

Figura 86. Ilustração da CCD utilizada para monitorar o progresso da síntese de **6ax**.

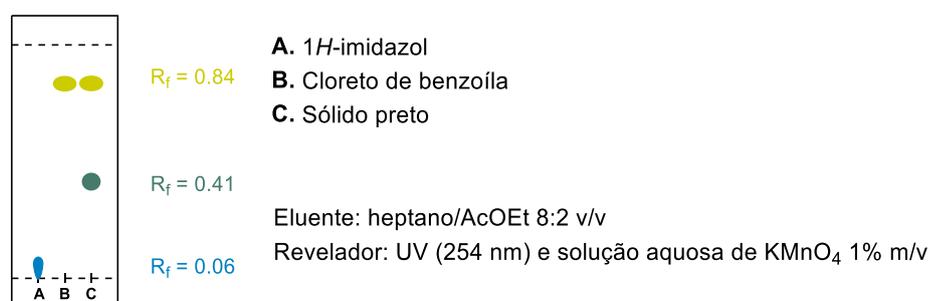
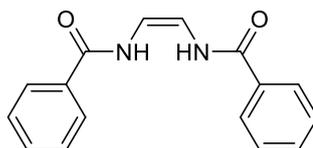


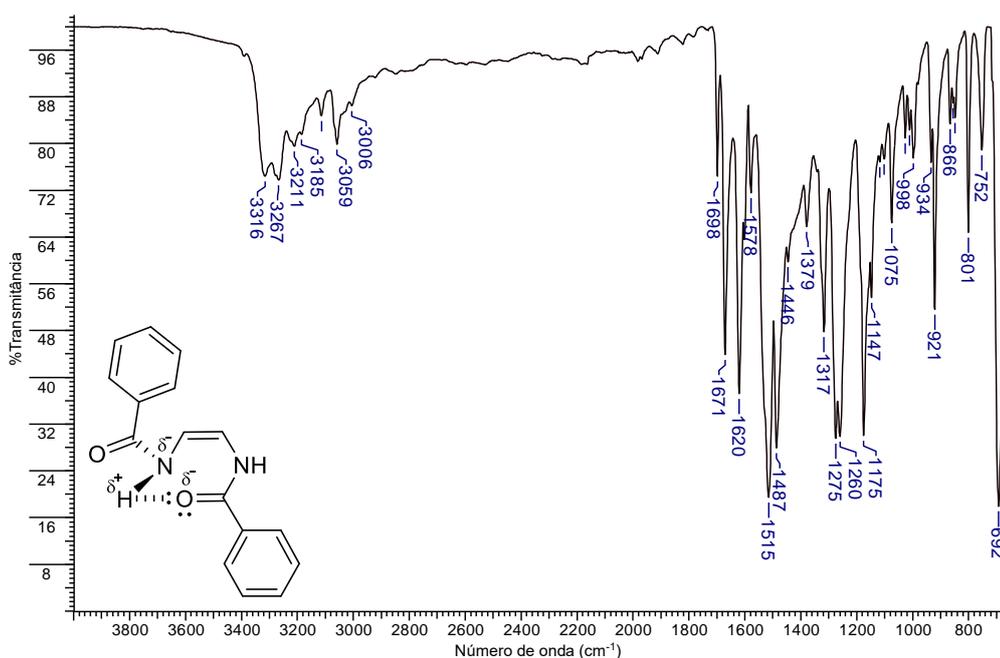
Figura 87. Representação estrutural do composto **6ax**.



No espectro de FT-IR de **6ax** (Figura 88) foram identificadas duas bandas na região de estiramento da ligação N–H, provavelmente devido a interação intramolecular por ligação de hidrogênio, o que promove a diferenciação dos grupos amida e como consequência absorções em regiões diferentes: 3316 e 3267 cm^{-1} . A diferenciação dos dois grupos amida no espectro de FT-IR foi comprovada a partir da identificação de duas bandas relativas aos estiramentos da ligação C=O: 1698 e 1671 cm^{-1} . As vibrações de estiramento supracitadas dão indícios de formação do produto

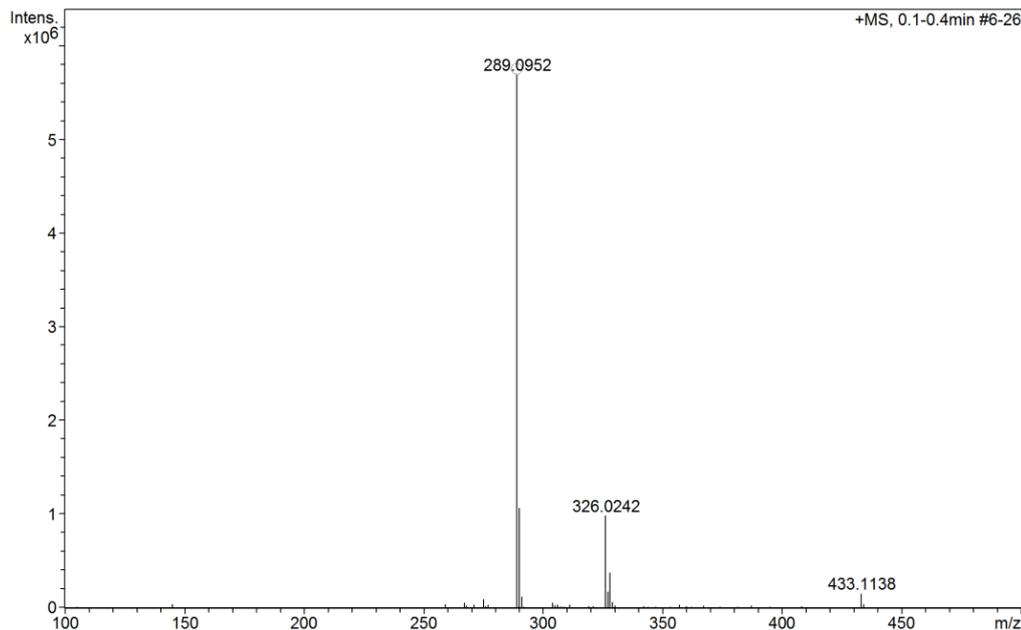
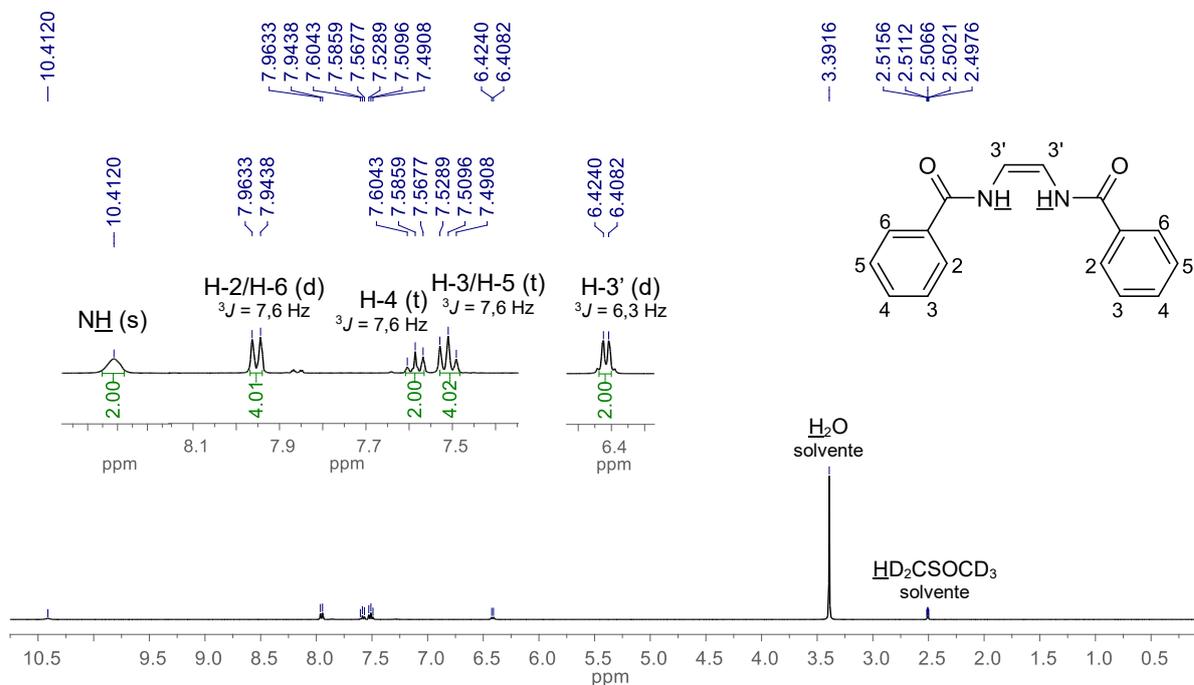
Z (*cis*) e não E (*trans*), corroborando com o mecanismo proposto, que será discutido no esquema 38. As absorções atribuídas aos estiramentos das ligações C–H de átomos de carbono sp^2 geraram bandas na região de 3114 a 3006 cm^{-1} , enquanto as bandas relativas os estiramentos das ligações C=C do anel benzênico foram identificadas na faixa de 1578 a 1487 cm^{-1} . Também foi possível observar a banda referente ao estiramento da ligação C=C alifática em 1620 cm^{-1} .

Figura 88. Espectro de absorção na região do infravermelho de **6ax**.



No espectro de HRMS (Figura 89), realizado no modo positivo, foi possível confirmar a fórmula molecular do composto **6ax**. O espectro apresentou o pico do íon molecular com m/z de 289,0952 referente a espécie cationizada com sódio $[M+Na]^+$: $C_{16}H_{14}N_2O_2Na$ (m/z teórico: 289,0953; erro: 0,3 ppm).

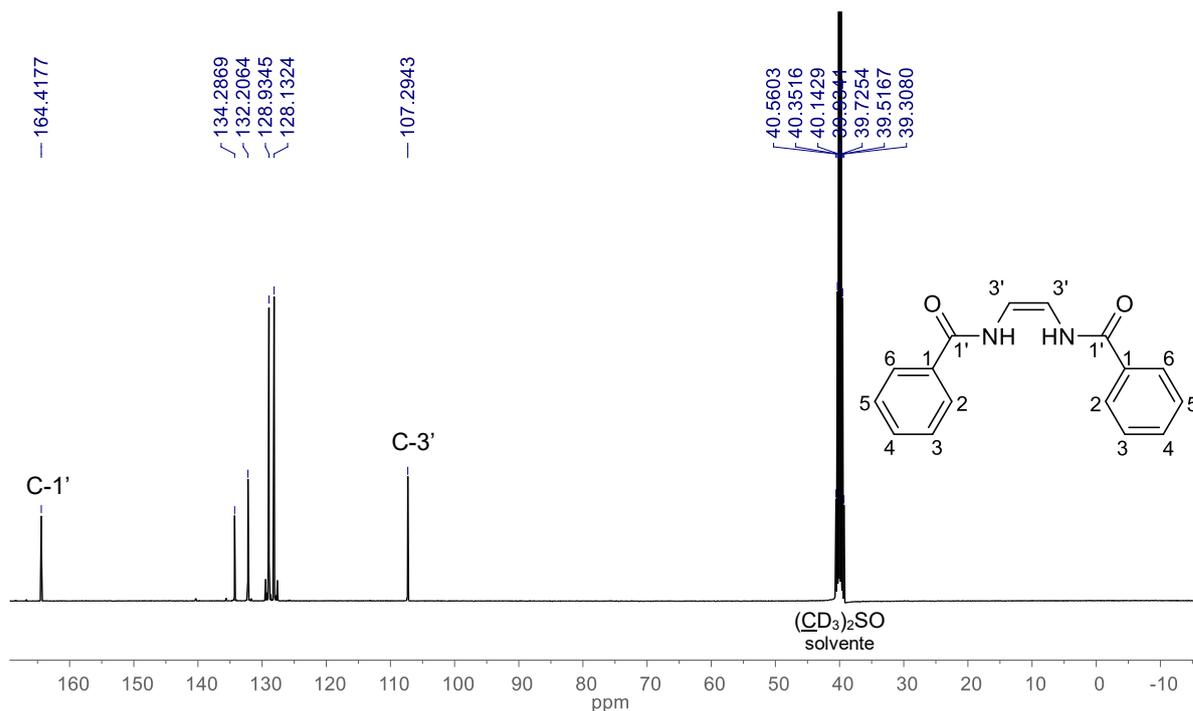
A partir das análises de RMN de 1H e ^{13}C pode-se elucidar a estrutura de **6ax**. No espectro de RMN de 1H (Figura 90), o sinal simpleto alargado (*broad*), típico de ligações N–H, em 10,41 ppm foi associado ao próton ligado diretamente ao átomo de nitrogênio do grupo amida (NH). Relativo aos átomos de hidrogênio benzênicos, foram identificados três sinais, sendo: um duplete em 7,95 ppm ($^3J = 7,6$ Hz) relativo a H-2/H-6, além de dois tripletos em 7,51 e 7,59 ppm ($^3J = 7,6$ Hz) referentes aos prótons H-3/H-5 e H-4, respectivamente. Também foi possível observar um sinal duplete em 6,42 ppm ($^3J = 6,3$ Hz) relativo aos prótons vinílicos 3'.

Figura 89. Espectro de massas de alta resolução do composto **6ax**.**Figura 90.** Espectro de RMN de ¹H de **6ax** (400 MHz, DMSO-d₆).

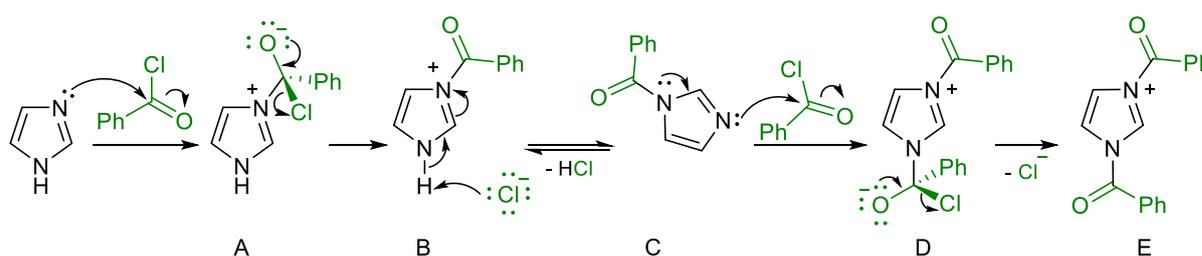
No espectro de RMN de ¹³C (Figura 91) foram observados seis sinais correspondentes aos dezesseis átomos de carbono, conforme esperado. Ao átomo de carbono C-1' foi atribuído o sinal com maior deslocamento químico: 164,4 ppm. Os átomos de carbono dos anéis benzênico (C-1 a C-6) geraram sinais na região típica

de aromático, em 128,1 a 134,3 ppm. Por fim, o sinal em 107,3 ppm foi atribuído aos átomos de carbono vinílico C-3'.

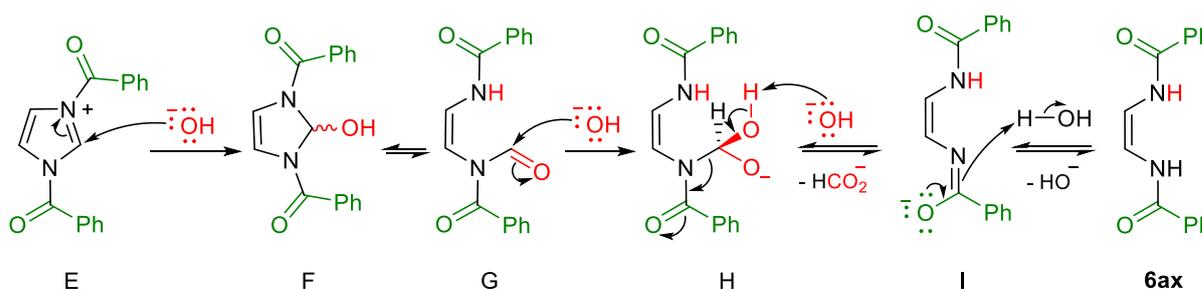
Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C de **6ax** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



Uma proposta mecanística que explica a formação do produto (*Z*)-*N,N'*-(eten-1,2-diil)-dibenzamida **6ax** é demonstrada no esquema 38. O mecanismo se inicia (parte A) com a *N*-acilação do 1*H*-imidazol, utilizando cloreto de benzoila, o que proporciona a formação do intermediário **A** que, ao sofrer a eliminação de íon cloreto, gera **B**. Em seguida, ocorre uma reação de transferência de próton para produzir HCl e o intermediário **C**. Outra *N*-acilação acontece, gerando **D** e, depois, a espécie altamente eletrofílica **E**. Com a adição de uma solução de hidróxido de sódio ao meio reacional (parte B), a proposta é que o íon hidróxido ao reagir com o átomo de carbono 2 de **E**, forma o intermediário *N,N'*-dicarbalcoxi-2-hidroxi-imidazolina **F** que, ao sofrer prototropismo, promove a clivagem do anel e gera (*Z*)-1,2-diamido-*N*-formileno **G**. Logo após, ocorre uma hidrólise catalisada por base no grupo formila de **G**, gerando o intermediário **H**, que por sua vez reage via reação ácido-base, resultando em formiato e no intermediário **I**. Por fim, em **I** ocorre uma reação de transferência de próton, obtendo-se o produto **6ax** e regeneração do íon hidróxido (Kilic; Taralp, 2011).

Esquema 38. Mecanismo proposto para a obtenção de **6ax**.Parte A: Reações de *N*-acilação

Parte B: Reação com hidróxido de sódio



5.7 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Conforme estudo realizado por Lipinski na década de 1990, o qual investigou-se a estrutura de mais de duas mil substâncias, a solubilidade e a permeabilidade de potenciais fármacos foram avaliadas a partir de quatro parâmetros físico-químicos: massa molar (MM), coeficiente de partição octanol/água (cLogP), número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) e número de átomos doadores de ligação de hidrogênio (HBD). As análises das propriedades físico-químicas supracitadas ocasionaram na criação da “regra dos cinco” de Lipinski, que teoriza que o composto pode ter uma boa absorção ou permeabilidade se apresentar MM menor ou igual a 500 Daltons, cLogP menor ou igual a 5, HBA menor ou igual a 10 e HBD menor ou igual a 5. É um forte indício de baixa absorção ou permeabilidade a substância que apresentar dois ou mais parâmetros que não condizem com os estipulados na “regra dos cinco” (Lipinski *et al.*, 1997). Outro estudo que investigou mais de mil e cem compostos estabeleceu que para uma melhor biodisponibilidade oral a área superficial topológica (tPSA) de um fármaco tem que ser menor ou igual a 140 Å² (Veber *et al.*, 2002).

As propriedades físico-químicas dos produtos finais **1(a,b)**, **2(a-d)**, **3(a-j)**, **4(a-j)**, **5(a-j)** e **6(a-d)** foram calculadas a fim de avaliar se os compostos atendem aos critérios da “regra dos cinco” e de biodisponibilidade oral, segundo metodologia descrita na

seção 6, item 6.7.6. Conforme os dados da tabela 9 (Apêndice CC), as substâncias atendem a ambas as regras, com $MM \leq 434,25 \text{ g.mol}^{-1}$, $c\text{LogP} \leq 1,93$, $\text{HBA} \leq 9$, $\text{HBD} \leq 1$ e $t\text{PSA}$ entre 80,71 e 135,76 Å², sugerindo que todos os derivados apresentarão uma boa absorção, permeabilidade e biodisponibilidade oral.

5.8 ATIVIDADE TRICOMONICIDA E CITOTOXICIDADE

Dos quarenta derivados nitroimidazólicos sintetizados, onze foram testados quanto à atividade tricomonocida *in vitro*: **3(a-j)** e **1a**. As metodologias utilizadas são descritas no item 6.8. De acordo com a tabela 35, os derivados **3(b,d,h)** obtiveram alta atividade tricomonocida após 24 h de tratamento, com valores de IC_{50} de 5,3, 5,2 e 4,8 µM, respectivamente, muito próximos do obtido para o MTZ ($\text{IC}_{50} = 4,9 \text{ µM}$). Os demais derivados também apresentaram atividade significativa após 24 h de incubação, obtendo-se valores de IC_{50} entre 7,5 e 19,9 µM. Além disso, todos os derivados, provaram ser mais ativos ou com potência similar ao MTZ ($\text{IC}_{50} = 39,7 \text{ µM}$) após 48 h de tratamento, com valores de IC_{50} de 2,1 a 35,5 µM, com destaque para **3(c,d,i)** com IC_{50} de 4,4, 2,1 e 3,8 µM, nesta ordem. Com relação a citotoxicidade, todos os derivados não mostraram toxicidade frente às células HeLa, exceto **3g** após 24 h ($\text{CC}_{50} 69,3 \text{ µM}$) e **3e** após 48 h, cujo valor de CC_{50} foi 84,9 µM (Silva *et al.*, 2024).

O IS, uma razão entre os valores de CC_{50} e IC_{50} , foi calculado para avaliar a toxicidade seletiva dos derivados **3(a-j)** e **1a** contra os parasitas (Tabela 35). Os derivados **3(c-e,h,i)** demonstraram valores de $\text{IS} > 10$ em ambos os períodos de 24 e 48 h, indicando sua eficácia e segurança. Os compostos **3(a,b,f,j)** exibiram valores de $\text{IS} > 10$ após 24 horas de incubação; entretanto, com 48 h de tratamento, os valores de IS foram < 10 . Os compostos **3g** e **1a** foram os únicos que exibiram valores de $\text{IS} < 10$ em ambos os períodos de tempo, 24 e 48 h, indicando baixa seletividade das moléculas frente ao parasita em comparação com células humanas em ambos os tempos de incubação. O MTZ apresentou um valor de IS muito elevado 24 h pós-incubação, mas após 48 h houve um declínio significativo (Silva *et al.*, 2024).

O melhor resultado, obtido para o composto **3d**, em ambos os períodos, pode ser atribuído à presença de um átomo de bromo na posição 3 do anel benzênico, sugerindo que este substituinte possa favorecer as interações com o sítio ativo das enzimas alvo, devido ao seu tamanho e polarizabilidade, em comparação com o controle positivo, o MTZ. Comparando com os demais derivados monossustituídos

na posição *meta*, **3e** e **3f**, é notório que a diminuição da polarizabilidade contribui para a redução da atividade tricomonícida.

Tabela 35. Efeito tricomonícida e citotoxicidade dos derivados **1a** e **3(a-j)**.*

Derivado	Efeito tricomonícida		Toxicidade de células HeLa		IS	
	IC ₅₀ (média ± desvio µM)		CC ₅₀ (média ± desvio µM)		24 h	48 h
	24 h	48 h	24 h	48 h		
MTZ	4,9 ± 0,9	39,7 ± 1,0	666,2 ± 13,0	285,7 ± 15	135,9	7,19
1a	19,9 ± 0,7	40,6 ± 3,5	120,1 ± 0,7	212,3 ± 4,4	6,0	5,22
3a H	7,5 ± 1,1	12,6 ± 0,7	236 ± 11,3	98,0 ± 12,9	31,4	7,7
3b 3,4-diCl	5,3 ± 0,9	35,5 ± 5,2	584,3 ± 6,9	312,8 ± 4,5	110,2	8,81
3c 3,5-diCl	13,8 ± 2,5	4,4 ± 0,8	266 ± 11,3	163,6 ± 16,3	19,2	37,0
3d 3-Br	5,2 ± 1,0	2,1 ± 0,2	148,2 ± 13,0	111,4 ± 6,6	28,1	53,8
3e 3-Cl	10,3 ± 1,3	8,0 ± 2,9	217,6 ± 0,1	84,9 ± 8,9	21,0	10,5
3f 3-F	18,2 ± 3,5	18,0 ± 7,8	185,3 ± 9,0	100,5 ± 11,0	10,1	5,58
3g 4-Br	15,0 ± 1,6	18,6 ± 3,7	69,3 ± 0,8	90,4 ± 9,7	4,6	4,86
3h 4-Cl	4,8 ± 0,9	10,3 ± 1,3	194,6 ± 10,0	176,6 ± 13,0	40,3	17,0
3i 4-F	10,1 ± 5,6	3,8 ± 0,5	213,6 ± 6,6	181,8 ± 5,2	21,0	48,2
3j 4-OMe	18,8 ± 1,0	24,4 ± 1,3	210,9 ± 6,0	141,2 ± 7,5	11,1	5,78

* Valores médios a partir de três experimentos independentes ± desvio padrão.

A fim de analisar a morfologia do parasita após o tratamento com os derivados, *T. vaginalis* foi tratado, até o momento, com 30 µM da substância **3b**. A figura 92 apresenta a análise morfológica de *T. vaginalis* realizada por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV) convencional. Na figura 92a, pode-se observar que as células de controle apresentam um formato mais alongado, com quatro flagelos (F) na sua porção apical, chamados de flagelos anteriores e um flagelo aderido à membrana plasmática, denominado flagelo recorrente (FR). As figuras (b) a (d) mostram as células tratadas com o composto **3b**. Observa-se na figura 92b parasitas com regiões lisadas na membrana plasmática, apontadas com asterisco (*). Já na figura 92c, nota-se alteração na morfologia dos parasitas: células mais arredondadas com flagelos curtos (F) aderidos ao corpo celular, mas não é o flagelo recorrente. Além disso, é possível identificar células apresentando lise na membrana plasmática (asterisco, *) e regiões com depressões na membrana. Por fim, na figura 92d há projeções de membrana (cabeças de seta, ►), um arredondamento celular, além de adesão dos flagelos anteriores no corpo celular.

Também foi realizada microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (FESEM, sigla do inglês *Field Emission Scanning Electron Microscopy*) com a

finalidade de analisar a ultraestrutura do parasita tratado com 30 μM de **3b** com alto nível de resolução (Figura 93). Na figura 93a, observa-se que o corpo celular do parasita apresenta projeções de membrana (cabeças de seta, \blacktriangleright), sendo estas apresentando morfologias diferentes. Alguns nanotubos também são identificados, além de uma membrana plasmática com regiões contendo depressões (asterisco, *) de diâmetros diferentes. Em 93b, identifica-se uma alteração na forma do parasita, não apresenta mais uma forma periforme (formato de pera). Além disso, mostra projeções (cabeças de seta, \blacktriangleright) e depressões na membrana plasmática (asterisco, *). Por fim, na figura 93c, percebe-se uma célula com alteração da forma, uma célula arredondada, tendo um acúmulo de projeções de membrana (retângulo, \square) com um formato mais achatado, além de um flagelo aderido à membrana plasmática do parasita.

Dessa forma, diante das alterações morfológicas apresentadas há fortes indícios que a substância **3b** causou a morte celular dos parasitas *T. vaginalis* e, conseqüentemente, apresenta um efeito tricomonocida.

Figura 92. Análise morfológica via MEV convencional de *T. vaginalis* após o tratamento com **3b**.

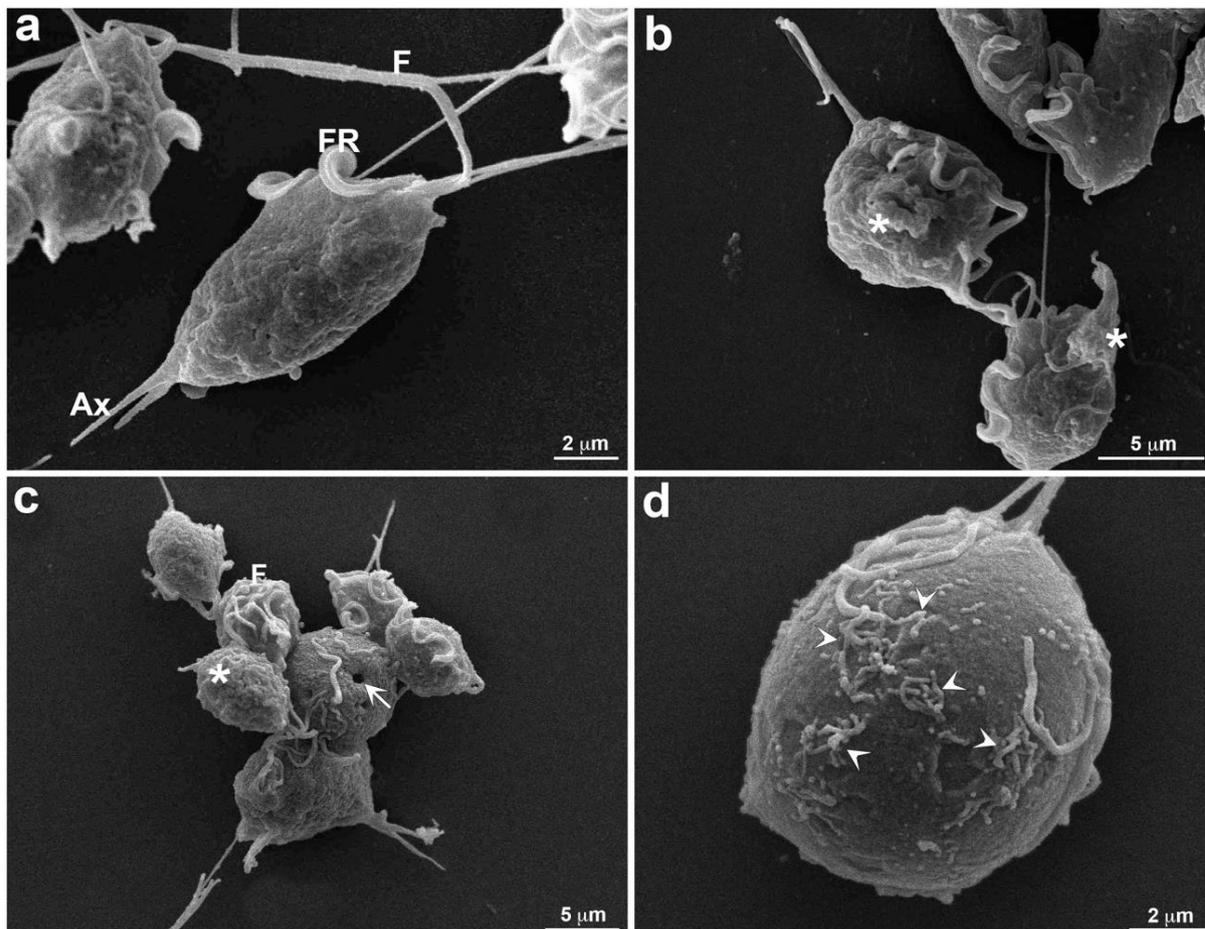
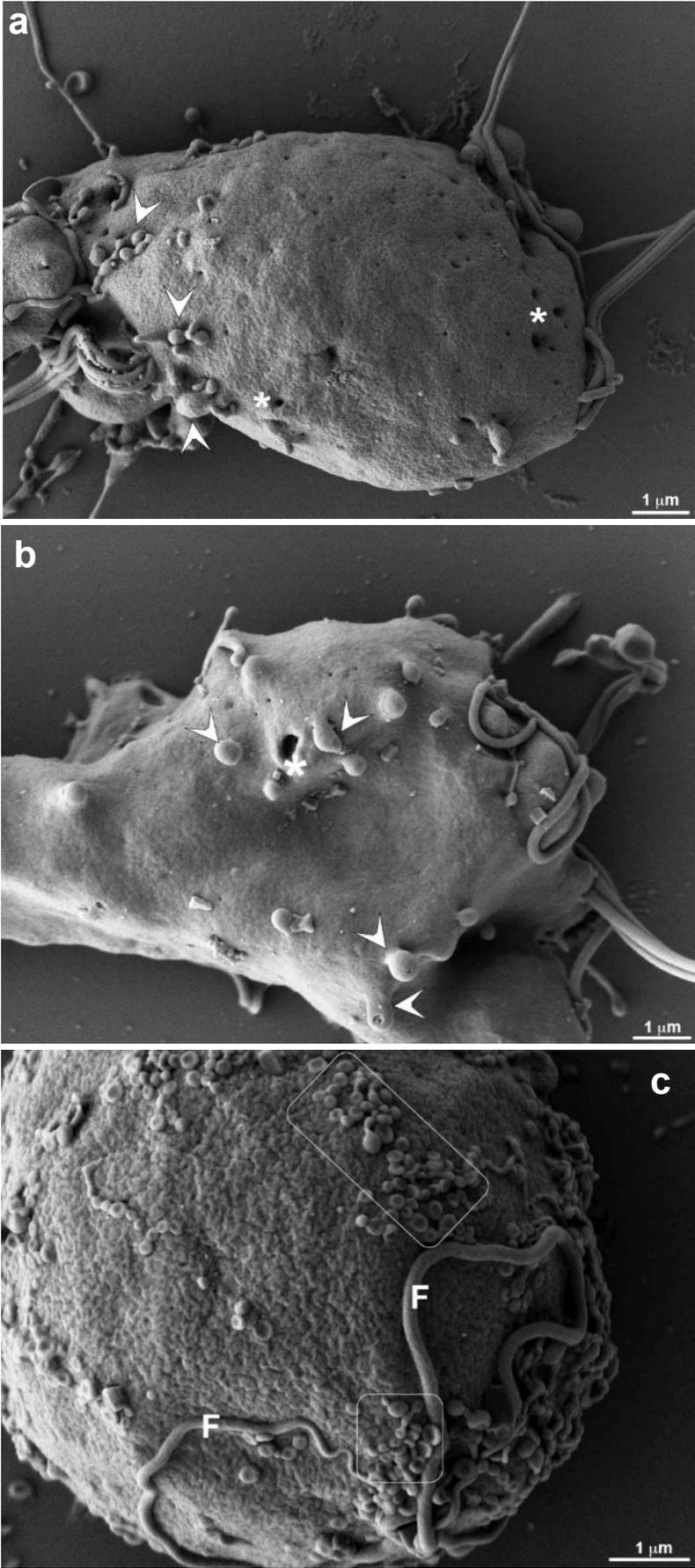


Figura 93. Análise morfológica via FESEM de *T. vaginalis* após o tratamento com **3b**.



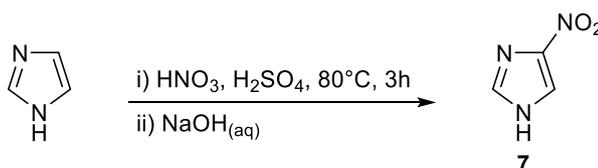
6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 SÍNTESE DOS 1-(HIDROXIALQUIL)-4-NITRO-1H-IMIDAZÓIS **1(a,b)**

6.1.1 Síntese do intermediário-chave **7**

A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionou-se 5,0010 g (73,4 mmol) de 1H-imidazol e 7 mL de H₂SO₄ 98 % m/m. Em seguida, preparou-se uma mistura de HNO₃ e H₂SO₄, adicionando-se 10 mL de H₂SO₄ 98% m/m e aos poucos 10 mL de HNO₃ 65% m/v. A solução preparada foi adicionada lentamente ao balão, com o auxílio de um funil de adição e, em seguida, o balão foi acoplado a um condensador de Allihn, aquecido até 80°C e a mistura foi mantida sob agitação com barra magnética por 3 h (Esquema 39) (Shirvani *et al.*, 2020). Após esse tempo foi realizada a CCD, utilizando AcOEt como eluente e, como não havia mancha com o mesmo R_f da matéria-prima (item 5.1.1, Figura 19), a reação foi considerada finalizada. O conteúdo do balão reacional foi vertido em água gelada com agitação vigorosa auxiliada por um bastão de vidro, o que ocasionou uma leve precipitação. À mistura, foi adicionada uma solução de NaOH 6 mol.L⁻¹ até atingir pH 9. O sólido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e seco no dessecador, obtendo-se o intermediário-chave **7**.

Esquema 39. Representação da metodologia para a síntese do intermediário-chave **7**.

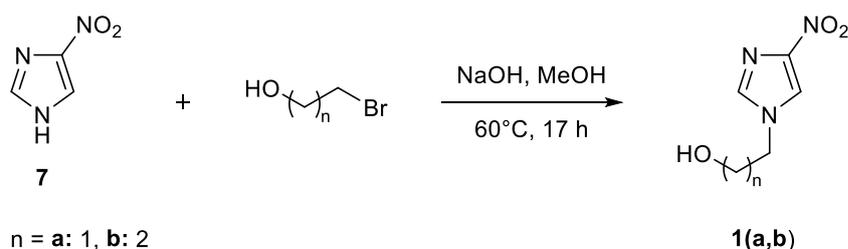


6.1.2 Síntese dos derivados 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1H-imidazóis **1(a,b)**

Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 25 mL, 200 mg (1,77 mmol) de **7**, 141,6 mg de NaOH (3,54 mmol) e 15 mL do solvente MeOH. O balão foi acoplado a um condensador de Allihn e, em seguida, o sistema foi aquecido até 60°C e submetido a agitação com barra magnética. Passados 15 minutos, foram adicionados 258,7 mg (3,54 mmol) de 2-bromoetan-1-ol (n = 1) ao meio reacional (Esquema 40) (Hong *et al.*, 2016). O monitoramento do progresso da reação foi realizado por CCD (eluente: NH₄OH/AcOEt 10% v/v), na qual mostrou que mesmo após 17 h de reação ainda apresentava uma leve mancha com o mesmo R_f da matéria-prima **7**, além de identificar a formação de subproduto (item 5.1.2, Figura 24). Como não havia evolução da reação, concentrou-se a solução em rotaevaporador a pressão reduzida e, após

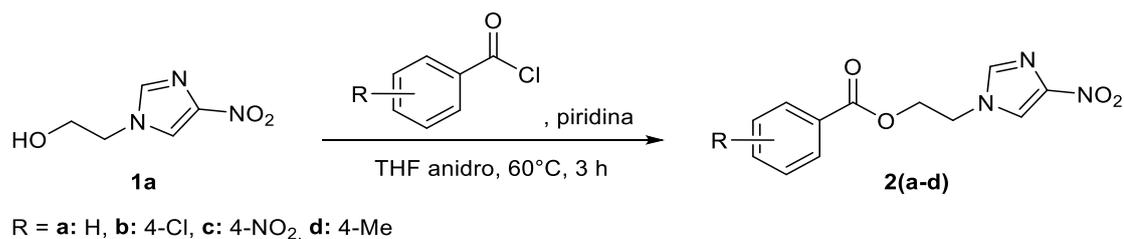
remoção dos voláteis, o sólido foi submetido a purificação. O produto **1a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) e como fase móvel inicial uma mistura de heptano/AcOEt 3:7 v/v, finalizando com AcOEt PA. O derivado **1b** foi sintetizado de maneira similar, contudo foi usado como reagente 3-bromopropan-1-ol ($n = 2$) em vez de 2-bromoetan-1-ol e, além disso, para a purificação, utilizou-se heptano/AcOEt 3:2 v/v como eluente inicial, uma vez que os R_f 's das substâncias estavam bem mais próximos.

Esquema 40. Representação da metodologia sintética dos derivados **1(a,b)**.



6.2 SÍNTESE DOS BENZOATOS DE 2-(4-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ETILA **2(a-d)**

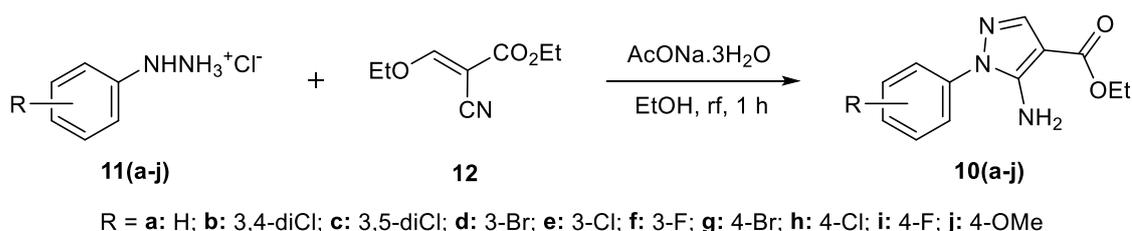
Para a síntese de **2a**, foram adicionados 111,78 mg (0,71 mmol) de 1-(2-hidroxietyl)-4-nitro-1H-imidazol **1a**, 0,08 mL (0,71 mmol) de cloreto de benzoila, 2 mL de THF anidro e 0,1 mL de piridina a um balão de fundo redondo de 10 mL. O balão foi acoplado a um condensador de Allihn (com um tubo de cloreto de cálcio anidro (CaCl₂) no topo), aquecido a 60°C e mantido sob agitação com barra magnética (Esquema 41) (Silva *et al.*, 2024). Após 3 h de reação foi realizada a CCD, usando heptano/AcOEt 1:1 v/v como eluente, onde não se observou mais a mancha com R_f relativo a **1a**, determinando então o fim da reação. Entretanto, foi identificada a obtenção de uma mistura com três compostos, conforme discutido no item 5.2 (Figura 34). O produto bruto foi concentrado em rotaevaporador a pressão reduzida para a retirada dos voláteis, obtendo-se um sólido que, em seguida, foi purificado. O derivado **2a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) e como fase móvel inicial a mistura de heptano/AcOEt 3:2 v/v, finalizando com AcOEt P.A. Os demais derivados desta série foram sintetizados utilizando a mesma metodologia.

Esquema 41. Representação da metodologia de síntese dos derivados **2(a-d)**.

6.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS **3(a-j)**

6.3.1 Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila **10(a-j)**

Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 50 mL, 1,5319 g (8,38 mmol) de cloridrato de 3-clorofenilhidrazina **11e** (98% de pureza), 2,3136 g (16,7 mmol) de acetato de sódio tri-hidratado (AcONa.3H₂O) e 20 mL de EtOH. O balão foi acoplado a um condensador de Allihn e, em seguida, aquecido até o refluxo sob agitação com barra magnética. Após 15 min de refluxo, adicionou-se ao sistema 1,4611 g (8,38 mmol) de (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etila **12**, sendo mantido sob essas condições por mais 1 h (Esquema 42) (Ferreira *et al.*, 2021). Após esse tempo, foi evidenciado o término da reação via CCD (eluente diclorometano), uma vez que não foi identificada nenhuma mancha com o mesmo R_f do material de partida **12** (item 5.3.1, Figura 38). O conteúdo do balão reacional foi vertido em água gelada com agitação vigorosa auxiliada por um bastão de vidro, ocasionando precipitação imediata. A substância **10e** foi filtrada a vácuo, lavada com água gelada e colocada no dessecador. Os derivados **10i** e **10j** foram sintetizados por meio dessa mesma metodologia. Conforme mencionado no item 5.3.1, os demais derivados da série foram previamente sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa.

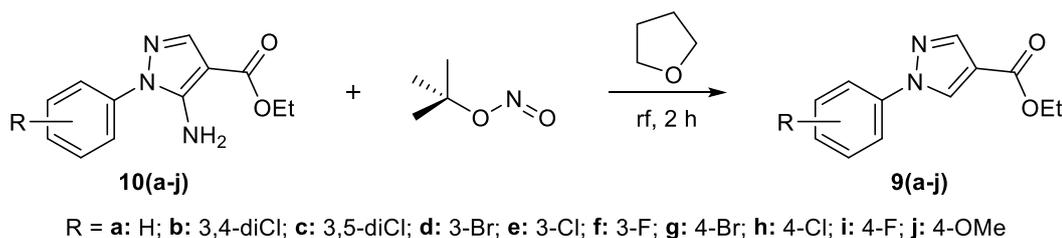
Esquema 42. Representação do método sintético para a obtenção dos derivados **10(a-j)**.

6.3.2 Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de etila **9(a-j)**

A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionou-se 2,8 mL de nitrito de *t*-butila e 15 mL de THF, o qual foi acoplado a um condensador de Allihn, submetido a

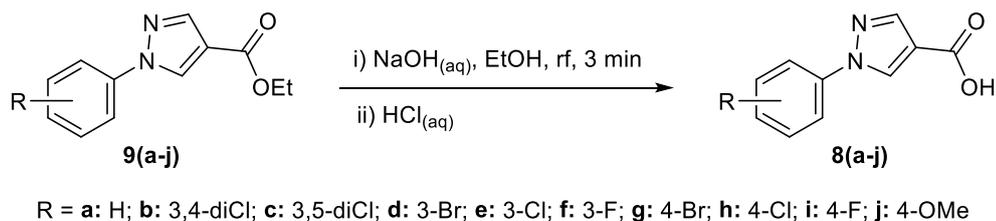
aquecimento e agitação com barra magnética. Após 15 minutos de refluxo, adicionou-se 1,2368 g (4,12 mmol) de **9c** ao sistema, mantendo-se a reação por 2 h (Esquema 43) (Ferreira *et al.*, 2021). O término da reação foi evidenciado por CCD (item 5.3.2, Figura 39), utilizado heptano/AcOEt 8:2 v/v como eluente. A solução foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida para a remoção dos voláteis, obtendo-se um sólido (produto bruto **9c**) que, após solubilização em etanol, foi reprecipitado em água gelada, filtrado a vácuo e levado ao dessecador. Os derivados **9(e-j)** foram obtidos usando essa mesma metodologia. Além disso, os derivados **9a**, **9b** e **9d** foram previamente sintetizados pelo grupo de pesquisa (item 5.3.2).

Esquema 43. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados **9(a-j)**.



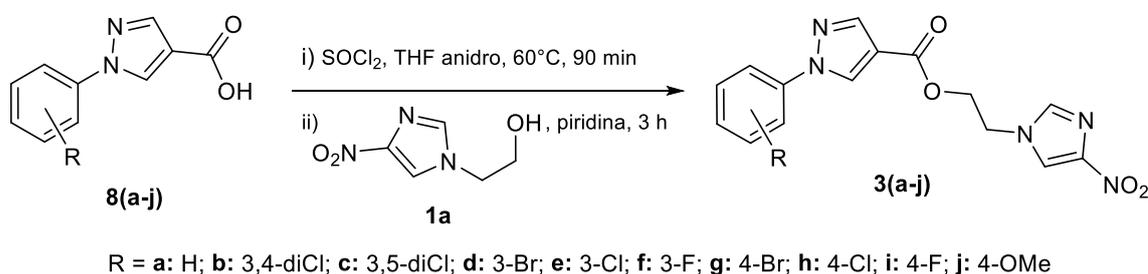
6.3.3 Síntese dos intermediários-chave ácidos 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxílicos **8(a-j)**

Para a obtenção do intermediário-chave **8c**, adicionou-se a um balão de 50 mL, 1,3577 g (4,76 mmol) de **7c** e 10 mL de EtOH. O balão foi acoplado a um condensador de Allihn e, logo depois, foi aquecido e submetido a agitação com barra magnética. Após atingir o refluxo, adicionou-se ao sistema 5,6 mL da solução de NaOH 3,5 mol.L⁻¹ (Esquema 44) (Ferreira *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2024). Passados 3 min, observou-se a formação de um sólido branco e, em seguida, o término da reação foi evidenciado por CCD (item 5.3.3, Figura 40). Ao conteúdo do balão foi adicionada uma solução de HCl 6 mol.L⁻¹ até que a mistura atingisse pH 3. Verteu-se a mistura em água gelada sob agitação vigorosa com o auxílio de um bastão de vidro, observando-se a imediata precipitação. O produto **8c** foi filtrado a vácuo e colocado no dessecador. Os intermediários-chave **8(d-j)** foram sintetizados utilizando essa mesma metodologia. Ademais, os derivados **8a** e **8b** foram previamente sintetizados pelo grupo de pesquisa, conforme discutido na seção 5, item 5.3.3.

Esquema 44. Representação da metodologia sintética para a obtenção dos derivados **8(a-j)**.

6.3.4 Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)etila **3(a-j)**

A um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se 268,7 mg (1,43 mmol) de **8a** e 2 mL de THF anidro. O balão foi acoplado rapidamente a um condensador de Allihn (com um tubo de CaCl₂ no topo), aquecido (60°C) e submetido a agitação com barra magnética. Seguido da completa solubilização de **8a**, adicionou-se ao sistema 0,16 mL (2,14 mmol) de SOCl₂. Após 90 min foi realizada uma análise de CCD, usando heptano/AcOEt 3:7 v/v como eluente, a qual mostrou a formação de uma mistura (item 5.3.4, Figura 41). Dessa forma, concentrou-se a solução em rotaevaporador a pressão reduzida para a retirada dos voláteis e, em seguida, 2 mL de THF anidro, 108,21 mg (0,69 mmol) de 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol **1a** e 0,03 mL de piridina foram adicionados ao mesmo frasco. O balão foi novamente acoplado ao sistema, submetido a agitação e mantido a 60°C por 3 h (Esquema 45) (Silva *et al.*, 2024). Após esse tempo foi realizada a CCD (eluente: heptano/AcOEt 3:7 v/v) e, como não foi identificada nenhuma mancha com o mesmo R_f de **1a** (Figura 41), a reação foi considerada finalizada. No entanto, houve a obtenção de uma mistura e, dessa forma, a solução foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida, seguido de purificação. O derivado **3a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) e como fase móvel inicial heptano/AcOEt 3:2 v/v, finalizando com AcOEt. Os demais derivados da série foram sintetizados empregando essa mesma metodologia.

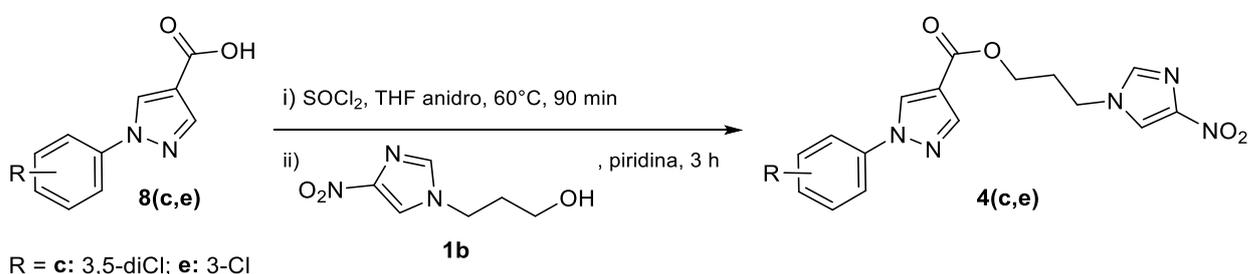
Esquema 45. Representação da metodologia de síntese dos derivados **3(a-j)**.

6.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS **4(a-j)**

6.4.1 Metodologia A: Síntese dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)propila **4(c,e)**

Para a síntese de **4c**, foram adicionados 300,2 mg (1,17 mmol) de **8c** e 2 mL de THF anidro a um balão de 10 mL que, foi acoplado a um condensador de Allihn (vedado com CaCl₂ anidro), aquecido a 60°C e submetido a agitação com barra magnética. Após a completa solubilização de **8c**, foi adicionado 0,13 mL (1,75 mmol) de SOCl₂ ao sistema. Após 90 min de reação foi realizada a CCD (heptano/AcOEt 3:7 v/v), a qual evidenciou a formação de uma mistura (item 5.4.1, Figura 51). Portanto, concentrou-se a solução em rotaevaporador a pressão reduzida e, logo depois, ao sólido foi adicionado 123,8 mg (0,72 mmol) de 1-(3-hidroxipropil)-4-nitro-1*H*-imidazol **1b**, 2 mL de THF anidro e 0,03 mL de piridina. O sistema foi mantido sob agitação e aquecimento (60°C) (Esquema 46) (Silva *et al.*, 2024). Como evidenciado por CCD (Figura 51), utilizando como eluente heptano/AcOEt 1:1 v/v, houve o consumo total da matéria-prima **1b**, além da obtenção de uma mistura de três compostos. Então concentrou-se a mistura em rotaevaporador a pressão reduzida. Logo após, o derivado **4c** impuro foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) e como eluente inicial heptano/AcOEt 3:2 v/v, finalizando com AcOEt PA. O produto **4e** foi sintetizado a partir dessa mesma metodologia.

Esquema 46. Representação da metodologia de obtenção dos derivados **4c** e **4e**.



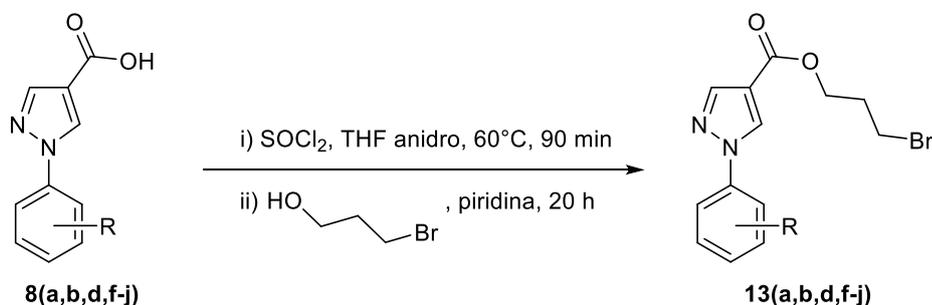
6.4.2 Metodologia B: Síntese dos derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)propila **4(a,b,d,f-j)**

6.4.2.1 Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 4-cloropropila **13(a,b,d,f-j)**

A um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se 200 mg (1,69 mmol) de **8a** 0,18 mL (2,54 mmol) de SOCl₂ e 2 mL de THF anidro, o qual foi acoplado a um

condensador de Allihn (com um tubo no topo contendo CaCl_2 anidro), aquecido a 60°C e submetido a agitação com barra magnética. Após 90 min de reação, a solução foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao sólido foi adicionado 0,22 mL (2,39 mmol) de 3-bromopropan-1-ol, 2 mL de THF anidro e 0,05 mL de piridina. O balão foi acoplado novamente ao sistema, submetido a agitação e mantido a 60°C por 20 h (Esquema 47) (Silva *et al.*, 2024). Após esse tempo, a mistura foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida e, em seguida, o sólido foi submetido a uma extração ácido-base utilizando três porções de NaOH 10% m/v na tentativa de purificação. Dessa forma, o derivado **13a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) e como eluente inicial heptano/AcOEt 3:2 v/v, finalizado com AcOEt PA. Os demais derivados da série foram sintetizados de forma similar.

Esquema 47. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados **13(a,b,d,f-j)**.

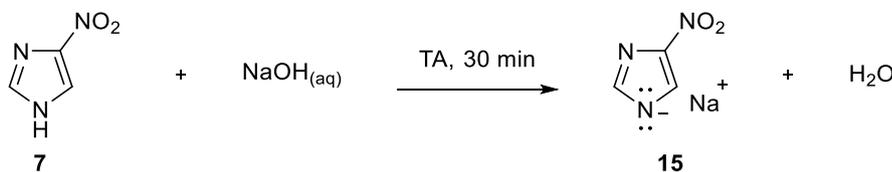


R = **a**: H; **b**: 3,4-diCl; **d**: 3-Br; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 4-Cl; **i**: 4-F; **j**: 4-OMe

6.4.2.2 Síntese do intermediário 4(5)-nitroimidazolato de sódio **15**

A um balão de 10 mL foram adicionados 100 mg (0,884 mmol) de 4-nitro-1H-imidazol **7** e 2 mL de MeOH que, em seguida, foi mantido sob agitação com barra magnética a temperatura ambiente (TA) (pH inicial = 6). Logo após, adicionou-se ao sistema 0,18 mL de NaOH 10% m/v (pH final = 9), o qual foi mantido sob agitação por 30 min (Esquema 48). Após esse tempo, o sólido branco residual (composto **7** não solubilizado) foi recuperado por filtração e, logo depois, o sobrenadante foi concentrado em rotaevaporador a pressão reduzida, obtendo-se o intermediário **15**.

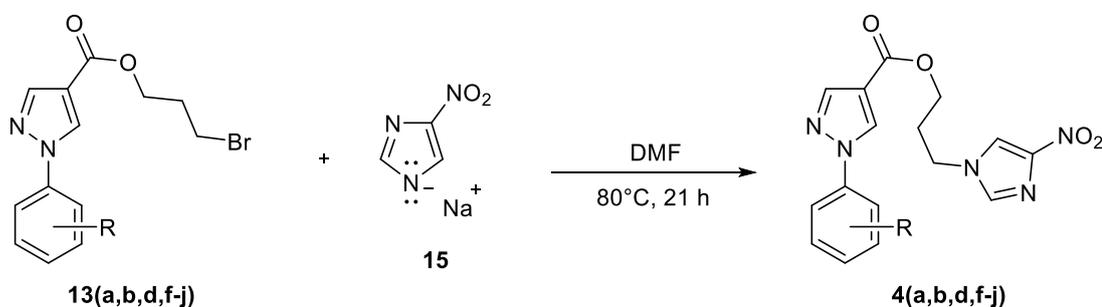
Esquema 48. Representação da metodologia de síntese para a obtenção do intermediário **15**.



6.4.2.3 Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)propila **4(a,b,d,f-j)**

Para a síntese de **4a**, foram adicionados 100 mg (0,32 mmol) de **13a**, 65,5 mg (0,48 mmol) de **15** e 2 mL de DMF a um balão de 10 mL que, em seguida, foi acoplado a um condensador de Allihn. O sistema foi aquecido a 80°C e submetido a agitação com barra magnética por 21 h (Esquema 49), quando a CCD indicou o fim da reação (item 5.4.2.3, Figura 68). O produto bruto foi concentrado em rotaevaporador a pressão reduzida, obtendo-se um sólido que, após solubilização em EtOH, foi reprecipitado em água gelada, filtrado e levado ao dessecador. O sólido obtido foi recristalizado utilizando uma mistura de etanol/água. Após recristalização o produto **4a** foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e colocado no dessecador. Os demais derivados da série foram sintetizados de forma similar.

Esquema 49. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados **4(a,b,d,f-j)**.



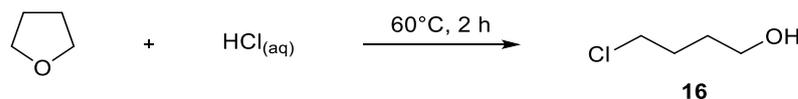
R = **a**: H; **b**: 3,4-diCl; **d**: 3-Br; **f**: 3-F; **g**: 4-Br; **h**: 4-Cl; **i**: 4-F; **j**: 4-OMe

6.5 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-NITROIMIDAZÓLICOS **5(a-j)**

6.5.1 Síntese do intermediário 4-clorobutan-1-ol **16**

A um balão de fundo redondo de 250 mL, adicionou-se 100 mL de THF que, em seguida, foi acoplado a um condensador de Allihn, aquecido e submetido a agitação com barra magnética. Quando a temperatura da solução atingiu 60°C, adicionou-se lentamente 20 mL de HCl 37% m/v. Ao fim da adição do HCl, a mistura foi mantida sob aquecimento e agitação por 2 h (Esquema 50). Após, ao conteúdo do balão foi adicionado bicarbonato de sódio (NaHCO₃) até que a solução atingisse pH entre 5 e 6. Durante a neutralização, observou-se o excesso de bicarbonato de sódio no meio que, logo depois, foi filtrado. O sobrenadante foi concentrado em rotaevaporador a pressão reduzida, obtendo-se assim o intermediário **16**. O THF foi recuperado a partir da rotaevaporação e, em seguida, mediu-se a massa do líquido obtido.

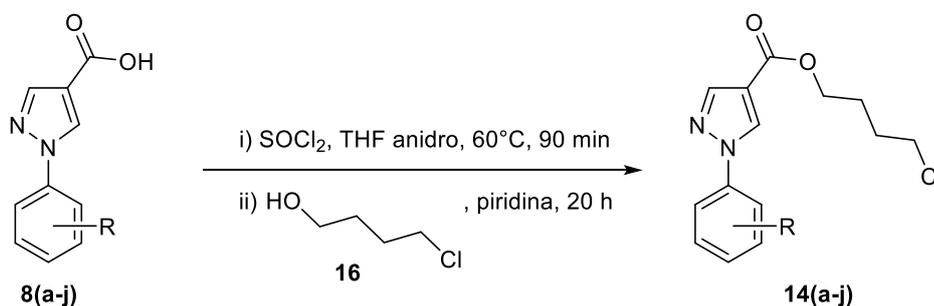
Esquema 50. Representação da metodologia de síntese para a obtenção do intermediário **16**.



6.5.2 Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de 4-clorobutila **14(a-j)**

A um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se 200,0 mg (1,06 mmol) de **8a**, 0,12 mL (1,59 mmol) de SOCl_2 e 2 mL de THF anidro, ao qual foi acoplado um condensador de Allihn (com um tubo no topo contendo CaCl_2 anidro), aquecido a 60°C e submetido a agitação com barra magnética. Após 90 min de reação, a solução foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida. Ao sólido foram adicionados 0,08 mL (0,76 mmol) de **16**, 2 mL de THF anidro e 0,05 mL de piridina. O balão foi acoplado novamente ao sistema, submetido a agitação e mantido a 60°C por 20 h (Esquema 51) (Silva *et al.*, 2024). Após esse tempo, a mistura foi concentrada em rotaevaporador a pressão reduzida e, em seguida, o sólido foi submetido a purificação. O derivado **14a** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) e como eluente inicial heptano/AcOEt 3:2 v/v e finalizado com AcOEt PA. Os produtos **14(b-j)** foram sintetizados e purificados de maneira análoga.

Esquema 51. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados **14(a-j)**.



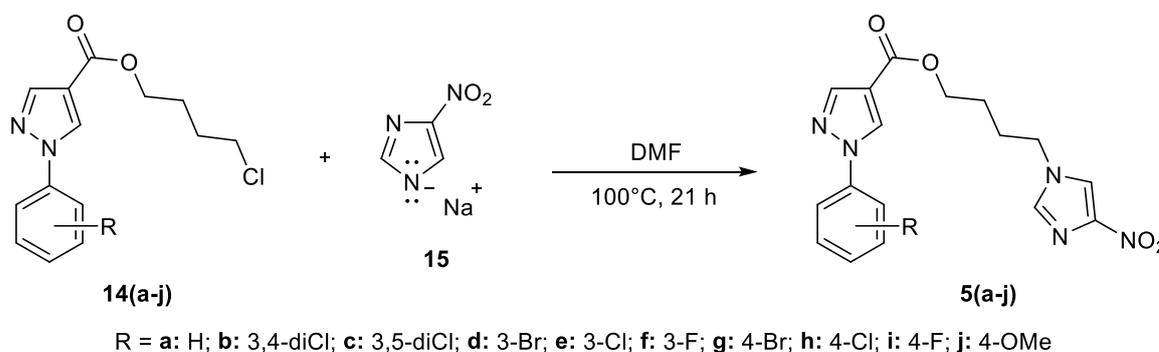
R = a: H; b: 3,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3-Br; e: 3-Cl; f: 3-F; g: 4-Br; h: 4-Cl; i: 4-F; j: 4-OMe

6.5.3 Síntese dos derivados 1-aryl-1H-pirazol-4-carboxilatos de 4-(4-nitro-1H-imidazol-1-il)butila **5(a-j)**

Para a síntese de **5a**, foram adicionados 69,8 mg (0,25 mmol) de **14a**, 72,7 mg (0,25 mmol) de **15** e 2 mL de DMF a um balão de 10 mL que, em seguida, foi acoplado a um condensador de Allihn, aquecido a 100°C e submetido a agitação com barra magnética por 21 h (Esquema 52), quando a CCD indicou o fim da reação (item 5.5.3,

Figura 80). O produto bruto foi concentrado em rotaevaporador a pressão reduzida, obtendo-se um sólido que, após solubilização em EtOH, foi reprecipitado em água gelada, filtrado e levado ao dessecador. Após secagem o sólido foi submetido a uma recristalização utilizando uma mistura de etanol/água. Após esse processo o produto **5a** foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e colocado no dessecador. Os outros produtos da série foram obtidos de maneira similar.

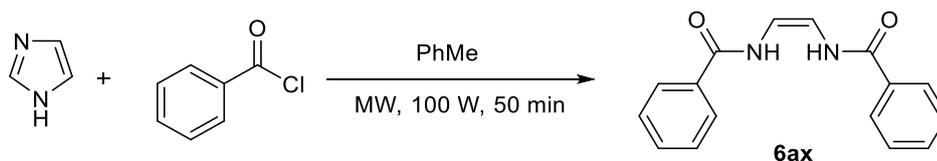
Esquema 52. Representação da metodologia de síntese para a obtenção dos derivados **5(a-j)**.



6.6 OBTENÇÃO DO COMPOSTO (Z)-N,N'-(ETEN-1,2-DIIL)DIBENZAMIDA **6ax**

A um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se 2,0020 g (29,38 mmol) de 1*H*-imidazol, 3,4 mL (29,38 mmol) de cloreto de benzoila e 15 mL de PhMe. A solução foi submetida a irradiação por micro-ondas por 50 min, a uma potência fixa de 100 W, atingindo uma temperatura máxima de 110°C (Esquema 53). Após esse tempo, foi obtido um sólido escuro, o qual foi tratado com 40 mL de NaOH 10% m/v. O sistema foi mantido a TA e sob agitação com barra magnética por 30 min. O produto **6ax** foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e levado ao dessecador.

Esquema 53. Síntese do composto inesperado (Z)-N,N'-(eten-1,2-diil)dibenzamida **6ax**.



6.7 CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

6.7.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

Para as análises de cromatografia em camada delgada foram utilizadas placas de sílica gel 60 (espessura de 200 μm) sobre suporte de alumínio da marca Sigma-Aldrich®, modelo 60778-25EA. Após a eluição, as placas foram observadas em

câmara de luz ultravioleta com $\lambda = 254$ nm, enquanto os eluentes foram escolhidos conforme os resultados de R_f .

6.7.2 Espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR)

As análises de espectroscopia na região do infravermelho foram realizadas no Laboratório de espectroscopia, localizado no prédio J2 (anexo do Instituto de Física e Química), na UNIFEI campus Itajubá, em um espectrômetro da marca PerkinElmer modelo Spectrum 100, com sistema ATR com diamante-ZnSe, utilizando 16 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} .

6.7.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

As análises foram executadas na central analítica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Rio de Janeiro, em um espectrômetro de massas de alta resolução da marca Micromass/Waters com detector híbrido Q-TOF, modelo ZQ-4000, com ionização por eletrospray (ESI), utilizando MeOH ou acetonitrila (MeCN) como solvente.

6.7.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de ressonância magnética nuclear dos núcleos ^1H , ^{13}C e ^{15}N foram realizadas na central analítica da Fiocruz-RJ, em um instrumento da marca BRUKER Avance III HD 400 MHz e BRUKER Avance Neo 500 MHz, ambos com criossonda de N_2 líquido, utilizando dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou água deuterada (D_2O) como solvente, além de tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

6.7.5 Determinação das faixas de fusão

As faixas de fusão foram determinadas em duplicata em um aparelho da marca Allerbest modelo ALL-PF0100, sem correção da temperatura, no Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH), localizado no prédio J2 (anexo do Instituto de Física e Química), na UNIFEI campus Itajubá.

6.7.6 Propriedades físico-químicas

As predições das propriedades físico-químicas dos quarenta produtos finais foram realizadas utilizando o software online DataWarrior V5.5.0, disponível em <https://openmolecules.org/datawarrior/download.html>.

6.8 ATIVIDADE TRICOMONICIDA E CITOTOXICIDADE

As análises de IC_{50} frente ao parasita *T. vaginalis*, assim como os ensaios de citotoxicidade celular (CC_{50}) foram realizados em colaboração com o Laboratório de Biologia Estrutural (LBE) da Fiocruz no Rio de Janeiro, sob coordenação do Dr. Victor do Valle Pereira Midlej. É importante ressaltar que não acompanhei todos os testes, contudo, participei de alguns ensaios como: testes de citotoxicidade dos derivados **3h**, **3i**, **3f**, **3d** e **3j**, além do efeito antiproliferativo de **3h** e **3i**, para melhor compreensão dos procedimentos empregados.

6.8.1 Parasitas *T. vaginalis* e cultura celular

Foram utilizadas durante os testes a cepa JT isolada no Hospital Universitário Federal do Rio de Janeiro. Os trofozoítos foram mantidos em condições anaeróbias em meio de maltrose com extrato de levedura tripticase (TYM) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB), sendo cultivados por 24 h a 37°C (fase de crescimento logarítmico).

6.8.2 Efeito dos derivados em *T. vaginalis* e cinética de crescimento

Os derivados foram solubilizados em DMSO em concentrações variando de 5 a 40 $\mu\text{M}/\text{mL}$ da solução estoque, tendo uma concentração máxima de 2% de DMSO (v/v). Os parasitas foram incubados nas concentrações mencionadas por 24 e 48 h a 37°C. Além de analisar parasitas incubados com derivados, os parasitas foram cultivados apenas em meio de cultura TYM (controle), em DMSO e com MTZ nas concentrações de 5 a 30 $\mu\text{M}/\text{mL}$ a partir da solução estoque, também diluída em DMSO. A densidade celular para todos os ensaios foi determinada usando o citômetro de fluxo BD Accuri C6 (Becton Dickinson Bioscience BDB, EUA) e os resultados foram expressos como o número de parasitas por mililitro. Os dados adquiridos por citometria de fluxo foram analisados utilizando o software BD Accuri C6.

6.8.3 Determinação do IC_{50}

Para identificar os compostos mais ativos, os valores de IC_{50} foram determinados a partir de experiências de incubação de derivados realizadas em triplicata. Os valores foram obtidos no GraphPad Prism 6 por meio de modelo de regressão não linear.

6.8.4 Citotoxicidade contra células epiteliais do colo do útero humano

Todos os derivados foram testados quanto à citotoxicidade contra células epiteliais de adenocarcinoma cervical humano, células HeLa (CCL-2, ATCC). A cultura foi mantida em meio DMEM suplementado com 10% de SFB. As células foram semeadas em placas de 96 poços e incubadas a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂ até atingir 70% de confluência. Após esse período, o meio foi substituído por outro contendo os derivados na faixa de concentração de 50 a 400 µM/mL. As células foram incubadas por 24 e 48 h, em placas separadas, a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Após esse período, a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio MTT, descrita a seguir. Em resumo, o meio contendo os compostos foi removido após 24 e 48 h, uma solução de 0,5 mg/mL de brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) foi adicionado a cada poço e incubado por 4 h a 37°C em um atmosfera de 5% de CO₂. Em seguida, o formazan foi diluído em DMSO e lido num espectrofotômetro a um comprimento de onda de absorbância de 570 nm. A concentração necessária pra matar 50% das células (CC₅₀) foi determinada utilizando GraphPad Prism 6 através de um modelo de regressão não linear.

7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foram sintetizados no total setenta e sete substâncias, dentre elas trinta e nove intermediários-chave, sendo 4-nitro-1*H*-imidazol **7** com rendimento de 48%, três derivados 5-amino-1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **10(e,i,j)** com rendimentos de 89 a 91%, sete derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de etila **9(c,e-j)** com rendimentos de 46 a 98%, oito derivados ácido 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxílicos **8(c-j)** com rendimentos de 48 a 99%, oito derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-bromopropila **13(a,b,d,f-j)**, o intermediário 4(5)-nitroimidazolato de sódio **15** com rendimento de 69%, o intermediário 4-clorobutan-1-ol **16** com rendimento de 31% e dez derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 4-clorobutila **14(a-j)** com rendimentos de 38 a 77%.

Referente aos produtos finais, foram obtidos dois derivados 1-(hidroxialquil)-4-nitro-1*H*-imidazóis **1(a,b)** com rendimentos de 47 e 65%, quatro derivados benzoatos de 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etila **2(a-d)** com rendimentos de 21 a 52%, dez derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etila **3(a-j)** com rendimentos de 14 a 61%, dois derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)propila **4(c,e)** com rendimentos de 55 e 61% e dez derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 4-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)butila **5(a-j)** 18 a 85%. Também foram sintetizados os oito derivados 1-*aril*-1*H*-pirazol-4-carboxilatos de 3-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)propila **4(a,b,d,f-j)**, no entanto eles ainda necessitam de purificação. Na tentativa de síntese do composto (4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)fenilmetanona **6a** a substância (*Z*)-*N,N'*-(eten-1,2-diil)-dibenzamida **6ax** foi obtida com rendimento de 20%.

Todos os produtos finais obedecem a “regra dos cinco” de Lipinski e apresentam $tPSA \leq 135,76 \text{ \AA}^2$, o que sugere que terão uma boa biodisponibilidade oral e boa absorção ou permeabilidade.

No que diz respeito à atividade biológica, todos os derivados avaliados até o momento mostraram potente ação tricomonocida após 24 h de incubação, obtendo-se valores de IC_{50} menores do que 20 μM , com destaque para **3b**, **3d** e **3h** com IC_{50} de 5,3, 5,2 e 4,8 μM , respectivamente, valores estes similares ao do fármaco de referência MTZ ($IC_{50} = 4,9 \mu\text{M}$). Com relação à citotoxicidade, após as mesmas 24 h, todos os compostos não foram citotóxicos frente às células HeLa ($CC_{50} > 100 \mu\text{M}$), exceto **3g**, cujo valor foi 69,3 μM .

Como perspectivas deste trabalho, serão finalizados os testes de atividade tricomonocida das séries **1**, **2**, **4** (após purificação) e **5**, além da avaliação giardicida de todos os produtos finais planejados. Novos planejamentos estruturais serão realizados explorando conceitos clássicos da química medicinal, como o bioisosterismo e a hibridação molecular, com destaque para a manutenção do grupo metila no anel imidazólico do MTZ, uma vez que de acordo com a literatura esse grupo tem um efeito significativo na atividade biológica (Barreiro; Kümmerle; Fraga, 2011). Ademais, espera-se otimizar a reação para a obtenção dos derivados (4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)arilmetanona **6(a-d)**.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELLA, A. M. *et al.* Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1476–1523, 2020.
- ABDEL-MAGIED, A. A. *et al.* In vitro activity of nitazoxanide against some metronidazole-resistant and susceptible *Trichomonas vaginalis* isolates. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 23, n. 4, p. 230–233, 2017.
- AL SHARIF, O. F. *et al.* Imidazole-based fluorophores: synthesis and applications. **Materials Today Chemistry**, v. 29, p. 101453, 2023.
- AL-ETHAFA, L. F. M. *Trichomonas vaginalis*: a review on pathogenicity, diagnosis and treatment. **Science Archives**, v. 02, n. 02, p. 75–79, 2021.
- AL-MARJAN, K. S. N.; SADEQ, T. W. A systemic review of *Trichomonas vaginalis* in Iraq. **Pharmacy and Applied Health Science Journal**, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2022.
- ALVES, M. S. D. *et al.* Antiparasitic activity of furanyl N-acylhydrazone derivatives against *Trichomonas vaginalis*: in vitro and in silico analyses. **Parasites and Vectors**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 2020.
- ANVISA. **Novos medicamentos e indicações**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes?b_start:int=0>. Acesso em: 7 abr. 2024.
- ARDUENGO, A. J. Looking for stable carbenes: the difficulty in starting anew. **Accounts of Chemical Research**, v. 32, n. 11, p. 913–921, 1999.
- ARDUENGO, A. J.; HARLOW, R. L.; KLINE, M. A stable crystalline carbene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 1, p. 361–363, 1991.
- BALA, V.; CHHONKER, Y. S. Recent developments in anti-*Trichomonas* research: an update review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 232–243, 2018.
- BARREIRO, E. J.; KÜMMERLE, A. E.; FRAGA, C. A. M. The methylation effect in medicinal chemistry. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 9, p. 5215–5246, 2011.
- BATHULA, C. *et al.* Microwave assisted synthesis of imidazolyl fluorescent dyes as antimicrobial agents. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 9, n. 3, p. 6900–6908, 2020.
- BECERRA, D.; ABONIA, R.; CASTILLO, J. C. Recent applications of the multicomponent synthesis for bioactive pyrazole derivatives. **Molecules**, v. 27, n. 15, p. 4723, 2022.

BECK, J. R. *et al.* Nonaqueous diazotization of 5-amino-1-aryl-1H-pyrazole-4-carboxylate esters. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 24, p. 267–268, 1987.

BEHROUZ, S. *et al.* Design, synthesis, anti-giardial and in silico assessments of novel propargylamines containing nitroimidazole core. **Tetrahedron**, v. 124, p. 47–55, 2022.

BELEKAR, A. D.; PAWAR, K. P.; BHOSALE, S. K. Pyrazole derivatives as an anti-cancer agent: an update on review. **International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science**, v. 5, n. 4, p. 5861–5876, 2023.

BENCHIMOL, M.; GADELHA, A. P.; DE SOUZA, W. Unusual cell structures and organelles in *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* are potential drug targets. **Microorganisms**, v. 10, n. 11, p. 2176, 2022.

BENCHIMOL, M.; GADELHA, A. P.; DE SOUZA, W. Ultrastructural alterations of the human pathogen *Giardia intestinalis* after drug treatment. **Pathogens**, v. 12, n. 6, p. 810, 2023.

BERNARDINO, A. M. R. *et al.* Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-x-phenyl)-N'-[(4-y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4-carbohydrazides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 1, p. 80–87, 2006.

BHATTACHARYA, S. *et al.* A comprehensive review on pyrazole and its pharmacological properties. **International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology**, v. 10, n. 9, p. 1769–1774, 2022.

BLACK, D. S. C.; BLACKBURN, G. M.; JOHNSTON, G. A. R. Aldehydic and ketonic monocarboxylic acids and related compounds. Em: **Rodd's Chemistry of Carbon Compounds**. 2. ed. [s.l.] Elsevier, 1964. p. 214–274.

BODEDLA, G. B. *et al.* Small molecules containing amphoteric imidazole motifs as sensitizers for dye-sensitized solar cells: an overview. **Topics in Current Chemistry**, v. 380, n. 6, p. 49, 2022.

BOURISSOU, D. *et al.* Stable carbenes. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 1, p. 39–91, 2000.

BOURQUE, D. L. *et al.* Treatment strategies for nitroimidazole-refractory giardiasis: a systematic review. **Journal of Travel Medicine**, v. 29, n. 1, p. 1–9, 2022.

BOZBEY, I. *et al.* Conventional and microwave prompted synthesis of aryl(alkyl)azole oximes, 1H-NMR spectroscopic determination of E/Z isomer ratio and HOMO-LUMO analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1251, p. 132077, 2022.

CAMPOS, R. B. *et al.* Competitive reactivity of tautomers in the degradation of organophosphates by imidazole derivatives. **Chemistry: A European Journal**, v. 26, n. 22, p. 5017–5026, 2020.

CAÑETE, R. *et al.* 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 8, p. 1092.e1-1092.e6, 2020.

CARVALHO, D. B. *et al.* Design, synthesis and antitrypanosomatid activity of 2-nitroimidazole-3,5-disubstituted isoxazole compounds based on benznidazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 260, p. 115451, 2023.

CDC. **Trichomoniasis**, 2022a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/trichomoniasis.htm>>. Acesso em: 7 abr. 2024a.

CDC. **Giardiasis NNDSS Summary Report for 2019**, 2022b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/healthywater/surveillance/giardiasis/giardiasis-2019.html>>. Acesso em: 7 abr. 2024b.

CFF. **Brasil: Losartana, dipirona, sildenafil e tadalafila nas lista dos genéricos mais vendidos em 2023**, 2024. Disponível em: <<https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/15/02/2024/brasil-losartana-dipirona-sildenafil-e-tadalafila-nas-lista-dos-genericos-mais-vendidos-em-2023#top>>. Acesso em: 7 abr. 2024.

CHACON, M. O. *et al.* Chlorinated metronidazole as a promising alternative for treating trichomoniasis. **Parasitology Research**, v. 117, n. 5, p. 1333–1340, 2018.

CHAUDHRY, F. *et al.* Exploring facile synthesis and cholinesterase inhibiting potential of heteroaryl substituted imidazole derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 104384, 2023.

CHENG, C. C.; ROBINS, R. K. Synthesis of 1-alkyl- and 1-aryl- 4-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 1240–1256, 1956.

CHERNYSHOV, V. V. *et al.* Nitrogen-containing heterocyclic compounds obtained from monoterpenes or their derivatives: synthesis and properties. **Topics in Current Chemistry**, v. 380, n. 5, p. 42, 2022.

CIDADE, A. F. *et al.* Design, synthesis and pharmacological evaluation of new anti-inflammatory compounds. **European Journal of Pharmacology**, v. 791, p. 195–204, 2016.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic chemistry**. 2. ed. New York: Oxford, 2012.

CODESCU, M.-A. *et al.* Ultrafast proton transfer pathways mediated by amphoteric imidazole. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 14, n. 20, p. 4775–4785, 2023.

- COMAS-BARCELÓ, J. *et al.* Cu-promoted sydnone cycloadditions of alkynes: scope and mechanism studies. **Chemistry: A European Journal**, v. 21, p. 3257–3263, 2015.
- DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. The pharmaceutical industry in 2023: an analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. **Molecules**, v. 29, n. 3, p. 585, 2024.
- DE, S. *et al.* Seeking heterocyclic scaffolds as antivirals against dengue virus. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 240, p. 114576, 2022.
- DE SOUZA, T. G. *et al.* Effects of SQ109 on *Trichomonas vaginalis*. **Experimental Parasitology**, v. 250, p. 108549, 2023.
- DEBUS, H. Ueber die einwirkung des ammoniak auf glyoxal. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 107, n. 2, p. 199–208, 1858.
- DELAYE, C. *et al.* Access and use of quinacrine (mepacrine) in the treatment of resistant giardiasis. **Infectious Diseases Now**, v. 51, n. 8, p. 680–682, 2021.
- DIXON, B. R. *Giardia duodenalis* in humans and animals – transmission and disease. **Research in Veterinary Science**, v. 135, p. 283–289, 2021.
- DOS SANTOS, M. S. **Planejamento e síntese de derivados azólicos para avaliação das atividades leishmanicida e antibacteriana**. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 27 mar. 2009.
- DOS SANTOS, M. S. *et al.* Synthesis and antileishmanial activity of new 1-aryl-1H-pyrazole-4-carboximidamides derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 2, p. 352–358, 2011.
- EBENEZER, O.; SHAPI, M.; TUSZYNSKI, J. A. A review of the recent development in the synthesis and biological evaluations of pyrazole derivatives. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1124, 2022.
- ECDC. **Giardiasis (lambliaosis)**. Stockholm: Annual Epidemiological Report for 2019, 2022.
- EDWARDS, T. *et al.* *Trichomonas vaginalis*: clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 3, p. 406–417, 2016.
- FARIA, J. V. *et al.* Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 21, p. 5891–5903, 2017.
- FARIA, J. V. *et al.* An unexpected formation of pyrazolopyrimidines during the attempted to obtain 5-substituted tetrazoles from carbonitriles. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 42, p. 5748–5750, 2013a.

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

FERREIRA, B. S. *et al.* Synthesis of pyrazole-carboxamides and pyrazole-carboxylic acids derivatives: simple methods to access powerful building blocks. **Letters in Organic Chemistry**, v. 18, n. 5, p. 335–343, 2021.

GALKIN, A. *et al.* Structural basis for inactivation of *Giardia lamblia* carbamate Kinase by disulfiram. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 15, p. 10502–10509, 2014.

GEIGLE, S. N.; PETERSEN, A. C.; SATZ, A. L. Development of DNA-compatible Van Leusen three-component imidazole synthesis. **Organic Letters**, v. 21, n. 22, p. 9001–9004, 2019.

GHADWAL, R. S. 1,3-imidazole-based mesoionic carbenes and anionic dicarbenes: pushing the limit of classical N-heterocyclic carbenes. **Angewandte Chemie International Edition**, p. e202304665, 2023.

GHANI, U. Azole inhibitors of mushroom and human tyrosinases: current advances and prospects of drug development for melanogenic dermatological disorders. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 239, p. 114525, 2022.

GRÜTTNER, J. *et al.* Trophozoite fitness dictates the intestinal epithelial cell response to *Giardia intestinalis* infection. **PLoS pathogens**, v. 19, n. 5, p. e1011372, 2023.

GULCIN, İ. *et al.* Synthesis, characterization, molecular docking, acetylcholinesterase and α -glycosidase inhibition profiles of nitrogen-based novel heterocyclic compounds. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 19, p. e202200370, 2022.

GUPTA, R. *et al.* Functionalized nitroimidazole scaffold construction and their pharmaceutical applications: a 1950–2021 comprehensive overview. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 5, p. 561, 2022.

HAJARE, S. T.; CHEKOL, Y.; CHAUHAN, N. M. Assessment of prevalence of *Giardia lamblia* infection and its associated factors among government elementary school children from Sidama zone, SNNPR, Ethiopia. **PLoS ONE**, v. 17, n. 3, p. e0264812, 2022.

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

HONG, F. *et al.* N-terminal strategy (N1-N4) toward high performance liquid crystal materials. **Tetrahedron**, v. 72, n. 10, p. 1285–1292, 2016.

HUANG, T. *et al.* Endocrine disruption by azole fungicides in fish: a review of the evidence. **Science of The Total Environment**, v. 822, p. 153412, 2022.

IBÁÑEZ-ESCRIBANO, A. *et al.* Promising hit compounds against resistant trichomoniasis: synthesis and antiparasitic activity of 3-(ω -aminoalkoxy)-1-benzyl-5-nitroindazoles. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 37, p. 127843, 2021.

IVONIN, S. P.; RUSANOV, E. B.; VOLOCHNYUK, D. M. Synthesis and oxidation of all isomeric 2-(pyrazolyl)ethanols. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 56, n. 3, p. 320–325, 2020.

JADHAV, V. H. *et al.* Nucleophilic hydroxylation in water media promoted by a hexaethylene glycol-bridged dicationic ionic liquid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 14, p. 7275–7280, 2015.

JARRAD, A. M. *et al.* Metronidazole-triazole conjugates: activity against *Clostridium difficile* and parasites. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 96–102, 2015.

KALININ, S. *et al.* Antimicrobial activity of 5-membered nitroheteroaromatic compounds beyond nitrofurans and nitroimidazoles: recent progress. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 29, p. 5926–5982, 2021.

KAMAL, R.; KUMAR, A.; KUMAR, R. Synthetic strategies for 1,4,5/4,5-substituted azoles: a perspective review. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 5–17, 2023.

KELLER, B. O. *et al.* Interferences and contaminants encountered in modern mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 627, p. 71–81, 2008.

KERRU, N. *et al.* Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives. **Synthetic Communications**, v. 49, n. 19, p. 2437–2459, 2019.

KILIC, C. B.; TARALP, A. One-pot domino synthesis of polyvicinalamine monomers. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 89, n. 4, p. 506–510, 2011.

KIM, W. J. *et al.* Click chemistry-facilitated structural diversification of nitrothiazoles, nitrofurans, and nitropyrroles enhances antimicrobial activity against *Giardia lamblia*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 6, p. e02397-16, 2017.

KISSINGER, P. J. *et al.* Diagnosis and management of *Trichomonas vaginalis*: summary of evidence reviewed for the 2021 centers for disease control and prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, p. S152–S161, 2022.

KLAVS, I. *et al.* Prevalence of sexually transmitted infections with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*: findings from the national survey of sexual Lifestyles, attitudes and health, Slovenia, 2016 to 2017. **Eurosurveillance**, v. 27, n. 14, p. 2100284, 2022.

KNORR, L. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 16, n. 2, p. 2597–2599, 1883.

KOROSH, T. *et al.* Potential of bisbenzimidazole-analogs toward metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* isolates. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 90, n. 4, p. 489–495, 2017.

KRAKOVKA, S. *et al.* Characterization of metronidazole-resistant *Giardia intestinalis* lines by comparative transcriptomics and proteomics. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 158, 2022.

KUMAR, R. *et al.* Synthetic approaches, biological activities, and structure-activity relationship of pyrazolines and related derivatives. **Topics in Current Chemistry**, v. 381, n. 3, p. 12, 2023.

LAEEQ, S.; DUBEY, V. Study of acat receptor with heterocyclic compounds for drug designing. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 13, n. 7, p. 2638–2647, 2022.

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

LI, M. M. *et al.* A close look into the biological and synthetic aspects of fused pyrazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 243, p. 114739, 2022.

LI, Y. *et al.* The estimated lifetime quality-adjusted life-years lost due to chlamydia, gonorrhea, and trichomoniasis in the United States in 2018. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 227, n. 8, p. 1007–1018, 2023.

LIMA, M. C. L. DE *et al.* Epidemiological profile of women with *trichomonas vaginalis* assisted in primary care. **Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde**, v. 4, n. 1, p. 8–13, 2019.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 3–25, 1997.

LOURENÇO, A. L. P. G. *et al.* Pyrazolyl-tetrazoles and imidazolyl-pyrazoles as potential anticoagulants and their integrated multiplex analysis virtual screening. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 1, p. 33–47, 2019.

LV, Y. *et al.* Update on the synthesis of N-heterocycles via cyclization of hydrazones (2017–2021). **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 363, n. 23, p. 5235–5265, 2021.

MABASO, N.; ABBAI, N. S. A review on *Trichomonas vaginalis* infections in women from Africa. **Southern African Journal of Infectious Diseases**, v. 36, n. 1, p. 254, 2021.

MAKHOVA, N. N. *et al.* Progress in the chemistry of nitrogen-, oxygen- and sulfur-containing heterocyclic systems. **Russian Chemical Reviews**, v. 89, n. 1, p. 55–124, 2020.

MANDALAPU, D. *et al.* 2-methyl-4/5-nitroimidazole derivatives potentiated against sexually transmitted *Trichomonas*: design, synthesis, biology and 3D-QSAR study. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 820–839, 2016.

MANGA, I. A. *et al.* Prevalence and risk factors of vaginal Trichomoniasis in women: Study at the university hospital of pikine in the suburbs of Dakar, Senegal. **Advances in Infectious Diseases**, v. 13, n. 02, p. 291–302, 2023.

MARZOUK, A. A.; ABU-DIEF, A. M.; ABDELHAMID, A. A. Hydrothermal preparation and characterization of ZnFe₂O₄ magnetic nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of multi-substituted imidazoles and study of their anti-inflammatory activity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 1, p. e3794, 2018.

MEDJAHED, N. *et al.* Nickel-catalyzed, one-pot synthesis of pyrazoles. **Chemistry Proceedings**, v. 12, n. 1, p. 34, 2023.

MENA-REJÓN, G. *et al.* Antitrichomonal activity and docking analysis of thiazole derivatives as TvMP50 protease inhibitors. **Parasitology Research**, v. 120, p. 233–241, 2021.

MENEZES, C. B.; FRASSON, A. P.; TASCA, T. Trichomoniasis – are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? **Microbial Cell**, v. 3, n. 9, p. 404–419, 2016.

MERMER, A.; KELES, T.; SIRIN, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: a review. **Bioorganic Chemistry**, v. 114, p. 105076, 2021.

MIDDLEJ, V.; DE SOUZA, W.; BENCHIMOL, M. The peripheral vesicles gather multivesicular bodies with different behavior during the *Giardia intestinalis* life cycle. **Journal of Structural Biology**, v. 207, n. 3, p. 301–311, 2019.

MIRZADEH, M. *et al.* Global prevalence of *Trichomonas vaginalis* among female sex workers: a systematic review and meta-analysis. **Parasitology Research**, v. 120, n. 7, p. 2311–2322, 2021.

MOHAMMED, M.; HAJ, N. Synthesis and pharmacological characterization of metronidazole-oxadiazole derivatives. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 48, n. 2, p. 167–175, 2023.

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

MULLARD, A. 2023 FDA approvals. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 23, n. 2, p. 88–95, 2024.

MUZNY, C. A.; VAN GERWEN, O. T.; LEGENDRE, D. Secnidazole: a treatment for trichomoniasis in adolescents and adults. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 20, n. 8, p. 1067–1076, 2022.

NAVARRO-PEÑALOZA, R. *et al.* New insights on transition metal coordination compounds with biological active azole and nitroimidazole derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 494, p. 215360, 2023.

NEPALI, K.; LEE, H. Y.; LIOU, J. P. Nitro-group-containing drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 6, p. 2851–2893, 2019.

OBLOKULOV, A. R.; IGAMOVA, M. A. Optimization of therapy giardiasis. **International Journal of Health Systems and Medical Sciences**, v. 2, n. 5, p. 5–7, 2023.

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

PANDEY, G.; BHOWMIK, S.; BATRA, S. Synthesis of 3H-pyrazolo[3,4-c]isoquinolines and thieno[3,2-c]isoquinolines via cascade imination/intramolecular decarboxylative coupling. **Organic Letters**, v. 15, n. 19, p. 5044–5047, 2013.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

PECHMANN, H. V. Pyrazol aus acetylen und diazomethan. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 31, n. 3, p. 2950–2951, 1898.

PÉREZ-VILLANUEVA, J. *et al.* Antiprotozoal activity of proton-pump inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7351–7354, 2011.

PÉREZ-VILLANUEVA, J. *et al.* The giardicidal activity of lobendazole, fabomotizole, tenatoprazole and ipriflavone: a ligand-based virtual screening and in vitro study. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 211, p. 113110, 2021.

POUDYAL, B.; BHARGHAV, G. A review of pyrazole and its derivative. **National Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 1, p. 34–41, 2021.

PRASHER, P.; SHARMA, M. “Azole” as privileged heterocycle for targeting the inducible cyclooxygenase enzyme. **Drug Development Research**, v. 82, n. 2, p. 167–197, 2021.

QUEJADA, L. F. *et al.* Rotenone enhances antifungal activity of novel pyrazoles against *Candida* spp. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, v. 5, p. 100045, 2022.

RADZISZEWSKI, B. Ueber glyoxalin und seine homologe. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 15, n. 2, p. 2706–2708, 1882.

RASHED, F. B. *et al.* Cellular mechanism of action of 2-nitroimidazoles as hypoxia-selective therapeutic agents. **Redox Biology**, v. 52, p. 102300, 2022.

REDDY, G. J.; MANJULA, S. D. S.; RAO, K. S. A clean and rapid synthesis of 5-aminopyrazole-4-carboxylic acid esters and nitriles using montmorillonite k10. **Heterocyclic Communications**, v. 11, n. 5, p. 385–388, 2005.

REIN, M. F. Trichomoniasis. Em: **Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases**. 10. ed. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 731–733.

REMALY, J. **FDA approves secnidazole for BV, trichomoniasis in adolescents**, 2022. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/968853>>. Acesso em: 7 abr. 2024.

RICE, A. M.; LONG, Y.; KING, S. B. Nitroaromatic antibiotics as nitrogen oxide sources. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 1–28, 2021.

RICHES, A. *et al.* anti-Giardia drug discovery: current status and gut feelings. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 22, p. 13330–13354, 2020.

RIGO, G. V. *et al.* Novel treatment approaches to combat trichomoniasis, a neglected and sexually transmitted infection caused by *Trichomonas vaginalis*: translational perspectives. **Venereology**, v. 1, n. 1, p. 47–80, 2022.

ROCHA-GARDUÑO, G. *et al.* Metronidazole and secnidazole carbamates: synthesis, antiprotozoal activity, and molecular dynamics studies. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 793, 2020.

RODRIGUES, F. C.; KUMAR, N. A.; THAKUR, G. The potency of heterocyclic curcumin analogues: an evidence-based review. **Pharmacological Research**, v. 166, p. 105489, 2021.

RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Estimating and mapping the incidence of giardiasis in Colombia, 2009–2013. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 49, p. 202–203, 2016.

RODRÍGUEZ-VILLAR, K. *et al.* Synthesis, antiprotozoal activity, and cheminformatic analysis of 2-phenyl-2h-indazole derivatives. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2145, 2021.

RYAN, U. M. *et al.* Taxonomy and molecular epidemiology of *Cryptosporidium* and *Giardia* – a 50 year perspective (1971–2021). **International Journal for Parasitology**, v. 51, n. 13–14, p. 1099–1119, 2021.

SÁ, F. P. *et al.* Giardiase e a sua relevância na saúde pública. **Pubvet**, v. 15, n. 6, p. 1–8, 2021.

SABATKE, B. *et al.* Synergistic effect of polysaccharides from chamomile tea with nitazoxanide increases treatment efficacy against *Giardia intestinalis*. **Life**, v. 12, n. 12, p. 2091, 2022.

SANGKANU, S. *et al.* Conserved candidate antigens and nanoparticles to develop vaccine against *Giardia intestinalis*. **Vaccines**, v. 11, n. 1, p. 96, 2023.

SEHGAL, R. K.; AGRAWAL, K. C. Hydroxymethylation and cyanoethylation of nitroimidazoles. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 16, p. 871–876, 1978.

SERBAN, G. 2-amino-1,3,4-thiadiazoles as prospective agents in trypanosomiasis and other parasitoses. **Acta Pharmaceutica**, v. 70, n. 3, p. 259–290, 2020.

SEYEDROUDBARI, S. *et al.* Multidrug-resistant trichomoniasis: successful treatment with 3 months of twice-daily intravaginal boric acid. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 50, n. 7, p. 452–454, 2023.

SHABALIN, D. A.; CAMP, J. E. Recent advances in the synthesis of imidazoles. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 21, p. 3950–3964, 2020.

SHIRVANI, P. *et al.* Synthesis, anti-HIV-1 and antiproliferative evaluation of novel 4-nitroimidazole derivatives combined with 5-hydroxy-4-pyridinone moiety. **Journal of Molecular Structure**, v. 1202, p. 127344, 2020.

SILVA, R. C. **Síntese de sistemas pirazol-tetrazólicos e pirazol-carboxílicos para avaliação da atividade antibacteriana**. Itajubá: Universidade Federal de Itajubá, 17 fev. 2020.

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

SMOGUŁA, M. *et al.* Influence of selected factors on the survival assessment and detection of *Giardia intestinalis* DNA in axenic culture. **Pathogens**, v. 12, n. 2, p. 316, 2023.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. **Química Orgânica**. 12. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018.

SQUIRE, S. A.; RYAN, U. Cryptosporidium and *Giardia* in Africa: current and future challenges. **Parasites and Vectors**, v. 10, n. 1, p. 195, 2017.

SUTHERLAND, H. S. *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of antitubercular 2-nitroimidazooxazines bearing heterocyclic side chains. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 2, p. 855–866, 2010.

SYMONDS, C. C. *et al.* Ultrafast photodissociation dynamics of pyrazole, imidazole and their deuterated derivatives using ab initio multiple cloning. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 21, n. 19, p. 9987–9995, 2019.

THAKUR, S. *et al.* Perspectives on the drug discovery of intestinal protozoan parasites. Em: **Intestinal Parasites - New Developments in Diagnosis, Treatment, Prevention and Future Directions [Working Title]**. [s.l.] IntechOpen, 2024. p. 1–24.

TILLY, D. P. *et al.* Switching imidazole reactivity by dynamic control of tautomer state in an allosteric foldamer. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 2647, 2023.

TOLOMEU, H. V.; FRAGA, C. A. M. Imidazole: synthesis, functionalization and physicochemical properties of a privileged structure in medicinal chemistry. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 838, 2023.

VAN GERWEN, O. T. *et al.* Epidemiology, natural history, diagnosis, and treatment of *Trichomonas vaginalis* in men. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 6, p. 1119–1124, 2021.

VAN LEUSEN, A. M.; WILDEMAN, J.; OLDENZIEL, O. H. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to C,N double bonds. Synthesis of 1,5-disubstituted and 1,4,5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 42, n. 7, p. 1153–1159, 1977.

VASU, G. R. P. *et al.* Recent advances in sustainable N-heterocyclic carbene-Pd(II)-pyridine (PEPPSI) catalysts: A review. **Environmental Research**, v. 225, p. 115515, 2023.

VEBER, D. F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002.

WANG, J. *et al.* Imidazole compounds: synthesis, characterization and application in optical analysis. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 1, p. 1–26, 2021a.

WANG, J. *et al.* Multicomponent synthesis of unsymmetrical 4,5-disubstituted imidazolium salts as N-heterocyclic carbene precursors: applications in palladium-catalyzed cross-coupling reactions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 9, p. 6278–6288, 2021b.

WANG, K. H. *et al.* Regioselective synthesis of 3-trifluoromethyl 4-substituted pyrazoles by [3+2] cycloaddition of trifluoroacetonitrile imines and nitroalkenes. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 11, n. 6, p. 1–26, 2022.

WANG, Y. *et al.* Amphoteric imidazole doping induced large-grained perovskite with reduced defect density for high performance inverted solar cells. **Solar Energy Materials and Solar Cells**, v. 212, p. 110553, 2020.

WHO. **Sexually transmitted infections (STIs)**, 2023. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))>. Acesso em: 7 abr. 2024.

YANG, X. *et al.* Carbene-catalyzed activation of remote nitrogen atoms of (benz)imidazole-derived aldimines for enantioselective synthesis of heterocycles. **Angewandte Chemie**, v. 133, n. 14, p. 7985–7991, 2021.

ZABIULLA *et al.* Recent investigation on heterocycles with one nitrogen [piperidine, pyridine and quinoline], two nitrogen [1,3,4-thiadiazole and pyrazole] and three nitrogen [1,2,4-triazole]: a review. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 19, n. 1, p. 23–54, 2022.

ZHENG, X.; MA, Z.; ZHANG, D. Synthesis of imidazole-based medicinal molecules utilizing the van Leusen imidazole synthesis. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 3, p. 37, 2020.

ZHENG, Y. *et al.* 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine as a novel scaffold for antiparasitics with sub-nanomolar anti-*Giardia lamblia* activity. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 19, p. 47–55, 2022.

ZHU, X. W. *et al.* Imidazole-based metal-organic cages: synthesis, structures, and functions. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 455, p. 214354, 2022.

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

RAFAELA CORRÊA SILVA

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E INVESTIGAÇÃO DA POTENCIAL ATIVIDADE
ANTIPROTOZOÁRIA DE COMPOSTOS NITROIMIDAZÓLICOS

CADERNO DE ESPECTROS

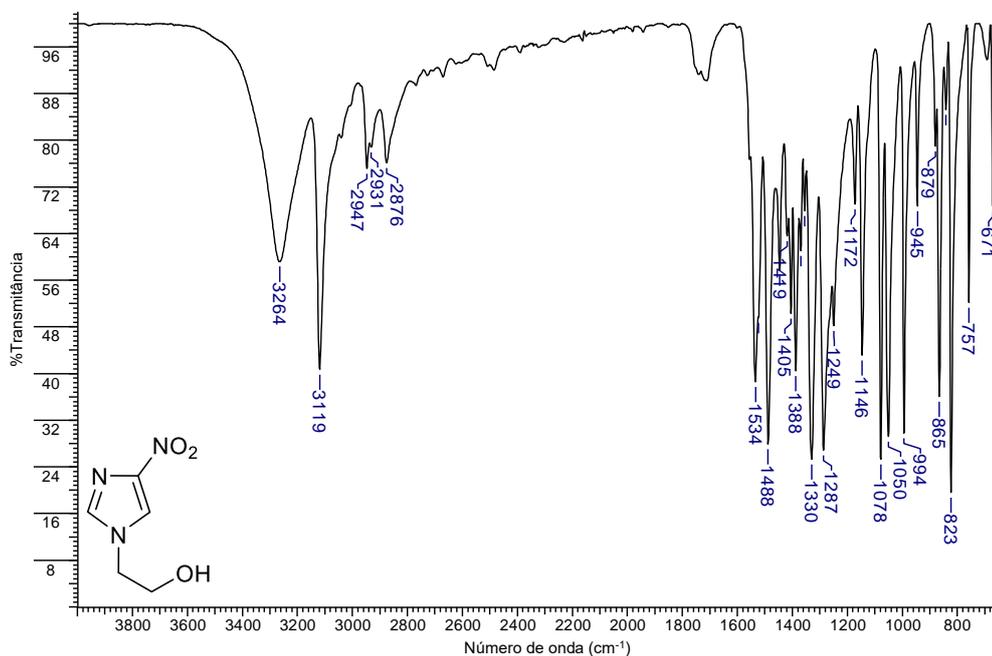
ITAJUBÁ

2024

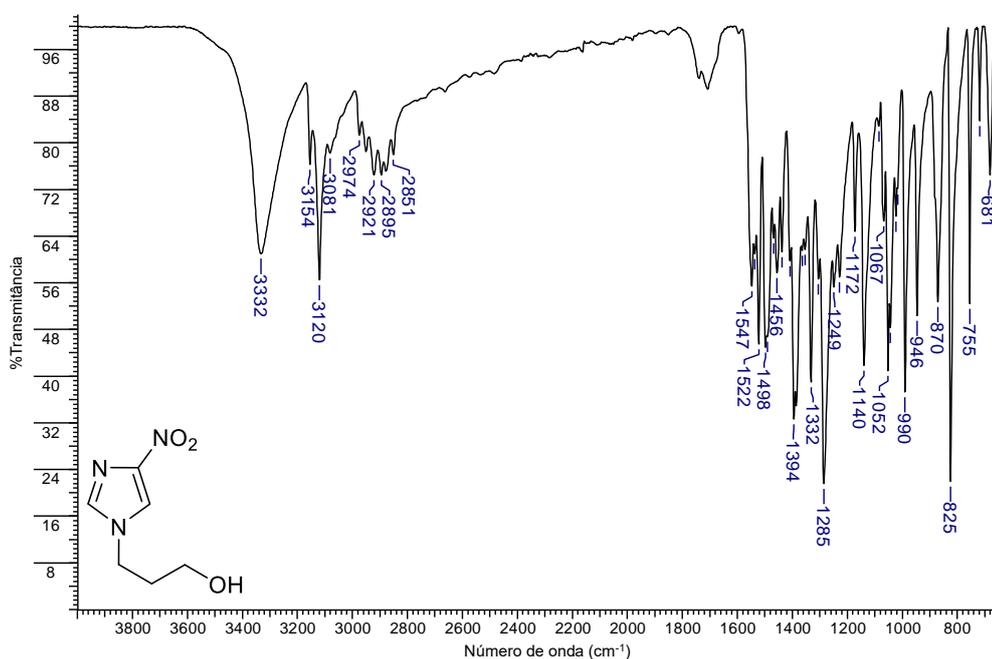
APÊNDICES

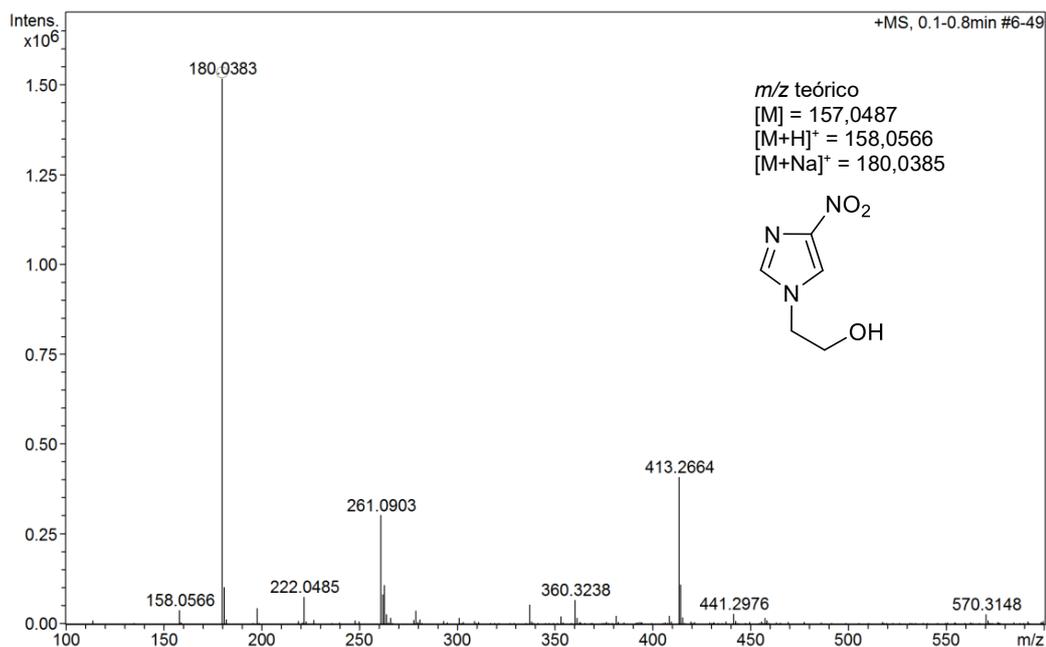
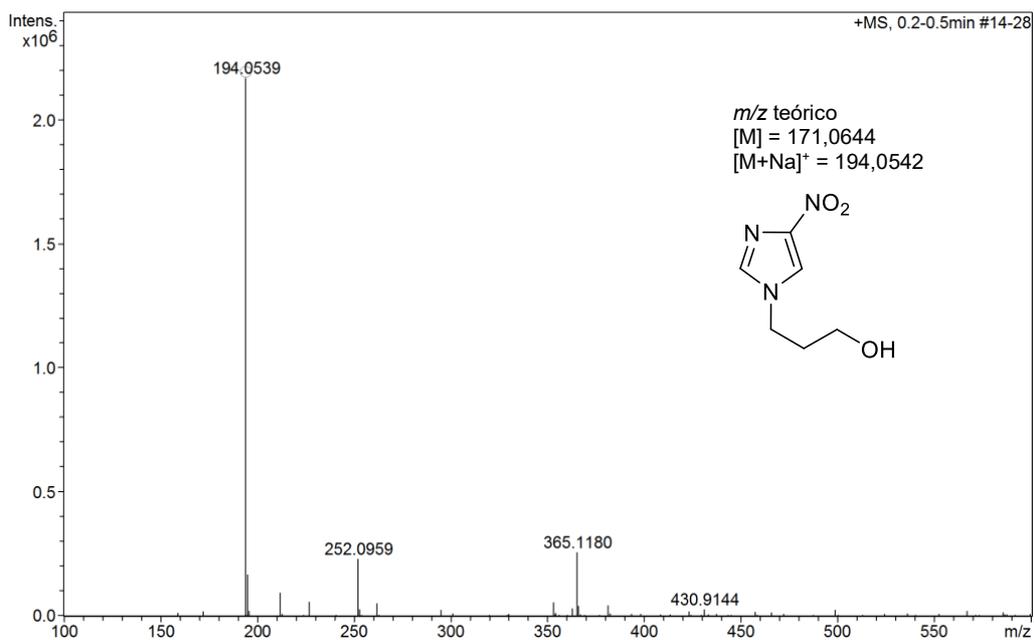
APÊNDICE A – Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 1(a,b)

Espectro 1. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1a.



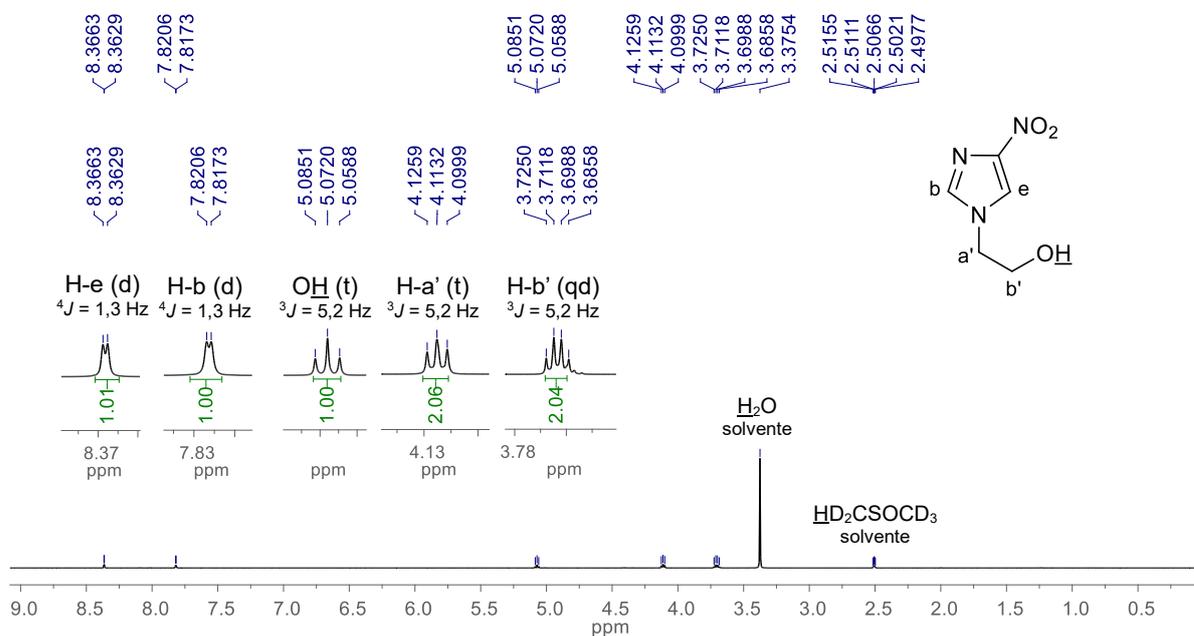
Espectro 2. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 1b.



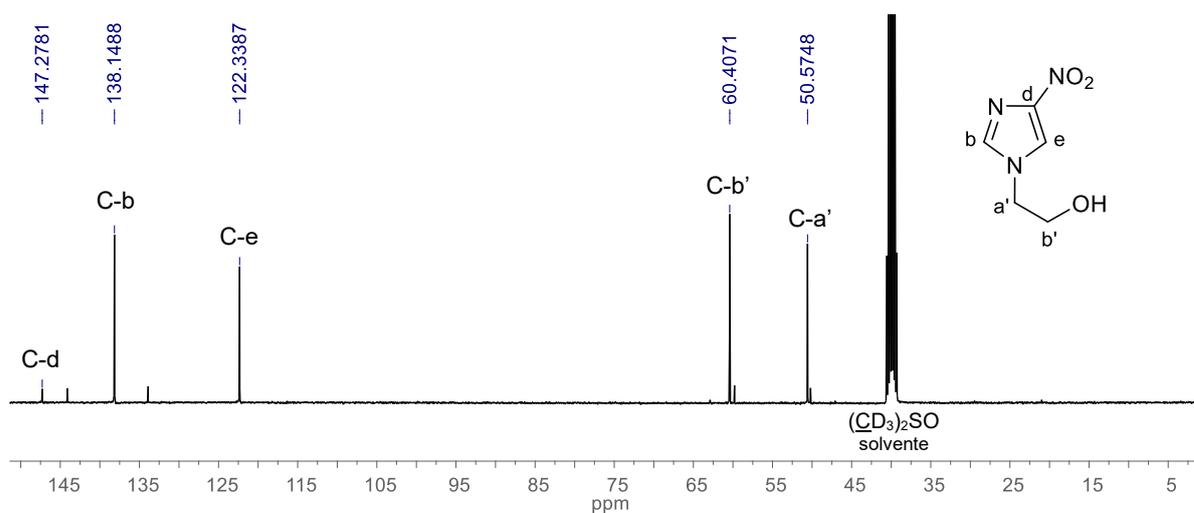
APÊNDICE B – Espectros de massas de alta resolução dos derivados 1(a,b)**Espectro 3. Espectro de massas de alta resolução do derivado 1a.****Espectro 4. Espectro de massas de alta resolução do derivado 1b.**

APÊNDICE C – Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 1(a,b)

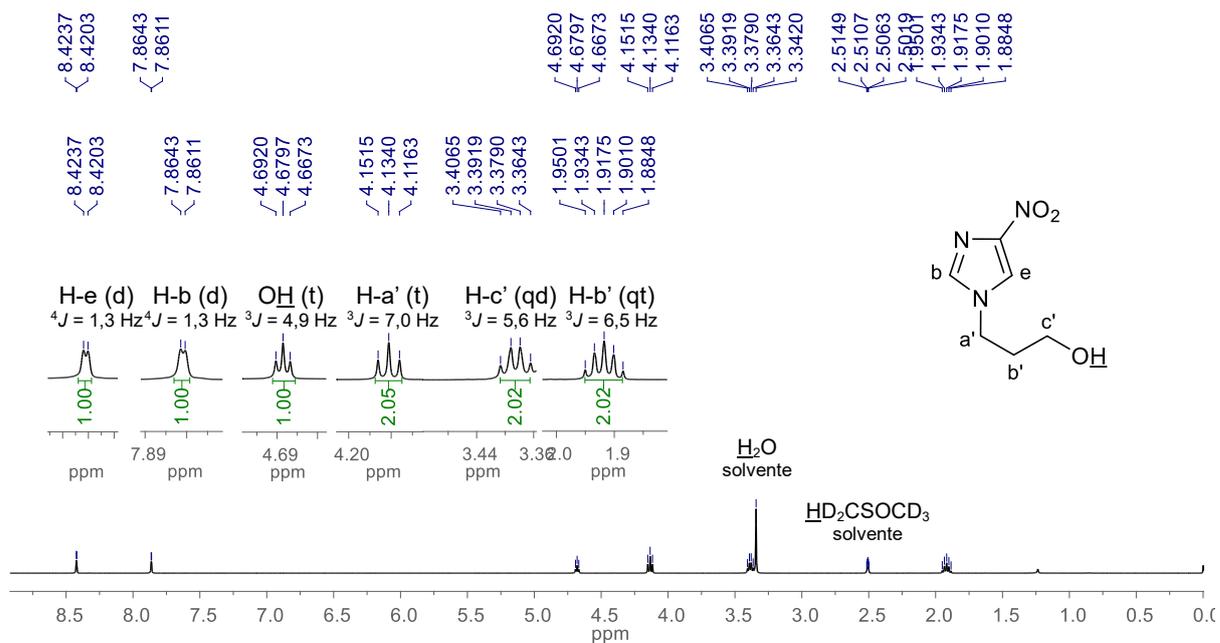
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1a**.



Espectro 6. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1a**.



Espectro 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1b**.



Espectro 8. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1b**.

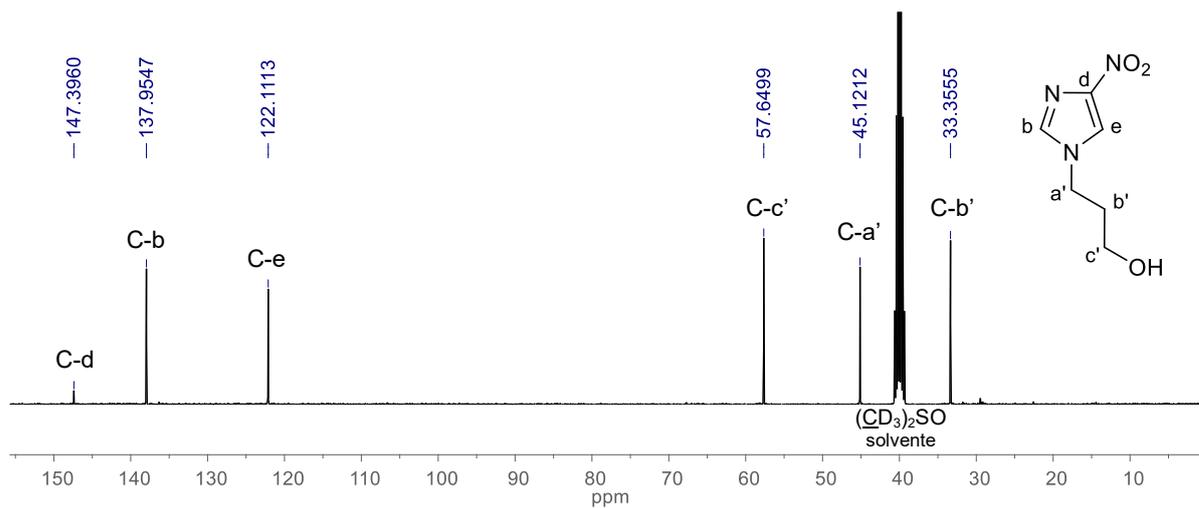
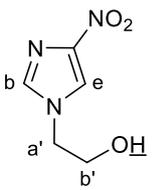
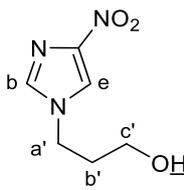
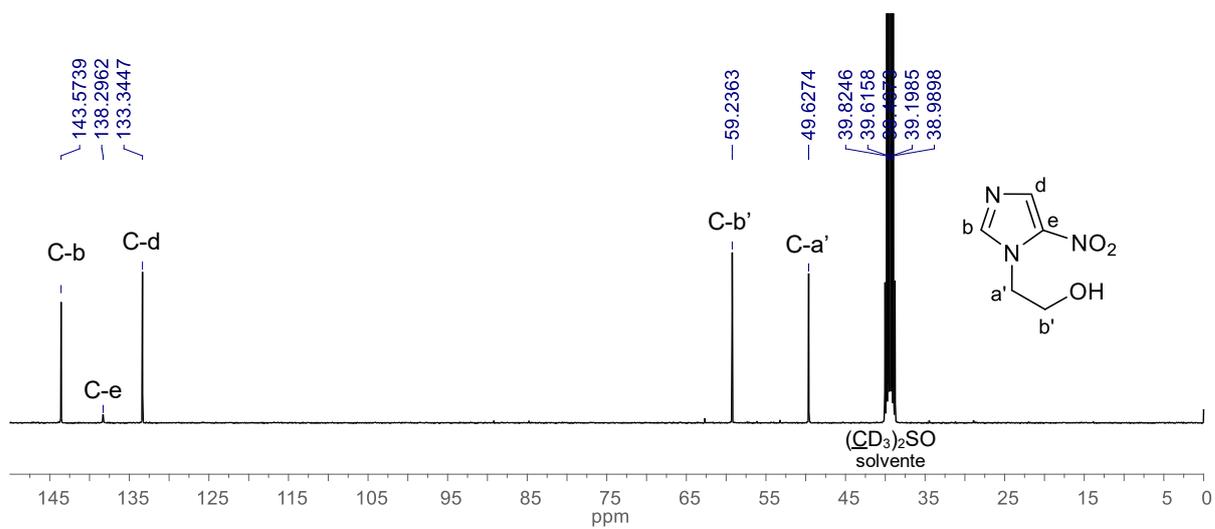


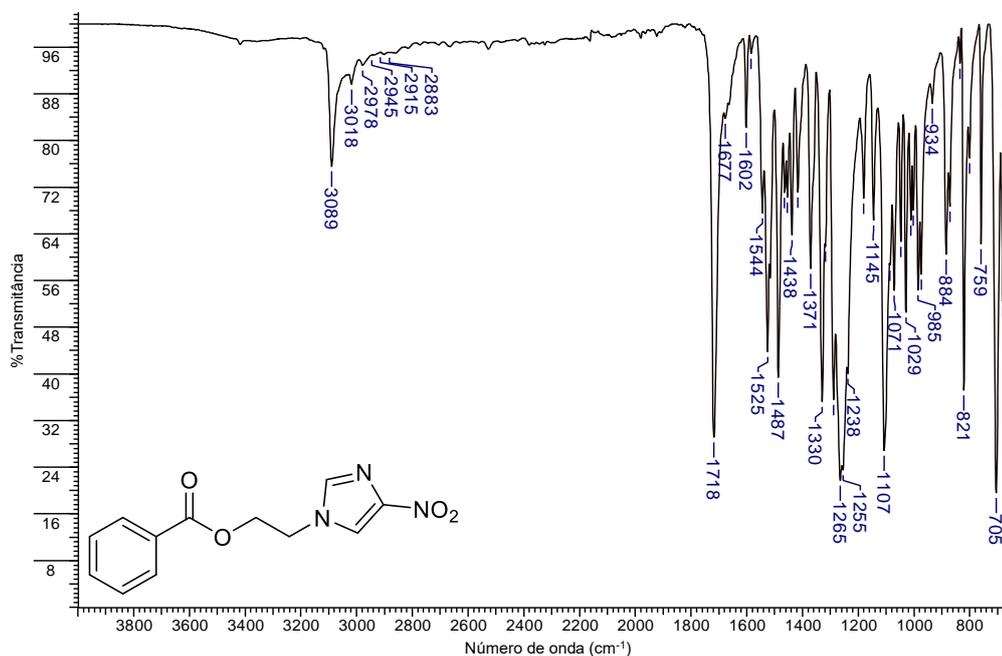
Tabela 1. Dados da análises de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) dos derivados **1(a,b)**.

^{13}C	 1a	 1b
	b	138,1
d	147,3	147,4
e	122,3	122,1
a'	50,6	45,1
b'	60,4	33,4
c'	–	57,6

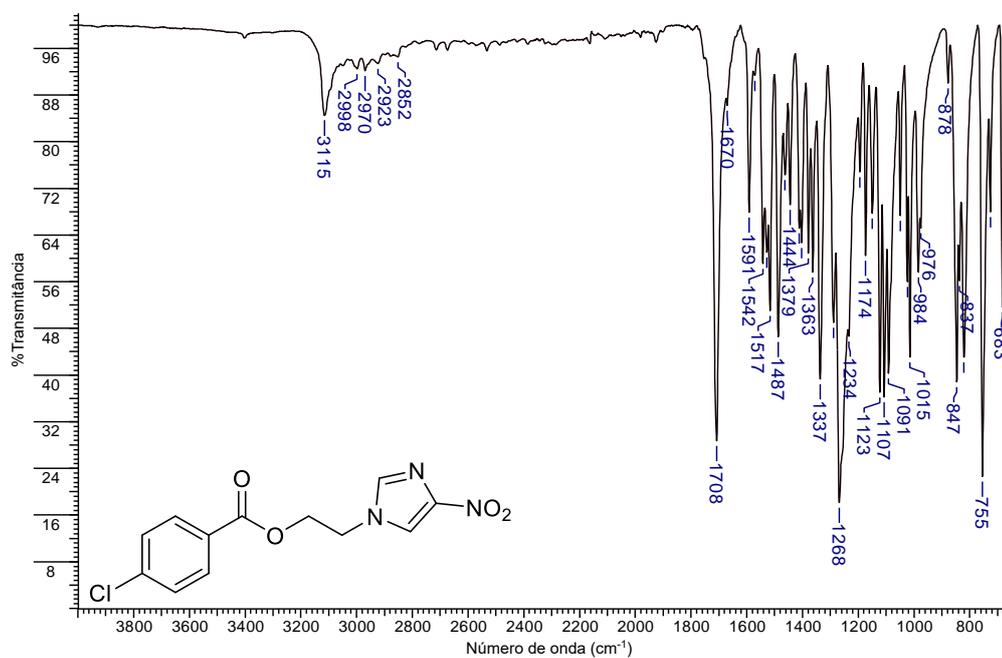
APÊNDICE D – Espectros de RMN de ^{13}C do subproduto 1axEspectro 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do derivado 1ax.

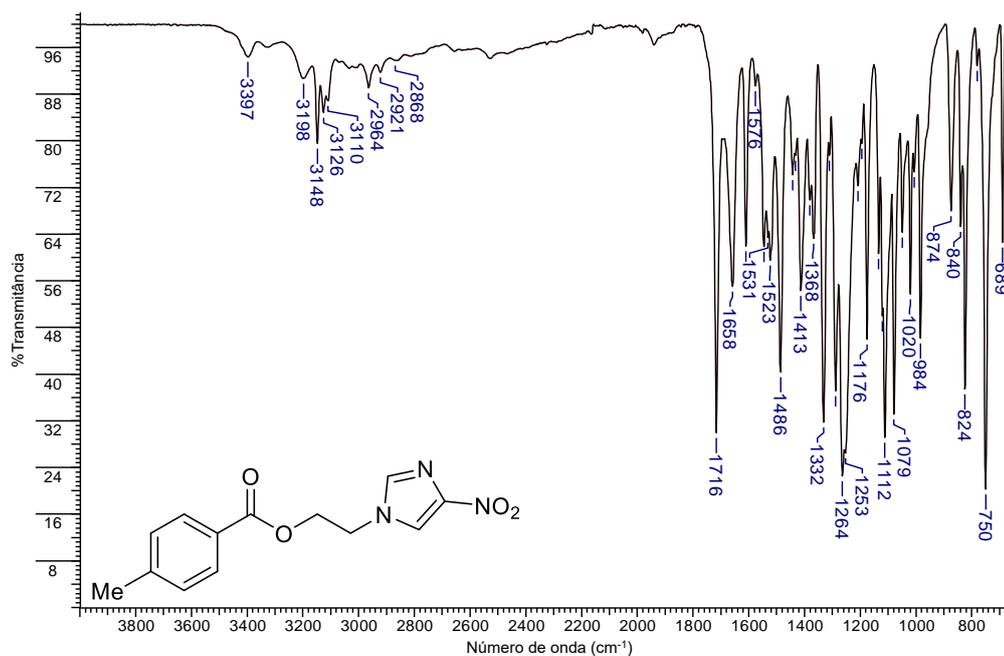
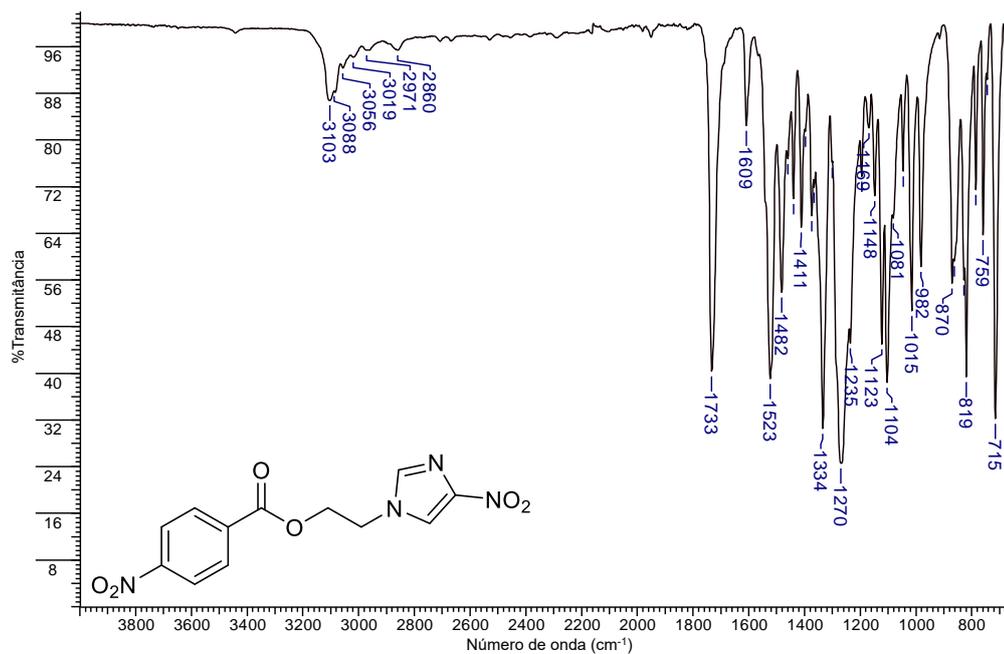
APÊNDICE E – Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 2(a-d)

Espectro 10. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **2a**.



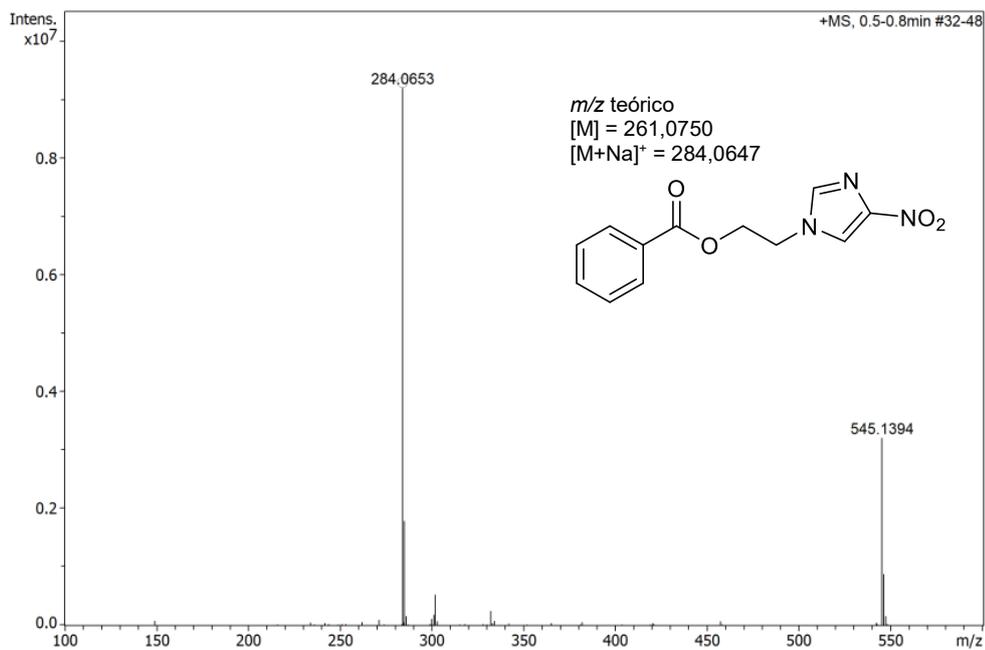
Espectro 11. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **2b**.



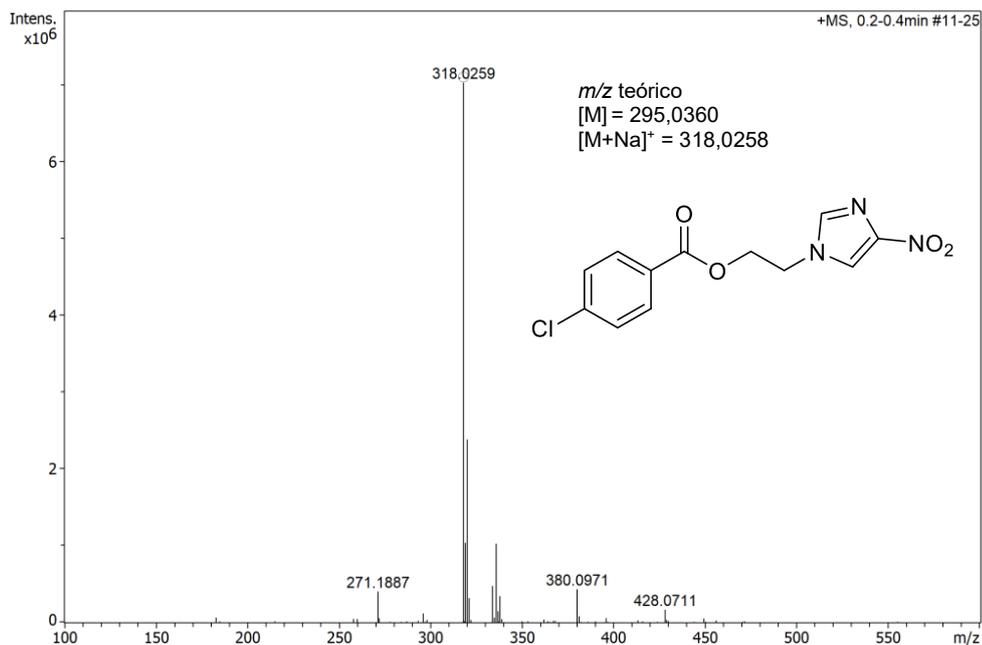
Espectro 12. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **2c**.**Espectro 13.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **2d**.

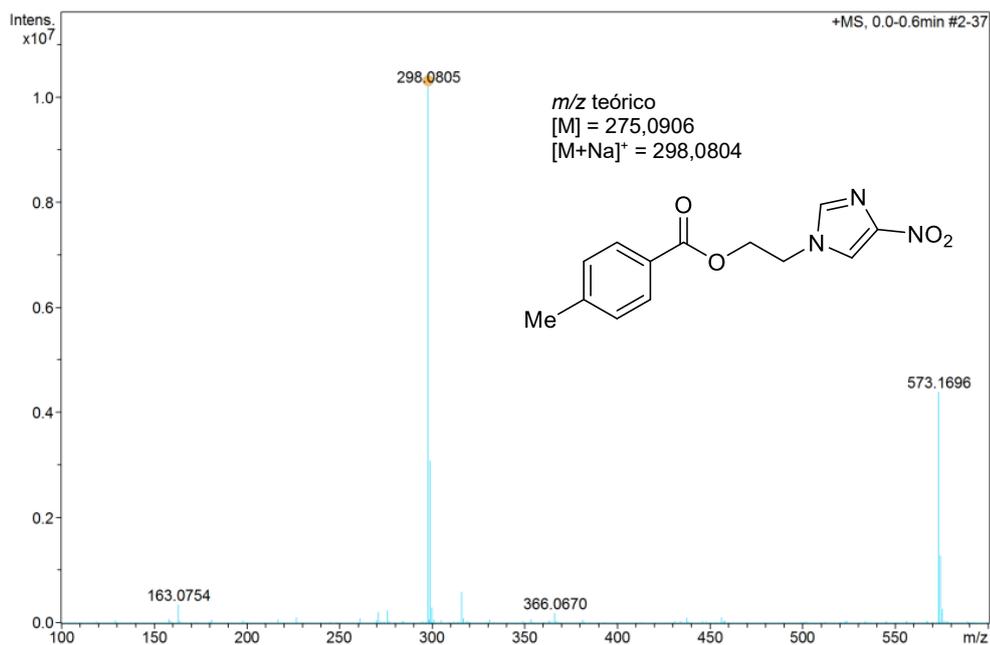
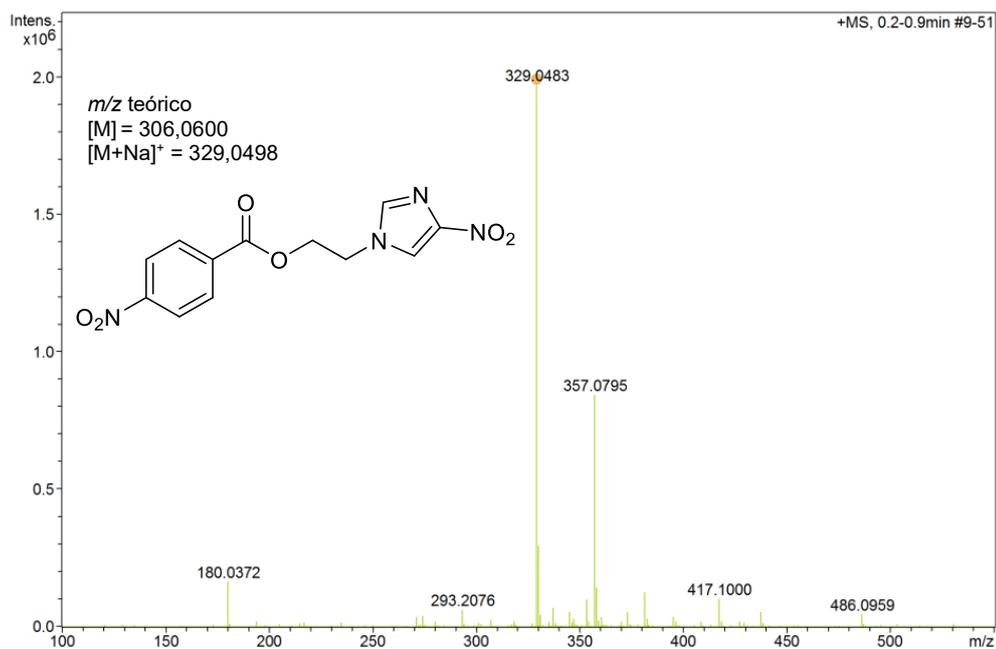
APÊNDICE F – Espectros de massas de alta resolução dos derivados 2(a-d)

Espectro 14. Espectro de massas de alta resolução do derivado 2a.



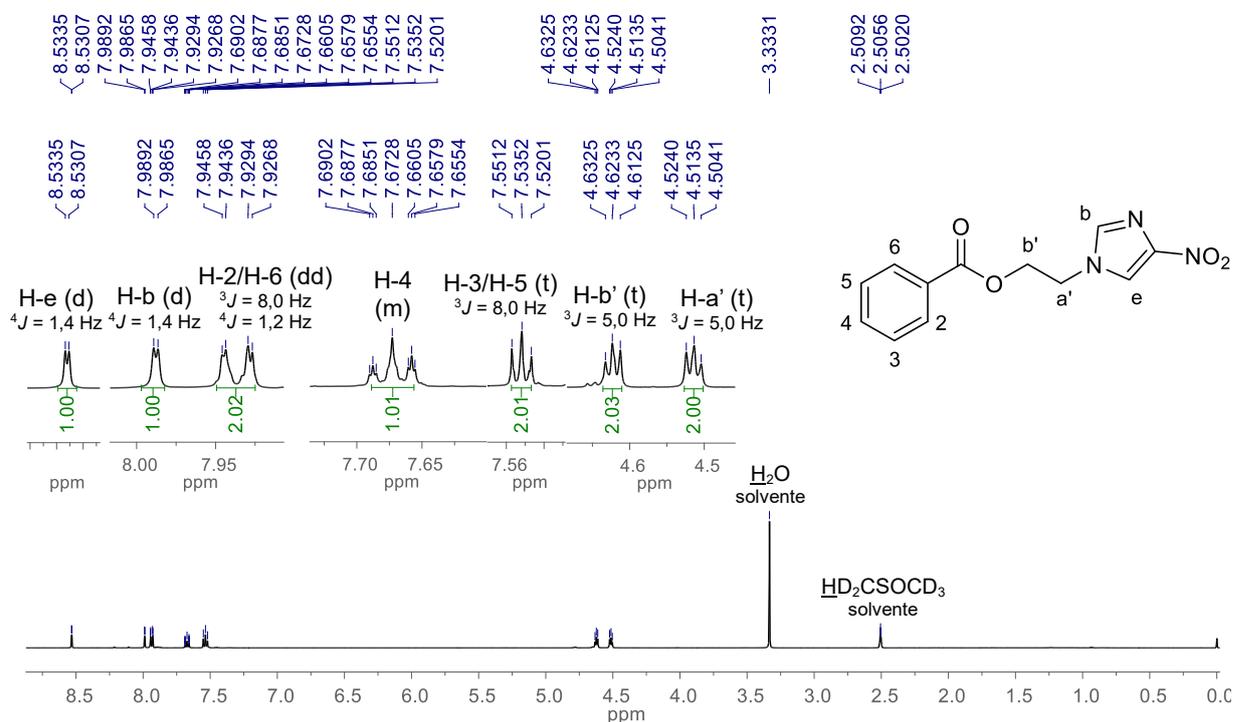
Espectro 15. Espectro de massas de alta resolução do derivado 2b.



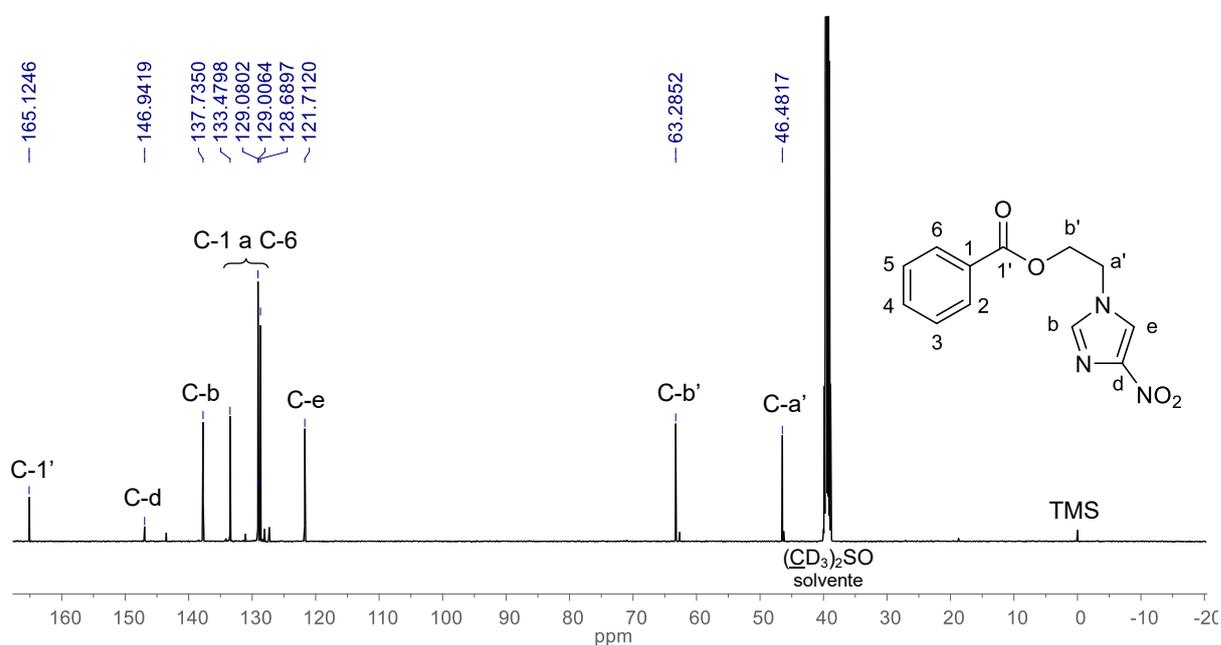
Espectro 16. Espectro de massas de alta resolução do derivado **2c**.**Espectro 17.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **2d**.

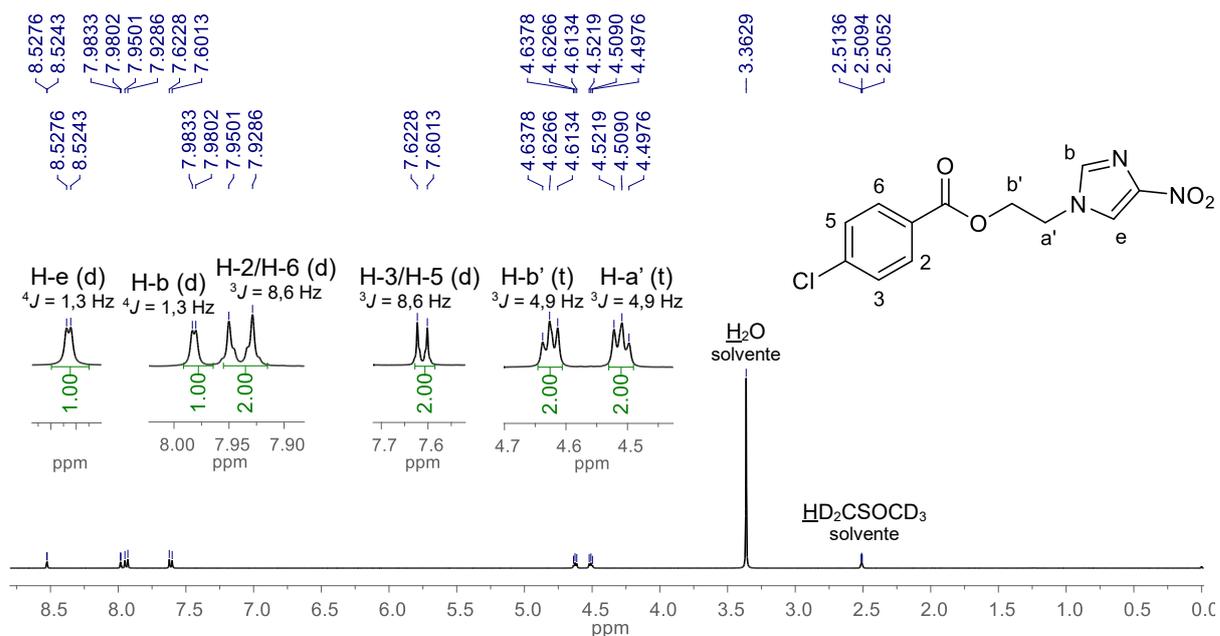
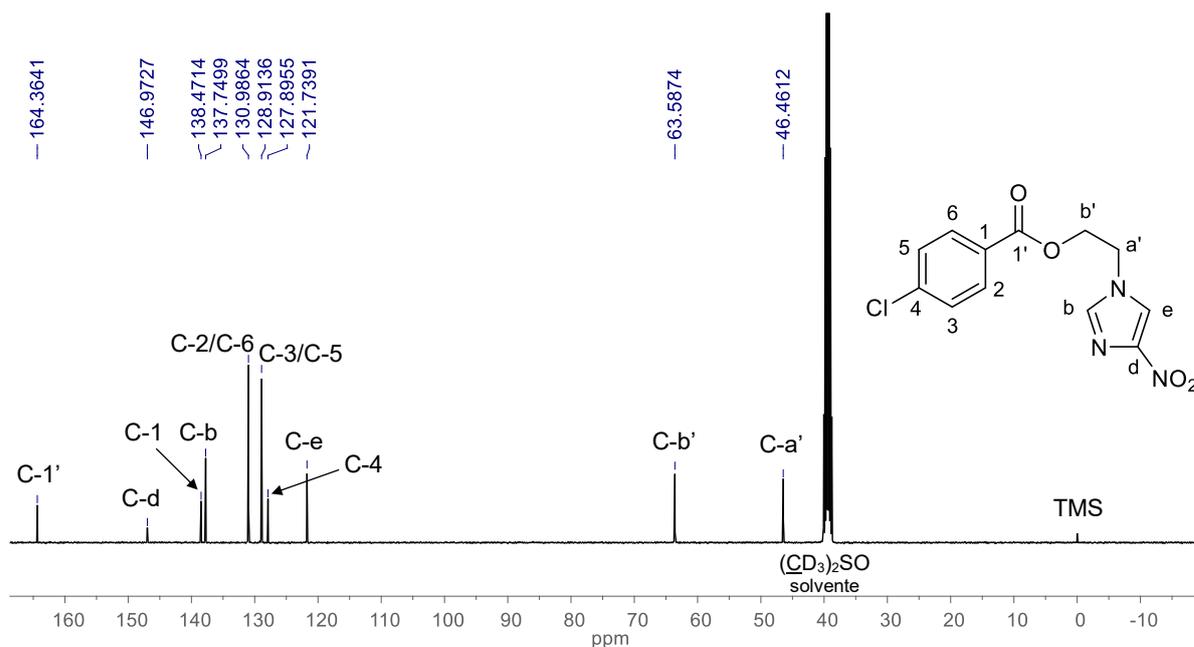
APÊNDICE G – Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 2(a-d)

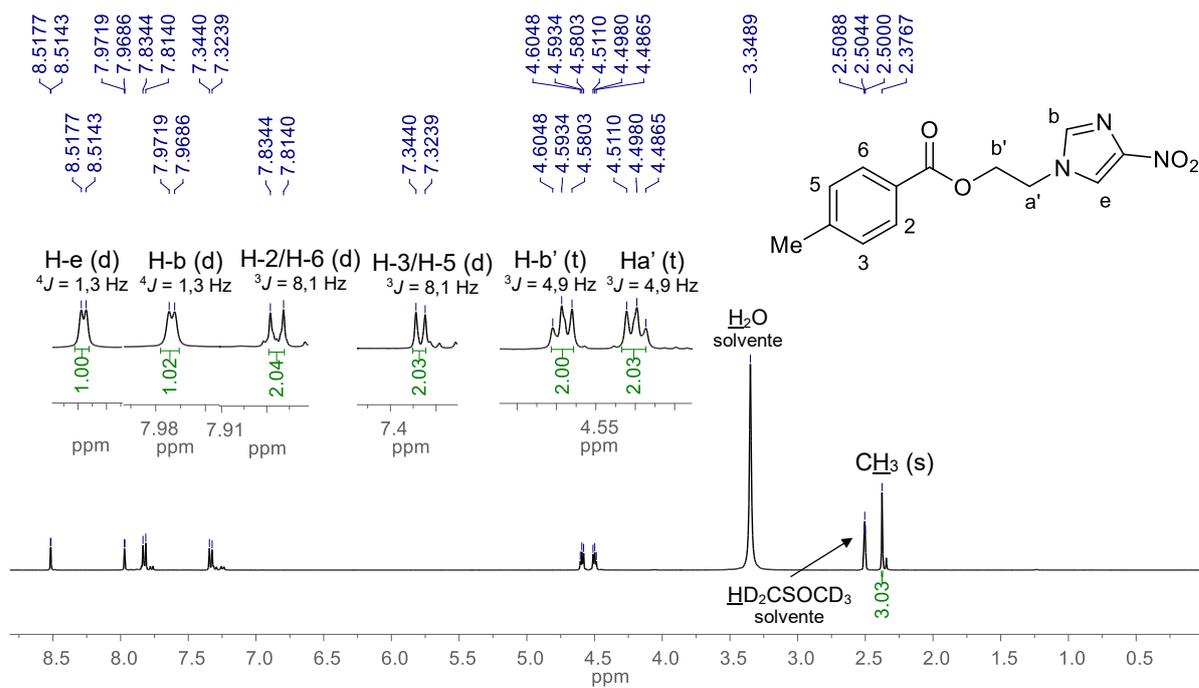
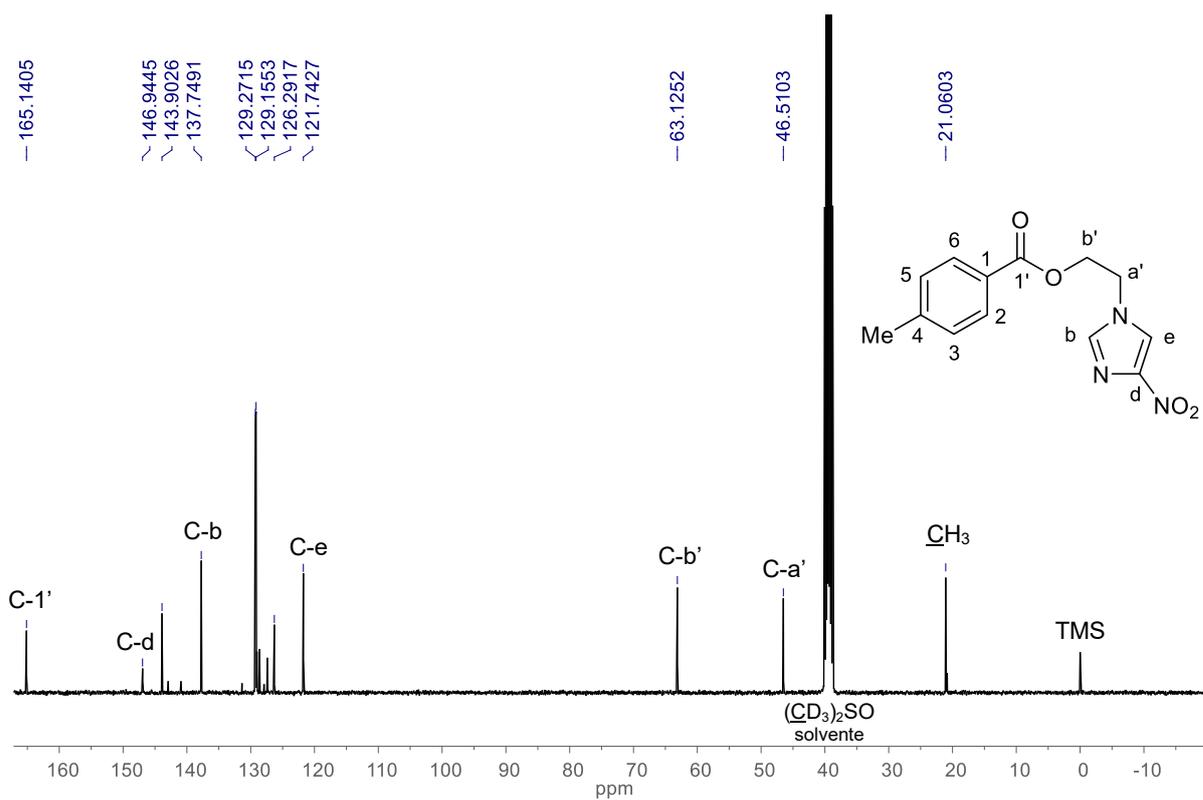
Espectro 18. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 2a.



Espectro 19. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 2a.



Espectro 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **2b**.**Espectro 21.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **2b**.

Espectro 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **2c**.**Espectro 23.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **2c**.

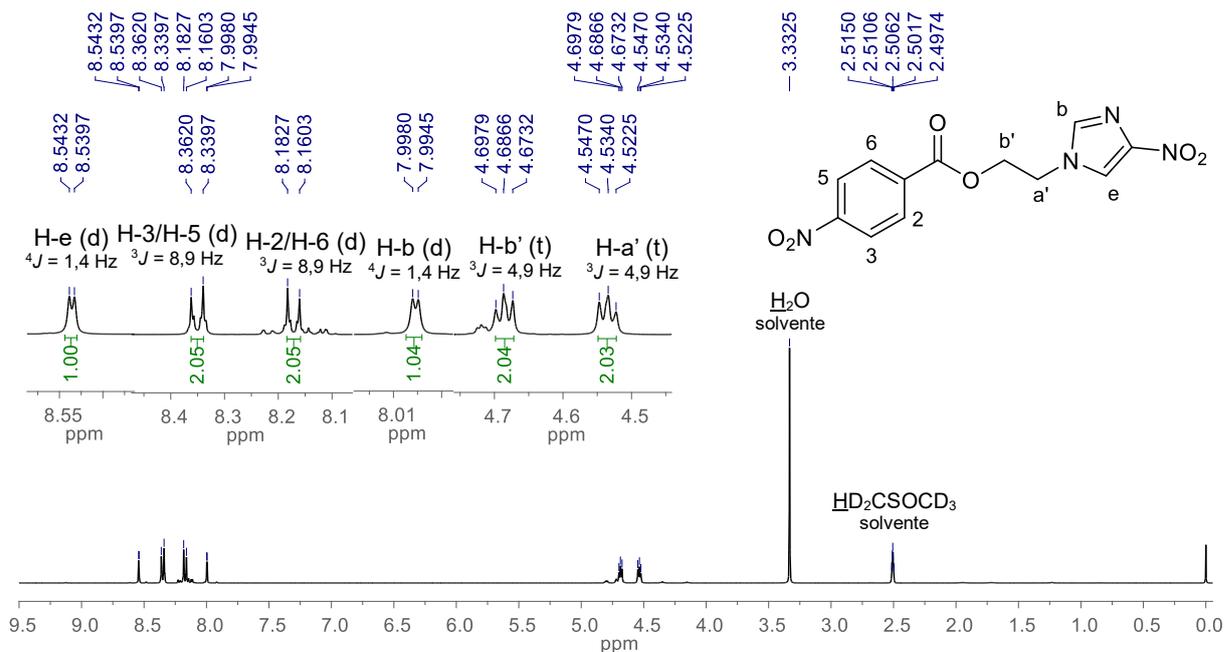
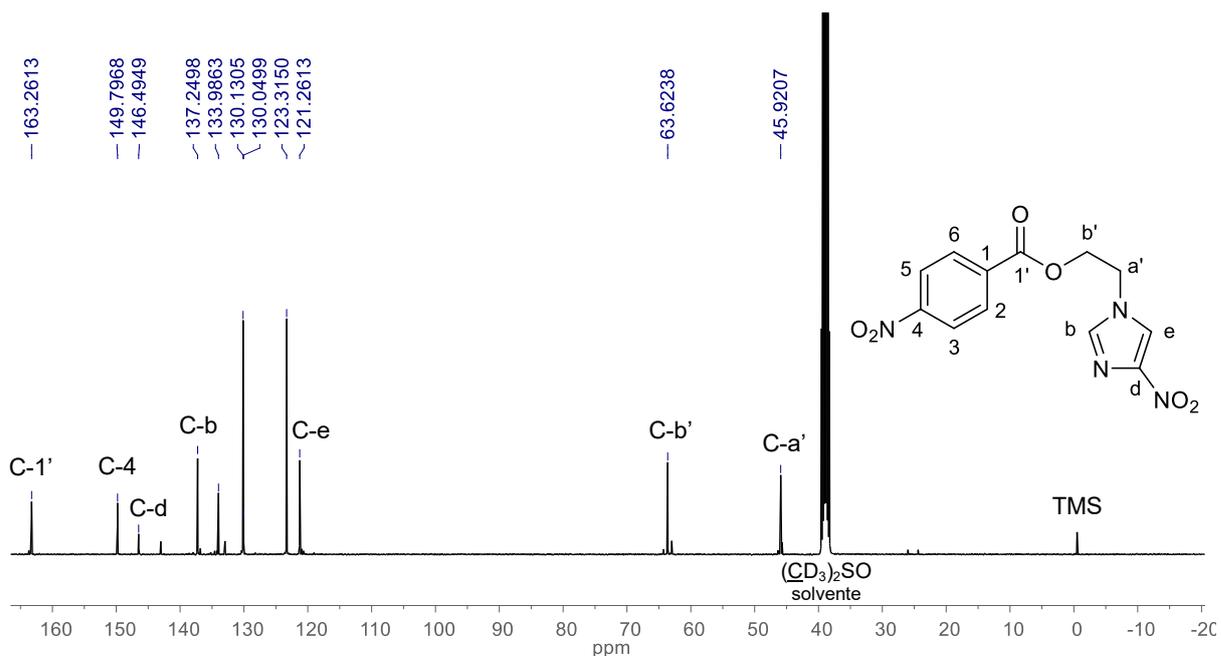
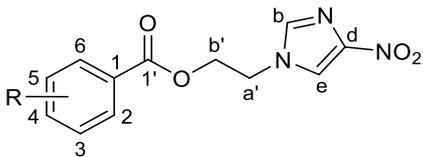
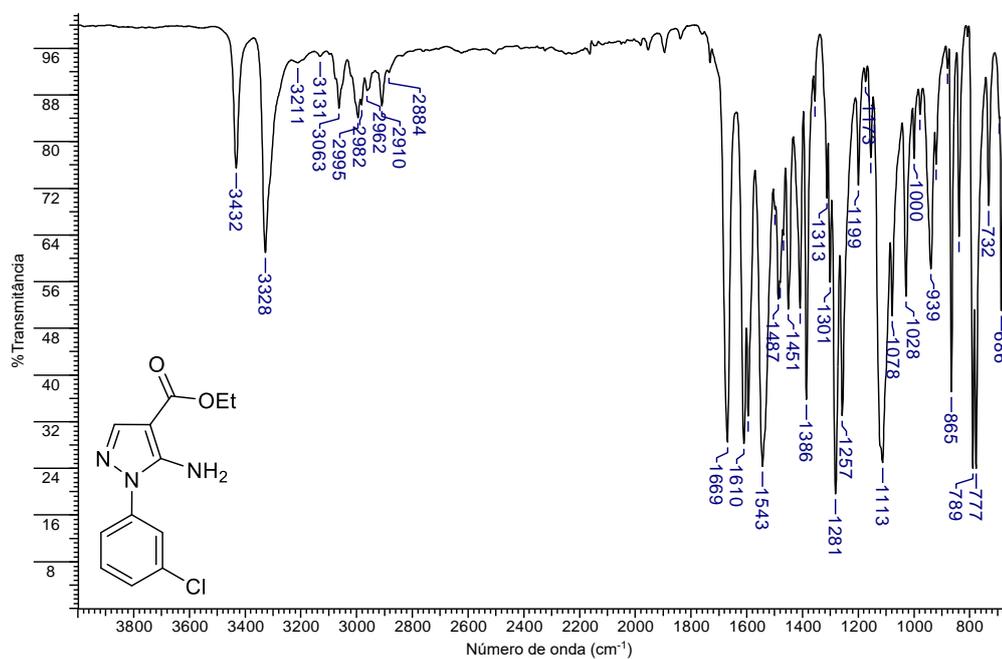
Espectro 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **2d**.**Espectro 25.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **2d**.

Tabela 2. Dados das análises de RMN de ^{13}C (100 ou 125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm) dos derivados **2(a-d)**.

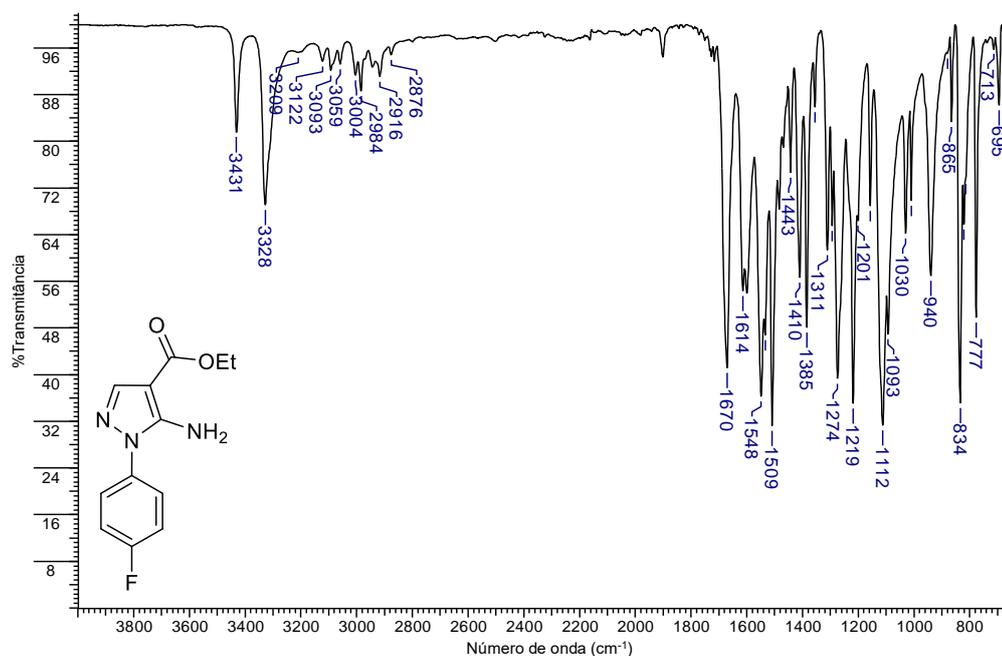
^{13}C				
	2a (R = H)	2b (R = 4-Cl)	2c (R = 4-CH ₃)	2d (R = 4-NO ₂)
b	137,7	137,7	137,7	137,2
d	146,9	147,0	146,9	146,5
e	121,7	121,7	121,7	121,3
a'	46,5	46,4	46,5	45,9
b'	63,3	63,6	63,1	63,6
1 a 6	128,7 a 133,5	127,9 a 138,4	126,3 a 143,9	123,3 a 149,8
1'	165,1	164,4	165,1	163,3
<u>CH</u> ₃	-	-	21,1	-

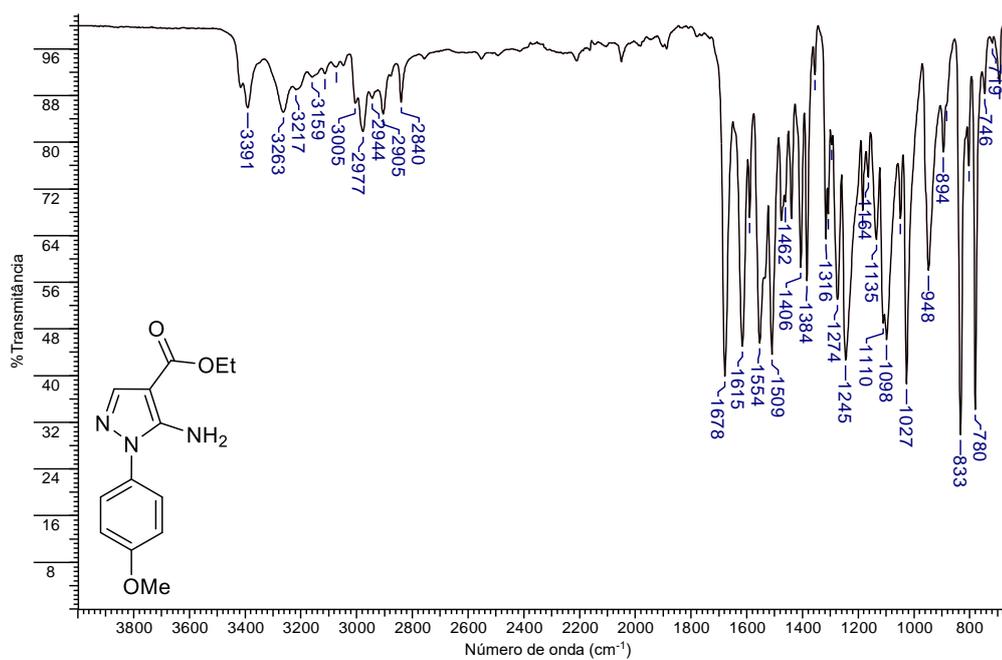
APÊNDICE H – Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 10(e,i,j)

Espectro 26. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **10e**.



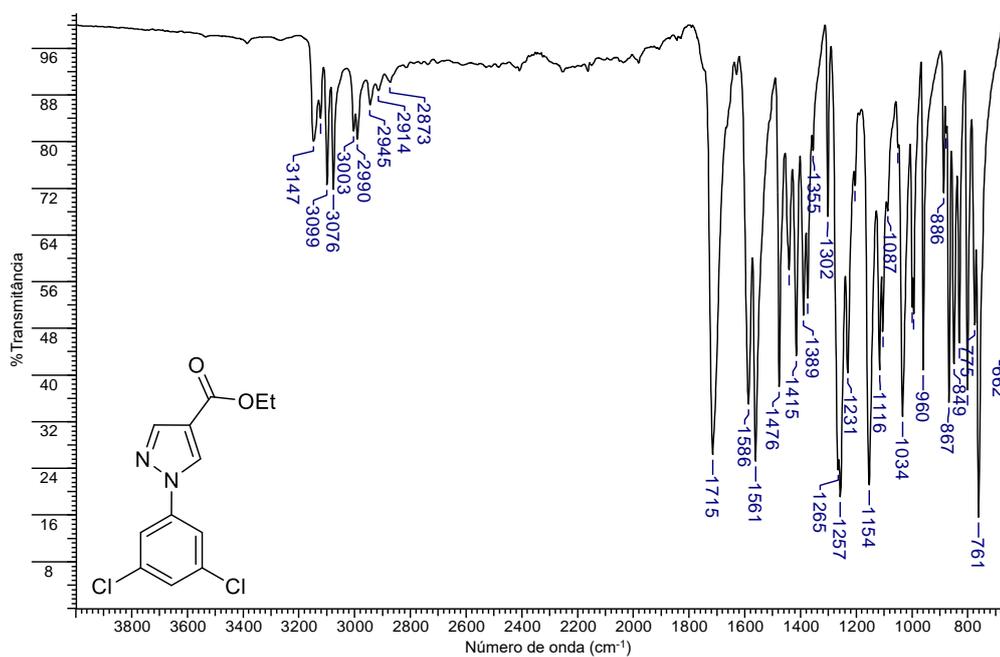
Espectro 27. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **10i**.



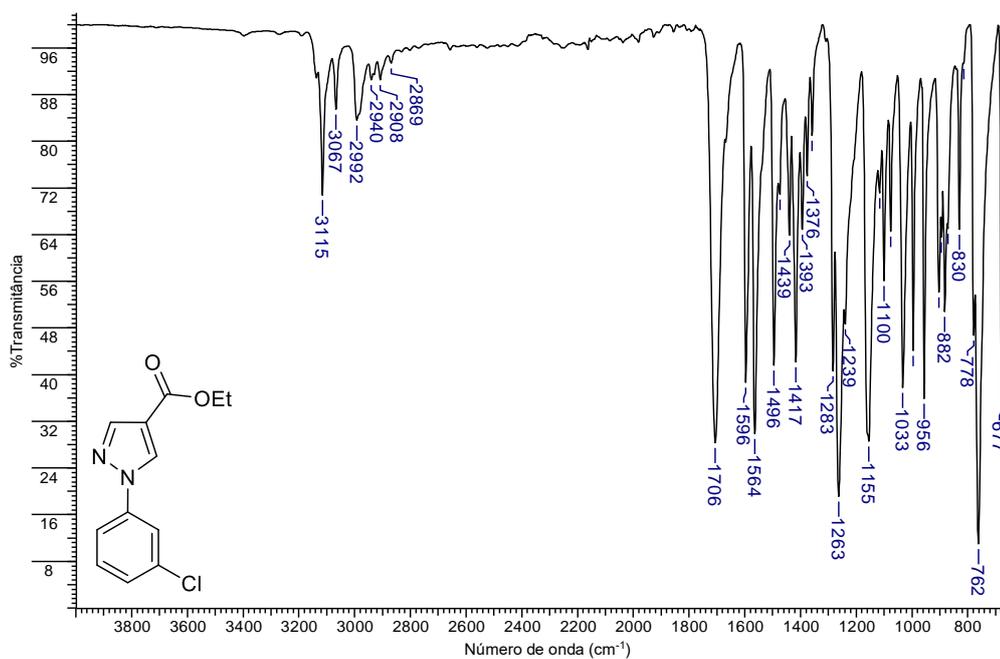
Espectro 28. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **10j**.

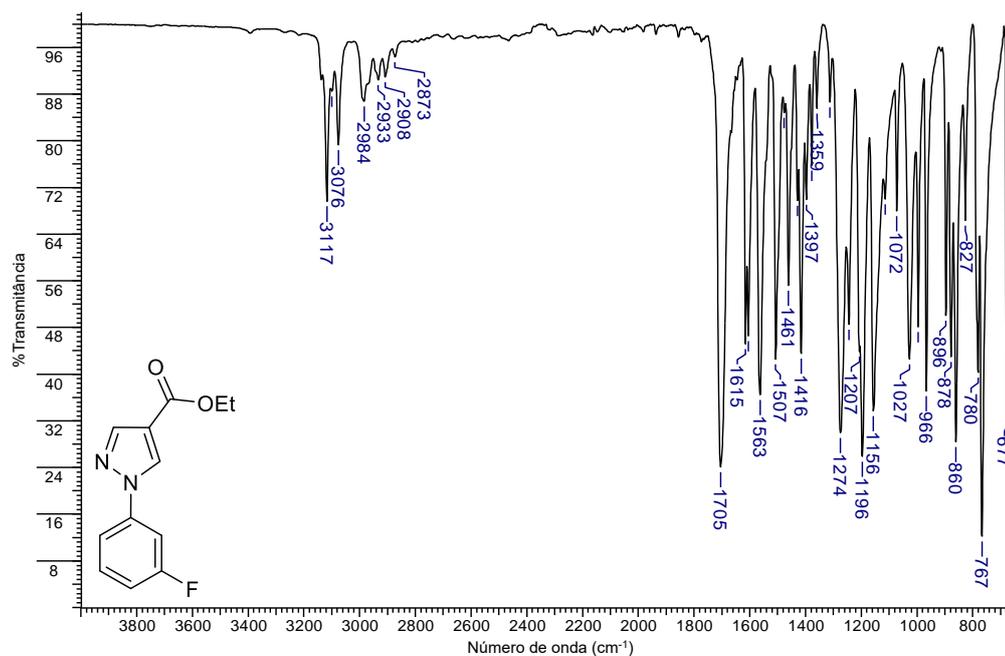
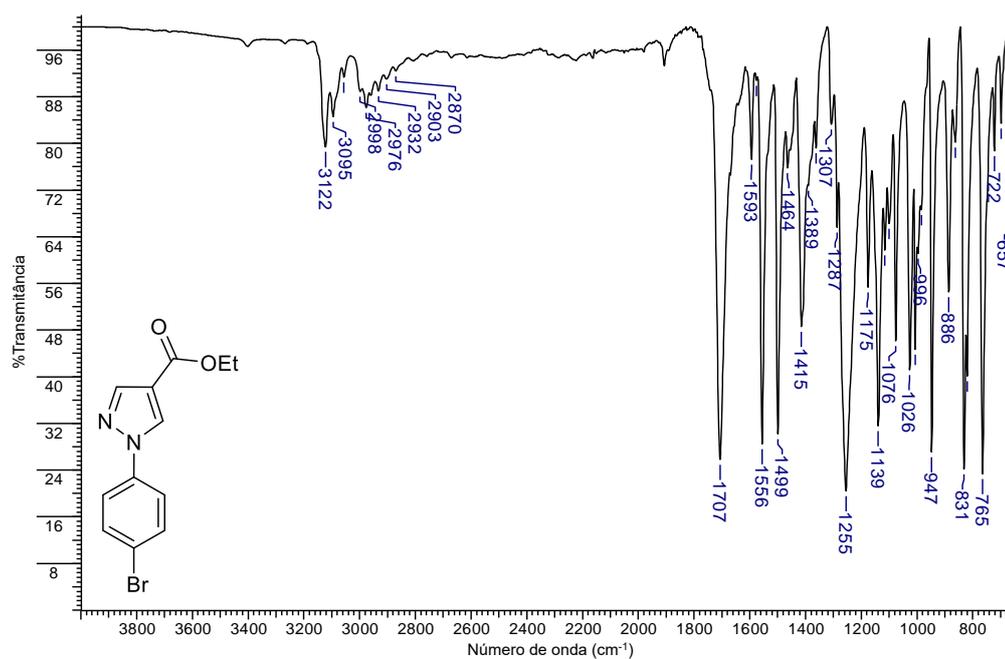
APÊNDICE I – Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 9(c,e-j)

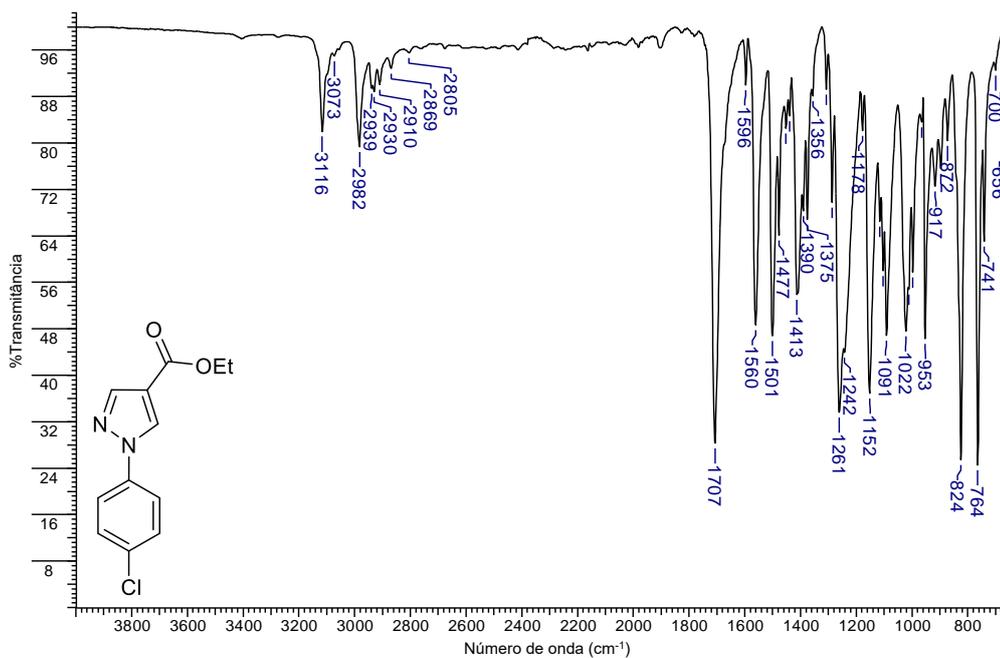
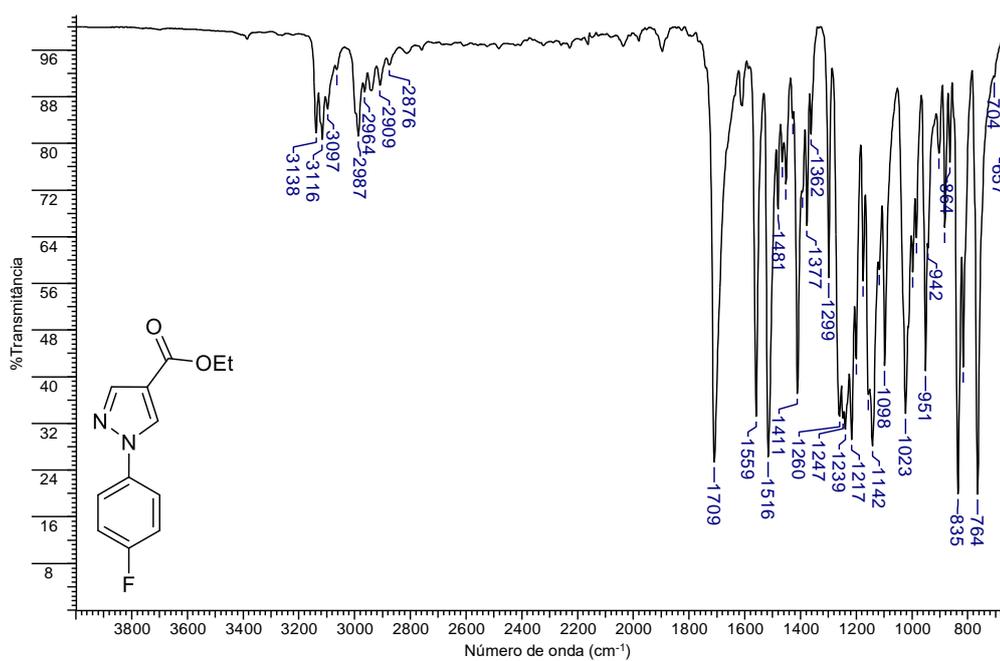
Espectro 29. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9c**.

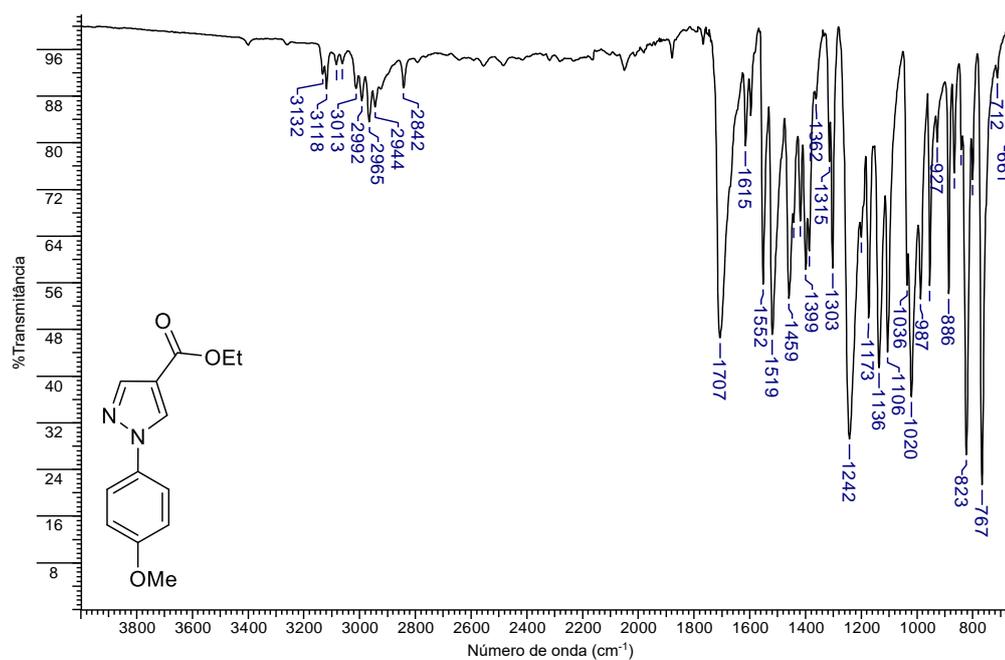


Espectro 30. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9e**.



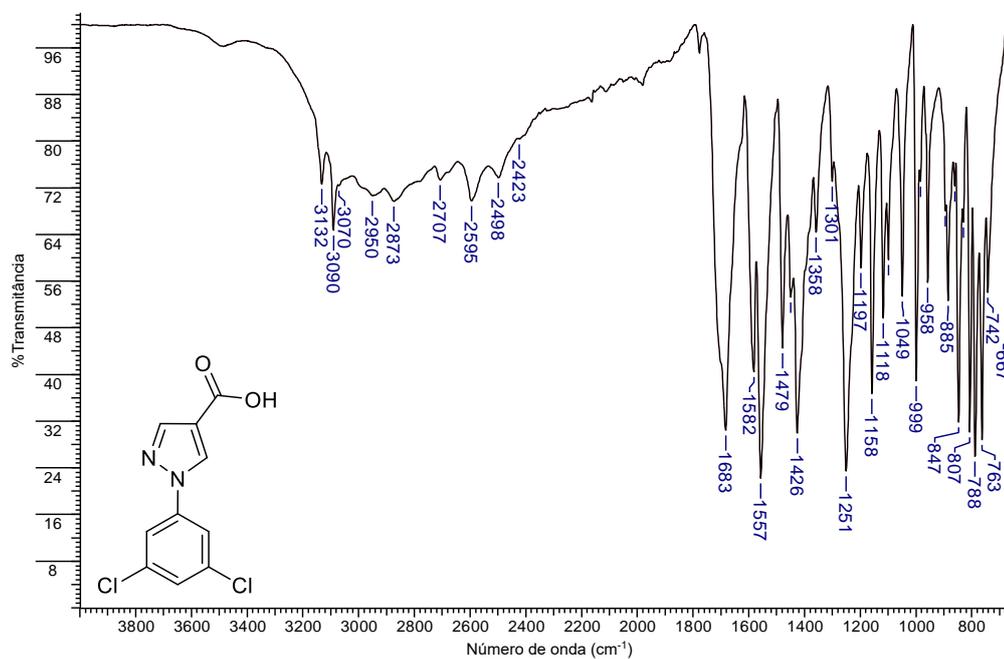
Espectro 31. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9f**.**Espectro 32.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9g**.

Espectro 33. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9h**.**Espectro 34.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9i**.

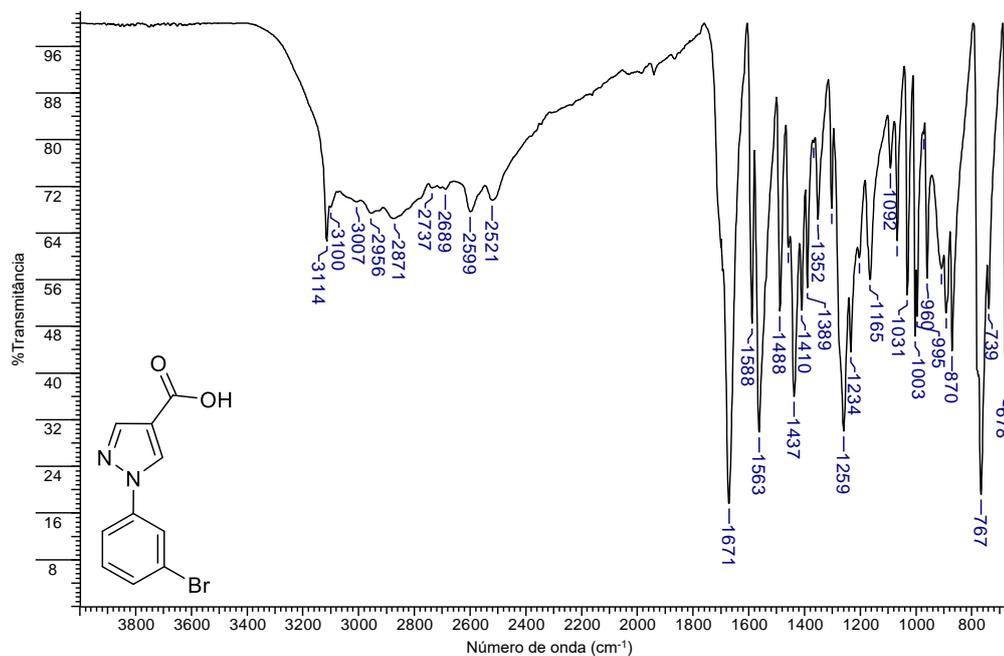
Espectro 35. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **9j**.

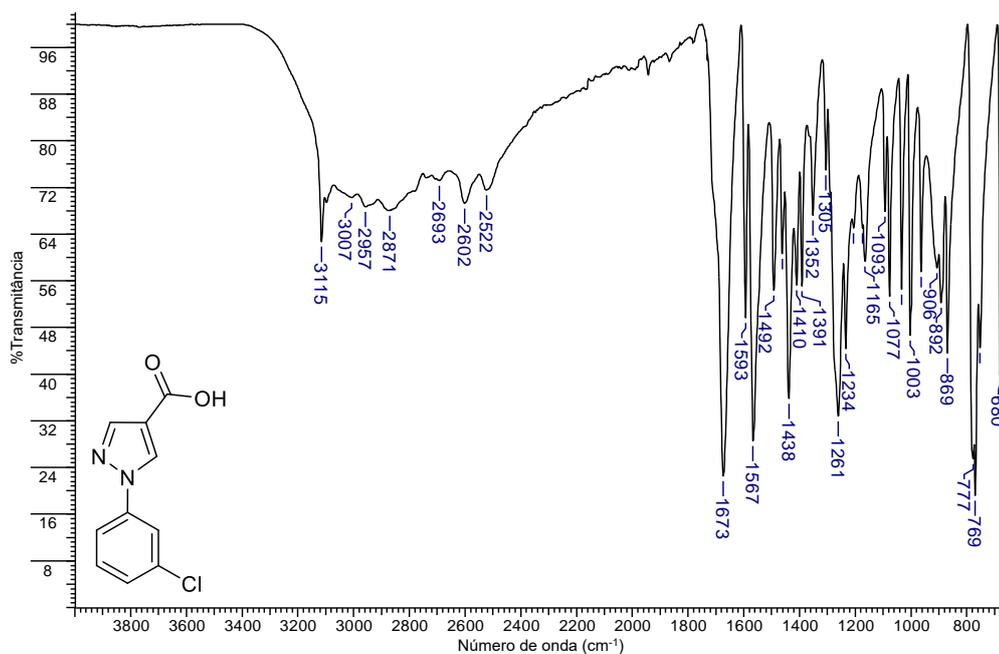
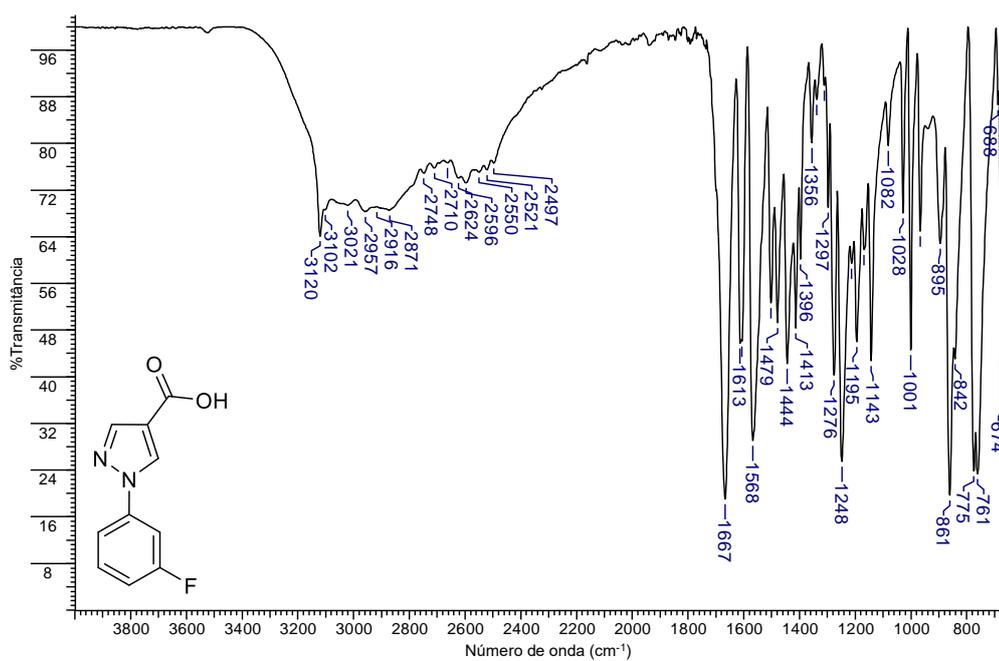
APÊNDICE J - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 8(c-j)

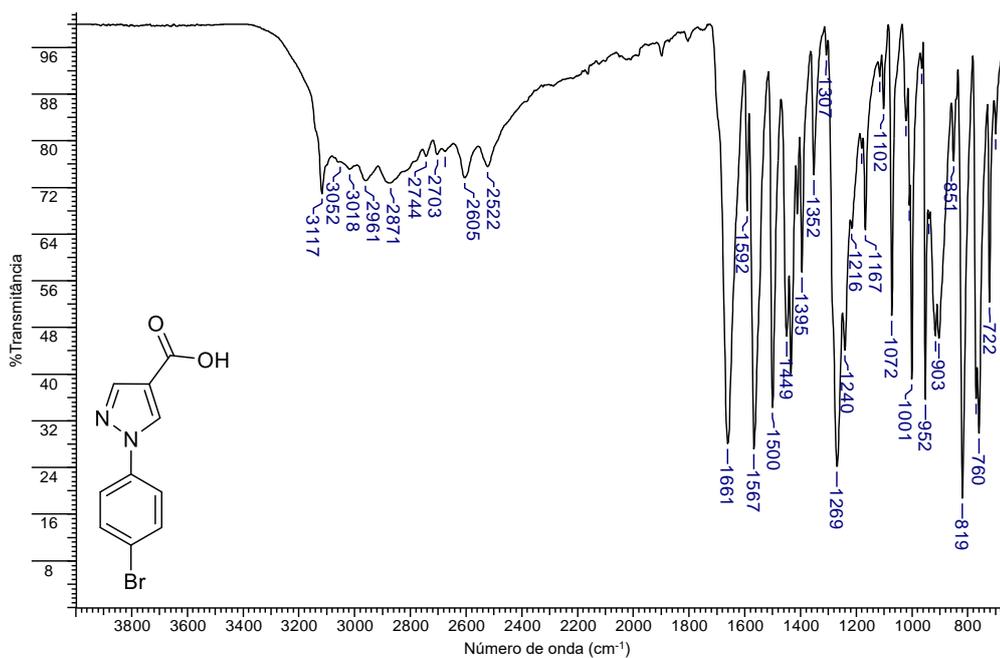
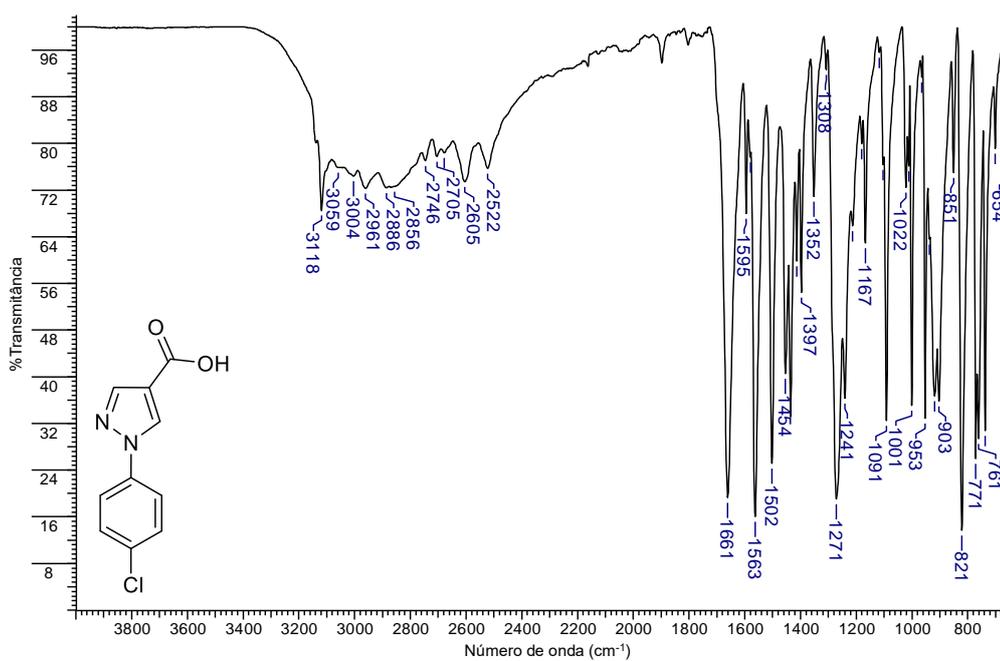
Espectro 36. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8c**.

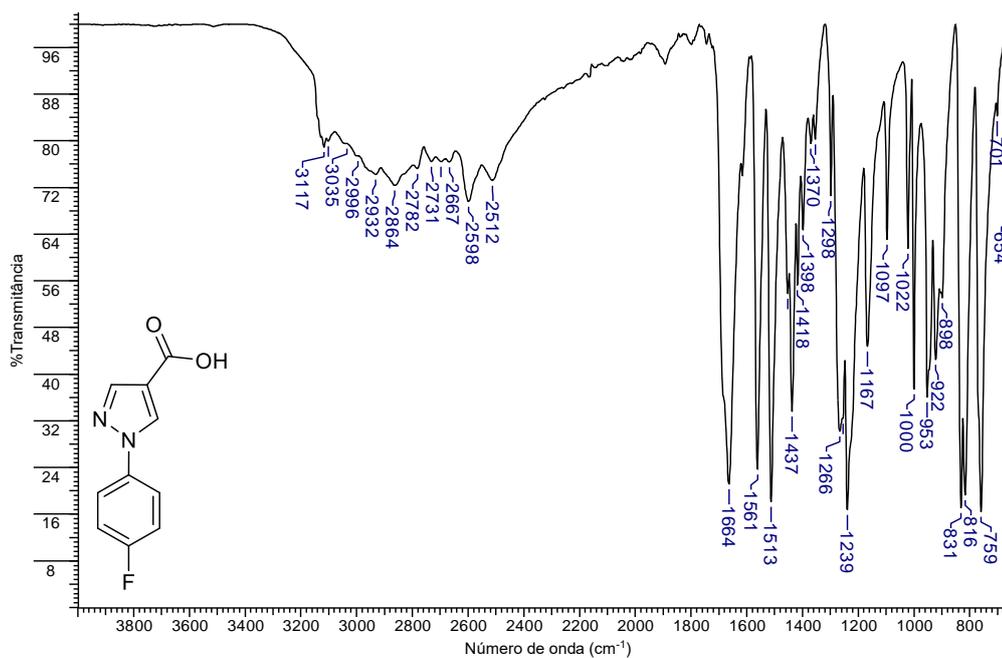
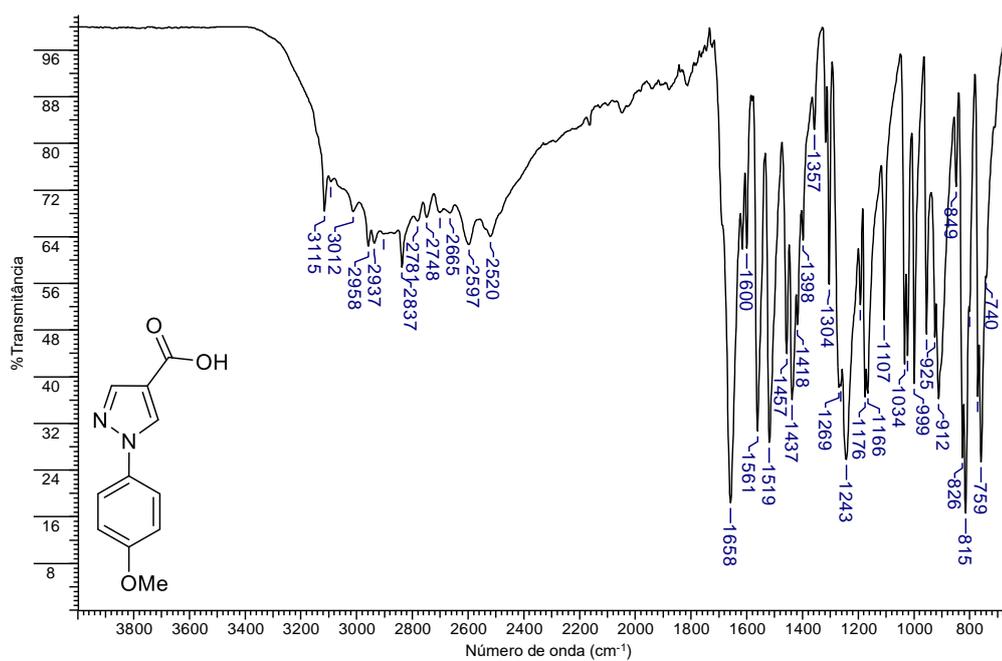


Espectro 37. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8d**.



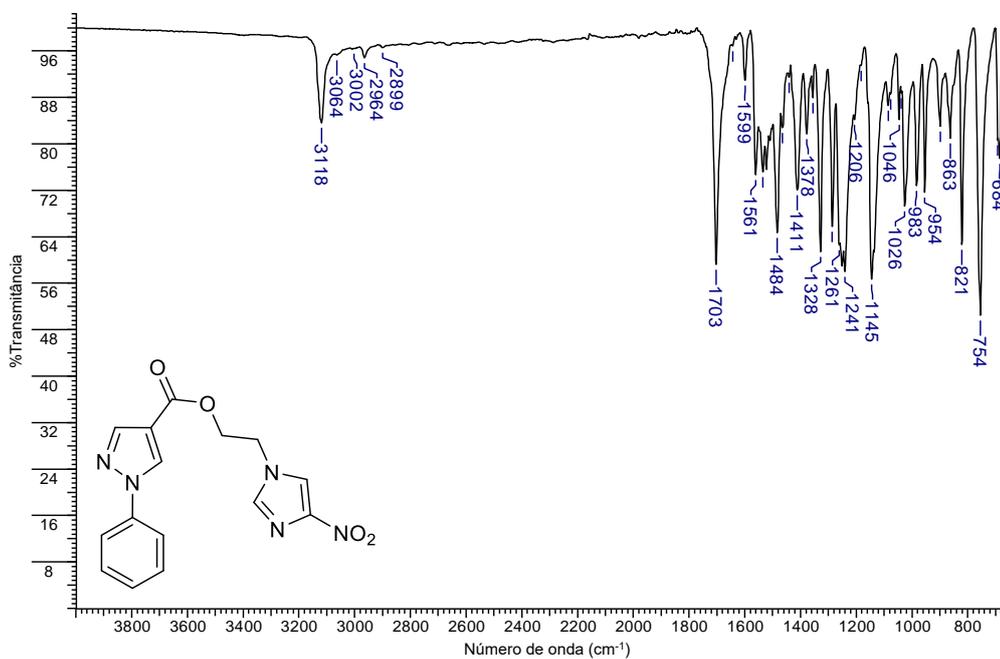
Espectro 38. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8e**.**Espectro 39.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8f**.

Espectro 40. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8g**.**Espectro 41.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8h**.

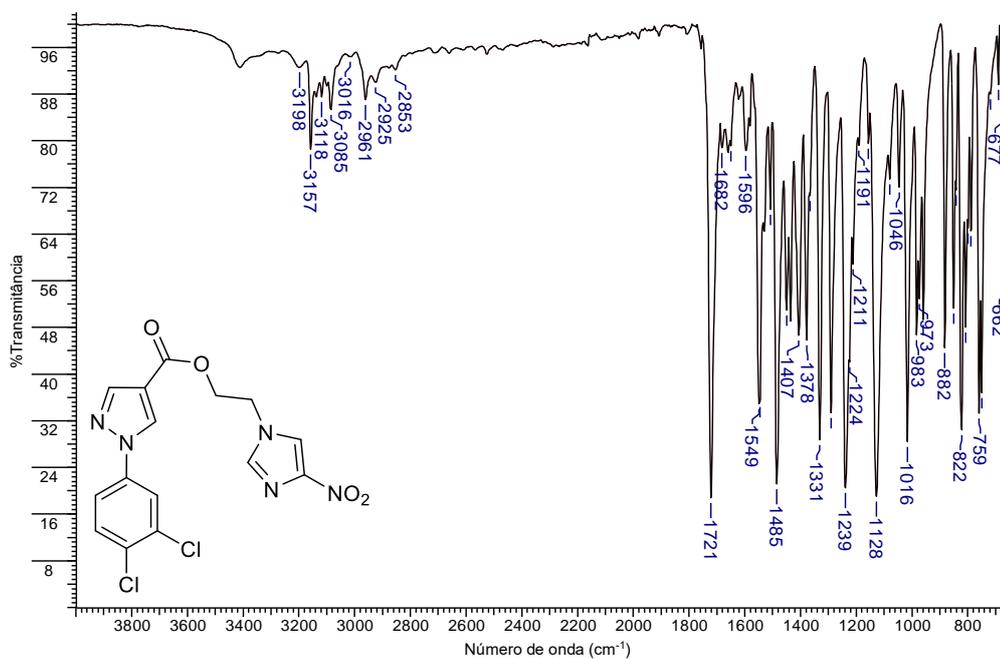
Espectro 42. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8i**.**Espectro 43.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **8j**.

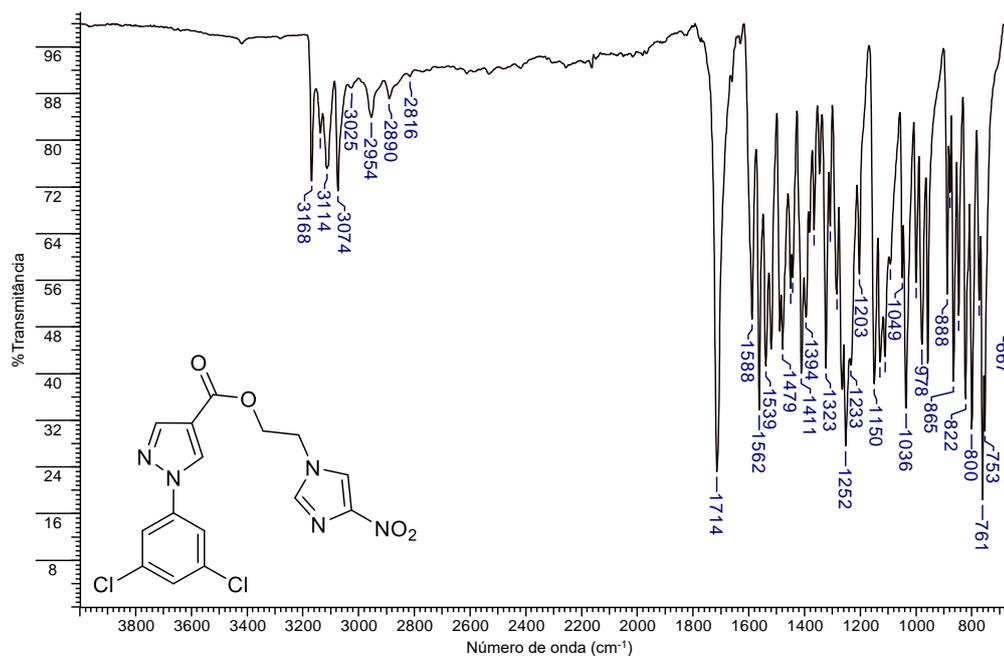
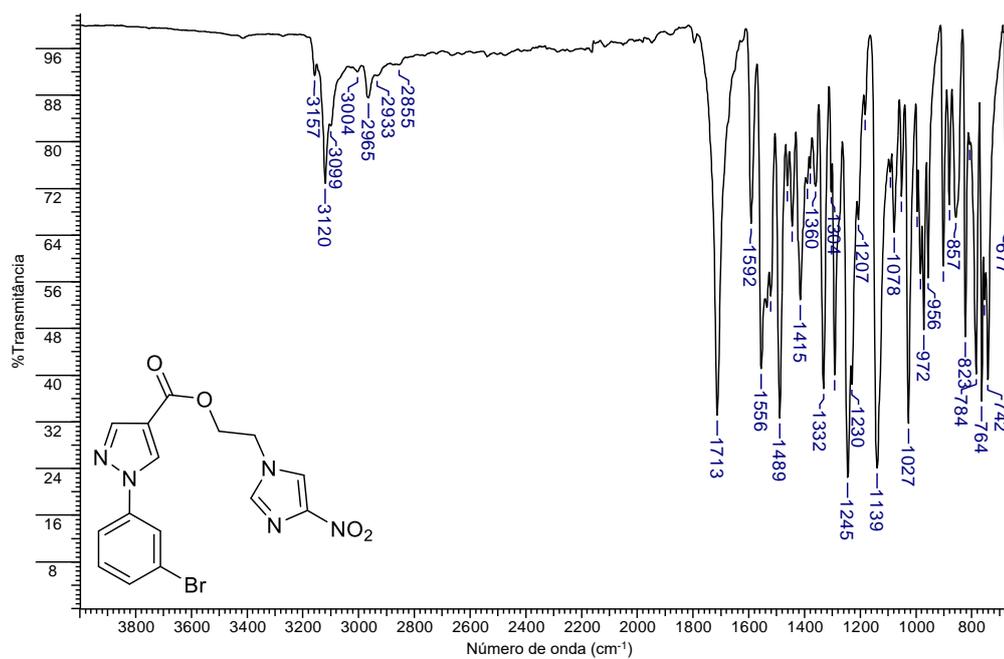
APÊNDICE K – Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 3(a-j)

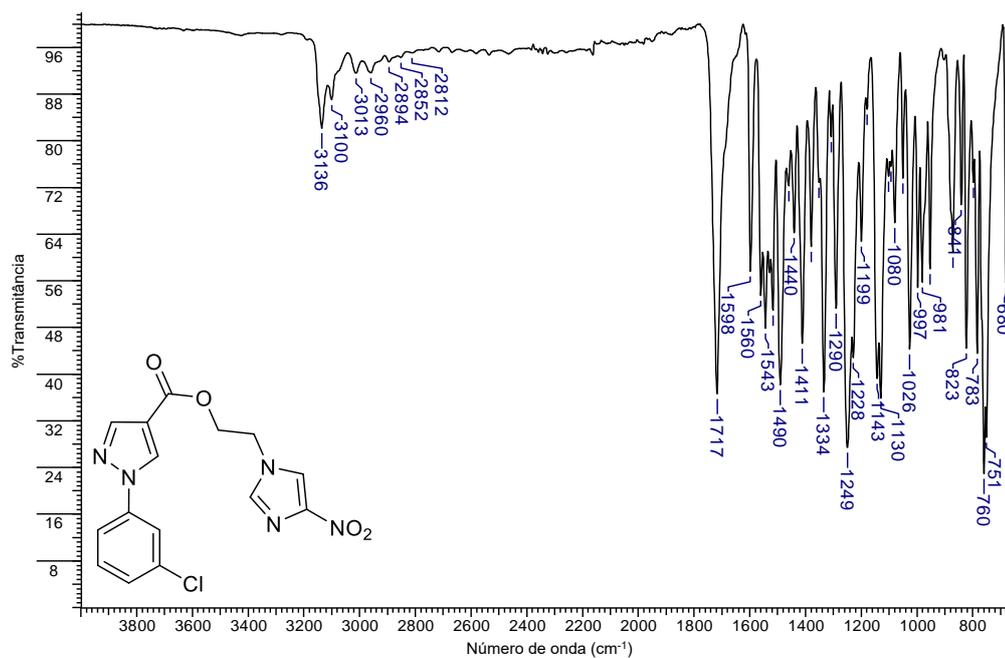
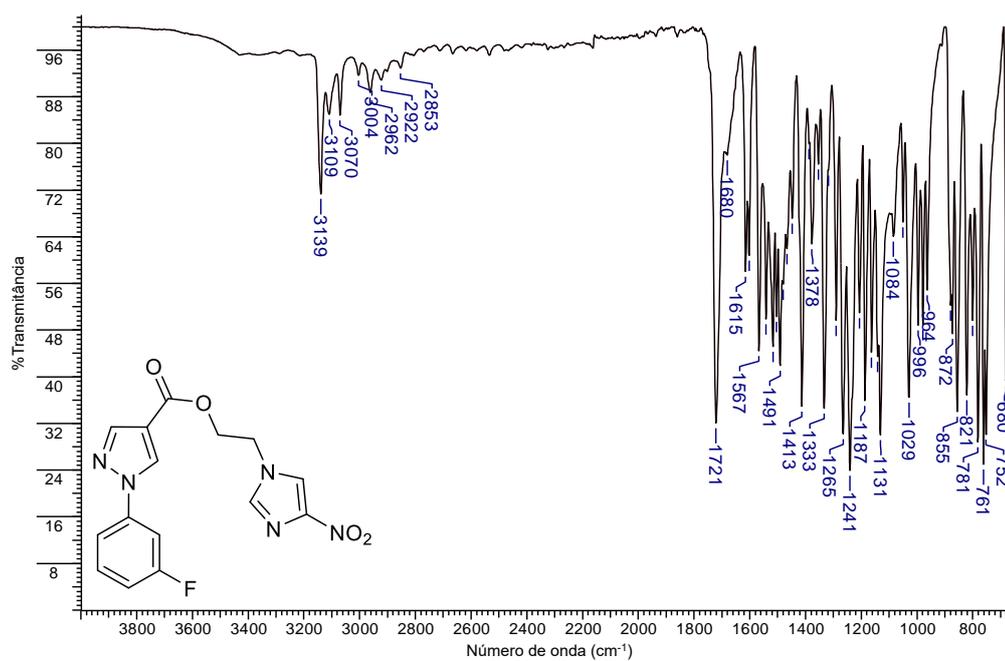
Espectro 44. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3a**.

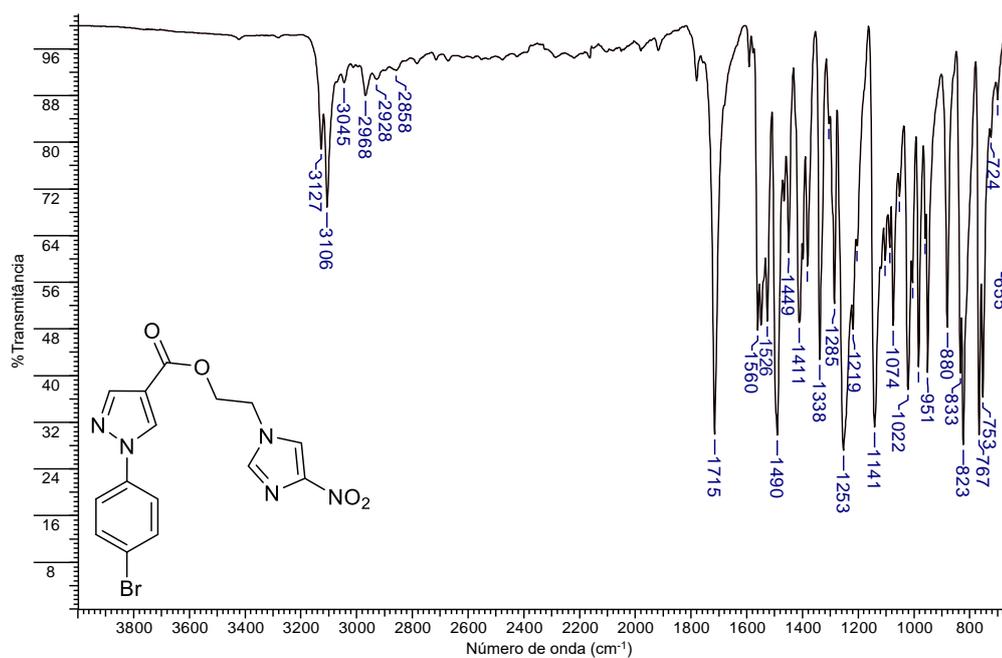
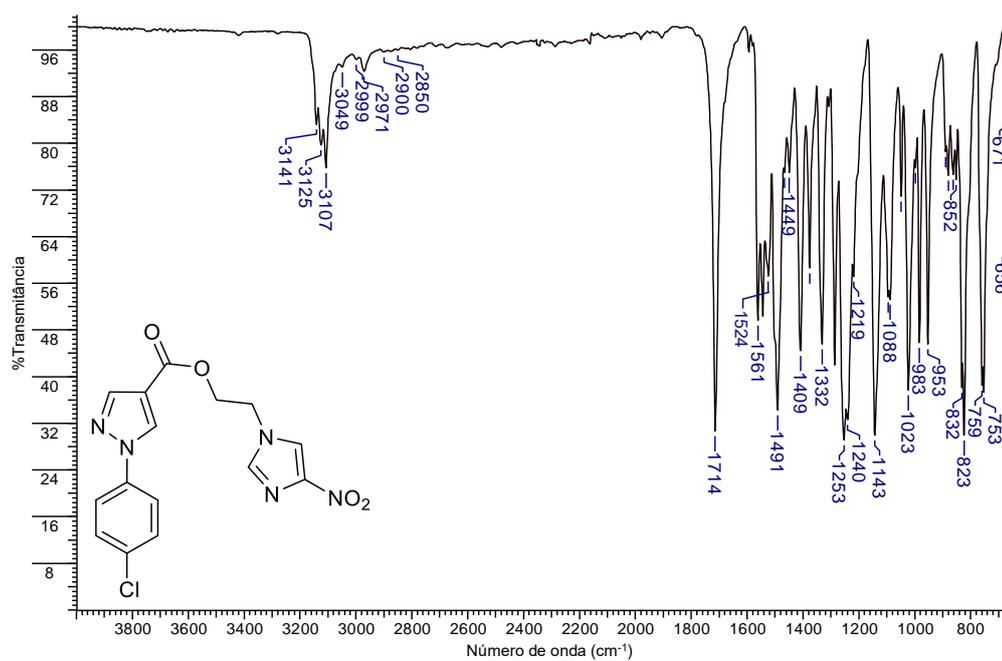


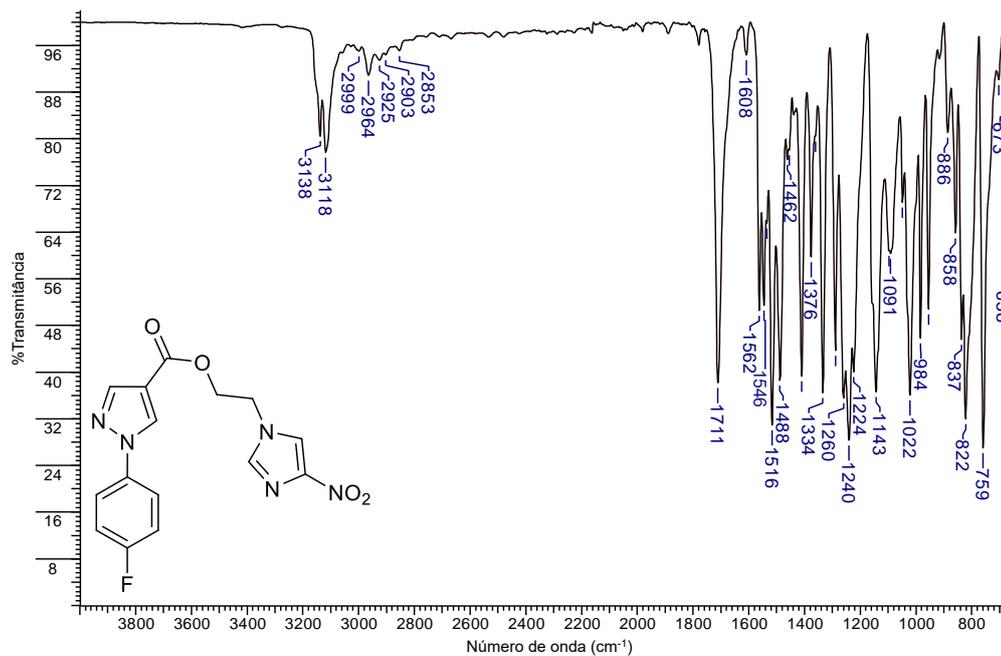
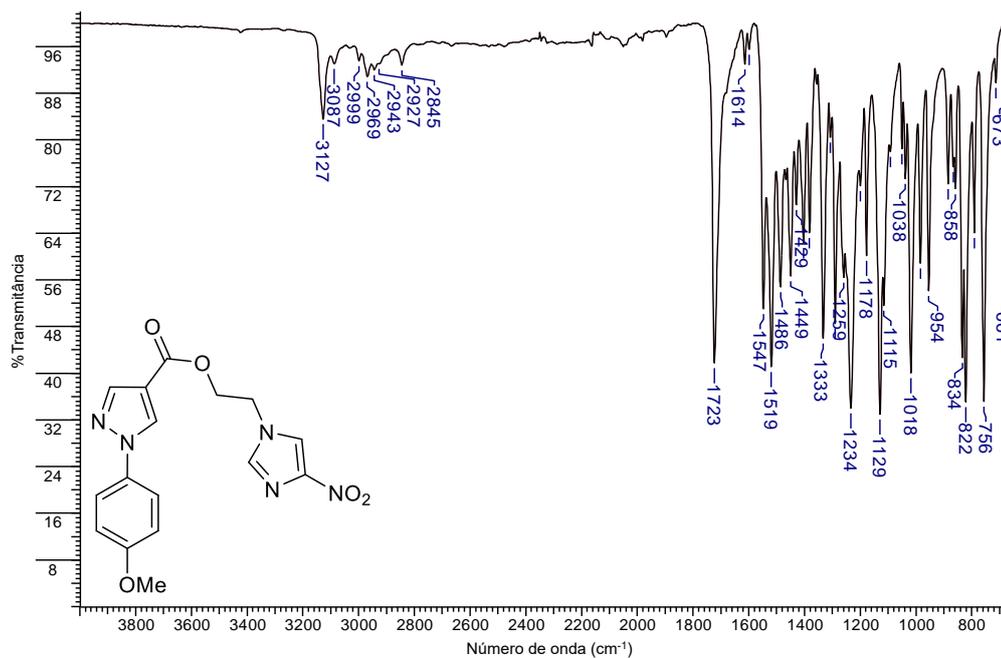
Espectro 45. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3b**.



Espectro 46. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3c**.**Espectro 47.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3d**.

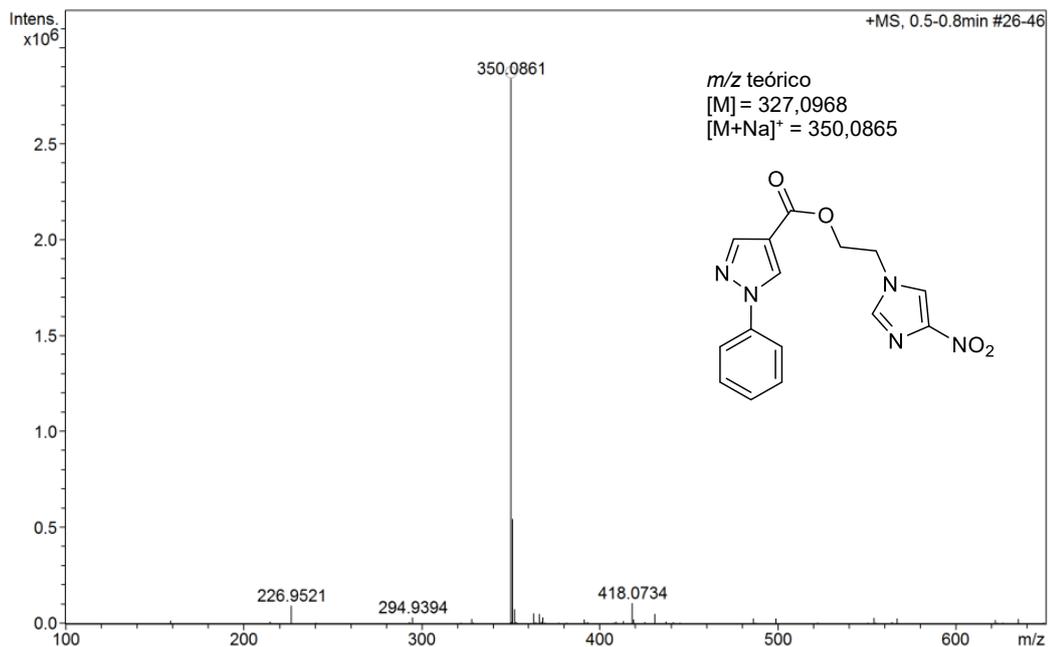
Espectro 48. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3e**.**Espectro 49.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3f**.

Espectro 50. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3g**.**Espectro 51.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3h**.

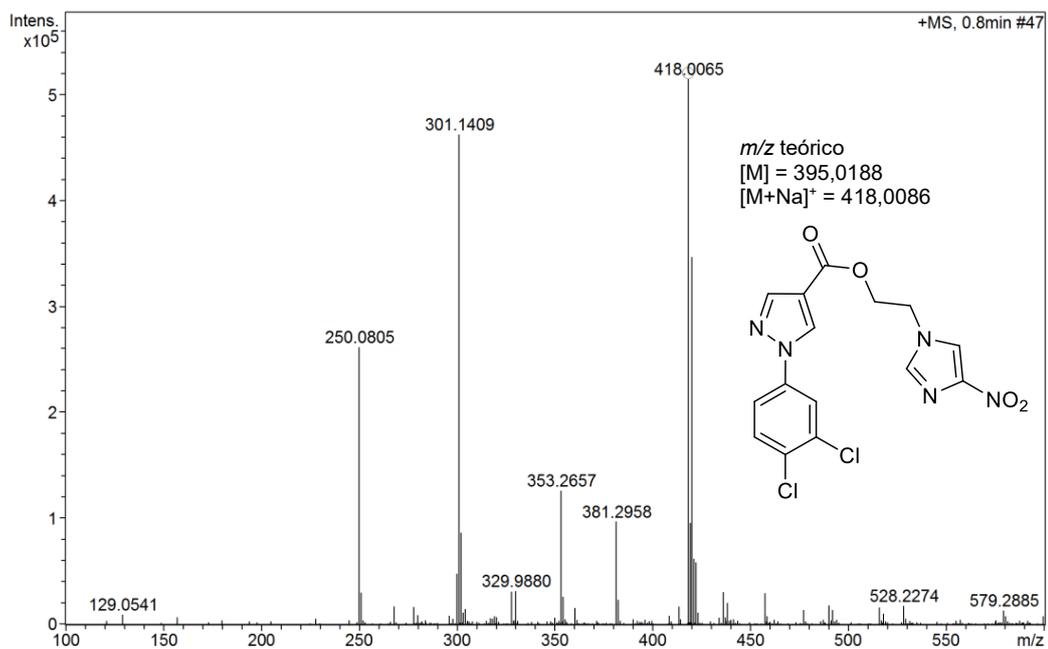
Espectro 52. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3i**.**Espectro 53.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **3j**.

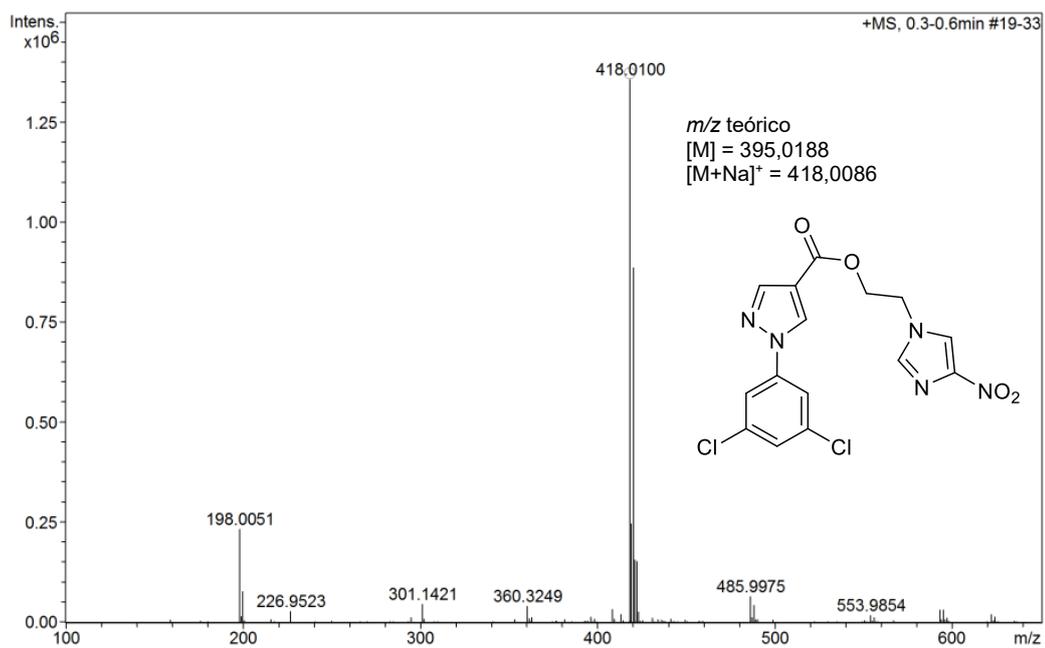
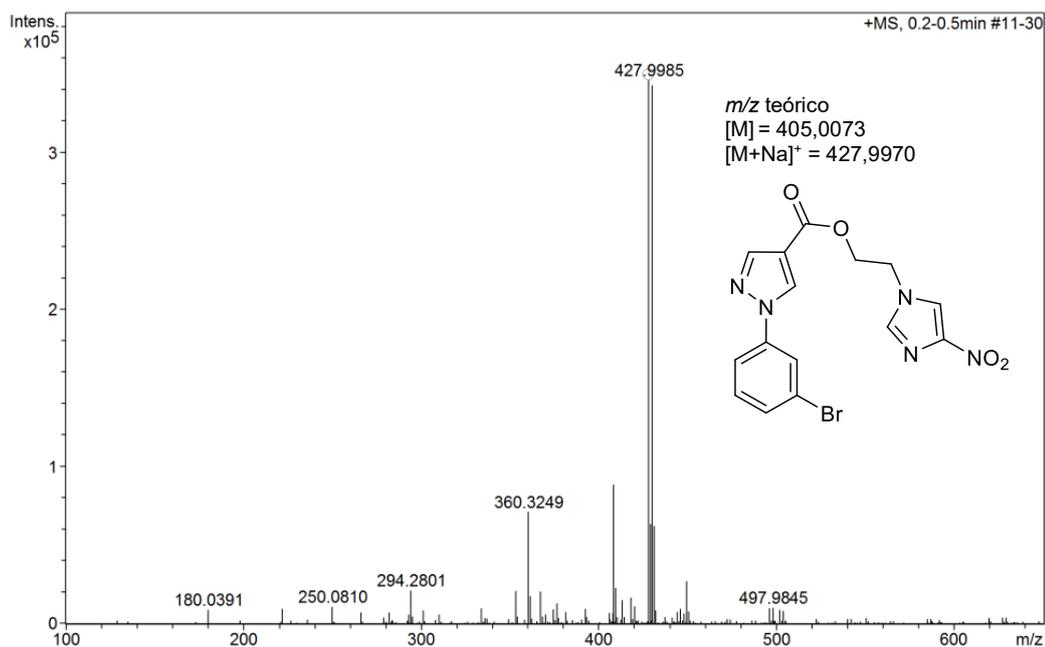
APÊNDICE L – Espectros de massas de alta resolução dos derivados 3(a-j).

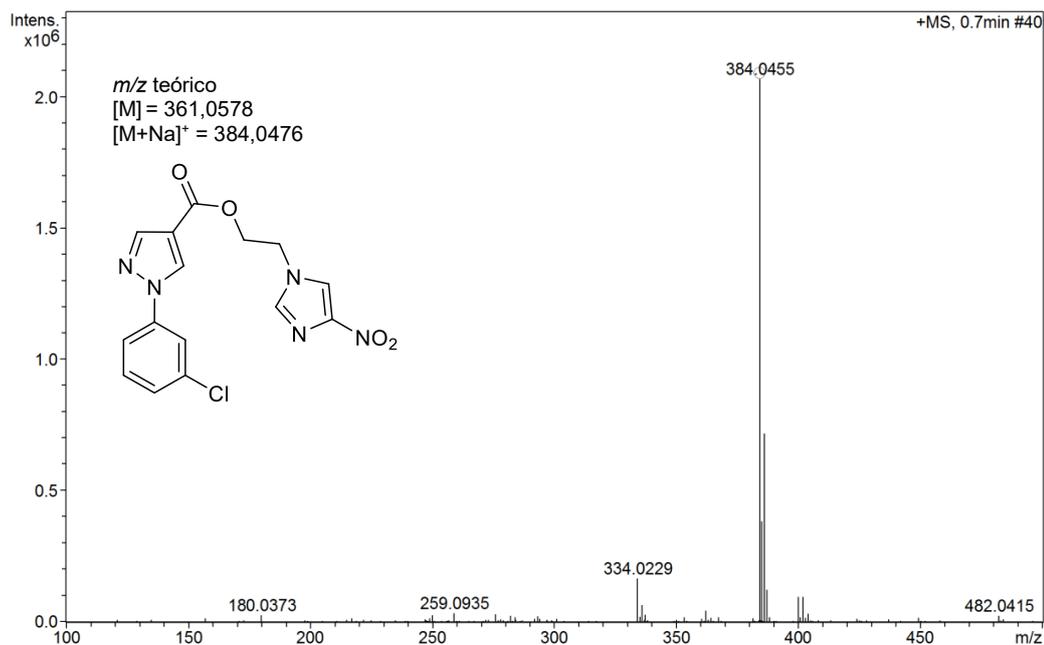
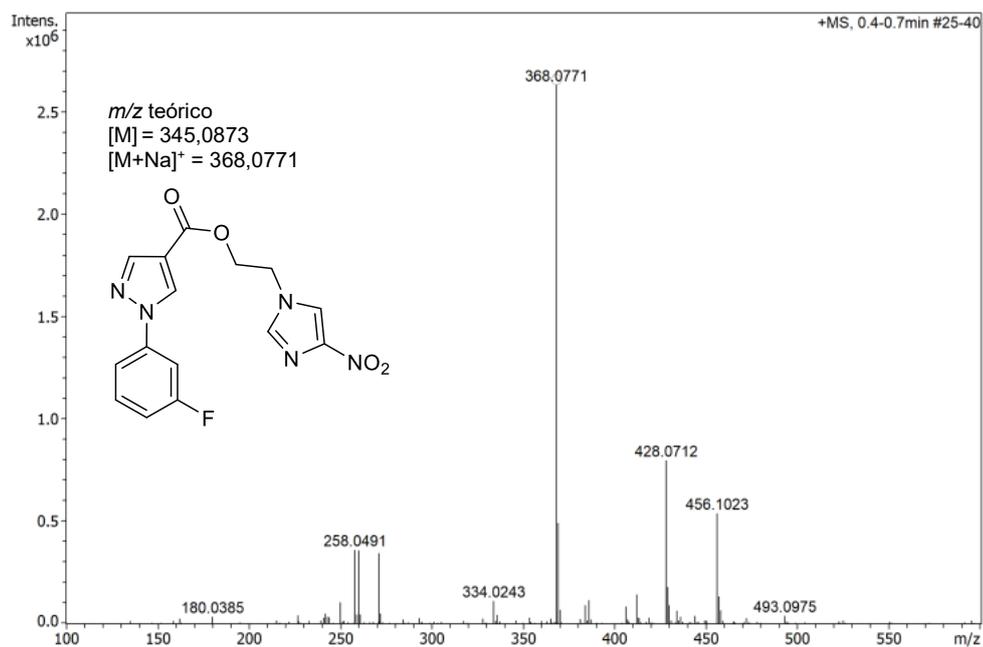
Espectro 54. Espectro de massas de alta resolução do derivado 3a.

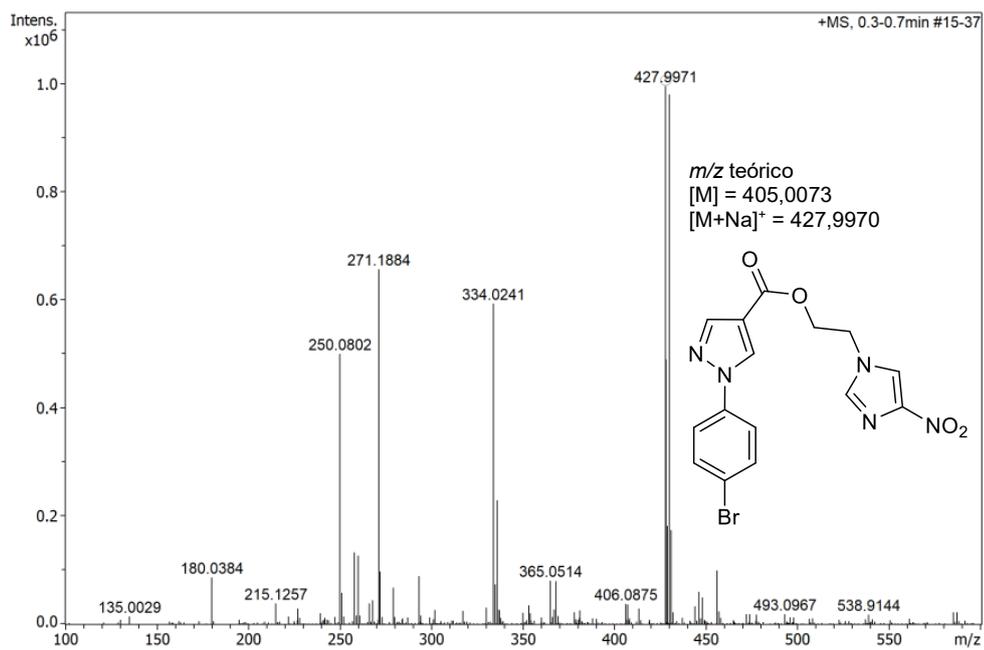
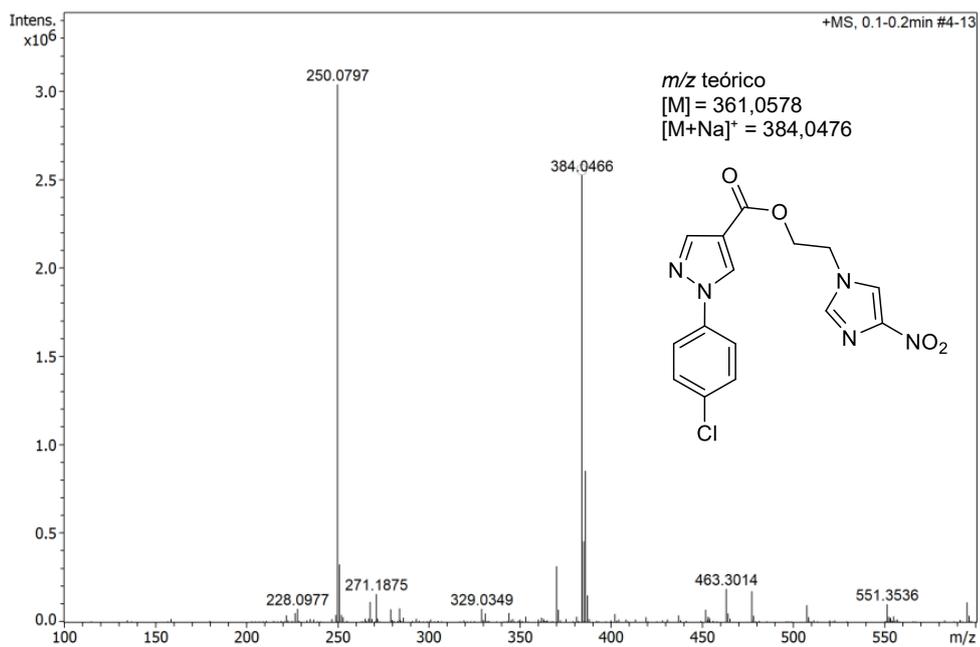


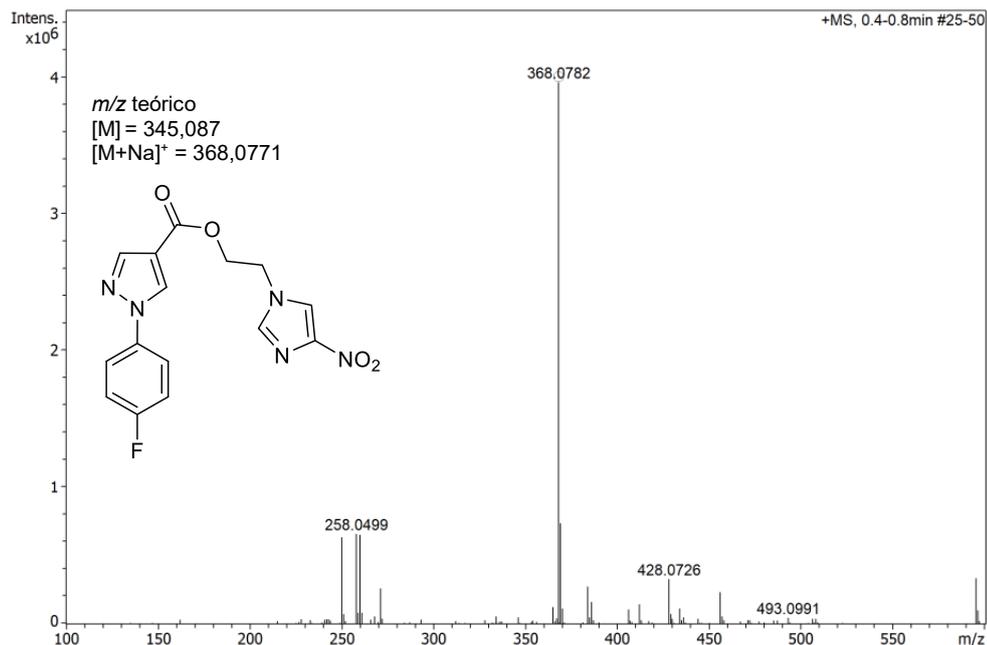
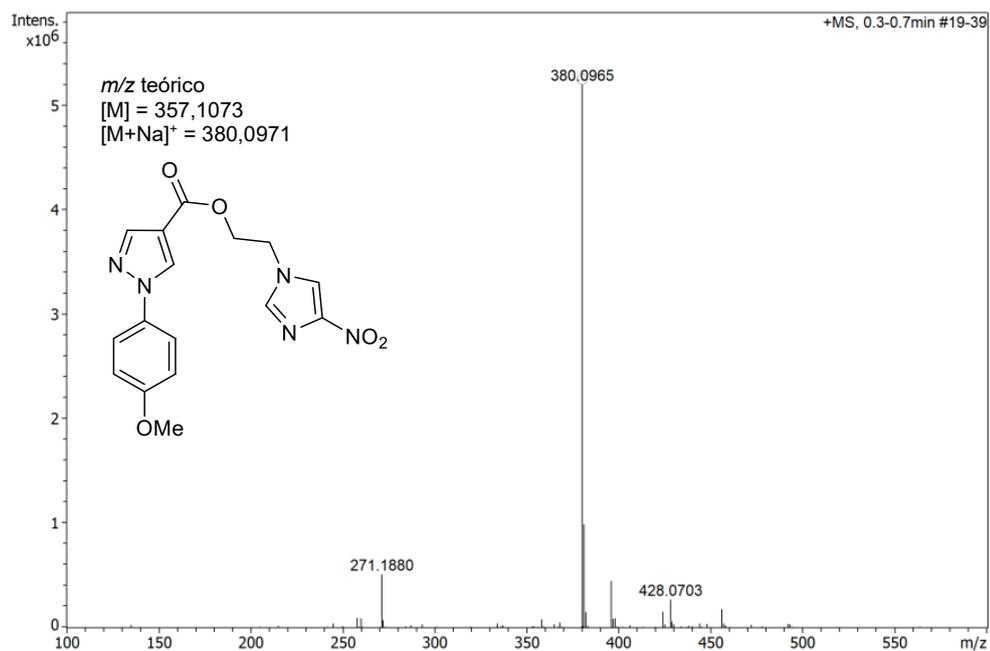
Espectro 55. Espectro de massas de alta resolução do derivado 3b.



Espectro 56. Espectro de massas de alta resolução do derivado **3c**.**Espectro 57.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **3d**.

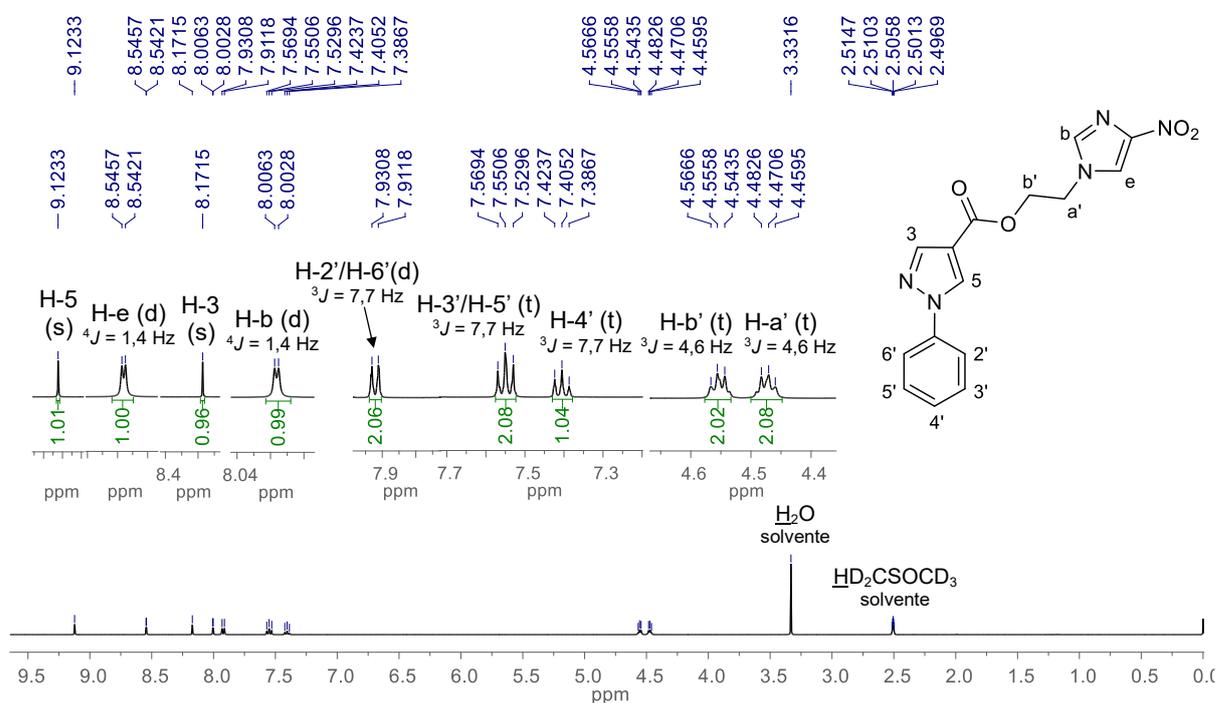
Espectro 58. Espectro de massas de alta resolução do derivado **3e**.**Espectro 59.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **3f**.

Espectro 60. Espectro de massas de alta resolução do derivado **3g**.**Espectro 61.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **3h**.

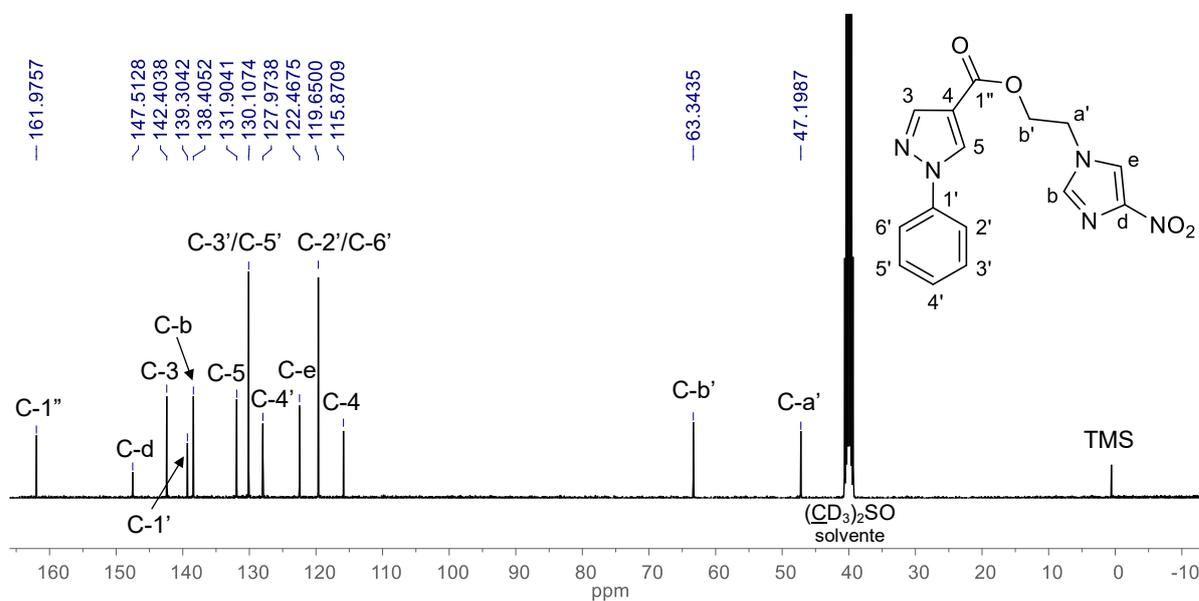
Espectro 62. Espectro de massas de alta resolução do derivado **3i**.**Espectro 63.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **3j**.

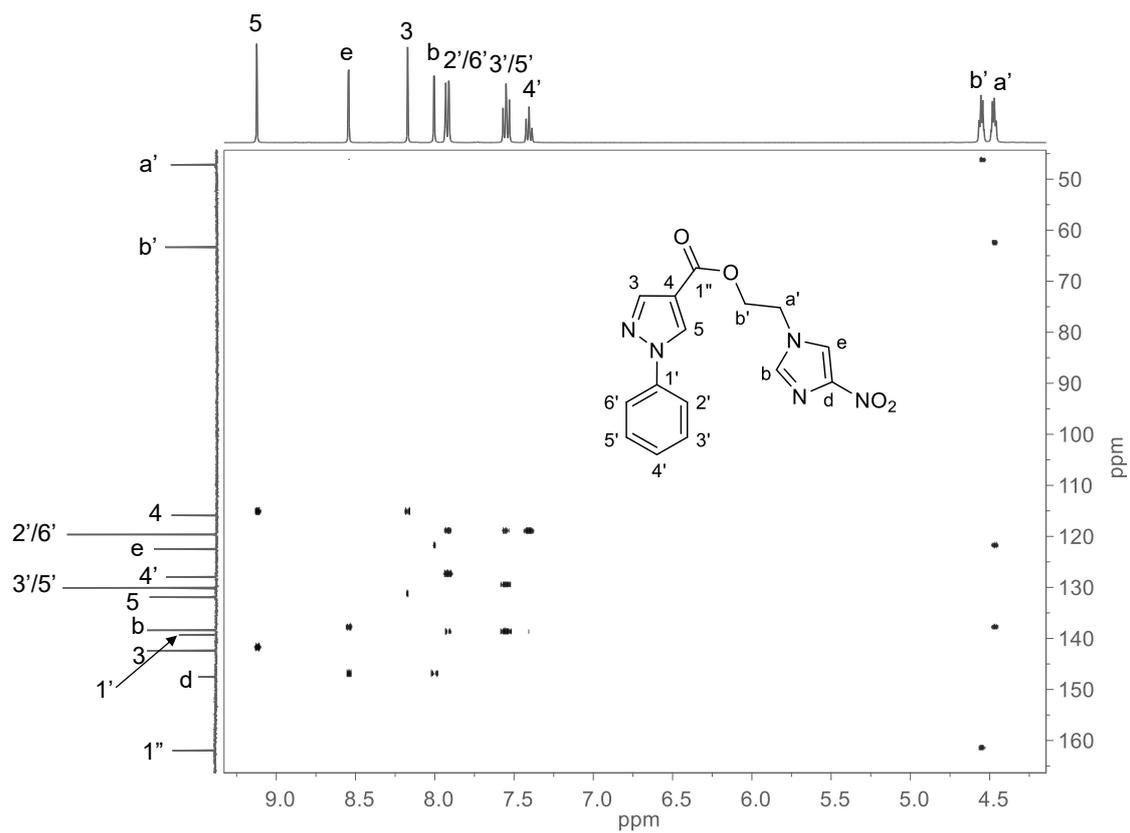
APÊNDICE M – Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 3(a-j)

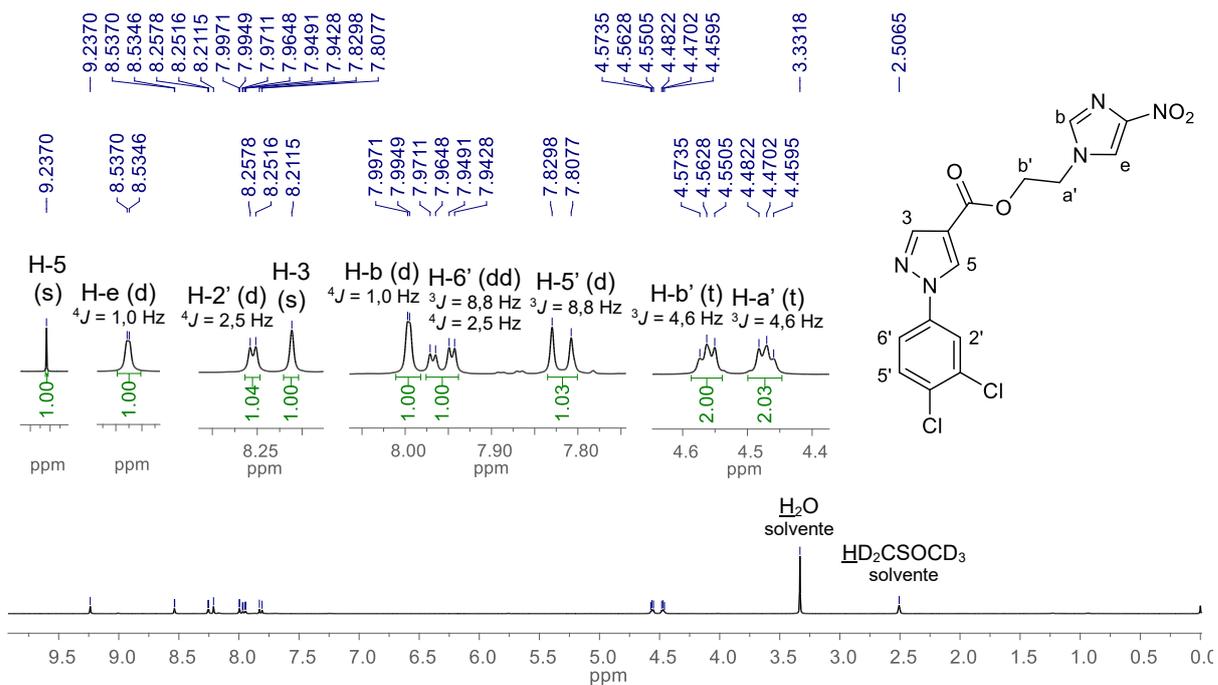
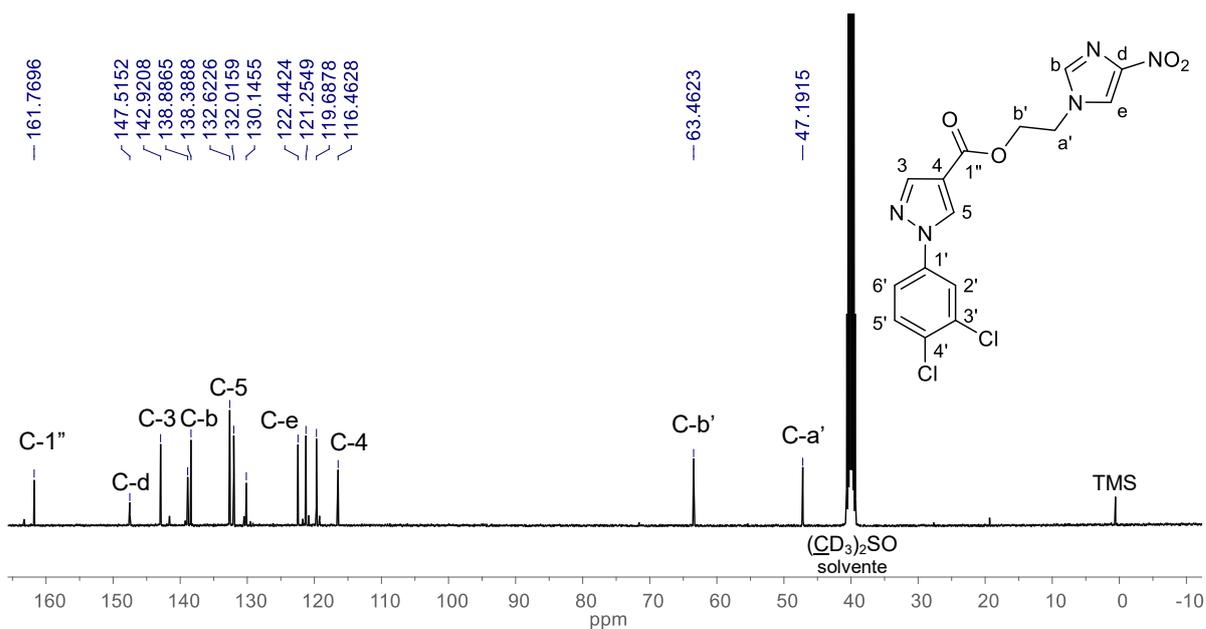
Espectro 64. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 3a.

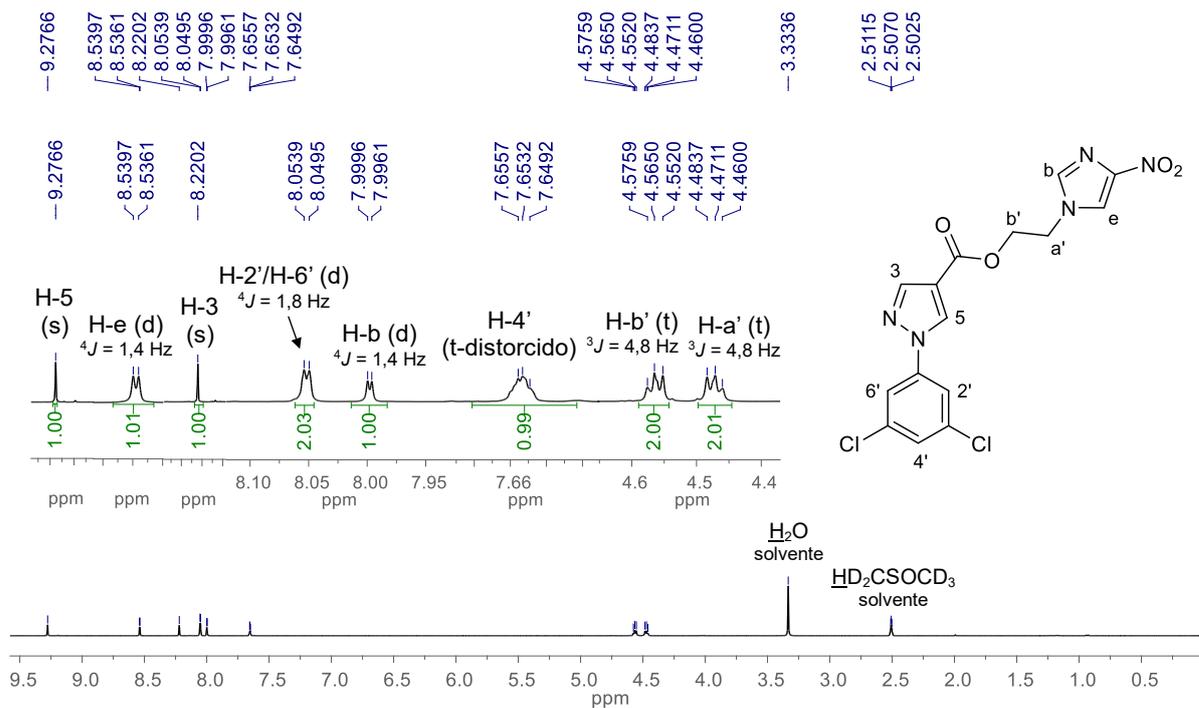
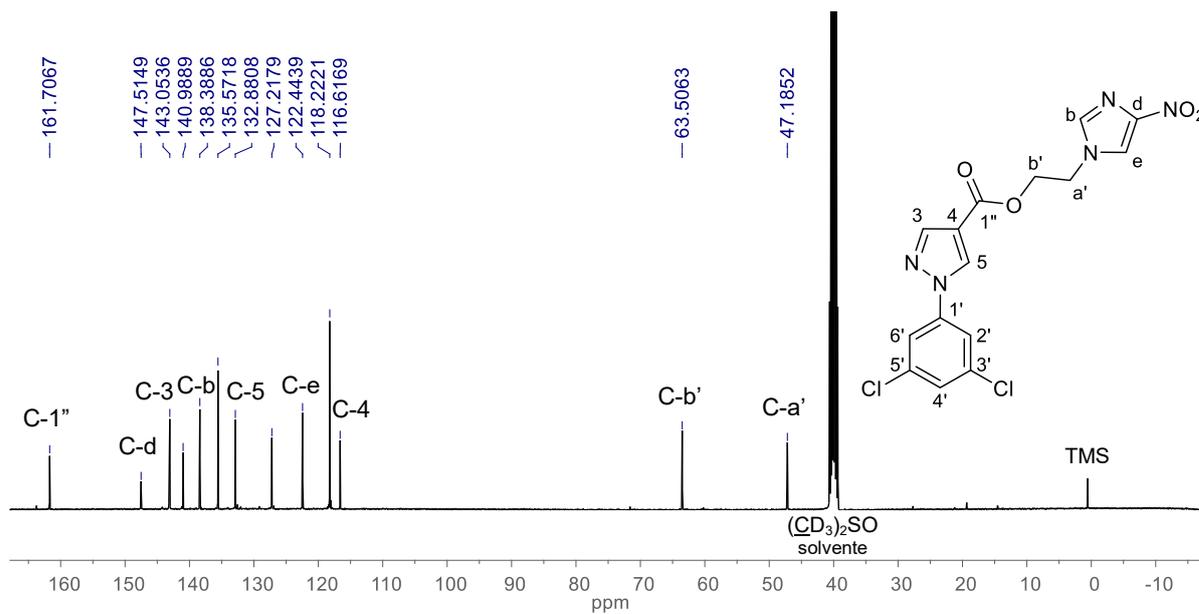


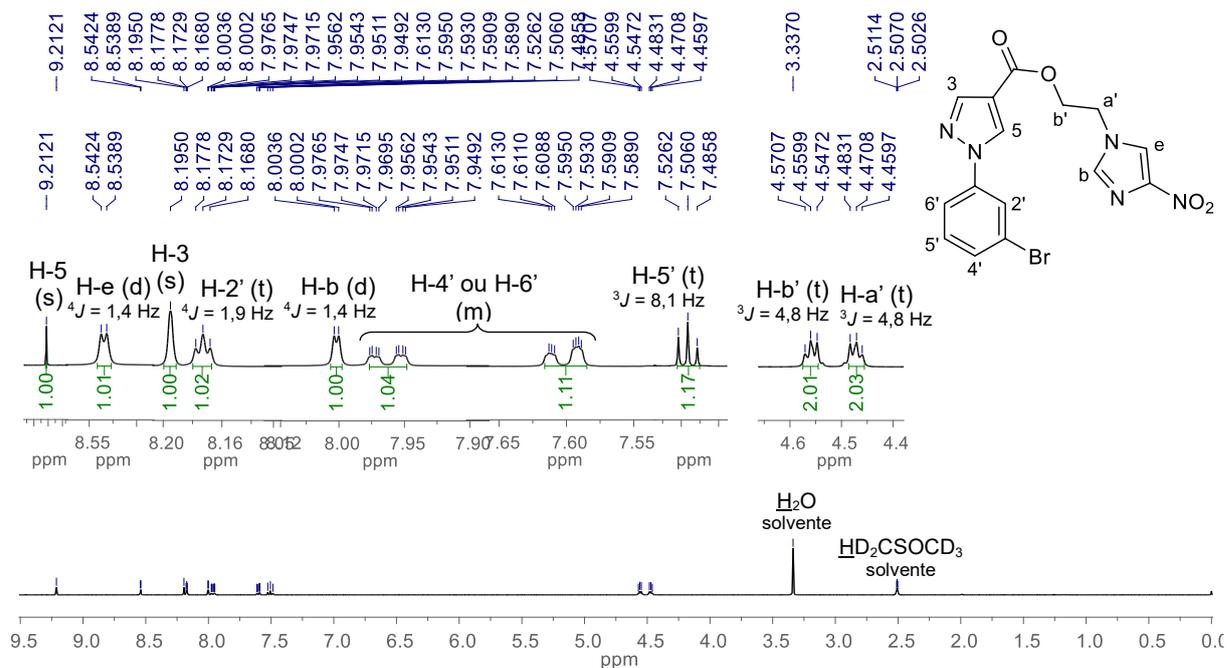
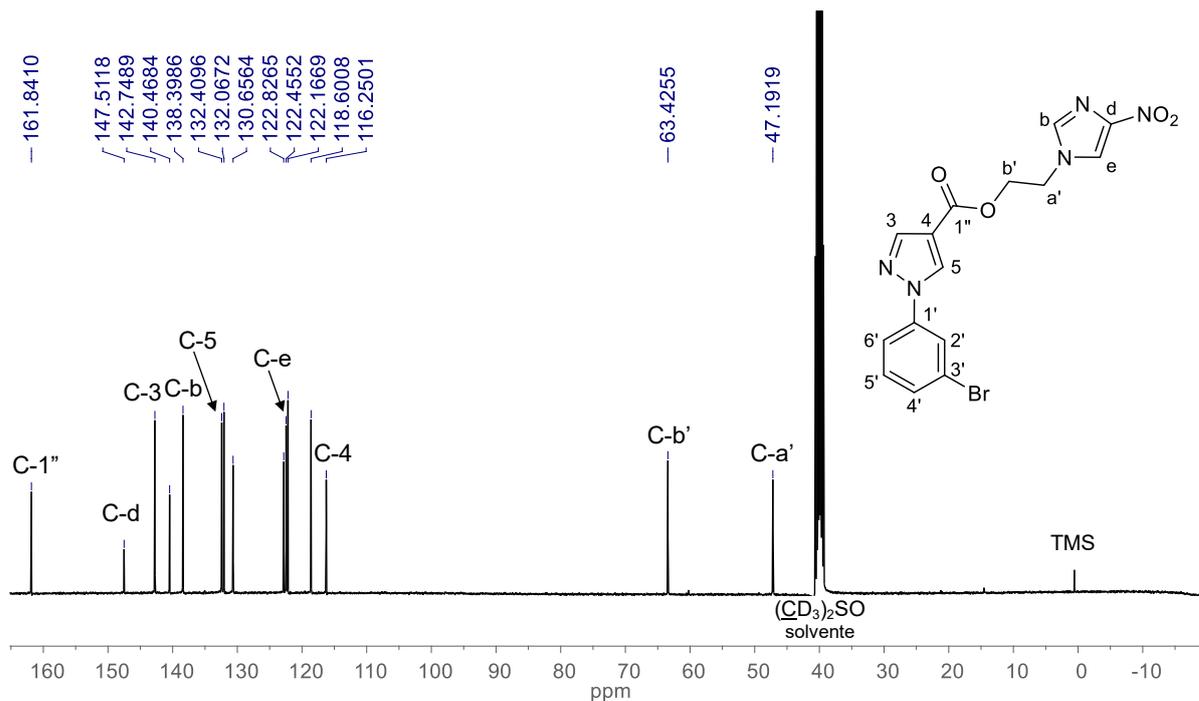
Espectro 65. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 3a.

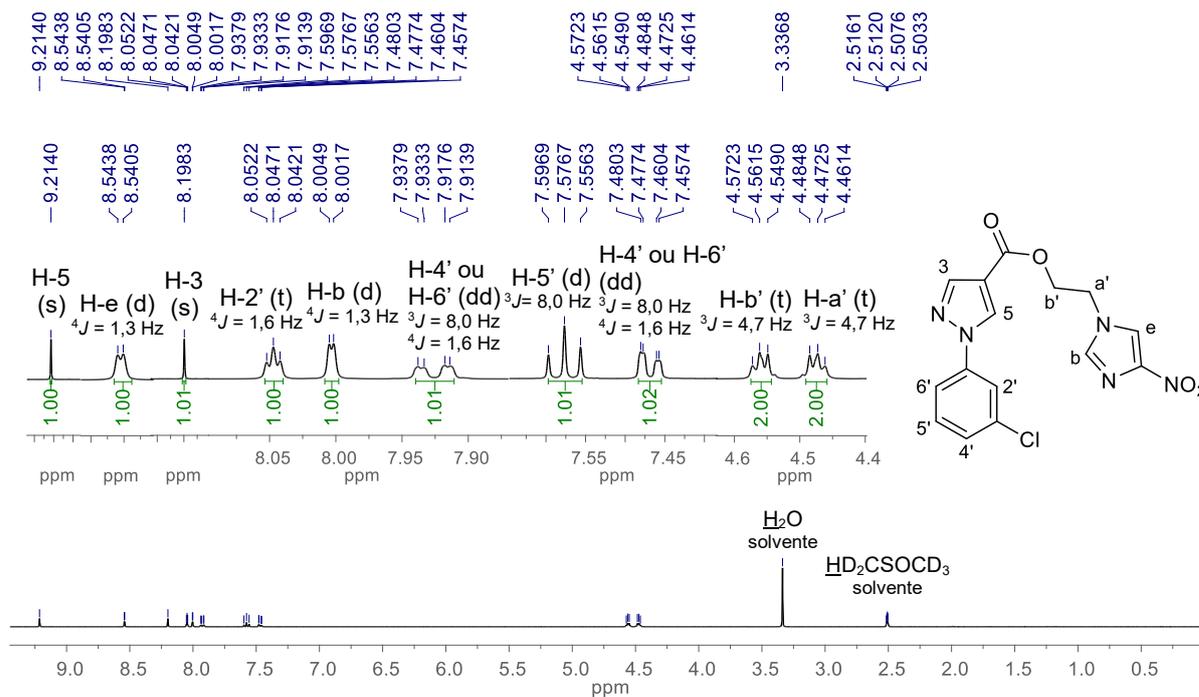
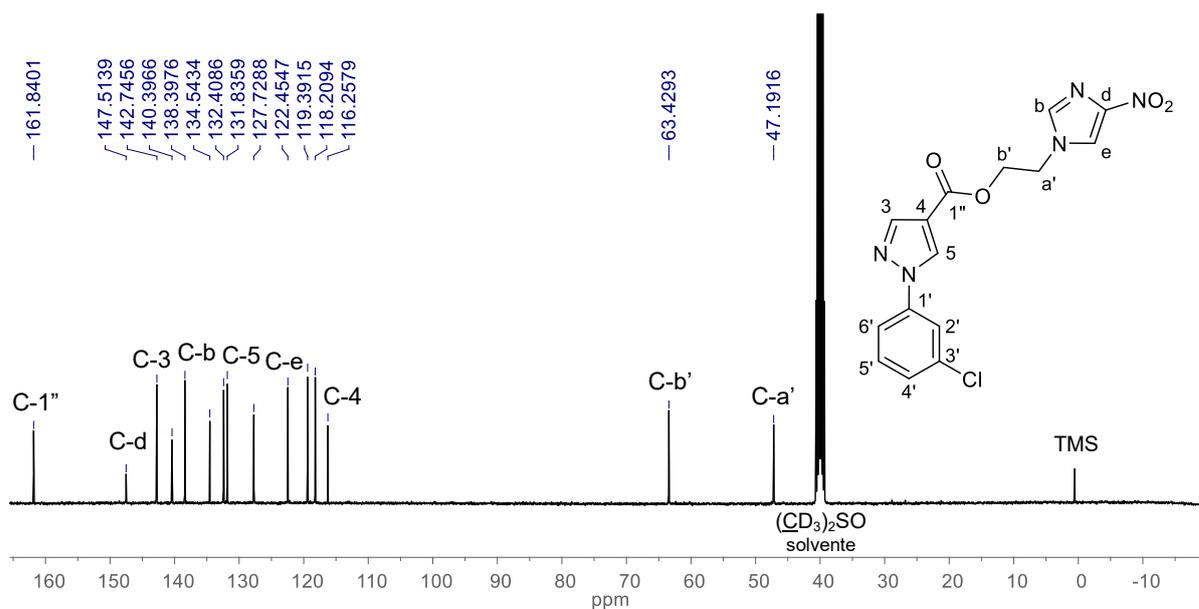


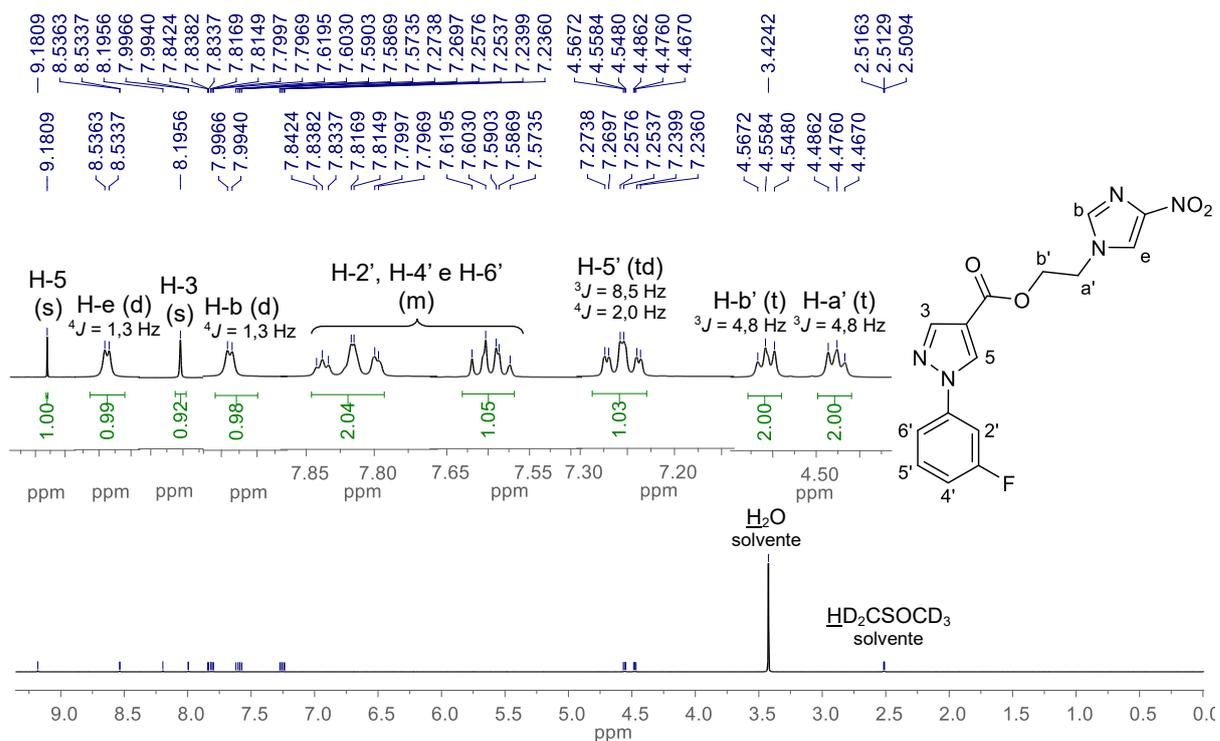
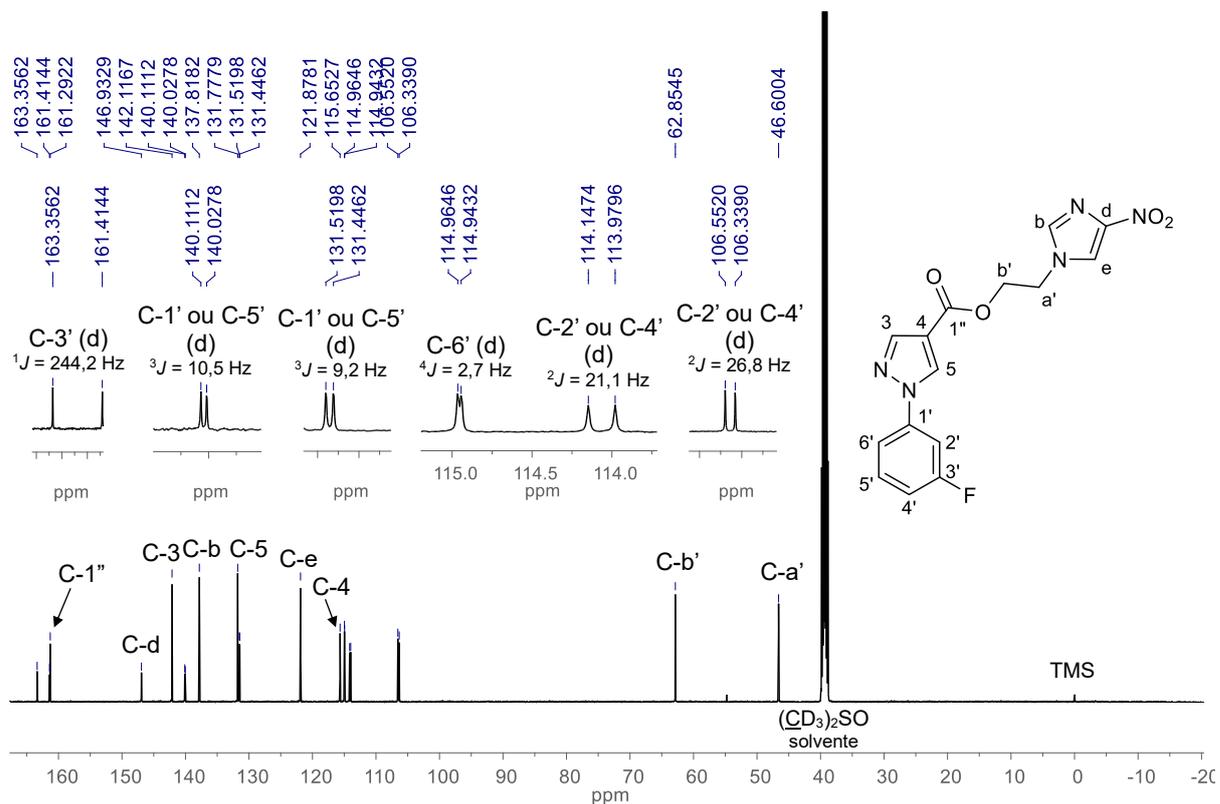
Espectro 66. Mapa de correlação HMBC completo de **3a**.

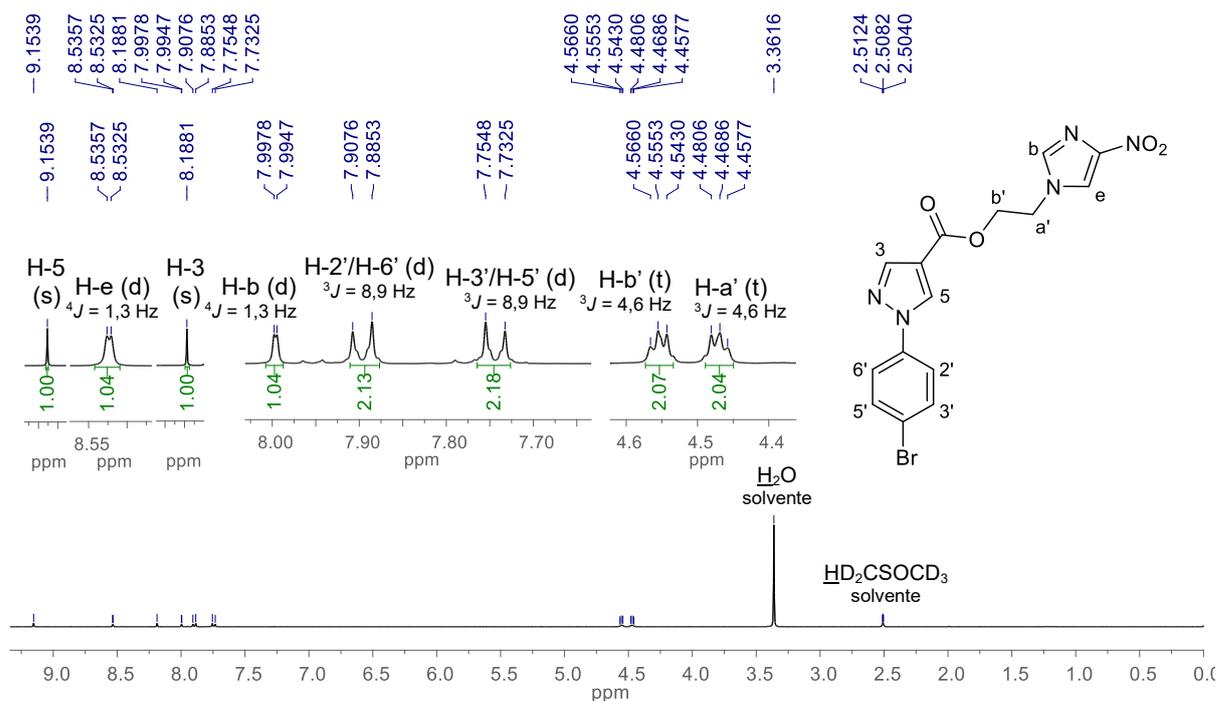
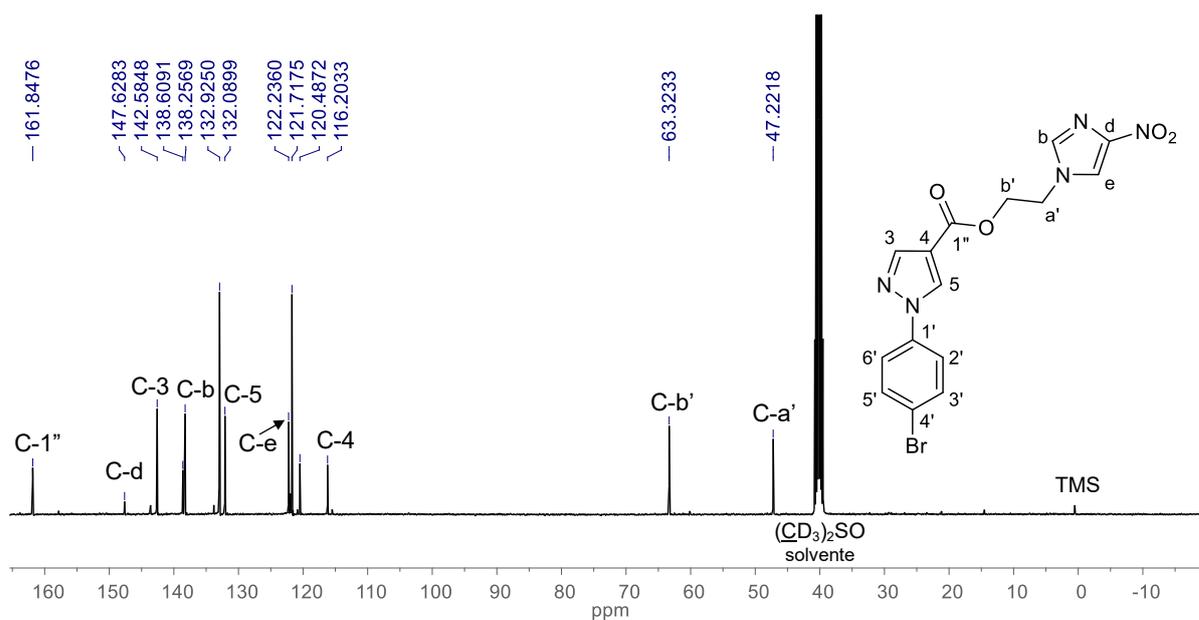
Espectro 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3b**.**Espectro 68.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3b**.

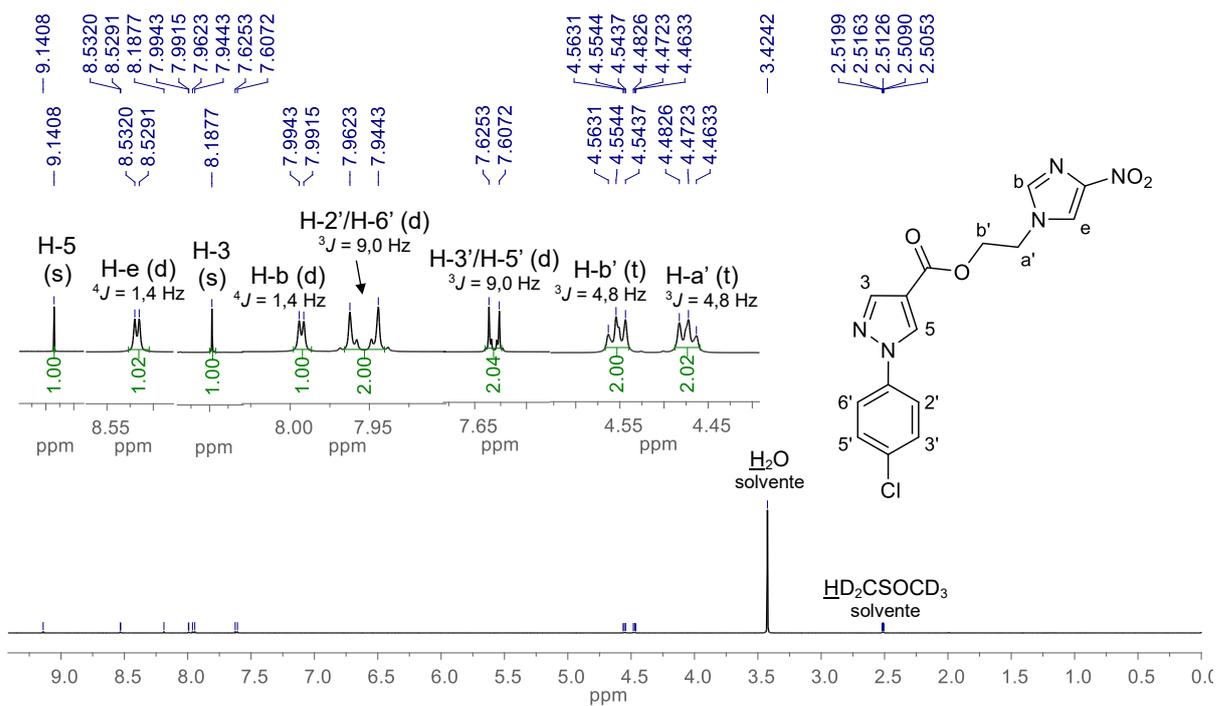
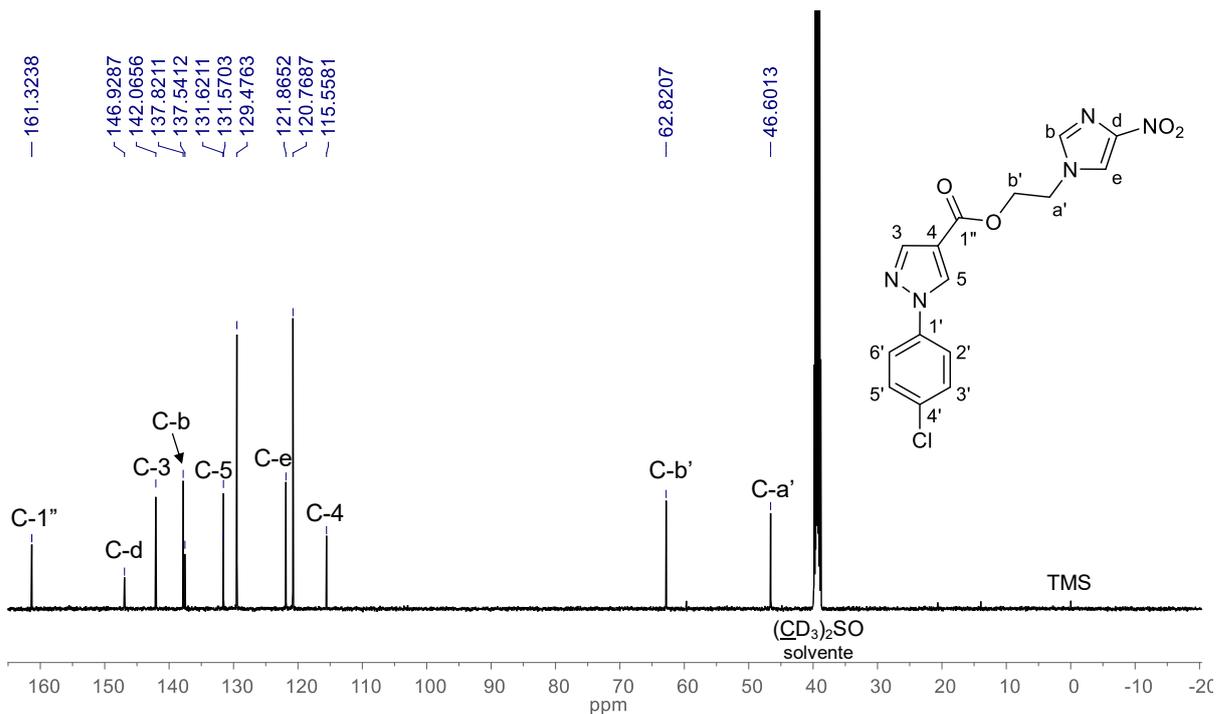
Espectro 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3c**.**Espectro 70.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3c**.

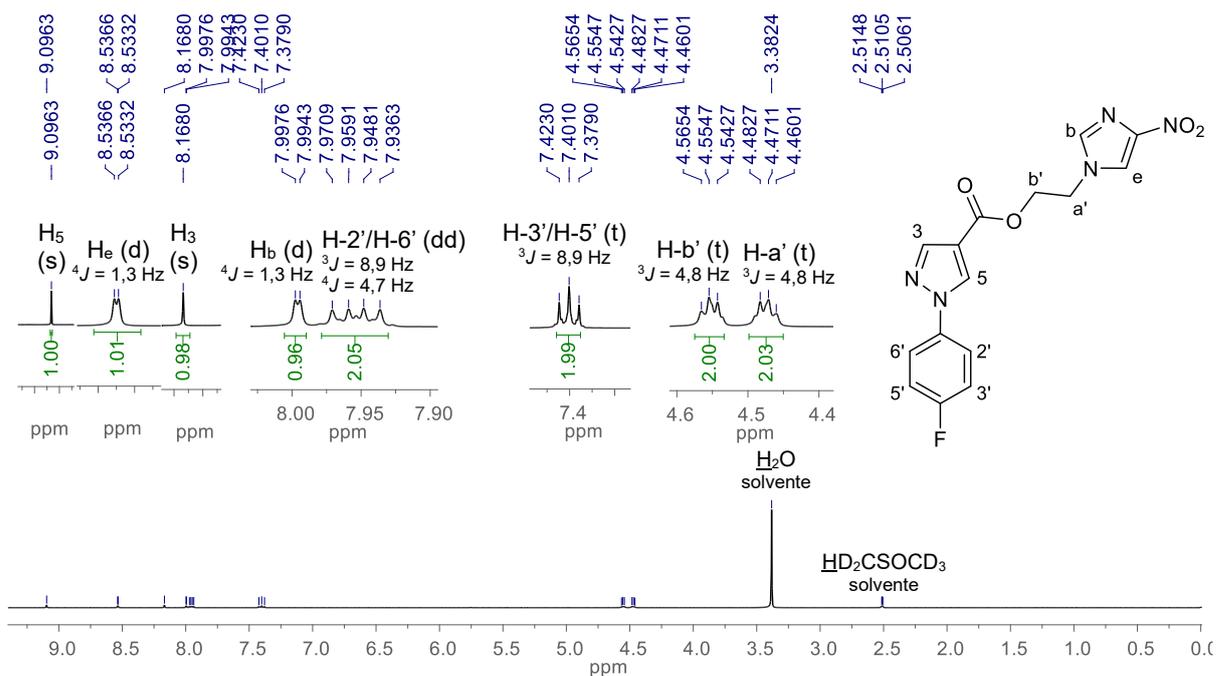
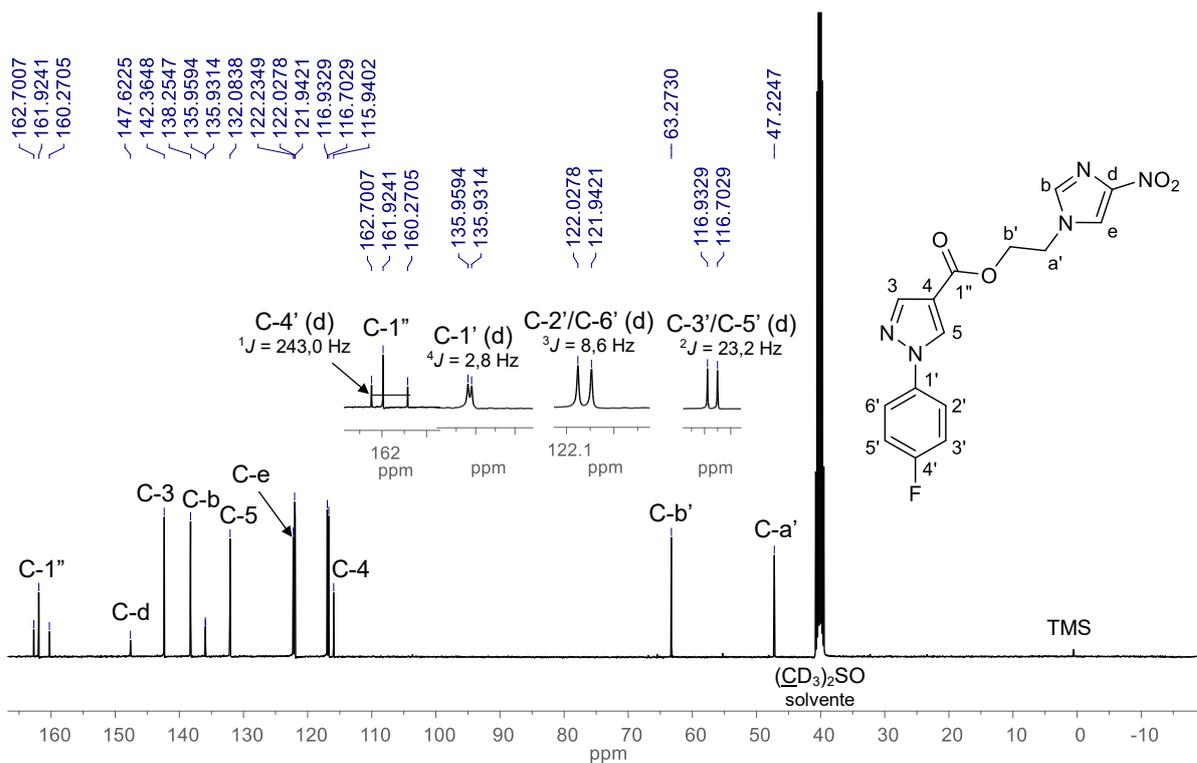
Espectro 71. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3d**.**Espectro 72.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3d**.

Espectro 73. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **3e**.**Espectro 74.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **3e**.

Espectro 75. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3f**.**Espectro 76.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3f**.

Espectro 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3g**.**Espectro 78.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3g**.

Espectro 79. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3h**.**Espectro 80.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3h**.

Espectro 81. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3i**.**Espectro 82.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3i**.

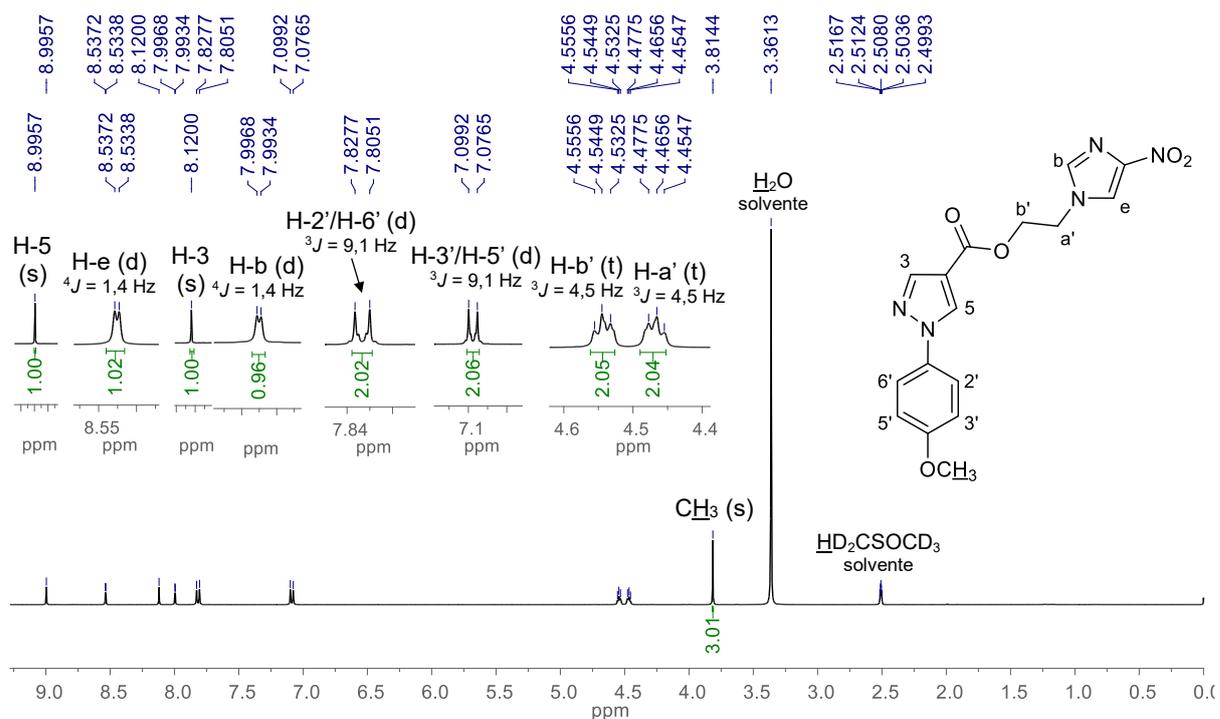
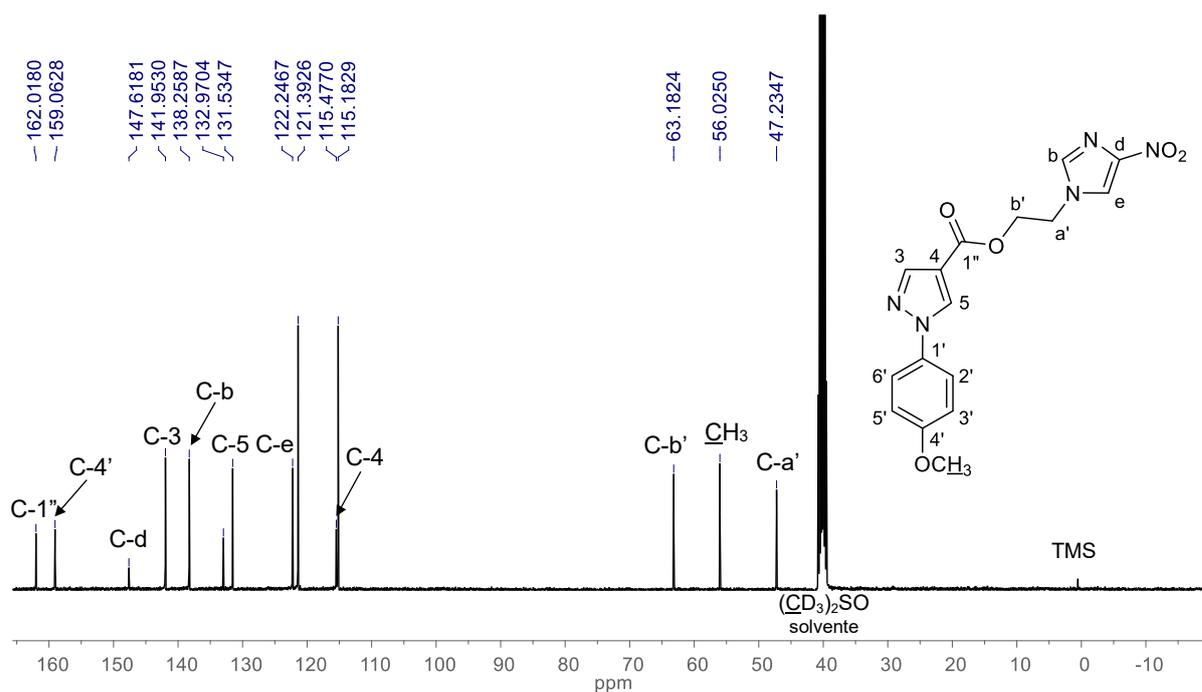
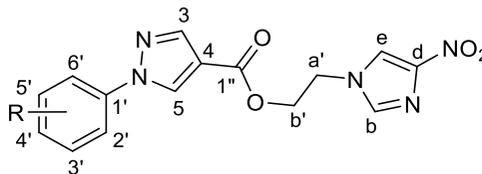
Espectro 83. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3j**.**Espectro 84.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **3j**.

Tabela 3. Dados das análises de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) dos derivados **3(a-j)**.

^1H	δ ppm (multiplicidade; J Hz; integração)									
	3a (R = H)	3b (R = 3,4-diCl)	3c (R = 3,5-diCl)	3d (R = 3-Br)	3e (R = 3-Cl)	3f (R = 3-F)	3g (R = 4-Br)	3h (R = 4-Cl)	3i (R = 4-F)	3j (R = 4-OMe)
b	8,00 (d, 1,4, 1H)	8,00 (d, 1,0, 1H)	8,00 (d, 1,4, 1H)	8,00 (d, 1,4, 1H)	8,00 (d, 1,3, 1H)	8,00 (d, 1,3, 1H)	8,00 (d, 1,3, 1H)	8,00 (d, 1,4, 1H)	8,00 (d, 1,3, 1H)	8,00 (d, 1,4, 1H)
e	8,54 (d, 1,4, 1H)	8,54 (d, 1,0, 1H)	8,54 (d, 1,4, 1H)	8,54 (d, 1,4, 1H)	8,54 (d, 1,3, 1H)	8,53 (d, 1,3, 1H)	8,53 (d, 1,3, 1H)	8,53 (d, 1,4, 1H)	8,53 (d, 1,3, 1H)	8,54 (d, 1,4, 1H)
a'	4,47 (t, 4,6, 2H)	4,47 (t, 4,6, 2H)	4,47 (t, 4,8, 2H)	4,47 (t, 4,8, 2H)	4,47 (t, 4,7, 2H)	4,48 (t, 4,8, 2H)	4,47 (t, 4,6, 2H)	4,47 (t, 4,8, 2H)	4,47 (t, 4,8, 2H)	4,47 (t, 4,5, 2H)
b'	4,56 (t, 4,6, 2H)	4,56 (t; 4,6; 2H)	4,57 (t, 4,8, 2H)	4,56 (t, 4,8, 2H)	4,56 (t, 4,7, 2H)	4,56 (t, 4,8, 2H)	4,55 (t, 4,6, 2H)	4,55 (t, 4,8, 2H)	4,55 (t, 4,8, 2H)	4,54 (t, 4,5, 2H)
3	8,17 (s, 1H)	8,21 (s, 1H)	8,22 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,20 (s, 1H)	8,20 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,17 (s, 1H)	8,12 (s, 1H)
5	9,12 (s, 1H)	9,24 (s, 1H)	9,28 (s, 1H)	9,21 (s, 1H)	9,21 (s, 1H)	9,18 (s, 1H)	9,15 (s, 1H)	9,14 (s, 1H)	9,10 (s, 1H)	9,00 (s, 1H)
2'	7,92 (d, 7,7, 2H)	8,25 (d, 2,5, 1H)	8,05 (d, 1,8, 2H)	8,17 (t, 1,9, 1H)	8,05 (t, 1,6, 1H)	7,80-7,84 (m, 2H) ou 7,57-7,62 (m, 1H)	7,90 (d, 8,9, 2H)	7,95 (d, 9,0, 2H)	7,95 (dd, 8,9; 4,7, 2H)	7,82 (d, 9,1, 2H)
3'	7,55 (t, 7,7, 2H)	-	-	-	-	-	7,74 (d, 8,9, 2H)	7,62 (d, 9,0, 2H)	7,40 (t, 8,9, 2H)	7,09 (d, 9,1, 2H)
4'	7,41 (t, 7,7, 1H)	-	7,65 (t-distorcido, 1H)	7,59-7,61 ou 7,95-7,98 (m, 1H)	7,93 ou 7,47 (dd, 8,0; 1,6, 1H)	7,80-7,84 (m, 2H) ou 7,57-7,62 (m, 1H)	-	-	-	-

Tabela 4. Dados das análises de RMN de ^{13}C (100 ou 125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm) dos derivados **3(a-j)**. ^{13}C 

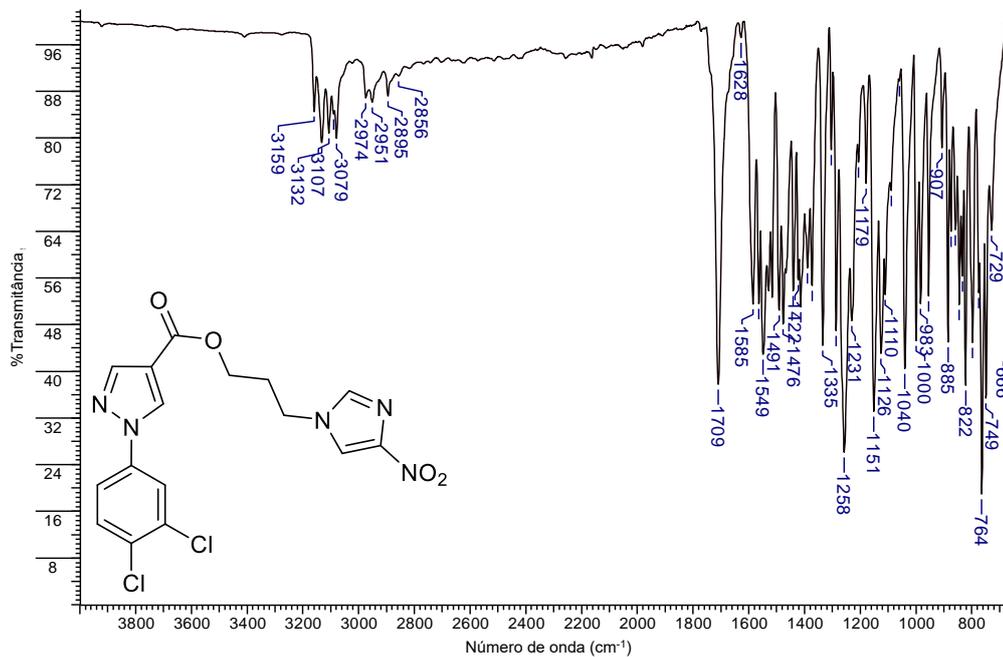
	3a (R = H)	3b (R = 3,4-diCl)	3c (R = 3,5-diCl)	3d (R = 3-Br)	3e (R = 3-Cl)	3f* (R = 3-F)	3g (R = 4-Br)	3h (R = 4-Cl)	3i** (R = 4-F)	3j (R = 4-OMe)
b	138,4	138,4	138,4	138,4	138,4	137,8	138,3	137,8	138,2	138,3
d	147,5	147,5	147,5	147,5	147,5	146,9	147,6	146,9	147,6	147,6
e	122,5	122,4	122,4	122,4	122,4	121,9	122,2	121,9	122,2	122,2
a'	47,2	47,2	47,2	47,2	47,2	46,6	47,2	46,6	47,2	47,2
b'	63,3	63,5	63,5	63,4	63,4	62,8	63,3	62,8	63,3	63,2
3	142,4	142,9	143,0	142,7	142,7	142,1	142,6	142,1	142,4	141,9
4	115,9	116,5	116,6	116,2	116,3	115,6	116,2	115,6	115,9	115,5
5	131,9	132,6	132,9	132,4	131,8	131,8	132,1	131,6	132,0	131,5
1' a 6'	119,6 a 139,3	119,7 a 138,9	118,2 a 141,0	118,6 a 140,5	118,2 a 140,4	106,4 a 162,4	120,5 a 138,6	120,8 a 137,5	116,8 a 161,5	115,2 a 159,1
1''	162,0	161,8	161,7	161,8	161,8	161,3	161,8	161,3	161,9	162,0
OCH_3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56,0

* C-1' a C-6': 162,4 (d, $^1J = 244,2$ Hz); 140,1 (d, $^3J = 10,5$ Hz); 131,5 (d, $^3J = 9,2$ Hz); 114,9 (d, $^4J = 2,7$ Hz); 114,1 (d, $^2J = 21,1$ Hz); 106,4 (d, $^2J = 26,8$ Hz)

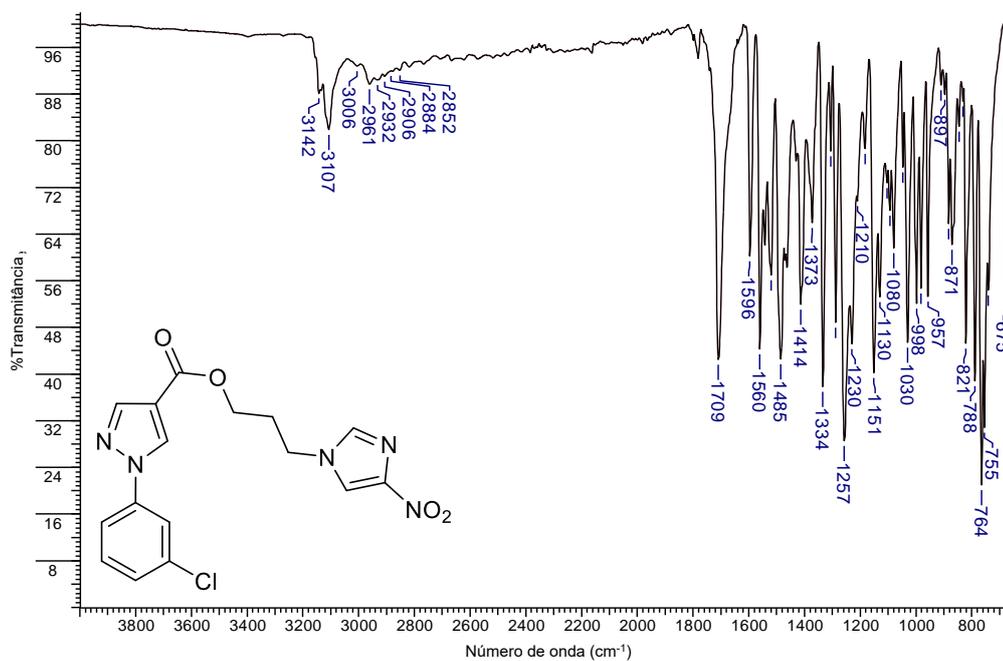
** C-1' a C-6': 161,5 (d, $^1J = 243,0$ Hz); 135,9 (d, $^4J = 2,8$ Hz); 122,0 (d, $^3J = 8,6$ Hz); 116,8 (d, $^2J = 23,2$ Hz)

APÊNDICE N – Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 4(c,e)

Espectro 85. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4c.

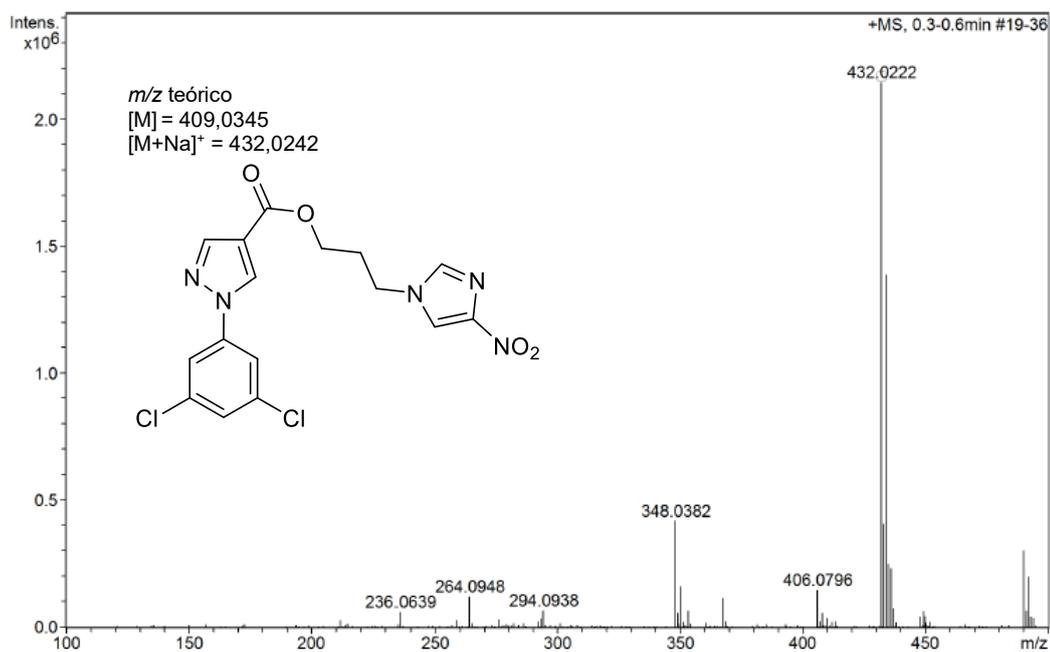


Espectro 86. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4e.

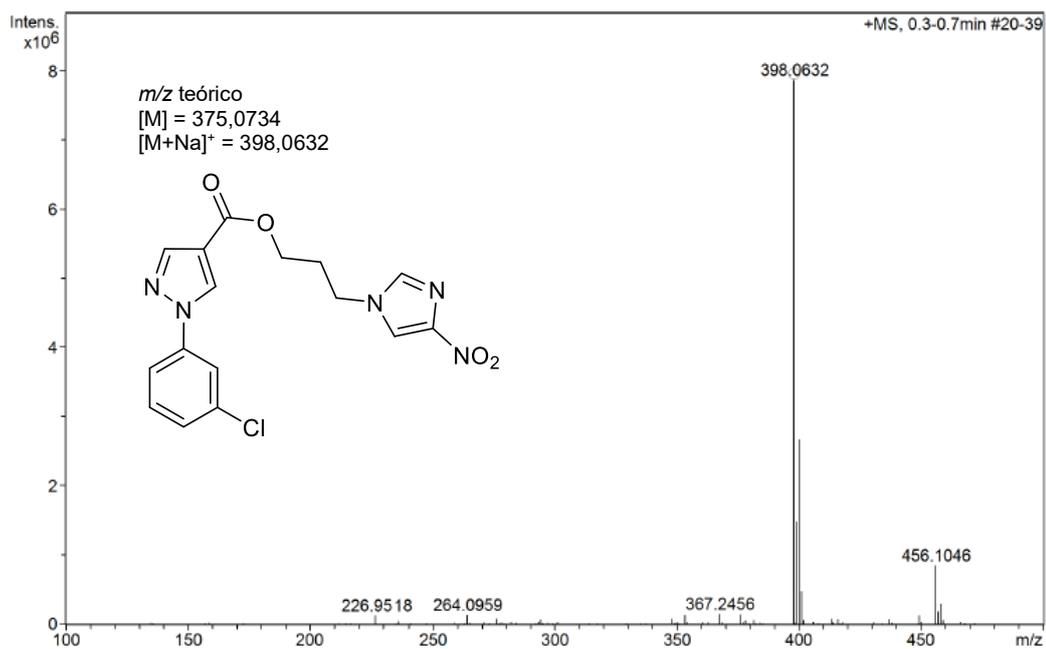


APÊNDICE O - Espectros de massas de alta resolução dos derivados 4(c,e)

Espectro 87. Espectro de massas de alta resolução do derivado 4c.

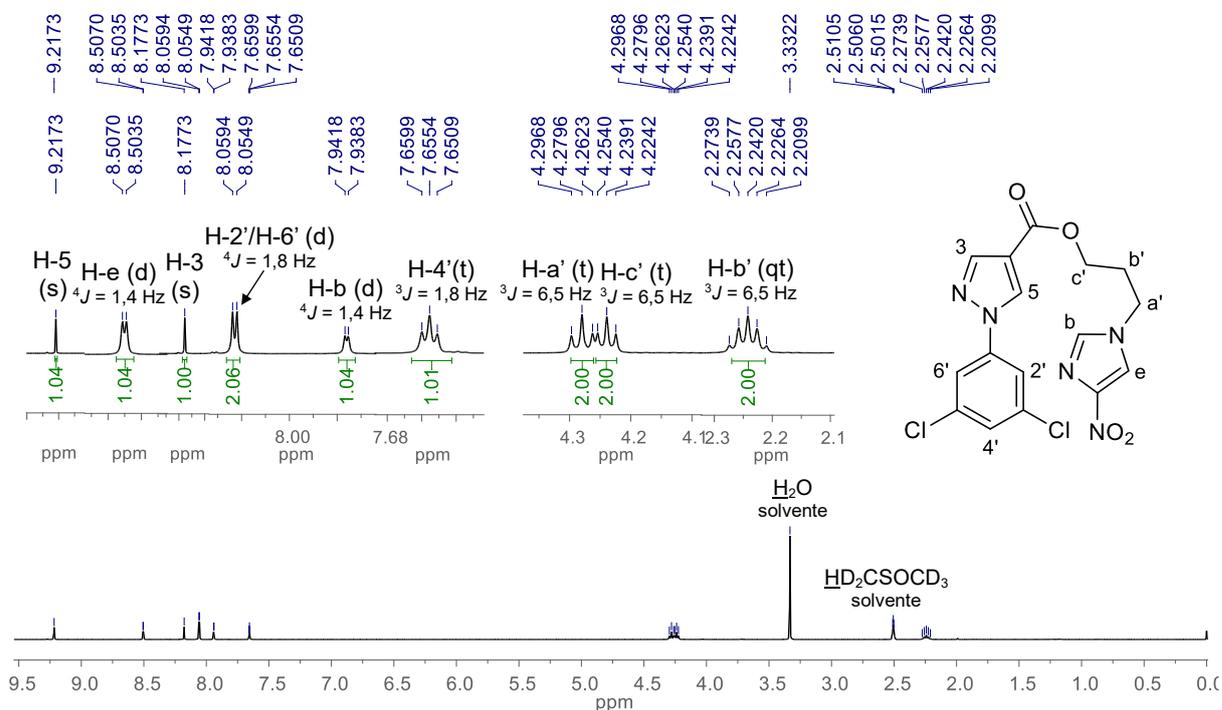


Espectro 88. Espectro de massas de alta resolução do derivado 4e.

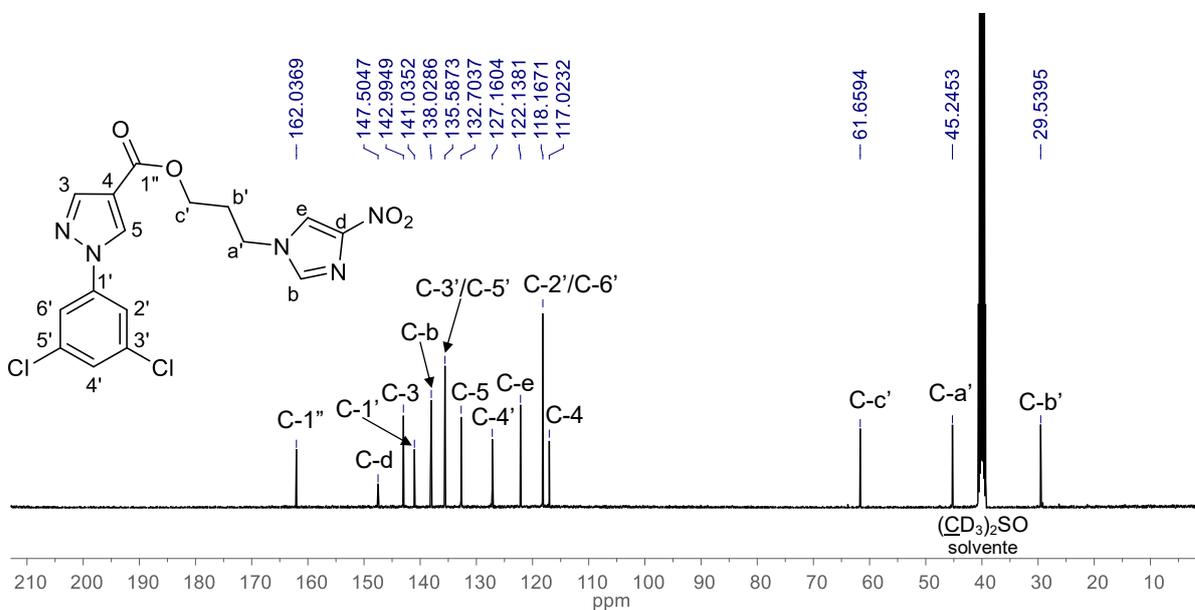


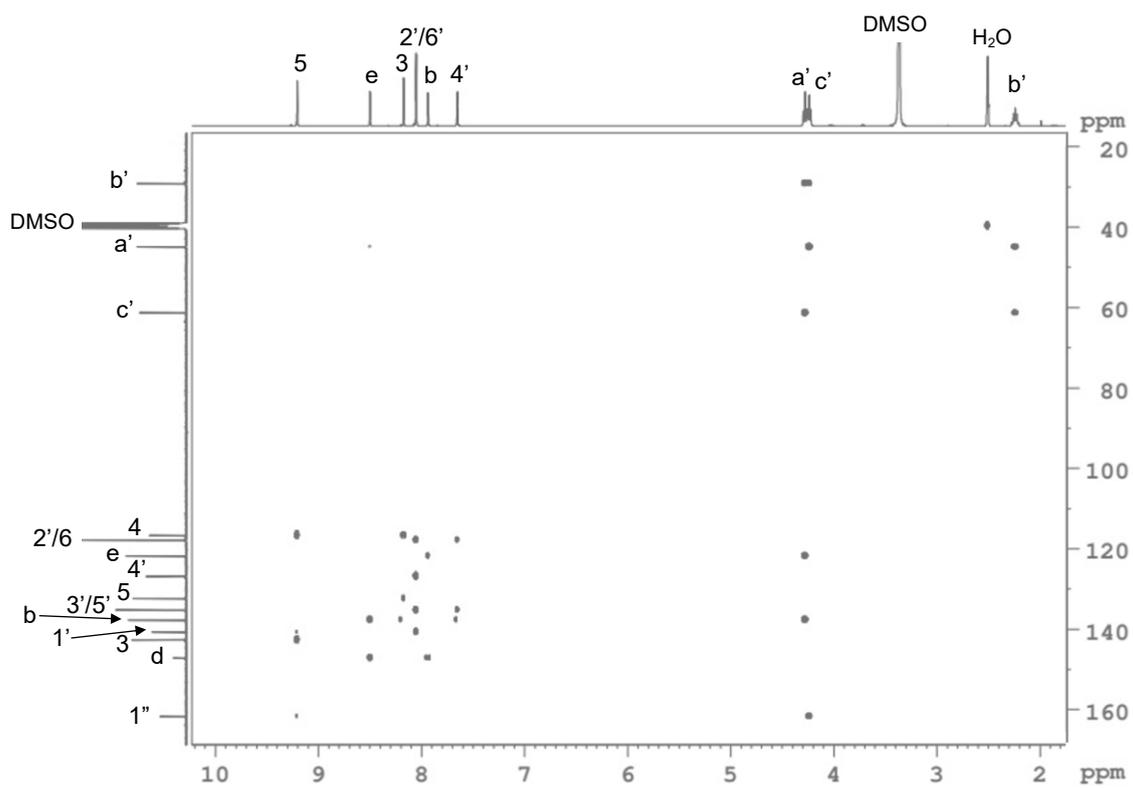
APÊNDICE P - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 4(c,e)

Espectro 89. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 4c.



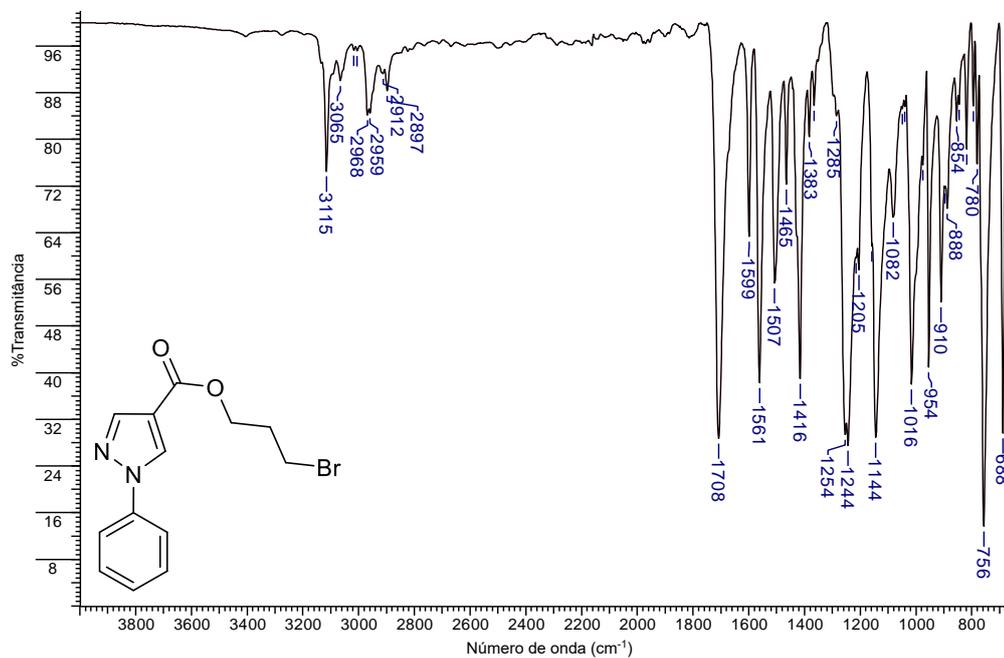
Espectro 90. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 4c.



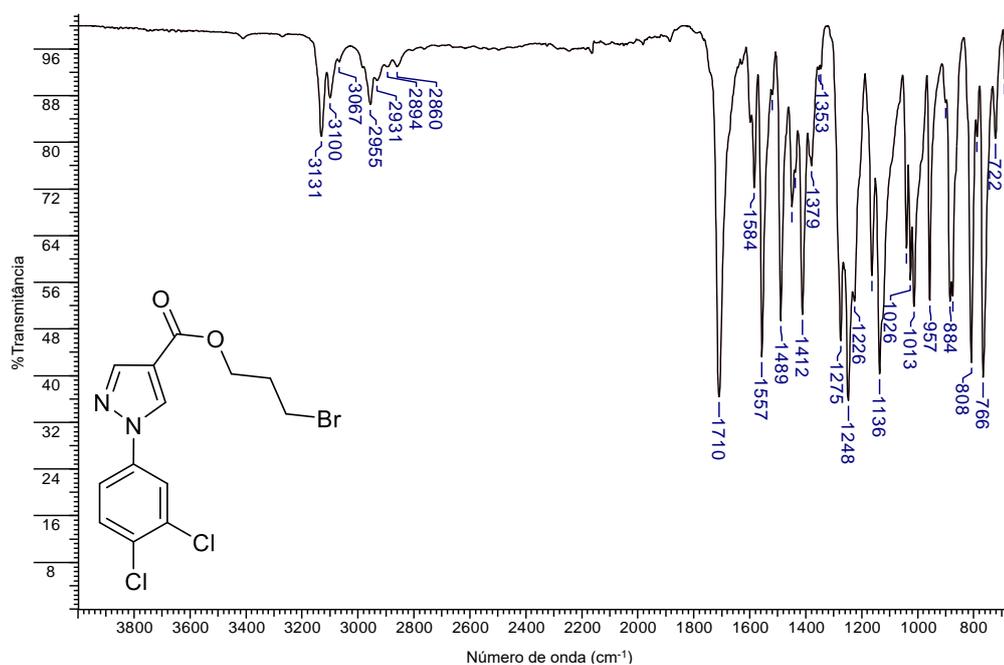
Espectro 91. Mapa de correlação HMBC completo de **4c**.

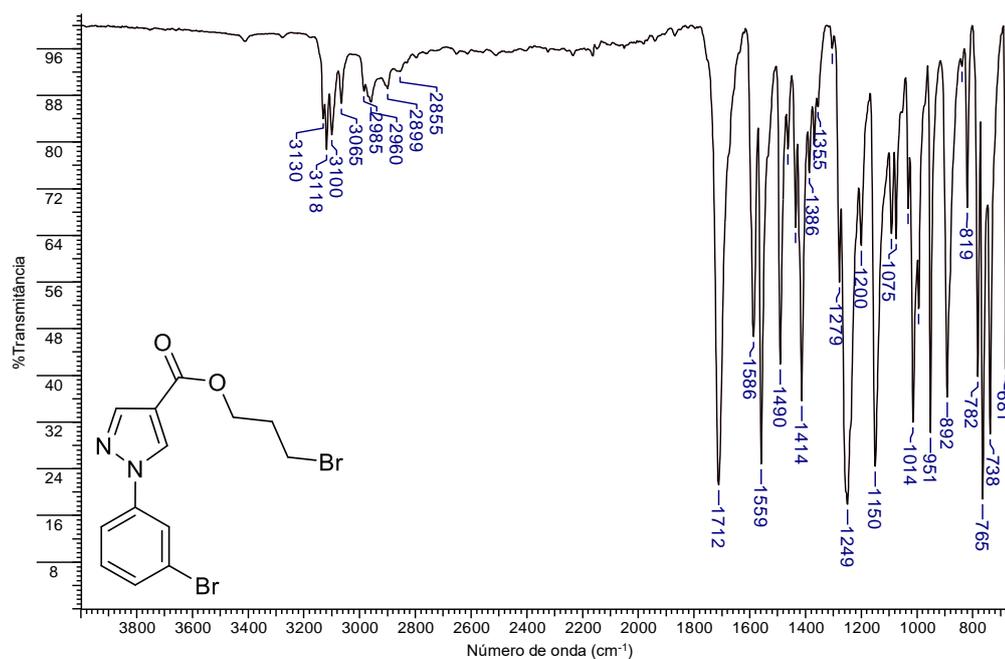
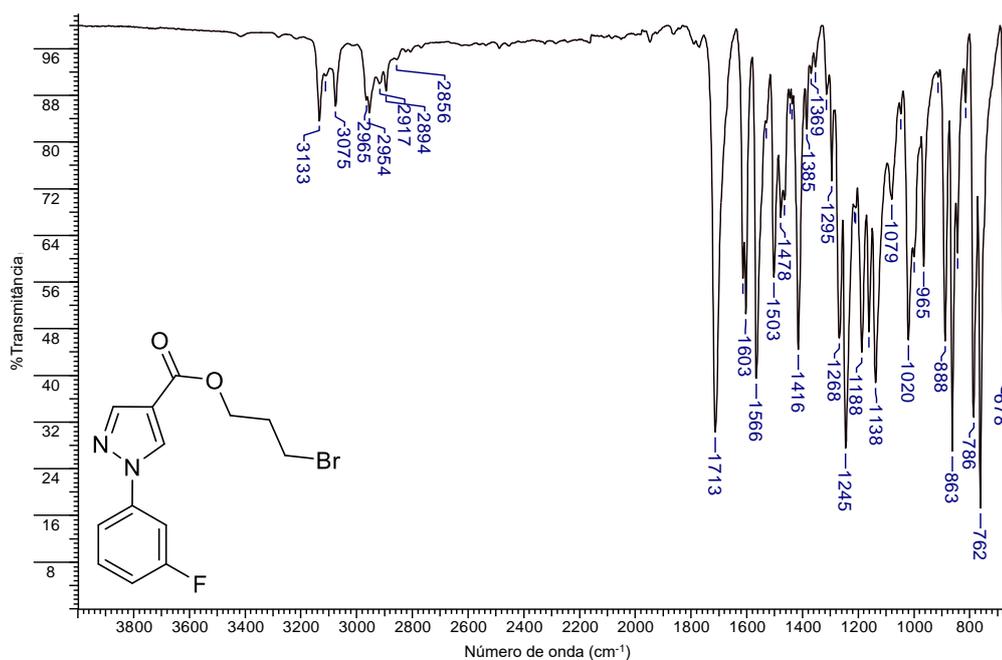
APÊNDICE Q - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 13(a,b,d,f-j)

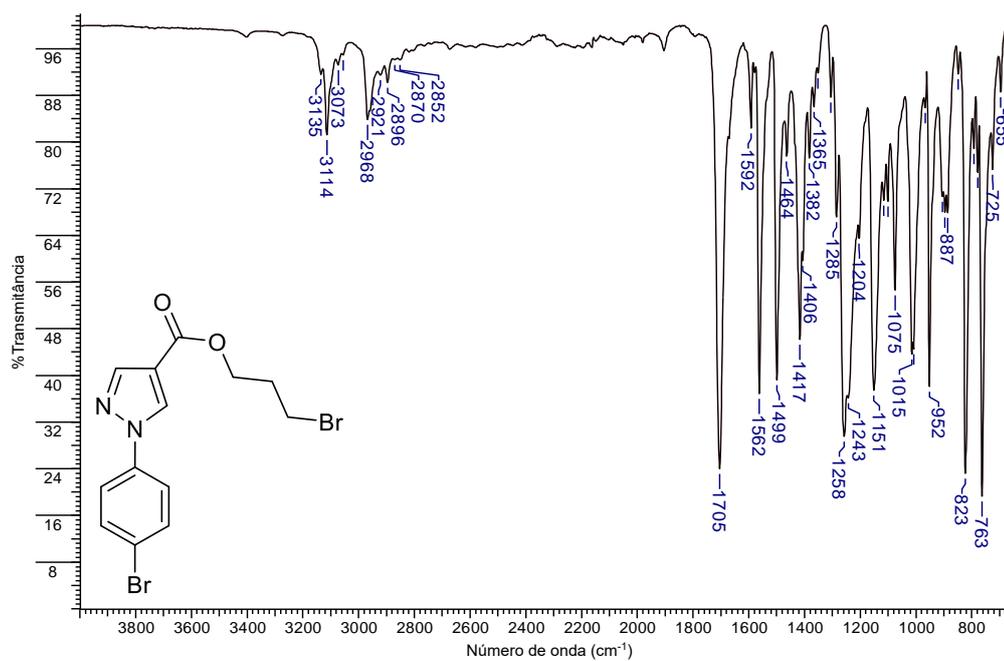
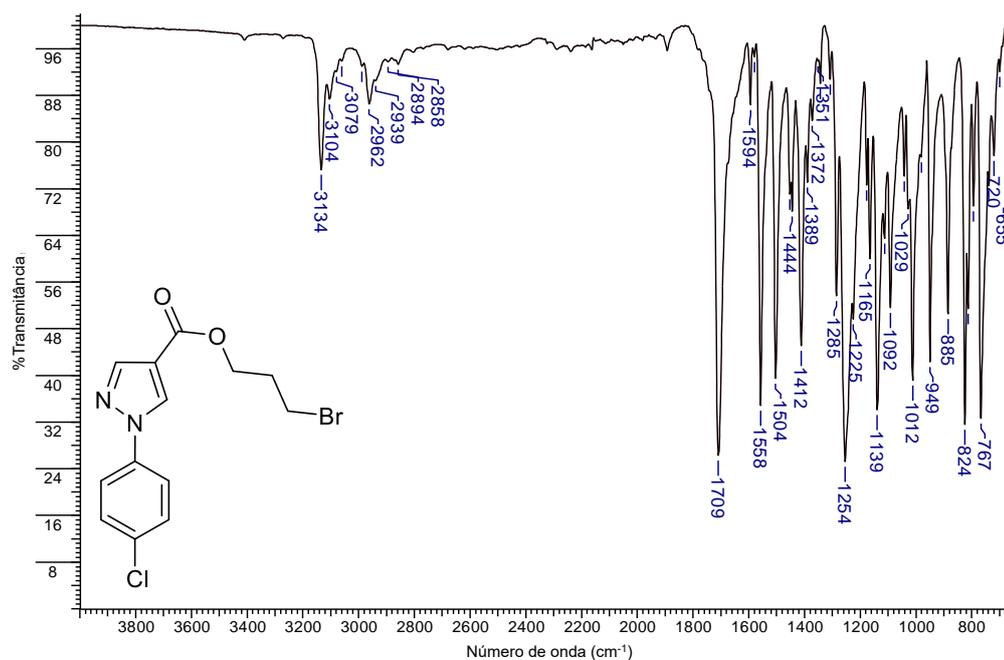
Espectro 94. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13a**.

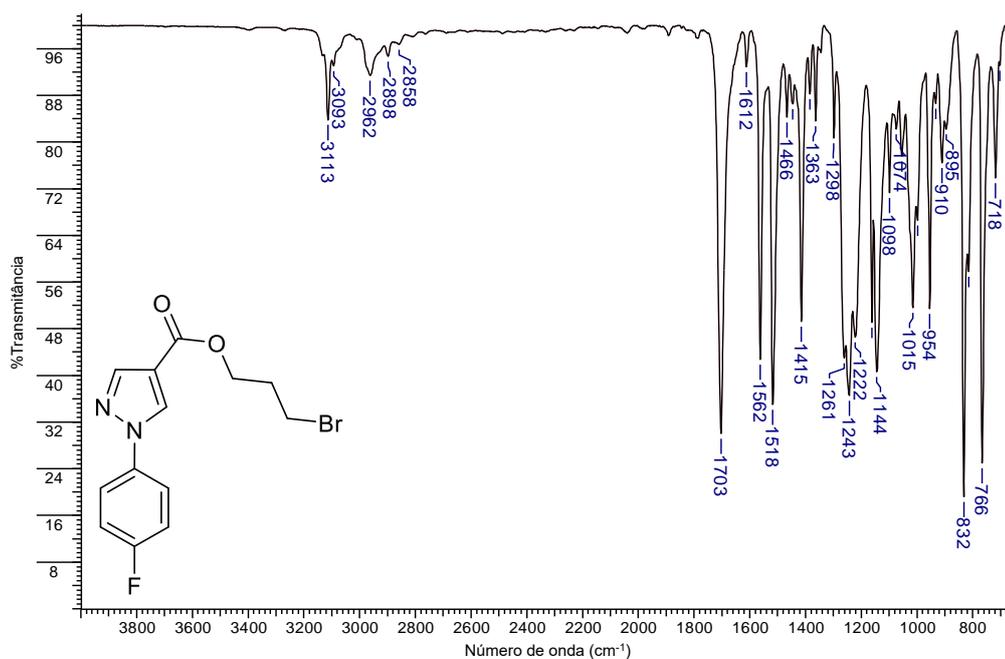
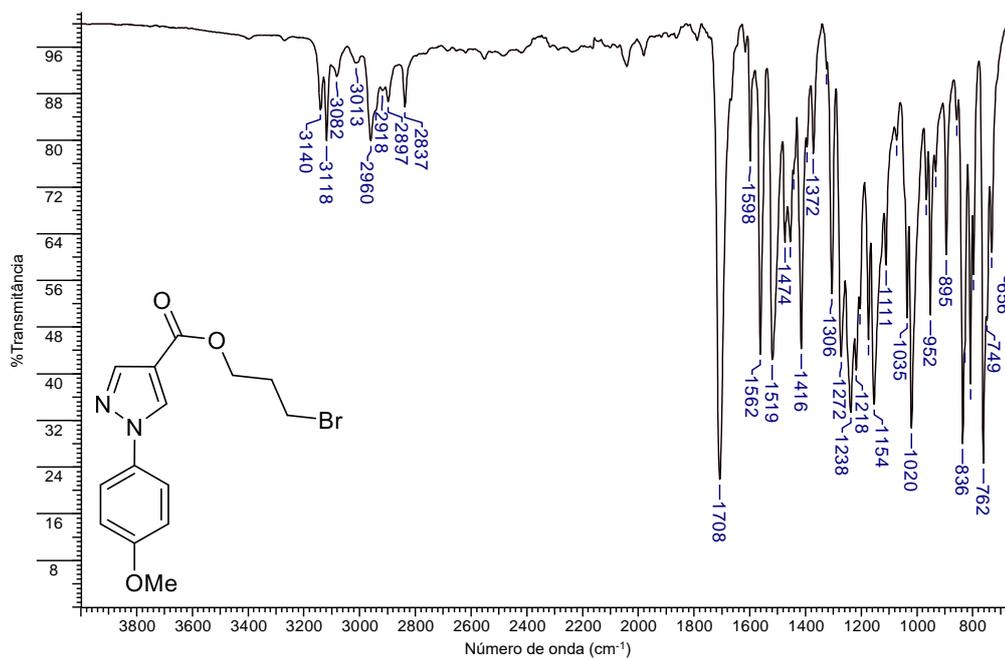


Espectro 95. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13b**.



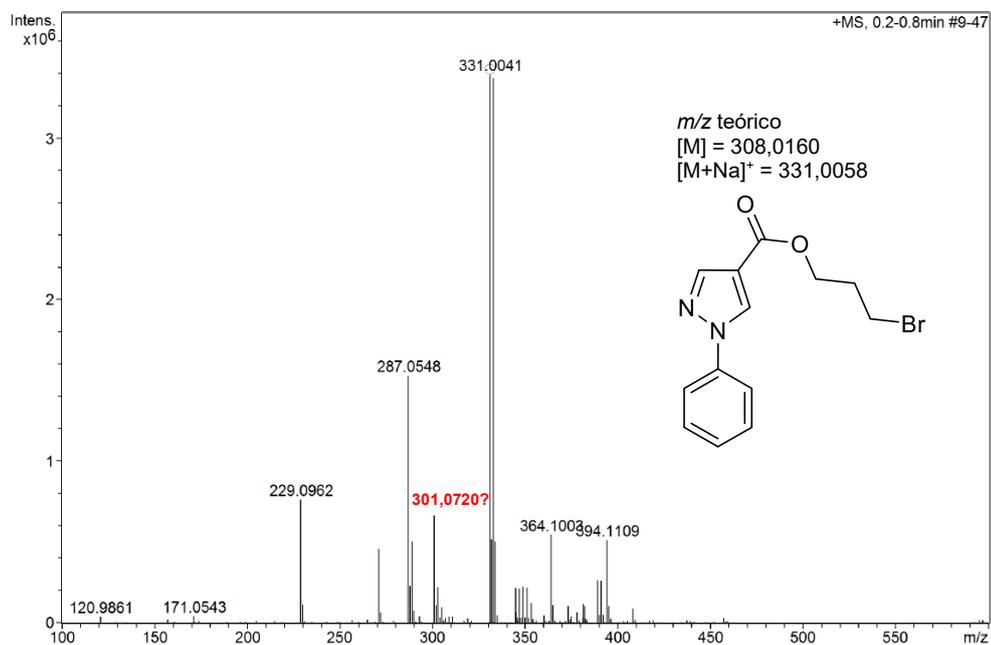
Espectro 96. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13d**.**Espectro 97.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13f**.

Espectro 98. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13g**.**Espectro 99.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13h**.

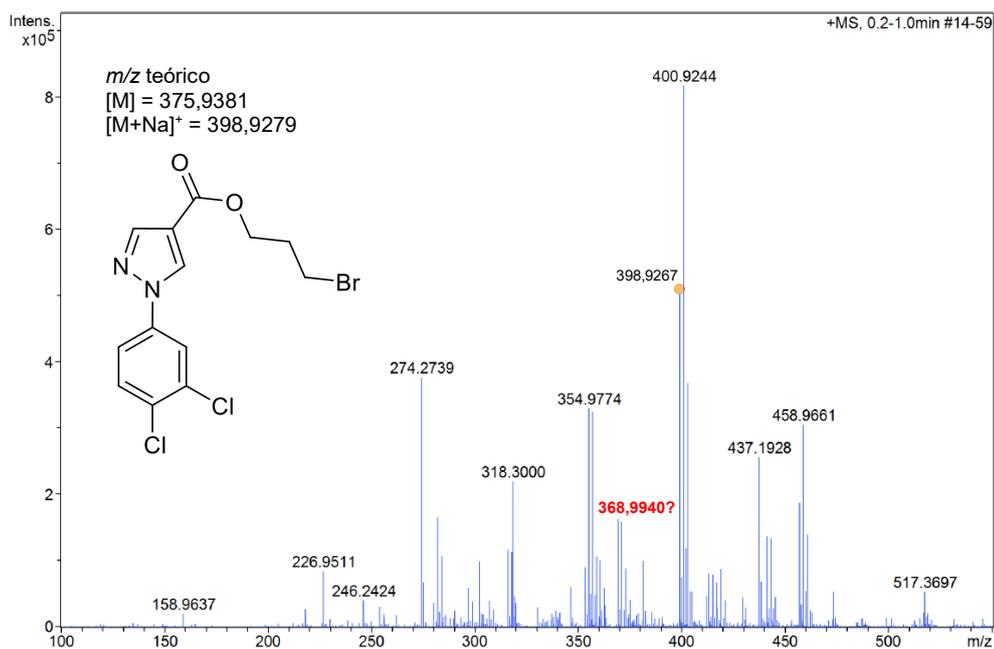
Espectro 100. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13i**.**Espectro 101.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **13j**.

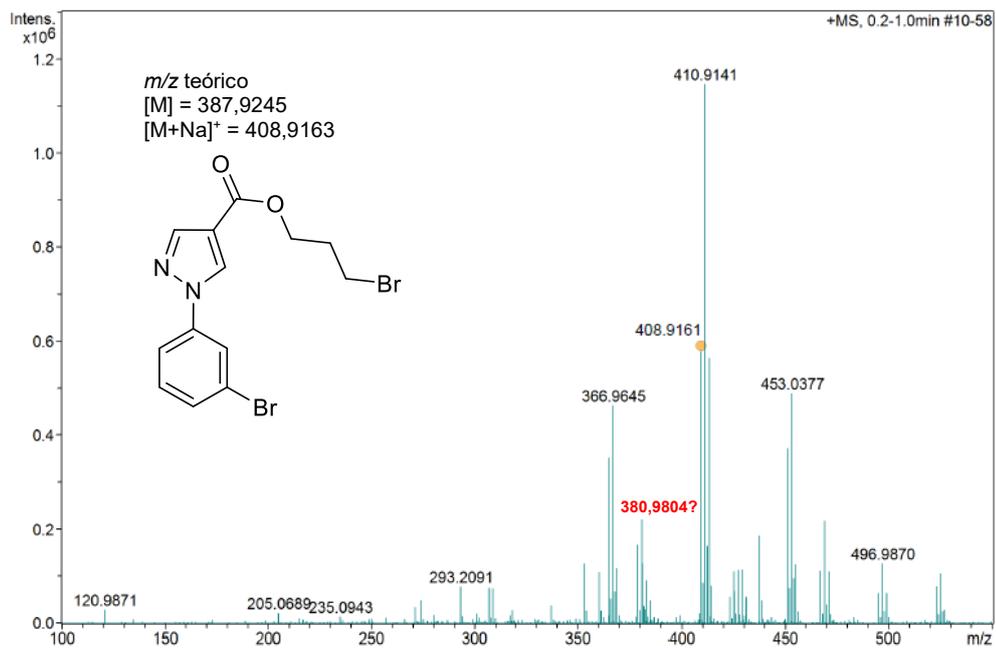
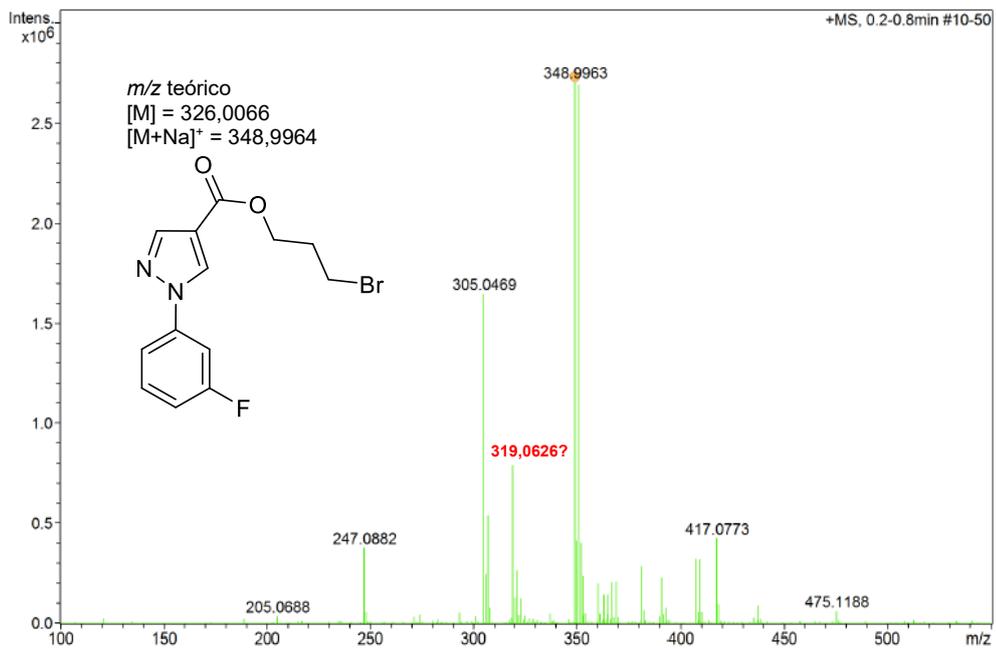
APÊNDICE R - Espectros de massas de alta resolução dos derivados 13(a,b,d,f-j)

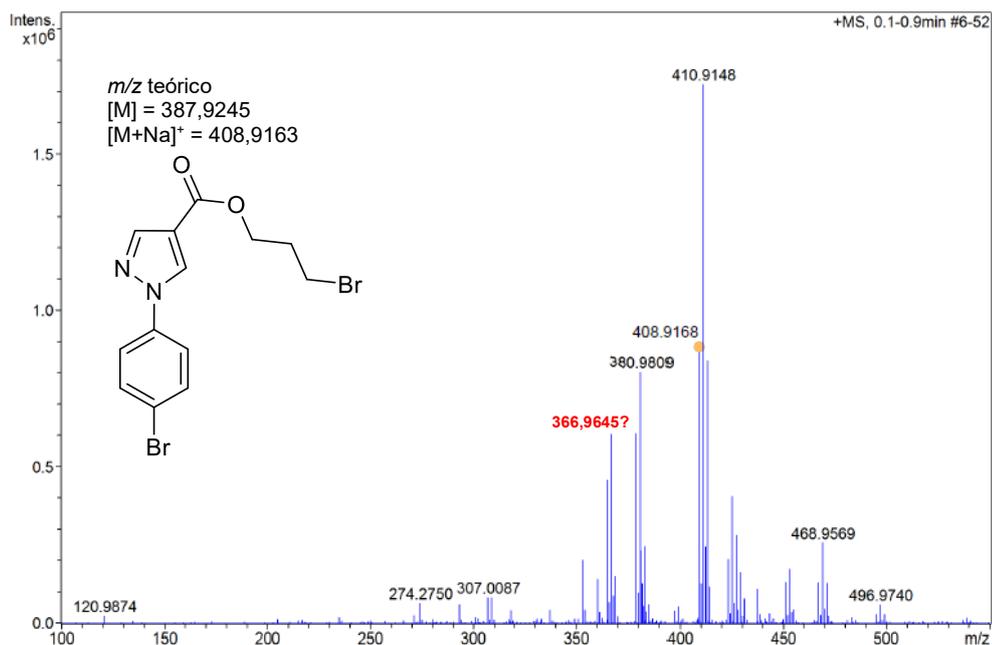
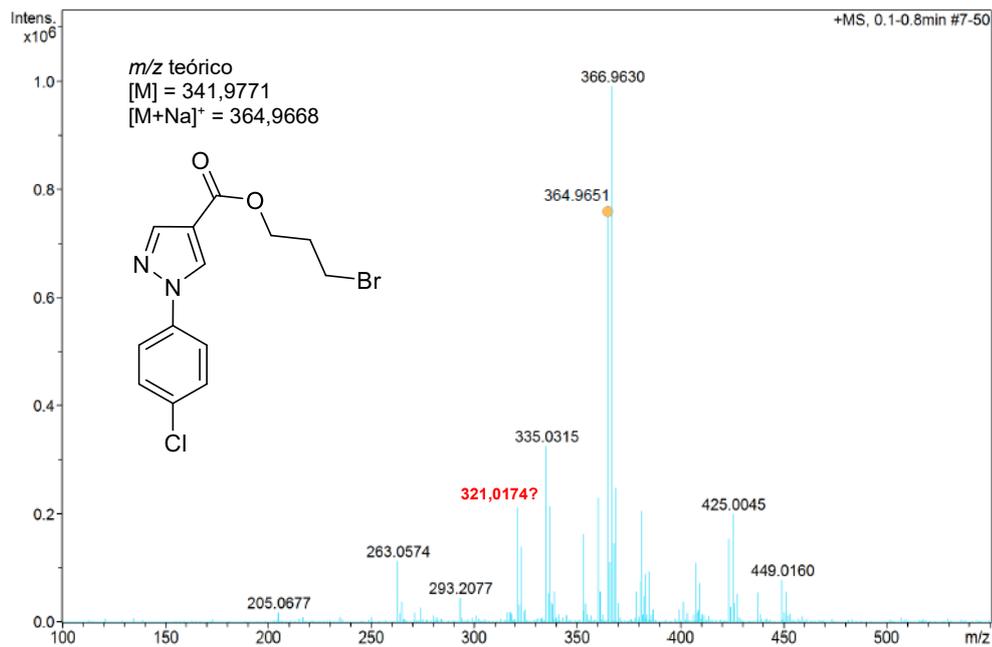
Espectro 102. Espectro de massas de alta resolução do derivado **13a**.

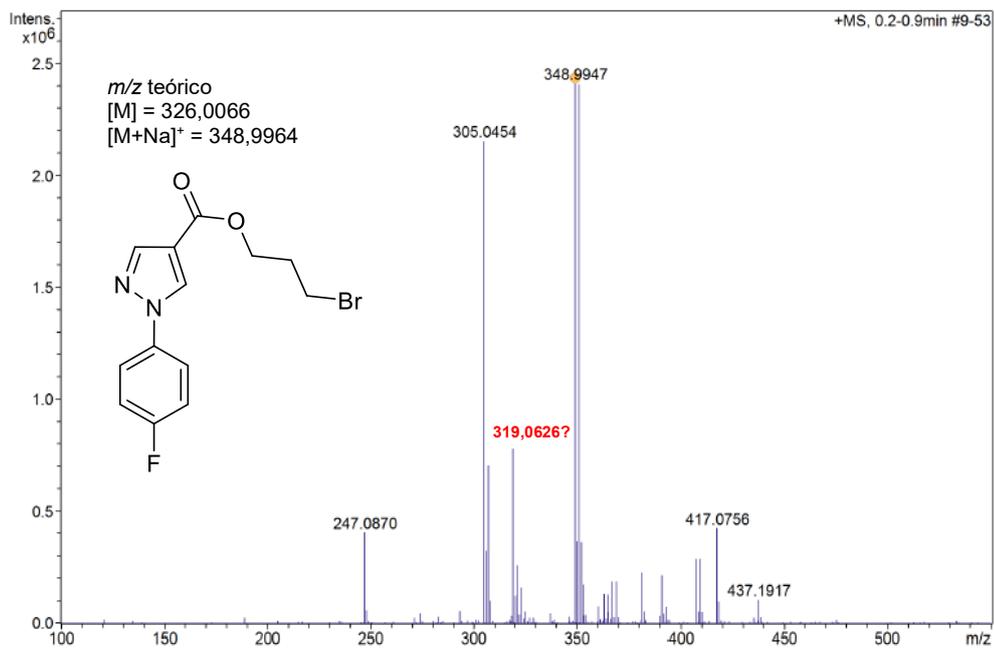
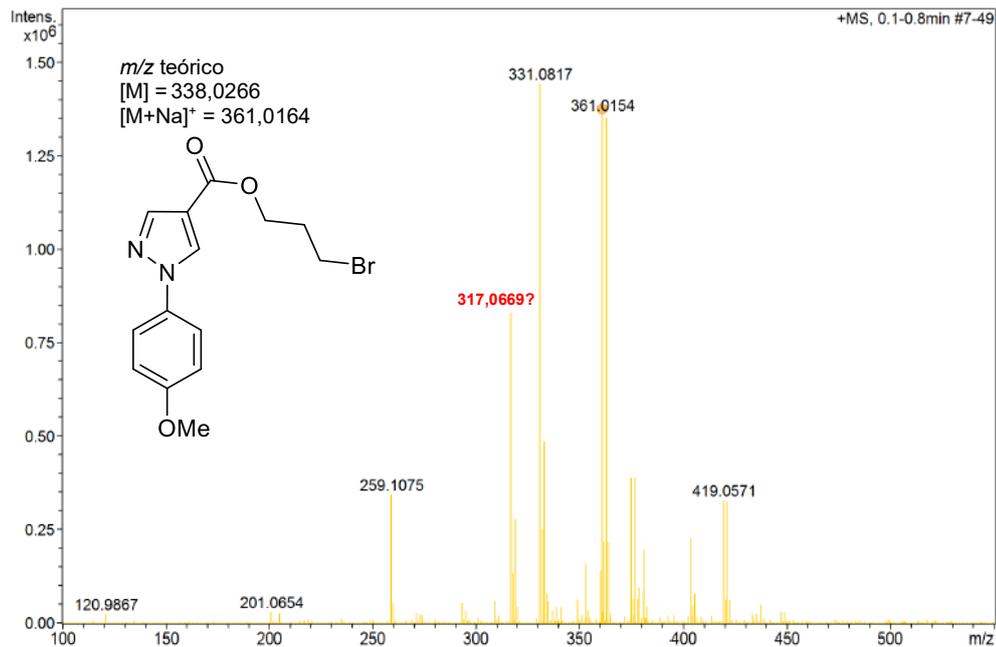


Espectro 103. Espectro de massas de alta resolução do derivado **13b**.



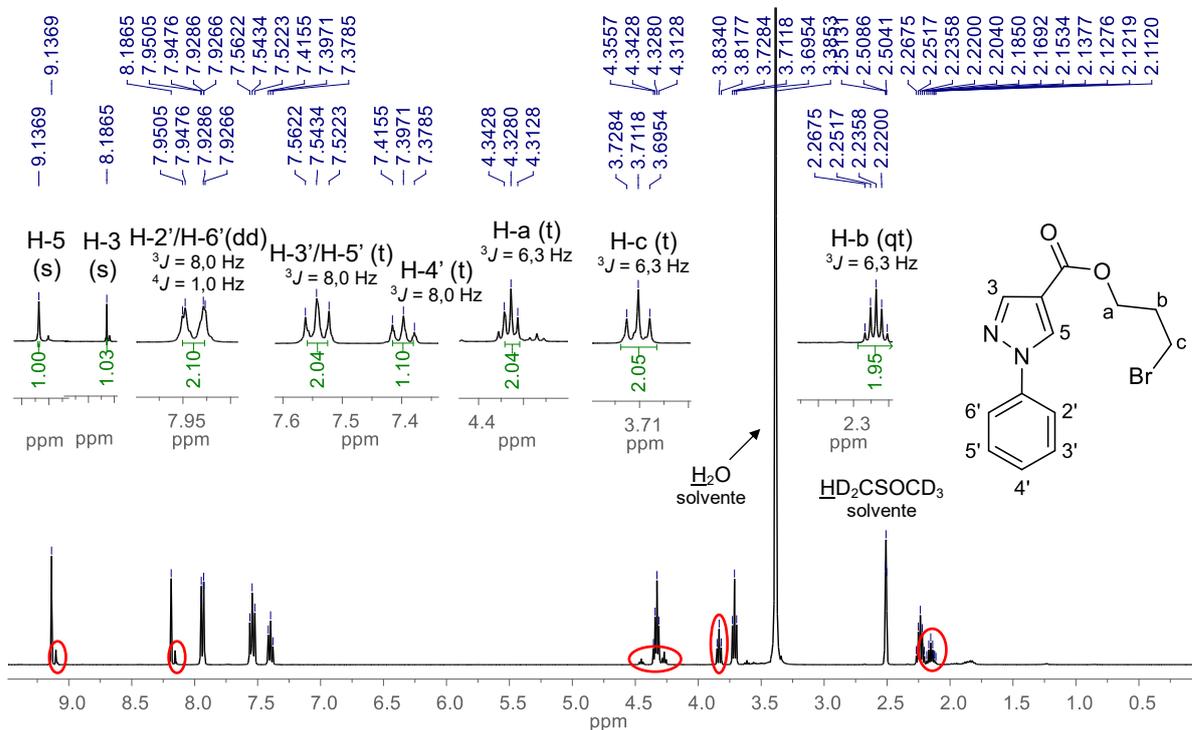
Espectro 104. Espectro de massas de alta resolução do derivado **13d**.**Espectro 105.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **13f**.

Espectro 106. Espectro de massas de alta resolução do derivado **13g**.**Espectro 107.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **13h**.

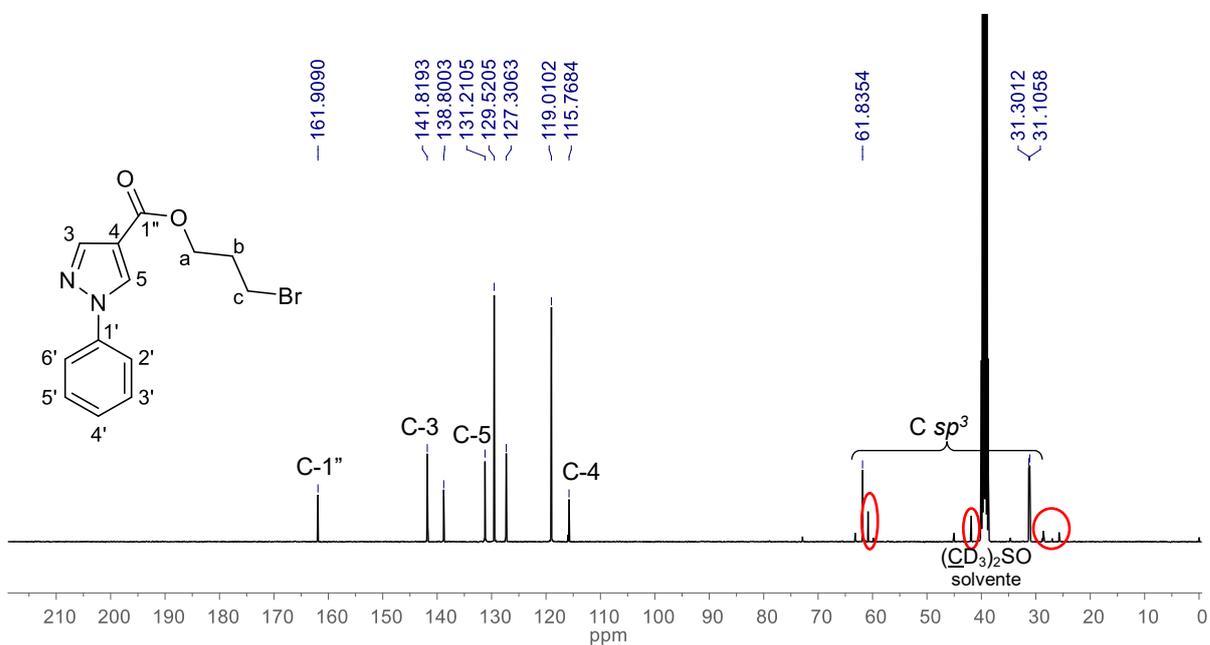
Espectro 108. Espectro de massas de alta resolução do derivado **13i**.**Espectro 109.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **13j**.

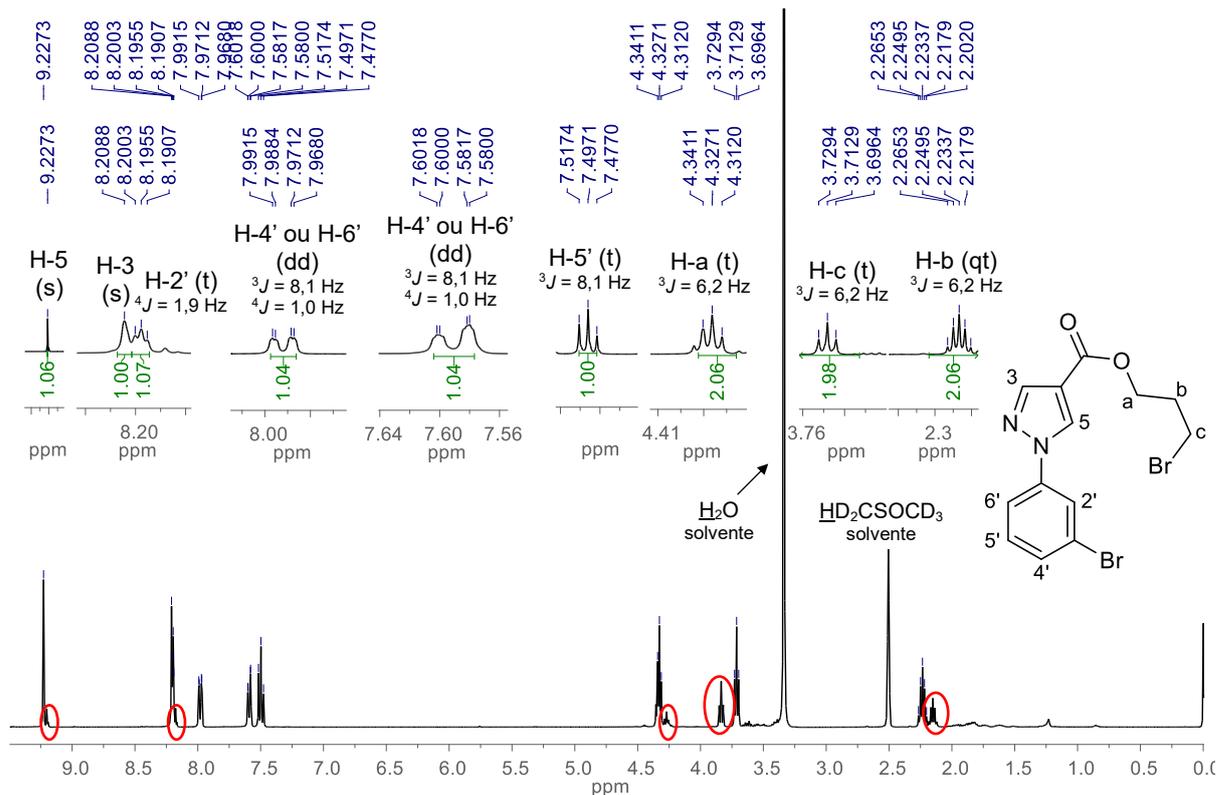
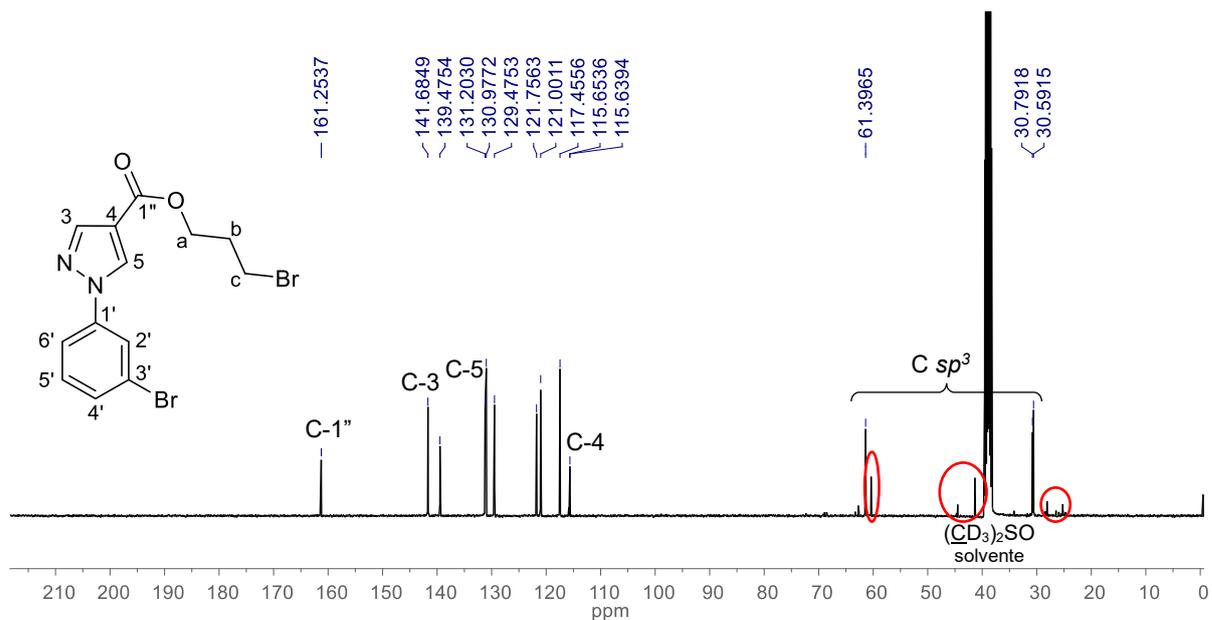
APÊNDICE S - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 13(a,b,d,f-j)

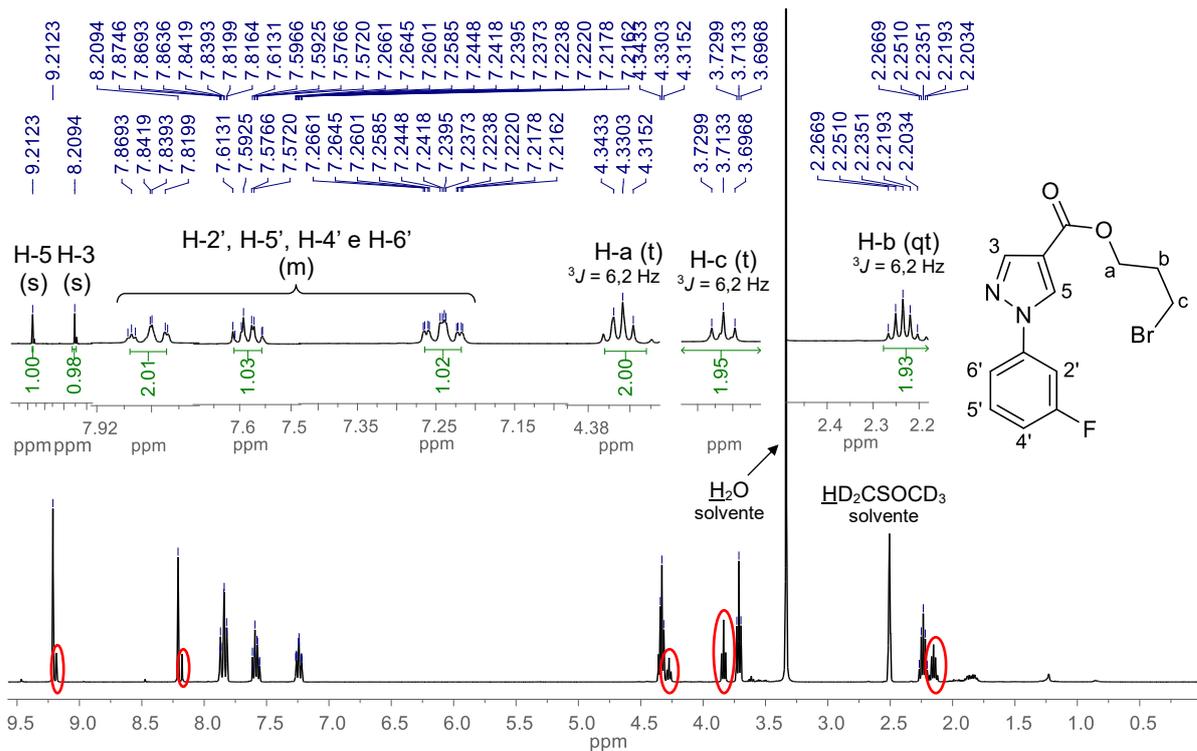
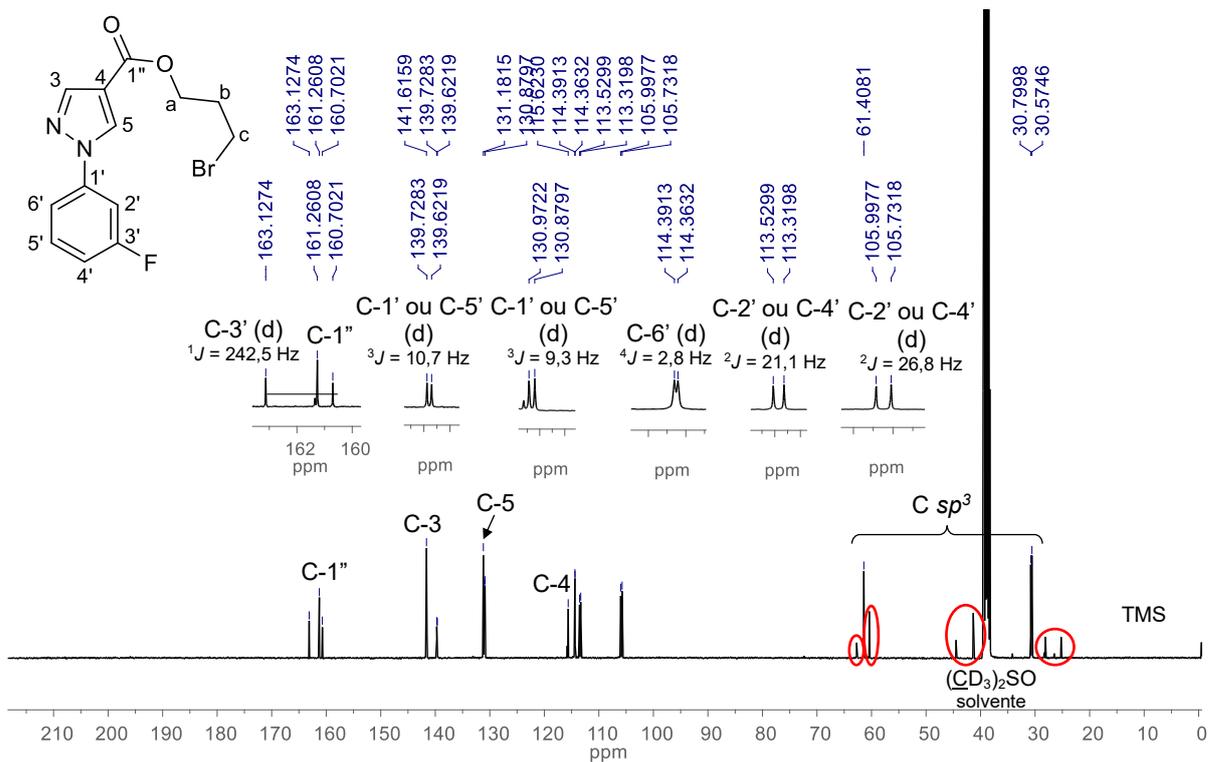
Espectro 110. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 13a.

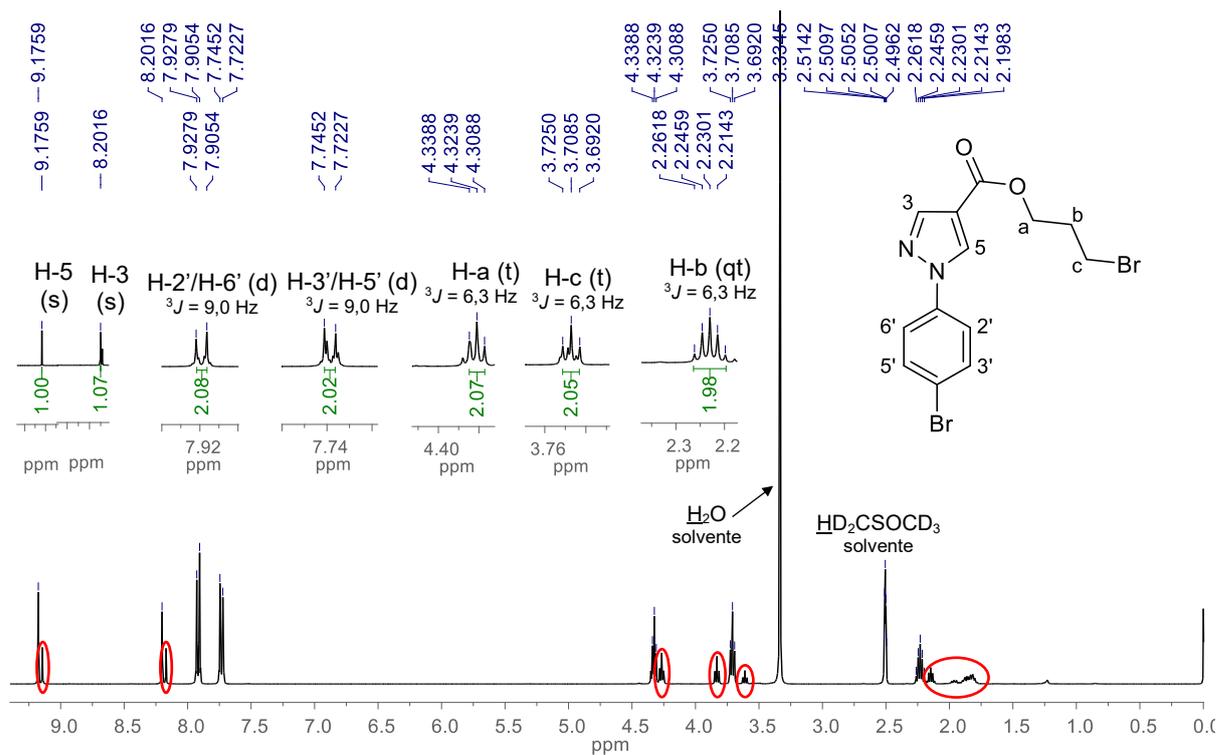
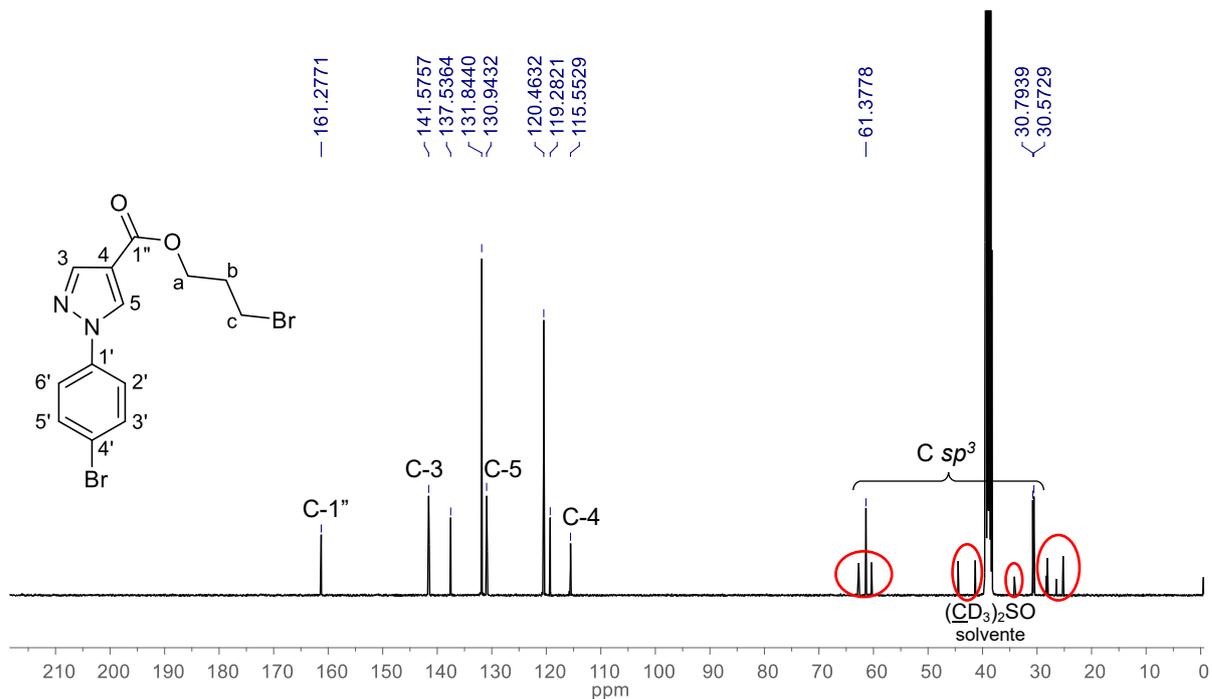


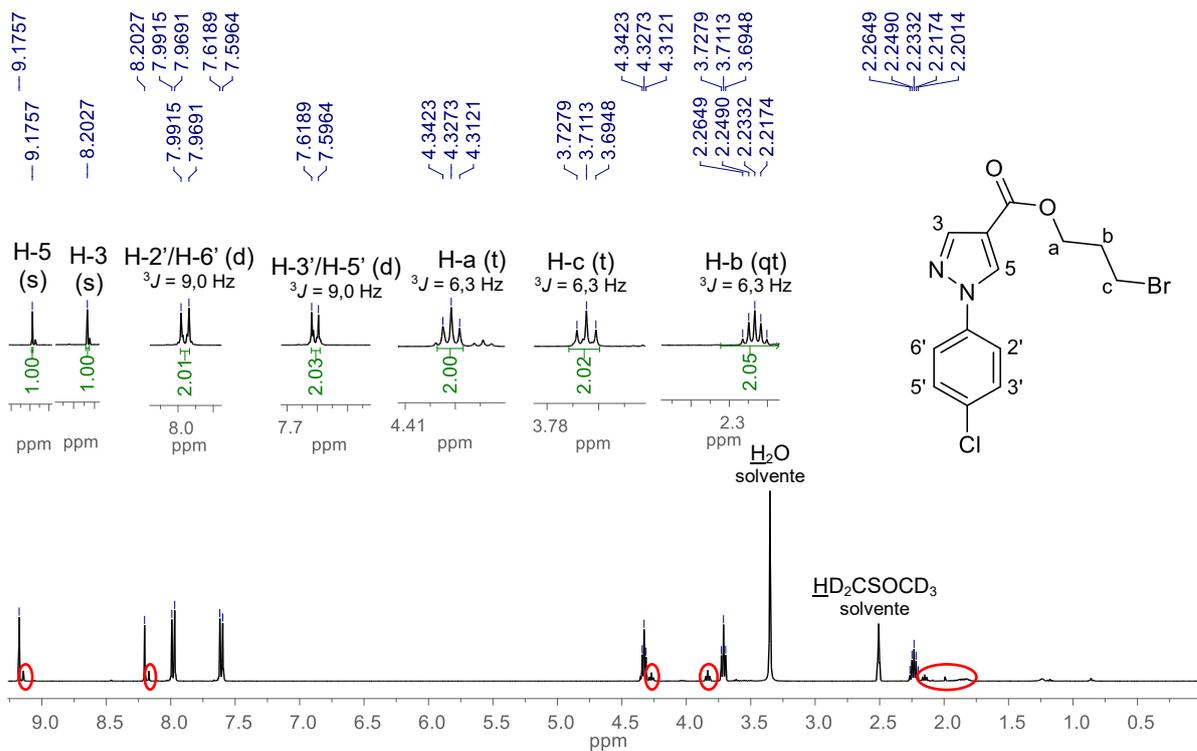
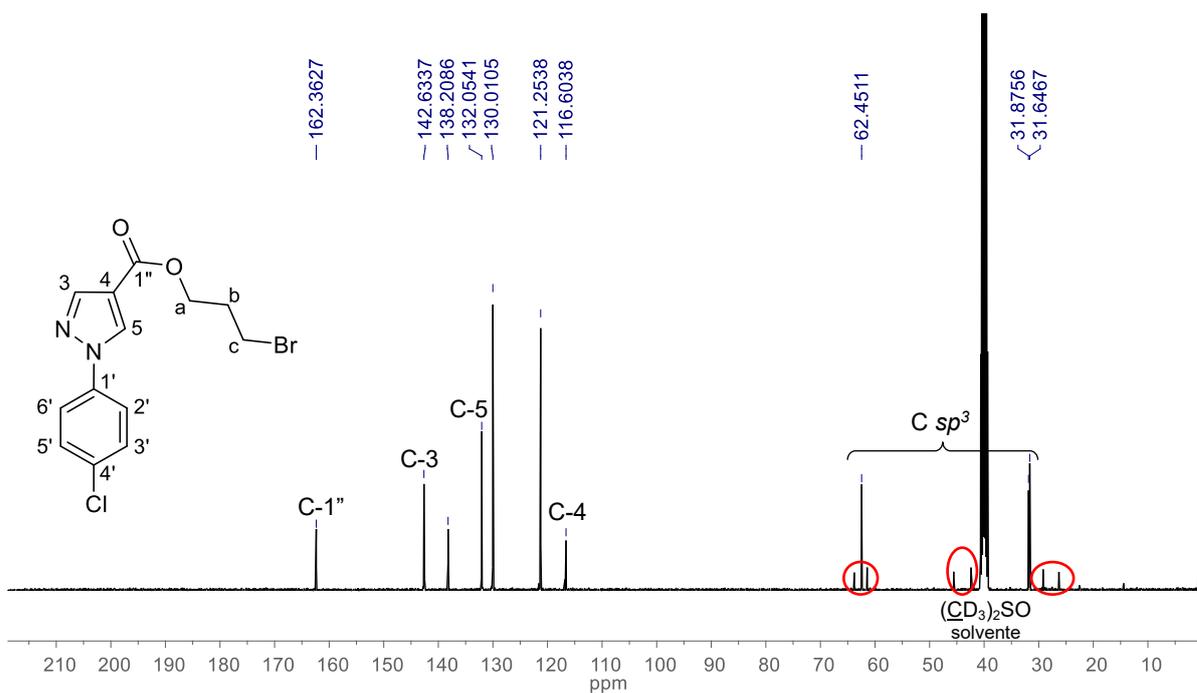
Espectro 111. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado 13a.

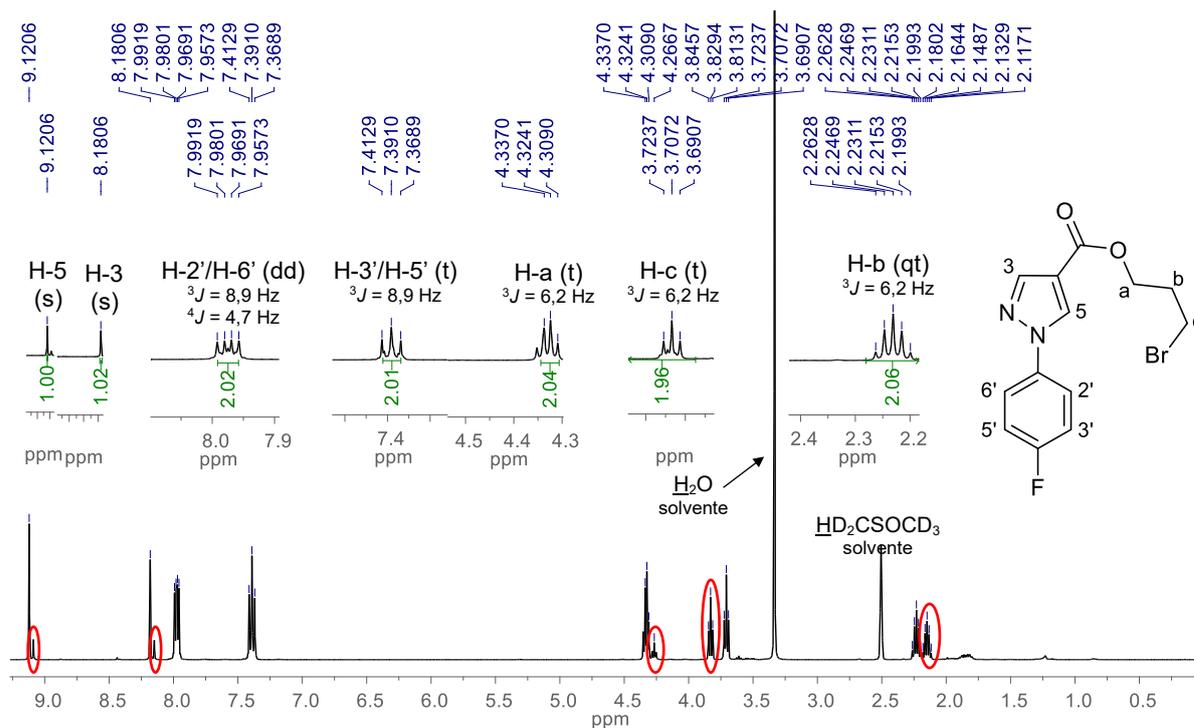
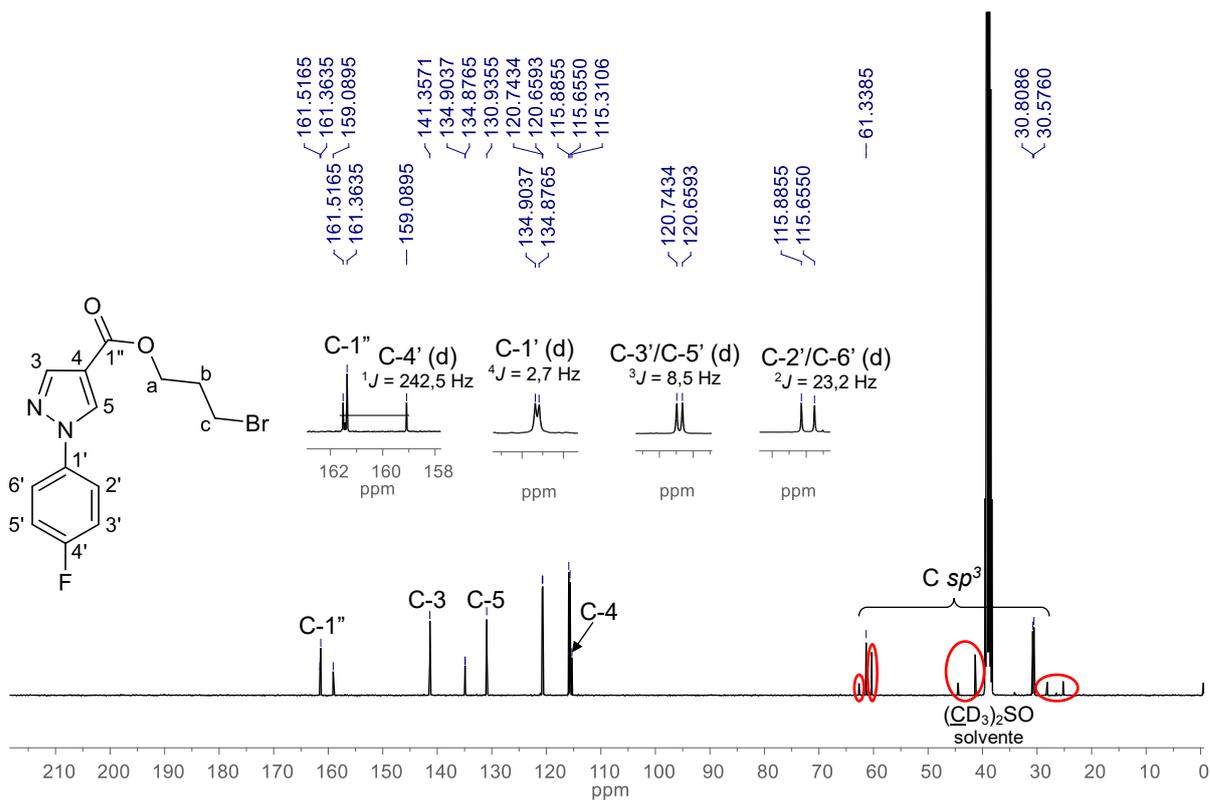


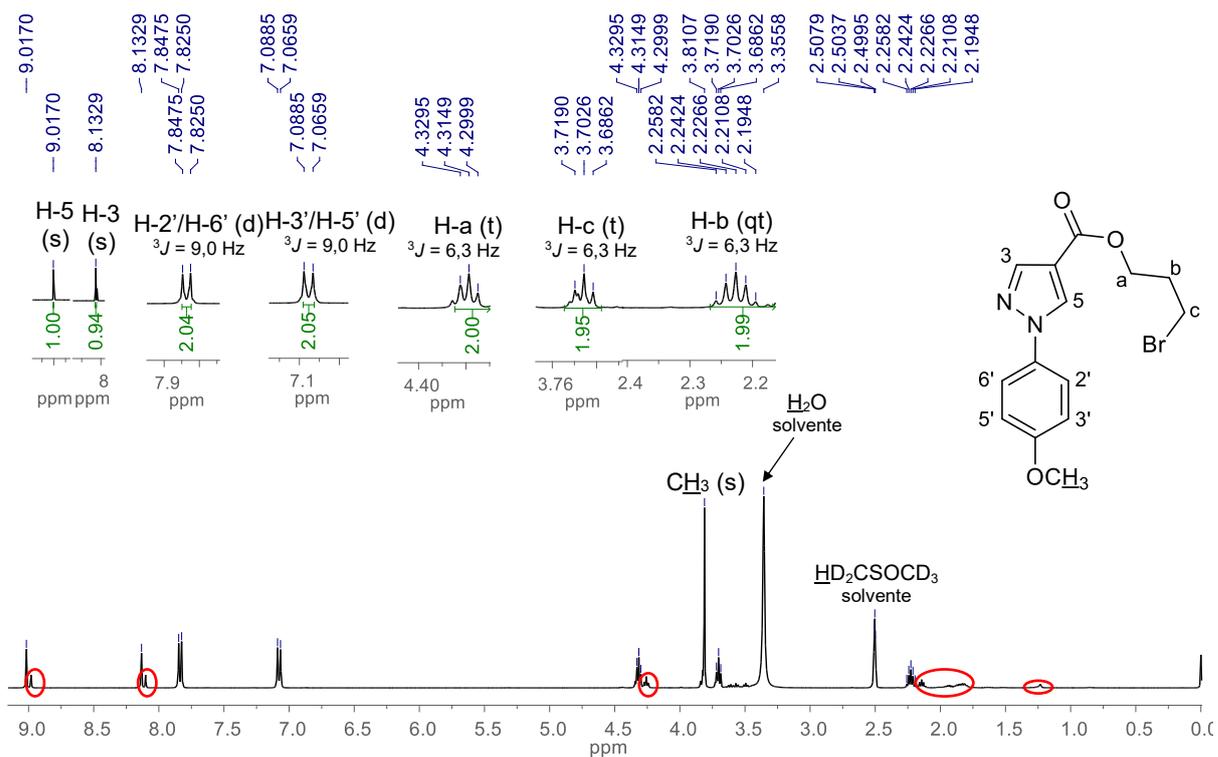
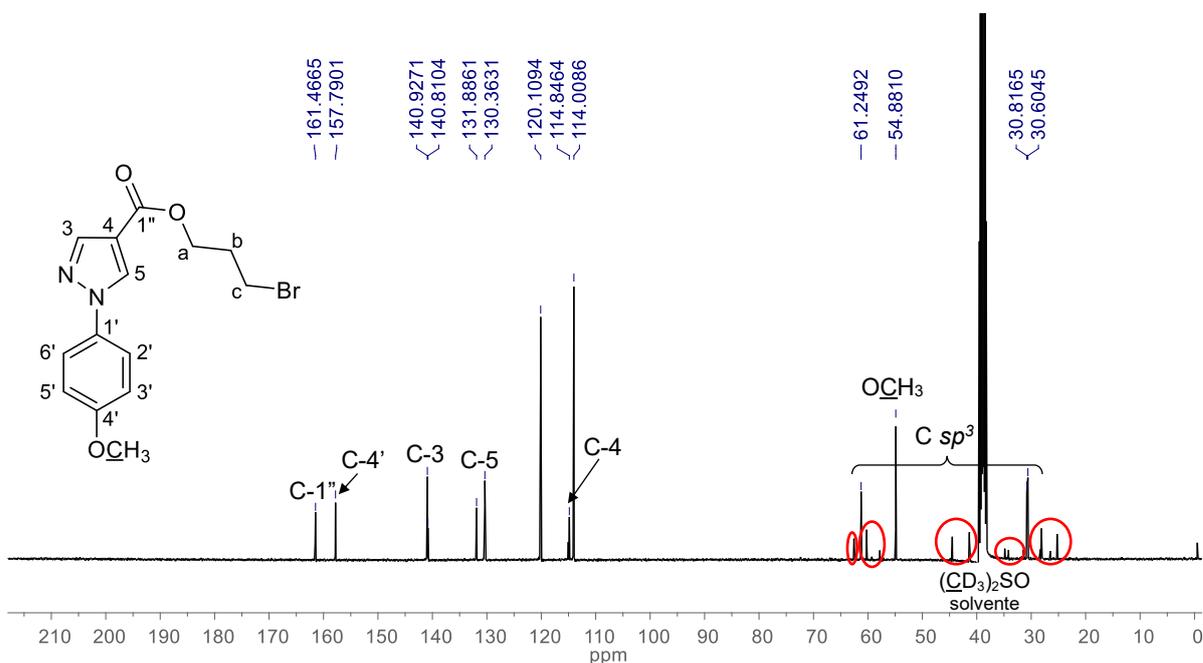
Espectro 114. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13d**.**Espectro 115.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13d**.

Espectro 116. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13f**.**Espectro 117.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13f**.

Espectro 118. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13g**.**Espectro 119.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13g**.

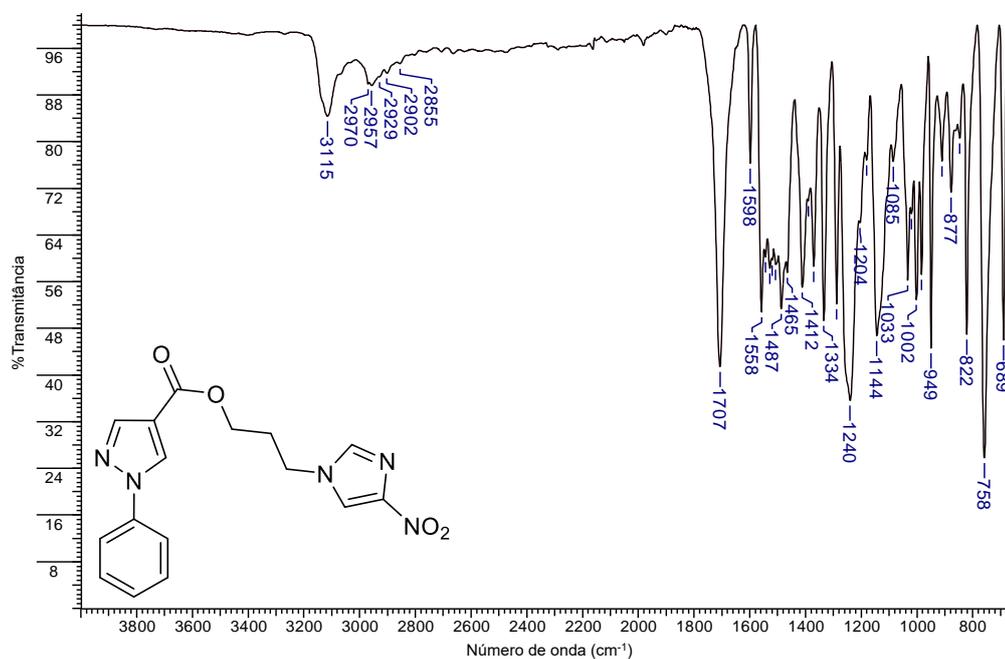
Espectro 120. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **13h**.**Espectro 121.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **13h**.

Espectro 122. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13i**.**Espectro 123.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13i**.

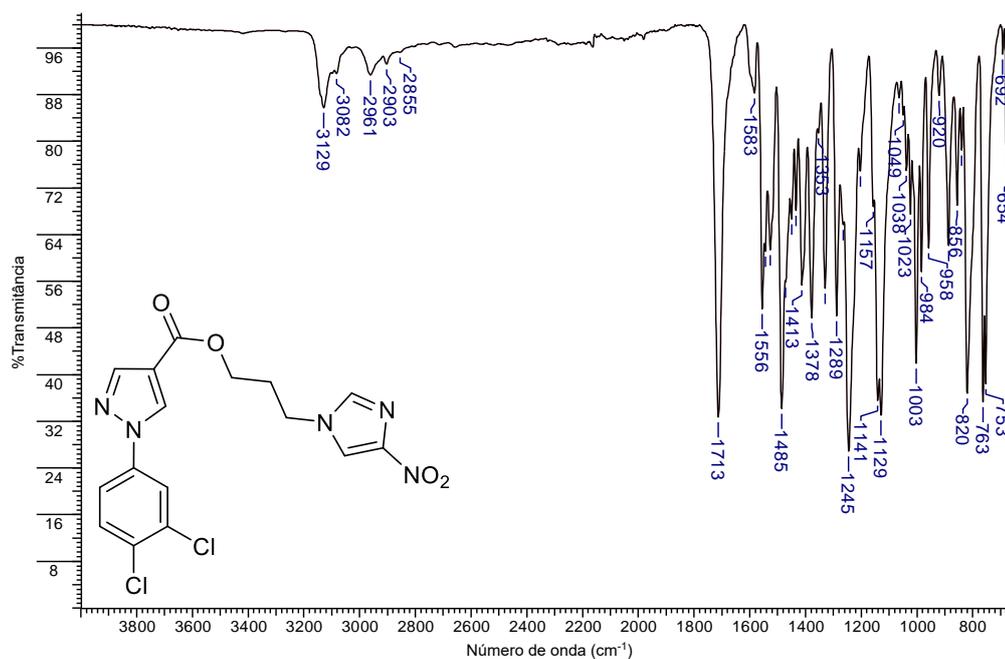
Espectro 124. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13j**.**Espectro 125.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **13j**.

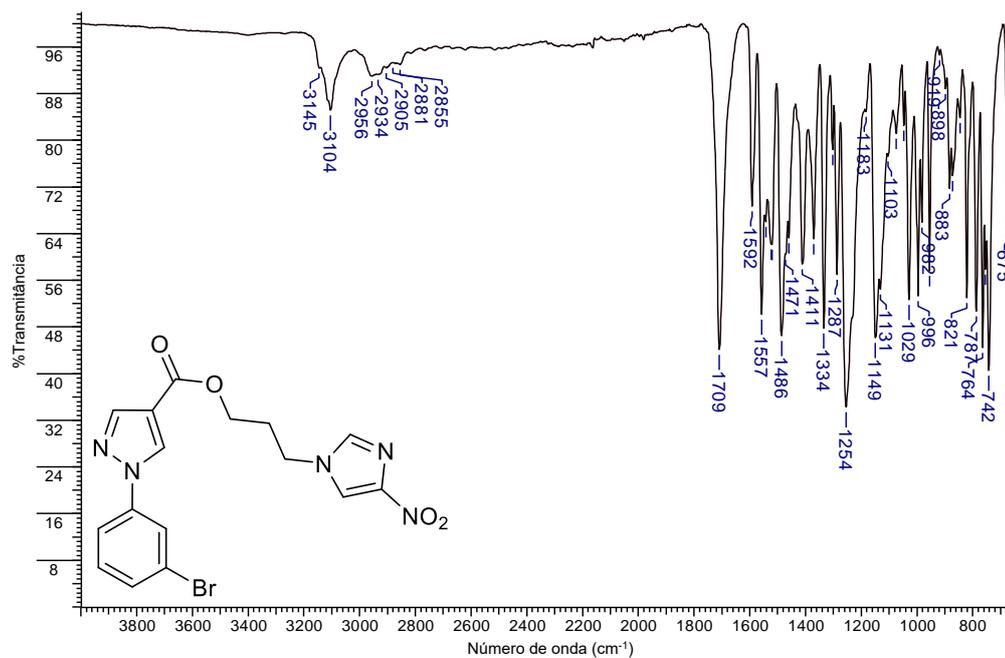
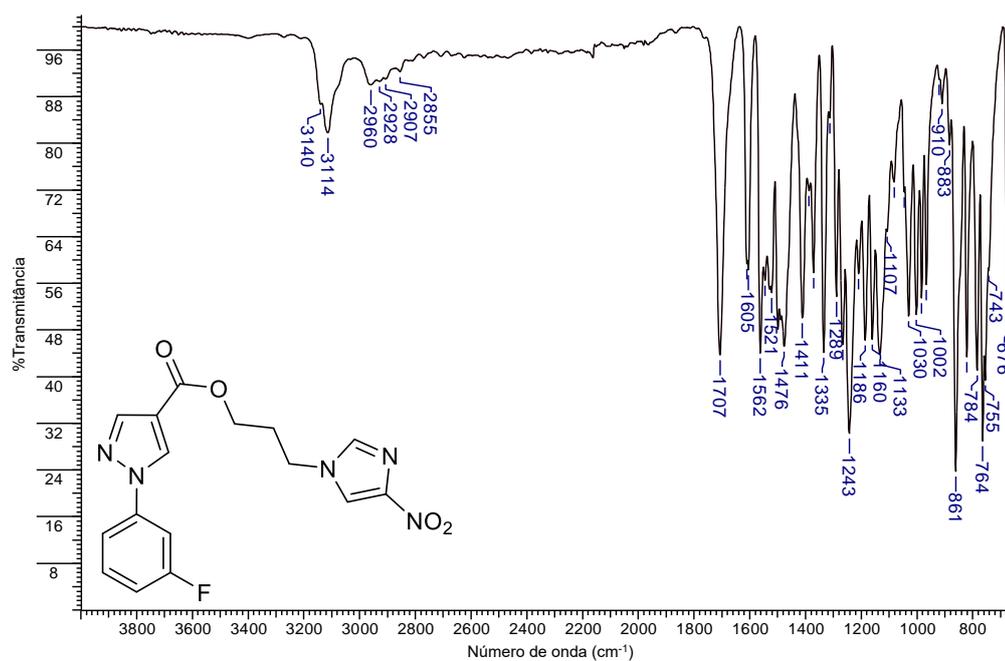
APÊNDICE T - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 4(a,b,d,f-j)

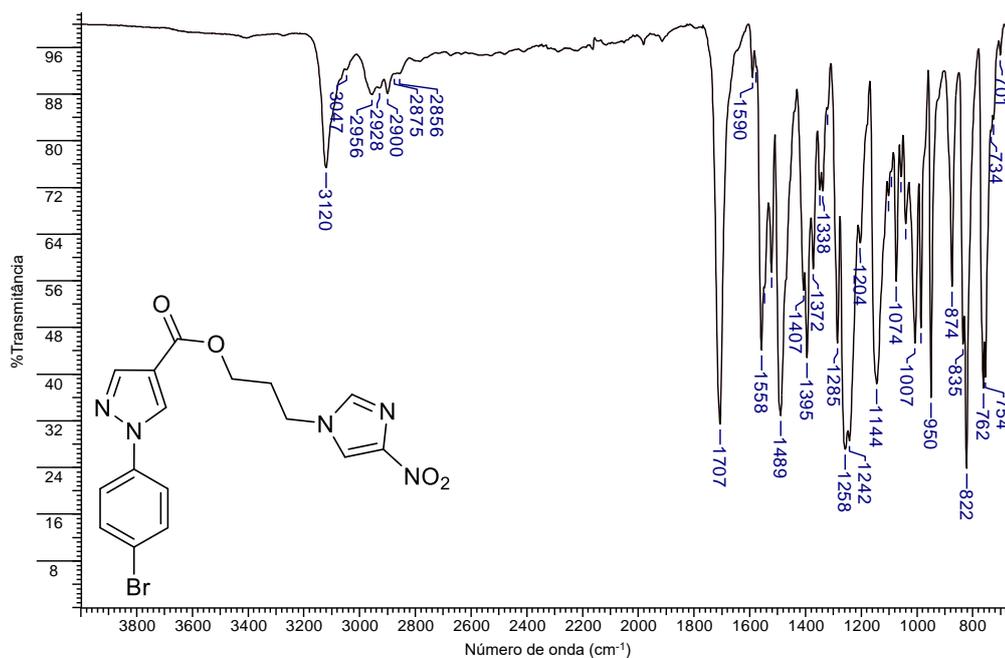
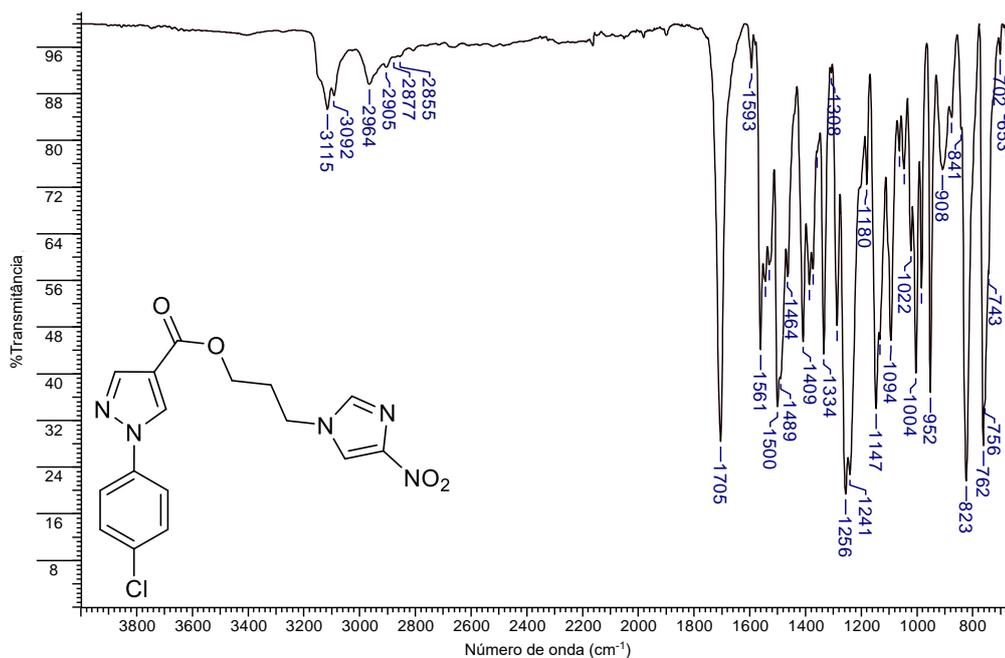
Espectro 126. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4a**.

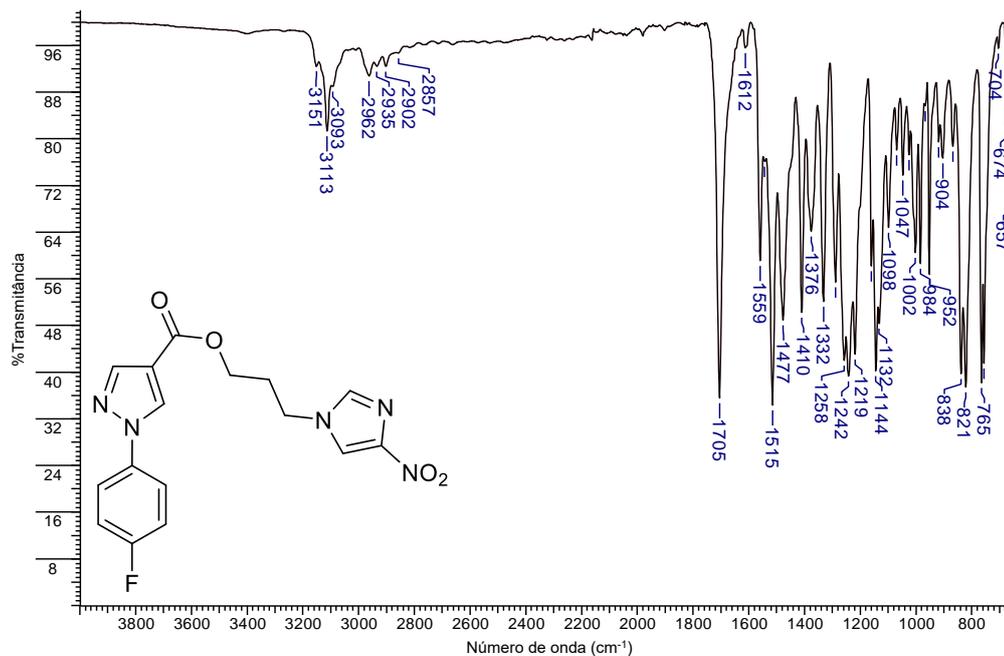
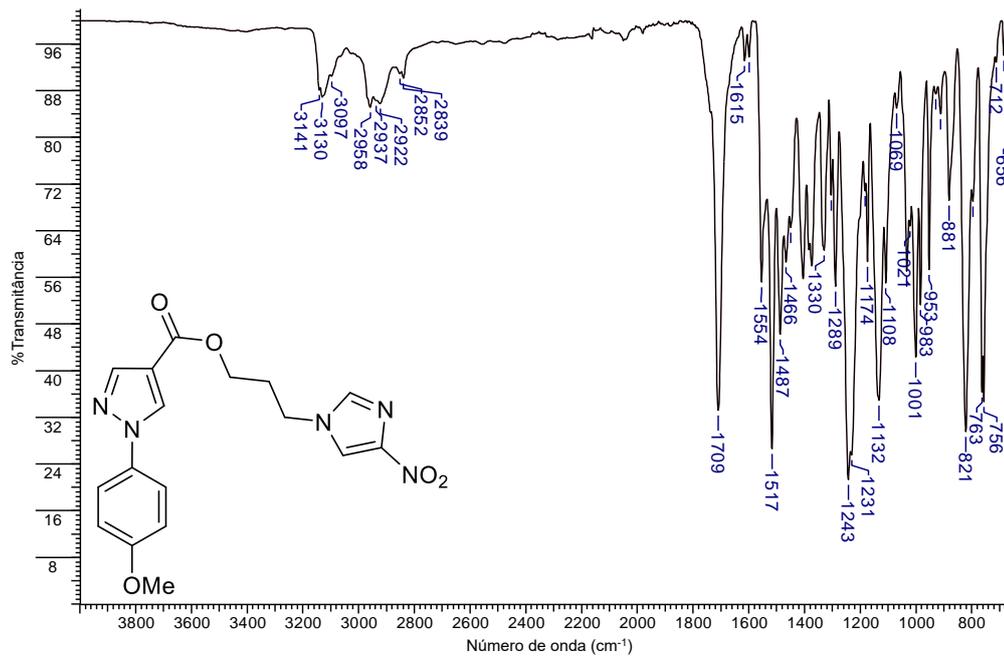


Espectro 127. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4b**.



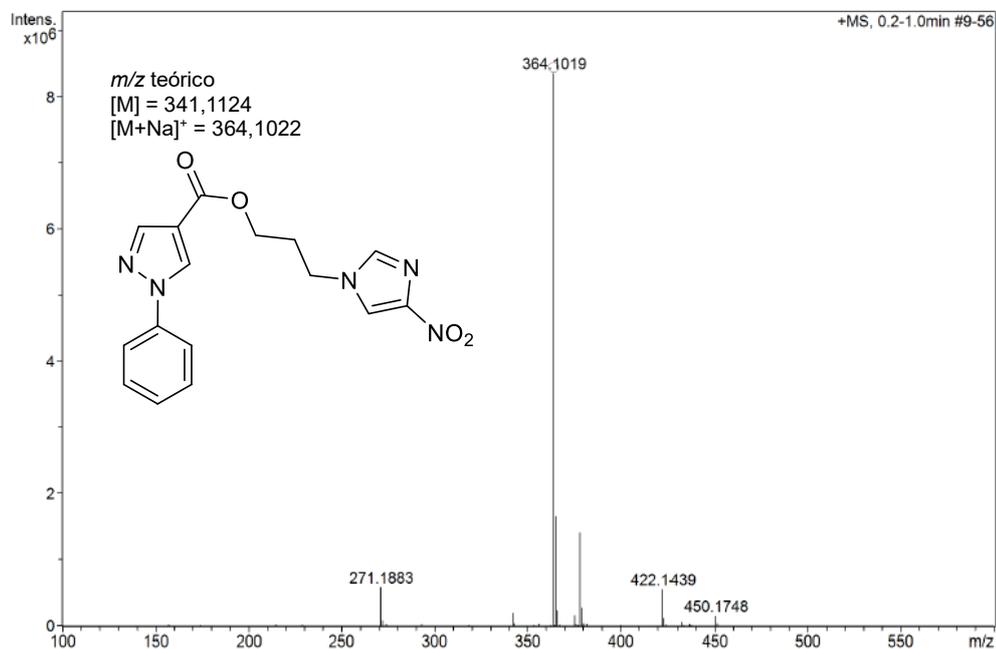
Espectro 128. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4d**.**Espectro 129.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4f**.

Espectro 130. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4g**.**Espectro 131.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **4h**.

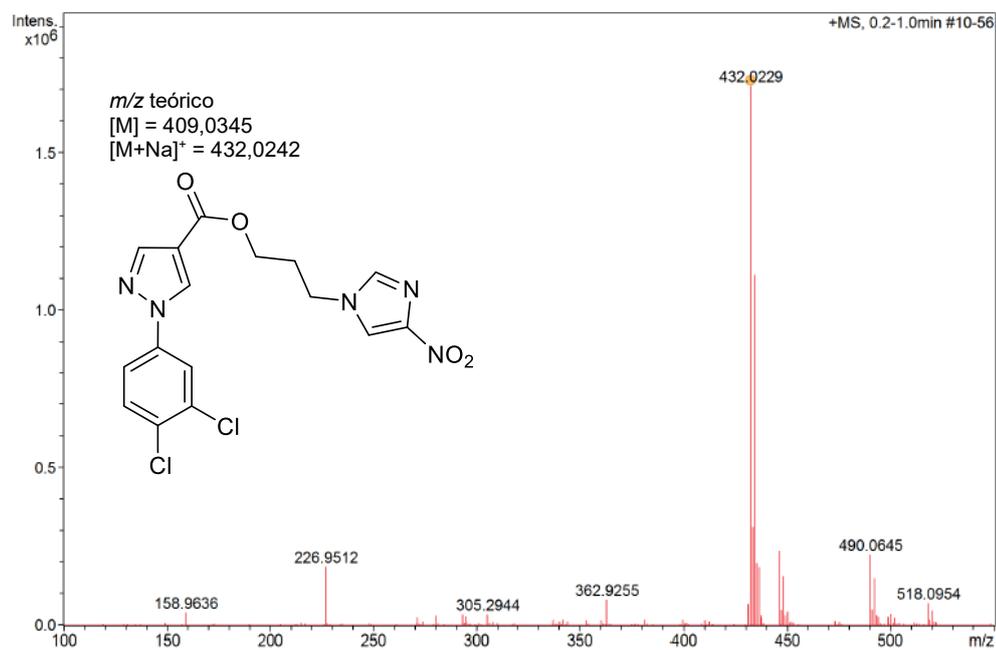
Espectro 132. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4i.**Espectro 133.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado 4j.

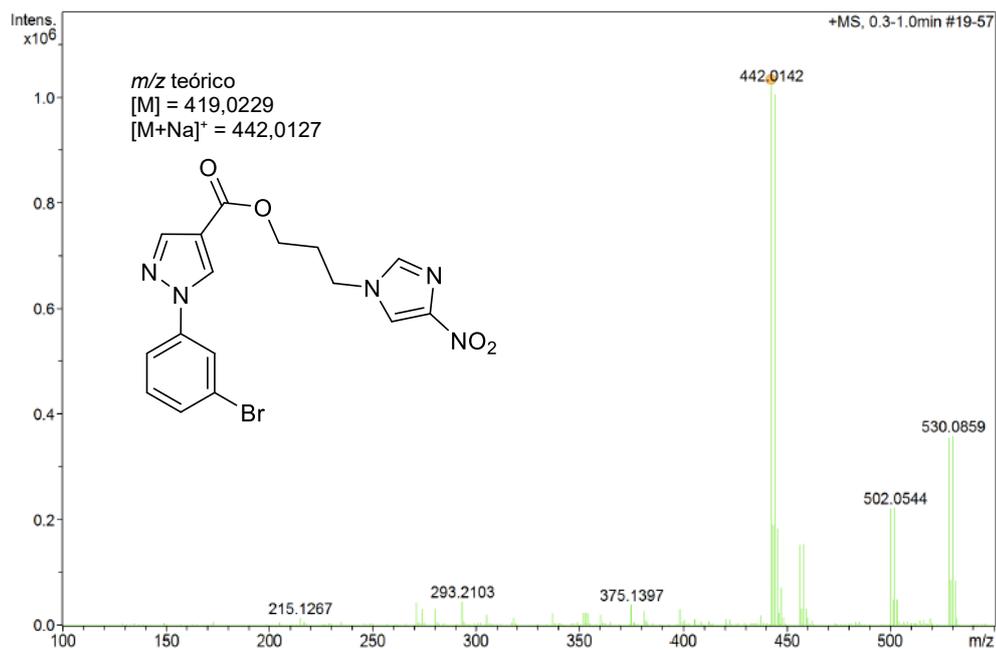
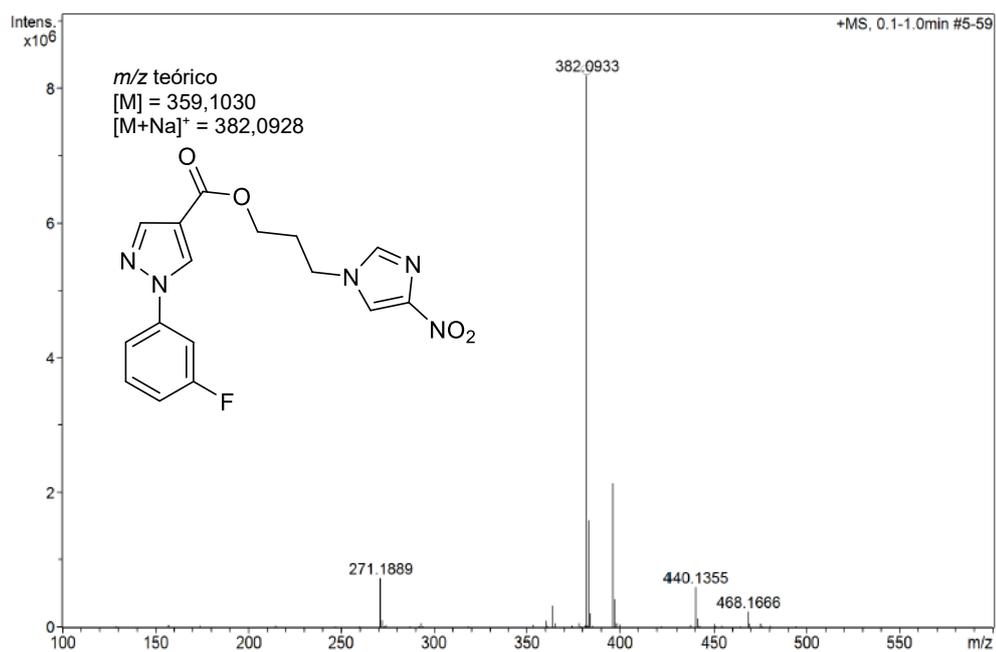
APÊNDICE U - Espectros de massas de alta resolução dos derivados 4(a,b,d,f-j)

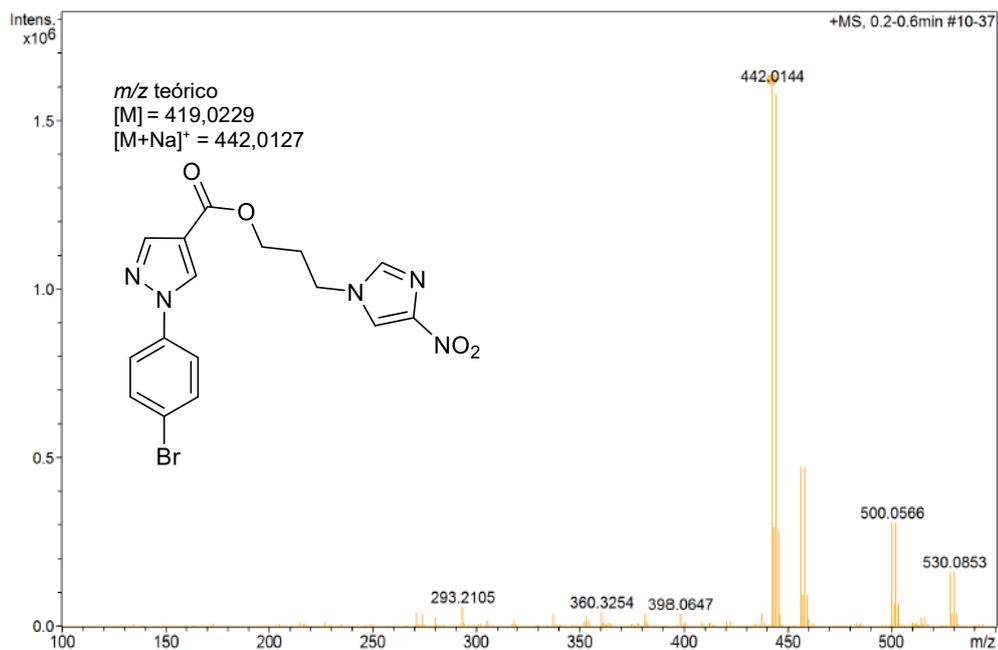
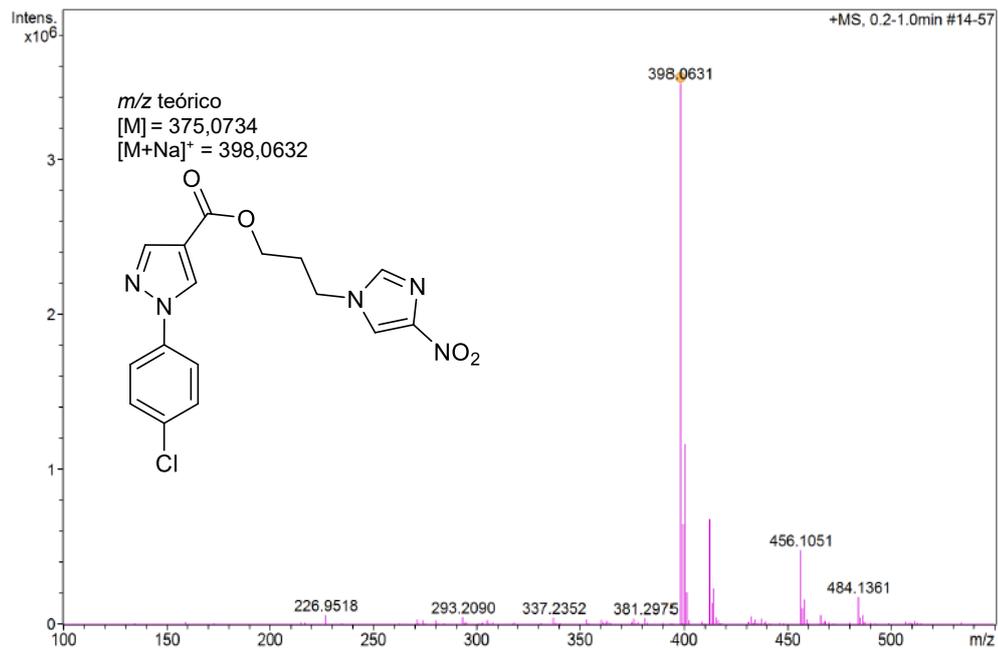
Espectro 134. Espectro de massas de alta resolução do derivado **4a**.

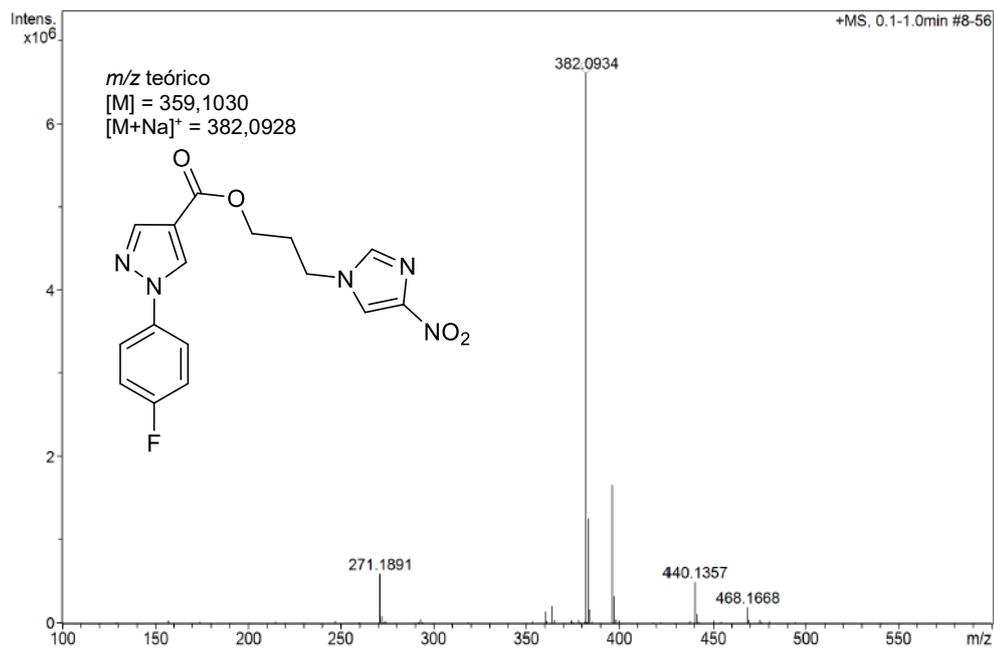
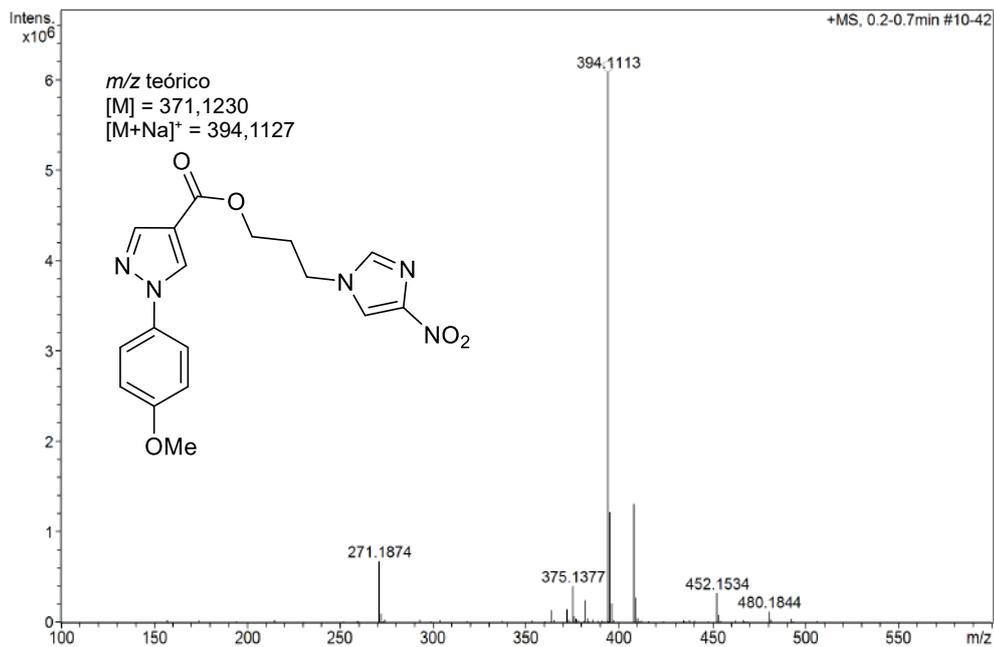


Espectro 135. Espectro de massas de alta resolução do derivado **4b**.



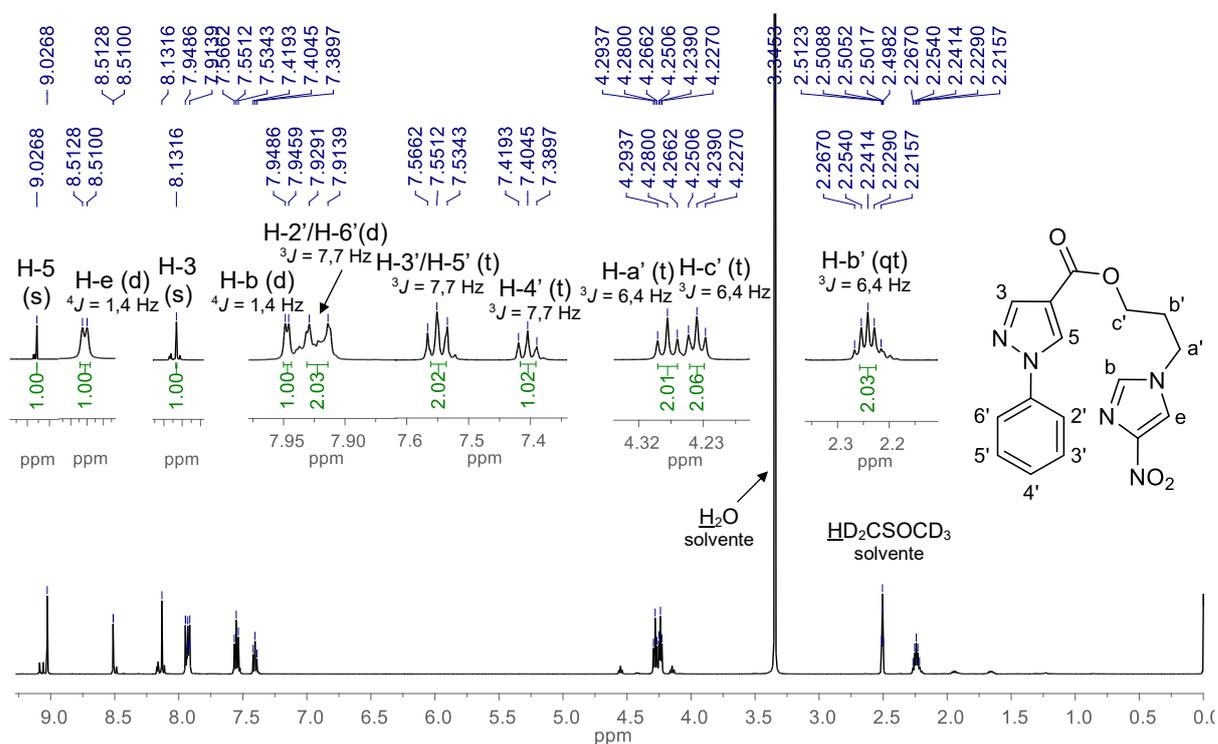
Espectro 136. Espectro de massas de alta resolução do derivado **4d**.**Espectro 137.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **4f**.

Espectro 138. Espectro de massas de alta resolução do derivado **4g**.**Espectro 139.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **4h**.

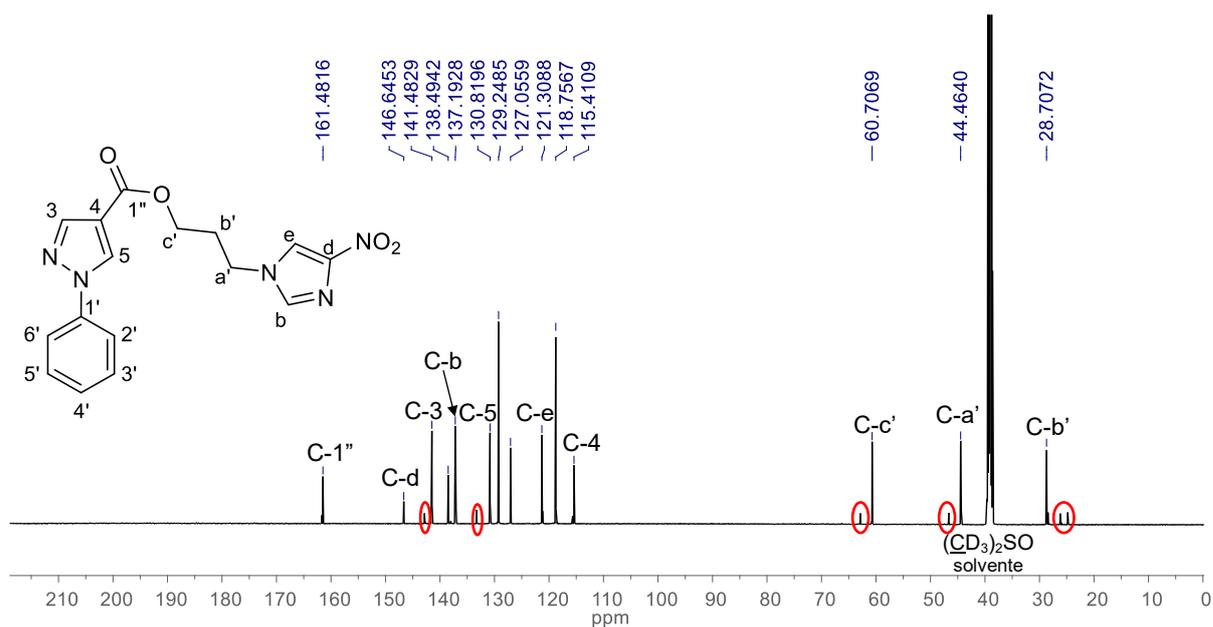
Espectro 140. Espectro de massas de alta resolução do derivado **4i**.**Espectro 141.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **4j**.

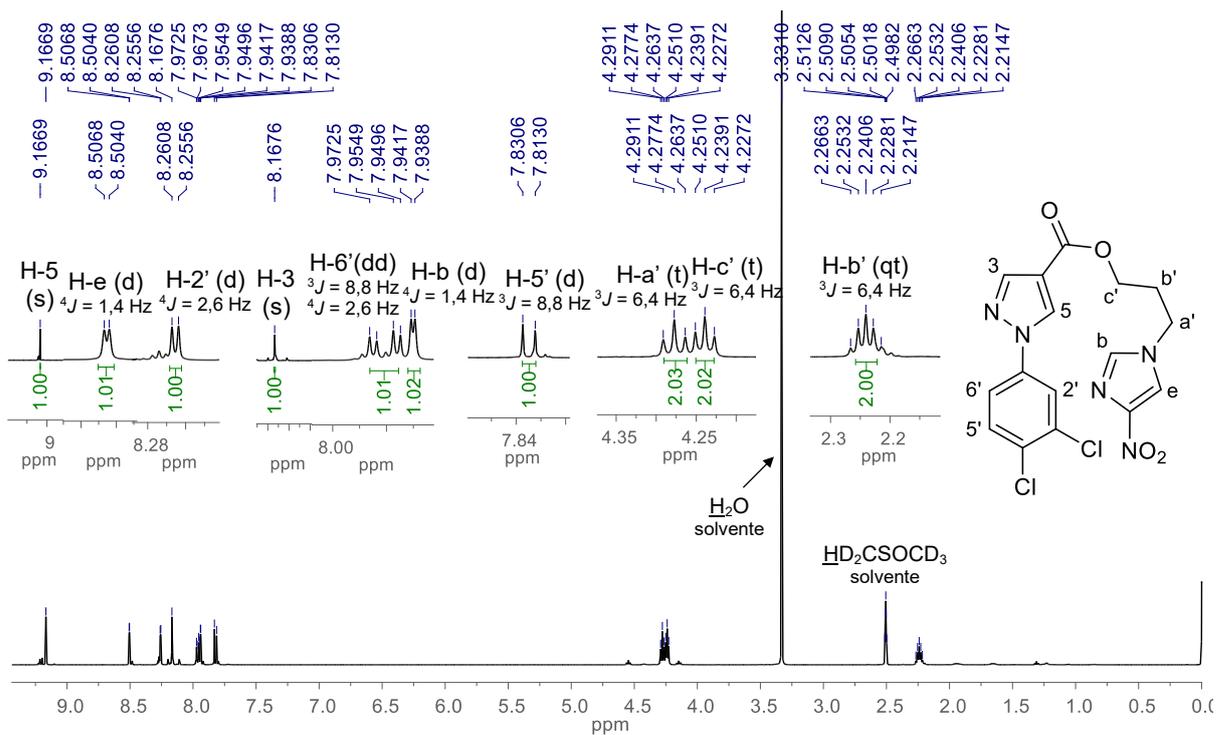
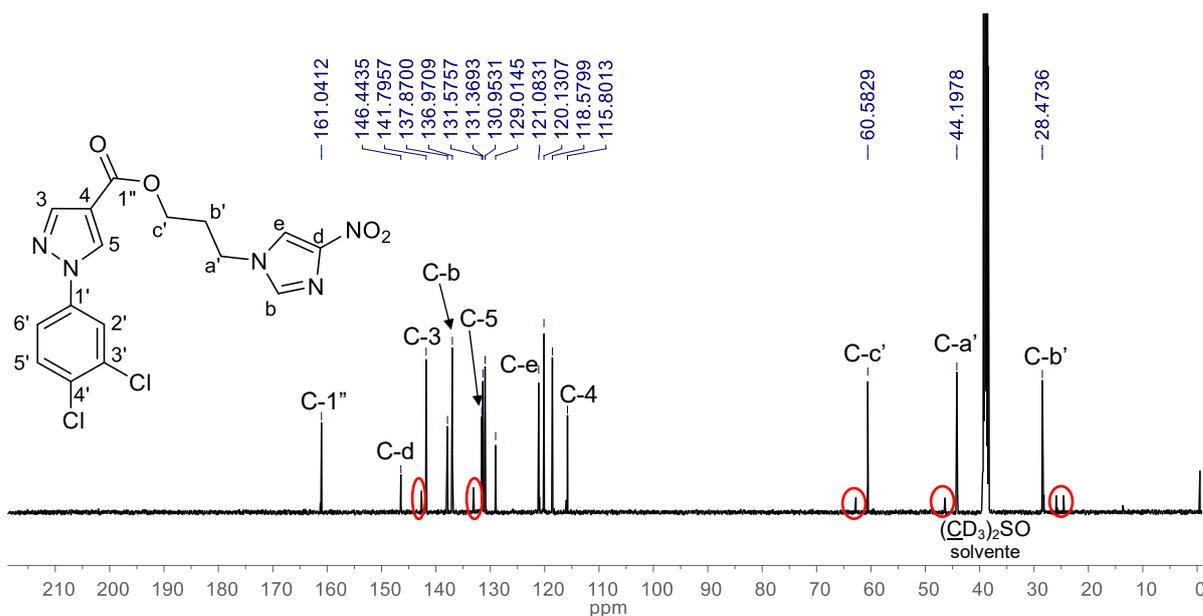
APÊNDICE V - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 4(a,b,d,f-j)

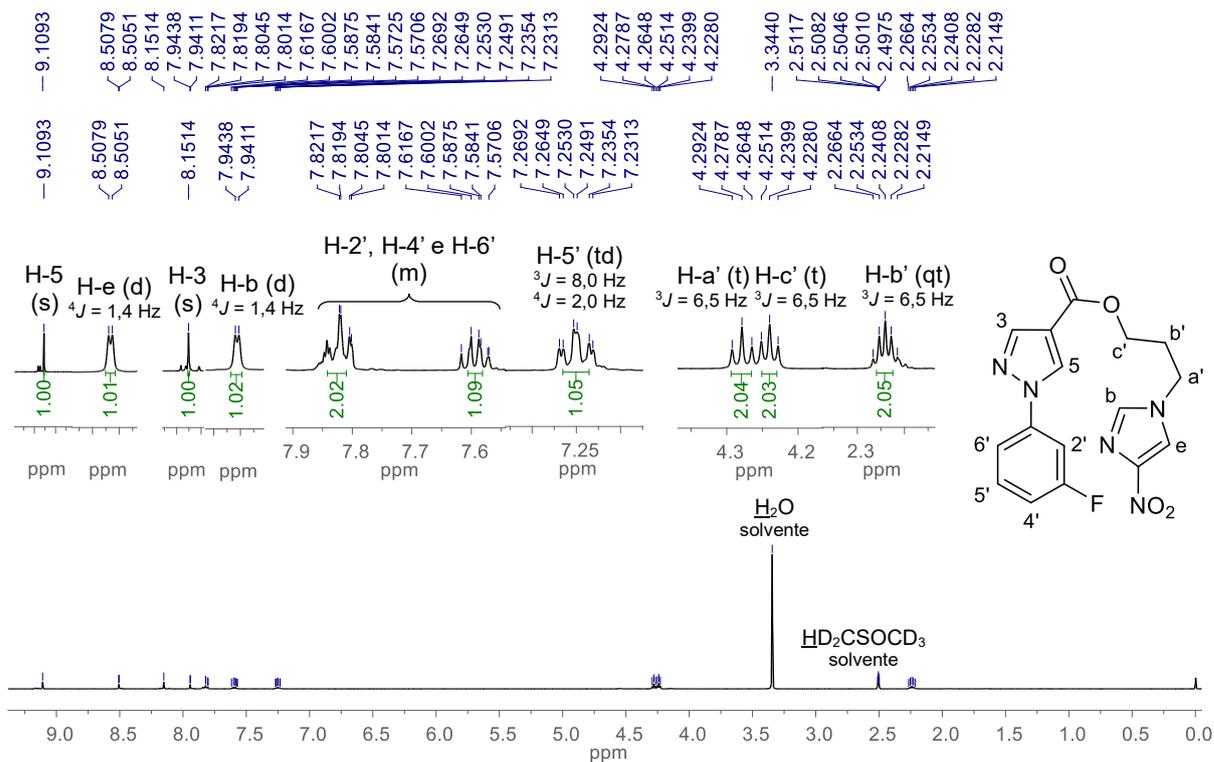
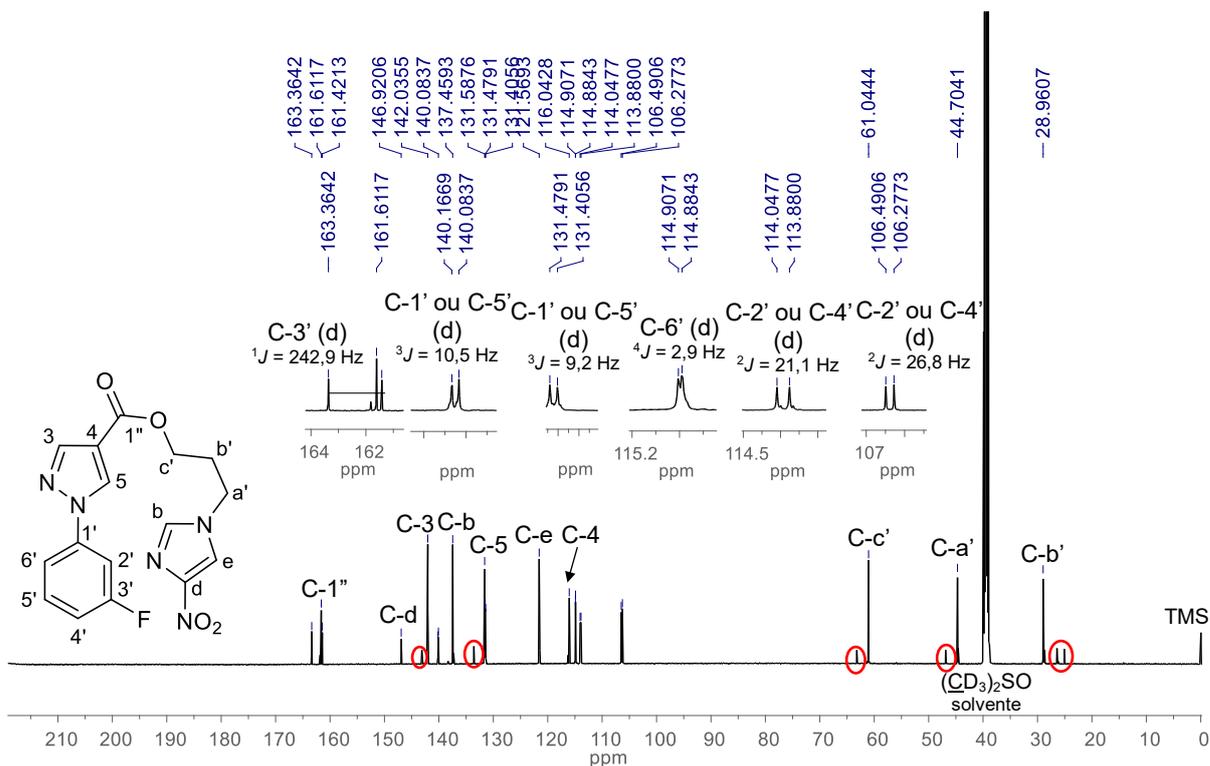
Espectro 142. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4a**.

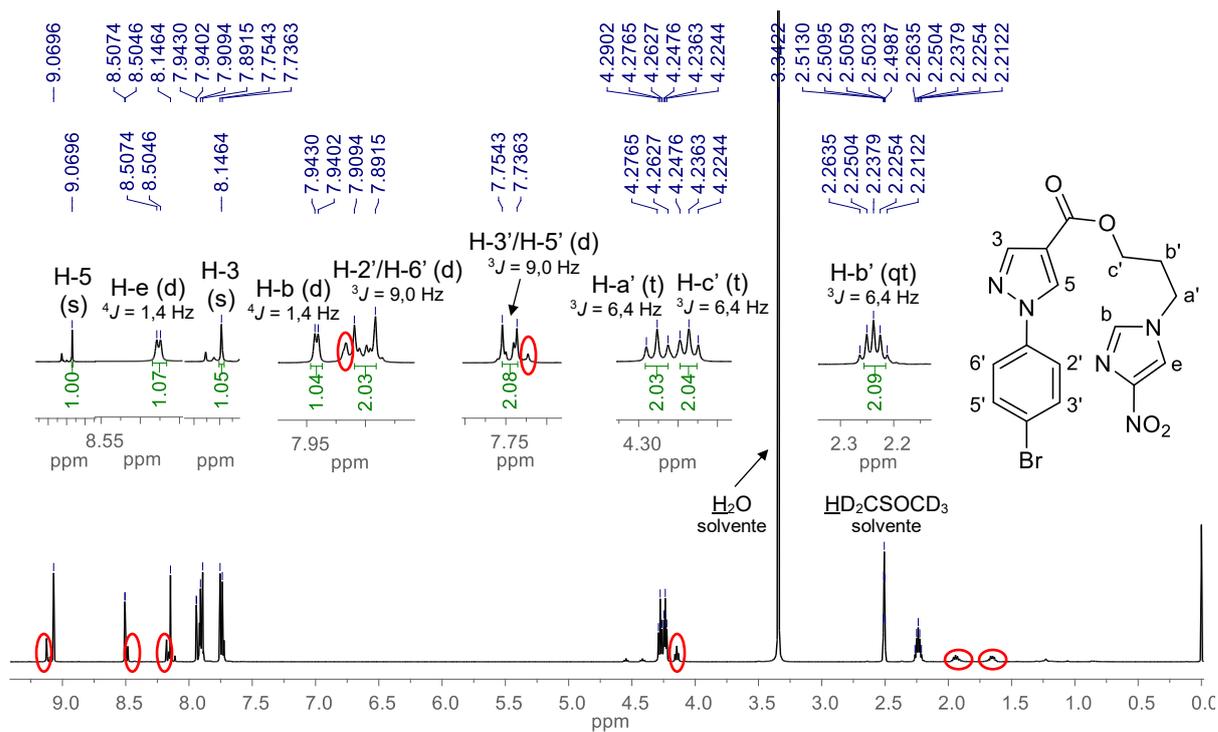
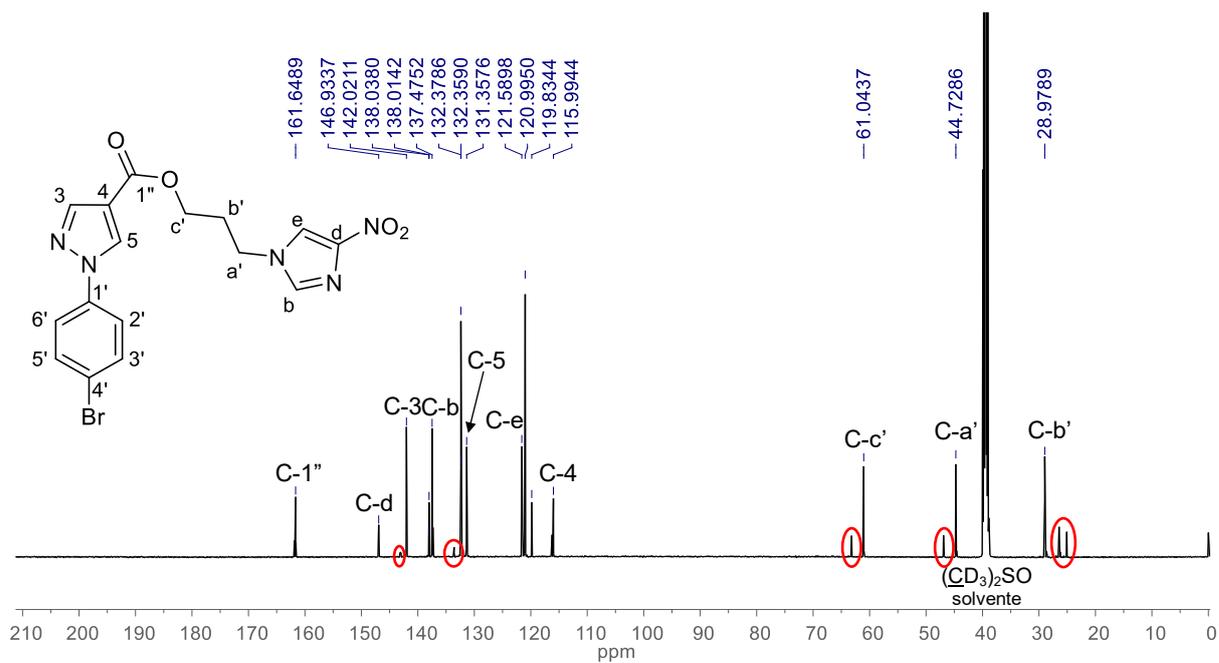


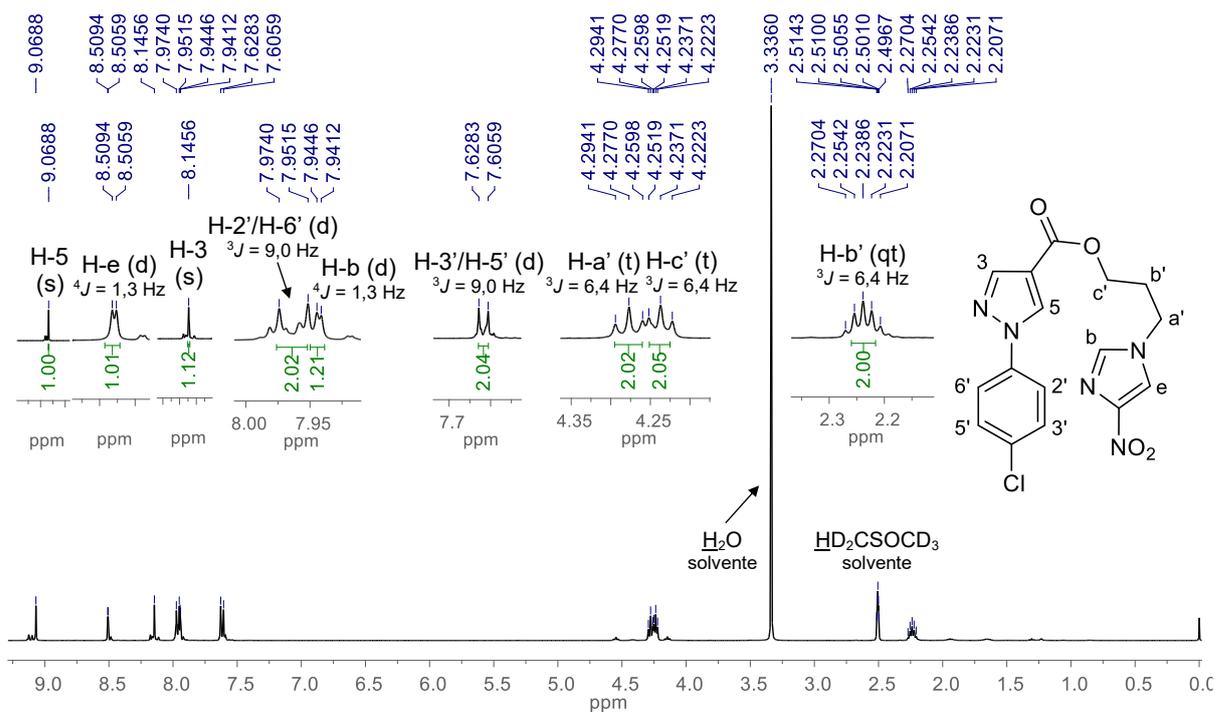
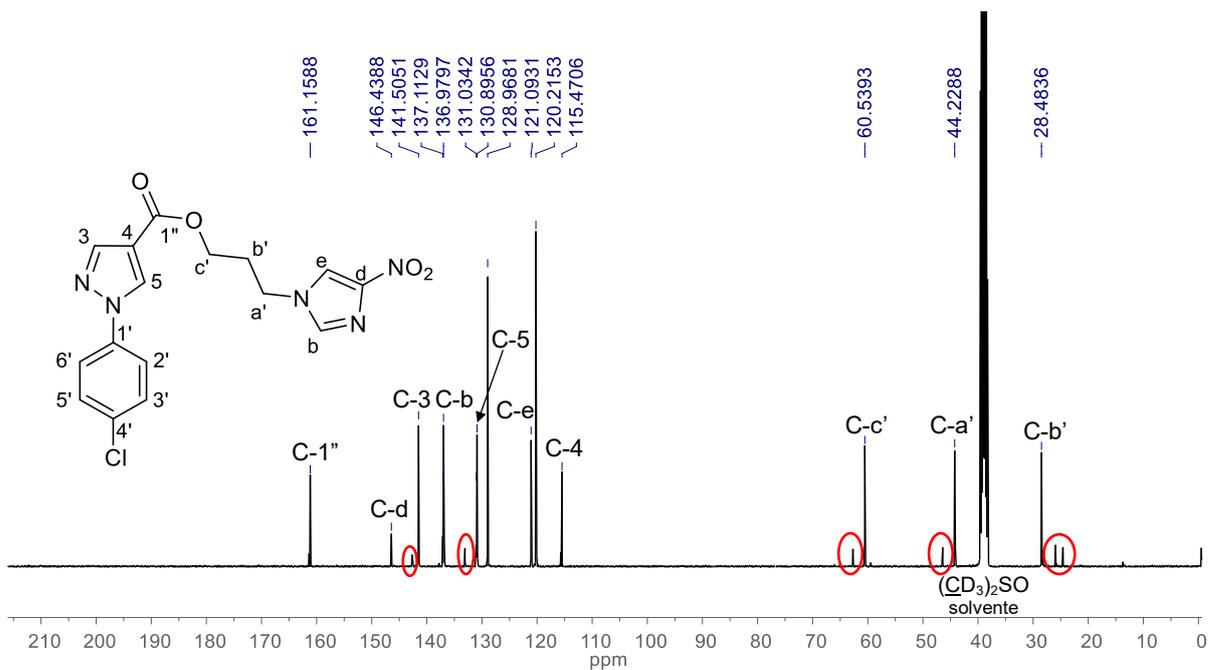
Espectro 143. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4a**.

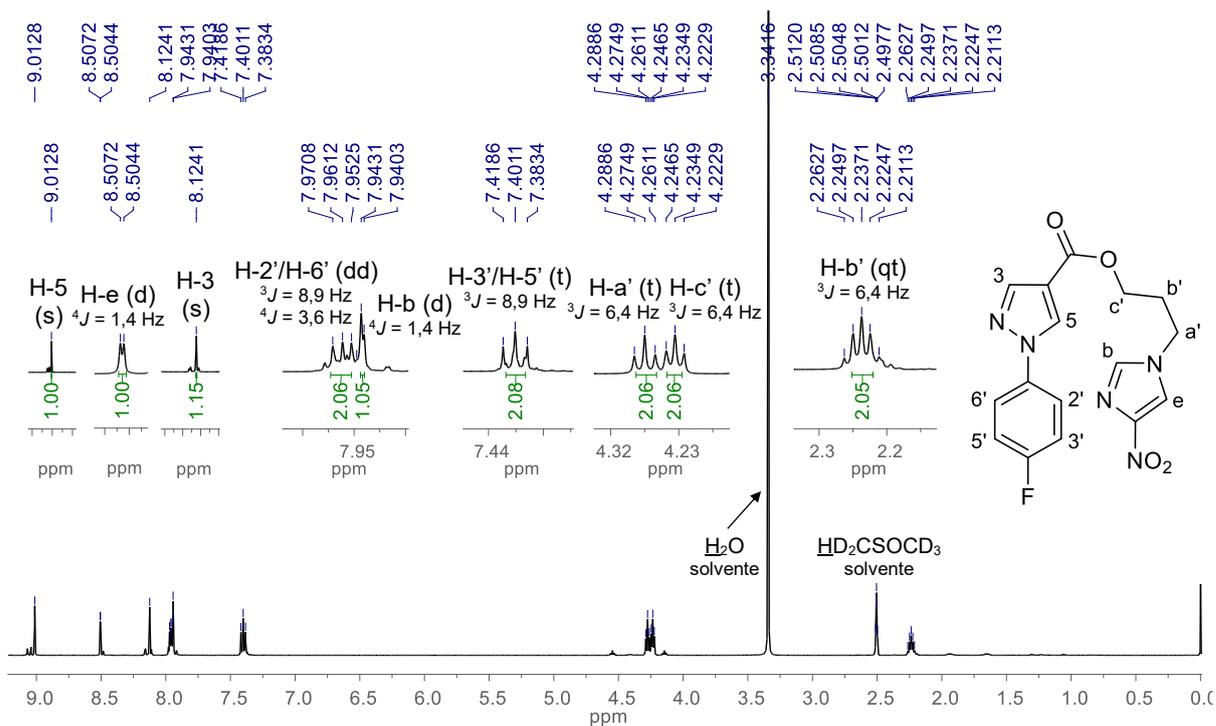
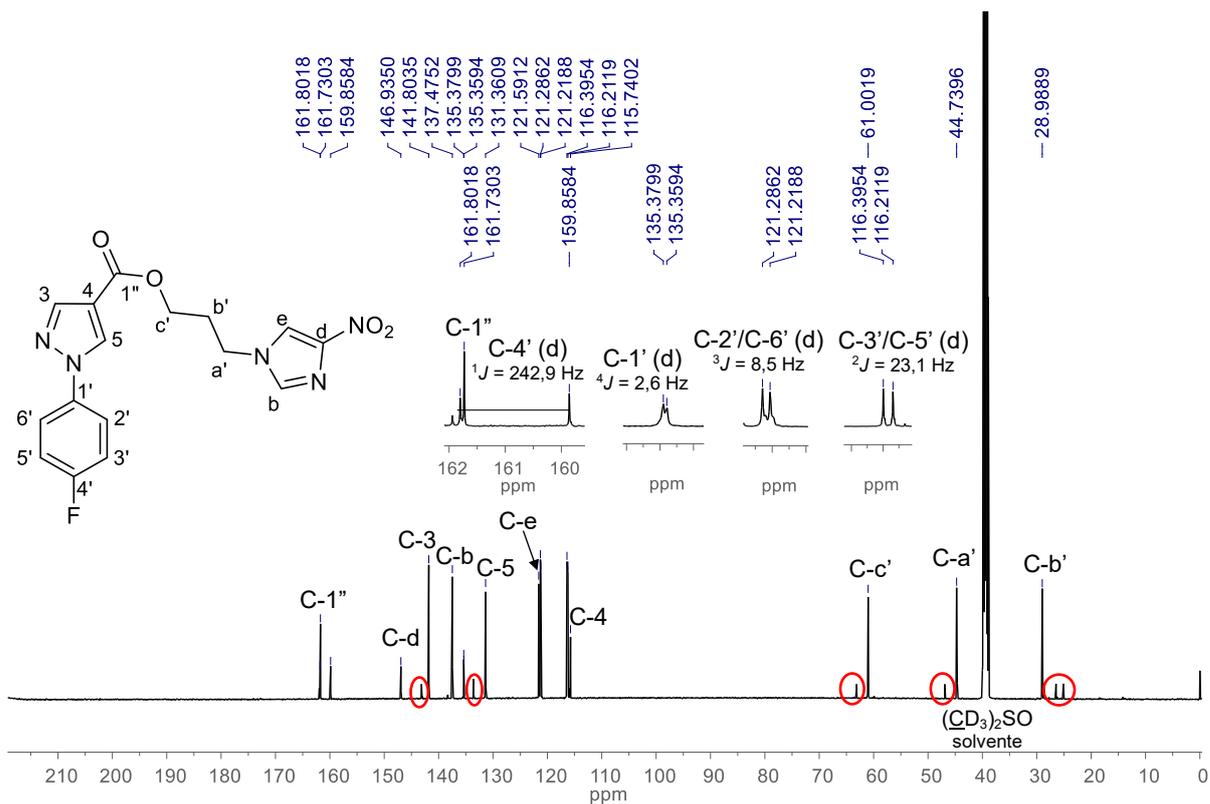


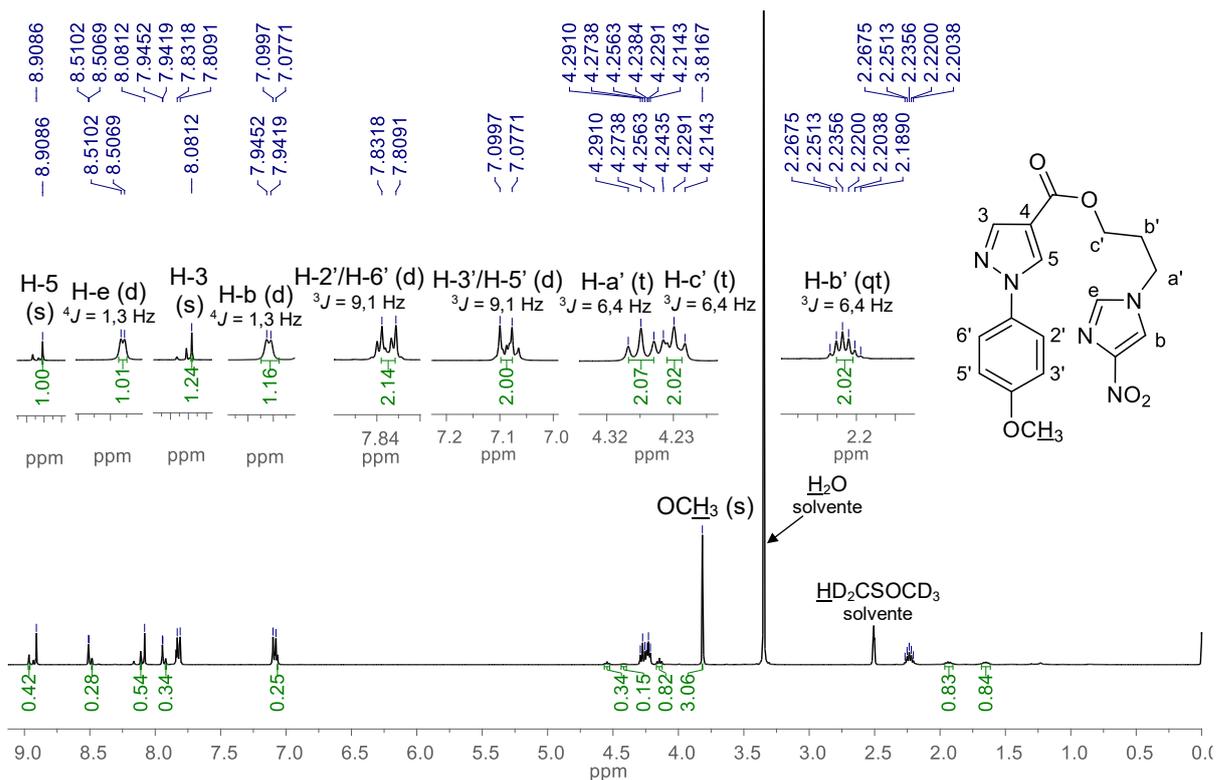
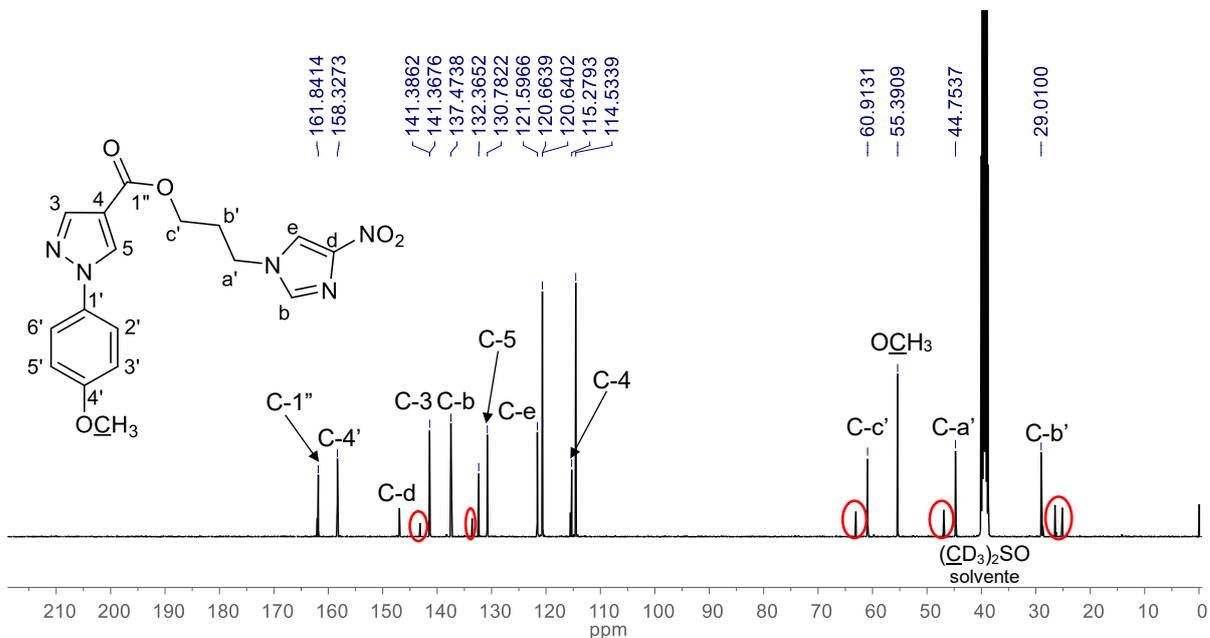
Espectro 144. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4b**.**Espectro 145.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4b**.

Espectro 148. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4f**.**Espectro 149.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4f**.

Espectro 150. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4g**.**Espectro 151.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4g**.

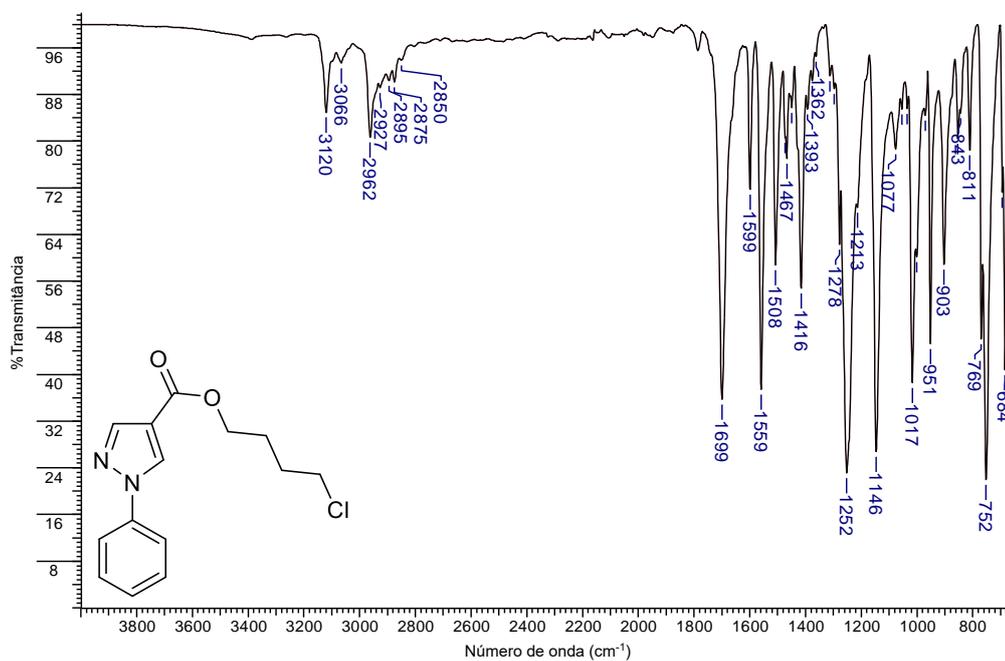
Espectro 152. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4h**.**Espectro 153.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4h**.

Espectro 154. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4i**.**Espectro 155.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4i**.

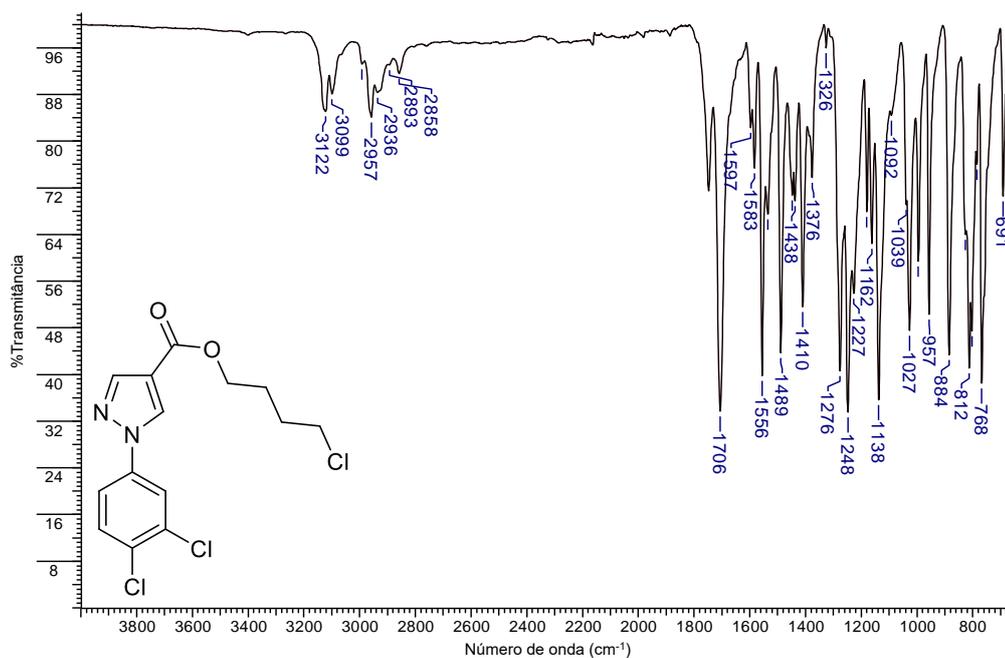
Espectro 156. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4j**.**Espectro 157.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **4j**.

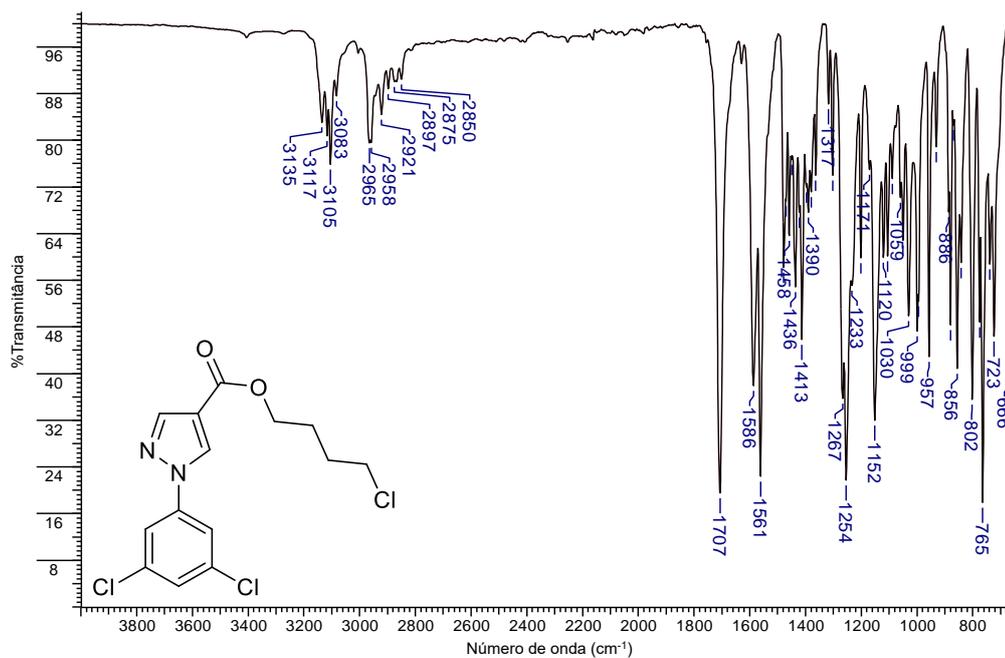
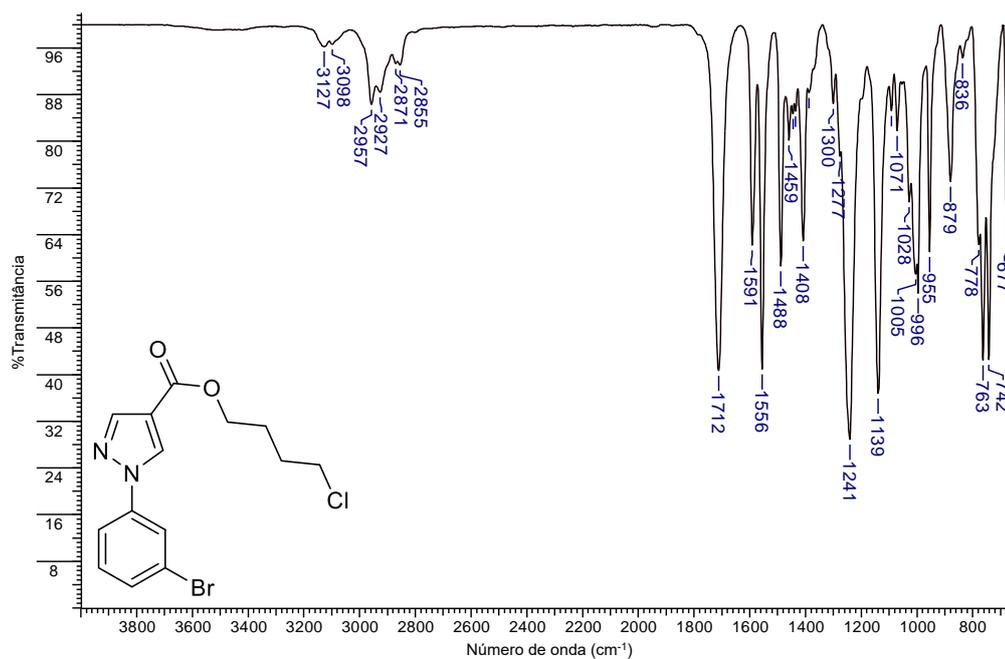
APÊNDICE W - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 14(a-j)

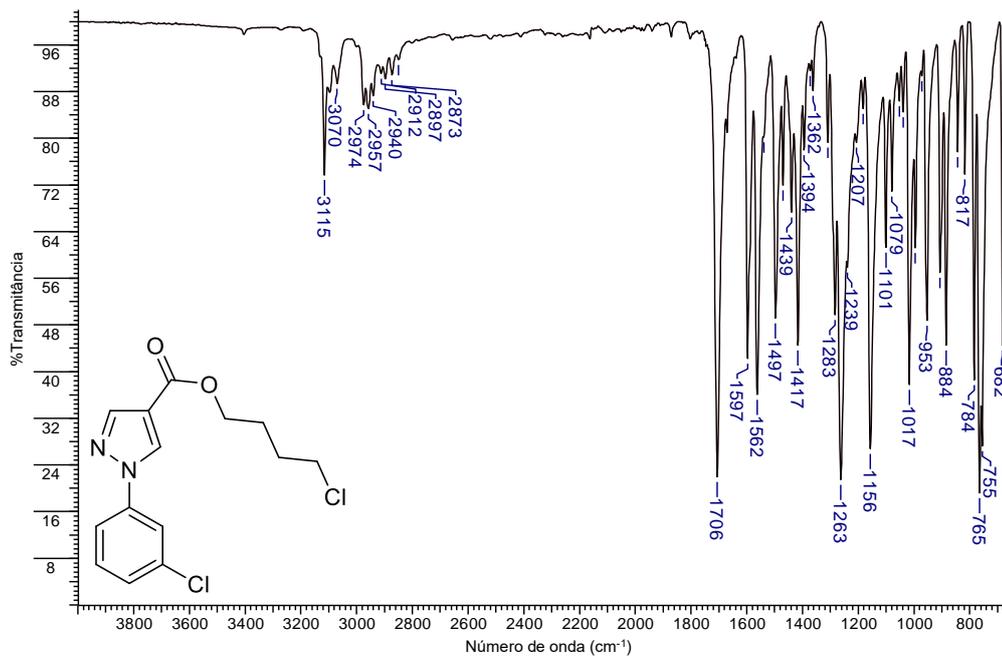
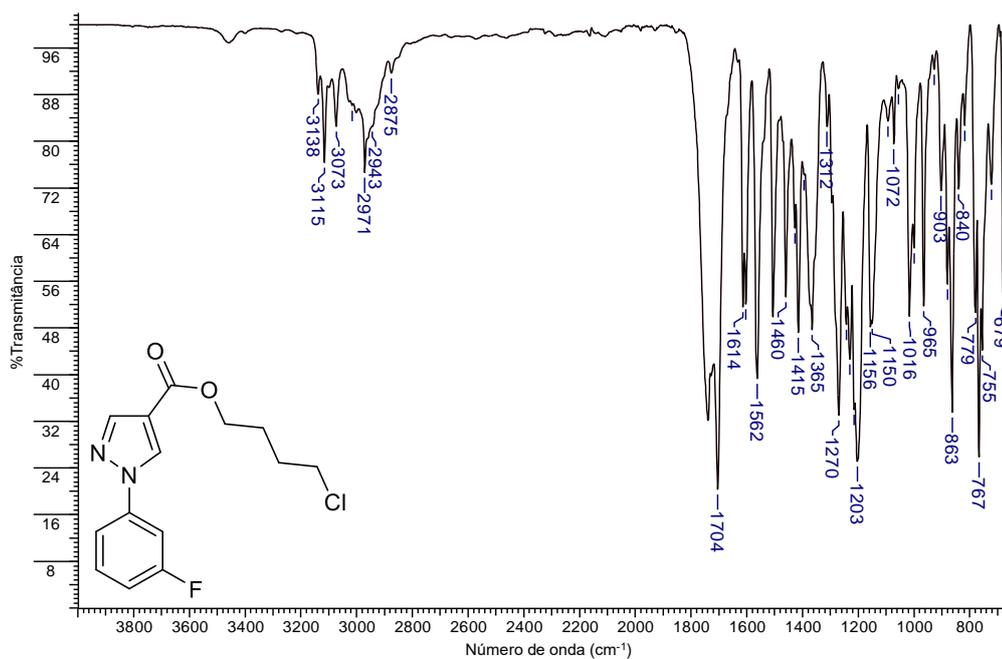
Espectro 158. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14a**.

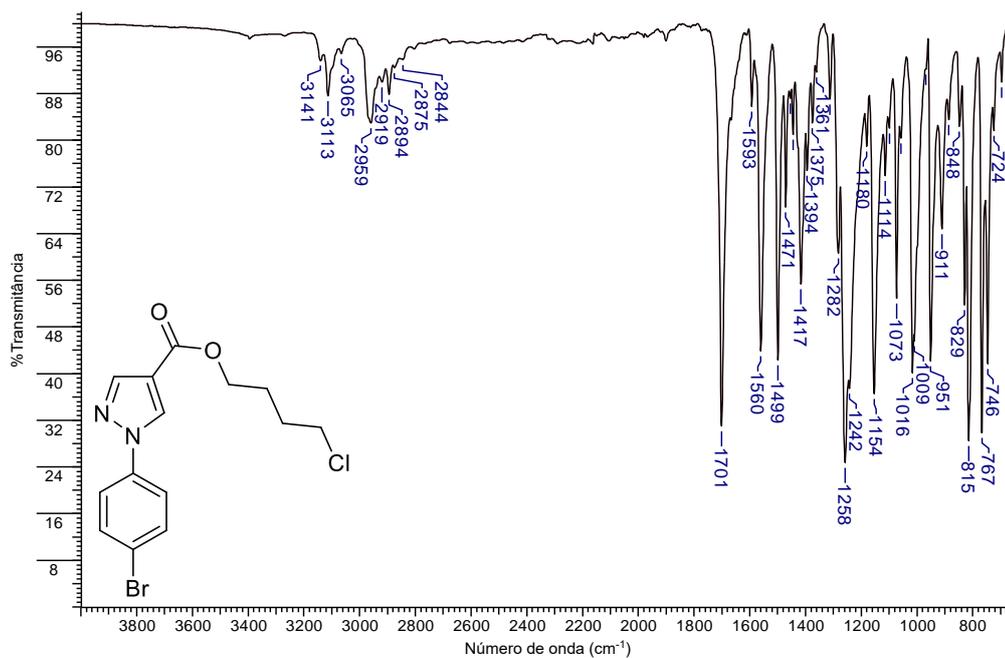
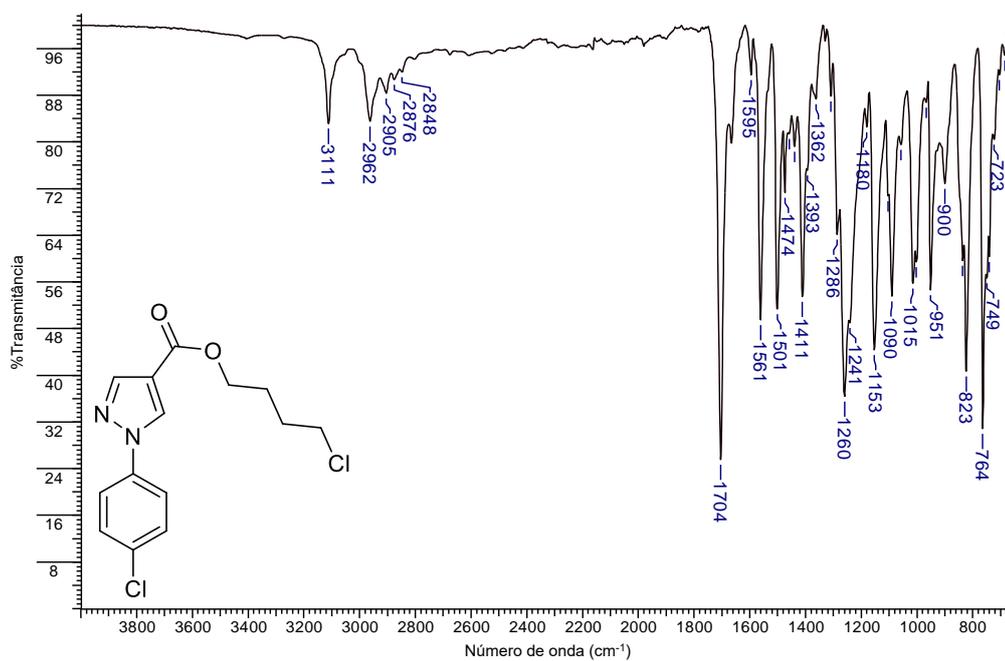


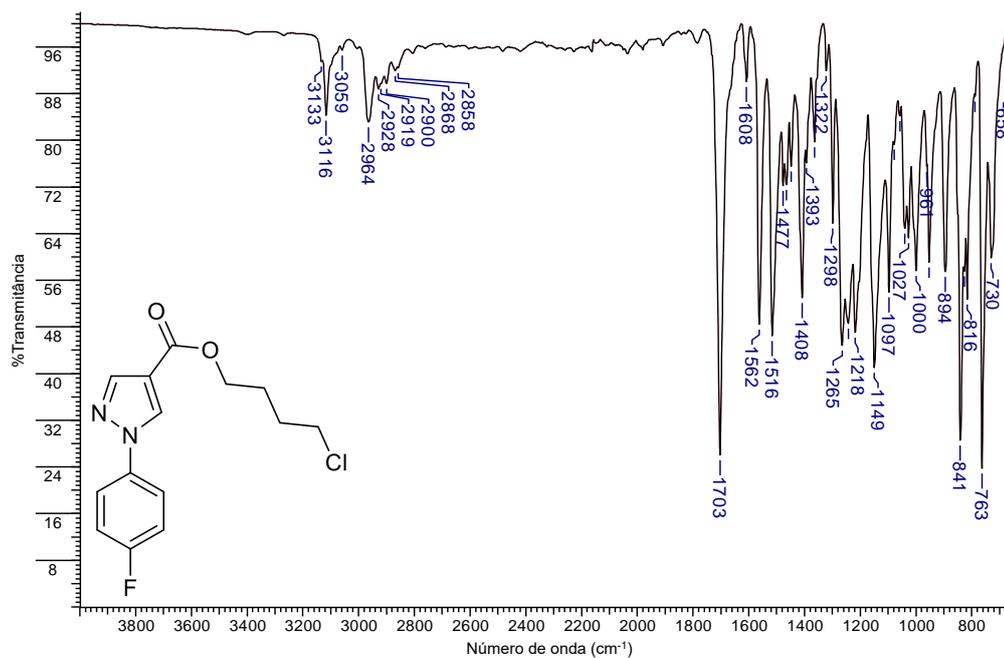
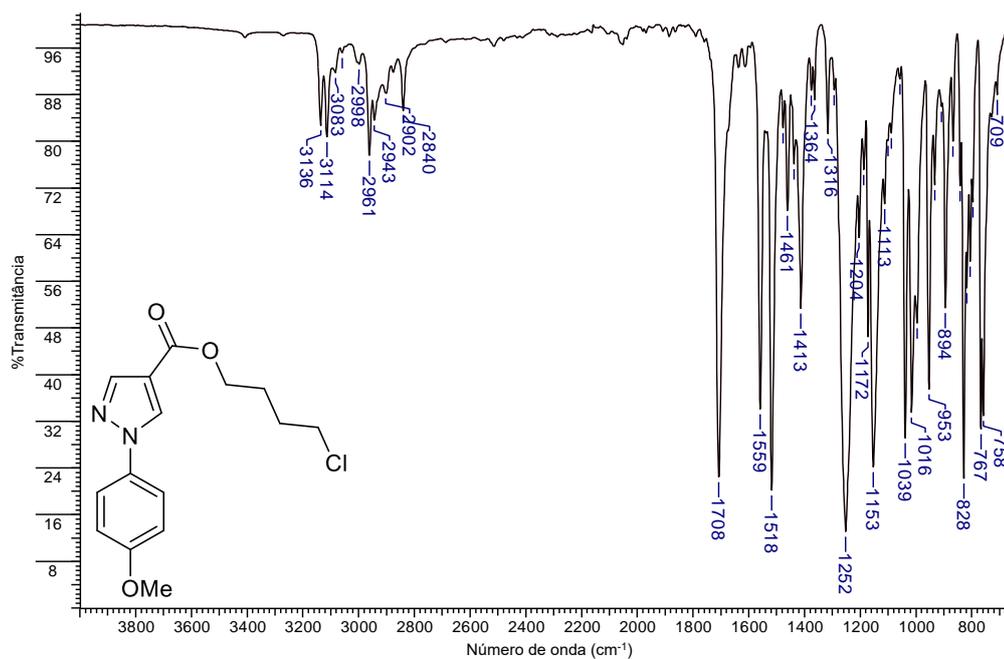
Espectro 159. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14b**.



Espectro 160. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14c**.**Espectro 161.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14d**.

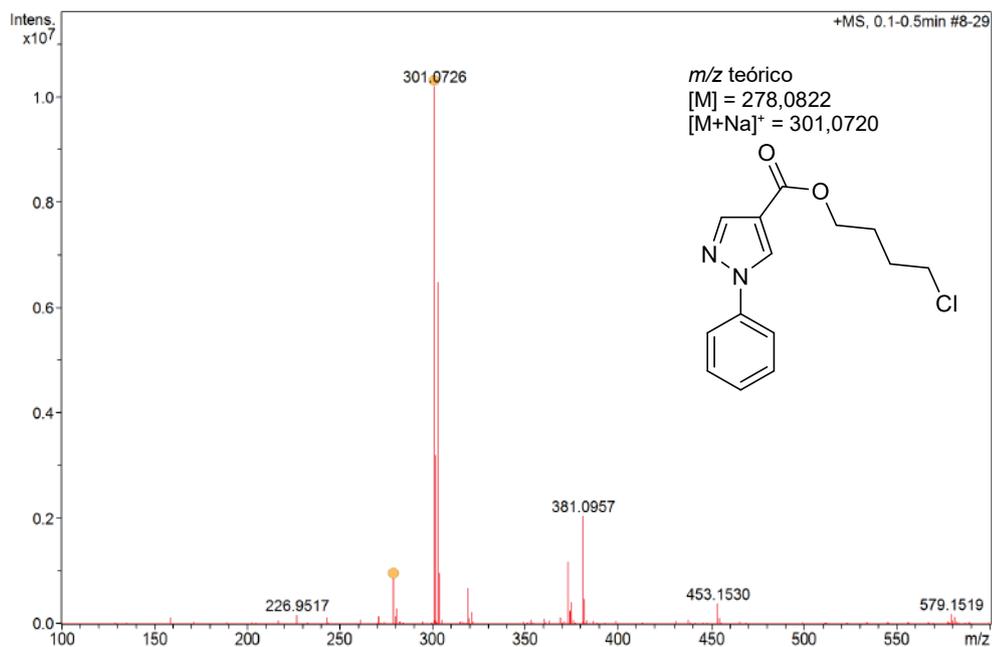
Espectro 162. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14e**.**Espectro 163.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14f**.

Espectro 164. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14g**.**Espectro 165.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14h**.

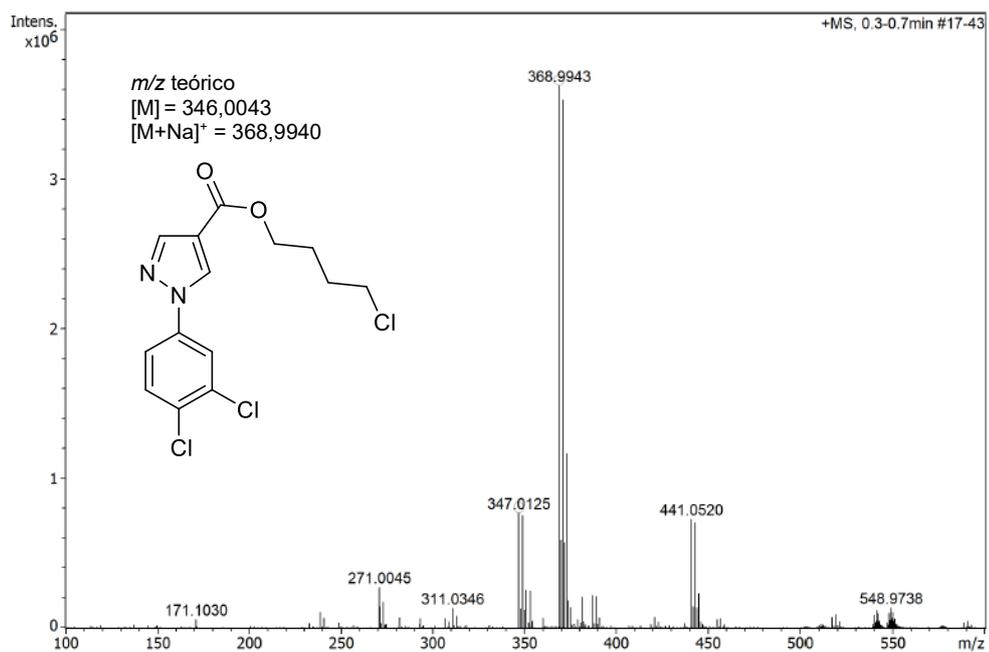
Espectro 166. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14i**.**Espectro 167.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **14j**.

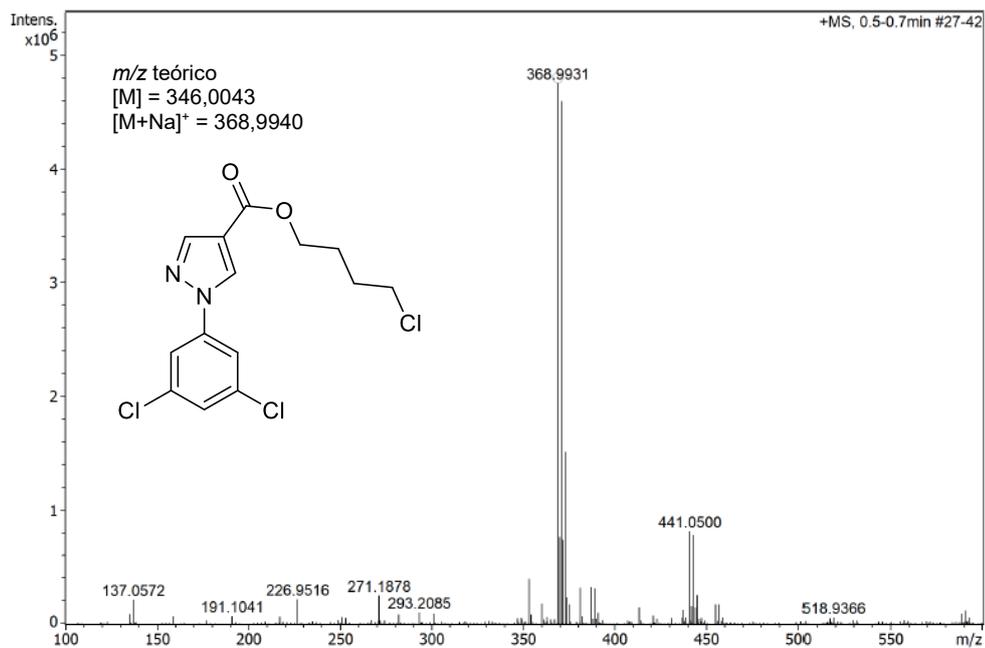
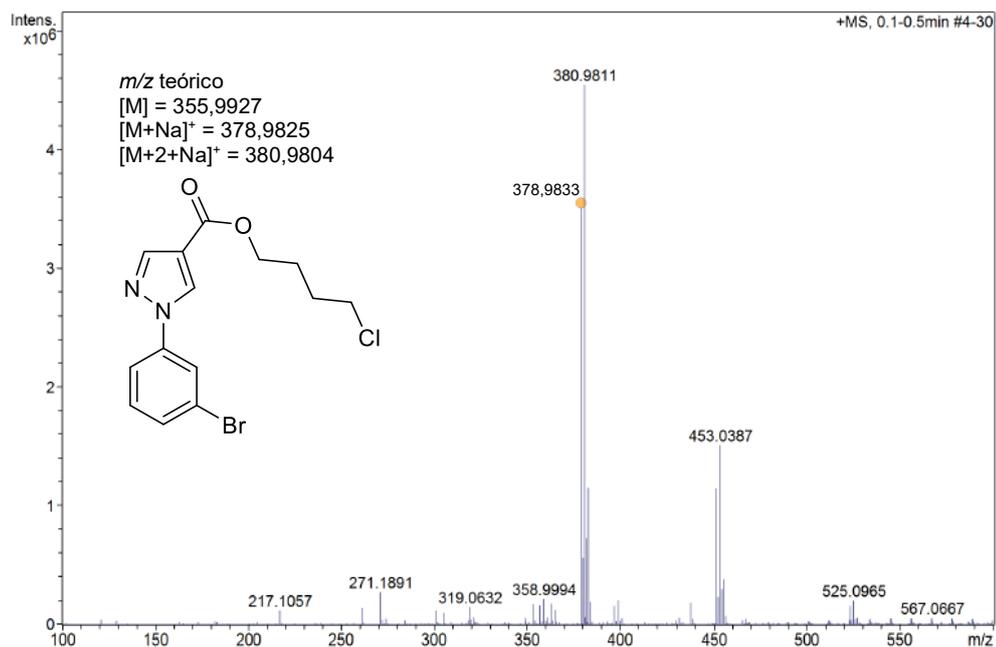
APÊNDICE X - Espectros de massas de alta resolução dos derivados 14(a-j)

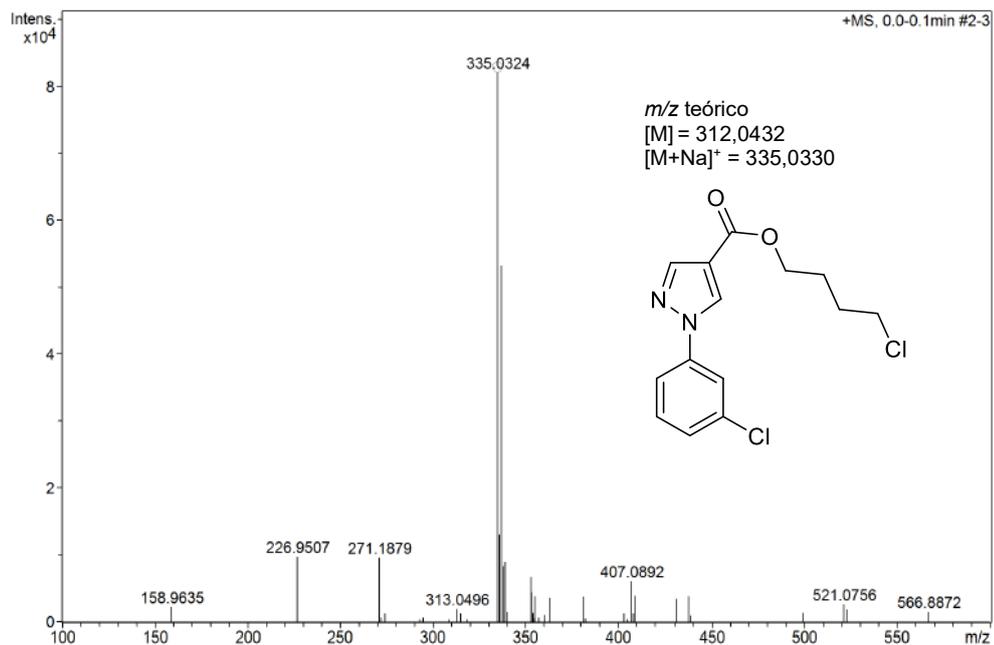
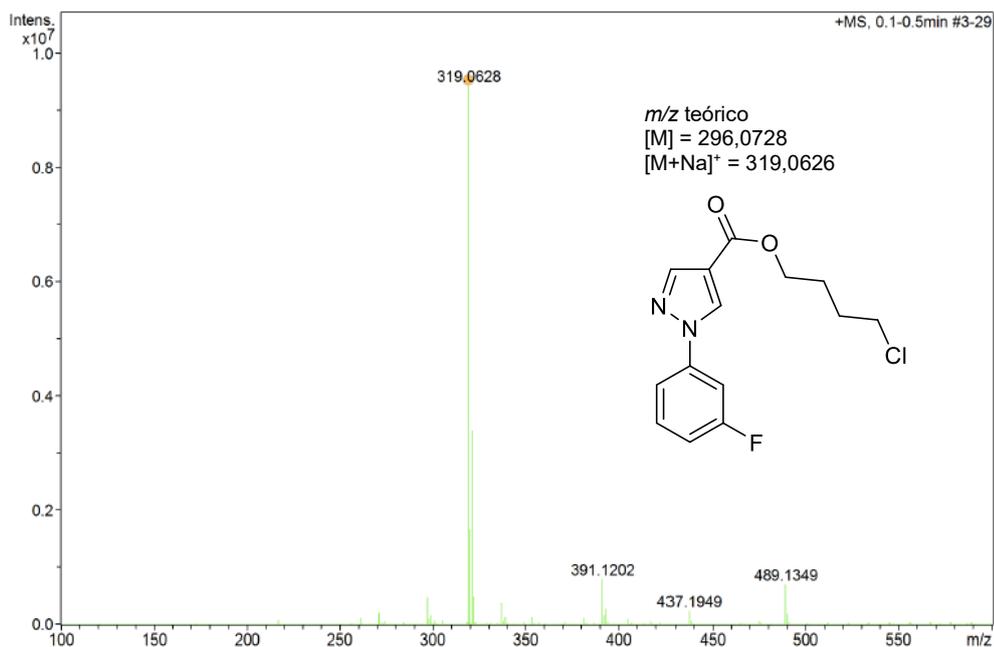
Espectro 168. Espectro de massas de alta resolução do derivado 14a.

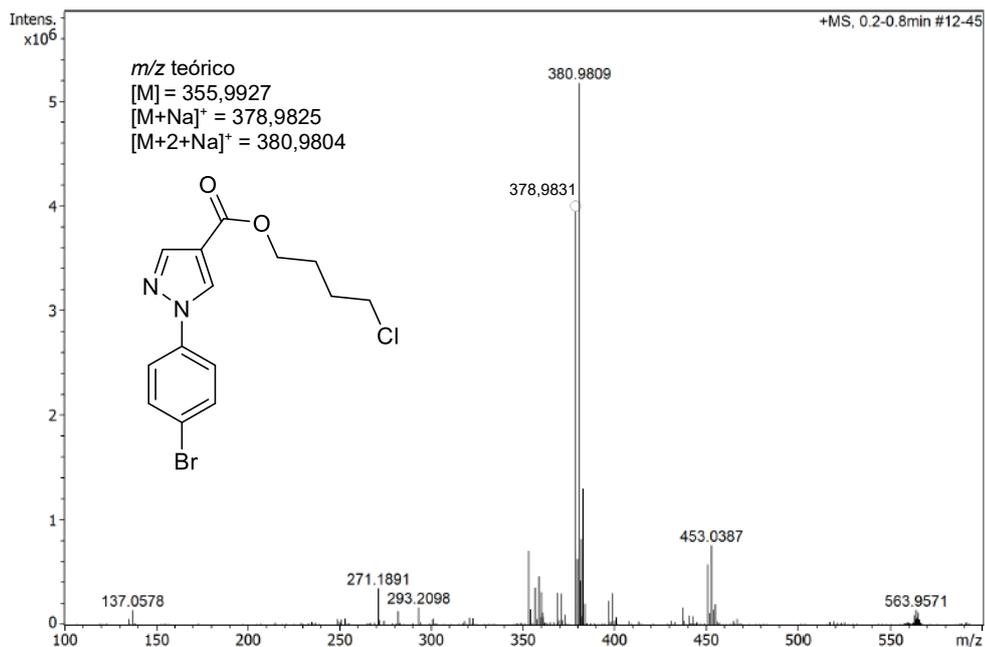
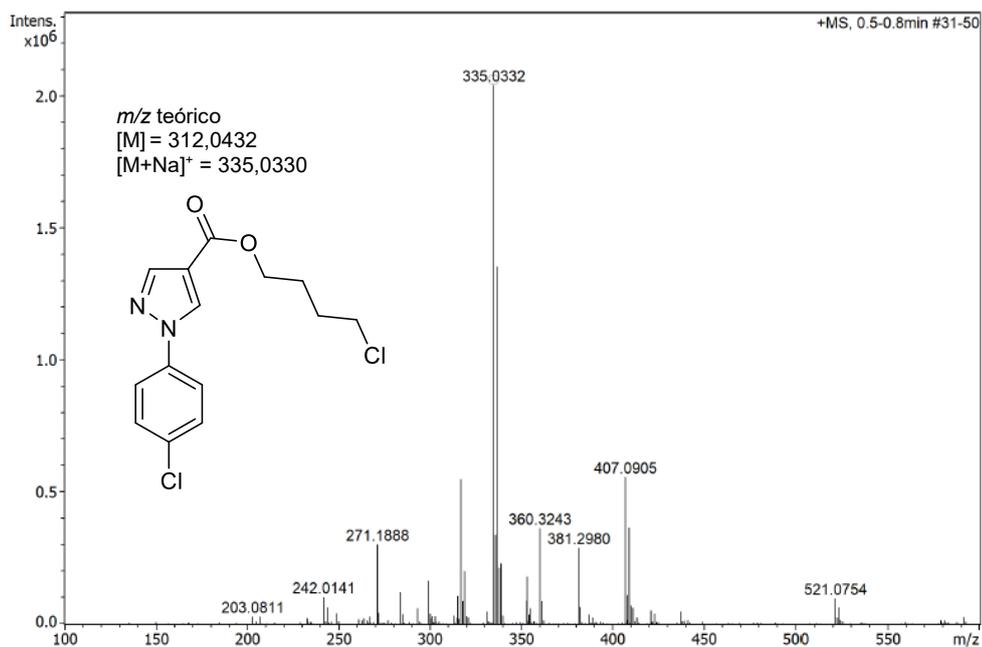


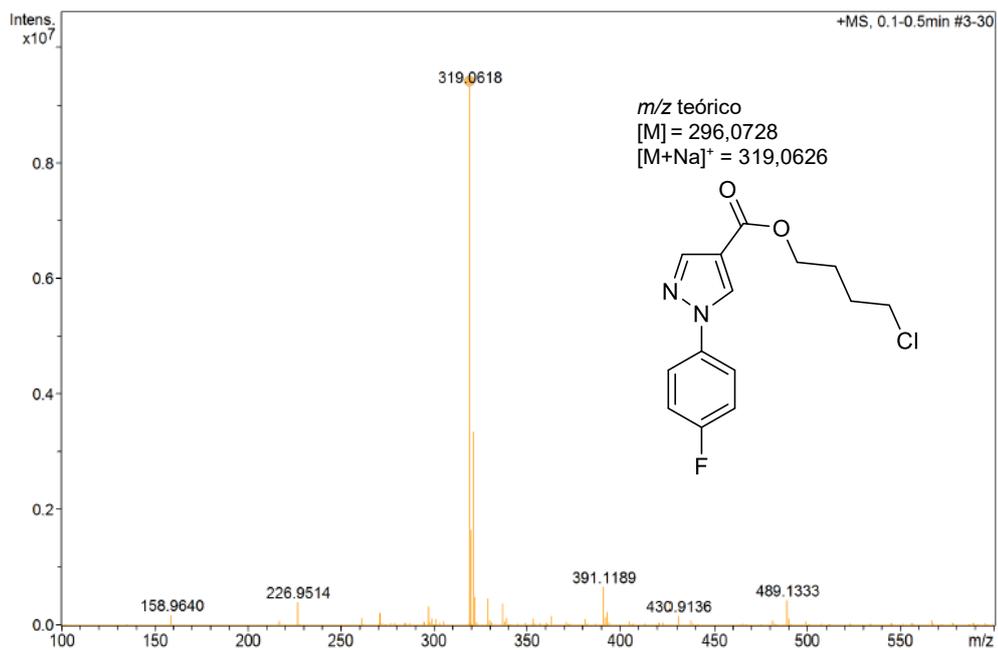
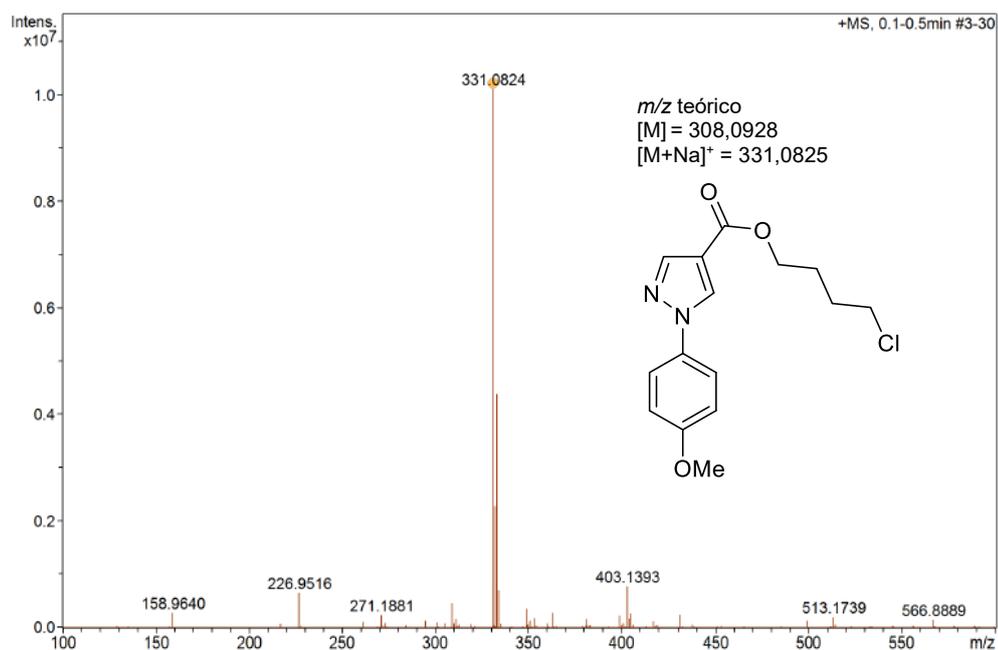
Espectro 169. Espectro de massas de alta resolução do derivado 14b.



Espectro 170. Espectro de massas de alta resolução do derivado **14c**.**Espectro 171.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **14d**.

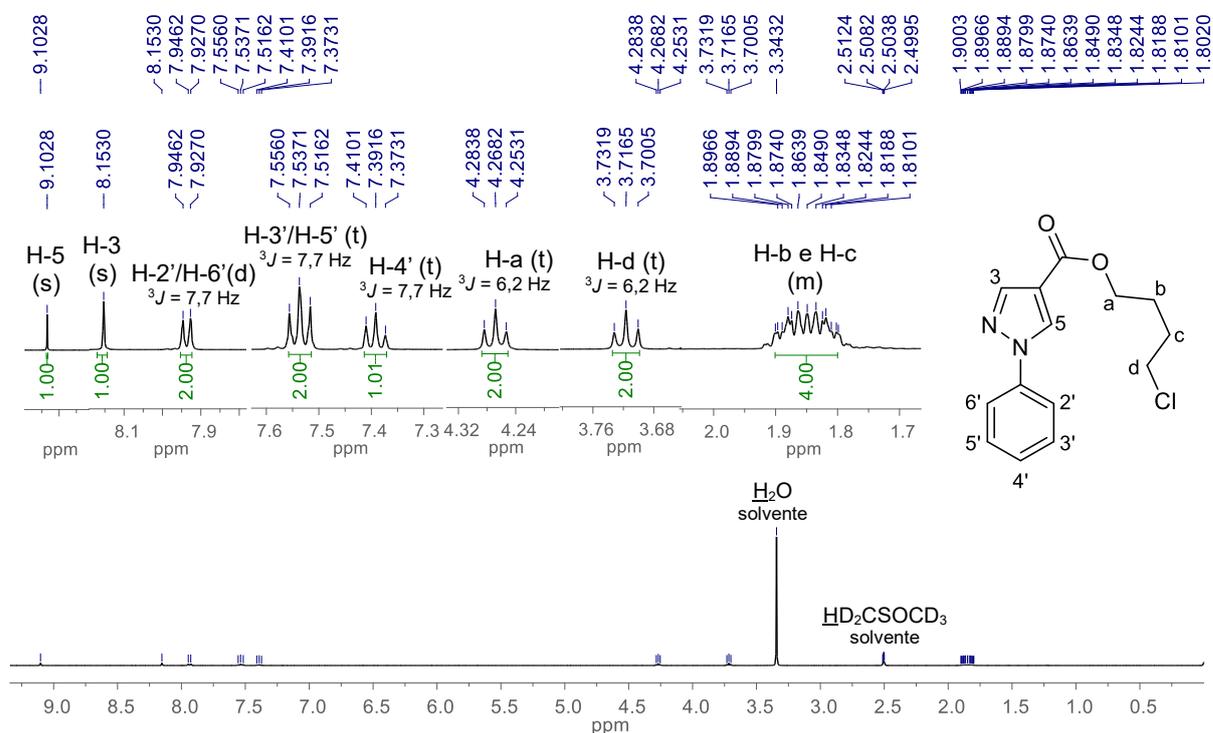
Espectro 172. Espectro de massas de alta resolução do derivado **14e**.**Espectro 173.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **14f**.

Espectro 174. Espectro de massas de alta resolução do derivado **14g**.**Espectro 175.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **14h**.

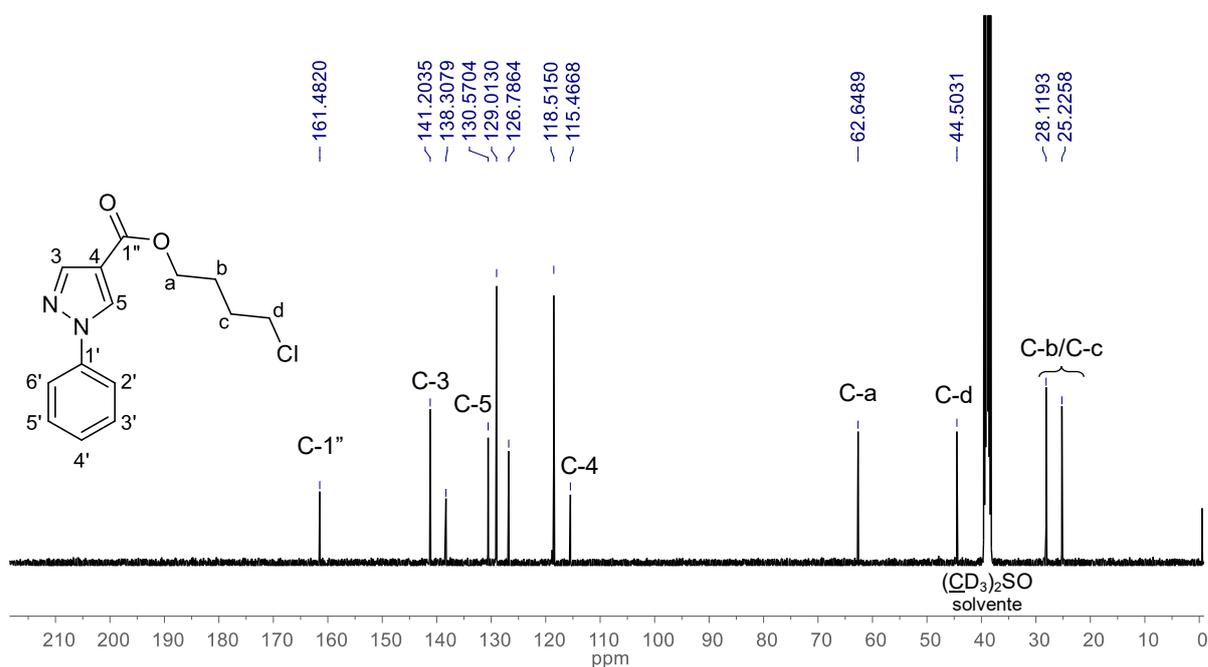
Espectro 176. Espectro de massas de alta resolução do derivado **14i**.**Espectro 177.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **14j**.

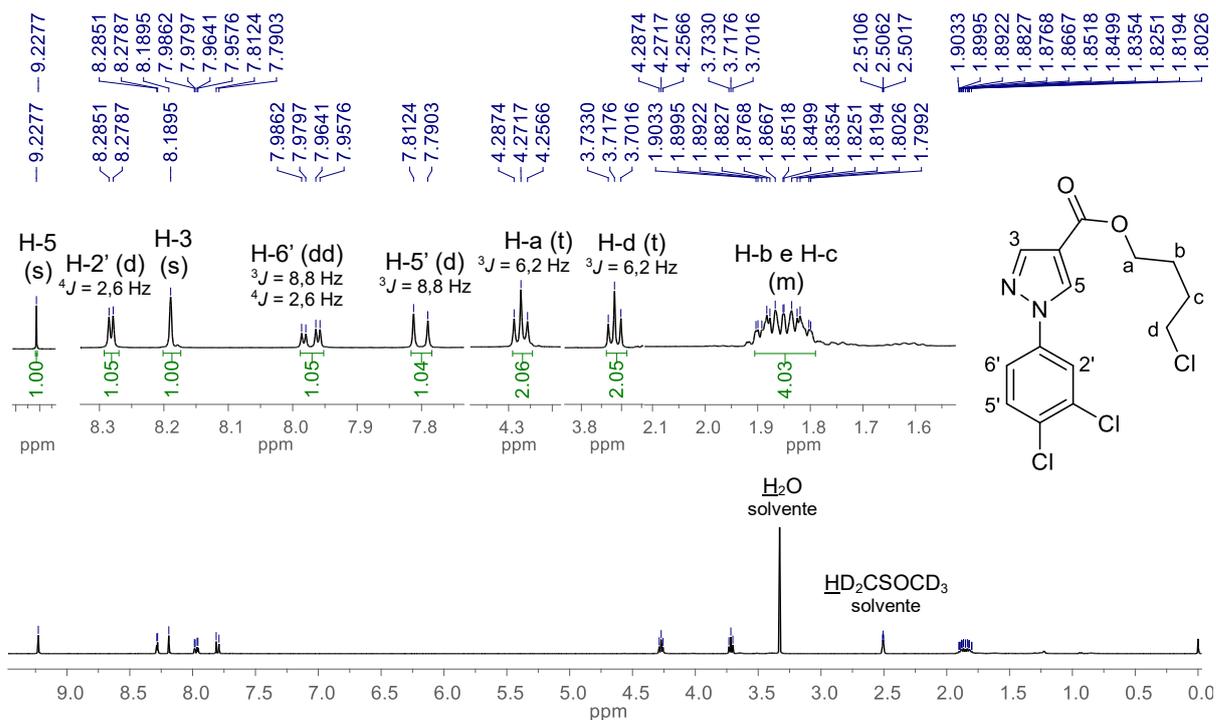
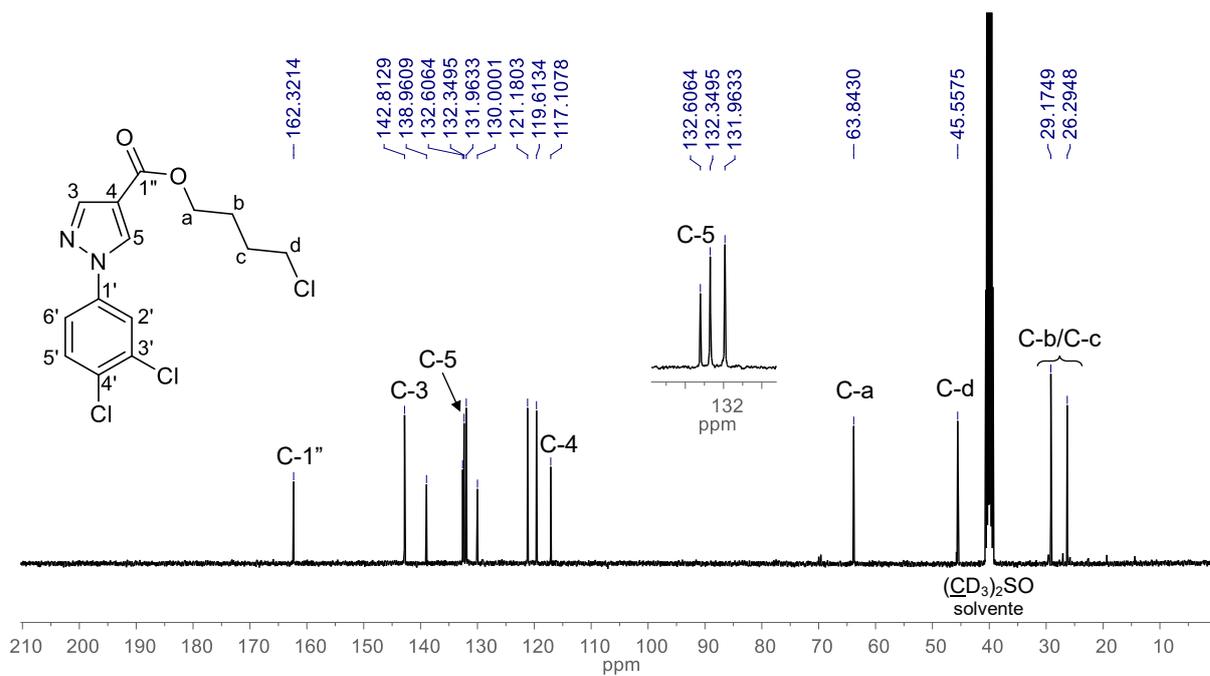
APÊNDICE Y - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 14(a-j)

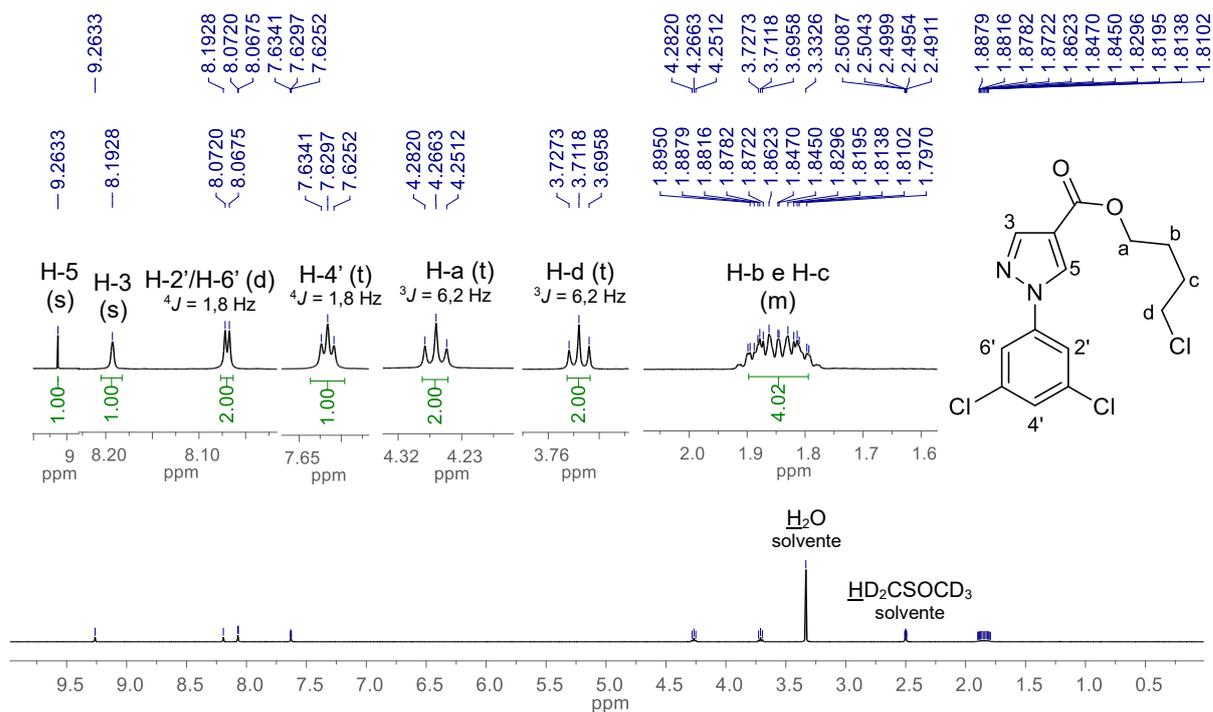
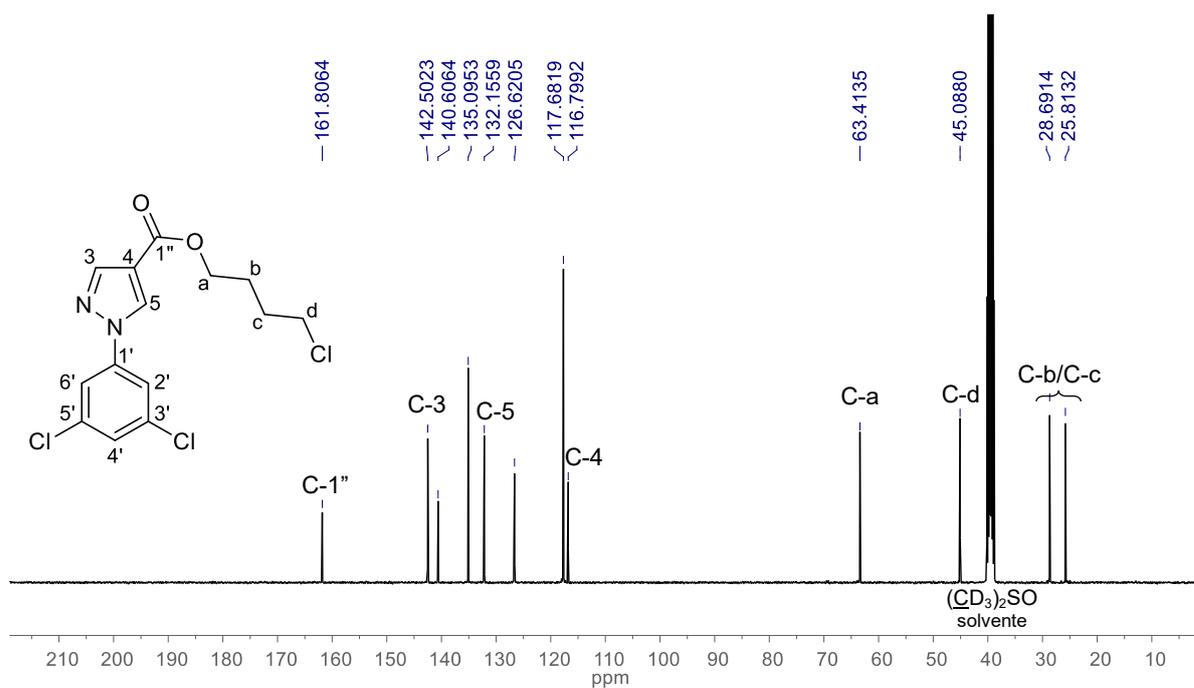
Espectro 178. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado 14a.

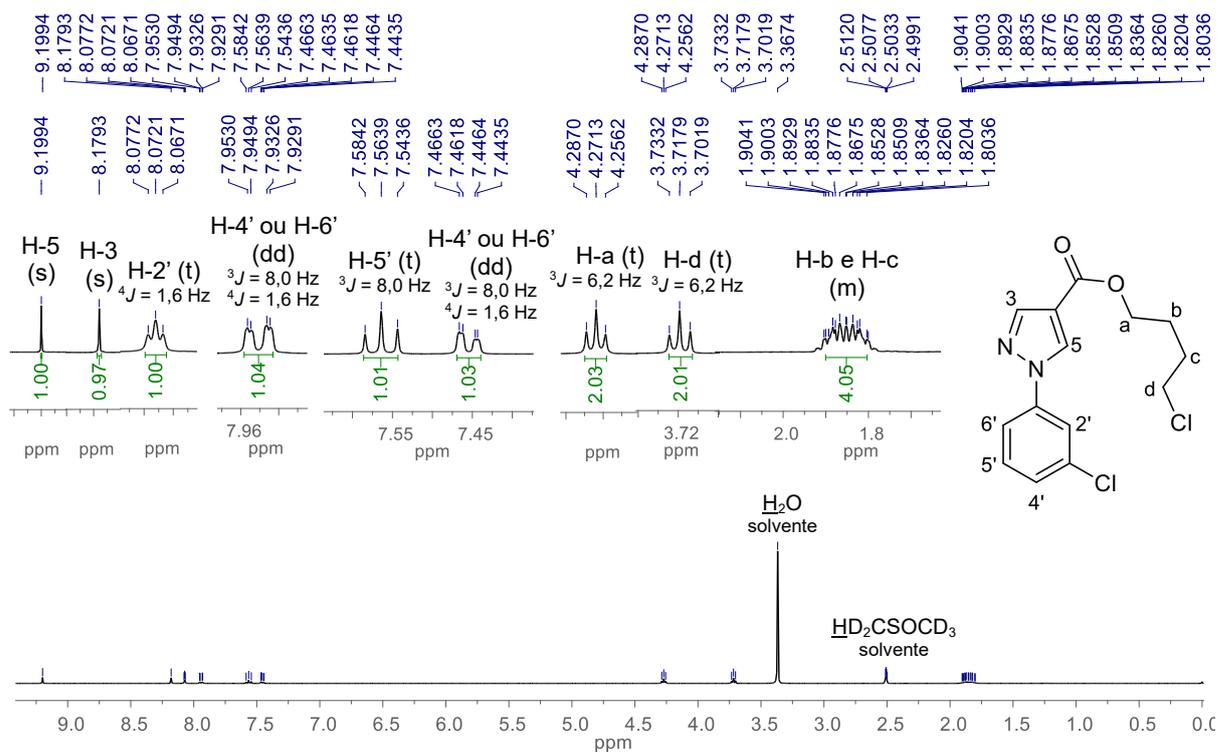
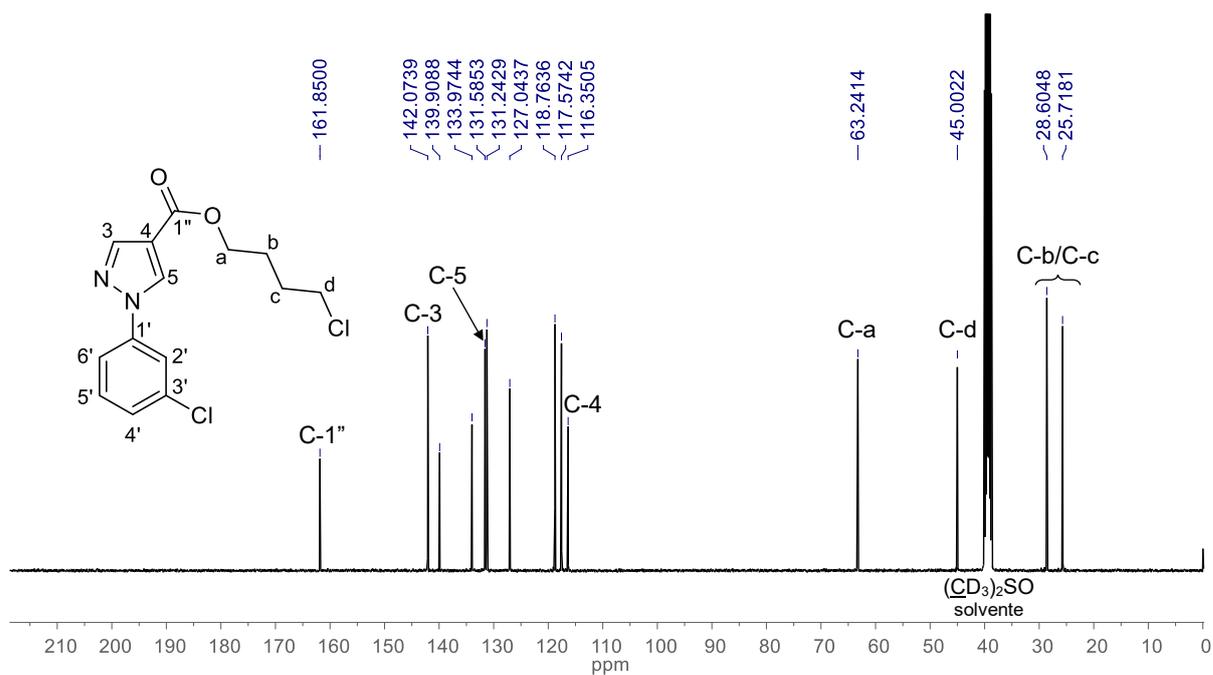


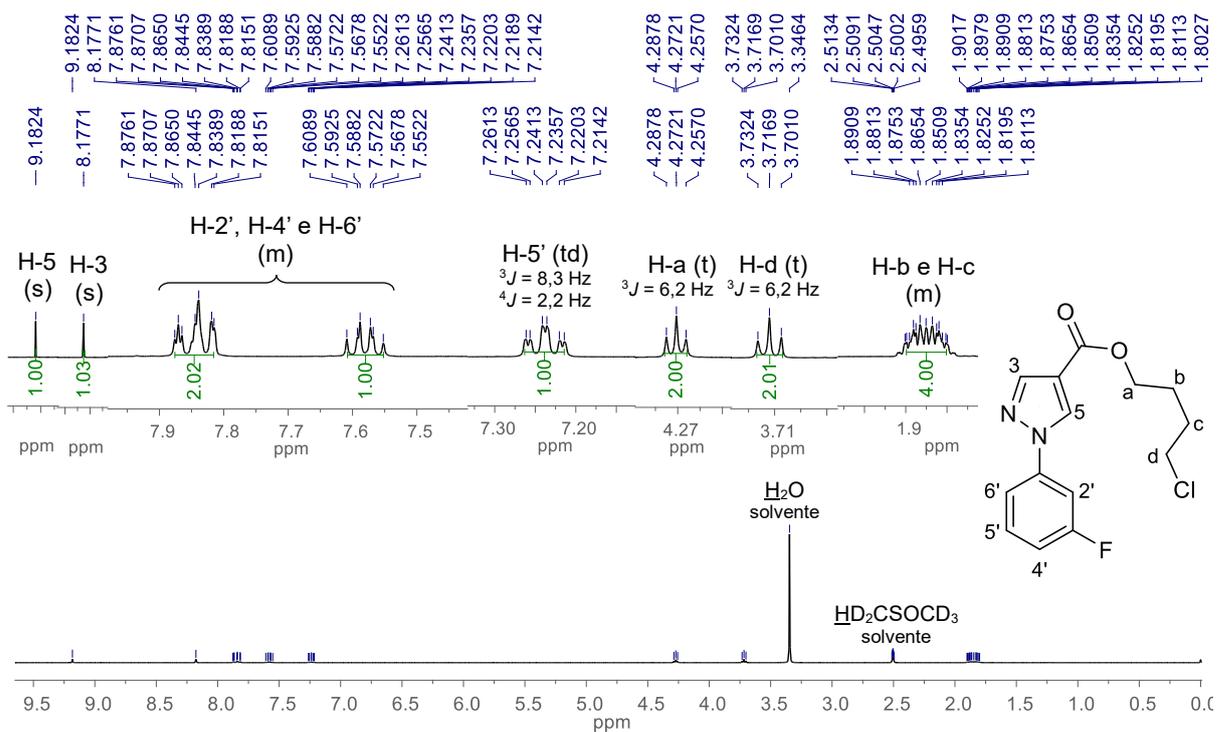
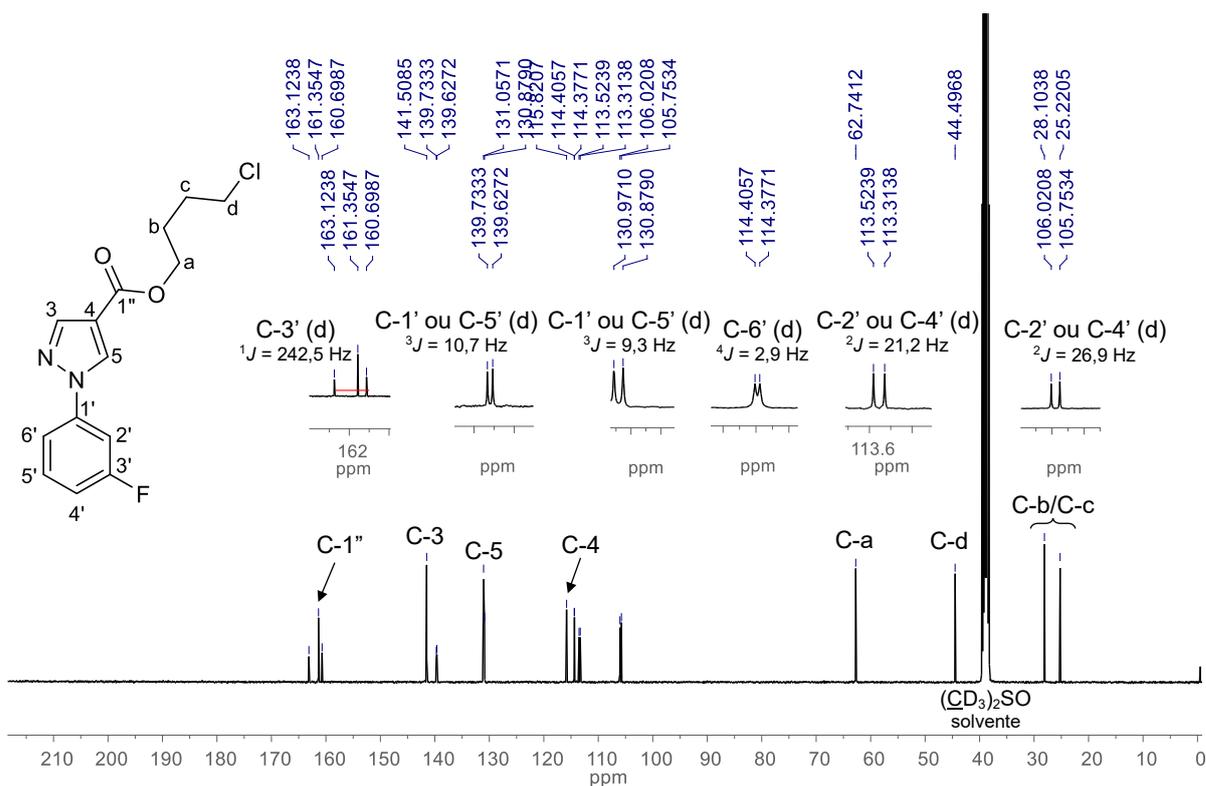
Espectro 179. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado 14a.

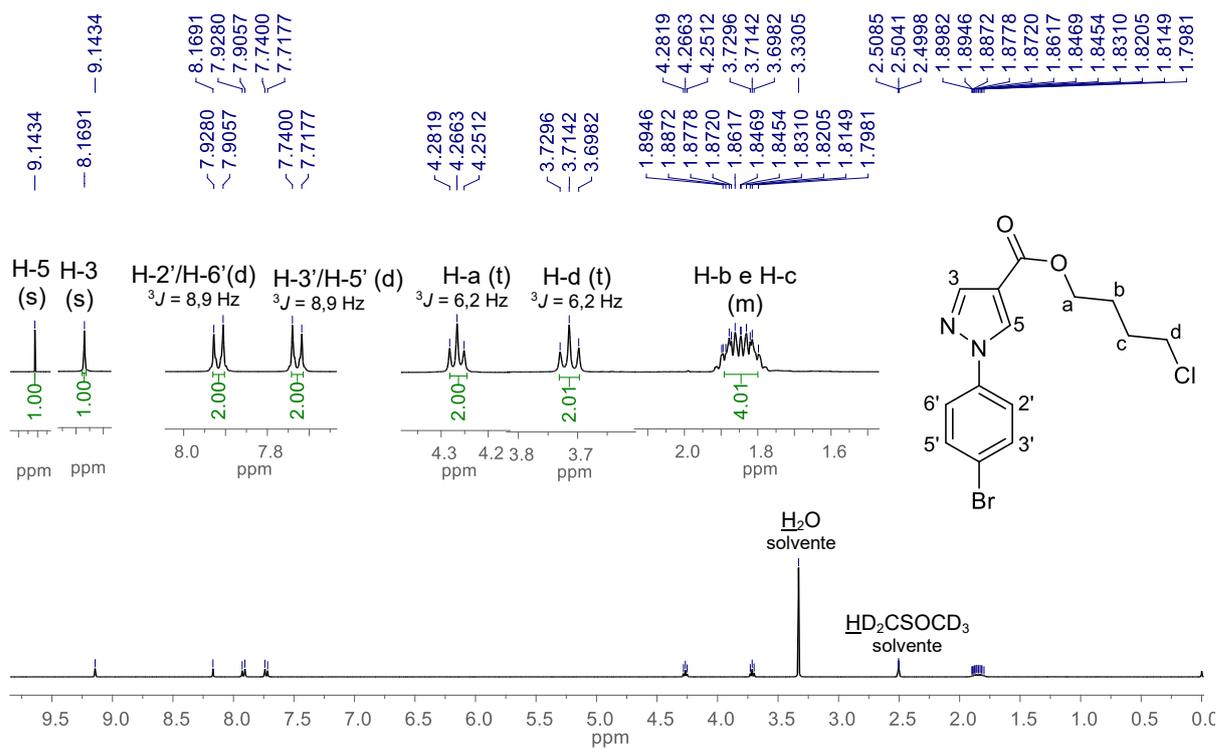
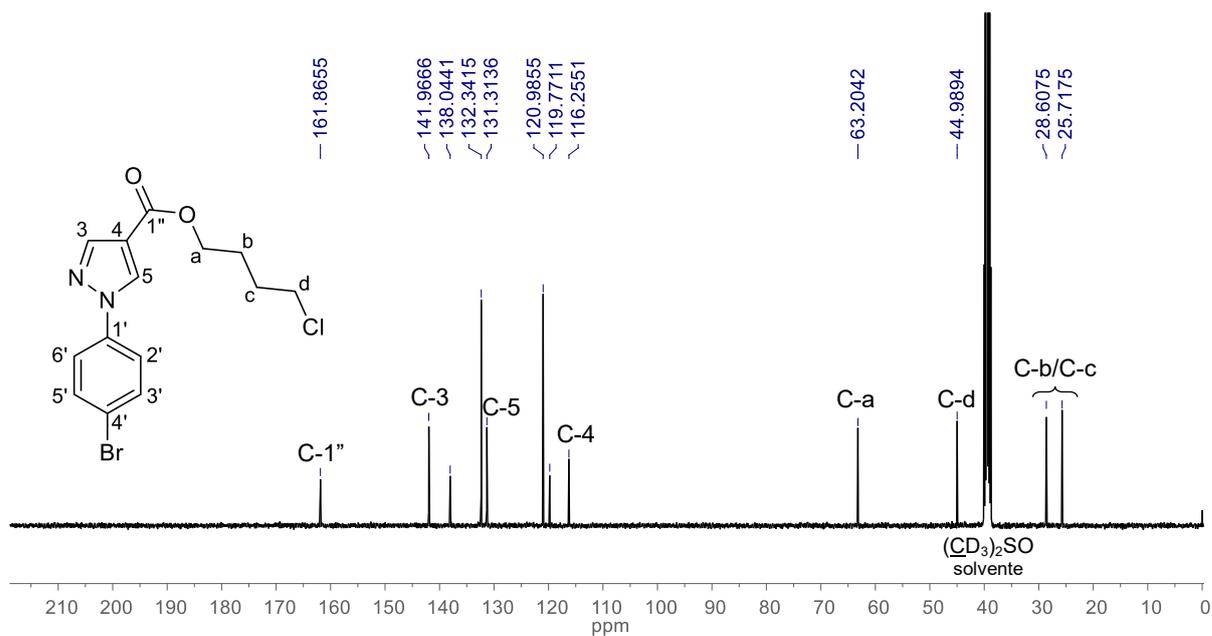


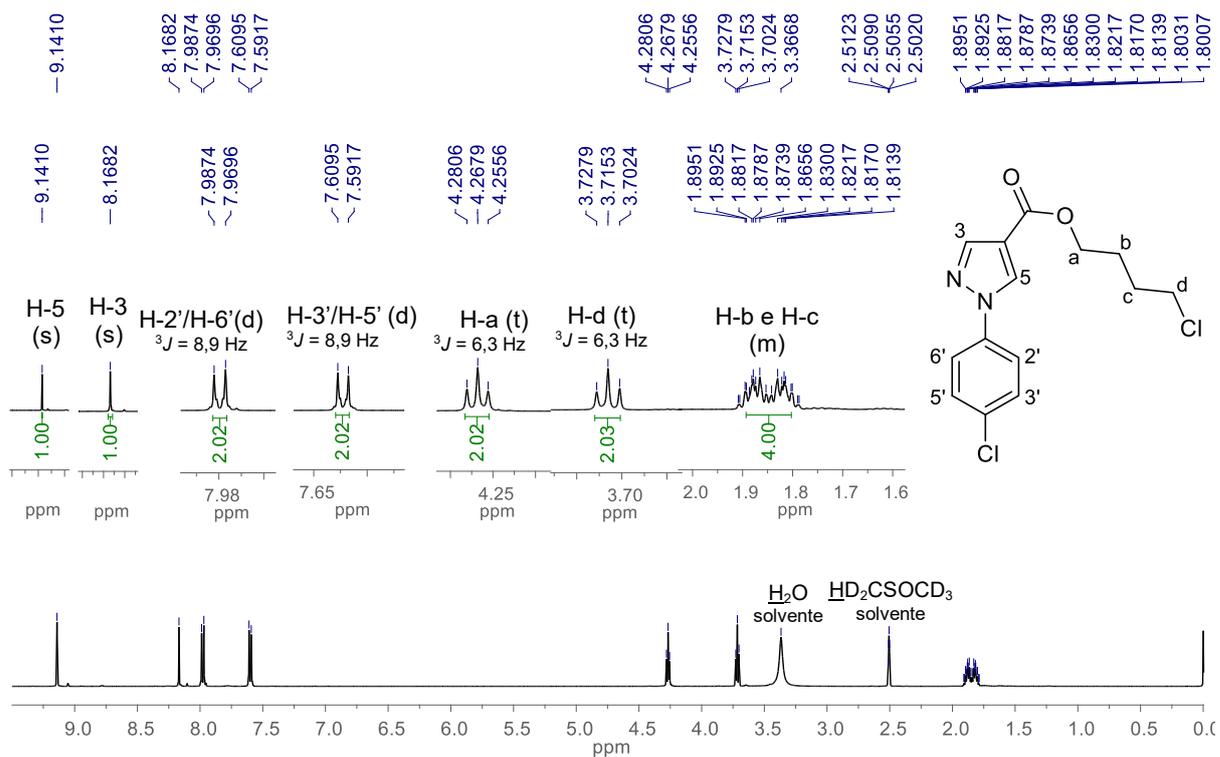
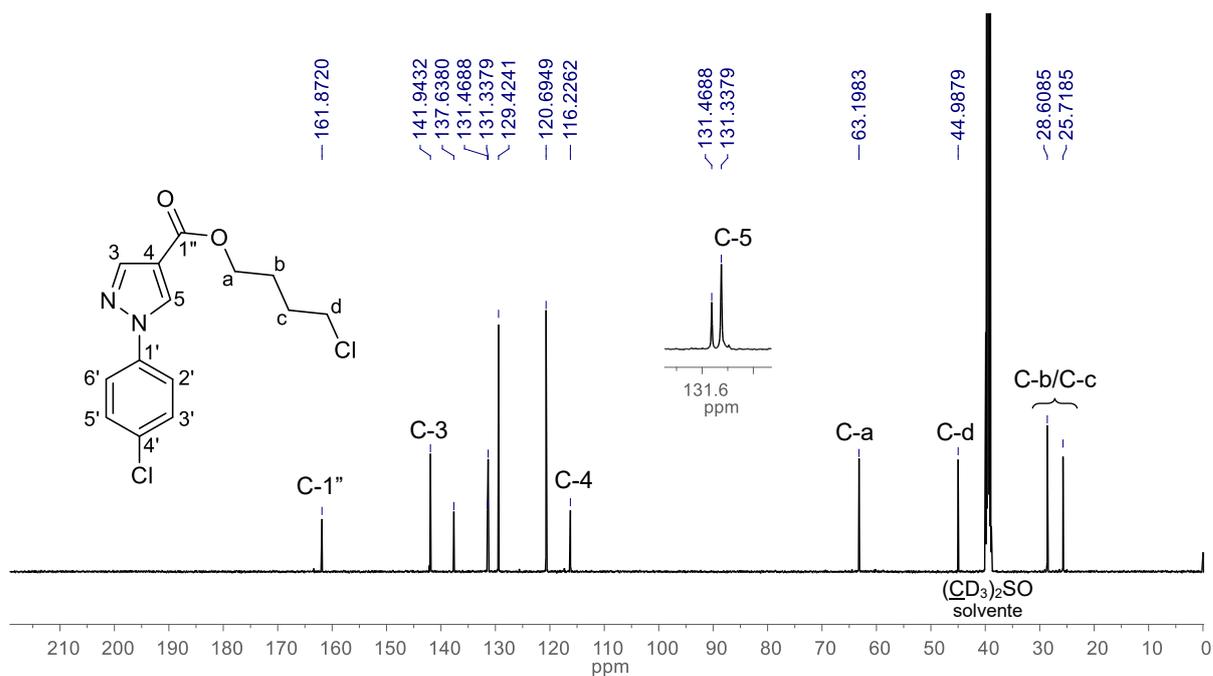
Espectro 180. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14b**.**Espectro 181.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14b**.

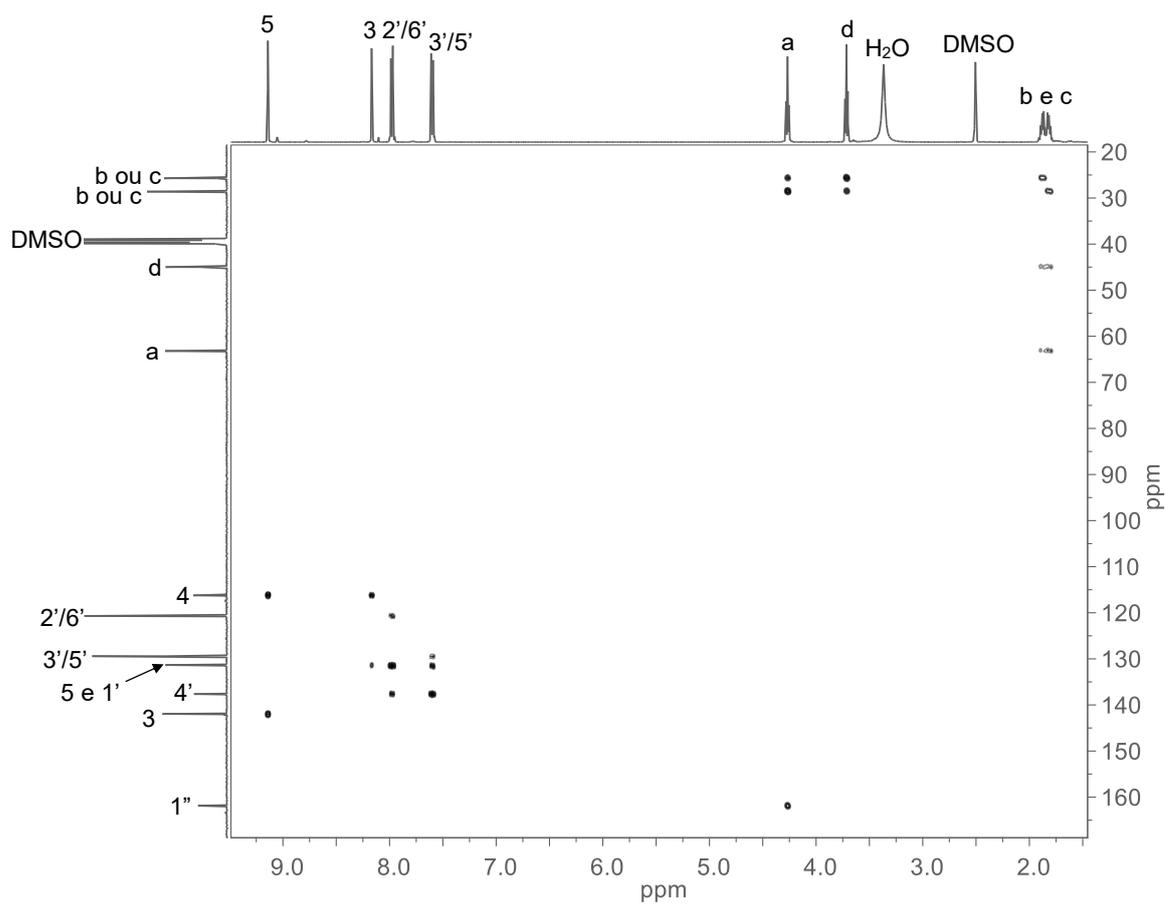
Espectro 182. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14c**.**Espectro 183.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14c**.

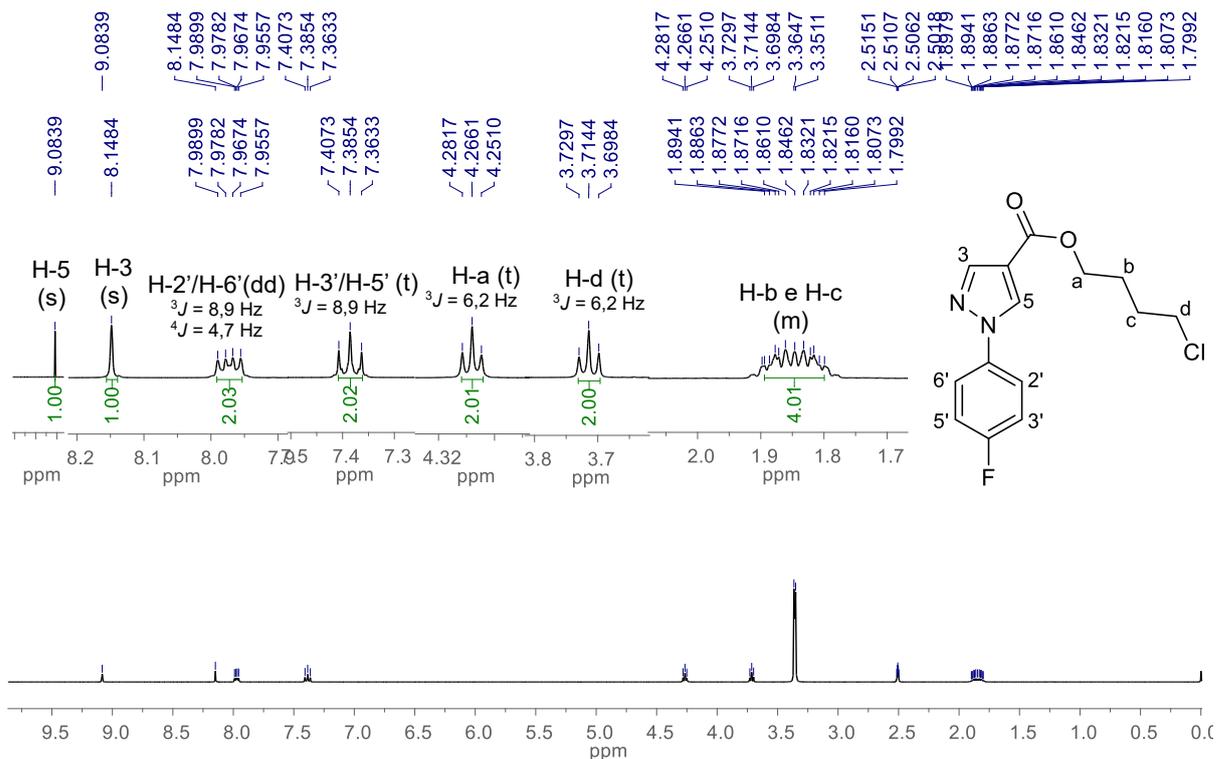
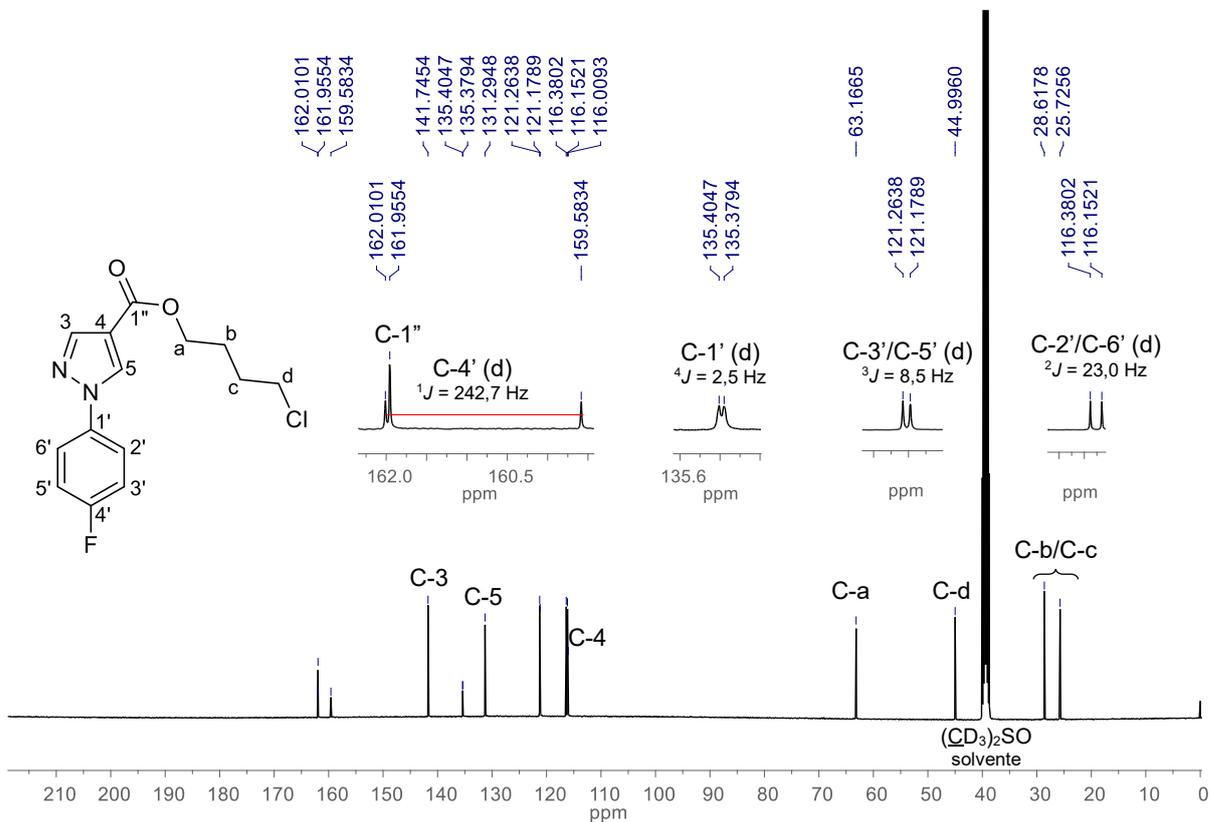
Espectro 186. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14e**.**Espectro 187.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14e**.

Espectro 188. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14f**.**Espectro 189.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14f**.

Espectro 190. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14g**.**Espectro 191.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14g**.

Espectro 192. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **14h**.**Espectro 193.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do derivado **14h**.

Espectro 194. Espectro de correlação HMBC sem recortes do derivado **14h**.

Espectro 195. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14i**.**Espectro 196.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14i**.

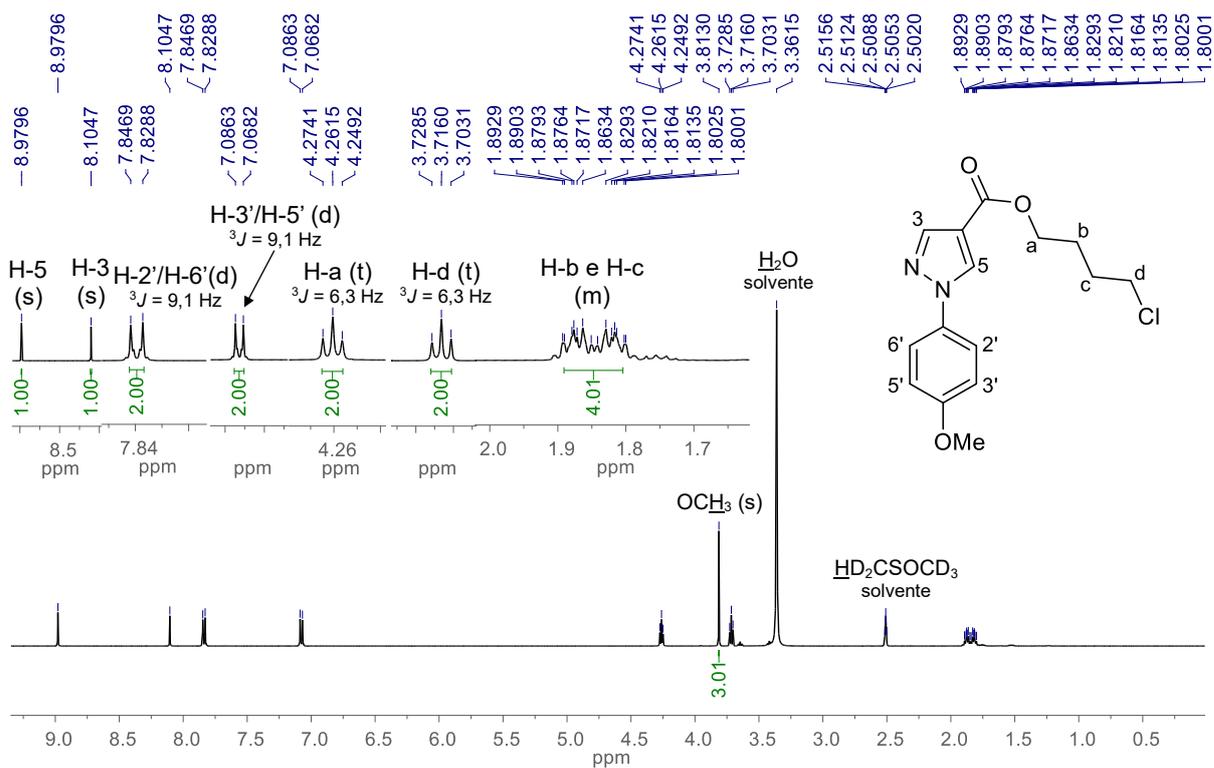
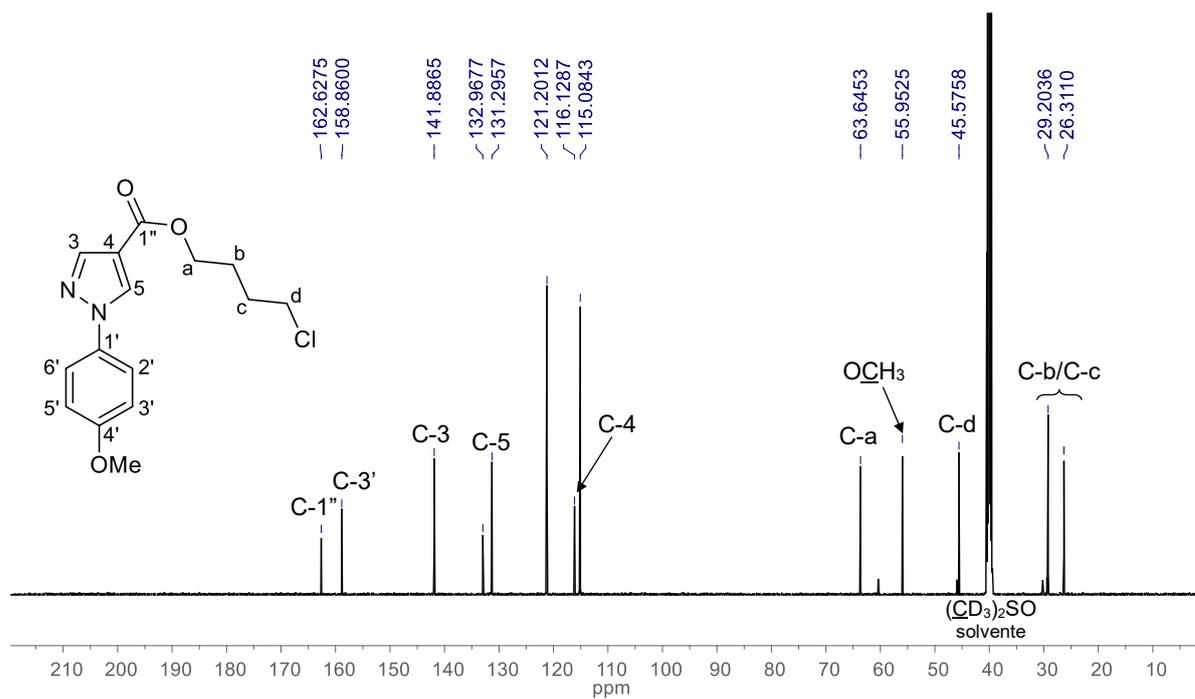
Espectro 197. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14j**.**Espectro 198.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **14j**.

Tabela 5. Dados das análises de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) dos derivados **14(a-j)**.

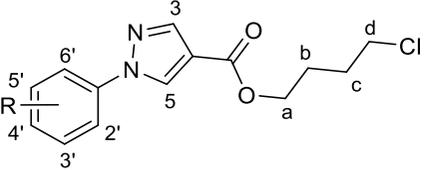
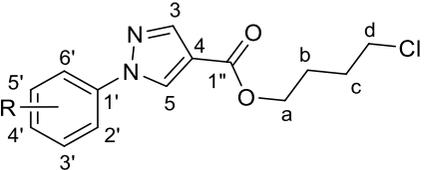
^1H										
	δ ppm (multiplicidade, J Hz, integração)									
	14a (R = H)	14b (R = 3,4-diCl)	14c (R = 3,5-diCl)	14d (R = 3-Br)	14e (R = 3-Cl)	14f (R = 3-F)	14g (R = 4-Br)	14h (R = 4-Cl)	14i (R = 4-F)	14j (R = 4-OMe)
a	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,27 (t, 6,2, 2H)	4,26 (t, 6,3, 2H)
b	1,81-1,90 (m, 4H)	1,80-1,90 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)	1,82-1,89 (m, 4H)	1,80-1,90 (m, 4H)	1,81-1,89 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)	1,81-1,89 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)
c	1,81-1,90 (m, 4H)	1,80-1,90 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)	1,82-1,89 (m, 4H)	1,80-1,90 (m, 4H)	1,81-1,89 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)	1,81-1,89 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)	1,80-1,89 (m, 4H)
d	3,72 (t, 6,2, 2H)	3,72 (t, 6,2, 2H)	3,71 (t, 6,2, 2H)	3,72 (t, 6,2, 2H)	3,72 (t, 6,2, 2H)	3,72 (t, 6,2, 2H)	3,71 (t, 6,2, 2H)	3,71 (t, 6,2, 2H)	3,71 (t, 6,2, 2H)	3,72 (t, 6,3, 2H)
3	8,15 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,17 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,15 (s, 1H)	8,10 (s, 1H)
5	9,10 (s, 1H)	9,23 (s, 1H)	9,26 (s, 1H)	9,20 (s, 1H)	9,20 (s, 1H)	9,18 (s, 1H)	9,14(s, 1H)	9,14 (s, 1H)	9,08 (s, 1H)	8,98 (s, 1H)
2'	7,94 (t, 7,7, 2H)	8,28 (d, 2,6, 1H)	8,07 (d, 1,8, 2H)	8,20 (t, 1,9, 1H)	8,07 (t, 1,6, 1H)	7,81-7,88 (m, 2H) ou 7,55-7,61 (m, 1H)	7,92 (d, 8,9, 2H)	7,98 (d, 8,9, 2H)	7,97 (dd, 8,9; 4,7, 2H)	7,84 (d, 9,1, 2H)
3'	7,54 (t, 7,7, 2H)	-	-	-	-	-	7,73 (d, 8,9, 2H)	7,60 (d, 8,9, 2H)	7,39 (t, 8,9, 2H)	7,08 (d, 9,1, 2H)
4'	7,39 (t, 7,7, 1H)	-	7,63 (t, 1,8, 1H)	7,97-7,99 ou 7,56-7,60 (m, 1H)	7,94 (dd, 8,0; 1,6, 1H) ou 7,45 (dd, 8,0; 1,6, 1H)	7,81-7,88 (m, 2H) ou 7,55-7,61 (m, 1H)	-	-	-	-

Tabela 6. Dados das análises de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm) dos derivados **14(a-j)**.

^{13}C



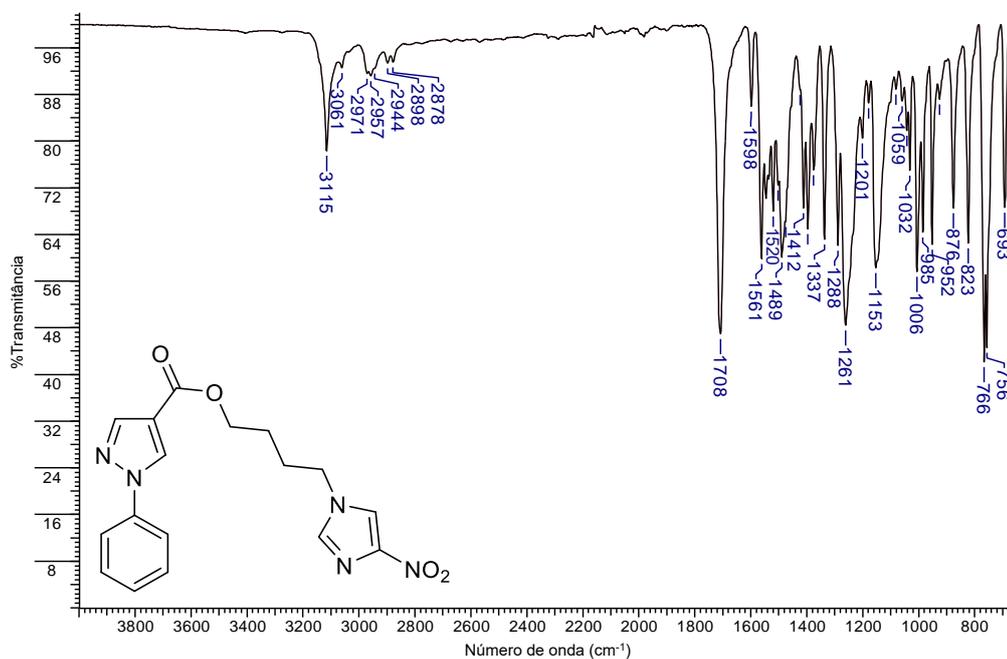
	14a (R = H)	14b (R = 3,4-diCl)	14c (R = 3,5-diCl)	14d (R = 3-Br)	14e (R = 3-Cl)	14f* (R = 3-F)	14g (R = 4-Br)	14h (R = 4-Cl)	14i** (R = 4-F)	14j (R = 4-OMe)
a	62,6	63,8	63,4	63,3	63,2	62,7	63,2	63,2	63,2	63,6
b	25,2 ou 28,1	26,3 ou 29,2	25,8 ou 28,7	25,8 ou 28,7	25,7 ou 28,6	25,2 ou 28,1	25,7 ou 28,6	25,7 ou 28,6	25,7 ou 28,6	26,3 ou 29,2
c	25,2 ou 28,1	26,3 ou 29,2	25,8 ou 28,7	25,8 ou 28,7	25,7 ou 28,6	25,2 ou 28,1	25,7 ou 28,6	25,7 ou 28,6	25,7 ou 28,6	26,3 ou 29,2
d	44,5	45,6	45,1	45,1	45,0	44,5	45,0	45,0	45,0	45,6
3	141,2	142,8	142,5	142,2	142,1	141,5	142,0	141,9	141,7	141,9
4	115,5	117,1	116,8	116,4	116,3	115,8	116,2	116,2	116,0	116,1
5	130,6	132,3	132,2	131,7	131,6	131,1	131,3	131,3	131,3	131,3
1' a 6'	118,5 a 138,3	119,6 a 139,0	117,7 a 140,6	118,0 a 140,1	117,6 a 139,9	105,9 a 161,9	119,8 a 138,0	120,7 a 137,6	116,3 a 160,8	115,1 a 158,9
1''	161,5	162,3	161,8	161,9	161,8	161,3	161,9	161,9	161,9	162,6
OCH_3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	55,9

* C-1' a C-6': 161,9 (d, $^1J = 242,5$ Hz); 139,7 (d, $^3J = 10,7$ Hz); 130,9 (d, $^3J = 9,3$ Hz); 114,4 (d, $^4J = 2,9$ Hz); 113,4 (d, $^2J = 21,2$ Hz); 105,9 (d, $^2J = 26,9$ Hz)

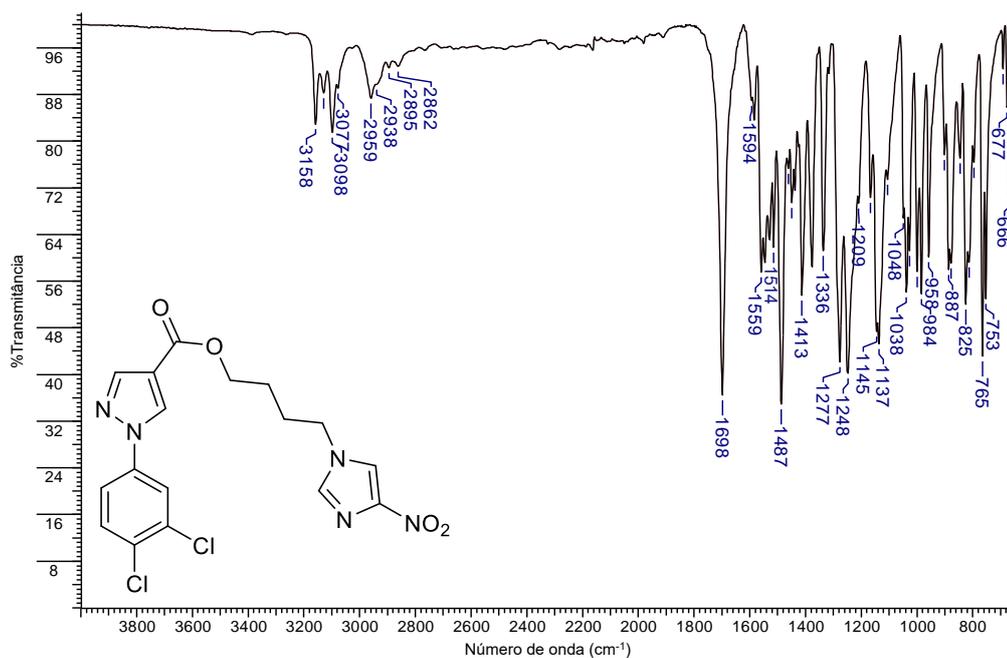
** C-1' a C-6': 160,8 (d, $^1J = 242,7$ Hz); 135,4 (d, $^4J = 2,5$ Hz); 121,2 (d, $^3J = 8,5$ Hz); 116,3 (d, $^2J = 23,0$ Hz)

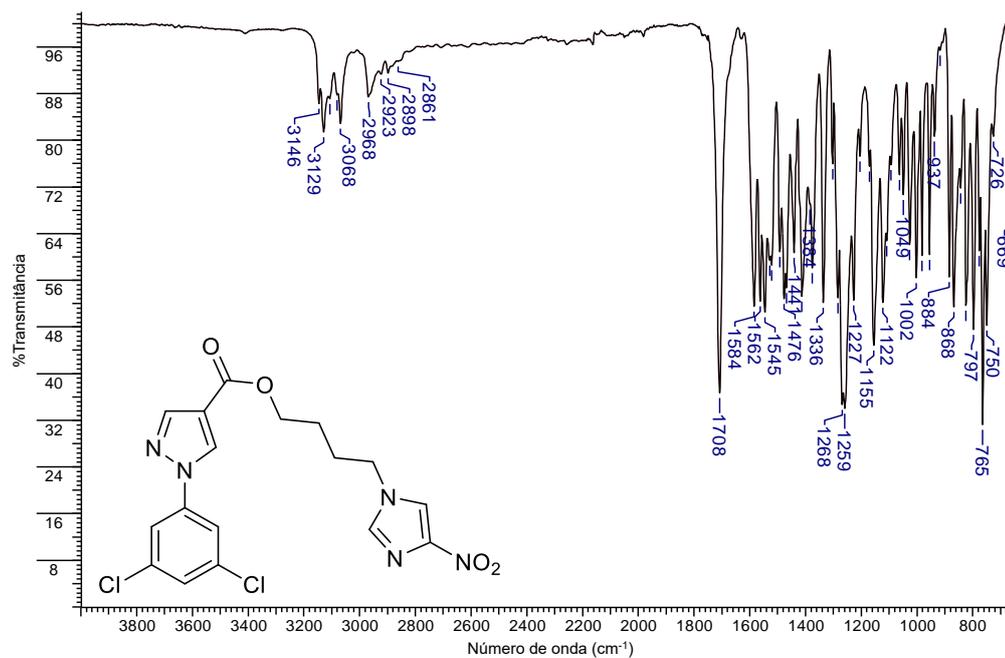
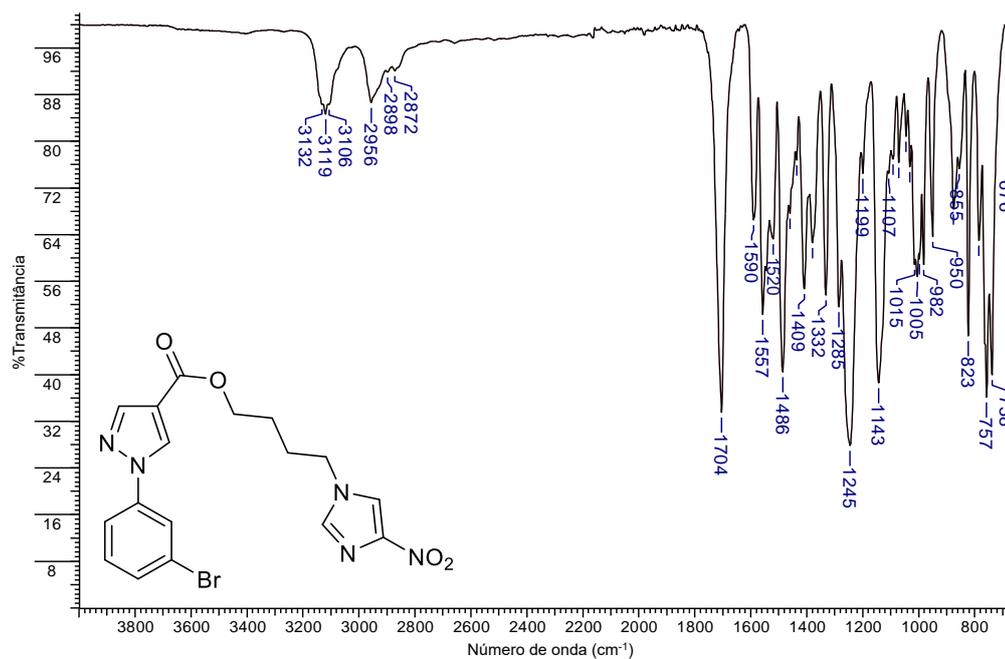
APÊNDICE Z - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 5(a-j)

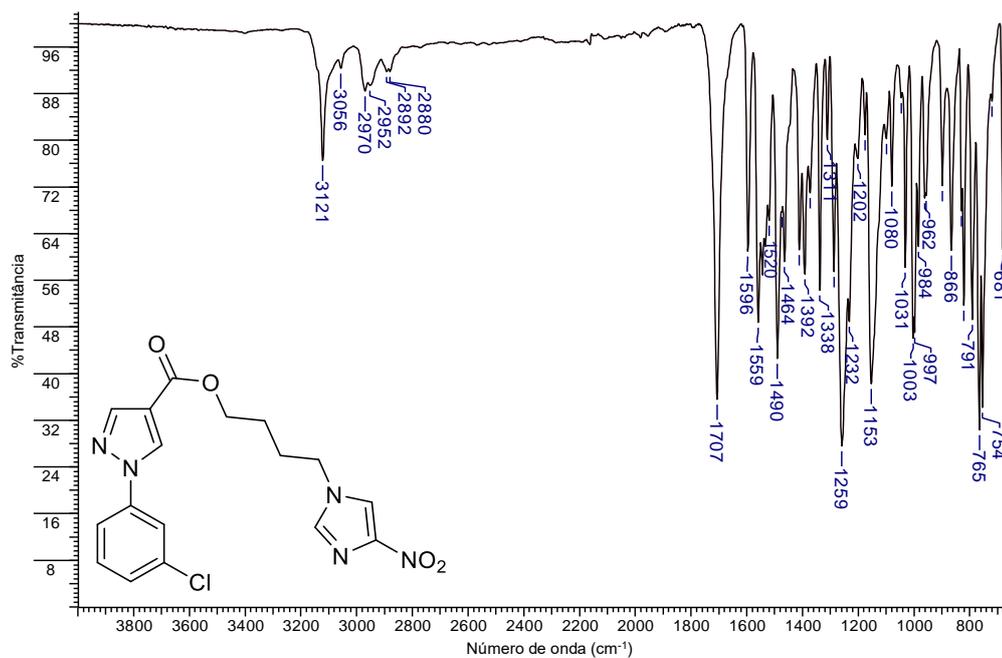
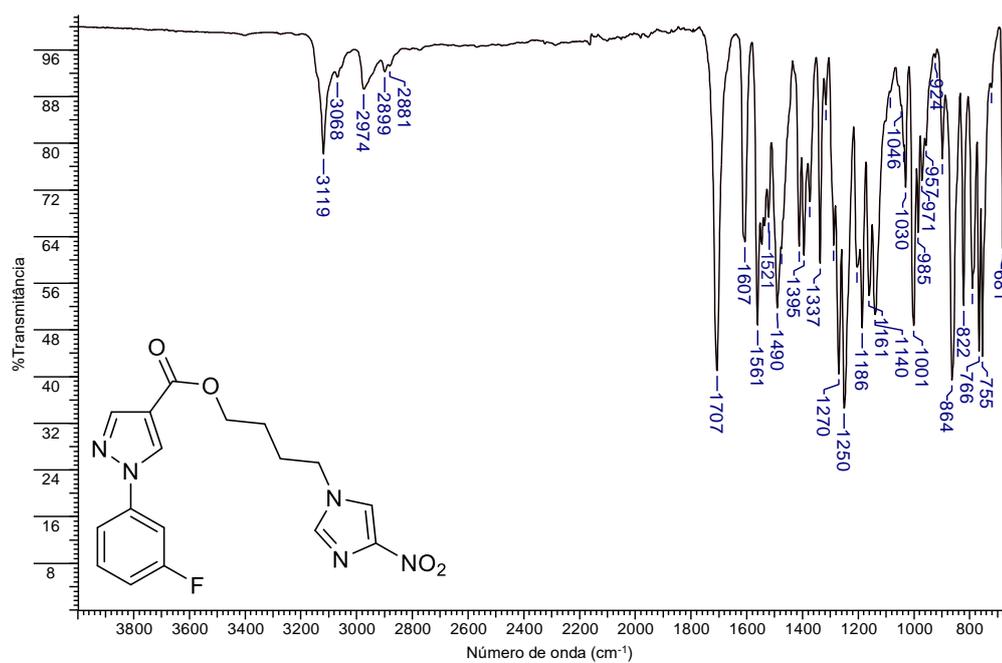
Espectro 199. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5a**.

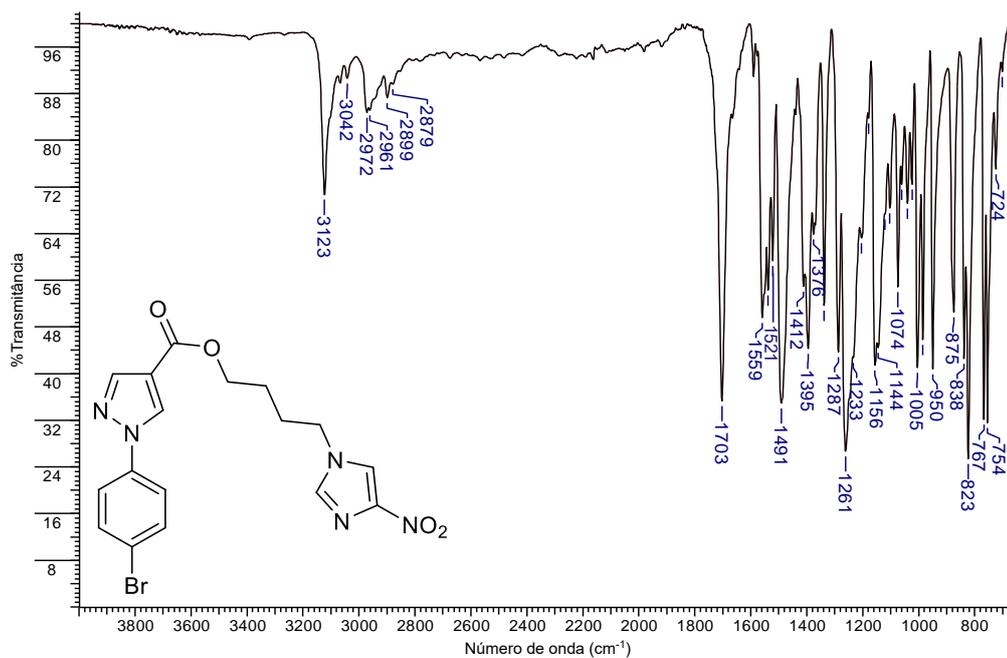
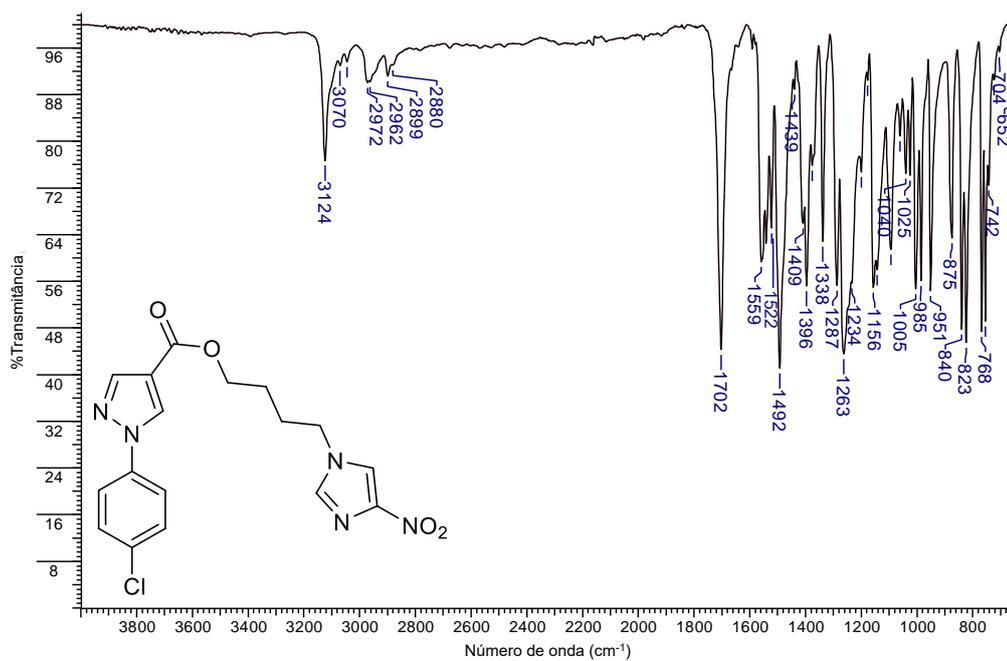


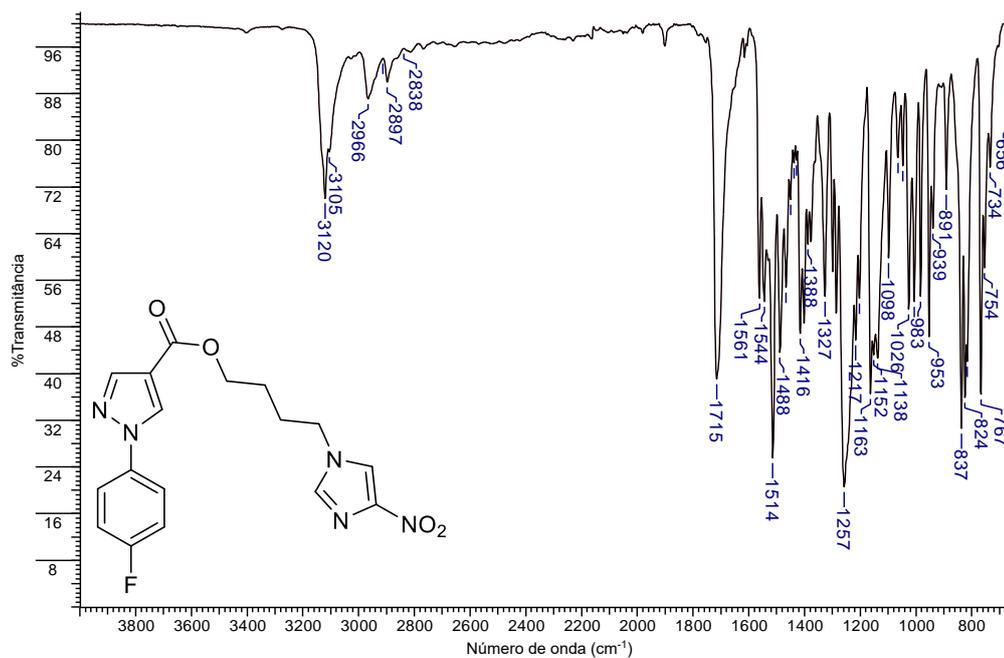
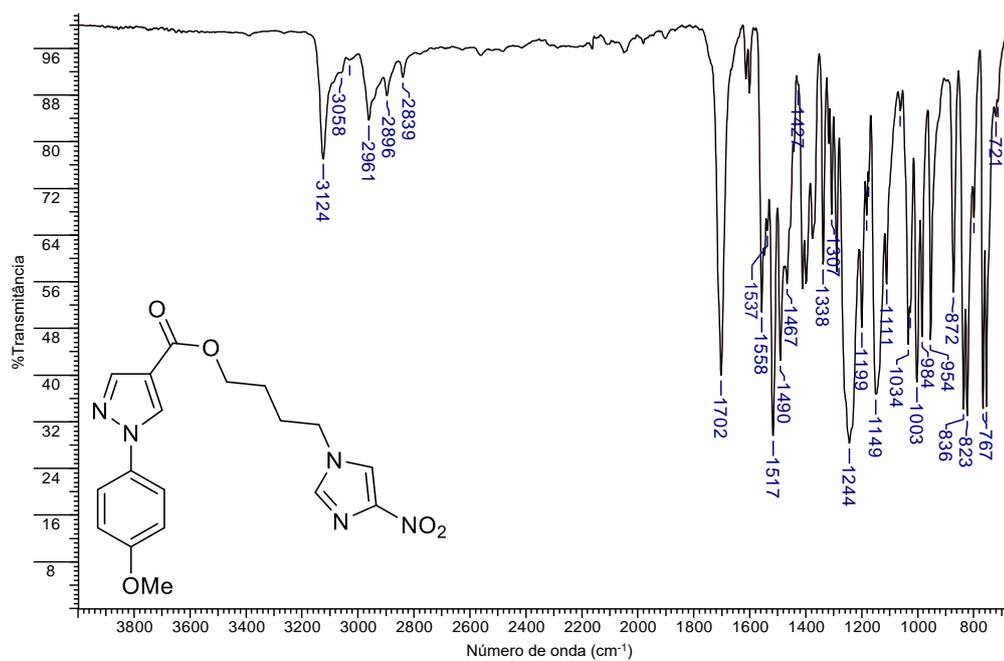
Espectro 200. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5b**.



Espectro 201. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5c**.**Espectro 202.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5d**.

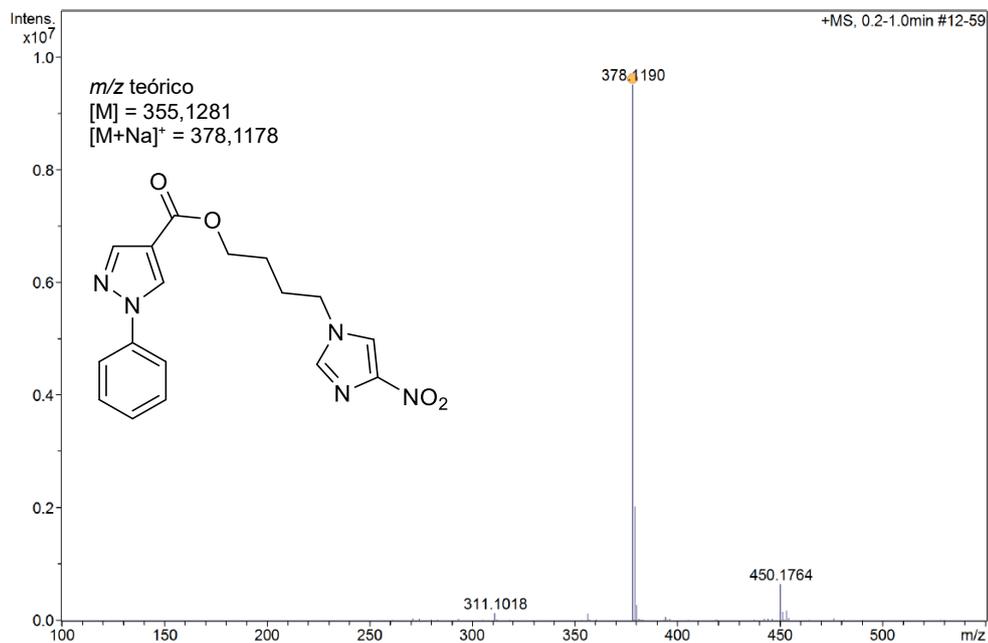
Espectro 203. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5e**.**Espectro 204.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5f**.

Espectro 205. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5g**.**Espectro 206.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5h**.

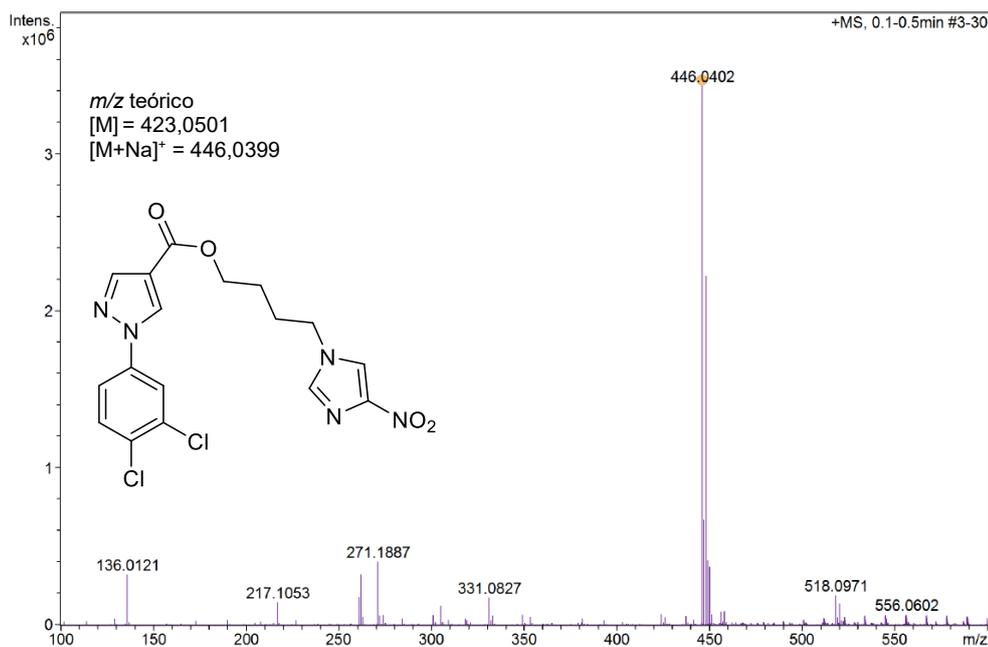
Espectro 207. Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5i**.**Espectro 208.** Espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **5j**.

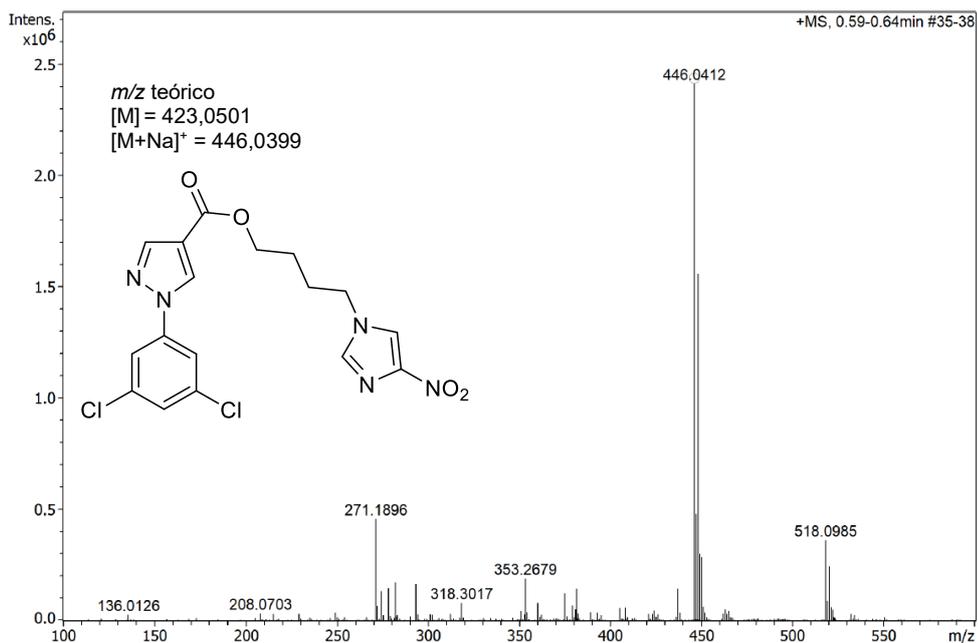
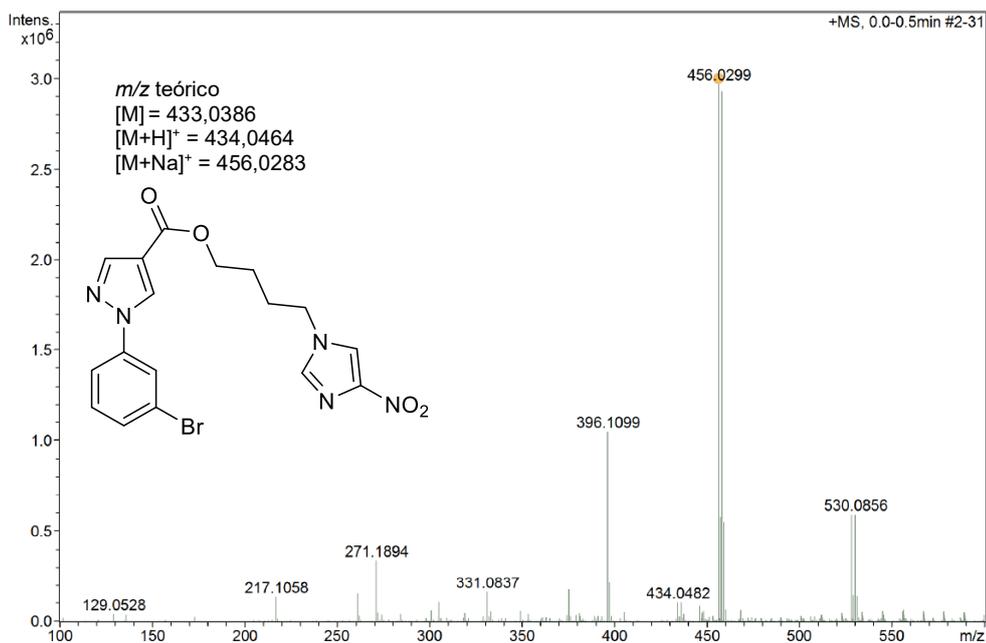
APÊNDICE AA - Espectros de massas de alta resolução dos derivados 5(a-j)

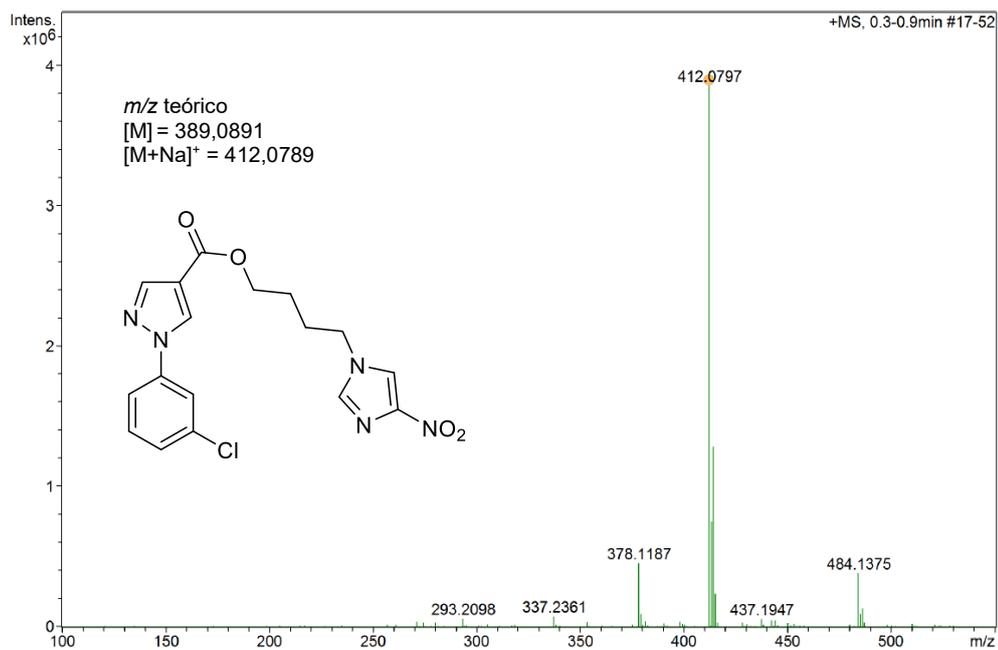
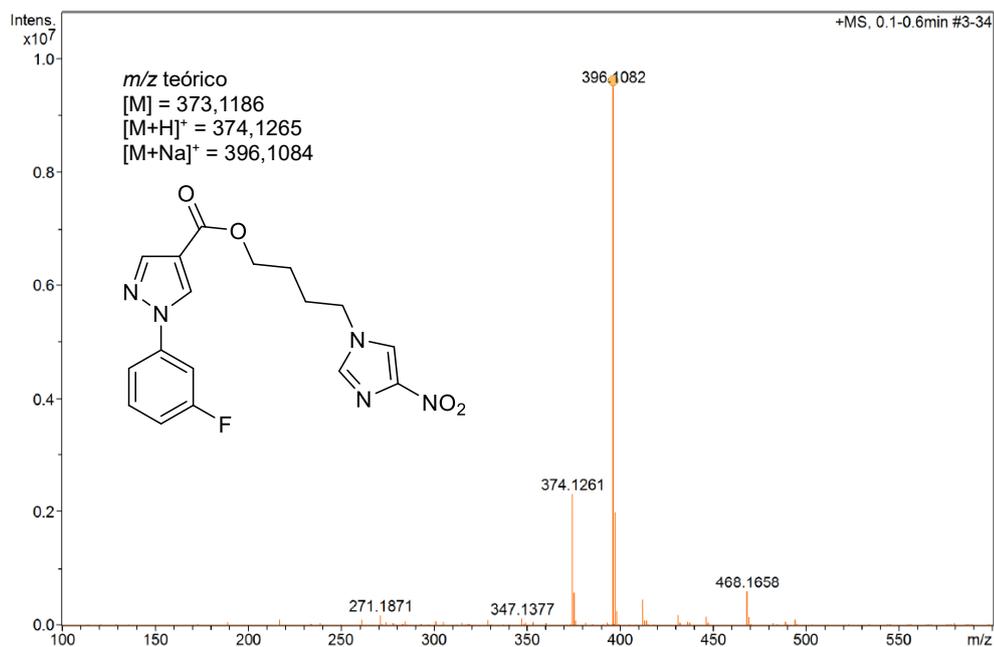
Espectro 209. Espectro de massas de alta resolução do derivado 5a.

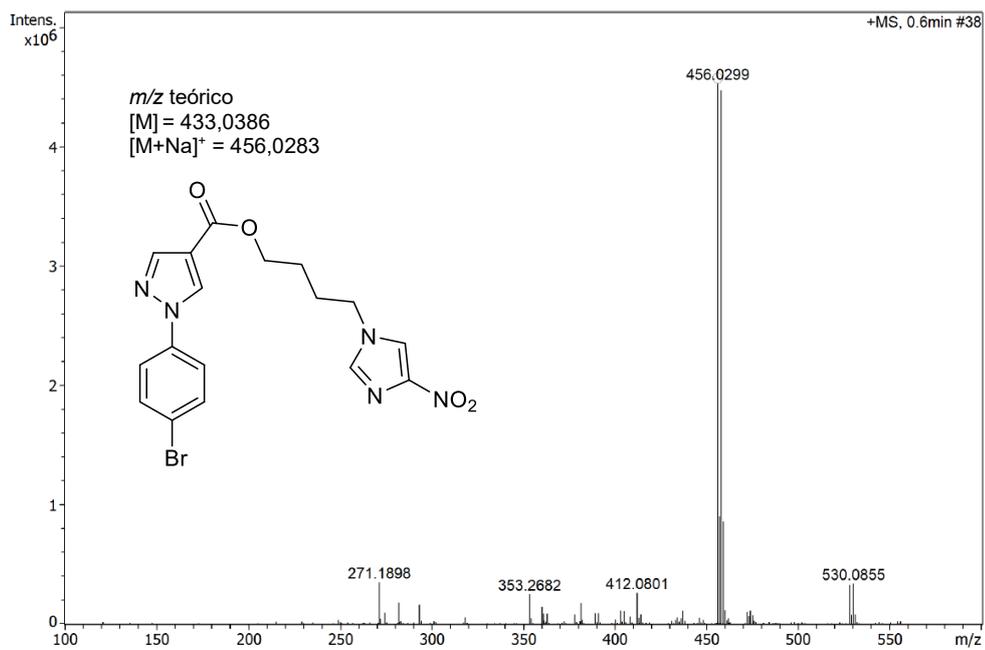
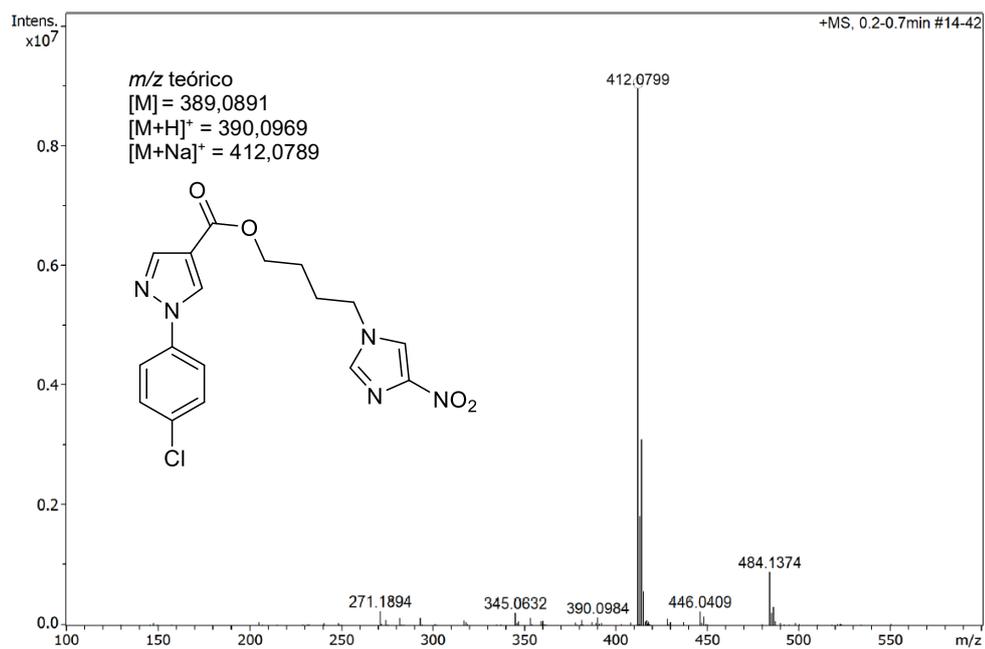


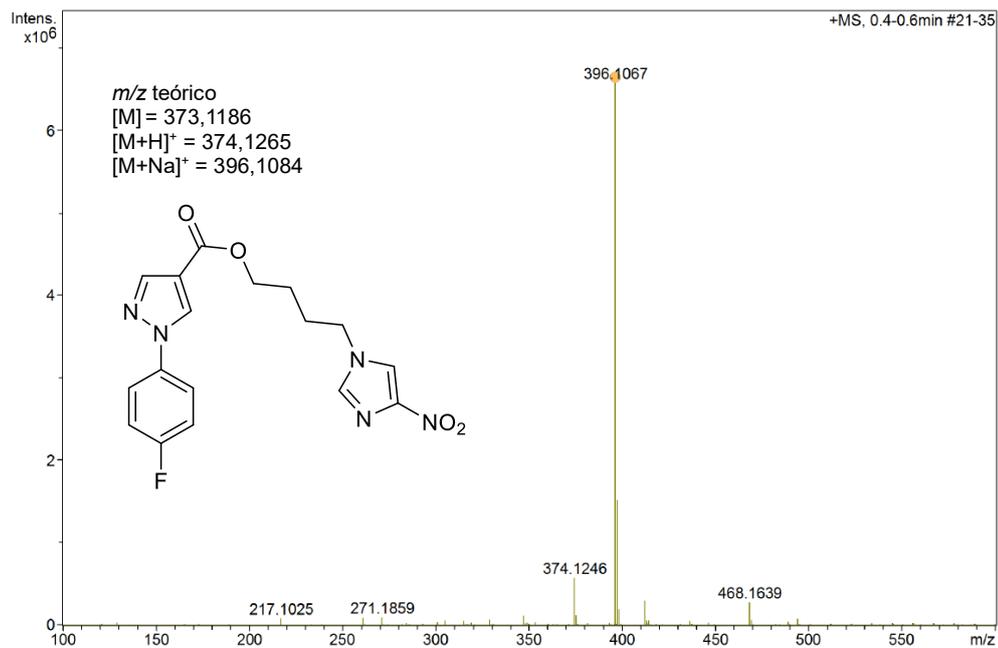
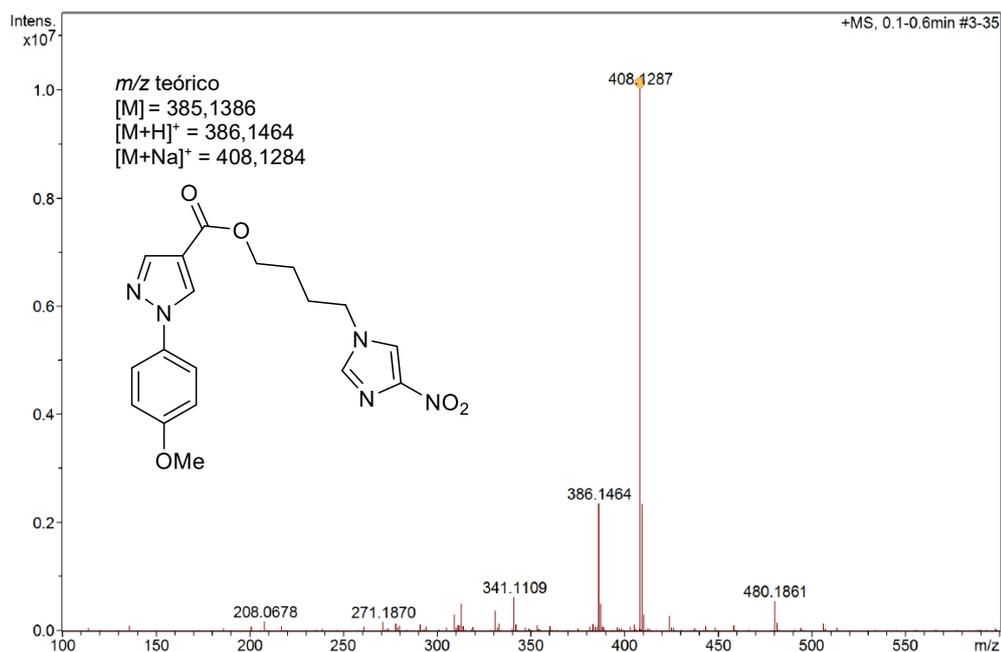
Espectro 210. Espectro de massas de alta resolução do derivado 5b.



Espectro 211. Espectro de massas de alta resolução do derivado **5c**.**Espectro 212.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **5d**.

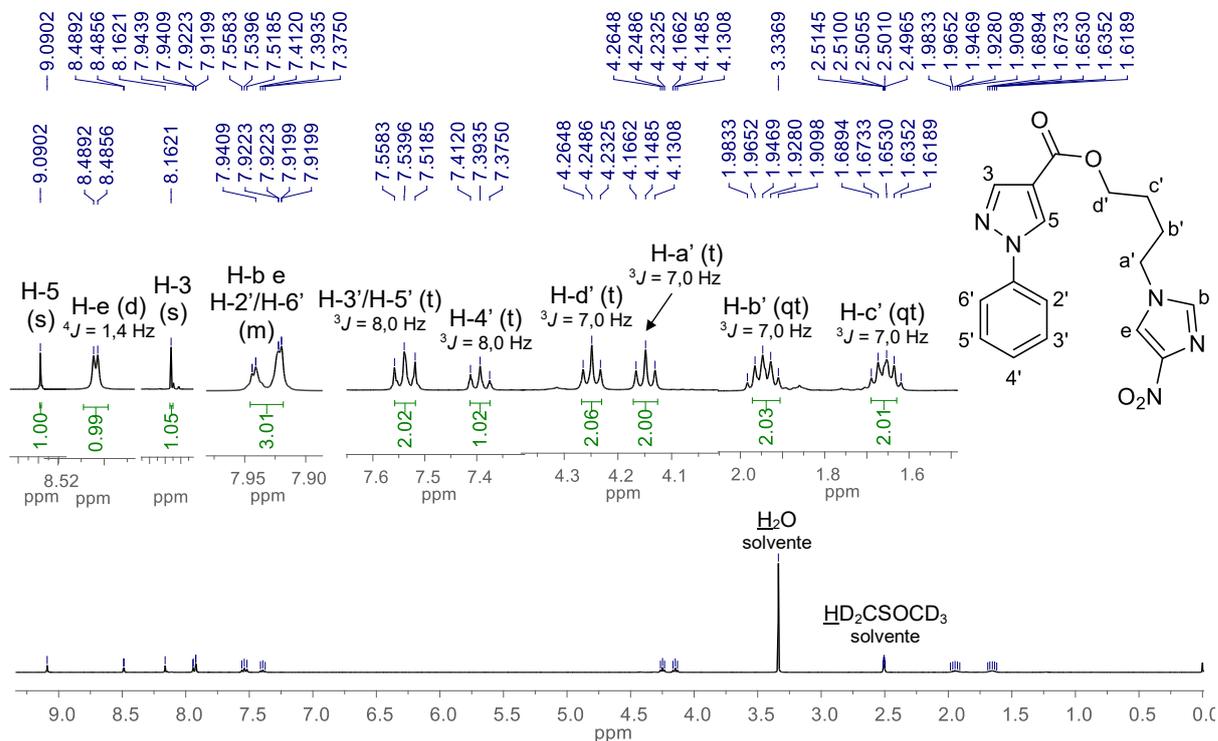
Espectro 213. Espectro de massas de alta resolução do derivado **5e**.**Espectro 214.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **5f**.

Espectro 215. Espectro de massas de alta resolução do derivado **5g**.**Espectro 216.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **5h**.

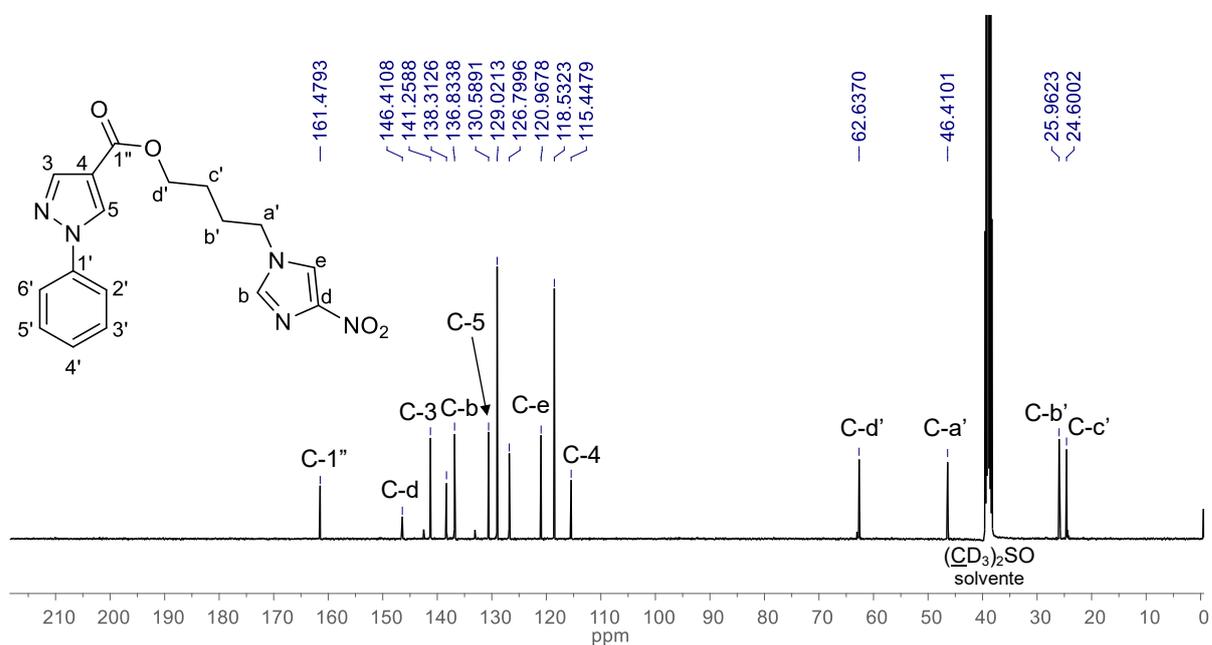
Espectro 217. Espectro de massas de alta resolução do derivado **5i**.**Espectro 218.** Espectro de massas de alta resolução do derivado **5j**.

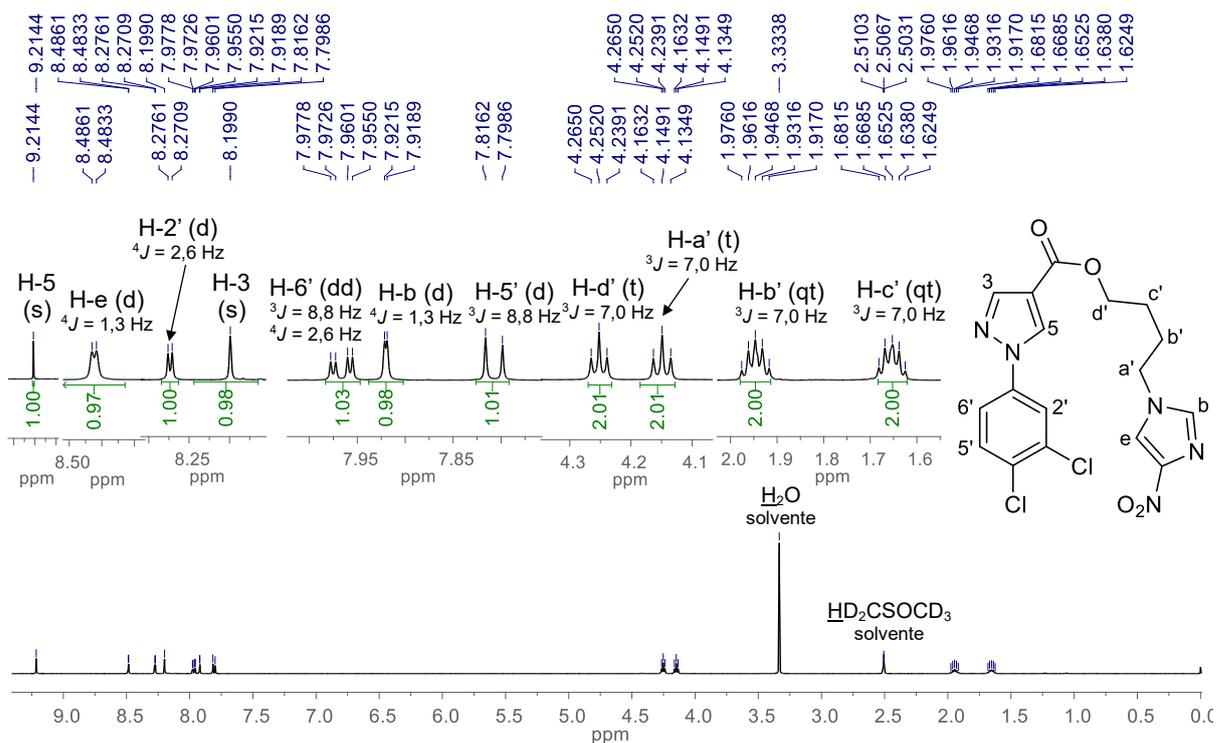
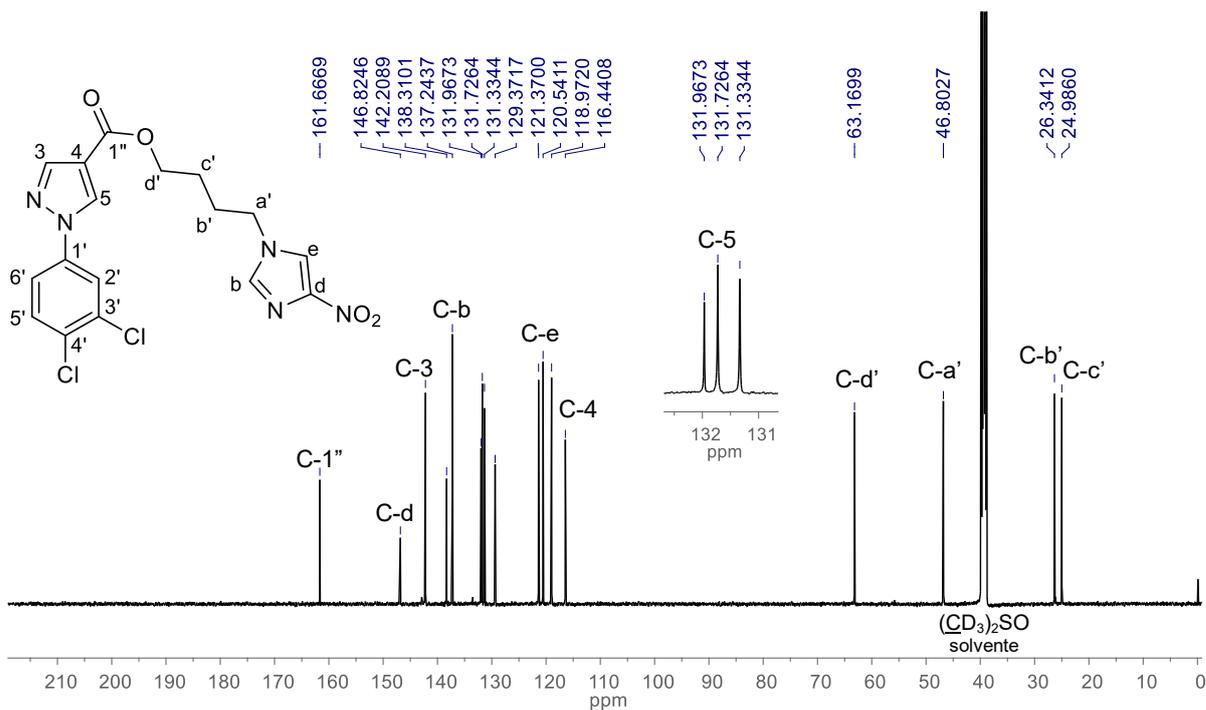
APÊNDICE BB - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 5(a-j)

Espectro 219. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5a**.

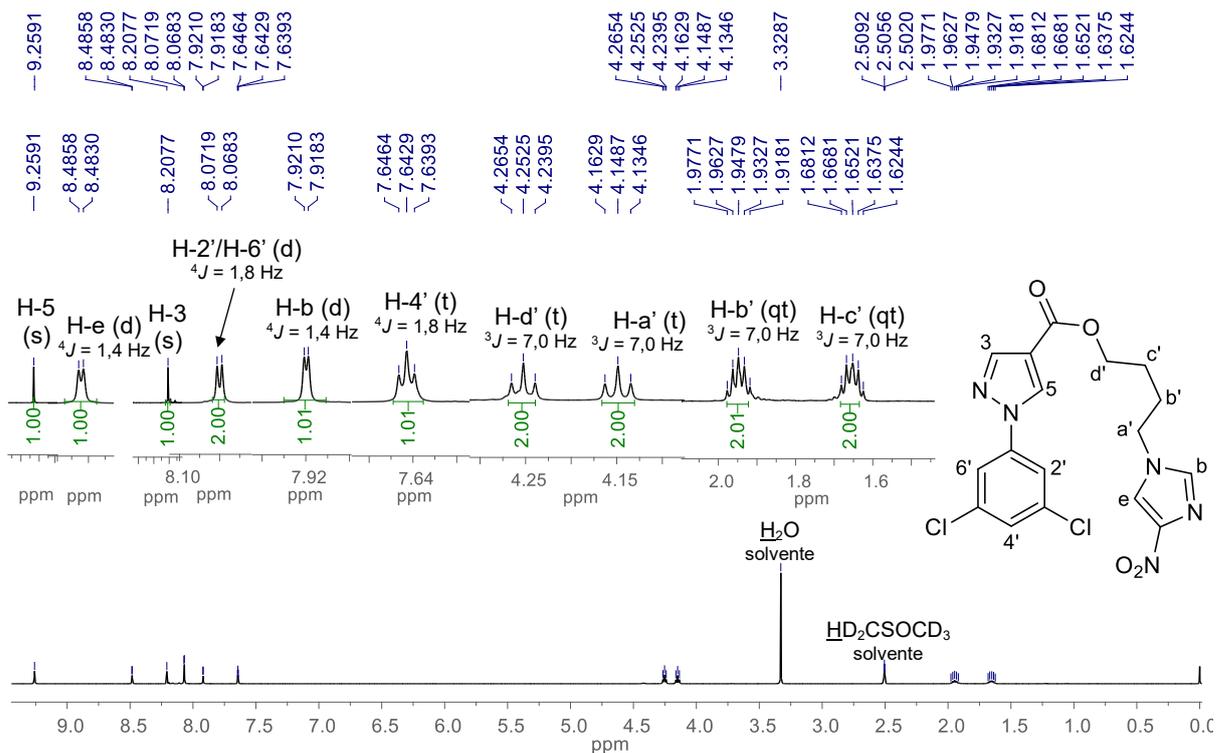


Espectro 220. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5a**.

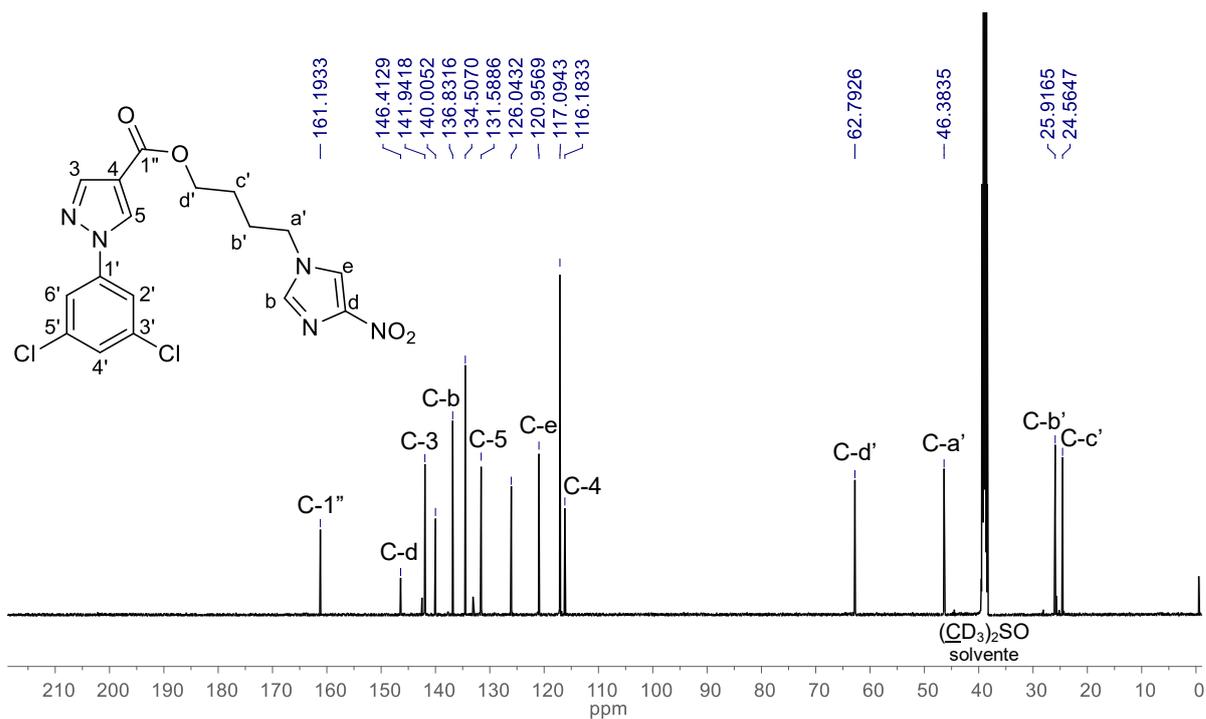


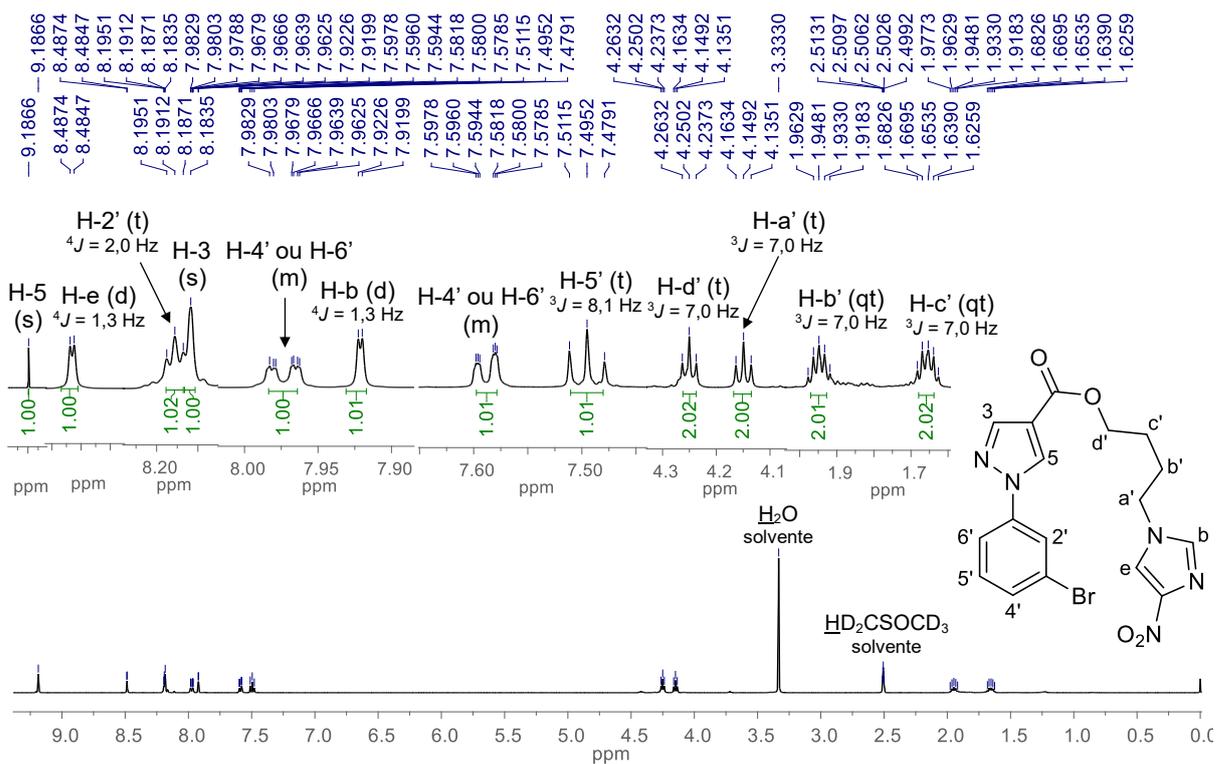
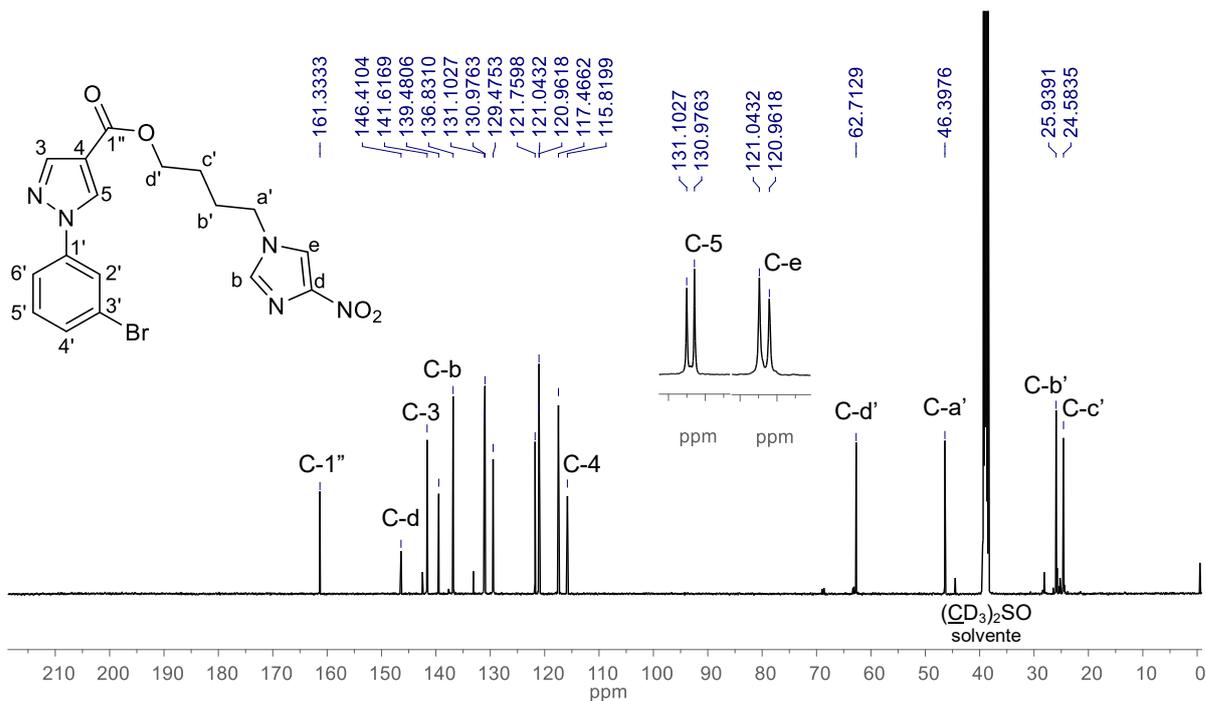
Espectro 221. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5b**.**Espectro 222.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5b**.

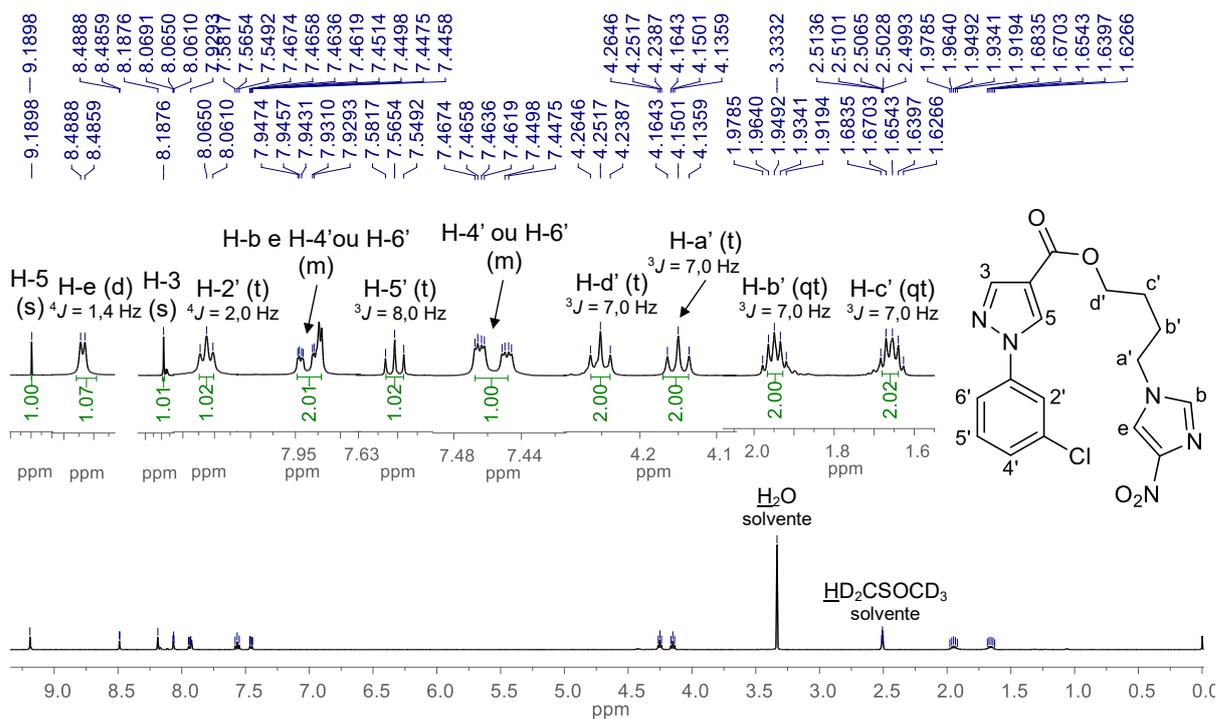
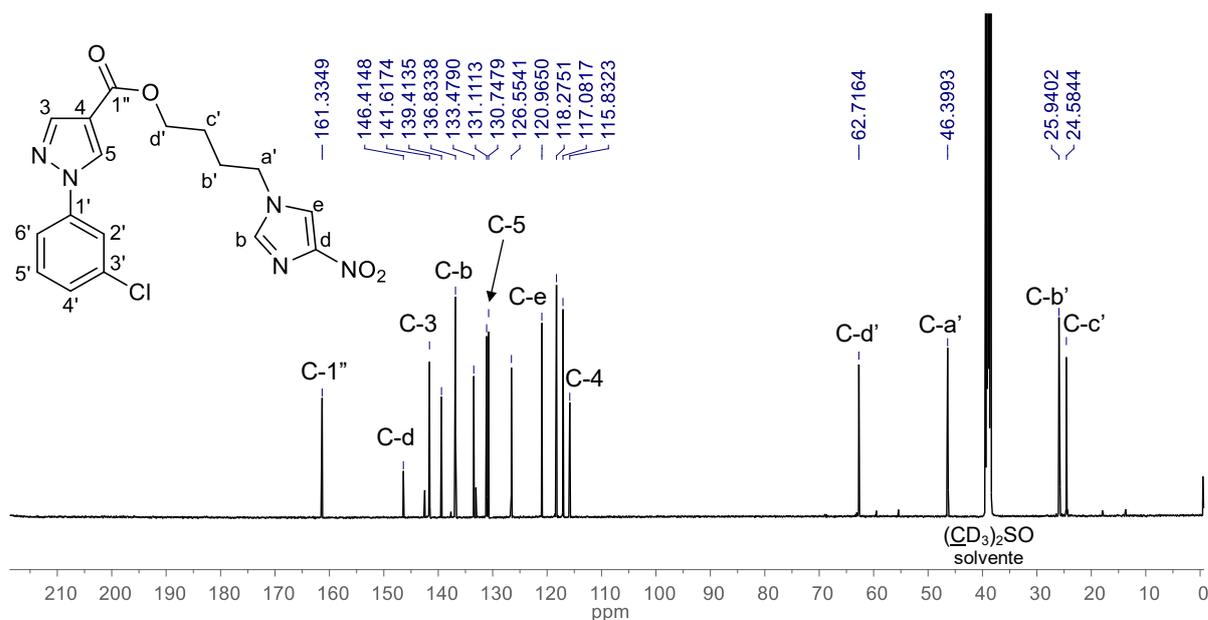
Espectro 223. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5c**.

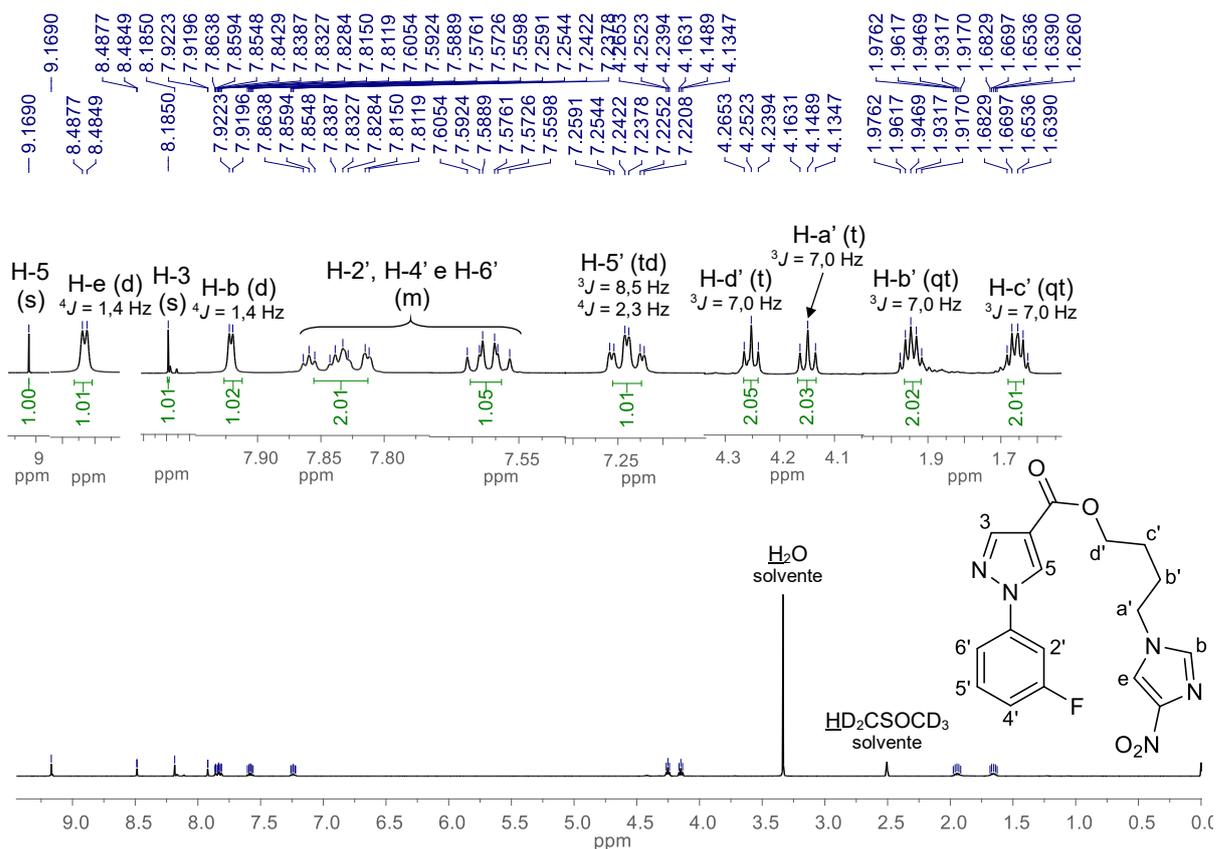
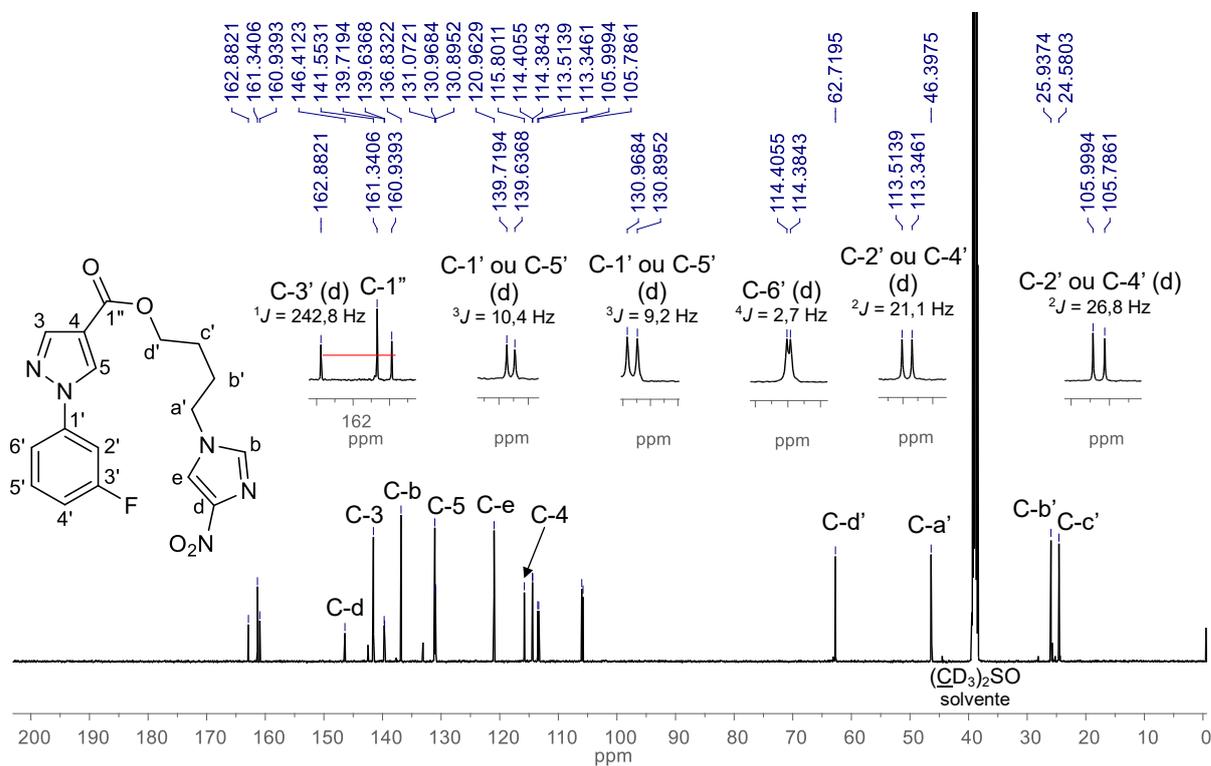


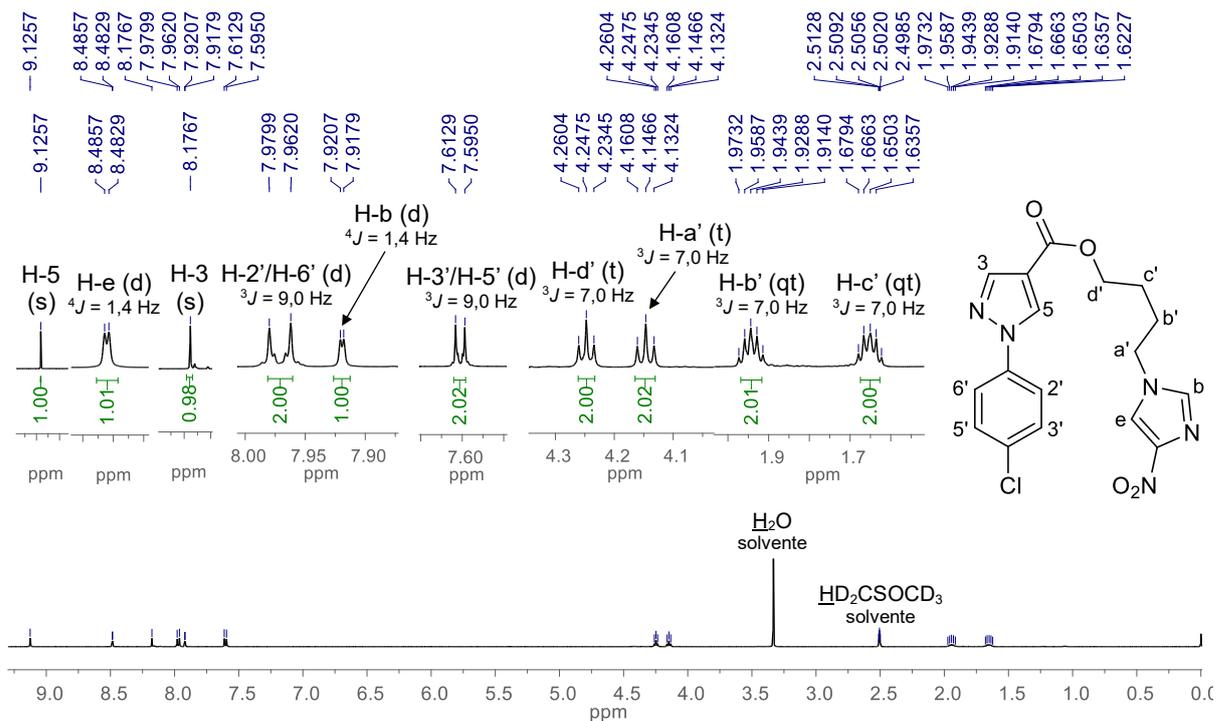
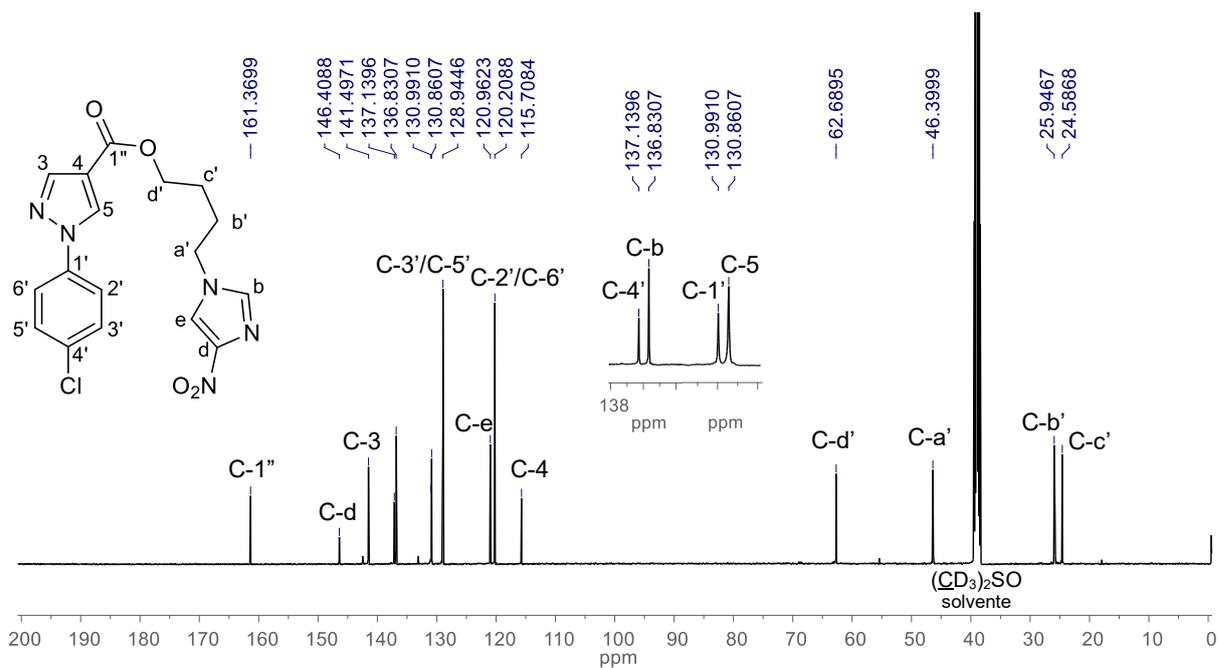
Espectro 224. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5c**.

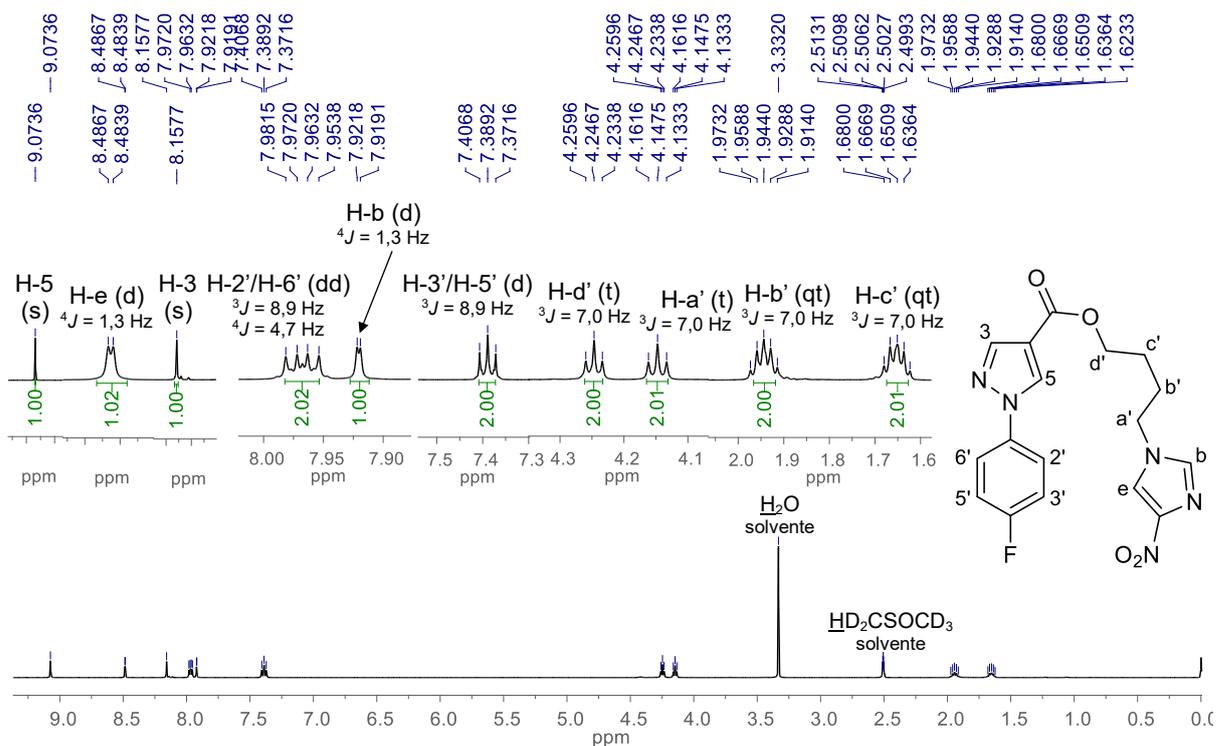
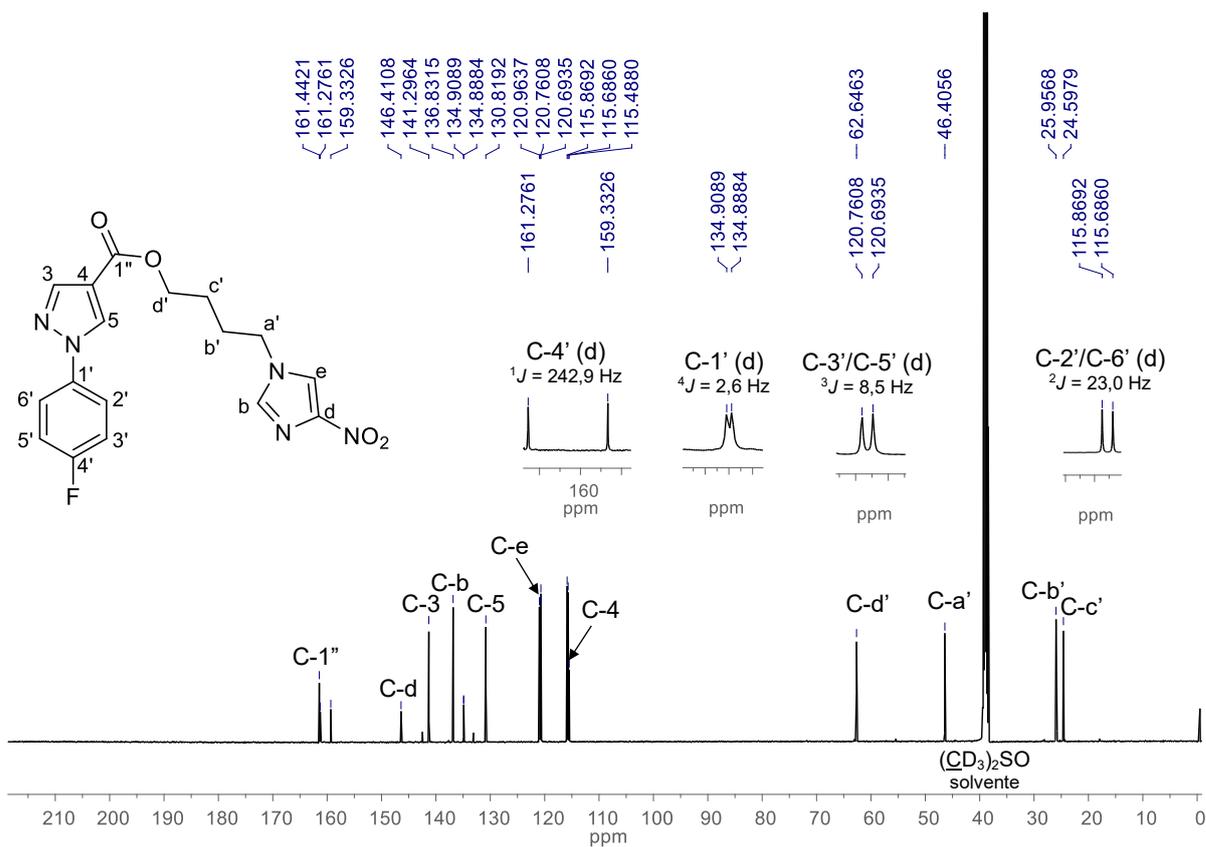


Espectro 225. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5d**.**Espectro 226.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5d**.

Espectro 227. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5e**.**Espectro 228.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5e**.

Espectro 229. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5f**.**Espectro 230.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5f**.

Espectro 233. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5h**.**Espectro 234.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5h**.

Espectro 235. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5i**.**Espectro 236.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5i**.

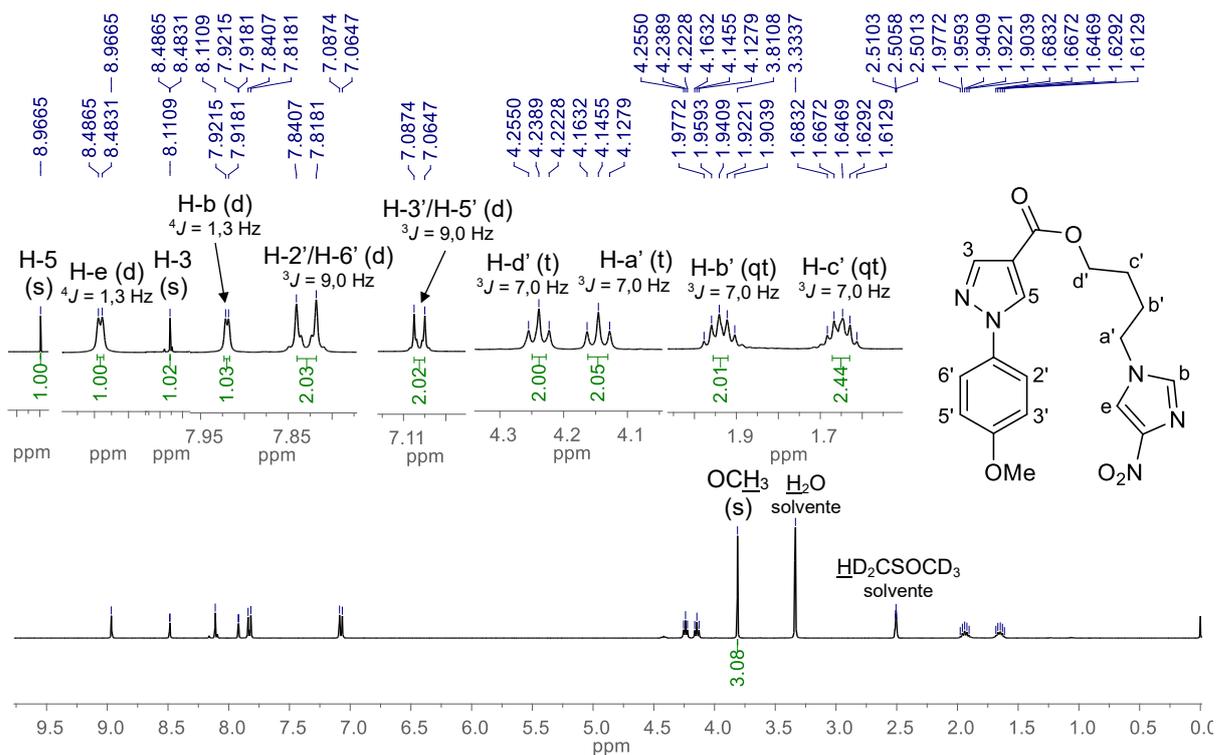
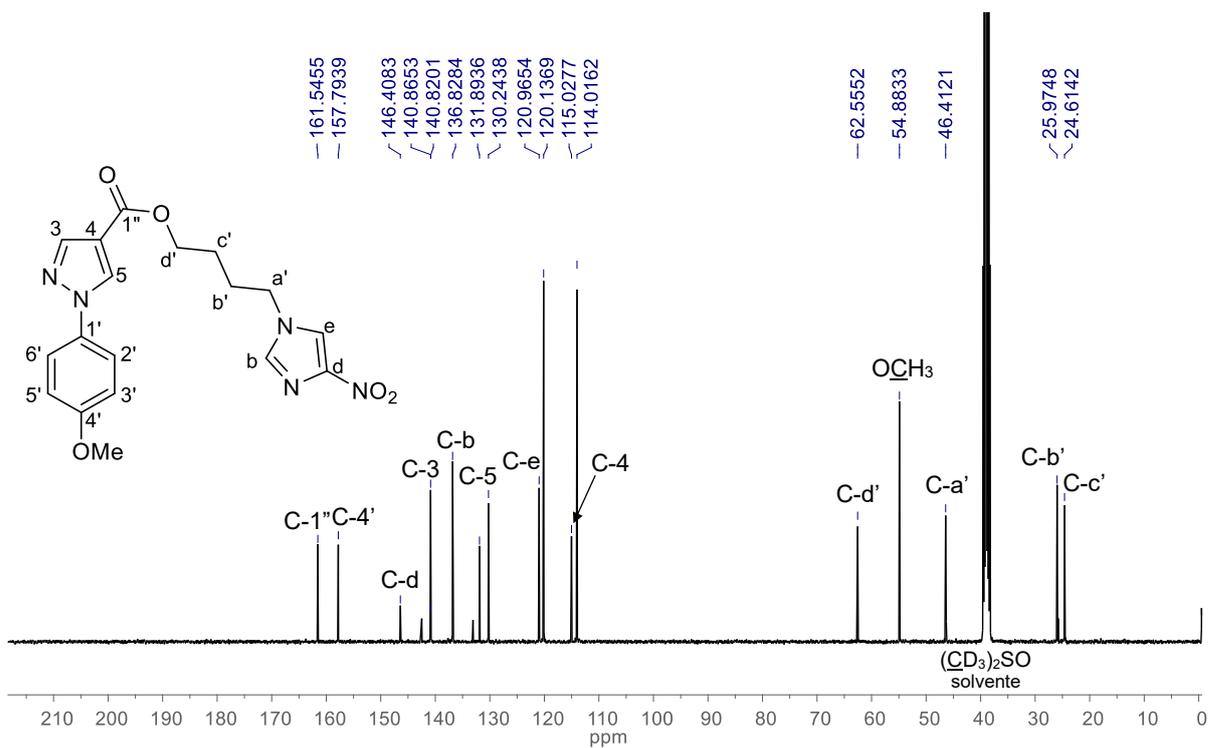
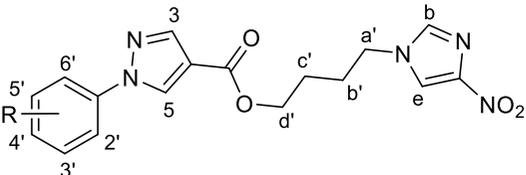
Espectro 237. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5j**.**Espectro 238.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **5j**.

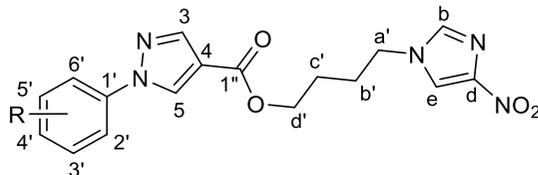
Tabela 7. Dados das análises de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) dos derivados **5(a-j)**.


The chemical structure shows a central molecule with a benzimidazole ring system. The benzene ring is substituted with an R group at the 5' position and has protons labeled 2', 3', 4', 5', and 6'. The imidazole ring has protons labeled 3 and 5. A carbonyl group is attached to the 5-position of the imidazole ring, with an oxygen atom labeled d'. This oxygen is part of an ester linkage to a propyl chain with protons labeled c', b', and a'. The propyl chain is attached to another imidazole ring, which has protons labeled b and e, and a nitro group (NO₂) at the 2-position.

^1H	δ ppm (multiplicidade, <i>J</i> Hz, integração)									
	5a (R = H)	5b (R = 3,4-diCl)	5c (R = 3,5-diCl)	5d (R = 3-Br)	5e (R = 3-Cl)	5f (R = 3-F)	5g (R = 4-Br)	5h (R = 4-Cl)	5i (R = 4-F)	5j (R = 4-OMe)
a'	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)	4,15 (t, 7,0, 2H)
b'	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,95 (qt, 7,0, 2H)	1,94 (qt, 7,0, 2H)	1,94 (qt, 7,0, 2H)	1,94 (qt, 7,0, 2H)
c'	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)	1,65 (qt, 7,0, 2H)
d'	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)	4,25 (t, 7,0, 2H)
b	7,92-7,94 (m, 3H)	7,92 (d, 1,3, 1H)	7,92 (d, 1,4, 1H)	7,92 (d, 1,3, 1H)	7,93-7,95 (m, 2H)	7,92 (d, 1,4, 1H)	7,90-7,92 (m, 3H)	7,92 (d, 1,4, 1H)	7,92 (d, 1,3, 1H)	7,92 (d, 1,3, 1H)
e	8,49 (d, 1,4, 1H)	8,48 (d, 1,3, 1H)	8,48 (d, 1,4, 1H)	8,49 (d, 1,3, 1H)	8,49 (d, 1,4, 1H)	8,49 (d, 1,4, 1H)	8,48 (d, 1,4, 1H)	8,48 (d, 1,4, 1H)	8,49 (d, 1,3, 1H)	8,48 (d, 1,3, 1H)
3	8,16 (s, 1H)	8,20 (s, 1H)	8,21 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	8,16 (s, 1H)	8,11 (s, 1H)
5	9,09 (s, 1H)	9,21 (s, 1H)	9,26 (s, 1H)	9,19 (s, 1H)	9,19 (s, 1H)	9,17 (s, 1H)	9,13 (s, 1H)	9,13 (s, 1H)	9,07 (s, 1H)	8,97 (s, 1H)
2'	7,92-7,94 (m, 3H)	8,27 (d, 2,6, 1H)	8,07 (d, 1,8, 2H)	8,19 (t, 2,0, 1H)	8,07 (t, 2,0, 1H)	7,81-7,86 (m, 2H) ou 7,56-7,60 (m, 1H)	7,90-7,92 (m, 3H)	7,97 (d, 9,0, 2H)	7,97 (dd, 8,9; 4,7, 2H)	7,83 (d, 9,0, 2H)

Tabela 8. Dados das análises de RMN de ^{13}C (100 ou 125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm) dos derivados **5(a-j)**.

^{13}C



	5a (R = H)	5b (R = 3,4-diCl)	5c (R = 3,5-diCl)	5d (R = 3-Br)	5e (R = 3-Cl)	5f* (R = 3-F)	5g (R = 4-Br)	5h (R = 4-Cl)	5i** (R = 4-F)	5j (R = 4-OMe)
a'	46,4	46,8	46,4	46,4	46,4	46,4	46,4	46,4	46,4	46,4
b'	26,0	26,3	25,9	25,9	25,9	25,9	25,9	25,9	26,0	26,0
c'	24,6	25,0	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6	24,6
d'	62,6	63,2	62,8	62,7	62,7	62,7	62,7	62,7	62,6	62,5
b	136,8	137,2	136,8	136,8	136,8	136,8	136,8	136,8	136,8	136,8
d	146,4	146,8	146,4	146,4	146,4	146,4	146,4	146,4	146,4	146,4
e	121,0	120,5	121,0	121,0	121,0	121,0	121,0	121,0	121,0	121,0
3	141,3	142,2	141,9	141,6	141,6	141,5	141,5	141,5	141,3	140,9
4	115,4	116,4	116,2	115,8	115,8	115,8	115,7	115,7	115,5	115,0
5	130,6	131,7	131,6	130,9	130,7	131,1	130,8	130,9	130,8	130,2
1' a 6'	118,5 a 138,3	119,0 a 138,3	117,1 a 140,0	117,5 a 139,5	117,1 a 139,4	105,8 a 161,9	119,3 a 137,5	120,2 a 137,1	115,8 a 161,3	114,0 a 157,8
1''	161,5	161,7	161,2	161,3	161,3	161,3	161,4	161,4	161,4	
<u>OCH</u> ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54,9

* C-1' a C-6': 161,9 (d, $^1J = 242,8$ Hz); 139,7 (d, $^3J = 10,4$ Hz); 130,9 (d, $^3J = 9,2$ Hz); 114,4 (d, $^4J = 2,7$ Hz); 113,4 (d, $^2J = 21,1$ Hz); 105,9 (d, $^2J = 26,8$ Hz)

** C-1' a C-6': 161,3 (d, $^1J = 242,9$ Hz); 134,9 (d, $^4J = 2,6$ Hz); 120,7 (d, $^3J = 8,5$ Hz); 115,8 (d, $^2J = 23,0$ Hz)

APÊNDICE CC - Propriedades físico-químicas de todos os produtos finais

Tabela 9. Dados das propriedades físico-químicas dos produtos finais.

	Derivado	MM (g.mol ⁻¹)	cLogP	HBA	HBD	tPSA (Å ²)
1a	n = 1	157,13	-1,288	5	1	83,87
1b	n = 2	171,16	-0,834	5	1	83,87
2a	R = H	261,24	0,640	6	0	89,94
2b	R = 4-Cl	275,26	0,984	6	0	89,94
2c	R = 4-Me	295,68	1,246	6	0	89,94
2d	R = 4-NO ₂	306,23	-0,281	8	0	135,76
3a	R = H	327,30	-0,191	8	0	107,76
3b	R = 3,4-diCl	396,19	1,021	8	0	107,76
3c	R = 3,5-diCl	396,19	1,021	8	0	107,76
3d	R = 3-Br	406,20	0,534	8	0	107,76
3e	R = 3-Cl	361,74	0,415	8	0	107,76
3f	R = 3-F	345,29	-0,090	8	0	107,76
3g	R = 4-Br	406,20	0,534	8	0	107,76
3h	R = 4-Cl	361,74	0,415	8	0	107,76
3i	R = 4-F	345,29	-0,090	8	0	107,76
3j	R = 4-OMe	357,32	-0,261	9	0	116,99
4a	R = H	341,33	0,263	8	0	107,76
4b	R = 3,4-diCl	410,22	1,475	8	0	107,76
4c	R = 3,5-diCl	410,22	1,475	8	0	107,76
4d	R = 3-Br	420,22	0,988	8	0	107,76
4e	R = 3-Cl	375,77	0,869	8	0	107,76
4f	R = 3-F	359,32	0,364	8	0	107,76
4g	R = 4-Br	420,22	0,988	8	0	107,76
4h	R = 4-Cl	375,77	0,869	8	0	107,76
4i	R = 4-F	359,32	0,364	8	0	107,76
4j	R = 4-OMe	371,35	0,193	9	0	116,99
5a	R = H	355,35	0,718	8	0	107,76
5b	R = 3,4-diCl	424,24	1,930	8	0	107,76
5c	R = 3,5-diCl	424,24	1,930	8	0	107,76
5d	R = 3-Br	434,25	1,443	8	0	107,76
5e	R = 3-Cl	389,80	1,324	8	0	107,76
5f	R = 3-F	373,34	0,818	8	0	107,76
5g	R = 4-Br	434,25	1,443	8	0	107,76
5h	R = 4-Cl	389,80	1,324	8	0	107,76
5i	R = 4-F	373,34	0,818	8	0	107,76
5j	R = 4-OMe	385,38	0,648	9	0	116,99
6a	R = H	217,18	0,554	5	0	80,71
6b	R = 4-Cl	251,63	1,160	5	0	80,71
6c	R = 4-Me	231,21	0,898	5	0	80,71
6d	R = 4-NO ₂	262,18	-0,367	7	0	126,53